



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS

Estudio de la reactividad de 1,3-oxazolidinas-*N*-sustituidas y oxazolidin-
2-tionas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en la obtención de β -hidroxi-
 α -amino ésteres

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q. I. JORGE ARTURO BOCARDO BAUTISTA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ

PROFESOR INVESTIGADOR DEL CENTRO DE QUÍMICA DEL INSTITUTO DE
CIENCIAS

PUEBLA, PUE.

DICIEMBRE 2014

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de química orgánica del centro de química del instituto de ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección del Dr. Joel Luis Terán Vázquez.

La realización de este trabajo se desarrolló con el apoyo económico recibido con la asignación de la beca CONACyT con número de registro 485232.

La emoción más hermosa y más profunda que podemos experimentar es la sensación de lo místico. Es el legado de toda ciencia verdadera. Aquel al que su emoción le es conocida, que ya no se pregunta ni está en estática reverencia, vale tanto como si estuviera muerto. Tener el conocimiento y el sentimiento de que lo que es impenetrable para nosotros realmente existe, que se manifiesta en la suprema sabiduría y en la más radiante belleza que nuestras torpes facultades sólo pueden comprender en sus formas más primitivas, está en el centro de toda verdadera religiosidad.

Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber.



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Alejandro Castro Corona, Dr. Jorge Juárez Posadas, Dr. Fernando Sartillo Piscil y Dr. José Jaime Vázquez Bravo, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada "*Estudio de la reactividad de 1,3-oxazolidinas-N-sustituidas y Oxazolidin-2-iones derivadas de (R)-(-)-2-fenilglicinol en la obtención de 6-hidroxi- α -amino ésteres*" que presenta el alumno Jorge Arturo Bocardo Bautista para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los cuatro días del mes de noviembre del año dos mil catorce.

ATENTAMENTE

Dr. Alejandro Castro Corona

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Dr. Jorge Juárez Posadas

Dr. José Jaime Vázquez Bravo

AGRADECIMIENTOS

Mi familia: Mi más sincero agradecimiento a ustedes, ya que representan una parte fundamental de mí mismo, como persona o individuo. Gracias por todo el apoyo que me han dado.

Dr. Joel Luis Terán Vázquez: Gracias por sus consejos, los conocimientos transmitidos, las herramientas de trabajo proporcionadas, la confianza, el apoyo, la paciencia y la consideración que ha tenido conmigo.

Dra. Laura Orea, Dr. Jorge Juárez, Dr. Dino Gnecco y al Dr. Ángel Mendoza: Les agradezco mucho los consejos y atenciones brindadas. Gracias por sus apreciables y cordiales muestras de apoyo.

Compañeros y amigos del posgrado (misma generación): Venus Aparicio (V), Jazmín Hilario (cici).

Compañeros y amigos del laboratorio: Les agradezco, sin distinciones, ni títulos.

Agradecimiento especial a los integrantes de la Comisión Revisora:

Dr. Fernando Sartillo Piscil (BUAP)

Dr. Jorge R. Juárez Posadas (ICUAP)

Dr. Alejandro Castro Corona (UAT-UPT)

Dr. José Jaime Vázquez Bravo (ITSA)

Gracias por su tiempo y dedicación en la revisión, corrección, y las observaciones realizadas a esta tesis.

Mi agradecimiento a las instituciones que hicieron posible la realización de esta tesis:

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

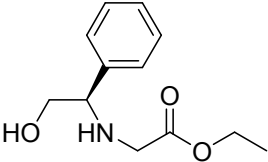
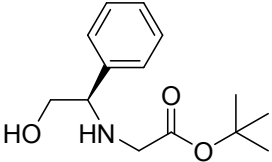
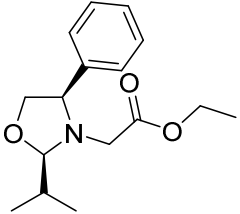
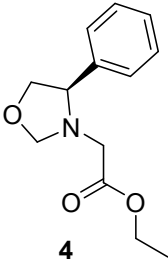
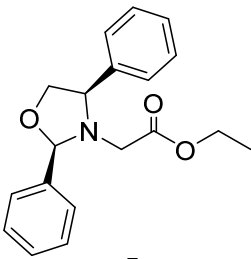
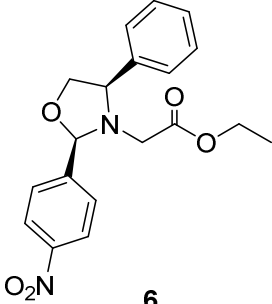
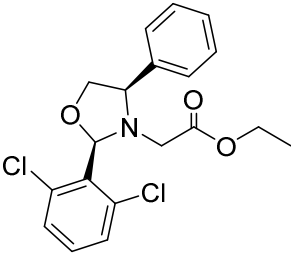
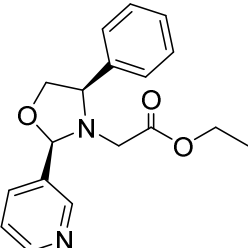
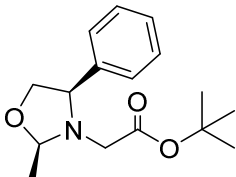
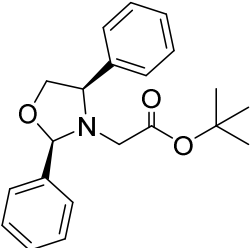
ÍNDICE

Índice de compuestos	iii
Abreviaturas	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES.....	4
II. I. Reacciones de aldolización directa bajo condiciones estequiométricas.	5
II. II. Síntesis de oxazolidinas quirales.....	8
II. III. Reactividad de oxazolidinas quirales.....	10
II. IV. Oxazolidin-2-tionas.	12
II. V. Aplicaciones de las oxazolidin-2-onas y oxazolidin-2-tionas.....	14
III. OBJETIVOS.....	16
III. I. Objetivo general	16
III. II. Objetivos Particulares	16
IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	18
IV. I. Obtención del aminoéster 1 derivado del (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicinol.	19
IV. II. Reactividad de las oxazolidinas derivadas del aminoéster 1 en reacciones de aldolización..	24
IV. III. Síntesis del aminoéster 2	38
IV. IV. Reactividad de las oxazolidinas derivadas del aminoéster 2 en reacciones de aldolización..	40
IV. V. Obtención de oxazolidin-2-tionas.....	42
IV. VI. Reactividad de las oxazolidin-2-tionas en reacciones de aldolización.	46
□ Reactividad de (<i>R</i>)-2-(4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)acetato de <i>tert</i> -butilo en reacciones de aldolización.....	46
IV. VII. Reactividad de las oxazolidina 5 , y la oxazolidin-2-tiona 31 , en reacciones de alquilación y alilación.	49
V. CONCLUSIONES	54
VI. PARTE EXPERIMENTAL	56
VI. I. Preparación de aminoésteres 1 , y 2	57
VI. II. Procedimiento representativo para la síntesis de oxazolidinas 3, 4, 5, 6, 7 y 8	58
VI. III. Procedimiento representativo para la preparación de oxazolidinas 9 , y 10	62
VI. IV. Procedimiento representativo para las reacciones de aldolización, productos 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18	63

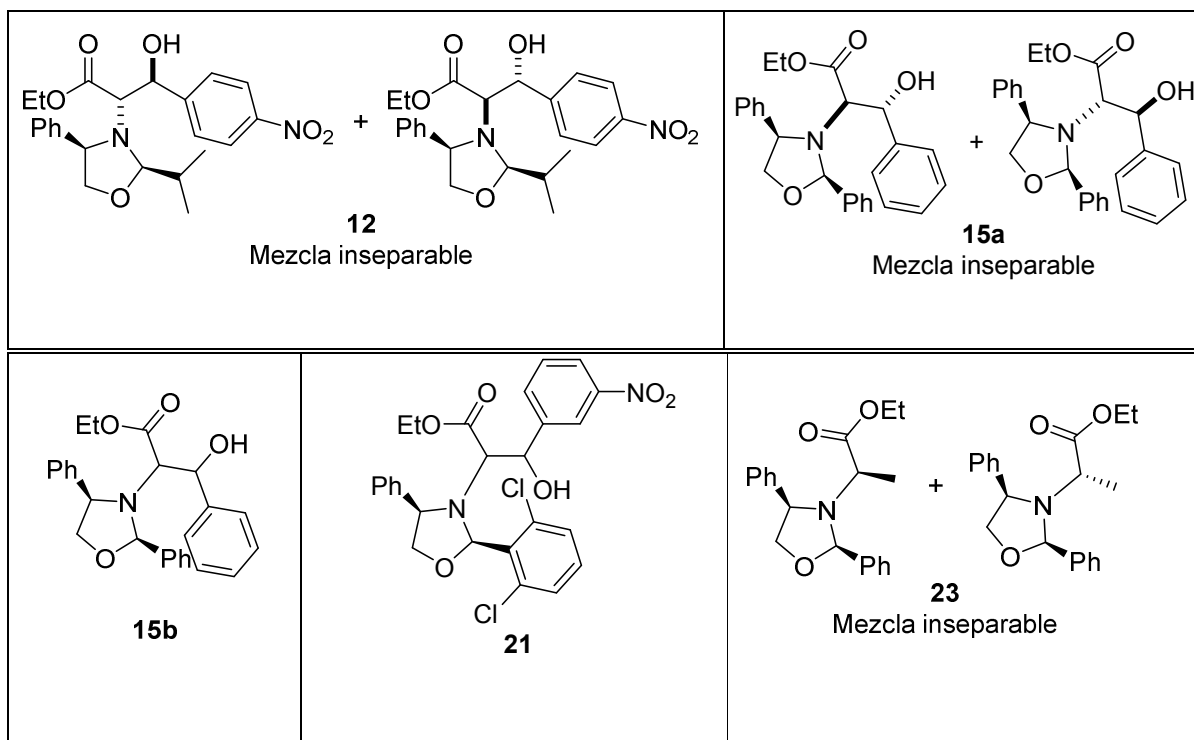
VI. V.	Preparación del producto 2-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)propanoato de etilo 23 ...	66
VI. VI.	Preparación de (<i>R</i>)-4-feniloxazolidin-2-tiona 29	66
VI. VII.	Obtención de ésteres a partir de oxazolidin-2-tionas, productos 30 y 31	67
VI. VIII.	Preparación del producto de alilación, 33 y 34	68
	(<i>R</i> , <i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)-2-(4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)acrilato de etilo, 37	70

ÍNDICE DE COMPUESTOS

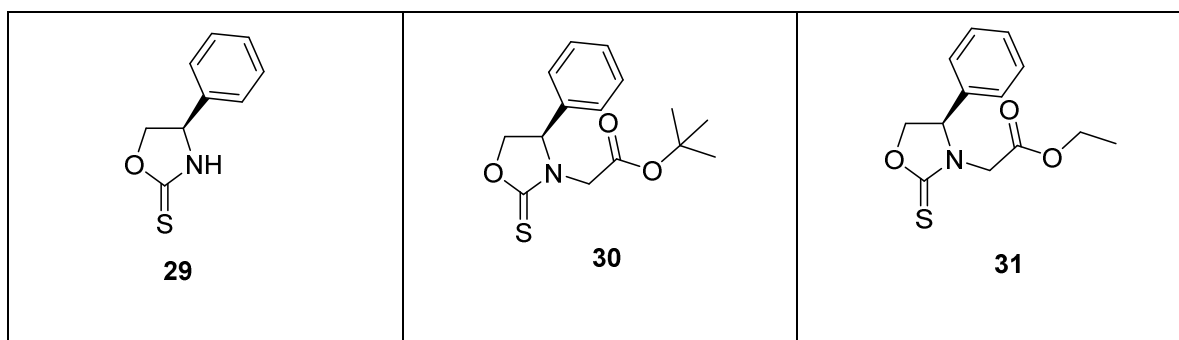
Oxazolidinas

 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
	 10	

Aldoles



Oxazolidin-2-iones



ABREVIATURAS

$[\alpha]_D$	Rotación óptica
anh.	Anhidro
B:	Base
Boc	<i>Tert</i> -butoxicarbonil
Bn	Bencilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COSY	Homonuclear Correlations Spectroscopy Sequence
LiBr	Bromuro de litio
LiHMDS	Hexametildisilazano de litio
KHMDS	Hexametildisilazano de potasio
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-eno
MeOH	Metanol
COSY	Correlated Spectroscopy
ee	Exceso enantiomérico
ed	Exceso diastereomérico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
rd	Relación diastereomérica
ML _n	metal ligante
Pd/C	Paladio/carbono
<i>t</i> -BuO	<i>Tert</i> -butoxi
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
TMEDA	Tetrametiletildiamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
Et ₃ N	Trietilamina
Bu ₂ BOTf	Dibutilboriltrifluorometano sulfonato
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
OEt	Etoxi
ET	Estado de transición
<i>i</i> -PrCHO	Isobitiraldehído
RMN 2D	Resonancia magnética nuclear bidimensional
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
SiO ₂	Óxido de silicio
T.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano

I. INTRODUCCIÓN

La importancia de los β -hidroxi- α -amino ésteres se confirma por su prevalencia en muchos productos naturales de importancia biológica, productos farmacéuticos y péptidos. Esta unidad estructural forma parte de antibióticos como la vancomicina,¹ el cloranfenicol y la familia de tiopéptido GE2270,² así como inhibidores VIH de la familia de la papuamida,³ esfingosina,⁴ ciclomarina C⁵ entre otros, haciendo la construcción de esta unidad estructural parte importante en la síntesis de diversos productos sintéticos (Figura 1).

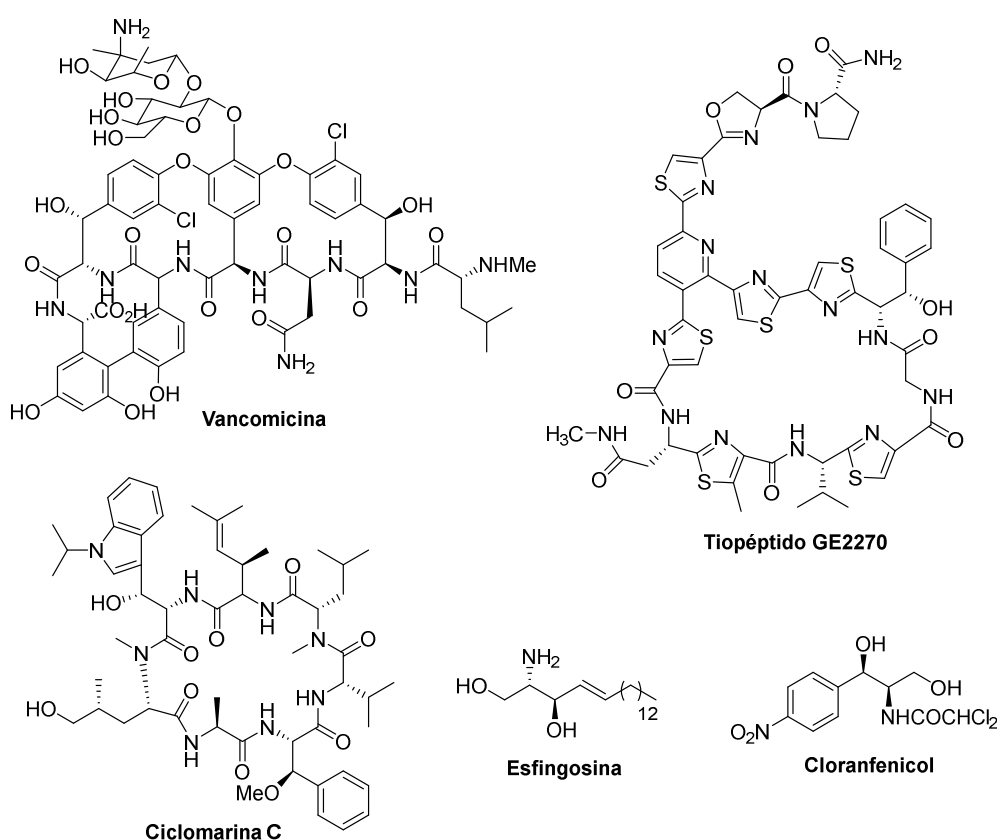


Figura 1.

¹ Girard, A.; Greck, C.; Ferroud, D.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7967–7970.

² (a) Nicolaou, K. C.; Dethle, D. H.; Leung, G. Y. C.; Zou, B.; Chen, D. Y.-K. *Chem.-Asian J.* **2008**, *3*, 413–429. (b) Ford, P. W.; Gustafson, K. R.; McKee, T. C.; Shigematsu, N.; Maurizi, L. K.; Pannell, L. K.; Williams, D. E.; Dilip de Silva, E.; Lassota, P.; Allen, T. M.; Van Soest, R.; Andersen, R. J.; Boyd, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5899–5909.

³ (a) Makino, K.; Okamoto, N.; Hara, O.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, *12*, 1757–1762. (b) Blaskovich, M. A.; Evindar, G.; Rose, N. G. W.; Wilkinson, S.; Luo, Y.; Lajoie, G. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3631–3646.

⁴ (a) Llavera, J.; Diaz, Y.; Matheu, M. I.; Castillon, S. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 205–208. (b) Torrsell, S.; Somfai, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1643–1646. (c) van den Berg, R. J. B. H. N.; van den Elst, H.; Korevaar, C. G. N.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6685–6689.

⁵ (a) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441–4482. (b) Wen, S.-J.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2721–2724.

Otros ejemplos que confirman la presencia de esta unidad estructural son: la *D*-allo-treonina, que se encuentra en antibióticos como catanosin⁶ y acurninaturin.⁷ También la (+)-Lactacistina⁸ y ciclosporina⁹ contienen la unidad estructural de β -hidroxileucina (Figura 2).



Figura 2.

Además, estas unidades estructurales han sido ampliamente utilizadas como intermediarios en síntesis orgánica, como ha sido ejemplificado en su transformación a β -lactamas,¹⁰ β -halo- α -amino ácidos¹¹ y aziridinas.¹²

Es por ello que numerosos métodos para la síntesis asimétrica de β -hidroxi- α -amino ácidos han sido desarrollados dentro de los que destacan; la epoxidación,¹³ dihidroxilación¹⁴ y aminohidroxilación asimétrica de Sharpless,¹⁵ alquilación de β -oxi- α -amino aldehídos,¹⁶ hidrogenación enantioselectiva de β -oxi- α -acetamidoacrilatos,¹⁷ resolución dinámica cinética de α -amino- β -ceto esterres¹⁸ por rearrreglo de

⁶ (a) Kato, T.; Hino, H.; Terui, Y.; Kikuchi, J.; Shoji, J. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 719. (b) Shoji, J.; Hino, H.; Matsumoto, K.; Hattori, T.; Yoshida, T.; Matsuura, S.; Kondo, E. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 713

⁷ Carr, S. A.; Block, E.; Costello, C. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2854

⁸ Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; Sprengeler, P. A.; Smith, A. B., III. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584.

⁹ Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757.

¹⁰ (a) Lotz, B. T.; Miller, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 618. (b) Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49.

¹¹ (a) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 1015. (b) Davis, F. A.; Srirajan, V.; Titus, D. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6931. (c) Pansare, S. V.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4804.

¹² Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599.

¹³ (a) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; Sprengeler, P. A.; Smith, A. B., III. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584. (b) Righi, G.; Rumboldt, G.; Bonini, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13401. (c) Caldwell, C. G.; Bondy, S. S. *Synthesis*. **1990**, 34. (d) Jung, M. E.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6637.

¹⁴ (a) Shao, H.; Rueter, J. K.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5240. (b) Shao, H.; Goodman, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2582. (c) Rao, A. V.; Chakraborty, T. K.; Reddy, K. L.; Rao, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5043. (d) Hale, K. J.; Manaviar, S.; Delisser, V. M. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 9181.

¹⁵ (a) Park, H.; Cao, B.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7223. (b) Morgan, A. J.; Masse, C. E.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1949. (c) Tao, B.; Schlingloff, G.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507

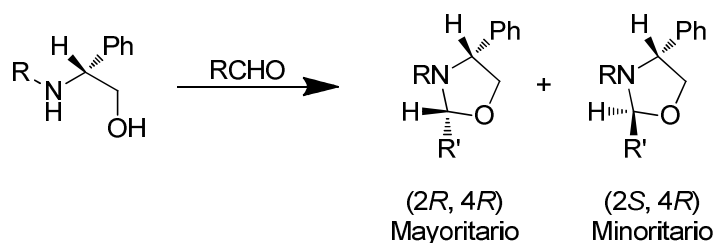
¹⁶ (a) Okamoto, N.; Hara, O.; Makino, K.; Hamada, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9210. (b) Avenzo, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 2195. (c) Reference 1a. (o) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Joullie, M. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673.

¹⁷ Kuwano, R.; Okuda, S.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3499.

¹⁸ (a) Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 882. (b) Coulon, E.; de Andrade, M. C. C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6467. (c) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.

2-carboximetil *N-tert*-butoxicarbonil aziridinas 3-substituidas,¹⁹ hidrólisis selectiva de aziridin carboxilatos,²⁰ aminaciones electrofílicas,²¹ reacciones de Strecker²² y reacciones de aldolización asimétricas. Esta última es además considerada una de las estrategias más utilizadas para la construcción de β-hidroxi-α-amino ácidos.²³

En este sentido, las 4-fenil-1,3-oxazolidinas *N*-sustituidas derivadas del fenilglicinol se han utilizado escasamente como auxiliares quirales en la síntesis de β-hidroxi-α-amino ésteres a través de reacciones de aldolización asimétrica. Este tipo de auxiliares quirales, son sintetizados a partir de la condensación de amino alcoholes secundarios con un aldehído, dando como resultado una mezcla diastereomérica de oxazolidinas, en donde el diastereoisómero mayoritario es el de configuración (2*R*, 4*R*)²⁴ (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas *N*-sustituidas derivadas del fenilglicinol.

Tomando en cuenta este antecedente, y aprovechando la amplia experiencia que nuestro grupo de investigación tiene en el uso de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol como auxiliar quiral, en este trabajo se describe la preparación de auxiliares quirales oxazolidínicos derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, y su aplicación en reacciones de aldolización diastereoselectiva orientadas a la síntesis de β-hidroxi-α-amino ésteres.

¹⁹ (a) Tomashini, C.; Vecchione, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2153. (b) Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532.

²⁰ Davis, F. A.; Reddy, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4349.

²¹ Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 5553.

²² Davis, F. A.; Srirajan, V.; Fanelli, D. L.; Portonovo, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7663

²³ (a) MacMillan, J. B.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1883. (b) Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Ikonnikov, N. S.; Strelkova, T. V.; Harutyunyan, S. R.; Saghiyan, A. S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, *12*, 481. (c) Caddick, S.; Parr, N. J.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5963. (d) Felice, P. D.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1999**, *10*, 2191. (e) Alker, D.; Hamblett, G.; Harwood, L. M.; Robertson, S. M.; Watkin, D. J.; Williams, C. E. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 6089. (f) Iwanowicz, E. J.; Blomgren, P.; Cheng, P. T. W.; Smith, K.; Lau, W. F.; Pan, Y. Y.; Gu, H. H.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z. *Synlett* **1998**, 664. (g) Kanemasa, S.; Mori, T.; Wada, E.; Tatsukawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 677. (h) Corey, E. J.; Lee, D.-H.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6735. (i) Bold, G.; Duthaler, R. O.; Riediker, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 497. (j) Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Weber, A. E.; Conn, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 39. (k) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757. (l) Belokon, Y. N.; Bulychev, A. G.; Vitt, S. V.; Struchkov, Y. T.; Batsanov, A. S.; Timofeeva, T. V.; Tsyryapkin, V. A.; Ryzhov, M. G.; Lysova, L. A.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4542. (m) Nakatsuka, T.; Miwa, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1981**, 279.

²⁴ Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; Sprengeler, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584-3590.

II. ANTECEDENTES

La reacción de condensación aldólica, que es la adición de un compuesto carbonílico enolizado a un aldehído (ó cetona) para generar un producto aldólico, es una transformación clásica en síntesis orgánica.²⁵ Como resultado de esta reacción, un nuevo enlace C-C es formado y dos o más centros estereogénicos adyacentes pueden ser generados simultáneamente (Figura 3).

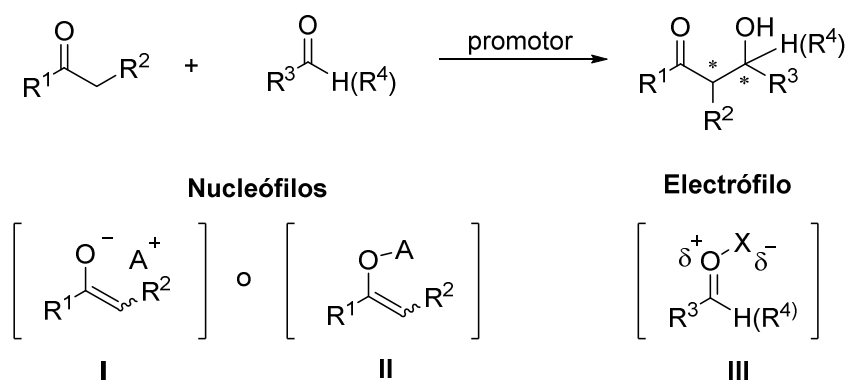


Figura 3. Reacción general de aldolización involucrando especies nucleofílicas y electrofílicas.

Debido a la presencia de la unidad estructural aldólica, y otras estructuras derivadas de esta en muchas moléculas de interés, la reacción de aldolización ha sido una de las más empleadas en estrategias sintéticas para la construcción de compuestos naturales y productos no naturales con la estereoquímica deseada.²⁶

La reacción de aldolización más elemental y simple es la promovida por una base o un ácido, envolviendo a las especies intermedias como los nucleófilos **I** y **II** o el aldehído electrofílico activado por un ácido **III**. Bajo estas últimas condiciones, usualmente se presentan reacciones alternas como reversibilidad ó deshidratación, y falta de quimio-, regio- y estereoselectividad.

Para hacer la reacción práctica, y por consiguiente selectiva, se han desarrollado diversas metodologías que utilizan las especies preformadas **I** y **II**.²⁵ En este sentido una impresionante cantidad de metodologías de aldolización asimétrica, han sido desarrolladas, utilizando auxiliares quirales, ligantes

²⁵ *Comprehensive Organic Synthesis, vol 2* (Eds.; B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**.

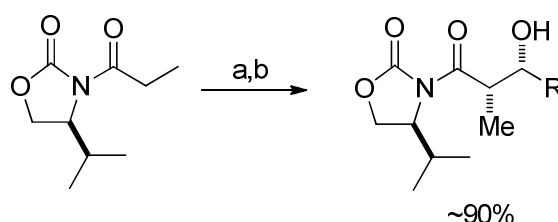
²⁶ Para revisiones de síntesis totales envolviendo la formación de enlaces C-C por aldolización ver: a) T. Mukaiyama, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8609-8670; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.

y catalizadores que permiten tener control estereoquímico.²⁷ Estos métodos modernos envuelven mejoras sofisticadas, las cuales han sido de gran interés académico, pero al mismo tiempo menos atractivas para su implementación industrial. Para cumplir con las nuevas exigencias del mercado, se requieren de procedimientos generales más económicos, no contaminantes, a través de los cuales sea posible acceder al estereoisómero requerido con alta eficiencia.

II. I. Reacciones de aldolización directa bajo condiciones estequiométricas.

Las reacciones de aldolización en cantidades estequiométricas empleando un inductor quiral, son menos eficientes que los métodos catalíticos. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, esta desventaja puede contrarrestarse por el beneficio que muchos métodos estequiométricos nos ofrecen. En este sentido, los auxiliares quirales unidos covalentemente, han ganado popularidad, utilizándolos no solo en el ámbito académico sino también en trabajos de gran escala.²⁸

Los auxiliares quirales normalmente son preparados a partir de compuestos comercialmente disponibles. Estos auxiliares quirales pueden permitir un eficiente control en la regio- y estereoselectividad. El prototipo de auxiliares quirales útiles en reacciones aldólicas son los α -aminoácidos derivados de oxazolidin-2-onas, desarrollados por Evans desde hace casi 20 años (Esquema 2).



Esquema 2. Reacciones de aldolización promovidas por Boro de *N*-acil 2-oxazolidinona y aldehídos, para generar productos de aldolización *syn*.²⁹ a) Bu_2BOTf , $i\text{Pr}_2\text{EtN}$, CH_2Cl_2 , 0°C ; b) RCHO , -78°C a 0°C .

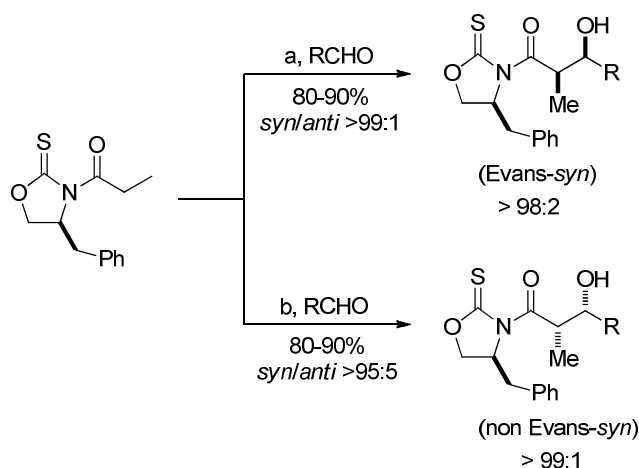
²⁷ a) A. S. Franklin, I. Paterson, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 317-338; b) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**; c) M. Braun in *Stereoselective Synthesis* (Houben-Wiley), Vol. E21/3 (Eds.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**, p. 1603; d) P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron*. **2000**, 56, 917-947.

²⁸ Para algunas aplicaciones tecnológicas de estos auxiliares ver: a) D. R. Schaad in *Handbook of Chiral Chemicals* (Ed.: D. J. Ager), Marcel Dekker, New York, **1999**, pp. 287-300; b) *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (Ed.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New York, **1999**.

²⁹ a) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109-1127; b) D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23-32; c) J. R. Gaje, D. A. Evans, *Org. Synth.* 1993, 8, 339-343. Para otros auxiliares relevantes ver: d) W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodríguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767-2772.

Conceptualmente, este desarrollo consiste en la generación irreversible y cuantitativa del enolato-Z a partir del sustrato que presumiblemente reacciona a través de un sistema bien ordenado, parecido al estado de transición, con aldehídos para generar los productos de aldolización *syn* en una manera altamente predecible. El auxiliar quiral puede ser eficientemente recuperado de los aductos de aldolización para su reutilización, y el método ofrece un conveniente acceso a cada isómero *syn* dependiendo del auxiliar quiral que se utilice.

Un práctico avance en este tipo de auxiliares fue documentado por Crimmins, basado en un modelo mecanístico. Este método provee ambos productos de aldolización *syn* tanto el de “Evans” como el “non-Evans” (Esquema 3) a partir de la misma fuente de quiralidad como resultado de un control estereodivergente de la reacción estereoquímica por ajuste de la cantidad de TiCl₄, y la cantidad y naturaleza de la amina básica utilizada. De práctica importancia, la reacción trabaja de manera eficiente a temperaturas menores a 0 °C y con un solo equivalente del sustrato aldehído.³⁰



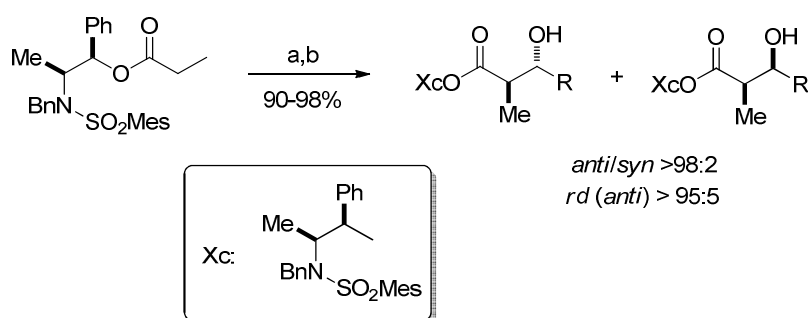
Esquema 3. Ruta estereodivergente para ambos aldoles *syn* a partir del mismo sustrato y reactivo: a) TiCl₄ (1 equiv), TMEDA o (-)-esparteina (2,5 equiv), 0°C; b) TiCl₄ (2 equiv), *i*Pr₂EtN (1 equiv), -78°C.

A pesar de estos avances, existen grandes problemas asociados a la reacción de adición aldólica y en particular al auxiliar quiral, ya que estos no generan los productos de aldolización *anti*. Casi todos los auxiliares desarrollados hasta ahora generan preferentemente los productos de aldolización *syn*. En algunos casos, el uso de un exceso de ácido de Lewis puede servir para cambiar el curso estereoquímico

³⁰ a) M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884; b) M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902. Para métodos mas recientes ver: c) M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750; d) M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489-2498; e) T.-H. Yan, C.-W. Tan, H.-C. Lee, H.-C. Lo, T.-Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2613-2621.

de la reacción para generar mayoritariamente los isómeros *anti*.³¹ Aquí, el principal problema surge del hecho de que los enolatos de configuración *E* son necesarios para que en el estado de transición se vean favorecidos los productos de aldolización *anti*. Es por ello que un importante reto en química orgánica es el desarrollo de reactivos no costosos y de fácil acceso, que induzcan la formación preferencial hacia los enolatos *E*.

Una clase potencial de estos reactivos ha sido desarrollada recientemente por Abiko y Masamune a partir de la comercialmente disponible (-)-norefedrina (Esquema 4).³² Bajo condiciones optimizadas, el enolato de Boro *E* se obtiene exclusivamente y este subsecuentemente reacciona con un gran rango de aldehídos, incluyendo aldehídos alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados, además de aldehídos funcionalizados, para generar los productos de aldolización *anti:syn* en una relación arriba de 99:1. Sin embargo, la desconexión del auxiliar quiral (que requiere de tres días de reacción) puede significar un gran problema, mientras que el acceso estereodivergente a ambos aldoles con la misma fuente de quiralidad permanece inexplorado.



Esquema 4. Ester propionato derivado de norefedrina, diseñado para la generación del enolato-*E* para la obtención de aldoles *anti*. a) (cHex)₂BOTf, Et₃N; b) RCHO

Tomando en cuenta estos antecedentes es que en esta tesis pretendemos obtener un nuevo auxiliar quiral del tipo oxazolidina u oxazolidin-2-ona, derivado de (*R*)-(-)-fenilglicinol, que permita acceder preferentemente a los productos de aldolización *anti*.

Es por ello que a continuación menciono algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre la síntesis y reactividad de este tipo de intermediarios.

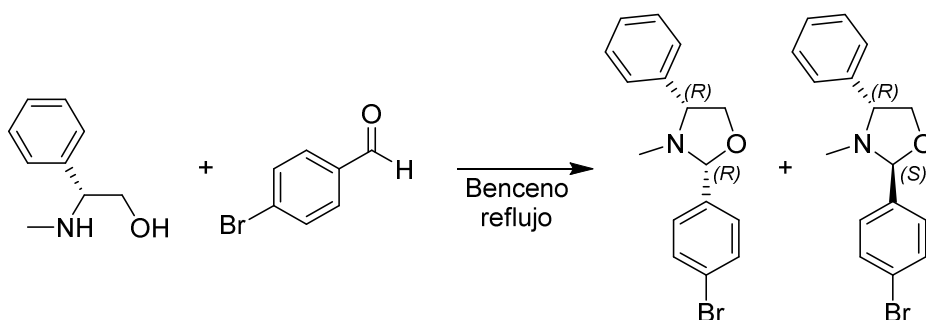
³¹ a) H. Danda, M. M. Hansen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173-181; b) Y.-C. Wang, A.-W. Hung, C.-S. Chang, T.-H. Yan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2038-2043; c) A. K. Ghosh, M. Onishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2527-2528.

³² A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.

II. II. Síntesis de oxazolidinas quirales.

Las 1,3-oxazolidinas pueden ser preparadas por diversos métodos como por ejemplo: reacciones de cicloadición [3+2] de iluros de azometino y compuestos carbonílicos,³³ reacciones de cicloadición [3+2] catalizadas con paladio,³⁴ reacciones de cicloadición [3+2] de aziridinas catalizadas con ácidos de Lewis,³⁵ entre otras rutas.³⁶

Sin embargo, el método más común es por la condensación de 2-hidroxiethylaminas con aldehídos. Estos compuestos juegan un papel muy importante en reacciones estereoselectivas con reactivos de Grignard. En 1990 Takahashi y colaboradores³⁷ reportaron la síntesis de 4-fenil-1,3-oxazolidinas *N*-sustituidas a partir de (*R*)-(-)-fenilglicinol. Entre los compuestos que sintetizaron destacan la oxazolidina derivada de benzaldehído y la derivada de *p*-bromo benzaldehído. En ambos casos obtuvieron la mezcla diastereomérica donde el producto mayoritario es el de configuración (*2R,4R*) cuya configuración absoluta la determinaron por análisis de difracción de rayos-X (Esquema 5 y 6).



Esquema 5.

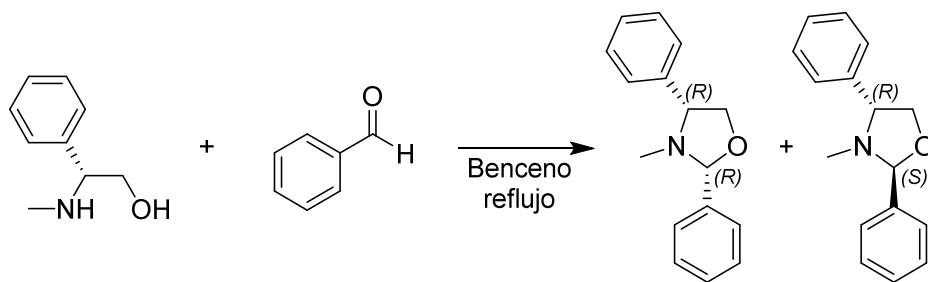
³³ (a) Padwa, A.; Dent, W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 235; (b) Hosomi, A.; Miyashiro, Y.; Yoshida, R.; Tominaga, Y.; Yanagi, T.; Hojo, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5308; (c) Wittland, C.; Arend, M.; Risch, N. *Synthesis* **1996**, 367; (d) Lee, S.-H.; Yang, J.; Han, T.-D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3487.

³⁴ (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 99; (b) Shim, J.-G.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1053; (c) Inman, G. A.; Butler, D. C. D.; Alper, H. *Synlett* **2001**, 914.

³⁵ (a) Yadav, V. K.; Sriramurthy, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16366; (b) Kang, B.; Miller, A. W.; Goyal, S.; Nguyen, S. T. *Chem. Commun.* **2009**, 3928.

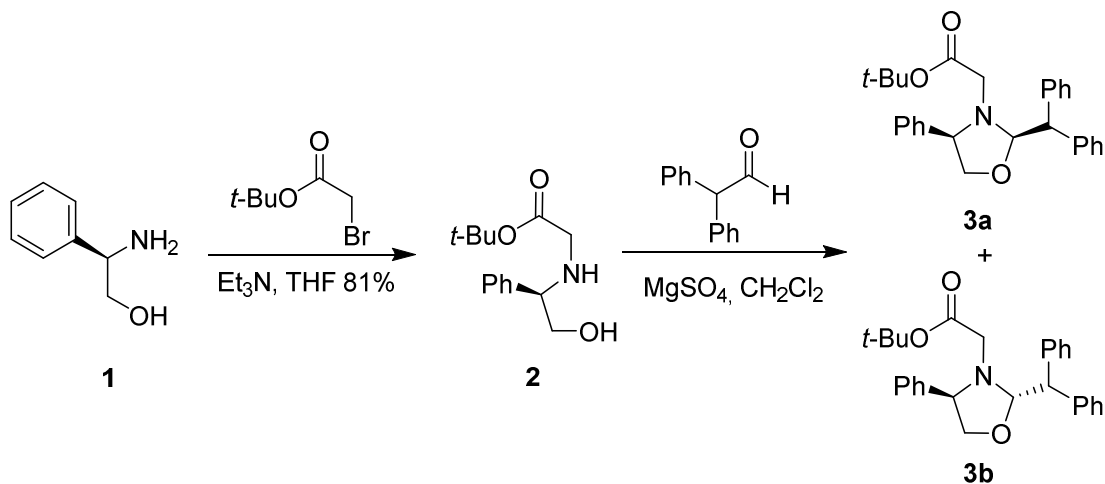
³⁶ (a) Huo, C.; Wei, R.; Zhang, W.; Yang, L.; Liu, Z.-L. *Synlett* **2005**, 161; (b) Sriramurthy, V.; Barcan, G. A.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12928; (c) Purushothaman, S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6848; (d) Mohammadzadeh, M. R.; Firoozi, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2467.

³⁷ Takahashi, H.; Higashiyama, K.; Chyu-an Hsieh B. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2429- 2434.



Esquema 6.

En 1998 Iwanowicz y colaboradores reportaron la síntesis del acetato de *tert*-butil 2-((4*R*)-2-bencidril-4-feniloxazolidin-3-ilo). Primero llevaron a cabo la formación del correspondiente aminoéster haciendo reaccionar el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con bromoacetato de *tert*-butilo y trietilamina en THF. Luego, a través de una condensación entre el aminoéster obtenido y el difenilacetaldehído en presencia de sulfato de magnesio (MgSO₄) obtuvieron la mezcla de las correspondientes oxazolidinas **3a** y **3b** en un rendimiento del 95%, y una relación diastereomérica 37:1 a favor del diastereoisómero **3a**. Finalmente estos intermediarios fueron utilizados en la síntesis enantioselectiva de *anti*-β-hidroxi-α-amino ácidos.³⁸ (Esquema 7).

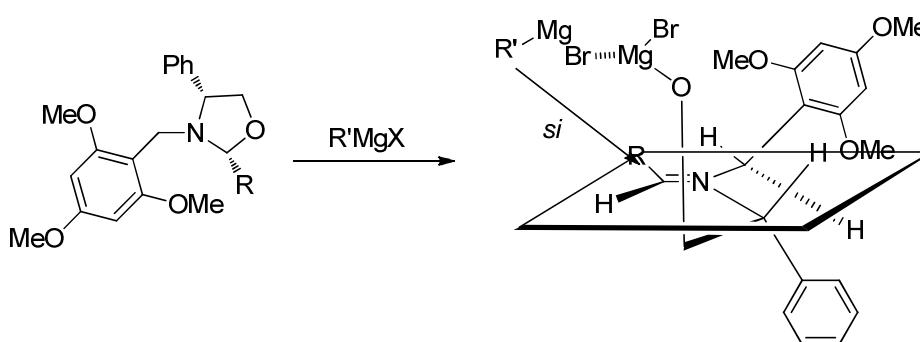


Esquema 7.

³⁸ Iwanowicz, E.; Malley, M.; Smith, K. *Synthetic Communications*. **1998**, 28, 3711-3714.

II. III. Reactividad de oxazolidinas quirales.

Takahashi y colaboradores³⁹ reportaron en 1998 la síntesis estereocontrolada de derivados piperidínicos, utilizando reacciones diastereoselectivas de 1,3-oxazolidinas quirales con reactivos de Grignard. Demostraron que la diastereoselectividad de esta reacción es posible asumiendo que el reactivo de Grignard se aproxima al átomo de oxígeno del anillo de la 1,3-oxazolidina para generar la sal de iminio como intermediario, y luego el ataque nucleofílico ocurre sobre la cara *si* del enlace C=N, debido al impedimento estérico que causa el grupo fenilo del fenilglicinol (Esquema 8).

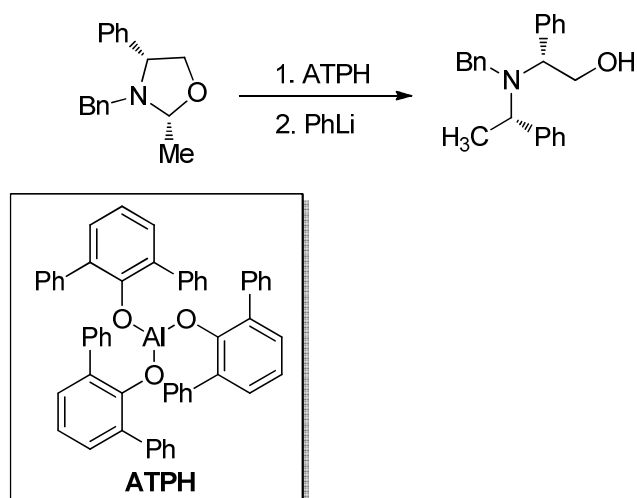


Esquema 8.

Yamauchi y colaboradores⁴⁰ reportaron la síntesis de 1,3-oxazolidinas *N*-sustituidas a partir de (*R*)-fenilglicinol con diversos aldehídos. Luego, llevaron a cabo la adición de reactivos organolíticos por complejación con ácidos de Lewis de Aluminio voluminosos, específicamente *tris*-(2,6-difenilfenoxi)-aluminio (ATPH), generando las correspondientes aminas quirales con buenos rendimientos químicos y elevada diastereoselectividad. La configuración del nuevo centro estereogénico fue opuesta a la que se obtiene con la misma 1,3-oxazolidina utilizando reactivos de Grignard (Esquema 9).

³⁹ Poerwono, H.; Higashiyama, K.; Takahashi, H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2711.

⁴⁰ Yamauchi, T.; Sazanami, H.; Sasaki, Y.; Higashiyama, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1731.



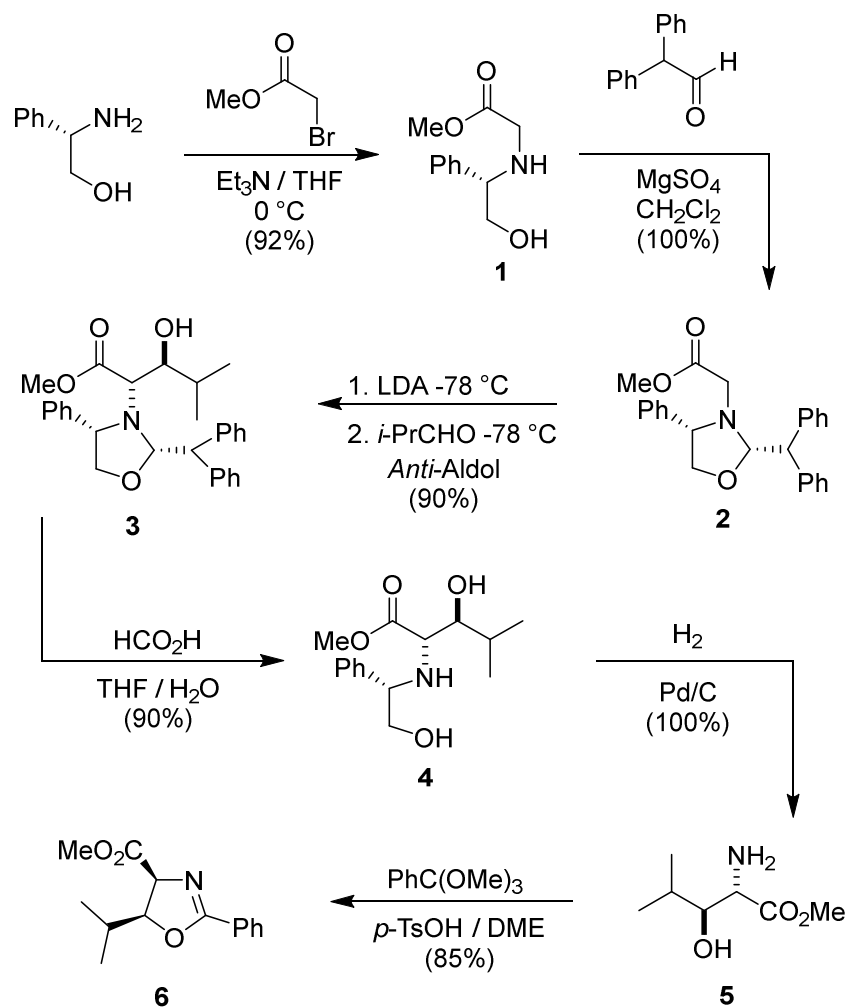
Esquema 9.

En 1998 Panek⁴¹ y colaboradores reportaron la síntesis del (4*S*,5*S*)-2-fenil-4-(metoxicarbonil)-5-isoropioxazolidina a partir del (*S*)-Fenilglicinol. Primeramente llevaron a cabo la síntesis del compuesto **1**, a partir del fenilglicinol, bromoacetato de metilo y trietilamina en THF. El compuesto **1** se condensa con difenilacetaldehído y sulfato de magnesio en cloruro de metileno para obtener la correspondiente oxazolidina **2**.

Posteriormente se obtuvo el producto de aldolización *anti* **3** por la condensación de la oxazolidina **2** con isobutiraldehído utilizando LDA. Subsiguientemente realizaron la desprotección empleando ácido fórmico para obtener el producto **4**, y obtuvieron el producto **5** por hidrogenación catalítica utilizando Pd/C.

Por ultimo obtuvieron el producto **6** a partir de la hidroxileucina, DME, ácido *p*-toluensulfónico y trimetilortobenzoato (Esquema 10).

⁴¹ Panek, J. S.; Masse, C. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2382-2384.



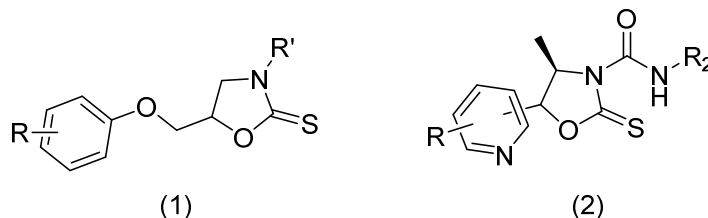
Esquema 10.

II. IV. Oxazolidin-2-tionas.

Las oxazolidin-2-tionas han sido objeto de amplios estudios debido a su importante actividad biológica⁴² y por su fácil preparación, promueven una alta diastereoselectividad, y son más fáciles de separar de sus análogos oxazolidin-2-onas más comunes. La química de oxazolidina-2-tionas ha recibido una atención considerable debido a la amplia variedad de actividades biológicas mostradas por sus derivados, como

⁴² Ortiz, A.; Sansinenea, E. J. *Sulfur Chem.* **2007**, 28, 109–147.

transportador de inhibidores⁴³ de la D-fructosa, antitiroideos⁴⁴, antifertilidad⁴⁵, la inhibición de la dopamina β-hidroxilasa⁴⁶ (1), antibacteriano⁴⁷, insecticida⁴⁸ y actividades herbicidas⁴⁹ (2) (Esquema 11).



Esquema 11.

Además, las oxazolidin-2-onas son una nueva clase de compuestos antibacterianos totalmente sintéticos. Estos compuestos han sido conocidos por inhibir la traducción en la fase de iniciación de la síntesis de proteínas⁵⁰. Linezolid (3) es un miembro de oxazolidin-2-onas y es un compuesto totalmente sintético. Las oxazolidin-2-tionas son análogos de azufre de oxazolidin-2-onas y las síntesis de sus nuevos derivados son muy importantes en química de las drogas. Este tipo de compuestos, que contienen auxiliares quirales han sido particularmente útiles en la reacciones aldólicas del acetato, donde las oxazolidin-2-onas quirales no dieron ninguna diastereoselectividad.⁵¹ Estos auxiliares pueden funcionar de la misma forma que los auxiliares de la oxazolidinonas de Evans, pero disfrutan de una notable ventaja en la separación del inductor quiral (Figura 4).

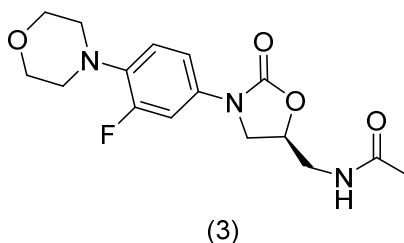


Figura 4.

⁴³ Tatibouët, A.; Lawrence, S.; Rollin, P.; Holman, G.D.; *Synlett*. **2004**, *11*, 1945-1948.

⁴⁴ Ettliger, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4792-4795.

⁴⁵ Youngdale, G. A.; Duncan, G. W.; Emmert, D. E.; Lednicer, D. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 155-157.

⁴⁶ Johnson, G. A.; Kim, E. G.; Boukma, S. J.; Lednicer, D.; Youngdale, G. A. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 327-329.

⁴⁷ Seneci, P.; Caspani, M.; Ripamonti, F.; Ciabatti, R. *J. Chem. Soc.* **1994**, *16*, 2345-2351.

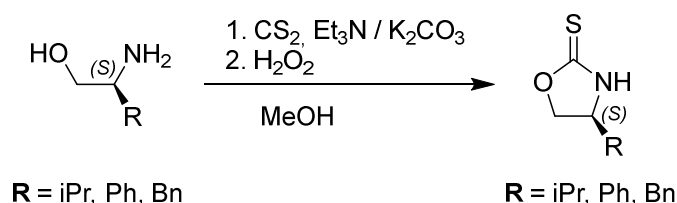
⁴⁸ Gandhi, N.; Srivastava, B. K.; Lohray, V. B.; Lohray, B. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6269-6272.

⁴⁹ Li, G.; Qian, X.; Cui, J.; Hg, Q.; Zhang, R.; Guan, H. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 125-129.

⁵⁰ Sood, R.; Bhadauriya, T.; Rao, M.; Gautam, R.; Malhotra, S.; Barman, T. K.; Upadhyay, D. J.; Rattan, A. A Review, *Infectious Disorders - Drug Targets*, *6*(4), 343-354 (2006).

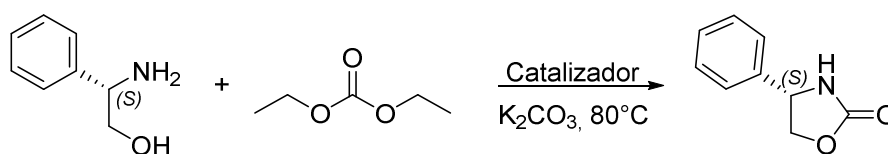
⁵¹ Munive, L.; Rivas, V.; Olivo, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3514-3517.

Las oxazolidin-2-iones se pueden preparar fácilmente partiendo del 2-amino-3-metilbutan-1-ol, fenilglicinol o el 2-amino-3-fenilpropan-1-ol, entre otros, con disulfuro de carbono, trietilamina⁵² o carbonato de potasio⁵³ y peróxido de hidrogeno en metanol (Esquema 12).



Esquema 12.

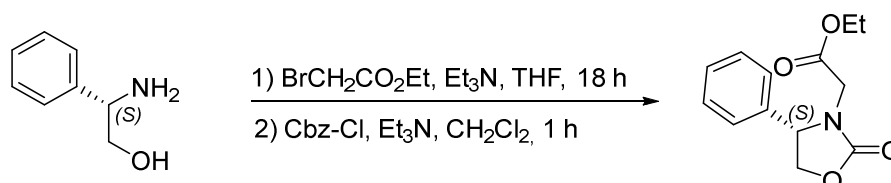
Las oxazolidin-2-onas se pueden preparar a partir del (S)-2-fenilglicinol, dietil dicarbonato, utilizando un catalizador de estaño a 80 °C en medio básico⁵⁴ (Esquema 13).



Esquema 13.

II. V. Aplicaciones de las oxazolidin-2-onas y oxazolidin-2-iones.

Dastlik⁵⁵ y colaboradores reportaron la obtención de aminoésteres, partiendo de la condensación del (S)-2-fenilglicinol con bromoacetato de etilo, para la posterior N-protección de la cual se obtiene el correspondiente aminoéster en un rendimiento de 93% (Esquema 14).



Esquema 14.

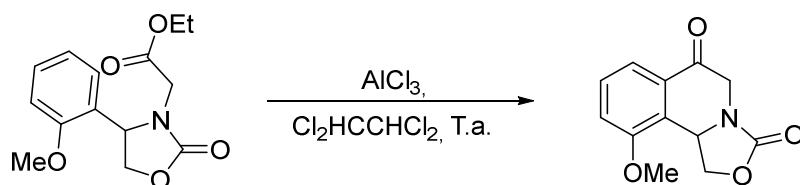
⁵² Li, G.; Ohtani, T. *Heterocycles*. **1997**, *45*, 2471-2474.

⁵³ Wu, Y.; Yang, Y.; Hu, Q. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3990-3992.

⁵⁴ Pulla, S.; Unnikrishnan, V.; Ramidi, P.; Sullivan, A.; Dallas, J.; Munshi, P. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2011**, *338*, 33-43.

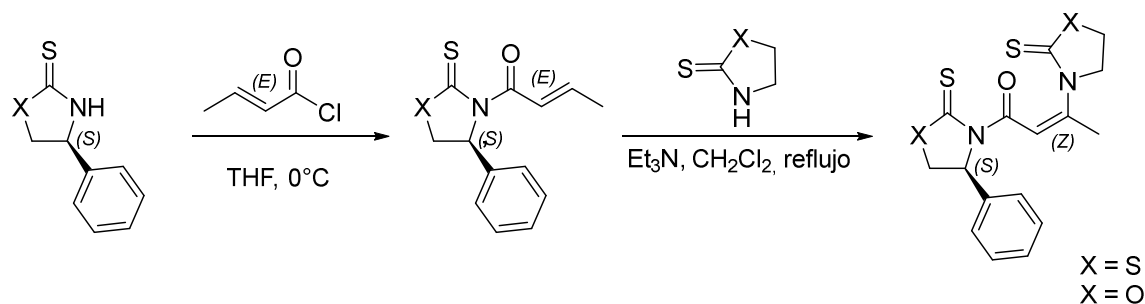
⁵⁵ Dastlik, K.; Giles, R.; Ross, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2525-2526.

También se han utilizado para la obtención de derivados de las isoquinolinonas, como lo reportaron Williams⁵⁶ y colaboradores, en la síntesis de tetraisoquinolin-2-onas a partir del (*S*)-2-(4-(2-metoxifenil)-2-oxooxazolidin-3-il)acetato de etilo con 1,1,2,2-tetracloroetano y cloruro de aluminio, el producto se obtuvo con un rendimiento del 65% (Esquema 15).



Esquema 15.

Por otro lado, las oxazolidin-2-tionas se han utilizado muy pocas veces, entre los pocos usos que le han dado esta la obtención del *N*-crotonil-4-feniltiazolidin-2-tiona y su aplicación en reacciones de adición de tipo Michael, obteniendo el producto de adición en rendimientos entre el 80 y 90%⁵⁷ (Esquema 16).



Esquema 16.

Tomando en cuenta estos antecedentes nos propusimos los siguientes objetivos:

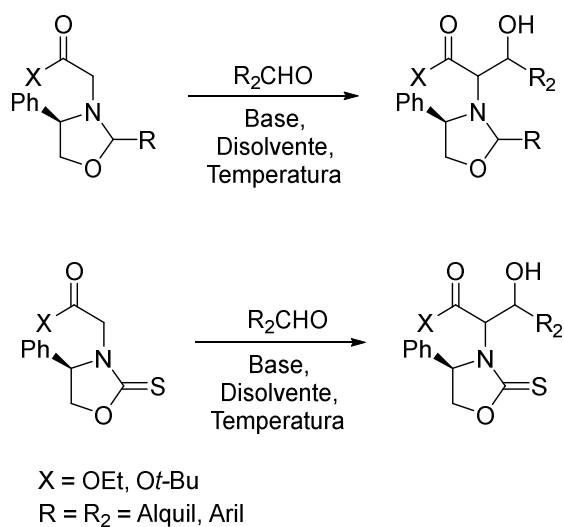
⁵⁶ Williams, R. M.; Ehrlich, P. P.; Zhai, W.; Hendrix, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2615-2617.

⁵⁷ Munive, L.; Rivas, V.; Olivo, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3514-3517.

III. OBJETIVOS.

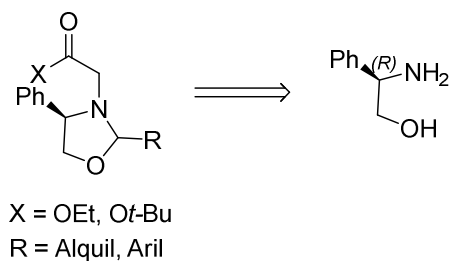
III. I. Objetivo general

Estudiar la reactividad de las 1,3-oxazolidinas y oxazolidin-2-tionas derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol frente a diversos aldehídos para la formación de productos de aldolización.

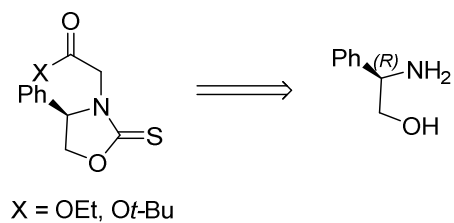


III. II. Objetivos Particulares

1. Sintetizar diversas 2-alkil o aril 1,3-oxazolidinas a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.



2. Sintetizar diversas oxazolidina-2-tionas a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.



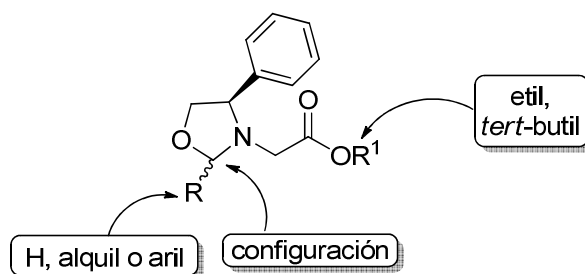
3. Estudio de la reactividad de las 1,3-oxazolidinas con aldehídos alifáticos y aromáticos.
4. Estudio de la reactividad de las oxazolidin-2-tionas con aldehídos aromáticos.
5. Determinar por diversos métodos espectroscópicos la configuración relativa o absoluta de los nuevos centros estereogénicos formados.

IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

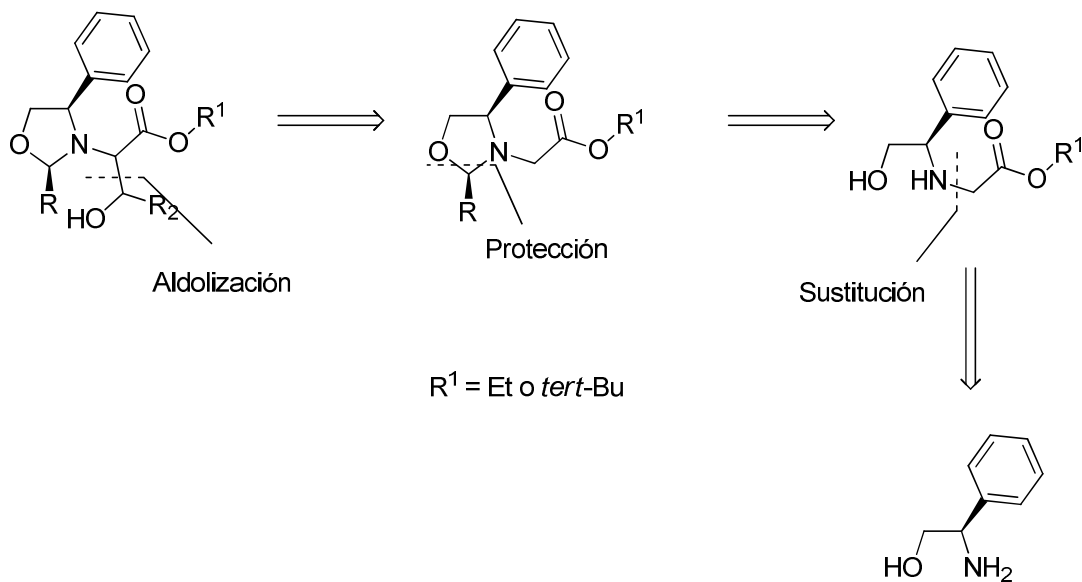
En este capítulo se describen y discuten los resultados de cada una de las etapas de síntesis de los productos obtenidos.

En el estudio de las reacciones de aldolización utilizando 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, se llevó a cabo tomando en cuenta los siguientes factores estructurales que pudieran afectar el curso estereoquímico de estas reacciones:

- sustituyente sobre el carbono hemiaminal
- configuración del carbono hemiaminal
- variación del grupo éster (etil ó *tert*-butil)



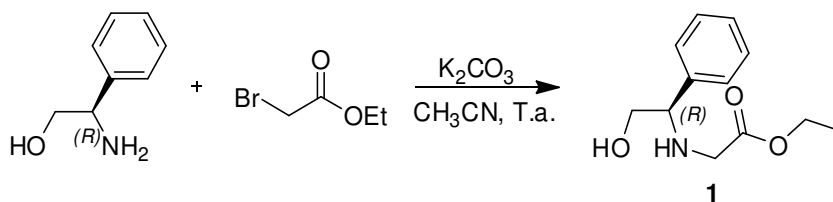
Para este estudio nos planteamos el siguiente análisis retrosintético (Esquema 17).



Esquema 17.

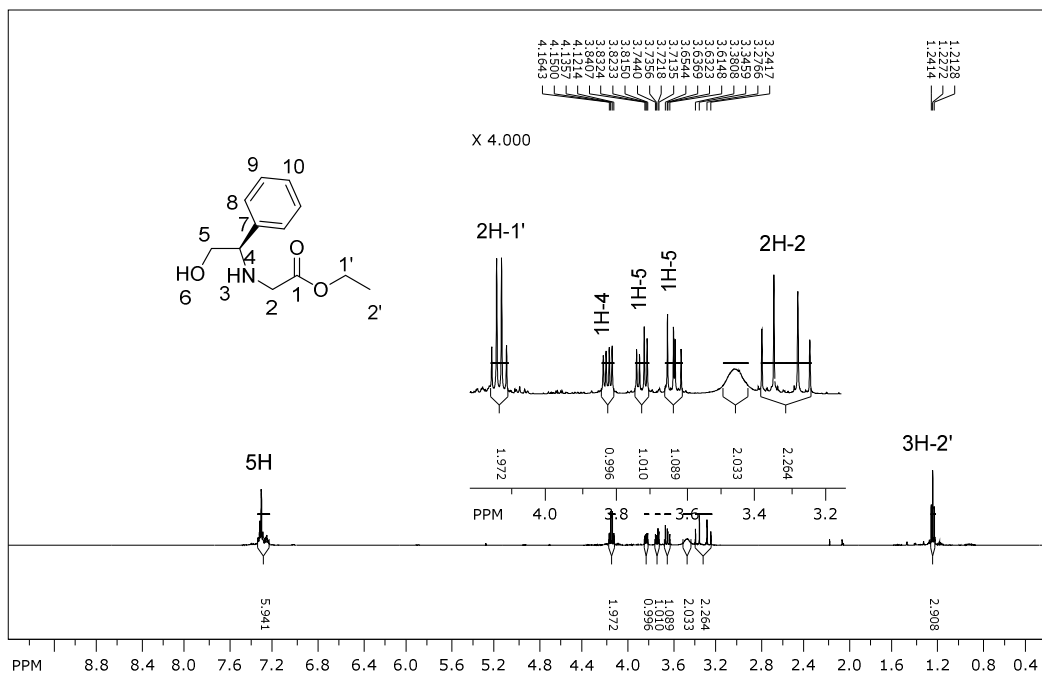
IV. I. Obtención del aminoéster **1** derivado del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

Siguiendo la estrategia propuesta en el análisis retro sintético, la primera etapa consistió en la obtención del aminoéster **1**. Para lo cual, llevamos a cabo la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con bromoacetato de etilo, siguiendo las condiciones de reacción previamente establecidas en nuestro laboratorio, accediendo al aminoéster deseado en un rendimiento del 90% luego de ser purificado por cromatografía en columna (Esquema 18).



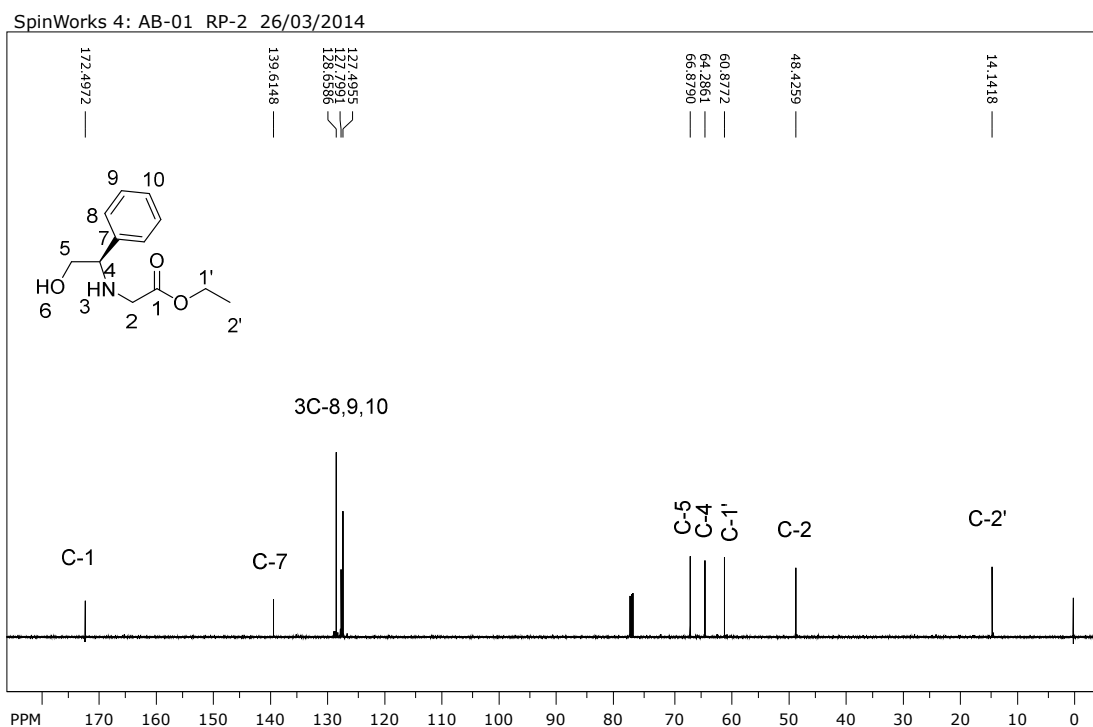
Esquema 18.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **1**, se observa una señal cuádruple en 4.16 ppm que integra para dos hidrógenos asignada al metileno del grupo OEt, en 3.65 ppm se observa una señal doble de dobles asignada al hidrógeno bencílico, en 3.38 y 3.27 ppm se observa un sistema AB que integra para dos hidrógenos, asignado a los hidrógenos H-2. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 1).



Espectro 1. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **1**.

En el espectro de RMN- ^{13}C , se observa en 172.4 ppm la señal característica del carbono carbonílico del éster, en 64.2 ppm la señal asignada al carbono bencílico del auxiliar quiral, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 2).

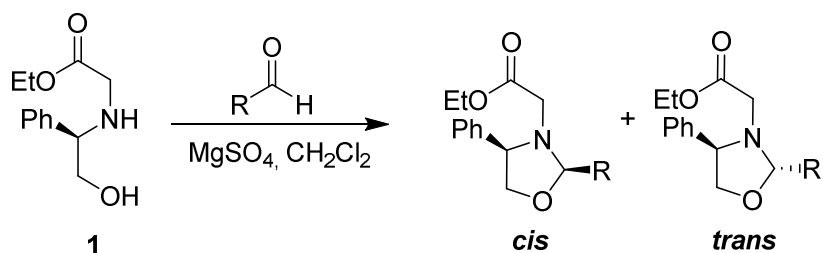


Espectro 2. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **1**.

V. I. Obtención de 1,3-oxazolidinas derivadas del aminoéster **1**.

Continuando con nuestros objetivos, la siguiente etapa consistió en la formación de 1,3-oxazolidinas. Para lo cual llevamos a cabo la reacción de acetalización entre el (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)glicinato de etilo y diversos aldehídos, con el fin de estudiar la influencia que tiene el centro estereogénico y la naturaleza del sustituyente de la posición hemiaminal en el curso estereoquímico de la reacción de aldolización.

Luego de experimentar con diferentes condiciones de reacción, los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos los obtuvimos utilizando como disolvente diclorometano anhidro a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, en presencia de MgSO_4 . En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos.

Tabla 1. Formación de 1,3-oxazolidinas con diversos aldehídos

Exp.	Aldehído	Tiempo	Rendimiento	Oxazolidina	rd <i>cis/trans</i>
1	Formaldehído	1 h	100 %	3	----
2	Isobutiraldehído	5 h	78%	4	90:10
3	Benzaldehído	7 h	90 %	5	95:5
4	<i>p</i> -Nitrobenzaldehído	8 h	----	6	92:8
5	2,6-Cl ₂ -benzaldehído	8 h	75 %	7	98:2
6	3-Piridin carbaldehído	12 h	----	8	94:6

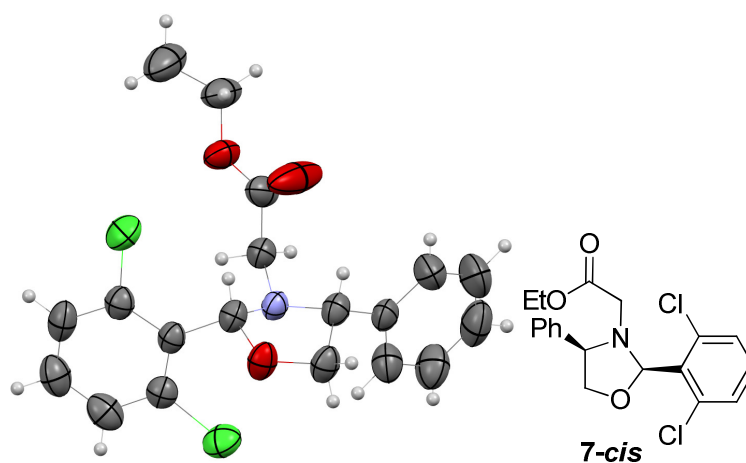
En el primer experimento se obtuvo la oxazolidina **3** en un rendimiento químico del 100% (experimento 1, tabla 1), cuando se trató el compuesto **1** con formaldehído al 37%. En este caso, se observó por cromatografía en capa fina la presencia de dos productos con diferente factor de retención, predominando uno de ellos. Sin embargo, luego de intentar separar esta mezcla, nuevamente observamos la presencia de dos productos en la misma proporción, por lo que supusimos que se trataba de rotámeros.

La oxazolidina **4** derivada de *iso*-butiraldehído, se obtuvo en un rendimiento químico del 78% y una relación diastereoisomérica *cis/trans* 90:10 (experimento 2, tabla 1), que fue determinada por RMN-¹H directamente del crudo de reacción.

La oxazolidina **5** derivada de benzaldehído fue obtenida en un rendimiento químico del 90% y una relación diastereoisomérica *cis/trans* 95:5. Mientras que la oxazolidina derivada de *p*-nitrobenzaldehído fue obtenida en una relación diastereoisomérica *cis/trans* 92:8, sin embargo no pudimos determinar el rendimiento químico ya que este producto se descompone al intentarlo purificar por cromatografía en columna.

La oxazolidina **7**, derivada del 2,6-diclorobenzaldehído fue obtenida en un rendimiento del 75% y una relación diastereoisomérica *cis/trans* 95:5.

Además, la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico se pudo comprobar por análisis de difracción de rayos X del diastereoisómero mayoritario, confirmando que el diastereoisómero mayoritario es el que guarda una relación *cis* entre el hidrógeno bencílico y el hidrógeno hemiaminal (Esquema 19).

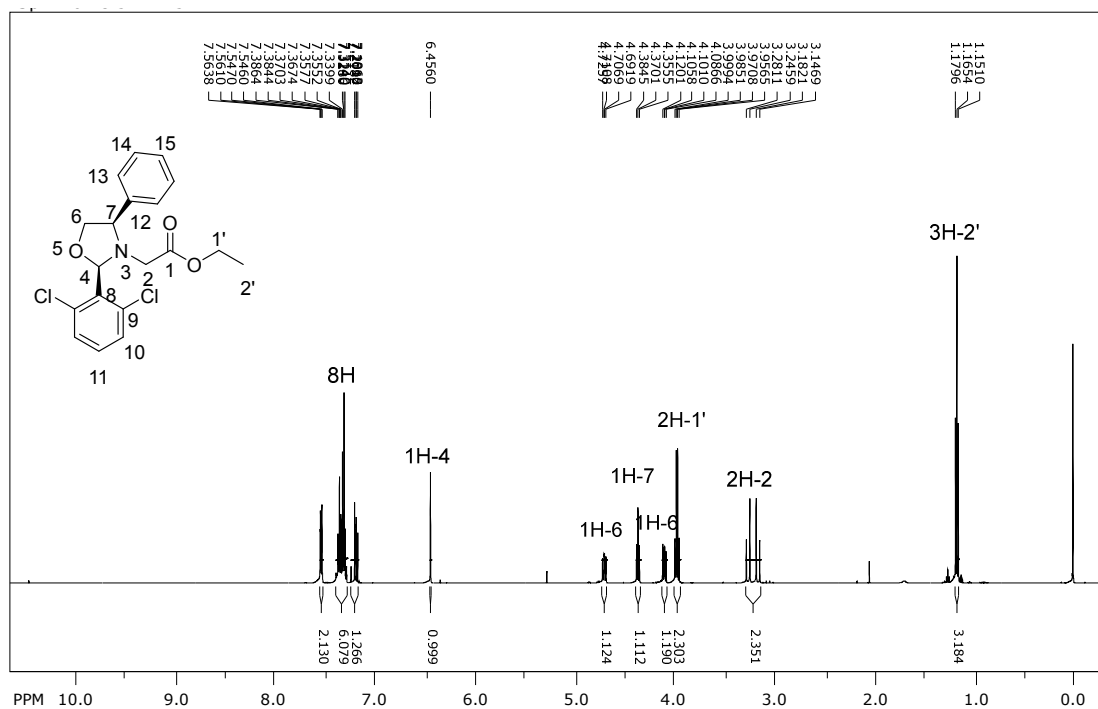


Esquema 19.

La oxazolidina **8** derivada del 3-piridincarbaldéido, se obtuvo en una relación diastereomérica *cis/trans* 94:6, no se pudo purificar por columna, pero en el espectro de RMN-¹H se observa mayoritariamente el producto con configuración *cis*.

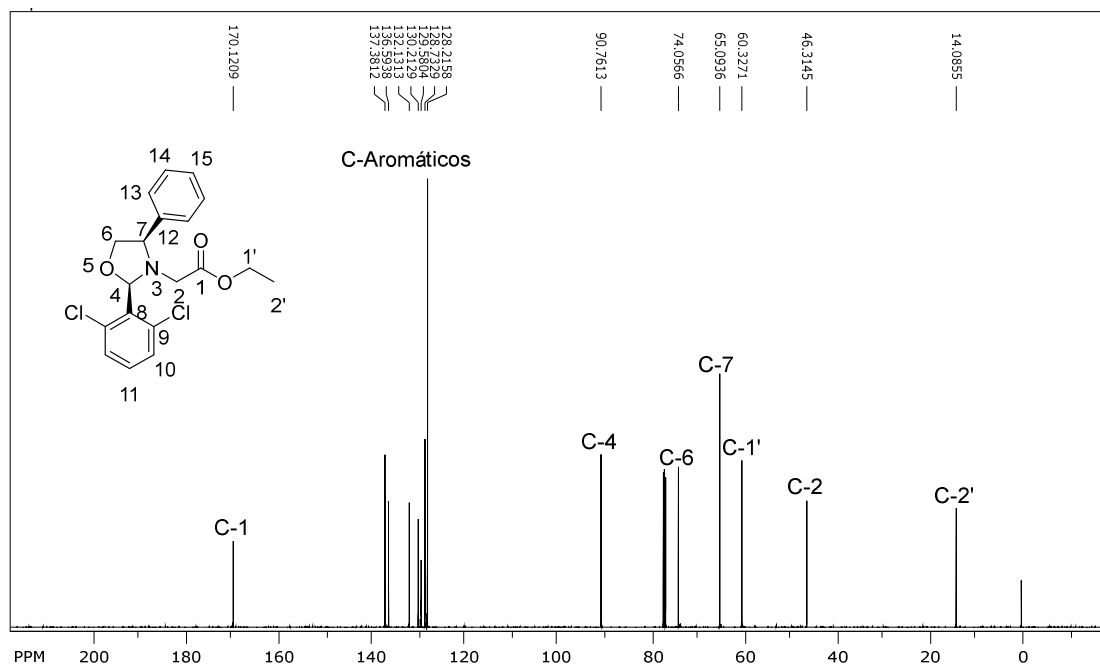
Por razones de simplificación, a continuación se describen las características espectroscópicas más importantes únicamente de la oxazolidina **7**.

En el espectro de RMN-¹H, se observa una señal simple en 6.45 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal, en 4.72 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico derivado del fenilglicinol, en 3.28 y 3.18 ppm se observa un sistema AB que integra para dos hidrógenos, asignado a los hidrógenos H-2. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 3).



Espectro 3. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 7.

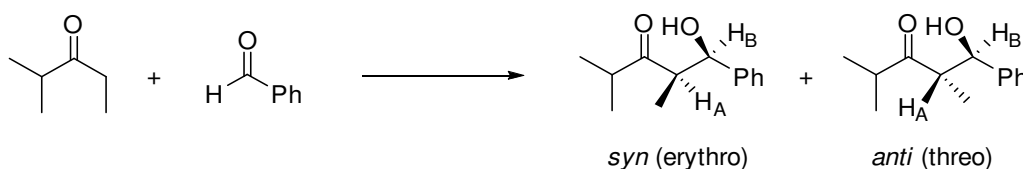
En el espectro de RMN- ^{13}C , se observa en 170.1 ppm la señal característica del carbono carbonílico del éster, en 90.7 ppm la señal asignada al carbono hemiaminal, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 4).



Espectro 4. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **7**.

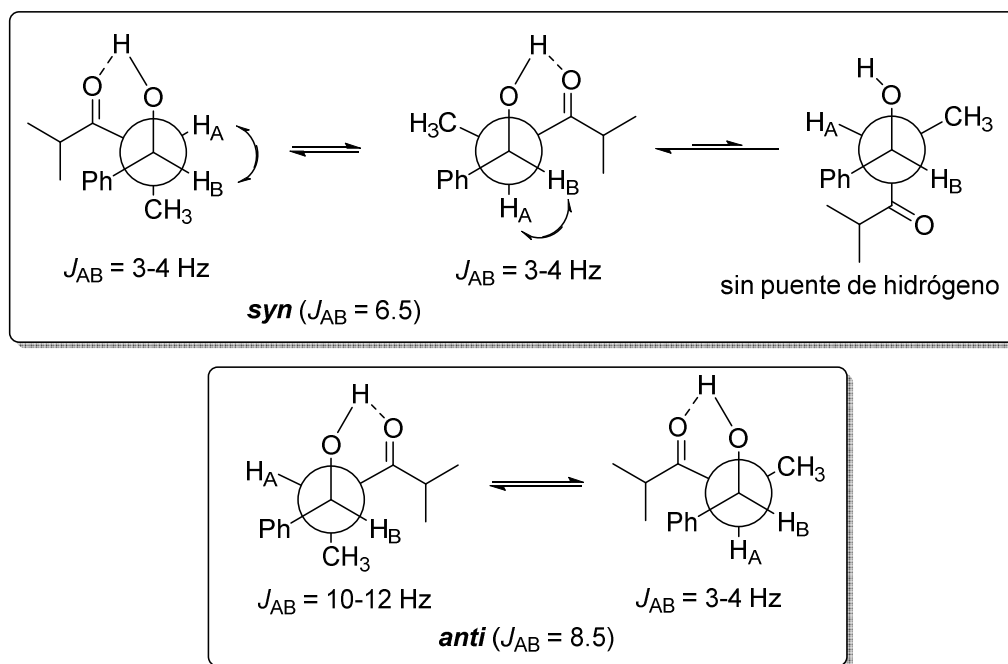
IV. II. Reactividad de las oxazolidinas derivadas del aminoéster **1** en reacciones de aldolización.

Antes de comenzar con la discusión de las reacciones de aldolización es importante mencionar que existe un método para determinar la estereoquímica de sistemas acíclicos, a través del valor de $^3J_{\text{HH}}$ (Esquema 20). En una reacción de condensación aldólica se forman dos posibles productos:



Esquema 20.

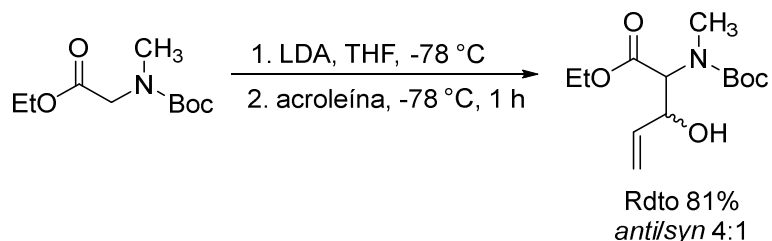
En un medio no-polar, el átomo de hidrógeno del alcohol (OH) se esperaría que forme un puente de hidrógeno con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, impidiendo la libre rotación de la cadena hidrocarbonada. En estos casos, debido a que en el isómero *syn* los hidrógenos H_A y H_B tienen una relación *gauche*, se espera que tengan una ³J más pequeña que en el isómero *anti*, donde el H_A y H_B se encuentran *anti* uno con respecto al otro⁵⁸ (Esquema 21).



Esquema 21.

A continuación llevamos a cabo el estudio de la reacción de aldolización con la serie de oxazolidinas derivadas de bromoacetato de etilo frente a benzaldehído.

Luego de una extensa revisión bibliográfica decidimos utilizar las condiciones de reacción reportadas por Knapp⁵⁹ y colaboradores para realizar reacciones de aldolización (Esquema 22).

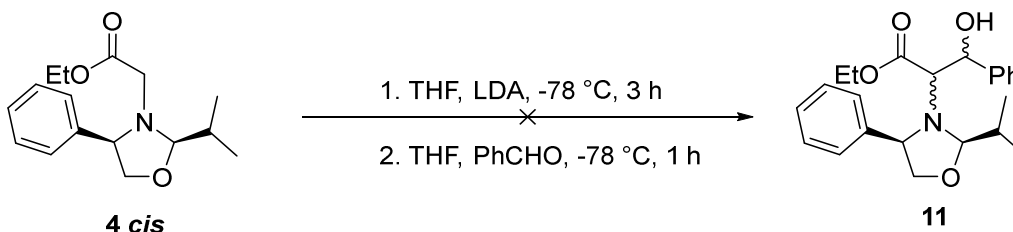


Esquema 22.

⁵⁸ Reglas de Stiles-House: Stiles *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3337. House *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3310; Heathcock, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1066. Mukaiyama *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 96, 7503.

⁵⁹ Knapp S., Morriello G., Nandan S., Emge T., Doss G., Mosley R., Chen L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5822-5831.

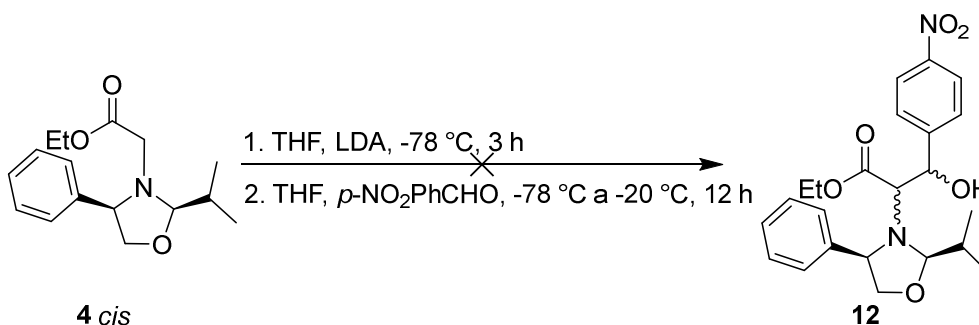
La primera aproximación consistió en hacer reaccionar el 2-((2*R*,4*R*)-2-isopropil-4-feniloxazolidin-3-il)acetato de etilo **4 cis** con benzaldehído siguiendo las condiciones que se muestran en el esquema 23.



Esquema 23.

Luego de varios intentos en los que cambiamos los equivalentes de base, temperatura de reacción, entre otros cambios, en todos los casos solo se recuperó la materia prima.

Debido a este resultado, decidimos utilizar el *p*-nitrobenzaldehído, sin embargo nuevamente recuperamos la materia prima (Esquema 24).

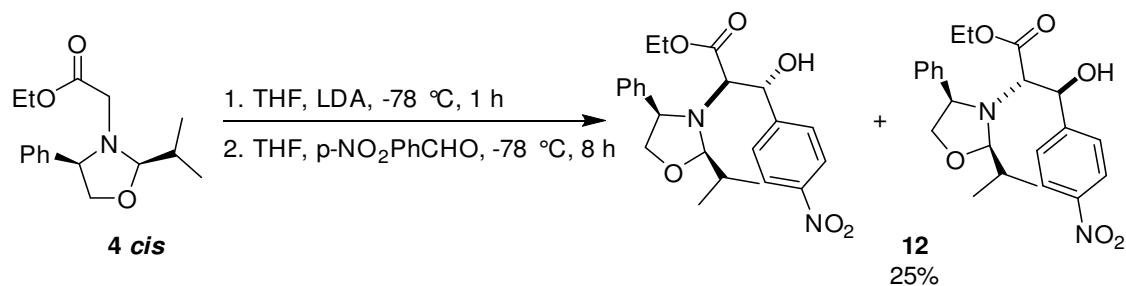


Esquema 24.

En este momento, supusimos que el resultado se debió al corto tiempo de vida del enolato que se forma, como resultado de una repulsión estérica muy fuerte entre el grupo *i*-propilo del carbono hemiaminal y la función etoxi en el enolato.

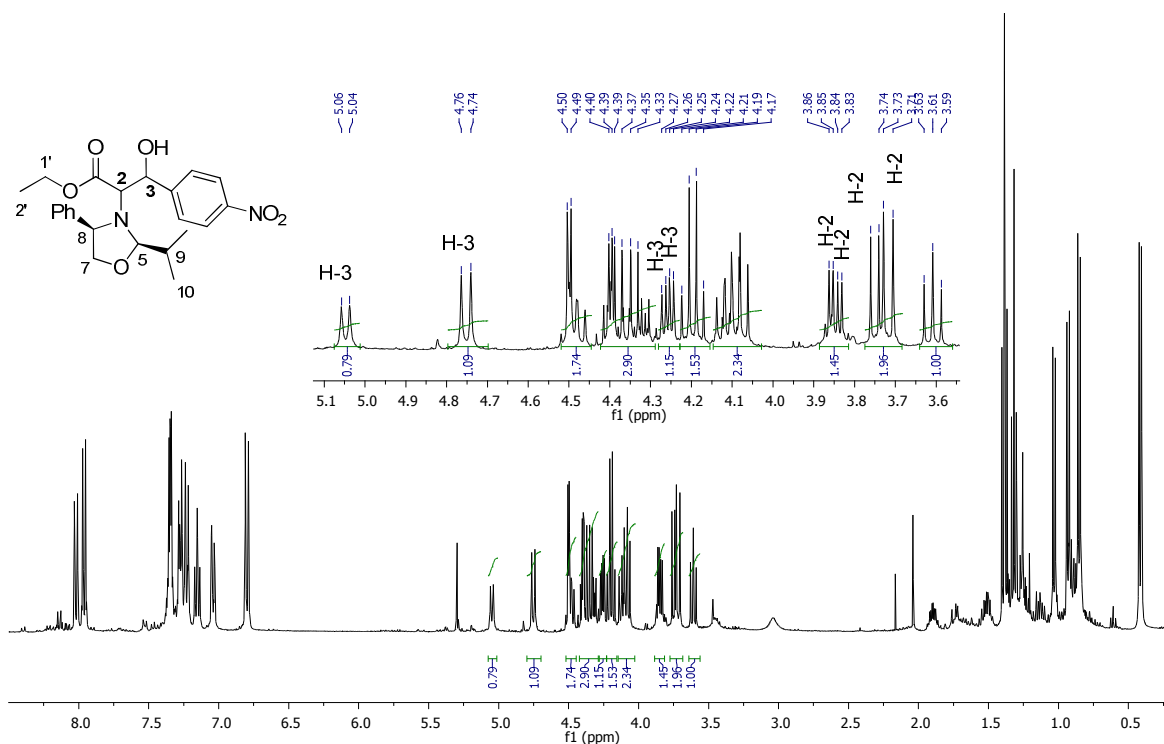
Como consecuencia, decidimos estudiar la reacción de aldolización siguiendo las condiciones de reacción reportadas por Panek,⁶⁰ que consiste en reducir el tiempo de formación del enolato. Bajo estas condiciones de reacción obtuvimos la mezcla de productos de aldolización al cabo de 8 horas (Esquema 25).

⁶⁰ James S. Panek, J.; Masse, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2382-2384.



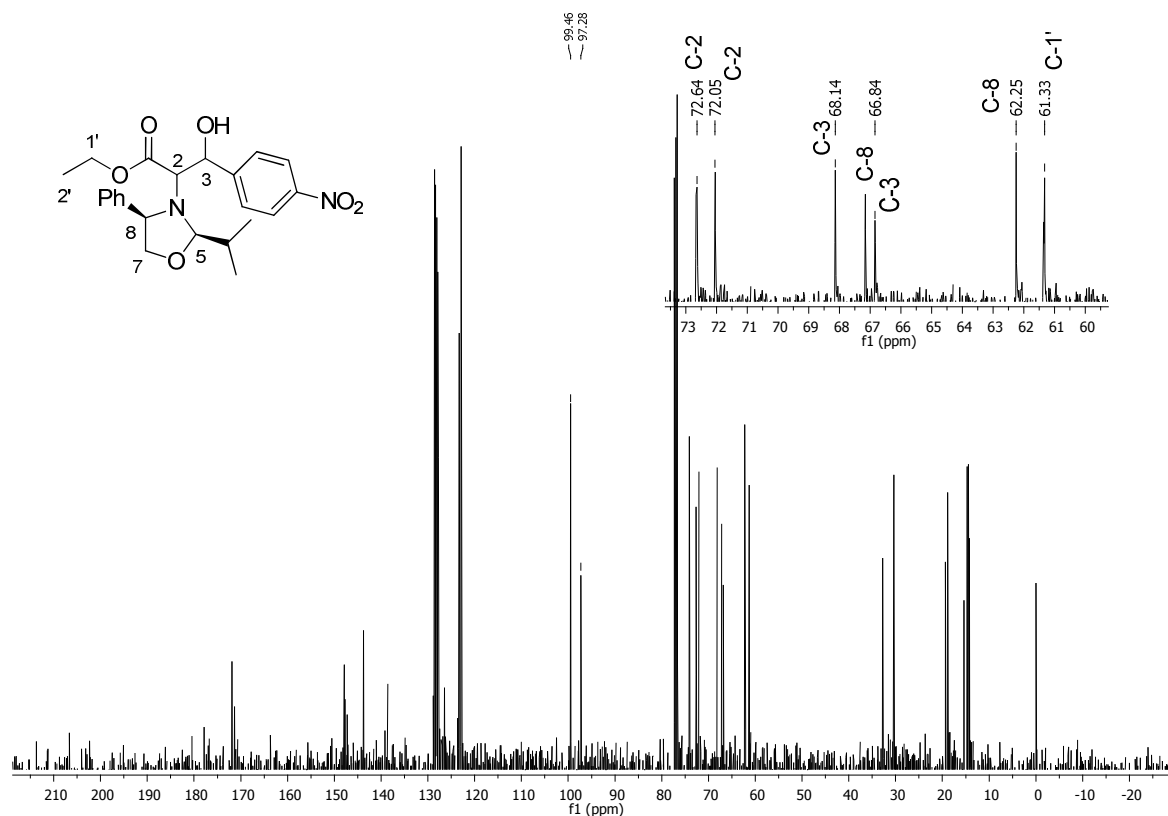
Esquema 25.

A través del valor de la constante de acoplamiento entre los hidrógenos H-2 y H-3 pudimos identificar que se habían formado los cuatro productos de aldolización, los *anti* y los *syn* ($J = 8.0$ Hz y que aparecen en 5.05 y 4.76 ppm, y en 4.27 y 4.25 ppm con una $J = 4.0$ Hz, respectivamente). Los productos se obtuvieron en un rendimiento combinado del 25%, en una relación *syn/anti* 40:60, y una relación diastereomérica 22.46:17.48:26.79:33.27 (Espectro 5).



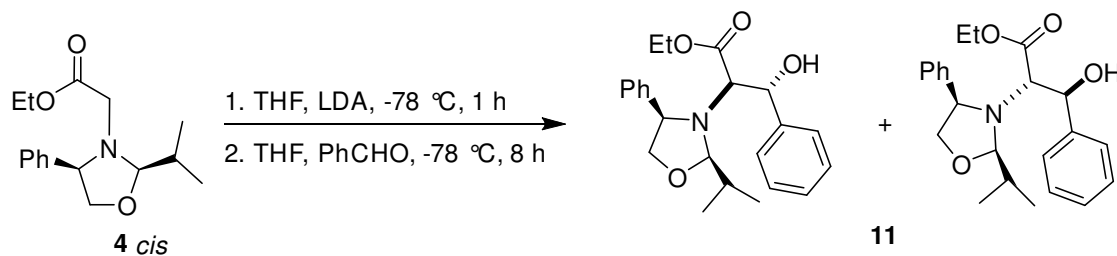
Espectro 5. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **12**.

En el espectro de RMN- ^{13}C , se observan dos señales en 171.9 y 171.3 ppm características del carbono de carbonilo de éster, en 99.4 y 97.3 ppm la señal asignada al carbono hemiaminal, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 6).



Espectro 6. RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **12**.

Motivados por este resultado, decidimos llevar a cabo la reacción de aldolización entre la oxazolidina **4** *cis* con benzaldehído, sin embargo sólo observamos la degradación de las materias primas (Esquema 26).



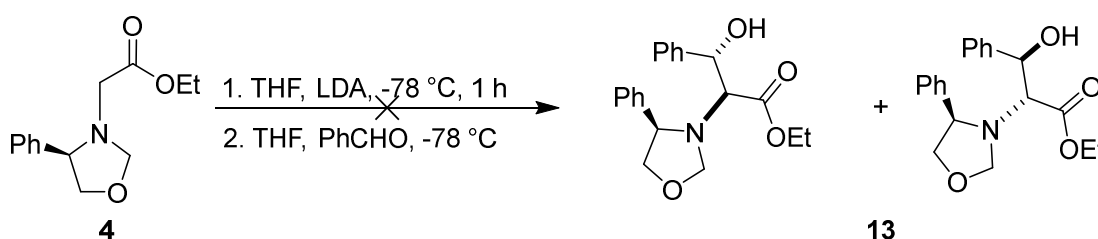
Esquema 26.

Estos datos nos llevaron a proponer que posiblemente la presencia del grupo isopropilo en la posición hemiaminal generaba una repulsión estérica dando como resultado bajos rendimientos químicos o

degradación de los productos de partida, por lo que decidimos utilizar la oxazolidina **3** derivada del formaldehído en la reacción de aldolización con benzaldehído.

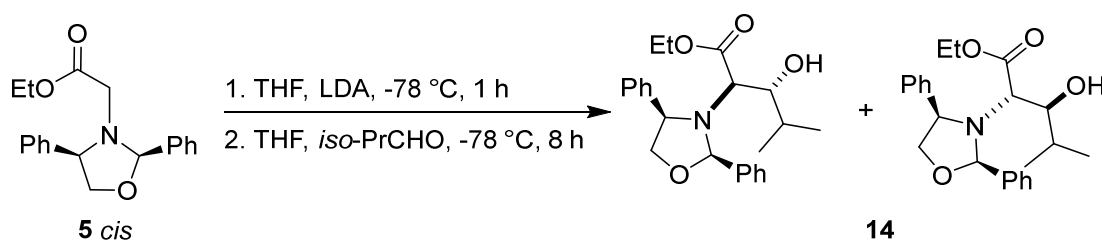
A pesar de varios intentos que implicaron la variación de temperatura y tiempos de reacción sólo recuperamos la materia prima. Este resultado fue atribuido a la presencia de una mezcla de rotámeros en solución, lo que posiblemente impidió la formación del enolato deseado (Tabla 2).

Tabla 2.



Experimento	Temperatura	Tiempo	Rdto
1	-78°C	3 h	-----
2	-20°C	14 h	-----
3	0°C	8 h	-----
4	t.a.	7 h	-----

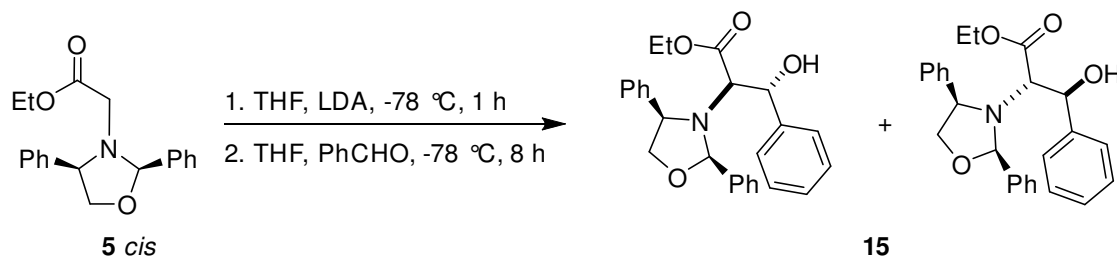
Luego, decidimos intentar la reacción de aldolización utilizando la oxazolidina **5 cis**, derivada del benzaldehído y hacerla reaccionar con *iso*-butiraldehído para acceder al producto de aldolización **14**, utilizando las condiciones de reacción antes descritas, sin embargo solo observamos trazas del producto deseado (Esquema 27).



Esquema 27.

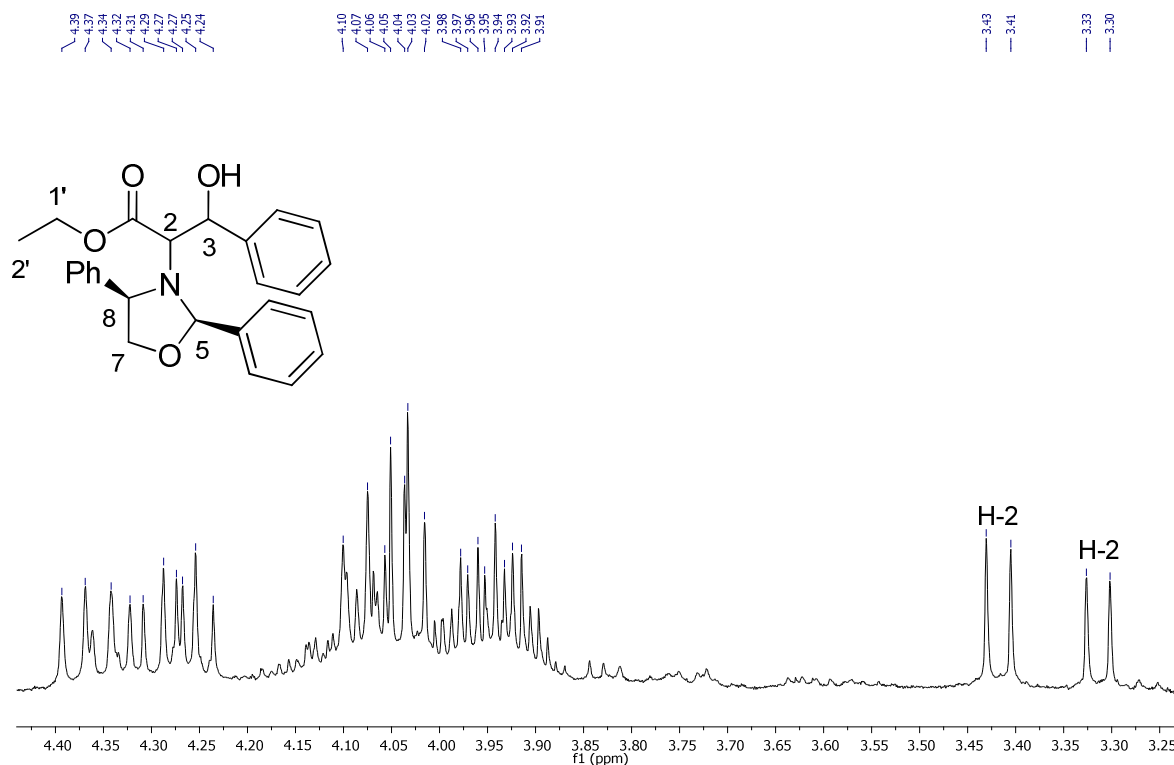
Pensando en que el grupo *iso*-propil en el aldehído utilizado fue responsable de la pobre reactividad en la reacción de aldolización, decidimos cambiar por benzaldehído.

En este caso, al cabo de 8 horas de reacción no observamos la presencia de materias primas y además la aparición de dos productos con diferente factor de retención (Esquema 28).

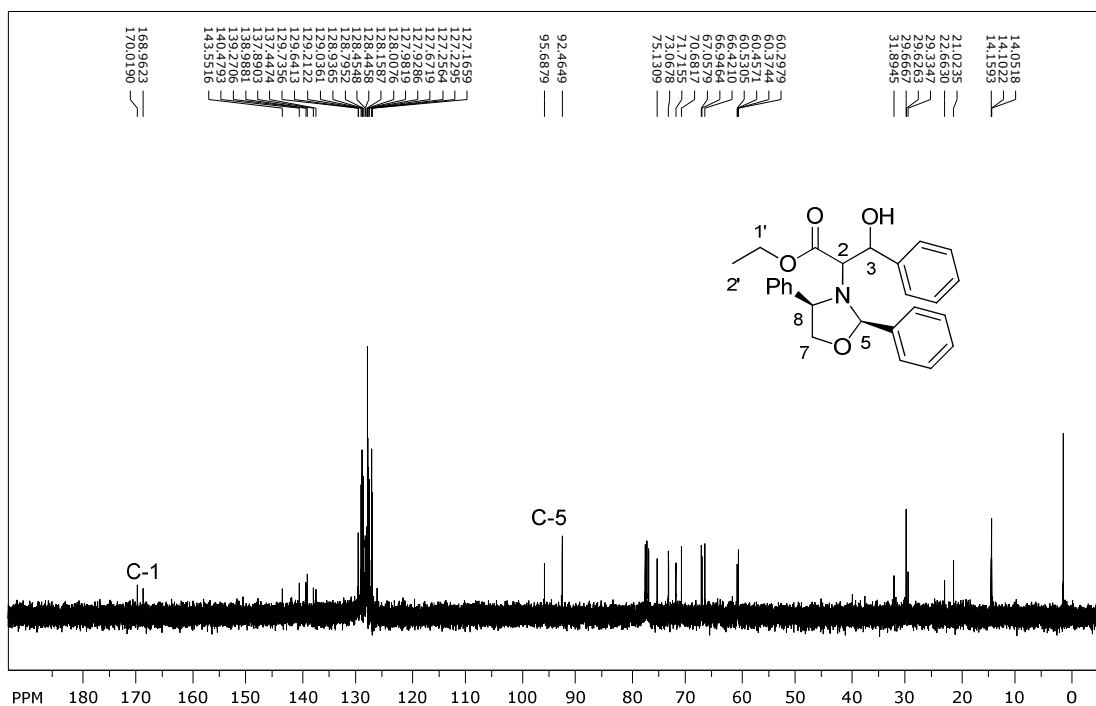


Esquema 28.

El producto de menor polaridad mostró por RMN-¹H la presencia de una mezcla, posiblemente rotamérica, lo que dificultó la elucidación estructural, sin embargo destacan las siguientes señales. Se observa una señal doble alrededor de 3.43 ppm con una constante de acoplamiento de 10.2 Hz, y otra señal doble en 3.32 ppm con una contante de 9.6 Hz, suponemos que ambas señales corresponden al H-2 de uno de los diastereoisómeros *anti* y que posiblemente presenta un equilibrio rotamérico en solución (Espectro 7).

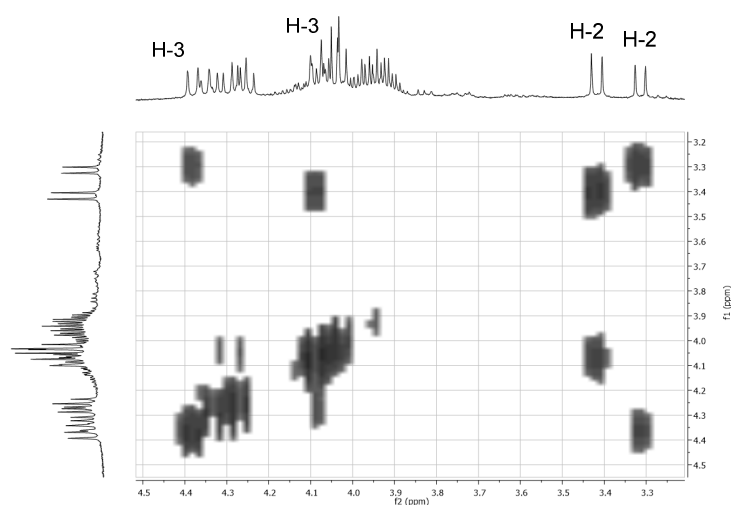


En el espectro de RMN-¹³C, se observa en 170 y 168.9 ppm dos señales cada una característica del carbono de carbonilo de éster C-1, en 95.6 y 92.4 ppm dos señales asignadas cada una al carbono hemiaminal C-5 (Espectro 8).



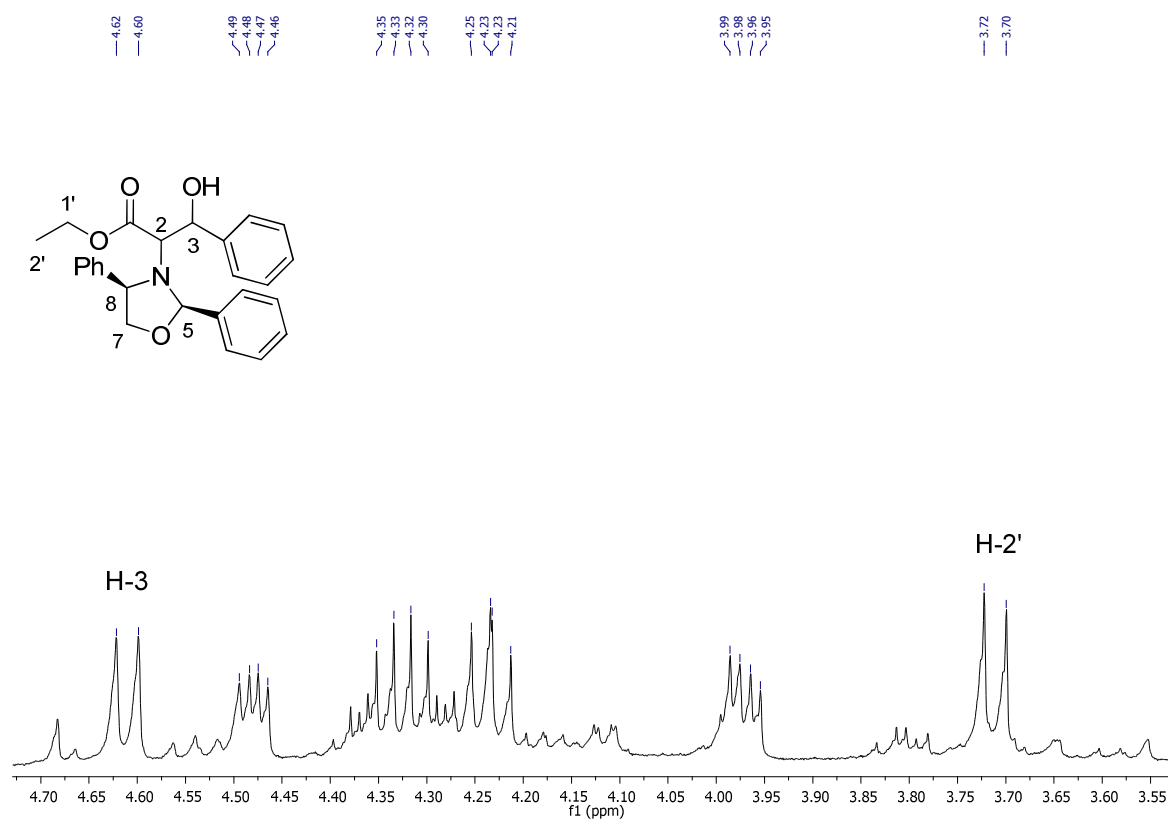
Espectro 8. RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **15**.

En el espectro de RMN-COSY, se observa el acoplamiento de dos señales dobles en 3.43 ppm y entre 4.39-4.23 ppm que corresponden a los hidrógenos H-2 y H-3 (Espectro 9).



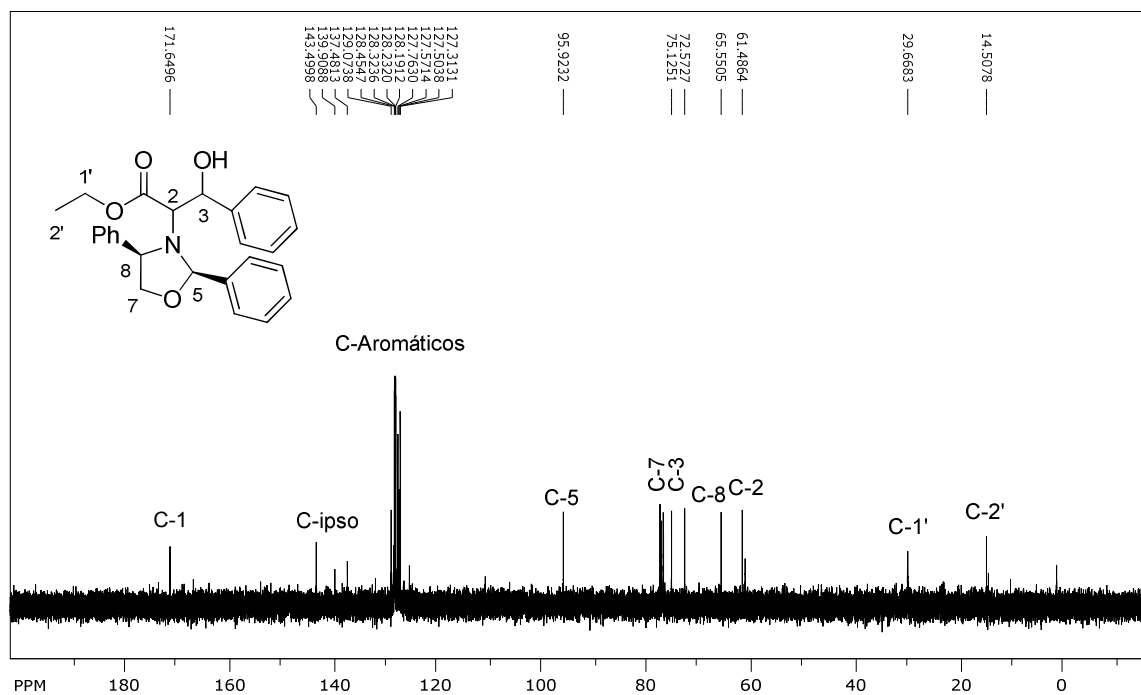
Espectro 9. RMN-nCOSY (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **15a**.

El segundo producto en el espectro de RMN-¹H mostró una señal doble en 4.62 ppm con una constante de acoplamiento de 9.2 Hz asignada al hidrógeno H-3, y otra señal doble en 3.72 ppm con una constante de 9.2 Hz, esta señal corresponde al hidrógeno H-2, las demás señales corresponden al producto **15b anti** (Espectro 10).



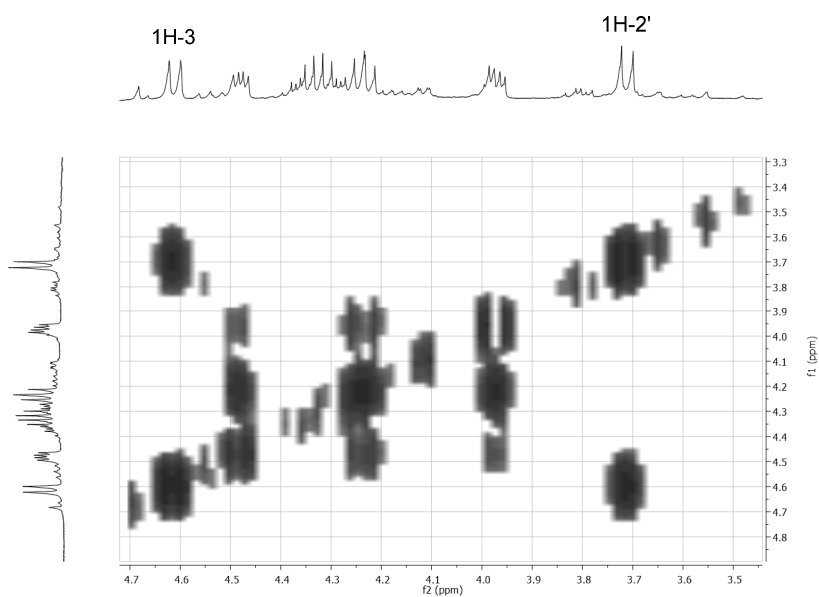
Espectro 10. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **15b**.

En el espectro de RMN-¹³C, se observa en 171.6 ppm la señal característica del carbono de carbonilo de éster, en 95.9 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal, las demás señales corresponden al producto (Espectro 11).



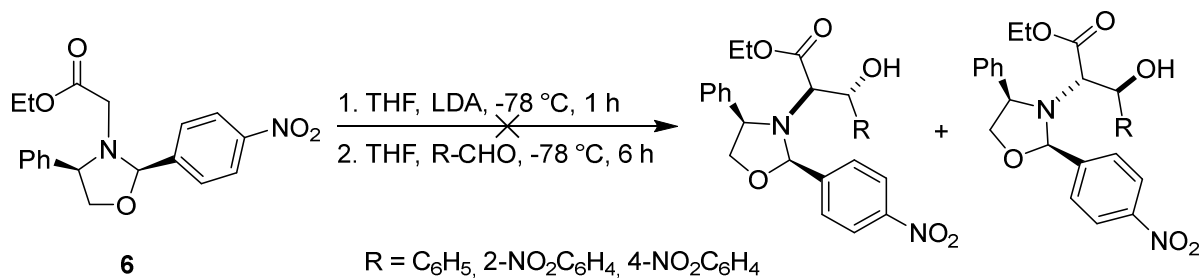
Espectro 11. RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **15b**.

En el espectro de RMN-COSY, se observa el acoplamiento de dos señales dobles en 4.62 ppm y 3.72 ppm que corresponden a los hidrógenos H-2 y H-3 (Espectro 12).



Espectro 12. RMN-COSY (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **15b**.

Con el fin de completar el estudio de la influencia del sustituyente de la posición hemiaminal en la reacción de aldolización y utilizando las condiciones de reacción antes mencionadas, llevamos a cabo la reacción de aldolización con la oxazolidina **6**, derivada de *p*-nitrobenzaldehído (utilizando el crudo de reacción con pequeñas trazas del aldehído) con diferentes aldehídos (benzaldehído, *m*-nitrobenzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído), sin embargo en todos los casos recuperamos la materia prima (Esquema 29).

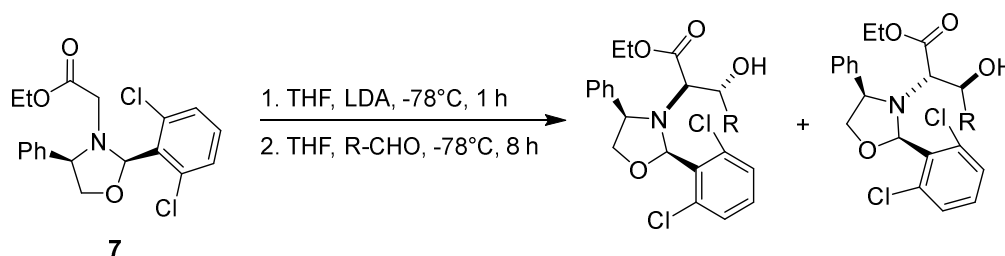


Esquema 29.

Afortunadamente, cuando utilizamos la oxazolidina **7**, derivada de 2,6-diclorobenzaldehído, en las reacciones de aldolización con *orto*- o *para*-nitrobenzaldehído, obtuvimos los productos de aldolización *anti*.

Para el caso de la reacción de aldolización con benzaldehído, a pesar de apreciarse el consumo total de las materias primas, no fue posible aislar el producto de aldolización (tabla 3).

Tabla 3.



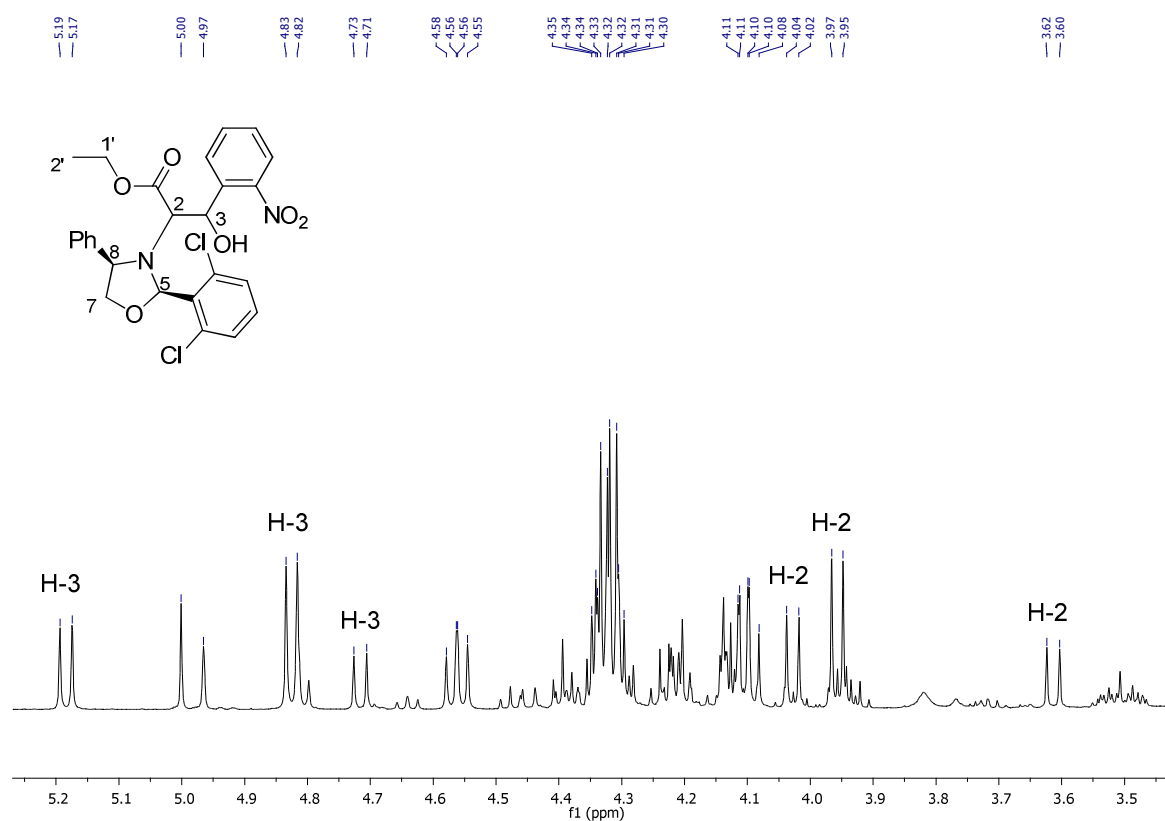
Experimento	Aldehído (R)	Aldol	rd	Rdto
1	Ph	19		-----
2	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	20		68%
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	21		56%

En todos los casos el tiempo de reacción fue de 6 horas.

El producto de aldolización derivado del 2-nitrobenzaldehído **20** se obtuvo como una mezcla diastereoisomérica inseparable en un rendimiento químico del 68% (experimento 2, tabla 3).

En el espectro de RMN-¹H destacan las siguientes señales. Se observa una señal doble alrededor de 5.19 ppm con una constante de acoplamiento de 9.7 Hz, otra señal doble en 4.83 ppm con una constante de 9.0 Hz, y otra señal en 4.72 ppm con una constante de acoplamiento de 10.2 Hz.

Suponemos que las tres señales corresponden al H-3, también se observa una señal doble en 4.03 ppm con una constante de 9.7 Hz, otra señal en 3.96 ppm con una constante de 9.0 Hz, y otra señal en 3.62 ppm con una constante de 10.2 Hz, y suponemos que estas últimas señales corresponden al H-2, y que tenemos una mezcla de diastereoisómeros *anti/anti* (Espectro 13).

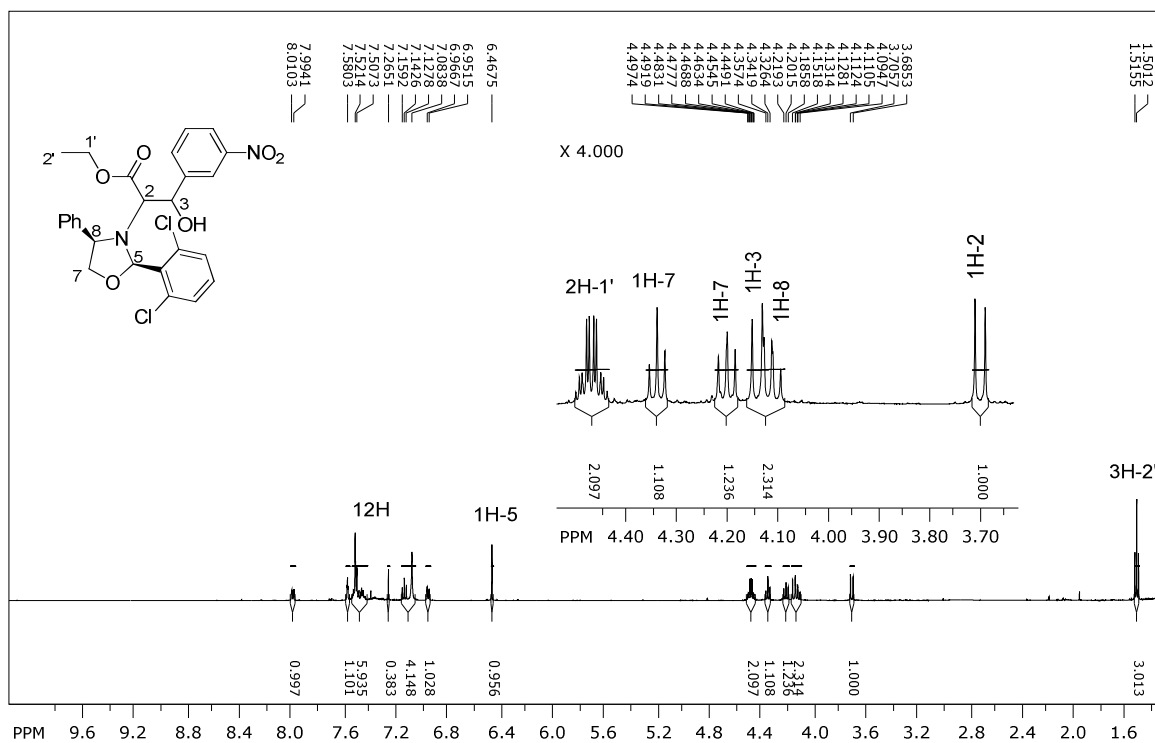


Espectro 13. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **20**.

También se obtuvo el aldol **21** derivado de *meta*-nitrobenzaldehído en un rendimiento químico del 56% (experimento 3, tabla 3).

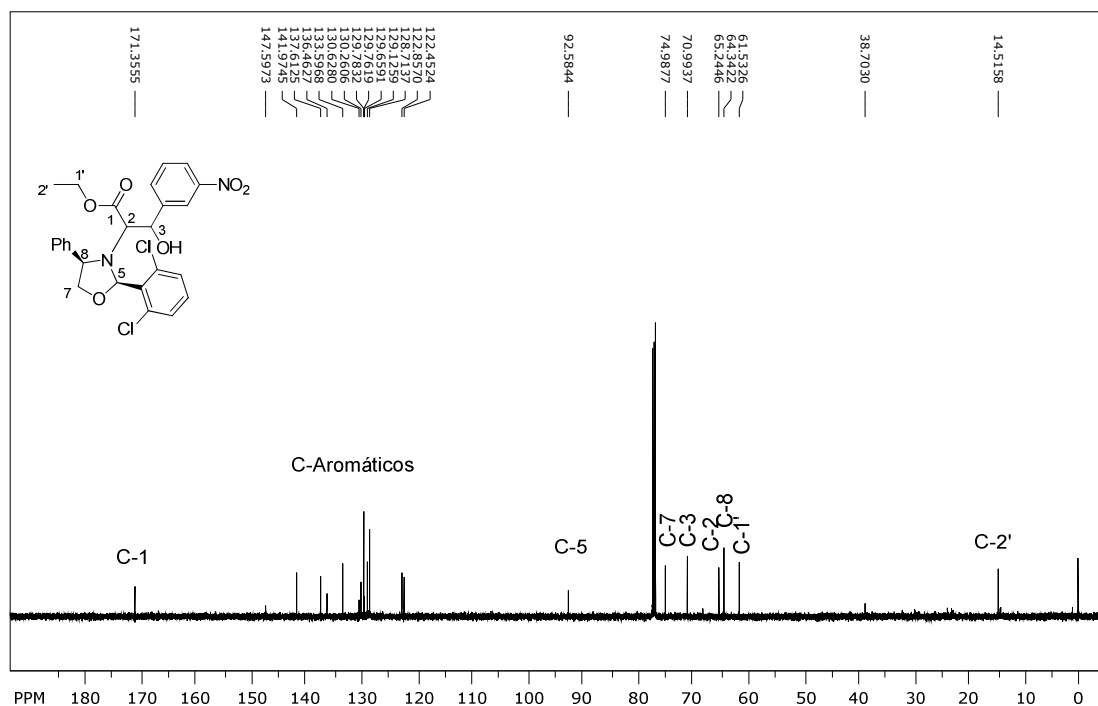
El producto en el espectro de RMN-¹H mostró una señal simple en 6.46 ppm asignada al hidrogeno H-5, una señal doble en 4.15 ppm con una constante de acoplamiento de 10.2 Hz asigna al hidrógeno H-3,

y otra señal doble en 3.70 ppm con una constante de 10.2 Hz, esta señal corresponde al hidrógeno H-2, las demás señales corresponden al producto **21 anti** (Espectro 14).



Espectro 14. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **21**.

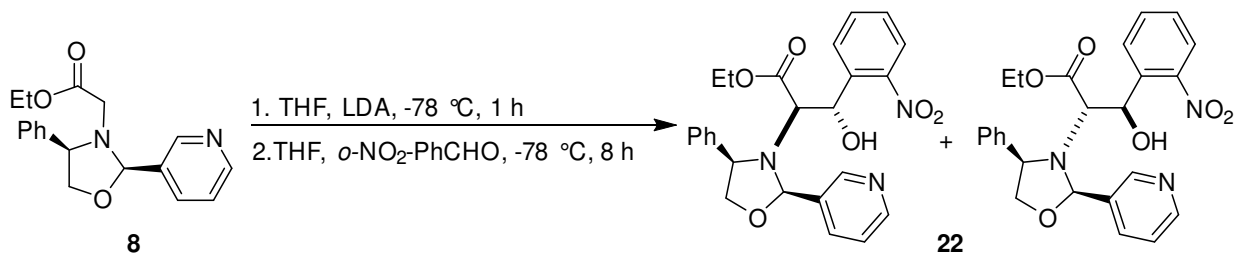
En el espectro de RMN-¹³C, aparece una señal en 171.3 ppm asignada al carbono C-1, en 92.5 ppm se observa una señal asignada al carbono C-5, el resto de las señales corresponde al producto (Espectro 15).



Espectro 15. RMN-¹³C (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **21**.

Con el fin de mejorar el rendimiento químico de esta reacción decidimos utilizar como base LiHMDS pero contrario a lo esperado en todos los casos el rendimiento fue menor o sólo recuperamos las materias primas.

Posteriormente utilizamos la oxazolidina **8**, derivada del 3-piridin-carbaldehído, en la condensación con *orto*-nitrobenzaldehído, sin embargo sólo observamos la degradación de la materia prima (Esquema 30).



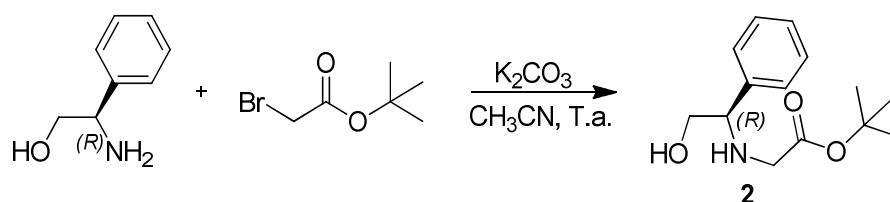
Esquema 30.

Hasta este momento los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos obtenidos fueron utilizando la oxazolidina derivada de 2,6-diclorobenzaldehído **7**.

Continuando con nuestro estudio, la siguiente modificación estructural fue cambiar el éster etílico por éster *tert*-butílico. A continuación detallo los resultados obtenidos.

IV. III. Síntesis del aminoéster **2**.

Llevamos a cabo la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con bromoacetato de *tert*-butilo siguiendo las condiciones de reacción previamente establecidas en nuestro laboratorio, accediendo al aminoéster **2** en un rendimiento del 92% luego de ser purificado por cromatografía en columna (Esquema 31).

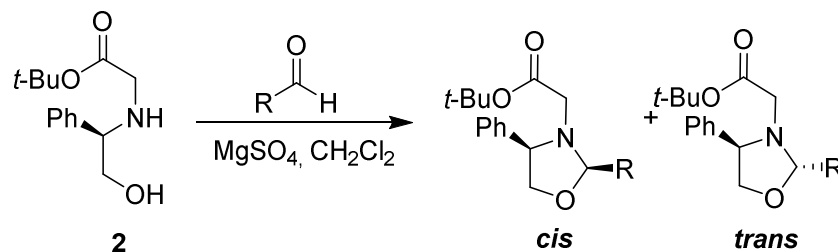


Esquema 31.

Siguiendo con nuestros objetivos, la siguiente etapa consistió en la formación de 1,3-oxazolidinas a partir del compuesto **2**. Para lo cual llevamos a cabo la reacción de acetalización entre el (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)glicinato de *tert*-butilo y diversos aldehídos.

Los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos los obtuvimos utilizando como disolvente diclorometano anhidro a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, en presencia de MgSO₄. En la tabla 4 se resumen los resultados obtenidos.

Tabla 4. Formación de 1,3-oxazolidinas con diversos aldehídos

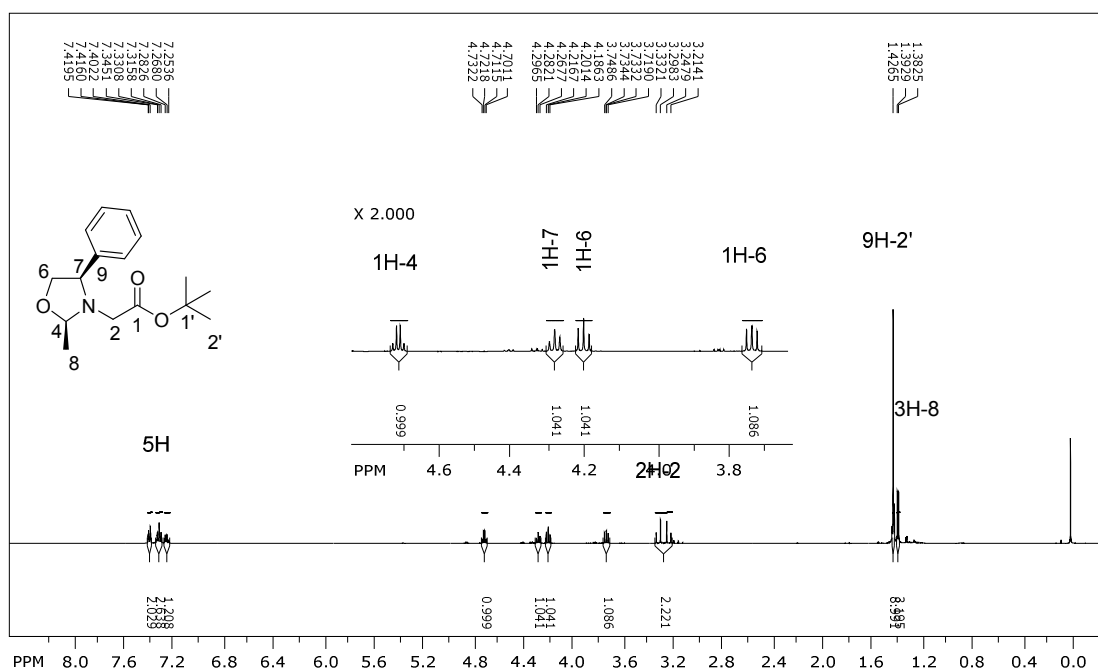


Experimento	aldehído	Rendimiento (%)	Oxazolidina	r.d. <i>cis/trans</i>
1	acetaldehído	100	9	94:6
2	benzaldehído	---- ^a	10	90:10

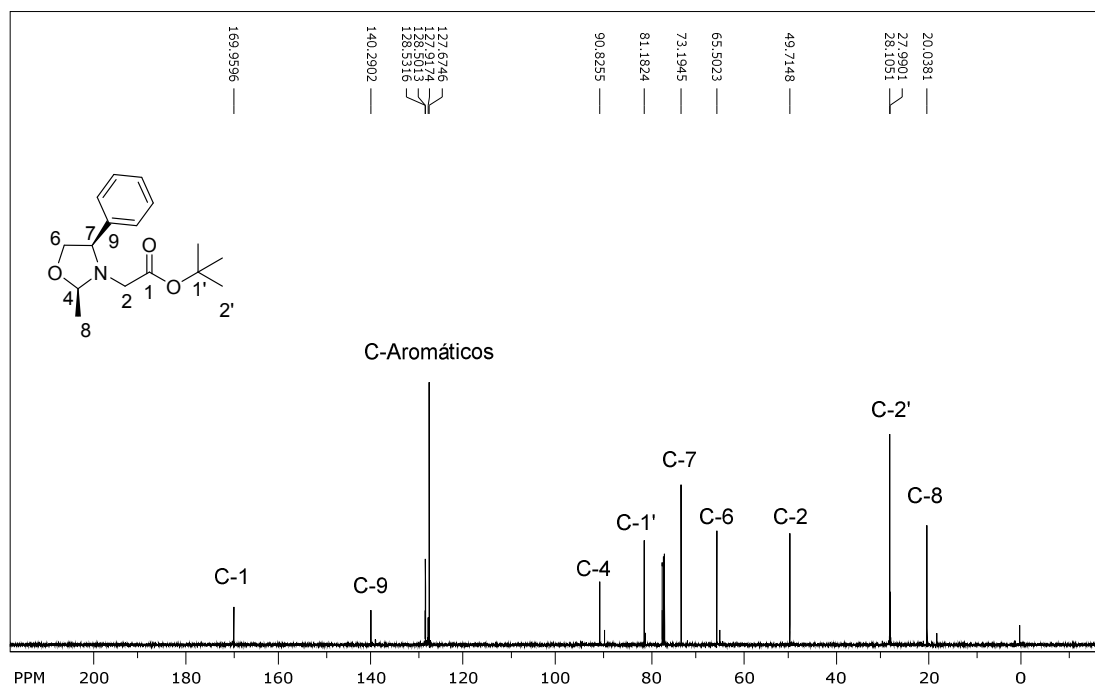
En todos los casos el tiempo de reacción fue de 8 horas. ^aA pesar de haber obtenido el producto de acetalización, no fue posible purificarlo, en todo momento se observó la desprotección parcial de la función acetal.

Por razones de simplificación, a continuación se describen las características espectroscópicas más importantes de la oxazolidina **9**.

En el espectro de RMN-¹H, se observa una señal cuádruple en 4.73 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrogeno hemiaminal, en 3.33 y 3.22 ppm se observa un sistema AB que integra para dos hidrógenos, asignados a los hidrógenos H-2, en 1.42 ppm se observa una señal simple que integra para nueve hidrógenos, asignados a los hidrógenos H-2'. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 16).



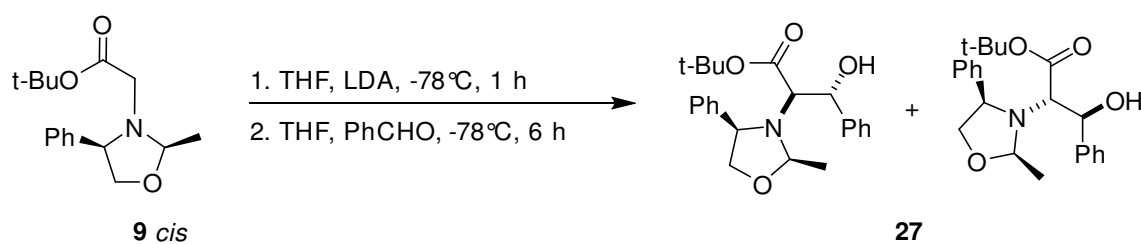
En el espectro de RMN-¹³C, se observa en 169.9 ppm la señal característica del carbono de carbonilo de éster, en 90.8 ppm la señal asignada al carbono hemiaminal, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 17).



Espectro 17. RMN-¹³C (500 MHz, CDCl₃) de la oxazolidina **9**.

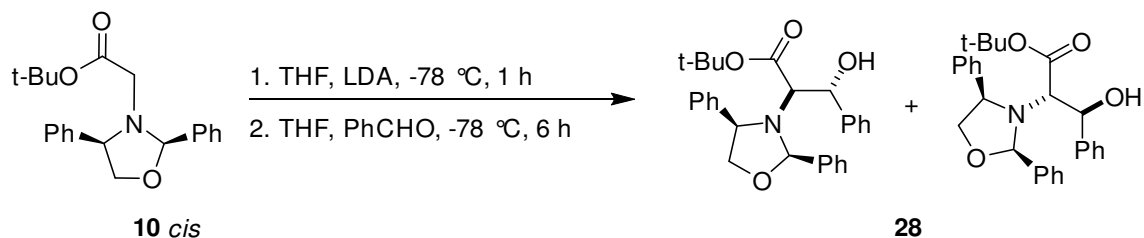
IV. IV. Reactividad de las oxazolidinas derivadas del aminoéster **2** en reacciones de aldolización.

A continuación llevamos a cabo el estudio de la reacción de aldolización, utilizando las condiciones de reacción que mejores rendimientos químicos y estereoquímicos habíamos obtenido hasta el momento. Bajo estas condiciones de reacción se trató la oxazolidina **9** con benzaldehído, sin embargo sólo observamos la degradación de las materias primas (Esquema 32).



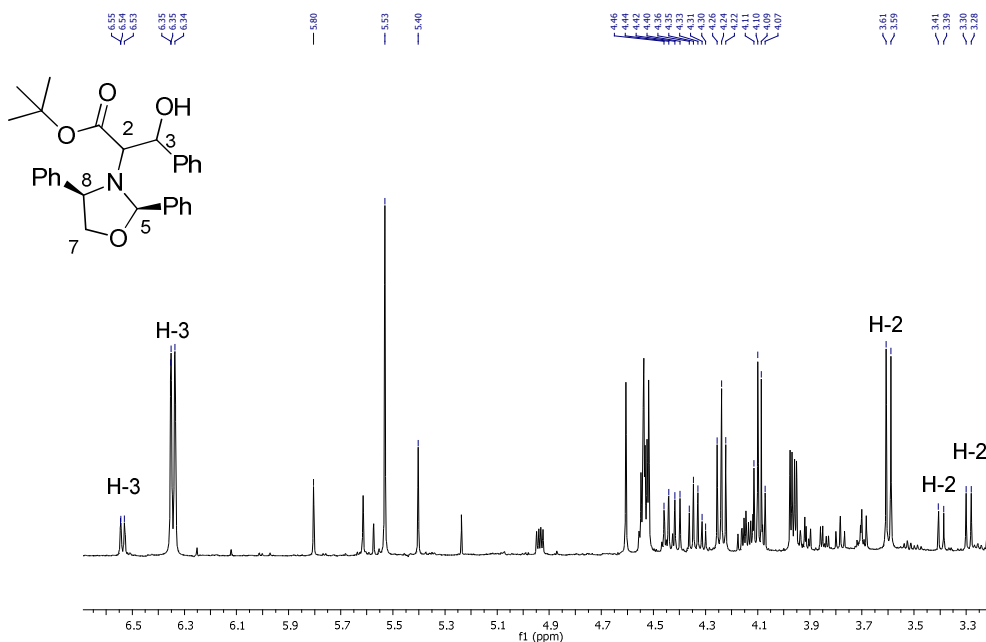
Esquema 32.

Cuando utilizamos la oxazolidina **10** derivada del benzaldehído (con trazas del aldehído) en la reacción de aldolización con benzaldehído, al cabo de 6 horas de reacción observamos la mezcla de productos, que no pudieron ser separados por métodos cromatográficos (Esquema 33).



Esquema 33.

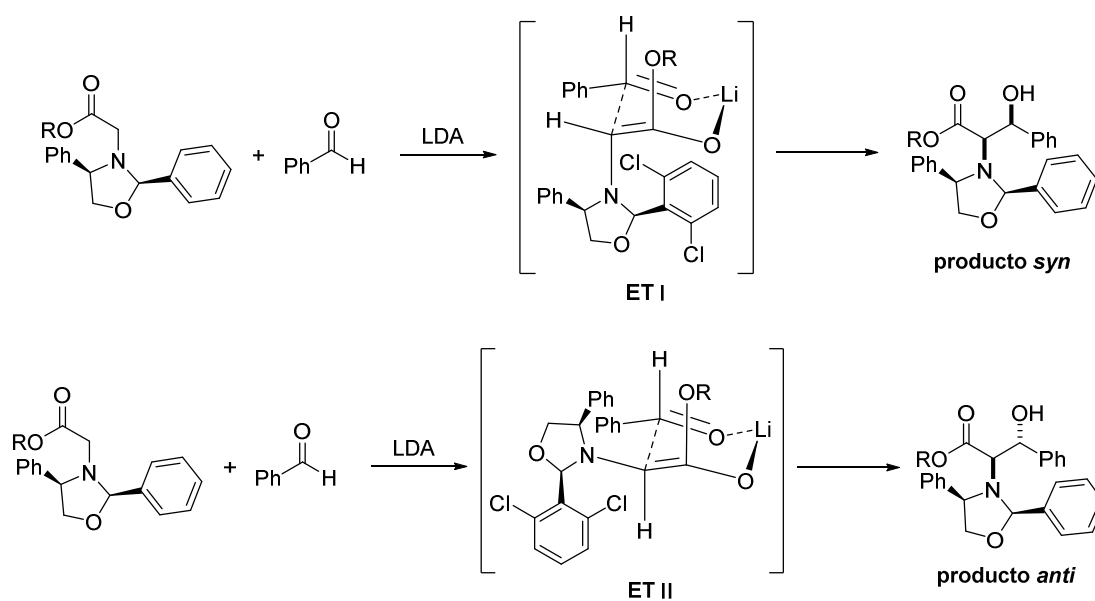
En el espectro de RMN-¹H, en la que mostramos la expansión de 3.0 a 7.0 ppm, se observan cuatro señales dobles en 3.3, 3.4, 3.6 y 3.7 ppm con constantes de acoplamiento de 9.9, 10.2, 9.3, 9.1 Hz respectivamente que fueron asignadas al H-2, también se observan dos señales dobles de dobles en 6.35 y 6.54 ppm con una constante de 9.9, 10.2, 9.3, 9.1 Hz que corresponden cada una a dos señales doble que colapsan que fueron asignados a los hidrógenos H-3, por lo que suponemos que tenemos la mezcla diastereomérica de los productos *anti*, y cada diastereoisómero se encuentra como mezcla rotamérica en la solución (Espectro 18).



Espectro 18. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **28**.

Después de los resultados obtenidos, en los que demostramos que el uso de 1,3-oxazolidinas en las reacciones de aldolización favorece la formación del producto de aldolización *anti*, proponemos la siguiente explicación mecanística.

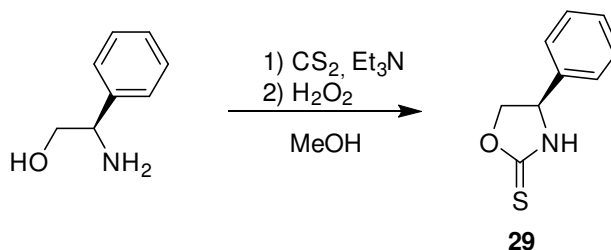
La reacción se lleva a cabo a través de dos estados de transición (ET). Uno de ellos, promueve la formación del producto de aldolización *syn*. En el estado de transición **I** el auxiliar quiral se encuentra en una disposición axial, en la que una fuerte repulsión estérica entre los pares de electrones del oxígeno con el grupo fenilo del auxiliar quiral desestabiliza este estado de transición, es por ello que el estado de transición **II**, que promueve la formación del producto de aldolización *anti* se ve más favorecido, ya que dispone al auxiliar quiral en ecuatorial, disminuyendo la repulsión estérica. Mientras, el bajo rendimiento químico se podría deber a la presencia del sustituyente de la función éster, que siempre está dispuesto en orientación axial lo que desestabiliza cualquiera de los dos estados de transición (Esquema 34).



IV. V. Obtención de oxazolidin-2-tionas.

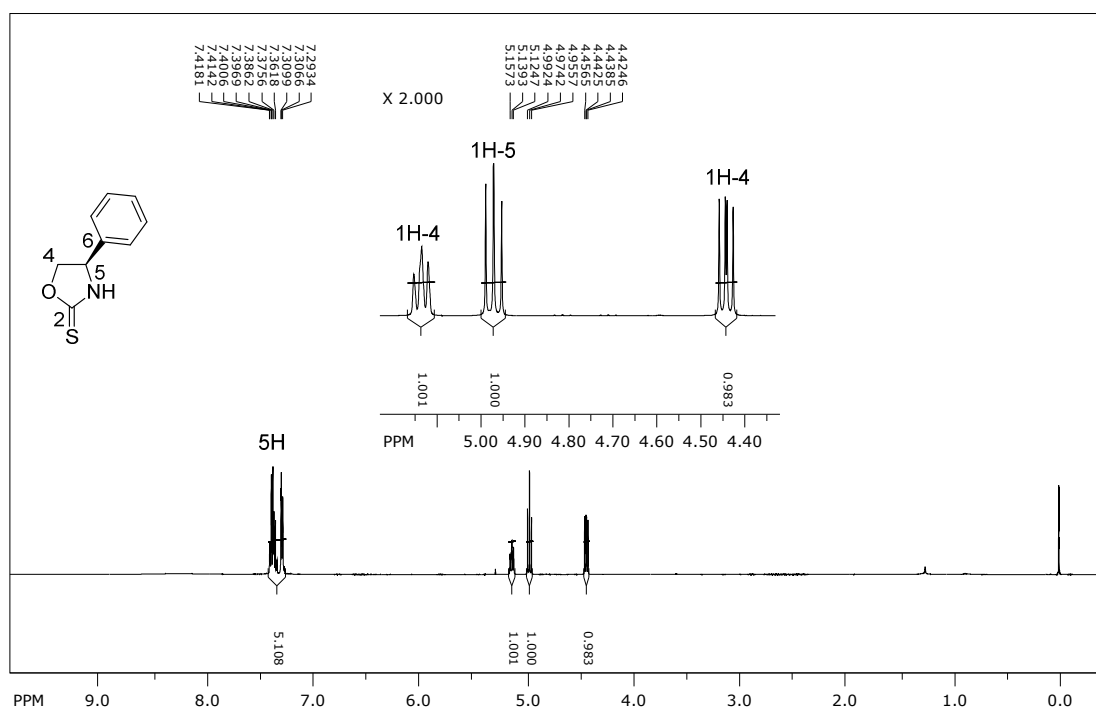
Continuando con nuestros objetivos y tomando en cuenta los resultados en las reacciones de aldolización con las 1,3-oxazolidinas, la siguiente etapa consistió en la obtención de oxazolidin-2-tionas y su aplicación en las reacciones de aldolización.

Después de una extensa revisión bibliográfica decidimos utilizar las condiciones de reacción reportadas por Li⁶¹ y colaboradores para la obtención de oxazolidin-2-tionas. Para lo cual llevamos a cabo la reacción entre el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y disulfuro de carbono, el producto se obtuvo en un rendimiento del 80% (Esquema 35).



Esquema 35.

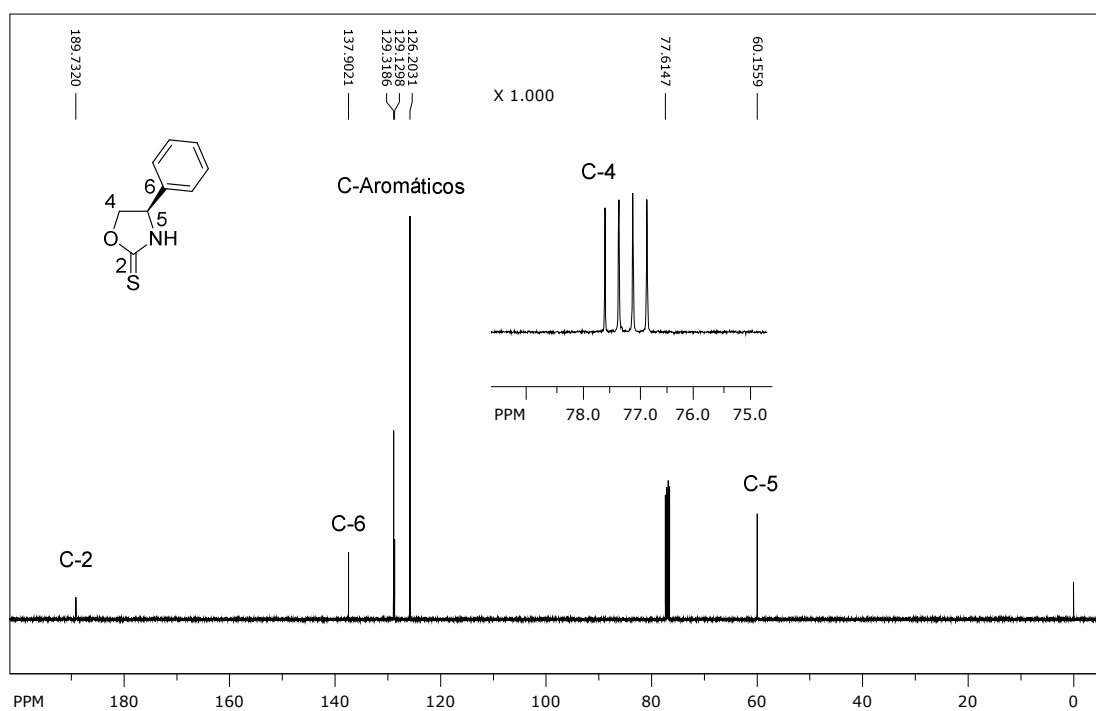
En el espectro de RMN-¹H del producto **29**, se observa una señal doble de dobles en 4.99 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 19).



Espectro 19. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del producto **29**.

⁶¹ Li, G.; Ohtani, T. *Heterocycles*. **1997**, *45*, 2471-2474.

En el espectro de RMN-¹³C, se observa en 189.7 ppm la señal característica del carbono del sulfuro de carbonilo, en 137.9 ppm la señal asignada al carbono ipso, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 20).

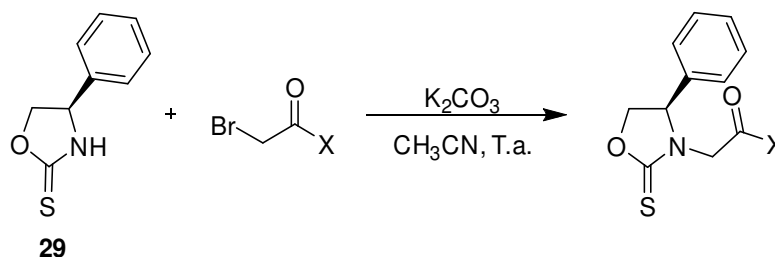


Espectro 20. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del producto **29**.

La siguiente etapa consistió en la formación de ésteres, para lo cual llevamos a cabo la condensación de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-tiona **29** con bromo acetato de *tert*-butilo o etilo.

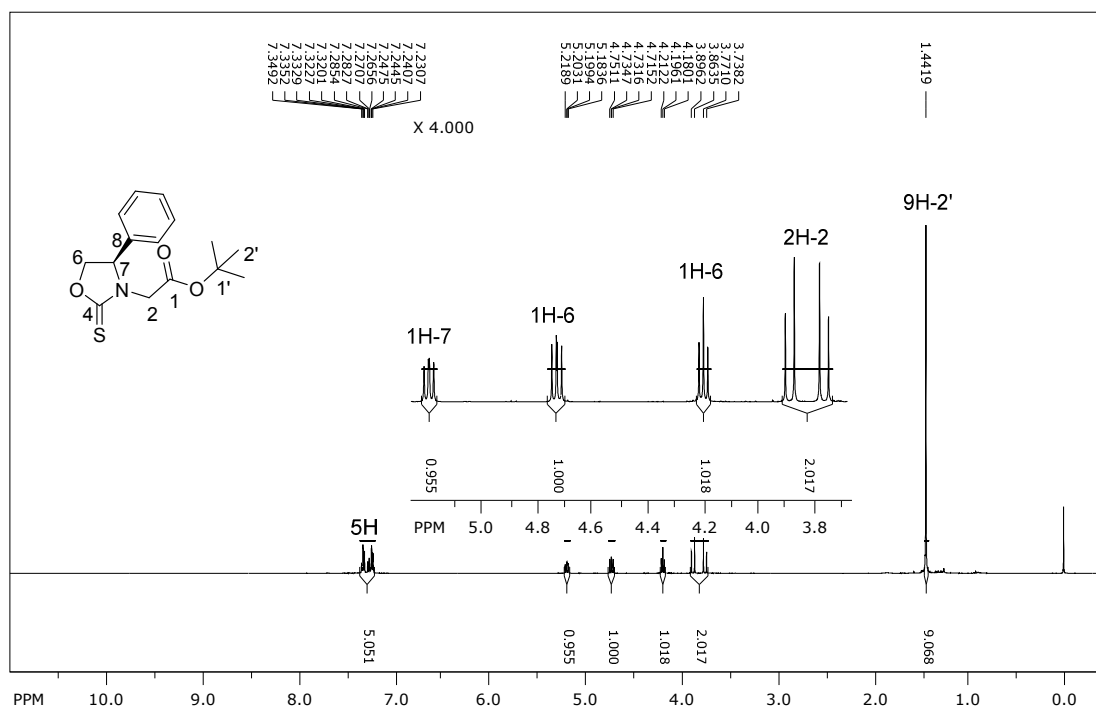
Luego de experimentar con diferentes condiciones de reacción, los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos los obtuvimos utilizando como disolvente acetonitrilo a temperatura ambiente, en presencia de K₂CO₃. En la tabla 5 se resumen los resultados obtenidos.

Tabla 5. Formación de ésteres a partir de oxazolidin-2-tionas.



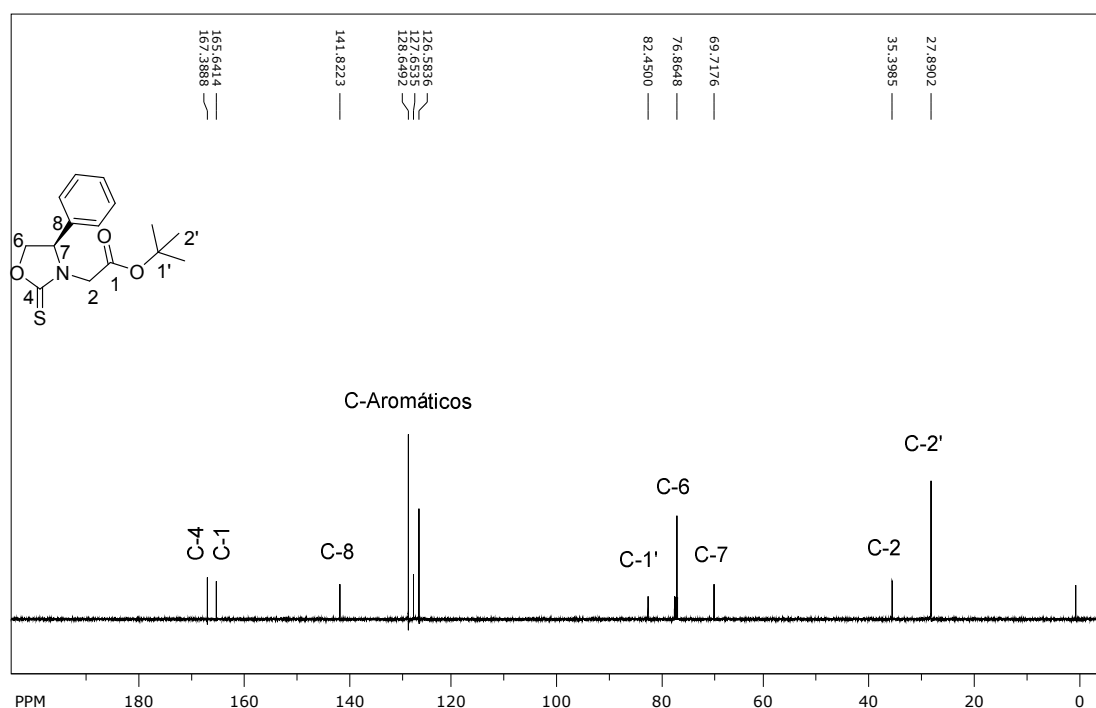
Exp.	X	Tiempo	Producto	Rendimiento
1	<i>Or</i> -Bu	8 h	30	70%
2	OEt	3 h	31	81%

En el espectro de RMN- 1H del producto **30** observamos una señal doble de dobles en 5.21 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico, en 3.89 y 3.77 ppm se observa un sistema AB asignado a los hidrógenos H-2, en 1.44 ppm se observa una señal simple que corresponde a los hidrógenos H-2'. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 21).



Espectro 21. RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$) del producto **30**.

En el espectro de RMN- ^{13}C , se observa en 167.3 ppm la señal característica del carbono del tiocarbonilo, en 165.6 ppm la señal asignada al carbono del éster, el resto de las señales confirman la estructura propuesta. Espectro 22.

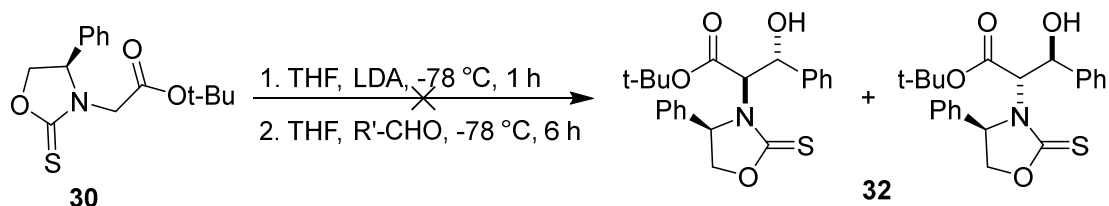


Espectro 22. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del producto **30**.

IV. VI. Reactividad de las oxazolidin-2-iones en reacciones de aldolización.

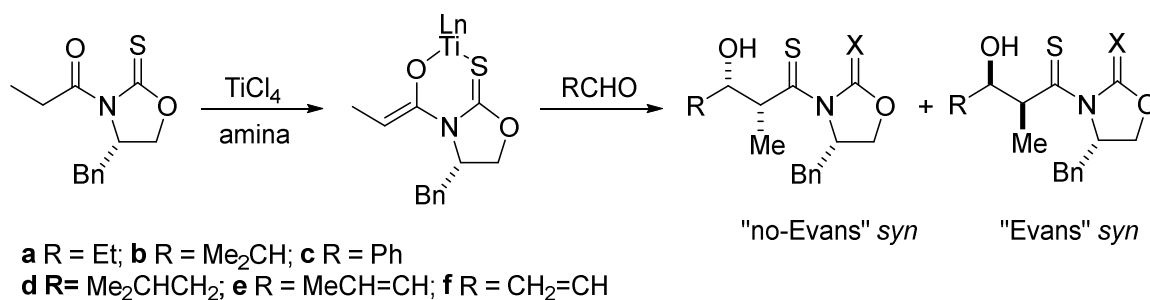
❖ Reactividad de (*R*)-2-(4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)acetato de *tert*-butilo en reacciones de aldolización.

La primera aproximación para la obtención del aldol **32** consistió en la reacción de (*R*)-2-(4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)acetato de *tert*-butilo **30** con benzaldehído siguiendo las condiciones de reacción que previamente habíamos establecido, sin embargo solo observamos la degradación de las materias primas (Esquema 36).



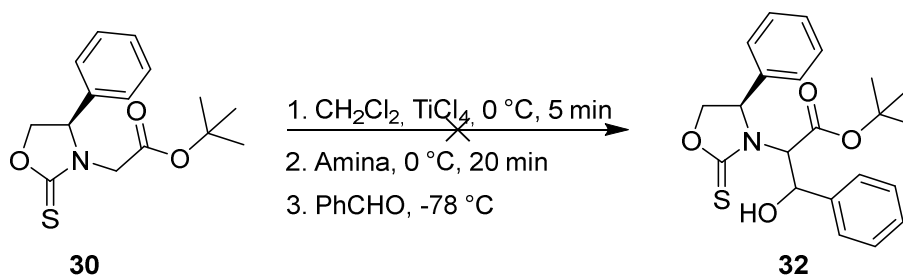
Esquema 36.

Por ello es que buscamos posibles alternativas y en este sentido encontramos que Crimmins⁶² y colaboradores reportaron una alta diastereoselectividad en las reacciones de adición aldólica utilizando *N*-aciloxazolidin-2-tionas y tetracloruro de titanio con LDA obteniendo los producto de aldolización con una selectividad *syn/anti* >95:5 a favor del producto de aldolización no-Evans >99:1 (Esquema 37).



Esquema 37.

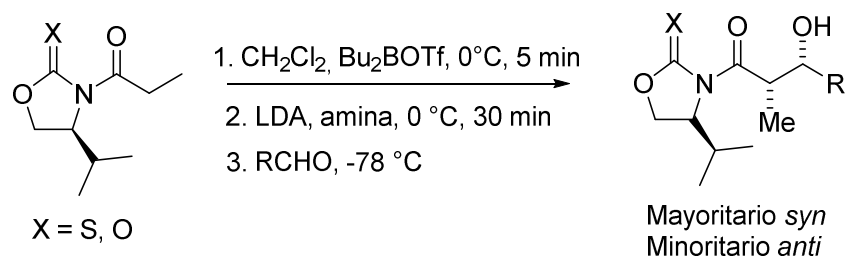
En base a los resultados obtenidos por Crimmins decidimos emplear la misma metodología, sin embargo a pesar de varios intentos que implicaron la variación de la base, la temperatura y tiempos de reacción sólo observamos la degradación de la materia prima (Esquema 38).



Esquema 38.

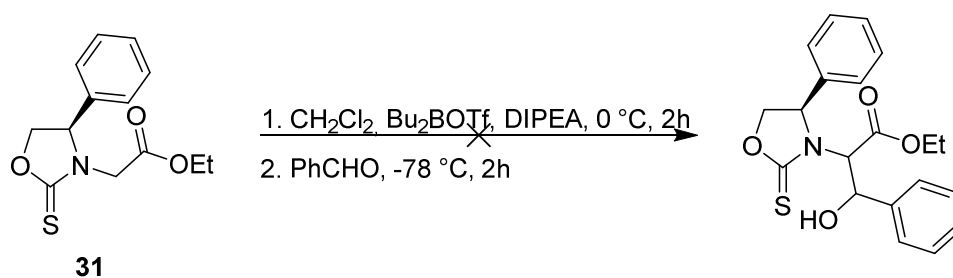
⁶² Crimmins, M.; King, B.; Tabet Elie. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.

Posteriormente se decidió emplear enolatos de boro, a partir de triflatos de dialquilboro.⁶³ En este sentido, Hsiao⁶⁴, Kazmierzak⁶⁵ y Evans,⁶⁶ reportaron la obtención de los aldoles *syn* empleando las condiciones de reacción que se muestran en el esquema 39.



Esquema 39.

Al utilizar la oxazolidina **31** en estas condiciones solo observamos la degradación de la materia prima (Esquema 40).



Esquema 40.

Cuando utilizamos el compuesto **31**, derivado de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-tiona, en la reacciones de aldolización con benzaldehído o *para*-nitrobenzaldehído, obtuvimos los productos de deshidratación (Tabla 6).

⁶³ a) Cowden, C. J.; Paterson, L. *Organic Reactions*. **2004**.

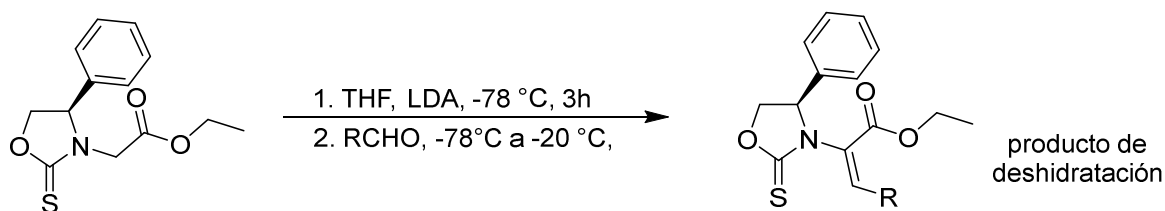
b) Abiko, A. *Acc. Chem Res.* **2004**, *37*, 387-395.

⁶⁴ Hsiao, C. N.; Liu, L.; Miller, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2201-2206.

⁶⁵ Kaamierak, F. Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3988-3992.

⁶⁶ Evans, D. A.; Bartroli, J. Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.

Tabla 6.

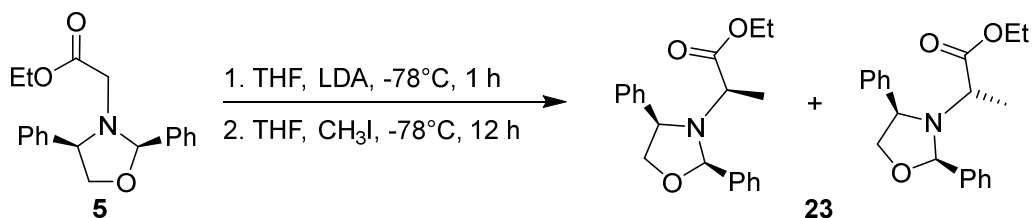


Exp.	R	T. de reacción	Producto
1	Ph	6 h	35 Degradación
2	<i>p</i> -NO ₂ -Ph (CH ₃) ₃ -SiCl	16 h	37 Deshidratación
3	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	12 h	37 Deshidratación

Con el fin de estudiar cuál de las dos caras diastereotópicas del enolato está más dispuesta, decidimos extender este estudio hacia reacciones de alquilación utilizando específicamente la oxazolidina **5**, derivada del benzaldehído, y la oxazolidin-2-tiona **31**. A continuación muestro los resultados más sobresalientes.

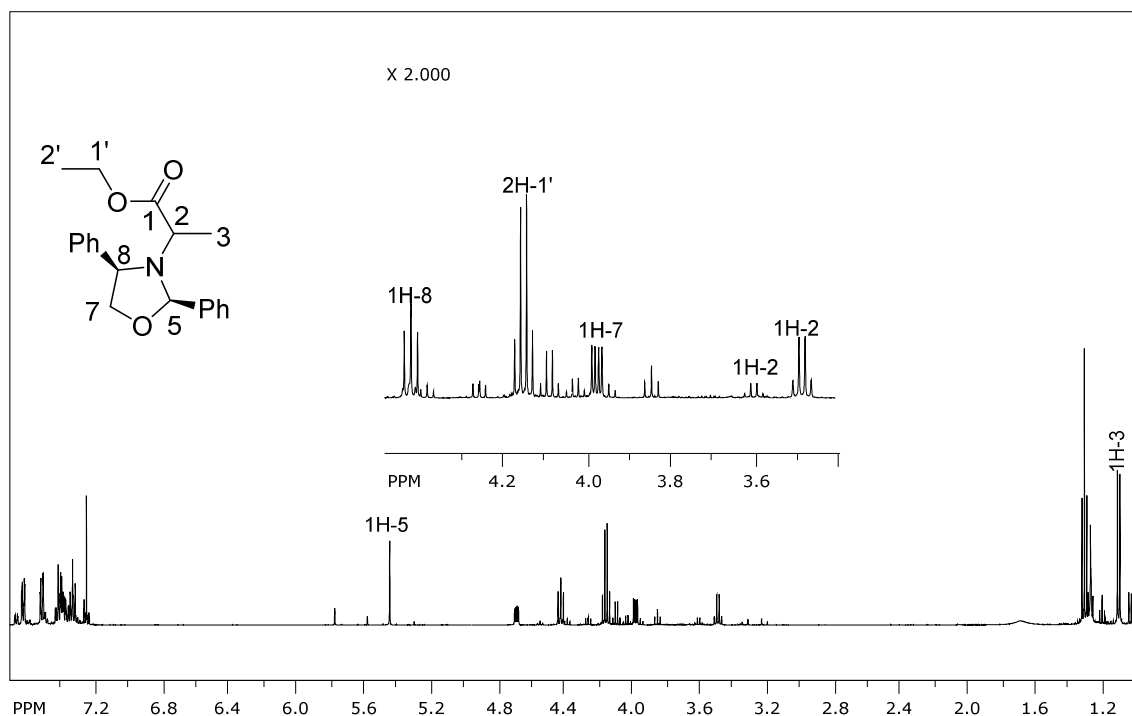
IV. VII. Reactividad de la oxazolidina **5**, y la oxazolidin-2-tiona **31**, en reacciones de alquilación y alilación.

La oxazolidina **5**, fue tratada bajo las mismas condiciones de reacción arriba descritas, utilizando como electrófilo yoduro de metilo. Luego de 12 horas de reacción se comprobó el consumo de las materias primas y la presencia de dos nuevos productos. La RMN-¹H del crudo de reacción, mostró la presencia de la mezcla diastereomérica de productos de metilación en una relación 80:20 (Esquema 41).



Esquema 41.

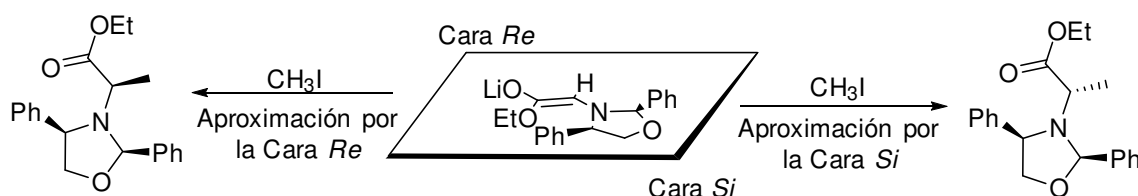
El espectro de RMN-¹H mostró una señal cuádruple en 3.62 ppm con una constante de acoplamiento de 7.4 Hz, otra señal cuádruple en 3.50 ppm con una constante de acoplamiento de 7.3 Hz, suponemos que ambas señales corresponden al H-2. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 23).



Espectro 23. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **23**.

La configuración absoluta del nuevo centro estereogénico no fue determinada, sin embargo actualmente en el laboratorio donde realicé esta tesis se encuentran trabajando en esta determinación.

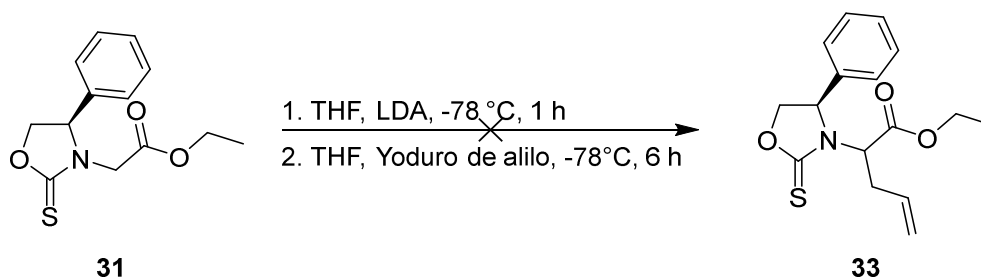
Este resultado nos muestra que una de las caras diastereotópicas del enolato está más dispuesta que la otra. Una de ellas, promueve mayoritariamente la formación de uno de los dos productos de alquilación. La cara *Re* del enolato es menos favorecida debido al impedimento estérico provocado por los grupos fenilo (Esquema 42).



Enolato *E*

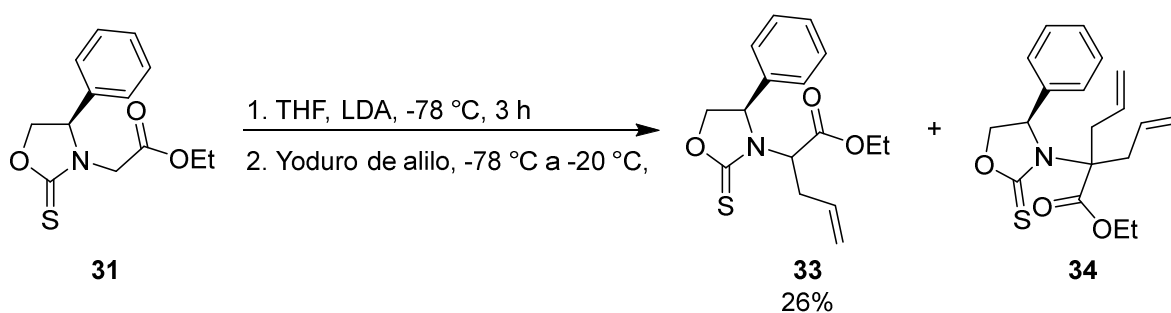
Esquema 42.

Por otro lado, se utilizó la oxazolidin-2-tiona **31**, en la reacción de alquilación, utilizando como electrófilo yoduro de alilo para obtener el producto **33**, siguiendo las condiciones de reacción que se muestran en el esquema 41, pero solo se recuperó materia prima (Esquema 43).



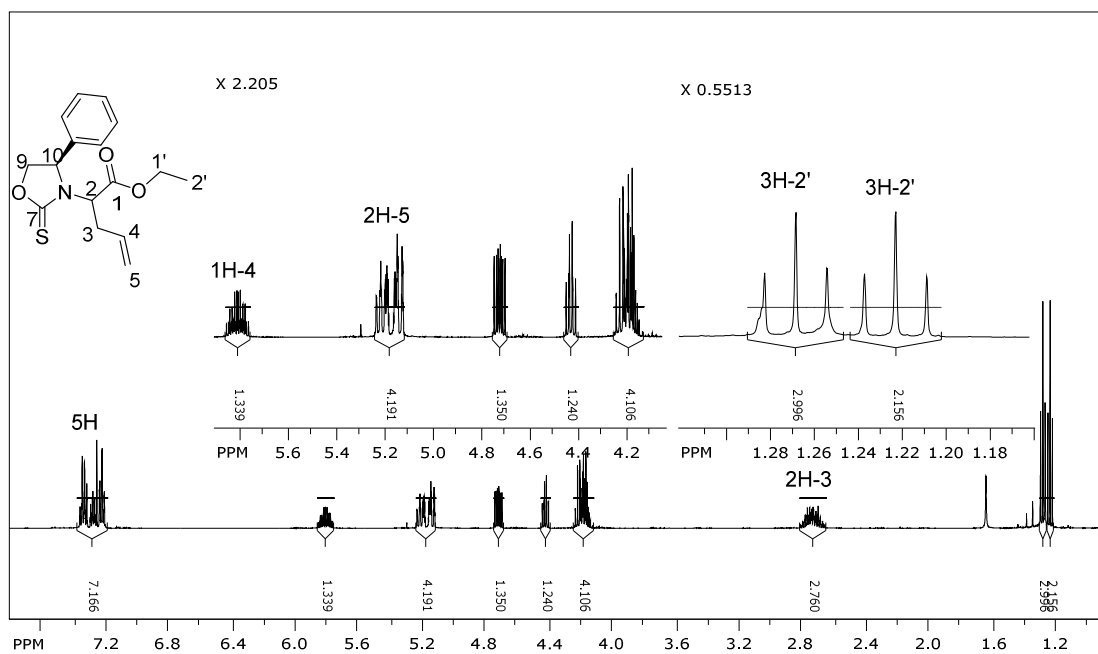
Esquema 43.

Con base en este resultado, decidimos utilizar las condiciones de reacción reportadas por Knapp y colaboradores. Bajo estas condiciones de reacción obtuvimos la mezcla de productos de alilación mono- y di-sustituidos al cabo de 5 horas (Esquema 44).



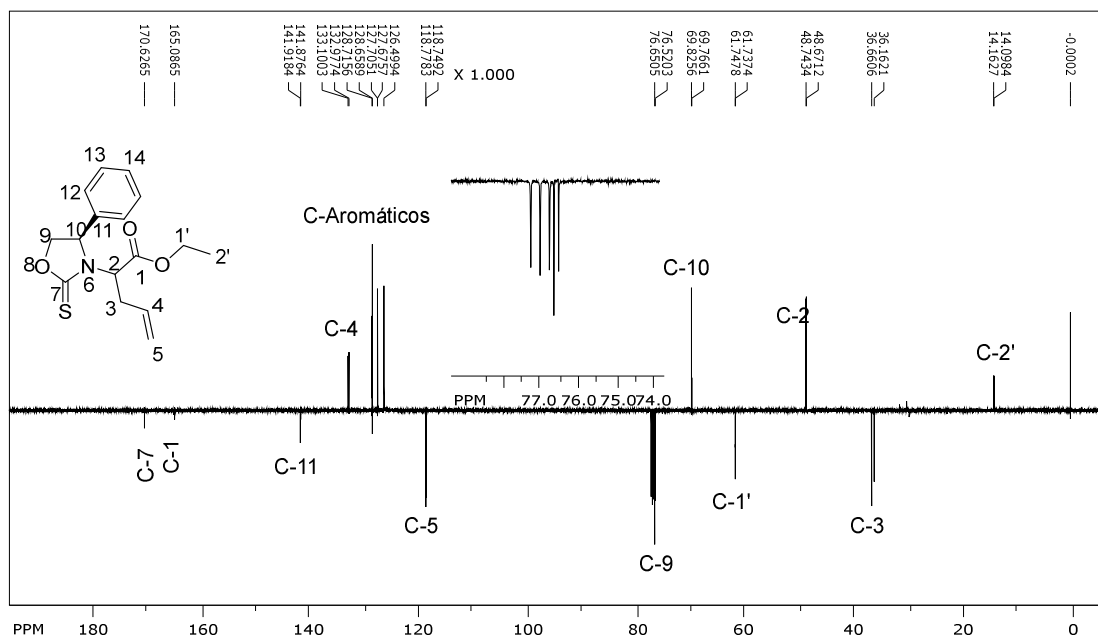
Esquema 44.

El producto de menor polaridad **33**, se obtuvo en un rendimiento químico del 26%, en una relación diastereomérica 58:42. En el espectro de RMN-¹H destacan las siguientes señales. Una señal múltiple alrededor de 5.85 ppm asignada al hidrógeno H-4 y otra señal múltiple en 3.17 ppm asignados a los hidrógenos H-5 (Espectro 24).



Espectro 24. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del producto **33**.

En el espectro de RMN-APT se observa en 165 ppm una señal asignada al carbono del carbonilo de éster, se observa una señal en 133.0 ppm asignada al carbono C-4, y una señal en 118.7 ppm que corresponde al carbono C-5. Todas las señales corresponden al producto (Espectro 25).



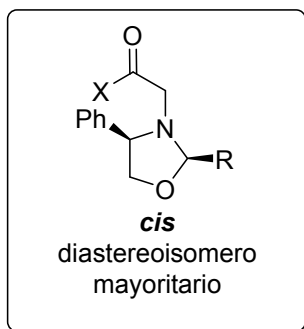
Espectro 25. RMN-APT (500 MHz, CDCl_3) del producto **33**.

Se pudo comprobar la formación del producto **34**, debido a que en el espectro de RMN- ^{13}C la señal del C-2 que se observaba en 48.7 ppm, ahora se observa en 60.0 ppm, lo que nos indica que ahora es un carbono cuaternario (parte experimental).

La obtención del producto dialilado deja en evidencia la elevada acidez que tiene el hidrógeno α -al carbonilo de la función éster, motivo por el cual cuando intentamos llevar a cabo la reacción de aldolización, en todos los casos obtuvimos los productos de deshidratación.

V. CONCLUSIONES

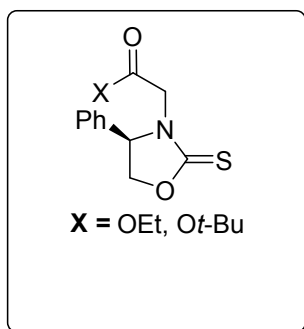
Se consiguieron sintetizar las 1,3-oxazolidinas, las cuales se obtuvieron en buenos rendimientos, en todos los casos el diastereoisómero mayoritario fue la oxazolidina *cis*.



Se evaluó la reactividad frente a diversos aldehídos aromáticos en la formación de productos aldólicos. La mayoría de los productos de aldolización fueron obtenidos como mezclas diastereoisoméricas *anti* inseparables. Solo en unos de los casos se obtuvo un solo diastereoisómero. Hasta el momento no hemos determinado la configuración absoluta de los dos nuevos centros estereogénicos formados.

Los resultados obtenidos nos indicaron, que en las reacciones de aldolización se forma el enolato *E* ya que se forman únicamente los productos *anti*, esto se puede explicar por el estado de transición de Zimmerman-Traxler, en el cual por interacciones 1,3-diaxiales es favorecido el aldol *anti*.

También se sintetizaron derivados de las oxazolidin-2-tionas, las cuales se obtuvieron en buenos rendimientos.



Se evaluó la reactividad frente a diversos aldehídos aromáticos en la formación de productos aldólicos. En algunos casos se obtuvieron productos de deshidratación formando un sistema α - β -insaturado, como resultado de la elevada acidez del hidrógeno α -al grupo carbonilo de la función éster.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro: Varian (500 y 400 MHz) usando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes:

Tipo de señal	
sa	Señal ancha
s	Simple
d	Doble
dd	Doble de dobles
t	Triple
m	Múltiple
q	Cuádruple

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 a 20 °C utilizando la línea D de sodio.

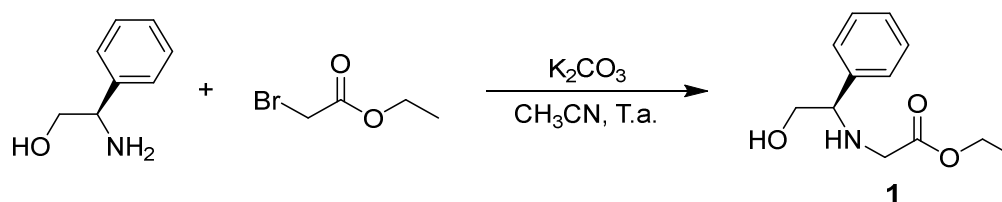
Los datos de difracción de rayos-X de la muestra cristalina del 2-((2*R*,4*R*)-2-(2,6-diclorofenil)-4-feniloxazolidin-3-il)acetato de etilo, se obtuvieron en un difractómetro marca Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas con detección de área y radiación monocromática de Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). El programa utilizado para coleccionar y refinar la celda unitaria fue CrysAlis PRO. CrysAlis RED se utilizó para reducir los datos y SHELXL97 se utilizó para resolver y refinar la estructura.

Los estudios de cromatografía en capa fina (CCF) fueron realizados en cromatofolios Kiesegel de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 nm y empleando cámaras de yodo y soluciones reveladoras de permanganato de potasio, Draggendorf y Hannessian.

Todos los procesos de purificación por cromatografía en columna se realizaron con Gel de Sílice 60 (0.063-0.0200 nm) Kiesegel.

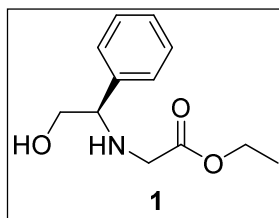
Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y se emplearon directamente sin purificar. Todos los disolventes empleados se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la literatura.

VI. I. Preparación de aminoésteres 1, y 2.



A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (0.5 g, 3.64 mmoles) en CH₃CN (12 mL), se adicionaron 1 g de K₂CO₃ (7.28 mmoles), y bromoacetato de etilo o *tert*-butilo (0.4 mL, 3.64 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante tres horas y media a temperatura ambiente hasta comprobar el consumo casi total de la materia prima mediante cromatografía en capa fina. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo) obteniendo el correspondiente aminoéster.

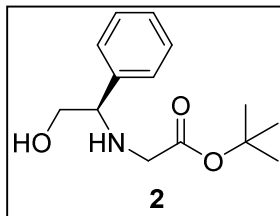
Síntesis de (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)glicinato de etilo, **1**.



CARACTERISTICAS:

Rendimiento: 90%. $[\alpha]_D = -76.8^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.16-4.12 (q, 2H $J = 14.3$ Hz), 3.84-3.81 (dd, 1H, $J = 4.1$ y 4.1 Hz), 3.74-3.71 (dd, 1H, $J = 4.2$ y 4.1 Hz), 3.65-3.61 (dd, 1H, $J = 8.7$ y 8.7 Hz), 3.46 (sa, 2H), 3.38 y 3.27 (AB, 2H, $J_{AB} = 17.4$ Hz), 1.24-1.21 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 172.4, 139.6, 128.6, 127.7, 127.4, 66.8, 64.2, 60.8, 48.4, 14.1.

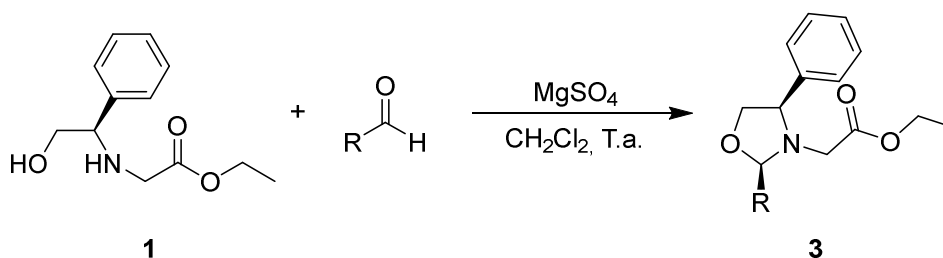
Síntesis de (*R*)-(2-hidroxi-1-feniletil)glicinato de *tert*-butilo, **2**



CARACTERÍSTICAS:

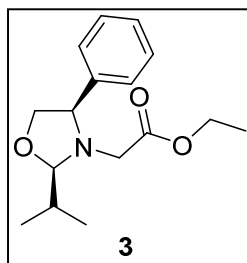
Rendimiento: 92%. $[\alpha]_D = -75.6^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.26 (m, 5H), 3.81-3.79 (dd, 1H $J = 8.5$ Hz), 3.74-3.71 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz), 3.64-3.60 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz), 3.29 y 3.19 (AB, 2H, $J_{AB} = 17.4$ Hz), 1.43 (s, 9H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 171.7, 139.8, 128.6, 127.7, 127.4, 81.4, 66.7, 64.2, 49.2, 28.0.

VI. II. Procedimiento representativo para la síntesis de oxazolidinas **3**, **4**, **5**, **6**, **7** y **8**.



A una solución del aminoéster **1** (0.5 g, 2.24 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (12 mL, 0.25 M), se adicionó el aldehído correspondiente (0.30 mL, 3.36 mmoles) seguido por la adición de sulfato de magnesio anhidro (0.5391 g, 3.98 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente de cinco a doce horas, y subsecuentemente fue diluida con agua. La mezcla de reacción fue extraída con CH_2Cl_2 , secada (Na_2SO_4), y concentrada en vacío. Purificada por cromatografía en columna, excepto las oxazolidinas **3**, **6**, y **8** (éter de petróleo/acetato de etilo).

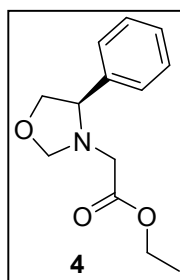
2-((2*R*,4*R*)-2-isopropil-4-feniloxazolidin-3-il)acetato de etilo **3**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 78%. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.26 (m, 5H), 4.47-4.46 (d, 1H *J* = 3 Hz), 4.35-4.30 (dd, 1H, *J* = 7.2 y 8.1 Hz), 4.23-4.18 (dd, 1H, *J* = 7.2 y 7.2 Hz), 4.10-4.03 (q, 2H, *J* = 14.2 Hz), 3.67-3.62 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 7.5 Hz), 3.43 y 3.35 (AB, 2H, *J*_{AB} = 17.1 Hz), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.23-1.18 (t, 3H, *J* = 7 Hz), 1.06-1.04 (d, 3H, *J* = 3.9 Hz), 1.03-1.02 (d, 3H, *J* = 3.9 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 170.6, 139.5, 128.4, 128.2, 127.6, 98.1, 73.8, 65.9, 60.2, 49.5, 31.1, 18.6, 15.0, 14.0.

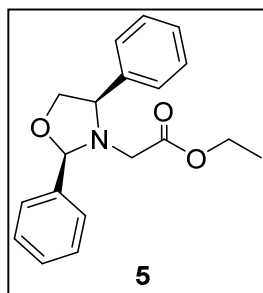
(*R*)-2-(4-feniloxazolidin-3-il)acetato de etilo, **4**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: cuantitativo. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.26 (m, 5H), 4.90-4.89 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 4.38-4.37 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 4.29-4.24 (dd, 1H, *J* = 7.2 y 6.9 Hz), 4.16-4.09 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.02-3.97 (dd, 1H, *J* = 7.5 y 7.2 Hz), 3.74-3.69 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 7.8 Hz), 3.52 y 3.29 (AB, 2H, *J* = 16.8 Hz), 1.25-1.20 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz).

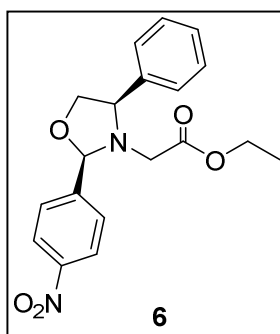
2-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)acetato de etilo, **5**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 90%. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.25 (m, 10H), 5.57 (s, 1H), 4.56-4.51 (dd, 1H, *J* = 7.4 y 7.5 Hz), 4.40-4.35 (dd, 1H, *J* = 7.6 y 7.6 Hz), 4.06-3.99 (q, 2H, *J* = 14.1 Hz), 3.97-3.92 (dd, 1H, *J* = 7.6 y 7.6 Hz), 3.34 y 3.22 (AB, 2H, *J*_{AB} = 17.2 Hz), 1.20-1.16 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 170.4, 139.4, 138.9, 129.2, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 94.5, 74.1, 64.4, 60.3, 47.2, 14.1.

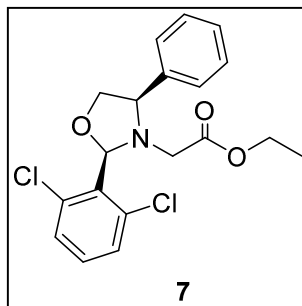
2-((2*R*,4*R*)-2-(4-nitrofenil)-4-feniloxazolidin-3-il)acetato de etilo, **6**.



CARACTERÍSTICAS

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26-7.32 (m, 9H), 5.67 (s, 1H), 4.56-4.53 (dd, 1H, *J* = 7.5 y 7.6 Hz), 4.42-4.38 (dd, 1H, *J* = 7.6 y 7.5 Hz), 4.08-4.03 (q, 2H, *J* = 14.4 Hz), 3.95-3.91 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 7.8 Hz), 3.39 y 3.22 (AB, 2H, *J*_{AB} = 17.2 Hz), 1.21-1.17 (t, 3H, *J* = 4.8 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 169.9, 148.4, 146.5, 138.4, 130.4, 128.9, 128.7, 127.6, 123.5, 93.3, 74.1, 64.9, 60.5, 47.5, 14.0. r.d. *cis/trans* 95:5.

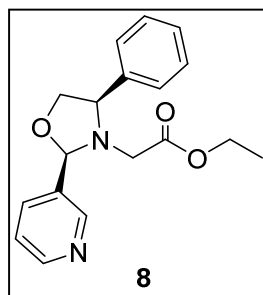
2-((2*R*,4*R*)-2-(2,6-diclorofenil)-4-feniloxazolidin-3-il)acetato de etilo, **7**.



CARACTERÍSTICAS

$[\alpha]_D = +19.4^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56-7.18 (m, 8H), 6.45 (s, 1H), 4.72-4.69 (dd, 1H, $J = 7.4$ y 7.5 Hz), 4.38-4.35 (dd, 1H, $J = 7.2$ y 7.3 Hz), 4.12-4.08 (dd, 1H, $J = 7.1$ y 7.2 Hz), 3.99-3.95 (q, 2H, $J = 14.3$ Hz), 3.28 y 3.18 (AB, 2H, $J_{AB} = 17.6$ Hz), 1.17-1.15 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 170.1, 137.3, 136.5, 132.1, 130.2, 129.5, 128.7, 128.2, 128.1, 90.7, 74.0, 65.0, 60.3, 46.3, 14.0.

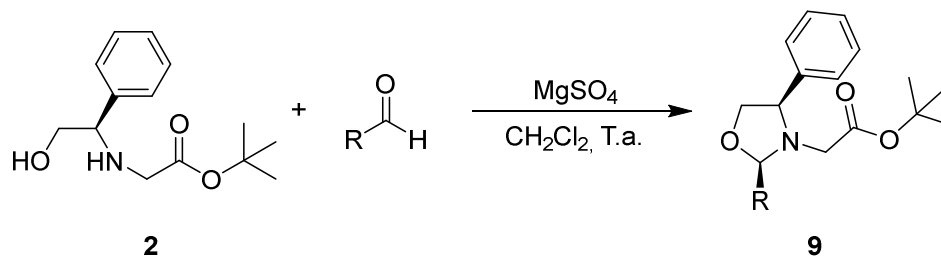
2-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-3-il)oxazolidin-3-il)acetato de etilo, **8**.



CARACTERÍSTICAS

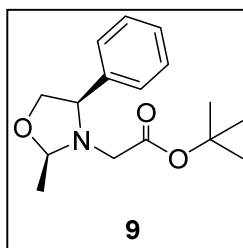
RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.30 (m, 9H), 5.62 (s, 1H), 4.55-4.52 (dd, 1H, $J = 7.6$ y 7.5 Hz), 4.41-4.38 (dd, 1H, $J = 7.8$ y 7.5 Hz), 4.06-4.02 (q, 2H, $J = 14.3$ Hz), 3.96-3.93 (dd, 1H, $J = 7.8$ y 7.7 Hz), 3.36 y 3.20 (AB, 2H, $J_{AB} = 17.2$ Hz), 1.20-1.17 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 170.1, 154.8, 150.7, 152.1, 135.9, 128.7, 127.7, 124.1, 92.6, 74.2, 64.7, 60.5, 47.8, 14.1.

VI. III. Procedimiento representativo para la preparación de oxazolidinas **9**, y **10**.



A una solución del aminoéster **2** (0.5 g, 1.99 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (12 mL, 0.25 M), se adicionó el aldehído correspondiente (0.22 mL, 3.98 mmoles) seguido por la adición de sulfato de magnesio anhidro (0.4789 g, 3.98 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente de cinco a doce horas, y subsecuentemente fue diluida con agua. La mezcla de reacción fue extraída con CH_2Cl_2 , secada (Na_2SO_4), y concentrada en vacío. Purificada por cromatografía en columna, excepto la oxazolidina **10** (éter de petróleo/acetato de etilo).

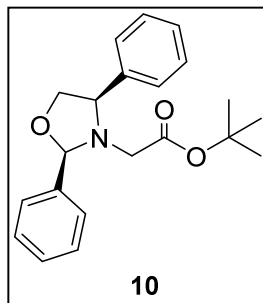
2-((2*R*,4*R*)-2-metil-4-feniloxazolidin-3-il)acetato de *tert*-butilo, **9**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: Cuantitativo. $[\alpha]_{\text{D}} = -185.9^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.25 (m, 5H), 4.73-4.70 (q, 1H, $J = 10.3$ Hz), 4.31-4.26 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.21-4.18 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.74-3.71 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.33 y 3.34 (AB, 2H, $J = 16.9$ Hz), 1.42 (s, 9H), 1.39-1.38 (d, 3H, $J = 5.2$ Hz); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 169.9, 140.2, 128.5, 127.9, 127.6, 90.8, 81.1, 73.1, 65.5, 49.7, 28.1, 20.0.

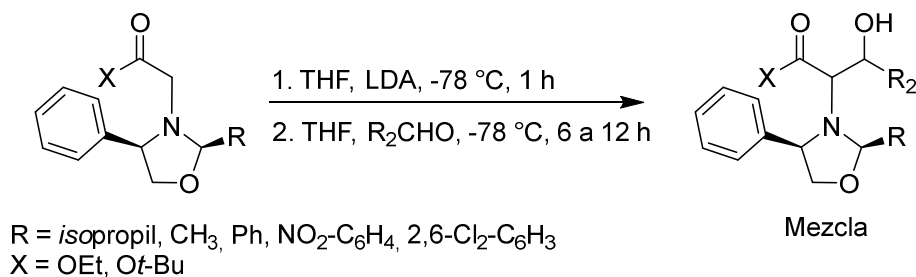
2-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)acetato de *tert*-butilo, **10**.



CARACTERÍSTICAS

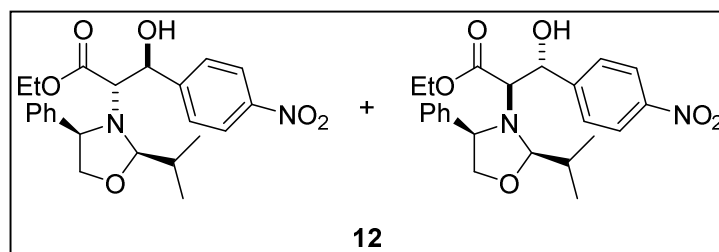
Rendimiento: No se pudo purificar. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.28 (m, 10H), 5.58 (s, 1H), 4.56-4.53 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 4.37-4.34 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 3.94-3.91 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 3.23 y 3.11 (AB, 2H, *J* = 17.1 Hz), 1.38 (s, 9H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 169.7, 139.5, 139.0, 129.7, 129.2, 128.6, 128.3, 128.1, 127.8, 94.5, 81.1, 74.1, 64.3, 48.0, 28.0.

VI. IV. Procedimiento representativo para las reacciones de aldolización, productos **11**, **12**, **13**, **14**, **15**, **16**, **17** y **18**.



A una solución de oxazolidinas (**3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, o **10**) (0.1 g, 0.26 mmoles) a -78°C en 2.6 mL de THF anhidro (0.1 M) se adicionó gota a gota diisodopropilamida de litio (0.52 mmoles, 2 equivalentes). La solución se agito a -78 °C por 1 h, después de ese tiempo se adicionó una solución de un aldehído (0.04 mL, 0.39 mmoles, 1.5 equivalentes) en THF (3.9 mL, 0.1 M). La solución amarilla clara se agito a -78 °C de 5 a 8 h adicionales y subsecuentemente fue diluida con solución de NaHCO₃ y calentada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, secada (Na₂SO₄), y concentrada en vacío. Purificada en SiO₂.

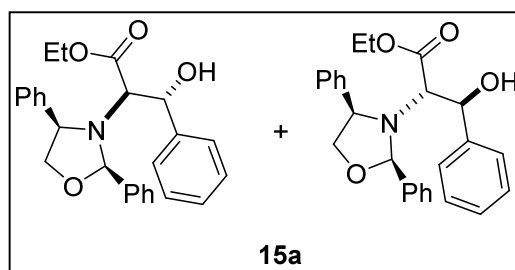
3-hidroxi-2-((2*R*,4*R*)-2-isopropil-4-feniloxazolidin-3-il)-3-(4-nitrofenil)propanoate de etilo, **12**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 25%. RMN-¹H 400 MHz, CDCl₃): δ 8.03-6.78 (m, 10H), 5.05-5.03 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.76-4.74 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz), 4.50-4.49 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 4.50-4.46 (dd, 1H, *J* = 7.2 y 7.5 Hz), 4.40-4.39 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 4.27-4.24 (dd, 1H, *J* = 4.0 y 4.0), 4.22-4.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.86-3.83 (dd, 1H, *J* = 4.0 y 4.0 Hz), 3.76-3.74 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.72-3.70 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz), 3.62-3.58 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 8.4 Hz), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.40-1.36 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.33-1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.04-1.02 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 0.93-0.92 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 0.86-0.84 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 0.42-0.40 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 171.9, 171.3, 147.9, 143.7, 138.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 99.4, 99.7, 74.1, 72.6, 72.0, 68.1, 67.1, 66.8, 62.2, 61.3, 32.7, 30.3, 19.3, 18.8, 15.4, 14.7, 14.4, 14.2.

2-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)-3-hidroxi-3-fenilpropanoate de etilo, **15a**.

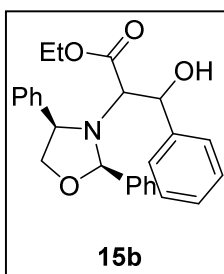


CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 28%. RMN-¹H 400 MHz, CDCl₃): δ 7.69-6.93 (m, 15H), 5.69 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.43-4.40 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 3.33-3.30 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 1.02-0.97 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.98-0.94 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 170.0, 168.9, 143.5, 140.4, 139.2, 138.9, 137.8, 137.4, 129.7, 129.6,

129.2, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 127.2, 127.1, 95.6, 92.4, 75.1, 73.0, 71.7, 70.6, 67.0, 66.9, 66.4, 60.5, 60.4, 60.3, 60.2, 31.8, 29.6, 29.3, 22.0, 21.0, 14.1, 14.0.

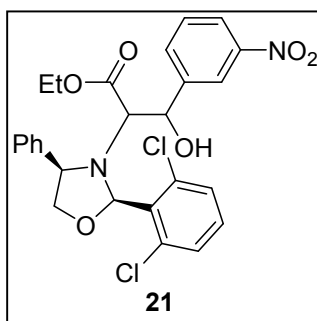
2-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)-3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etilo, **15b**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 40%. $[\alpha]_D = -3.6^\circ$. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-6.42 (m, 15H), 5.49 (s, 1H), 4.62-5.9 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.49-4.46 (dd, 1H, $J = 4.1$ y 4.0 Hz), 4.35-4.29 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.25-4.21 (dd, 1H, $J = 7.8$ y 7.7 Hz), 3.98-3.95 (dd, 1H, $J = 4.0$ y 4.0 Hz), 3.72-3.69 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 1.41-1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 143.4, 139.9, 137.4, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.57, 127.50, 127.3, 95.9, 75.1, 72.5, 65.5, 61.4, 29.6, 14.5.

2-((2*R*,4*R*)-2-(2,6-diclorofenil)-4-feniloxazolidin-3-il)-3-hidroxi-3-(3-nitrofenil)propanoato de etilo, **21**.

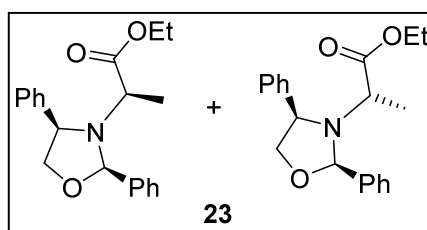


CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 56%. $[\alpha]_D = +181.8^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.00-6.95 (m, 12H), 6.46 (s, 1H), 4.49-4.44 (dq, 2H, $J = 3.5$ Hz), 4.35-4.32 (dd, 1H, $J = 7.7$ y 7.7 Hz), 4.21-4.18 (dd, 1H, $J = 8.9$ y 7.8 Hz), 4.15-4.13 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.12-4.09 (dd, 1H, $J = 7.8$ y 7.9 Hz), 3.70-3.68 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 1.51-1.48 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 171.3, 147.5, 141.8, 137.5, 136.4, 133.6, 130.5, 130.2, 129.7, 129.6, 129.1, 128.7, 122.8, 122.4, 92.5, 74.9, 70.9, 65.1, 64.3, 61.5, 14.5.

VI. V. Preparación del producto 2-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)propanoato de etilo, 23.

A una solución de la oxazolidina **5** (0.1 g, 0.32 mmoles) a -78 °C en 3.2 mL de THF anhidro (0.1 M) se adicionó gota a gota diisopropilamida de litio (0.52 mmoles, 2 equivalentes). La solución se agitó a -78 °C por 1 h, después de ese tiempo una solución de yoduro de metilo se adicionó (0.03 mL, 0.48 mmoles, 1.5 equivalentes) en THF (4.8 mL, 0.1 M). La solución amarilla clara se agitó a -78 °C de 5 a 8 h adicionales y subsecuentemente diluida con solución de NaHCO₃ y calentada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, secada (Na₂SO₄), y concentrada en vacío. Purificada en SiO₂.



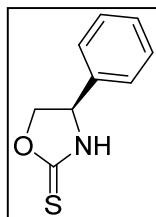
CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: Cuantitativo. r.d. 80:20. RMN-¹H 500 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.24 (m, 10H), 5.77 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.70-4.67 (dd, 1H, *J* = 3.9 y 3.9 Hz), 4.43-4.40 (dd, 1H, *J* = 7.7 y 7.7 Hz), 4.17-4.13 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.11-4.06 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.98-3.96 (dd, 1H, *J* = 3.9 y 3.9 Hz), 3.62-3.57 (q, 1H, *J* = 7.4 Hz), 3.50-3.46 (q, 1H, *J* = 7.3 Hz), 1.30-1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.26-1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.09-1.07 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.02-1.01 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 173.5, 145.1, 139.1, 129.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.6, 127.1, 127.0, 95.0, 93.0, 75.2, 73.1, 65.3, 61.3, 60.3, 54.8, 29.6, 17.3, 16.8, 14.3, 14.0.

VI. VI. Preparación de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-tiona, 29.

A una solución del (*R*)-(-)-2-fenilglicionol (0.5 g, 3.64 mmoles) en metanol anhidro (3.64 mL), se adicionó sucesivamente trietilamina (0.5 mL, 3.64 mmoles) y disulfuro de carbono (0.33 mL, 5.46 mmoles), a 0 °C bajo atmosfera de nitrógeno. Después se agitó la solución a temperatura ambiente por 0.5 h, y se adicionó peróxido de hidrógeno (30%, 0.22 mL, 7.28 mmoles). La mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y concentró bajo presión reducida. Una solución de hidróxido de sodio 1M (1.5 mL) se adicionó para remover los residuos volátiles bajo presión reducida. La misma operación era repetida varias veces. La mezcla era finalmente neutralizada (pH = 7) con ácido clorhídrico 6 M, extraída con cloruro de metileno (2 x 5 mL), concentrada a presión reducida. Purificada por cromatografía en silica gel.



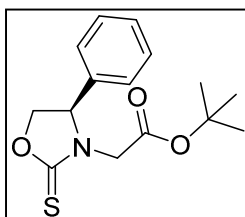
CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 80%. $[\alpha]_D^{25} = -80.23^\circ$ (c= 1.0, CH₂Cl₂). RMN-¹H 500 MHz, CDCl₃: δ 7.41-7.29 (m, 5H), 5.15-5.12 (dd, 1H, *J* = 9.0 y 7.3 Hz), 4.99-4.95 (dd, 1H, *J* = 9.1 y 9.2 Hz), 4.45-4.42 (dd, 1H, *J* = 7 y 6.9 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 189.7, 137.9, 129.3, 129.1, 126.2, 77.6, 60.1.

VI. VII. Obtención de ésteres a partir de oxazolidin-2-tionas, productos 30 y 31.

A una solución de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-tiona (0.1 g, 0.56 mmoles) en CH₃CN (2.4 mL), se adicionó K₂CO₃ (0.154 g, 1.11 mmoles), y bromoacetato de *tert*-butilo o etilo (0.08 mL, 0.56 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación de dos a tres horas a temperatura ambiente hasta comprobar el consumo casi total de la materia prima mediante cromatografía en capa fina. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo) obteniendo el correspondiente éster.

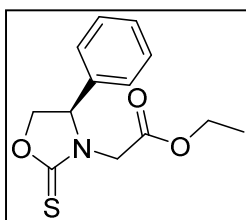
(*R*)-2-(4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)acetato de *tert*-butilo, **30**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 70%. $[\alpha]_D = -42.8^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H 500 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.23 (m, 5H), 5.21-5.18 (dd, 1H, $J = 7.9$ y 7.9 Hz), 4.75-4.71 (dd, 1H, $J = 8.2$ y 8.2 Hz), 4.21-4.18 (dd, 1H, $J = 8.0$ y 8 Hz), 3.89 y 3.77 (AB, 2H, $J = 16.3$ Hz), 1.44 (s, 9H); RMN- ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 165.6, 141.8, 128.6, 127.6, 126.5, 82.4, 76.8, 69.7, 35.4, 27.8.

(*R*)-2-(4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)acetato de etilo, **31**.



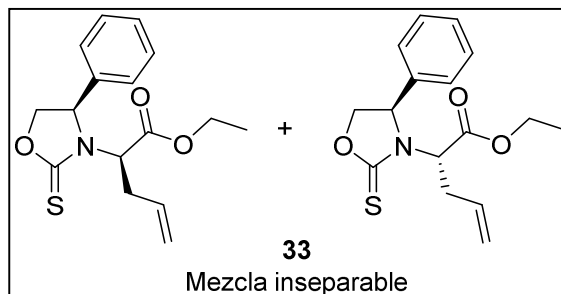
CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 81%. $[\alpha]_D = -52.1^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). RMN- ^1H 500 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.21 (m, 5H), 5.22-5.18 (dd, 1H, $J = 7.8$ y 7.8 Hz), 4.75-4.71 (dd, 1H, $J = 8.2$ y 8.2 Hz), 4.21-4.17 (q, 2H), 4.19-4.17 (dd, 1H), 3.94 y 3.84 (AB, 2H, $J = 16.3$ Hz), 1.26-1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 168.4, 165.4, 141.8, 128.6, 127.6, 126.5, 76.9, 69.7, 61.9, 34.2, 14.0.

VI. VIII. Preparación del producto de alilación, **33** y **34**.

A una solución de la oxazolidin-2-tiona **31** (0.1 g, 0.38 mmoles) a -78°C en 2 mL de THF anhidro se adicionó gota a gota diisopropilamida de litio (0.76 mmoles, 2 equivalentes). La solución se agitó a -78°C por 1 h, después de ese tiempo se adicionó yoduro de alilo (0.07 mL, 0.76 mmoles, 2 equivalentes). La solución amarilla clara se agitó a -78°C por cinco horas adicionales y subsecuentemente fue diluida con solución de NaHCO_3 y calentada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, secada (Na_2SO_4), y concentrada en vacío. Purificada en SiO_2 .

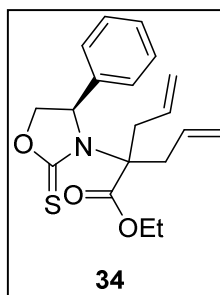
2-((*R*)-4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)pent-4-enoato de etilo, **33**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 26%. RMN-¹H 500 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.21 (m, 5H), 5.85-5.76 (m, 1H), 5.23-5.12 (m, 4H), 4.74-4.69 (ddd, 1H, *J* = 4.9 y 4.8 Hz), 4.44-4.40 (q, 1H), 4.23-4.13 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.23-1.20 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 170.6, 165.0, 141.9, 133.0, 132.9, 128.7, 128.6, 127.7, 127.6, 126.4, 118.77, 118.74, 76.6, 76.5, 69.8, 69.7, 61.74, 61.73, 48.7, 48.6, 36.6, 36.1, 14.1, 14.0.

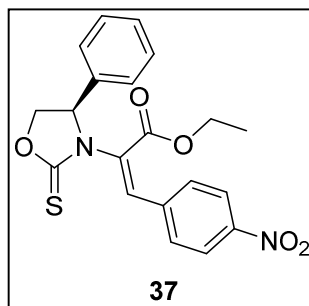
(*R*)-2-alil-2-(4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)pent-4-enoato de etilo, **34**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 26%. RMN-¹H 500 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.20 (m, 5H), 5.90-5.79 (m, 2H), 5.22-5.19 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 7.9 Hz), 5.18-5.14 (m, 3H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.63-4.60 (dd, 1H, *J* = 9.7 y 9.7 Hz), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.09-4.06 (dd, 1H, *J* = 8.0 y 8.0 Hz), 2.96-2.74 (m, 4H), 1.25-1.22 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 171.4, 163.6, 141.9, 132.5, 132.2, 128.6, 127.5, 126.4, 119.3, 75.1, 70.1, 61.7, 60.0, 39.4, 14.1.

(*R, E*)-3-(4-nitrofenil)-2-(4-fenil-2-tioxooxazolidin-3-il)acrilato de etilo, **37**.



CARACTERÍSTICAS

Rendimiento: 82%. RMN-¹H 300 MHz, CDCl₃): δ 8.28-7.17 (m, 11H), 8.13 (s, 1H), 5.22-5.16 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 8.1 Hz), 4.72-4.66 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 8.1 Hz), 4.32-4.27 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.21-4.16 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 8.1 Hz), 1.34-1.29 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.28-1.23 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz).