BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CENTRO DE QUÍMICA. INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

"ADICIÓN CONJUGADA–CONDENSACIÓN ALDÓLICA TÁNDEM ASIMÉTRICA A *N*-ACRILOIL OXAZOLIDINAS Y TIAZOLIDINAS QUIRALES"

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS EN EL ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

PRESENTA:

M.C. FERNANDO GARCÍA ÁLVAREZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOEL LUIS TERÁN VAZQUEZ

CENTRO DE QUIMICA-ICUAP

ASESOR DE TESIS

DR. DINO GNECCO MEDINA

CENTRO DE QUIMICA-ICUAP

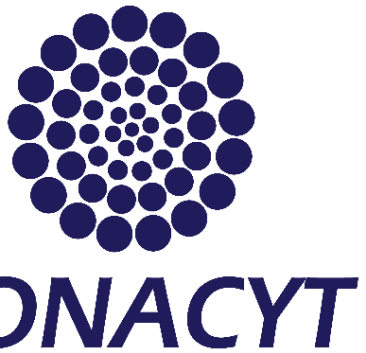
DICIEMBRE 2017

Este trabajo fue realizado 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 y la asesoría del Dr. Dino Gnecco Medina, profesores investigadores del Centro de Química de la BUAP.

Agradecimientos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de doctorado recibida con No. de registro: 360237.

Como parte del proyecto de cooperación científica y tecnológica internacional bilateral México-Francia, denominado “Síntesis de β-amino ácidos por adición 1,4- de organozincs a aminoenoatos”, se realizó una estancia de investigación en la Universidad Pierre y Marie Curie (UPMC), bajo la dirección del Dr. Alejandro Pérez Luna. Se contó con el apoyo de beca mixta del CONACyT en la modalidad de “movilidad en el extranjero” número 290842 y con financiamiento adicional del Centre National de la Recherche Scientifique de Francia.

Agradecimiento especial a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco por el apoyo económico BECA PISA-EGRESADOS









ESTA TESIS GENERÓ LA SIGUIENTE PUBLICACIÓN:

Asymmetric Tandem Conjugate Addition–Aldol Condensation with *N*-Acryloyloxazolidines Derived from 2-Phenylglycinol. (Zelocualtecatl-Montiel, I.; García-Álvarez, F.; Juárez, J.; Orea, L.; Gnecco, D.; Mendoza, A.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Aparicio, D.; Perez-Luna, A.; Terán, J. *Asian J. Org. Chem*. **2017**, *6*, 67—70).

ACES Asian Chemical Editorial Society

DOI: 10.1002/ajoc.201600501

ASIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY Communication

Tandem Reactions

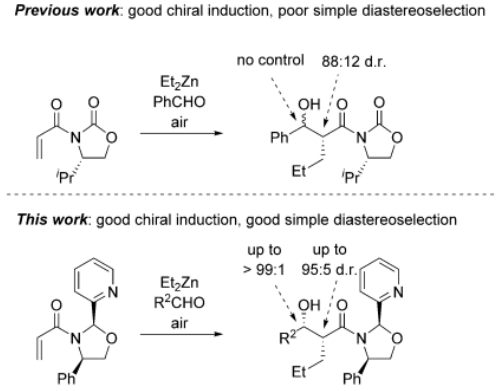
Asymmetric Tandem Conjugate Addition–Aldol Condensation with *N*-Acryloyloxazolidines Derived from 2-Phenylglycinol

Iván Zelocualtecatl-Montiel,[a] Fernando García-Álvarez,[a] Jorge R. Juárez,[a] Laura Orea,[a] Dino Gnecco,[a] Angel Mendoza,[a] Fabrice Chemla,[b] Franck Ferreira,[b] Olivier Jackowski,[b] David M. Aparicio,*[a] Alejandro Perez-Luna,*[b] and Joel L. Terán*[a]

Abstract: The tandem 1,4-addition–aldol condensation reaction of diethylzinc, α,β-unsaturated chiral enantiopure oxazolidines derived from 2-phenylglycinol, and carbonyl compounds is disclosed. The reaction proceeds through a radical-polar crossover mechanism involving the aldol condensation of a trisubstituted zinc enolate through a Zimmerman–Traxler transition state. Installation of a 2-pyridine moiety at the hemiaminal position of the chiral auxiliary allows obtaining both excellent asymmetric induction and diastereoselectivity (up to >90% *de*). The developed protocol is suitable for aromatic and aliphatic aldehydes, as well as ketones.

Domino 1,4-addition–aldol condensation reactions represent a powerful tool to rapidly develop complex structures by bringing together three fragments through two new carbon–carbon bonds, and the development of asymmetric variants of such processes has attracted much attention.[1–3] However, in the case of acyclic systems, achieving high levels of stereocontrol remains a challenging task, mostly because the aldol condensation, which generates two contiguous stereogenic centers, often suffers from a lack of simple diastereoselectivity.

Dialkylzinc reagents react with α,β-unsaturated carboxylic acid derivatives in aerobic media and provide the corresponding zinc enolates through a radical mechanism.[4] In the presence of aldehydes, subsequent aldolization can take place and domino 1,4-addition–aldol condensation reactions have been implemented for *N*-enoyloxazolidinones[5] and α,β-unsaturated esters.[6,7] These protocols offer some attractive features: they proceed in the absence of any transition metal catalyst and under mild conditions;[8] all the reactive partners can be introduced from the start since dialkylzinc reagents do not react directly with aldehydes and the radical character of the process permits the use of alkyl iodides as partners of the three-component reaction.[5–7,9,10] However, implementation of these protocols in synthesis has so far been hampered by the lack of general and efficient asymmetric variants. The use of Evans-type oxazolidinone chiral auxiliaries were considered for *N*-enoyloxazolidinones but had limited success:[5a] the levels of chiral induction where up to 88:12, but the relative configuration between the two adjacent stereocenters created during the aldol condensation could not be controlled (Scheme 1, top).



Scheme 1. Asymmetric variants for the catalyst three-component reaction of diethylzinc, α,β-unsaturated carboxylic acid derivatives and aldehydes.

We have recently demonstrated that chiral *N*-phenylglycinol-derived 2,4-disubstituted oxazolidines are excellent chiral auxiliaries for the asymmetric condensation of amide-stabilized sulfonium ylides with aldehydes.[11] Following on this work and prompted by the high levels of asymmetric induction reported with a similar *N*-phenylglycinol-derived oxazolidine auxiliary for the domino conjugate reduction–aldol coupling of α,β-unsaturated amides promoted by Co(cat)/Et_2Zn,[12] we decided to use these auxiliaries to control the three-component tandem 1,4-

[a] *I. Zelocualtecatl-Montiel, Dr. F. García-Álvarez, Dr. J. R. Juárez, Dr. L. Orea, Prof. Dr. D. Gnecco, Dr. A. Mendoza, Dr. D. M. Aparicio, Prof. Dr. J. L. Terán*
Instituto de Ciencias, ICUAP
Benemerita Universidad Autonoma de Puebla
Edificio IC–9 Complejo de Ciencias, C.U., 72570, Puebla (México)
E-mail: aparinet50@hotmail.com
joel.teran@correo.buap.mx

[b] *Prof. Dr. F. Chemla, Dr. F. Ferreira, Dr. O. Jackowski, Prof. Dr. A. Perez-Luna*
Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM)
Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS UMR 8232
4, place Jussieu, 75005 Paris (France)
E-mail: alejandro.perez_luna@upmc.fr

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.201600501.

© 2017 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

ABSTRACT

In the present work, synthetic strategies have been developed that involve the presence of five-member heterocyclic chiral auxiliaries, oxazolidines and thiazolidines, in asymmetric tandem addition/aldolisation reactions with good chemical yields and high diastereoselectivities. According to the chiral auxiliary employed, we have obtain diastereoselectively access to each of the two 1,3-diols of *syn* configuration. Considering the new structural sections obtained, the stereochemistry of the products of each reaction pathway (oxazolidinic and thiazolidinic) have a specular relationship.

RESUMEN

En el presente trabajo se han desarrollado estrategias de síntesis que involucran la presencia de auxiliares quirales heterocíclicos de cinco miembros, oxazolidinas y tiazolidinas, en reacciones tándem asimétricas adición/aldolización con buenos rendimientos químicos y elevadas diastereoselectividades. Según el auxiliar quiral empleado, se consigue acceder diastereoselectivamente a cada uno de los dos 1,3-dioles de configuración *syn*. Considerando las nuevas secciones estructurales obtenidas, la estereoquímica de los productos de cada vía de reacción (oxazolidínica y tiazolidínica) guardan relación especular.

Dedicatoria:

a Gabriela y Leonardo

And then one day you find ten years have got behind you.
No one told you when to run, you missed the starting gun.

So you run and you run to catch up with the sun but it's sinking
Racing around to come up behind you again.

Pink Floyd

AGRADECIMIENTOS:

A Gabriela, mi Esposa. Las palabras y los símbolos siempre serán insuficientes.

A mis padres y hermanos. Gracias por todo cuanto han hecho por mí.

A todas aquellas personas que han sido excelentes compañeros en el terreno experimental y en el debate científico. Gracias por sus valiosísimas contribuciones.

Al *Centre National de la Recherche Scientifique* y a la *Université Pierre et Marie Curie* por los apoyos económicos otorgados durante la estancia de investigación de Septiembre 2014 a Abril 2015. Al equipo de investigación *Réactivité organométallique et catalyse pour la synthèse* (ROCS-UPMC). Agradezco especialmente al Dr. Alejandro Pérez-Luna. En mi existe un antes y un después de ROCS.

A los profesores investigadores responsables del cuerpo académico consolidado BUAP-CA-157-*Química Orgánica Básica*, especialmente al Dr. Joel Luis Terán Vázquez por haber sido un excelente director de tesis y un buen amigo.

Agradezco al Dr. Dino Gnecco Medina por el seguimiento del desarrollo de este trabajo, además de las valiosas y oportunas observaciones realizadas a esta tesis doctoral.

A la H. Comisión Revisora integrada por los profesores investigadores:

Dr. José Jaime Vázquez Bravo

Dr. David M. Aparicio Solano

Dr. Luis Fernando Roa de La Fuente

Dra. María Laura A. Orea Flores

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

INDICE DE CONTENIDO

	abreviaturas	5
	Índice de productos	6
I.	INTRODUCCIÓN	11
II.	ANTECEDENTES	13
II.1.	Reacciones tándem adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica	13
II.2.	Reacciones de adición-1,4 de dialquilzinc/captura electrofílica catalizadas con Cu o reactivos organometálicos	18
II.3.	*N*-acriloil oxazolidinonas quirales en reacciones de adición-1,4/aldolización asimétrica	20
II.4.	*N*-acil-1,3-oxazolidinas como auxiliares quirales en síntesis asimétrica	22
II.5.	Preparación de *N*-acil oxazolidinas y remoción/recuperación del auxiliar quiral	26
III.	OBJETIVOS	29
IV.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
IV.1	*tert*-butan sulfinamidas: *N*-(*tert*-butansulfinil)aminoenoato	31
IV.2.	Auxiliares quirales oxazolidínicos	34
IV.2.1	Estudio preliminar	34
IV.2.2.	Acriloxazolidina derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y 2-piridincarbaldehído en reacciones tándem adición/aldolización	38
IV.3.	Acril pseudoprolinas derivadas de aminoácidos	43
IV.3.1.	Acriloxazolidinas derivadas de L-serina	43
IV.3.2.	Acriltiazolidinas derivadas de L-cisteína en reacciones tándem adición/aldolización	47
IV.3.2.1.	Reacciones adicionales	57
V.	CONCLUSIONES	58
V.1.	Aminoenoatos	58
V.2.	Acriloxazolidinas	58
V.3.	Acriltiazolidinas	59
VI.	PARTE EXPERIMENTAL	60

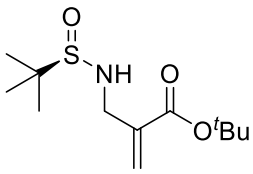
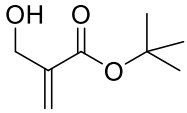
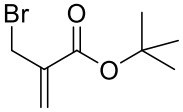
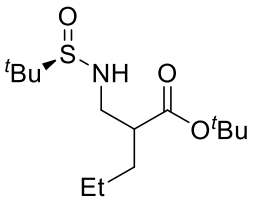
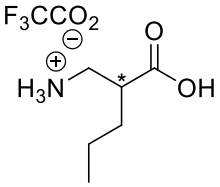
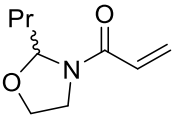
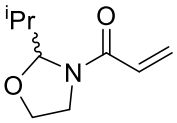
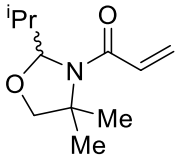
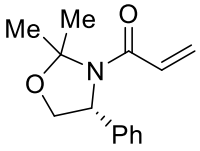
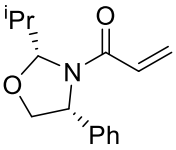
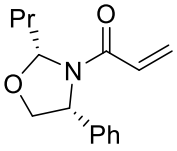
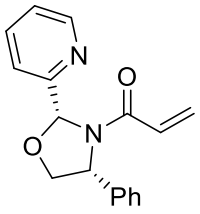
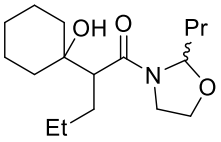
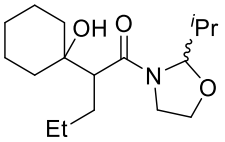
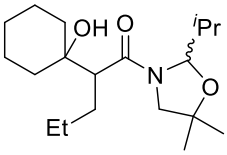
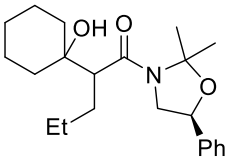
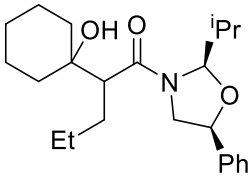
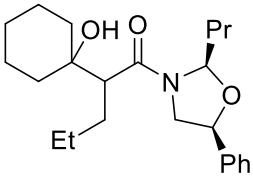
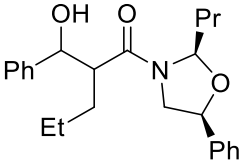
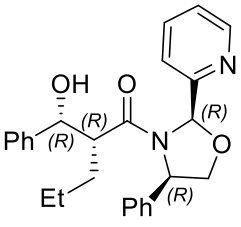
INDICE DE CONTENIDO

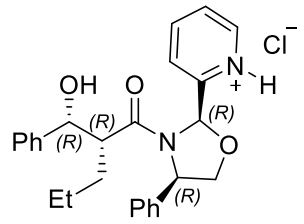
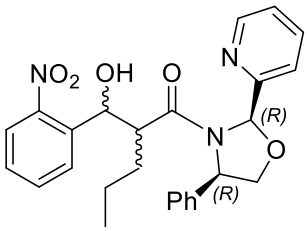
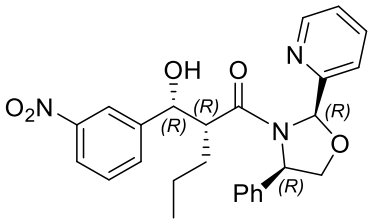
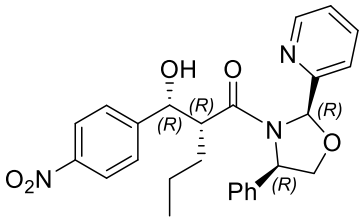
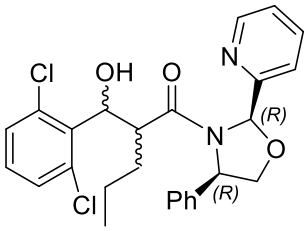
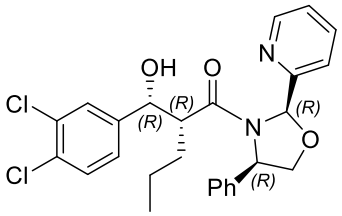
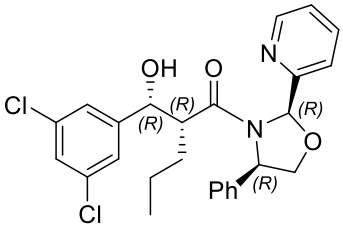
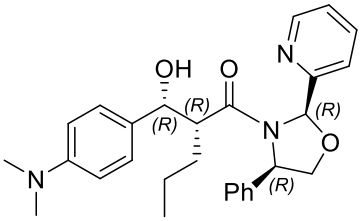
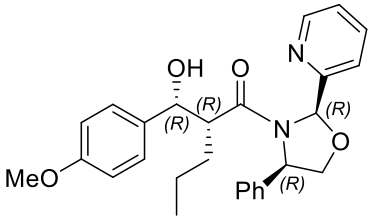
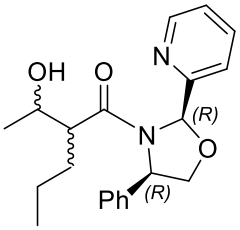
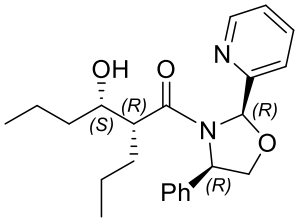
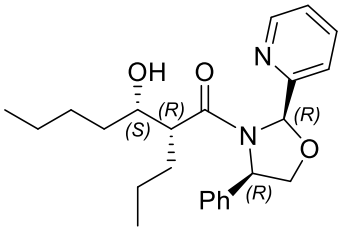
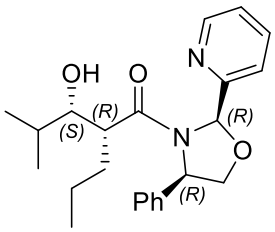
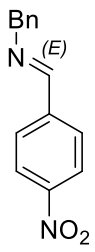
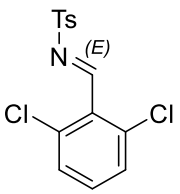
ABREVIATURAS 1
INDICE DE PRODUCTOS 2
I. INTRODUCCION 7
II. ANTECEDENTES 9
II.1 Reacciones tándem adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica 9
II.2 Reacciones de adición-1,4 de dialquilzinc/captura electrofílica catalizadas con Cu o reactivos organometálicos 14
II.3 *N*-acriloil oxazolidinonas quirales en reacciones de adición-1,4/aldolización asimétrica . 16
II.4 *N*-acil-1,3-oxazolidinas como auxiliares quirales en síntesis asimétrica 18
II.5 Preparación de *N*-acil oxazolidinas y remoción/recuperación del auxiliar quiral 22
III. OBJETIVOS 25
IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS 26
IV.1 *tert*-butan sulfinamidas: *N*-(*tert*-butansulfinil)aminoenoato 27
IV.2 Auxiliares quirales oxazolidínicos 30
IV.2.1 Estudio preliminar 30
IV.2.2 Acriloxazolidina derivada de (*R*)-(2)-(-)-fenilglicinol y 2-piridincarbaldehído en reacciones tándem adición/aldolización 34
IV.3 Acril pseudoprolinas derivadas de aminoácidos 39
IV.3.1 Acriloxazolidinas derivadas de L-serina 39
IV.3.2 Acriltiazolidinas derivadas de L-cisteína en reacciones tándem adición/aldolización 43
V. CONCLUSIONES 54
V.1 aminoenoatos 54
V.2 Acriloxazolidinas 54
V.3 Acriltiazolidinas 55
VI. PARTE EXPERIMENTAL 56

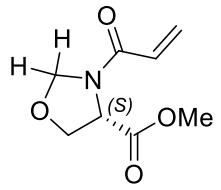
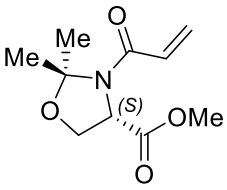
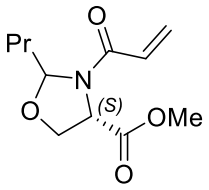
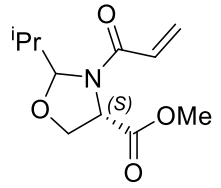
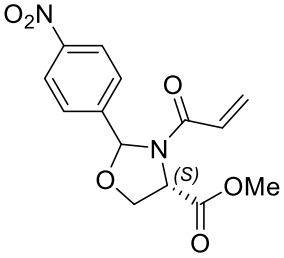
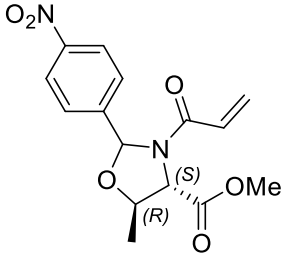
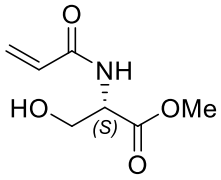
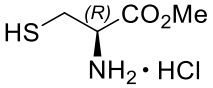
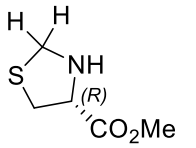
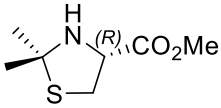
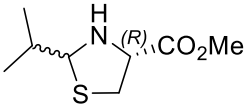
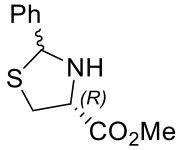
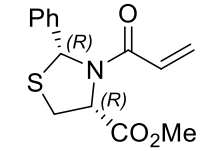
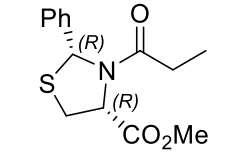
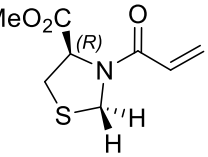
ABREVIATURAS

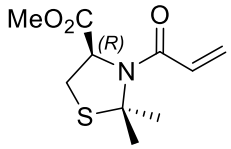
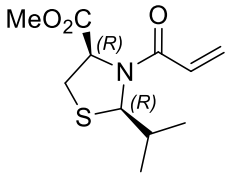
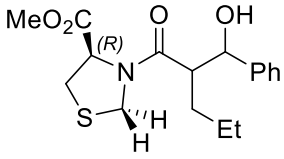
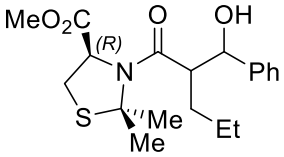
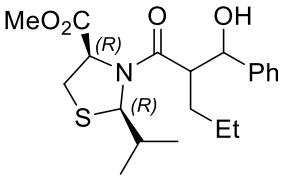
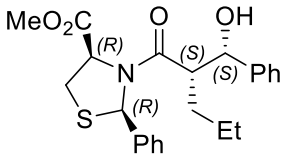
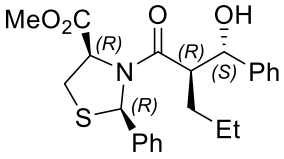
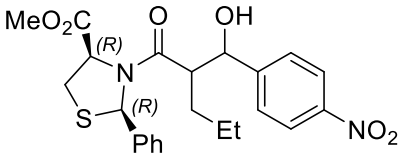
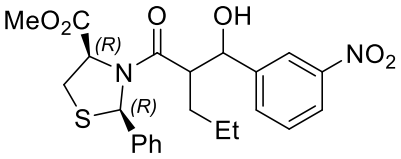
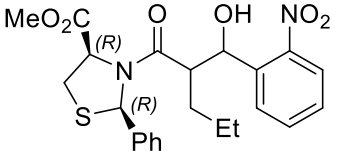
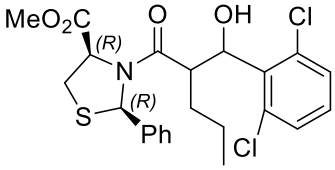
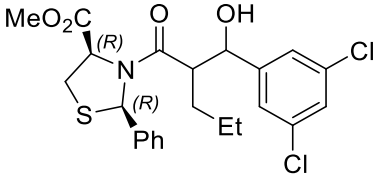
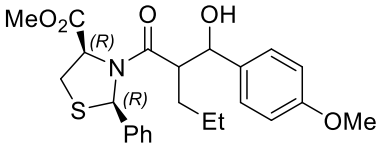
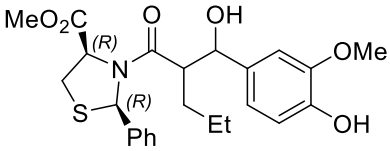
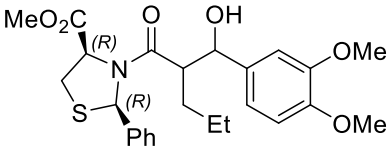
$[\alpha]_D^{25}$	rotación óptica	n.a.	no aplica
° C	grados Celsius		
δ	Desplazamiento químico	NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
μm	micrómetro	ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
acac	acetilacetonato		
anh.	anhidro	PTSA	Ácido para-toluensulfónico
Bn	bencilo		
CCF	Cromatografía en capa fina		
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano		
dd	Señal doble de dobles	RMN-^{1}H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
DCM	diclorometano	RMN-^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono
E^+	electrófilo	RI	Yoduro de alquilo
eq.	equivalentes	s	Señal simple
exp.	experimento	SSA	Ácido sulfúrico soportado en sílice
g	Gramos	t	Señal triple
J	Constante de acoplamiento	TEA	trietilamina
		THF	Tetrahidrifurano
[M]	concentración molar		
M	metal	$[R^{\cdot}]$	Radical alquilo
m	señal múltiple	Rdto.	Rendimiento
MCR	Reacción de multicomponentes	*rd*.	Relación diastereomérica
MHz	megahertz		
mmol	milimol		
NaHMDS	Hexametildisilazida de sodio		

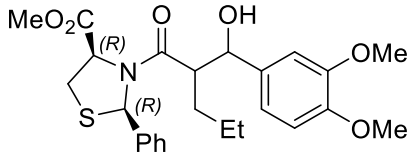
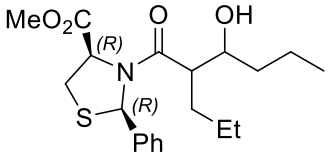
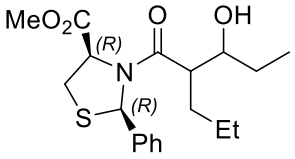
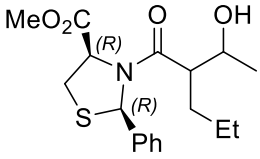
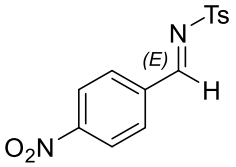
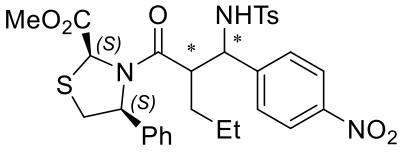
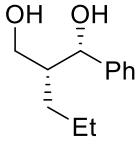
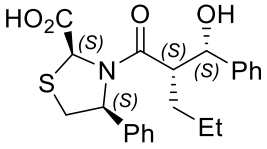
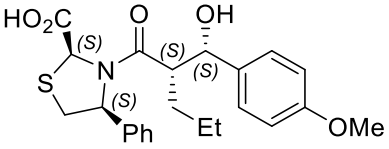
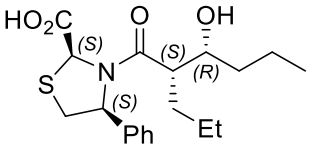
INDICE DE PRODUCTOS

 **1**	 **3**	 **4**	 **6**
 **7**	 **8**	 **9**	 **10**
 **11**	 **12**	 **13**	 **14**
 **15**	 **16**	 **17**	 **18**
 **19**	 **20**	 **21**	 **22**

 **23**	 **24a**	 **24b**
 **24c**	 **24d**	 **24e**
 **24f**	 **24g**	 **24h**
 **24i**	 **24j**	 **24k**
 **24l**	 **25**	 **26**

		
27	**28**	**29**
		
30	**31a**	**31b**
		
32	**33**	**34**
		
35	**36**	**37**
		
38	**39**	**40**

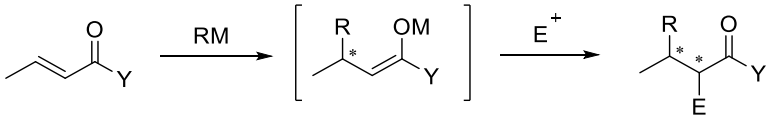
 **41**	 **42**	 **43**
 **44**	 **45**	 **46a**
 **46c**	 **47**	 **48**
 **49**	 **50**	 **51**
 **52**	 **53**	 **54**

 **55**	 **56**	 **57**
 **58**	 **59**	 **60**
 **61**	 **62**	 **63**
	 **64**	

I. INTRODUCCION

Las reacciones tándem se refieren a estrategias de síntesis orgánica que combinan múltiples etapas de reacción en una sola operación sintética; generando eficazmente productos de mayor complejidad estructural. En comparación con las correspondientes secuencias escalonadas de reacción, los métodos tándem pueden ahorrar tiempo, energía y también minimizar la generación de residuos; además de proporcionar nuevas estrategias de síntesis y conducir fácilmente a una amplia variedad de productos. Por estas razones, el diseño y la implementación de procesos tándem continúan siendo objetivos de importantes y cuantiosos esfuerzos en la investigación científica de la actualidad.

En particular, la reacción de adición-1,4 de reactivos organometálicos a aceptores de Michael representa una de las más útiles clases de reacciones de formación de nuevos enlaces carbono-carbono. En el curso de la adición conjugada se producen enolatos metálicos que pueden protonarse para generar compuestos carbonílicos β-sustituidos, o bien, los correspondientes enolatos pueden ser rápidamente funcionalizados con diversos electrófilos (Esquema 1). Esta llamada "captura electrofílica" es responsable del hecho de que la adición conjugada sirva como reacción de iniciación en transformaciones tipo tándem. Además, si el electrófilo empleado es un aldehído o cetona, entonces la reacción tándem es conocida como adición-1,4/condensación aldólica.



Esquema 1. Adición-1,4 de reactivos organometálicos / captura electrofílica

La reacción tándem adición-1,4/condensación aldólica representa por lo tanto una eficaz herramienta de elaboración de estructuras complejas, permitiendo la unión de tres fragmentos estructurales a través de la creación de dos nuevos enlaces carbono-carbono; el desarrollo de las variantes asimétricas ha atraído mucha atención en los últimos años.

Por otra parte, los reactivos organozinc han sido ampliamente utilizados en síntesis orgánica por más de 150 años; sus usos en reacciones tándem resultan particularmente ventajosos debido a que toleran una gran variedad de grupos funcionales y pueden fácilmente acoplarse con metales de

transición catalizando reacciones.[1] Un gran número de nuevas reacciones tándem empleando reactivos organozinc han sido recientemente desarrollados; algunos de estos ejemplos incluyen el uso de compuestos diorganozinc, bis(iodozincio)metano,[2] reactivos tipo Reformatsky,[3] alilzinc,[4] y reactivos alenilzinc.[5]

Como estrategia general, el desarrollo de reacciones tándem con reactivos organozinc combina una primera etapa de adición nucleofílica al sistema π (de compuestos carbonílicos α,β-insaturados, cetonas, nitrilos y enlaces múltiples carbono-carbono) que genera un intermediario organozinc, y la subsecuente etapa de captura de forma inter o intramolecular con una variedad de especies electrofílicas; haciendo uso o en ausencia de catalizadores que contengan metales de transición. Sin embargo, en el caso de reacciones intermoleculares, la obtención de elevados niveles de estereocontrol continúa siendo una tarea ardua ya que la obtención de dos nuevos centros estereogénicos sufre de una pobre diastereoselectividad.

Como veremos en los antecedentes, los reactivos dialquilzinc reaccionan con derivados de ácidos carboxílicos α,β-insaturados en medios aeróbicos para generar los correspondientes enolatos de zinc a través de un mecanismo de radicales libres. En presencia de aldehídos, la aldolización subsecuente tiene lugar y por lo tanto reacciones tándem adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica han sido reportadas. Durante este proceso, se generan dos nuevos centros estereogénicos, sin embargo, hasta ahora no se ha reportado una elevada diastereoselectividad.

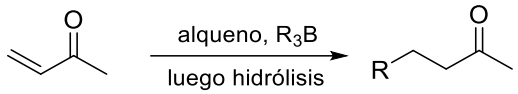
En este trabajo hemos enfocado nuestros esfuerzos en la obtención de nuevos aceptores de Michael quirales, empleando como fuentes de quiralidad aminoalcoholes y aminoácidos comercialmente disponibles, para llevar a cabo la reacción tándem de adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica.

[1] a) Knochel, P.; Millot, N.; Rodríguez, A. L., *Organic Reactions*, Preparation and Applications of Functionalized Organozinc Compounds, **2001**, *58*, p. 417. b) Knochel, P.; Leuser, H.; Gong, L.-Z.; Perrone, S.; Kneisel, F. F. in *The Chemistry of Organozinc Compounds*, Functionalized Organozinc Compounds, ed. Z. Rappoport and I. Marek, **2006**, Part I, P. 287. c) Boundier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.,* **2000**, *39*, 4414—4435.
[2] Turnbull, P.; Syhora, K.; Fried, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4764—4766.
[3] Reformatsky, S. *Chem. Ber.*, **1887**, *20*, 1210—1211
[4] Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1039—1075.
[5] Thaler, T.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.,* **2009**, 48, 645—648.

II. ANTECEDENTES

II.1 Reacciones tándem adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica

En 1967, los grupos de investigación de Suzuki y Brown, publicaron de manera conjunta que diversos compuestos trialquilboranos experimentan adiciones-1,4 sobre metil vinil cetona (Esquema 2).[6]



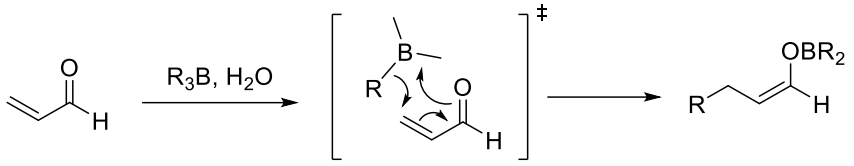
Olefina	Producto	Rendimiento (%)
etileno	2-hexanona	99
propileno	2-heptanona	100
1-buteno	2-octanona	85
1-octeno	2-dodecanona	85
ciclopenteno	4-ciclopentil-2-butanona	99
ciclohexeno	4-ciclohexil-2-butanona	100
norborneno	4-(*exo*-norbornil)-2-butanona	99

Esquema 2. Primera reacción radical-polar cruzada con un sistema carbonílico α,β-insaturado.

Tanto la adición-1,4 como la hidrólisis ocurrían a 25 °C proporcionando una simple conversión de una gran variedad de olefinas en sus correspondientes cetonas. Dado que las metil cetonas son fácilmente convertidas en sus correspondientes ácidos por reacción con haloformos,[7] este proceso proporcionó una simple estrategia para la obtención de los correspondientes ácidos carboxílicos con extensión de la cadena hidrocarbonada.

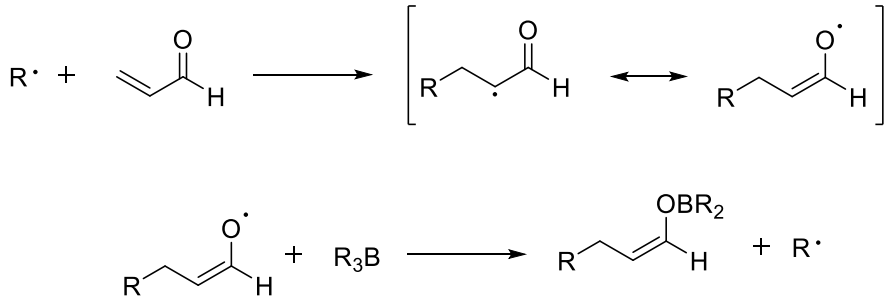
Tres años después,[8] el mismo grupo de investigación reportó que la reacción de adición-1,4 de alquilboranos es aplicable a otros compuestos carbonílicos α,β-insaturados como aldehídos análogos y derivados de metil vinil cetonas. Además, teorizaron que en ausencia de agua u otro agente protonante, la especie química predominante era el enol borinado[7] que posteriormente experimentaba la hidrólisis formando el producto aldehído (o cetona). La establecida formación de un enol borinado como el primer producto resultó consistente con un mecanismo cíclico de adición (Esquema 3).

[6] a) Suzuki, A.; Arase, H.; Matsumoto, H.; Itoh, M.; Brown, H.; Rogic, M.; Rathke, M. *J. Am. Chem. Soc*., **1967**, *89*, 5708—5709. b) Brown, H.; Rogic, M.; Rathke, M.; Kabalka, G. *J. Am. Chem. Soc*., **1967**, *89*, 5709—5710.
[7] Fuson, R.; B.A, Bull. *Chem. Rev*., **1934**, *15*, 275—309
[8] Kabalka, G.; Brown, H.; Suzuki, A.; Honma, S.; Arase, A.; Itoh, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 710—712.



Esquema 3. Hipótesis de la formación del enol borinado a través de un mecanismo cíclico de adición

Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la adición de alquilboranos ocurría mediante un proceso radical-iónico, ya que al incorporar previamente 5 mol % de galvinoxil, un eficiente inhibidor de radicales libres,[9] se impedía la adición-1,4 de trialquilboranos a acroleínas y metil vinil cetonas análogas. E mecanismo de la formación del enol borinado evidentemente procedía a través de la adición de un radical al doble enlace carbono-carbono del compuesto carbonílico α,β-insaturado, produciendo un radical intermediario que posteriormente reaccionaría con otra unidad de trialquilborano para generar la especie química predominante. (Esquema 4).



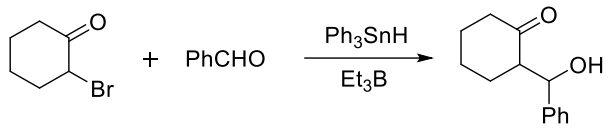
Esquema 4. Mecanismo de formación del enol borinado a través de la reacción radical-polar cruzada.

Años después, Brown reportó que es posible catalizar la adición de trialquilboranos a sistemas carbonílicos α,β-insaturados mediante fotólisis, adición de peróxidos[10] y adición de pequeñas cantidades de oxígeno (aire) a la mezcla reactante.[11]

Los trabajos desarrollados por los grupos de Suzuki y Brown aportaron una interesante herramienta para la obtención de diversos compuestos carbonílicos, mediante elongación de la cadena del material de partida.

[9] Bartlett, P.; Funahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2596—5601.
[10] Brown, H.; Kabalka, G. *J. Am. Chem. Soc*., **1970**, *92*, 712—714.
[11] Brown, H.; Kabalka, G. *J. Am. Chem. Soc*., **1970**, *92*, 714—716.

En 1988 Nozaki y colaboradores[12] reportaron la ventaja estratégica de la formación de enolatos de boro mediante un proceso de radicales libres. Al adicionar lentamente una mezcla de hidruro de trifenil estaño, a una mezcla de trietilboro, α-bromocetona y benzaldehído en benceno y atmósfera de argón se obtenían los correspondientes productos de adición tipo Reformatsky con buenos rendimientos químicos (Esquema 5).

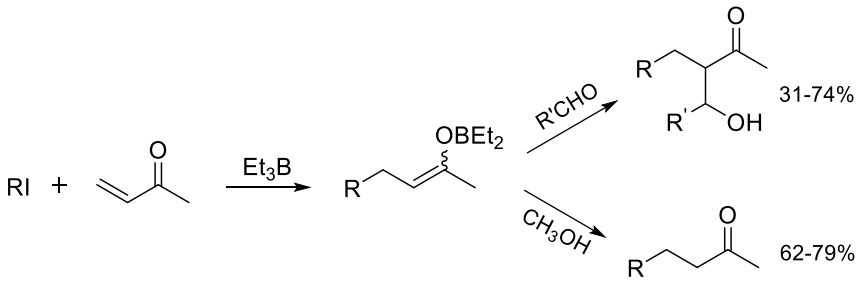


Esquema 5. Formación radical α-carbonilo seguida de formación de enolato de boro y posterior condensación aldólica.

Sin embargo, la reacción de α-iodocetonas con compuestos carbonílicos procedía en ausencia de hidruro de trifenil estaño. Por lo tanto, concluyeron que la eficacia de la reacción se debía a las características del trietilboro y sus dos roles críticos:

1. Iniciador del proceso de radicales al generar la especie viniloxi (radical α-carbonilo).
2. Capturador de los radicales en forma de enolatos de boro.

Además, se enfocaron en el desarrollo de la reacción de acoplamiento de tres componentes de yoduro de alquilo, metil vinil cetona y compuestos carbonílicos, obteniendo modestos rendimientos químicos (Esquema 6).



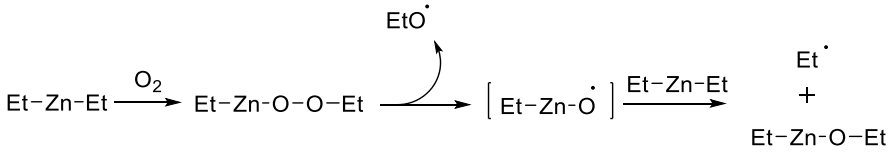
Esquema 6. Reacción de adición—aldolización

El empleo de trialquilboranos en reacciones de adición-1,4 sobre sistemas carbonílicos α,β-insaturados siguió evolucionando en el campo de la síntesis orgánica, llegando a generar una extensa lista de publicaciones científicas que continúa incrementándose a nuestros días.

[12] Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tet. Lett.*, **1988**, *29*, 1041—1044.

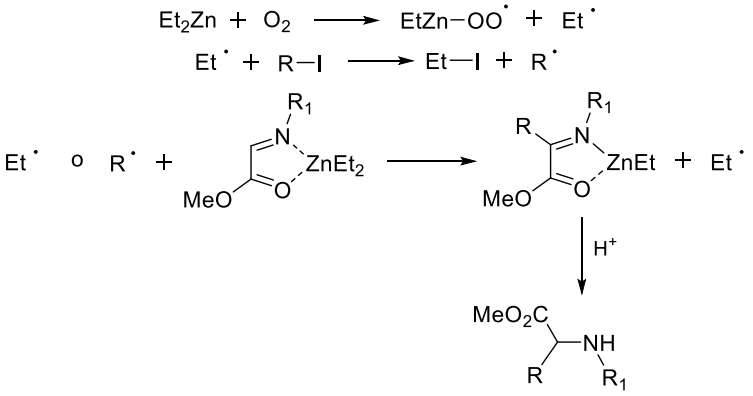
Recordemos que en 1849, Edward Frankland trabajó en la obtención de una fuente de radicales alquilo en forma pura logrando sintetizar el dietil zinc[13] y en 1862 llevó a cabo los primeros estudios de la química del sistema organoborano/aire.[14] Sin embargo, en 1967 se estableció que la reacción de oxígeno con organoboranos debía involucrar un proceso de cadena de radicales libres.

Al igual que los compuestos alquilboranos, los reactivos dialquil zinc también generan radicales alquilo (Esquema 7).[15]



Esquema 7. Reactividad del Et_2Zn con oxígeno

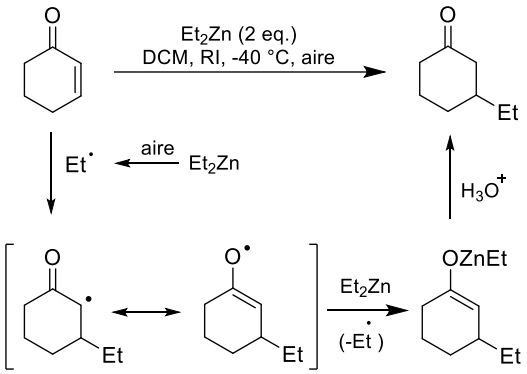
La utilidad de dietil zinc para generar radicales en presencia de oxígeno fue aplicada en 1995 en la síntesis de alcoholes[16] y posteriormente, en 1999 se reportaron estudios preliminares del uso de dietil zinc como reactivo de transferencia de cadena en reacciones de adición intermolecular a dobles enlaces C=N (Esquema 8).[17]



Esquema 8. Adición intermolecular de radicales a dobles enlaces C=N promovida por Et_2Zn/aire

[13] Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1850**, *2*, 263—296.
[14] Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1862**, *15*, 363—381.
[15] a) Abraham, M. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4130—4135. b) Feray, L.; Bertrand, M.; Maury, J.; Bazin, S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1586—1595.
[16] Chemla, F.; Normant, J. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 3157—3160.
[17] Bertrand, M.; Feray, L.; Nouguir, R.; Perfetti, P. *Synlett* **1999**, 1148—1150.

En 1999, el mismo grupo reportó que los radicales alquilo originados mediante el sistema dietil zinc/aire también se adicionaban satisfactoriamente al compuesto carbonílico α,β-insaturado ciclohexenona,[18] presumiblemente mediante la formación de un intermediario radical que luego sería atrapado en forma de enolato de zinc. La hidrólisis del enolato metálico generaba la correspondiente ciclohexanona 3-sustituída (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de adición—aldolización promovida por Et_2Zn/aire

Dado que la carbometalación seguida de la captura con especies electrofílicas implica la unión de tres fragmentos estructurales mediante la formación de nuevos enlaces carbono—carbono, la posibilidad de establecer un óptimo control estereoquímico es un factor de gran importancia. Esto motiva al desarrollo de nuevas metodologías y al diseño de nuevos catalizadores y auxiliares quirales.

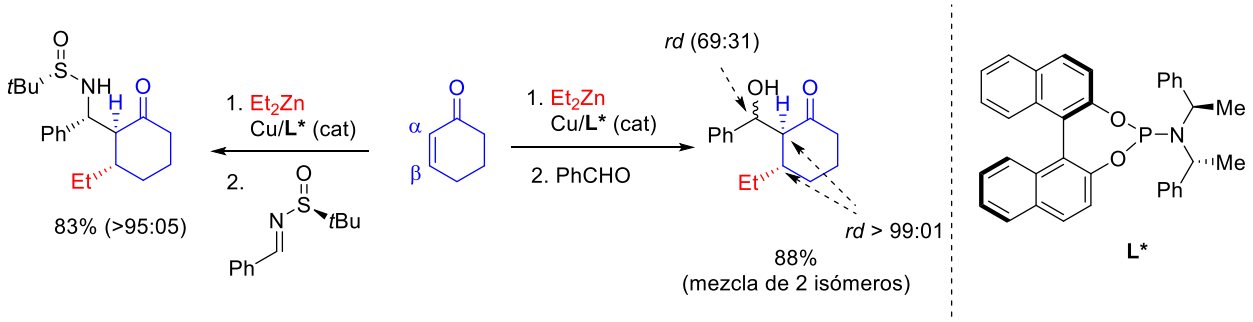
Cuando aril nucleófilos son requeridos los reactivos más empleados son los ácidos borónicos: los procesos tándem son iniciados por un catalizador de rodio para la adición-1,4. En contraste, los reactivos organozinc son empleados cuando nucleófilos alquílicos están involucrados.[19] Su moderada polaridad les permite tolerar una gran cantidad de grupos funcionales, por ello, los reactivos organozinc no reaccionan directamente con aldehídos o iminas, permitiendo que los enolatos de zinc generados a partir de una adición conjugada sean parte de un proceso tándem adición-1,4 radicalaria /aldolización o adición-1,4 /reacción de Mannich.[20]

[18] Bertrand, M.; Feray, L.; Nouguier, R.; Perfetti, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9189—9193.
[19] Para revisiones recientes de reacciones tándem con reactivos organozinc ver: Kim, J. H.; Ko, Y. O.; Bouffard, J.; Lee, S. *Chem. Soc. Rev*., **2015**, *44*, 2489—2507.
[20] Para referencias recientes de cuatro componentes empleando organozinc ver: Le Gall, E.; Léonel, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5238—5241.

II.2 Reacciones de adición-1,4 de dialquilzinc/captura electrofílica catalizadas con Cu o reactivos organometálicos

Ha sido ampliamente documentado que los catalizadores derivados de complejos de Cu(I) promueven la adición-1,4 de dialquilzincs a un amplio rango de derivados carbonílicos insaturados incluyendo enonas, lactonas y amidas.[21]

Diversos ligantes quirales han sido empleados con excelente estereocontrol en la síntesis de compuestos carbonílicos β-quirales a partir de compuestos α,β-insaturados. En contraste, existen pocos reportes de reacciones tándem adición-1,4/captura electrofílica implicando la instalación estereocontrolada de un centro estereogénico en el carbono-α, en la mayoría de los casos, aceptores cíclicos-1,4 o captura electrofílica intramolecular han sido involucrados para conseguir una moderada estereoselectividad (Esquema 10).



Esquema 10. Reacciones representativas de tres componentes iniciadas por un catalizador de Cu en la adición asimétrica 1,4

Esta limitante se debe a la dificultad de la construcción estereoselectiva de centros estereogénicos contiguos en compuestos acíclicos comparado con sistemas cíclicos. Aldehídos e iminas son compuestos electrofílicos muy utilizados en procesos tándem, el control de la diastereoselectividad

[21] Para revisiones de reacción de adición conjugada enantioselectiva catalizada con complejos de Cu(I) ver: Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pamies, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev*. **2008**, *108*, 2796—2823.

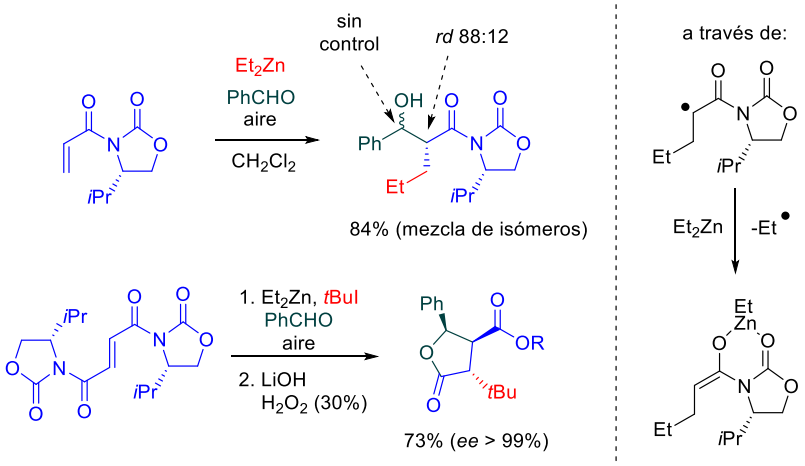
en la condensación aldólica o Mannich es una tarea hasta el momento difícil; con notables excepciones[22] este problema ha sido resuelto empleando aldehídos,[23] acetales[24] o iminas quirales.[25]

Los reactivos organozinc reaccionan fácilmente con cetonas y esteres acetilénicos en presencia de un catalizador de Cu. El procedimiento ha sido empleado en el caso de cetonas α,β-acetilénicas para obtener selectivamente adiciones conjugadas/condensación carbonílica *trans* (a través de un intermediario alen-enolato),[25] pero no ha sido explotado en el contexto de síntesis asimétrica.

[22] Para ejemplos recientes ver: Guo, S.; Xie, Y.; Hu, X.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 2728—2731.
[23] Alexakis, A.; Trevitt, G. P.; Bernardelli, G. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 4358—4359.
[24] González-Gómez, J. C.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2547—2553.
[25] Xue, S.; He, L.; Liu, Y.; Han, K.; Guo, Q. *Synthesis* **2006**, 666—674.

II.3 *N*-acriloil oxazolidinonas quirales en reacciones de adición-1,4/aldolización asimétrica

Las reacciones de adición-1,4/condensación aldólica a ésteres o amidas α,β-insaturados empleando el sistema dialquilzinc/aire, también han sido reportadas y ampliamente estudiadas, al igual que sus versiones asimétricas. [26,27] Los mecanismos de reacción son semejantes a los conocidos para cetonas y aldehídos análogos. Sin embargo, el paso correspondiente a la condensación aldólica procede con moderados niveles de selectividad facial con respecto a los enolatos, además de proporcionar muy pobre diastereoselección simple: la configuración relativa de los nuevos centros estereogénicos no ha sido controlada (Esquema 11).



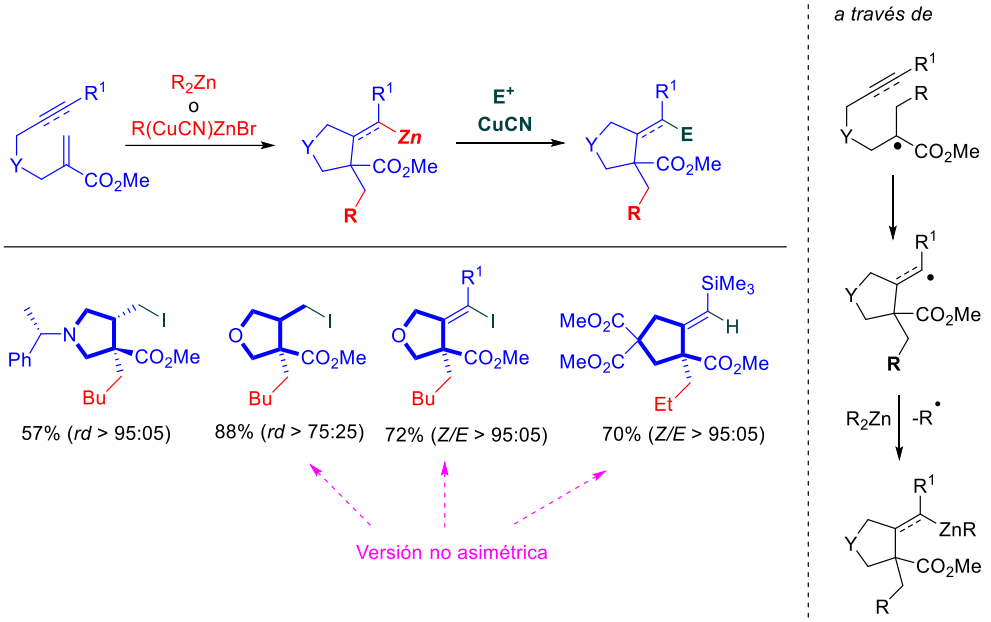
Esquema 11. Adición-1,4 radicalaria/aldolización de reactivos de dialquilzinc con *N*-acriloil oxazolidinonas.

Ha sido demostrado que la reacción de compuestos dialquilzinc con ésteres α,β-insaturados α-sustituídos, puede experimentar ciclación radicalaria intramolecular con dobles y triples ligaduras, respectivamente.[28] La secuencia lleva a la formación de anillos de cinco miembros, conservando

[26] a) Bazin, S.; Feray, L.; Bertrand, M. P. *Chimia* **2006**, *60*, 260.; b) Pérez-Luna, A.; Botuha, C.; Ferreira, F.; Chemla, F. *New J. Chem*. **2008**, *32*, 594—606.
[27] a) Bazin, S.; Feray, L.; Naubron, J.-V.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *Chem. Commun*., **2002**, 2506—2507. b) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4261—4274. c) Maury, J.; Feray, L.; Perfetti, P.; Bertrand, M. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3590—3593.
[28] a) Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4043—4046. b) Denes, F.; Perez-Luna, A.; Cutri, S.; Chemla, F. *Chemistry Eur. J.* **2006**, *12*, 6506—6513. c) Denes, F.; Perez-Luna, A.; Chemla, F. *J. Org. Chem*. **2007**, 72, 398—406. d) Giboulot, S. Pérez-Luna, A.; Botuha, C.; Ferreira, F.; Chemla, F. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 3963—3966. e) Pérez-Luna, A.; Botuha, C.; Ferreira, F.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8784—8788. f) Chemla, F.; Dulong, F.; Ferreira, F.; Nüllen, M. P.; Pérez-Luna, A. *Synthesis* **2011**, 1347—1360. g) Chemla, F.; Dulong, F.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A. *Belstein J. Org. Chem*., **2013**, *9*, 236—245.

la sección estructural organometálica y promoviendo la funcionalización. Con esta estrategia se ha conseguido preparar diversos compuestos pirrolidínicos, tetrahidrofuranos y ciclopentanos (Esquema 12).

En el contexto de la síntesis asimétrica, una estrategia para la obtención de β-prolinas 3,4-disustituidas ha sido desarrollado empleando α-aminometil acrilatos que poseen un grupo nitrogenado estereodirector α-metilbencílico.[28c] En este caso, el estereocontrol óptimo fue logrado empleando Cu-Zn que también reaccionan a través del mecanismo de cadena radicalaria. Las versiones asimétricas permiten la obtención de tetrahidrofuranos o ciclopentanos para los cuales no han sido incorporados grupos estereodirectores.



Esquema 12. Adición-1,4 radicalaria/ciclación de esteres α,β-insaturados enlazados a alquenos y alquinos

Los compuestos dialquilzinc también pueden reaccionar con alquinos conjugados a través de un mecanismo radicalario. Por ejemplo, la carbozincación de acetilen dietilcarbonatos se lleva a cabo en buenos rendimientos, con excelente selectividad *trans* y genera el correspondiente vinilzinc que puede reaccionar subsecuentemente.[29] Los derivados de propiolato unidos a alquenos sufren procesos de reacciones de adición-1,4 radicalaria/ciclación. Aunque este se ve obstaculizado por la desprotonación competitiva del alquino terminal promovida por el reactivo de dialquilzinc.[30]

[29] Maury, J.; Feray, L.; Bertand, M. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1884—1887.
[30] Feray, L.; Bertrand, M. P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3164—3170.

Este es el único dato bibliográfico que reporta la adición radicalaria de dialquilzinc a alquinos conjugados. La versión asimétrica aún no ha sido explotada.

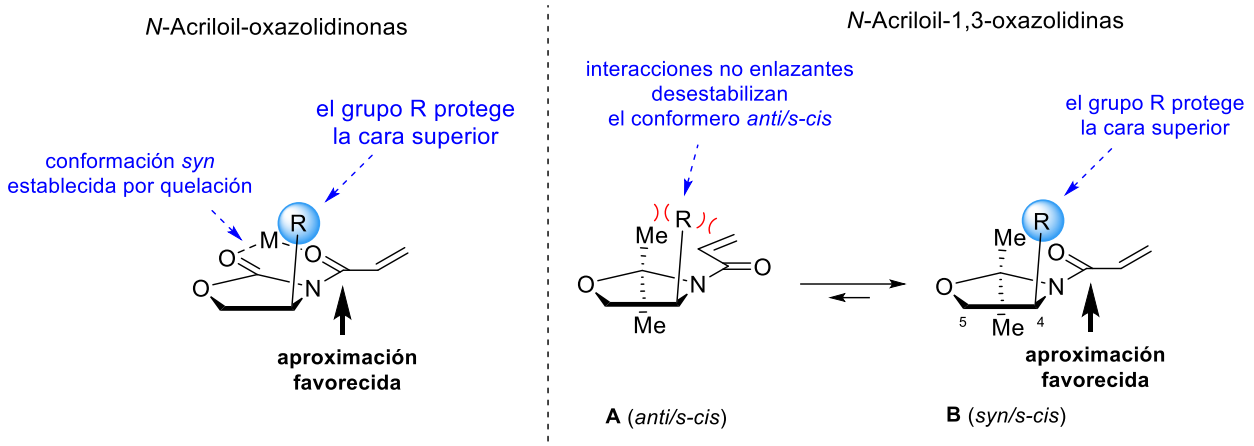
II.4 *N*-acil-1,3-oxazolidinas como auxiliares quirales en síntesis asimétrica

Las oxazolidinonas[31] y estructuras heterocíclicas relacionadas[32] han sido uno de los más eficientes auxiliares quirales empleados en reacciones de alquilación diastereoselectiva de enolatos de amidas (Esquema 13). Sin embargo, para conseguir elevados niveles de diastereoselectividad se requiere la presencia de un ácido de Lewis que no siempre es compatible con un gran número de reactivos comunes (por ejemplo, oxidantes). Las 1,3-oxazolidinas fueron originalmente diseñadas para evitar esta limitante, permitiendo obtener resultados exitosos. [33]

En la década de 1990 Porter y Kanemasa reportaron que 2,2-dimetiloxazolidinas presentaban un efectivo diastereocontrol en reacciones de adición radicalaria,[34] cicloadiciones oxido nitrilo,[35] y adiciones conjugadas de organocupratos a amidas α,β-insaturadas.[36] La estereodiscriminación inducida para estos auxiliares fue propuesta a partir del alineamiento conformacional de la fracción amida y el apantallamiento de una de las caras del doble enlace carbono-carbono debido a la proximidad del sustituyente de la posición C(4) del anillo de oxazolidina,[35b] con el impedimento estérico impuesto por los dos grupos metilo de la posición C(2) del anillo de oxazolidina, el cual fuerza al fragmento amida a adoptar predominantemente la conformación *syn/s-cis* **B** (Esquema 13).[35b]

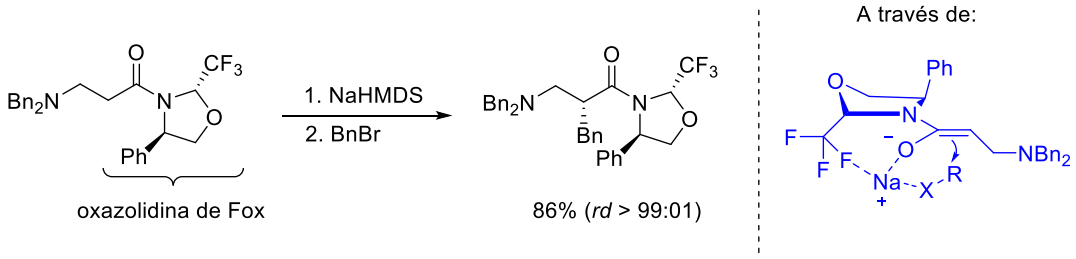
[31] a) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23—34. b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R.; *Chem. Rev*., **1996**, *96*, 835—876. c) Heravi, M. C.; Zadsirjan, V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1149—1188.
[32] a) Ager, D.; Prakash, I.; Schaad, D. R.; *Chem. Rev*., **1996**, *96*, 835—876. b) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; Martín-Ortíz, J.; *J. Org. Chem*., **2011**, *76*, 3139—3150.
[33] Wolf, C.; Xu, H.; *Chem. Commun*., **2011**, *47*, 3339—3350.
[34] a) Porter, N. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W.-X.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7788—7790. b) Porter, N. A.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W.-X.; MPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7664—7676.
[35] a)Kanemasa, S.; Onimura, K.; Wada, E.; Tanaka, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1185—1188. b) Kanemasa, S.; Onimura, K.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8631—8644. c) Kanemasa, S.; Onimura, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8645—8658.
[36] Kanemasa, S.; Suenaga, H.; Onimura, K. *J. Org. Chem*., **1994**, *59*, 6949—6954.

Digno de notar es que un incremento en la eficiencia puede ser obtenido al incorporar sustituyentes en el carbono C(5) que aumentan el efecto de protección del sitio de reacción *N*-acriloilo por el grupo R.[35c]



Esquema 13. Quelación del metal en *N*-acriloil oxazolidinonas. Conformación preferida **B** (*syn/s-cis*) vs **A** (*anti/s-cis*) que favorecen el ataque oxidativo a N-acriloil-1,3-oxazolidinas.

Las 1,3-oxazolidinas han probado ser útiles para inducir discriminación facial tanto en reacciones de enolatos, como en radicales enoilo derivados de amidas (Esquema 14). Las reacciones de alquilación de enolatos de amidas derivados de la oxazolidina trifluorometilada (oxazolidinas de Fox) se llevan a cabo con una completa diastereoselectividad y en buenos rendimientos frente a una variedad de electrófilos. Esta reacción proporciona una versátil y eficiente estrategia para la síntesis de β^2-amino ácidos y δ-amino alcoholes en sus formas enantiopuras.[37]

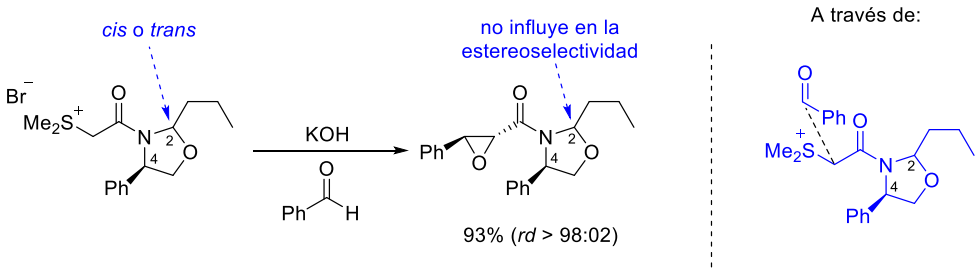


Esquema 14. α-bencilación de la oxazolidina de Fox a través de la formación de un enolato.

Por otra parte, nuestro grupo de investigación ha demostrado la utilidad de iluros de azufre quirales derivados de *N*-acil oxazolidinas a través de la síntesis específica y altamente diastereoselectiva

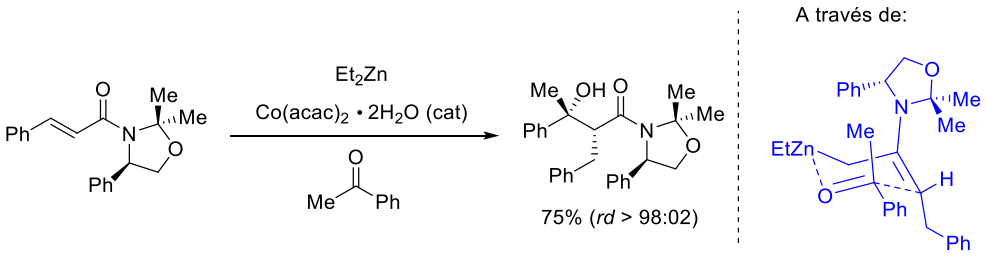
[37] Tessier, A.; Lahmar, N.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 3970—3973.

de aril y alquil *trans*-epoxiamidas por condensación de sales de sulfonio.[38] Es interesante remarcar que los iluros de azufre oxazolidínicos derivados de 2-fenilglicinol conteniendo un sustituyente en el carbono C(2) generan elevados niveles de diastereoselectividad; además, fue determinado que la estereoinducción es gobernada únicamente por el estereocentro del carbono C(4) (Esquema 15).



Esquema 15. Epoxidación diastereoselectiva de sales de sulfonio oxazolidínicas derivads de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

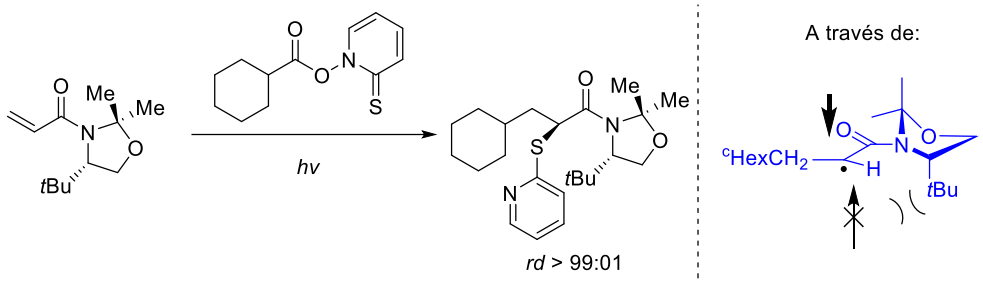
Las 1,3-oxazolidinas también son excelentes auxiliares en el acoplamiento asimétrico aldólico reductivo de esteres y amidas α,β-insaturadas con cetonas catalizada con cobalto; en los cuales otros auxiliares como oxazolidinonas han fallado (Esquema 16).[39] Los reportes han concluído que el curso estereoquímico observado puede ser explicado a través de un estado de transición quelatado tipo-silla Zimmerman-Traxler en el cual los grupos dimetilo geminales de la oxazolidina son orientados *anti* al oxígeno del enolato minimizando las interacciones no enlazantes desfavorables. Además, la discriminación facial no interfiere con el estado de transición Zimmermar-Traxler que gobierna la diastereoselección. Es importante notar que este ejemplo era el único reporte de una reacción tándem adición-1,4/aldolización empleando oxazolidinas quirales y resultando en buena diastereoselectividad.



[38] Gordillo, P.; Aparicio, D.; Flores, M.; Mendoza, A.; Orea, L.; Juárez, J.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Terán, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561—5565
[39] Lumby, R. J. R.; Joensuu, P. M.; Lam, H. W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7729—7740.

Esquema 16. Acoplamiento aldólico reductivo de amidas α,β-insaturadas con cetonas catalizada con cobalto

Finalmente, las 1,3-oxazolidinas son excelentes inductores de diastereoselectividad en adiciones radicalarias de ésteres de ciclohexil *N*-hidroxipiridin-2-tiona con acrilamidas. Este proceso involucra la captura de un radical quiral enoil que se lleva a cabo con muy elevados niveles de estereoselectividad (Esquema 17).[34a]



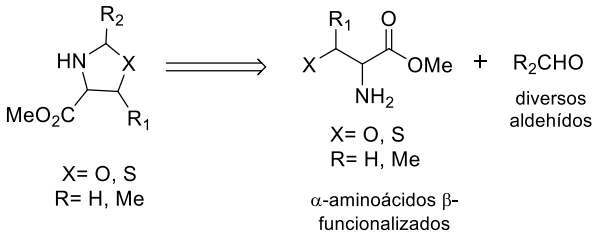
Esquema 17. Adiciones radicalarias de ésteres de ciclohexil *N*-hidroxipiridin-2-tiona con acrilamidas

II.5 Preparación de *N*-acil oxazolidinas y remoción/recuperación del auxiliar quiral

Las *N*-acil oxazolidinas pueden ser convenientemente preparadas por condensación de aminoalcoholes con aldehídos o cetonas y halogenuros de alquilo.

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha desarrollado un método altamente eficiente en escala de multigramos para la síntesis de *N*-acil oxazolidinas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.[38] En el caso de aldehídos, dependiendo de las condiciones de reacción y el orden de adición de los reactivos, el acceso estereoselectivo tanto a *N*-acil oxazolidinas *cis* o *trans* es posible.

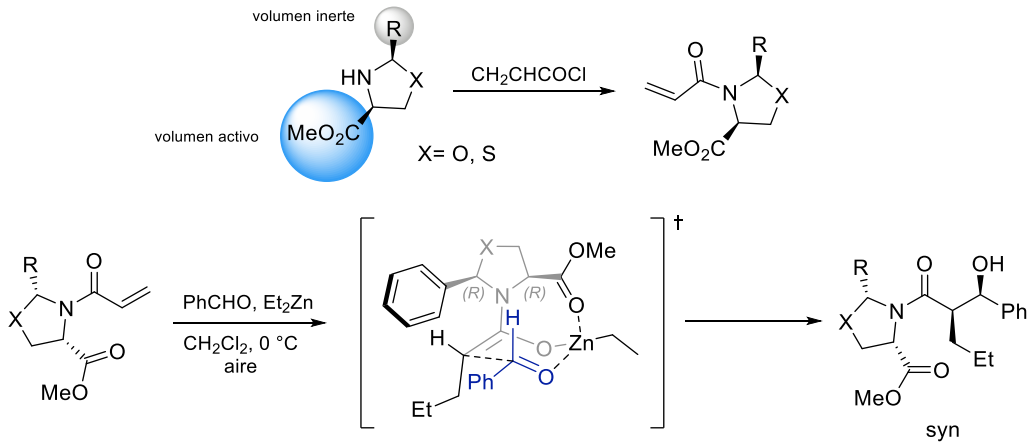
Además, nuestro grupo de investigación ha mostrado especial interés en desarrollar otros auxiliares quirales heterocíclicos de cinco miembros con la finalidad de conseguir mayores niveles de inducción asimétrica. Compuestos orgánicos de origen natural, ópticamente puros y de fácil acceso como aminoácidos han sido empleados en síntesis asimétrica proporcionando excelentes resultados.[40] Un simple análisis retrosintético esquematiza las posibilidades de obtener otro tipo de oxazolidinas derivadas de aminoácidos como *L*-serina y *L*-treonina; mientras que al emplear *L*-cisteína se podrían sintetizar auxiliares tiazolidínicos (Esquema 18).



Esquema 18. Análisis retrosintético para la obtención de nuevos auxiliares quirales oxazolidínicos y tiazolidínicos

Los nuevos auxiliares heterocíclicos de cinco miembros podrían tener en el carbono C-4 un grupo funcional rico en electrones (volumen activo) y otro grupo funcional en la posición C-2 (volumen inerte). Esquema 19.

[40] a) Coppola, G.; Schuster, H.; Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids; John Wiley & Sons, Toronto, **1987**. b) Hughes, A. Amino Acids, Peptide and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry; Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, **2011**.



Esquema 19. Nuevas acrilamidas derivadas de aminoácidos

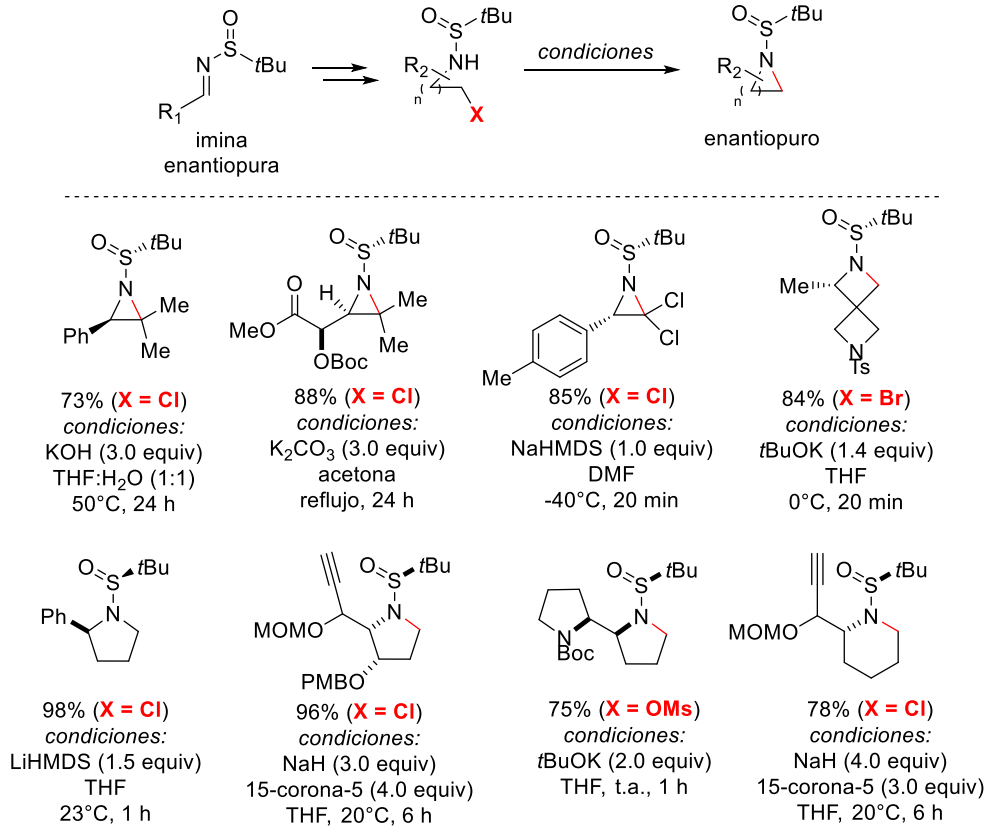
Existen reportes del uso de oxazolidinas derivadas de *L*-serina[41] y de *L*-treonina[42] en reacciones asimétricas, mientras que, el uso de auxiliares quirales tiazolidínicos ha sido pobremente explotado como unidades estructurales ligantes en reacciones de catálisis asimétrica. [43]

Por otro lado, y como parte de mi tesis doctoral, realicé una estancia de investigación en el marco de una colaboración bilateral México-Francia. La contraparte francesa utiliza como auxiliar quiral la (*R*)-*tert*-butan sulfinamida para llevar a cabo la síntesis diastereoselectiva de diversos compuestos. La amina quiral *tert*-butansulfinamida ha recibido gran atención durante la última década y se ha aplicado en diversas áreas de investigación.[44] En el área de síntesis asimétrica, está bien establecida como una excelente herramienta para la preparación de aminas no racémicas quirales. El rápido acceso a ambas formas enantioméricas de la *tert*-butansulfinamida, elevados niveles de estereodiscriminación y la facilidad de remoción del grupo sulfinil bajo condiciones acidas suaves, constituye una de las mejores ventajas en el uso del grupo *tert*-butansulfinil como auxiliar quiral nitrogenado.

Por ejemplo, el uso de *tert*-butansulfinamida en reacciones de heterociclación por *N*-alquilación intramolecular de *tert*-butansulfinamidas quirales enantiopuras con halogenuros y grupos salientes

[41] Chaume, G.; Barbeau, O.; Lesot, P.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4135—4145
[42] Anwar, M.; Cowley, A.; Moloney, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 1758—1770
[43] Braga, A.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixao, M.; Sehnem, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2793–2797
[44] a) Morton, D.; Stockman, R. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869—8905. b) Lin, G.-Q.; Xu, M.-H.; Zhong, Y.-W.; Sun, X.-W. *Acc. Chem. Res*. **2008**, *41*, 831—840. c) Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev*. **2009**, *38*, 1162—1186. d) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev*. **2010**, *110*, 3600—3740.

relacionados ha sido ampliamente estudiado, dejando claro el gran potencial que tiene el uso de este auxiliar quiral (Esquema 20).



Esquema 20. Ejemplos representativos de heterociclación por *N*-alquilación intramolecular de *tert*-butansulfinamidas quirales con halogenuros y grupos salientes relacionados.

Dado que existen pocos reportes de reacciones de adición-1,4 de dialquilzinc sobre aceptores de Michael específicamente a aminoenoatos, nos dimos a la tarea de sintetizar aminoenoatos enatioméricamente puros derivados de (*R*)-*tert*-butan sulfinamida y emplearlos de la reacción tándem adición-1,4/condensación aldólica con el fin de hacer un estudio comparativo entre las ventajas y desventajas de emplear auxiliares quirales derivados de oxazolidinas α,β-insaturadas frente a aminoenoatos derivados de (*R*)-*tert*-butan sulfinamida.

III. OBJETIVOS

Objetivo general

Llevar a cabo el estudio de las reacciones tándem adición-1,4/condensación aldólica y adición-1,4/condensación Mannich de oxazolidinas quirales α,β-insaturadas con Et_2Zn, aldehídos/cetonas/iminas y estudiar la reacción de adición 1,4 con aminoenoatos derivados de (*R*)-*tert*-butansulfinamida promovidas con Et_2Zn/aire.

Objetivos específicos

- Encontrar las condiciones de reacción (temperatura, disolvente, oxidante y número de equivalentes), que permitan la adición de dialquilzinc a aminoenoatos derivados de (*R*)-*tert*-butansulfinamida.

- Determinar la relación diastereomérica de la reacción de adición.

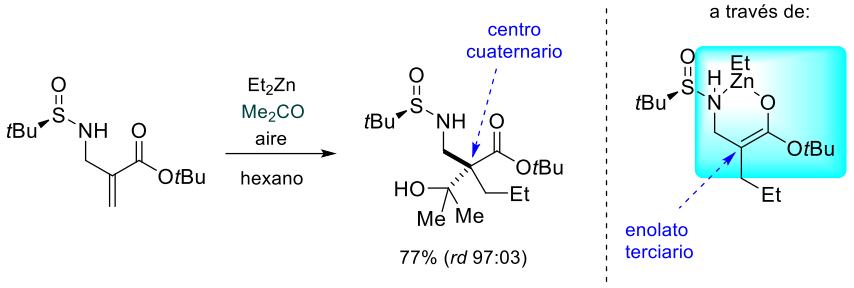
- Llevar a cabo reacciones tándem adición-1,4/condensación aldólica empleando oxazolidinas α,β-insaturadas quirales derivadas de aminoalcoholes o aminoácidos comercialmente disponibles.

- Determinar la configuración absoluta o relativa de los nuevos centros estereogénicos formados.

- Proponer el posible estado de transición a través del cual se explique el curso estereoquímico de cada una de las reacciones tándem.

IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el trabajo llevado a cabo en colaboración con el equipo de síntesis organometálica de la Universidad Marie Curie en Paris Francia, se han obtenido evidencias de que las reacciones de tres componentes no necesariamente se llevan a cabo con aceptores del tipo α-aminometil acrilato. Esto demuestra que este método no solo se limita a procesos en los que se involucra la formación de intermediarios de enolatos de zinc primarios o secundarios, previamente reportados. Como parte de este trabajo, hemos desarrollado una variante asimétrica basada en el uso de *N*-(*tert*-butansulfinil) α-aminometil acrilatos (Esquema 21). Esta reacción involucra la formación de un enolato de zinc terciario que es capturado de forma estereoselectiva para formar un centro estereogénico cuaternario a través de una condensación aldólica con una cetona. Esto representa una nueva alternativa para la obtención de β-amino esteres α,α-disustituidos altamente congestionados.



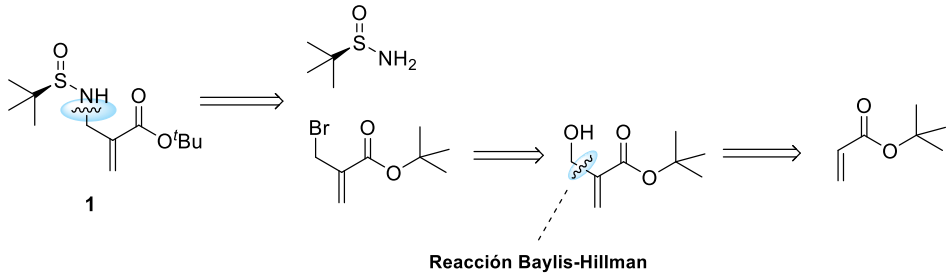
Esquema 21. Adición-1,4 radicalaria/aldolización de reactivos dialquilzinc con α-(aminometil)enoatos.

Primero abordaremos la síntesis β^2-aminoácidos a través de reacciones de adición-1,4 diasteroselectivas con diferentes dialquilzinc en presencia de oxígeno con derivados de *N*-(*tert*-butansulfinil)aminoenoatos.

IV.1 *Tert*-butan sulfinamidas: *N*-(*tert*-butansulfinil)aminoenoato

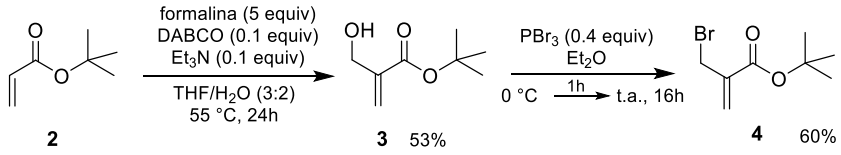
Para el estudio de la reacción tándem adición-1,4/condensación aldólica con *N*-(*tert*-butansulfinil)aminoenoatos, primeramente nos planteamos la síntesis del correspondiente aminoenoato **1** a través del siguiente plan retrosintético.

Plan retrosintético: El ataque nucleofílico de la (*R*)-*tert*-butansulfinamida al correspondiente bromometilacrilato llevaría a la formación del producto deseado. El compuesto bromometilacrilato sería obtenido en dos etapas, la primera vía una reacción de Baylis-Hillman y la segunda por una reacción de bromación del alcohol correspondiente (Esquema 22).



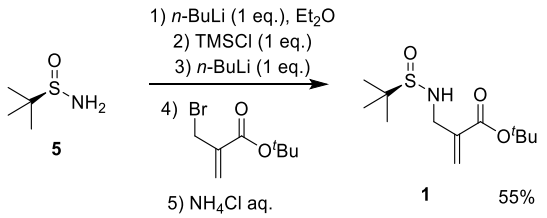
Esquema 22. Análisis retrosintético para la obtención de (*R*)-*N*-(*tert*-butansulfinil)aminoenoato **1**.

Partiendo del acrilato de *tert*-butilo **2**, y mediante una reacción de Baylis-Hillman, se sintetizó el producto de hidroximetilación **3**. A continuación, la reacción de bromación del aducto **3** con PBr_3 permitió acceder al producto bromometilacrilato **4** (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis del brometilacrilato **4**

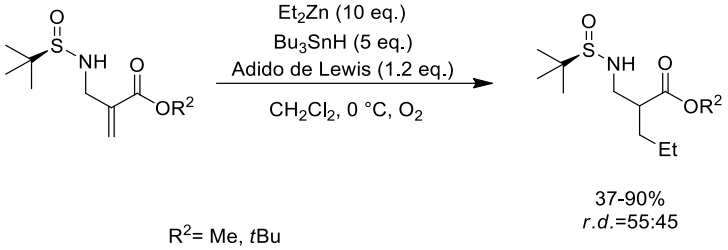
Luego, se utilizó la (*R)-tert*-butansulfinamida **5**[45] para realizar el acoplamiento con el bromometilacrilato **4**. La síntesis se realizó de la siguiente manera: primero se llevó a cabo la desprotonación de la (*R)-tert*-butansulfinamida **5** con *n*-BuLi. El amiduro resultante, a través de una sustitución nucleofílica se hizo reaccionar con el cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl). El empleo de otro equivalente de *n*-BuLi permitió una segunda desprotonación y este nuevo amiduro reaccionó con el bromometilacrilato **4**. La hidrólisis con NH_4Cl, permitió la eliminación del grupo TMS para así acceder a la sulfinamida **1** deseada con un rendimiento del 55% (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis del aminoenoato **1** derivado de (*R*)-*tert*-butansulfinamida

La siguiente etapa consistió en determinar las condiciones de reacción que permitieran llevar a cabo la adición radicalaria de dialquilzinc.

En este sentido, es importante mencionar que Hicham El Ouahabi y colaboradores,[46] reportaron en el año 2012 la adición-1,4 de dietilzinc sobre aminoenoatos derivados de la (*R)-tert*-butansulfinamida utilizando oxígeno como iniciador radicalario; el radical que se forma es reducido selectivamente con Bu_3SnH. Los rendimientos químicos reportados van del 37-90%, con una pobre diastereoselectividad de 55:45 (Esquema 25*)*.

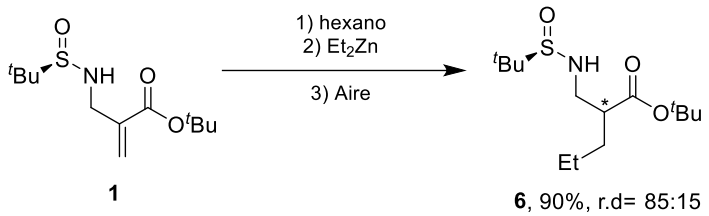


Esquema 25. Adición radicalaria a aminoenoato utilizando Bu_3SnH.

[45] La obtención de la (*R)*- o (*S*)-*tert*-butansulfinamida, puede ser preparada en multigramos, metodología establecida por: Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 157—165.
[46] Tesis de maestría de Hicham El Ouahabi, Francia, 2012.

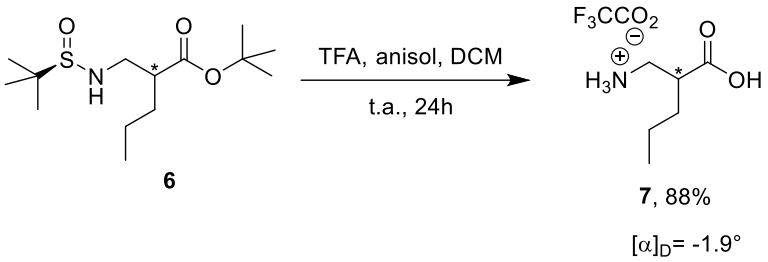
Tomando como referencia los resultados de El Ouahabi nos dimos a la tarea de encontrar las condiciones de reacción que aumentasen los rendimientos químicos y estereoquímicos. A continuación, se presentan los resultados obtenidos.

Con el aceptor de Michael se procedió a realizar el estudio de la reacción tándem empleando las condiciones de reacción previamente establecidas en nuestro grupo de trabajo.[47] El aminoenoato **1** se hizo reaccionar empleando el sistema Et_2Zn/aire como promotor en ausencia de compuestos carbonílicos, obteniendo la mezcla **6** de productos de adición-1,4 inseparables con rendimiento de 90% y relación diastereoisomérica de 85:15 (Esquema 26)



Esquema 26. Reacción de adición 1,4 empleando Et_2Zn/aire

En la siguiente etapa se llevó a cabo la reacción de *O*- y *N*-desprotección de **6** utilizando las condiciones reportadas por Dunn y colaboradores (Esquema 27).[48]



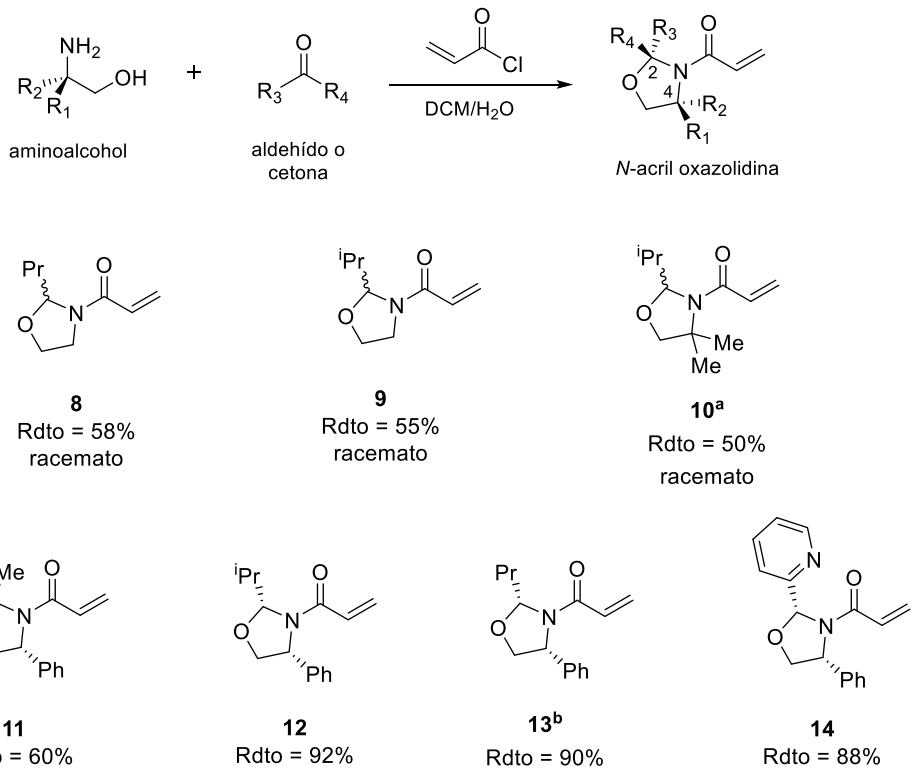
Esquema 27. Desprotección del producto **6**

[47] Tesis doctoral Ángel Palillero Cisneros 2014.
[48] Dunn, P.; Michael, L. Searle, P.; Wood, A. *Org. Proc. Res. Dev.*, **2003**, *7*, 244—253.

IV.2 Auxiliares quirales oxazolidínicos

IV.2.1 Estudio preliminar

Como parte de las actividades programadas en mi estancia de investigación en la Universidad Pierre y Marie Curie (UPMC) bajo la dirección del Dr. Alejandro Pérez Luna, se realizó un estudio comparativo de diferentes auxiliares quirales oxazolidínicos con la finalidad de estudiar la influencia de la configuración de los sustituyentes en los carbonos C-2 y C-4 en el curso estereoquímico de las reacciones adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica. Se sintetizaron diversas 1,3-oxazolidinas 2,4-disustituídas empleando la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación (Esquema 28).[38]

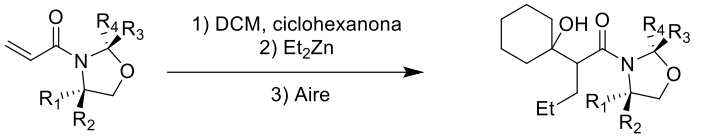


Esquema 28. Síntesis de diversas *N*-Acriloxazolidinas. [a] Reacción llevada a cabo con $MgSO_4$ y propan-2-ona.[b] La síntesis de la acrilamida **13** se llevó a cabo empleando la metodología reportada por Lettan y colaboradores.[49]

En un estudio inicial, se llevó a cabo la reacción adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica con la ciclohexanona y siguiendo las condiciones reportadas por Bertrand y colaboradores (Tabla 1).[27a]

Tabla 1. Estudio de la reactividad de *N*-acriloxazolidinas con Et_2Zn/aire y compuestos carbonílicos

[49] Lettan, R.; Reynolds, T.; Galliford, C.; Scheidt, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 15566—15567.



8-13 **15-21**

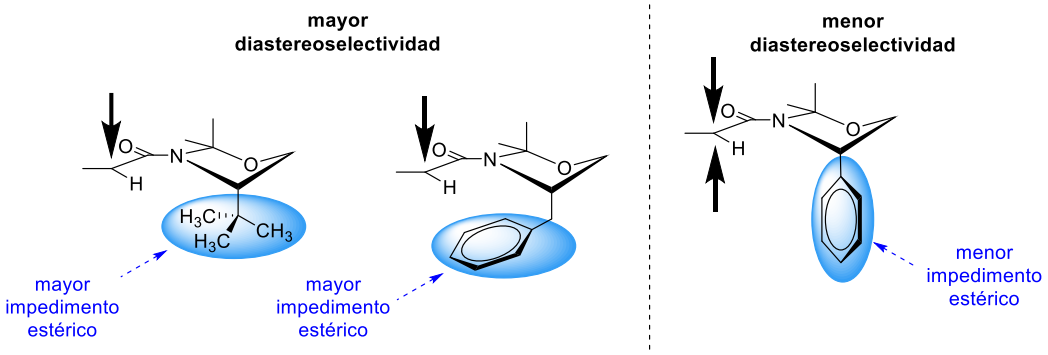
Exp	acrilamida	T (°C)	Producto	Rto (%)	rd
1	**8**[a]	0	**15**	50	70 : 30
2	**8**[a]	-30, luego -10	**15**	61	71 : 29
3	**9**[a]	0	**16**	47	71 : 29
4	**10**[a]	0	**17**	56	70 : 30
5	**11**	0	**18**	85	67 : 33
6[b]	**11**	-33	**18**	<5[c]	---
7	**12**	0	**19**	82	52:48
8	**13**	0	**20**	80	52:48
9[d]	**13**	-10	**21**	80	25:25:25:25

[a] Sustrato racémico. [b] Orden de adición: 1) DCM, Et_2Zn. 2) aire. 3) ciclohexanona. [c] solo se observó producto de adición-1,4. [d] Se empleó benzaldehído como electrófilo

Empleando acrilamidas racémicas derivadas de etanolamina **8** y **9** se obtuvieron moderados rendimientos químicos y una relación diastereomérica 70:30 y 71:29 respectivamente, que indica claramente que se favorece la formación de uno de los enolatos sobre el otro. En estos dos casos suponemos que se favorece el enolato de configuración *cis* por tratarse de un enolato amídico terciario (experimentos 1-3). La acrilamida racémica **10**, derivada de 2-amino-2-metilpropanol, proporcionó resultados similares, lo que indica que los dos grupos metilo posicionados en el carbono C-4 del anillo de la oxazolidina no tienen ningún efecto en la relación diastereomérica entre el enolato *cis* vs *trans* (experimento 4, Tabla 1).

El uso de la acriloxazolidina 2,2-dimetil sustituida quiral **11** en la reacción tándem adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica proporcionó pobre diastereoselectividad, a pesar que el efectivo control diastereoquímico de 2,2-dimetiloxazolidinas ha sido previamente observado en reacciones de radicales,[34] cicloadiciones,[35] adición conjugada de organocupratos[36] a amidas α,β-insaturadas (experimento 5, Tabla 1). Sin embargo, este resultado puede ser atribuido a que el sustituyente en el carbono C-4 es un grupo *tert*-butil o bencil y el efecto estérico que confiere es mayor. En nuestro

caso el carbono C-4 está sustituido por un grupo fenil que representa un menor efecto estérico y por lo tanto conduce a la perdida de la diastereoselectividad (Esquema 29).



Esquema 29. Efectivo control diastereoquímico de 2,2-dimetiloxazolidinas con grupos bencil y tert-butil en el carbono C-4

Se decidió no emplear la oxazolidina con el grupo *tert*-butil en el carbono C-4, debido a que, la remoción de este tipo de auxiliares quirales requiere condiciones de reacción muy extremas que en algunos casos pueden afectar la configuración de los nuevos centros estereogénicos.

Con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad de este proceso, el Et_2Zn fue adicionado a la solución de acrilamida a temperatura de -33 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 hora y posteriormente la ciclohexanona fue adicionada. Sin embargo, únicamente el producto de adición-1,4 fue obtenido en rendimiento inferior al 5% (experimento 6).

Posteriormente se utilizaron las acriloxazolidinas 2,4-disustituídas **12** y **13**, derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, (experimentos 7-9) y se obtuvieron buenos rendimientos químicos pero nula diastereoselectividad. Incluso el uso de benzaldehído como especie electrofílica condujo a la formación de cuatro diastereoisómeros en la misma proporción.

Tomando en cuenta estos resultados, se planteó la necesidad de una especie química transitoria que combinara la restricción en la libre rotación del enlace C—N de la amida, y el apantallamiento de una de las caras del doble enlace enólico por proximidad de un sustituyente en las posiciones C-2 o C-4 del anillo oxazolidínico (Esquema 30).

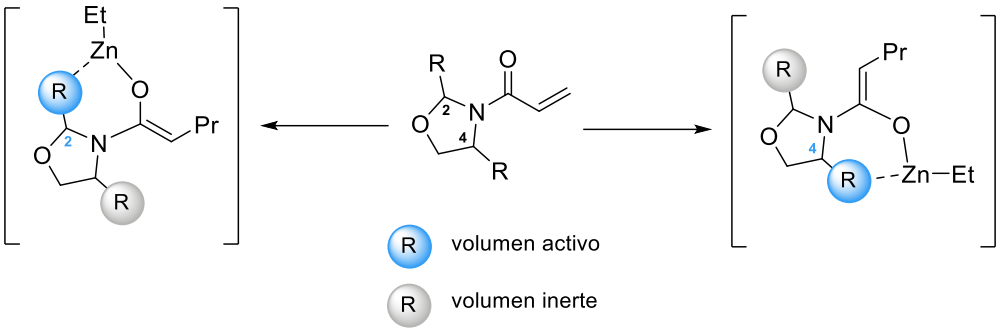
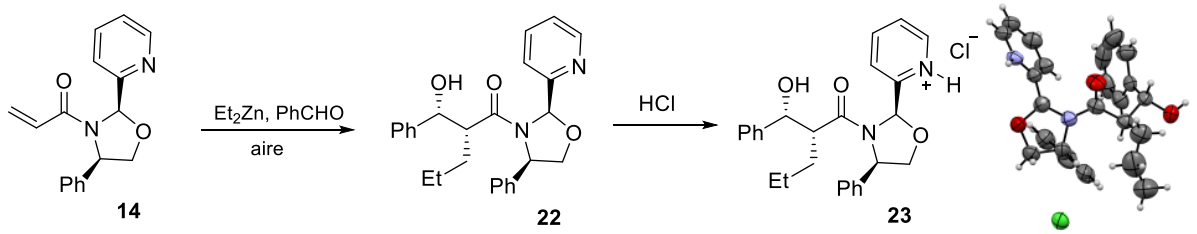


Figura 30. Requerimientos estructurales de nuevas oxazolidinas quirales

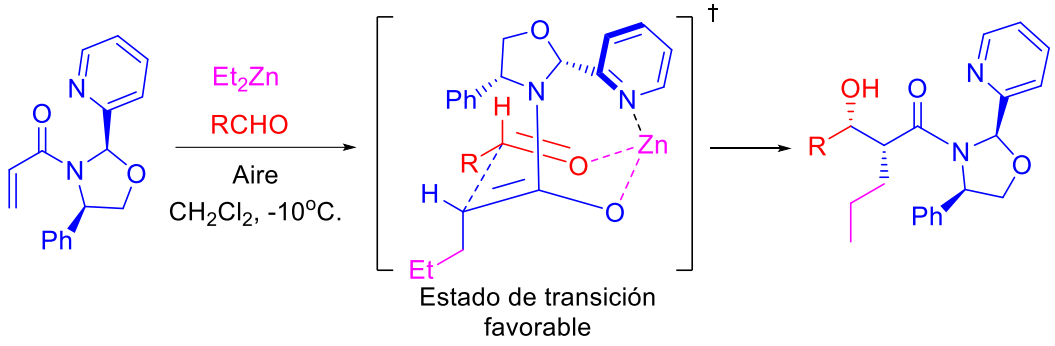
IV.2.2 Acriloxazolidina derivada de (*R*)-fenilglicinol y 2-piridincarbaldehído en reacciones tándem adición/aldolización

Encontramos que la acrilamida oxazolidínica derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y 2-piridin carbaldehído **14** podría ser un buen compuesto de partida en reacciones tándem asimétricas vía adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica. En este proceso, además de obtener excelente rendimiento químico, se observó la formación de sólo dos de los cuatro posibles diastereoisómeros en una notable relación diastereomérica (88:12). Para determinar la configuración del isómero mayoritario **22**, el aducto aldólico fue transformado en su correspondiente clorhidrato de piridinio **23**. El isómero mayoritario cristalizó y su análisis de difracción de rayos-X dio como resultado la configuración absoluta de los dos nuevos centros estereogénicos como (2*R*,3*R*) (Esquema 31).[50]



Esquema 31. Tándem asimétrica: Adición conjugada-condensación aldólica de acriloxazolidina **14** derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y 2-piridincarbaldehído

En concordancia con el modelo propuesto por Lam,[39] el curso estereoquímico de esta reacción es consistente con la participación de un enolato de configuración Z en un estado de transición cíclico tipo Zimmerman-Traxler (Esquema 32).[51]



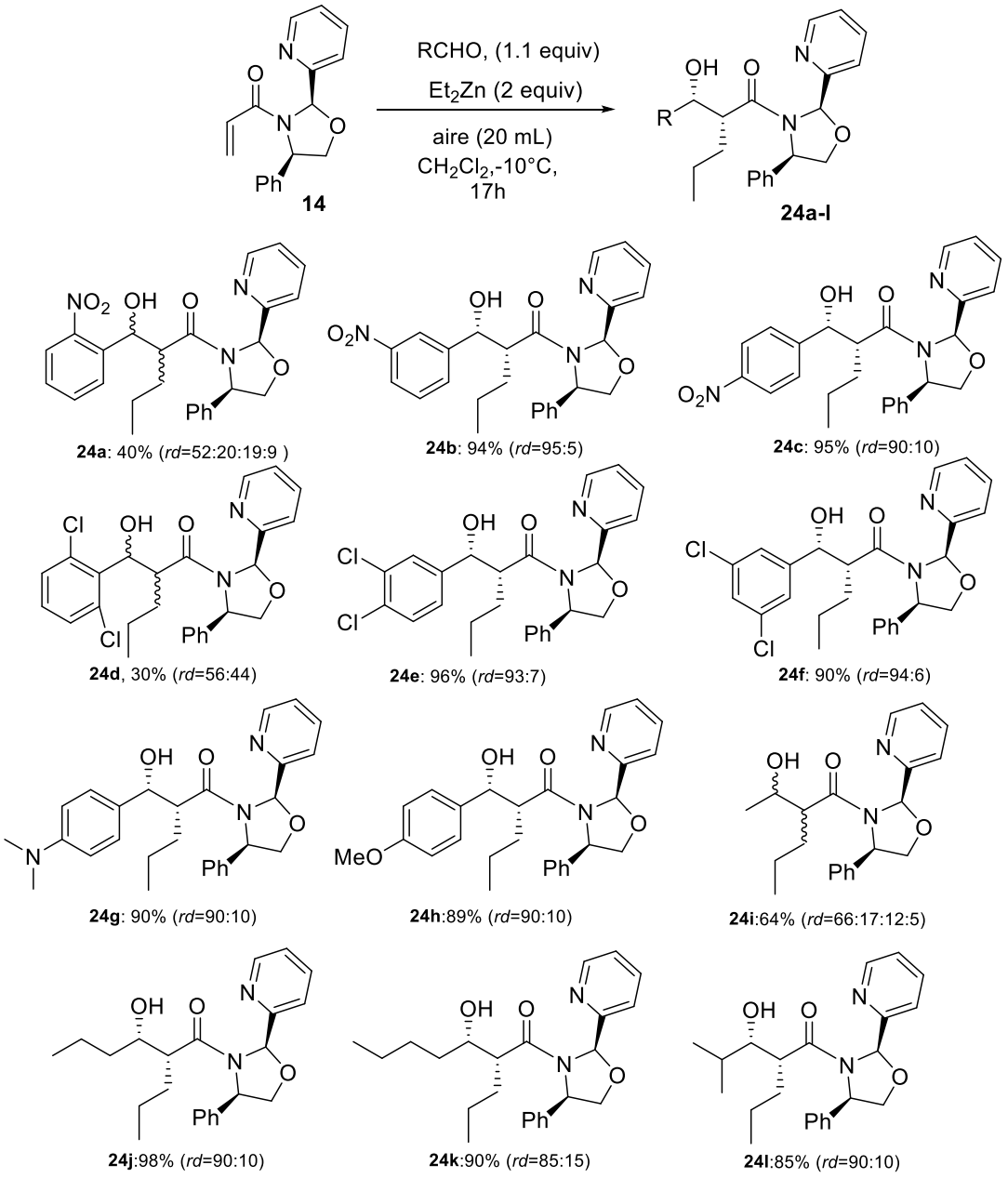
[50] Zelocualtecatl-Montiel, I.; García-Álvarez, F.; Juárez, J.; Orea, L.; Gnecco, D.; Mendoza, A.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Aparicio, D.; Perez-Luna, A.; Terán, J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 67—70.
[51] Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1920—1923.

Esquema 32. Estado de transición cíclico tipo Zimmerman-Traxler

En nuestro caso, la coordinación del átomo de zinc con el átomo de nitrógeno de la fracción 2-piridil, dirige el ataque del aldehído hacia la cara *si* del enolato. Este estado de transición es favorecido, debido a que el grupo fenilo se dispone en posición pseudo-ecuatorial en la cara *re* del aldehído; minimizando las repulsiones estéricas. Es importante mencionar que el grupo fenilo en la oxazolidina del auxiliar quiral, introduce un incremento estérico significativo en la posición pseudo-axial opuesta. Este efecto puede ser el responsable en la obtención sorpresiva de elevados niveles de diastereoselección simple en comparación con las selectividades típicas observadas para la condensación de enolatos de zinc con aldehídos a través de estados de transición Zimmerman-Traxler.

A continuación, se evaluaron los alcances de la reacción tándem adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica. Bajo las condiciones de reacción optimizadas y el uso de aldehídos conteniendo grupos electrodonadores se generaron los intermediarios aldólicos deseados. El uso de aldehídos aromáticos con sustituyentes en la posición orto generó baja o nula diastereoselectividad, así como rendimientos químicos muy pobres. Al emplear 3,4- o 3,5-diclorobenzaldehído se obtuvieron de los correspondientes aductos aldólicos con excelente rendimiento químico y estereoquímico. Determinamos que los aldehídos substituidos en posición orto tienen un efecto de repulsión estérica derivado de interacciones no enlazantes desfavorables entre la cadena propil del enolato y el sustituyente del grupo aromático que desestabilizan el estado de transición. Cuando se usaron aldehídos aromáticos conteniendo grupos electrodonadores como el 4-dimetilaminobenzaldehído o 4-anisaldehído se generaron los aductos tándem en excelente rendimiento químico y muy buena diastereoselectividad.

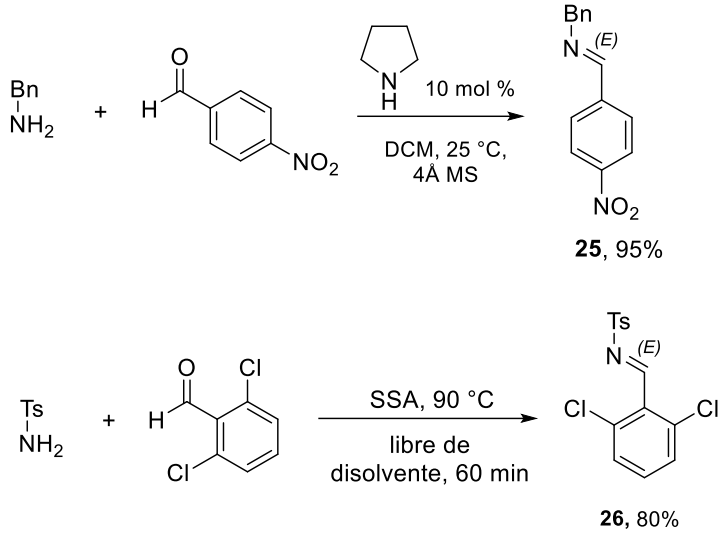
Luego, la secuencia tándem fue implementada con aldehídos alifáticos. La condensación con acetaldehído generó el aducto aldólico esperado, sin embargo, la diastereoselectividad fue menor que la observada para el caso del benzaldehído. Al contrario, al usar aldehídos con cadenas alifáticas más largas o más ramificadas se obtuvieron elevados rendimientos químicos con excelentes diastereoselectividades (Esquema 33).



Esquema 33. Adición-1,4 / aldolización de dietilzinc, oxazolidina **14** y aldehídos aromáticos o alifáticos. Las *rd* fueron determinadas antes de purificar, por análisis de RMN-^{1}H y análisis HPLC. Los rendimientos se refieren a los productos aislados después de cromatografía en columna.

Con el fin de determinar los alcances y limitantes de la acriloxazolidina **14** en reacciones tándem, decidimos estudiar la adición-1,4 radicalaria/condensación Mannich de dietilzinc con iminas electrofílicas. Dado que demostramos que la presencia de un grupo electroatractor en el anillo aromático del aldehído (como el grupo nitro) favorece la adición del enolato al grupo carbonilo de

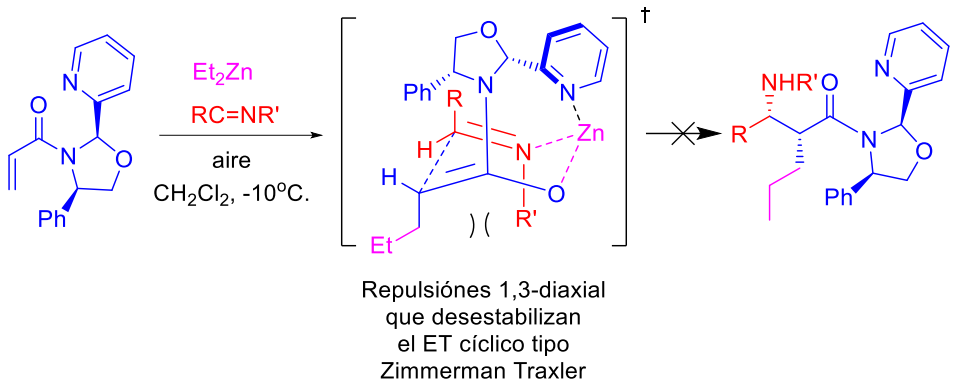
aldehídos, nos propusimos la síntesis de la imina **25**, derivada de bencilamina y 4-nitrobenzaldehído mediante las condiciones reportadas por Ruano y colaboradores[52], y la imina **26**, derivada de tosilamina y 2,6-diclorobenzaldehído empleando las condiciones de Zare y colaboradores[53] (Esquema 34).



Esquema 34. Obtención de *N*-bencilimina **25** y *N*-tosilimina **26**

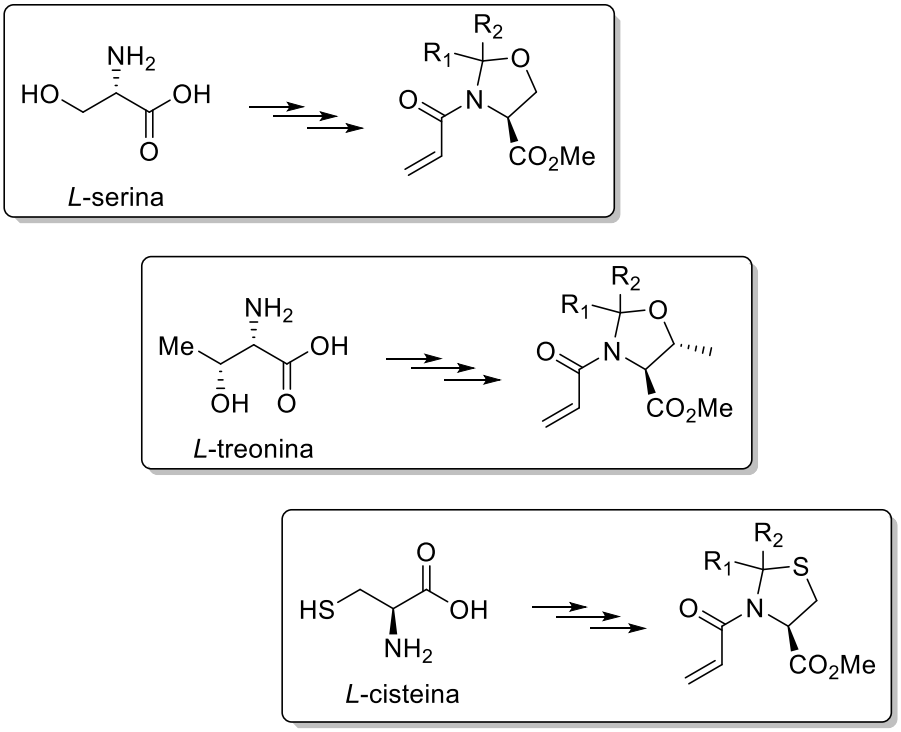
A pesar de que el uso de estas iminas en la reacción tándem con la *N*-aciloxazolidina **14** generó el aducto deseado en buen rendimiento químico, en todos los casos no se observó diastereoselectividad, obteniendo la mezcla diastereomérica de los aductos *anti* y *syn*. La pérdida de la diastereoselectividad puede ser atribuida al incremento de repulsiones 1,3-diaxiales, las cuales desestabilizan el estado de transición cíclico Zimmerman Traxler (Esquema 35).

[52] Morales, S.; Guijarro, F.; Ruano, J, Cid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082—1089.
[53] Zare, A.; Hasaninejad, A.; Shekouhy, M.; Reza, A. *Org. Prep. Proc. Int.*, **2008**, *40*, 457—463.



Esquema 35. Estado de transición desestabilizado por repulsiones 1,3-diaxial.

A pesar de los excelentes rendimientos químicos y estereoquímicos conseguidos con la acrilamida **14**, donde el heteroátomo en el sustituyente de la posición hemiaminal desempeña un papel fundamental, consideramos que la gran limitante del auxiliar quiral empleado está determinada por el elevado costo del (*R*)-(-)-fenilglicinol. Por ello, se planteó la obtención de acril pseudoprolinas quirales empleando los α-aminoácidos: L-serina, L-treonina y L-cisteína como materiales de partida baratos y fácilmente accesibles (Esquema 36).

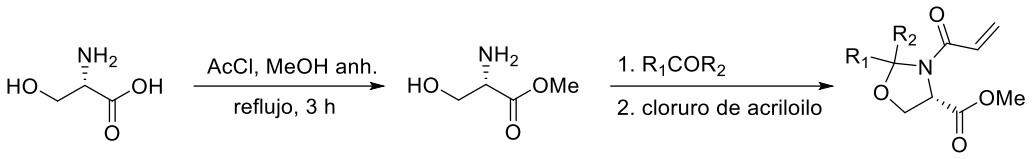


Esquema 36. Acril oxazolidinas y tiazolidinas derivadas de aminoácidos

IV.3 Acril pseudoprolinas derivadas de aminoácidos

IV.3.1 Acriloxazolidinas derivadas de L-serina.

El primer paso consistió en la esterificación de la *L*-serina empleando las condiciones de reacción reportadas por Garner y Park.[54] La siguiente etapa fue la formación de las correspondientes acriloxazolidinas (Esquema 37).



Esquema 37. Estrategia de síntesis para la obtención de oxazolidinas derivadas de aminoácidos

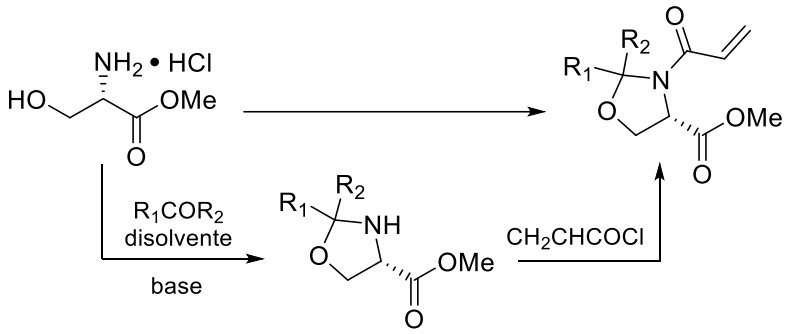
Existen numerosas publicaciones que esquematizan la facilidad para obtener oxazolidinas derivadas de los aminoácidos serina[55,56] y treonina[57] con aldehídos como pivalaldehído y trifluoroacetaldehído. Sin embargo, nosotros descartamos el uso de estos compuestos porque consideramos que el costo elevado de los acetaldehídos trisustituídos no faciliatría nuestra estrategia de síntesis.

Se inició la búsqueda de condiciones de reacción que permitieran la obtención de acriloxazolidinas derivadas de L-serina y aldehídos de bajo costo. Al observar que las oxazolidinas experimentaban gradual descomposición cuando se intentó realizar la purificación a través de columna cromatográfica, se optó por realizar la condensación con cloruro de acriloilo sin previa purificación. Empleando este procedimiento pudimos acceder a las *N*-aciloxazolidinas deseadas. Sin embargo, en todos los casos se obtuvieron bajos rendimientos. Los diastereoisómeros acril oxazolidínicos 2,4-disustituídos resultaron ser inseparables. A pesar de variar las condiciones de

[54] Garner, P.; Park, J. *Org. Synth*. **1992**, *70*, 18.
[55] Oxazolidinas derivadas de serina y pivalaldehído: a) Seebach, D.; Aebi, J.; Coquaz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 1194—1216. b) Andrews, M.; Brewster, A.; Moloney, M.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1477—1478. c) Ling. T.; Macherla, V.; Manam, R.; McArthur, K.; Potts, B. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 2289—2292. d) Bastin, R.; Dale, J.; Edwards, M.; Papillon, J.; Webb, M.; Taylor, R.; *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 10026—10044.
[56] Oxazolidinas derivadas de serina y trifluoroacetaldehído: a) Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1140—1144. b) Chaume, G.; Barbeau, O.; Lesot, P.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4135—4145.
[57] Oxazolidinas derivadas de treonina y pivalaldehído: a) Anwar, M.; Moloney, M. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 7259—7262. b) Anwar, M.; Cowley, A.; Moloney, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 1758—1770.

reacción como fueron naturaleza del disolvente, de la base, así como emplear aldehídos aromáticos y alifáticos, no fue posible encontrar condiciones para favorecer exclusivamente un diastereoisómero acriloxazolidínico (Tabla 2).

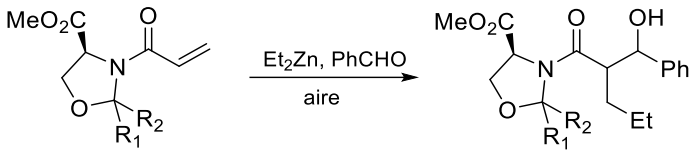
Tabla 2. Síntesis de oxazolidinas derivadas de aminoácidos



Exp	R_1	R_2	disolvente	base	producto	Rto (%)	r.d.
1	H	H	DCM	$NaHCO_3$	**27**	40	n.a.
2	Me	Me	CH_3COCH_3	TEA	**28**	50	n.a.
3	Pr	H	éter de petróleo	TEA	---	---	---
4	Pr	H	hexano	TEA	**29**	21	55:45
5	Pr	H	CH_3CN	TEA	**29**	45	55:45
6	^{i}Pr	H	CH_3CN	TEA	**30**	40	55:45
7[a]	^{i}Pr	H	CH_3CN	TEA	**30**	42	55:45
8	Ph	H	CH_3CN	TEA	---	---	---
9	4-$NO_2C_6H_4$	H	CH_3CN	TEA	**31a**	40	50:50
10[a]	4-$NO_2C_6H_4$	H	CH_3CN	TEA	**31b**	42	50:50

[a] Se utilizó el éster metílico de L-treonina

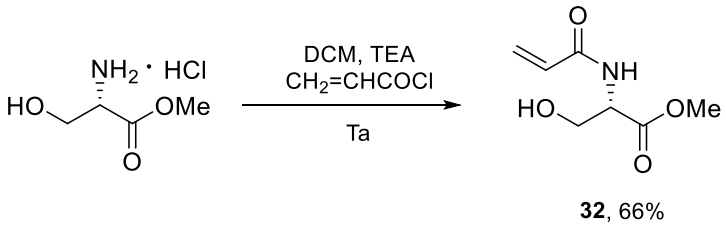
A pesar del bajo rendimiento de reacción, las acriloxazolidinas enantiomericamente puras **27** y **28** fueron empleadas para realizar la reacción de adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica con benzaldehído. Sin embargo, en ambos casos se obtuvo una escasa diastereoselectividad (Esquema 38).



Exp	acriloxazolidina	Rdto (%)	rd
1	**27** (R_1,R_2 = H)	90	25:25:25:25
2	**28** (R_1,R_2 = CH_3)	90	66:34

Esquema 38. Reacción de adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica de las acriloxazolidinas **27** y **28** con benzaldehído.

Se continuaron buscando las condiciones de reacción para lograr la formación exclusiva de uno de los dos diastereoisómeros de las oxazolidinas 2,4-disustituídas. En esta ocasión la estrategia de síntesis consistió en la *N*-acilación del aminoéster derivado de L-serina con cloruro de acriloilo empleando las condiciones de reacción reportadas por Wu y colaboradores (Esquema 39).[58]



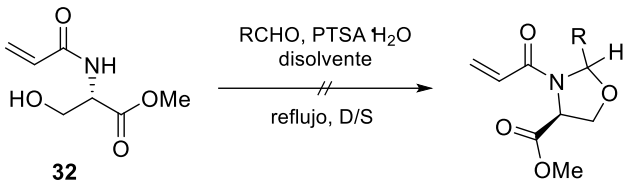
Esquema 39. Condensación del serinato de metilo con cloruro de acriloilo

Con la finalidad de obtener exclusivamente uno de los dos posibles diastereoisómeros oxazolidínicos, se intentó la ciclación intramolecular empleando aldehídos aromáticos y alifáticos

[58] Wu, W.; Li, R.; Malladi, S.; Warshakoon, H.; Kimbrell, M.; Amolins, M.; Ukani, R.; Datta, A.; David, S. *J. Med. Chem*., **2010**, *53*, 3198—3213.

empleando las condiciones de Wünsch y colaboradores. En todos los casos la materia prima no experimenta reacción alguna (Tabla 3).[59]

Tabla 3. Ciclación intramolecular de *N*-acril serinato de metilo y aldehídos



32

Exp	R	disolvente
1	Ph	tolueno anh
2[a]	Ph	tolueno anh
3	Bu	tolueno anh
4[a]	Bu	tolueno anh
5	^{i}Pr	éter de petróleo anh.
6[a]	4-NO_2-C_6H_4	tolueno anh

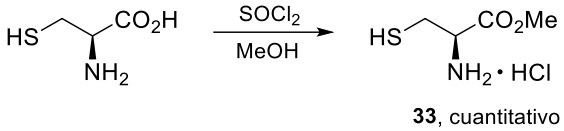
[a] se empleó PTSA libre de humedad

Los esfuerzos realizados hasta el momento indicaban claramente que los bajos rendimientos de reacción, las pobres diastereoselectividades obtenidas y la imposibilidad de separar la mezcla de acriloxazolidinas *cis*/*trans*, derivadas de L-serina y L-treonina respectivamente, eran motivos suficientes para descartar esta estrategia de síntesis para este tipo de compuestos. Entonces fijamos nuestra atención en el aminoácido L-cisteína como material de partida para la obtención de *N*-acriltiazolidinas α,β-insaturadas.

[59] Bedürftig, S.; Weigl, M.; Wünsch, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1293—1302

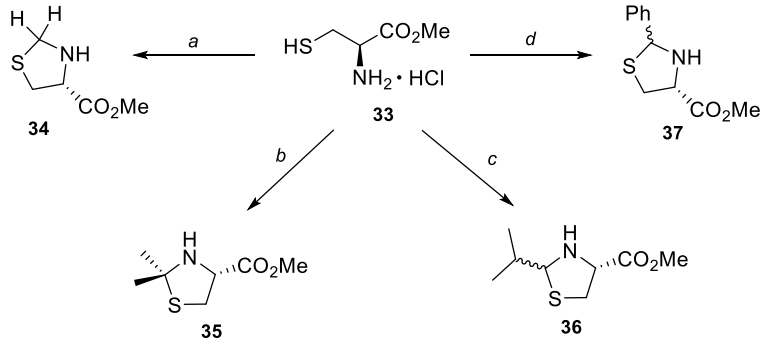
IV.3.2 Acriltiazolidinas derivadas de *L*-cisteína en reacciones tándem adición/aldolización

Inicialmente, se llevó a cabo la esterificación de la L-cisteína empleando las condiciones reportadas por Gudururu.[60] El aminoéster **33** fue obtenido con un rendimiento cuantitativo (Esquema 40).



Esquema 40. Síntesis del cisteinato de metilo

A continuación, se sintetizaron cuatro diferentes tipos de tiazolidinas derivadas del aminoéster. Las tiazolidinas **34** y **36** fueron obtenidas empleando la metodología reportada por Serra y colaboradores[61] con rendimientos del 60 y 95%, respectivamente. La tiazolidina **36**, derivada de *iso*-butiraldehído, se obtuvo como mezcla *cis*/*trans* con relación diastereoisomérica 70:30. Mientras que el compuesto **35** fue sintetizado empleando las condiciones reportadas por Braga y colaboradores con rendimiento del 95%.[62] Finalmente, el compuesto tiazolidínico **37**, derivado del benzaldehído, se obtuvo como una mezcla diastereomérica *cis*/*trans* 63:37 en un rendimiento químico de 90%, empleando la metodología reportada por Gudururu[61] (Esquema 41).



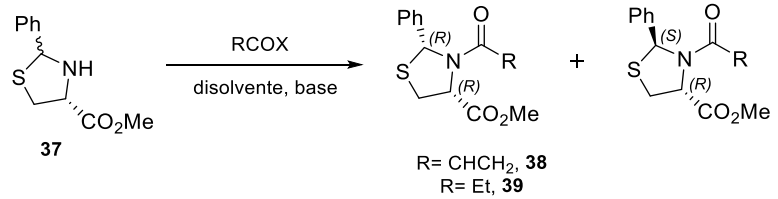
a). Formalina, $NaHCO_3$, $EtOH/H_2O$, Ta, 8 h. b) acetona, TEA, PTSA, reflujo, 16 h.
c) Isobutiraldehído, NEt_3, $EtOH/H_2O$, Ta, 8 h. d). Benzaldehído, $NaHCO_3$, $EtOH/H_2O$, Ta, 3 h

Esquema 41. Síntesis de tiazolidinas derivadas de cisteinato de metilo

[60] Gudururu, V.; Hurh, E.; Dalton, J.; Miller, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2584—2588.
[61] Serra, M.; Costa, D.; Murtinho, D.; Tavarez, N.; Pinho e Melo, T. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 5923—5927.
[62] Braga, A.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M.; Sehnem, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2793—2797

Posteriormente, se exploraron condiciones de acilación que permitieran óptimos rendimientos. Empleando la metodología reportada Pinho e Melo,[63] se realizó la condensación de la mezcla de tiazolidinas **37** con cloruro de acriloílo y K_2CO_3 en ausencia de disolvente. Después de 18 h de reacción se observó la formación de un producto, su análisis por RMN ^1H y ^{13}C evidenció la obtención de un solo diastereoisómero acriltiazolidínico **38** con rendimiento del 40% después de la purificación.

Para nuestro beneplácito, a través del estudio de la reacción de **37** con bromuro de propionilo y bicarbonato de sodio en medio bifásico (DCM/H_2O), se consiguió obtener exclusivamente el diastereoisómero **39** con rendimiento del 95%. Estas condiciones fueron empleadas para obtener el compuesto **38** con excelente rendimiento químico. A pesar de que la síntesis diastereoespecífica de tiazolidinas *trans*, a partir del aminoácido L-cisteína, ha sido reportada y ampliamente referida en la literatura,[64] no fue posible desarrollar condiciones de reacción que favorecieran la formación de los diastereoisómero *trans* de los compuestos **38** y **39** a partir de la mezcla **37** (Esquema 42).



Exp	disolvente	RCOX	base	Temperatura (°C)	producto	Rendimiento (%)
1	---	CH_2=CHCOCl	K_2CO_3	0 → 25	**38**	40
2	DCM/H_2O	CH_2=CHCOCl	$NaHCO_3$	0 → 25	**38**	95
3	DCM/H_2O	CH_3CH_2COBr	$NaHCO_3$	0 → 25	**39**	95
4	---	CH_2=CHCOCl	Piridina anh.	-10	**---**	---
5	---	CH_3CH_2COBr	Piridina anh.	-10	---	---

Esquema 42. Reacciones de acilación

Debido a que la estereoquímica de los productos **38** y **39** no pudo ser determinada mediante experimentos NOESY, fue necesario obtener muestras cristalinas de ambos compuestos para determinar la configuración mediante análisis por difracción de rayos X. En la figura 1 se aprecian los ORTEP que determinan la configuración (2*R*, 4*R*) de los compuestos **38** y **39**.

[63] Pinho e Melo, T.; Soares, M.; Gonsalves, A.; Paixao, J.; Beja, A.; Silva, M.; Veiga, L.; Pessoa, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4045—4054.
[64] a) Parthasarathly, R.; Paul, B.; Korytnyk, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6634—6643. b) Szilágyi, L.; Györgydeák. Z. *J. Am. Chem. Soc*. **1979**, *101*, 427—432. c) Soares, M.; Brito, A.; Laranjo, M.; Paixão, J.; Botelho, M.; Pinho e Melo, T. *Eur. J. Med. Chem*., 2013, 60, 254—262.

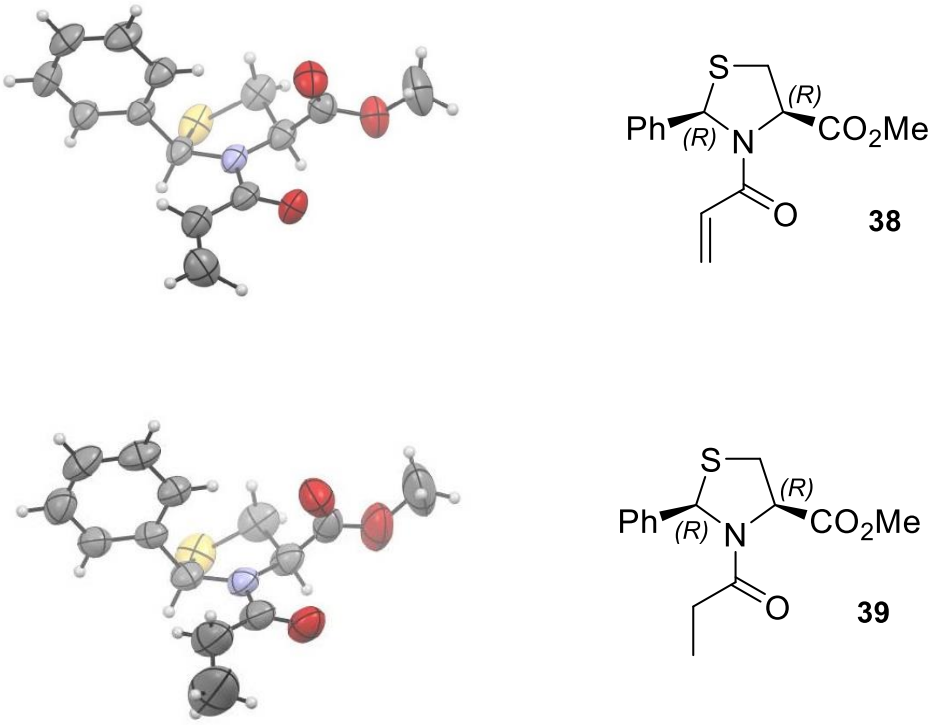
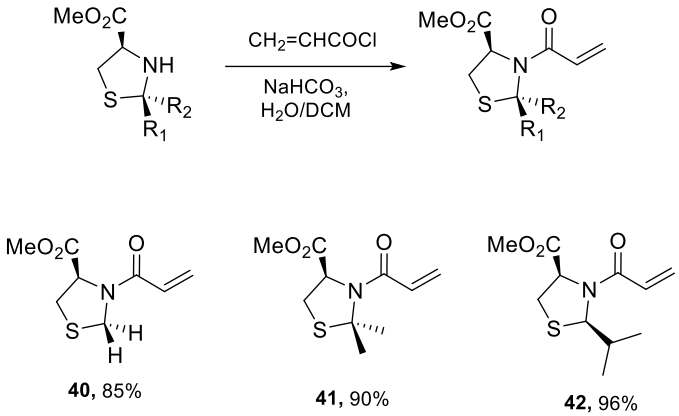


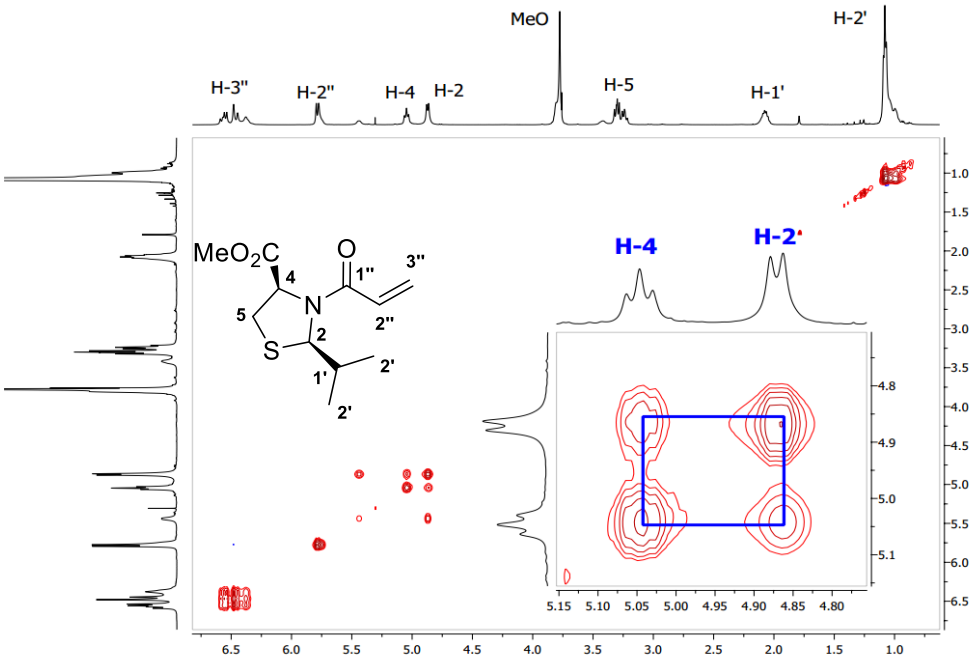
Figura 1. ORTEP de los compuestos **38** y **39**

Con las condiciones de reacción optimizadas, se sintetizaron las acriltiazolidinas **40, 41** y **42** con buenos rendimientos de reacción (Esquema 43).



Esquema 43. Síntesis de acriltiazolidinas **40**, **41** y **42**

La acriltiazolidina **42** fue obtenida como un solo diastereoisómero de configuración (2*R*, 4*R*); su estereoquímica fue determinada por la correlación espacial de los hidrógenos H-2 y H-4 observada mediante el experimento NOESY (Espectro1).

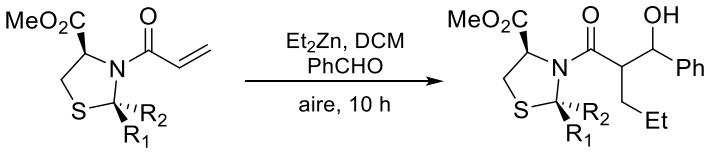


Espectro 1. Experimento NOESY del compuesto **42**

A continuación, se estudió la reactividad de las acriltiazolidinas **38**, **40**, **41** y **42** en condiciones de adición/aldolización empleando el sistema Et_2Zn/aire y benzaldehído como electrófilo (Tabla 4). A partir de la acriltiazolidina **40** se obtuvo la mezcla de productos de adición/aldolización con nulo control de la diastereoselectividad, esto sugiere la importancia de un sustituyente voluminoso en el carbono C-2 del auxiliar quiral. Resultados similares fueron obtenidos para la acriltiazolidina **41**. Empleando la acriltiazolidina **42** se observa el consumo total de la materia prima y la formación de un solo producto en cromatografía en placa fina. Sin embargo, mediante análisis de RMN de la mezcla cruda de reacción es posible apreciar otros tres diastereoisómeros como productos minoritarios, los cuales siguen siendo observados en la fracción del producto mayoritario después de ser aislado por cromatografía en columna. La anterior observación planteó la posibilidad de que el producto mayoritario experimentase equilibrio rotamérico en solución. Para confirmar tal aseveración se realizaron experimentos de ^{1}H-RMN a temperatura variable en $CDCl_3$ y DMSO-d_6

sin observar variaciones en el patrón de las señales de los espectros de ^{1}H-RMN. Esto descartó la posibilidad de una reacción diastereoespecífica y determinó la imposibilidad de aislar los diastereoisómeros obtenidos. Posteriores experimentos a -40 y -78 °C no proporcionaron cambios en la diastereoselectividad de la reacción.

Tabla 4. Estudio de la reactividad de acrilamidas quirales en condiciones de reacción adición/aldolización con benzaldehído



Exp	$\mathbf{R_1}$	$\mathbf{R_2}$	acriltiazolidina	T (°C)	producto	rd	Rdto (%)
1	H	H	**40**	0	**43**	25:25:25:25	---
2	Me	Me	**41**		**44**	50:50	---
2	^{i}Pr	H	**42**	0	**45**	54:16:30 [a]	90
3	^{i}Pr	H	**42**	-40	**45**	54:16:30 [a]	90
4	^{i}Pr	H	**42**	-78	**45**	54:16:30 [a]	90
5	Ph	H	**38**	0	**46**	92:8 [b]	92
6	Ph	H	**38**	-10	**46**	90:10 [b]	92
7	Ph	H	**38**	-78	**46**	90:10 [b]	92

[a] diastereoisómeros *syn-1*/*syn-2*/*anti-1*. [b] diastereoisómeros *syn-1*/*syn-2*

La reacción con la acriltiazolidina **38** permitió la formación de dos diastereoisómeros en relación 92:8, los cuales fueron aislados y caracterizados como el par *syn-1/syn-2* ($J_{syn\text{-}1}$= 10.82 Hz y $J_{syn\text{-}2}$= 10 Hz) con rendimiento combinado del 90%. La fracción mayoritaria **46a** pudo ser cristalizada y su análisis por difracción de rayos X demostró que la configuración de los dos nuevos centros estereogénicos eran (2*S*,3*S*). Figura 2.

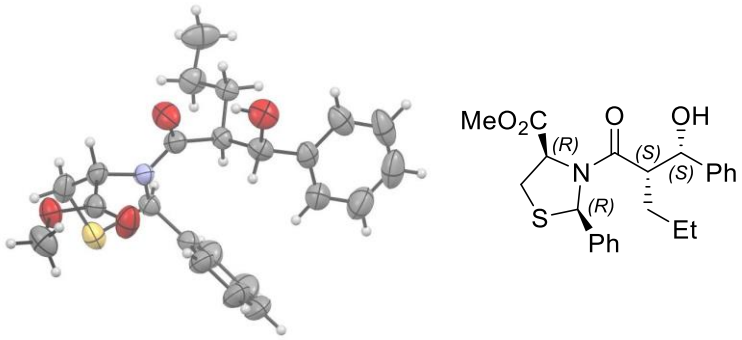
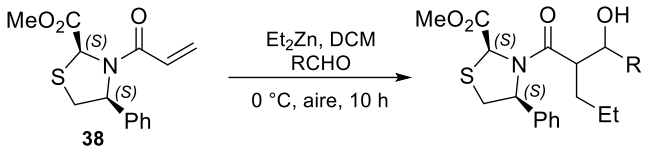


Figura 2. ORTEP del compuesto **46a**

Considerando que a menor temperatura podría llevarse a cabo un mejor control del curso estereoquímico de la reacción, se realizaron experimentos a -10 y -78 °C sin observar cambios significativos en la diastereoselectividad. Dado que el compuesto **38** proporcionó los mejores resultados, se decidió experimentar con otros aldehídos con la finalidad de conocer el alcance y las limitantes de esta nueva estrategia de síntesis (Tabla 5).

Tabla 5. Reactividad de la acriltiazolidina **38** con diversos aldehídos



38

Exp	R	t (h)	T (° C)	Producto	rd	Rdto (%)
1	4-$NO_2C_6H_4$	14	0	**47**	78:12:10 [a]	60
2	4-$NO_2C_6H_4$	14	-10	**47**	78:12:10 [a]	60
3	4-$NO_2C_6H_4$	15	-78	**47**	78:12:10 [a]	60
4	3-$NO_2C_6H_4$	14	0	**48**	78:12:10 [a]	55
5	2-$NO_2C_6H_4$	14	0	**49**	17:32:25:26 [b]	55
6	2-$NO_2C_6H_4$	14	-10	**49**	17:32:25:26 [b]	55
7	2,6-$Cl_2C_6H_3$	15	0	**50**	69:31 [c]	60
8	3,5-$Cl_2C_6H_3$	15	0	**51**	86:8:6 [d]	60
9	4-$MeOC_6H_4$	15	0	**52**	75:17:8 [d]	90
10	4-$MeOC_6H_4$	15	-15	**52**	75:17:8 [d]	90
11	4-(HO)C_6H_3-3-(OMe)	15	0	**53**	64:24:7:5 [e]	66
12	3,4-$(MeO)_2C_6H_3$	15	0	**54**	83:17 [c]	92
13	3,4-$(MeO)_2C_6H_3$	15	-78	**54**	83:17 [c]	92
14	2-$MeOC_6H_3$	16	-15	**55**	80:20	60
15	Pr	14	0	**56**	91:9	92
16	Et	14	0	**57**	91:9	92
17	Me	14	0	**58**	60:40	88

[a] diastereoisómeros *syn*/anti-*1/anti-2*. [b] configuración desconocida. [c] diastereisómeros *syn*/*syn*. [d] diastereisómeros *syn-1*/*syn-2*/*anti*. [e] diastereisómeros *syn-1*/*syn-2*/*anti-1*/*anti-2*

En los experimentos 1 al 4 (tabla 5), se observa que las reacciones con 4-nitrobenzaldehído y 3-nitrobenzaldehído proporcionaron moderadas diastereoselectividades (a favor de un diastereoisómero de configuración *syn*) y bajos rendimientos incluso por debajo de 0 °C (exp. 2 y 3, tabla 5). Esto puede ser atribuido a que los grupos desactivadores del anillo aromático incrementan el carácter electrofílico del carbono carbonílico de los aldehídos, lo que provocaría mayor reactividad y menor estabilidad de los estados de transición. Cuando se llevó a cabo la reacción con 2-nitrobenzaldehído (exp. 5 y 6, tabla 5) se obtuvieron pobres rendimientos y se observó la pérdida total de la diastereoselectividad. La reacción con 2,6-diclorobenzaldehído procedió con bajo rendimiento y pobre diastereoselectividad (exp. 7, tabla 5). La reacción llevada a cabo con 3,5-diclorobenzaldehído (exp. 8, tabla 5) también proporcionó bajo rendimiento, pero

se observó una mejor diastereoselectividad, esto sugiere que la estereoquímica podría estar claramente influida por factores estereoelectrónicos. Curiosamente, los resultados obtenidos con 4-metoxibenzaldehído (exp. 9 y 10, tabla 5) muestran que la presencia de un grupo activador en el anillo proporciona mejor rendimiento y buena diastereoselectividad. El aducto aldólico mayoritario **52a**, derivado del 4-metoxibenzaldehído, pudo ser cristalizado y analizado por difracción de rayos X y la configuración de los nuevos centros estereogénicos se determinó como (2*S*,3*R*). Figura 3.

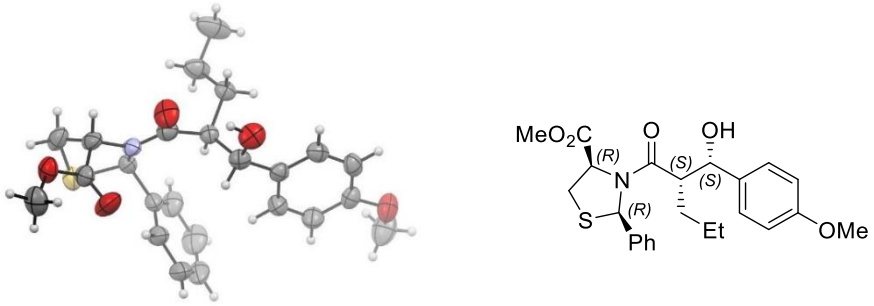


Figura 3. ORTEP del compuesto **52a**

El compuesto minoritario **52c** también se cristalizó y por difracción de rayos X se determinó la configuración de los dos nuevos centros estereogénicos como (2*R*,3*S*). Figura 4.

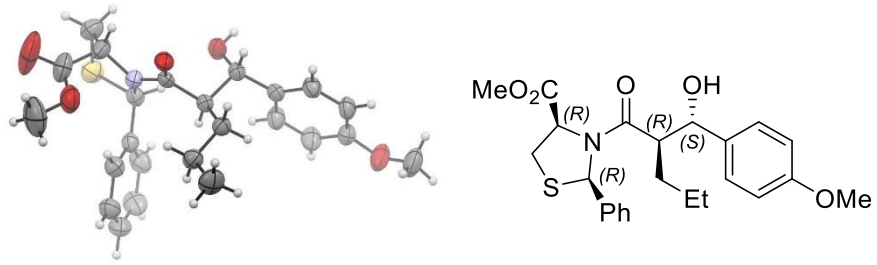


Figura 4. ORTEP del compuesto **52c**

La reacción con vainillina (exp. 11) proporcionó bajo rendimiento y moderada diastereoselectividad. De los datos de ^{1}H-RMN se dedujo que el producto mayoritario tiene configuración *syn* (J_{syn}= 10 Hz). En los experimentos 12 y 13 se realizó la reacción con veratraldehído (sintetizado a partir de vainillina mediante las condiciones reportadas por Alves y

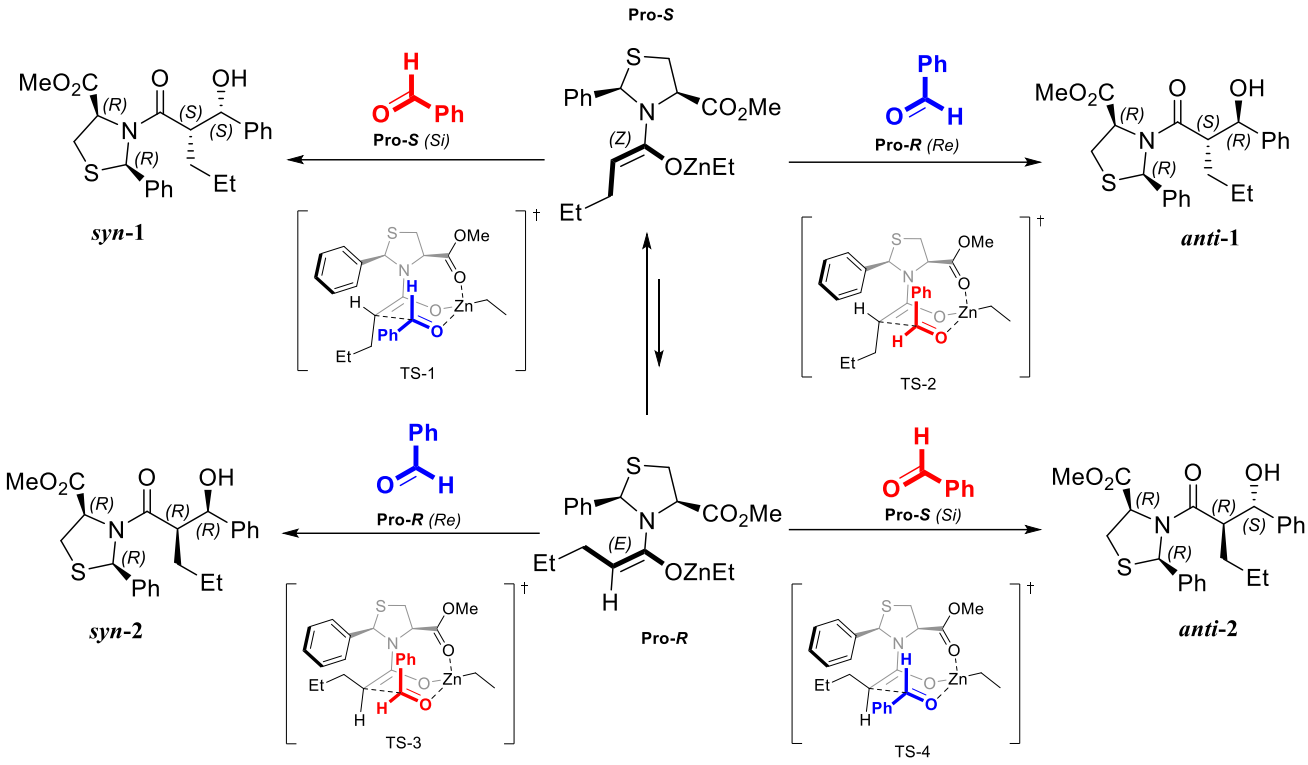
colaboradores[65]) obteniendo excelentes rendimientos y buenas diastereoselectividades. La reacción con 2-metoxibenzaldehído (obtenido del salicilaldehído usando condiciones de Škalamera y colaboradores [66]) proporcionó bajo rendimiento y moderada diastereoselectividad, esto podría atribuirse a efectos establecidos por cercanía del grupo metoxi al carbono carbonílico del aldehído. La reacción con aldehídos alifáticos como butiraldehído y propionaldehído (exp. 15 y 16) procedió con excelentes rendimientos y excelentes diastereoselectividades; mientras que la reacción con acetaldehído no mostró la misma tendencia. La baja diastereoselectividad con acetaldehído en reacciones adición-1,4 radicalaria/condensación aldólica fue previamente observada con la acriloxazolidina derivada de fenilglicinol y 2-piridincarbaldehído,[50] y podría explicarse al considerar que el tamaño de la molécula de aldehído permitiría la interacción indiscriminada con las caras del enolato de zinc dando lugar a diversos estados de transición viables.

Los resultados obtenidos de la difracción de rayos X de las muestras cristalinas **46a**, **52a** y **52c** permitieron establecer que al igual que la oxazolidina **14**, derivada del 2-piridincarbaldehído, el mecanismo de reacción concuerda con el modelo propuesto por Lam.[39] El curso estereoquímico, para la obtención de los compuestos mayoritarios **46a** y **52a**, es consistente con la participación de un enolato de configuración *Z* en un estado de transición cíclico tipo Zimmerman-Traxler[51] (Esquema 44, estado de transición TS-1).

La coordinación entre el átomo de zinc y el átomo de oxígeno del grupo éster restringe la libre rotación del enlace C—N del enolato. A continuación, la cara *Re* (pro-*S*), del enolato restringido, puede interactuar con cualquiera de las dos caras proquirales del aldehído; resultado de la coordinación adicional entre el átomo de zinc y el oxígeno carbonílico del aldehído.

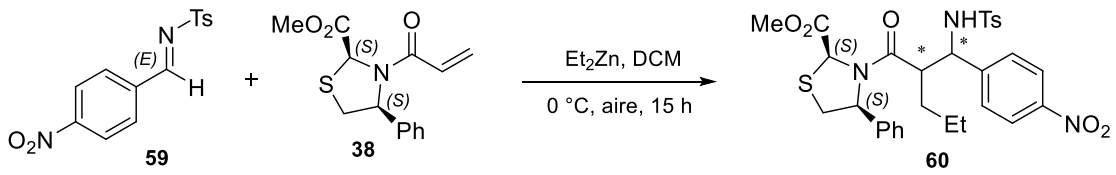
El estado de transición TS-1 es favorecido debido a que el grupo aromático adquiere la posición pseudo-ecuatorial, reduciendo la tensión estérica en el ciclo transitorio de seis miembros. Es importante mencionar que el grupo fenilo en la oxazolidina del auxiliar quiral introduce un incremento estérico significativo en la posición pseudo-axial opuesta (Esquema 44, estado de transición TS-1)

[65] Alves, A.; Júnior, J.; Slana, G.; Cardoso, J.; Wang, Q.; Lopes, R.; Lopes, C. *Synt. Comm.* **2009**, *39*, 3693—3709.
[66] Škalamera, D.; Bohne, C.; Landgraf, S.; Basarić, N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10817—10828.



Esquema 44. Representación estructural del mecanismo de aldolización con aldehídos aromáticos

Posteriormente, se estudió la reacción de la acriltiazolidina **38** en la reacción tándem adición-1,4 radicalaria/condensación Mannich de dietilzinc con la imina electrofílica **59** (Esquema 45) sintetizada mediante condiciones de Zare y colaboradores.[53]



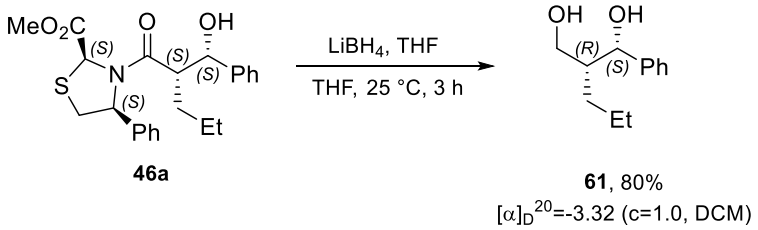
Esquema 45. Reacción tándem adición-1,4 radicalaria/condensación Mannich con la imina electrofílica **59**

A pesar de observar el consumo total de la materia prima y la formación de dos nuevos productos se determinó por ^{1}H-RMN una relación diastereoisomérica de 60:40. Al igual que en las reacciones de acriloxazolidinas con iminas, la pérdida de la diastereoselectividad también puede ser atribuida

al incremento de repulsiones 1,3-diaxiales, las cuales desestabilizan el estado de transición cíclico Zimmerman Traxler (ver Esquema 35).

IV.3.2.1 Reacciones adicionales

Con la finalidad de demostrar la versatilidad de los productos tiazolidínicos obtenidos, se estudiaron otras transformaciones. Tal fue el caso de la reducción del compuesto **46a** empleando $LiBH_4$ en THF a temperatura ambiente para generar el correspodiente 1,3-diol (Esquema 46). El valor de rotación óptica del diol **61** es opuesto al del diastereoisómero previamente obtenido por nuestro grupo de investigación.[50]

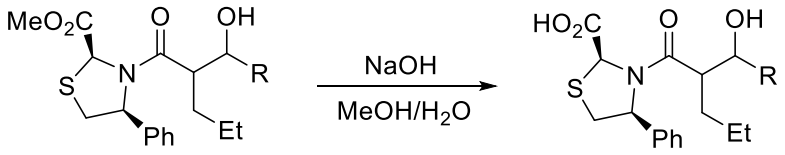


46a

61, 80%
$[\alpha]_D^{20}$=-3.32 (c=1.0, DCM)

Esquema 46. Remoción del auxiliar quiral oxazolidínico

Por otro lado, los productos de adición/aldolización **46a**, **52a** y **56** fueron sometidos a condiciones de hidrólisis básica con la finalidad de generar los compuestos derivados del ácido tiazolidin-4-carboxílicos (Esquema 47).



Exp	**R**	Producto	Rdto (%)
1	Ph	**62**	98
2	4-$MeOC_6H_4$	**63**	97
3	Pr	**64**	98

Esquema 47. Hidrólisis de los productos de adición/aldolización

V. CONCLUSIONES

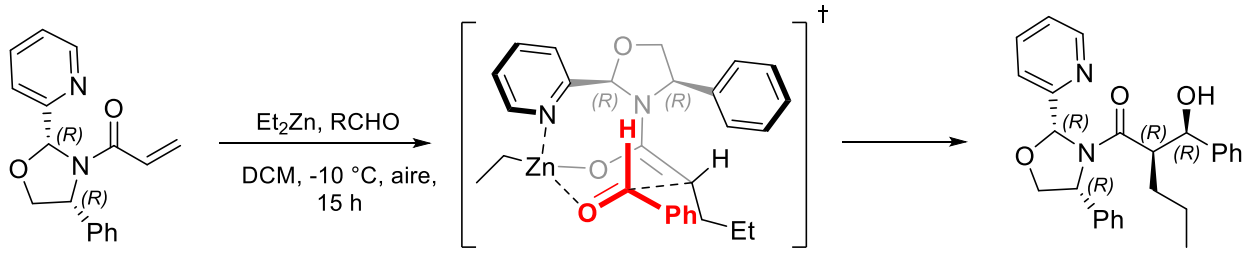
V.1 aminoenoatos

Se llevó a cabo el estudio de la reactividad de aminoenoatos derivados de *tert*-butansulfinamida, empleando el sistema Et_2Zn/aire como iniciador de la reacción radical/polar cruzada. Se observó la formación del par de diastereoisómeros inseparables con rendimiento combinado del 90% y relación diastereoisomérica 85:15. Finalmente, se establecieron óptimas condiciones de reacción para realizar la remoción del auxiliar quiral, obteniendo los correspondientes β-aminoácidos con rendimiento del 88%.

V.2 Acriloxazolidinas

Se sintetizaron diversas acriloxazolidinas derivadas de aminoalcoholes y aldehídos con la finalidad de estudiar la influencia de la configuración estructural, de los auxiliares, en el curso estereoquímico de las reacciones tándem adición/aldolización frente a aldehídos. Las pobres diastereoselectividades obtenidas sugirieron la necesidad de la incorporación de un volumen activo en la sección estructural del auxiliar quiral. La acriloxazolidina **14**, derivada de (*R*)-(-)-(2)-fenilglicinol y 2-piridincarbaldehído, proporcionó excelentes rendimientos y excelentes diastereoselectividades frente a diversos aldehídos.

La estereoquímica de los productos mayoritarios fue obtenida mediante difracción de rayos X de los correspondientes clorhidratos, resultando en especies de configuración *syn*. El mecanismo de reacción es consistente con la formación de un estado de transición Zimmerman-Traxler. La reacción tándem adición/condensación Mannich con la acriloxazolidina **14** transcurrió con baja diastereoselectividad.



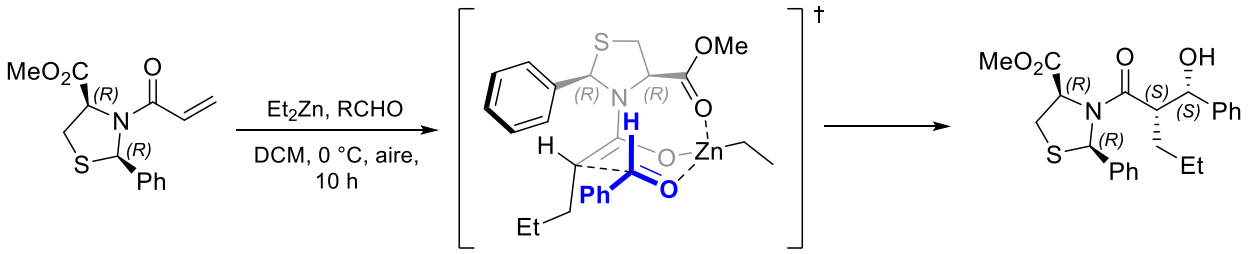
Estado de transición favorable

Los resultados obtenidos fueron publicados en una revista científica internacional con el título: "Asymmetric Tandem Conjugate Addition–Aldol Condensation with N-Acryloyloxazolidines Derived from 2-Phenylglycinol" (Zelocualtecatl-Montiel, I.; García-Álvarez, F.; Juárez, J.; Orea, L.; Gnecco, D.; Mendoza, A.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Aparicio, D.; Perez-Luna, A.; Terán, J. *Asian J. Org. Chem*. **2017**, *6*, 67—70).

V.3 Acriltiazolidinas

Por otro lado, se sintetizaron diversas acriltiazolidinas derivadas del aminoácido *L*-cisteína y diversos compuestos carbonílicos. A través del estudio de la reactividad de las acriltiazolidinas, en condiciones de reacción tándem adición/condensación aldólica con aldehídos, se observó que el compuesto **38** proporcionaba excelentes rendimientos y excelentes diastereoselectividades con benzaldehído y alcoholes alifáticos, mientras que con otros aldehídos, los rendimientos y las diastereselectividades observados fueron de malos a moderados.

La estereoquímica del producto mayoritario (*syn*) fue determinada mediante difracción de rayos X de muestras cristalinas. El mecanismo de reacción es consistente con la formación de un estado de transición favorable de tipo Zimmerman-Traxler.



Estado de transición favorable

VI. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos y disolventes fueron comprados de fuentes comerciales. Los espectros de RMN-^{1}H y RMN-^{13}C fueron obtenidos a 500 MHz y 125 MHz, respectivamente, usando un espectrómetro Bruker Avance. Los desplazamientos químicos son dados en ppm y reportados con el pico solvente residual ($CHCl_3$ 7.26 ppm y 77.16 ppm). Los datos son reportados como sigue: desplazamientos químico (δ), multiplicidad (s= simple, d= doble, t= triple, q= cuádruple, m= multiple), constantes de acoplamiento (*J*, Hz), e integracón. El análisis por cromatografía en capa fina fue desarrollado con cromatofolios de silica gel 60F254. La cromatografía en columna fue llevada a cabo con silica gel 60 (63-200 μm). Los experimentos de espectrometría de masas fueron realizados empleando un equipo JEOL JEM-AX505HA a un voltaje de 70 eV. El análisis por difracción de rayos X fue realizado en un difractómetro Agilent Gemini Atlas. Los valores de rotación óptica fueron determinados empleando un polarímetro Perkin-Elmer 341 a temperatura ambiente.

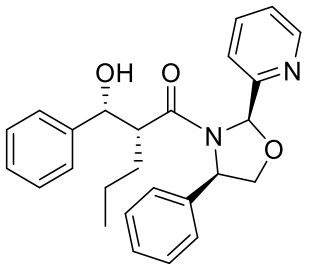
1-((2*R*,4*R*/2*S*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona **14**

A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1.0 g, 7.28 mmol) in 30 mL of DCM a 0 °C, se adicionó 2-piridincarboxaldehíde (1.05 g, 14.5 mmol, 2 eq). La mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos. Luego, una solución acuosa de K_2CO_3 (30 mL) fue adicionada, seguida de cloruro de acriloílo (7.28 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 30 minutos. Finalmente, la reacción fue neutralizada con solución saturada de NaCl y las fases orgánicas fueron separadas y secadas con Na_2SO_4 anhidro, filtradas y evaporadas. Luego, la mezcla fue purificada por cromatografía en columna proporcionando el producto deseado con rendimiento del 84%.

Procedimiento general para las reacciones tándem. A una solución de 1-((2*R*,4*R*/2*S*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona **14** (2M) se adiciona el correspondiente aldehído (1.1 eq), a continuación se adiciona DCM anhidro bajo atmósfera de nitrógeno a -10 °C. Posteriormente, se adicionan lentamente 2 eq. de Et_2Zn en solución. Luego se inyectan 20 mL de aire a través de una aguja durante 60 minutos. La mezcla resultante fue agitada por 17 h y neutralizada con solución salina (1mL) y extraída con DCM. Las fases orgánicas fueron secadas

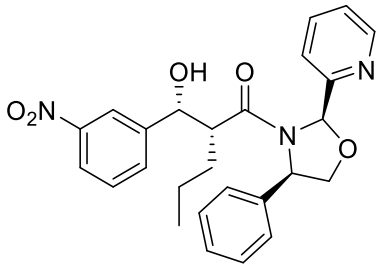
con Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas. El crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica de silica gel.

(*R*)-2-((*R*)-hidroxi(fenil)metil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)pentan-1-ona, **22**



$[\alpha]^{20}_D$ = -78.2 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3431, 2926, 1645 cm^{-1}. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 2.2, 2.7, 10.6 Hz, 1H), 4.21 (br, OH), 4.42 (dd, *J* = 7.9, 8.3, 1H), 4.55 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.44 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.67 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.72 (m, 1H); 13C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.3, 21.3, 27.2, 49.3, 61.8, 72.2, 75.2, 90.5, 122.9, 123.6, 125.5, 126.2, 127.5, 127.6, 128.5, 129.4, 136.8, 139.3, 140.9, 149.4, 157.3, 157.3, 176.8; HRMS (FAB): Calculado $C_{26}H_{28}N_2O_3$: 416.2100. Encontrado: 416.2099.

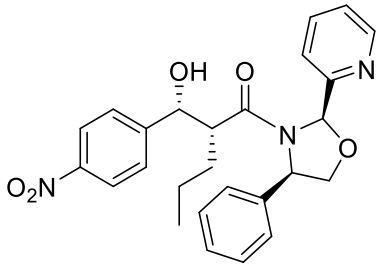
(*R*)-2-((*R*)-hidroxi(3-nitrofenil)metil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)pentan-1-ona, **24b**



$[\alpha]^{20}_D$ = -47.7 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3463, 2911, 1640, 1519, 1345 cm^{-1}. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.98 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.26 (br, OH), 1.34 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 2.2, 5.6, 16.7 Hz, 1H), 4.39 (br, 1H),

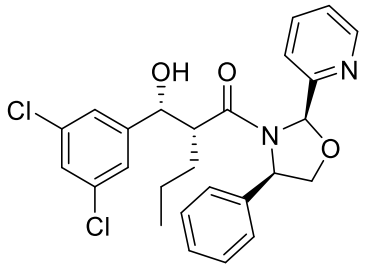
4.46 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 1.1, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.73 (dd, *J* = 0.7, 4.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.3, 21.2, 27.2, 48.7, 61.9, 71.5, 75.3, 90.7, 120.5, 121.9, 123.1, 123.8, 127.4, 128.7, 129.1, 129.6, 131.9, 136.9, 138.9, 143.3, 148.0, 149.5, 157.3, 176.0. HRMS (FAB): Calculada $C_{26}H_{27}N_3O_5$: 461.1951. Encontrada: 461.1950.

(*R*)-2-((*R*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)pentan-1-ona, **24c**



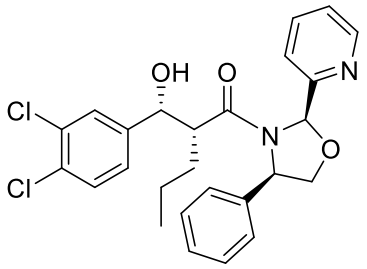
$[\alpha]^{20}_D$ = -85.0 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3450, 2915, 1636, 1523, 1350 cm^{-1}. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 2.2, 3.3, 11.1 Hz, 1H), 4.39 (a, OH), 4.46 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 5.11 (t, *J* = 7.45, Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.53 (a, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.94 (m, 2H), 8.72 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.3, 21.2, 27.2, 48.8, 62.0, 71.84, 75.3, 90.6, 123.0, 123.1, 123.8, 126.3, 127.7, 128.7, 129.6, 136.9, 139.4, 146.7, 148.6, 149.5, 157,3, 176.0; HRMS (FAB): Calculada $C_{26}H_{27}N_3O_5$: 461.1951. Encontrada: 461.1949.

(*R*)-2-((*R*)-(3,5-diclorofenil)(hidroxi)metil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)pentan-1-ona, **24d**



$[\alpha]^{20}_D$ = -90.6 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3426, 2918, 1650, 1516, 1340 cm^{-1}. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.57 (ddd, *J* =1.8, 3.3, 11.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.47 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 5.08 (t,7.55 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 1.0, 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 2.0, 7.4 Hz, 2H), 7.80 (ddd, *J* = 1.8, 7.7, 7.8 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.3, 21.1, 26.9, 48.7, 62.0, 71.2, 75.2, 90.5, 123.0, 123.7, 123.4, 136.8, 139.0, 144.5, 149.4, 157.3, 176.16. HRMS (FAB): Calculada $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_3$: 484.1320. Encontrada: 484.1319.

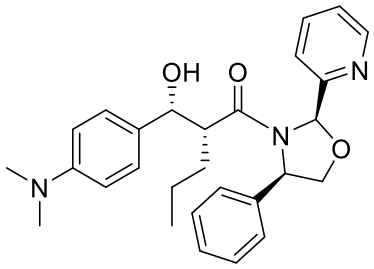
(*R*)-2-((*R*)-(3,4-diclorofenil)(hidroxi)metil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)pentan-1-ona, **24e**



$[\alpha]^{20}_D$ = -77.0 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3428, 2920, 1646 cm^{-1}. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.26 (br, OH), 1.36 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 2.2, 3.3, 11.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.55 (dd, *J* = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 7.55, 1H), 6.35 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.80 (ddd, *J* = 1.8,

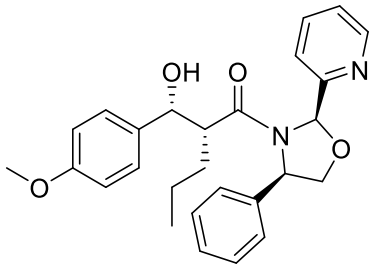
7.7, 7.8 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.3, 21.1, 26.9, 48.7, 62.0, 71.2, 75.2, 90.5, 123.0, 123.7, 123.4, 136.8, 139.0, 144.5, 149.4, 157.3, 176.1. HRMS (FAB): Calculada $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_3$: 484.1320. Encontrada: 484.1319.

(*R*)-2-((*R*)-(4-(dimetilamino)fenil)(hidroxi)metil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)pentan-1-ona, **24g**



$[\alpha]^{20}_D$ = -44.7 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3449, 1638, 1522, 742 cm^{-1}. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.85 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.03 (br, OH), 2.60 (d, *J*= 10.9 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 4.40 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.53 (t, *J*= 7.5, 8.2 Hz,1H), 5.10 (t, *J*= 7.1 Hz,1H), 6.35 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.44 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.52 (s, *1*H), 7.34 (m, 3H), 7.49 (m, 5H), 7.65 (t, *J*= 4.6, 2.9 Hz,3H), 7.76 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 8.73 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl3) δ 14.3, 21.4, 27.9, 40.6, 50.0, 61.9, 72.5, 75.4, 90.9, 112.2, 122.9, 123.4, 126.5, 127.2, 127.6, 128.3, 129.3, 136.5, 139.9, 149.35, 177.1. HRMS (FAB): Calculada $C_{28}H_{33}N_3O_3$: 459.2522. Encontrada: 459.2518.

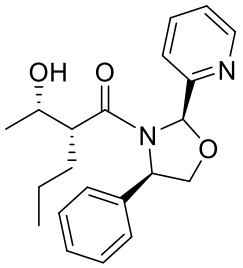
(*R*)-2-((*R*)-hidroxi(4-metoxifenil)metil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)pentan-1-ona, **24h**



$[\alpha]^{20}_D$ = -84.9 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3455, 1638, 1513, 1247, 1032, 741 cm^{-1}. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.14 (a, OH), 4.44 (t, *J* = 8.1 y 8.2 Hz, 1H), 4.51 (s,

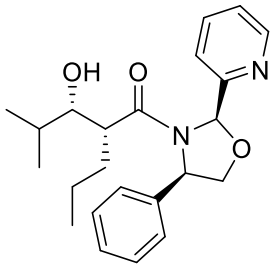
1H), 4.57 (t, *J* = 7.2, 8.6 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.68 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.3, 21.3, 27.3, 49.5, 55.0, 61.8, 72.0, 75.2, 90.5, 113.6, 122.9, 123.6, 126.6, 127.5, 128.4, 129.3, 133.1, 136.7, 139.1, 149.4, 157.3, 158.2, 176.9. HRMS (FAB): Calculada $C_{27}H_{30}N_2O_4$: 446.2206. Encontrada: 461.2203.

Diastereoisómero mayoritario: (*R*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)pentan-1-ona, **24i**



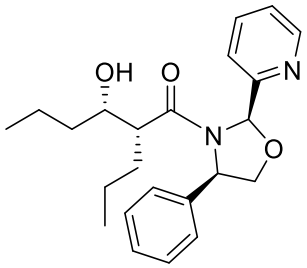
$[\alpha]^{20}_D$ = -38.6 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3456, 2963, 1647 cm^{-1}. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 2.5, 6.4 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.6, 8.7 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.26 (m, 5H), 7.51 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 1.0, 14.5, 19.7, 21.6, 27.8, 29.7, 48.7, 61.7, 67.2, 75.3, 90.6, 122.9, 123.6, 127.5, 127.7, 128.4, 128.9, 129.0, 136.8, 139.1, 149.4, 176.8. HRMS (FAB): Calculada $C_{21}H_{26}N_2O_3$: 354.1943. Encontrada: 354.1941.

(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-4-metil-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(prridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2-propilpentan-1-ona, **24l**



$[\alpha]^{20}_{D}$ = -59.5 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3431, 2933, 1654 cm^1. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ -0.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25-1.50 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 1.4, 2.9, 11.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 1.0, 9.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.54 (dd, *J* = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* =7.9 y 6.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.77 (ddd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 0.7, 4.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 16.9, 19.7, 21.4, 27.2, 30.0, 43.8, 61.7, 75.3, 76.1, 90.5, 122.9, 123.5, 127.1, 128.3, 129.1, 136.7, 138.8, 149.3, 157.4, 177.5. HRMS (FAB): Calculada $C_{23}H_{30}N_2O_3$: 382.2256. Encontrada: 382.2254.

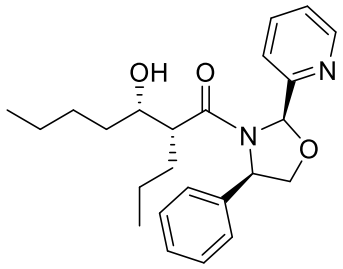
(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2-propilhexan-1-ona, **24j**



$[\alpha]^{20}_{D}$ = -39.3 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3450, 2944, 1655 cm^{-1}. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.63 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.74 (m, 1H), 0.98 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.58 (dd, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.77 (ddd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 0.7, 4.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9, 14.6, 18.3, 21.6, 27.6, 35.8, 46.9, 61.8, 70.8, 75.3, 90.6, 123.0, 123.6, 127.4,

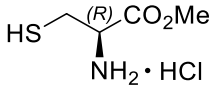
128.3, 129.1, 136.8, 139.1, 149.4, 157.5, 177.1. HRMS (FAB): Calculada $C_{23}H_{30}N_2O_3$: 382.2256. Encontrada: 382.2255.

(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidin-3-il)-2-propilheptan-1-ona, **24k**



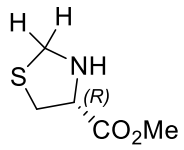
$[\alpha]^{20}_D$ = -37.2 (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3443, 2935, 1645 cm^{-1}. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 0.58 (m, 1H), 0.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 0.97 (m 3H), 1.02 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 7.3, 8.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.41-7.23 (m, 5H), 7.58 (dd, *J* = 7.7, 13.1 Hz, 3H), 7.75 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9, 14.6, 21.5, 22.5, 27.2, 27.7, 33.3, 46.8, 61.8, 71.2, 75.3, 76.9, 77.1, 77.4, 90.5, 123.0, 123.6, 127.4, 127.7, 128.4, 128.9, 129.1, 136.7, 139.1, 149.4, 157.5, 177.1. HRMS (FAB): Calculada $C_{24}H_{32}N_2O_3$: 396.2413. Encontrada: 396.2411.

Clorhidrato del éster metílico de L-cisteína, **33**



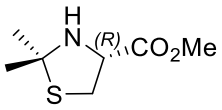
A una solución de L-cisteína (3 g, 24.76 mmol) en MeOH (50 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente $SOCl_2$ (2.76 mL, 37.14 mmol), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente y posteriormente se reflujó durante 4 h. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío hasta obtener un sólido blanco. Rendimiento: 98%. RMN-^1H (D_2O): δ 4.43 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.21-3.1 (m, 2H). RMN-^{13}C: δ 23.7, 53.8, 54.4, 168.7.

(*R*)-tiazolidin-4-carboxilato de metilo, **34**



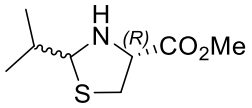
Al compuesto **33** (0.30 g, 1.5 mmol) en EtOH/agua (3:4, 7 mL) se adicionó $NaHCO_3$ (0.126 g, 1.5 mmol), seguido por una solución de formaldehído al 37% (0.11 mL, 1.35 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 24 h. Posteriormente, se adicionó agua (10 mL) y se realizaron extracciones con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas en rotavapor. El producto fue purificado por columna cromatográfica de silica gel usando acetato de etilo/éter de petróleo como eluente para dar un líquido incoloro y viscoso. Rendimiento: 60%. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 4.4 (dd, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.26-3 (m, 2H). RMN-^{13}C: δ 32.1, 57, 66.5, 72.54, 170.8.

(*R*)-2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **35**



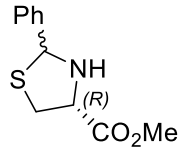
El compuesto **35** fue obtenido siguiendo las condiciones de Braga y colaboradores: En un matraz de dos bocas, equipado con barra magnética, trampa Dean-Stark y condensador de reflujo, fueron agregados el éster metílico **33** (0.556 g, 3 mmol), dimetilcetona (10 mL), ácido para-toluensulfónico (cantidad catalítica), y tolueno (30 mL). La reacción fue reflujada por 48 h y luego fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada en rotavapor. El residuo resultante fue diluido con una solución acuosa de K_2CO_3 al 20 % (15 mL) y extraído con DCM (3 X 20 mL) Las fases orgánicas fueron secadas con Na_2SO_4 y concentradas en rotavapor. Rendimiento: 95%. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 6.7 (s, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.7 (s, 3H). RMN-^{13}C: δ 30, 39.7, 43.2, 53.15, 64.0, 75.32, 173.43.

Mezcla de diastereoisómeros (4*R*)-2-isopropiltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **36**



A una solución del éster metílico **33** (0.30 g, 1.5 mmol) en EtOH/agua (3:4, 7 mL) se adicionó Et3N (0.24 mL, 1.5 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 36 h. Posteriormente, se adicionó agua (10 mL) y se realizaron extracciones con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas en rotavapor. El producto fue purificado por columna cromatográfica de silica gel usando acetato de etilo/éter de petróleo como eluente para dar un líquido amarillo pálido y viscoso. Rendimiento: 95%, rd= 70:30. *Producto mayoritario*: RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 4.37 (d, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30-3.27 (dd, 1H), 2.79-2.75 (dd, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 1.06 (d, 3H). RMN-^{13}C: δ 20.4, 20.7, 33.6, 37.5, 52.48, 65.43, 77.96, 171.81. *Producto minoritario*: RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 4.45 (d, 1H), 4.1 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20-3.17 (dd, 1H), 3.04-3.01 (dd, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.99 (d, 3H). RMN-^{13}C: δ 19.7, 20.51, 35.08, 37.31, 64.36, 76.81, 172.24.

Mezcla de diastereoisómeros (4*R*)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **37**

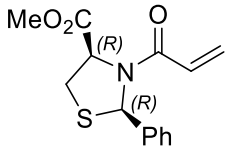


A una solución del éster metílico **33** (1 g, 4.48 mmol) en EtOH (6 mL) se adicionó $NaHCO_3$ (0.414 g, 4.93 mmol). Después de 10 minutos se adicionó benzaldehído (0.50 mL, 4.93 mmol) y la agitación continuó por 3 h. Posteriormente, se adicionó $CHCl_3$ (40 mL) a la mezcla de reacción y se realizaron lavados con agua y solución salina. La fase orgánica fue aislada y secada con Na_2SO_4 y el disolvente fue removido empleando un rotavapor. Mediante columna cromatográfica de sílica gel, empleando acetato de etilo/éter de petróleo como eluente, se aisló la mezcla de tiazolidinas como un líquido viscoso e incoloro. Rendimiento: 90%, rd= 63:37. *Producto mayoritario*: RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 7.52-7.51 (d, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.46-3.43 (dd, 1H), 3.12-3.08 (dd, 1H), 2.67 (s, 1H). RMN-^{13}C: δ 39.26, 52.63, 65.57, 72.62, 127.48, 128.72, 128.75, 138.21, 171.62. *Producto minoritario*: RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 7.48-7.46 (d, 2H),

7.31-7.23 (m, 3H) 5.80 (s, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.34 (dd, 1H), 3.20-3.17 (dd, 1H), 2.85 (s, 1H). RMN-^{13}C: δ 38.19, 52.63, 64.35, 70.86, 126.95, 127.93, 128.46, 141.19, 172.23.

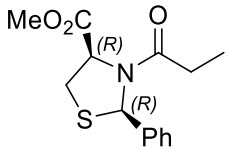
Procedimiento general para la obtención de las acilamidas **38**, **39, 40, 41** y **42**

(2*R*,4*R*)-3-acriloil-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **38**



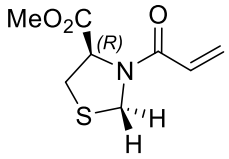
A una solución de tiazolidinas **37** (1 g, 4.48 mmol) en DCM/H2O (1:1, 50 mL) se adicionó $NaHCO_3$ (1.13 g, 13.45 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C. Posteriormente se adicionó cloruro de acriloílo (0.44 mL, 5.38 mmol) disuelto en DCM (5 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla cruda fue extraída con DCM (3 x 15 mL). Las fases orgánicas fueron lavadas con solución salina y secadas con Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y concentrar, se obtuvo el compuesto **38** mediante purificación con columna cromatográfica de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo) como un sólido blanco. Rendimiento: 95% RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 7.66 (d, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 6.41-6.37 (d, 1H), 6.20-6.14 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.61-5.59 (d, 1H), 5.02 (t, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.31-3.19 (m, 2H). RMN-^{13}C: δ 14.22, 21.08, 31.70, 52.73, 60.40, 64.77, 65.91, 126.26, 127.60, 128.30, 128.86, 130.08, 140.98, 165.22, 170.46.

(2*R*,4*R*)-3-acriloil-2-propioniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **39**



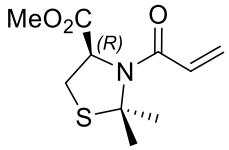
Rendimiento: 95% RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 7.66 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.98-4.95 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.02 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 8.69, 27.81, 31.75, 52.67, 64.75, 65.87, 126.19, 128.26, 128.88, 141, 170.81, 173.17

(*R*)-3-acriloiltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **40**



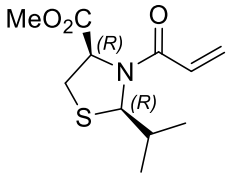
Rendimiento: 85%. El producto experimenta equilibrio rotamérico en solución. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 6.47-6.38 (m, 2H), 6.35-6.20 (m, 1H), 5.75-7.73 (d, 1H), 5.13-5.11 (dd, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 2H). RMN-^{13}C: δ 32.72, 48.57, 52.8, 61.45 127.42, 129.90, 164.15, 170.25.

(*R*)-3-acriloil-2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **41**



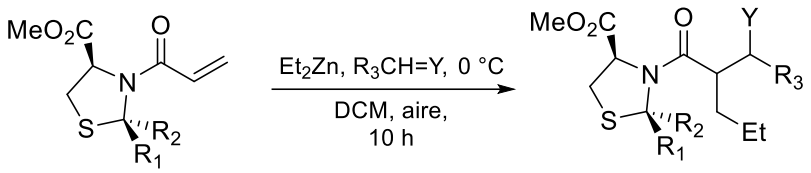
Rendimiento: 90%. El producto experimenta equilibrio rotamérico en solución. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 6.24-6.12 (m, 2H), 6.56-6.54 (d, 1H), 4.90-4.89 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). RMN-^{13}C: δ 29.22, 29.48, 31.39, 52.98, 65.51, 73.71, 128.05, 130.13, 164.11, 170.62.

(2*R*,4*R*)-3-acriloil-2-isopropiltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **42**



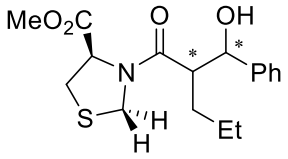
Rendimiento: 96%. El producto experimenta equilibrio rotamérico en solución. RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 6.59-6.38 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.87 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.08 (s, 6H). RMN-^{13}C: δ 18.93, 20.22, 31.64, 35.63, 52.56, 62.94, 70.94, 127.36, 129.93, 164.61, 171.03.

Procedimiento general para la reacción de adición/aldolización de acriltiazolidinas **38**, **40, 41** y **42** con aldehídos (o aldiminas)



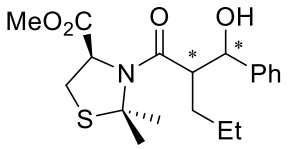
En un sistema de reacción provisto de barra de agitación magnética, se preparó una solución de acriltiazolidina (0.144 M) en DCM anhidro y atmósfera de nitrógeno. A continuación se adicionó el aldehído (o la aldimina) (1.1 eq). Posteriormente, se adicionaron 2 equivalentes de Et_2Zn (15% en tolueno), seguidos de 20 mL de aire durante 50-60 minutos a temperatura de 0 °C. Después de mantener en agitación la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 h, se observó el consumo total de la materia prima y la formación de dos nuevos productos mediante análisis por cromatografía en capa fina. La reacción fue neutralizada con 1 mL de solución saturada de NaCl, filtrada, extraída con DCM (3 X 10 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada en rotavapor. Los compuestos fueron purificados mediante cromatografía en columna (silica gel, acetato de etilo/éter de petróleo) proporcionando rendimientos de moderados a buenos.

(4*R*)-3-(2-hidroxi(fenil)metil)pentanoil)-tiazolidin-4-carboxilato de metilo, **43**



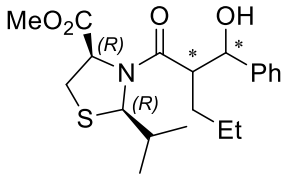
Mediante análisis por CCF es posible observar el consumo total de la materia prima y la formación de múltiples productos. En los espectros de RMN de la mezcla cruda no fue posible identificar los productos obtenidos debido a la aglomeración de las señales, sin embargo, en el espectro de RMN-^{1}H se observan 4 señales en 3.64, 3.63, 3.62 y 3.61 ppm (características del grupo metoxi, $–OCH_3$) que se encuentran en proporción 34:18:29:19. Además la integración para las señales de los dos grupos metilo ($-CH_3$), sugiere una proporción de diastereoisómeros 70:30. Este resultado es similar al observado en la reacción de adición/aldolización del análogo acriloxazolidina derivada del serinato de metilo.

(4*R*)-3-(2-hidroxi(fenil)metil)pentanoil)-2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **44**



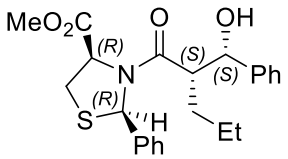
Mediante análisis por CCF es posible observar el consumo total de la materia prima y la formación de dos nuevos productos. En los espectros de RMN de la mezcla cruda es posible observar que no se logró un buen control de la diastereoselectividad, debido a que las señales características se encuentran duplicadas en proporción 50:50.

(2*R*,4*R*)-3-(2-(hidroxi(fenil)metil)pentanoil)-2-isopropiltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **45**



A través del análisis por CCF, se observó el consumo total de la materia prima y la formación de un solo producto. Después de purificar mediante columna cromatográfica (silica gel, acetato de etilo/éter de petróleo) y realizar el análisis por RMN, se determinó que en realidad se tenía la mezcla de diastereoisómeros *syn-1*/*syn-2*/*anti-1* en relación diastereoisomérica= 54:16:30, respectivamente. Posteriormente, se logró descartar la existencia de equilibrio rotamérico mediante experimentos de temperatura variable ($CDCl_3$, 25, 30, 35, 40 °C y DMSO-d_6, 80 °C). Rendimiento combinado: 90%. RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 2.9 (ddd, $J_{syn\text{-}1}$= 10.38 Hz, 0.54 H), 2.77 (ddd, $J_{anti\text{-}1}$= 8 Hz, 0.30 H), 2.62 (ddd, $J_{syn\text{-}2}$= 10.89 Hz, 0.16 H).

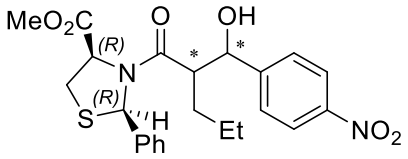
(2*R*,4*R*)-3-((S)-2((S)-hidroxi(fenil)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **46**



Rendimiento combinado: 92%, rd= 92:8 (*syn*/*anti*, determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). El diastereoisómero mayoritario fue cristalizado en éter etílico y el análisis por difracción de rayos X permitió conocer la

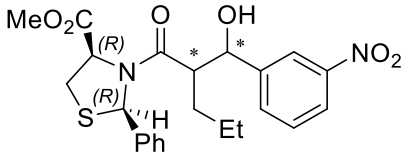
estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos. El producto minoritario presenta una J_{syn-2}= 10 Hz. RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.75 (d, 2H), 7.5 (t, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.49 (d, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.60-2.57 (ddd, J_{syn-1}= 10.82 Hz, J^2= 3.13 Hz, J^3=1.76 Hz, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H), 0.80 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 14.38, 21.26, 27.06, 31.92, 49.55, 52.89, 64.49, 66.13, 72.12, 125.50, 126.35, 126.80, 127.83, 128.77, 129.45, 140.95, 141.21, 170.25, 177.05

(2*R*,4*R*)-3-(2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **47**



Rendimiento combinado: 60%, rd= 78:12:10 (*syn*/*anti-1*/*anti-2*, determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.96 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 6.57 (d, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.61-2.58 (ddd, J_{syn}= 10 Hz, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.80 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 14.29, 21.18, 27.17, 32.01, 49.03, 52.97, 64.46, 66.19, 71.60, 123.17, 126.34, 126.38, 129.64, 141.24, 146.87, 148.53, 170.12, 176.28.

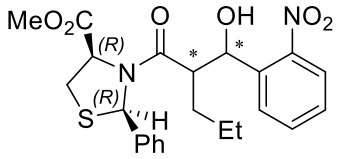
(2*R*,4*R*)-3-(2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **48**



Rendimiento combinado: 55%, rd= 78:12:10 (*syn*/*anti-1*/*anti-2*, determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.98 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 2.60 (ddd, J_{syn}=10 Hz, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 2H), 0.82 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ

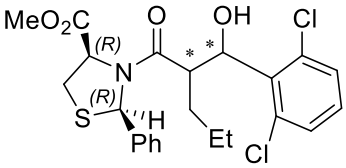
14.18, 20.89, 27.36, 31.78, 49.03, 52.76, 64.36, 65.99, 71.40, 120.48, 121.91, 126, 128.69, 129.44, 131.76, 143.18, 147.96, 169.98, 175.91.

(2*R*,4*R*)-3-(2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **49**



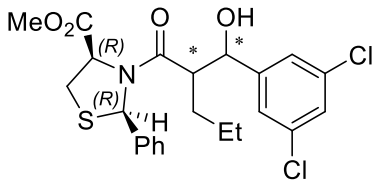
Mediante análisis por CCF es posible observar el consumo total de la materia prima y la formación de un solo producto. En los espectros de RMN se observan cuatro productos con similares patrones de señales, no fue posible identificar los productos obtenidos debido a la aglomeración de las señales, en la RMN de la mezcla cruda. Sin embargo, en el espectro de RMN-^{1}H se observan 4 señales en 3.81, 3.76, 3.74 y 3.69 ppm (características del grupo metoxi, –OCH_3) que se encuentran en proporción 17:32:25:26, este resultado fue igualmente observado después de purificar por cromatografía en columna (silica gel, acetato de etilo/éter de petróleo). Rendimiento: 55%.

(2*R*,4*R*)-3-(2-((2,6-diclorofenil)(hidroxi)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **50**



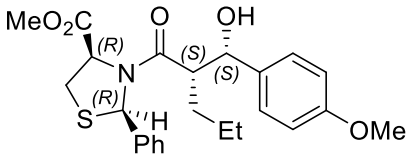
Rendimiento combinado: 50%, rd= 69:31 (*syn*/*syn*) (determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 5.61 (dd, J_{syn}= 9 Hz, 1H), 4.76-4.73 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46-3.42 (ddd, J_{syn}= 9 Hz, 1H), 3.19-3.15 (dd, 1H), 3.06-3.03 (dd, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.0 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 14.64, 20.40, 30.81, 32.71, 47.09, 52.45, 65.12, 65.37, 72.28, 125.64, 128.72, 128.87, 129.52, 134.96, 135.57, 141.49, 170.14, 173.0.

(2*R*,4*R*)-3-(2-((3,5-diclorofenil)(hidroxi)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **51**



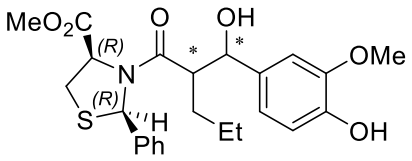
Rendimiento combinado: 50%, rd= 86:8:6 (*syn-1*/*syn-2*/*anti*) (determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.76 (d, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.10 (t, 1H), 6.28 (dd, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.55-2.52 61 (ddd, J_{syn}= 11 Hz, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.28-1.0 (m, 2H), 1.17-1.03 (m, 2H), 0.83 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 14.33, 21.20, 26.99, 32.09, 49.05, 52.96, 64.42, 66.26, 71.21, 124.02, 126.29, 127.08, 129.43, 129.81, 134.55, 141.0, 144.51, 170.15, 176.41.

(2*R*,4*R*)-3-((*S*)2-((*S*)-hidroxi(4-metoxifenil)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **52**



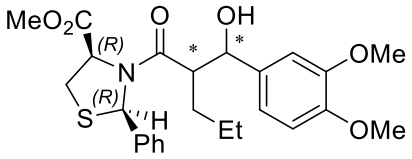
Rendimiento combinado: 90%, rd= 75:17:8 (*syn-1*/*syn-2*/*anti*) (determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.76 (d, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 6.45 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.56 (d, J_{syn}= 10.8 Hz, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 1H), 0.83 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 14.40, 21.29, 27.05, 31.91, 49.76, 52.87, 55.16, 64.47, 66.11, 71.81, 113.18, 126.35, 126.57, 128.72, 129.41, 133.07, 141.25, 158.40, 170.26, 177.10. Estereoquímica fue determinada mediante difracción de rayos X.

(2*R*,4*R*)-3-(2-(hidroxi(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **53**



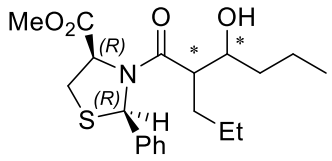
Rendimiento combinado: 66%, rd= 64:24:7:5 (*syn-1*/*syn-2*/*anti-1*/*anti-2*) (determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.65 (d, 2H), 7.39 (t, 3H), 7.32 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.83-5.81 (dd, 1 H), 5.45 (s, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.48-2.45 (ddd, J_{syn}= 10 Hz, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.2-1.03 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 1H), 0.75 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 14.36,, 21.16, 27.31, 31.70, 49.86, 52.79, 55.92, 64.48, 65.90, 71.97, 108.13, 113.73, 118.23, 126.16, 128.52, 129.21, 132.95, 141.13, 144.30, 145.97, 170.15, 176.90.

(2*R*,4*R*)-3-(2-((3,4-dimetoxifenil)(hidroxi)metil)pentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **54**



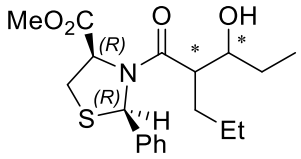
Rendimiento combinado: 92%, rd= 83:17 (*syn*/*syn*) (determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.66 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.01-5.99 (dd, 1H), 4.93-4.90 (dd, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.49-2.46 (ddd, J_{syn}= 10 Hz, 1H), 1.71-1.65 (m. 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 1H), 0.75 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 14.43, 21.22, 27.34, 31.73, 49.83, 52.85, 55.79, 55.89, 64.57, 65.93, 71.95, 108.57, 110.53, 117.65, 126.21, 128.58, 129.25, 133.60, 141.22, 147.69, 148.39, 170.19, 176.95.

(2*R*,4*R*)-3-(3-(hidroxi-2-propilhexanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **56**



Rendimiento combinado: 92%, rd= 91:9 (determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.68 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.98 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.39-2.36 (ddd, J_{syn}= 10 Hz, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 4H), 0.97 (t, 3H), 0.9-0.8 (m, 2H), 0.67 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 13.87, 14.57, 18.48, 21.48, 28.06, 31.75, 35.99, 47.20, 52.78, 64.41, 66.02, 70.85.

(2*R*,4*R*)-3-(3-(hidroxi-2-propilpentanoil)-2-feniltiazolidin-4-carboxilato de metilo, **57**



Rendimiento combinado: 92%, rd= 91:9 (determinada mediante análisis de los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de la mezcla del crudo de reacción). RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (Diastereoisómero mayoritario) δ 7.40 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.05 (t, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.70 (t, 1H), 3.59 (t, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.16-2.13 (ddd, J_{syn}= 10 Hz, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 2H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.78-0.72 (m, 1H), 0.69 (t, 3H). RMN-^{13}C: δ 9.37, 14.39, 21.19, 26.34, 27.93, 29.08, 31.49, 46.37, 52.55, 64.24, 65.79, 72.49, 126.06, 128.33, 128.80, 170.14, 176.71.