



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

“Reacción de Adición Conjugada 1,6 Diastereoselectiva”

TESIS

Para obtener el título de

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

ULISES EMMANUEL CHACÓN GARCÍA

Director

Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez

Co-Asesor

Dra. Estibaliz Sansinenea Royano

29 de octubre de 2024

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), bajo la dirección del Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez y la Dra. Estibaliz Sansinenea Royano con el apoyo de la beca otorgada por VIEP 100518932-2023.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	3
2 ANTECEDENTES	4
2.1 Adición conjugada o adición nucleofílica conjugada	4
2.2 Adición conjugada-1,4 y adición conjugada-1,6	5
2.3 Adición conjugada asimétrica	7
3 OBJETIVOS	12
4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	13
4.1 Síntesis del heterociclo quiral oxazolidinona	13
4.2 Reacción de la oxazolidinona quiral con ácido sórbico	15
4.3 Reacción de adición conjugada asimétrica	19
5. CONCLUSIONES	43
6. PARTE EXPERIMENTAL	44
7. BIBLIOGRAFÍA	57

1- INTRODUCCIÓN

Las reacciones químicas orgánicas, que involucran la formación del enlace C-C son la fuente metodológica de la síntesis orgánica, ya que son las responsables de formar la estructura principal de una molécula más compleja.

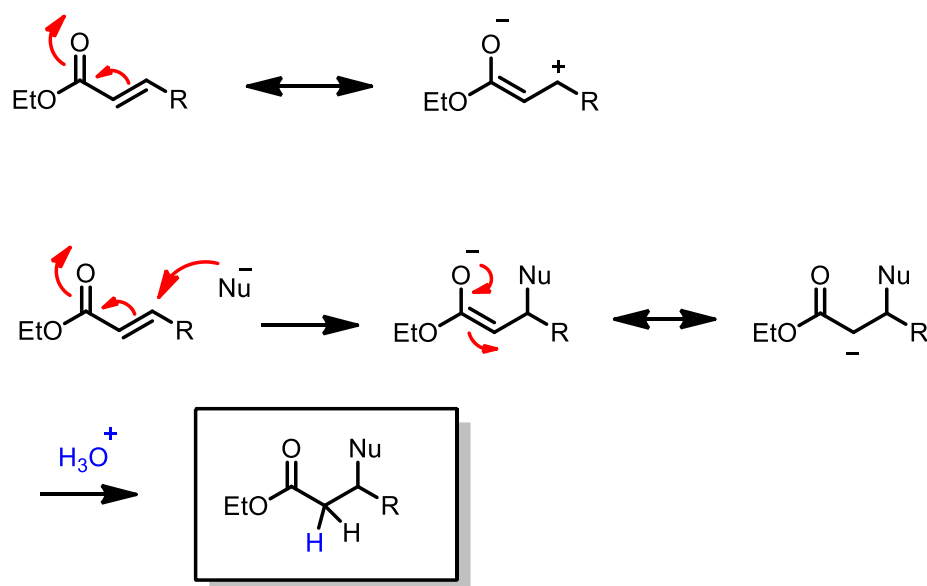
Entre estas, se encuentra la reacción Michael o la reacción de adición conjugada-1,4, que ha sido ampliamente estudiada con diferentes metodologías, diastereoselectivas y enantioselectivas catalíticas. Sin embargo, la reacción se convierte en un tema más interesante, cuando se alarga el sistema vinílico con una olefina, ya que se puede tener una reacción de adición conjugada-1,6, la cual puede formar un centro asimétrico a larga distancia (C δ). Esta reacción abre un campo de estudio con respecto a su regioselectividad y estereoselectividad, obteniendo moléculas quirales útiles para la síntesis de moléculas más complejas la cuales pueden presentar actividad biológica.

En este trabajo se presenta un estudio diastereoselectivo de la reacción de adición conjugada de organocupratos con una *N*-dienoil oxazolidinona, usando un complejo metálico preparado con un reactivo de Grignard y ioduro de cobre. Se estudiaron dos disolventes para observar su influencia en la regioselectividad y estereoselectividad del producto de adición conjugada. Se removió el auxiliar quiral de tipo oxazolidinona para obtener los ácidos carboxílicos enantioméricamente puros.

2- ANTECEDENTES

2.1 Adición Conjugada o Adición Nucleofílica Conjugada

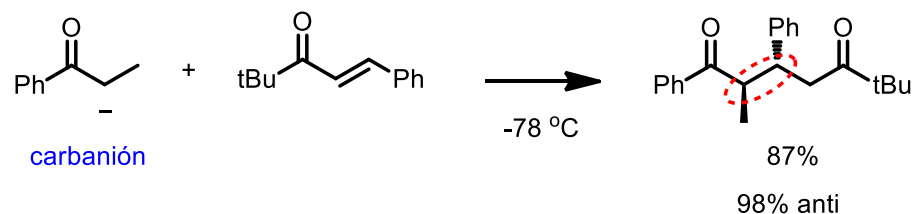
La reactividad química, que presentan las moléculas orgánicas depende de su estructura química y de los efectos electrónicos que están presentes como la resonancia. En el caso de los compuestos carbonílicos que se encuentran conjugados con un doble enlace, surgen derivados conocidos como carbonilos α,β -insaturados, en los cuales la reactividad depende de la resonancia que presentan. Esto muestra que el $C\beta$ es un átomo electrofílico y que un nucleófilo puede atacar esa posición por consiguiente cualquier olefina enlazada a un grupo electroattractor es susceptible de un ataque 1,4 o de una reacción de adición conjugada [1,2] ver esquema 1.



Esquema 1. Reacción de adición conjugada.

El nucleófilo ataca al $C\beta$ desplazando los electrones del enlace π al grupo electroattractor formando un nuevo enlace σ , el enolato se convierte a su tautómero ceto, el cual puede protonarse para formar un grupo metileno [3].

Con respecto al nucleófilo, estos pueden ser los siguientes sustituyentes OH^- , NH_3 , RNH_2 , PhSH formando los diferentes compuestos con un grupo en el $\text{C}\beta$. Sin embargo, cuando el nucleófilo es un carbanión y se adiciona a un compuesto carbonilo α,β -insaturado, la reacción se le denomina Adición de Michael, que es uno de los métodos más útiles de formación de enlaces C-C en condiciones de reacción suaves. Esquema 2 [3].



Esquema 2. Reacción de adición Michael.

Entre los diferentes tipos de carbaniones, que son usados para formar el enlace C-C se encuentran los organocupratos, especies derivadas del acetoacetato de etilo y las enaminas de Stork, que son ampliamente usadas en síntesis orgánica, debido a su estabilidad (Ver figura 1).

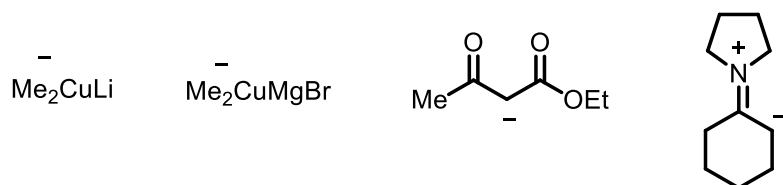
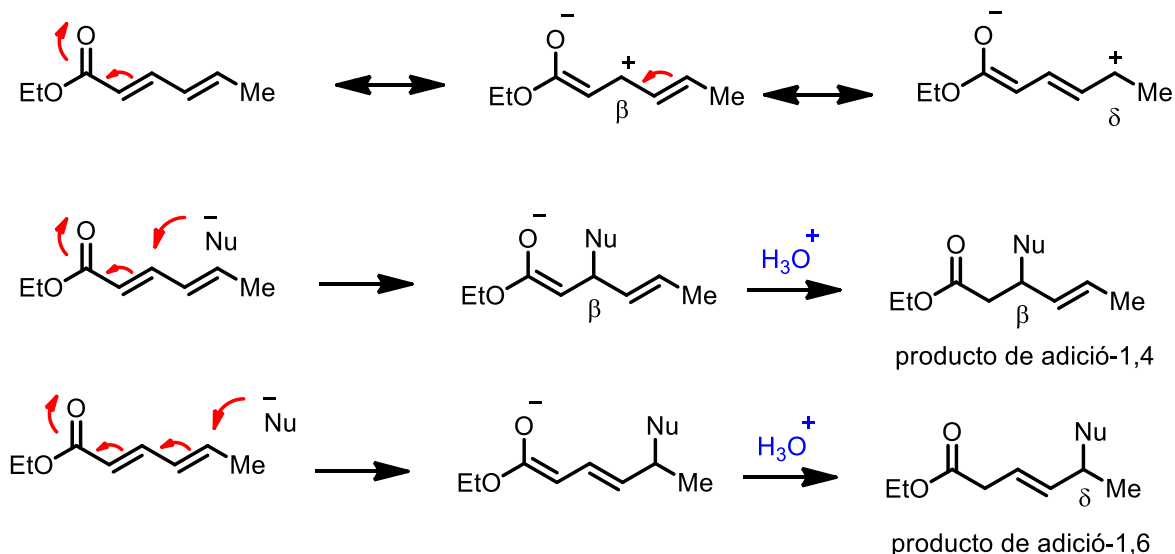


Figura 1. Diferentes tipos de carbaniones usados como nucleófilos.

2.2 Adición conjugada-1,4 y adición conjugada-1,6

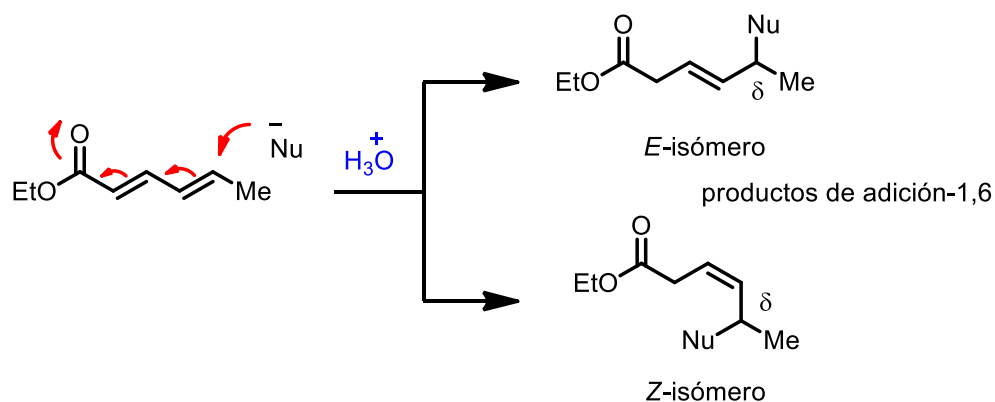
La reacción de adición conjugada aún se hace más interesante cuando se añade una olefina en el sistema conjugado, teniendo así compuestos carbonilo con insaturaciones en las posiciones alfa-beta (α,β) y gamma-delta (γ,δ). Con relación a su regioselectividad surge la interrogante de cuál será el átomo de carbono más electrofílico $\text{C}\beta$ o $\text{C}\delta$, ya que, de acuerdo con la resonancia, ambas posiciones son electrofílicas.

Si la adición del nucleófilo es en el C β , después de la protonación se obtendrá el producto de adición-1,4, pero si la adición es en el átomo de C δ , dará el producto de adición-1,6, como se muestra en el esquema 3.



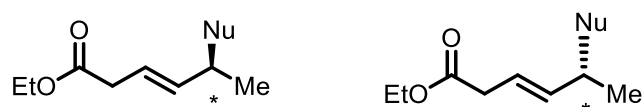
Esquema 3. Reacción de adición conjugada-1,4 y reacción de adición conjugada-1,6.

Un factor estereoquímico que se debe considerar en la formación del producto de adición-1,6, es que cuando el nucleófilo se adiciona, los electrones del enlace π migran a la posición beta-gamma formando un nuevo enlace π . Como producto de esta migración se forman dos isómeros geométricos: el *E*-isómero y *Z*-isómero como se observa en el esquema 4.



Esquema 4. Formación de isómeros geométricos.

Como se observa, tanto en el producto de adición-1,4 como en el producto de adición-1,6, se forma un nuevo centro asimétrico uno en el C β y otro en el C δ respectivamente, por lo que, es objeto de estudio obtener productos de adición-1,6 con un control estereoquímico para la obtención de productos quirales con una alta relación estereoisomérica [4,5] ver figura 2.



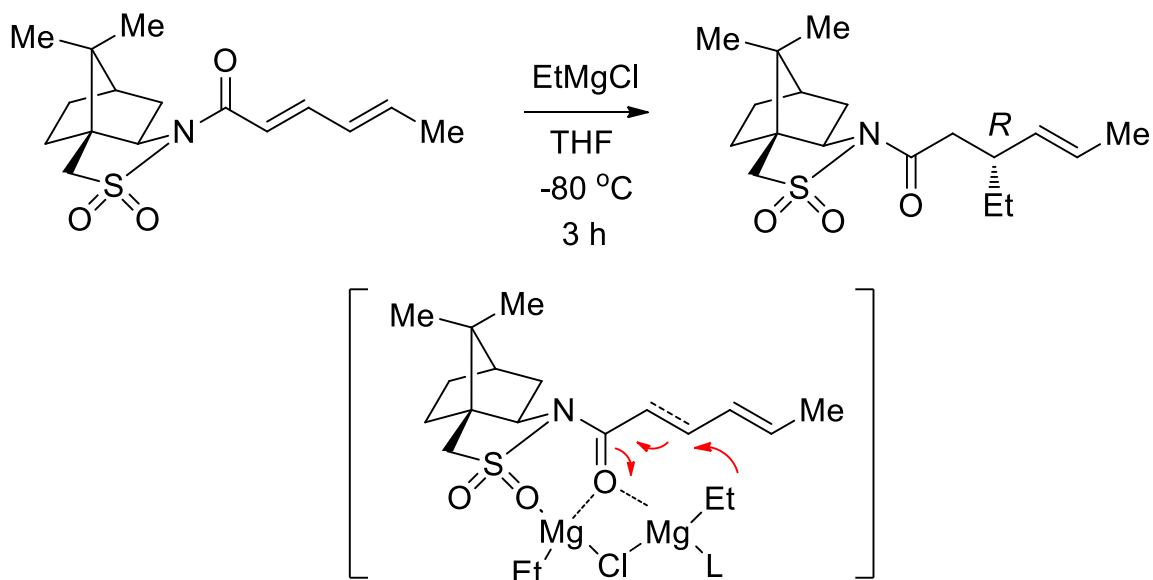
Estereoisómeros

Figura 2. Estereoisómeros del producto de adición-1,6

2.3 Adición conjugada asimétrica

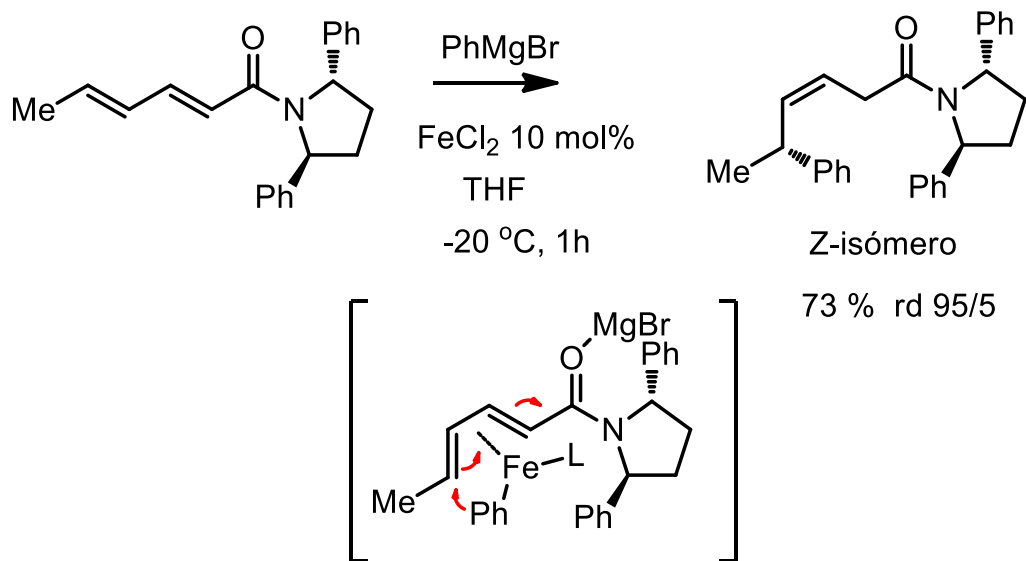
La síntesis asimétrica aborda específicamente la obtención de compuestos quirales, donde se han desarrollado diferentes metodologías con este fin. Una de ellas es la síntesis diastereoselectiva y síntesis enantioselectiva catalítica. Varios grupos de investigación han dedicado su trabajo al estudio de la reacción de adición conjugada asimétrica.

Oppolzer y colaboradores [6] en 1987 describieron la primera reacción de adición conjugada, adicionando el cloruro de etilmagnesio a una *N*-dienoilsultama quiral para producir regioselectivamente y estereoselectivamente el producto de adición-1,4 (*E*, *R*)-3-etil-4-hexenoil *N*-sultama con un 69% de rendimiento y 100% de exceso diastereomérico. La regioselectividad en la formación del producto de adición-1,4 puede ser racionalizado vía la formación de un estado de transición cíclico, formando un complejo con el magnesio y los grupos carbonilo (C=O) y sulfóxido (SO₂). Una segunda coordinación de otra molécula del reactivo de Grignard acerca al grupo etiluro al C β formando un estado de transición cíclico de seis miembros. La remoción de la sultama quiral con LiOH, THF/H₂O produjo el ácido (*E*, *R*)-3-etil-4-hexenoico (Ver esquema 5).



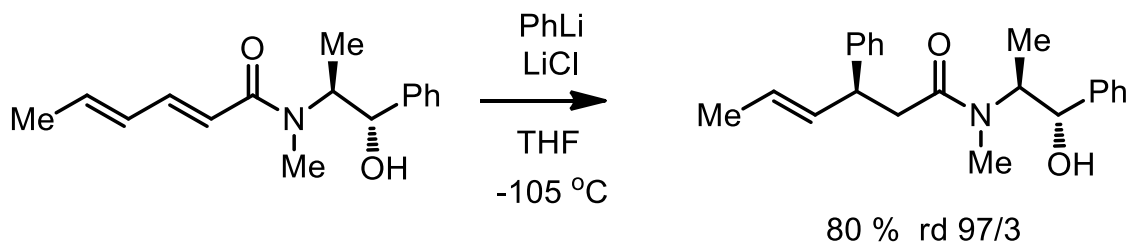
Esquema 5. Primera reacción de adición a un derivado *N*-dienoil.

Urabe y colaboradores [7] describieron una adición conjugada-1,6 de arilcupratos y catalizada con 10 mol% de FeCl₂ en THF a -20 °C por 1 hora, para producir regioselectivamente el producto de adición-1,6 con una relación diastereomérica 95:5, con un rendimiento del 73% para la formación del nuevo centro asimétrico. La combinación del catalizador de hierro con el reactivo de Grignard condujo a favorecer el isómero geométrico (*Z*) como se muestra en el esquema 6. Cabe mencionar que la metodología sólo se pudo aplicar a reactivos de Grignard de tipo arilo.



Esquema 6. Adición conjugada-1,6, con FeCl_2 .

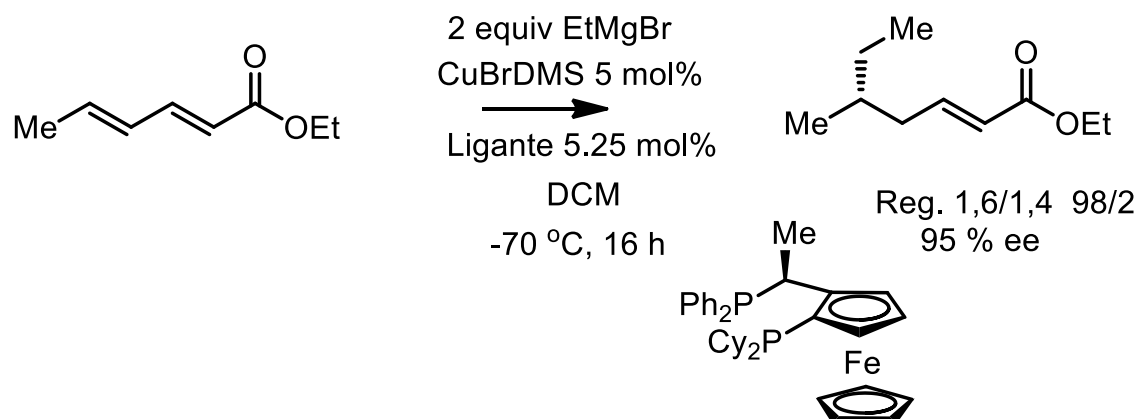
Ocejo y colaboradores [8] en 2009 describieron la adición conjugada de un reactivo de organolitio a un compuesto carbonílico *N*-dienoilo, donde la (*S*, *S*)-(+)-pseudoefedrina hizo la función de auxiliar quiral en la presencia de un aditivo como LiCl en THF a -105°C para producir regioselectivamente el producto de adición conjugada-1,4 con un rendimiento del 80% y con una relación diastereomérica de 97/3. Es posible que la presencia del aditivo favorezca la alta estereoselectividad como se muestra en el esquema 7.



Esquema 7. Adición conjugada-1,4.

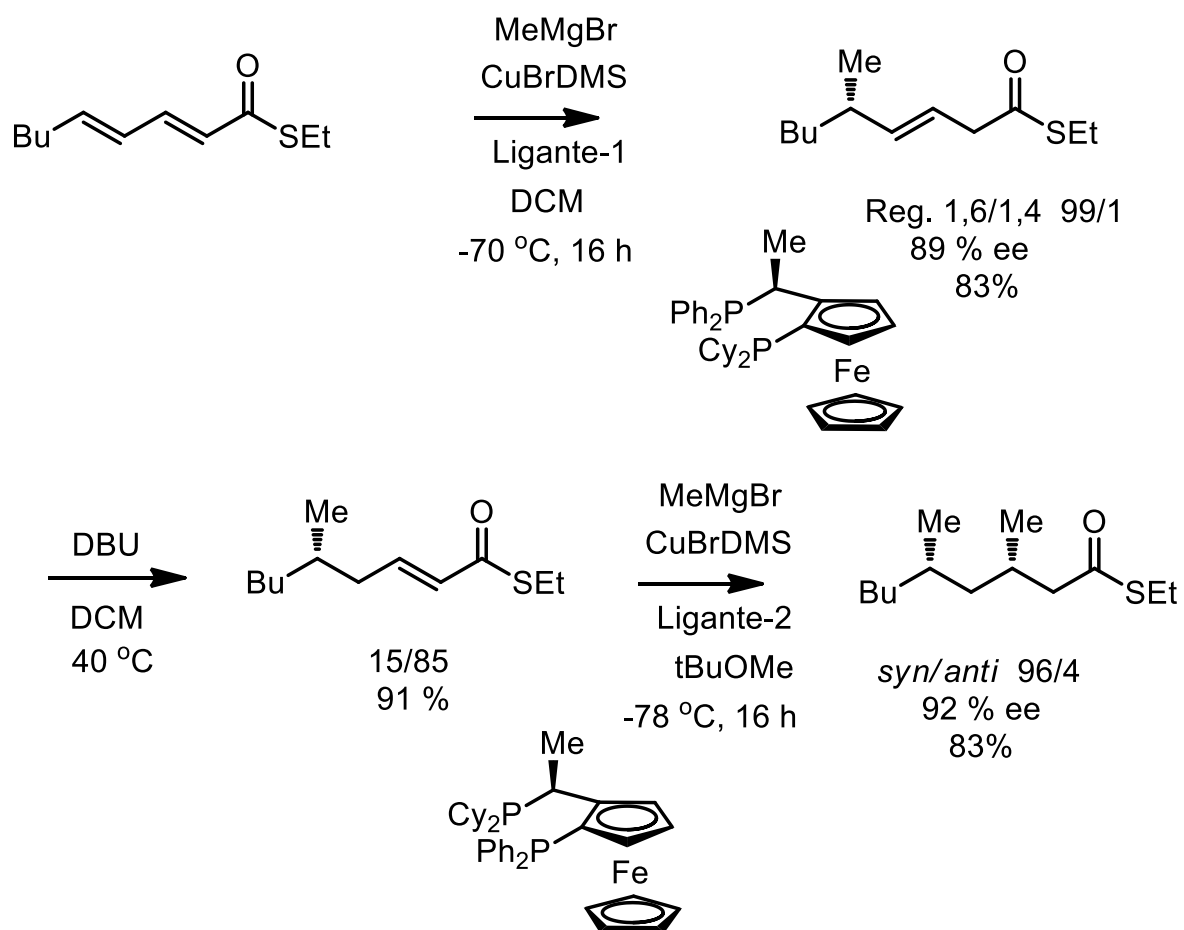
Feringa y colaboradores [9], describieron la primera reacción de adición conjugada-1,6 enantioselectiva catalítica de reactivos de Grignard a sorbiato de etilo en la presencia de CuBrDMS 5 mol% y con una cantidad catalítica del ligante (+)-josiphos (5.25 mol%) en DCM a $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas para producir regioselectivamente el producto de adición-1,6 en 84% de rendimiento y con un exceso enantiomérico de 95% (esquema 8). Cabe mencionar que esta

metodología no tuvo éxito con los reactivos de Grignard -arilo y alquilo voluminosos.



Esquema 8. Primera reacción de adición conjugada-1,6, enantioselectiva catalítica.

Feringa y col. [10] en 2010 describieron una combinación de adiciones conjugadas-1,6 y 1,4 con el objeto de obtener compuestos carbonílicos β,δ -disustituídos. Para ello el derivado carbonílico fue tratado con bromuro de metilmagnesio y con cantidades catalíticas del complejo CuBrDMS y del ligante (+)-josiphos en DCM a -70 °C por 16 horas para producir regioselectivamente el PA-1,6 en un 83% y una regioselectividad 99/1 y con un ee de 89% para el nuevo centro asimétrico. El PA-1,6 fue isomerizado con DBU para producir el nuevo doble enlace α,β -insaturado en un 91% de rendimiento mezclado con un 15% de PA-1,6. Una segunda adición del Reactivo de Grignard condujo al producto β,δ -disustituídos en 83% y con una relación *syn/anti*96/4, y para el producto mayoritario con un ee de 92%, como se muestra en el esquema 9.

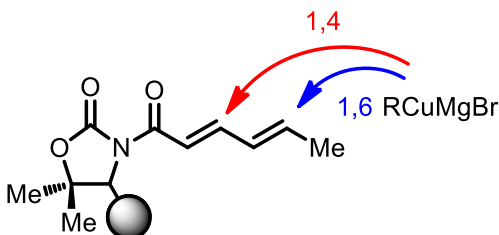


Esquema 9. Reacciones de adición conjugada-1,6 y 1,4 vía enantioselectiva catalítica

3- OBJETIVO

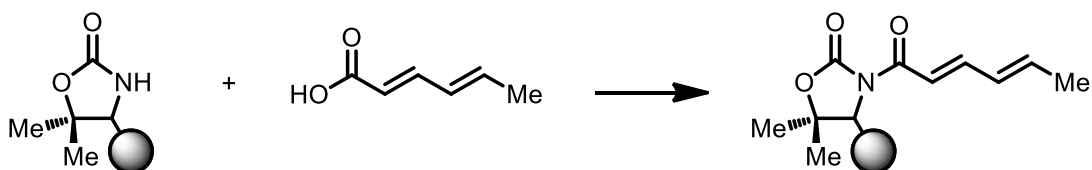
3.1 Objetivo general

Se realizará un estudio sistemático de la reacción de adición conjugada de organocupratos a *N*-dienoil oxazolidinona. Se conocerá su regioselectividad y diastereoselectividad usando un complejo metálico de cobre.

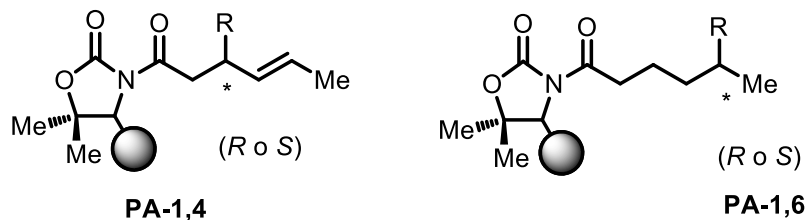


3.2 Objetivos particulares

- ✓ Se realizará la síntesis del sustrato *N*-dienoil oxazolidinona quiral, a partir de una oxazolidinona quiral y ácido sórbico.



- ✓ Se realizará la reacción de adición conjugada, estudiando su estereoselectividad y regioselectividad.



- ✓ Se realizará la remoción del auxiliar quiral del producto de adición conjugada para la obtención de los productos de adición.



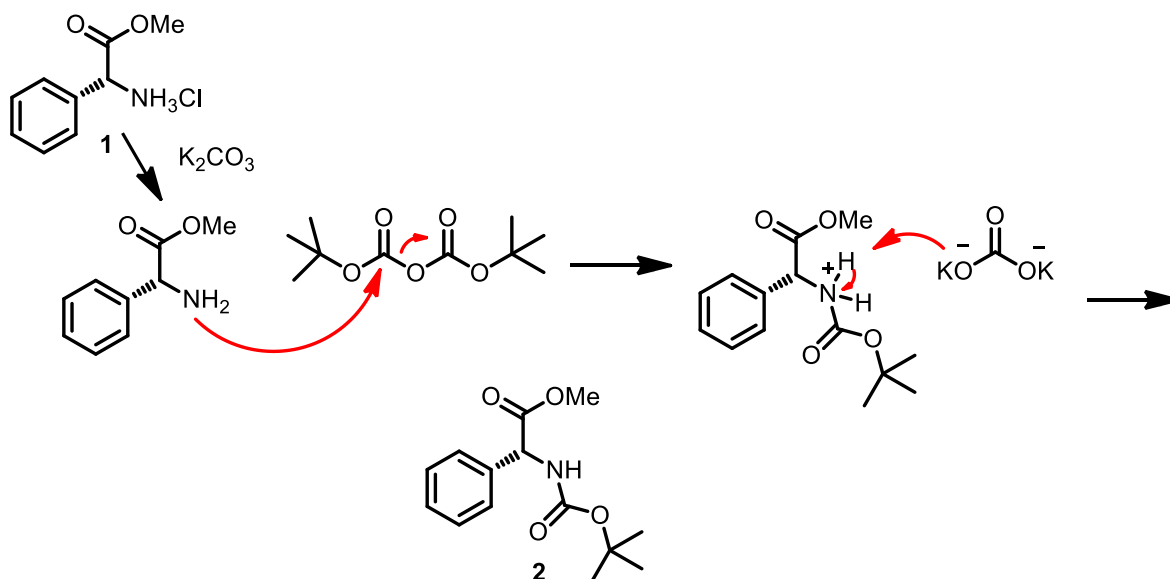
ácidos quirales

4- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Síntesis del heterociclo quiral oxazolidinona

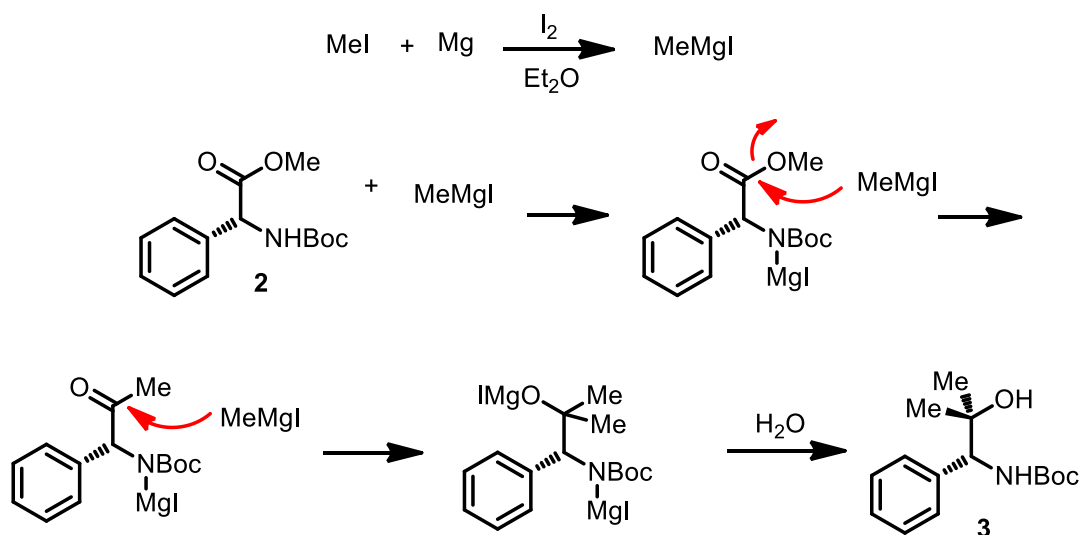
La investigación fue iniciada con la preparación del auxiliar quiral de tipo (*R*)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona **4**, [11] usando como materia prima el clorhidrato del éster metílico de la (*R*)-(-)-fenilglicina **1**.

Para ello el grupo amino del compuesto **1** fue protegido con el Di-terc-butil dicarbonato, en la presencia de K_2CO_3 usando como disolvente una mezcla de MeOH/ H_2O para producir (*R*)-2-(terc-butoxicarbonil) amino-2-fenilacetato de metilo **2** como un sólido blanco con un rendimiento del 83 %. El mecanismo de reacción inicia con la reacción ácido-base en **1** para la liberación del grupo. El grupo amino ataca al carbonilo desplazando un ion carbonato, posteriormente el carbonato extrae un átomo de hidrógeno regresando el par de electrones al grupo amino para dar el grupo carbamato en **2** como se muestra en el esquema 10.



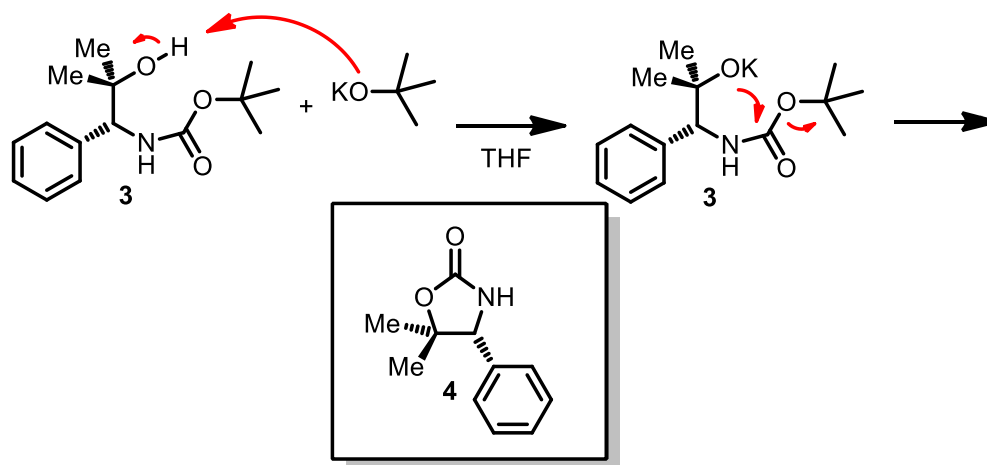
Esquema 10. Protección del grupo amino

El producto **2** se trató con ioduro de metilmagnesio durante 36 horas en agitación a temperatura ambiente para producir el (*R*)-2-metil-1-fenil-1-(*tert*-butoxicarbonil) amino-2-propanol **3** como un líquido denso, con un rendimiento químico del 96%. El reactivo de Grignard se preparó a partir del yoduro de metilo en la presencia de magnesio y una cantidad catalítica de yodo en éter anhidro como disolvente. El mecanismo de reacción puede racionalizarse por una primera reacción ácido-base entre un metiluro con el átomo de hidrógeno de la amida. Un segundo metiluro ataca al grupo carbonilo de éster para producir la respectiva cetona, la cual es más reactiva ante un tercer metiluro para formar el alcoxilato de magnesio. Este último en la presencia de H₂O conduce a la obtención del aminoalcohol **3**, como se muestra en el esquema 11.



Esquema 11. Reacción de Grignard

La reacción de ciclación intramolecular del aminoalcohol **3** promovida con el *tert*-butoxido de potasio en THF anhidro produjo la obtención de la estructura heterocíclica (*R*)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona **4** con un rendimiento químico del 96%. El mecanismo transcurre primero por una reacción ácido-base, el *tert*-butoxido de potasio extrae el átomo de hidrógeno del alcohol para formar un nuevo alcóxido el cual ataca intramolecularmente al grupo carbonilo del carbamato, desplazando al ion *tert*-butoxido, formando el compuesto heterocíclico quiral **4** como se muestra en el esquema 12.

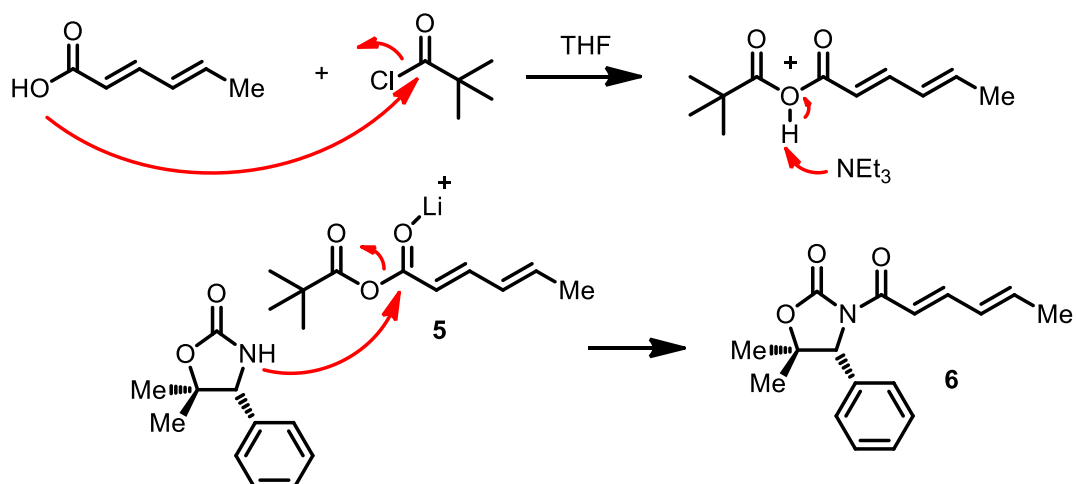


Esquema 12 Reacción de ciclación intramolecular.

4.2 Reacción de la oxazolidinona quiral con ácido sórbico

Para realizar la reacción de acoplamiento entre la oxazolidinona quiral **4** y el ácido sórbico se realizó primero la preparación *in situ* del ácido asimétrico **5** haciendo reaccionar el ácido con cloruro de trimetilacetilo en la presencia de trietilamina (Et_3N) a una temperatura de -20°C , durante 1.5 horas, seguido de la adición en una sola porción de los sólidos de LiCl y la oxazolidinona **4** para producir el (*R*)-3-[(2*E*,4*E*)-hex-2,4-dienoil]-5,5-dimetil-4-fenil-oxazolidinona **6** en 70% de rendimiento [12].

El mecanismo de adición-eliminación puede ser racionalizado primero por el ataque del grupo hidroxilo al cloruro de acilo, donde la base extrae el átomo de hidrógeno regresando el par de electrones al átomo de oxígeno y da lugar a la formación *in situ* del anhídrido asimétrico **5**. Posteriormente el átomo de nitrógeno de la oxazolidinona ataca al carbonilo menos impedido del anhídrido **5** que junto con la base logra el acoplamiento de la oxazolidinona **4** al ácido sórbico, como se muestra en el esquema 13.



Esquema 13. Reacción de acoplamiento entre oxazolidinona y ácido sórbico.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **6** se observa principalmente la señal simple en 5.15 ppm para el hidrógeno del átomo de carbono asimétrico. Los hidrógenos olefínicos H_a y H_b se localizan en la señal múltiple con desplazamiento en 7.38-7.29 ppm, el hidrógeno olefínico H_c se localiza en 6.33 ppm como una señal doble de dobles de dobles (ddd) con constantes de acoplamiento de $J = 15.0, 10.0, 1.5$ Hz y el hidrógeno olefínico H_d se localiza en 6.17 ppm como una señal doble de cuádruples (dq) con constantes de acoplamiento de $J = 15.0, 6.5$ Hz. En 1.86 ppm se observa una señal doble (d) con constante de acoplamiento de $J = 6.5$ Hz que corresponde al grupo metilo como se observa en la figura 3.

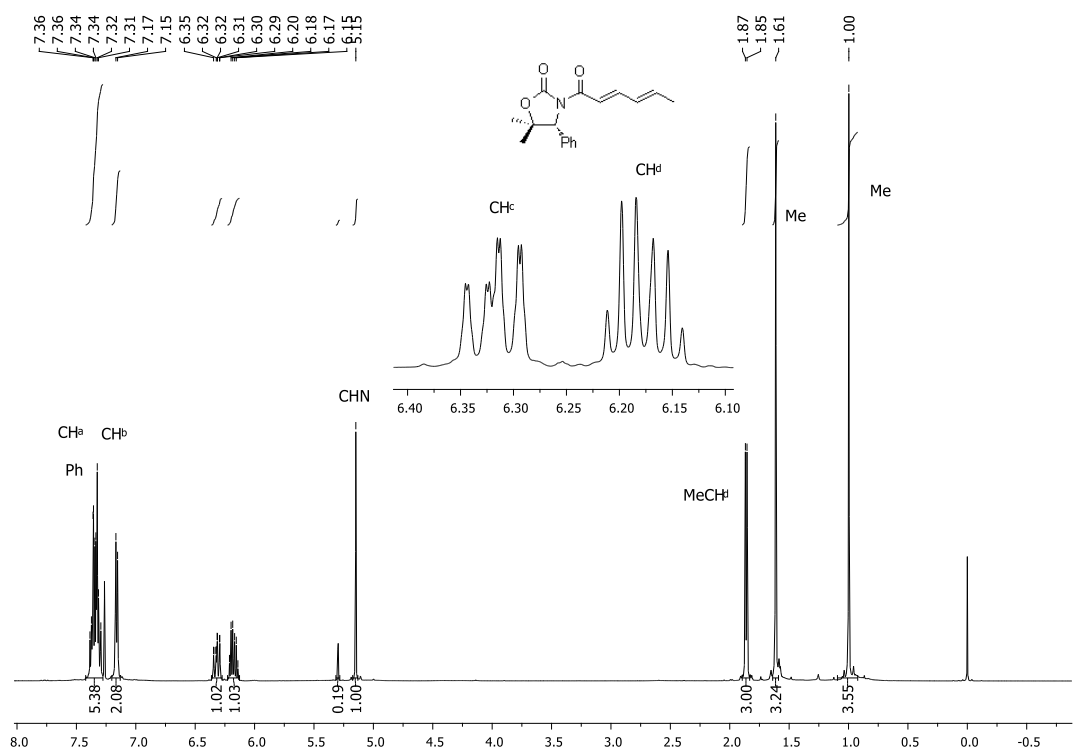


Figura 3. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **6**.

En el espectro de RMN ^{13}C se observan los átomos de carbono olefínico en 147.1 (CH_a), 141.2 (CH_d), 130.4 (CH_c) y 118.0 (CH_b), y el átomo de carbono del grupo metilo en 18.8 ppm, como se observa en la figura 4.

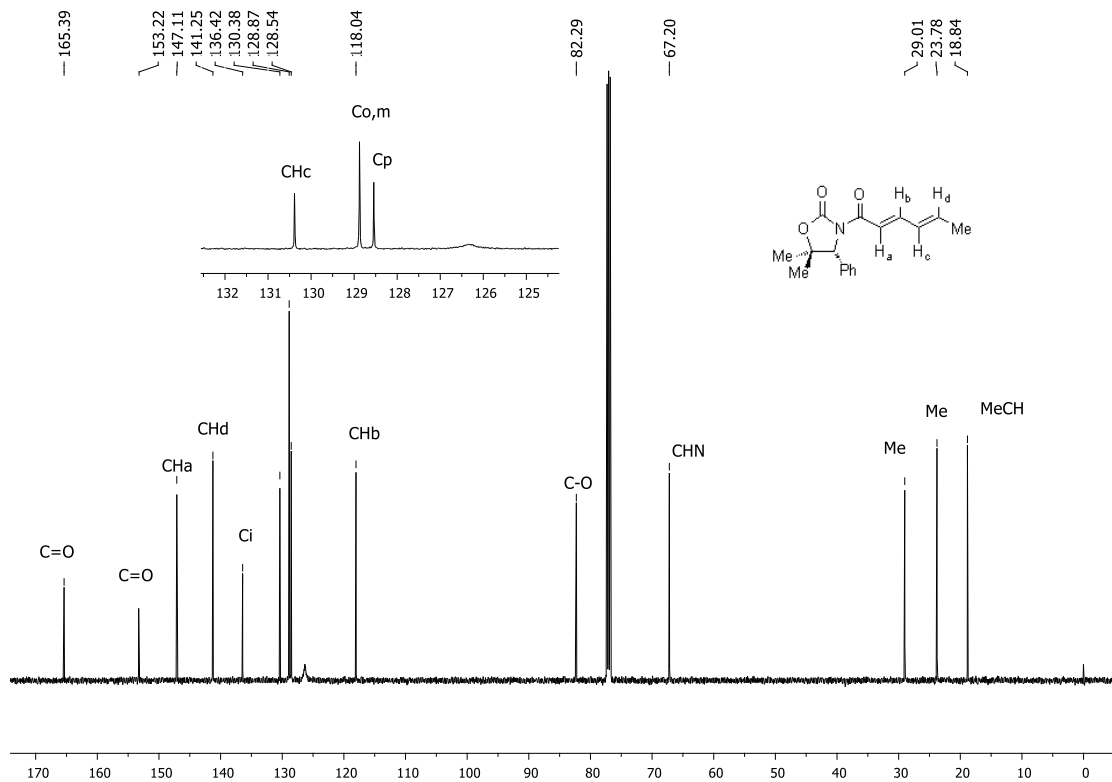
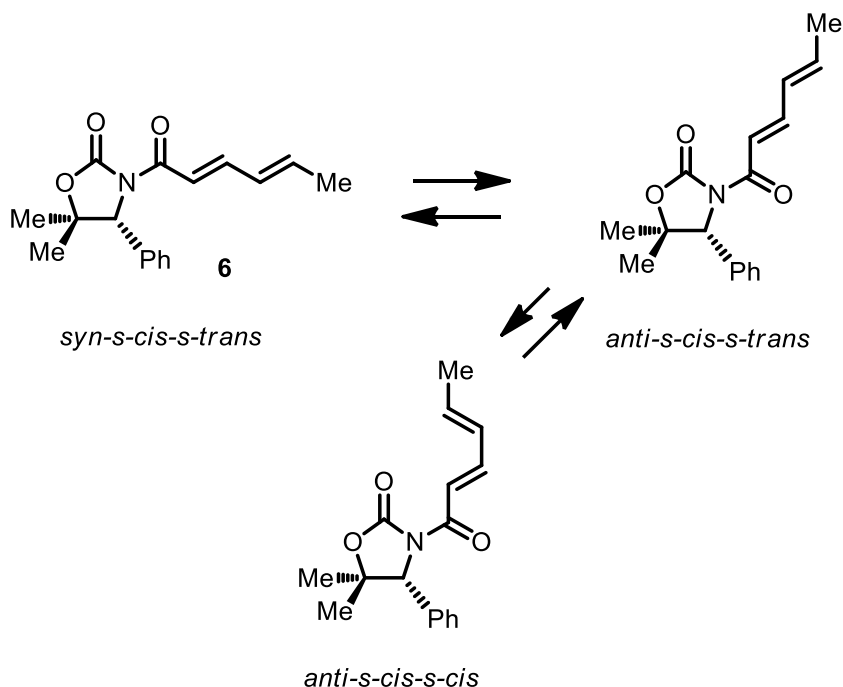


Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **6**.

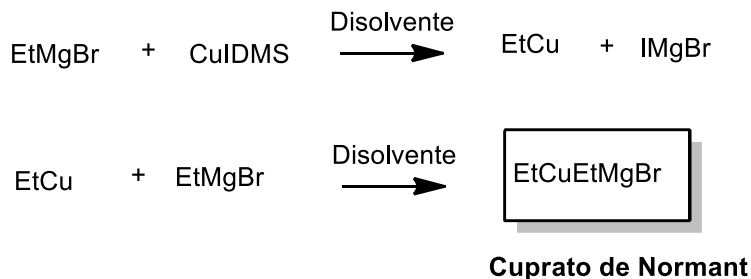
Un análisis conformacional de la *N*-dienoil oxazolidinona **6** podría indicar que pueden existir diferentes conforméres que pueden ser atacados por el reactivo de Grignard. El conforméro *anti-s-cis-s-trans* podría ser más estable que el conforméro *syn-s-cis-s-trans*, esto debido a que los sustituyentes están lo más alejados posible. En este conforméro al girar el enlace sigma entre los dobles enlaces puede dar un *cis*-dieno dando el conforméro (*anti-s-cis-s-cis*) esquema 14.



Esquema 14. Confórmeros de la *N*-dienoil oxazolidinona **6**.

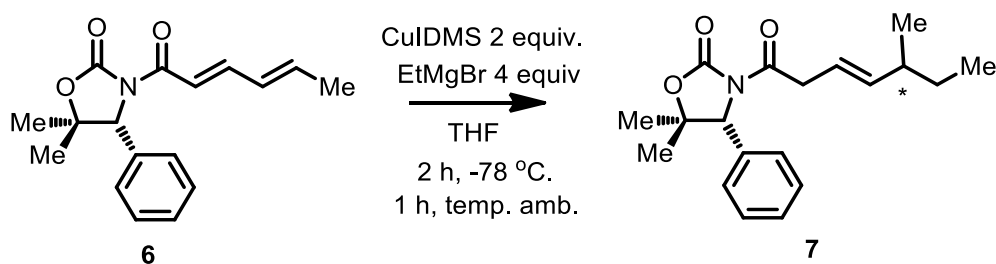
4.3 Reacción de adición conjugada asimétrica.

La *N*-dienoil oxazolidinona **6** fue tratada bajo condiciones de adición conjugada empleando el cuprato de Normant [13] (compuesto organocúprico). Este cuprato fue preparado con el complejo de cobre [CuI(SMe₂)] [14] y el bromuro de etilmagnesio el cual es preparado a -78 °C durante 30 minutos en la presencia de un disolvente anhidro, Esquema 15.



Esquema 15. Formación del reactivo de Normant.

Posteriormente, se adicionó una solución de la *N*-dienoil oxazolidinona **6** en THF anhidro, la mezcla de reacción se agitó a -78°C por 2 horas y se continuó la agitación por una hora a temperatura ambiente para producir el producto de adición 1,6 compuesto **7** (líquido incoloro) con un rendimiento del 90%. En este producto de adición se formó un nuevo enlace π en las posiciones beta, gamma (β - γ) y un nuevo centro asimétrico en la posición delta (δ), como se muestra en el esquema 16.



Esquema 16. Reacción de adición conjugada 1,6.

En su espectro de RMN ^1H destaca una señal múltiple en el intervalo de 5.51-5.47 ppm que integra para los hidrógenos olefínicos ($2\text{CH}=\text{}$), y en 3.72 y 3.67 ppm dos grupos de señales doble de dobles (dd) que integran cada una para un hidrógeno, con constantes de acoplamiento de $J = 16.0, 5.5$ Hz para la primera y constantes de acoplamiento de $J = 16.0, 6.0$ Hz para la segunda, que se asignaron al grupo (CH_2) unido al carbonilo. En 0.94 ppm se observa una señal doble (d) con $J = 7.0$ Hz que corresponde al grupo (CH_3) enlazado al centro asimétrico, como se observa en la figura 5.

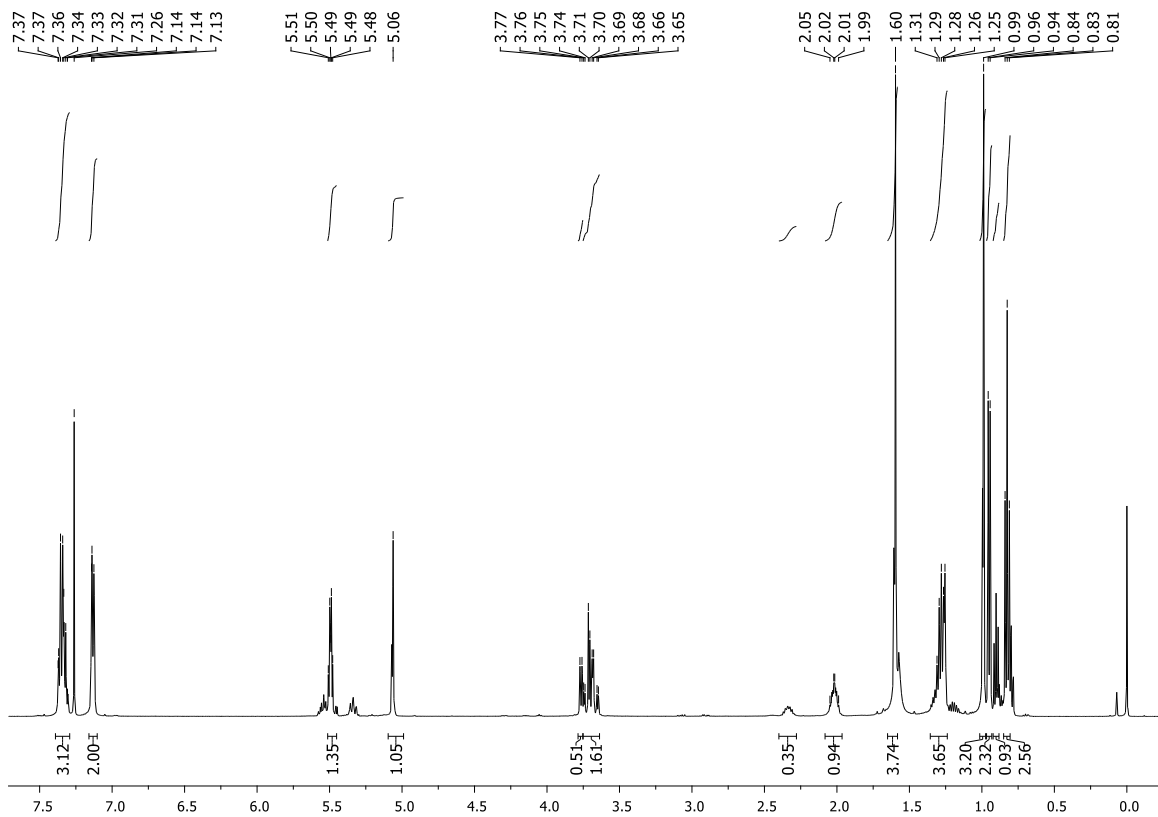


Figura 5. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **7a-E**

En su espectro de RMN ^{13}C se asignaron las señales de 141.1 y 119.3 ppm para los átomos de carbono olefínicos ($\text{CH}=\text{}$) y en 39.3 ppm para el grupo metileno (CH_2), como se observa en las figura 6.

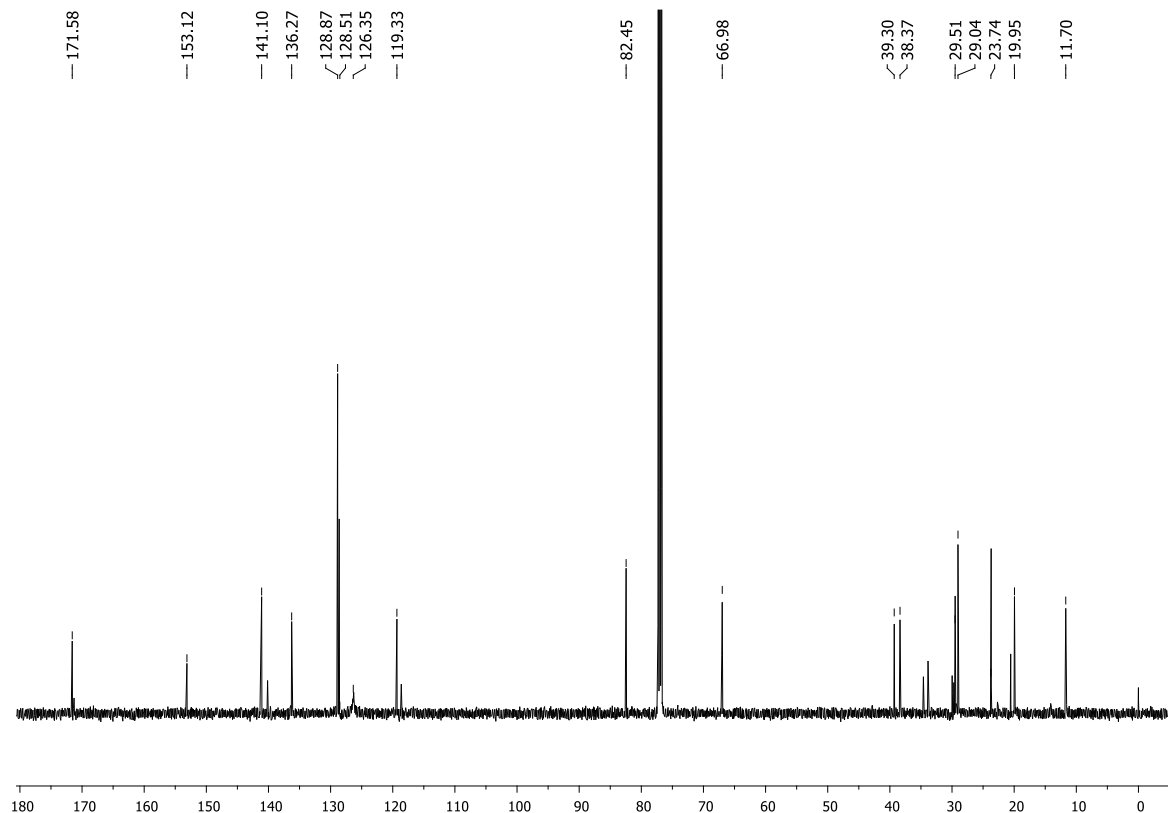
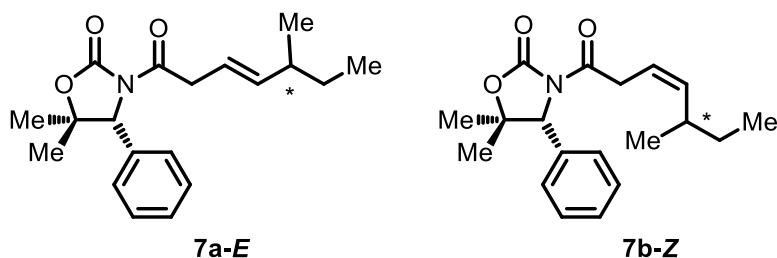


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **7a-E**

Cabe señalar que la reacción fue altamente regioselectiva ya que no se observó el producto de adición 1,4. Un análisis detallado de los espectros de RMN de ^1H permitió observar señales que corresponden a la presencia de otro isómero geométrico y que corresponde al isómero (*Z*), en una relación isomérica de 77/33 donde el isómero mayoritario corresponde al isómero (*E*), como se observa en la figura 7.



relación isomérica 77

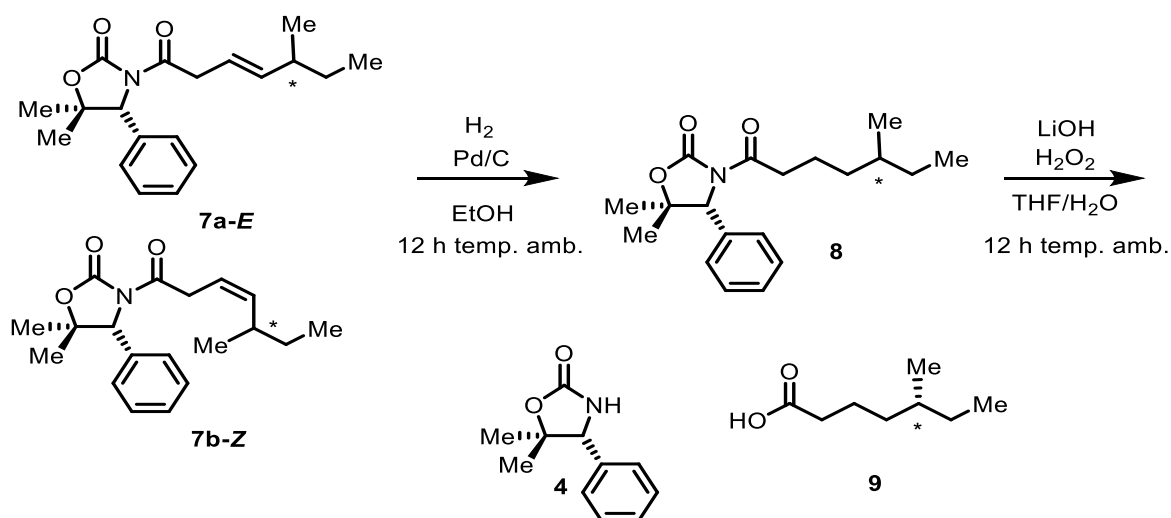
23

Figura 7. Productos isoméricos de la reacción de adición conjugada 1,6.

Se determinó por RMN de ^1H , que la reacción fue altamente diastereoselectiva para la formación del nuevo centro asimétrico (98:2). Pero aún, existen algunas interrogantes: ¿cuál es la configuración relativa para el nuevo centro asimétrico? y ¿Ambos isómeros geométricos tienen la misma configuración absoluta o son diferentes?

Para ello la mezcla de isómeros (**7a**, **7b**) fue expuesta a condiciones de reacción de hidrogenación usando paladio sobre carbono (Pd/C) en etanol por 16h a temperatura ambiente para producir el producto saturado **8** como un líquido incoloro en un rendimiento cuantitativo (esquema 17). En el espectro de RMN ^1H y ^{13}C se observa la presencia de un solo diastereómero lo que conduce a concluir que ambos isómeros geométricos presentan la misma configuración relativa.

Posteriormente, este producto **8** fue expuesto a condiciones de hidrólisis en medio básico [15] usando LiOH, H_2O_2 y THF y H_2O como disolventes para producir la remoción del auxiliar quiral de tipo oxazolidinona **4**. La reacción produjo **4** en un 80% así como el respectivo ácido 5-metilheptanoico **9** con un rendimiento químico del 84%. La rotación óptica para este ácido **9** fue determinada obteniendo el siguiente valor $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -1.5^\circ$ (c 0.84, CH_2Cl_2), el cual fue comparado con un valor descrito en la literatura [16] $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -7.42^\circ$ neto. De esta forma se estableció que la configuración absoluta es (*R*) por lo que la reacción produjo mayoritariamente el ácido *R*-5-metilheptanoico **9**, como se observa en el esquema 17.



Esquema 17. Reacción de hidrogenación y remoción del auxiliar quiral.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **8** se observa una señal múltiple en 2.95 ppm que se asignó al grupo metileno (CH_2) enlazado al grupo carbonilo, así como un grupo de señales en 1.65-1.54, 1.35-1.29, y 1.14-1.08 ppm que se asignaron a los grupos metilenos y metino. En su espectro de RMN ^{13}C se observan señales para los grupos carbonilo en 173.2 y 153.2 ppm ($\text{C}=\text{O}$), así como un grupo de señales en 35.9 ppm (CH_2), 34.2 ppm (CH) 33.8 ppm (CH_2) y 29.3 ppm (CH_2), que se asignaron a los grupos metilenos saturados y metino como se muestra en las figuras 8 y 9.

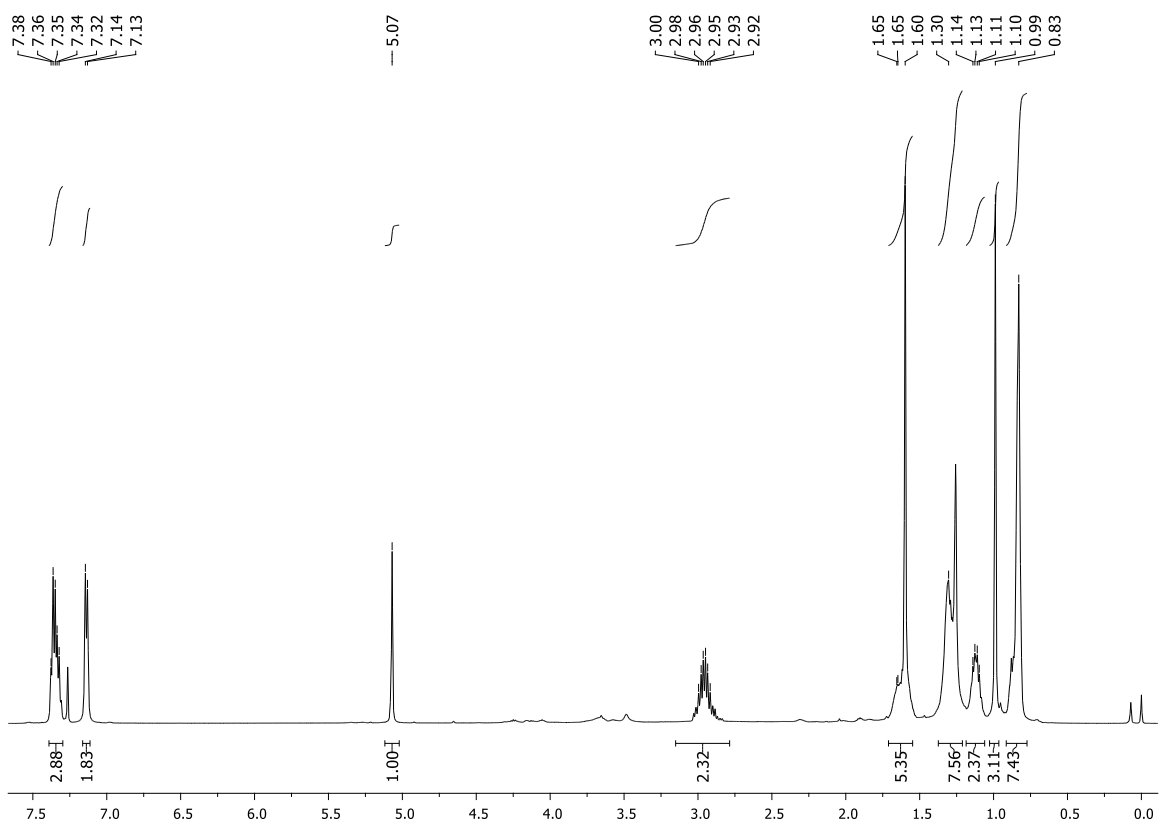


Figura 8. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **8**

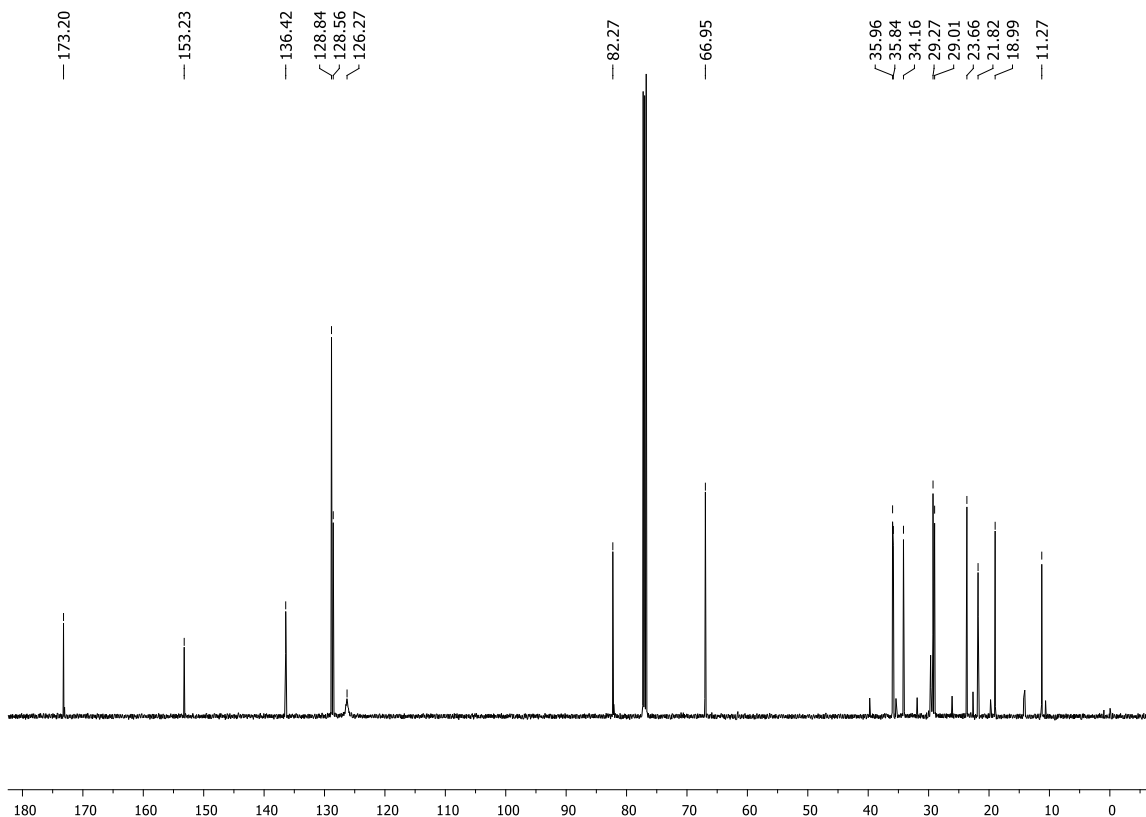


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **8**

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **9** se observa una señal triple en 2.34 ppm que se asignó al grupo metileno (CH_2) enlazado al grupo carbonilo, y señales múltiples en 1.70-1.57, 1.36-1.30 y 1.17-1.13 ppm asignadas a los metilenos saturados. En su espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 179.7 ppm ($\text{C}=\text{O}$), y en el intervalo de 35.9 ppm a 22.3 ppm señales que se asignaron a los grupos metileno saturados, como se muestra en las figuras 10 y 11.

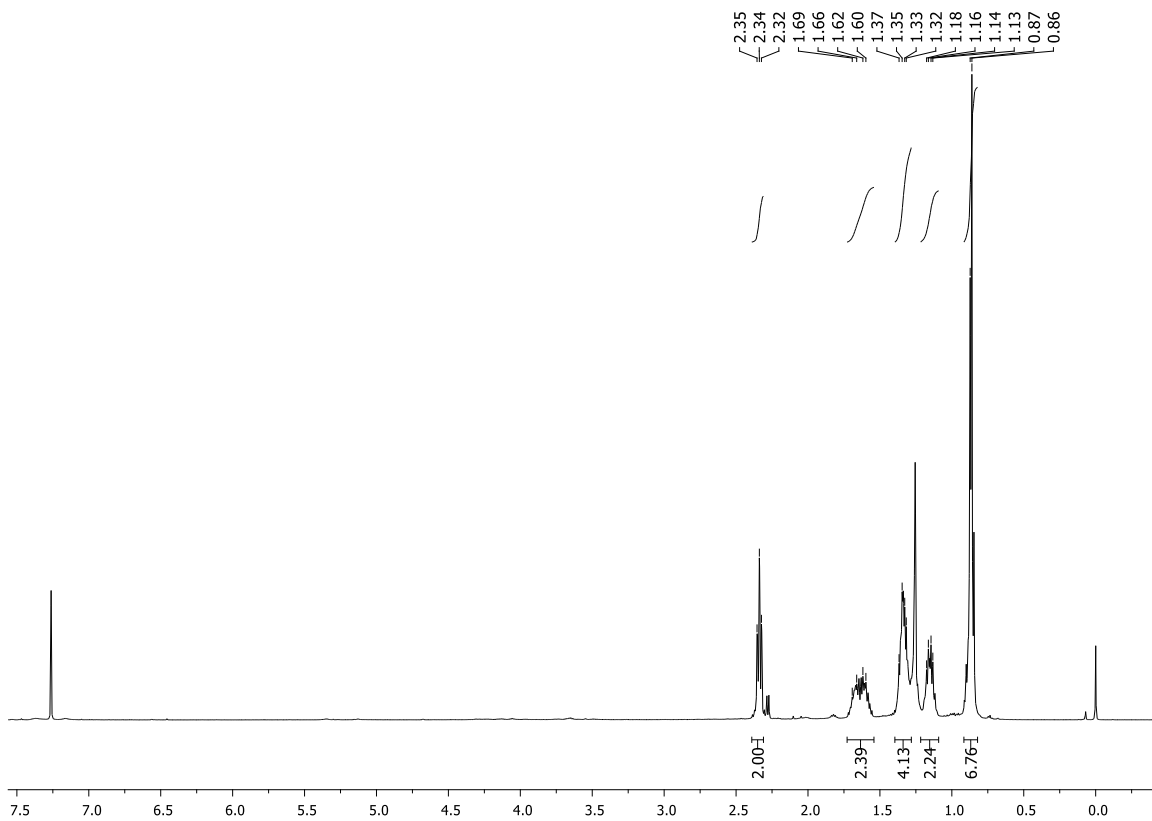


Figura 10. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **9**

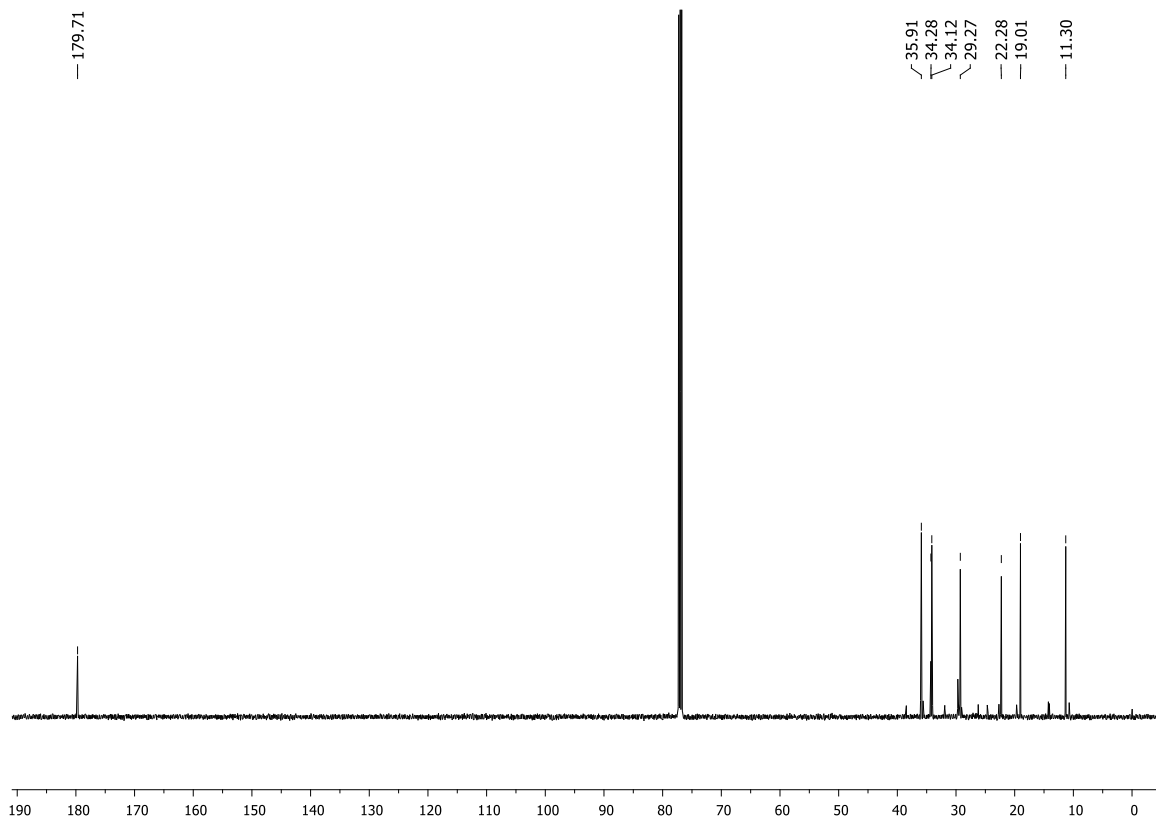
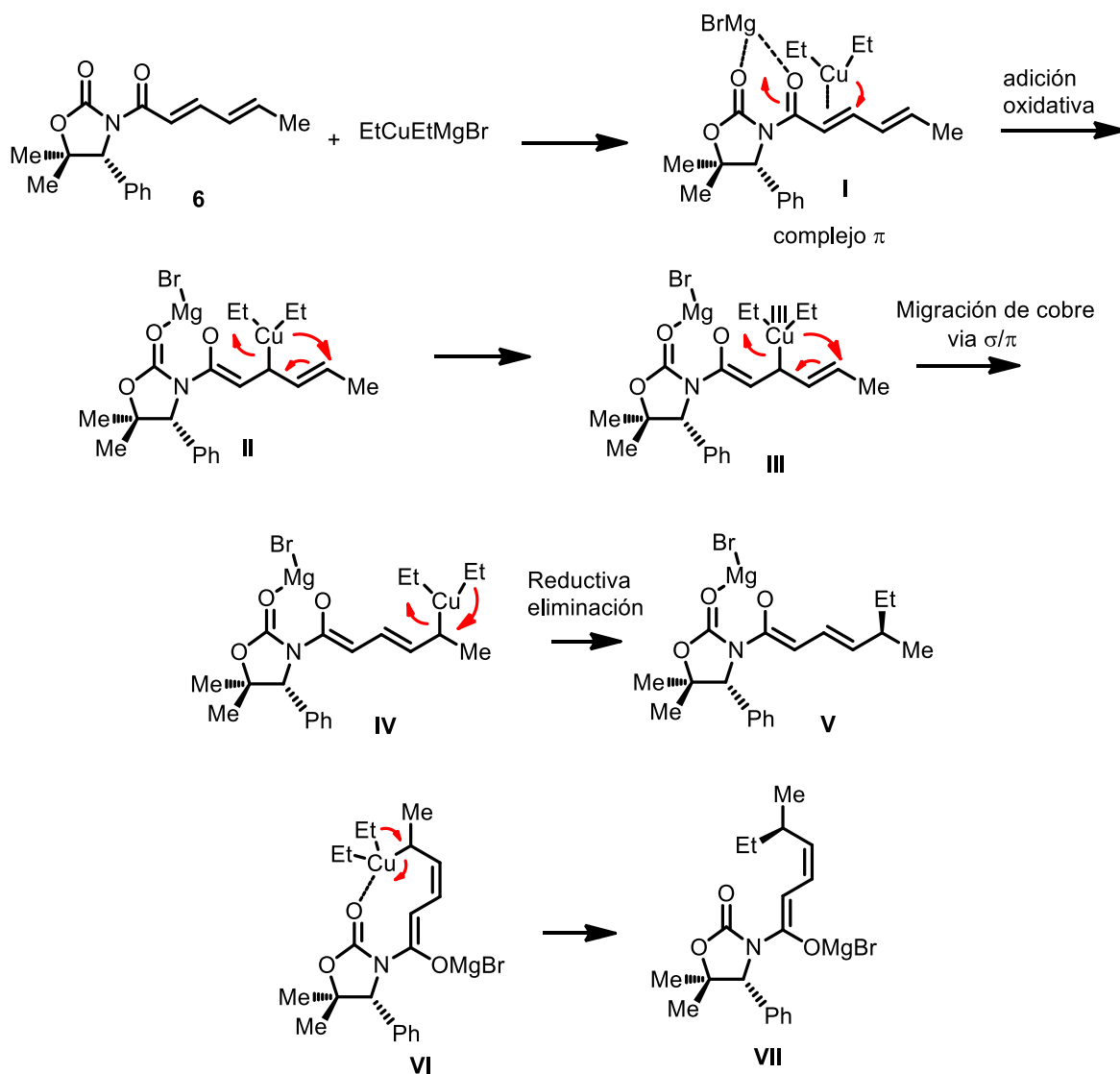


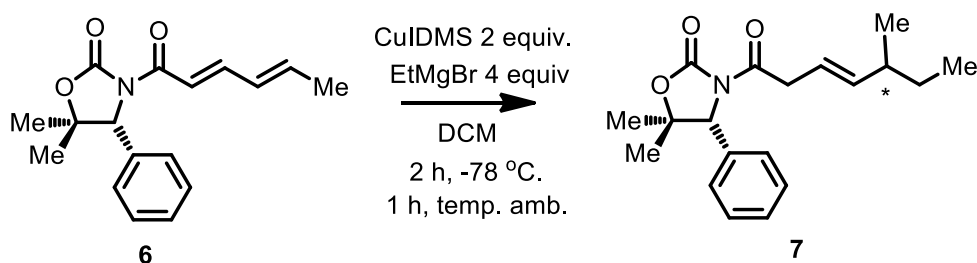
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **9**

El mecanismo de reacción se podría racionalizar de la siguiente manera, el organocuprato se adiciona al doble enlace α,β , formando el complejo π I, [17] (del lado opuesto al grupo fenilo) y posteriormente el cobre realiza una adición oxidativa [18] enlazándose al átomo de $\text{C}\beta$ cambiando el estado de oxidación de Cu(I) a Cu(III) . Después se realiza una migración vía (σ, π) enlazándose el átomo de cobre al $\text{C}(\delta)$, seguido de una eliminación reductiva [19], donde el grupo (R) ataca al carbono (δ), desplazando el átomo de cobre. Es posible que durante esta migración la molécula pueda adoptar un conformero *cis*, como se muestra en el esquema 18.



Esquema 18. Reacción de hidrogenación y remoción del auxiliar quiral.

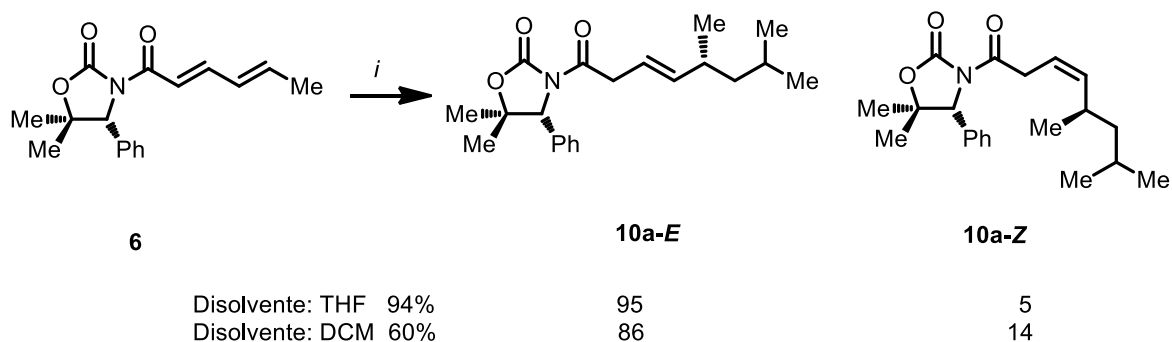
La reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones de reacción cambiando el THF por diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 horas y se continuó la agitación por una hora a temperatura ambiente para producir el producto de adición 1,6 compuesto **7** como un líquido incoloro con un rendimiento del 78%, con una relación isomérica de 71/29, donde el isómero **7a-E** fue también el producto mayoritario, como se muestra en el esquema 19.



Esquema 19. Reacción de adición conjugada 1,6 en DCM.

La reacción de adición conjugada 1,6 se realizó con bromuro de isobutilmagnesio bajo las mismas condiciones de reacción descritas arriba usando THF anhidro como disolvente. La reacción produjo regioselectivamente el compuesto **10**, producto de adición 1,6, en 94% de rendimiento y con una relación isomérica de 95/5 donde el isómero **10a-E** fue el producto mayoritario.

En su espectro de RMN ^1H no se observa la formación de otro diastereómero con relación a la formación del nuevo centro asimétrico (rd 98:2). También este experimento fue realizado bajo las mismas condiciones, únicamente cambiando el disolvente THF por DCM anhidro y la reacción produjo regioselectivamente el producto de adición 1,6 con un rendimiento del 86%, con una relación isomérica de 86/14 y una relación diastereomérica de 98:2. Para este reactivo de Grignard en DCM disminuyó el rendimiento de la reacción y se incrementó la prevalencia del *Z*-isómero, como se observa en el esquema 20.



Esquema 20. Reacción de adición conjugada 1,6 en THF y DCM, -78°C
2hrs, Tamb 1hr

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **10a-E** se observa en 5.45 ppm una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de $J = 15.5, 7.0$ Hz, y en

5.51 ppm una señal dt con constantes de acoplamiento de $J = 15.5, 6.0, 2.5$ Hz, ambas señales se asignan para los hidrógenos olefínicos. Los valores de la constante de acoplamiento indican la disposición de ambos hidrógenos en posición *trans*. En 3.72 ppm se observa la presencia de un doble de dobles con constantes de acoplamiento de $J = 17.0, 6.0$ Hz y en 3.65 ppm un doble de dobles con constantes de acoplamiento de $J = 17.0, 6.0$ Hz, ambas señales para el grupo metileno vecino al carbonilo. En su espectro de RMN ^{13}C los átomos de carbonos olefínicos están en 141.4 y 118.9 ppm (CH=) como se muestra en las figuras 12 y 13.

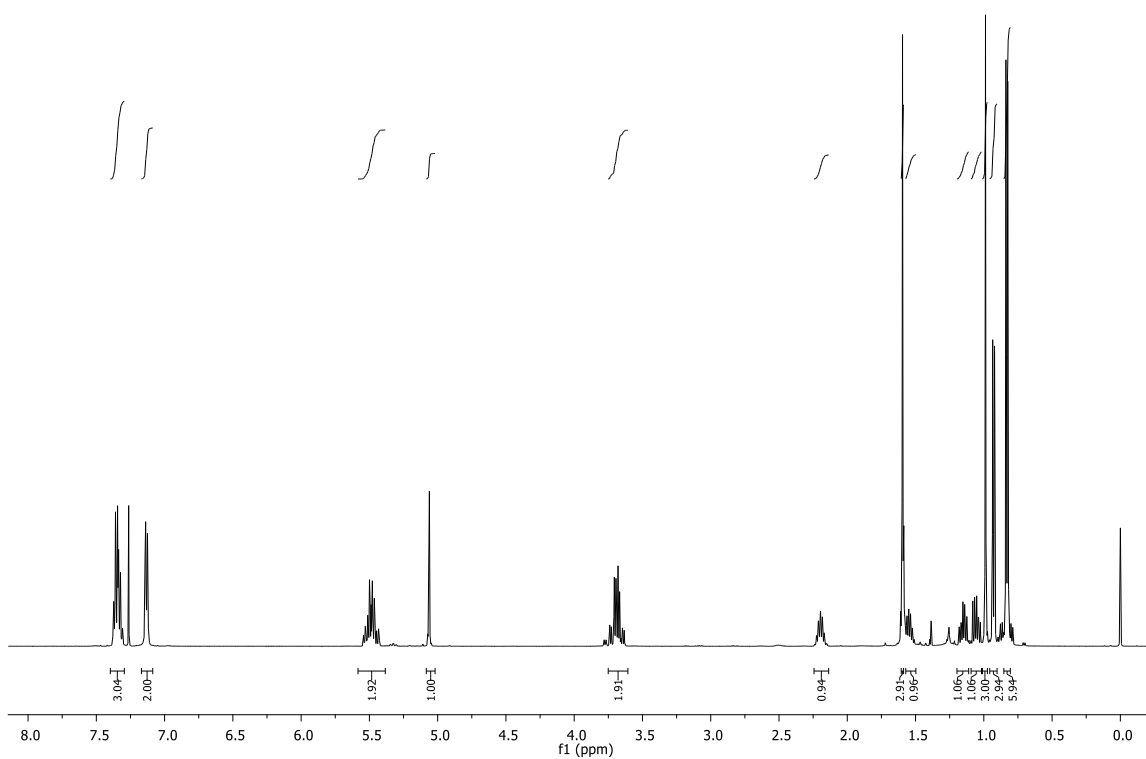


Figura 12. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **10a-E**

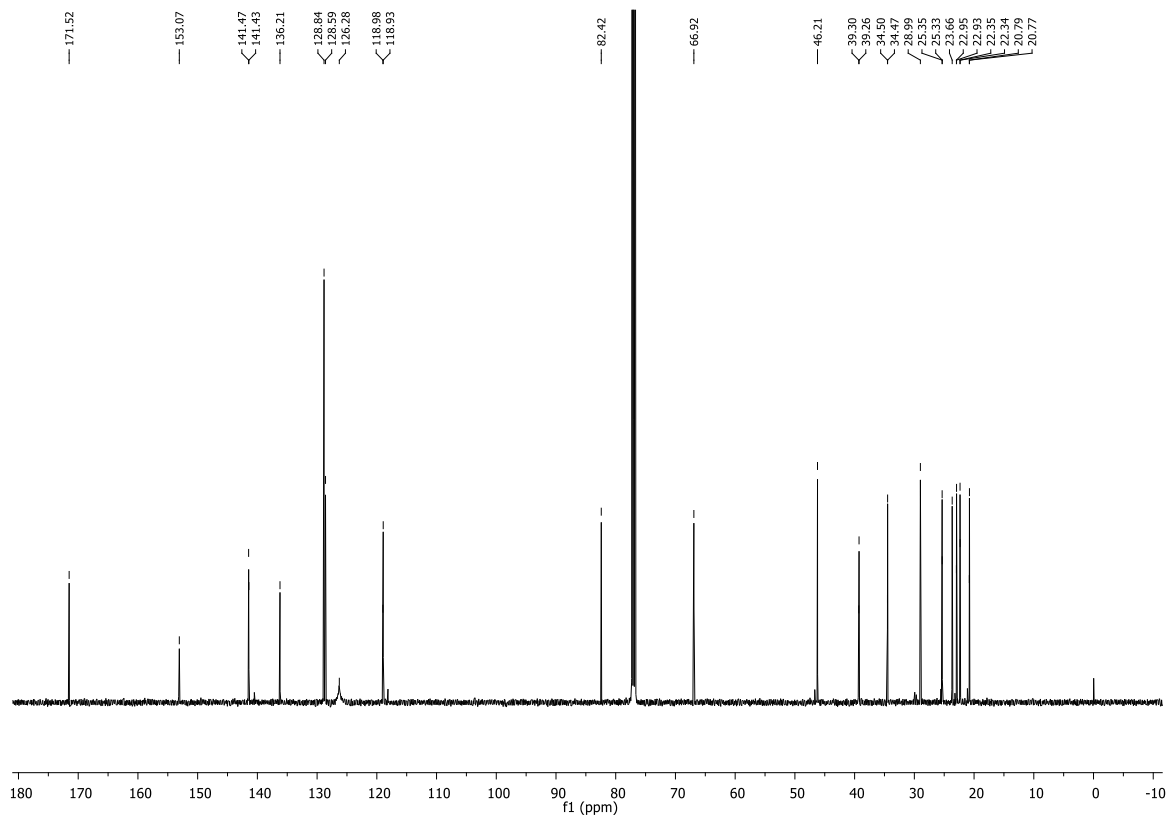
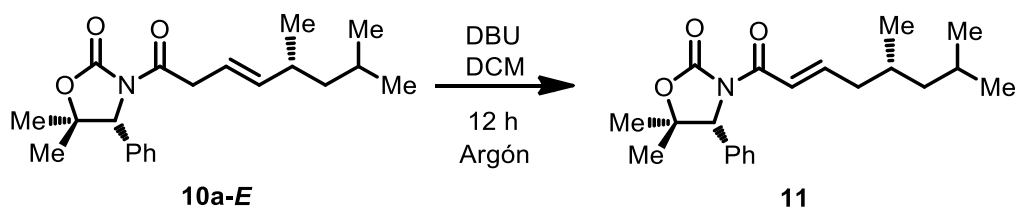


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **10a-E**

El isómero **10a-E** fue tratado con 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) en DCM con la intención de isomerizar el doble enlace de la posición $\text{C}_\gamma\text{-C}_\delta$ a la más estable $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$. Después de 12 horas se logró isomerizar, obteniendo el producto **11** con un 80% de rendimiento, aunque aún se observaban restos del isómero **10a-E**, (esquema 21).



Esquema 21. Reacción de isomerización

En el espectro de RMN ^1H del isómero **11** se observan cambios significativos como es el desplazamiento químico de los hidrógenos olefínicos localizado en 7.38-7.31 ppm (CH=), y una señal doble de triples (dt) en 7.07 ppm con constantes de acoplamiento de $J = 15.0, 7.5$ Hz. Los átomos de hidrógeno diastereotópicos se observaron en 2.28-2.23 y 2.12-2.04 ppm como señales doble de doble de dobles (ddd) con constantes de acoplamiento de $J = 15.0, 7.5, 7.0$ Hz, para cada hidrógeno del metileno. En su espectro RMN ^{13}C se observan los carbonos olefínicos en 141.5 y 121.4 ppm, (figuras 14 y 15).

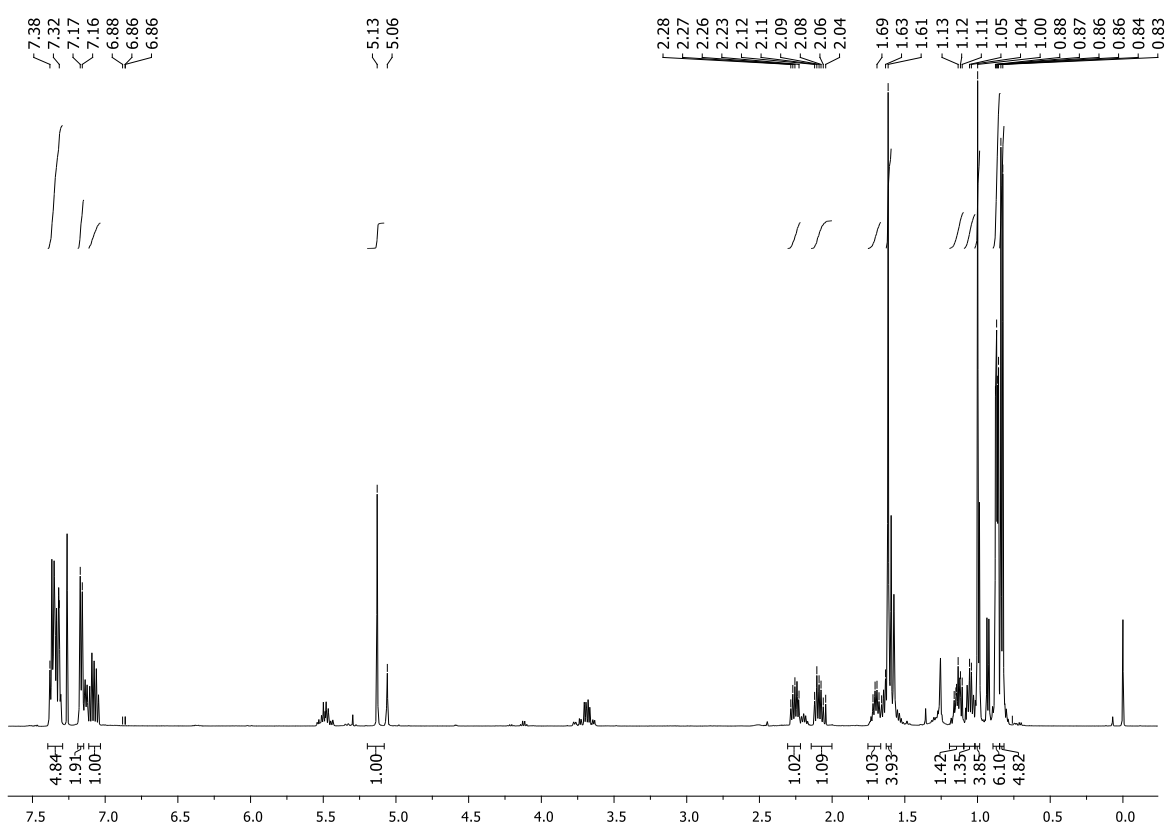


Figura 14. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **11**

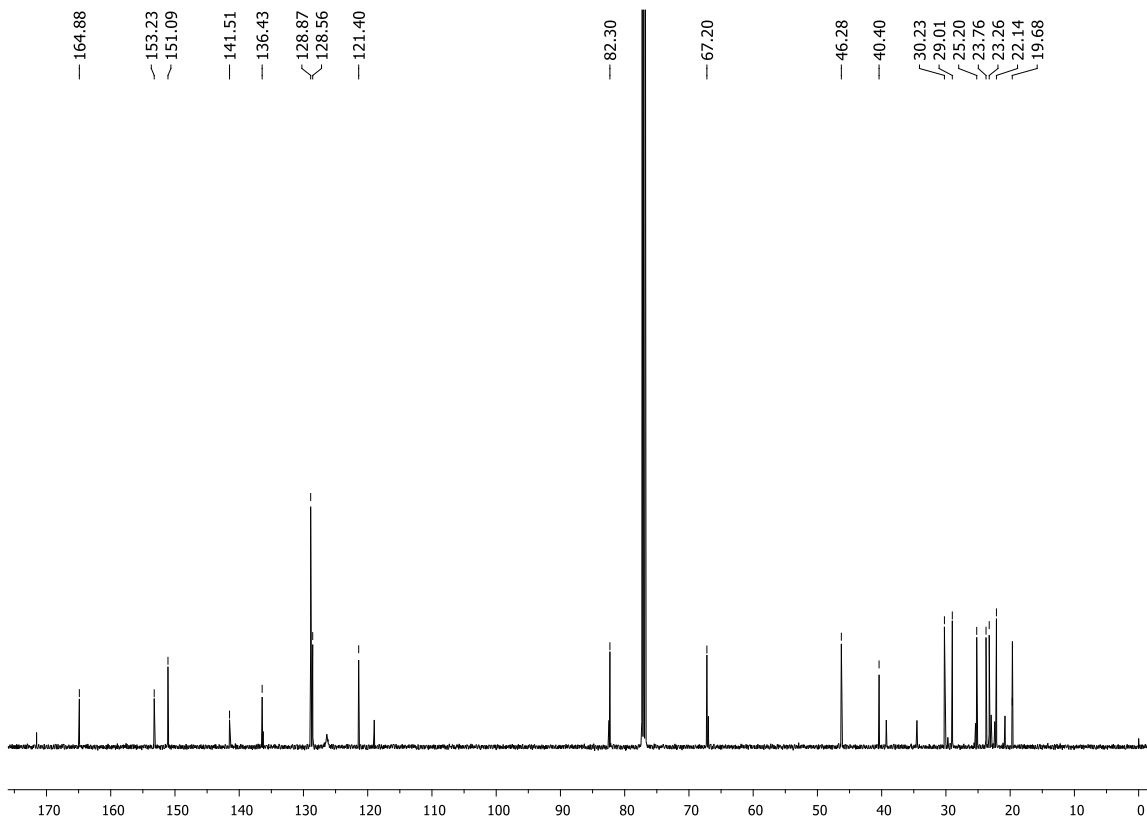
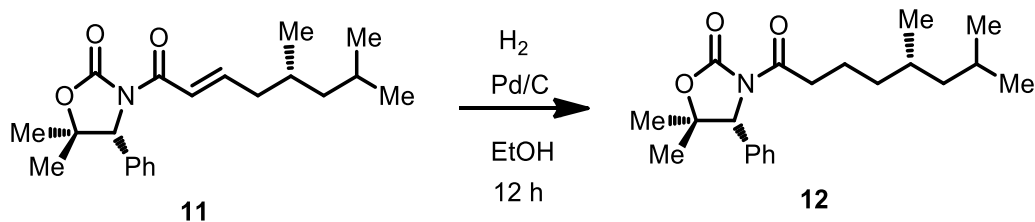


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **11**

El isómero α,β -insaturado **11** fue hidrogenado a su respectivo compuesto saturado **12**, usando hidrógeno en la presencia de paladio sobre carbono a temperatura ambiente por 12 horas para producir cuantitativamente el compuesto saturado **12** (esquema 22).



Esquema 22. Reacción de hidrogenación

En su espectro de RMN de ^1H destaca la señal múltiple en 2.95 ppm que se asignó al metileno enlazado al grupo carbonilo. En el espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) fue evidente la desaparición de las señales de los carbonos olefínicos, (figuras 16 y 17).

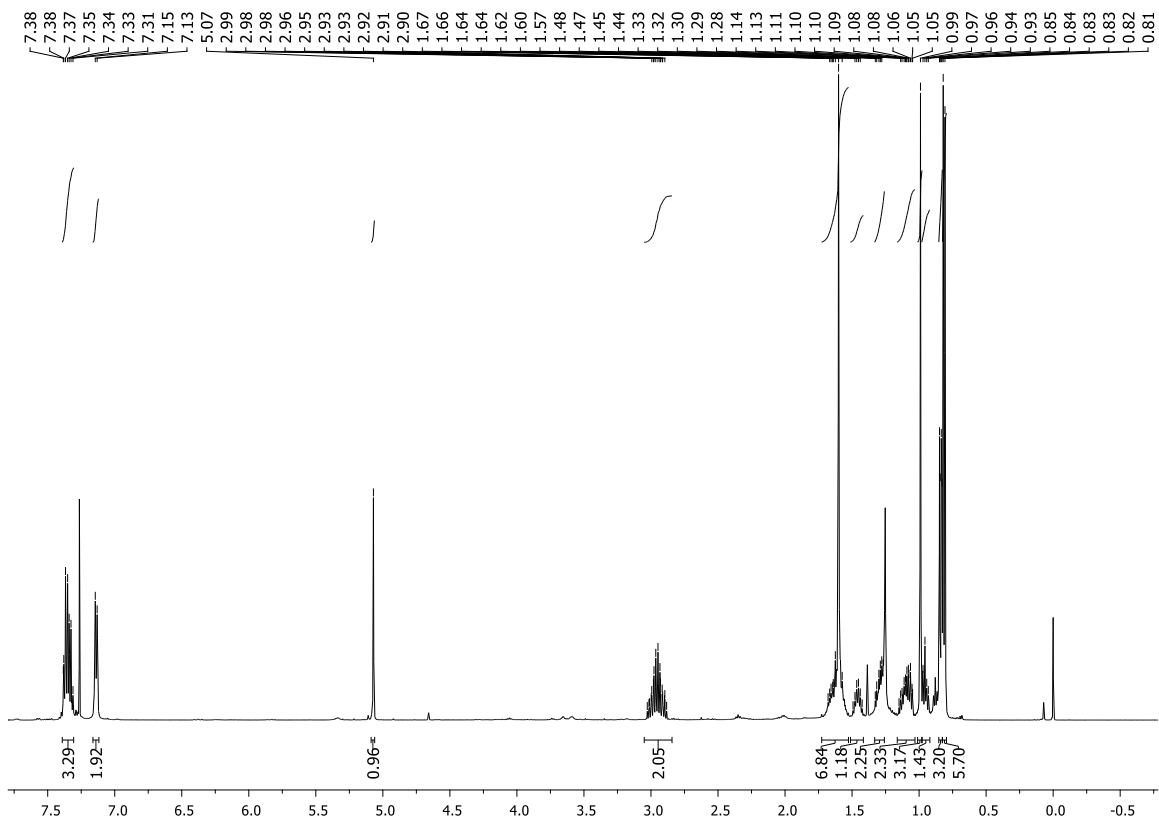


Figura 16. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **12**

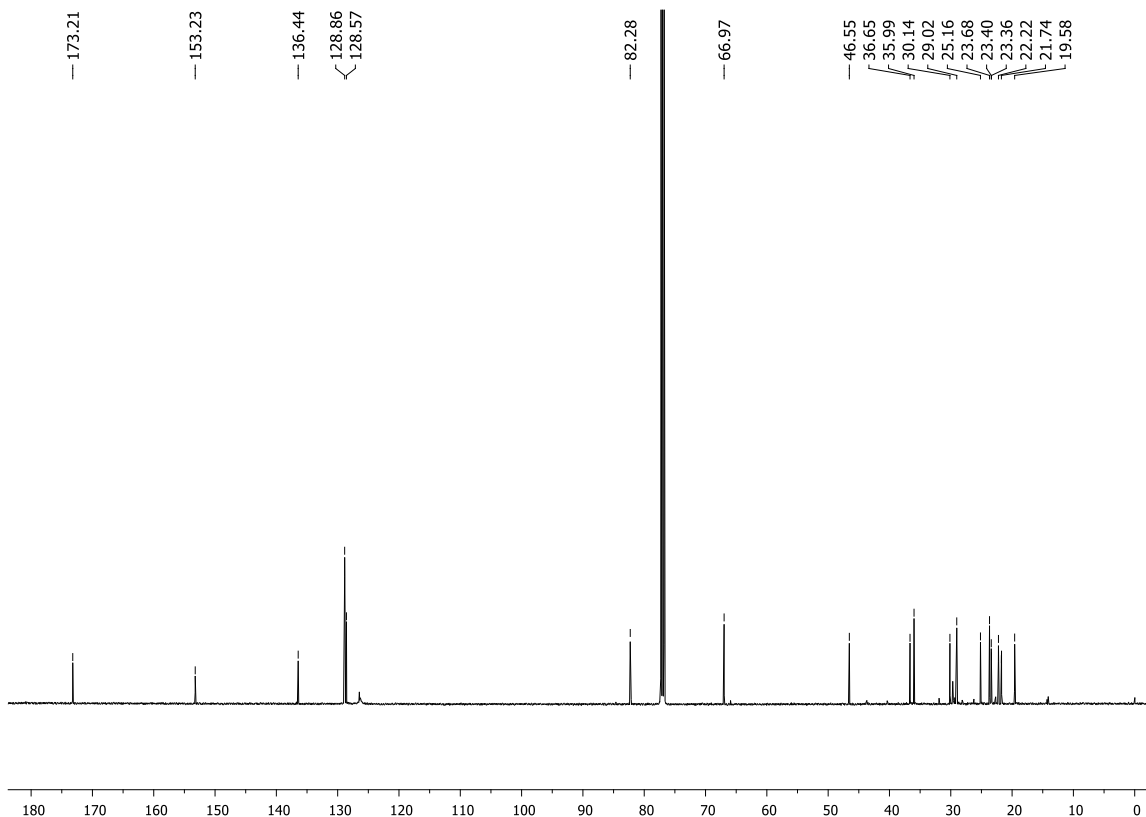
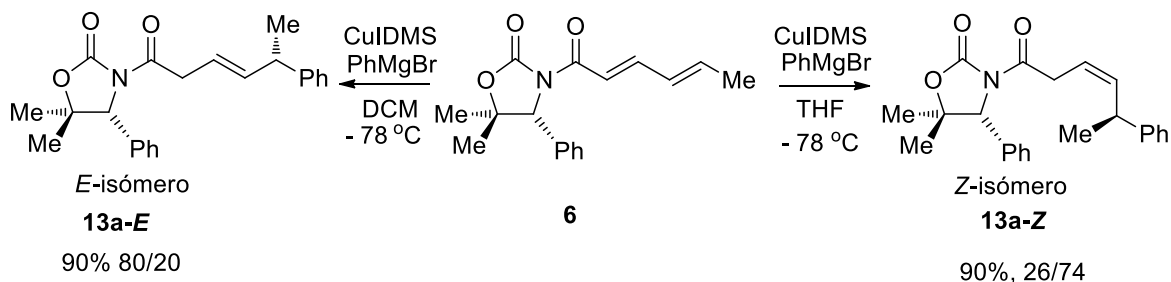


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **12**

Cuando la *N*-dienoil oxazolidinona **6** se trató con el bromuro de fenilmagnesio usando como disolvente DCM bajo las mismas condiciones de reacción produjo regioselectivamente el producto de adición 1,6 con un 90% de rendimiento y en una alta diastereoselectividad para el nuevo centro asimétrico. Sin embargo, la preferencia por el isómero **13a-E** fue evidente obteniendo una relación isomérica de 80/20, donde el *E*-isómero fue el producto mayoritario, como se muestra en el esquema 23.



Esquema 23. Reacción de adición conjugada 1,6 en THF y DCM.

En el espectro de RMN de ^1H del isómero **13a-E** se observa una señal doble de dobles en 5.79 ppm con constante de acoplamiento de $J = 15.5, 6.5$ Hz, que se asignó al átomo de hidrógeno olefínico vecino al centro asimétrico y en 5.60 ppm se observó una señal doble de triples con constantes de acoplamiento de $J = 15.5, 6.5$ Hz, que se asignó al hidrógeno olefínico enlazado al metileno. En 3.76 y 3.69 ppm se observan un par de señales doble de dobles con constantes de acoplamiento $J = 16.5, 7.0$ Hz, asignado a los hidrógenos diastereotópicos del metileno. En su espectro de RMN de ^{13}C se observan los átomos de carbono olefínicos en 139.5 ppm ($\text{CH}=\text{}$), y 120.0 ppm ($\text{CH}=\text{}$), como se muestra en las figuras 18 y 19.

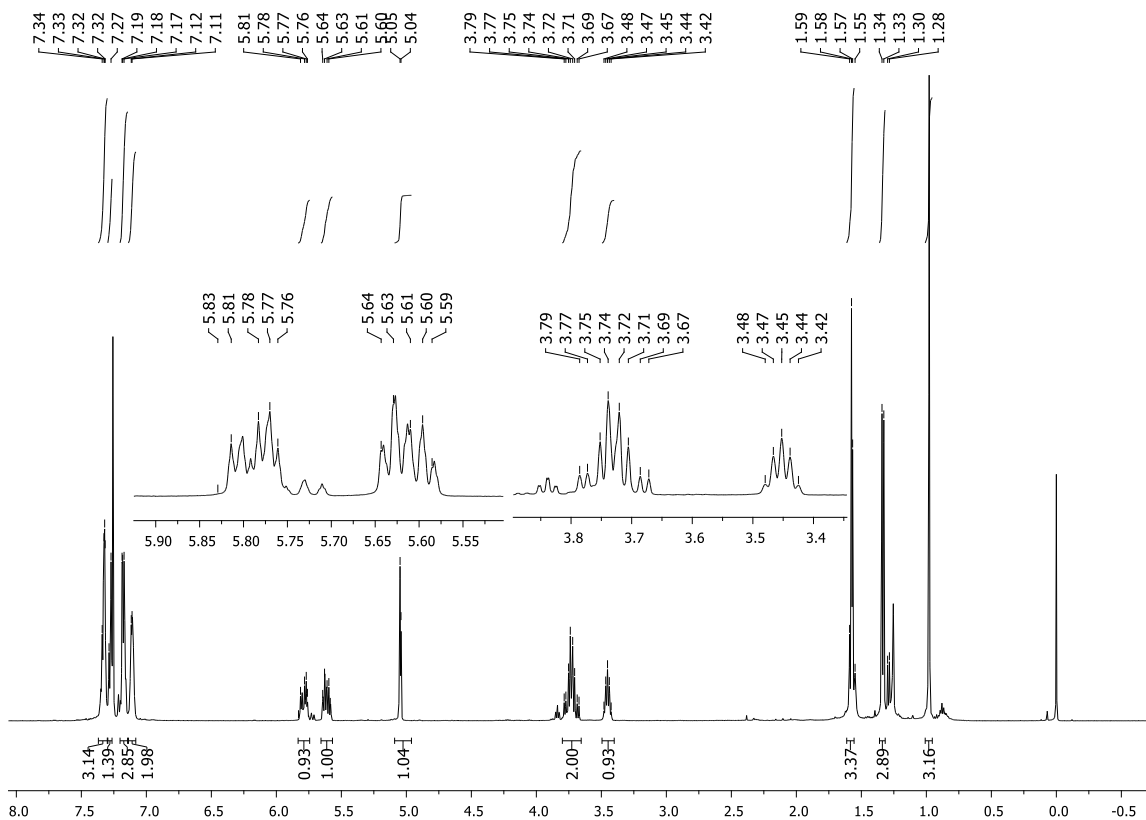


Figura 18. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **13a-E**

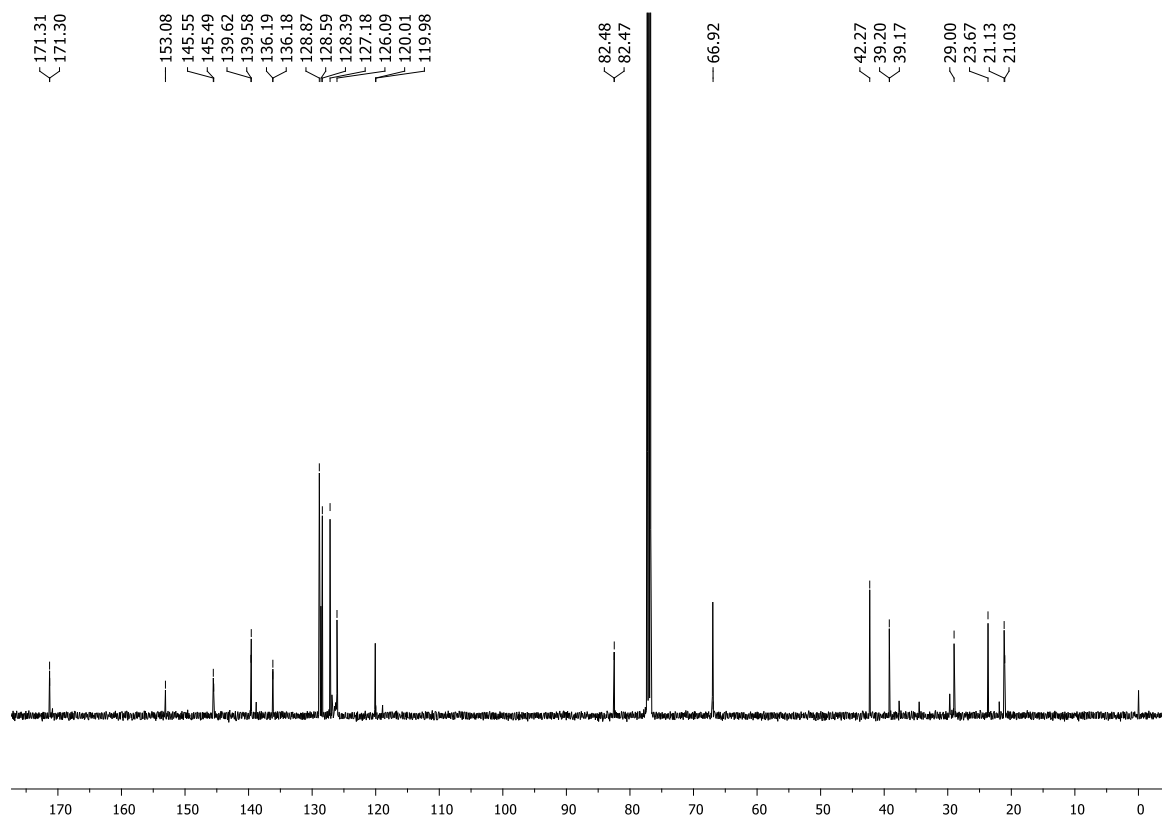


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **13a-E**

Cuando la *N*-dienoil oxazolidinona **6** fue tratada con el bromuro de fenilmagnesio usando como disolvente THF bajo las mismas condiciones de reacción también produjo regioselectivamente el producto de adición 1,6 con un 90% de rendimiento y en una alta diastereoselectividad para el nuevo centro asimétrico. Sin embargo, la preferencia por el isómero **13a-Z** fue evidente obteniendo una relación isomérica de 26/74 donde el *Z*-isómero fue el producto mayoritario (Esquema 23).

En el espectro de RMN de ^1H del isómero **13a-Z** se observa una señal doble de dobles en 5.73 ppm con constantes de acoplamiento de $J = 10.5, 10.0$ Hz, que se asignó al átomo de hidrógeno olefínico vecino al centro asimétrico y en 5.62 ppm se observó una señal doble de triples con constantes de acoplamiento de $J = 10.5, 7.0$ Hz, que se asignó al hidrógeno olefínico enlazado al metileno y en 3.84 ppm una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento $J = 7.0, 6.5$ Hz, que se

asignó a los hidrógenos diastereotópicos del metileno, como se observa en la figuras 20.

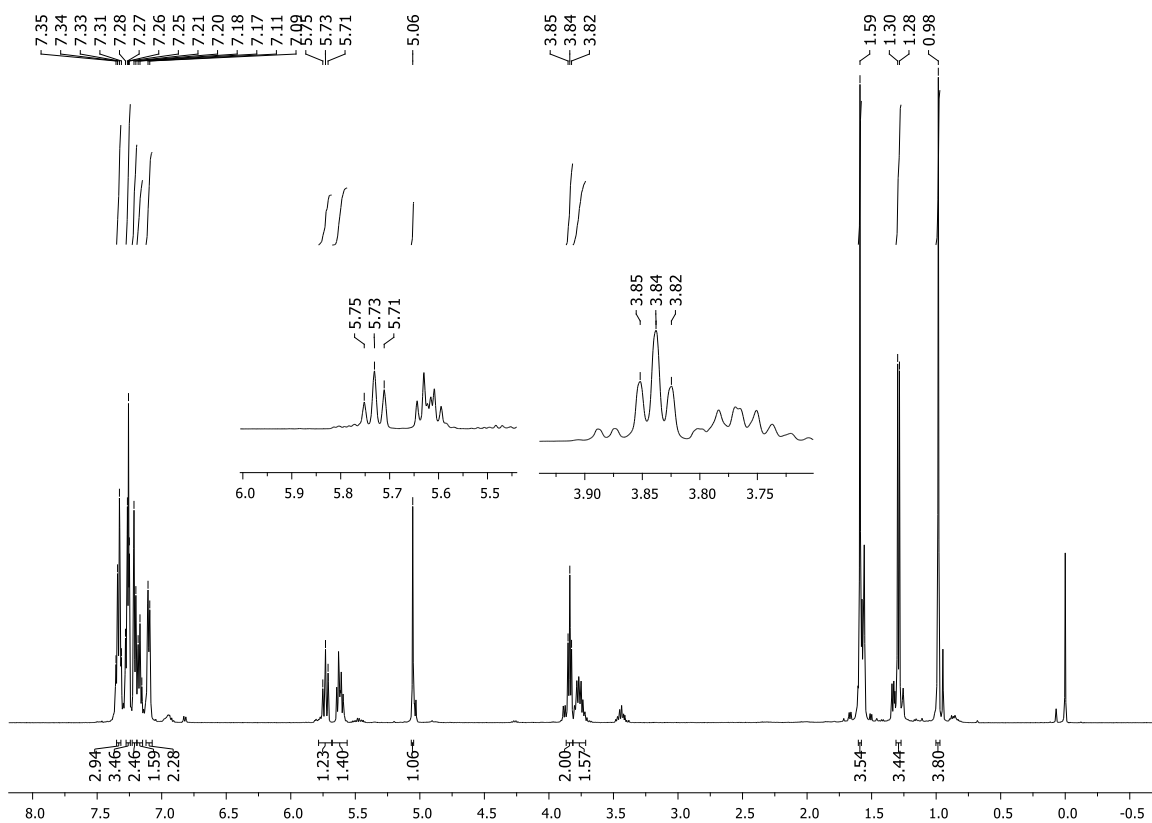
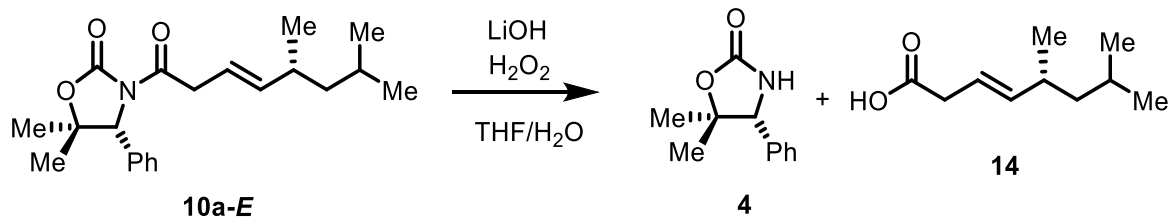


Figura 20. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **13a-Z**

Con la finalidad de obtener el ácido (*R*, *E*)-5,7-dimetiloct-3-enoico **14** enantioméricamente puro el compuesto **10a-E** fue expuesto con LiOH y H_2O_2 en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ como disolvente. En la remoción se obtuvo la oxazolidinona **4** en un 80 % de rendimiento, y con el ajuste del pH a 1 o 2 se logró obtener el ácido (*R*, *E*)-5,7-dimetiloct-3-enoico **14** en un 78% de rendimiento (esquema 24).



Esquema 24. Reacción de remoción de la oxazolidinona.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **14** se observa una señal múltiple en 5.46 ppm para los hidrógenos olefínicos y en 3.07 ppm una señal doble con una constante de acoplamiento de $J = 6.5$ Hz, que se asignó al metileno enlazado al grupo carbonilo. En su espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 178.1 ppm que se asignó al grupo carbonilo en 141.4 y 118.8 ppm señales que se asignaron a los carbonos olefínicos, como se muestra en las figuras 21 y 22.

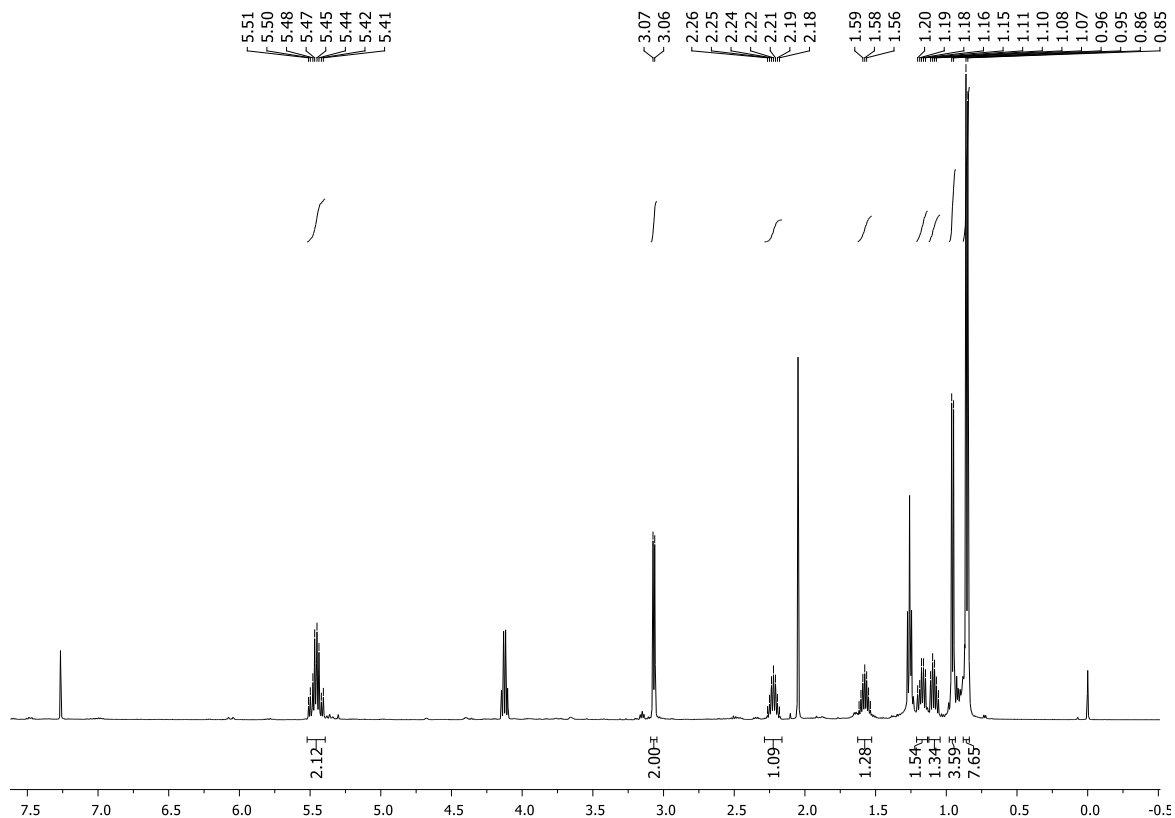


Figura 21. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **14**

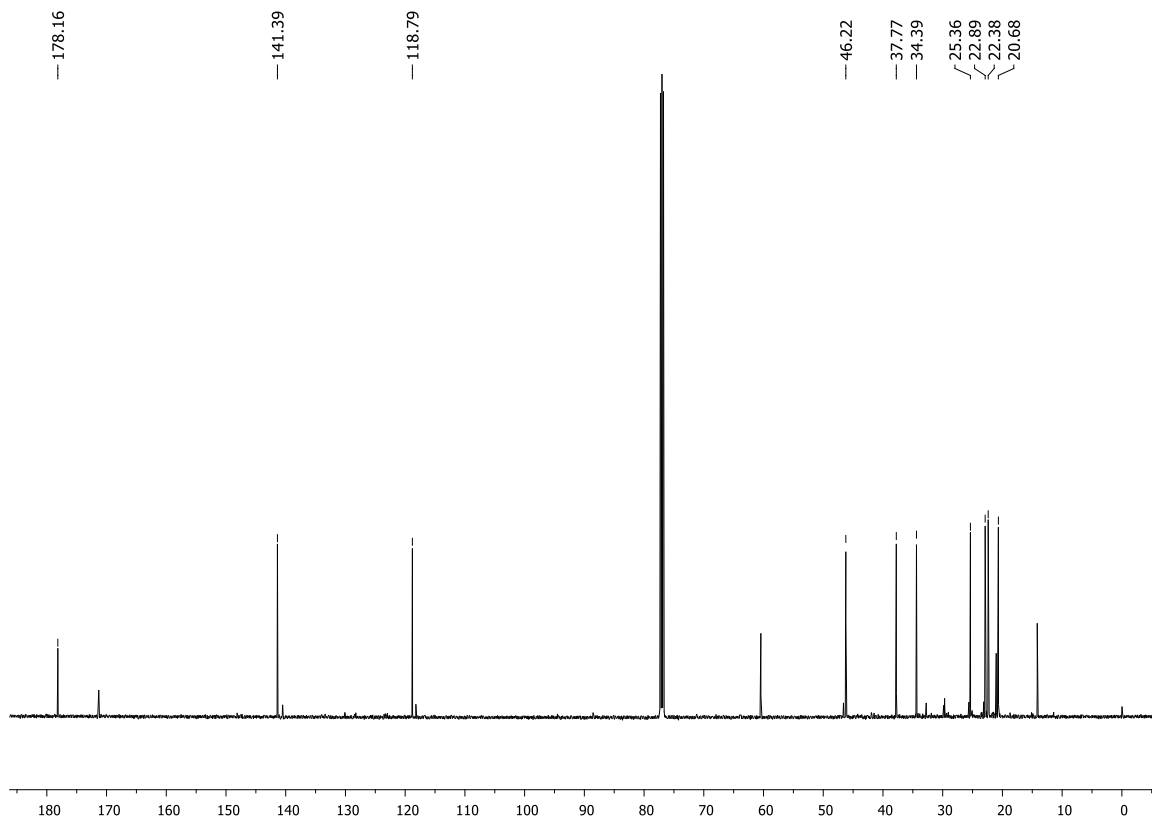
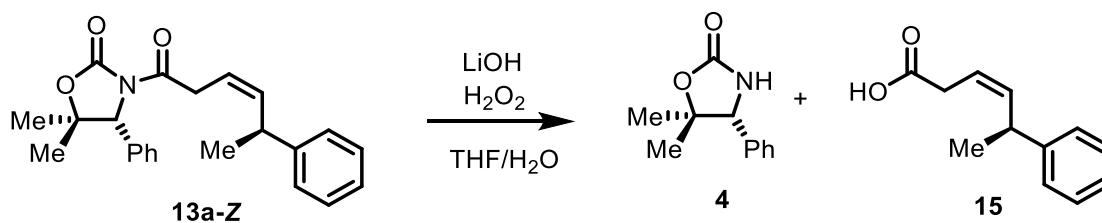


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **14**

Con la finalidad de obtener el ácido (*S*, *Z*)-5-fenilhex-3-enoico **15** enantioméricamente puro, el compuesto **13a-Z** fue también expuesto con LiOH y H_2O_2 en THF/ H_2O como disolvente. En la remoción la oxazolidinona **4** se obtuvo con un 80% de rendimiento, y con el ajuste del pH a 1 o 2 se logró obtener el ácido (*S*, *Z*)-5-fenilhex-3-enoico **15** en un 80% de rendimiento (esquema 25).



Esquema 25. Reacción de remoción de la oxazolidinona.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **15** se observa una señal doble de dobles (dd) en 5.76 ppm con constantes de acoplamiento de $J = 10.5, 10.0$ Hz y en 5.58 ppm una señal doble de triples (dt) con constantes de acoplamiento $J = 10.5, 7.0$ Hz, que se asignaron a los hidrógenos olefínicos. En 3.25 y 3.14 ppm un par de señales doble de dobles de dobles (ddd), con constantes de acoplamiento de $J = 17.0, 7.5, 1.5$ Hz y $J = 17.0, 6.5, 1.5$ Hz que se asignaron al metileno enlazado al grupo carbonilo. En su espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 177.2 ppm que se asignó al grupo carbonilo en 138.6 y 119.1 ppm señales que se asignaron a los carbonos olefínicos, como se muestra en las figuras 23 y 24.

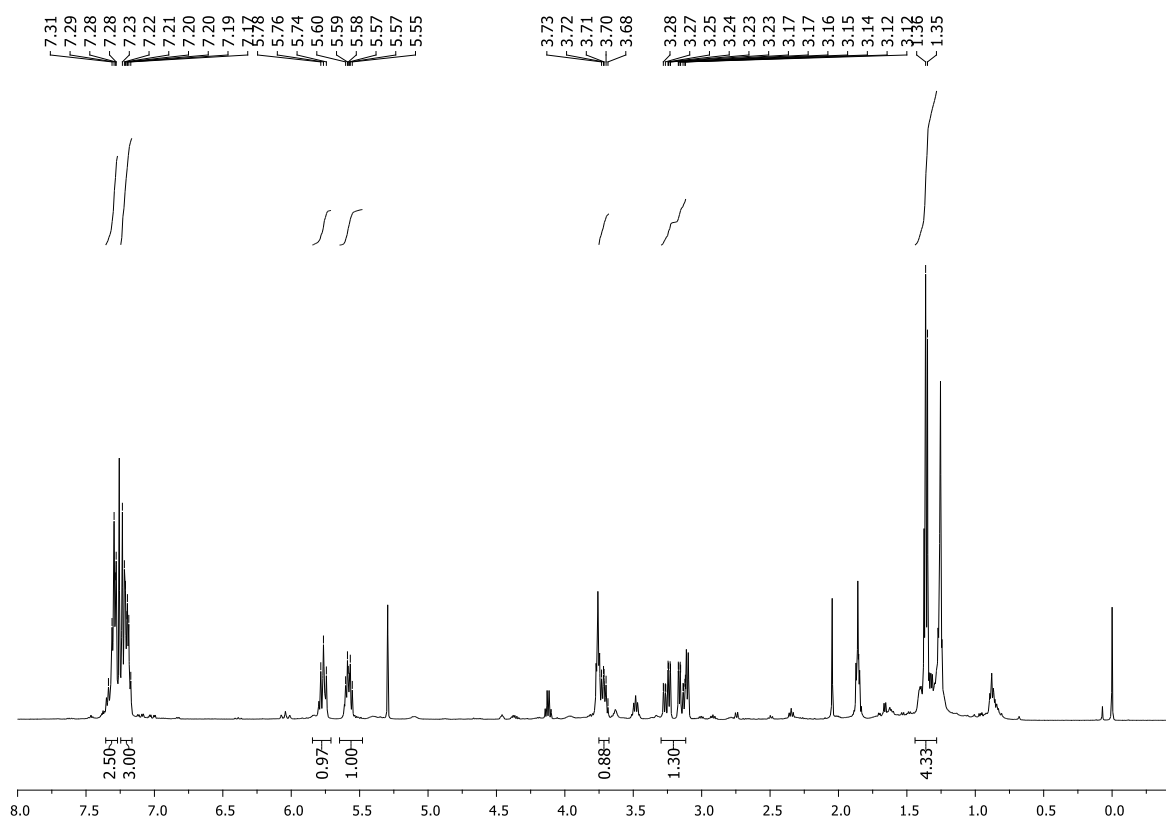


Figura 23. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **15**

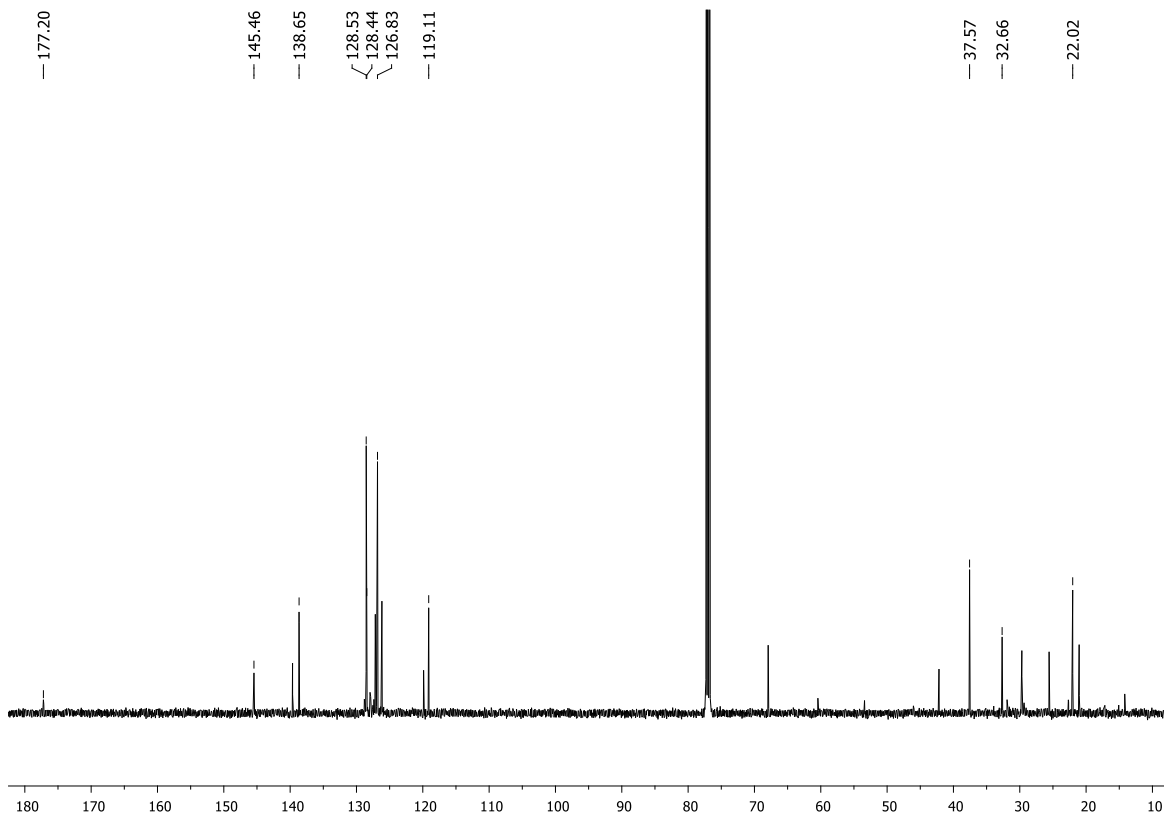


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto 15

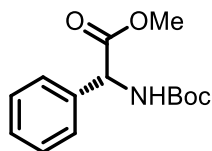
5- CONCLUSIONES

- ✓ Se logró realizar la reacción de acoplamiento entre la oxazolidinona quiral y el ácido sórbico, sin la formación del respectivo amiduro. El átomo de nitrógeno del carbamato fue lo suficientemente nucleofílico, para atacar al anhídrido y así lograr el enlace N-C=O.
- ✓ La reacción de adición de organocupratos a la *N*-dienoil oxazolidinona, fue altamente regioselectiva, formando únicamente el producto de adición-1,6 así como también la reacción fue altamente diastereoselectiva (98:2) para la formación de un nuevo centro asimétrico en la posición C δ , cuya configuración es (*R*).
- ✓ La reacción de adición conjugada-1,6 produjo una nueva olefina en las posiciones beta-gamma (β , γ) con configuraciones (*E* y *Z*) y se encontró que dependiendo del disolvente empleado la relación puede favorecer uno u otro.
- ✓ Cuando la reacción se llevó a cabo con el reactivo de Grignard de bromuro de fenilmagnesio en THF la reacción formó preferencialmente el *Z*-isómero. Sin embargo, con el uso de DCM la reacción formó preferencialmente el *E*-isómero. Se puede racionalizar que si un enlace π está presente en el reactivo de Grignard éste puede participar en el mecanismo de reacción formando un complejo con el cobre.
- ✓ La remoción del auxiliar quiral se realizó en medio básico y posteriormente se ajustó el pH con ácido, se observa un deterioro del respectivo ácido carboxílico quiral.

6- PARTE EXPERIMENTAL

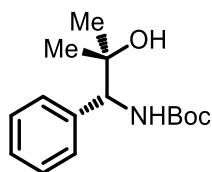
Las materias primas son comerciales y fueron adquiridas en Sigma-Aldrich. El tetrahidrofurano THF y el éter etílico se secaron con sodio metálico y una cantidad catalítica de benzofenona a reflujo. El diclorometano (DCM) y cloroformo (CHCl_3) se secaron con CaH_2 a reflujo, otros disolventes fueron destilados en el laboratorio como el hexano (Hex), acetato de etilo (AcOEt), metanol (CH_3OH), y etanol (EtOH). Los puntos de fusión (p.f.) se obtuvieron en un aparato Bamstead electrothermal. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice 60 F254. La visualización se efectuó usando luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) y una solución etanólica de vainillina y una solución de etanol/ H_2SO_4 . La cromatografía en columna fue realizada sobre gel de sílice 40-63 μm , usando como eluente una mezcla de (Hex/AcOEt). Los espectros de masas de alta resolución fueron adquiridos en un equipo cuadripolar QQQ tipo analizador de masa JMS. Los espectros de RMN fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker Avance II 500 MHz usando como referencia el trimetilsilano para RMN ^1H y la señal triple del CDCl_3 en (77.0 ppm) para RMN ^{13}C . Los datos son presentados como siguen: desplazamiento químico δ (ppm), multiplicidad (s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, quint = quintuple, m = múltiple, sa = señal ancha) y las constantes de acoplamiento son expresadas con J (Hz). Los espectros de IR fueron obtenidos de manera directa en un equipo Nicolet 380 FT-IR spectrometer.

(R)-2-(terc-butoxicarbonil) amino-2-fenilacetato de metilo 2.



En un matraz redondo de 100 mL con barra de agitación se preparó una disolución de clorhidrato del éster metílico de la (*R*)-fenilglicina **1** (2g, 9.92 mmol) en metanol/agua (30 mL/10 mL), a esta solución se le agregaron 4 equivalentes de K₂CO₃ (4.2 g, 3.96 mmol) y se agregaron 1.2 equivalentes de Di-terc-butil dicarbonato (2.4 g, 11.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Concluida la reacción se evaporó el metanol, y posteriormente se agregaron 20 mL de agua y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3×50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el producto **2** (2.18 g) con un rendimiento del 83%

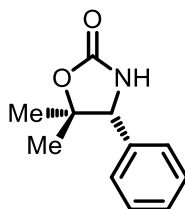
(R)-2-metil-1-fenil-1-(terc-butoxicarbonil)amino-2-propanol 3.



En un matraz redondo de 250mL equipado con barra magnética y bajo atmósfera de argón, se colocaron 4 equivalentes de magnesio (0.80 g, 33.1 mmol) y una cantidad catalítica de yodo. Se adicionó éter etílico anhidro, el matraz se colocó en baño de hielo y se adicionaron vía cánula 4 equivalentes de yodometano (2.06 mL, 33.1 mmol). La reacción se mantuvo en agitación hasta el consumo del magnesio, formándose el reactivo de Grignard (yoduro de metilmagnesio). En otro matraz redondo de 250 mL con barra de agitación y bajo atmósfera de argón se preparó una solución del metil éster **2** (2.2 g, 8.3 mmol) en THF anhidro. Esta solución se colocó en baño de hielo y se agregó vía cánula la solución de yoduro de metilmagnesio. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 36 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se colocó en baño de hielo y se

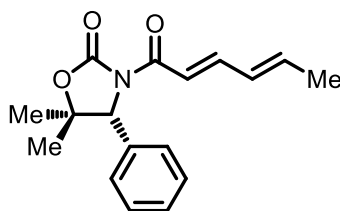
adicionaron 30 mL de metanol seguido de 10 mL de agua. Se filtró al vacío hasta la ruptura del gel, la fase líquida se lavó con una solución saturada de NaCl en un embudo de separación de 500 mL. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente hasta obtener el producto **3** (2.13 g) con un rendimiento del 96%.

(R)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona **4.**



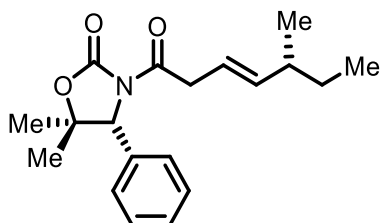
En un matraz redondo de 100 mL, bajo atmósfera de argón se preparó una solución del aminoalcohol **3** (0.95 g, 3.5 mmol) en THF anhidro. La solución formada se colocó en baño de hielo y se adicionaron 1.2 equivalentes de *tert*-butóxido de potasio (0.48 g, 4.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 3 horas en baño de hielo, transcurrido ese tiempo se añadieron 15 mL de una solución saturada de cloruro de amonio, y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3×50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó en cromatografía de columna soportado en gel de sílice usando un régimen de elución en gradiente (hexano: acetato de etilo) cada 100 mL, comenzando con hexano al 100% después 90:10, seguido de 85:15 y 80:20, manteniendo esta última polaridad hasta la obtención del producto **4** (0.44 g) con un rendimiento del 66.6%

(R)-3-[(2E,4E)-hex-2,4-dienoil]-5,5-dimetil-4-fenil-oxazolidinona **6.**



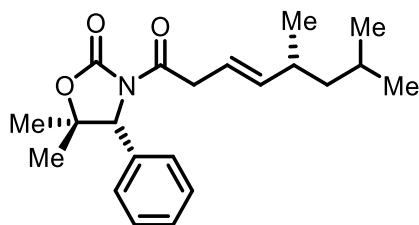
En un matraz redondo de 100 mL se preparó una solución de 1.3 equivalentes de ácido sórbico (0.11 g, 1.02 mmol) en THF anhidro y se adicionó, 1.3 equivalentes de cloruro de trimetilacetilo (0.12 g, 0.12 mL, 1.02 mmol). Esta solución se llevó a -20°C , se adicionaron 2.3 equivalentes de trietilamina (0.18 g, 0.25 mL, 1.8 mmol) y la reacción se agitó durante 1.5 horas a -20°C . Pasado este tiempo la reacción se agitó a temperatura ambiente y se adicionaron 1.3 equivalentes de cloruro de litio (42.3 mg, 1.02 mmol) y la oxazolidinona **4** (150.0 mg, 0.76 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. Pasado ese tiempo se agregaron 20 mL de una solución saturada de NH_4Cl y 30 mL de acetato de etilo, se separó la fase orgánica de la fase acuosa y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3×15 mL). La fase orgánica se lavó con una solución 1M de HCl (3×10 mL), una solución saturada de NaHCO_3 (3×10 mL) y una solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente para obtener el crudo de reacción, el cual fue soportado en gel de sílice y purificado en una columna de 8 cm con un régimen de elución por gradiente (hexano: acetato) cada 100 mL, siendo los primeros 100 mL, 100% Hexano, seguido de 98:2, 96:4 y 94:6, manteniendo esta última polaridad hasta la obtención del producto **6** (0.15 g) con un rendimiento del 69.74%, como un sólido blanco p.f. $41\text{-}42^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -97.5^{\circ}$ (c 1.64, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7.38-7.29 (5H, m, Ph, CH_a, CH_b), 7.16 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, Ph), 6.33 (1H, ddd, $J = 15.0, 10.0, 1.5$ Hz, CH_c), 6.17 (1H, dq, $J = 15.0, 6.5$ Hz, CH_d), 5.15 (1H, s, CHN), 1.86 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃), 1.61 (3H, s, CH₃), 1.00 (3H, s, CH₃); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 165.4 (C=O), 153.2 (C=O), 147.1(CH_a), 141.2 (CH_d), 136.4 (C_i), 130.4 (CH_c), 128.8 (C_m, C_o), 128.5 (C_p), 118.0 (CH_b), 82.3 (C-O), 67.2 (CHN), 29.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 18.8 (CH₃CH); IR_νmax: 1750.7, 1687.5, 1593.3, 1326.4, 1263.2, 1158.6, 1027.9, 1001.8, 724.0 cm^{-1} . EI-HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 285.1365; encontrado, 285.1359.

(R)-5, 5-dimetil-3-[(R, E)-5-metilhept-3-enoil]-4-feniloxazolidin-2-ona 7.



En un matraz redondo de 100 mL equipado con barra magnética y atmósfera de Argón. Se preparó una suspensión de 2 equivalentes de $[\text{CuI}(\text{SMe}_2)]$ (0.23 g, 0.9 mmol) en THF anhidro. La suspensión se colocó en un baño a -78°C y se adicionaron 4 equivalentes de una solución 1M de bromuro de etilmagnesio (1.85 mL, 1.8 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C , posteriormente se adicionó vía cánula una solución de *N*-dienoil oxazolidinona **6** (0.13 g, 0.46 mmol) en THF anhidro. La reacción se agitó durante 2 horas a -78°C , después se continuó con la agitación a temperatura ambiente por 1 hora y se interrumpió la reacción con la adición de 20 mL de NH_4Cl y se dejó en agitación hasta la aparición de una coloración azul turquesa intensa. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL), se secó en Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se soportó en gel de sílice y se purificó en una columna de 8 cm con un régimen de elución por gradiente (hexano: acetato) cada 100 mL, los primeros 100 mL fueron 100% hexano, seguido de 98:2, 96:4 y 94:6, manteniendo esta última polaridad hasta la obtención del producto **7** con un rendimiento del 90 % como un líquido incoloro, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.6^\circ$ (c 1.3, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7.37-7.30 (3H, m, Ph), 7.13 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, Ph), 5.51-5.47 (2H, m, 2CH=), 5.06 (1H, s, CHN), 3.72 (1H, dd, $J = 16.0, 5.5$ Hz, CH_aH_b), 3.67 (1H, dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, CH_bH_a), 2.02 (1H, m, CH), 1.60 (3H, s, CH_3), 1.31-1.25 (2H, m, CH_2), 0.99 (3H, s, CH_3), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 171.6 (C=O), 153.1 (C=O), 141.1 (CH=), 136.3, 128.8, 128.5, 126.3 (Ph), 119.3 (CH=), 82.4 (C-O), 66.9 (CH-N), 39.3 (CH_2), 38.4 (CH), 29.5 (CH_2), 29.0 (CH_3), 23.7 (CH_3), 19.9 (CH_3), 11.7 (CH_3). IR $_{\text{max}}$: 2971.6, 1769.6, 1718.4, 1372.9, 1334.7, 1245.3, 1232.3, 1103.9 cm^{-1} ; EI-HRMS: calculado para $(\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3)$, 315.1834; encontrado, 315.1834.

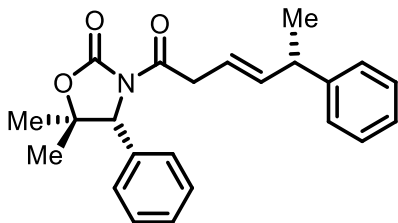
(R)-3-[(R,E)-5,7-dimetiloct-3-enoil]-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 10a-E.



En un matraz redondo de 100 mL equipado con barra magnética y atmósfera de Argón. Se preparó una suspensión de 2 equivalentes de $[\text{CuI}(\text{SMe}_2)]$ (0.17 g, 0.7 mmol) en THF anhidro. La suspensión se colocó en un baño a -78°C y se adicionaron 4 equivalentes de una solución 2M de bromuro de isobutilmagnesio (0.7 mL, 1.4 mmol), la reacción se agitó durante 30 minutos. Posteriormente se adicionó una solución de *N*-dienoil oxazolidinona **6** (0.1 g, 0.35 mmol) en THF anhidro y la reacción se agitó durante 2 horas a -78°C . Posteriormente se continuó con la agitación a temperatura ambiente por 1 hora y se interrumpió la reacción con la adición de una solución saturada de NH_4Cl 20 mL y se continuó la agitación hasta la aparición de una coloración azul turquesa intensa. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se soportó en gel de sílice y se purificó en una columna de 8 cm con un régimen de elución por gradiente (hexano: acetato de etilo) cada 100 mL, los primeros 100 mL fueron 100 % hexano, seguido de 98:2, 96:4 y 94:6, manteniendo esta última polaridad hasta la obtención del producto **10** con un rendimiento del 57 % como un líquido incoloro, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.2$ (c 1.0, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7.37-7.31 (3H, m, Ph), 7.13 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, Ph), 5.45 (1H, dd, $J = 15.5, 7.0$ Hz, =CH), 5.51 (1H, dtd, $J = 15.5, 6.0, 2.5$ Hz, =CH), 5.06 (1H, s, CHN), 3.72 (1H, dd, $J = 17.0, 6.0$ Hz, CH_aH_b), 3.65 (1H, dd, $J = 17.0, 6.0$ Hz, CH_bH_a), 2.19 (1H, m, CH), 1.60 (3H, s, CH_3), 1.55 (1H, m, CH), 1.05 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.0, 6.5$ Hz, CH_aH_b), 1.15 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.0, 6.5$ Hz, CH_bH_a), 0.99 (3H, s, CH_3), 0.93 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.83 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, 2 CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 171.5 (C=O), 153.0 (C=O), 141.4 (CH=), 136.2, 128.8, 128.6, 126.3 (Ph), 118.9 (CH=), 82.4 (C-O), 66.9 (CH-N), 46.2 (CH_2), 39.2 (CH_2), 25.3 (CH), 23.6 (CH_3), 23.0 (CH_3), 22.3 (CH_3), 20.7 (CH_3). IR $_{\text{max}}$: 1769.4,

1709.0, 1324.6, 1265.8, 1222.9, 1080.0, 697.1 cm^{-1} ; EI-HRMS: calculado para ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$), 343.2147; encontrado, 343.2151.

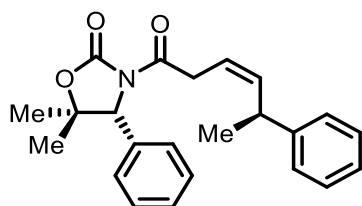
(R)-5,5-dimetil-4-fenil-3-[(S,E)-5-fenilhex-3-enoil]oxazolin-2-ona 13a-E



En un matraz redondo de 100 mL equipado con barra magnética y atmósfera de Argón. Se preparó una suspensión de 2 equivalentes de $[\text{CuI}(\text{SMe}_2)]$ (167 mg, 0.67 mmol) en diclorometano anhidro. La suspensión se colocó en un baño a -78°C y se adicionaron 4 equivalentes de una solución 1M de bromuro de fenilmagnesio (1.3 mL, 1.3 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, posterior se adicionó vía cánula una solución de *N*-dienoil oxazolidinona **6** (95.9 mg, 0.33 mmol) en 15 mL diclorometano anhidro. Posteriormente la reacción se agitó por 2 horas a -78°C , y se continuó con la agitación a temperatura ambiente por 1 hora y se interrumpió la reacción con adición de una solución saturada de NH_4Cl 20 mL y se dejó en agitación hasta la aparición de una coloración azul turquesa intensa. La fase orgánica se extrajo con diclorometano (3×30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se soportó en gel de sílice y se purificó en una columna de 8 cm con un régimen de elución por gradiente (hexano: acetato de etilo) cada 100 mL, los primeros 100 mL fueron 100% hexano, seguido de 98:2, 96:4 y 94:6, manteniendo esta última polaridad hasta la obtención del producto **13a-E** el cual fue obtenido en un 90 % de rendimiento como un líquido incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7.34-7.10 (10H, m, Ph), 5.79 (1H, dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, =CH), 5.60 (1H, dt, $J = 15.5, 6.5$ Hz, =CH), 5.05 (1H, s, CHN), 3.76 (1H, dd, $J = 16.5, 6.5$ Hz, CH_aH_b), 3.69 (1H, dd, $J = 16.5, 7.0$ Hz, CH_bH_a), 3.44 (1H, m, CH), 1.56 (3H, s, CH_3), 1.33 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.96 (3H, s, CH_3), 0.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 171.3, 171.0 (C=O), 153.0 (C=O), 145.5, 145.4 (Ph), 139.6, 139.5 (CH=), 136.3, 136.2, 128.8, 128.6, 128.4, 127.2, 126.1 (Ph), 120.1, 120.0 (CH=), 82.5,

82.4 (C-O), 66.9 (CH-N), 42.3 (CH), 39.2, 39.1 (CH₂), 29.0 (CH₃), 23.6 (CH₃), 21.3, 21.0 (CH₃). IR_{Umax}: 2961.8, 1760.5, 1688.5, 1360.5, 1319.3, 1257.7, 1236.8, 1227.0, 1154.9, 1082.9, 734.1 cm⁻¹; FAB-HRMS: calculado para (C₂₃H₂₆NO₃), 364.1913; encontrado, 364.1895.

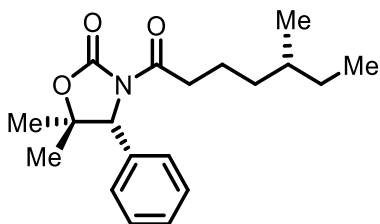
(R)-5,5-dimetil-4-fenil-3-[(S,Z)-5-fenilhex-3-enoil]oxazolin-2-ona 13a-Z



En un matraz redondo de 100 mL equipado con barra magnética y atmósfera de Argón. Se preparó una suspensión de 2 equivalentes de [CuI(SMe₂)] (267 mg, 1.05 mmol) en THF anhidro, la suspensión se colocó en un baño a -78°C y se adicionaron 4 equivalentes de una solución 1M de bromuro de fenilmagnesio (2.1 mL, 2.1 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, y posteriormente se adicionó vía cánula una solución de *N*-dienoil oxazolidinona **6** (150 mg, 0.52 mmol) en 15 mL de THF anhidro. Después la reacción se agitó por 2 horas a -78°C, y se continuó con la agitación a temperatura ambiente por 1 hora y se interrumpió la reacción con adición de una solución saturada de NH₄Cl 20 mL. Se dejó en agitación hasta la aparición de una coloración azul turquesa intensa, la fase orgánica se extrajo con diclorometano (3×30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se soportó en gel de sílice y se purificó en una columna de 8 cm con un régimen de elución por gradiente (hexano: acetato) cada 100 mL, los primeros 100 mL fueron 100% hexano, seguido de 98:2, 96:4 y 94:6, manteniendo esta última polaridad hasta la obtención del producto **13a-Z** el cual fue obtenido en un 90 % de rendimiento como un líquido incoloro, [α]_D²⁰ = -101.6° (c 1.39, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7.35-7.15 (8H, m, Ph), 7.10 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, Ph), 5.73 (1H, dd, *J* = 10.5, 10.0 Hz, =CH), 5.62 (1H, dt, *J* = 10.5, 7.0 Hz, =CH), 5.05 (1H, s, CHN), 3.84 (2H, dd, *J* = 7.0, 6.5 Hz, CH_aH_b), 3.76 (1H, dq, *J* = 10.0, 7.0 Hz, CH), 1.59 (3H, s, CH₃), 1.30 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 0.98 (3H, s, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 170.8

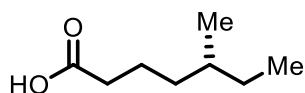
(C=O), 153.8 (C=O), 145.6 (Ph), 138.8 (CH=), 136.1, 128.8, 128.6, 128.4, 126.8, 126.0 (Ph), 118.9 (CH=), 82.5 (C-O), 67.0 (C-N), 37.6 (CH), 34.5 (CH₂), 29.0 (CH₃), 23.7 (CH₃), 21.9 (CH₃). IR_Umax: 2961.6, 1760.0, 1687.5, 1360.5, 1319.3, 1257.7, 1236.8, 1227.0, 1154.9, 1082.9, 734.1 cm⁻¹; FAB-HRMS: calculado para (C₂₃H₂₆NO₃), 364.1913; encontrado, 364.1895.

(R)-5,5-dimetil-3-[(R)-5-metilheptanoil]-4-feniloxazolidin-2-ona 8.



A una solución del compuesto **7** (47.4 mg, 0.15 mmol) en EtOH (10 mL), se adicionó Pd/C (10 mg, 20% peso) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 25 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó en DCM, se filtró en celita y se lavó el matraz y soporte tres veces con DCM. Se filtró, se evaporó en rotavapor obteniendo cuantitativamente un líquido incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -23.4^\circ$ (*c* 1.13, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7.38-7.31 (3H, m, Ph), 7.14 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, Ph), 5.07 (1H, s, CHN), 2.95 (2H, m, CH₂CO), 1.65-1.54 (3H, m, CH₂, CHCH₃), 1.60 (3H, s, CH₃), 1.35-1.29 (4H, m, 2CH₂), 1.14-1.08 (2H, m, CH₂), 0.99 (3H, s, CH₃), 0.83(6H,bs, 2CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 173.2 (C=O), 153.2 (C=O), 136.4, 128.8, 128.6 (Ph), 82.3 (C-O), 67.0 (CH-N), 35.9 (CH₂), 33.8 (CH₂), 34.2 (CH), 29.3 (CH₂), 29.0 (CH₃), 23.6 (CH₃), 21.8 (CH₂), 18.9 (CH₃), 11.3 (CH₃); IR_Umax: 2955.0, 1775.0, 1705.0, 1338.0, 1160.0, 1092.0, 703.5 cm⁻¹.

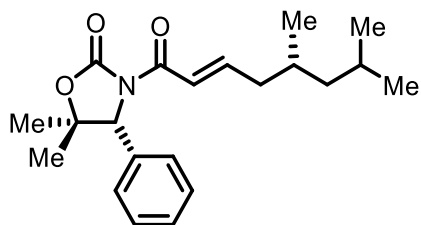
Ácido (R)-5-metilheptanoico 9.



En un matraz redondo de 25 mL equipado con barra magnética. Se preparó una solución del compuesto **8** (33.2 mg, 0.10 mmol) en 10 mL de una mezcla de THF/H₂O 4/1 la reacción se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se adicionó LiOH

(17.4 mg, 0.41 mmol) seguido de H₂O₂ (28.4 mg, 0.83 mmol). La reacción se agitó por 30 min a 0 °C y se continuó la agitación por 12 horas a temperatura ambiente. El THF se evaporó en el rotavapor y se adicionó H₂O, se realizaron extracciones con DCM, esta fase se evaporó y se recuperó la oxazolidinona **5** en un 80 % rendimiento. A la fase acuosa se le ajustó el pH entre 1 y 2 y se realizaron extracciones con acetato de etilo, el cual se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el ácido carboxílico **9** en un 80 % rendimiento como un líquido incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -1.5^\circ$ (c 0.84, CH₂Cl₂), RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 2.34 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₂), 1.70-1.57 (2H, m, CH₂), 1.36-1.30 (3H, m, CH, CH₂), 1.17-1.13 (2H, m, CH₂), 0.86 (6H, 2CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 179.7 (C=O), 35.9 (CH₂), 34.3(CH), 34.1 (CH₂), 29.3 (CH), 22.3 (CH₃), 19.01 (CH₃), 11.3 (CH₃).

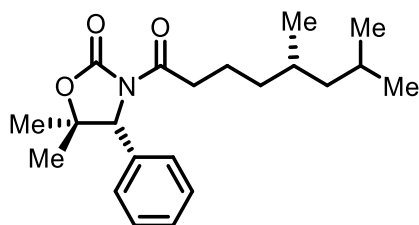
(R)-3-[(S,E)-5,7-dimetiloct-2-enil]-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 11.



En un matraz redondo de 25 mL equipado con barra magnética y atmósfera de Argón se colocó el compuesto **10a-E** (33.2 mg, 0.096 mmol) y se adicionó 10 mL de DCM anhidro. A esta solución se le adicionó DBU (15.4 mg, 0.10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se lavó con una solución 1M de HCl, posteriormente con una solución de NaHCO₃, seguido de un lavado de H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para producir el compuesto **11** en un 80 % de rendimiento como un líquido incoloro, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7.38-7.31 (4H, m, Ph, CH=), 7.16 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, Ph), 7.07 (1H, dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz, CH=), 5.13 (1H, s, CHN), 2.26 (1H, ddd, *J* = 15.0, 7.5, 7.0 Hz, CH_aH_b), 2.09 (1H, ddd, *J* = 15.0, 7.5, 7.0 Hz, CH_bH_a), 1.69 (1H, m, CH), 1.63 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.61 (3H, s, CH₃), 1.13 (1H, dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, CH_aH_b), 1.05 (1H, dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, CH_bH_a), 1.0 (3H, s, CH₃),

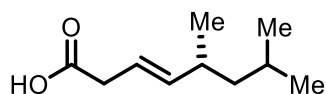
0.86 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.83 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, 2CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 173.2 (C=O), 153.2 (C=O), 136.4, 128.8, 128.6 (Ph), 82.3 (C-O), 66.8 (CH-N), 46.5 (CH₂), 36.6 (CH₂), 35.9 (CH₂), 30.1 (CH₃), 29.0 (CH₃), 25.0 (CH₃), 23.6 (CH₃), 23.4 (CH), 22.1 (CH), 21.6 (CH₂), 19.5 (CH₃); IR_Umax: 2954.2, 1775.1, 1708.5, 1465.8, 1366.9, 1333.9, 1267.3, 1157.2, 1091.3, 705.5 cm⁻¹; EI-HRMS: calculado para (C₂₁H₃₁NO₃), 345.2304; encontrado, 345.2320.

(R)-3-[(S)-5,7-dimetiloctanoil]-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 12.



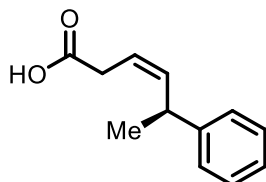
A una solución del compuesto **11** (40 mg, 0.11 mmol) en EtOH (10 mL), se adicionó Pd/C (8 mg, 20% peso) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 25 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó en DCM y se filtró en celita, lavando el matraz y soporte tres veces con DCM. El filtrado se evaporó en rotavapor obteniendo un líquido incoloro con un rendimiento cuantitativo, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7.38-7.31 (3H, m, Ph), 7.14 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, Ph), 5.07 (1H, s, CHN), 2.95 (2H, m, CH₂CO), 1.61 (3H, m, CH₂, CHCH₃), 1.60 (3H, s, CH₃), 1.45 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.09 (2H, m, CH₂), 0.99 (3H, s, CH₃), 0.95 (1H, m, CH) 0.83 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃), 0.81 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, 2CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 173.2 (C=O), 153.2 (C=O), 136.4, 128.8, 128.6 (Ph), 82.3 (C-O), 66.8 (CH-N), 46.5 (CH₂), 36.6 (CH₂), 35.9 (CH₂), 30.1 (CH₃), 29.0 (CH₃), 25.0 (CH₃), 23.6 (CH₃), 23.4 (CH), 22.1 (CH), 21.6 (CH₂), 19.5 (CH₃); IR_Umax: 2954.2, 1775.1, 1708.5, 1465.8, 1366.9, 1333.9, 1267.3, 1157.2, 1091.3, 705.5 cm⁻¹; EI-HRMS: calculado para (C₂₁H₃₁NO₃), 345.2304; encontrado, 345.2320.

Ácido (R, E)-5,7-dimetiloct-3-enoico 14.



En un matraz redondo de 25 mL equipado con barra magnética. Se preparó un solución del compuesto **10a-E** (115.8 mg, 0.34 mmol) en 10 mL de una mezcla de THF/H₂O 4/1 la reacción se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se adicionó LiOH (56.6 mg, 1.35 mmol) seguido de H₂O₂ (91.7 mg, 2.69 mmol). La reacción se agitó por 30 min a 0 °C y se continuó la agitación por 12 horas a temperatura ambiente. El THF se evaporó en el rotavapor y se adicionó H₂O, se realizaron extracciones con DCM, esta fase se evaporó y se recuperó la oxazolidinona **5** en un 80 % rendimiento. A la fase acuosa se le ajustó el pH entre 1 y 2 y se realizaron extracciones con acetato de etilo, el cual se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el ácido carboxílico **14** en un 78 % rendimiento como un líquido incoloro, [α]_D²⁰ = - 3.8° (c 1.0, CHCl₃), RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 5.46 (2H, m, 2CH=), 3.07 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 2.22 (1H, m, CH), 1.58 (1H, m, CH), 1.16 (1H, m, CH_aH_b), 1.10 (1H, m, CH_bH_a), 0.95 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 0.85 (6H, d, *J* = 6.5 Hz, 2CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 178.1 (C=O), 141.4 (CH=), 118.8 (CH=), 46.2 (CH₂), 37.7 (CH), 34.4 (CH₂), 25.4 (CH), 23.0 (CH₃), 22.4 (CH₃), 20.7 (CH₃). FAB+-HRMS: calculado para (C₁₀H₁₇O₂), 169.1229; encontrado, 169.1229.

(S, Z)-5-fenilhex-3-enoic acid 15.



En un matraz redondo de 25 mL equipado con barra magnética. Se preparó una solución del compuesto **13a-Z** (41.7 mg, 0.11 mmol) en 10 mL de una mezcla de THF/H₂O 4/1 la reacción se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se adicionó LiOH (19.25 mg, 0.46 mmol) seguido de H₂O₂ (31.2 mg, 0.91 mmol). La reacción se agitó por 30 min a 0 °C y se continuó la agitación por 12 horas a temperatura ambiente. El THF se evaporó en el rotavapor y se adicionó H₂O, se realizaron extracciones con DCM, esta fase se evaporó y se recuperó la oxazolidinona **5** en un 80 % rendimiento. A la fase acuosa se le ajustó el pH entre 1 y 2 y se realizaron extracciones con acetato de etilo, el cual se secó con Na₂SO₄, se filtró y

se evaporó para obtener el ácido carboxílico **15** en un 80 % rendimiento, como un líquido incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ (c 1.42, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7.34-7.28 (2H, m, Ph), 7.23-7.17 (3H, m, Ph), 5.76(1H, dd, $J = 10.5, 10.0$ Hz, HC=), 5.58 (1H, dt, $J = 10.5, 7.0$ Hz, HC=), 3.71 (1H, m, CH), 3.25 (1H, ddd, $J = 17.0, 7.5, 1.5$ Hz, CH_aH_b), 3.14 (1H, ddd, $J = 17.0, 6.5, 1.5$ Hz, CH_bH_a), 1.35 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 177.2 (C=O), 145.4 (Ph), 138.6 (CH=), 128.5, 128.4, 126.8 (Ph), 119.1 (CH=), 42.2 (CH), 37.6 (CH_2), 22.0 (CH_3). IR $_{\text{max}}$: 3019.0, 2928.0, 1692.5, 1432.1, 1393.9, 1280, 970.3, 756.3 cm^{-1} ; EI-HRMS calculado para ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$), 190.0994; encontrado, 190.0988.

7- BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sabala, R.; Assad, S.; Mendoza, A.; Jimenez, J.; Sansinenea E, Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* 2019, 60,1741-1744.
- [2] Assad, S.; Sabala, R.; Jimenez, J.; Sansinenea E, Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* 2019, 60,1646-1648.
- [3] a) Peter K.; Vollhardt C. (1994). *Química Orgánica*. Barcelona: Ediciones Omega S.A.; b) Sato, I.; Susuki, H.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1241-1245.
- [4] Csáký, A.C.; de la Herran, G.; Murcia, M.C. *Chem Soc. Rev.* 2010, 39, 4080-4102.
- [5] Silva, E. M. P.; Silva, A. M. S. *Synthesis*, **2012**, 44, 3109-3128.
- [6] Oppolzer, W.; Poli, G.; Kingman, A. J.; Starmann, C.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2201-2214.
- [7] Okanda, S.; Ayayama, K.; Murayama, R., Ishizuka, T.; Hara, K.; Hirone, N.; Hata, T.; Urabe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6860-6864.
- [8] Ocejo, M.; Carrillo, L.; Badia, D.; Vicario, J.L.; Fernández, N.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4404-4407.
- [9] Hartog, T.; Haryuyan, F. D.; Feringa, B.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 398-401.
- [10] Hartog, T.; Dijiken, D.J.; Minnard, A.T.; Feringa, B.L. *Tetrahedron Asymm.* **2010**, 21, 1574.
- [11] Bull. S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Polywka, M. E. C.; Shyam, P. R.; Sanganee, H. J. *Synlett.* **1998**, 519-521. Juan Carlos M. Tesis licenciatura en química, **2016** pp38-40.
- [12] Hethcox, J.C.; Shanahan, C. S.; Martin, S.F. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 6361-6368.
- [13] Normant, J. F., *Pure Appl. Chem.*, **1978**, 50, 709-715.
- [14] El-Batta, A.; Bergdahl, M.; Trincado, M.; Bauza-Rosa, Y.; Ellman, J. A. *Org. Synth.* **2007**, 84, 192-198.
- [15] Evans, A. D.; Rieger, D., L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047-1049.
- [16] Rossi, R.; Salvadori, P. A.; Carpita, A.; Niccoli *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2039-2042.
- [17] S. R. Harutyunyan, F. López, W.R. Browne, A. Correa, D. Peña, R. Badorrey, A. Meetsma, A. Minnaard, B.L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9103-9118.

- [18] a) S.H. Bertz, S. Cope, M. Murphy, C.A. Ogle, B.J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7208-7209; b) H. Hu, J.P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7210-7211.
- [19] S. Mori, M. Uerdingen, N. Krause, K. Morokuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4715-4719.