



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
PUEBLA**

---

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**ALQUILACIÓN VINÍLOGA ASIMÉTRICA EN  
UNA  $\alpha$ ,  $\gamma$ -DIINSATUTADA OXAZOLIDINONA**

**Tesis presentada para obtener el título de:  
LICENCIADO EN QUÍMICA**

**PRESENTA: JUAN CARLOS MARTÍNEZ CRUZ**

**ASESOR DE TESIS: Dr. JOSÉ AURELIO ORTIZ MÁRQUEZ**

**Marzo 2016**

## ÍNDICE

1. Introducción .....	2
2. Antecedentes .....	3
2.1. Reacciones vinílogas.....	3
2.2. Reacción aldólica viníloga enantioselectiva.....	6
2.3. Reacción aldólica viníloga diastereoselectiva.....	7
2.4. Reacción aldólica viníloga organocatalítica.....	11
2.5. Alquilación viníloga estereoselectiva.....	15
3. Objetivos.....	17
4. Discusión de Resultados.....	18
4.1. Síntesis del inductor quiral de tipo oxazolidinona ( <i>R</i> )-5,5-dimetil-4-feniloxazolidinona.....	18
4.2. Síntesis de la dienoil-oxazolidinona.....	25
4.3. Alquilación diastereoselectiva viníloga del <i>N</i> -dienoil-oxazolidinona.....	30
4.4. Mecanismo de reacción de alquilación.....	35
4.5. Remoción del auxiliar quiral oxazolidinona.....	36
5. Conclusiones.....	37
6. Parte experimental.....	38
7. Bibliografía.....	42

## 1- INTRODUCCIÓN

La formación del enlace C-C es fundamental para la construcción de fragmentos moleculares útiles en la síntesis de moléculas orgánicas más complejas. La reacción de alquilación es una de las metodologías que se han aplicado para tal fin. En esta reacción se involucran un átomo de carbono que actúa como nucleófilo y un átomo de carbono que actúa como electrófilo. Los iones enolatos y enaminas son dos tipos de carbonos nucleófilos de los más útiles empleados en esta reacción. Los halogenuros, triflatos, tosilatos y mesilatos de alquilo son ejemplo de excelentes electrófilos.

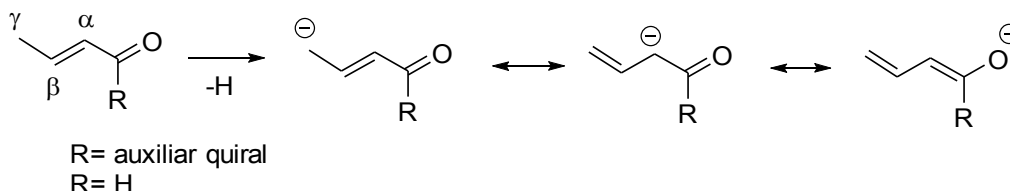
La alquilación viníloga, es una reacción importante en la que se observa el desplazamiento de electrones a través de enlaces insaturados, alquilándose la posición cinéticamente más favorecida o estéricamente menos impedida. En este trabajo se presenta la formación de un enolato a través de la extracción de un átomo de hidrógeno localizado en la posición *épsilon* ( $\epsilon$ ) el cual tiene un cierto carácter ácido debido a la posible deslocalización de dos dobles enlaces y un grupo carbonilo. Este enolato fue alquilado con un electrófilo en la posición *alfa* ( $\alpha$ ), formando en la molécula dos nuevos enlaces insaturados en las posiciones *beta* ( $\beta$ ) y *delta* ( $\delta$ ).

La introducción de un auxiliar quiral de tipo oxazolidinona en esta reacción permitió realizar la alquilación en forma diastereoselectiva por lo que el ataque del enolato al electrófilo fue estereocontrolado formando un nuevo centro estereogénico. Esta metodología permitirá la obtención de fragmentos moleculares quirales enantioméricamente puros después de la remoción del auxiliar quiral de tipo oxazolidinona.

## 2- Antecedentes

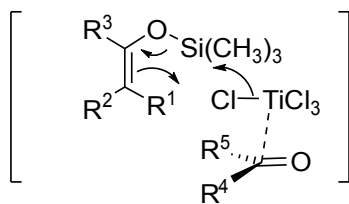
### 2.1 Reacciones vinílogas

Una reacción viníloga,<sup>1</sup> es aquella en la cual un enlace no saturado (doble, triple o fragmento aromático) extiende por conjugación una interacción entre dos sitios en una molécula o entre dos especies reactantes. Los derivados carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados son moléculas idóneas para llevar a cabo este tipo de reacción formando un anión metálico, cuando son expuestos a una base fuerte. Por lo tanto cuando éste reacciona con un electrófilo puede generar el  $\alpha$ -producto o el  $\gamma$ -producto (Esquema 1). Un aspecto de reactividad que hay que considerar en la química de enolatos metálicos es la regioselectividad, en donde la reacción en la remota posición ( $\gamma$ ) es desfavorecida. Sin embargo, la reacción en la posición ( $\alpha$ ) al carbonilo está cinéticamente favorecida, debido a la alta densidad electrónica.<sup>2</sup> Una desventaja que presentan los enolatos metálicos es la formación de di y poli-condensación, cuando reaccionan con electrófilos.



**Esquema 1:** Sitios de ataque de un sistema vinílogo.

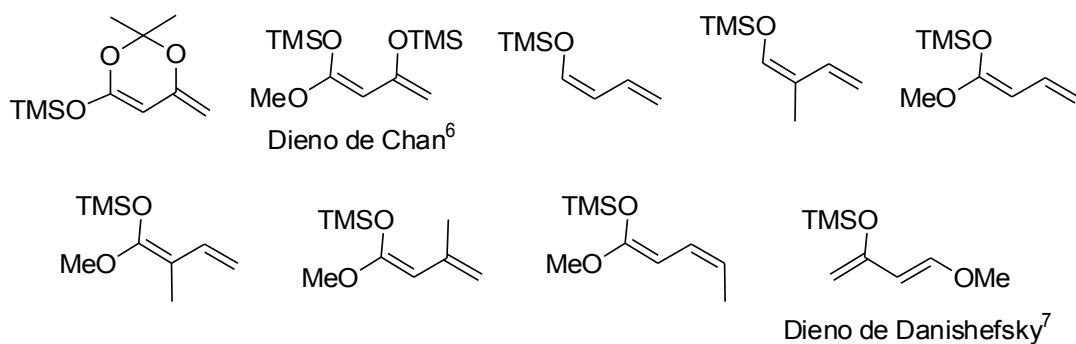
Mukaiyama<sup>3</sup> describió la formación de los silil enol éteres a partir de la reacción de cetonas con bases fuertes en presencia del cloruro de trimetilsilano. De esta forma, Mukaiyama logró aislar el intermediario enol, con la ventaja de que estos silil enol éteres pueden ser purificados por cromatografía, además de evitar la di- y policondensación. También describió que el silil enol éter, en presencia de tetracloruro de titanio, se activa para actuar como un buen nucleófilo (figura 1).



**Figura 1:** Activación de un silil enol éter.

Este principio, también ha sido aplicado a los sistemas vinílogos generando una gran variedad de dienos,<sup>4</sup> (Figura 2) los cuales pueden ser activados como nucleófilos en la presencia de ácidos de Lewis, permitiendo una alta  $\gamma$ -selectividad, por el uso de diferenciación estérica de los centros reactivos a través del uso de modificadores voluminosos que discriminan los sitios reactivos del enolato.

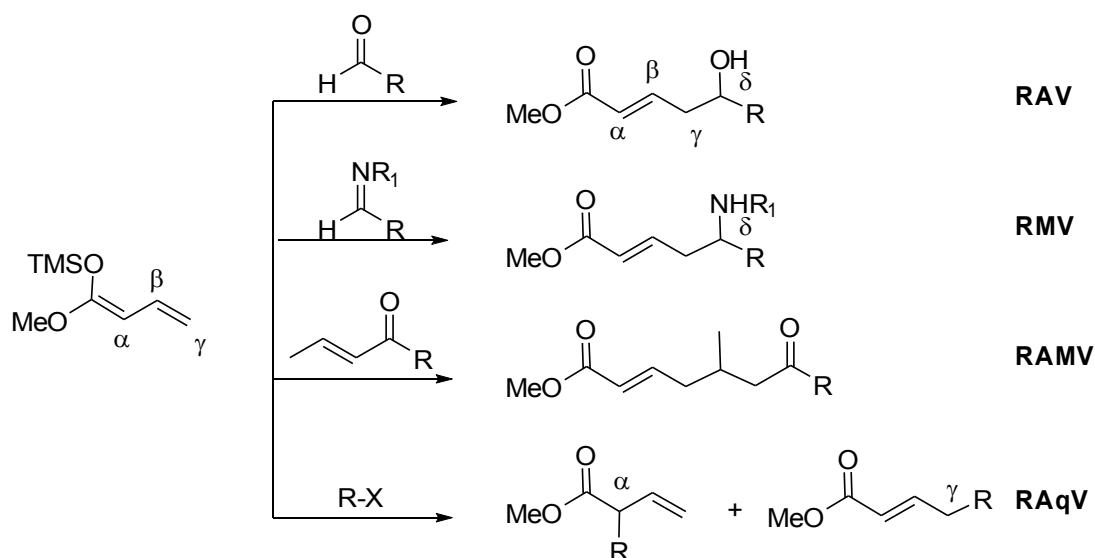
Debido a esta similitud en ocasiones las reacciones vinílogas son conocidas como reacciones tipo Mukaiyama. La diversidad estructural ha permitido su aplicación a la síntesis de productos naturales<sup>5</sup>.



**Figura 2:** Dienos con diferente estructura.

Estos dienos se han utilizado en reacciones de formación de enlaces C-C y presentan varias ventajas, ya que pueden reaccionar en una variedad de adiciones vinílogas a compuestos carbonílicos, por ejemplo: reacción aldólica viníloga (RAV), reacción Mannich viníloga (RMV), reacción de adición Michael viníloga (RAMV)<sup>8</sup> y reacción de alquilación viníloga (RAqV), las cuales pueden llevarse a cabo dependiendo del tipo de electrófilo empleado (acetales, aldehídos,

*orto*-ésteres, iminas, iones iminio y nitronas, carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados y halogenuros de alquilo), esquema 2.



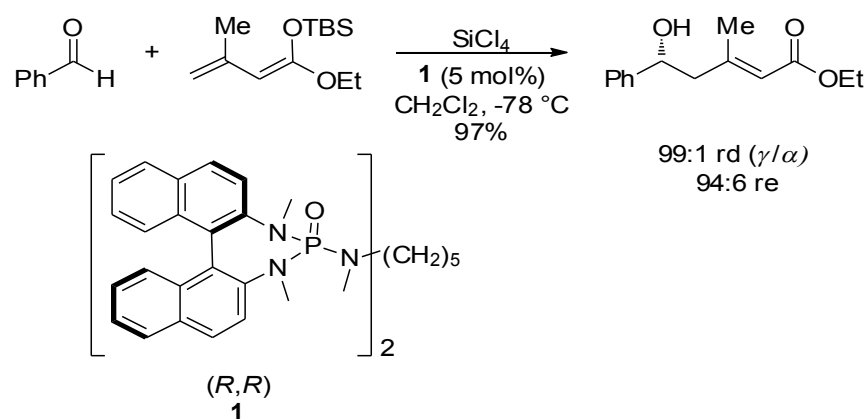
**Esquema 2:** Diferentes adiciones vinílogas a compuestos carbonílicos.

La reacción aldólica viníloga, ha sido ampliamente estudiada comparada con otros tipos de reacciones vinílogas que han recibido poca atención. La reacción aldólica viníloga, genera derivados carbonílicos  $\delta$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturados, con uno o dos centros estereogénicos dependiendo de la naturaleza del dieno. En años recientes los disilil dienoles de ésteres aceto-acetato han recibido notable atención, debido a que han sido utilizados en la síntesis de  $\delta$ -hidroxi- $\beta$ -ceto ésteres,<sup>9</sup> intermediarios claves en la preparación de diversos e importantes compuestos bioactivos.<sup>5</sup>

## 2.2- Reacción aldólica viníloga enantioselectiva.

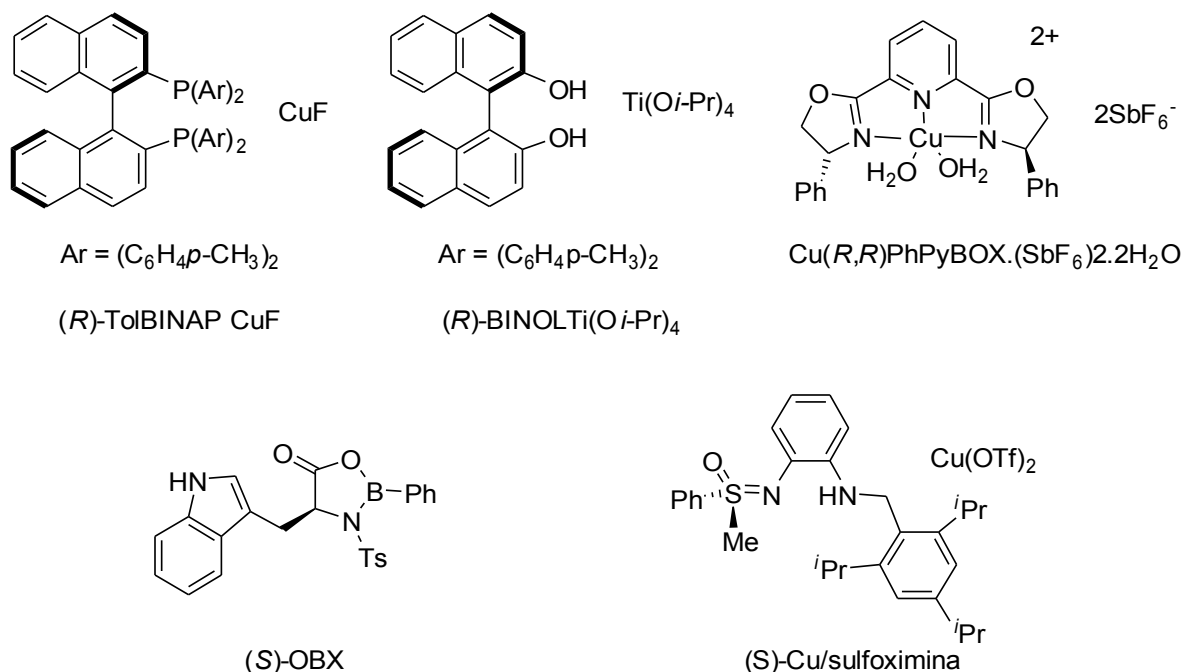
El uso de ácidos de Lewis combinado con cantidades catalíticas de ligantes quirales ha generado un método eficaz para activar los éteres de silil dienol como nucleófilos en la reacción aldólica viníloga. Varios investigadores como Carreira,<sup>9</sup> Campagne<sup>10</sup> y Scettri<sup>11</sup> han descrito el uso de complejos de Ti(IV) y Cu(II) para la adición ( $\gamma$ ) altamente enantioselectiva y regioselectiva de éteres dienol a una amplia variedad de aldehídos. Además, Evans<sup>12</sup> ha utilizado el catalizador bisoxazolina Cu(II) en la adición de éteres dienol a  $\alpha$ -alcoxialdehídos.

Interesantemente, Denmark<sup>13</sup> ha descrito la reacción aldólica viníloga de manera satisfactoria empleando una combinación apropiada de reactivos enolato (1.2 equiv), SiCl<sub>4</sub> (1.1 equiv) y la bis-fosforoamida quiral **1** (0.01 equiv), obteniendo después de 3 horas el éster  $\delta$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturado con excelente rendimiento y alta enantioselectividad (Esquema 3).



**Esquema 3:** Reacción aldólica viníloga de un enolato con benzaldehído.

Además del ejemplo anterior se han desarrollado diversos complejos quirales metálicos,<sup>14</sup> los cuales se han utilizado para llevar a cabo la reacción aldólica viníloga enantioselectiva catalítica (Figura 3).



**Figura 3:** Complejos quirales metálicos representativos usados en la reacción aldólica viníloga enantioselectiva catalítica.

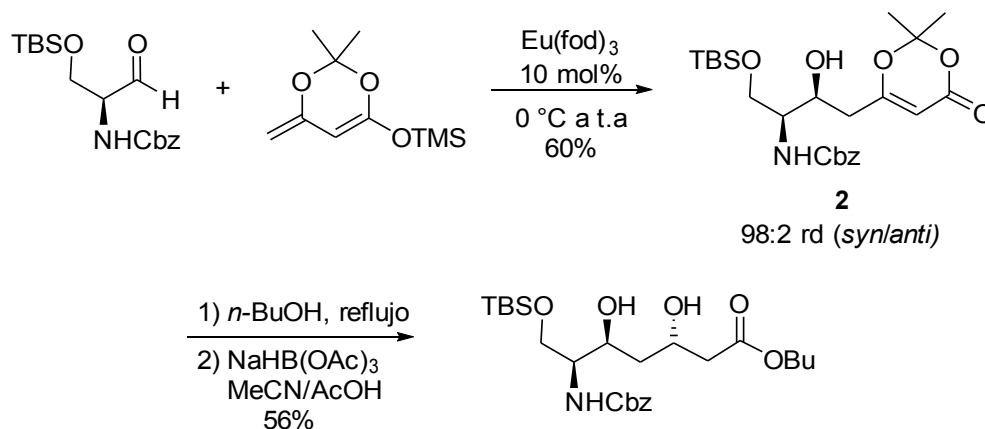
### 2.3- Reacción aldólica viníloga diastereoselectiva.

La reacción diastereoselectiva, se puede generalizar de dos maneras diferentes. La primera, haciendo uso de aldehídos quirales, conteniendo un centro estereogénico en la posición ( $\alpha$ ) al cual es adicionado un silil dienol éter en la presencia de un ácido de Lewis. En la segunda forma, haciendo uso de un silil dienol éter quiral, que consiste en la tradicional unión de un derivado carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado con un auxiliar quiral (oxazolidinona de Evans) seguido de una adición a un aldehído en presencia de un ácido de Lewis

La síntesis del *N*-(*Z*)-ácido galantínico, el cual es un constituyente clave del potente péptido antibiótico galantin I, es un ejemplo de la reacción aldólica viníloga diastereoselectiva, en la que se hace uso de un aldehído quiral derivado de la serina. Moreau y Campagne,<sup>15</sup> realizaron la reacción de la dioxinona, con el aldehído quiral en presencia de Eu(Fod)<sub>3</sub> obteniendo el aminoalcohol **2** con un rendimiento del 60% y una relación diastereomérica de 98:2. Posteriormente el acetónido fue hidrolizado y expuesto a una reducción de cetona bajo las condiciones de Evans al emplear triacetoxiborohidruro de sodio en acetonitrilo

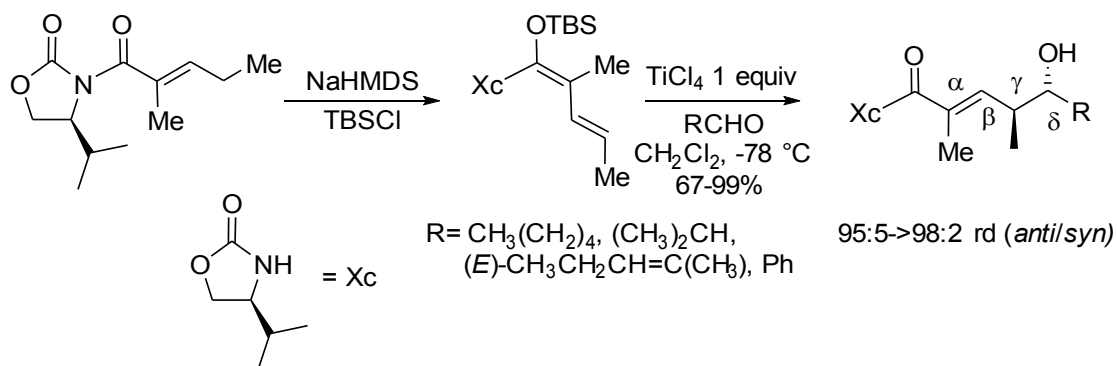


MeCN/AcOH, obteniendo el éster butil galantínico con un rendimiento del 56% (Esquema 4).



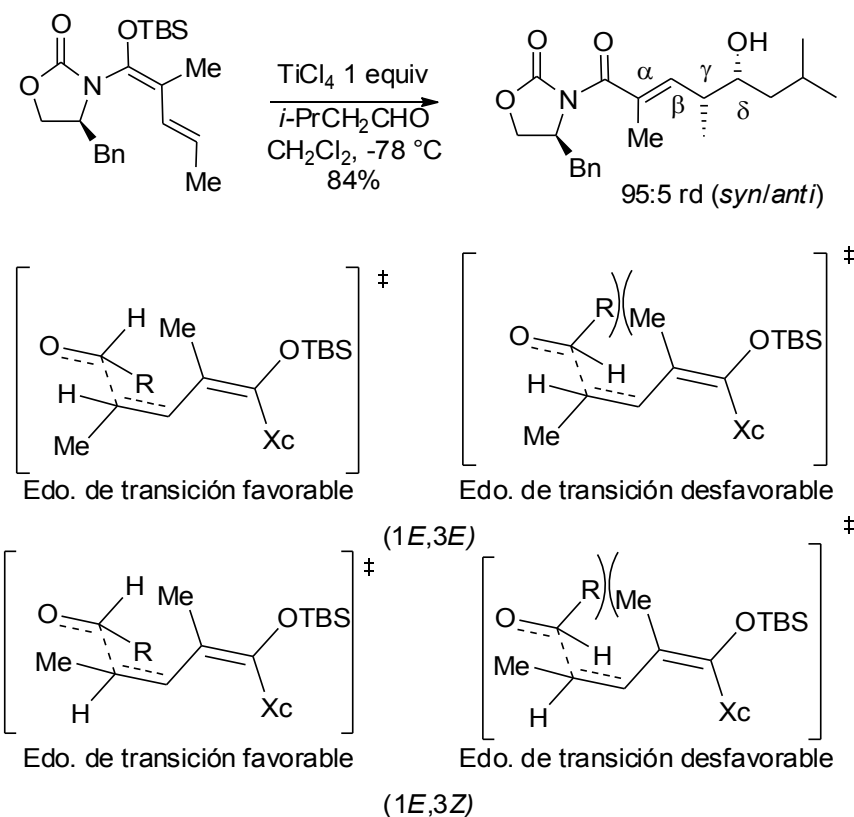
**Esquema 4:** Reacción aldólica viníloga diastereoselectiva.

La reacción aldólica viníloga diastereoselectiva usando auxiliares quirales de tipo oxazolidinona ha sido ampliamente estudiada por Kobayashi y otros investigadores. Los productos obtenidos de estas reacciones han sido aplicados a la síntesis de compuestos bioactivos.<sup>16</sup> El método consiste en realizar la unión de un derivado carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado a una oxazolidinona quiral, posteriormente la formación del silil dienol éter, el cual es formado por el uso de una base fuerte en la presencia de un trialquilsilano. Este éter se adicionó a un aldehído quelatado con un ácido de Lewis ( $\text{TiCl}_4$ ) para producir el compuesto  $\delta$ -hidroxi- $\alpha,\beta$ -insaturado con uno o dos centros estereogénicos, con una configuración relativa *anti* y con una relación diastereoisomérica 95:5<sup>17</sup> (Esquema 5).



**Esquema 5:** Reacción aldólica viníloga Mukaiyama.

Recientemente, Kalesse<sup>18</sup> describió que el cambio en la configuración de los dienos de (1*E*, 3*E*) a (1*E*, 3*Z*) produce la formación estereoselectiva del aducto con configuración relativa *syn*. En los estados de transición propuestos por Kobayashi se puede observar este cambio en la estereoselectividad (Esquema 6).



**Esquema 6:** Estados de transición para la reacción aldólica *syn*-selectiva.

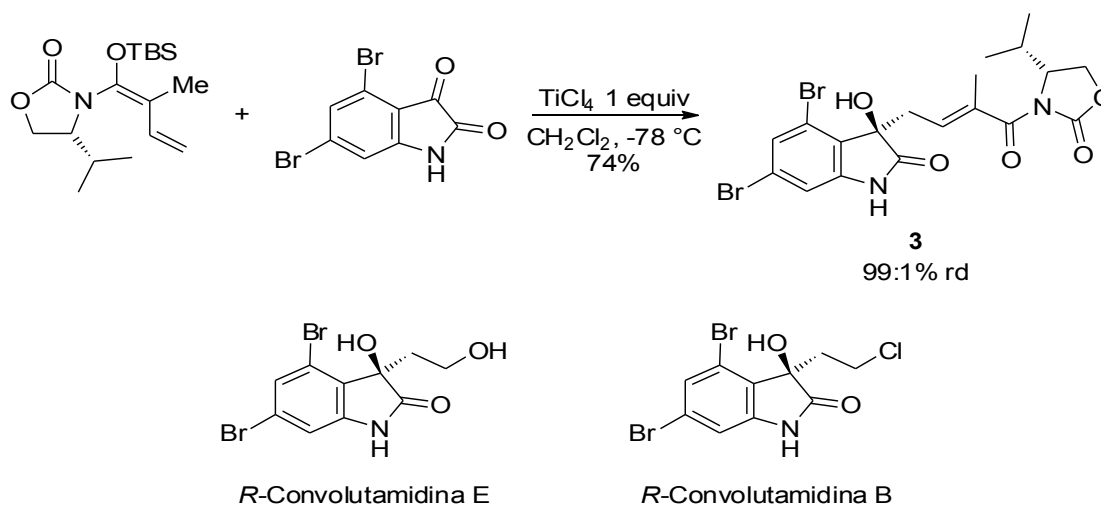
Kobayashi,<sup>19</sup> describió la formación selectiva de los productos *syn*, usando aldehídos  $\alpha$ -sustituídos con heteroátomos, los cuales indujeron un cambio en la selectividad facial. Chen,<sup>20</sup> también describió que es posible dirigir la estereoselectividad hacia productos *syn* con el uso de aldehídos que contengan grupos o átomos capaces de quelatarse con el ácido de Lewis. Hosokawa<sup>21,22</sup> ha descrito dos métodos para la obtención de los productos *syn* en la reacción de Kobayashi. En el primer método<sup>21</sup> realizó la reacción con un exceso de  $\text{TiCl}_4$  (4 equiv.), lo que condujo a la formación del producto aldólico *syn* con la

estereoquímica diferente a la descrita por Kalesse. En el segundo método<sup>22</sup> Hokosawa, cambió los aldehídos por acetales, lo que condujo a productos *syn*, teniendo el grupo hidroxilo protegido y con la estereoquímica descrita por Kalesse.

Kobayashi,<sup>23</sup> también describió que la adición ( $\text{H}_2\text{O}$  10%mol) producía un aumento considerable en la velocidad de reacción, por lo tanto una reducción considerable en el tiempo de reacción (7h a 1.5h), sin afectar la diastereoselectividad ni el rendimiento químico de la reacción. Aunque el papel que desempeña el agua en la reacción aún no es claro, Kobayashi describió dos posibles formas de acción del agua.

- El agua se podría coordinar con el  $\text{TiCl}_4$  y resultar en una disociación parcial de agregados de titanio.
- Ambos, el protón y el  $\text{TiCl}_4$  de un posible hidrato de  $\text{TiCl}_4$ , podrían coordinarse con el átomo de oxígeno del carbonilo, resultando en una doble activación.

Para la síntesis total enantioselectiva de convolutamidinas,<sup>24</sup> el paso clave fue la reacción aldólica viníloga entre el silil dienol éter y una isatina, en lugar del tradicional aldehído, produciendo el compuesto aldólico **3** con un rendimiento del 74% y alta diastereoselectividad y de configuración *R* para el producto mayoritario (Esquema 7).

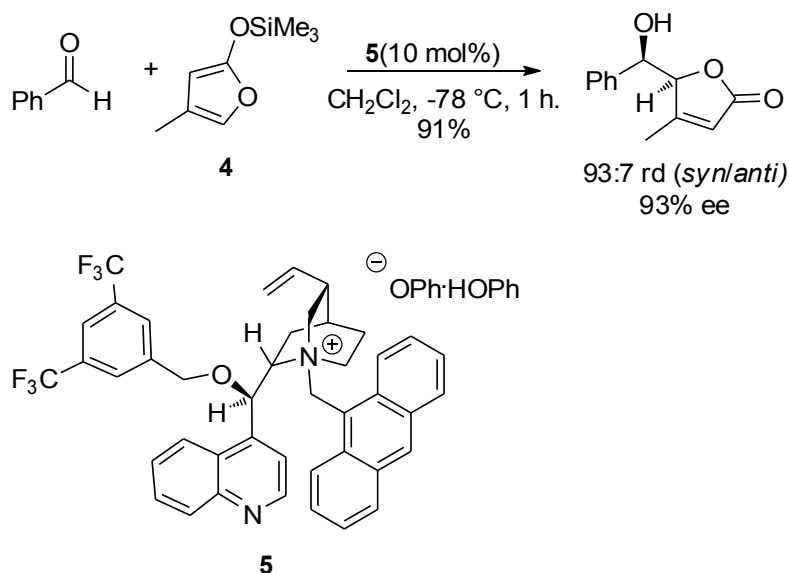


**Esquema 7:** Formación de un centro estereogénico cuaternario altamente diastereoselectivo.

## 2.4- Reacción aldólica viníloga organocatalítica.

Cuando se compara la catálisis asimétrica metálica con la organocatálisis en la reacción aldólica viníloga, se observa una falta de atención marginal. Sin embargo, en años recientes, esta metodología se está desarrollando como una alternativa útil a la biocatálisis y catálisis metálica.

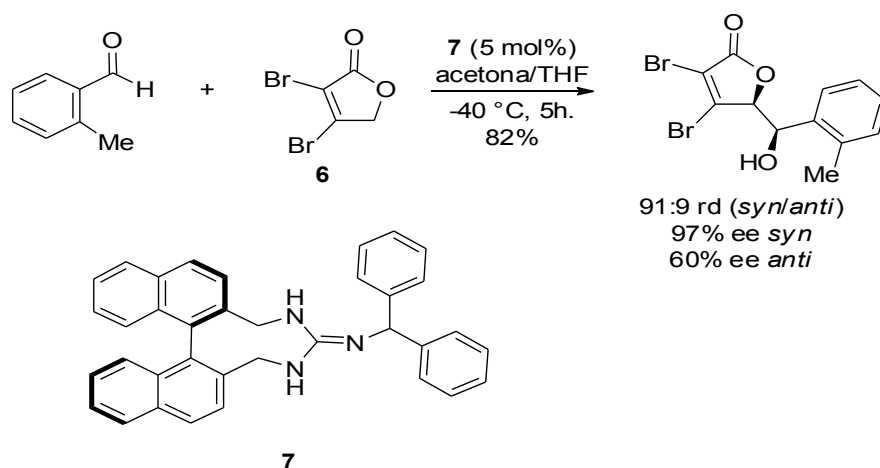
Mukaiyama,<sup>25</sup> describió una reacción tipo aldólica viníloga entre el 4-metil-2-(trimetilsiloxi)furano **4** y benzaldehído catalizada por el fenóxido de amonio cuaternario **5**, derivado de la cinconidina y usado como una base de Lewis catalítica, para producir los correspondientes butenóidos sustituidos con altos rendimientos y con buenas a excelentes diastereo- y enantioselectividades. (Esquema 8).



**Esquema 8:** Reacción aldólica viníloga organocatalítica, Mukaiyama.

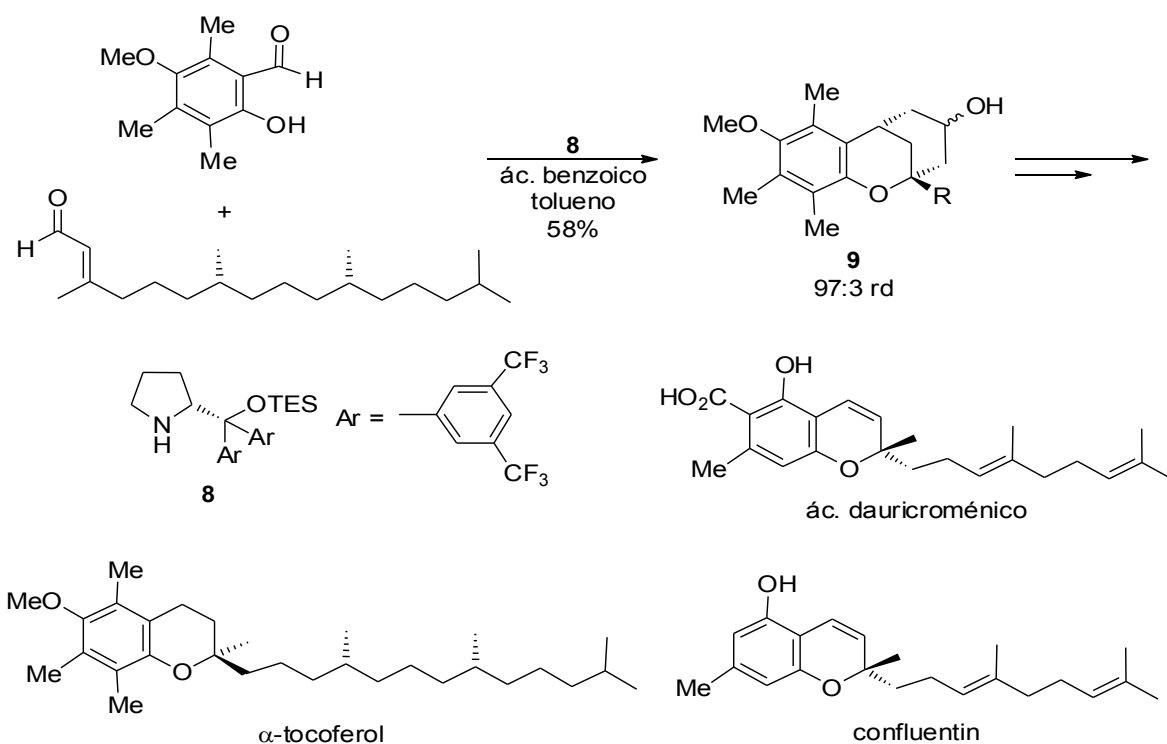
Terada,<sup>26</sup> describió la primera reacción aldólica viníloga organocatalítica entre la dihalofuran-2(5H)-ona **6** y 2-metil benzaldehído usando como organocatalizador quiral la guanidina **7** para producir butenóidos polifuncionales

con estereoquímica *syn* predominantemente (91:9), con un rendimiento del 82%. La función de la guanidina como organocatalizador (base de Lewis) es extraer el átomo de hidrógeno en C2 y formar *in situ* el respectivo anión, así como enlazarse por puente de hidrógeno con el aldehído, dejando libre la cara *si* del carbonilo (Esquema 9).



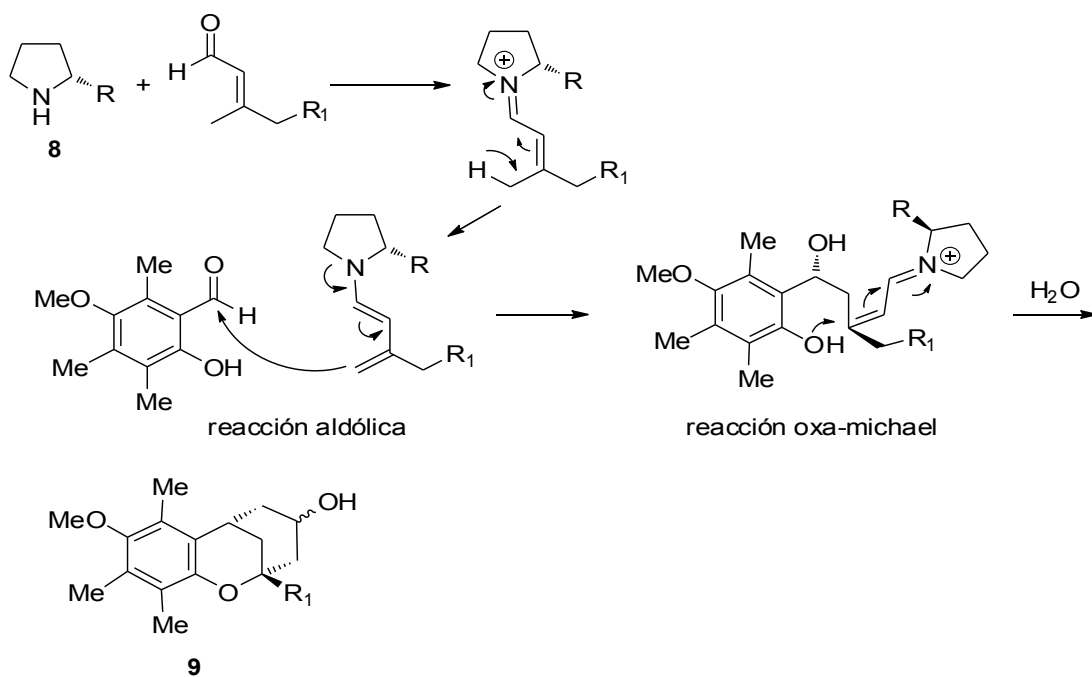
**Esquema 9:** Reacción organocatalítica formando el anión *in situ*.

Woggon,<sup>27</sup> describió una reacción dominó aldólica/oxa-Michael para la preparación del  $\alpha$ -tocoferol, ácido dauricroménico y confluentin. El paso clave para la obtención de estos compuestos, fue la reacción organocatalítica entre el *orto*-hidroxi benzaldehído y un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado, utilizando un derivado de aril prolina **8** como catalizador en la presencia de ácido benzoico en tolueno, para generar el eter **9** con un rendimiento del 58% y una relación diastereomérica del 97:3 (Esquema 10).



**Esquema 10:** Reacción dominó aldólica/ oxa-Michael organocatalítica.

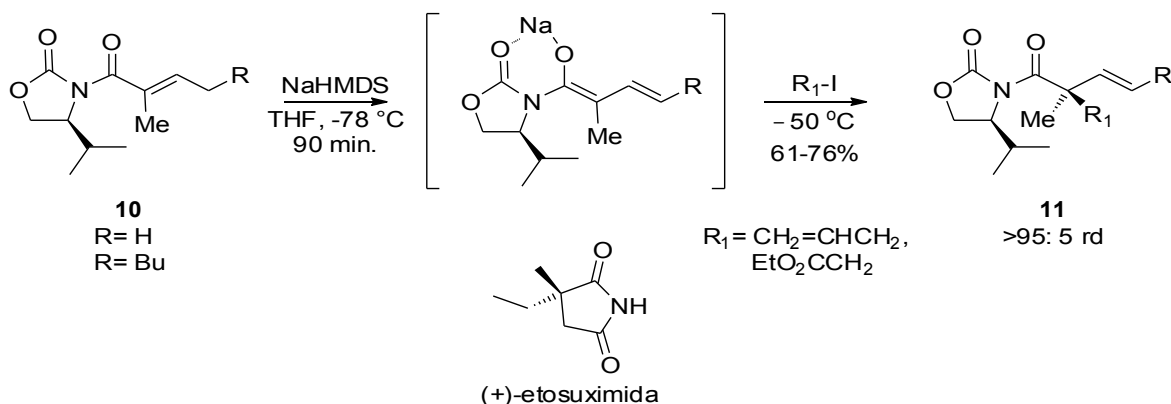
La reacción inicia formando la sal de imonio entre el organocatalizador **8** (derivado de prolina) y el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado, la cual da lugar a su respectiva enamina, atacando al *o*-hidroxibenzaldehído (vía reacción aldólica viníloga). Posteriormente, la molécula se cicla diastereoselectivamente vía una reacción oxa-Michael. La adición de agua promueve la remoción del catalizador **8**, formando el correspondiente aldehído, el cual *in situ* se cicla para generar el eter **9** (Esquema 11).



**Esquema 11:** Reacción dominó involucrando una reacción aldólica viníloga y reacción oxa-Michael.

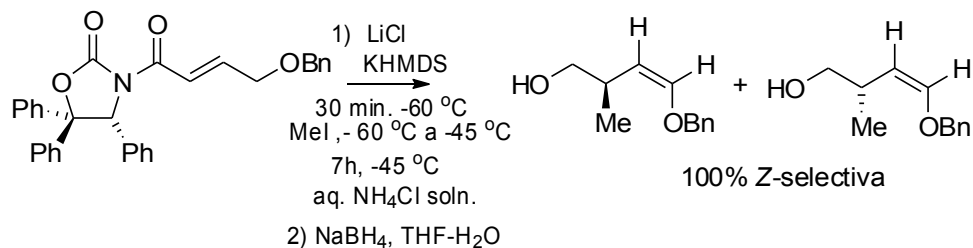
## 2.5- Alquilación viníloga estereoselectiva

Kobayashi,<sup>28</sup> describió una reacción de  $\alpha$ -alquilación altamente diastereoselectiva y regioselectiva llevada a cabo en la *N*-enoil oxazolidinona quiral **10** vía formación del enolato, el cual reaccionó regioselectivamente en la posición  $\alpha$ , produciendo los compuestos alquilados **11** conteniendo un centro estereogénico cuaternario y un doble enlace *trans* en las posiciones  $\beta,\gamma$ . Esta metodología se aplicó a la preparación de (+)-Etosuximida, compuesto usado en el tratamiento de crisis de ausencia (Esquema 12).



**Esquema 12:** Alquilación vía enolato.

Ortiz A.,<sup>29</sup> también describió una reacción de  $\alpha$ -alquilación diastereoselectiva y regioselectiva llevada a cabo en una *N*-(4-benziloxi-but-2-enoil) oxazolidinona quiral y halogenuros de alquilo. Esta reacción fue llevada a cabo vía formación del respectivo enolato, el cual reaccionó regioselectivamente con un halogenuro de alquilo en la posición  $\alpha$ , produciendo los compuestos (*Z*)- $\alpha$ -sustituidos- $\beta,\gamma$ -insaturados oxazolidinonas con una alta *Z*-selectividad, rendimientos químicos y relaciones diastereoméricas aceptables. Esta estereoselectividad fue atribuida al conocido *efecto-syn*. La remoción del auxiliar quiral produjo los respectivos alcoholes quirales ricos en electrones, como se observa en el esquema 13.

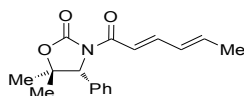


**Esquema 13:** Alquilación asimétrica diastereoselectiva donde el *efecto-syn* es responsable de la *Z*-selectividad.



### 3- Objetivos

1. Elaborar el inductor quiral tipo oxazolidinona, partir de un derivado del aminoácido (R)-fenilglicina.
2. El principal objetivo es estudiar la reacción de alquilación asimétrica viníloga, que se lleva a cabo en una *N*-dienoil oxazolidinona con un halogenuro de alquilo en la presencia de una base fuerte; la que podrá generar nuevos dienos quirales



3. Realizar un estudio sistemático de la reacción de alquilación asimétrica viníloga. Este estudio sistemático consistirá en encontrar las condiciones de alquilación asimétrica óptimas para obtener los productos alquilados con un centro estereogénico, determinando su diastereoselectividad y regioselectividad.
4. Determinar el rendimiento químico, relación diastereomérica y configuración absoluta del nuevo centro estereogénico generado. Así como realizar la remoción del auxiliar quiral, con la finalidad de generar moléculas enantioméricamente puras.

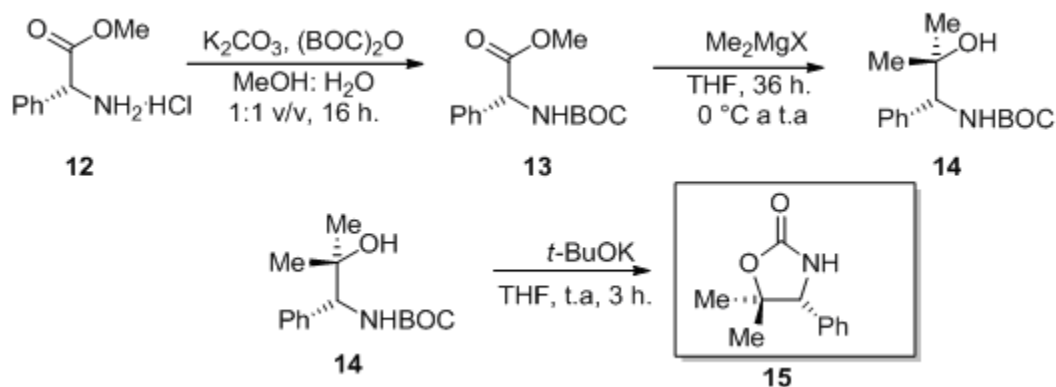
## 4- Discusión de Resultados

Con base a los objetivos anteriormente planteados se decidió explorar la reacción de alquilación asimétrica vinílica entre una *N*-dienoil oxazolidinona y un halogenuro de alquilo en la presencia de una base fuerte. Para lo cual se prepararon el inductor quiral oxazolidinona y el respectivo cloruro de sorbilo, a continuación se describen las rutas sintéticas para su preparación.

### 4.1- Síntesis del inductor quiral de tipo oxazolidinona.

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

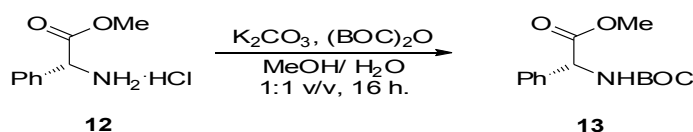
Se preparó el auxiliar quiral de tipo oxazolidinona **15**, utilizando el método descrito por Davies,<sup>30</sup> El compuesto **15** fue preparado a partir del clorhidrato del éster metílico **12**, seguido de la protección del grupo amino para así obtener el éster metílico *N*-protegido **13**. Posteriormente, se adicionó un reactivo de Grignard para obtener el aminoalcohol *N*-protegido **14**, el cual fue ciclado para generar la oxazolidinona quiral **15** con un buen rendimiento químico, Esquema 14.



**Esquema 14:** Síntesis de la oxazolidinona quiral

La primera etapa de la síntesis de la oxazolidinona quiral **15** fue la protección del grupo amino<sup>31</sup> del clorhidrato del éster metílico de *R*-(-)-2-fenilglicina **12** con la finalidad de evitar la racemización del centro estereogénico.

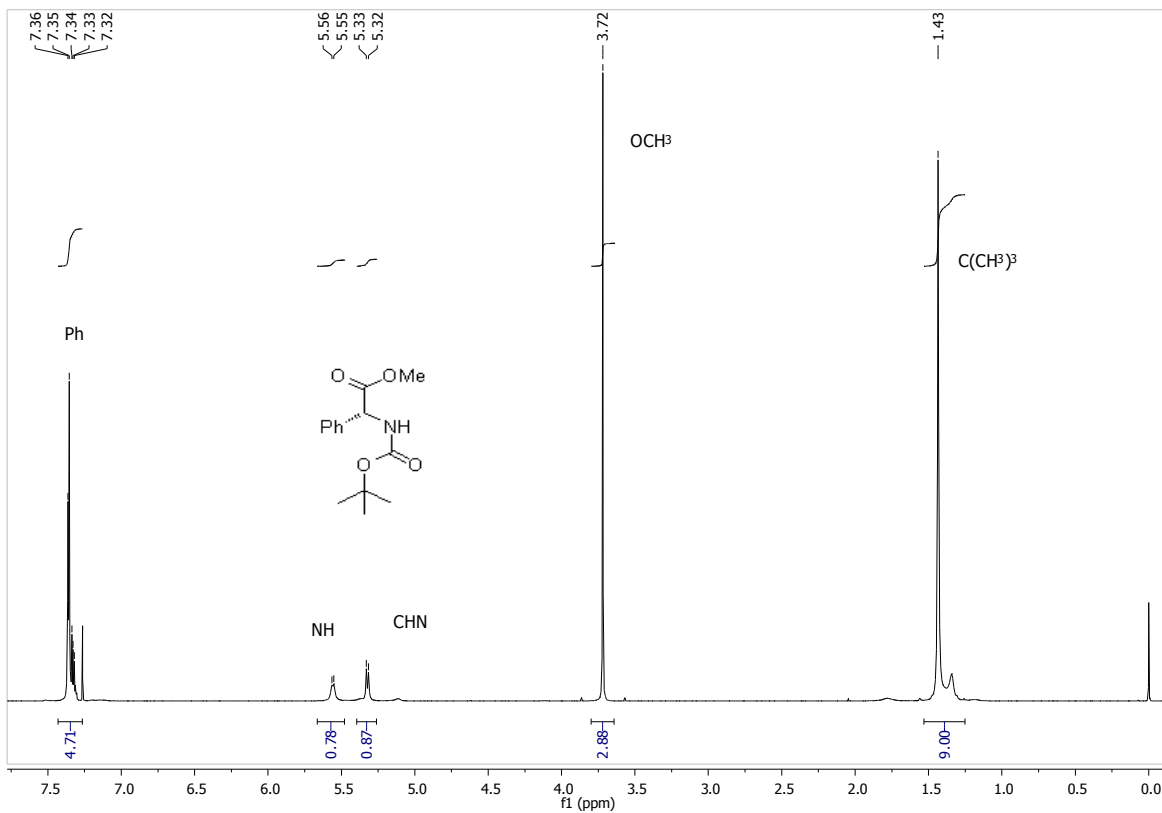
La protección se llevó a cabo al adicionar Di-*tert*-butildicarbonato a una disolución del clorhidrato del éster metílico **12** en MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 v/v y carbonato de potasio, obteniendo el éster metílico *N*-protegido **13** con un rendimiento del 85%, (Esquema 15).



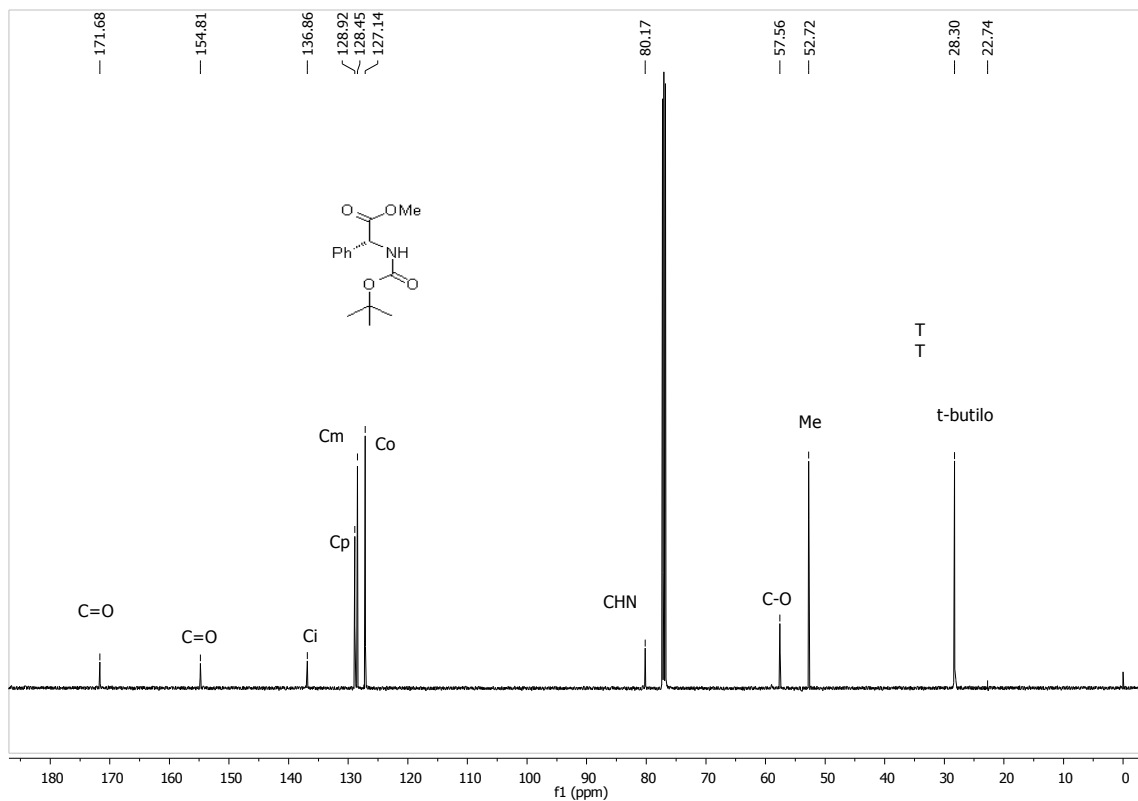
**Esquema 15:** Preparación del éster metílico *N*-protegido

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **13** se observan las señales características para el éster metílico así como también una señal simple en 1.43 ppm que integra para nueve átomos de hidrógeno, en 5.32 ppm una señal doble (*J* = 7.5 Hz) que integra para un hidrógeno y que corresponde a CHN y en 5.55 ppm una señal doble (7.5 Hz) que corresponde al hidrógeno del grupo NH, ver figura 4.

En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C se observan las señales para los átomos de carbono del éster metílico y en 154.8 ppm una señal para el grupo carbonilo del carbamato, en 57.5 ppm una señal para el carbono cuaternario y en 28.3 ppm una señal para los grupos metilo del grupo *tert*-butilo, ver figura 5.

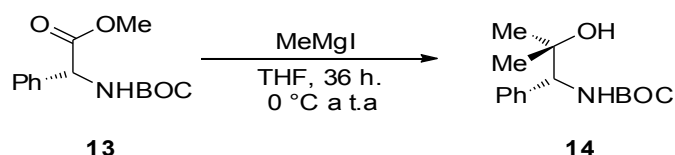


**Figura 4** RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz en CDCl<sub>3</sub> de **13**



**Figura 5** Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 125 MHz en CDCl<sub>3</sub> de **13**

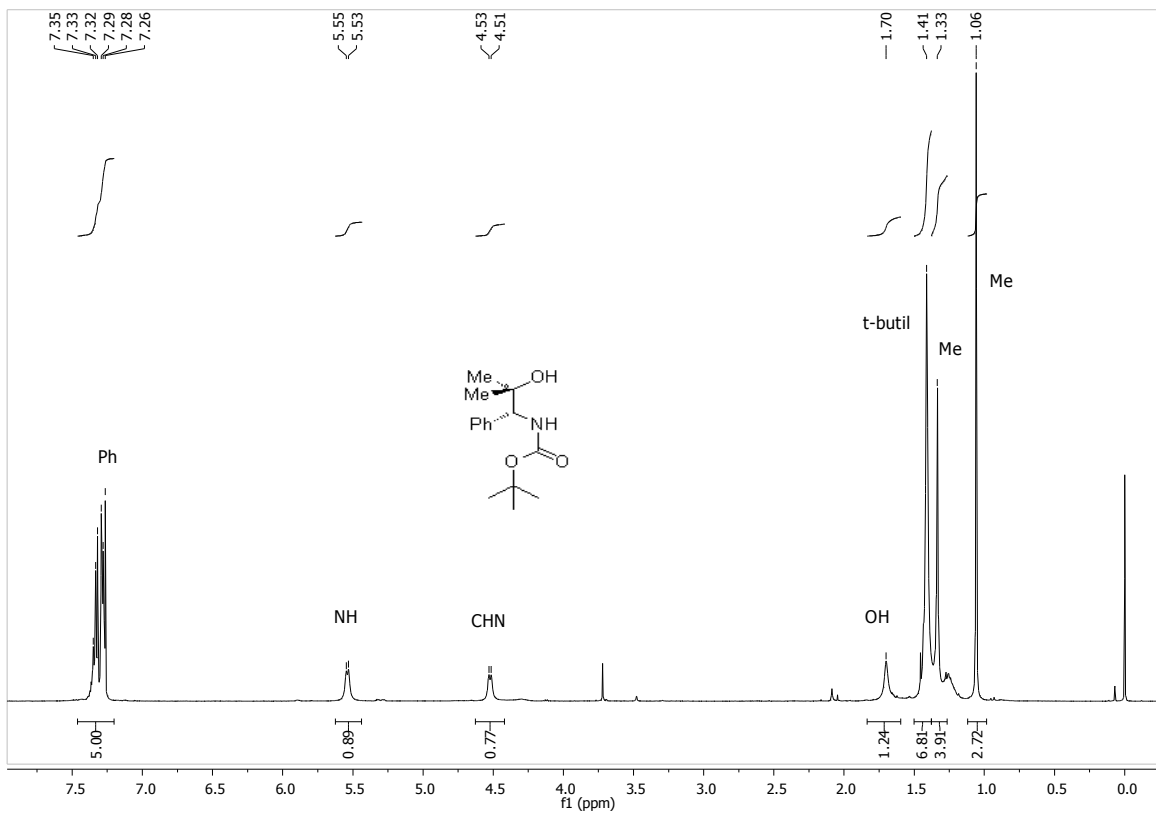
En la segunda etapa se realizó la adición del reactivo del Grignard al éster metílico *N*-protegido **13**. Primero se preparó el ioduro de metilmagnesio, el cual posteriormente se adicionó en frío a una disolución del éster metílico *N*-protegido **13** en THF, obteniendo el aminoalcohol **14** con un rendimiento químico del 85% (Esquema 16).



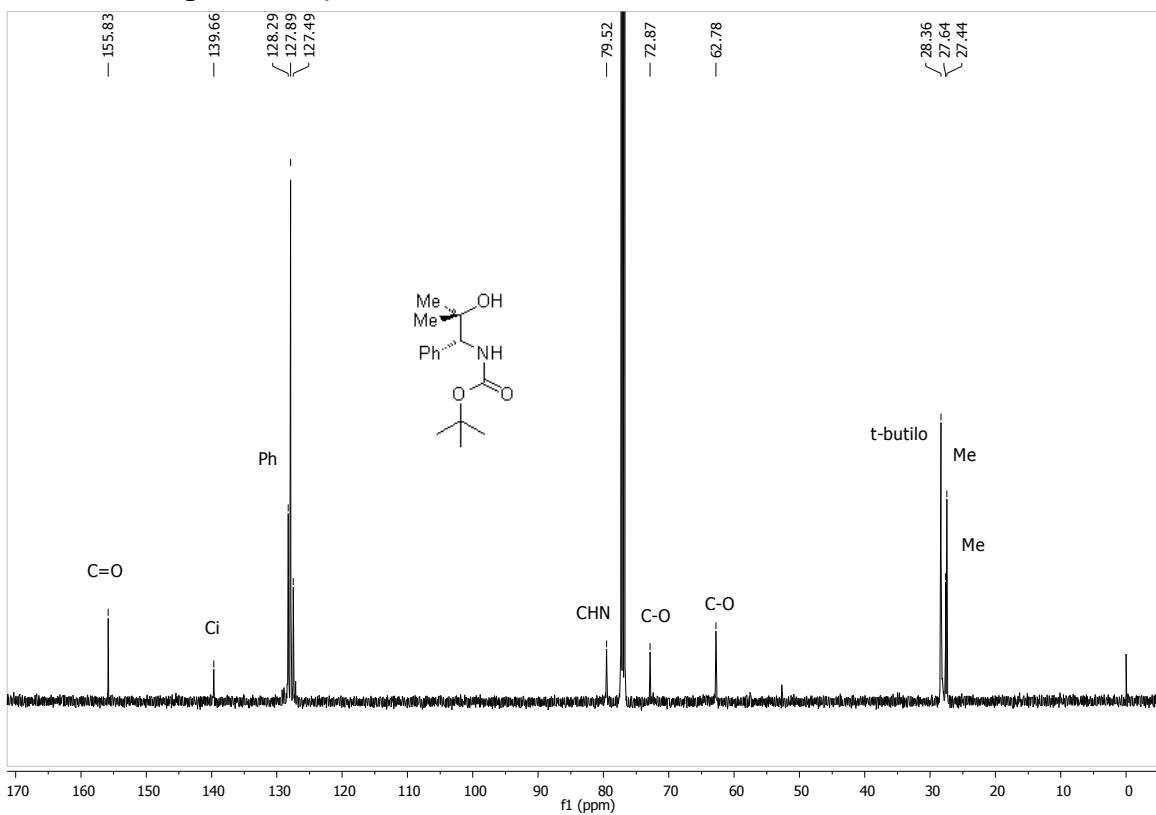
**Esquema 16:** Preparación del aminoalcohol *N*-protegido **14**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **14** se observan dos señales simples en 1.33 y 1.06 ppm para los grupos metilos, los cuales fueron introducidos con el reactivo de Grignard, en 1.70 ppm se observa una señal simple ancha que corresponde al hidrógeno el grupo hidroxilo y en 4.52 y 5.54 ppm dos señales dobles con  $J = 8.5$  Hz y corresponden al CHN y NH respectivamente como se muestra en la figura 6.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el aminoalcohol **14** se observa una señal en 77.8 ppm que corresponde al nuevo carbono cuaternario formado en la reacción C-O. 27.6 y 27.4 se observan señales para los grupos metilo que fueron introducidos con el ioduro de metilmagnesio, ver figura 7.

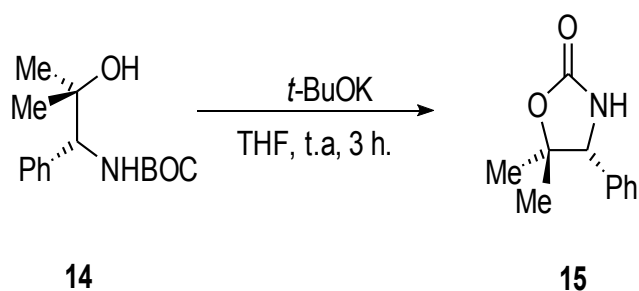


**Figura 6** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de **14**



**Figura 7** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 125 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de **14**

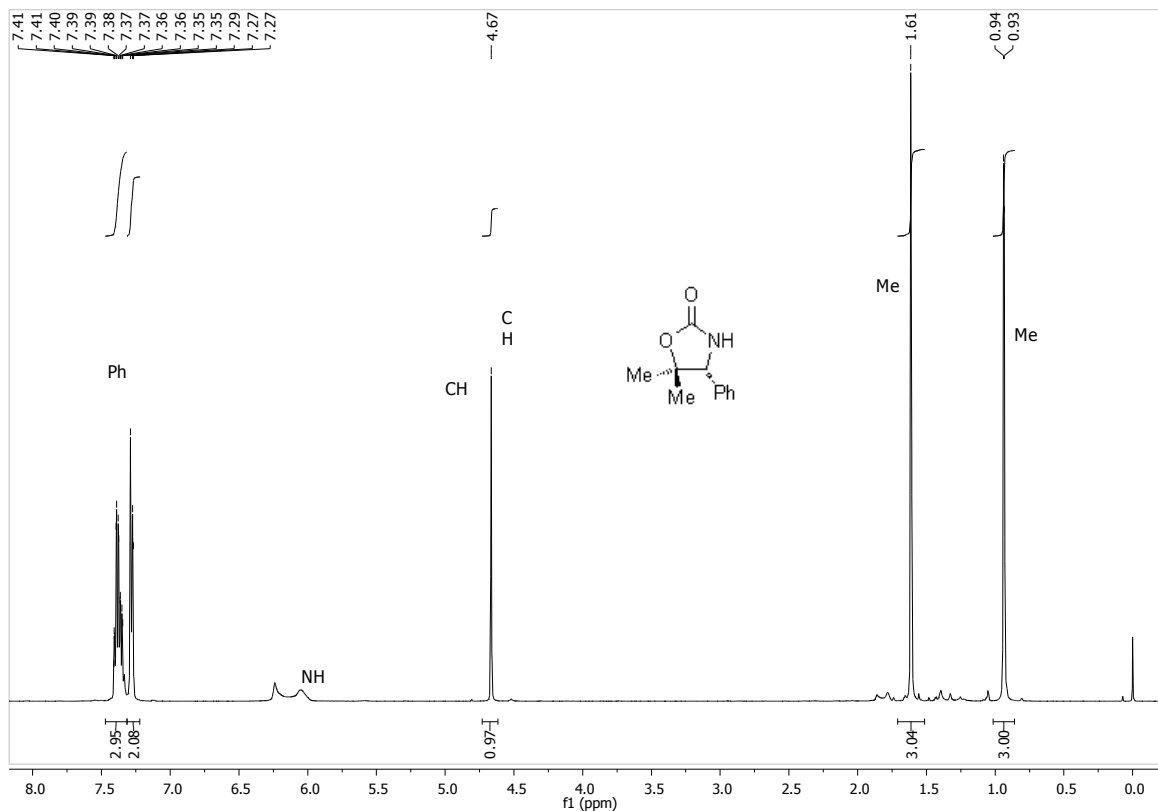
La última etapa de la síntesis del auxiliar quiral **15** es la ciclación del aminoalcohol **14**, la cual se llevó a cabo al adicionar una solución de *tert*-butóxido de potasio en frío a una disolución del correspondiente aminoalcohol protegido **14** en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para obtener las oxazolidinonas **15** con un rendimiento químico cuantitativo (Esquema 17).



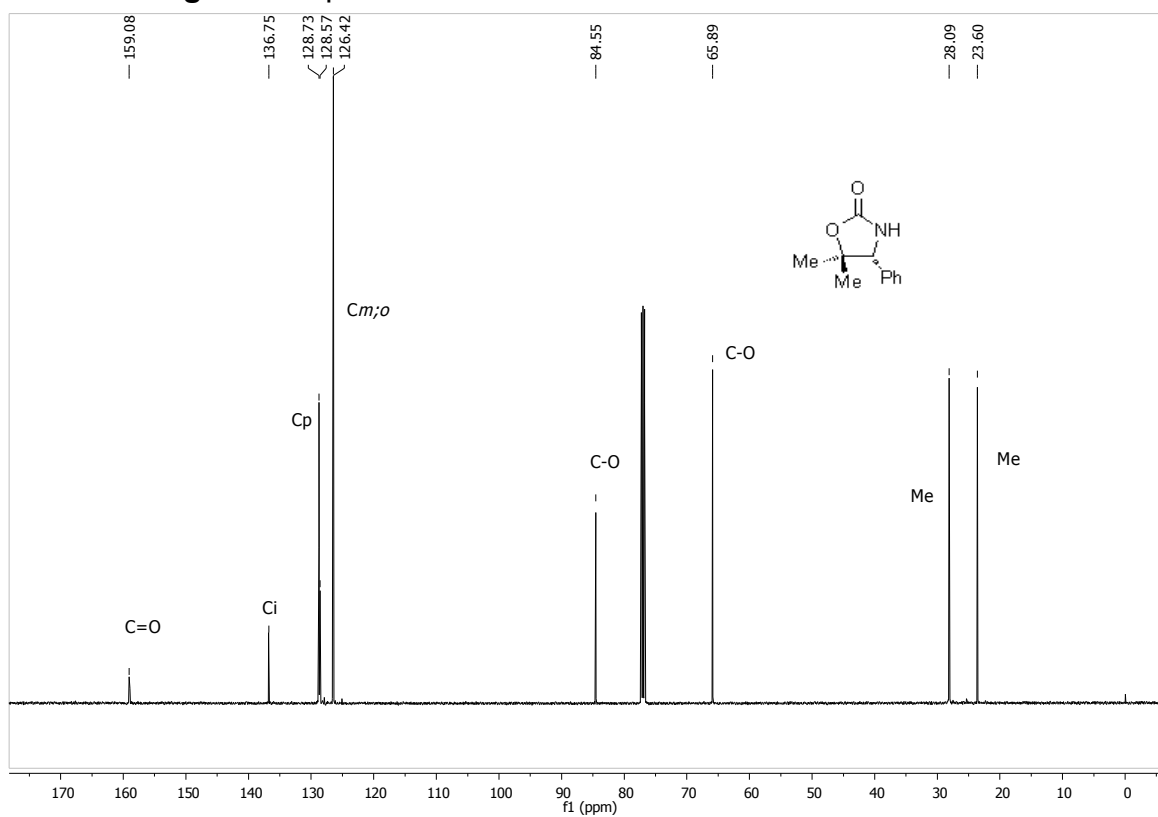
**Esquema 17:** Ciclación del aminoalcohol *N*-protegido, para la formación de la oxazolidinona quiral **15**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **15** se observa en 4.67 ppm una señal simple para el átomo de hidrógeno en CHN y dos señales simples para los grupos metilo en 1.61 y 0.94 ppm como se observa en la figura 8.

En su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observan una señal en 159.0 ppm para el átomo de carbono del grupo carbonilo y en 84.5 ppm una señal para el carbono cuaternario C-O y para el C-N una señal en 65.8 ppm, como se observa en la figura 9.



**Figura 8** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de **15**

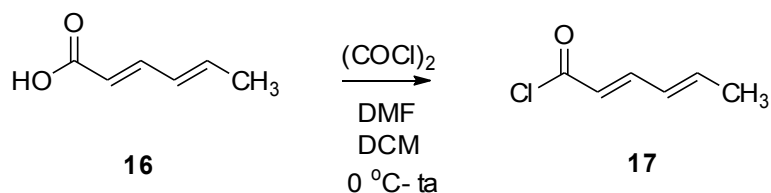


**Figura 9** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 125 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de **15**



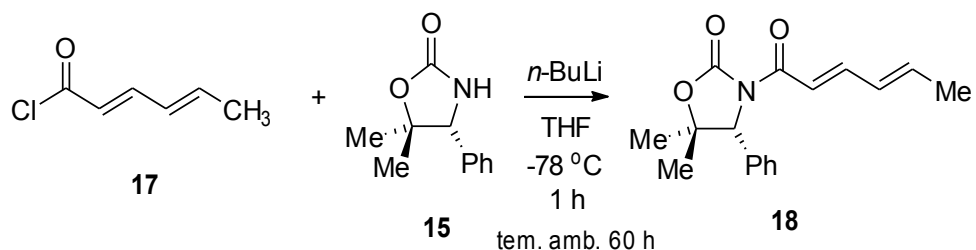
## 4.2-Síntesis de la *N*-dienoil-oxazolidinona.

Una vez preparada la oxazolidinona quiral **15** se procedió a la preparación del cloruro de ácido **17**, a través de una reacción de cloración. La cual se llevó a cabo al tratar el ácido sórbico **16** con cloruro de oxalilo en la presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida en diclorometano, para obtener el respectivo cloruro de sorbilo **17** en forma cuantitativa, como se muestra en el esquema 18.



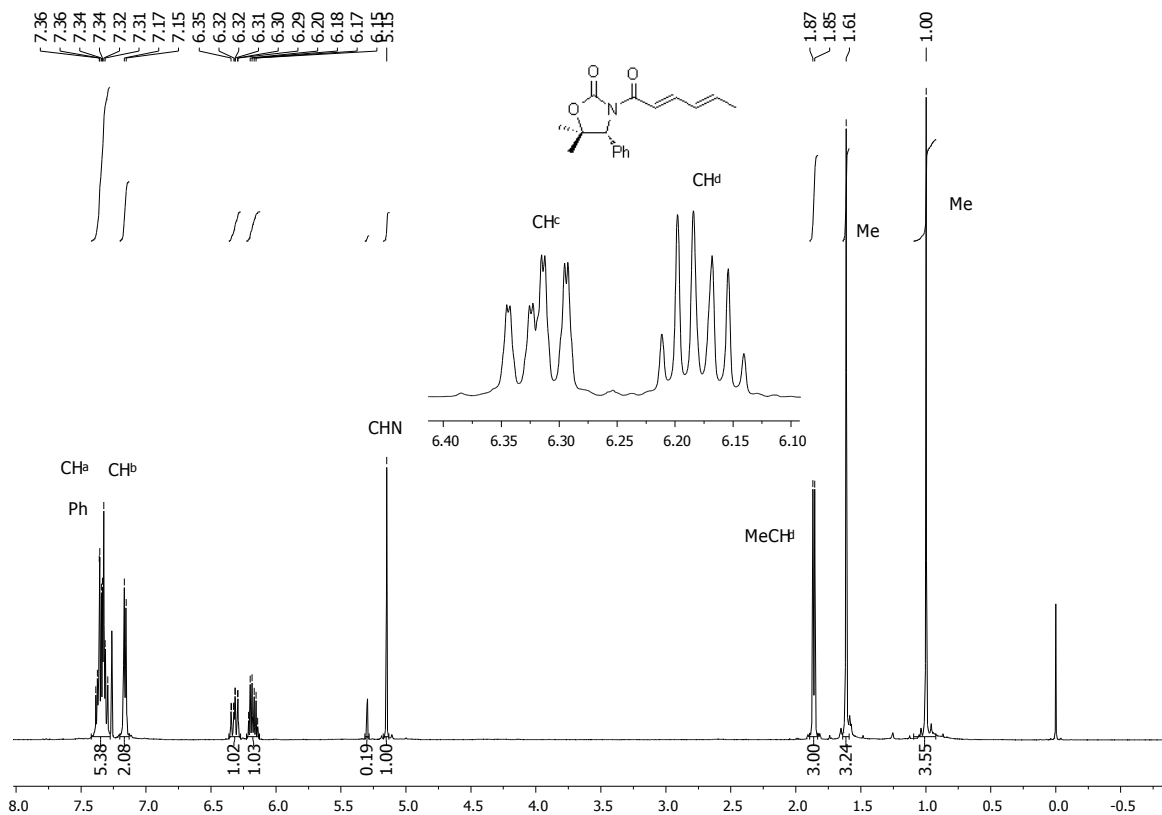
**Esquema 18.** Preparación del cloruro de sorbilo.

Posteriormente se realizó la síntesis de la *N*-dienoil oxazolidinona **18** a través de la reacción de la oxazolidinona quiral **15** con *n*-butillitio a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  seguido de la adición del cloruro de sorbilo **17**. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, para obtener la *N*-dienoil oxazolidinona **18** como un sólido blanco con un rendimiento del 81% después de su purificación por cromatografía en columna usando como eluyente hexano:acetato (9:1) como se muestra en el esquema 19.



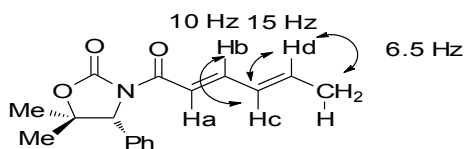
**Esquema 19:** Preparación de la *N*-dienoilofoxazolidinona.

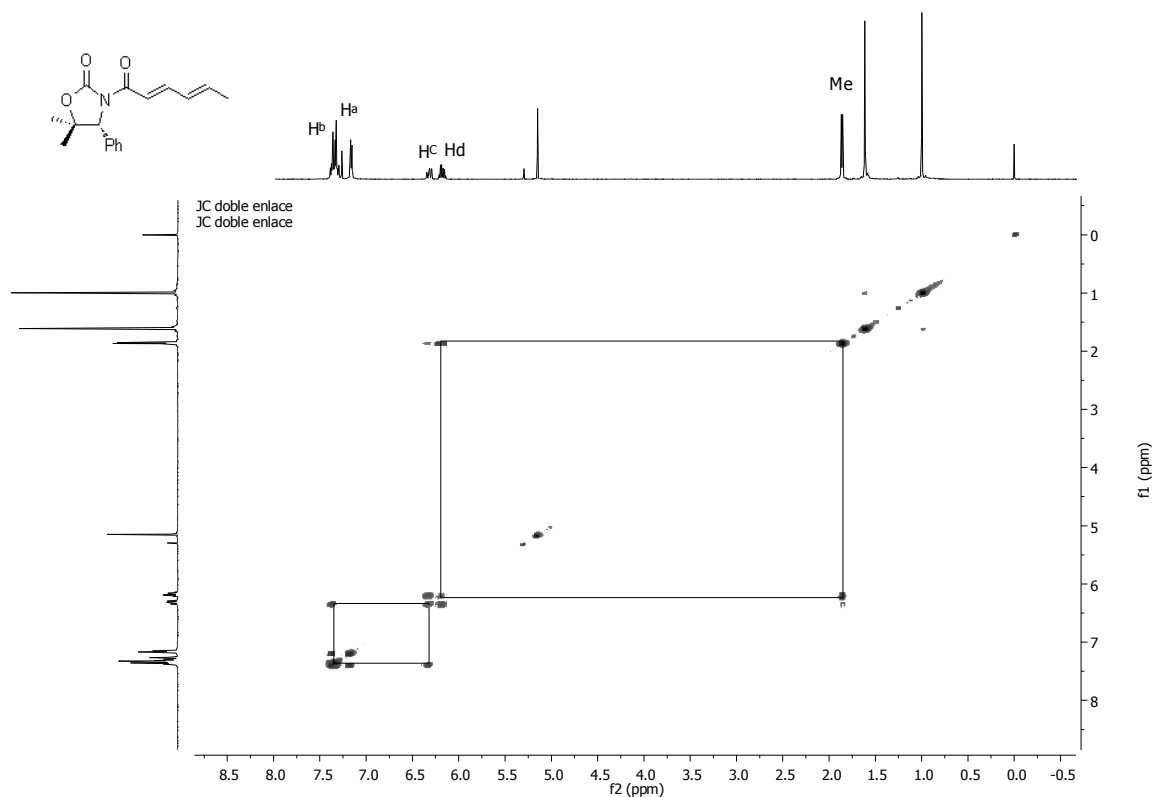
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **17** para el compuesto **18** se observan las señales características para el fragmento oxazolidinona además de una señal doble ( $J = 6.5\text{ Hz}$ ) en 1.86 ppm que corresponde al grupo metilo de la cadena insaturada, en 6.17 ppm una señal doble de cuádruples (dq) que corresponde a un hidrógeno olefínico con  $J = 15\text{ Hz}$  lo que indica el acoplamiento con otro hidrógeno en posición *trans* y el doble ( $J = 6.5\text{ Hz}$ ) debido al acoplamiento con el grupo metilo. En 6.33 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd) ( $J = 15.0, 10.0, 1.5\text{ Hz}$ ) para un acoplamiento *trans*, acoplamiento de dos hidrógenos olefínicos y un acoplamiento a larga distancia, como se observa en la figura 10.



**Figura 10** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$  para el compuesto **18**

El espectro de 2D RMN COSY permitió asignar correctamente los hidrógenos olefínicos y se observa la correlación de la señal doble (Me) en 1.86 ppm con la señal dq (Hd) en 6.17 ppm y éste a su vez con el ddd (Hc) en 6.33 ppm. Este experimento permitió observar que las señales que pertenecen a los Ha y Hb están dentro de la señal múltiple que pertenece a los hidrógenos del anillo aromático, donde se observa el acoplamiento del Hc con Hb y éste con el hidrógeno Ha, como se observa en la figura 11.





**Figura 11** Espectro de 2D RMN COSY a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$  para el compuesto **18**

Una vez que el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se asignó correctamente con la ayuda del espectro COSY, la asignación inequívoca del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se realizó con el apoyo del espectro de 2D RMN HSQC, en donde los desplazamientos para los carbonos olefínicos están en 147 (CH<sub>a</sub>), 141.2 (CH<sub>d</sub>), 130.4 (CH<sub>c</sub>) y 118.0 (CH<sub>b</sub>) ppm, como se muestra en las figuras 12 y 13.

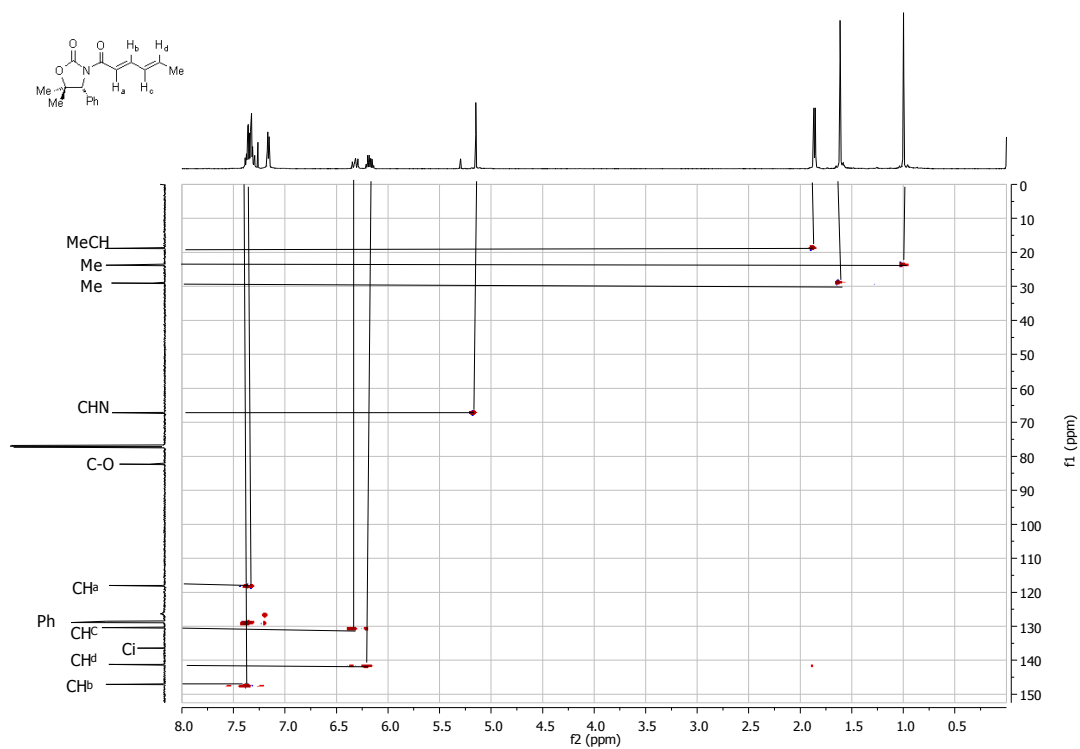


Figura 12 Espectro de 2D RMN HSQC a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$  para el compuesto **18**

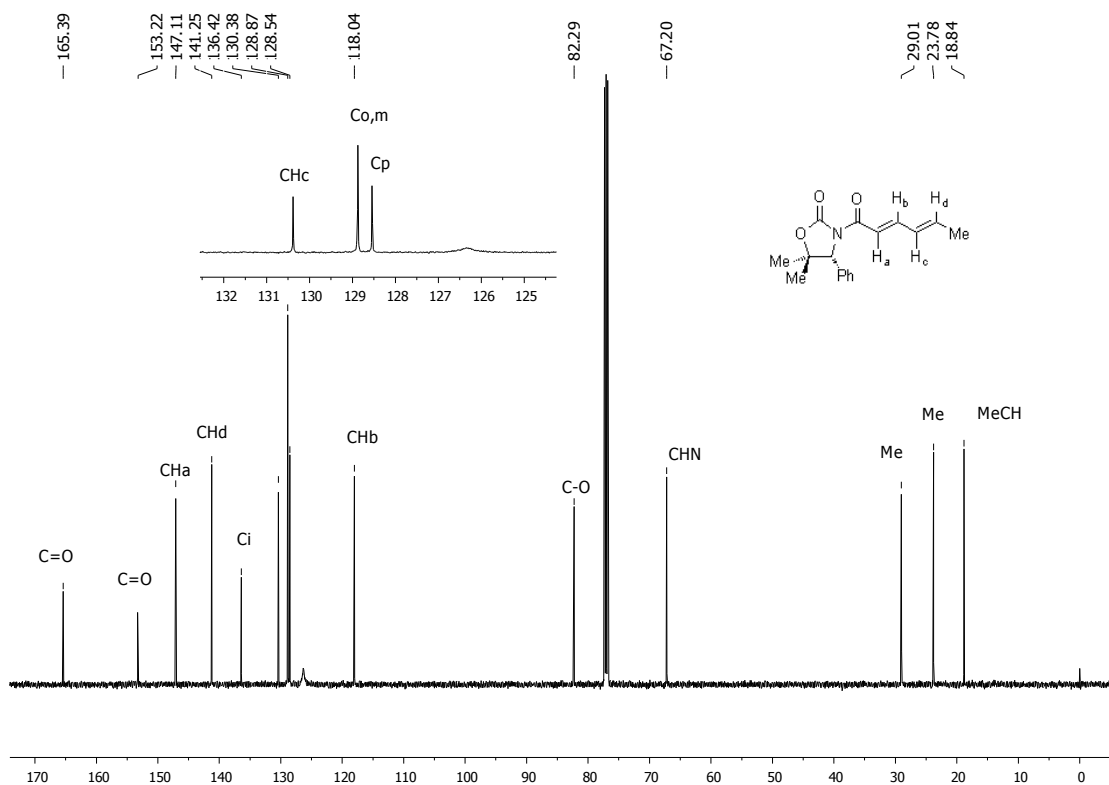
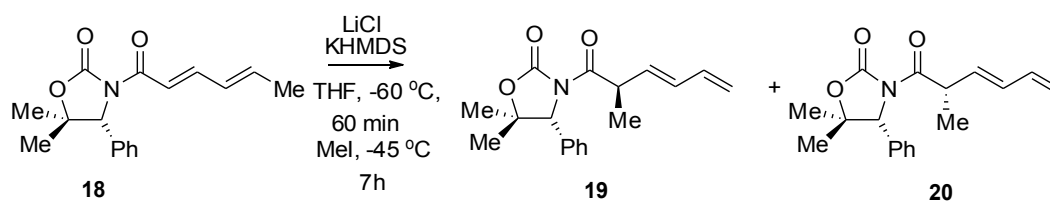


Figura 13 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 125 MHz en  $\text{CDCl}_3$  para el compuesto **18**

### 4.3- Alquilación diastereoselectiva viníloga del *N*-dienoioxazolidinona.

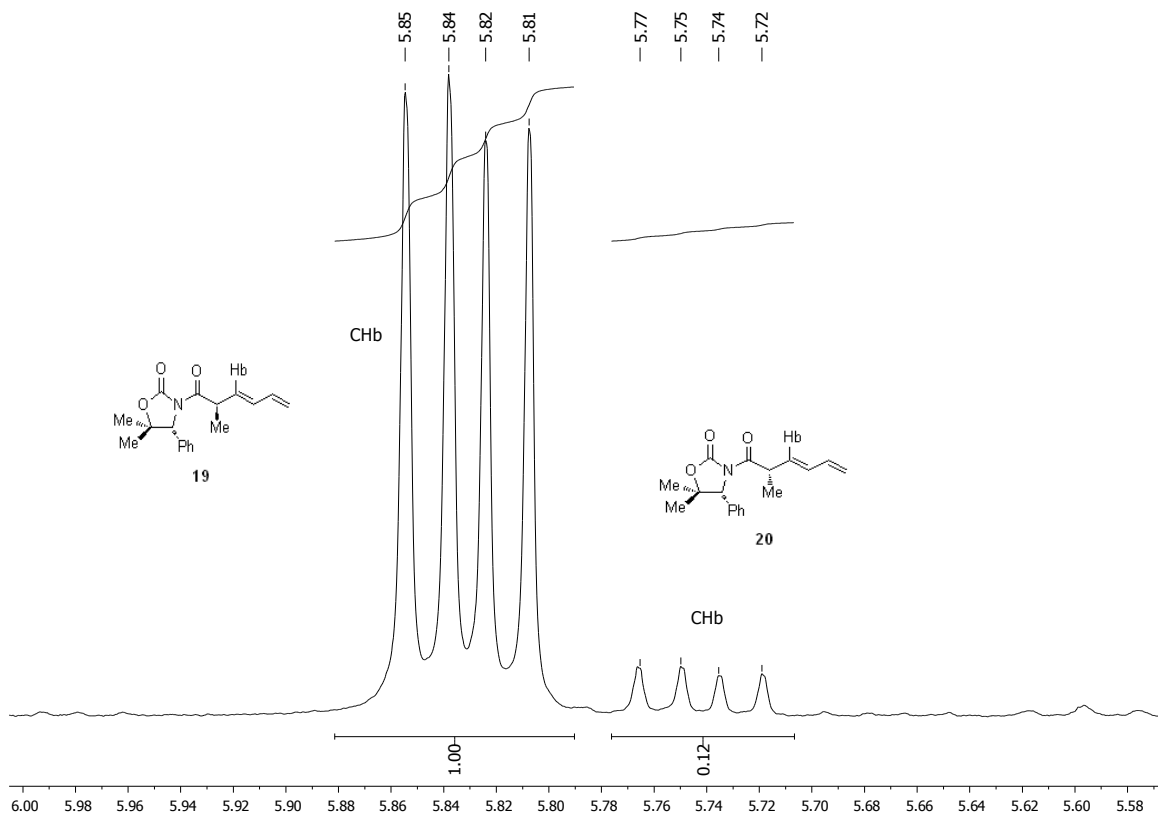
Con la finalidad de encontrar las condiciones óptimas de reacción para realizar la alquilación viníloga asimétrica de la *N*-dienoioxazolidinona **18** se planteó explorar la reacción entre **18** y yodo metano en presencia de una base fuerte. En este caso se llevó a cabo la reacción utilizando cloruro de litio y como base el hexametildisililamiduro de potasio (KHMDs) a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a esa temperatura seguido de la adición en exceso del yodo de metano, posteriormente la temperatura se subió a -45 °C y se prosiguió la agitación durante 7 horas a esa nueva temperatura, para producir los productos  $\alpha$ -alquilados con dos dobles enlaces, en la posición  $\beta$ , y  $\delta$  **19** y **20**, como se muestra en el Esquema 20.



**Esquema 20:** Reacción de alquilación viníloga diastereoselectiva.

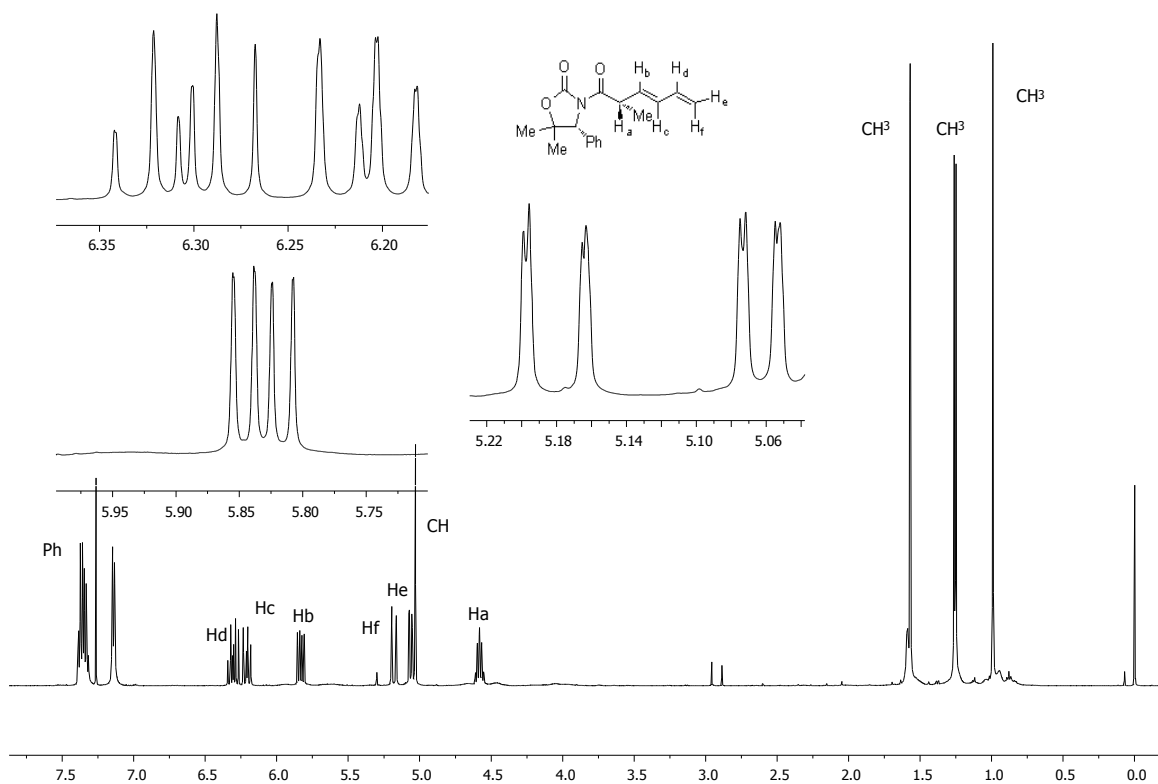
Cabe señalar que un aumento en la temperatura condujo a una desalación o descomposición del compuesto **18**.

Un análisis por RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción mostró la presencia de dos diastereómeros **19** (*R,R*) y **20** (*R,S*) en una relación diastereomérica (89:11) dato obtenido por la integración de las señales dd en 5.83 y 5.74 ppm que corresponde al H $\beta$ , como se muestra en la figura 14.



**Figura 14.** Determinación de la relación diastereomérica.

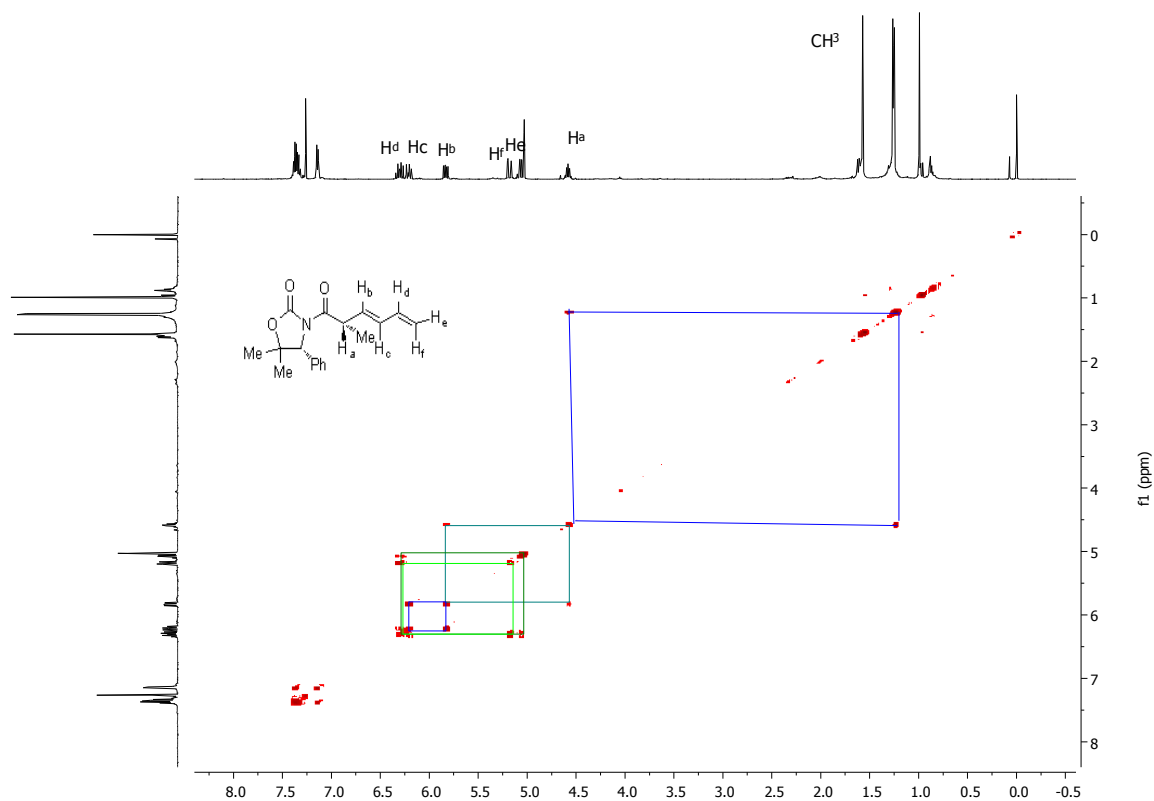
Se logró separar la mezcla diastereomérica por medio de cromatografía en columna y se realizó un análisis del espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el compuesto **19**. En este se observó una señal en 5.83 ppm (dd) con constantes de acoplamiento de 15.0 y 8.5 Hz; esta señal corresponde para el Hb y su acoplamiento con Hc y Ha respectivamente, el valor de 15.0 Hz indica una disposición espacial *trans* entre ambos hidrógenos (Hb, Hc), como se observa en la figura 15.



**Figura 15** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$  para el compuesto **19**

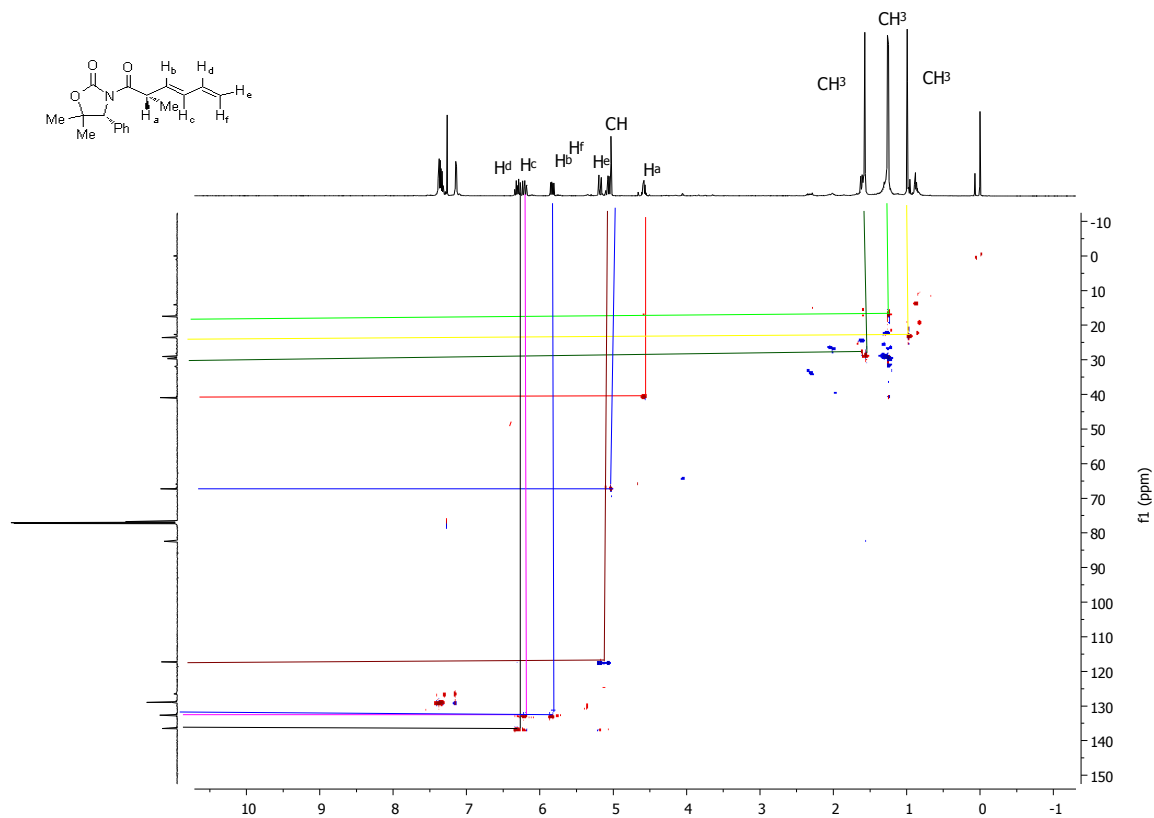
El espectro 2D RMN COSY fue útil debido a que se identificó fácilmente el hidrógeno  $\text{H}_a$  por la correlación con el metilo en el nuevo átomo de carbono estereogénico, seguido de la correlación de  $\text{H}_a$  con  $\text{H}_b$  y de éste con  $\text{H}_c$ . En el espectro COSY se observa también la correlación de  $\text{H}_d$  con  $\text{H}_e$  y  $\text{H}_f$ , como se muestra en la figura 16.





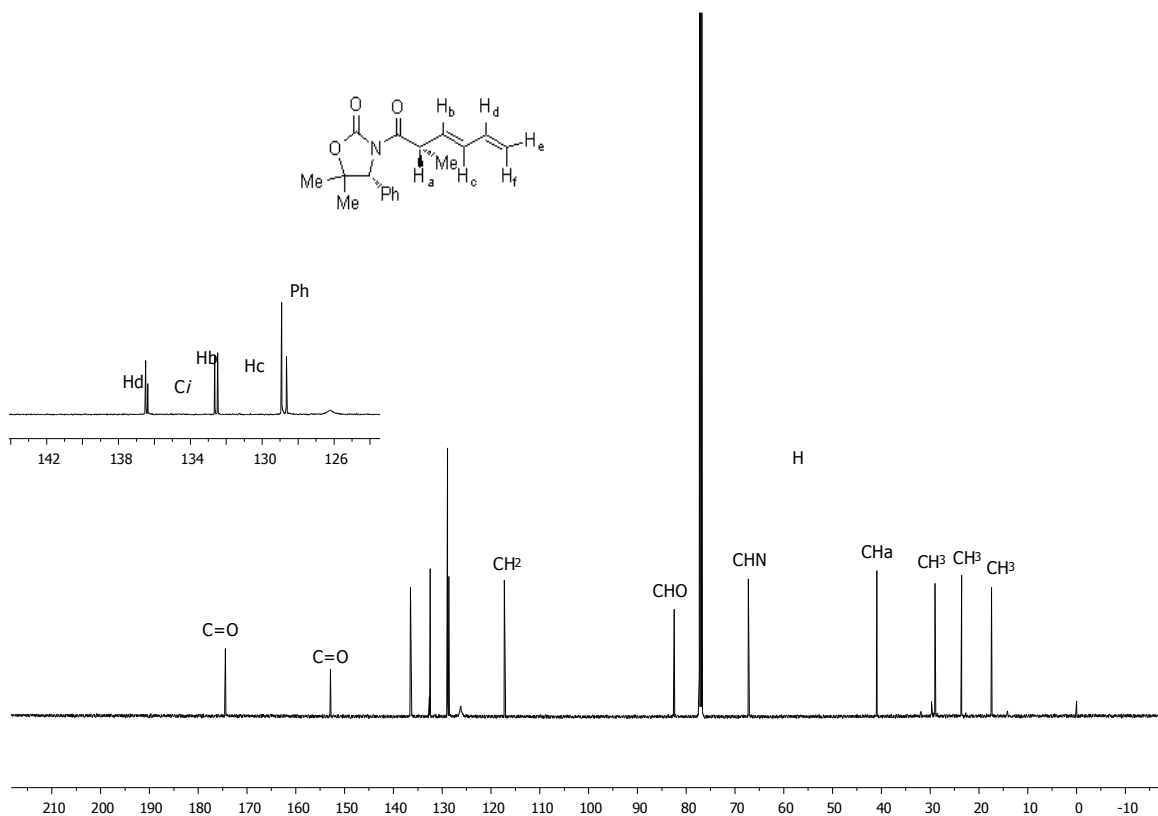
**Figura 16** Espectro COSY de  $^1\text{H}$  a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$  para el compuesto **19**

La asignación de las señales del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  por medio del COSY permitió una asignación inequívoca. Por lo que un experimento 2D RMN HSQC permitió asignar el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , como se muestra en la figura 17.



**Figura 17** Espectro HSQC en  $\text{CDCl}_3$  para el compuesto **19**

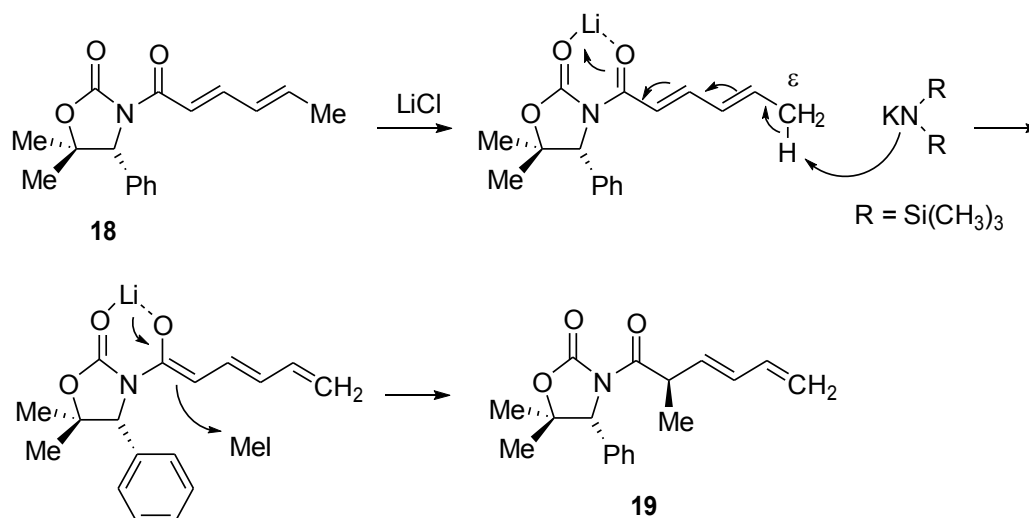
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se realizó una asignación completa de los átomos de carbono y se observó que los carbonos olefínicos se encuentran con los siguientes desplazamientos 136.5 (CH<sub>d</sub>), 132.6 (CH<sub>b</sub>), 132.5 (CH<sub>c</sub>) y en 117.2 (H<sub>2</sub>C=) ppm, como se muestra en la figura 18.



**Figura 18** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 125 MHz en  $\text{CDCl}_3$  para el compuesto **19**

#### 4.4- Mecanismo de reacción de alquilación

El mecanismo de reacción propuesto para la alquilación del *N*-dienoil oxazolidinona **18** con yodo metano, procede con la metilación al reaccionar **18** con cloruro de litio, coordinando de esta manera los oxígenos de los grupos carbonilos y restringiendo el giro de la molécula. Posteriormente el hexametildisililamiduro de potasio (KHMDs) extrae un hidrógeno de la posición épsilon ( $\epsilon$ ) lo que genera un corrimiento electrónico que conduce a la formación de un intermediario enolato, teniendo éste una configuración (*E*), por lo que cuando el anión ataca el halogenuro de alquilo se generan los productos de alquilación **19** y **20** teniendo dos insaturaciones en la posición  $\beta$  y  $\delta$  con una configuración *E*, como se muestra en el esquema 21.

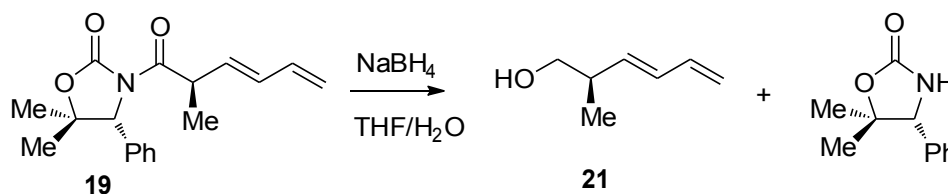


**Esquema 21.** Posible mecanismo de reacción para la obtención del compuesto alquilado **19**.

La estereoquímica del producto  $\alpha$ -alquilado **19** mayoritario tiene una configuración (*R,R*), y ésta se debe al impedimento estérico que genera el sustituyente fenilo en la posición 4 de la oxazolidinona favoreciendo la entrada del grupo metilo por el lado menos impedido.

#### 4.5- Remoción del auxiliar quiral oxazolidinona.

Posteriormente, con la finalidad de obtener el alcohol **21** enantioméricamente puro, se realizó la remoción de la oxazolidinona quiral de **19**, a través de la reacción de reducción con  $\text{NaBH}_4$  para la obtención del (*R,E*)-2-metilhexa-3,5-dien-1-ol **21** con un rendimiento químico de 80% como se muestra en el esquema 22.



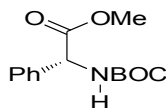
**Esquema 22:** Remoción del auxiliar quiral vía reducción

## 5- Conclusiones

1. Se describió la reacción de alquilación diastereoselectiva viníloga en una *N*-dienoil oxazolidinona con ioduro de metilo, obteniendo el producto alquilado regioselectivamente en la posición ( $\alpha$ ) con una relación diastereomérica de 89:11 siendo mayoritario el diastereómero con configuración (*R, R*)-**19** y con la formación estereoespecífica de un alqueno (*E*).
2. Las condiciones óptimas de reacción para la alquilación son utilizando la dienoil oxazolidinona **18**, cloruro de litio, sin el cual no se lleva a cabo la reacción, hexametildisililamiduro de potasio (KHMDs) en THF a -60 °C por 60 minutos y posteriormente se adicionó ioduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó a -45 °C durante 7 horas obteniendo el producto alquilado en la posición  $\alpha$ .
3. Se realizó la remoción del auxiliar quiral del producto alquilado **19**, vía reacción de reducción obteniendo el (*R, E*)-2-metilhexa-3,5-dien-1-ol **21** con excelente rendimiento químico.

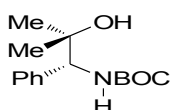
## 6- PARTE EXPERIMENTAL

### (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-fenilacetato de metilo **13**



En un matraz de bola de 100 mL con bala de agitación, se preparó una disolución del clorohidrato del éster metílico de la (*R*)-fenilglicina **12** (2.0 g, 9.92 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (100 mL). Se adicionó carbonato de sodio (4.2 g, 39.6 mmol) seguido de Di-*tert*-butil dicarbonato (2.49 g, 1.1mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción se evaporó el metanol a presión reducida, posteriormente se realizaron tres extracciones con AcOEt (3x 50 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida para producir el producto **13** con un rendimiento del 85% como un sólido blanco.

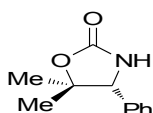
### (*R*)-2-metil-1-fenil-1-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-propanol **14**.



En un matraz de bola de 250 mL seco y bajo atmósfera de Ar, se colocó magnesio (2.12 g, 8.74 mmol) y se adicionó una cantidad catalítica de yodo y éter etílico anhidro. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y se adicionó lentamente yodometano (5.44 mL, 8.74 mmol.). La reacción se mantuvo en agitación hasta el consumo del magnesio, formándose el ioduro de metilmagnesio. En otro matraz de bola de 500 mL seco, con bala de agitación y bajo atmósfera de argón se colocó el metil éster **13** (5.80 g, 13 2 mmol) y se disolvió con THF anhidro. Sobre esta disolución enfriada con baño de hielo se adicionó lentamente vía cánula la solución de ioduro de metilmagnesio. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 36 h a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de

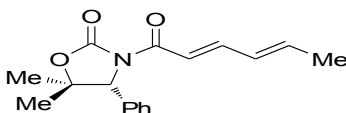
reacción se enfrió y se adicionó metanol (50 mL), seguido de agua (10 mL), se filtró, y al líquido se realizaron extracciones con AcOEt (3X50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente para producir 5.0 g de **14**, con un rendimiento del 86.0 %.

**(R)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 15.**



En un matraz de bola de 100 mL, bajo atmósfera de argón se colocó el aminoalcohol **14** (2.0 g, 7.54 mmol) y se adicionó 50 mL de THF anhidro. La solución formada se colocó en un baño de hielo y se adicionó *tert*-butóxido de potasio 1M (9.0 mL, 9.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a cero grados. Transcurrido este tiempo se adicionaron 15 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se evaporó el THF restante y se realizaron extracciones con AcOEt (3X 50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl, se evaporó el disolvente y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna usando como soporte gel de sílice y eluente una mezcla de hexano:acetato de etilo (8:2) para producir la oxazolidinona como un sólido blanco con rendimiento del 72.0 %.

**(R)-N-[(2E,4E)-hexa-2,4-dienoil]-5,5-dimetil-4-feniloxazolidinona 18.**



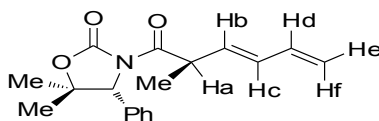
En un matraz de 100 mL con bala de agitación y bajo atmósfera de argón, se colocó ácido sórbico **16** (258.0 mg, 2.3 mmol) y se adicionó diclorometano anhidro. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y se adicionó cloruro de oxalilo (0.40 mL, 4.6 mmol) seguido de la adición de tres gotas de

dimetilformamida anhidra. Después de 15 minutos de reacción se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente el disolvente y exceso de cloruro de oxalilo se removió para producir un líquido oleoso de color rojo que corresponde al cloruro de sorbilo **17**, el cual se usó posteriormente sin purificación.

En otro matraz de bola de 100 mL, con bala de agitación y bajo atmósfera de argón, se colocó la oxazolidinona **15** (0.4 g, 2.09 mmol) y se adicionó THF anhidro. El matraz de reacción se colocó en un baño -78 °C y se adicionó *n*-BuLi 2.5 M (1.0 mL, 2.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a la misma temperatura y se adicionó el cloruro de sorbilo **17** disuelto en THF anhidro. Después de la adición del cloruro de sorbilo, la reacción se agitó por 60 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó una solución de cloruro de amonio, se evaporó el THF restante y se extrajo con diclorometano (3X40 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para producir el crudo de reacción, éste fue purificado por cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y como eluente una mezcla de hexano:Acetato de etilo (9:1) para producir 0.48 g de **18** como un sólido blanco con rendimiento del 81 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.29 (5H, m, Ph, CHa, CHb), 7.16 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, Ph), 6.33 (1H, ddd, *J* = 15.0, 10.0, 1.5 Hz, CHc), 6.17 (1H, dq, *J* = 15.0, 6.5 Hz, CHd), 5.15 (1H, s, CHN), 1.86 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.61 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.00 (3H, s, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.4 (C=O), 153.2 (C=O), 147.1(CHa), 141.2 (CHd), 136.4 (Ci), 130.4 (CHc), 128.8 (Cm, Co), 128.5 (Cp), 118.0 (CHb), 82.3 (C-O), 67.2 (CHN), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>CH). IR<sub>νmax</sub>: 1750.7, 1687.5, 1593.3, 1326.4, 1263.2, 1158.6, 1027.9, 1001.8, 724.0 cm<sup>-1</sup>. EI-HRMS calculado para (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>), 285.1365; encontrado, 285.1359.



**(R)-N-[(3E,5E)-2-metilhexa-3,5-dien-1-oxoil]-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona**  
**19.**



En un matraz de bola de 100 mL y bajo atmósfera de argón se colocó la *N*-dienoil oxazolidinona **18** (0.12 g, 0.44 mmol) y cloruro de litio anhidro (23 mg, 0.538 mmol) y se adicionó THF anhidro. El matraz de reacción se colocó en un baño a -60 °C y se adicionó bis(trimetilsilil)amiduro de potasio 0.5 M (1.61 mL, 0.81 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 60 minutos a esa misma temperatura, posteriormente se adicionó yodometano (0.1 mL) y se incrementó la temperatura a -45 °C. Se continuó con la agitación por 7 horas. Al término de este tiempo se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio (10 mL), el THF se evaporó y el crudo de reacción se extrajo con diclorometano (3x15 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y eluente Hexano:acetato de etilo (95:5) para producir 12 mg del producto **19**, con un rendimiento de 9.0 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.31 (3H, m, Ph), 7.15-7.13 (2H, m, Ph), 6.30 (1H, ddd, *J* = 17.0, 10.5, 10.0 Hz, Hd), 6.21 (1H, dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, Hc), 5.83 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, Hb), 5.18 (1H, dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, Hf), 5.06 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, He), 5.03 (1H, s, CHN), 4.58 (1H, dq, *J* = 8.5, 6.5 Hz Ha), 1.57 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.25 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.99 (3H, s, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4 (C=O), 152.8 (C=O), 136.5 (CHd), 136.3 (Ci), 132.6 (CHb), 132.5 (CHc), 129.0, (Co.m), 128.6 (Cp), 117.2 (CH<sub>2</sub>), 82.4 (C-O), 67.2 (C-N), 41.0 (CHa), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>);

## 7- BIBLIOGRAFÍA

- 1- En 1935 R.C. Fuson formuló e introdujo el término reacción viníloga. Fuson, R. *C. Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1-27.
- 2- Herrmann, J. L.; Kieczkowski, G. R.; Schleessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *26*, 2433-2436.
- 3- Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- 4- Burfeindt, J.; Patz, M.; Muller, M.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3629-3634.
- 5- Soriente, A.; De Rosa, M.; Villano, R.; Scettri, A. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 993-1007.
- 6- a) Chan, T.-H.; Brownbridge, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 578. b) Brownbridge, P.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4437. d) Lee, S. D.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3611.
- 7- Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
- 8- a) Acocella, M. R.; De Rosa, M.; Massa, A.; Palombi, L.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4091-4097. b) Clarke, P. A.; Martin, W. H. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9061-9063. c) Clarke, P. A.; Martin, W. H. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5433-5438. d) Acocella, M. R.; Massa, A.; Palombi, L.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6141-6144.
- 9- a) Singer, R. A.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360-12361. b) Krueger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837-838.
- 10-a) Bluet, G.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5507-5509. b) Bluet, G.; Campagne, J.-M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293-4298.
- 11-De rosa, M.; Soriente, A.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3187-3195.
- 12-Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669-685.
- 13-Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800-7801.

- 14-a) Bluet, G.; Campagne, J. *Synlett* **2000**, 221-222. b) Bluet, G.; Campagne, J.-M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293-4298. c) Soriente, A.; De Rosa, M.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2255-2258. d) Soriente, A.; De Rosa, M.; Stanzione, M.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 959-963. e) Evans, D. A.; Burch, J. D.; Hu, E.; Jaeschke, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671-4699. f) Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654-5955. g) Simsek, S.; Horzella, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637. h) Rémy, P.; Langner, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1209-1211.
- 15-Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4467-4469.
- 16-a) Hosokawa, S.; Ogura, T.; Togashi, H.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 333-337. b) Shirokawa, S.-i., Shinoyama, M.; Ooi, I.; Hosokawa, S.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 849-852. c) Nicolaou, K. C.; Guduru, R.; Sun, Y.-P.; Banerji, B.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5896-5900. d) Jiang, X., Liu, B.; Lebreton, S.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386-6387. e) Nicolaou, K. C.; Sun, Y.P.; Guduru, R.; Banerji, B.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3633-3644. f) Schmauder, A.; Muller, S.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6263-6269. g) Hosokawa, S.; Yokota, K.; Imamura, K.; Suzuki, Y.; Kawarasaki, M.; Tatsuta, K. *Chem Asian J.* **2008**, *3*, 1415-1421. h) Lipshutz, B. H.; Amorelli, B. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1396-1397. i) Hosokawa, S.; Mukaeda, Y.; Kawahara, R.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6701-6704. j) Yamaoka, M.; Fukatsu, Y.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3849-3852.
- 17-Shirokawa, S.-i.; Kamiyama, M.; Nakamura, M.; Okada, M.; Nakazaki, A.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604-13605.
- 18-Symkenberg, G.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1608-1611.
- 19-Shinoyama, M.; Shirokawa, S.-i.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1277-1280.
- 20-Wang, L.; Gong, J.; Deng, L.; Xiang, Z.; Chen, Z.; Wang, Y.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1809-1812.

- 21-Mukaeda, Y.; Kato, T.; Hosokawa, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5298-5301.
- 22-Tsukada, H.; Mukaeda, Y.; Hosokawa, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 678–681.
- 23-Yamaoka, M.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 287-289.
- 24-Nakamura, T.; Shirokawa, S.-i.; Hosokawa, S.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 677-679.
- 25-Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 8-9.
- 26-Ube, H.; Shimada, N.; Terada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1858-1861.
- 27-a) Liu, K.; Chougnet, A.; Woggon, W.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5827-5829. b) Liu, K.; Woggon, W.-D. *Eur. J. Chem.* **2010**, 1033-1036.
- 28-Abe, T.; Suzuki, T.; Sekiguchi, K.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9303-9305.
- 29-a) Jiménez J.; Meza-León R. L.; Sartillo.Piscil F.; Melende, F.J.; Sansinenea, E.; Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4775-4778. b) Jiménez J.; Ramírez, J.C.; Huelgas, G.; Meléndrez, R.; Cabrera-Vivas, B; Sansinenea, E.; Ortiz, A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4590-4597.
- 30-Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Polywka, M. E. C.; Shyam P, R.; Sanganee, H. J. *Synlett* **1998**, 519-521.
- 31-Graves C. R.; Zeng B.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12596-12597.

