

TESIS DOCTORAL

(*S*) - y (*R*) -*N*-Boc-*N*,*O*-isopropiliden- α -
metilserinales: utilización como
precursores de productos de interés
biológico

David Sucunza Sáenz



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

(S) - y (R) -N-Boc-N,O-isopropiliden- α -
metilserinales: utilización como
precursores de productos de interés
biológico

David Sucunza Sáenz

Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones
2004

Esta tesis doctoral, dirigida por los Doctores D. Alberto Avenza Aznar y Doña María del Mar Zurbano Asensio, fue leída el 9 de Diciembre de 2003, y obtuvo la calificación de Sobresaliente Cum Laude.

© David Sucunza Sáenz

Edita: Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones

ISBN 84-688-5063-2

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Grupo de Síntesis Química de La Rioja
U.A.-C.S.I.C.



TESIS DOCTORAL

**(S)- y (R)-N-Boc-N,O-isopropiliden- α -
metilserinales: utilización como precursores de
compuestos de interés biológico**

Memoria presentada en la Universidad de
La Rioja para optar al grado de Doctor en
Química por

David Sucunza Sáenz

Octubre 2003

ALBERTO AVENOZA AZNAR, Profesor Titular de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de La Rioja y

MARÍA DEL MAR ZURBANO ASENSIO, Profesora Titular de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de La Rioja

CERTIFICAN:

Que la memoria "**(S)- y (R)-N-Boc-N,O-isopropiliden- α -metilserinales: utilización como precursores de compuestos de interés biológico**" ha sido realizada por el Licenciado **DAVID SUCUNZA SÁENZ** en el Departamento de Química de la Universidad de La Rioja bajo su inmediata dirección y reúne las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor en Química.

Logroño, Octubre 2003

Fdo.: Alberto Avenoz Aznar

Fdo.: María del Mar Zurbano Asensio

“Los hechos son siempre vacíos, son recipientes que tomarán la forma del sentimiento que los llene.”

Juan Carlos Onetti

El propósito de la presente memoria es reflejar el trabajo de casi cinco años de actividad investigadora. Este intento quedaría incompleto si en ella no se incluyese a todos aquellos que han colaborado para hacerla realidad. Espero que las siguientes líneas de agradecimiento sirvan a este fin.

Como es lógico las primera palabras de agradecimiento son para mis padres. Siempre me han dado libertad para elegir, me han apoyado en mis decisiones y realmente, sin su continua ayuda que ha hecho que pudiera dedicarme por entero a mi trabajo, los resultados de esta tesis serían bastante menores. A ellos, junto a mi hermana Ruth y mi abuela Benita, va dedicada esta memoria.

Los siguientes en el orden de agradecimientos son mis directores Alberto y Mari Mar, principales inductores de mis conocimientos en química orgánica. Sin las enseñanzas que me han transmitido, las ideas que han aportado y su continuo apoyo, esta tesis no hubiera sido posible. Estas mismas palabras son aplicables a Pere, que aunque nominalmente no figure, es el tercer director de esta tesis.

Me siento afortunado de los compañeros con los que he tenido la suerte de coincidir estos años, a bastantes de los cuales me une una gran amistad. Entre todos han conseguido un ambiente que hiciese que acudir cada día al laboratorio fuese mucho mejor que un simple trabajo. Gracias por todo.

También quisiera acordarme de todos aquellos con los que tengo la suerte de compartir amistad. Gracias por estar ahí.

Por último, me gustaría agradecer a las siguientes instituciones la ayuda económica aportada para la realización de este proyecto:

- Comunidad Autónoma de La Rioja, por la beca F.P.I. concedida en 2000 y por los proyectos ACPI-2000 y ANGI-2001/30.
- Dirección General de Investigación del Ministerio de Ciencia y Tecnología por la aportación económica al proyecto “*N-Boc-N,O-Isopropilidenserinales como sintones versátiles en síntesis orgánica.*” (PPQ2001-1305).
- Universidad de La Rioja, por su aportación económica en forma de proyectos (API) y ayudas a tesis doctorales (ATUR), así como por ser el marco principal donde se ha desarrollado esta Tesis Doctoral.

Así mismo, quisiera felicitar a las distintas instituciones encargadas de la política científica de este país por su eficaz trabajo, que se está traduciendo en el éxodo de buena parte de las últimas generaciones de científicos españoles.

Abreviaturas

$[\alpha]_D^{25}$	rotación específica
δ	desplazamiento químico
®	marca registrada
μL	microlitro
$^{\circ}\text{C}$	grado Celsius
$^1\text{H RMN}$	resonancia magnética nuclear de protón
$^{13}\text{C RMN}$	resonancia magnética nuclear de carbono-13
$^{19}\text{F RMN}$	resonancia magnética nuclear de fluor-19
Å	Angstrom
Ac	acetilo
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
AD	dihidroxilación asimétrica
AE	epoxidación asimétrica
AIBN	azo- <i>iso</i> -butironitrilo
Ala	alanina
Ar	arilo
B	base
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
Bu	butilo
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
Bz	benzoilo
c	concentración (g/100 mL), cuatriplete
cm	centímetro
CSA	ácido canforsulfónico
Cbz	benciloxicarbonil
CCF	cromatografía de capa fina
d	doblete, deuterio
dd	doblete de dobletes
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

II

DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DHQ	dihidroquinina
DHQD	dihidroquinidina
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPT	tartrato de diisopropilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMP	2,2-dimetoxipropano
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	ácido desoxirribonucléico
e.e.	exceso enantiomérico
e.d.	exceso diastereomérico
Ed., Eds.	editor, editores
EI	ionización por impacto electrónico
ESI	ionización por electrospray
Enz	enzima
Et	etilo
Et₃N	trietilamina
Eq./eq.	equivalente
FT	transformada de Fourier
g	gramo
GlcNAc	<i>N</i> -acetilglucosamina
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
Hz	hertz
IR	espectroscopía de infrarrojo
Iva	isovalina
<i>J</i>	constante de acoplamiento
K	grado Kelvin
KHMDS	hexametildisililamido de potasio
Kcal	kilocaloría
Kj	kilojulio
l	líquido
Lac	ácido láctico
Lys	lisina
m	multiplete, posición meta, masa

mg	miligramo
mL	mililitro
mm	milímetro
mmol	milimol
m/z	relación masa/carga
M	molaridad, metal
Me	metilo
MOM	metoximetilo
Ms	metanosulfonilo
MS	espectrometría de masas
MTPA	ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético
MurNAc	ácido <i>N</i> -acetilmurámico
N	normalidad
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de la <i>N</i> -metilmorfolina
Nu	nucleófilo
[o]	oxidación
ppm	partes por millón
P	presión
Pág./p.	página
Ph	fenilo
PHAL	ftalazina
Piv	pivaloilo (2,2-dimetilpropanoilo)
ⁱPr	isopropilo
ⁱPr₂EtN	diisopropiletilamina
ⁱPrOH	2-propanol
Py	piridina
R	sustituyente alquilo o arilo
red	reducción
Ref. /ref.	referencia
Rto.	rendimiento
s	singlete
SAMP	(<i>S</i>)-1-amino-2-metoximetil-pirrolidina
S_N2	sustitución nucleófila bimolecular
t	tripleto, tiempo

IV

't'	pseudotriplete
T	temperatura
t. a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
TfO	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo, tetrametilsilano
Ts	tosilo
<i>p</i>-TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
UV	ultravioleta
X	halógeno

Índice

Abreviaturas	I
Prólogo	1
1. Introducción	9
2. Antecedentes	21
2.1 Síntesis de los (S)- y (R)-N-Boc-N,O-isopropiliden- α -metilserinales	24
2.2 Aplicaciones sintéticas de los (S)- y (R)-N-Boc-N,O-isopropiliden- α -metilserinales	34
I. Síntesis de α -metil- α -aminoácidos con un centro estereogénico: isovalina	35
II. Síntesis de α -metil- α -aminoácidos con dos centros estereogénicos: α -metil- β -fenilserinas	37
2.3 Isomería conformacional del carbamato	42
3.- Objetivos	45
4.-Discusión de resultados	51
4.1 Síntesis de los (S)- y (R)-2-metilglicidoles y diversos derivados O-protegidos	53
4.2 Utilización de los α -metilserinales en la síntesis de α -metil- α -aminoácidos	73
4.2.1 Síntesis de α -metil- α -aminoácidos con un centro estereogénico	79
I. Síntesis de aminoácidos β,γ -insaturados	79
II. Síntesis de aminoácidos β,β -disustituidos	90
4.2.2 Síntesis de α -metil- α -aminoácidos con dos centros estereogénicos	101

<i>I.Síntesis de los cuatro estereoisómeros de la α-metiltreonina</i>	101
4.3 Utilización de los α -metilserinales en la síntesis de otros tipos de compuestos de interés biológico: 4- <i>epi</i> -L-vancosamina	123
4.3.1 Antibióticos glicopeptídicos	125
4.3.2 Procedimiento sintético para la preparación de la 4- <i>epi</i> -L-vancosamina	132
4.4 Síntesis de serinas α -sustituidas mediante ataque nucleófilo al enlace C=N	151
4.4.1 Antecedentes de ataques nucleófilos a imino derivados	160
<i>I.Iminas quirales</i>	160
<i>II.Hidrazonas</i>	161
<i>III.Sulfiniliminas</i>	162
4.4.2 Síntesis de serinas α -sustituidas	166
5.- Conclusiones	185
6.- Parte experimental	191
Anexo I: Difracción de Rayos X	333
Anexo II: Espectros de RMN	349

PRÓLOGO

“La ciencia sin conciencia es la ruina del alma.”

François Rabelais (Pantagruel, 1532)

“¿Hemos vencido a un enemigo? A ninguno, excepto a nosotros mismos. ¿Hemos conseguido una victoria? Esto no significa nada aquí. ¿Hemos conquistado un reino? No... y sí. Hemos logrado una satisfacción íntima, hemos realizado un destino. Luchar y comprender, nunca lo uno sin lo otro: esta es la ley.”

George Leigh Mallory (tras haber coronado la cima alpina del Kuffner en 1911)

Despertad, cantores:

acaben los ecos,

empiecen las voces.

Antonio Machado (Nuevas canciones, 1917-1930)

Cinco años de iniciación a la investigación científica no se pueden resumir exclusivamente en una enumeración de reacciones y resultados científicos. Alrededor de los datos surgen diversas preguntas, muchas que tienen que ver con el futuro particular y algunas otras de carácter meramente especulativo. Antes de iniciar la descripción de mi labor científica en este tiempo me gustaría comentar mis impresiones acerca de dos cuestiones que destacan entre estas últimas: las causas que motivan el estudio científico y las consecuencias que de él se derivan. Creo que para asumir el papel de cada individuo dentro de la sociedad, y por tanto responsabilizarse de las secuelas de sus actos, son importantes este tipo de reflexiones y aunque no es necesario plasmarlas por escrito parece ésta una buena oportunidad, quizás la única en la que pueda publicar un texto propio.

¿Por qué investigamos? Existe una respuesta simple, es una manera de ganarse la vida. Si bien esta contestación parece convincente, de algo hay que vivir, se puede profundizar en el asunto. ¿Qué es lo que impulsa al ser humano a tratar de descubrir los secretos de la naturaleza y a transformar su medio? Supongo que para cada individuo hay una respuesta: el ansia de conocimientos, el afán por alcanzar el reconocimiento público y la celebridad, un intento filantrópico de mejorar la vida de los semejantes, el empecinamiento inexplicable que ha llevado al hombre tanto a tratar de desentrañar los misterios del universo como a hollar los más inaccesibles rincones del planeta y que George Mallory resumió en su enigmática respuesta a las preguntas acerca de su pasión enfermiza por ascender al Everest: *“Porque está ahí”*...

Sin duda gran parte de las motivaciones que impulsan la ciencia provienen de su finalidad, del provecho que se espera obtener con los avances conseguidos. Sin embargo y aunque este aspecto debe ser tomado como el fundamental dada la trascendencia que tiene el desarrollo científico en nuestras vidas, es insuficiente para explicar la pasión humana por la investigación. La ciencia es una actividad creadora y opino que detrás de todo intento de creación humana existe un

componente abstracto y difícilmente explicable que tiene algo de huida hacia delante, de necesidad de cambio ante una realidad que nos oprime. De esta forma, la ciencia en esencia, desnudándola de todos sus componentes sociales y económicos, no sería más que un intento de ampliar un mundo que no nos satisface y en origen se emparentaría directamente con el arte, la otra gran posibilidad creadora del ser humano. Ambas surgirían de la curiosidad intrínseca del hombre y de su insatisfacción vital y serían una búsqueda, la ciencia a través del conocimiento de lo que nos rodea y el arte como una introspección de nuestros sentimientos y motivaciones, con la que se trataría de crear una realidad superior. Algo así debió pensar Max Delbrück, premio Nobel de Medicina en 1969, cuando bromeó “*Si uno no tiene cualidades para ser artista, ¿qué otra cosa puede ser sino investigador?*”

Por tanto una pregunta importante sería ¿qué empuja al hombre a crear? ¿Qué persigue la creación? A este respecto alguna vez he tratado de imaginar cómo transcurriría la vida en un hipotético paraíso, en la felicidad común. Pienso que no existirían ni el arte ni la ciencia, nadie trataría de crear ya que no sentiría el desasosiego necesario para ello. Nos bastaría con vivir, con disfrutar lo conocido. Sin embargo ésta parece una situación totalmente utópica ya que probablemente la esencia del ser humano es el deseo. Es lo que nos mueve y nos da fuerzas para luchar, lo que nos atormenta al no alcanzarlo y nos llena de gozo al satisfacerlo. Necesitamos metas para justificarnos, como dijo el escritor gallego Álvaro Cunqueiro “*Resistimos porque soñamos*”.

En realidad no soy capaz de responder a ninguna de estas preguntas, en todo caso sólo consigo formularlas de una manera más general. Supongo que para acercarnos a algún tipo de respuesta sobre cada una de estas cuestiones necesitaríamos al menos una nueva tesis doctoral, pero esta vez en filosofía.

Donde el terreno de la especulación disminuye ya que los hechos hablan por sí solos es en el análisis de las consecuencias de la investigación científica. A mi

parecer éste es el aspecto fundamental de la ciencia que debería juzgarse como Antonio Machado quería que se recordasen sus versos “*¿Soy clásico o romántico? No sé. Dejar quisiera/ mi verso, como deja el capitán su espada:/ famosa por la mano viril que la blandiera,/ no por el docto oficio del forjador preciada*” (Retrato, Campos de Castilla). Esto es, por encima del hecho científico la utilidad que se extrae de él.

No se puede negar el peso de los avances científicos en nuestros días; hemos aumentado la esperanza de vida hasta rondar los 80 años, somos capaces de comunicarnos con gentes del otro extremo del planeta, hemos conquistado la noche aumentando las horas de actividad diaria y nuestra existencia se ha hecho en general mucho más cómoda. Sin embargo no creo en la bondad intrínseca de la ciencia. Opino que el desarrollo científico es moralmente neutro, es un arma con la que el ser humano ha podido aumentar sus posibilidades pero el poder que estos avances le confieren puede ser utilizado tanto de forma beneficiosa como perjudicial para el conjunto de la sociedad. De hecho, merced a estos mismos avances La Tierra se encuentra en una situación de deterioro como jamás conoció y las desigualdades sociales son descomunales, impidiendo a la mayoría de habitantes del planeta beneficiarse de las ventajas del progreso científico. Y es que dentro de nuestro desalmado sistema capitalista, donde prima la competitividad y no hay sitio para los que quedan atrás, la ciencia se ha convertido en uno de los principales apoyos con los que cuentan las naciones ricas para mantener su privilegiado nivel económico y poder seguir manteniendo el orden mundial actual.

Naturalmente el causante de que el desarrollo científico no sea utilizado de manera correcta no es el investigador sino el conjunto de la sociedad que ha delegado su responsabilidad en manos de unos pocos que han antepuesto los intereses económicos a los humanos. Sin embargo, la comunidad científica ha tomado una peligrosa actitud, lavándose las manos en lo que respecta a la utilización de su trabajo e incluso poniéndose al servicio de las grandes

corporaciones en investigaciones claramente negativas para la mayoría. Un ejemplo paradigmático de esta perversión de la ciencia es el desarrollo de las llamadas semillas “Terminator” por la multinacional Monsanto. Actualmente, las semillas comercializadas por esta empresa son manipuladas genéticamente para ser resistentes a insectos y herbicidas gracias a lo cual se puede aumentar el uso de estos últimos, cuyo exponente más vendido -el Roundup- también es comercializado por Monsanto, cerrando un lucrativo círculo vicioso debido a que poco a poco las resistencias a este herbicida van creciendo y cada vez es necesario utilizar una cantidad mayor para mantener su efecto. Con la nueva línea “Terminator”, prohibida para la venta hasta el momento, además se conseguirá que sean estériles, lo que obligará a los agricultores a comprar nuevas semillas cada año, dependiendo totalmente de las empresas suministradoras. La legalización de esta práctica supondría un peligro ecológico ya que no está claro que el polen portador del gen esterilizante no pueda contaminar los campos colindantes y acabaría con las formas tradicionales de cultivo de los países del tercer mundo, consistentes en guardar las mejores semillas e ir mejorando la planta para adecuarla al terreno donde es cultivada.

Aunque podamos pensar que éste es un ejemplo extremo y que en general el desarrollo científico es positivo, es indudable el peligro que entraña. El poder que otorgan los avances científicos debería ir acompañado de la responsabilidad suficiente para utilizarlos correctamente. Creo que en el último siglo el enorme volumen de conocimientos y avances desarrollados, que han obligado a una tremenda especialización de los científicos, han provocado un desfase entre la investigación científica y el compromiso ético que debería acompañarlos. Y es que es difícil saber sobre quién recae esa responsabilidad. No somos más que piezas de una maquinaria que quizás no nos guste, pero que no sabemos como cambiar. A este respecto me gustaría recordar las palabras que Bertolt Brecht puso en boca de Galileo Galilei en su conocida obra dramática y que si bien pueden parecer

excesivas hemos de tomar en cuenta para no acercarnos al dramático futuro que vaticinan:

“...Los movimientos de los cuerpos celestes se han vuelto más previsibles; pero todavía son incalculables para los pueblos los movimientos de sus soberanos. La lucha por la mensurabilidad del cielo se ha ganado mediante la duda; a causa de su fe religiosa, la lucha de las amas de casa romanas por su leche se perderá todos los días. La ciencia tiene que ver con ambas luchas. Una humanidad tambaleante en un vapor nacarado de supersticiones y consejas, demasiado ignorante para desarrollar sus propias fuerzas, no será capaz de desarrollar las fuerzas de la Naturaleza que vosotros le reveláis. ¿Para quién estáis trabajando? Yo sostengo que el único objetivo de la Ciencia es aliviar las fatigas de la existencia humana: Si los científicos, intimidados por los poderosos, se contentan con acumular Ciencia por la Ciencia misma, se la mutilará y vuestras nuevas máquinas significarán sólo nuevos sufrimientos. Quizá descubráis con el tiempo todo lo que haya que descubrir, pero vuestro progreso será sólo un alejamiento progresivo de la Humanidad. El abismo entre vosotros y ella puede ser un día tan grande que vuestros gritos de júbilo por alguna nueva conquista sean respondidos por un griterío de espanto universal...” (La vida de Galileo Galilei)

Tras leer estas líneas aparecen preguntas difíciles de responder. Por ejemplo, al publicar nuestros trabajos en revistas científicas hipotéticamente estamos divulgando nuestras investigaciones para que cualquiera pueda acceder a ellas. Aunque es la manera más justa de revelar nuestros estudios, sabemos que sólo unos pocos tienen la tecnología suficiente para utilizarlos. Entonces y como pregunta Galileo ¿para quién estamos trabajando? No estoy seguro, la única respuesta que se me ocurre es otra pregunta: ¿qué otra manera hay de hacer ciencia?

Parece claro que los defectos de la comunidad científica serán los mismos que los del sistema para los que trabaja. Y si en este caso vivimos en una sociedad mucho más preocupada del beneficio económico inmediato que de las

consecuencias que éstos puedan acarrear posteriormente, los científicos, componentes de esta misma comunidad, difícilmente pueden escapar a los mismos vicios. Por tanto, la única solución para que los avances científicos no sean utilizados en servicio de unos pocos es lograr una sociedad más justa e igualitaria. Para acercarnos a ese ideal es imprescindible que esta sociedad esté integrada por individuos educados para conocer su entorno, ser capaces de pensar por sí mismos y por tanto poder tomar sus propias decisiones. Solamente de esta forma serán verdaderamente libres y podrán obligar a sus gobiernos a obrar con justicia. A esta labor de educación puede contribuir el científico. Quizás uno de los deberes que hemos de plantearnos en esta profesión es la de explicar de una manera comprensible para el conjunto de la sociedad los avances desarrollados. Y si bien en ocasiones los entresijos del proceso científico no pueden ser puestos al nivel de un neófito, las aplicaciones que este conlleva sí pueden ser comprendidas por todo aquel que esté interesado. Esta tarea de divulgación es la única vía para aspirar a que el conjunto de la sociedad tome conciencia de las posibilidades que el desarrollo científico le otorga y la responsabilidad que conlleva.

Extraña profesión la de investigador científico, llena de incertidumbres y de dudas. Una vez escuché decir a Mario Vargas Llosa que el precio de la libertad es una enorme incertidumbre. Ciertamente existen pocas ocupaciones que te permitan tantas posibilidades como ésta. A cambio de este privilegio debemos ser conscientes del poder que la ciencia confiere y no obrar de espaldas al resto de la sociedad.

1. Introducción

En 1848 un joven Louis Pasteur, con su primer gran hallazgo, marcó el inicio en la investigación de lo que hoy conocemos como estereoquímica. Mediante una cuidadosa observación de los cristales de la sal paratartrato de sodio y amonio, aislada del vino, fue capaz de distinguir la existencia de dos tipos diferentes de formaciones, unas con sus caras orientadas hacia la derecha y otras hacia la izquierda. Tras su separación, descubrió que ambos tipos de cristales poseían idénticas propiedades físicas y tan solo se diferenciaban en su actividad óptica en disolución, que era inversa. Pasteur había logrado la primera resolución de enantiómeros. El estudio de estas sales, que como él mismo apuntó solamente se distinguían en su simetría como lo hace un objeto con su imagen especular, le llevó a relacionar sus propiedades macroscópicas con su ordenamiento atómico y a reconocer la importancia que tenía esta disimetría en los procesos biológicos, con experimentos como aquel en el que apreció como el tartrato de amonio dextrógiro era destruido por el hongo *Penicillium Glaucum* más rápidamente que el levógiro, llegando a conjeturar la existencia de fuerzas asimétricas y a afirmar en 1874 “*L’univers est dissymétrique*”.¹

Más de un siglo después el estudio científico ha podido confirmar esta afirmación, al menos en lo que a la vida se refiere. La quiralidad, término introducido por Lord Kelvin y proveniente del griego *cheir* que significa mano, es una característica fundamental de los procesos biológicos. Así, es necesaria una complementariedad espacial para permitir la unión entre un sustrato y el centro catalítico de una enzima, la interacción entre una hormona y su receptor o el reconocimiento de un antígeno por parte de un anticuerpo específico. Este hecho provoca que frecuentemente dos enantiómeros de una misma molécula tengan una actividad diferente.

¹ *Chirality in Natural and Applied Science*. Eds.: Lough, W.J.; Wainer, I.W. Blackwell Science Ltd.: Oxford. 2002.

A pesar de que esta evidencia se conoce desde hace décadas, no ha sido hasta los últimos 20 años cuando la estereoquímica ha recibido la atención debida por parte de la industria farmacéutica. Este retraso ha provocado efectos trágicos como el célebre caso de la talidomida. En la década de 1960 se comercializó el racemato de este producto como sedante. Sin embargo, más tarde se comprobó que tan solo el enantiómero *R* poseía esta propiedad mientras que el *S* actuaba como teratógeno, lo que provocó numerosas malformaciones en recién nacidos.

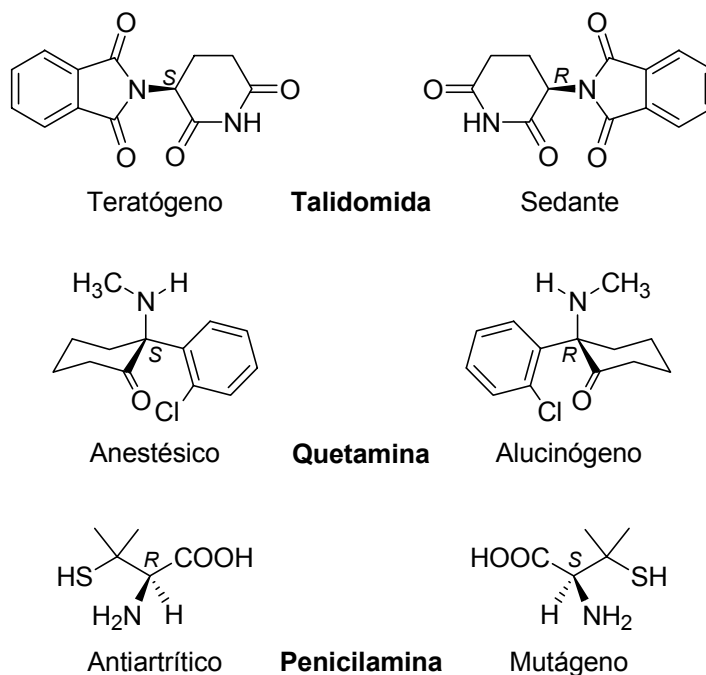


Figura 1.1 Ejemplos de productos cuyos enantiómeros difieren en su actividad biológica.

En los últimos 20 años, diversos avances han venido a corregir este error. Por un lado el desarrollo de fases estacionarias quirales para HPLC ha facilitado la separación de enantiómeros. Por otra parte, y teniendo en cuenta que tras esta

separación la mitad del producto se convierte en numerosas ocasiones en material de desecho, se ha puesto especial atención en la síntesis y la catálisis asimétrica.²

Dentro de la síntesis asimétrica, uno de los capítulos que más interés ha generado es la utilización de *building blocks* quirales. Estos compuestos, una vez realizada su labor de estereodiferenciación, quedan integrados en el esqueleto de la molécula, lo que supone un gran ahorro respecto a los auxiliares quirales, que deben ser eliminados tras su labor de inducción.

De entre los diversos tipos de *building blocks* quirales utilizados destacan, gracias a la presencia en su estructura de los grupos amino y formilo y su fácil acceso a partir de productos naturales, los α -aminoaldehídos *N*-protegidos³ siendo la (*S*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina, conocida como aldehído de Garner⁴ y su enantiómero, dos de los que se han mostrado más eficaces. Su gran versatilidad en diversas reacciones asimétricas así como su estabilidad configuracional y química y su sencilla síntesis desde el aminoácido natural serina⁵ les han hecho aparecer en más de 300 artículos⁶ desde su primera síntesis en 1987 por el grupo de Garner.

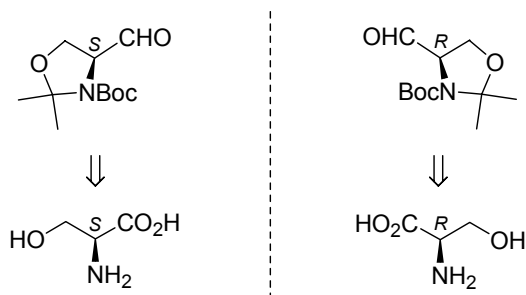
² (a) Blaser, H.-U. *Chem. Commun.* **2003**, 293. (b) Rouhi, A.M. *Chem. Eng. News* **2003**, 81(18), 45.

³ (a) Reetz, M.T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1531. (b) Reetz, M.T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1121.

⁴ Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361.

⁵ (a) Garner, P.; Park, J.M. *Org. Synth.* **1992**, 70, 18. (b) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Zurbano, M.M. *Synthesis* **1997**, 1146.

⁶ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136 y las referencias citadas en él.



Esquema 1.1

El gran potencial sintético del aldehído de Garner se basa en el enorme abanico de reacciones que pueden darse sobre el grupo formilo, en la capacidad de inducción quiral del anillo oxazolidina en las reacciones diastereoselectivas y en la facilidad de este mismo anillo en transformarse en diversos grupos funcionales. De esta manera este aldehído ha sido empleado tanto en una estrategia que lo utiliza exclusivamente como *building block*, mediante reacciones de transformación de grupo funcional en moléculas de un solo centro quiral, como en otras en las que se prueba además la capacidad inductora del anillo oxazolidina en la creación de nuevos centros estereogénicos.

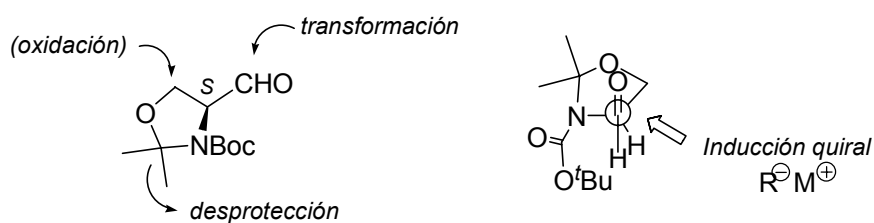


Figura 1.2 Reactividad del aldehído de Garner.

Estas notables características han propiciado su utilización en la síntesis de distintos tipos de moléculas⁷ como aminoácidos,⁸ esfingosinas y ceramidas,⁹ azazúcares y aminoazúcares¹⁰ o los antibióticos β -lactámicos *carbacephams*.¹¹

⁷ (a) De Paolis, M.; Blankenstein, J.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1235. (b) Husain, A.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8621. (c) Jiang, Y.; Ma, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1033. (d) Romagnoli, B.; Harwood, L.M.; Hayes, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 37. (e) Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, A.; Renzetti, A.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 221. (f) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 527.

⁸ (a) Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3772. (b) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1555. (c) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 863. (d) VanBrunt, M.P.; Standaert, R.F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 705. (e) Nevalainen, M.; Kauppinen, P.M.; Koskinen, A.M.P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2061. (f) Collier, P.N.; Campbell, A.D.; Patel, I.; Raynham, T.M.; Taylor, R.J.K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1802. (g) Jackson, M.D.; Gould, S.J.; Zabriskie, T.M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2934. (h) Chhabra, S.R.; Mahajan, A.; Chan, W.C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4017. (i) Flamant-Robin, C.; Wang, Q.; Chiaroni, A.; Sasaki, N.A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10475.

⁹ (a) Radunz, H.-E.; Devant, R.M.; Eiermann, V. *Liebigs. Ann. Chem.* **1988**, 1103. (b) Soai, K.; Takahashi, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1257. (c) Doi, Y.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4573. (d) Yin, J.; Liu, H.; Pidgeon, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 179. (e) Chun, J.; Li, G.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2600. (f) Murakami, T.; Furusawa, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9257.

¹⁰ (a) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Merino, P. *Chem. Commun.* **1990**, 854. (b) Roush, W.R.; Hunt, J.A. *Chemtracts-Org. Chem.* **1995**, 279. (c) Soro, P.; Rassu, G.; Spanu, P.; Pinna, L.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5172. (d) Deng, L.; Schärer, O.D.; Verdine, G.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7865. (e) East, S.P.; Shao, F.; Williams, L.; Joullié, M.M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13371. (f) Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475.

¹¹ Avenoza, A.; Busto, J.H.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Zurbano, M.M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 598.

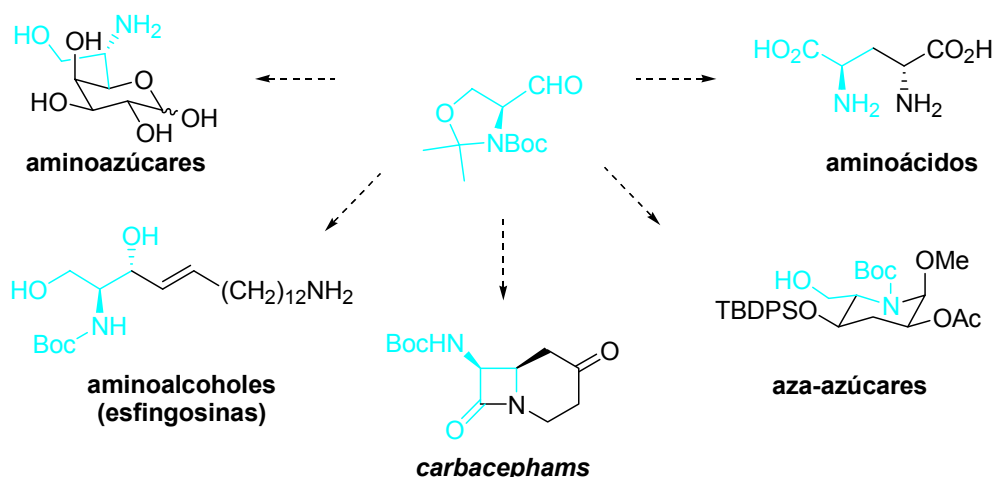


Figura 1.3 Distintas utilizaciones del aldehído de Garner.

El principal inconveniente del aldehído de Garner es su protón enolizable en α , que obliga a cuidar las condiciones de reacción empleadas. Por ejemplo se ha encontrado parcial racemización en reacciones de Wittig¹² y la oxidación de Swern.¹³

Teniendo en cuenta las grandes posibilidades sintéticas de este compuesto y el interés de nuestro grupo en la preparación y reactividad de aminoácidos conformacionalmente restringidos,¹⁴ se ideó la síntesis del análogo α -metilado del

¹² (a) Moriwake, T.; Hamano, S.-I.; Saito, S.; Torri, S. *Chem. Lett.* **1987**, 2085. (b) McKillop, A.; Taylor, R.J.K.; Watson, R.J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.

¹³ (a) Roush, W.R.; Hunt, J.A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 798. (b) Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis* **1997**, 527. (c) Jurczak, J.; Gryko, D.; Kobrzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6051.

¹⁴ (a) Cativiela C.; Díaz-de-Villegas, M.D.; Avenoza A.; Peregrina J.M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10987. (b) Avenoza A.; Busto J.H.; Cativiela C.; Fernández-Recio M.A.; Peregrina J.M.; Rodríguez F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 545. (c) Avenoza A.; Busto J.H.; Peregrina J.M.; Rodríguez F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4241. (d) Avenoza A.; Busto J.H.; Cativiela C.; Peregrina J.M.; Rodríguez F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1429.

aldehído de Garner¹⁵ con el propósito de establecer una nueva estrategia de acceso tanto a distintos α -metil- α -aminoácidos como a otros tipos de moléculas con centros estereogénicos cuaternarios que presenten actividad biológica.

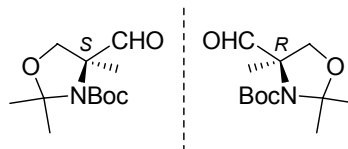


Figura 1.4 (S)- y (R)-N-Boc-N,O-isopropiliden- α -metilserinales.

Estos compuestos conservan las grandes posibilidades sintéticas del aldehído de Garner y eliminan sus problemas de racemización en condiciones básicas ya que el metilo sustituye al protón enolizable. Como desventaja presentan su mayor dificultad de acceso; mientras la serina es uno de los aminoácidos naturales, la α -metilserina es un producto sintético.

De esta forma, la importancia de estos análogos será tanta como el interés que tengan los compuestos a los que se pueda acceder a partir de ellos. De la amplia lista de moléculas con centros estereogénicos cuaternarios que podemos encontrar,¹⁶ en la figura 1.5 se muestran algunas de las moléculas a las que es posible acceder a partir de nuestros α -metilserinales igualando o incluso mejorando sus síntesis existentes hasta el momento. Quizás el grupo más adecuado e importante para esta nueva metodología es el de los α -metil- α -aminoácidos. Como se explicará en el capítulo *Antecedentes*, estos compuestos, que han recibido una

¹⁵ (a) Avenzoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Zurbano, M.M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8220. (b) Avenzoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 949.

¹⁶ (a) Fujii, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037. (b) Corey, E.J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388. (c) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591.

gran atención en los últimos años siendo diversas sus utilidades,¹⁷ han sido los destinatarios de los primeros esfuerzos sintéticos llevados a cabo por nuestro grupo partiendo de estos nuevos *building blocks* quirales. Pero las posibilidades de estos aldehídos son más amplias y se extiende a todo tipo de moléculas que incluyan en su estructura un centro estereogénico que contenga los grupos metilo y amina. Entre éstos, se encuentran productos de la importancia de la vancosamina y la eremosamina,¹⁸ azúcares que forman parte de antibióticos glicopeptídicos como la vancomicina o la cloroorienticina, la esfingofungina F,¹⁹ potente inhibidor de la biosíntesis de los esfingolípidos, la desferritocina (DFT),²⁰ que interviene en la eliminación del exceso de hierro en los seres vivos, o los distintos isómeros de la manzacidina,²¹ alcaloide con diversas actividades farmacológicas.

¹⁷ (a) Williams, R.M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*. Pergamon Press: Oxford. 1989. (b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517. (c) Nájera, C.; Abellán, T.; Sansano, J.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809. (d) Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388.

¹⁸ Nicolaou, K.C.; Boddy, C.N.C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096.

¹⁹ (a) Trost, B.M.; Lee, C.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6818. (b) Lee, K.-Y.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4403.

²⁰ Bergeron, R.J.; Wiegand, J.; McManis, J.S.; Bussenius, J.; Smith, R.E.; Weimar, W.R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1470.

²¹ Namba, K.; Shinada, T.; Teramoto, T.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10708. (b) Wehn, P.M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.

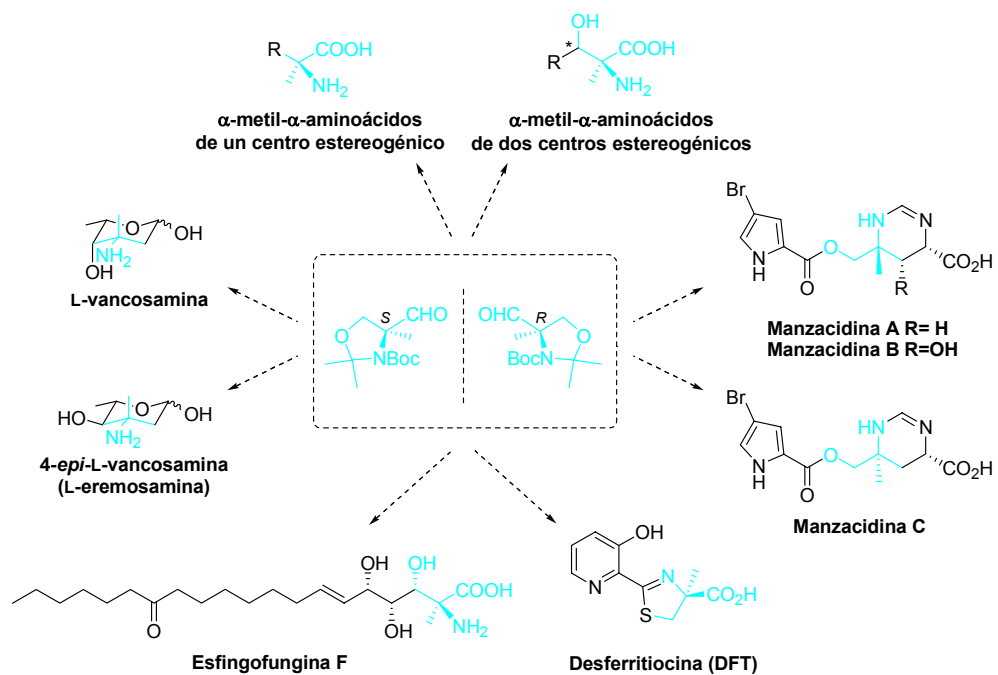


Figura 1.5 Distintas moléculas objetivo a partir de los *(S)*- y *(R)*-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales.

2. Antecedentes

Como se ha mencionado en el capítulo de *Introducción*, los aldehídos (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales, análogos α -metilados del aldehído de Garner, pueden considerarse precursores ideales para la síntesis de un amplio espectro de compuestos de interés biológico y sintético. Este potencial radica en el enorme abanico de reacciones que pueden darse sobre el grupo formilo, en la capacidad de inducción quiral del anillo oxazolidina en las reacciones diastereoselectivas y en la facilidad de este mismo anillo en transformarse en diversos grupos funcionales.

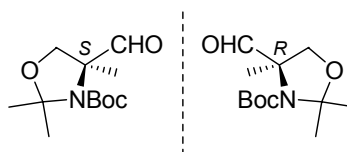
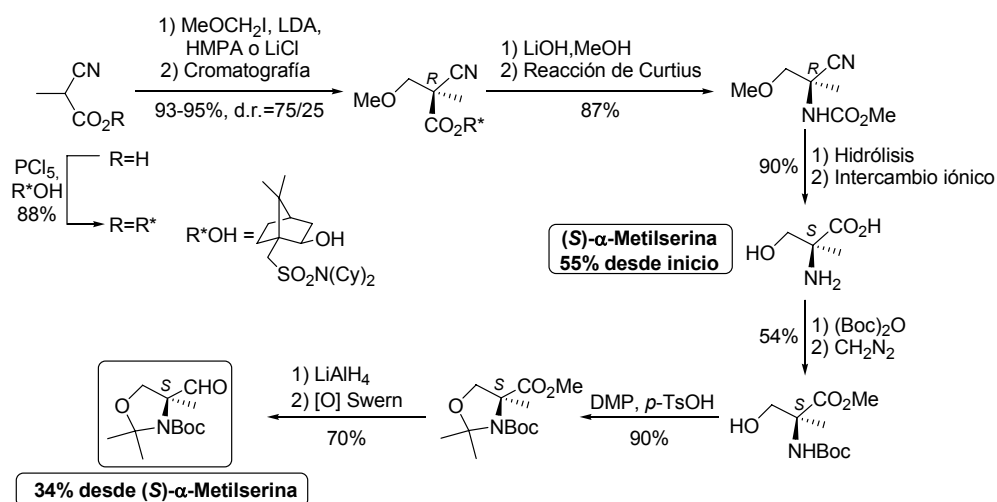


Figura 2.1 (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales.

En el presente capítulo se exponen las síntesis que se han llevado a cabo para la obtención de estos aldehídos en sus formas enantioméricamente puras así como los primeros esfuerzos sintéticos que se han desarrollado a partir de ellos y que se han centrado en la formación de diversos α -metil- α -aminoácidos.

2.1 Síntesis de los (S)- y (R)-N-Boc-N,O-isopropiliden- α -metilserinales

La primera estrategia de acceso al (S)-N-Boc-N,O-isopropiliden- α -metilserinal fue llevada a cabo por el grupo de Cativiela, a escala de miligramo, a partir de la (S)- α -metilserina.¹ La síntesis de este aminoácido se realizó mediante su estrategia desarrollada para la obtención de distintos α,α -dialquil- α -aminoácidos, basada en la alquilación diastereoselectiva de un 2-cianopropanoato quiral.² Posteriormente, con una metodología similar a la utilizada por Garner con su aldehído,³ se consigue el α -metilserinal con un rendimiento global del 19%. Sin embargo este método queda limitado a pequeñas cantidades, por lo que hubo que buscar un nuevo acceso que permitiera la obtención de ambos enantiómeros de los aldehídos α -metilados de partida con buen rendimiento y a escala de gramo.



Esquema 2.1 Síntesis del (S)- α -metilserinal por Cativiela *et al.*

¹ Alias, M.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.D.; Gálvez, J.A.; Lapeña, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14963.

² Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517.

³ Garner, P.; Park, J.M. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 18.

Esto llevó a nuestro grupo a diseñar en 1999 una síntesis estereodivergente de estos aldehídos a partir del (*R*)-2-metilglicidol,⁴ compuesto comercializado con una pureza enantiomérica del 94%.

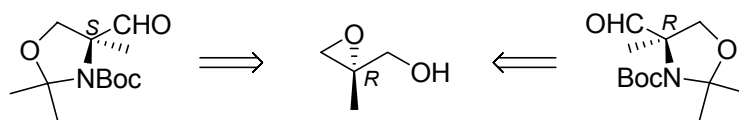
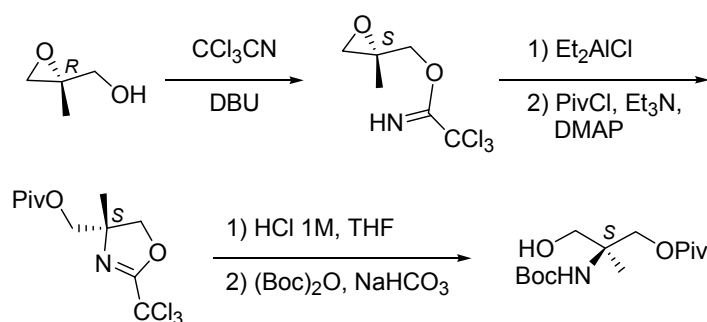


Figura 2.2

Para ello, el (*R*)-2-metilglicidol se transformó fácilmente en un α -metilserinol donde ambos grupos hidroxilo están protegidos ortogonalmente, empleando el procedimiento descrito por Hatekeyama.⁵ La etapa clave de esta síntesis consiste en la ciclación intramolecular, catalizada por Et_2AlCl , del tricloroacetimidato derivado del (*R*)-metilglicidol. Como muestra el esquema 2.2, este alcohol se obtuvo en cinco etapas con un rendimiento global del 75%.

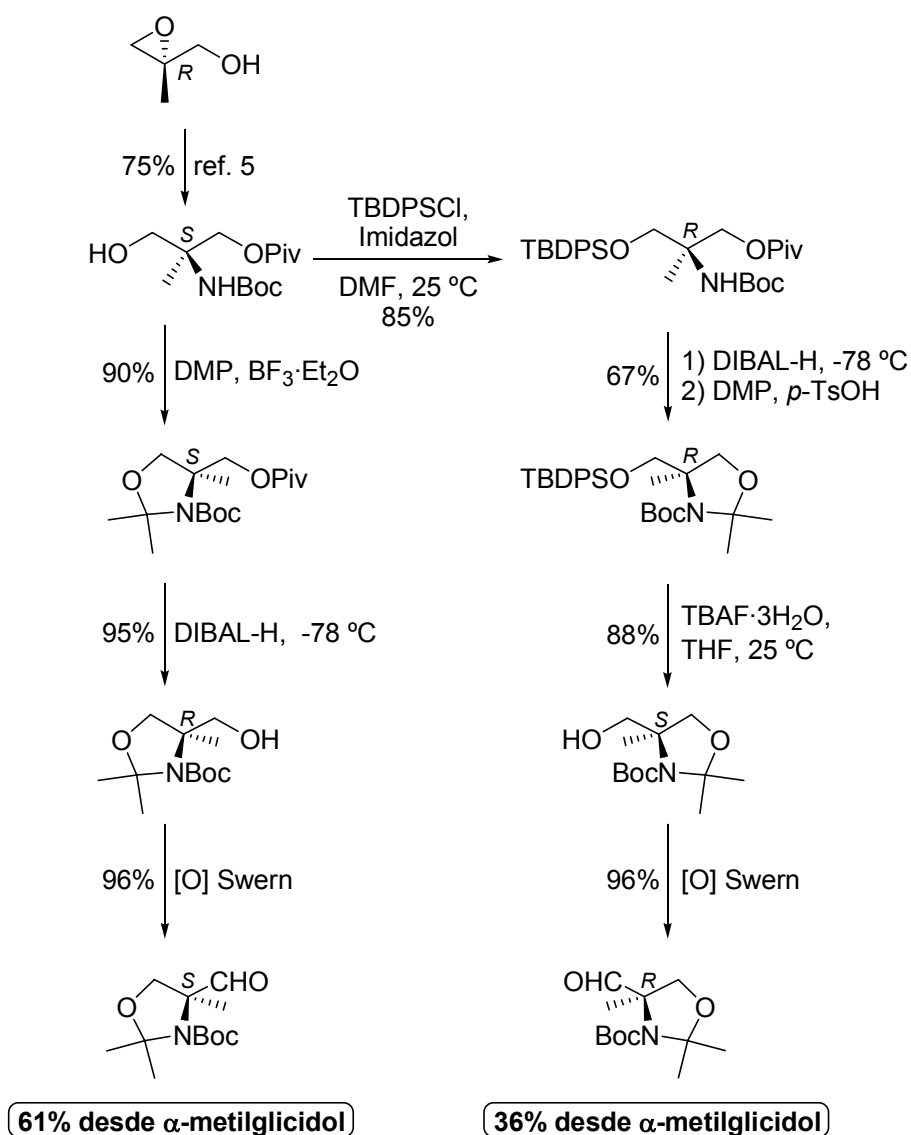


Esquema 2.2 Estrategia utilizada por Hatekeyama *et al.*

⁴ Avenzoa, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Zurbano, M.M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8220.

⁵ Hatekeyama, S.; Matsumoto, H.; Fukuyama, H.; Makugi, Y.; Irie, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2275.

A partir de este α -metilserinol, se siguió la síntesis estereodivergente que muestra el siguiente esquema.



Esquema 2.3 Síntesis estereodivergente a partir del (*R*)-2-metilglicidol.

El (*S*)- α -metilserinal se obtuvo con un 82% de rendimiento desde el alcohol intermedio descrito por Hatekeyama -61% desde el (*R*)-2-metilglicidol- mediante la formación del anillo oxazolidina por tratamiento con DMP y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,⁶ seguido de la desprotección del pivaloilo con DIBAL-H⁷ y oxidación con las condiciones de Swern.⁸

Por otro lado, aprovechando la simetría de este mismo alcohol, se obtuvo el (*R*)- α -metilserinal. Para ello se protegió ortogonalmente el grupo hidroxilo libre de este compuesto con TBDPSCl, para luego desproteger el pivaloilo y crear el anillo oxazolidina de configuración contraria a la ruta anterior, mediante DMP y *p*-TsOH. Posteriormente se desprotegió el alcohol con fluoruro de tetrabutilamonio y por último se oxidó con las condiciones de Swern. De esta manera se alcanzó el (*R*)- α -metilserinal con un rendimiento del 48% -36% desde el (*R*)-2-metilglicidol-.

Desgraciadamente, el (*R*)-2-metilglicidol dejó de ser comercial a finales de 1999, con lo que se eliminó la viabilidad de este elegante método ante la dificultad de obtener el epóxido en las cantidades requeridas mediante el método de síntesis más directo, la epoxidación asimétrica de Sharpless del producto comercial 2-metil-2-propen-1-ol.⁹

⁶ (a) Moriwake, T.; Hamano, S.I.; Saito, S.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1987**, 2087. (b) McKillop, A.; Taylor, R.J.K.; Watson, R.J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.

⁷ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed.)*. Wiley-Interscience: New York. 1999.

⁸ (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (b) Mancuso, A.J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

⁹ Hanson, R.M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1922.

Un año más tarde, nuestro grupo desarrolló un nuevo procedimiento de síntesis de ambos enantiómeros del α -metilserinal que, al igual que en el planteamiento del grupo de Cativiela, utilizaba la α -metilserina enantioméricamente pura como precursor. Para ello se diseñó un método diferente a los existentes hasta aquel momento para la obtención de ambos enantiómeros de este aminoácido,¹⁰ y se optimizaron las reacciones que llevan al aldehído objetivo.¹¹

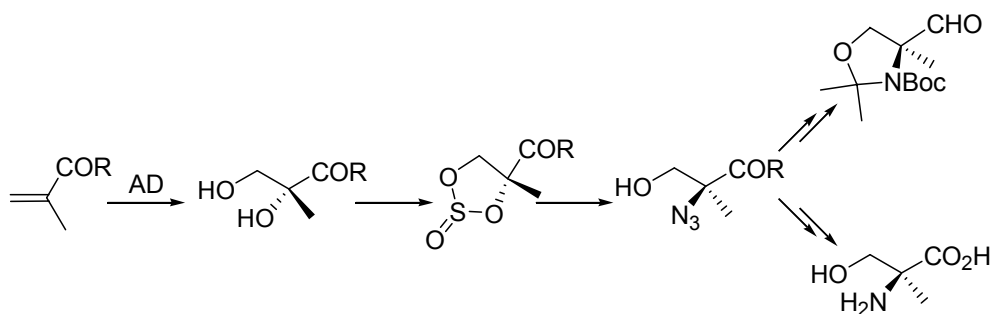
La estrategia utilizada para la obtención de la α -metilserina, que había sido aplicada previamente por el grupo de Goodman para la síntesis de los aminoácidos α -metiltreonina y α,β -dimetilcisteina,¹² tiene dos pasos clave; la inducción de la quiralidad en una olefina derivada del ácido metacrílico mediante la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD) y la posterior introducción del nitrógeno en α con una sustitución nucleófila regioselectiva del correspondiente sulfito cíclico derivado, ya que estos compuestos han sido referenciados en abundantes ejemplos como grupos salientes que reaccionan con excelente regioselectividad.¹³

¹⁰ (a) Seebach, D.; Aebi, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2545. (b) Colson, P.J.; Hegedus, L.-S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5918. (f) Moon, S.-H.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7405. (c) Wipf, P.; Venkatraman, S.; Miller, C.P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3639. (d) Ohfuné, Y.; Moon, S.-H.; Horikawa, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 645. (e) Marco, J.A.; Carda, M.; Murga, J.; González, F.; Falomir, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1841. (f) Carda, M.; Murga, J.; Rodríguez, S.; González, F.; Castillo, E.; Marco J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1703. (g) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Synthesis* **1999**, 704.

¹¹ Avenzoa, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 949.

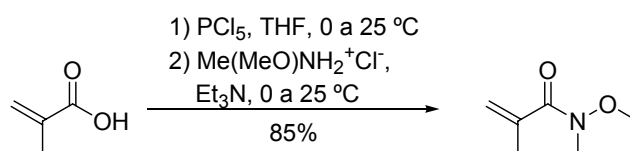
¹² Goodman, M.; Shao, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1303.

¹³ (a) Lohray, B.B. *Synthesis* **1992**, 1035. (b) Nymann, K.; Mylvaganam, S.; Svendsen, J.S. *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 1060. (c) Byun, H.-S.; He, L.; Bittman, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7051.



Esquema 2.4 Estrategia general de obtención del α -metilserinal y de la α -metilserina.

La síntesis comenzó con la formación de la amida de Weinreb del ácido 2-metilpropenoico. Esta olefina fue sintetizada fácilmente a partir del ácido comercial 2-metilpropenoico por tratamiento con PCl_5 , formando el correspondiente cloruro de ácido, y reacción *in situ* con la metoximetilamina.¹⁴ De esta forma se obtuvo la olefina con un rendimiento global del 85%.

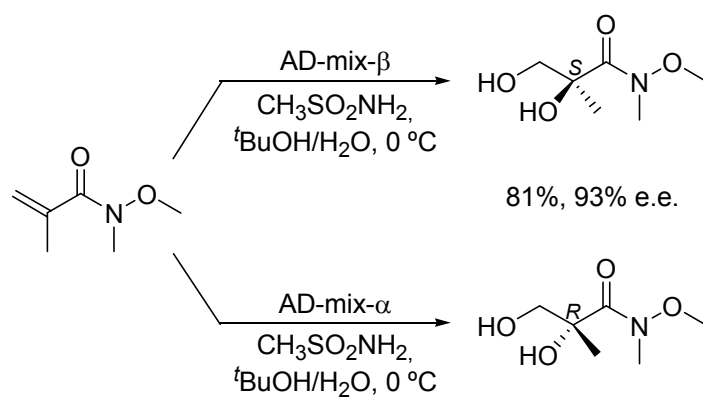


Esquema 2.5

El siguiente paso fue la dihidroxilación asimétrica de la olefina obtenida. Este procedimiento descrito en la bibliografía por Sharpless y Bennani,¹⁵ se llevó a cabo con buen rendimiento -81%- y exceso enantiomérico -93%-. Mediante el tratamiento con AD-mix- β se obtuvo el diol de configuración *S* y con el AD-mix- α se alcanzó el *R*. Los intentos con otros derivados como los ésteres metílico y bencílico de este mismo ácido dieron pobres resultados de enantioselectividad.¹¹

¹⁴ Nahm, S.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

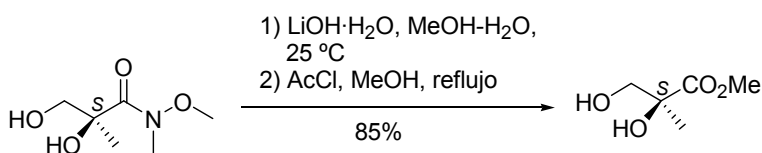
¹⁵ Bennani, Y.L.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2079.



Esquema 2.6 Dihidroxilación asimétrica de la amida de Weinreb del ácido 2-metilpropenoico.

A partir de cada uno de los dioles obtenidos y siguiendo la misma secuencia sintética se consiguió uno de los enantiómeros de la α -metilserina y del aldehído objetivo con idéntico rendimiento. Como referencia se describirá la síntesis que parte de la utilización del AD-mix- β .

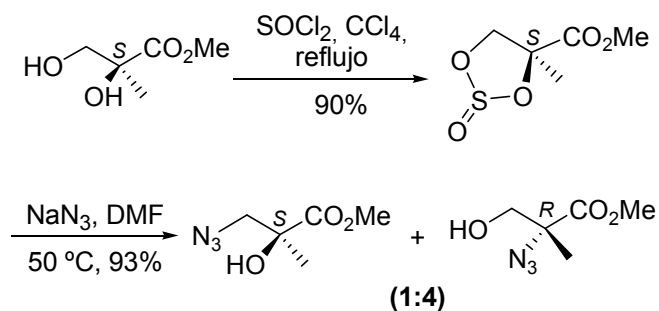
Tras la inducción de la quiralidad con la dihidroxilación asimétrica, la amida de Weinreb del diol obtenido fue transformada en éster metílico en dos etapas: hidrólisis básica con LiOH y posterior esterificación con cloruro de acetilo en metanol a reflujo.



Esquema 2.7

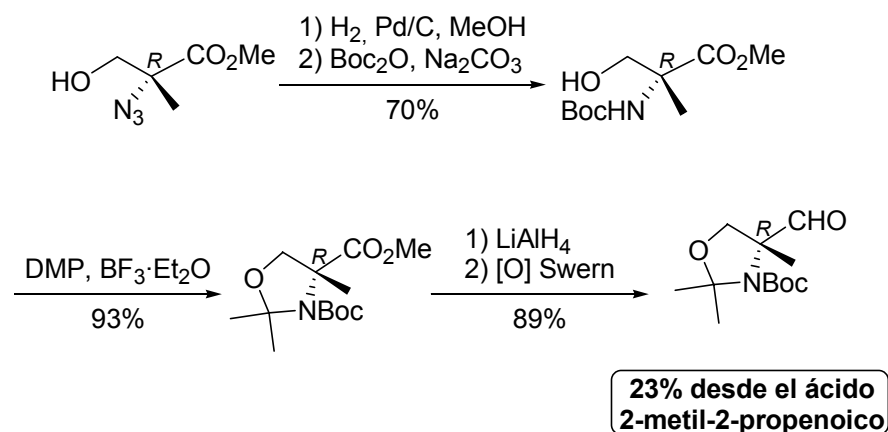
La introducción del nitrógeno en la posición α se llevó a cabo mediante el ataque nucleófilo al sulfito cíclico obtenido por tratamiento del diol con cloruro de

tionilo. A éste se le hizo reaccionar con NaN_3 en DMF a 50°C , dando el ataque nucleófilo con una proporción 4/1 a favor del azidoéster deseado, pudiendo ser ambos regioisómeros separados por columna cromatográfica. Destacar que el ataque de la azida al carbono α tiene lugar con inversión completa de configuración.



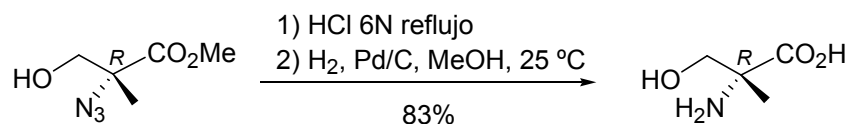
Esquema 2.8

Este α -azidoéster fue utilizado como precursor tanto del α -metilserinal como del aminoácido α -metilserina. Así, se llegó al α -metilserinal mediante la siguiente secuencia sintética: hidrogenación de la azida en presencia de paladio(0) como catalizador, introducción del grupo carbamato Boc en medio básico, formación del anillo oxazolidina, utilizando DMP y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, reducción del éster metílico y oxidación del alcohol correspondiente con las condiciones de Swern. De esta manera se completó la ruta en 10 pasos con un 23% de rendimiento global desde el ácido 2-metil-2-propenoico y a escala multigramo.



Esquema 2.9

Mientras, la α -metilserina se obtuvo mediante hidrólisis del éster metílico e hidrogenación de la azida.

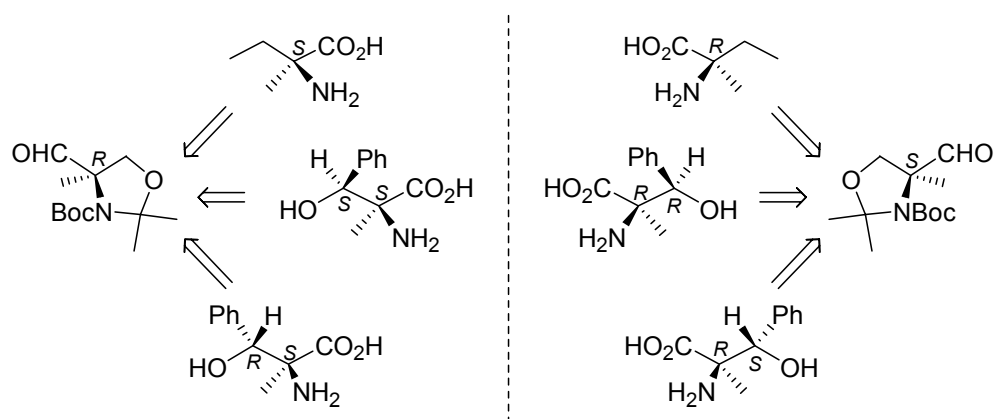


Esquema 2.10

Como se ha comentado, a partir de cada uno de los dioles obtenidos de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless se alcanzó uno de los enantiómeros de la α -metilserina y del aldehído α -metilserinal. De esta forma mediante el uso del AD-mix- α se alcanzaron los productos de configuración contraria.

2.2 Aplicaciones sintéticas de los (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales

Como se ha comentado anteriormente, ambos enantiómeros (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales pueden ser utilizados tanto en una metodología en la que estos compuestos participan exclusivamente como *building blocks*, llevando a cabo reacciones de transformación de grupos funcionales, como en otra en la que se prueba además la capacidad inductora del anillo oxazolidina en la creación de nuevos centros estereogénicos. Anteriormente al trabajo expuesto en esta memoria ambas estrategias han sido ensayadas por nuestro grupo, la primera en la síntesis de ambos enantiómeros de la isovalina (Iva),⁴ de un centro quiral, y la segunda en la formación de los cuatro estereoisómeros de la α -metil- β -fenilserina,¹⁶ de dos centros quirales. De esta manera se ha probado la gran diastereoselectividad que induce el anillo oxazolidina del α -metilserinal en reacciones de adición nucleófila al grupo formilo.

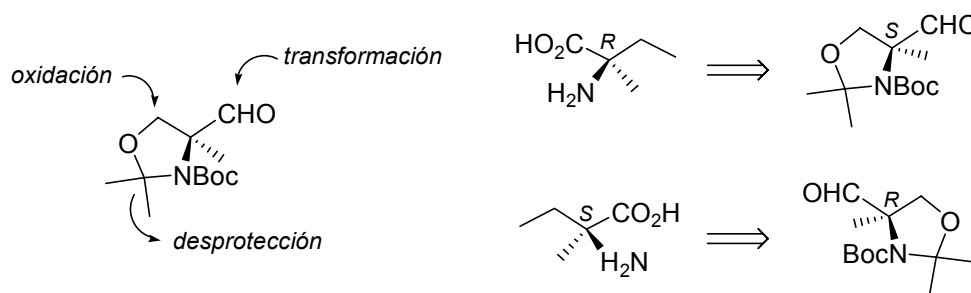


Esquema 2.12 Aminoácidos formados a partir de los (*S*) y (*R*)- α -metilserinales.

¹⁶ Avenoz, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2195.

I. Síntesis de α -metil- α -aminoácidos con un centro estereogénico: isovalina

La metodología general para la formación de aminoácidos de un solo centro estereogénico a partir del α -metilserinal es la siguiente: en primer lugar se realizan los cambios de grupo funcional sobre el formilo mientras que el anillo oxazolidina, en el que se encuentran los grupos precursores del α -aminoácido, queda intacto. Una vez se ha obtenido la cadena deseada, se realiza la desprotección del acetónido y se oxida el grupo hidroxilo, alcanzando el α -metil- α -aminoácido pretendido.



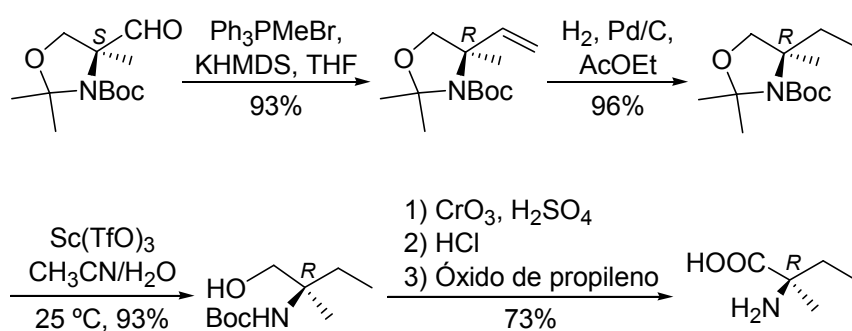
Esquema 2.13

Como primer ejemplo de la utilidad de esta nueva metodología se llevó a cabo la síntesis de ambos enantiómeros de la isovalina.⁴ Éste, el α -metil- α -aminoácido quiral más simple posible, forma parte de los péptidos con actividad antibiótica peptaiboles,¹⁷ habiéndose demostrado su capacidad para fijar conformaciones tipo giro β en los péptidos en los que está incluido.¹⁸

¹⁷ (a) Jung, G.; Brückner, H.; Schmitt, H. *Structure and Activity of Natural Peptides*. Eds.: Voelter, W.; Weitzel de Gruyter, G. Berlin. 1981, p 75. (b) Chikanishi, T.; Hasumi, K.; Harada, T.; Kawasaki, N.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 105. (c) Becker, D.; Kiess, M.; Brückner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 767.

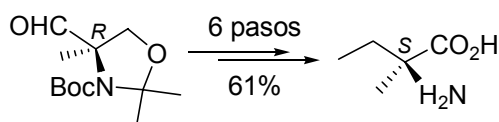
¹⁸ Gobbo, M.; Biondi, L.; Filira, F.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Rocchi, R.; Toniolo, C.; Broxterman, Q.B.; Kamphuis, J. *J. Lett. Pept. Sci.* **1998**, *5*, 105.

La secuencia sintética seguida fue la siguiente: metilación del aldehído de partida mediante reacción de Wittig con Ph_3PMeBr y KHMDS como base, hidrogenación de la olefina obtenida con paladio(0) sobre carbón activo como catalizador, desprotección selectiva del acetónido mediante el tratamiento con cantidades catalíticas de $\text{Sc}(\text{TfO})_3$ y H_2O en CH_3CN ,¹⁹ oxidación con el reactivo de Jones $-\text{CrO}_3$ y H_2SO_4 ,²⁰ hidrólisis ácida y tratamiento con óxido de propileno en etanol a reflujo para liberar el aminoácido, obteniendo la (*R*)-isovalina con un rendimiento global del 61% en 6 pasos desde el (*S*)- α -metilserinal.



Esquema 2.14 Síntesis de la (*R*)-isovalina (Iva).

Siguiendo esta misma metodología y con igual rendimiento se obtuvo la (*S*)-isovalina a partir del (*R*)- α -metilserinal.



Esquema 2.15 Síntesis de la (*S*)-isovalina (Iva).

¹⁹ Kobayashi, S.; Oriyama, T.; Noda, K. *Synlett* **1998**, 1047.

²⁰ Beaulieu, P.L.; Duceppe, J.-S.; Johnson, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196.

II. Síntesis de α -metil- α -aminoácidos con dos centros estereogénicos: α -metil- β -fenilserinas

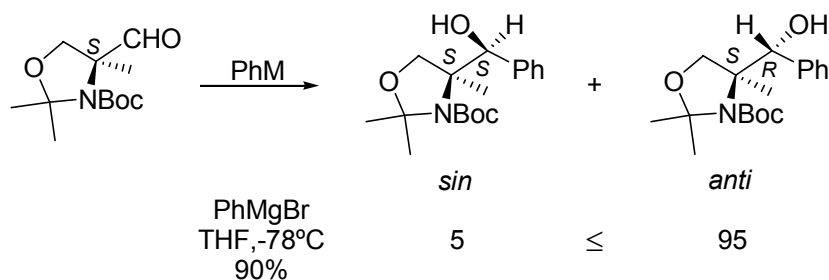
Además de precursor de los grupos amino y ácido, el anillo oxazolidina del α -metilserinal puede actuar como inductor quiral creando un nuevo centro estereogénico en reacciones asimétricas. Hasta el momento se ha explorado su comportamiento en ataques nucleófilos al grupo formilo con PhMgBr y PhLi para la obtención de todos los estereoisómeros de la α -metil- β -fenilserina.¹⁶ Estos aminoácidos, de los cuales existían anteriormente tres estrategias para la preparación de sus formas enantioméricamente puras,²¹ son importantes intermedios en la síntesis de moléculas con gran interés desde el punto de vista biológico como el florfenicol, el tianfenicol y la L-metildopa.²²

Los resultados obtenidos en la adición nucleófila utilizada siguen el mismo modelo propuesto para el aldehído de Garner,²³ si bien la diastereoselectividad encontrada a favor del isómero *anti* fue superior, con una relación máxima *sin/anti* $\geq 5/95$ utilizando el PhMgBr en THF a -78°C .

²¹ (a) Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2085. (b) Seebach, D.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1650. (c) Davis, F.A.; Liu, H.; Reddy, G.V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5473.

²² Zeitlin, A.L.; Raju, M.S.; Stirling, D.I. Eur. Patent Appl., 10 pp. *Chem. Abstr.* **1993**, 21078.

²³ (a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149. (b) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P.J.; Joullié, M.M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673. (c) Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136 y las referencias citadas en él.



Esquema 2.16

La formación del diastereómero *anti* como producto mayoritario puede explicarse fácilmente admitiendo que la reacción transcurre, al igual que lo propuesto para el aldehído de Garner, a través de un estado de transición del tipo Felkin-Ahn.²⁴ Teniendo en cuenta este modelo, la adición de PhMgBr al aldehído (*S*)- α -metilserinal se dará preferentemente por la cara *Re*, menos impedida, obteniéndose así el diastereómero *anti* como producto mayoritario. La variación de temperaturas, disolvente o aditivos afecta fuertemente la diastereoselectividad obtenida.^{23b,25}

²⁴ (a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (b) Bartlett, P.A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3. (c) Anh, N.T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. (d) Paddon-Row, M.N.; Rondan, N.G.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162. (e) Ager, D.J.; East, M.B. *Asymmetric Synthetic Methodology*. CRC Press: New York. 1996, pp 23-25. (f) Coxon, J.M.; Luibrand, R.T. *π -Facial Selectivity in Reaction of Carbonyls: A Computational Approach en Modern Carbonyl Chemistry*. Ed.: Otera, J. Wiley-VCH: New York. 2000.

²⁵ (a) Koskinen, A.M.P.; Hassila, H.; Myllymäki, V.T.; Rissanen, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5619. (b) Coleman, R.S.; Carpenter, A.J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1679.

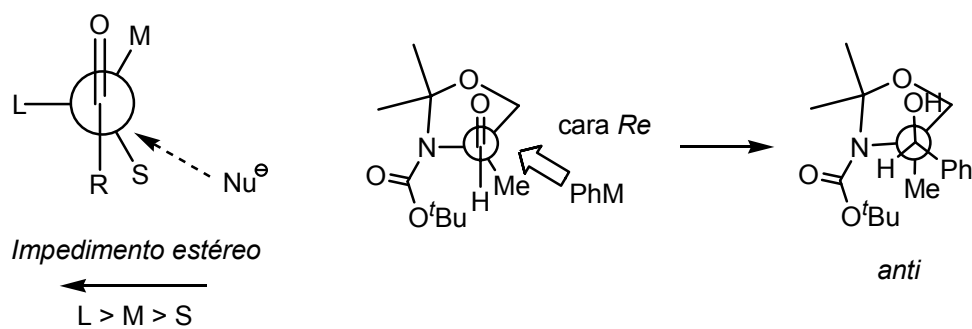
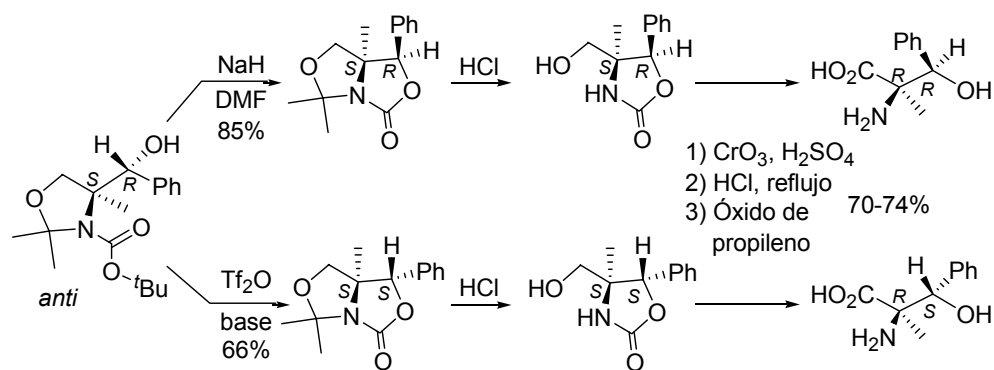


Figura 2.17 Modelo Felkin-Ahn para el α -metilserinal.

A partir del isómero *anti* obtenido se sintetizaron dos de las cuatro posibles α -metil- β -fenilserinas.



Esquema 2.18

La clave de la estrategia está en el paso de la formación del biciclo, consiguiendo la diferenciación gracias a la capacidad del grupo Boc²⁶ tanto de ser atacado por nucleófilos,²⁷ como de que él mismo actúe como nucleófilo intramolecular en medio básico.²⁸ De esta manera se pueden obtener ambos diastereómeros a partir de un solo producto; si tratamos al alcohol *anti* con una base que arranque el protón del grupo hidroxilo, convirtiéndolo en un buen nucleófilo, se formará el ciclo por ataque de éste al Boc. Por el contrario si a este mismo hidroxilo lo transformamos en buen grupo saliente, mediante el tratamiento con anhídrido triflico (Tf₂O) en presencia de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina como base, será atacado por el Boc obteniendo el ciclo contrario.

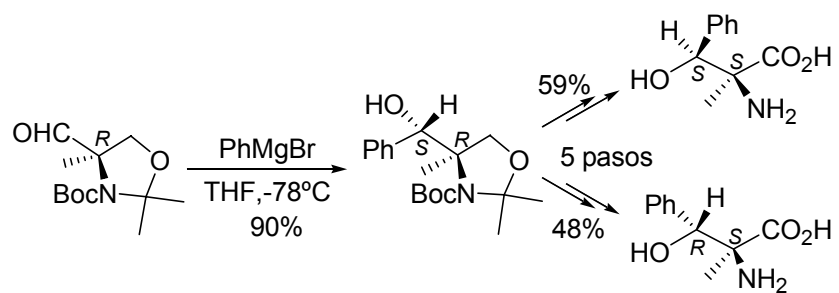
De ambas maneras se consigue un compuesto bicíclico en el cual el carbamato cíclico es capaz de soportar medios ácidos en los que el acetónido es hidrolizado, por lo que tras tratamiento con HCl 6N en THF, oxidación del alcohol resultante en las condiciones de Jones, hidrólisis ácida con HCl concentrado a reflujo y finalmente tratamiento del clorhidrato con óxido de propileno en EtOH para liberar el aminoácido, se obtuvieron los compuestos deseados. De esta forma, en 6 pasos a partir del (*S*)- α -metilserinal se obtuvieron la (*2R,3R*)- α -metil- β -fenilserina con un 53% de rendimiento y la (*2R,3S*)- α -metil- β -fenilserina con un 43%.

De igual manera, partiendo del enantiómero contrario del aldehído α -metilserinal, se obtuvieron los dos estereoisómeros restantes.

²⁶ Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2701.

²⁷ (a) Ibuka, T.; Habashita, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370. (b) Yang, H.; Sheng, X.C.; Harrington, E.M.; Ackermann, K.; García, A.M.; Lewis, M.D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 242.

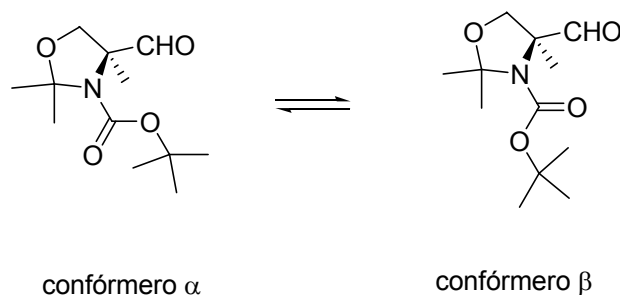
²⁸ (a) Williams, L.; Zhang, Z.; Ding, X.; Joullié, M.M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7031. (b) Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2106. (c) Williams, L.; East, S.P.; Shao, F.; Joullié, M.M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13371.



Esquema 2.19

2.3 Isomería conformacional del carbamato

Tanto el aldehído de Garner como muchos de sus derivados, entre los que se encuentra su análogo α -metilado, presentan un desdoblamiento de señales a 21 °C en sus espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono (^{13}C RMN). Esto se debe a la existencia de un equilibrio dinámico entre dos posibles conformeros α y β - generados por la rotación del enlace C-N del carbamato.²⁹ La posible importancia de esta isomería en la capacidad inductora del anillo oxazolidina en reacciones diastereoselectivas ha motivado la aparición de varios estudios conformacionales, tanto en derivados del aldehído de Garner que presentan en su estructura el carbamato Cbz,³⁰ como en el propio aldehído de Garner y su análogo α -metilserinal.³¹



Esquema 2.20

²⁹ Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.

³⁰ Monache, G.D.; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F.; Misiti, D.; Zappia, G. *Synthesis* **1995**, 1155.

³¹ Avenzoa, A.; Busto, J.H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J.M.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5713.

La existencia de este equilibrio puede explicarse atendiendo al carácter parcial de doble enlace del sistema CO-N. Al igual que ocurre en las amidas,³² la rotación en torno al enlace C-N del grupo carbamato está parcialmente restringida y puede ser lo suficientemente lenta a temperatura ambiente como para que sea observada por resonancia magnética nuclear. Sin embargo, se han encontrado diferencias en el comportamiento de los grupos amida y carbamato.³³ Las energías de rotación del enlace C-N son menores en los carbamatos y son mucho menos dependientes del disolvente utilizado.

En la figura 2.3 se muestra una ampliación del espectro de ¹H RMN del aldehído (*S*)- α -metilserinal correspondiente al hidrógeno del grupo CHO a distintas temperaturas. Si se considera que la temperatura de coalescencia (T_c) de este compuesto presenta un valor próximo a 50°C, se obtiene que la energía de activación (ΔG_c^\ddagger) para el proceso de intercambio es de aproximadamente 14.9 Kcal·mol⁻¹, valor 0.4 Kcal·mol⁻¹ más elevado que el obtenido para el aldehído de Garner.

Nuestro grupo ha realizado estudios teóricos mediante cálculos *ab initio* respecto a la estabilidad relativa de los conformeros α y β en los aldehídos de Garner y su análogo α -metilado que concuerdan con estos datos obtenidos por resonancia magnética nuclear.³¹

³² (a) Laidig, K.E.; Cameron, L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1737. (b) Lauvergnat, D.; Hiberty, P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9478. (c) Vassilev, N.G.; Dimitrov, V.S. *J. Mol. Struct.* **1999**, *484*, 39. (d) Cox, C.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 849.

³³ (a) Basso, E.A.; Pontes, R.M. *J. Mol. Struct.-Theochem* **2002**, *594*, 199. (b) Deetz, M.L.; Forbes, C.C.; Jonas, M.; Malerich, J.P.; Smith, B.D.; Wiest, O. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3949.

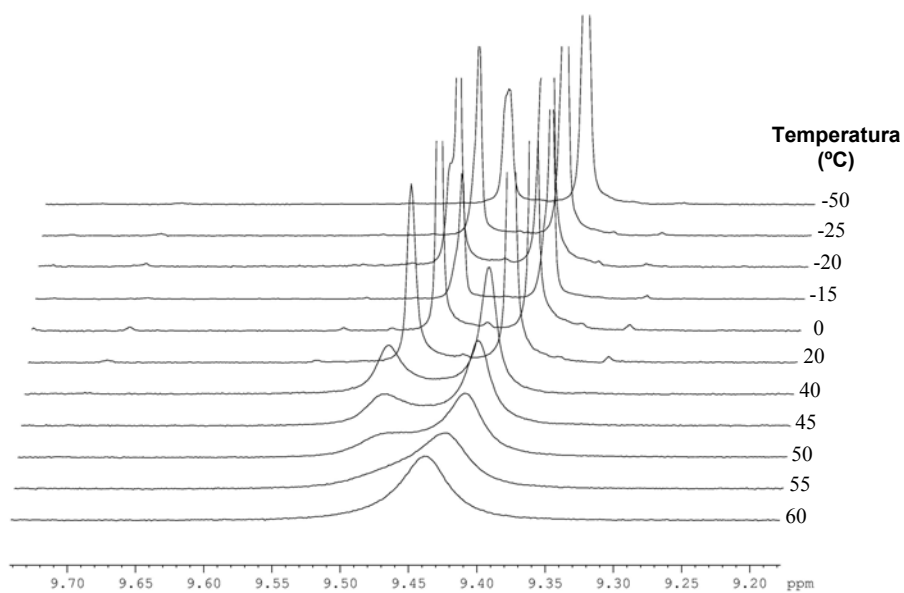


Figura 2.3 Espectro de ^1H RMN del grupo CHO para el aldehído (*S*)- α -metilserinal a distintas temperaturas en CDCl_3 .

3. Objetivos

Una vez comentadas las posibilidades sintéticas y el trabajo previo realizado con los aldehídos (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales, tanto en busca de una síntesis eficiente con la que puedan ser obtenidos a escala de gramo como tomándolos como producto de partida en la formación de diversos α -metil- α -aminoácidos, en este apartado se expondrán los objetivos que se afrontarán en la presente memoria y cuya resolución se expondrá en el capítulo *Discusión de resultados*.

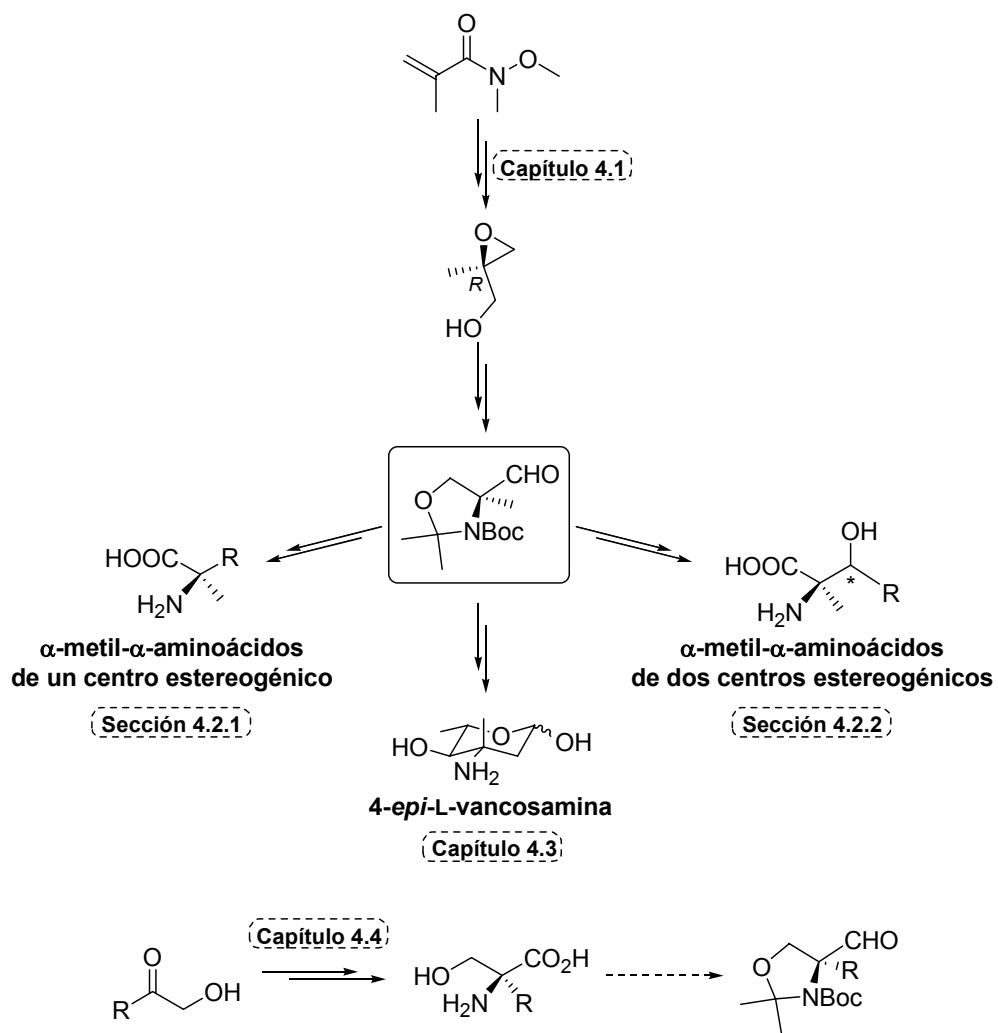
En primer lugar y dado que el (*R*)-2-metilglicidol -producto de partida inicial del α -metilserinal- ha dejado de ser comercial, no pudiendo conseguirse en las cantidades requeridas con los métodos de síntesis que aparecen en la bibliografía, se abordará una nueva estrategia de obtención de ambos enantiómeros de este *building block* quiral basada en la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (capítulo 4.1).

Posteriormente se tratará de ahondar en la capacidad sintética del *N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinal en la formación de moléculas que incluyan en su estructura un centro estereogénico que contenga los grupos metilo y amina. De esta forma, como primer objetivo se aumentará el número de α -metil- α -aminoácidos obtenidos a partir de nuestro aldehído de partida (capítulo 4.2). Dentro de este apartado se desarrollarán dos estrategias diferentes. En la primera, que utiliza estos compuestos como *building blocks* en la obtención de aminoácidos de un solo centro estereogénico, se describirá la síntesis de los aminoácidos β,γ -insaturados α -vinilalanina y α -etnilalanina y los aminoácidos β,β -disustituidos α -metil- β,β -difenilalanina y α -metil- β,β -dimetilserina (sección 4.2.1). En la segunda se aprovechará la capacidad de inducción del anillo oxazolidina del α -metilserinal. Así, se usará este aldehído en la síntesis de aminoácidos de dos centros estereogénicos. Esta metodología que, como se ha comentado anteriormente, ha sido utilizada en la formación de la α -metil- β -fenilserina, se aplicará en la síntesis

de los cuatro estereoisómeros de la α -metiltreonina. De esta manera se tratará de demostrar que esta estrategia puede generalizarse a diversas α -metilserinas β -sustituidas (sección 4.2.2).

Una vez demostrada la utilidad del α -metilserinal en la formación de α -metil- α -aminoácidos y con la intención de ampliar el espectro de moléculas a las que se puede acceder desde nuestro aldehído de partida, se emprenderá la síntesis de la 4-*epi*-L-vancosamina, aminoazúcar que forma parte de varios antibióticos glicopeptídicos y que se ha demostrado de gran importancia en la obtención de nuevos fármacos que no se vean afectados por la creciente resistencia de las bacterias (capítulo 4.3).

Por último, con la intención de extender esta metodología a todo tipo de compuestos que posean centros estereogénicos cuaternarios que contengan el grupo amina, se estudiará la formación de distintos α -alquil(ó aril)serinales. Para ello, el primer paso es desarrollar una ruta sintética que nos permita obtener las serinas α -sustituidas que puedan ser usadas como precursoras de los respectivos serinales. En el último capítulo de la *Discusión de resultados* de esta memoria se abordará este objetivo mediante una estrategia basada en la adición-1,2 al enlace doble CN de diversos compuestos imino derivados procedentes de distintas α -hidroxicetonas (capítulo 4.4).



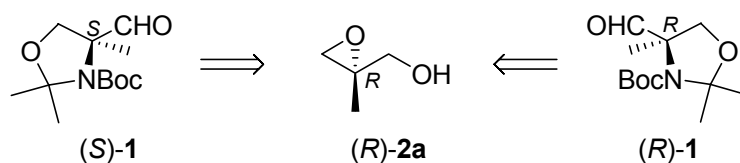
Esquema 3.1 Resumen de los objetivos trazados para la presente memoria.

4. Discusión de resultados

4. Discusión de resultados

4.1 Síntesis de los (S)- y (R)-2-metilglicidos y diversos derivados O-protegidos

En el capítulo *Antecedentes* se explicó como los *building blocks* quirales (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N*,*O*-isopropiliden- α -metilserinales **1** fueron preparados inicialmente a partir del (*R*)-2-metilglicidol **2a**.



Esquema 4.1

Sin embargo, este compuesto ha dejado de ser comercial y con los métodos de síntesis descritos en la bibliografía es difícil conseguir este producto en la cantidad en que lo requerimos. Esto nos ha llevado a idear una nueva estrategia con la que obtener el 2-metilglicidol a escala de gramo. Nuestra metodología, con la que accedemos a ambos enantiómeros del epóxido, se basa en la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD). Es de resaltar el gran potencial sintético de ambos enantiómeros del 2-metilglicidol, así como el de los intermedios de síntesis (*S*)- y (*R*)-2-metilglicerol acetónidos **3a**, que los ha hecho ser utilizados como *building blocks* quirales en la síntesis de diversos productos naturales.

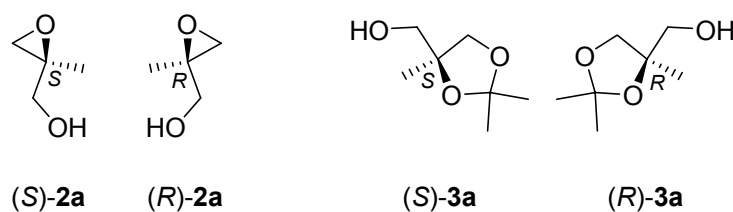
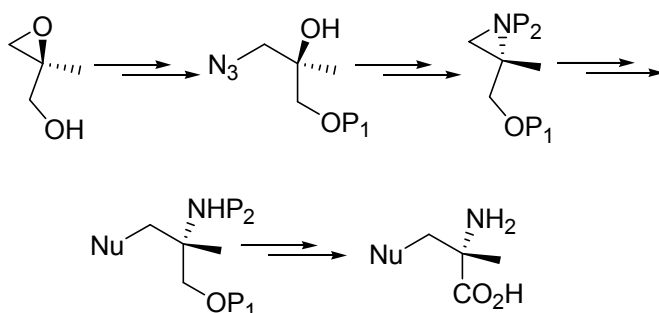


Figura 4.1

La gran versatilidad sintética de los glicidos ópticamente activos y sus derivados ha atraído la atención de gran número de investigadores, pudiéndose encontrar abundantes ejemplos en la bibliografía de su uso como *building blocks* quirales.¹ Un ejemplo de este hecho son los (S)- y (R)-2-metilglicidos **2a**, cuya utilización ha sido frecuente tanto en la síntesis de α -metil- α -aminoácidos como en la de otro tipo de productos naturales y sus análogos. Entre los α -metil- α -aminoácidos obtenidos destacan la síntesis de la α -metilserina², la α -metilfenilalanina³ y la α -metilcisteína⁴ a través de la formación de las correspondientes aziridinas y el método, comentado en el capítulo *Antecedentes*, del grupo de Hatekeyama⁵ para la formación de la α -metilserina a través de una oxazolina.



Esquema 4.2 Estrategia de síntesis de α -metil- α -aminoácidos a través de aziridinas.

¹ Hanson, R.M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 437 y referencias citadas en él.

² Wipf, P.; Venkatraman, S.; Miller, C.P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3639.

³ Burgaud, B.G.M.; Horwell, D.C.; Padova, A.; Pritchard, M.C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13035.

⁴ Shao, H.; Zhu, Q.; Goodman, M.J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 790.

⁵ (a) Hatakeyama, S.; Fukuyama, H.; Mukugi, Y.; Irie, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4047.

(b) Hatekeyama, S.; Matsumoto, H.; Fukuyama, H.; Makugi, Y.; Irie, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2275.

Sin embargo, el uso de los (*S*)- y (*R*)-2-metilglicidoles **2a** es mucho más amplio⁶ y encontramos su utilización en la síntesis de distintos productos naturales como ambos enantiómeros de la frontalina⁷ -feromona de agrupamiento de varios tipos de escarabajos norteamericanos y que ha sido utilizada para su control de población-, distintos derivados del 1,25-dihidrocoleciferol (vitamina D₃)⁸ -participante en la formación del tejido óseo y muscular-, inhibidores de la carnitina acetiltransferasa⁹ -que interviene en el paso de los ácidos grasos a través de la pared molecular-, análogos del neurotransmisor acetilcolina,¹⁰ derivados de la cincomaltoheptaosa¹¹ y didesoxirribósidos.¹²

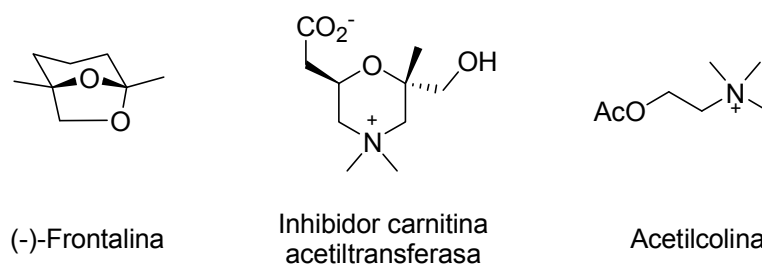


Figura 4.2 Distintos ejemplos del uso sintético del 2-metilglicidol.

⁶ (a) Sell, M.S.; Xiong, H.; Rieke, R.D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6011. (b) Sell, M.S.; Xiong, H.; Rieke, R.D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5143. (c) O'Neil, I.A.; Southern, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9089.

⁷ Hosokawa, T.; Makabe, Y.; Shinohara, T.; Murahashi, S. *Chem. Lett.* **1985**, *10*, 1529.

⁸ (a) Okabe, M.; Sun, R.-C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6533. (b) Conrow, R.E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5553. (c) Odrzywolska, M.; Chodynski, M.; Halkes, S.J.; Van de Velde, J.P.; Fitak, H.; Kutner, A. *Chirality* **1998**, *11*, 249.

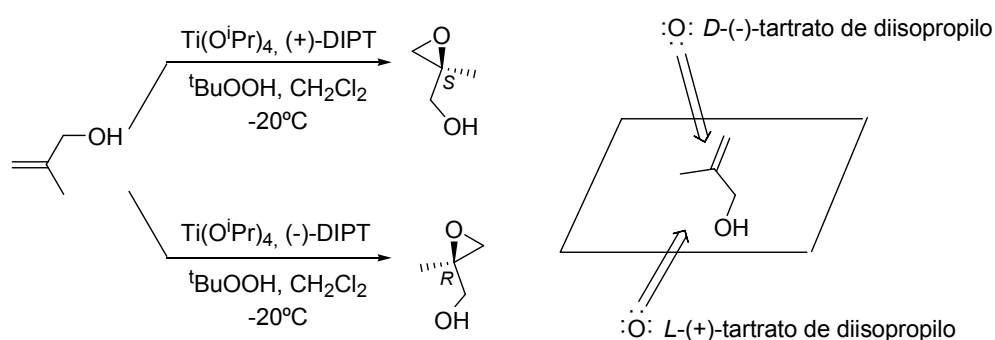
⁹ Sun, G.; Savle, P.S.; Gandour, R.D.; Nic a'Bhaird, N.; Ramsay, R.R.; Fronczek, F.R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6688.

¹⁰ Savle, P.S.; Medhekar, R.A.; Kelley, E.L.; May, J.G.; Watkins, S.F.; Fronczek, F.R.; Quinn, D.M.; Gandour, R.D. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 19.

¹¹ Lindberg, B.; Lindberg, J.; Pitha, J.; Rao, C.T.; Harata, K. *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 113.

¹² (a) Lipshutz, B.H.; Sharma, S.; Dimock, S.H.; Behling, J.R. *Synthesis* **1992**, 191. (b) Lipshutz, B.H.; Tirado, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8307.

El primer y más común método de obtención del 2-metilglicidol en sus formas enantioméricamente puras es la epoxidación asimétrica de Sharpless (AE),¹³ que ha demostrado dar excelentes resultados con sustratos que poseen alcoholes alílicos.¹⁴ De esta manera partiendo del producto comercial 2-metil-2-propen-1-ol se obtuvo el enantiómero *R*¹⁵ con un 32% de rendimiento y un 94% de exceso enantiomérico y el enantiómero *S*¹⁶ con un 78% de rendimiento y un 85% e.e. Más tarde, el propio Sharpless modificó el tratamiento posterior a la reacción¹⁷ llegando a obtener (*R*)-**2a** con un 95% ee y un rendimiento del 47%.¹⁸ Sin embargo, este procedimiento presenta limitaciones ya que este epóxido tiene una gran solubilidad en agua y es muy susceptible a sufrir ataques nucleófilos.¹⁹



Esquema 4.3 Epoxidación asimétrica de Sharpless (AE).

¹³ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. (b) *Catalytic Asymmetric Síntesis* (2nd ed.). Ojima, I., Ed.: John Wiley & Sons Inc: New York, 2000; capítulo 6.

¹⁴ (a) Rossiter, B.E. In *Asymmetric Síntesis*. Morrison, J.D., Ed.: Academic Press, Inc: New York, 1985; vol. 5, capítulo 7. (b) Finn, M.G.; Sharpless, K.B. In *Asymmetric Síntesis*, Morrison, J.D., Ed. Academic Press, Inc: New York, 1985; vol. 5, capítulo 8.

¹⁵ Meister, C.; Scharf, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 913.

¹⁶ Dung, J.S.; Armstrong, R.W.; Anderson, O.P.; Williams, R.M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3592.

¹⁷ Hanson, R. M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.

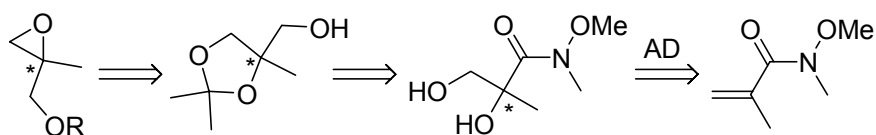
¹⁸ Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5985.

¹⁹ Raifel'd, Y.E.; Vaisman, A.M. *Russ. Chem. Rev.* **1991**, *60*, 241.

La dificultad en purificar el 2-metilglicidol ha forzado a hacerlo reaccionar *in situ* en el bruto de la reacción de epoxidación, bien protegiendo el grupo hidroxilo²⁰ o bien atacándolo con distintos nucleófilos.²¹

Más recientemente, y entre otros intentos menos satisfactorios,²² las reacciones enzimáticas han sido utilizadas tanto para la obtención del 2-metilglicidol²³ como de su derivado *O*-bencilo.²⁴

Nuestra estrategia sintética, con la que pretendemos acceder en escala de gramo a ambos enantiómeros del 2-metilglicidol, se basa en la introducción del centro estereogénico mediante la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD) de la amida de Weinreb del ácido 2-metilpropenoico y la posterior transformación del diol resultante hasta alcanzar el epóxido pretendido.



Esquema 4.4 Estrategia utilizada en la presente memoria.

Como se ha comentado, este epóxido tiene una gran solubilidad en agua y es muy susceptible a sufrir ataques nucleófilos. Este comportamiento ha forzado a hacerlo reaccionar *in situ* ya que es difícil almacenarlo en buenas condiciones.

²⁰ Gao, Y.; Hanson, R.M.; Klunder, J.M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

²¹ Ko, S.Y.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5413.

²² (a) Hale, K.J.; Manaviyar, S.; Peak, S.A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 425. (b) Haas, G.R.; Kolis, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5923. (c) Tietze, L.F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1998**, 873.

²³ Wirz, B.; Barner, R.; Hübscher, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3980.

²⁴ (a) Steinreiber, A.; Osprian, I.; Mayer, S.F.; Orru, R.V.A.; Faber, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *39*, 3703. (b) Steinreiber, A.; Hellström, H.; Mayer, S.F.; Orru, R.V.A.; Faber, K. *Synlett* **2001**, 111.

Teniendo en cuenta este hecho, en la síntesis expuesta en la presente memoria el 2-metilglicidol **2a** se hará reaccionar en el propio medio de reacción. Mientras, serán descritos diversos derivados de ambos enantiómeros de este epóxido con el grupo hidroxilo protegido con varios grupos representativos -un éter (**2b**), un mesilo (**2c**), un sililo (**2d**) y un éster (**2e**)-.

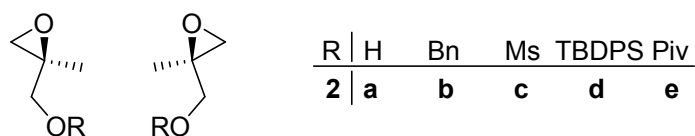


Figura 4.3 Derivados del 2-metilglicidol formados.

Al igual que en la preparación de la α -metilserina realizada por nuestro grupo y comentada en el capítulo de *Antecedentes*, nuestra síntesis comenzó con la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD).²⁵ Esta reacción es una eficaz arma sintética que permite obtener dioles de manera enantioselectiva a partir de alquenos, siendo una reacción estereoespecífica *sin*. El catalizador es un complejo de Os(VIII), utilizando $K_3Fe(CN)_6$ como agente cooxidante y ligandos quirales naturales, derivados generalmente de la quinina, como los inductores de quiralidad. Actualmente se comercializan dos mezclas que infieren en las olefinas selectividad contraria, el AD-mix- α [ligando= (DHQ)₂PHAL] y el AD-mix- β [ligando= (DHQD)₂PHAL].

²⁵ (a) Kolb, H.C.; VanNiewenheze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. (b) Berrisford, D.J.; Bolm, C.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.

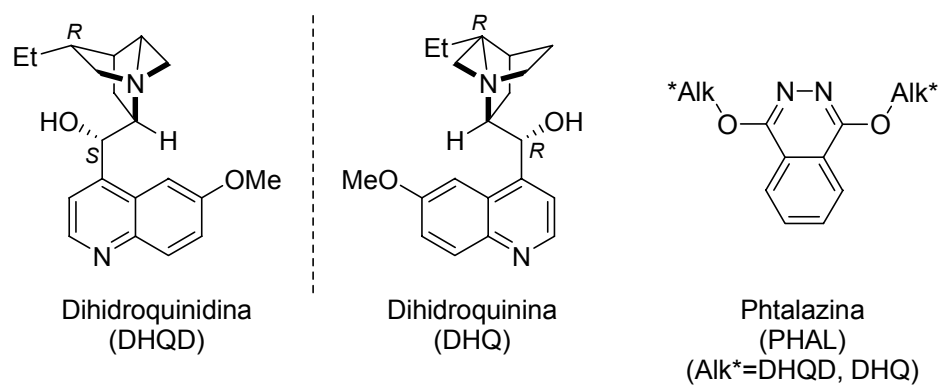
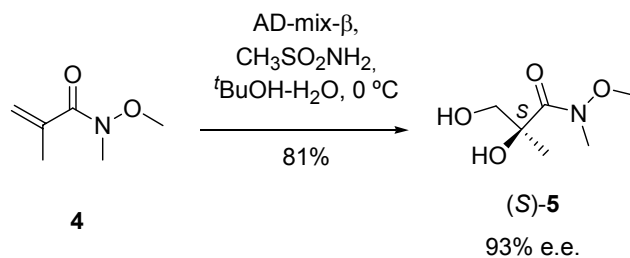


Figura 4.4

De esta forma, mediante el tratamiento de la amida de Weinreb²⁶ (*N*-metoxi-*N*-metilamida) del ácido 2-metilpropanoico **4** con AD-mix- β y cantidades catalíticas de metilsulfonamida se obtuvo el diol (*S*)-**5**.

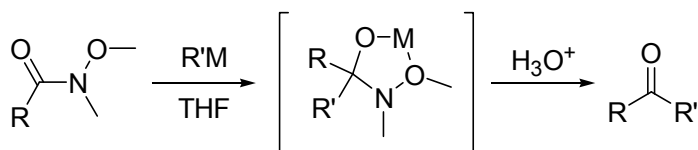


Esquema 4.5

Una vez obtenido el diol (*S*)-**5** y con la intención de poder reducir la amida a alcohol sin dificultad y sin perder la quiralidad en la molécula, se deben proteger los dos grupos hidroxilos del diol. Sin embargo, la amida de Weinreb posee unas características especiales que hacen que al tratarla con hidruros y organometálicos

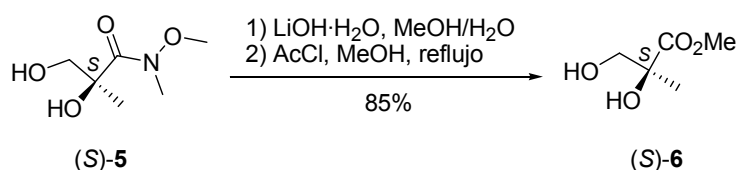
²⁶ Sibi, M.P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 15.

la adición se detenga en el grupo aldehído,²⁷ por lo que se prefirió sustituir inicialmente la amida de Weinreb por el éster metílico.



Esquema 4.6 Mecanismo de reacción de la amida de Weinreb.

La transformación de la amida de Weinreb al éster metílico se realizó en dos etapas: hidrólisis básica con LiOH en MeOH-H₂O (3/1) y posterior esterificación con cloruro de acetilo en metanol a reflujo. Este diol fue previamente descrito por Ziffer,²⁸ presentando idénticas propiedades físicoquímicas que el sintetizado mediante nuestro procedimiento. Dichos autores lo obtuvieron por separación cromatográfica de los ésteres de (-)-mentilo derivados del ácido racémico 2,3-dihidroxi-2-metilpropanoico, seguido de hidrólisis y metilación.



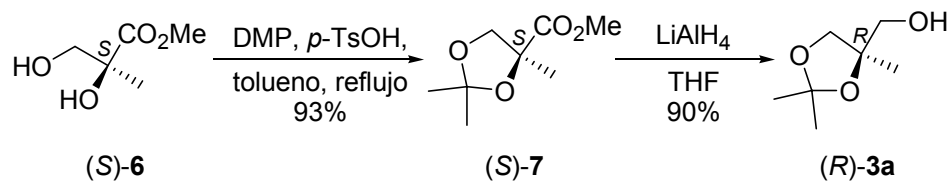
Esquema 4.7

Posteriormente se alcanzó el acetónido del 2-metilglicerol (*R*)-**3a** por tratamiento del diol (*S*)-**6** con DMP y cantidades catalíticas de *p*-TsOH a reflujo de tolueno, seguido de la reducción del éster metílico con LiAlH₄. El compuesto

²⁷ (a) Campbell, A.D.; Raynham, T.M.; Taylor, R.J.K. *Synthesis* **1998**, 1707. (b) White, J.M.; Tunoori, A.R.; Georg, G.I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995.

²⁸ Rodríguez, J.B.; Markey, S.P.; Ziffer, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 101.

intermedio (*S*)-7 había sido previamente sintetizado mediante resolución enzimática por Röper *et al.*,²⁹ lo que nos sirvió para contrastar los valores obtenidos en las propiedades de esta molécula.



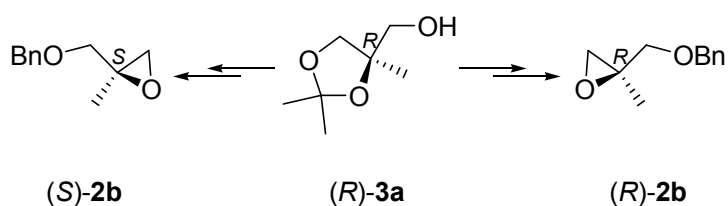
Esquema 4.8

Como ya se ha comentado, figuran diversas referencias en la bibliografía de la utilización de este compuesto (*R*)-3a^{24b} como *building block* quiral en la síntesis de distintos productos naturales.³⁰

Aunque con la simple sustitución del AD-mix β por su análogo AD-mix α se obtiene el enantiómero contrario (*S*)-3a, tan sólo precisamos uno de ellos para alcanzar ambos enantiómeros del 2-metilglicidol. Esto se debe a que la molécula 3a es potencialmente simétrica, diferenciándose tan solo por la distinta protección de sus grupos hidroxilo primarios.

²⁹ Pottie, M.; Van der Eycken, J.; Vandewalle, M.; Dewanckele, J.M.; Röper, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5319.

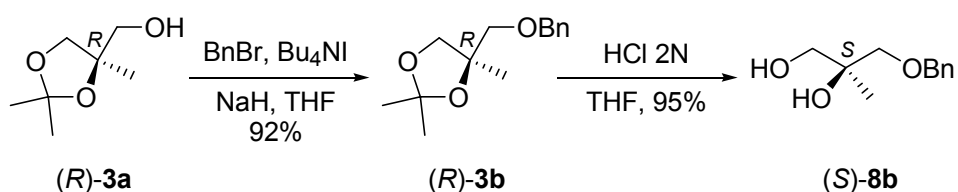
³⁰ (a) Barner, R.; Hübscher, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 880. (b) Williams, R.M.; Durham, C.A. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 511. (c) Yamaura, M.; Nakayama, T.; Hashimoto, H.; Shin, C.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6035. (d) Wershofen, S.; Claßen, A.; Scharf, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 9. (e) Williams, R.M.; Sabol, M.R.; Kim, H.-D.; Kwast, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6621. (f) Nicolau, K.C.; Theodorakis, E.A.; Rutjes, F.P.; Sato, M.; Tiebes, J.; Xiao, X.-Y.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; Yang, Z.; Couladouros, E.A.; Sato, F.; Shin, J.; He, H.-N.; Bleckman, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10239. (g) Chen, S.-T.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4349. (h) Wattenbach, C.; Maurer, M.; Frauenrath, H. *Synlett* **1999**, 303.



Esquema 4.9

De esta manera, para la obtención del *O*-bencil-(*R*)-2-metilglicidol se siguió la siguiente ruta sintética: protección del alcohol (*R*)-3a con el grupo bencilo, desprotección del acetónido y formación del epóxido.

El grupo bencilo se introdujo mediante una reacción S_N2 , con bromuro de bencilo, NaH -base que activa el grupo hidroxilo del compuesto 3a- y Bu_4NI como catalizador -mejora la electrofilia del bencilo ya que forma *in situ* ioduro de bencilo-.³¹ Posteriormente el acetónido resultante se trató en medio ácido para dar el diol (*S*)-8b.



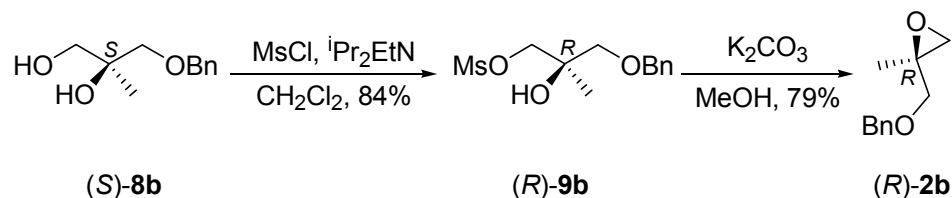
Esquema 4.10

De las distintas posibilidades que nos permiten formar un epóxido a partir de un diol, las condiciones de Mitsunobu³² fueron las primeras que se ensayaron. Sin embargo, no se obtuvo reacción por lo que hubo que utilizar una secuencia en dos

³¹ Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529.

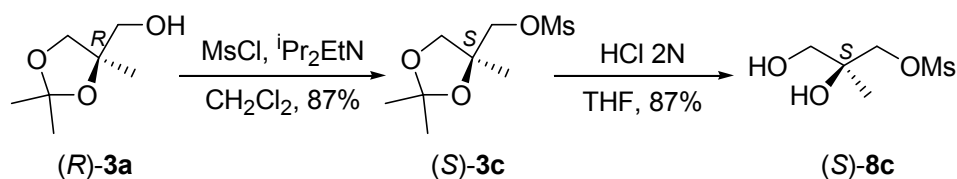
³² (a) Dodge, J.A.; Trujillo, J.I.; Presnell, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 234. (b) Nakatani, K.; Okamoto, A.; Saito, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2794.

pasos; mesilación del alcohol primario y ataque nucleófilo intramolecular del alcohol terciario, activado con la base K_2CO_3 .³³ De esta manera se alcanzó el epóxido (*R*)-**2b** con un 93% e.e. (marcado por la reacción de dihidroxilación) y un 28% de rendimiento -10 etapas- desde el ácido comercial 2-metilpropenoico.



Esquema 4.11

Para obtener el enantiómero contrario *O*-bencil-(*S*)-2-metilglicidol hay que intercambiar la posición de los grupos mesilo y bencilo en el compuesto **9b**. Con esta idea se hizo reaccionar al 2-metilglicerol acetónido **3a** con cloruro de mesilo en presencia de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ para luego hidrolizar en medio ácido el acetónido, con lo que se obtuvo el compuesto (*S*)-**8c**.

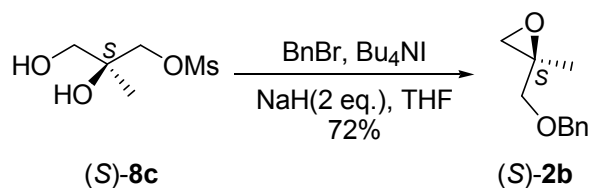


Esquema 4.12

Posteriormente se intentó alcanzar el compuesto (*S*)-**2b** mediante tratamiento con bromuro de bencilo, NaH (1 equivalente) y Bu_4NI . Sin embargo el compuesto obtenido fue el (*S*)-2-metilglicidol **2a** ya que existe una competencia entre dos

³³ Moore, C.J.; Possner, S.; Hayes, P.; Paddon-Jones, G.C.; Kitching, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9742.

posibles reacciones de sustitución nucleófila; el ataque de uno de los dos hidroxilos -preferentemente el primario- al bromuro de bencilo y la reacción intramolecular de ataque al mesilo, donde el ciclo de tres predomina sobre el de cuatro. La reacción intramolecular ocurre más rápidamente y fue la única que se dio en el medio de reacción. Este problema se corrigió al añadir un segundo equivalente de NaH, consiguiendo el *O*-bencil-(*S*)-2-metilglicidol **2b** con un 72% de rendimiento -27% en 9 etapas desde el ácido 2-metilpropenoico-

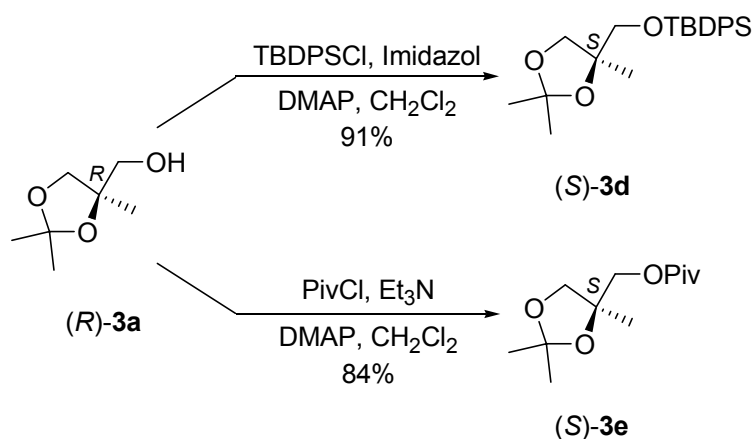


Esquema 4.13

Con el fin de ampliar la validez de esta nueva metodología, decidimos preparar otros 2-metilglicidol *O*-derivados. Una vez probada su eficacia con un éter, nos inclinamos por obtener derivados con otros tipos de grupos protectores comunes como un éster (pivaloilo), un sililo (*tert*-butildifenilsililo) y un sulfonato (mesilo). La estrategia de síntesis de los *O*-Piv y *O*-TBDPS es muy semejante a la vista con los *O*-bencilos, variando algo para los *O*-Ms.

El primer paso fue la protección del acetónido 2-metilglicerol (*R*)-**3a** con *tert*-butildifenilsililo, mediante tratamiento con TBDPSCl, imidazol y DMAP,³³ para dar el compuesto (*S*)-**3d** y con cloruro de pivaloilo (PivCl), Et₃N y DMAP como catalizador,³⁴ para dar el compuesto (*S*)-**3e**.

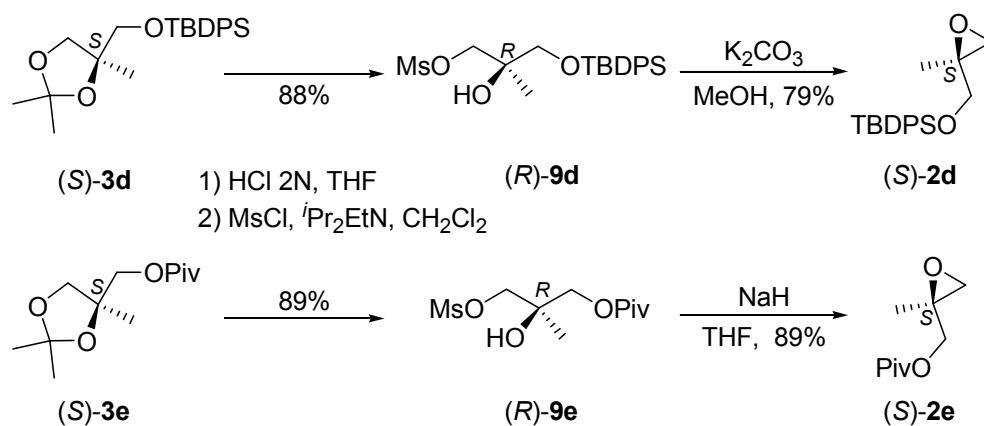
³⁴ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis* (3rd Ed.). Wiley-Interscience: New York. 1999.



Esquema 4.14

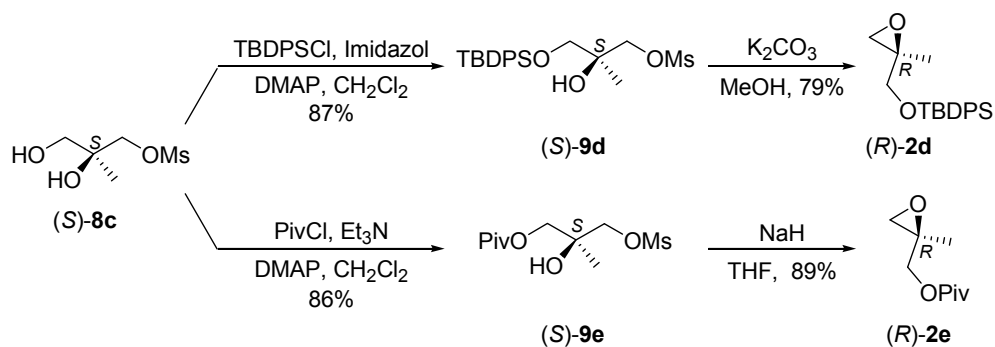
La obtención del *O*-TBDPS-(*S*)-2-metilglicidol **2d** y el *O*-Piv-(*S*)-2-metilglicidol **2e** es análoga a la utilizada para el *O*-bencil-(*R*)-2-metilglicidol **2b**. La desprotección de los acetónidos (*S*)-**3d** y (*S*)-**3e** en medio ácido seguida de la mesilación del alcohol primario dio los compuestos (*R*)-**9d** y (*R*)-**9e**. Mediante la ciclación de éstos en presencia de base se formaron los correspondientes epóxidos. La única variación a lo descrito anteriormente fue la base utilizada en la formación del epóxido *O*-Piv. El tratamiento con exceso de K_2CO_3 en MeOH provocó la transesterificación del éster pivaloilo. Por el contrario, añadiendo un solo equivalente de NaH en THF la reacción se desarrolló con un excelente rendimiento.

El cambio en la asignación de la configuración relativa de los epóxidos, de *R* a *S*, se debe únicamente a la variación en la prioridad de los grupos funcionales.



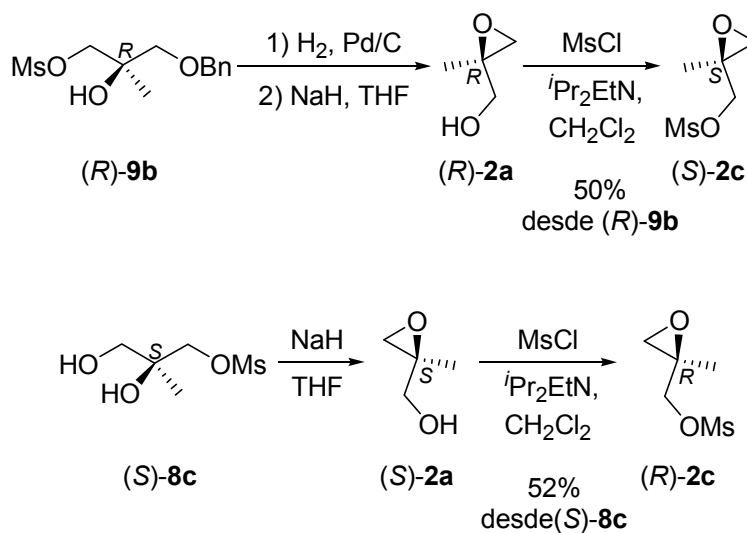
Esquema 4.15

Los enantiómeros contrarios *O*-TBDPS- y *O*-Piv-(*R*)-2-metilglicidos **2d** y **2e** se obtuvieron tal y como muestra el esquema 4.16. Al igual que en la síntesis anterior, se partió del diol mesilado (*S*)-**8c**, que se protegió selectivamente gracias al impedimento estérico que rodea al alcohol terciario, para posteriormente formar el epóxido deseado por tratamiento del compuesto obtenido con una base en medio anhidro.



Esquema 4.16

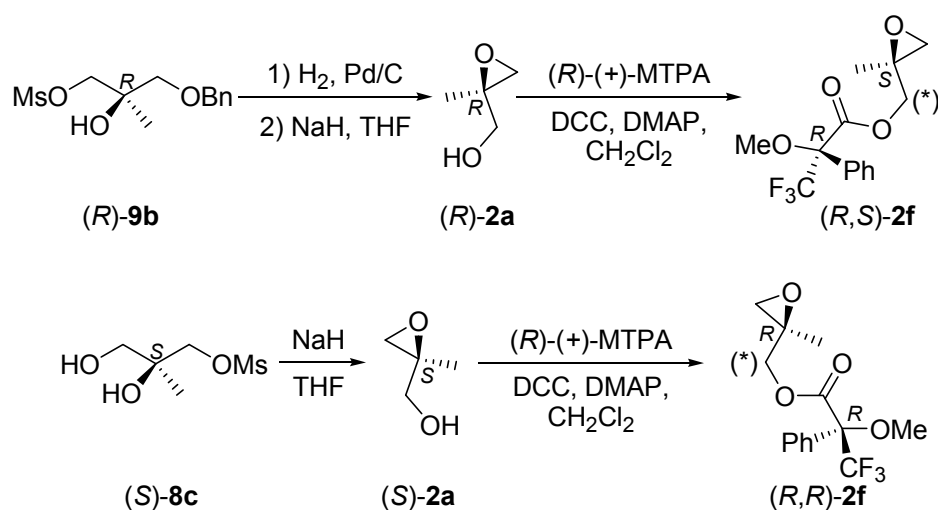
Mientras, la síntesis de los derivados *O*-Ms **2c** difiere de las anteriores y es necesario formar en primer lugar el enantiómero correspondiente del 2-metilglicidol para hacerlo reaccionar *in situ*. Así, mediante la hidrogenólisis del grupo bencilo del compuesto (*R*)-**9b** y la ciclación intramolecular del diol obtenido se formó (*R*)-**2a** y con la ciclación del diol (*S*)-**8c** se llegó a (*S*)-**2a**. Haciendo reaccionar *in situ* estos epóxidos con cloruro de mesilo en presencia de la base ⁱPr₂EtN se obtuvieron los derivados *O*-Ms **2c** deseados.



Esquema 4.17

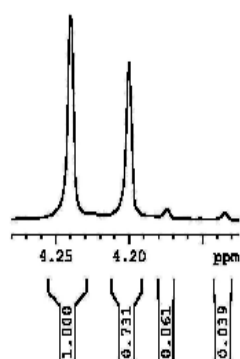
Determinación de la pureza enantiomérica

Por último, se determinó la pureza enantiomérica de los estereoisómeros (R)- y (S)-2-metilglicidoles obtenidos. Uno de los métodos más empleados para la determinación de la pureza enantiomérica de alcoholes es la esterificación de éstos con los ácidos quirales de Mosher (ácidos (R)-(+)- y (S)-(-)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacéticos ó (R)-(+)- y (S)-(-)-MTPA, respectivamente). Siguiendo la metodología descrita en la bibliografía,³⁵ se trataron ambos enantiómeros del 2-metilglicidol, obtenidos según se explica en el esquema 4.18, con (R)-(+)-MTPA, en presencia de DCC y DMAP, obteniendo un crudo de reacción que no se purificó para evitar cambios en la composición de los diastereómeros. Sus espectros de ¹H RMN fueron comparados entre sí revelando una pureza enantiomérica superior al 90%, con lo que podemos afirmar que no ha existido racemización en ninguna de las etapas de la síntesis.

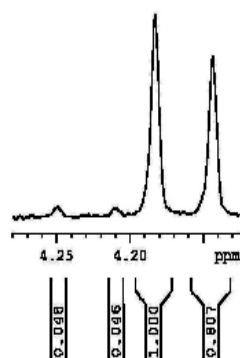


Esquema 4.18

³⁵ Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.



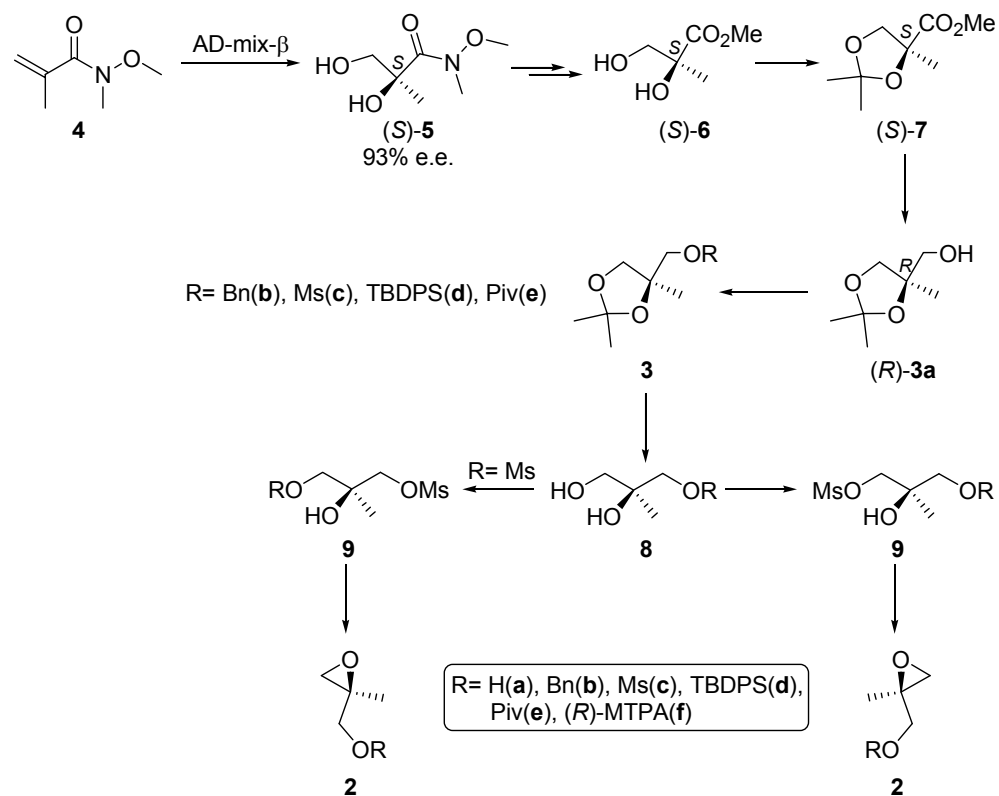
Espectro de ^1H RMN del grupo metileno (*) del compuesto (R,S)-2f en CDCl_3 y a 20 °C.



Espectro de ^1H RMN del grupo metileno (*) del compuesto (R,R)-2f en CDCl_3 y a 20 °C.

Figura 4.5 Determinación de la pureza enantiomérica de ambos enantiómeros del 2-metilglicidol por preparación de sus ésteres de Mosher.

Para concluir, en el esquema 4.19 se presenta un resumen de la síntesis de ambos enantiómeros del 2-metilglicol y sus derivados O-protegidos comentadas en el presente capítulo.



Esquema 4.19 Resumen de la ruta sintética comentada en el presenta capítulo.

4. Discusión de resultados

4.2 Utilización de los α -metilserinales en la síntesis de α -metil- α -aminoácidos

Como se explicó en el capítulo *Antecedentes*, una de las principales aplicaciones de los (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales **1** es su uso en la preparación de α -metil- α -aminoácidos, compuestos que han recibido una gran atención en los últimos años debido a sus diversas posibilidades.¹

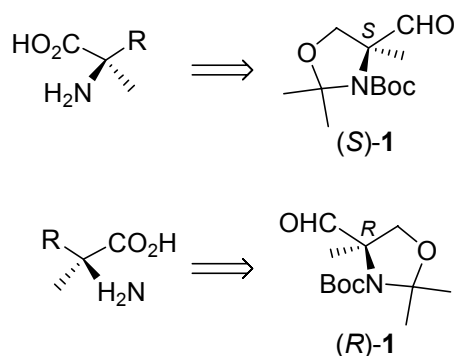


Figura 4.6

De entre sus distintas utilidades, uno de los campos donde mayor ha sido el empleo de los α -metil- α -aminoácidos es la síntesis de nuevos péptidos que mejoren las cualidades de los provenientes del medio natural.² La presencia de centros quirales tetrasustituidos altera las características de estos péptidos sintéticos en dos aspectos; por un lado los dota de una superior estabilidad química y

¹ (a) Williams, R.M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*. Pergamon Press: Oxford. 1989. (b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517. (c) Nájera, C.; Abellán, T.; Sansano, J.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809. (d) Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388.

² (a) Bryson, J.W.; Betz, S.F.; Lu, H.S.; Suich, D.J.; Zhou, H.X.; O'Neil, K.T.; DeGrado, W.F. *Science* **1995**, *270*, 935. (b) Schneider, J.P.; Kelly, J.W. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2169. (c) Sun, S.; Brem, R.; Chan, H.S.; Dill, K.A. *Protein Eng.* **1995**, *8*, 1205. (d) Tuhscherer, G.; Mutter, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2153. (e) Hruby, V.J.; Li, G.; Haskell-Luevano, C.; Shenderovich, M. *Biopolymers* **1997**, *43*, 219. (f) Toniolo, C.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Peggion, C. *Biopolymers (Pept Sci)* **2001**, *60*, 396 y referencias citadas en él.

enzimática,³ ya que dificulta su hidrólisis, y por otra parte introduce una mayor rigidez, fijando determinadas conformaciones como los giros β o las hélices α gracias a las restricciones de las rotaciones en los enlaces N-C α y C α -C(O) de la cadena peptídica.⁴ Además se ha encontrado que péptidos con α -metil- α -aminoácidos en su esqueleto, como los peptaiboles o el TAN-1057A, presentan actividad antibiótica.⁵

También es de destacar que se han encontrado α -metil- α -aminoácidos con diversas propiedades. De esta manera, los podemos ver actuando como potentes inhibidores enzimáticos,⁶ antibióticos,⁷ anti-hipertensivos^{6a} y antagonistas de los receptores mGluR (*metabotropic glutamate receptors*).⁸

³ (a) Khosla, A.; Stachowiak, K.; Sunby, R.R.; Bumpus, F.G.; Pirion, F.; Lintner, S.; Fernandjian, S. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 757. (b) Horwell, D.C.; Ratcliffe G.S.; Roberts, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 169. (c) Boesten, W.H.J.; Dassen, B.H.N.; Kleijans, J.C.S.; van Agen, B.; van der Wal, S.; de Vries, N.K.; Shoenmaker, H.E.; Meijer, E.M. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 154.

⁴ (a) Obrecht, D.; Altolfer, M.; Lehmann, C.; Schönholzer, P.; Müller, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4080. (b) Polese, A.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Valle, G.; Toniolo, C.; Bonora, G.M.; Broxterman, Q.B.; Kamphuis, J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1104. (c) Karle, I.L.; Kaul, R.; Rao, R.B.; Raghothama, S.; Balaram, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12048. (d) Tanaka, M.; Imakawa, N.; Kurihara, M.; Suemune, H. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 494.

⁵ (a) Burgand, B.G.M.; Horwell, D.C.; Padova, A.; Pritchard, M.C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13035. (b) Becker, D.; Kiess, M.; Brükner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 767. (c) Yuan, C.; Williams, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11777. (d) Yano, H.; Nakanishi, S.; Ikuina, Y.; Ando, K.; Yoshida, M.; Sayito, Y.; Matsuda, Y.; Bando, C. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 992.

⁶ (a) Stinson, J.C. *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46. (b) Aoyaqui, Y.; Williams, R.M. *Synlett* **1998**, 1099.

⁷ (a) Kovács-Kulyassa, A.; Herczegh, P.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron* **1997**, *62*, 2275. (b) Trost, B.M.; Lee, C.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6818. (c) Kobayashi, S.; Furuta, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10275.

⁸ (a) Ndzié, E.; Cardinale, P.; Schoofs, A.R.; Coquerel, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2913. (b) Ma, D.; Ma, Z.; Jian, J.; Yang, Z.; Zheng, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 889.

Por último añadir también que este tipo de aminoácidos se han empleado como precursores en la síntesis de numerosos productos naturales.⁹

La mayoría de los métodos descritos para la síntesis de α -metil- α -aminoácidos se basan en la construcción del centro estereogénico por alquilación de enolatos quirales enantioméricamente puros.¹⁰ En este contexto, los reactivos de Schöllkopf (**A**) y Seebach (**B**) (figura 4.7) han sido ampliamente utilizados para la síntesis de una gran variedad de α -metil- α -aminoácidos. Sin embargo, estos procedimientos no suelen ser rentables cuando se aplican a escala de gramo. Las drásticas condiciones en la hidrólisis de estos heterociclos α -alquilados pueden resultar problemáticas, factor que limita su aplicación a la síntesis de α -alquil- α -aminoácidos que no presenten en su estructura grupos lábiles al medio ácido ó básico.

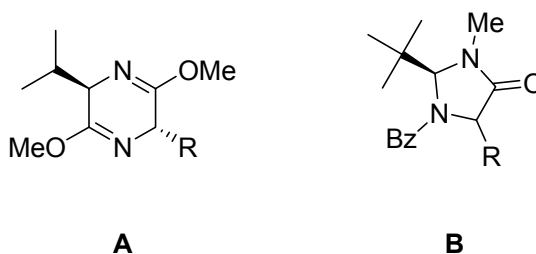


Figura 4.7

Teniendo en cuenta lo expuesto y como se comentó en *Antecedentes*, nuestro grupo ha desarrollado una nueva metodología para la obtención de α -metil- α -aminoácidos basada en el uso de los aldehídos (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales **1**. En este capítulo se ampliarán los ejemplos de este tipo de

⁹ (a) Chemg, H.; Keitz, P.; Jones, J.B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7671. (b) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Synlett* **1997**, 1. (c) Smith III, A.B.; Benowitz, A.B.; Guzmán, M.C.; Sprengeler, P.A.; Hirschmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12704.

¹⁰ (a) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225. (b) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689.

compuestos formados mediante esta nueva estrategia que utiliza los α -metilserinales como *building blocks*, tanto en la obtención de aminoácidos de un solo centro estereogénico como en la de aminoácidos de dos centros estereogénicos gracias a la inducción quiral del anillo oxazolidina. Así, dentro del primer apartado de este capítulo se describirá la síntesis de los aminoácidos β,γ -insaturados α -vinilalanina **10** y α -etinilalanina **11** y los aminoácidos β,β -disustituidos α -metil- β,β -difenilalanina **12** y α -metil- β,β -dimetilserina **13** y dentro del segundo, los cuatro estereoisómeros de la α -metiltreonina **14**.

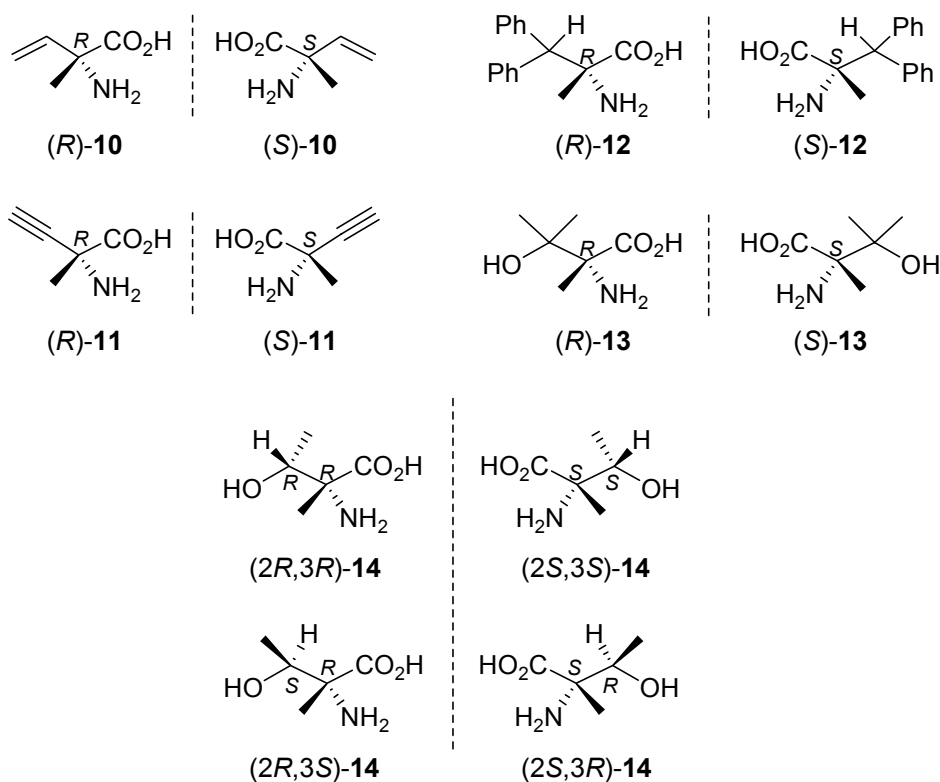


Figura 4.8 α -Metil- α -aminoácidos sintetizados en este capítulo.

4.2.1 Síntesis de α -metil- α -aminoácidos con un centro estereogénico

1. Síntesis de aminoácidos β,γ -insaturados

La importancia de los aminoácidos β,γ -insaturados les ha hecho aparecer con frecuencia en la bibliografía.¹¹ Presentes en la naturaleza, por ejemplo la α -vinilglicina ha sido aislada en diferentes hongos,¹² estos aminoácidos destacan por su actividad como inhibidores de enzimas que actúan eliminando el protón en α de los aminoácidos, como las racemasas, las transaminasas y las descarboxilasas.¹³ Entre otros, es conocido que la α -vinilglicina inactiva transaminasas para el L-aspartamo, la L-alanina, la L-serina y la D-alanina,¹⁴ que diferentes aminoácidos vinílicos α -cuaternarios inhiben las aminoácido descarboxilasas¹⁵ y que los α -etnil aminoácidos actúan sobre la ácido glutámico descarboxilasa.¹⁶ En particular la α -etnilglicina (FR-900130) es un conocido antibiótico natural.

¹¹ Berkowitz, D.B.; Chisowa, E.; McFadden, J.M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6329 y referencias citadas en él.

¹² Dardenne, G.; Casimir, J.; Marlier, M.; Larsen, P.O. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1897.

¹³ (a) Rando, R.R. *Biochemistry* **1974**, *13*, 3859. (b) Metcalf, B.W.; Jund, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3689.

¹⁴ (a) Rando, R.R.; Relyea, N.; Cheng, L. *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 3306. (b) Soper, T.S.; Manning, J.M.; Marcotte, P.A.; Walsh, C.T. *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 1571. (c) Cornell, N.W.; Zuurendonk, P.F.; Kerich, M.J.; Straight, C.B. *J. Biochem* **1984**, *220*, 707. (d) Cho, C.; Ishii, R.; Hyeon, S.; Suzuki, A. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2597.

¹⁵ (a) Maycock, A.L.; Aster, S.D.; Patchett, A.A. *Developments in Biochemistry* **1979**, *6*, 115. (b) Danzin, C.; Casara, P.; Claverie, N.; Metcalf, B.W. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 16. (c) Tandler, S.J.B.; Threadgill, M.D.; Tisdale, M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2617. (d) Berkowitz, D.B.; Jahng, W.-J.; Pedersen, M.L. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2151.

¹⁶ (a) Walsh, C. *Enzymatic Reaction Mechanisms*; W.H. Freeman: San Francisco, 1979. (b) Kuroda, Y.; Okuhara, M.; Goto, T.; Iguchi, E.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1980**, 125. (c) Kuroda, Y.; Okuhara, M.; Goto, T.; Iguchi, E.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1980**, 132.

Además, esta familia de aminoácidos también ha servido como *building blocks* de otros tipos de aminoácidos,¹⁷ como los α -clorovinilos,¹⁸ α -fluorovinilos¹⁹ o los α -oxiranilos, así mismo potenciales inhibidores enzimáticos.²⁰

La utilidad de estos aminoácidos y la poca cantidad de metodologías de síntesis existentes nos hizo fijar como objetivo la preparación de ambos enantiómeros de la α -vinilalanina **10** y la α -etinilalanina **11**. En concreto, la α -vinilalanina ha sido sintetizada en tres ocasiones en su forma racémica,²¹ y otras cuatro veces en sus formas enantioméricamente puras; primeramente en 1967 el grupo de Yamada gracias a la resolución de la (-)-5-metil-5-vinilhidantoina,²² posteriormente Seebach con su metodología de regeneración de quiralidad mediante la α -metilación de la imidazolidinona correspondiente,²³ Hegedus *et al.* con una estrategia basada en la capacidad de inducción quiral de una β -lactama preparada mediante una reacción fotoquímica a partir de carbenos de cromo²⁴ y por último el grupo de Berkowitz utilizando una resolución enzimática²⁵ y posteriormente a través de la α -metilación de oxazolinas.²⁶ Mientras, la α -etinilalanina únicamente ha sido preparada con la metodología de Hegedus.²⁴ Además los ésteres metílicos

¹⁷ (a) Altmann, E.; Nebel, K.; Mutter, M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 800. (b) Collier, P.N.; Patel, I.; Taylor, R.J.K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3401. (c) Collier, P.N.; Campbell, A.D.; Patel, I.; Taylor, R.J.K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6117.

¹⁸ Berkowitz, D.B.; Pedersen, M.L.; Jahng, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4309.

¹⁹ Jahng, W.-J.; Salud-Bea, R.; Berkowitz, D.B. ORGN-351; 220th National ACS Meeting, 20-24 Agosto, 2002.

²⁰ Berkowitz, D.B.; Pedersen, M.L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5368.

²¹ (a) Steglich, W.; Wegmann, H. *Synthesis* **1980**, 481. (b) Aurell, M.J.; Gil, S.; Martínez, P.V.; Parra, M.; Tortajada, A.; Mestres, R. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1833. (c) Pedersen, M.L.; Berkowitz, D.B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6966.

²² Takamura, N.; Terashima, S.; Achiwa, K.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 1776.

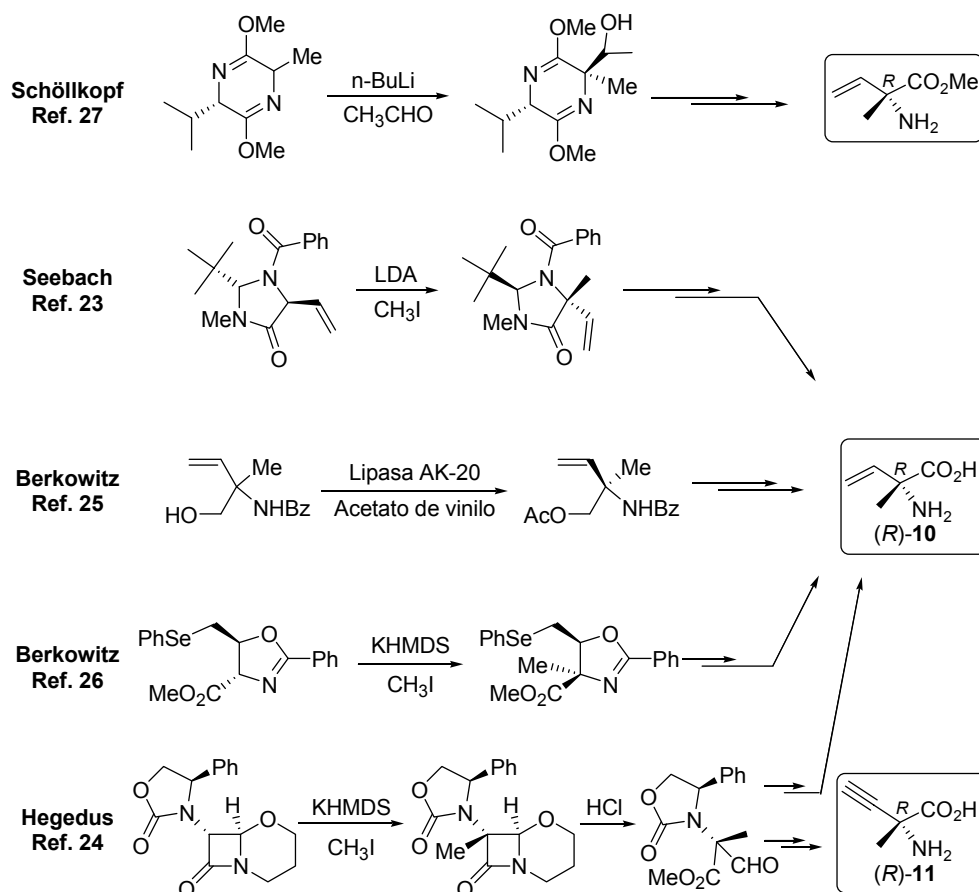
²³ Weber, T.; Aeschmann, R.; Maetzke, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1365.

²⁴ Hegedus, L.S.; Colson, P.J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5981.

²⁵ Berkowitz, D.B.; Pumphrey, J.A.; Shen, Q. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8743.

²⁶ Berkowitz, D.B.; McFadden, J.M.; Chisowa, E.; Semerad, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11031.

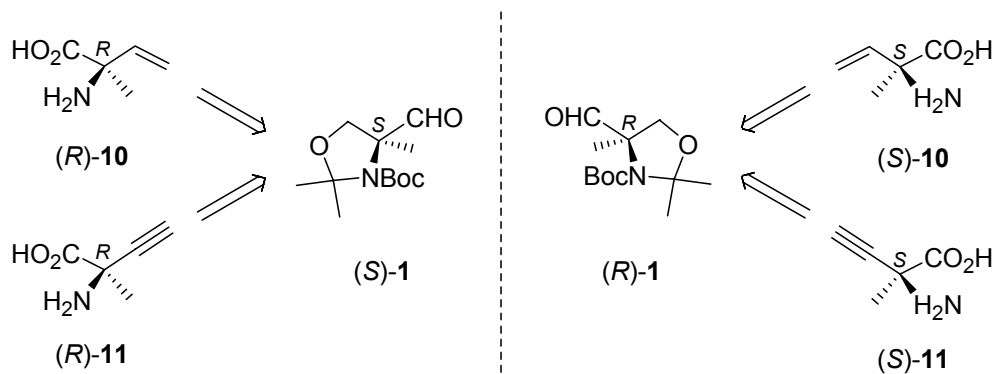
de ambos aminoácidos han sido obtenidos con la estrategia de Schöllkopf basada en enolatos quirales de derivados de la alanina.²⁷



Esquema 4.20 Distintas síntesis de la α -vinilalanina **10** y la α -etinilalanina **11**.

²⁷ (a) Groth, U.; Schöllkopf, U.; Chiang, Y.-C. *Synthesis* **1982**, 864. (b) Schöllkopf, U.; Westphalen, K.-O.; Schröder, J.; Horn, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 781.

Nuestra ruta sintética se basa en la transformación del grupo formilo de los aldehídos (*R*)- y (*S*)-**1** en los grupos funcionales correspondientes para luego transformar el anillo oxazolidina en los grupos ácido y amino.

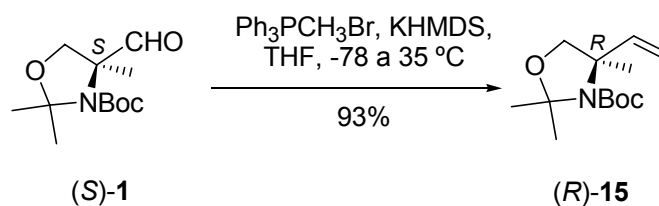


Esquema 4.21 Ruta sintética.

La síntesis del aminoácido (*R*)- α -vinilalanina **10** se inició con la formación de la olefina (*R*)-**15** a partir del aldehído (*S*)-**1** mediante una reacción de Wittig. Siguiendo las condiciones descritas en la bibliografía,²⁸ se utilizó bromuro de metiltrifenilfosfonio ($\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$) y KHMDS como base obteniendo el compuesto requerido con un 93% de rendimiento. Asimismo, se ensayó la reacción con el sistema Zn/MeI/AlMe_3 ²⁹ pero en este caso se obtuvieron rendimientos más bajos -en torno al 80%-.

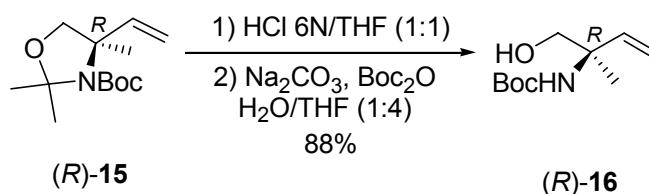
²⁸ (a) Moriwake, T.; Hamano, S.I.; Saito, S.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1987**, 2085. (b) McKillop, A.; Taylor, R.J.K.; Watson, R.J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.

²⁹ Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1698.



Esquema 4.22

Una vez conseguido el grupo vinilo, nos queda la transformación del anillo en los grupos amino y ácido. La ruta a seguir es: desprotección del acetónido, oxidación del grupo hidroxilo a ácido y desprotección del carbamato. Para ello se intentó desproteger el acetónido selectivamente respecto del carbamato Boc mediante los métodos tradicionales $-p\text{-TsOH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{AcOH}$ ³⁰ pero estas condiciones fallaron. El mejor resultado se obtuvo utilizando el ácido de Lewis $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10% molar)³¹ pero fue insuficiente: tan solo un 25% de rendimiento. Esto nos llevó a una estrategia en dos pasos, desprotección total de la molécula con HCl 6N y protección del grupo amino con Boc, mediante el tratamiento con Boc_2O y Na_2CO_3 . De esta manera se alcanzó el compuesto (R)-16 con un 88% de rendimiento.



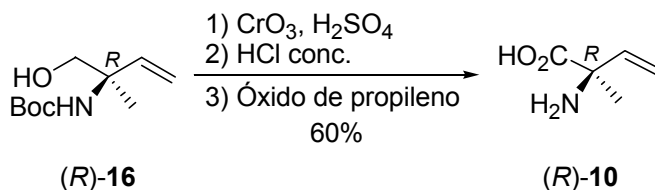
Esquema 4.23

³⁰ (a) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P.J.; Joullié, M.M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673. (b) Williams, L.; East, S.P.; Shao, F.; Joullié, M.M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13371.

³¹ (a) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755.

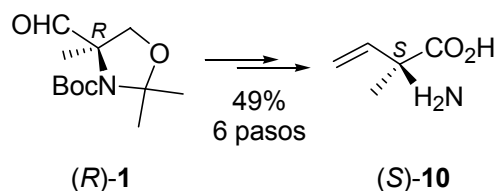
(b) Kobayashi, S.; Oriyama, T.; Noda, K. *Synlett.* **1998**, 1047.

El alcohol obtenido (*R*)-**16** se oxidó a ácido con el reactivo de Jones, consistente en el oxidante CrO_3 en un medio de ácido sulfúrico,³² y posteriormente se desprotegió el grupo Boc mediante tratamiento con HCl concentrado, con lo que se alcanzó el clorhidrato del aminoácido. Por último este clorhidrato fue liberado con una mezcla óxido de propileno/etanol (1:3) a reflujo, obteniendo la (*R*)- α -vinilalanina **10** con un rendimiento del 60%, un 49% de rendimiento global en los seis pasos desarrollados desde el aldehído de partida (*S*)-**1**.



Esquema 4.24

De la misma manera, partiendo del (*R*)- α -metilserinal **1** se llegó a la (*S*)- α -vinilalanina **10** con idéntico rendimiento.



Esquema 4.25

³² (a) Bowden, K.; Heilbron, I.M.; Jones, E.R.H.; Weedon, B.C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 39. (b) Beaulieu, P.L.; Duceppe, J.-S.; Johnson, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196.

Mientras, la síntesis de la (*R*)- α -etnilalanina se inició con la transformación a alquino del grupo aldehído del α -metilserinal (*S*)-**1**. De entre los métodos que figuran en la bibliografía para realizar esta reacción,³³ los dos más utilizados son el de Corey-Fuchs,³⁴ estrategia en dos pasos a través de un intermedio dibromovinilo, y el de Ohira,³⁵ en un paso utilizando el 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo. En el siguiente esquema se pueden observar las condiciones de reacción y los mecanismos de ambos procedimientos. Ambos métodos han sido utilizados con buenos resultados en el aldehído de Garner.^{36,37} Sin embargo, la síntesis del compuesto 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo implica la utilización de la azida de tosilo (TsN₃), compuesto potencialmente explosivo, y de benceno³⁸ por lo que nos decantamos por la metodología de Corey-Fuchs.

El primer paso de esta transformación es la obtención del compuesto dibromovinilo (*R*)-**17**, siendo la utilización de CBr₄, PPh₃, Zn metal y CH₂Cl₂ como disolvente las condiciones tradicionales de Corey-Fuchs. El mecanismo de esta reacción es el siguiente: CBr₄ y PPh₃ reaccionan para formar el iluro correspondiente, que posteriormente reacciona con el aldehído, y el producto secundario PPh₃Br₂. Este compuesto es un agente bromante y oxidante por lo que debe ser neutralizado para que la reacción se dé con buen rendimiento, siendo el Zn quien cumple con este papel. El segundo paso es la eliminación de los dos bromos, para lo que se utilizan dos equivalentes de la base *n*-BuLi.

³³ Eymery, F.; Iorga, B.; Savignac, P. *Synthesis* **2000**, 185.

³⁴ Corey, E.J.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.

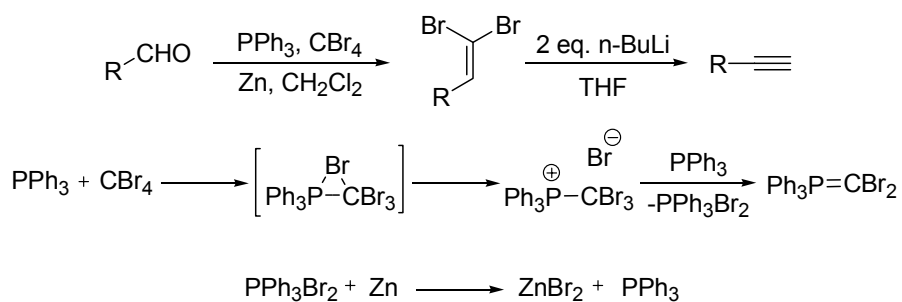
³⁵ Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.

³⁶ Con el método de Corey-Fuchs: (a) Reginato, G.; Mordini, A.; Caracciolo, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6187. (b) Cameron, S.; Khambay, B.P.S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1987. (c) Falorni, M.; Giacomelli, G.; Spanu, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9241.

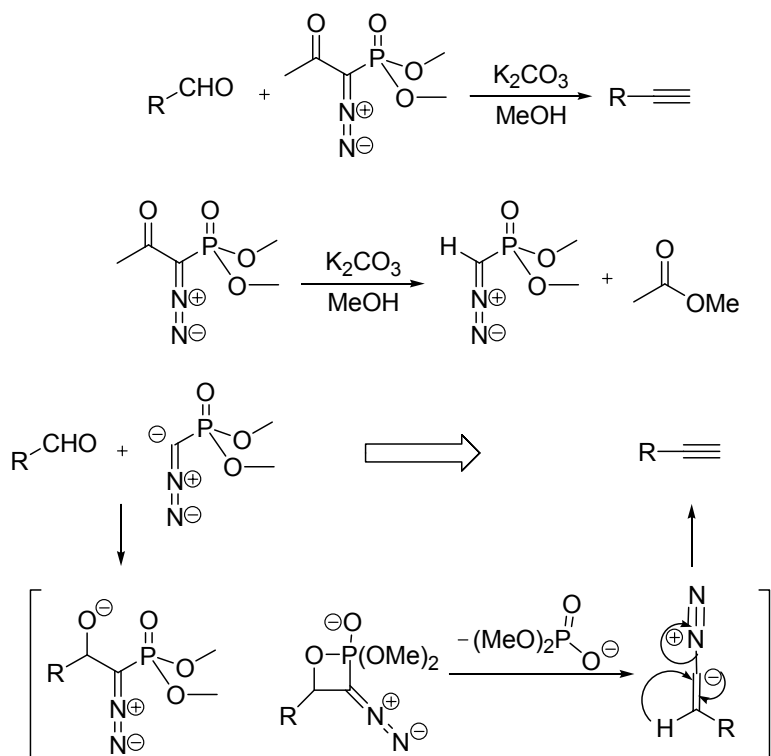
³⁷ Con el método de Ohira: (a) Meffre, P.; Gauzy, L.; Branquet, E.; Durand, P.; Le Goffic, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11215. (b) Serrat, X.; Cabarocas, G.; Rafel, S.; Ventura, M.; Linden, A.; Villalgordo, J.M. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 3417. (c) Meffre, P.; Hermann, S.; Durand, P.; Reginato, G.; Riu, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5159.

³⁸ (a) Callant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155. (b) Müller, S.; Bernd, L.; Roth, G.J.; Bestmann, H.J. *Synlett* **1996**, 521.

Corey-Fuchs

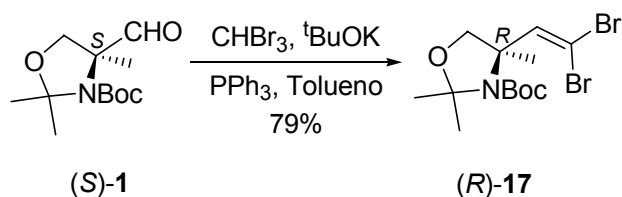


Ohira



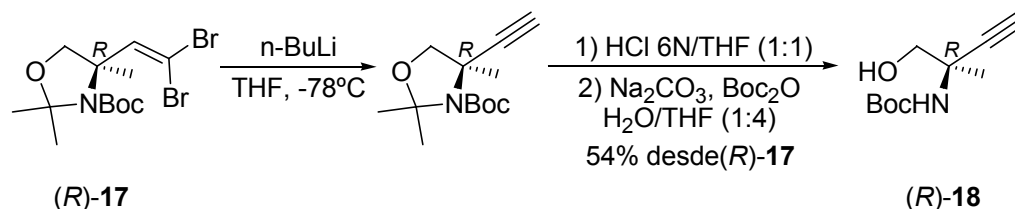
Esquema 4.26 Mecanismos de los métodos de Corey-Fuchs y de Ohira.

Al probar las condiciones de Corey-Fuchs con el α -metilserinal (*S*)-**1** se obtuvo (*R*)-**17** con un rendimiento del 57%. Para intentar mejorar este resultado, se sustituyó el Zn por la $\text{Et}_3\text{N}^{36\text{a}}$ pero no se pudo pasar del 49%. Finalmente, se formó el iluro con bromoformo (CHBr_3), PPh_3 , la base $^t\text{BuOK}$ y tolueno como disolvente³⁹ llegando a un 79% de rendimiento, recuperando además otro 15% de producto de partida. Los intentos de añadir un mayor exceso para que la reacción se completase dieron peor resultado.



Esquema 4.27

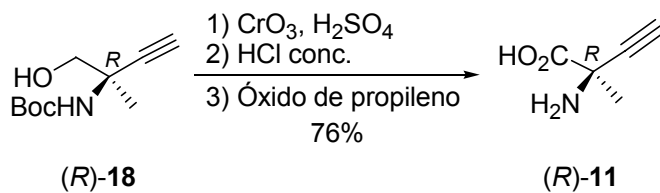
Posteriormente el grupo dibromovinilo del compuesto (*R*)-**17** fue transformado en alquino por tratamiento con dos equivalentes de $n\text{-BuLi}$ a -78°C . Para desproteger el acetónido del compuesto obtenido, al cual se hizo reaccionar sin purificación previa, se utilizó la misma secuencia sintética que en el derivado de la α -vinilalanina. De esta manera se obtuvo el compuesto (*R*)-**18** con un 54% de rendimiento desde la dibromoolefina (*R*)-**17**.



Esquema 4.28

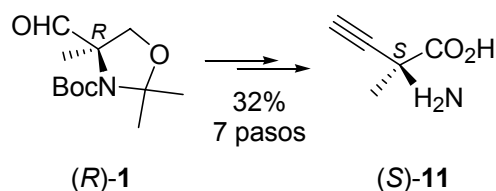
³⁹ McIntosh, M.C.; Weinreb, S.M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4823.

Finalmente, se obtuvo la (*R*)- α -etinilalanina **11** en tres pasos: oxidación del alcohol obtenido (*R*)-**18** con el reactivo de Jones, desprotección del grupo Boc con HCl concentrado y tratamiento con una mezcla óxido de propileno/etanol (1:3) a reflujo. Estas tres reacciones se dieron con un 76% de rendimiento, 32% de rendimiento global en los siete pasos desarrollados desde el aldehído de partida (*S*)-**1**.



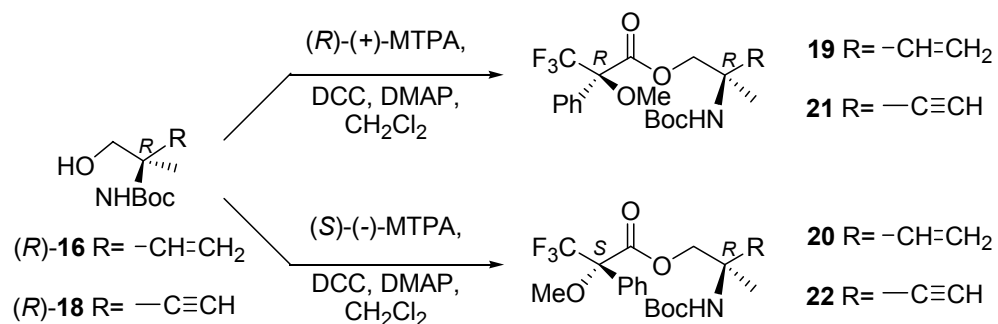
Esquema 4.29

De la misma manera, partiendo del (*R*)- α -metilserinal **1** se llegó a la (*S*)- α -etinilalanina **11** con idéntico rendimiento.



Esquema 4.30

Por último, para demostrar la pureza óptica de los compuestos obtenidos, se formaron los ésteres de Mosher de los intermedios (*R*)-**16** y (*R*)-**18**. Para ello, siguiendo el protocolo descrito,⁴⁰ se trataron estos compuestos con (*R*)-(+)- y (*S*)-(-)-MTPA en presencia de DCC y DMAP con lo que se obtuvieron los compuestos **19**, **20**, **21** y **22**. Tras la comparación de los espectros de ¹H RMN y ¹⁹F RMN de ambos pares de diastereómeros podemos afirmar que la pureza óptica es superior al 95% ya que tan solo se encontraron señales de un compuesto en cada espectro.



Esquema 4.31

⁴⁰ (a) Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. (b) Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.

II. Síntesis de aminoácidos β,β -disustituidos

Con el fin de ampliar la validez de nuestra metodología de síntesis de α -metil- α -aminoácidos abordamos la formación de varios aminoácidos α -metil- β,β -disustituidos. Estos compuestos han atraído un gran interés por su capacidad de fijar distintas conformaciones en los péptidos de los que forman parte.⁴¹ En concreto se obtuvieron ambos enantiómeros de la α -metil- β,β -difenilalanina **12** -(α Me)Dip-, del que se ha demostrado tanto experimentalmente⁴² como mediante cálculos teóricos⁴³ que induce conformaciones plegadas, y de la α -metil- β,β -dimetilserina **13** -(α Me)Dms-, además de un derivado protegido de la α -metil- β,β -difenilserina **23** -(α Me)Dps-.

Previamente al trabajo expuesto en esta memoria existían dos síntesis de (α Me)Dip, ambas del grupo de Cativiela. En la primera se accedió al enantiómero (*R*)-**12** a través de la formación del enolato quiral de litio del 2-ciano-3,3-difenilpropanoato de (1*S*,2*R*,4*R*)-10-diciclohexilsulfamoilisobornilo y la posterior transformación de grupos funcionales.⁴⁴ Posteriormente alcanzó ambos enantiómeros mediante la resolución por HPLC de un precursor racémico.⁴⁵

⁴¹ (a) Toniolo, C.; Crisma, M.; Bonora, G.M.; Klajc, B.; Lelj, F.; Griamaldi, P.; Rosa, A.; Polinelli, S.; Boesten, W.H.J.; Mejer, E.M.; Schoemaker, H.F.; Kamphuis, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *38*, 242. (b) Valle, G.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Polinelli, S.; Boesten, W.H.J.; Schoemaker, H.F.; Mejer, E.M.; Kamphuis, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 521.

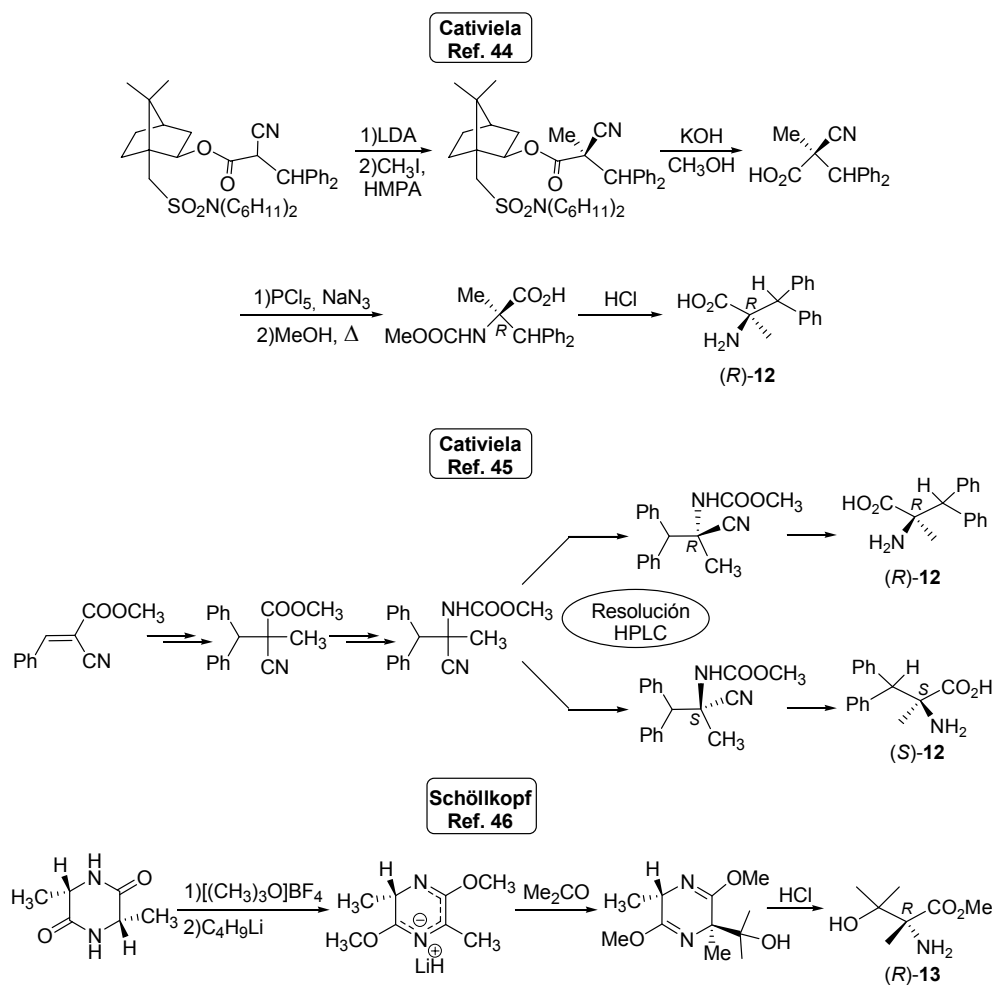
⁴² Lapeña, Y.; López, P.; Cativiela, C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q.B.; Kamphuis, J.; Mossel, E.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 631.

⁴³ Gómez-Catalán, J.; Pérez, J.J.; Jiménez, A.I.; Cativiela, C. *J. Pept. Sci.* **1999**, *5*, 251.

⁴⁴ Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.D.; Gálvez, J.A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9837.

⁴⁵ Royo, S.; López, P.; Jiménez, A.I.; Oliveros, L.; Cativiela, C. *Chirality* **2002**, *14*, 39.

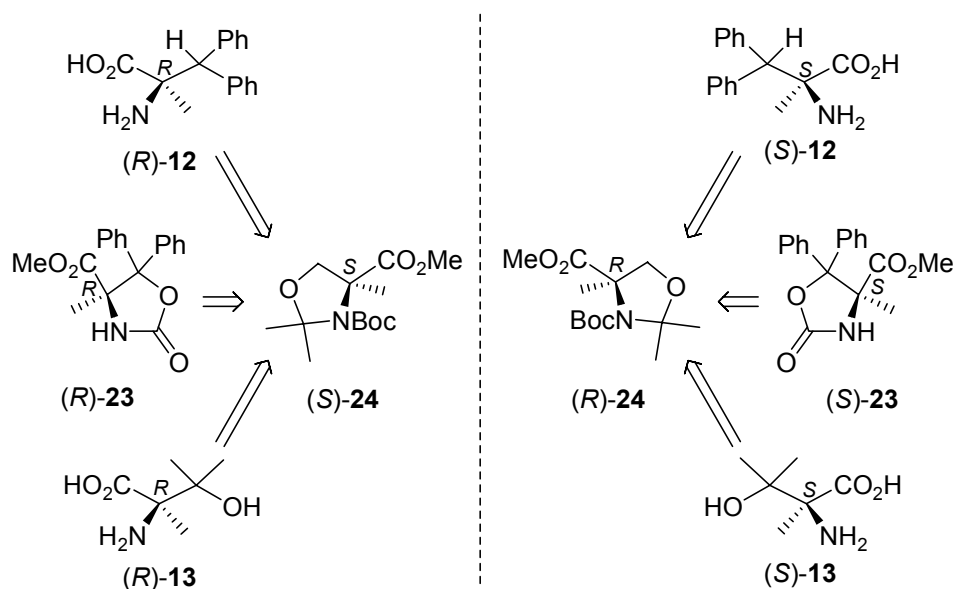
En cuanto a la (α Me)Dms **13**, tan solo ha sido formado el éster metílico del enantiómero (*R*) con la estrategia de Schöllkopf basada en enolatos quirales de derivados de la alanina y que ya ha sido comentada previamente.⁴⁶



Esquema 4.32

⁴⁶ Schöllkopf, U.; Groth, U.; Hartwig, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *12*, 2407.

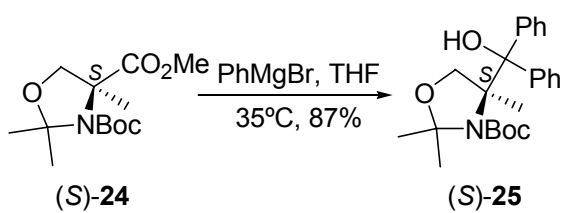
Nuestra estrategia parte esta vez del *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-metoxicarbonil-2,2,4-trimetiloxazolidina **24**, precursor del α -metilserinal **1**. El primer paso de las síntesis será la formación de la cadena del aminoácido mediante la doble adición del nucleófilo correspondiente. Posteriormente, habrá que realizar los pasos acostumbrados para alcanzar los grupos amino y ácido.



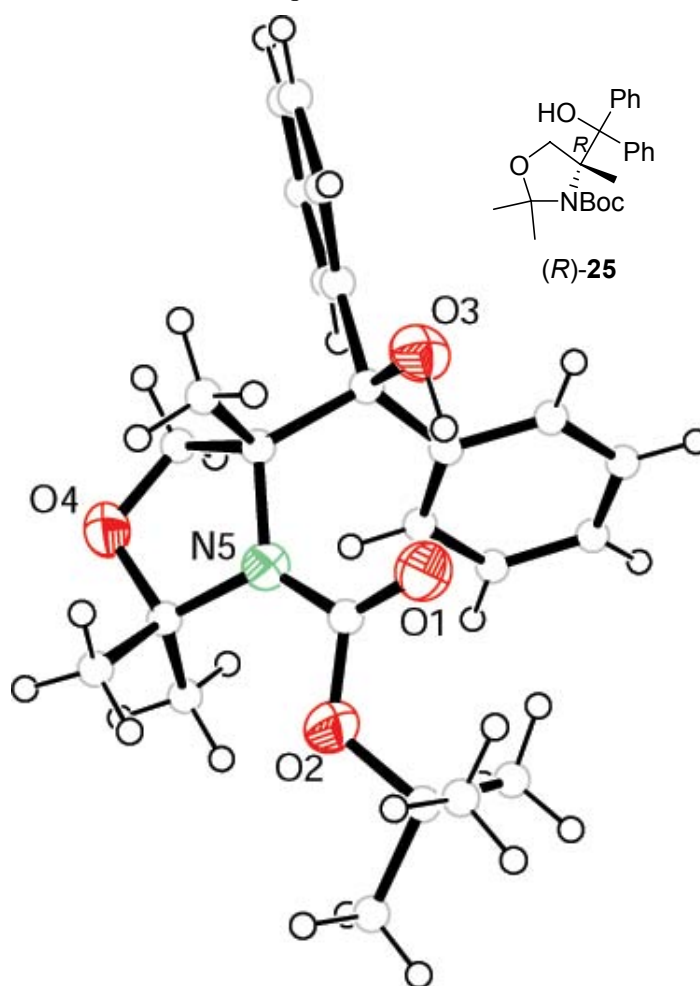
Esquema 4.33

La formación del (*R*)- α -metil- β,β -difenilalanina -(α Me)Dip- **12** se inició con la doble adición sobre el éster metílico (*S*)-**24** del organometálico PhMgBr, a 35°C y en THF; obteniendo el compuesto (*S*)-**25** con un 87% de rendimiento. De la misma manera a partir de (*R*)-**24** se formó (*R*)-**25**. Este producto fue cristalizado, lo que nos sirvió para confirmar su estructura por difracción de rayos X.⁴⁷

⁴⁷ Los datos del análisis y tablas de resultados se muestran en el Anexo I.



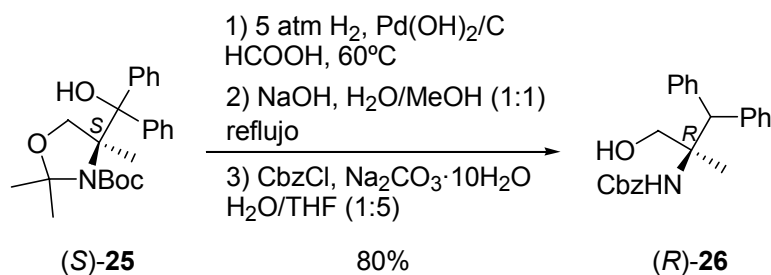
Esquema 4.34



Numeración arbitraria de los átomos

Figura 4.9 Representación ORTEP3 del compuesto (R)-25.

El siguiente paso fue la deshidroxilación del compuesto (*S*)-**25**. De entre las distintas opciones que aparecen en la bibliografía para realizar esta reacción, $-\text{Na}$, NH_3 ,⁴⁸ NH_4OOCH , Pd/C , AcOH ,⁴⁹ NaBH_4 , TFA ,⁵⁰ se escogieron las condiciones utilizadas por Koskinen *et al.* en la síntesis de la β,β -difenilglicina a partir del aldehído de Garner.⁵¹ Éstas consisten en una hidrogenólisis a 5 atmósferas de H_2 catalizada con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ soportado en carbón, seguida de una hidrólisis básica con NaOH . Sin purificación previa, el aminoalcohol obtenido fue protegido con el carbamato Cbz obteniendo el compuesto (*R*)-**26** con un 80% de rendimiento.



Esquema 4.35

Por último, se oxidó el alcohol (*R*)-**26** con el reactivo de Jones y se desprotegió el carbamato Cbz mediante hidrogenólisis en presencia de paladio(0) como catalizador. De esta manera se obtuvo la (*R*)- α -metil- β,β -difenilalanina **12** con un

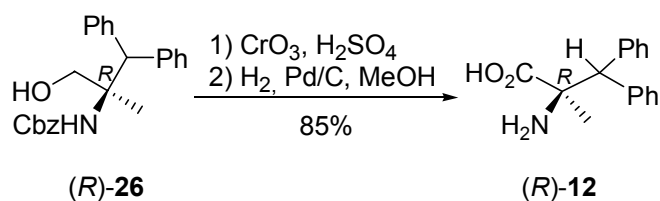
⁴⁸ Sibi, M.P.; Deshpande, P.K.; La Loggia, A.J.; Christensen, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8961.

⁴⁹ Boyle, P.H.; Davis, A.P.; Dempsey, K.J.; Hosken, G.D. *Chem. Commun.* **1994**, 1875.

⁵⁰ (a) Gribble, G.W.; Leese, R.M.; Evans, B.E. *Synthesis*, **1977**, 172. (b) Gribble, G.W.; Nutaitis, C.F. *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 317.

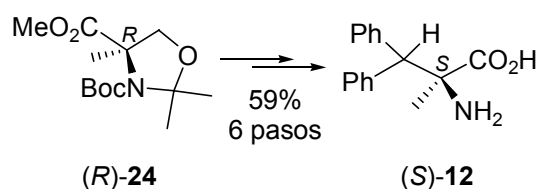
⁵¹ Koskinen, A.M.P.; Hassila, H.; Myllymäki, V.T.; Rissanen, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5619.

85% de rendimiento, 59% de rendimiento global en los 6 pasos desde el compuesto (*S*)-**24**.



Esquema 4.36

De la misma manera, partiendo del (*R*)-**24** se llegó a la (*S*)- α -metil- β,β -difenilalanina **12** con idéntico rendimiento.

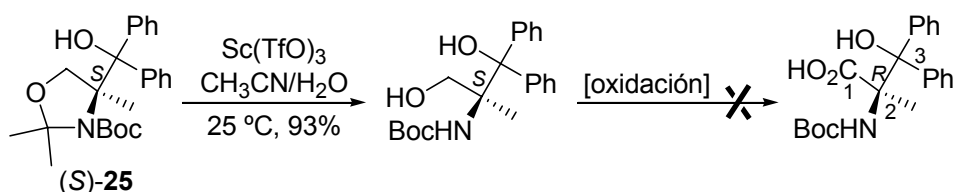


Esquema 4.37

Aprovechando el ataque nucleófilo con PhMgBr y la obtención del compuesto (*S*)-**25** se abordó la formación del aminoácido α -metil- β,β -difenilserina-(α Me)Dps- que no había sido sintetizado con anterioridad.

El primer intento fue seguir la misma estrategia empleada en los aminoácidos anteriores. De esta manera se desprotegió selectivamente el acetónido del compuesto (*S*)-**25** mediante tratamiento con cantidades catalíticas de Sc(TfO)₃ y

H₂O en CH₃CN, reacción que tuvo lugar con un 93% de rendimiento. Sin embargo todos los intentos de oxidación -reactivo de Jones, oxidación de Swern y peryodinato de Dess-Martin- efectuados sobre el alcohol primario fueron infructuosos. En todos los casos se produjo la ruptura de la molécula por el enlace C₂-C₃.



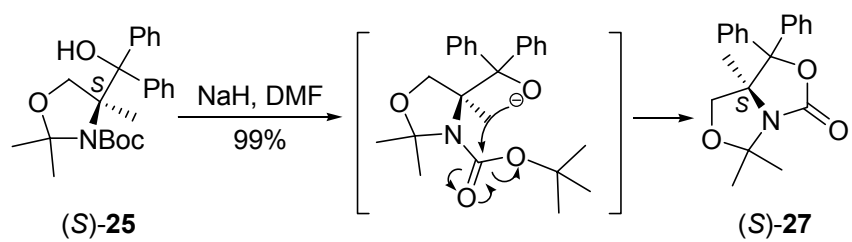
Esquema 4.38

Este problema se achacó a la existencia del grupo hidroxilo dibencílico sin proteger. Por ello se aprovechó la reactividad del grupo Boc,⁵² capaz de sufrir ataques nucleófilos intramoleculares,⁵³ para tratar el compuesto (S)-25 con NaH, base que arranca el protón del grupo hidroxilo aumentando su nucleofilia, y utilizando DMF como disolvente formar el biciclo (S)-27. El enantiómero de este compuesto, (R)-27, fue obtenido de la misma forma a partir de (R)-25 y cristalizado, lo que nos sirvió para confirmar su estructura por difracción de rayos X.⁵⁴

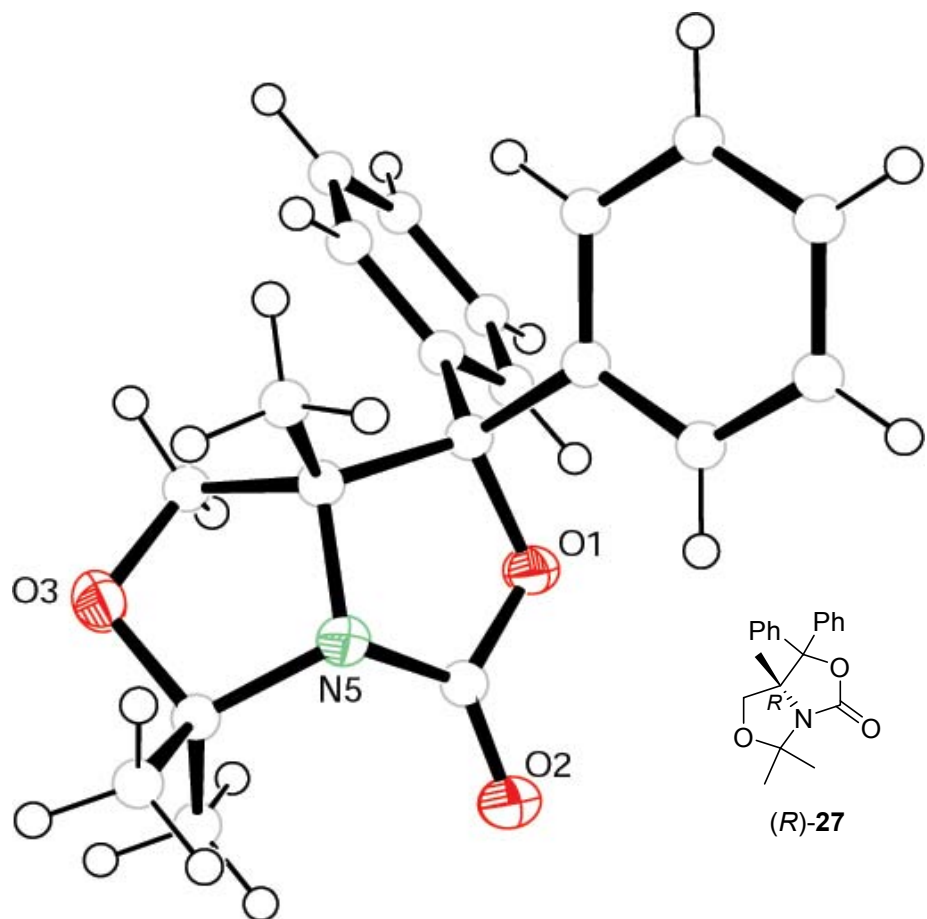
⁵² Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2701.

⁵³ (a) Ibuka, T.; Habashita, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370. (b) Yang, H.; Sheng, X.C.; Harrington, E.M.; Ackermann, K.; García, A.M.; Lewis, M.D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 242.

⁵⁴ Los datos del análisis y tablas de resultados se muestran en el Anexo I.



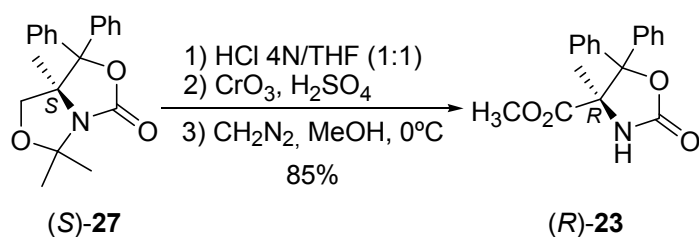
Esquema 4.39



Numeración arbitraria de los átomos

Figura 4.10 Representación ORTEP3 del compuesto (R)-27.

Posteriormente, el grupo acetónido del biciclo (*S*)-**27** fue hidrolizado en medio ácido -HCl 4N- y el grupo hidroxilo resultante oxidado a ácido mediante las condiciones de Jones. Sin embargo, los intentos de desproteger el carbamato cíclico, tanto en medio ácido como en básico, fueron en vano. Mientras los tratamientos con LiOH en MeOH/H₂O (3:1) y Cs₂CO₃ en MeOH no alteraron el carbamato, en HCl 6N a 100°C el producto descompuso sin obtener el aminoácido deseado. Esto nos llevó a transformar el ácido en éster metílico mediante la adición de diazometano y a purificar y caracterizar el compuesto (*R*)-**23**, producto derivado del aminoácido α -metil- β,β -difenilserina.

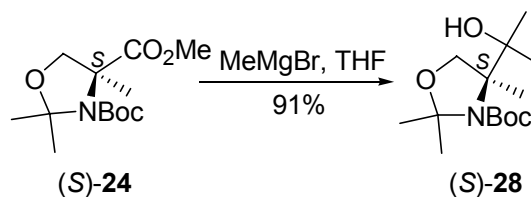


Esquema 4.40

De la misma manera, partiendo del compuesto (*R*)-**25** se alcanzó el aminoácido protegido (*S*)-**23**.

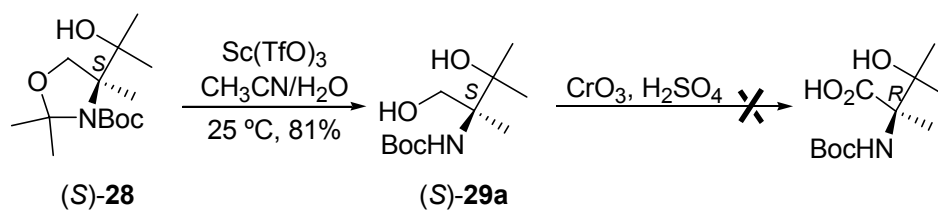
Por último, utilizando la misma metodología que en la formación de los dos aminoácidos anteriores pero variando el nucleófilo adicionado al éster metílico del compuesto **24**, se obtuvo la α -metil- β,β -dimetilserina **13** -(α Me)Dms-. Como se ha comentado previamente, anteriormente a este trabajo sólo existía una síntesis del enantiómero (*R*) del éster metílico de este aminoácido.⁴⁶

Nuestra ruta sintética comenzó con la doble adición del organometálico MeMgBr sobre el éster metílico (*S*)-**24**; reacción que se dio con un 91% de rendimiento.



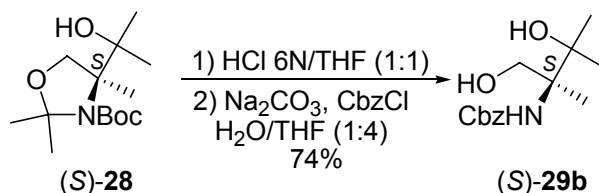
Esquema 4.41

Posteriormente, se desprotegió selectivamente el acetónido del compuesto (S)-28 mediante tratamiento con cantidades catalíticas de $\text{Sc}(\text{TfO})_3$ y H_2O en CH_3CN , reacción que tuvo lugar con un 81% de rendimiento, con la intención de oxidar el alcohol primario resultante mediante las condiciones de Jones. Sin embargo, esta reacción no funcionó a satisfacción ya que las condiciones ácidas de este reactivo hicieron que el grupo Boc se hidrolizara. Aunque la reacción proporcionó el aminoácido deseado, el procedimiento no fue válido ya que no fue posible separarlo de las sales de cromo formadas en la reacción.



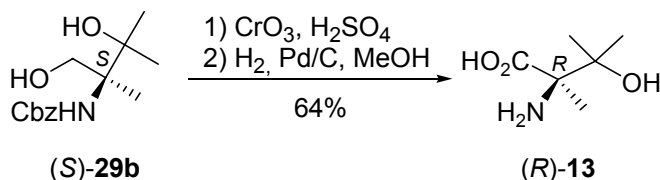
Esquema 4.42

Este tropiezo nos obligó a sustituir el carbamato Boc por el Cbz, más estable en condiciones ácidas y capaz de soportar el medio ácido del reactivo de Jones. Este paso se llevó a cabo desprotegiendo totalmente la molécula (S)-28 con HCl 6N y protegiendo el aminoalcohol resultante con CbzCl y Na_2CO_3 . De esta forma se obtuvo el compuesto (S)-29b con un 74% de rendimiento.



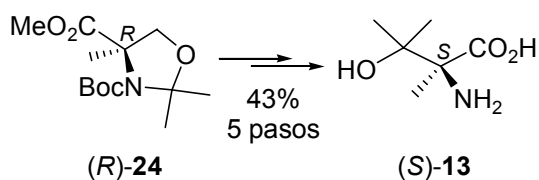
Esquema 4.43

Como era de esperar el grupo Cbz del compuesto (*S*)-**29b** no ocasionó problemas en la oxidación de Jones. Así que tras esta oxidación y la desprotección del grupo Cbz mediante hidrogenólisis en presencia de paladio(0) como catalizador, reacciones que se dieron con un 64% de rendimiento, se obtuvo la (*R*)- α -metil- β,β -dimetilserina **13** con un 43% de rendimiento global en los 5 pasos realizados desde el compuesto (*S*)-**24**.



Esquema 4.44

De la misma manera, partiendo del (*R*)-**24** se llegó a la (*S*)- α -metil- β,β -metilserina **13** con idéntico rendimiento.

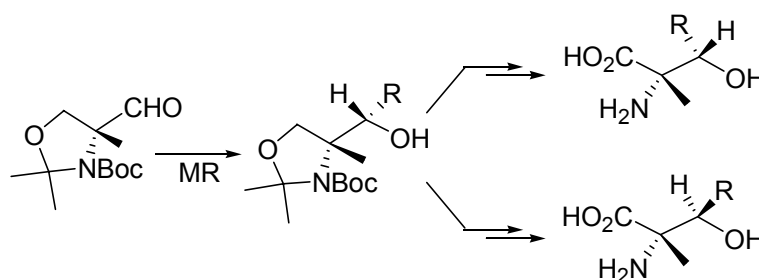


Esquema 4.45

4.2.2 Síntesis de α -metil- α -aminoácidos con dos centros estereogénicos

1. Síntesis de los cuatro estereoisómeros de la α -metiltreonina

En el capítulo *Antecedentes* se describió como el α -metilserinal **1** puede ser utilizado como precursor quiral en la formación de nuevos centros estereogénicos gracias a la capacidad inductora de su anillo oxazolidina, posibilidad que nuestro grupo ha ensayado en reacciones de adición nucleófila al grupo formilo y mediante la cual formó los cuatro estereoisómeros de la α -metil- β -fenilserina. En esta sección se pretende ahondar en esta estrategia sintética, con vistas a que pueda ser generalizada a diversas α -metilserinas β -sustituidas. De esta forma, demostraremos la alta selectividad que se obtiene en este tipo de adiciones nucleófilas sobre nuestro α -metilserinal **1** utilizando uno de los nucleófilos de menor tamaño posible, el metilo, lo que nos dará pie además a poder alcanzar los cuatro estereoisómeros de la α -metiltreonina, importante aminoácido hidroxilado.



Esquema 4.46

De entre los aminoácidos naturales proteínogénicos, la treonina y la serina tienen especial importancia por su capacidad de enlazarse a otros compuestos a través de su grupo hidroxilo, permitiendo la formación de los glicopéptidos y los fosfopéptidos.⁵⁵ La *O*-glicosidación de estos dos aminoácidos en los péptidos o proteínas de los que forman parte no sólo tiene una gran influencia sobre las propiedades físicas y las conformaciones que adopten estos biopolímeros sino que también los protege contra ataques proteolíticos. Además, la parte carbohidrato es fundamental en los procesos inmunológicos, de crecimiento y adhesión celular o de replicación viral en los que intervienen las glicoproteínas.⁵⁶

Al igual que ocurre con los péptidos, existe un gran interés en el estudio de los efectos producidos por la modificación de glicopéptidos naturales.⁵⁷ Dentro de la estrategia de fijar determinadas conformaciones en estos biopolímeros con el fin de estudiar e identificar sus grupos farmacóforos y potenciar la especificidad en los procesos biológicos en los que intervienen,⁵⁸ las serinas β -sustituidas han despertado gran atención⁵⁹ y en especial las α -metiltreoninas destacan ya que cumplen un doble papel. Por un lado y como se ha comentado anteriormente, los aminoácidos α -metilados restringen las rotaciones en los enlaces N-C $^{\alpha}$ y C $^{\alpha}$ -C(O) de la cadena peptídica y por otra parte los β -metilaminoácidos afectan a las conformaciones adoptadas por las cadenas laterales de los aminoácidos debido a

⁵⁵ (a) *The Biology of Glycoproteins*. Ivatt, R.J. Ed.: Plenum: New York. 1984. (b) *Peptides and Protein Phosphorylation*. Kemp, B.E. Ed.: CRC Press. 1990. (c) Riviere, M.; Puzo, G. *Biochemistry* **1992**, *31*, 3575. (d) Wipf, P.; Miller, C.P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1575.

⁵⁶ Wormald, M.R.; Petrescu, A.J.; Pao, Y.-L.; Glithero, A.; Elliott, T.; Dwek, R.A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 371.

⁵⁷ (a) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503. (b) Liebe, B.; Kunz, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 618.

⁵⁸ Goodman, M.; Ro, S. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5th ed. Wolff, M.E. Ed.: John Wiley & Sons Inc.: New York. 1995, Vol. 1, pp 803-861.

⁵⁹ (a) Xiong, C.; Wang, W.; Hruby, V.J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3514. (b) Amador, M.; Ariza, X.; García, J.; Sevilla, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4511.

interacciones estéricas.⁶⁰ Esta doble acción hace que las α -metiltreoninas puedan aportar importante información en estudios de reconocimiento biológico.

En la bibliografía aparecen diversos métodos de obtención de estos aminoácidos; varios en los que las α -metiltreoninas son obtenidas en su forma racémica o con baja pureza enantiomérica,^{27a,61} un método de Seebach con el que se obtienen los isómeros (*S,S*) y (*R,R*) a partir de la L-treonina⁶² y dos estrategias con las que se consiguen los cuatro estereoisómeros de la α -metiltreonina en sus formas enantioméricamente puras: el grupo de Ohfuné mediante una reacción de Strecker asimétrica⁶³ y el grupo de Goodman mediante una metodología que incluye una dihidroxilación asimétrica de Sharpless y una sustitución nucleófila regioselectiva del sulfato cíclico consiguiente.⁶⁴

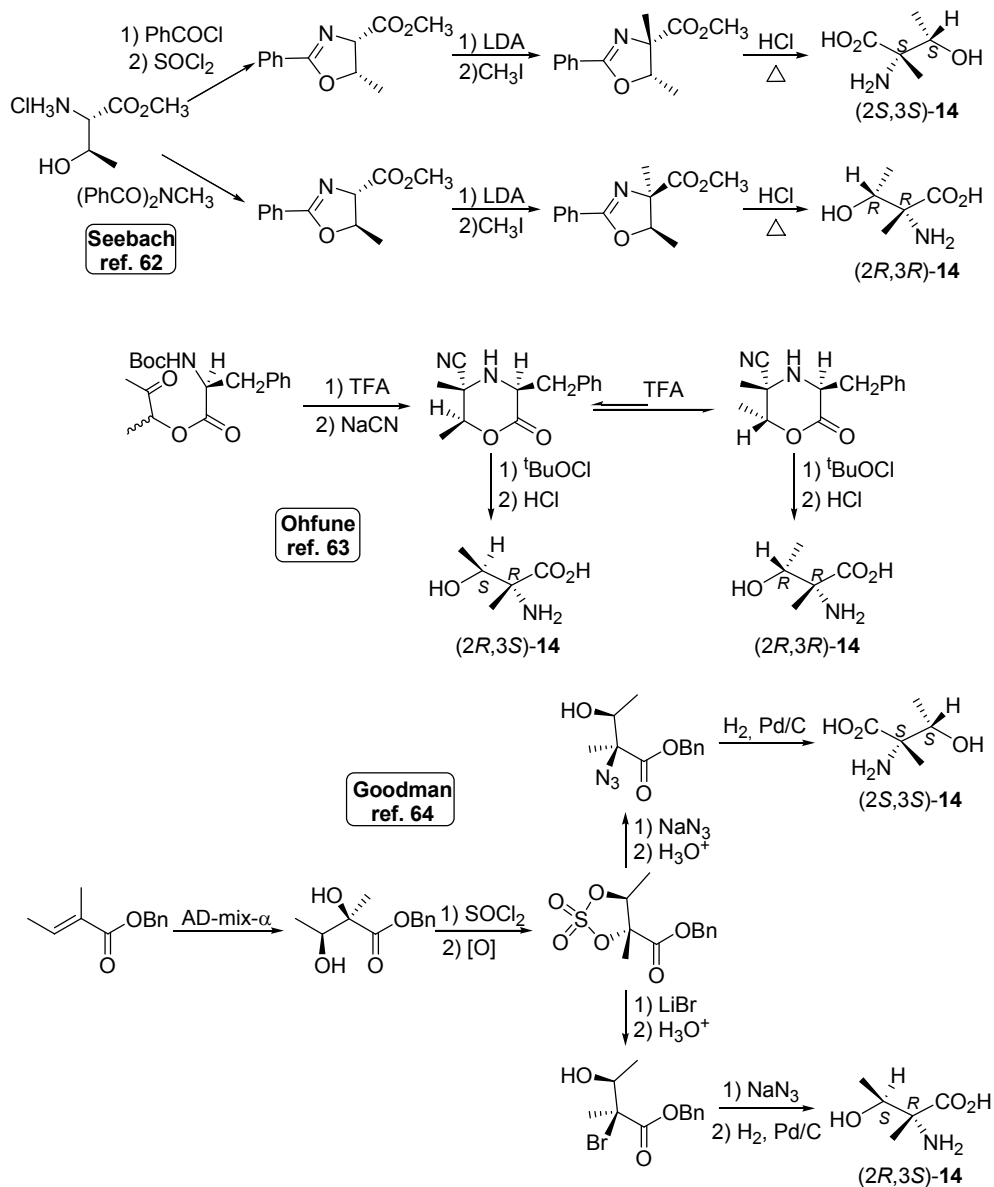
⁶⁰ He, Y.-B.; Huang, Z.; Raynor, K.; Reisine, T.; Goodman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8066.

⁶¹ (a) Ito, Y.; Sawamura, M.; Shirakawa, E.; Hayashizaki, K.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253. (b) Zanardi, F.; Battistini, L.; Rassa, G.; Cornia, M.; Casiraghi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2471. (c) Grandel, R.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *2*, 409.

⁶² Seebach, D.; Aebi, J.D.; Gander-Coquoz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1195.

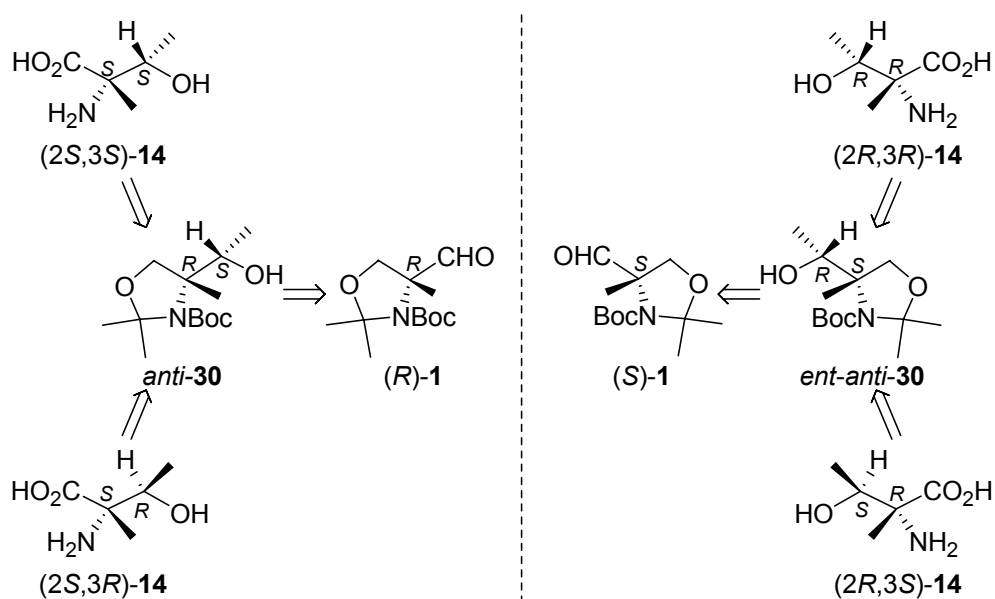
⁶³ Moon, S.-H.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7405.

⁶⁴ (a) Goodman, M.; Shao, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1303. (b) Shao, H.; Rueter, J.K.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5240.



Esquema 4.47 Principales síntesis previas de las α -metiltreoninas.

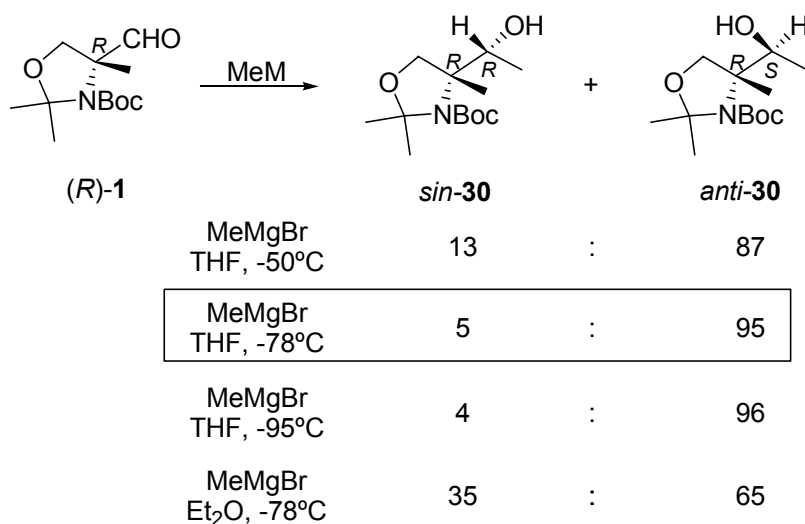
Nuestra estrategia de síntesis es análoga a la comentada en el capítulo *Antecedentes* para las α -metil- β -fenilserinas. La adición nucleófila sobre el α -metilserinal **1** aportó la quiralidad en el carbono β , corroborando la capacidad inductora de nuestro aldehído en este tipo de reacciones. Posteriormente se aprovechó la doble reactividad del grupo Boc⁵² para conseguir los dos posibles diastereómeros con los que se obtuvieron los aminoácidos. Mediante la utilización del α -metilserinal contrario se formaron los dos estereoisómeros restantes de la α -metiltreonina.



Esquema 4.48 Estrategia de obtención de las α -metiltreoninas.

Por tanto, el primer paso fue la adición nucleófila de un organometálico de metilo al α -metilserinal (*R*)-**1**. Las condiciones de reacción escogidas fueron las que mejor resultado dieron en la síntesis de las α -metil- β -fenilserinas comentada

en *Antecedentes*.⁶⁵ El tratamiento de nuestro aldehído con MeMgBr (2 equivalentes) en THF a -78°C dio una selectividad 95/5, medido por ^1H -RMN, a favor del isómero *anti*. Ambos diastereómeros pudieron ser separados por cromatografía de columna.



Esquema 4.49 Resultados de la adición nucleófila al α -metilserinal **1**.

Como se puede observar en el esquema 4.49 se ensayaron también condiciones en las que se variaron la temperatura y el disolvente. A -95°C la reacción tuvo lugar con una selectividad similar pero fue mucho más lenta por lo que preferimos la reacción a -78°C . Mientras, la utilización de un disolvente como el éter dietílico,

⁶⁵ Avenza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2195.

que favorece la formación de quelatos, disminuyó la selectividad a favor del compuesto *anti*.^{65,66}

En la figura siguiente se observa la relación diastereomérica *sin/anti* medida en el espectro de ¹H-RMN, en la señal del metilo insertado en la adición nucleófila, para las reacciones a -78°C en THF y Et₂O.

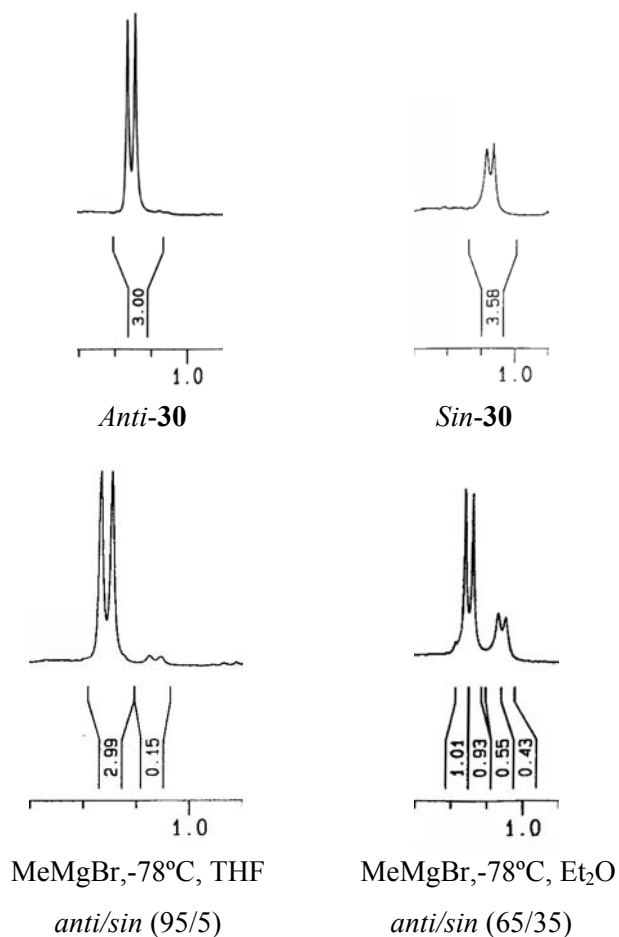


Figura 4.11 Determinación de la diastereoselectividad en el espectro de ¹H-RMN.

⁶⁶ (a) Williams, L.; Zhang, Z.; Ding, X.; Joullié, M.M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7031. (b) Schmitz, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2737. (c) Marcus, J.; Vandermeulen, G.W.M.; Brussee, J.; Van der Gen, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1617.

La formación del diastereómero *anti* como producto mayoritario puede explicarse fácilmente admitiendo que la reacción transcurre a través de un estado de transición del tipo Felkin-Ahn,⁶⁷ lo cual es razonable pensar puesto que este modelo se ha propuesto frecuentemente en adiciones de organometálicos al aldehído de Garner.⁶⁸ Según este modelo y como se puede apreciar en la figura 4.12, la adición de MeMgBr al aldehído (*S*)-**1** se dará preferentemente por la cara *Re*, menos impedida, obteniéndose así el diastereómero *anti* como producto mayoritario.

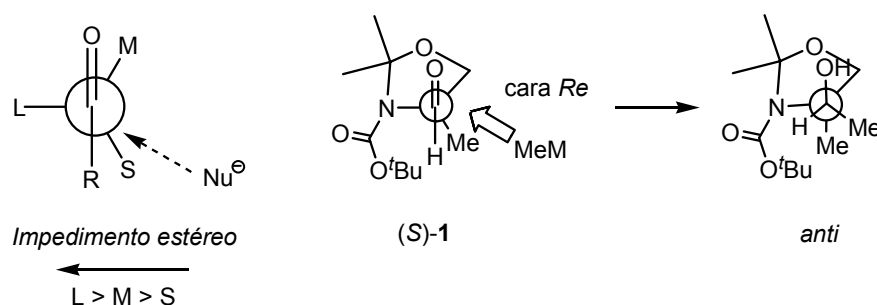


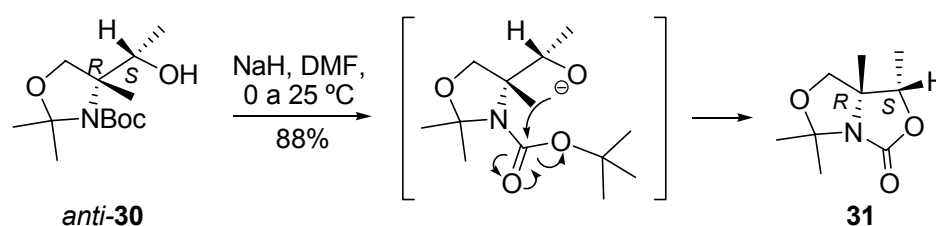
Figura 4.12

Posteriormente y una vez separado el compuesto *anti*-**30** por columna cromatográfica, es necesario proteger el grupo hidroxilo secundario para la posterior desprotección del anillo oxazolidina y oxidación de Jones del alcohol

⁶⁷ (a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (b) Bartlett, P.A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3. (c) Anh, N.T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. (d) Paddon-Row, M.N.; Rondan, N.G.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162. (e) *Asymmetric Synthetic Methodology*. Ager, D.J.; East, M.B. Ed.: CRC Press: New York. 1996, pp 23-25. (f) Coxon, J.M.; Luijbrand, R.T. *π -Facial Selectivity in Reaction of Carbonyls: A Computational Approach en Modern Carbonyl Chemistry*. Otera, J. Ed.: Wiley-VCH: New York. 2000.

⁶⁸ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136 y las referencias citadas en él.

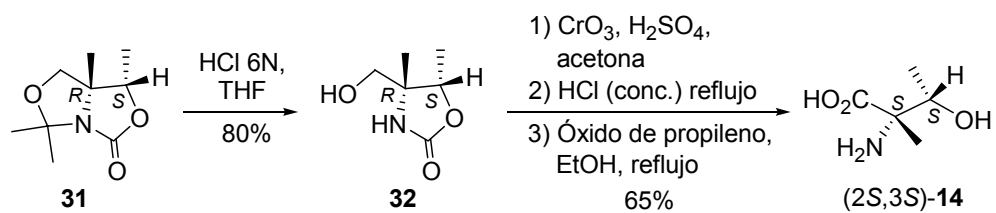
primario resultante. Para ello se aprovechó la reactividad del grupo Boc, capaz de ser atacado por un nucleófilo.^{52,53} De esta manera, el tratamiento de *anti*-**30** con NaH, que forma el ion alcóxido, condujo a la formación del bicyclo **31**. Este compuesto pudo ser cristalizado. Tras el estudio de su difracción de rayos X,⁷⁰ podemos confirmar su configuración absoluta como *R,S*, lo que demuestra que el estereoisómero obtenido en la adición nucleófila al α -metilserinal **1** es el *anti* y por tanto concuerda con la propuesta del modelo de Felkin-Ahn.



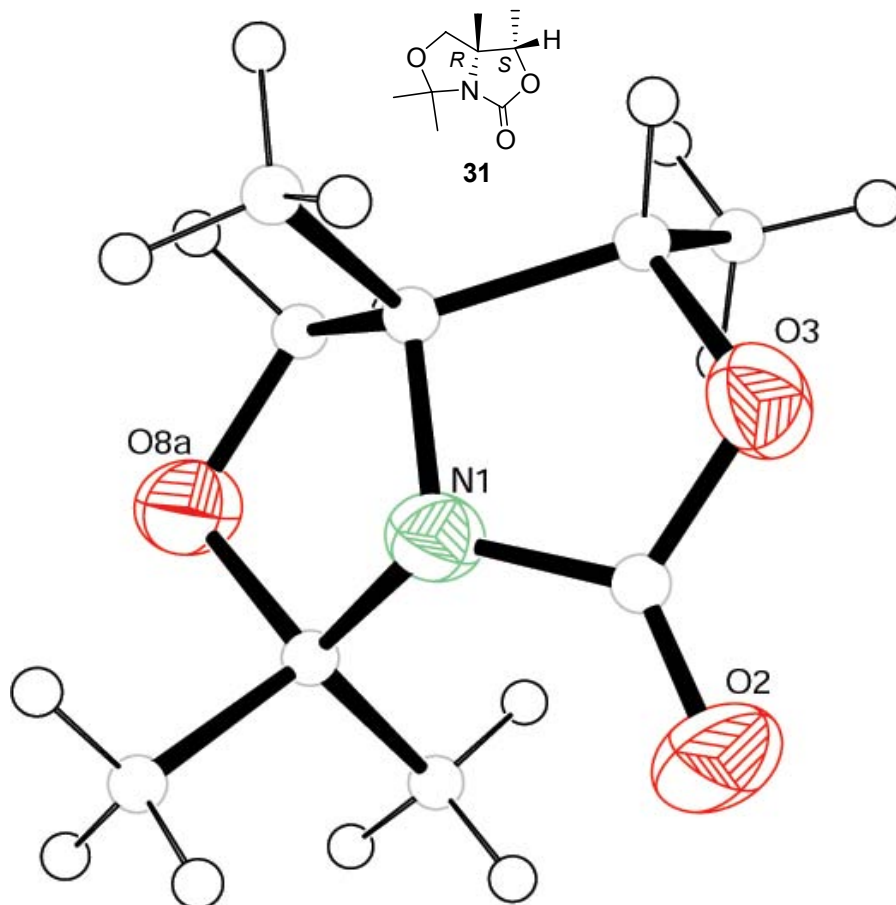
Esquema 4.50

A partir de este bicyclo se alcanzó la (2*S*,3*S*)- α -metiltreonina en cuatro pasos y un 52% de rendimiento: desprotección selectiva del *N,O*-acetal con HCl 4N a temperatura ambiente, oxidación del alcohol resultante en las condiciones de Jones, hidrólisis ácida con HCl concentrado a reflujo y, finalmente tratamiento del clorhidrato con óxido de propileno en EtOH para liberar el aminoácido. Las propiedades fisicoquímicas de la (2*S*,3*S*)- α -metiltreonina obtenida coinciden con las descritas en la síntesis original por el grupo de Seebach.⁶²

⁷⁰ Los datos del análisis y tablas de resultados se muestran en el Anexo I.



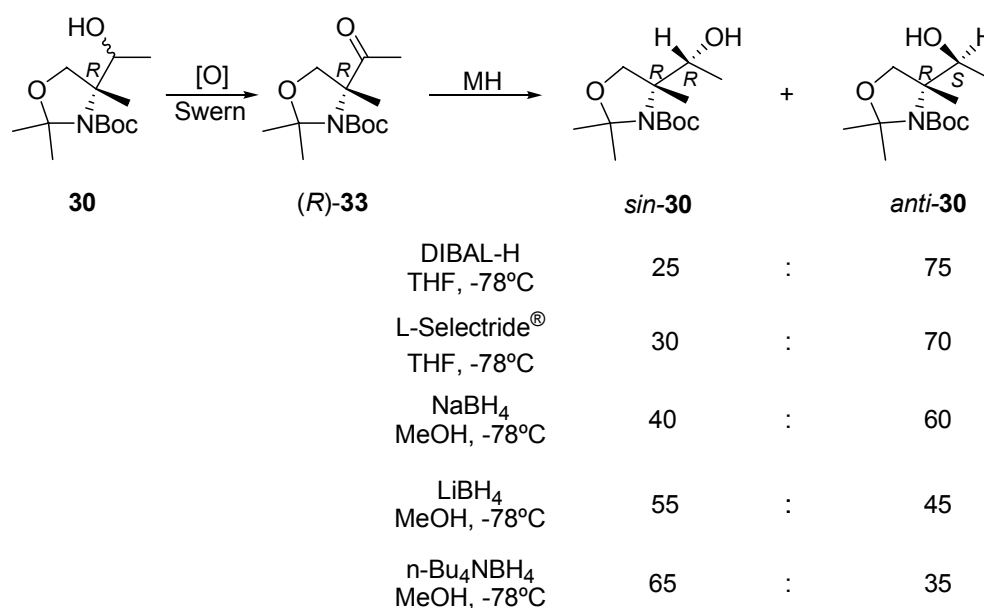
Esquema 4.51



Numeración arbitraria de los átomos

Figura 4.13 Representación ORTEP3 del compuesto 31.

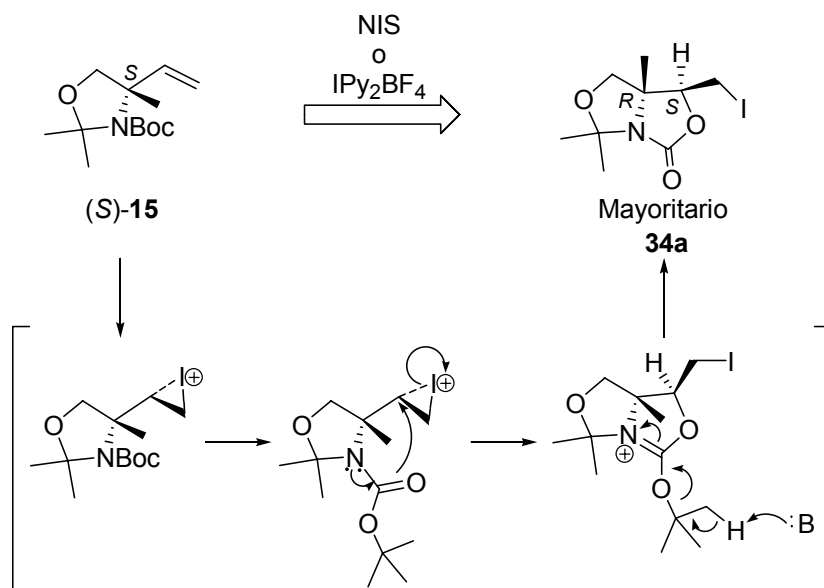
La primera opción que se buscó para realizar la síntesis del diastereómero (2*S*,3*R*) de la α -metiltreonina fue la obtención del compuesto *sin*-**30**. Para ello, y al no encontrar condiciones de reacción con las que obtener este estereoisómero de manera satisfactoria mediante adiciones con diversos organometálicos,⁶⁵ se oxidó el alcohol **30** mediante la reacción de Swern y posteriormente se ensayaron una serie de reductores que han sido utilizados con éxito en reacciones análogas con el aldehído de Garner.⁷¹ Sin embargo y como se muestra en el siguiente diagrama, ninguna de las condiciones probadas dio una selectividad suficiente en favor del isómero *sin*.



Esquema 4.52

⁷¹ Nishida, A.; Sorimachi, H.; Iwaida, M.; Matsumizu, M.; Kawate, T.; Nakawara, M. *Synlett*. **1998**, 389.

Estos malos resultados nos llevaron a probar una estrategia diferente basada en la reactividad del alqueno (*S*)-**15**, ya utilizado en la síntesis de la α -vinilalanina (página 83). El tratamiento de este compuesto con los reactivos NIS e IPy_2BF_4 ,⁷² fuentes de yodo electrófilo, produjo su yodociclación gracias a la posición alílica del carbamato Boc.⁷³ La reacción se produce en tres pasos: primero el ataque de la nube electrónica π del alqueno al yodo electrófilo formando el ion yodonio, posteriormente el ataque intramolecular del grupo Boc al carbono activado y por último la captación de un protón de uno de los metilos del *tert*-butilo, que conduce a la eliminación de isobutileno y a la formación del biciclo.



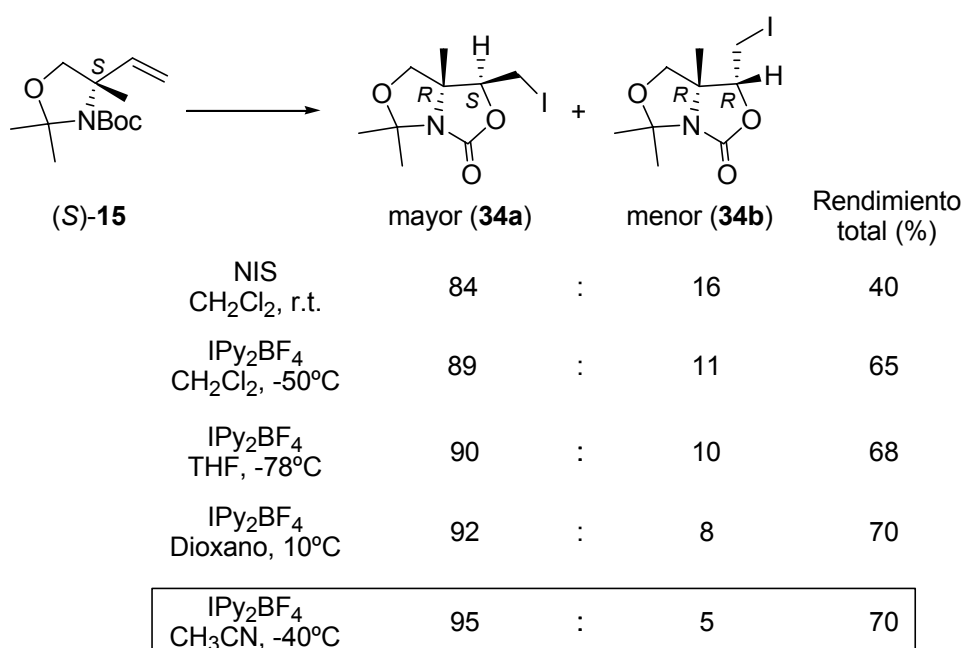
Esquema 4.53 Mecanismo de la yodociclación del alqueno (*S*)-**15**.

⁷² (a) Barluenga, J.; González, J.M.; Campos, P.J.; Asensio, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 319. (b) Barluenga, J.; Campos, P.J.; González, J.M.; Suárez, J.L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2234.

⁷³ (a) Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2106. (b) Jordá-Gregori, J.M.; González-Rosende, M.E.; Sepúlveda-Arques, J.; Galeazzi, R.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1135.

De los dos posibles regioisómeros de la reacción, se formó exclusivamente el ciclo de cinco -compuesto **34**- ya que los ataques nucleófilos a iones yodonio procedentes de olefinas terminales se producen predominantemente sobre el carbono más sustituido. De esta forma, se obtiene el producto de ciclación 5-*exo*, permitido por las reglas de Baldwin.⁷⁴

Con el fin de afinar la diastereoselectividad y el rendimiento de la reacción se ensayaron distintas condiciones variando los reactivos, NIS e IPy₂BF₄, y los disolventes y temperaturas utilizados. Como se puede apreciar en el esquema siguiente, los mejores resultados de diastereoselectividad, medida por ¹H-RMN, fueron obtenidos con el IPy₂BF₄ y acetonitrilo como disolvente.



Esquema 4.54

⁷⁴ Watanabe, M.; Okada, H.; Teshima, T.; Noguchi, M.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2827.

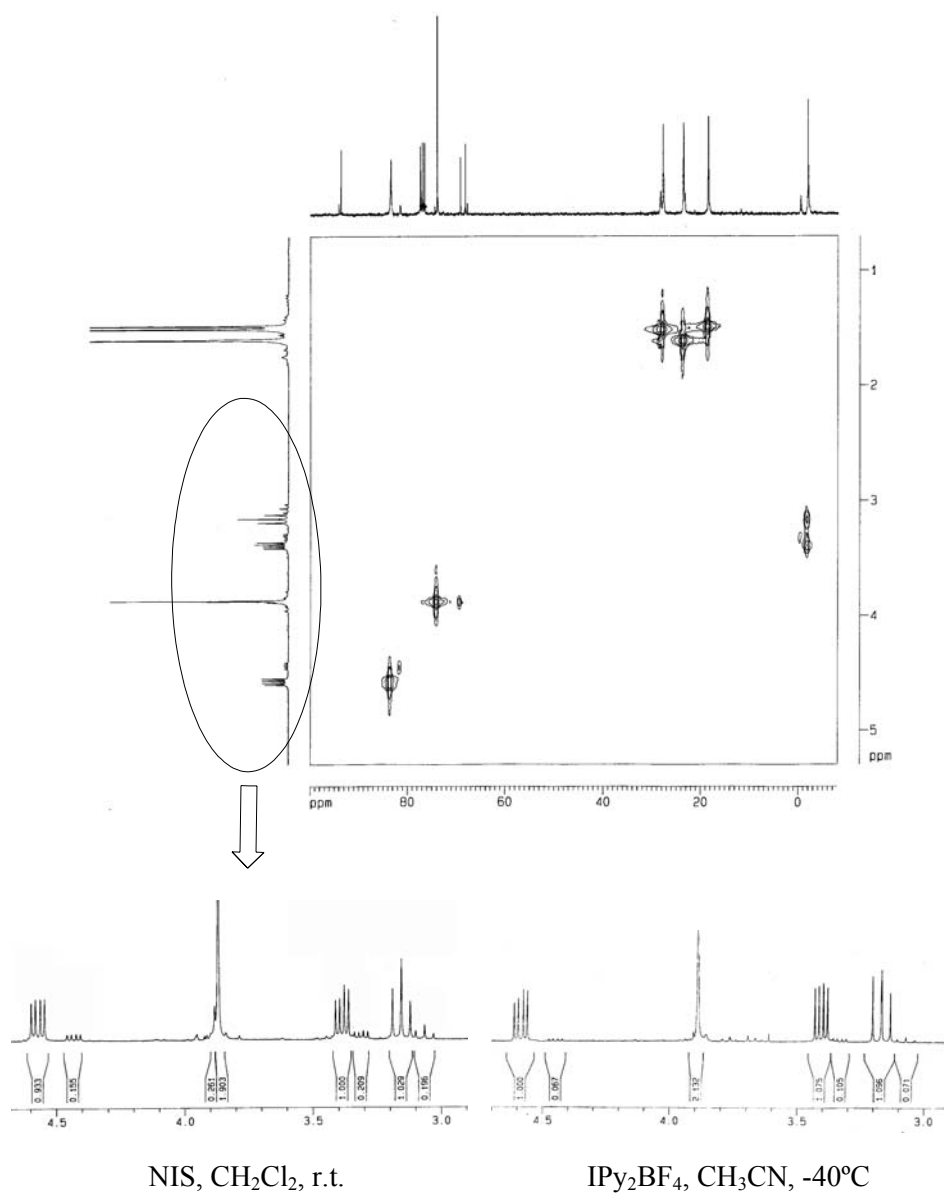
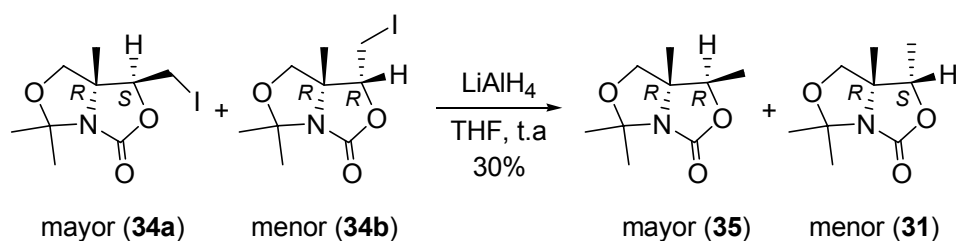


Figura 4.14 Correlación HC del producto 34.

En la figura 4.14 se observa la correlación HC del producto **34** y la comparativa de los espectros de ^1H -RMN de las mezclas diastereoméricas obtenidas mediante el tratamiento con NIS en CH_2Cl_2 e IPy_2BF_4 en CH_3CN . En la correlación se observa que el carbono más apantallado, el que tiene en α el yodo, está unido también a dos protones por lo que se demuestra que el compuesto obtenido es el regioisómero que ha dado un ciclo de cinco en la yodociclación.

Las configuraciones absolutas de los estereoisómeros sintetizados **34a** y **34b** se dedujeron de la comparación del espectro ^1H -RMN de una mezcla de los biciclo formados a partir de los estereoisómeros *anti* y *sin* del ataque nucleófilo al α -metilserinal **1** con el de los mismos compuestos obtenidos de la sustitución del yodo por un hidrógeno. Sin embargo esta sustitución fue tremendamente dificultosa y sólo se consiguió con un bajo rendimiento. El tratamiento de la mezcla diastereomérica con reactivos típicos en este tipo de sustituciones -Mg, $^i\text{PrOH}$; Bu_3SnH , AIBN, CH_2Cl_2 ; n-BuLi, THF; LiBH_4 , THF-⁷⁵ fallaron y tan solo la reacción con LiAlH_4 en THF dio el biciclo esperado con un 30% de rendimiento.



Esquema 4.55

En la figura 4.15 se muestran los espectros de ^1H -RMN de las dos mezclas comentadas anteriormente y que nos sirvieron para asignar la configuración absoluta de los compuestos obtenidos de la yodociclación del compuesto (*S*)-**15**.

⁷⁵ Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformation on Cd-Rom: A Guide to Functional Group Preparations*. Wiley-VCH: New York. 1997.

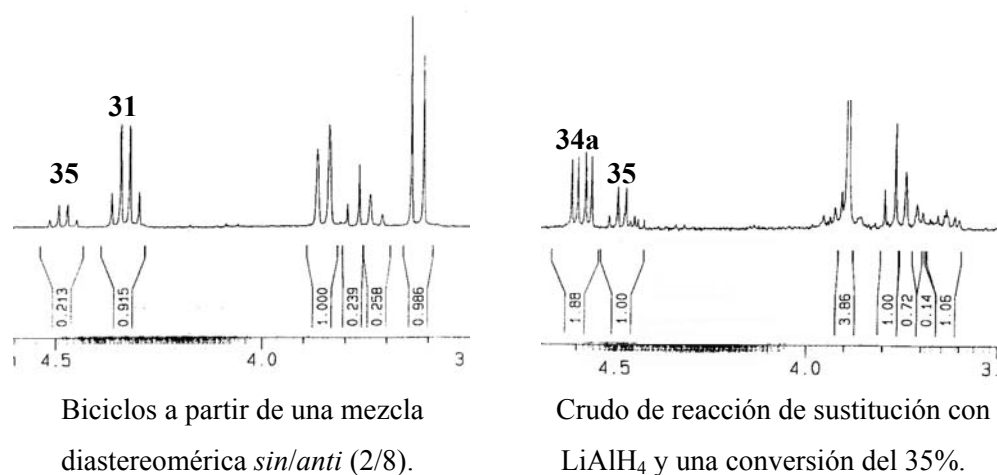
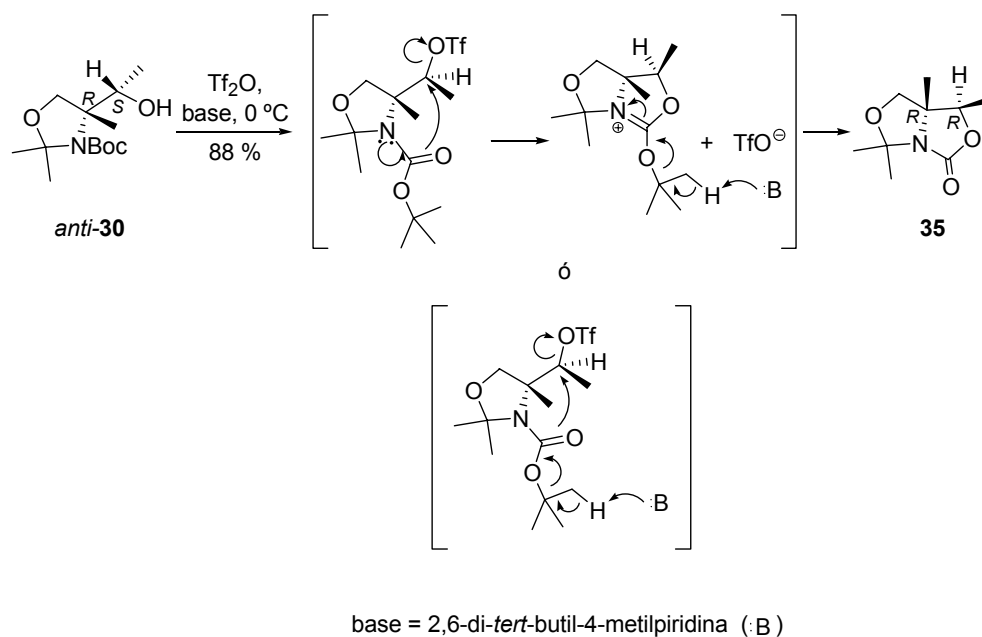


Figura 4.15 Detalle de los espectros de ^1H -RMN mediante los cuales se asignó la configuración absoluta del compuesto **34**.

El mal rendimiento obtenido en la reacción de sustitución del yodo en la mezcla diastereomérica **34** llevó a cambiar de nuevo la estrategia y volver a usar el compuesto *anti*-**30**, con el que ya se obtuvo la (2*S*,3*S*)- α -metiltreonina, como intermedio en la síntesis de su diastereómero (2*S*,3*R*)- α -metiltreonina. Para ello es necesario invertir la configuración del carbono C_3 . Esta transformación se realizó aprovechando la reactividad del grupo Boc que ha sido descrito capaz de actuar como nucleófilo intramolecular en medio básico.^{30,52} Así, el tratamiento del compuesto *anti*-**30** con anhídrido triflico ($\text{ Tf}_2\text{O}$) en presencia de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina como base condujo a la formación del biciclo **35** con un 88% de rendimiento. La primera etapa del mecanismo implica el ataque intramolecular del Boc al carbono activado. Posteriormente, la captación de un protón de uno de los metilos del *tert*-butilo conduce a la eliminación de isobutileno y a la formación del

biciclo. Alternativamente, es también posible un mecanismo en el que la desprotonación y la ciclación se den de forma simultánea.⁷⁶

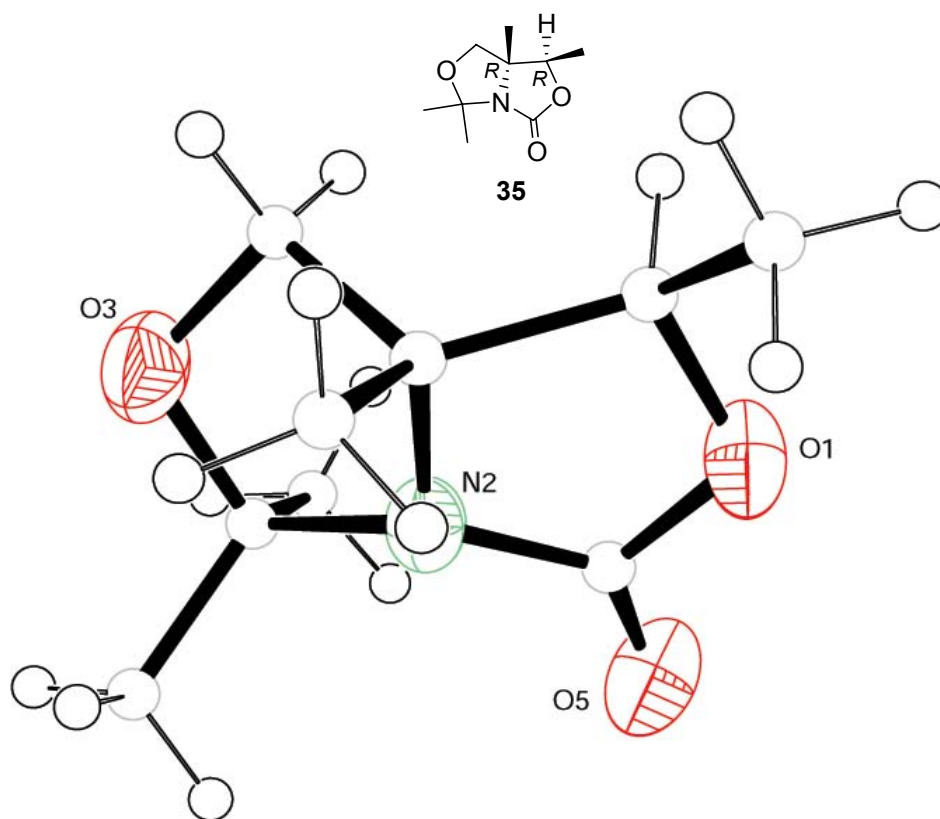


Esquema 4.56

El compuesto obtenido **35** fue cristalizado, pudiendo confirmar de esta manera su configuración absoluta *R,R* gracias a la difracción de rayos X.⁷⁷

⁷⁶ (a) Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4509. (b) Curran, T.P.; Pollastri, M.P.; Abelleira, S.M.; Messier, R.J.; McCollum, T.A.; Rowe, C.G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5409.

⁷⁷ Los datos del análisis y tablas de resultados se muestran en el Anexo I.

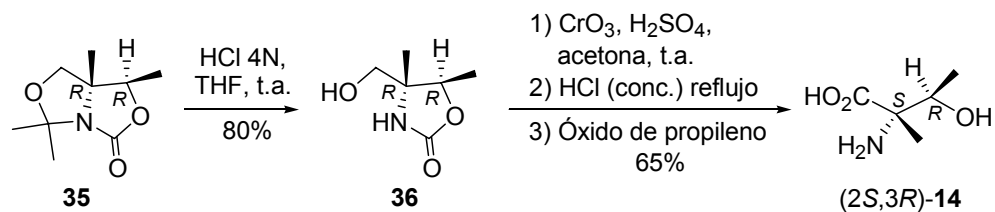


Numeración arbitraria de los átomos

Figura 4.16 Representación ORTEP3 del compuesto 35.

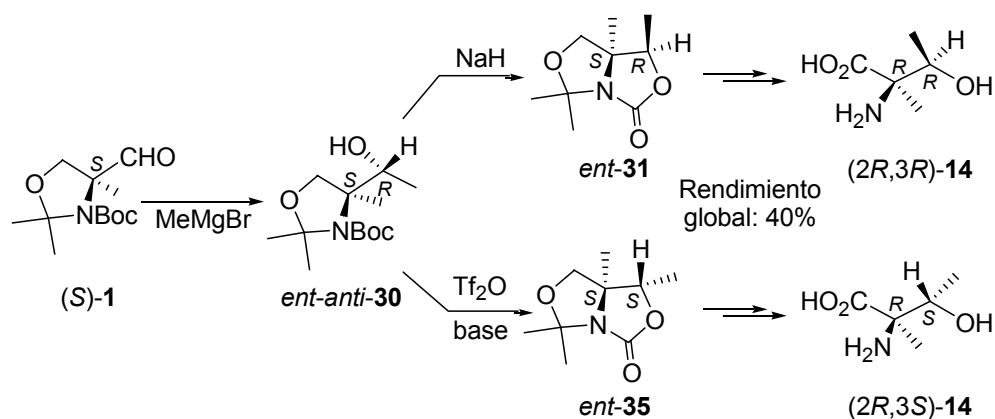
Análogamente a la síntesis de su diastereómero, la (2*S*,3*R*)- α -metiltreonina se obtuvo en cuatro pasos y un rendimiento del 52% a partir del biciclo 35: desprotección selectiva del *N,O*-acetal con HCl 4N a temperatura ambiente, oxidación del alcohol resultante en las condiciones de Jones, hidrólisis ácida con HCl concentrado a reflujo y, finalmente tratamiento del clorhidrato con óxido de propileno en EtOH para liberar el aminoácido. Mediante la comparación de las propiedades fisicoquímicas de la (2*S*,3*R*)- α -metiltreonina obtenida con las

referenciadas anteriormente por los grupos de Ohfuné⁶³ y Goodman⁶⁴ se ratificó la configuración absoluta del aminoácido formado.



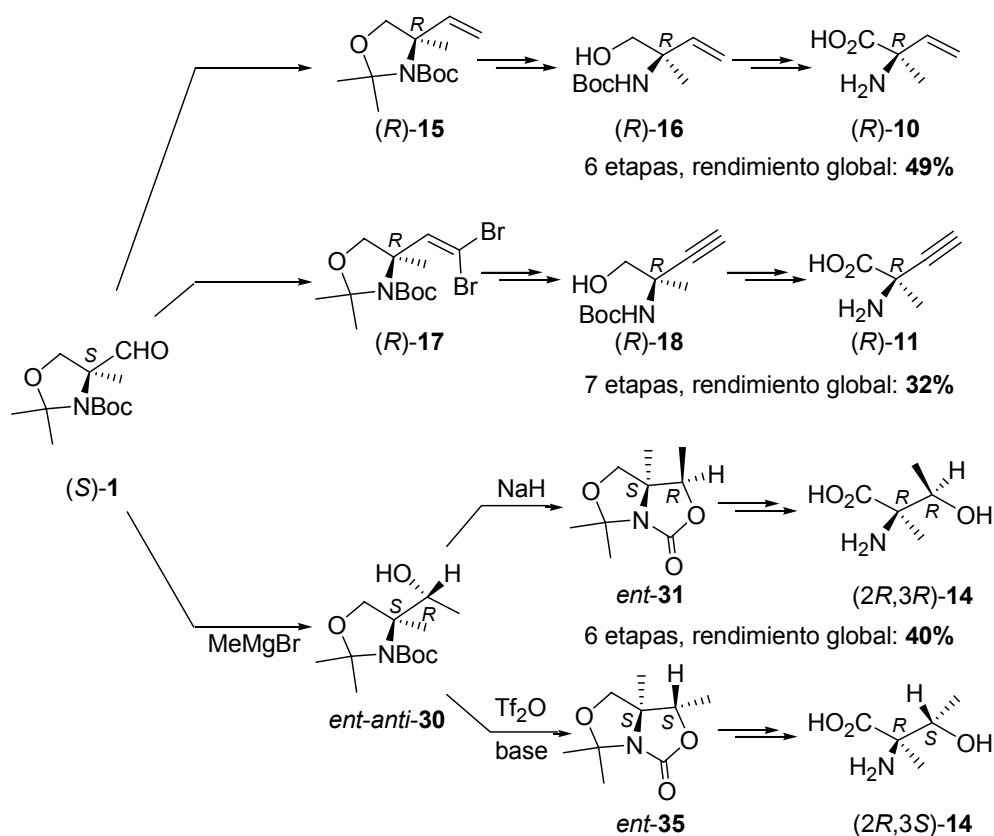
Esquema 4.57

Los dos estereoisómeros restantes de la α -metiltreonina, (2*R*,3*R*) y (2*R*,3*S*), se obtuvieron de manera análoga partiendo del enantiómero (*S*) del α -metilserinal **1**.

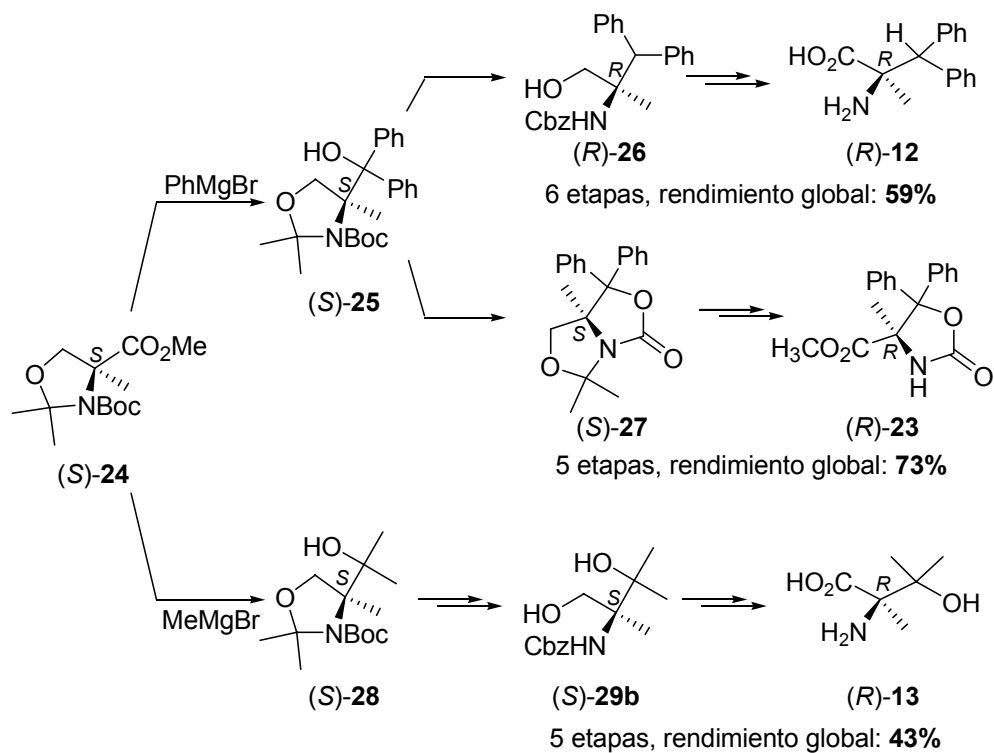


Esquema 4.58

A continuación, y a modo de resumen, en los esquemas 4.59 y 4.60 se muestran las rutas sintéticas completas de los aminoácidos obtenidos en la presente memoria a partir del (*S*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinal (*S*)-1 y el (*S*)-*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-metoxicarbonil-2,2,4-trimetiloxazolidina (*S*)-24.



Esquema 4.59 α -Metil- α -aminoácidos obtenidos a partir del (*S*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinal (*S*)-1.

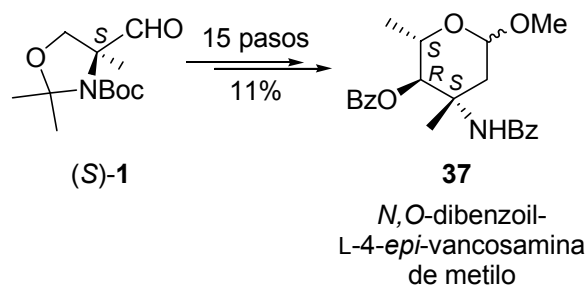


Esquema 4.60 α -Metil- α -aminoácidos obtenidos a partir del (S)-N-(*tert*-Butoxicarbonyl)-4-metoxicarbonyl-2,2,4-trimetiloxazolidina (S)-24.

4. Discusión de resultados

4.3 Utilización de los α -metilserinales en la síntesis de otros tipos de compuestos de interés biológico: 4-*epi*-L-vancosamina

En los capítulos anteriores de la tesis se ha demostrado el potencial sintético de los compuestos (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales **1** como precursores de α -metil- α -aminoácidos. En esta sección se irá más allá, utilizándolos como *building blocks* quirales en la síntesis de otro tipo de moléculas de interés biológico. De esta manera, partiendo del enantiómero (*S*)- α -metilserinal, se desarrollará la síntesis de la 4-*epi*-L-vancosamina, un aminoazúcar que forma parte de varios antibióticos glicopeptídicos.



Esquema 4.61

4.3.1 Antibióticos glicopeptídicos

La introducción de los primeros antibióticos, de la familia de las penicilinas, entre los años 1940 y 1950 causó una verdadera revolución en el tratamiento de las enfermedades. Desde entonces hasta nuestros días la investigación en el desarrollo de nuevos antibióticos ha experimentado distintas fases. Si bien hubo un momento en que la saturación del mercado, merced al gran número de sustancias existentes, hizo que la industria farmacéutica relegara su estudio a un segundo plano respecto al tratamiento de las enfermedades crónicas, en los últimos años su investigación ha vuelto a ocupar un lugar primordial.

A través de mutaciones, las bacterias han aumentado de manera alarmante su resistencia a la acción de los antibióticos tradicionales.¹ Por ejemplo tres especies causantes de importantes enfermedades en el ser humano, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Pseudomonas aeruginosa*, han desarrollado resistencias a todos los antibióticos disponibles en el mercado.² Estos preocupantes datos, a los que han contribuido de manera decisiva el excesivo uso de los antibióticos -tanto en seres humanos como en animales- y el inadecuado cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes, han despertado la señal de alarma entre las autoridades sanitarias y han obligado a la comunidad científica a fijar su objetivo en el desarrollo de nuevas familias de antibióticos.

Entre los que mayor auge han tomado gracias a sus efectivos resultados están los antibióticos glicopeptídicos,³ siendo su componente estrella la vancomicina. Aislada del *Streptomyces orientalis*⁴ en 1956 por la farmacéutica Lilly⁵ y disponible para el uso médico a partir de 1958, tomó gran importancia conforme aumentaba la resistencia de las bacterias a otros tipos de antibióticos y es hoy en día, junto con la teicoplanina, el arma más potente con la que se cuenta para combatir las infecciones bacterianas.⁶

¹ (a) Tonin, E.; Tomasz, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *30*, 577. (b) Maple, P.A.C.; Hamilton-Miller, J.M.T.; Brumfitt, W. *Lancet* **1989**, 537. (c) Neu, H.C. *Science* **1992**, *257*, 1064. (d) Suzuki, T.; Fujita, K.; Nagamachi, Y. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 47. (e) Levy, S.B. *Antimicrobial Resistance: A Crisis in Health Care* en *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Jungkind, D.L.; Mortensen, J.E.; Fraimow, H.S.; Calandra, G.B. Ed.: Plenum: New York. 1995, pp 1-13.

² Mitscher, L.A.; Baker, W.R. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 365.

³ (a) *Glycopeptide Antibiotics*. Natarajan, R. Ed.: Marcel Dekker: New York. 1994. (b) Yao, R.C.; Crandall, L.W. *Drugs Pharm. Sci.* **1994**, *63*, 1. (c) Nicolaou, K.C.; Boddy, C.N.C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096.

⁴ Posteriormente renombrado como *Nocardia orientalis* y finalmente reclasificado como *Amycolatopsis orientalis*.

⁵ McCormick, M.H.; Stark, W.M.; Pittenger, G.E.; Pittenger, R.C.; McGuire, J.M. *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, 606.

⁶ (a) Tomasz, A.N. *Engl. J. Med.* **1994**, *330*, 1247. (b) Leclercq R.; Courvalin, P. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *24*, 545.

A pesar de la complejidad estructural de la vancomicina, marcada fundamentalmente por la presencia de aminoazúcares no usuales y de elementos de atropoisomería, en los últimos años han sido diversos los intentos por conseguir su síntesis total siendo culminada por varios grupos de investigación.⁷

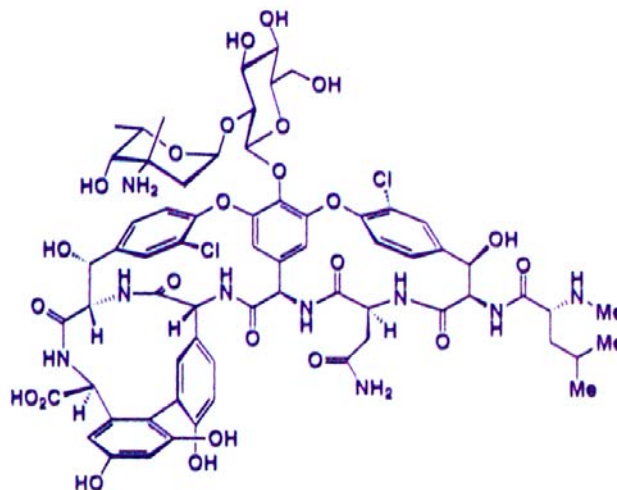


Figura 4.17 Estructura del antibiótico vancomicina.

Esta familia de antibióticos glicopeptídicos se compone de una parte peptídica, constituida por siete aminoácidos –generalmente arilglicinas y α -hidroxitirosinas sustituidas⁸ y otra carbohidrato, donde por una parte se encuentran las hexo- y 6-

⁷ (a) Evans, D.A.; Wood, M.R.; Trotter, B.W.; Richardson, T.I.; Barrow, J.C.; Kayz, J.K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700. (b) Nicolaou, K.C.; Li, H.; Boddy, C.N.C.; Ramanjulu, J.M.; Yue, T.-Y.; Natarajan, S.; Chu, X.-J.; Bräse, S.; RübSam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584. (c) Nicolaou, K.C.; Koumbis, A.E.; Takayanaghi, M.; Natarajan, S.; Jain, N.F.; Bando, T.; Li, H.; Hughes, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622. (d) Nicolaou, K.C.; Mitchell, H.J.; Jain, N.F.; Bando, T.; Hughes, R.; Winssinger, N.; Natarajan, S.; Koumbis, A.E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648.

⁸ Nicolaou, K.C.; Mitchell, H.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576.

desoxihexopiranasas, como la D-glucosa y la L-fucosa, y de otra las aminotrideseoxihexopiranasas,⁹ como la L-ristosamina, la L-vancosamina y la 4-*epi*-L-vancosamina (L-eremosamina).

Estos antibióticos actúan inhibiendo la biosíntesis de la capa de peptidoglucanos de la pared celular de las bacterias. Esta capa está formada mediante polímeros glicídicos, constituidos por unidades del disacárido MurNAc(β 1 \rightarrow 4)GlcNAc, que se unen entre si a través de cadenas peptídicas donde el eslabón final es el fragmento L-Lys-D-Ala-D-Ala.

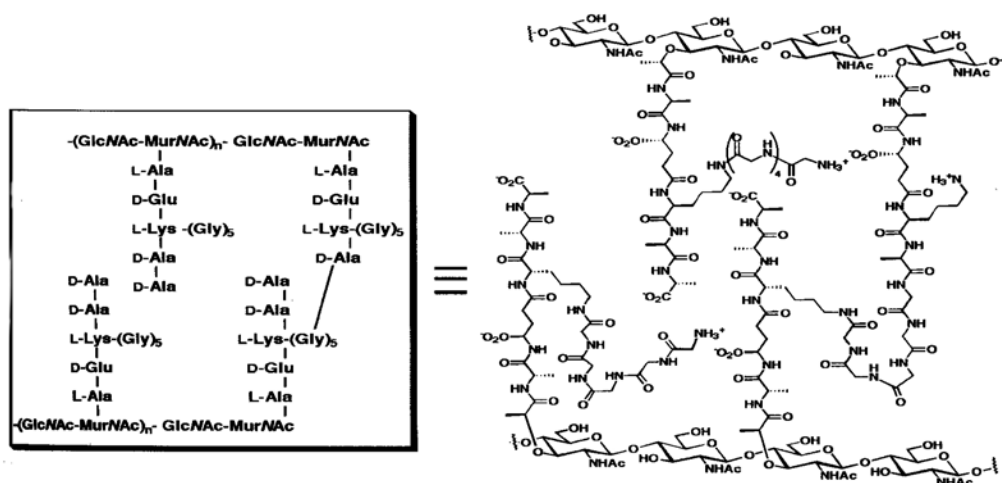


Figura 4.18 Estructura de la capa de peptidoglucanos.

Mediante cinco enlaces de hidrógeno, la parte peptídica del antibiótico se une al fragmento L-Lys-D-Ala-D-Ala impidiendo la unión de las distintas capas de carbohidratos del peptidoglucano.¹⁰ Esto ocasiona la ruptura de la pared celular y por tanto la muerte de la bacteria.

⁹ Hauser, F.M.; Ellenberger, S.R. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 35.

¹⁰ (a) Barne, J.C.J.; Williams, D.H. *Annu. Rev. Microbiol.* **1984**, 38, 339. (b) Williams, D.H. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 469. (c) Xu, R.; Greiveldinger, G.; Marenus, L.E.; Cooper,

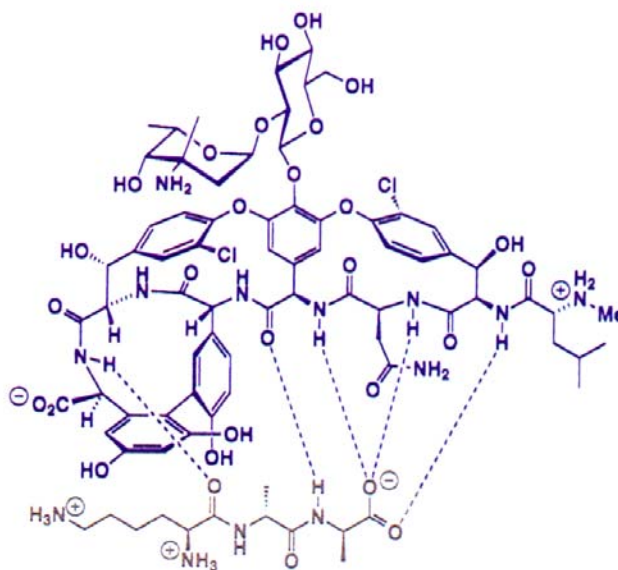


Figura 4.19 Enlaces de hidrógeno entre la vancomicina y el tripéptido L-Lys-D-Ala-D-Ala.

Mientras que la interacción entre la parte peptídica del antibiótico y el peptidoglucano está muy bien definida, no está tan claro el papel de la parte carbohidrato. Sin embargo, parece claro que mejora la solubilidad del antibiótico y ayuda a modular su actividad.¹¹ De hecho, la unión de un sustituyente al nitrógeno de la L-vancosamina produce un aumento drástico en la actividad de la vancomicina. Además los fragmentos polares de estos aminoazúcares favorecen la dimerización, hecho que se ha demostrado aumenta la actividad biológica *in vivo* del antibiótico.

A.; Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4898. (d) Williams, D.H.; Bardsley, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172.

¹¹ (a) Malabarba, A.; Nicas, T.I.; Thompson, R.C. *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 69. (b) Rodríguez, M.J.; Snyder, N.J.; Zweifel, M.J.; Wilkie, S.C.; Stack, D.R.; Cooper, R.D.; Nicas, T.I.; Mullen, D.L.; Butler, T.F.; Thompson, R.C. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 560.

Como ya se comentó anteriormente, las bacterias han ido aumentando su resistencia a la acción de los antibióticos utilizados de manera sistemática. Esto también ha afectado a la vancomicina y en los últimos años se han encontrado cepas de *Staphylococcus aureus* y *enterococci* resistentes a este tipo de antibióticos.¹² Las bacterias resistentes, a través de mutaciones, han sustituido el fragmento L-Lys-D-Ala-D-Ala por L-Lys-D-Ala-D-Lac eliminando un puente de hidrógeno y reduciendo por mil la actividad de la vancomicina.¹³

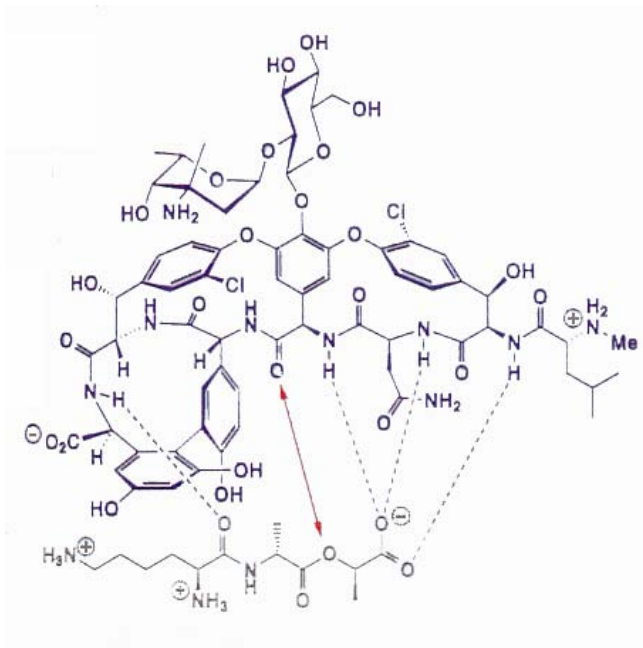
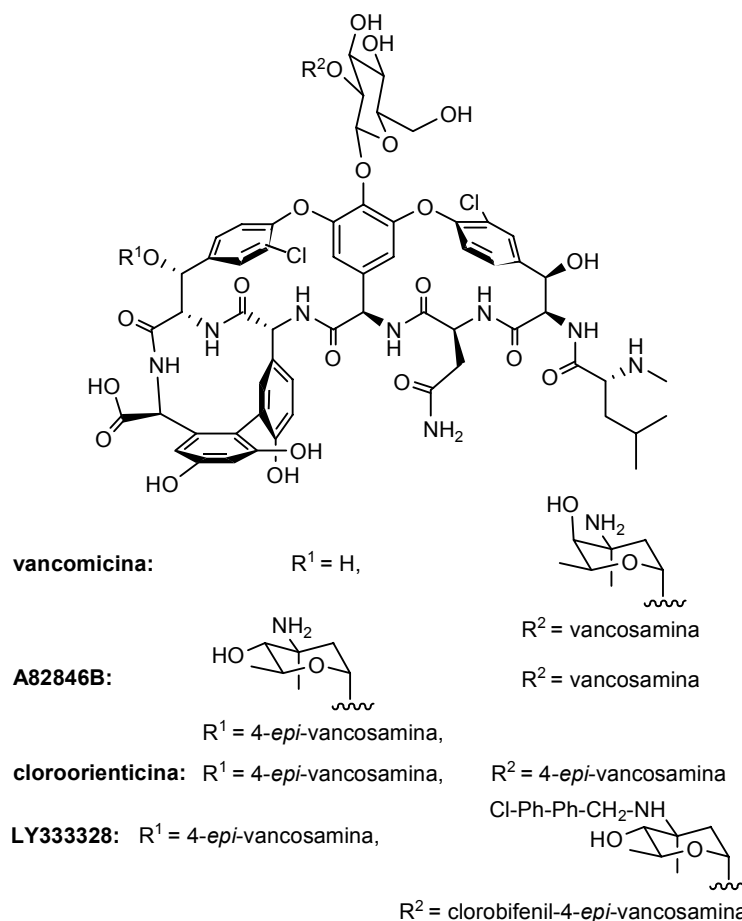


Figura 4.20 Base molecular a la resistencia de *enterococci* a la vancomicina.

¹² (a) Murray, B.E. *Am. J. Med.* **1997**, *102*, 284. (b) Hiramatsu, K. *Drug Resist. Updates* **1998**, *1*, 135. (c) Levy, S.B. *Sci. Am.* **1998**, *3*, 46.

¹³ (a) Walsh, C.T.; Fisher, S.L.; Park, I.-S.; Prahalad, M.; Wu, Z. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 21. (b) Axelsen, P.H.; Li, D. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 877.

Este hecho ha forzado la aparición de cientos de productos naturales y semisintéticos relacionados con la vancomicina para su posterior estudio.¹⁴ Una de las opciones manejadas para mejorar la actividad del antibiótico es variar su parte carbohidrato. Dentro de esta posibilidad destacan los derivados cloroorienticina, A82846B y LY333328, que incluyen el aminoazúcar 4-*epi*-L-vancosamina en su estructura.



Esquema 4.62 Importantes antibióticos glicopeptídicos derivados de la vancomicina.

¹⁴ Ritter, T.K.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3508.

La inserción de la 4-*epi*-L-vancosamina en la estructura de estos compuestos mejora su actividad biológica ya que se favorece la interacción con la secuencia de aminoácidos de la capa de peptidoglucanos. Este hecho se produce gracias a la formación de agregados dímeros debido al efecto quelato.¹⁵ De esta manera en los ensayos biológicos a los que han sido sometidos, estas sustancias se han mostrado muy eficaces contra cepas de *Staphylococcus aureus* y *enterococci* resistentes a la vancomicina.¹⁶

4.3.2 Procedimiento sintético para la preparación de la 4-*epi*-L-vancosamina

Teniendo en cuenta la importancia de este tipo de antibióticos y la dificultad sintética en acceder a los aminoazúcares que forman parte de su estructura, nuestro grupo se fijó el objetivo de conseguir la síntesis de la 4-*epi*-L-vancosamina, que ha recibido muchos menos esfuerzos sintéticos que su isómero vancosamina.¹⁷

¹⁵ (a) Williams, D.H.; Maguire, A.J.; Tsuzuki, W.; Westwell, M.S. *Science* **1998**, *280*, 711. (b) Staroske, T.; O'Brien D.P.; Jørgensen, T.J.D.; Roepstorff, P.; Williams, D.H.; Heck, A.J.R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 504. (c) Kirkpatrick, P.N.; Scaife, W.; Hallis, T.M.; Liu, H.-W.; Spencer, J.B.; Williams, D.H. *Chem. Commun.* **2000**, 1565.

¹⁶ (a) Biavasco, F.; Vignaroli, C.; Lupidi, R.; Manso, E.; Facinelli, B.; Varaldo, P.E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2165. (b) Rodríguez, M.J.; Snyder, N.J.; Zweifel, M.J.; Wilkie, S.C.; Stack, D.R.; Cooper, R.D.G.; Nicas, T.I.; Mullen, D.L.; Butler, T.F.; Thompson, R.C. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 560.

¹⁷ Síntesis de vancosamina: (a) Nicolaou, K.C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.-L.; Vega, J.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525. (b) Cutchins, W.W.; McDonald, F.E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 749 y referencias incluidas en ella.

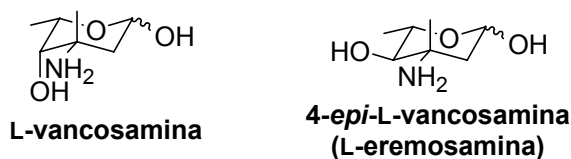


Figura 4.21

Hasta el momento la síntesis *de novo* de la 4-*epi*-L-vancosamina, que ha sido aislada por degradación de diversos antibióticos,¹⁸ se ha conseguido en pocas ocasiones,¹⁹ siempre bajo tres metodologías: Brimacombe *et al.* por condensación con nitroetano de un dialdehído obtenido de la oxidación del α -L-ramnopiranosido de metilo,²⁰ Yoshimura *et al.* a partir de intermedios de L- y D-hexos-3-ulosa,²¹ y Fronza *et al.* a partir de un diol quiral, preparado mediante fermentación por levaduras del α -metilcinamaldehído y el acetaldehído.²²

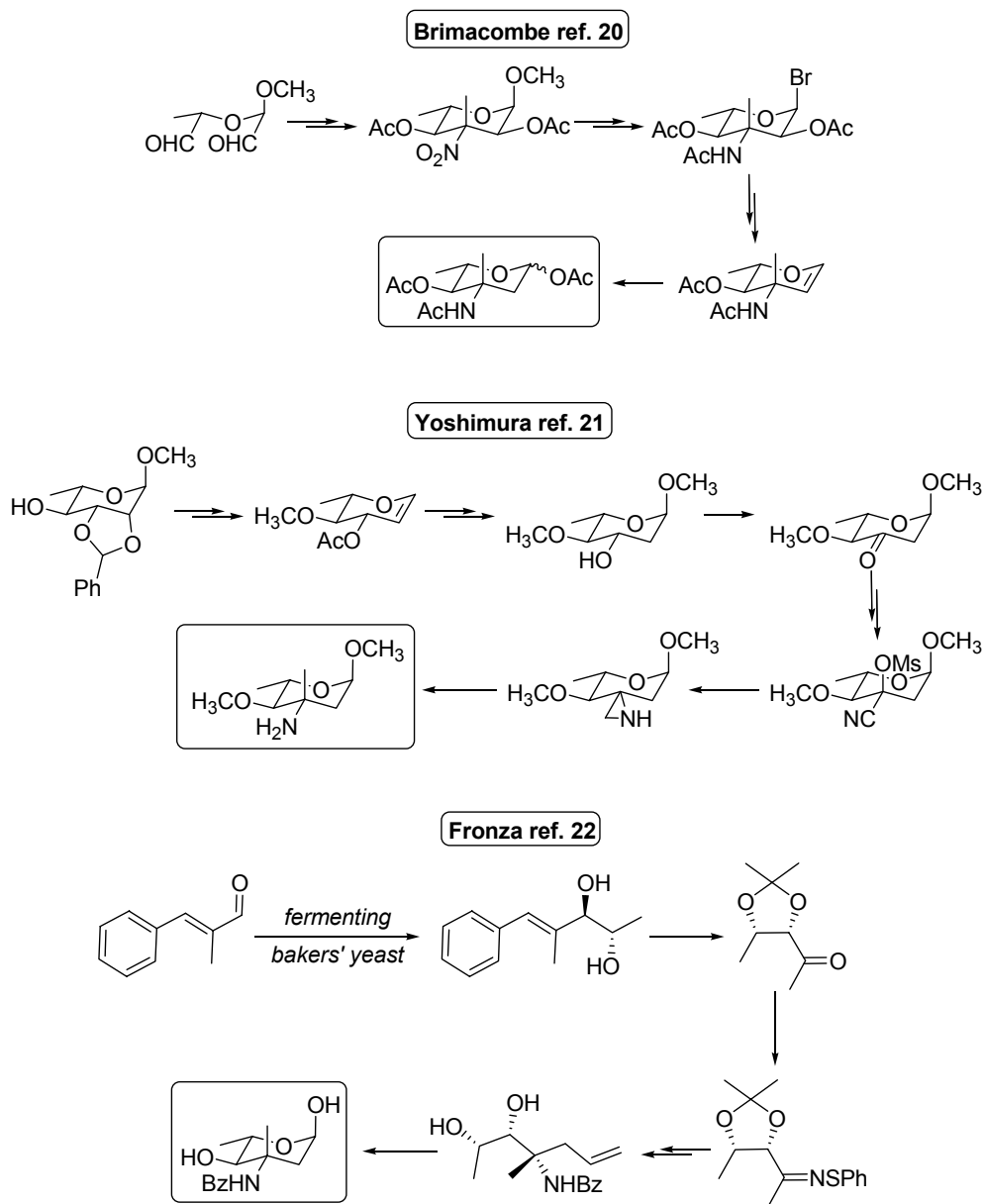
¹⁸ (a) Hunt, A.H.; Molloy, R.M.; Debono, M.; Occolowitz, J.L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1223. (b) Gause, G.F.; Brazhnikova, M.G.; Lomakina, N.N.; Berdnikova, T.F.; Fedorova, G.B.; Tokareva, N.L.; Borisova, V.N.; Batta, G.Y. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1790. (c) Olsufyeva, E.N.; Backinowsky, L.V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 33, 4805. (d) Chatterjee, S.; Vijayakumar, E.K.S.; Nadkarni, S.R.; Patel, M.V.; Blumbach, J.; Ganguli, B.N.; Fehlhaber, H.-W.; Kogler, H.; Vertesy, L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3480.

¹⁹ Hauser, F.M.; Ellenberger, S.R. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 35.

²⁰ (a) Brimacombe, J.S.; Doner, L.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 62. (b) Brimacombe, J.S.; Mengech, A.S.; Saeed, M.S. *Carbohydr. Res.* **1979**, 75, C5-C7. (c) Brimacombe, J.S.; Mengech, A.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2054. (d) Ahmad, H.I.; Brimacombe, J.S.; Mengech, A.S.; Tucker, L.C.N. *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, 288.

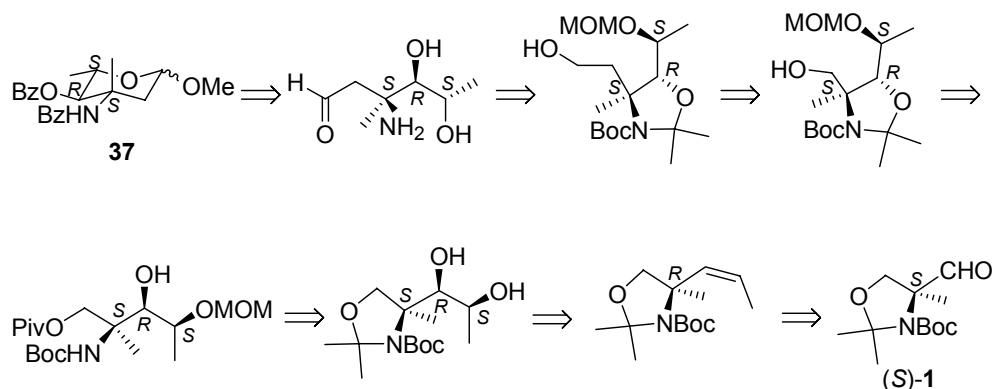
²¹ (a) Yoshimura, J.; Matsuzawa, M.; Sato, K.-I.; Funabashi, M. *Chem. Lett.* **1977**, 1403. (b) Yoshimura, J.; Matsuzawa, M.; Funabashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 2064. (c) Yoshimura, J.; Matsuzawa, M.; Sato, K.-I.; Nagasawa, Y. *Carbohydr. Res.* **1979**, 76, 67. (d) Brimacombe, J.S.; Saeed, M.S.; Weakley, J.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2061.

²² (a) Fronza, G.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Pedrocchi-Fantoni, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5073. (b) Fronza, G.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Pedrocchi-Fantoni, G. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, 2, 225.



Esquema 4.63 Estrategias de síntesis previas de la 4-*epi*-L-vancosamina.

Nuestra estrategia sintética parte del (*S*)-*N*-Boc-*N*,*O*-isopropiliden- α -metilserinal. La etapa clave es la dihidroxilación asimétrica de la olefina sintetizada a partir del aldehído de partida. En el siguiente esquema aparece el estudio retrosintético.

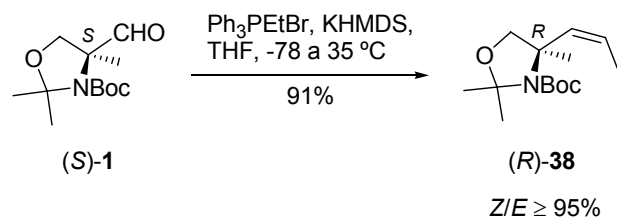


Esquema 4.64

La síntesis se inició mediante el tratamiento del aldehído (*S*)-**1** con el iluro $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_3$ -reacción de Wittig-, obteniéndose la olefina (*R*)-**38** con un rendimiento del 91% y una relación *Z/E* superior al 95%, medida por ^1H RMN. Este resultado, a favor de la olefina *Z*, es el que cabe esperar para la reacción de Wittig con iluros no estabilizados²³ y puede corroborarse por los valores de las constantes de acoplamiento características de los hidrógenos vinílicos en disposición *cis* ($J_1=11.7$ y $J_2=12.0$ Hz),²⁴ donde J_1 y J_2 hacen referencia a los dos posibles conformeros que existen en la disolución como consecuencia de la isomería conformacional del grupo Boc.

²³ Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149.

²⁴ Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Determinación Estructural por Métodos Espectroscópicos (3ª Ed.)*. Springer-Verlag Ibérica: Barcelona. 2000.



Esquema 4.65

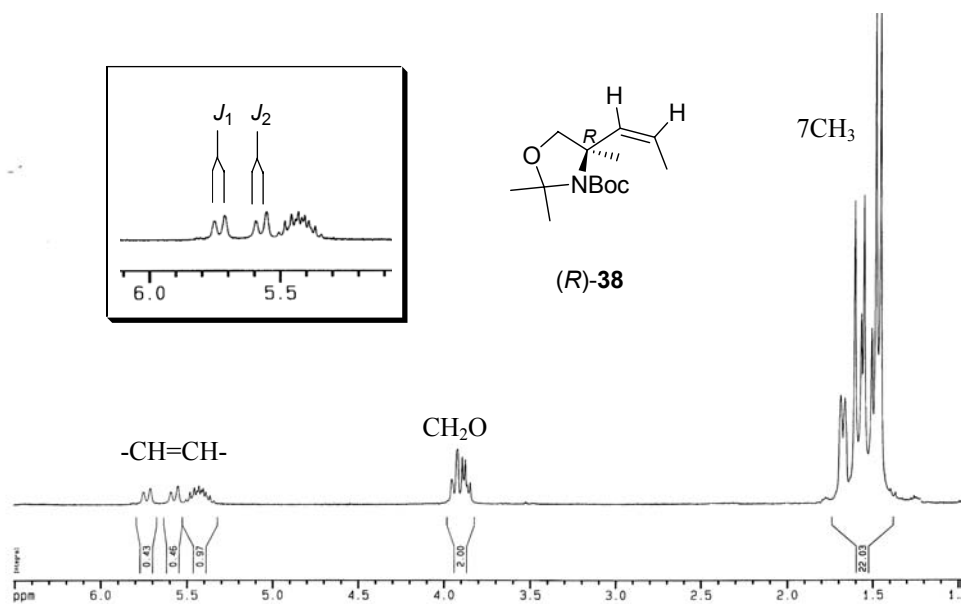
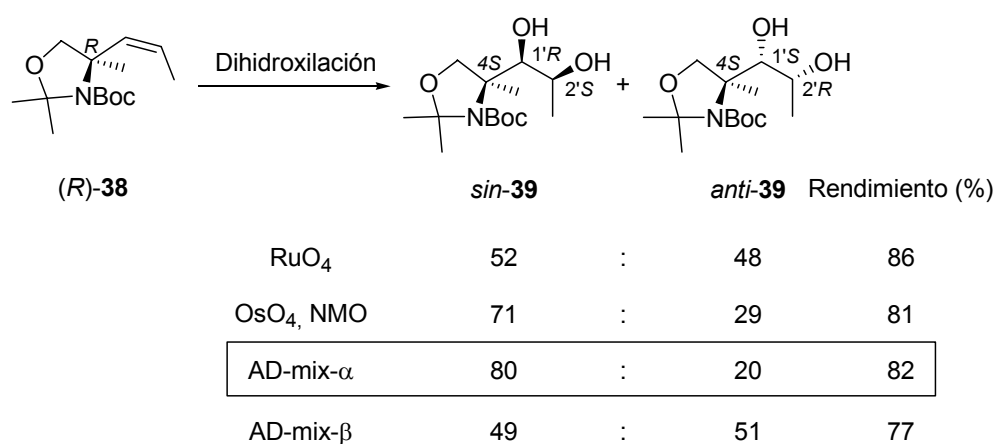


Figura 4.22 Espectro de ^1H RMN del producto de la reacción de Wittig con el aldehído (S)-1 después de purificación por cromatografía de columna *flash*.

A partir de la olefina de configuración *Z*, la forma más directa de acceder al diol requerido 1'*R*,2'*S* implica el empleo de la dihidroxilación estereoespecífica *sin*. En un primer momento se estudió la inducción del anillo quiral de oxazolidina llevando a cabo la reacción con RuO₄²⁵ a 25 °C y con OsO₄ y NMO²⁶ a 0°C. Tal y como podíamos esperar por la bibliografía existente,²⁷ la diastereoselectividad fue discreta (OsO₄ y NMO, *sin/anti*=71/29). Con la intención de mejorar este resultado se probó la doble inducción asimétrica²⁸ utilizando la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD).²⁹ De esta manera el par *matched* se consiguió con el AD-mix- α a 0°C mejorando la selectividad hasta una relación *sin/anti*=80/20.



Esquema 4.66

²⁵ Shing, T.K.M.; Tam, E.K.W.; Tai, V.W.-F.; Chung, I.H.F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50.

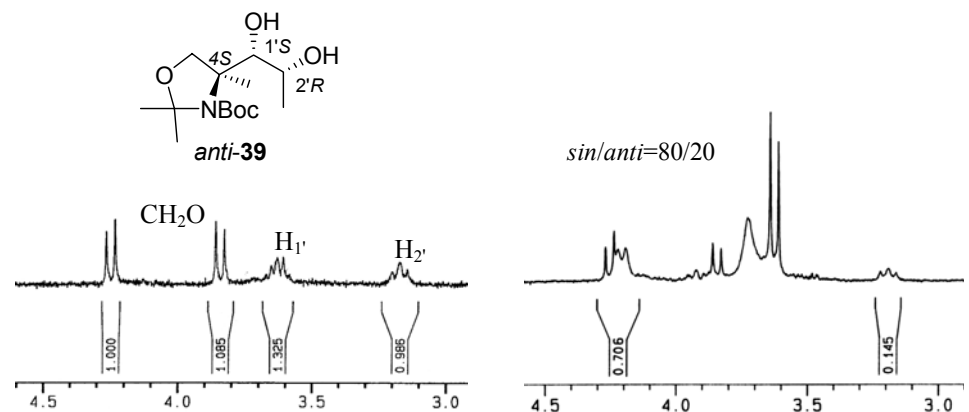
²⁶ Marshall, J.A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

²⁷ Jin Kun, C.; No-Soo K. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761.

²⁸ Kolodianshnyi, O.I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5953.

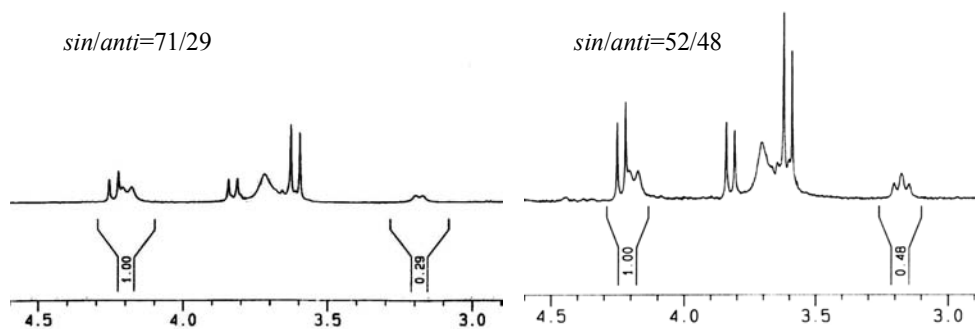
²⁹ (a) Kolb, H.C.; VanNiewenheze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. (b) Berrisford, D.J.; Bolm, C.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.

El exceso diastereomérico se pudo determinar fácilmente analizando las señales del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción (figura 4.23).



a) Espectro de ^1H RMN del compuesto *anti*-39 puro.

b) Espectro de ^1H RMN del crudo de la reacción de dihidroxilación con AD-mix- α .

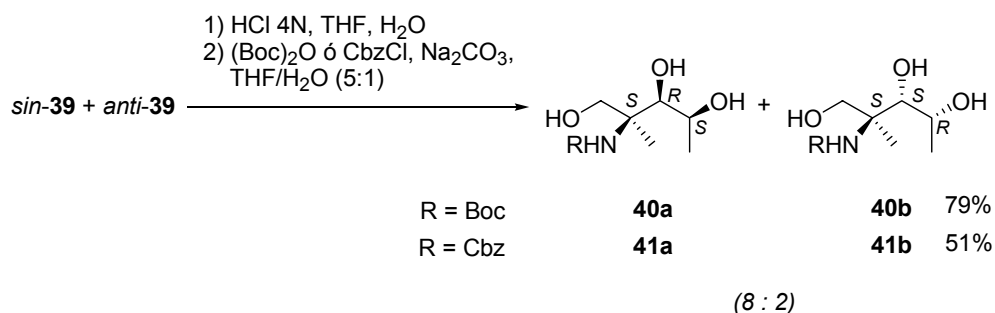


c) Espectro de ^1H RMN del crudo de la reacción de dihidroxilación con OsO₄ y NMO.

d) Espectro de ^1H RMN del crudo de la reacción de dihidroxilación con RuO₄.

Figura 4.23 Determinación de la diastereoselectividad de las reacciones de dihidroxilación de la olefina (*R*)-38.

No siendo posible separar por columna de cromatografía la mezcla de los compuestos *sin*-**39**/*anti*-**39**, se trató de desproteger selectivamente el anillo de oxazolidina respecto al carbamato en las condiciones tradicionales *p*-TsOH, BF₃·OEt₂, Sc(OTf)₃. Sin embargo los esfuerzos fueron infructuosos, lo que nos llevó a realizar la secuencia en dos pasos; primero desprotección total mediante HCl 4N a temperatura ambiente para dar la mezcla de aminoalcoholes, seguido de formación de los correspondientes trioles N-carbamato por tratamiento con (Boc)₂O o CbzCl en medio básico.



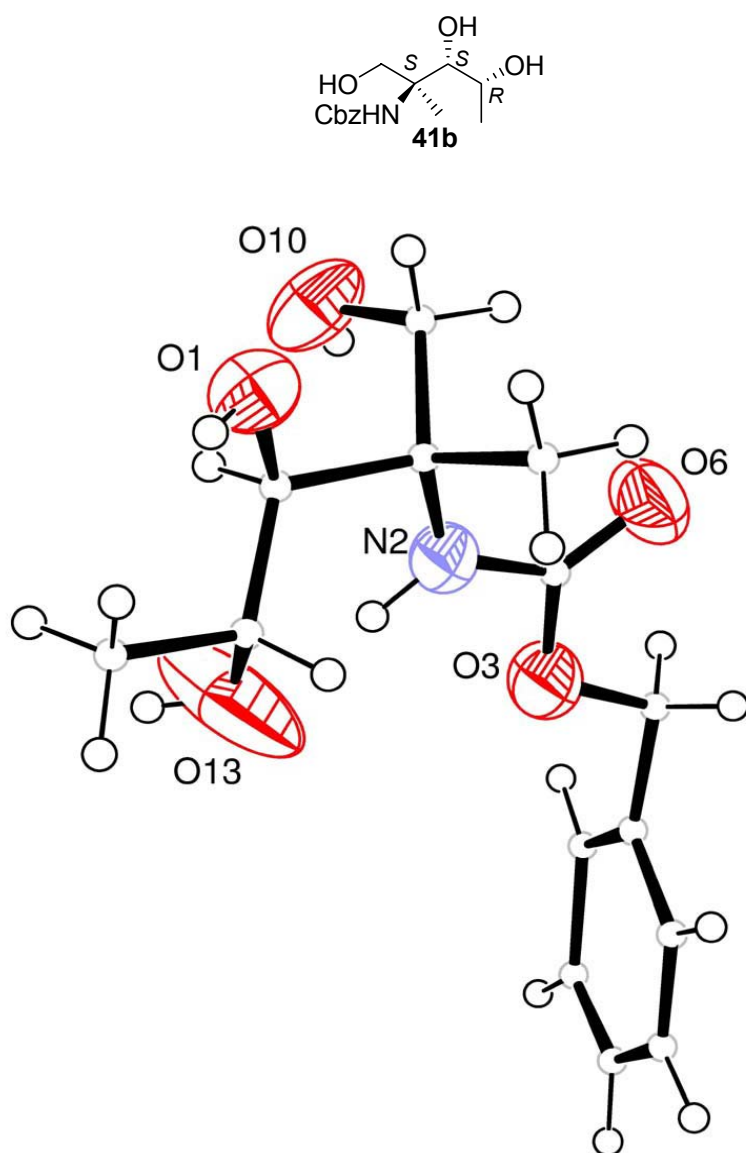
Esquema 4.67

Si bien ambas mezclas diastereogénicas fueron fácilmente separadas por columna de cromatografía, el rendimiento con el grupo Boc fue sensiblemente superior lo que nos llevó a utilizar el triol **40a** en el resto de la secuencia sintética.

El producto **41b** pudo ser cristalizado, lo que nos sirvió para establecer la configuración del estereoisómero minoritario *anti* (1*S*,2*S*,3*R*).

En la figura 4.24 se muestra la estructura por difracción de rayos X³⁰ obtenida para el compuesto **41b**.

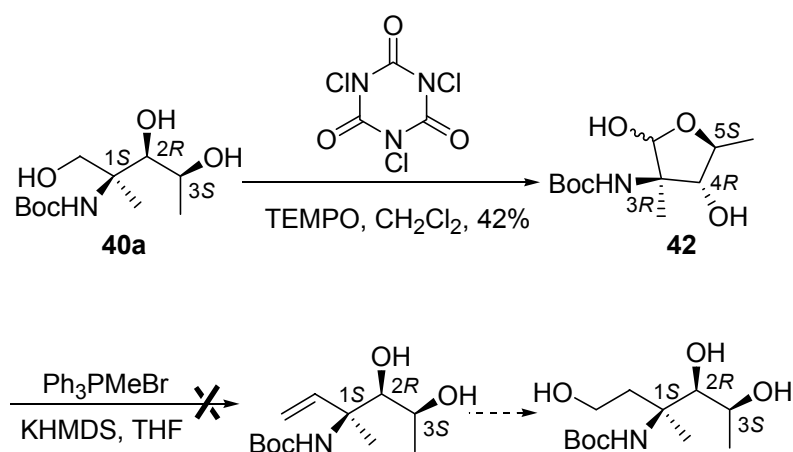
³⁰ Los datos del análisis y tablas de resultados se muestran en el Anexo I.



Numeración arbitraria de los átomos

Figura 4.24 Representación ORTEP3 del compuesto 41b.

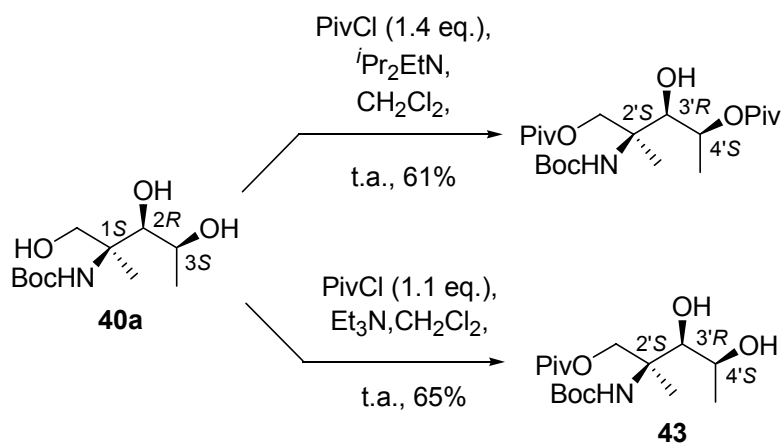
Una vez obtenido el triol **40a**, estamos a dos pasos de alcanzar la 4-*epi*-L-vancosamina: oxidación del alcohol primario y elongación de la cadena carbonada. Para ello, en un primer momento se probó la oxidación directa del alcohol primario respecto de los secundarios, mediante el uso del ácido tricloroisocianúrico y TEMPO como catalizador.³¹ Esta reacción, mediante la que se obtuvo el compuesto **42**, se llevó a cabo con un 42% de rendimiento. Como mejor posibilidad para la homologación, se pensó en una reacción de Wittig, mediante Ph₃PMeBr y KHMDS, seguida de la hidroboración-oxidación de la olefina correspondiente para obtener el grupo hidroxilo en el carbono terminal. Sin embargo, en todos los intentos realizados con la reacción de Wittig sobre el compuesto **42** se obtuvo material de partida, con lo que se cortó esta posible vía de acceso a la 4-*epi*-L-vancosamina.



Esquema 4.68

³¹ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org.Lett.* **2001**, *3*, 3041.

Dado que esta estrategia no tuvo éxito, se optó por proteger ortogonalmente los tres grupos hidroxilos de la molécula. La protección del alcohol primario se llevó a cabo con PivCl, que en la bibliografía aparece como un excelente reactivo para la acilación de alcoholes primarios en presencia de secundarios.³² Sin embargo la reacción del triol **40a** con 1.4 equivalentes de PivCl a temperatura ambiente, utilizando i Pr₂EtN como base y cantidades catalíticas de DMAP, condujo mayoritariamente a la formación del compuesto con dos grupos OH protegidos con pivaloilo. Este hecho pone de manifiesto, la distinta reactividad que presentan los dos alcoholes secundarios. Hubo que cambiar la base a Et₃N y añadir 1.1 equivalentes de PivCl solamente para que la reacción se diese con un aceptable rendimiento del 65%.

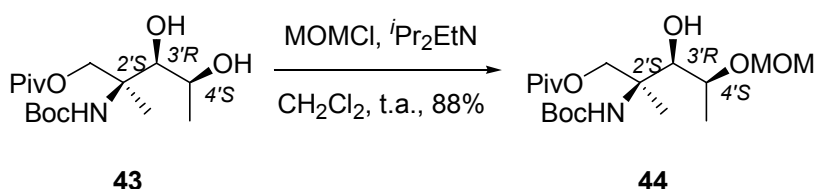


Esquema 4.69

Posteriormente, aprovechando la mayor reactividad del alcohol unido al C₄, se trató el compuesto **43** con i Pr₂EtN y MOMCl, grupo que tolera las condiciones de

³² (a) Nagaoka, H.; Rutsch, W.; Schmid, G.; Ilio, H.; Johnson, M.R.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7962. (b) Boschelli, D.; Takemasa, T.; Nishitani, Y.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5239. (c) Nicolaou, K.C.; Webber, S.E. *Synthesis* **1986**, 453.

desprotección del pivaloilo,³³ obteniendo el compuesto **44** con un 88% de rendimiento. Es de destacar la escasa reactividad del alcohol unido al C₃, presumiblemente por la gran congestión estérea que le rodea, ya que en la reacción fueron añadidos tres equivalentes de ⁱPr₂EtN y MOMCl y en 24 horas de reacción no se encontró el compuesto doblemente protegido.



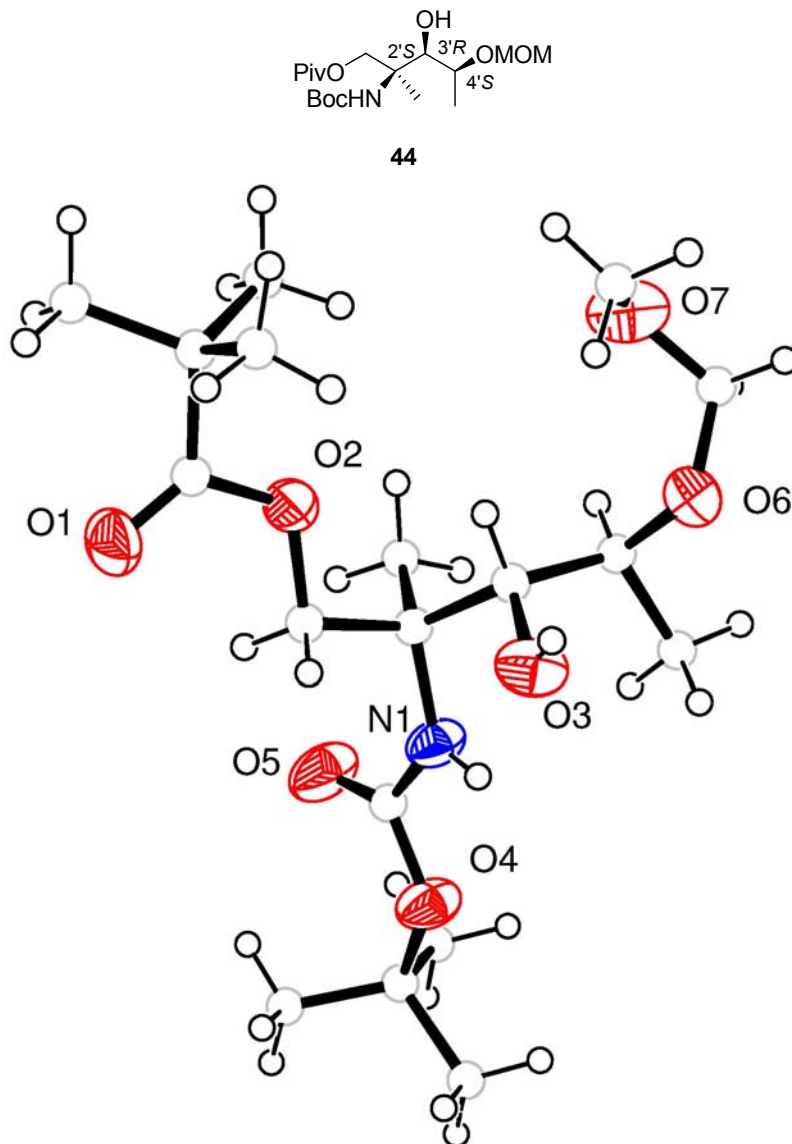
Esquema 4.70

Se obtuvieron monocristales del compuesto **44** y tras el estudio de la estructura por difracción de rayos X³⁴ podemos asegurar que la molécula obtenida es la de configuración 2'S, 3'R, 4'S, producto derivado de la dihidroxilación *sin* de la olefina Z, y que el grupo MOM se encuentra unido al oxígeno del carbono C₄.

En la figura 4.25 se muestra la representación ORTEP3 del compuesto **44**.

³³ (a) Linderman, R.J.; Jaber, M.; Griedel, B.D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6499. (b) Hatakeyama, S.; Matsumoto, H.; Fukuyama, H.; Mukugi, Y.; Irie, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2275.

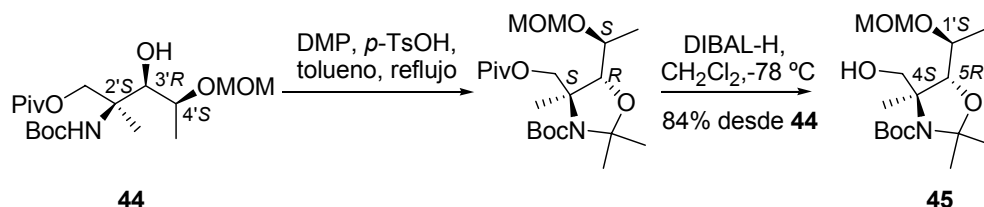
³⁴ Los datos del análisis y tablas de resultados se muestran en el Anexo I.



Numeración arbitraria de los átomos

Figura 4.25 Representación ORTEP3 del compuesto 44.

Por fin, el grupo OH del carbono C₃ y el NH fueron protegidos formando la oxazolidina correspondiente mediante tratamiento con DMP y cantidades catalíticas de *p*-TsOH a reflujo de tolueno. Este compuesto, sin purificación previa, fue tratado con DIBAL-H³⁵ para dar el alcohol **45** con un 84% de rendimiento.



Esquema 4.71

Para llevar a cabo la obtención del aldehído homologado a partir del compuesto **45** existen distintas opciones. Inicialmente se intentó la activación del grupo hidroxilo con MsCl, para luego ser atacado con un equivalente sintético “ $\ominus\text{CHO}$ ”.³⁶ Sin embargo, tras dos días de tratamiento de **45** con MsCl y ^tPr₂EtN a temperatura ambiente, sólo se encontró material de partida.

Esto nos llevó a plantear otra estrategia consistente en transformar primeramente el alcohol primario en aldehído, para luego homologar éste con uno de los métodos descritos en la bibliografía.³⁷ En el primer paso se utilizó el peryodinano de Dess-Martin,³⁸ con la que se obtuvo el aldehído **46** con excelente

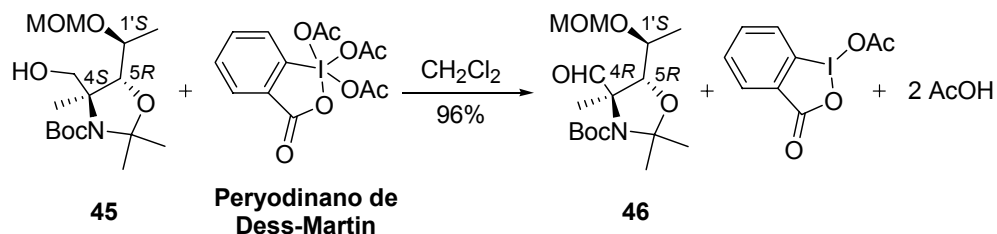
³⁵ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis* (3rd Ed.). Ed.: Wiley-Interscience: New York. 1999.

³⁶ Ager, D.J. *Formyl and Acyl Anions en Unpoled Synthons*. Hase, T.A. Ed.: Wiley & Sons: New York. 1987

³⁷ Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformation on Cd-Rom: A Guide to Functional Group Preparations*. Wiley-VCH: New York. 1997.

³⁸ (a) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. (b) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Am. Chem Soc.* **1991**, *113*, 7277.

rendimiento. Por el contrario, los intentos realizados con las condiciones de Swern³⁹ no dieron ninguna reacción.



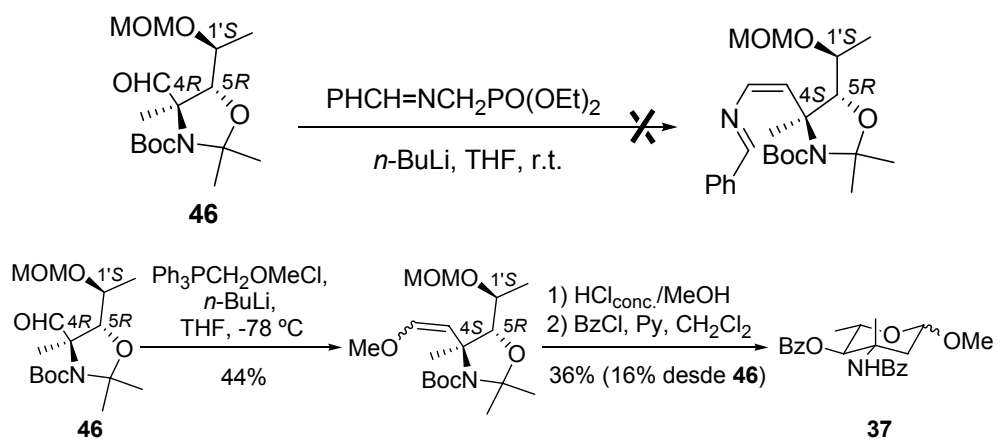
Esquema 4.72

El siguiente paso, la homologación del aldehído **46**, fue más dificultoso. En un principio se probó con dos iluros con los que, previa hidrólisis ácida, se obtiene directamente el aldehído homologado. Sin embargo, debido a la baja reactividad del compuesto **46** causada por el impedimento estérico que rodea al carbonilo, estos intentos no fueron eficaces. Mientras que con el iluro $\text{PhCH=NCHPO}(\text{OEt})_2\text{Li}$ ⁴⁰ no se obtuvo reacción, con el $\text{Ph}_3\text{P=CHOMe}$ ⁴¹ se consiguió el enol-eter deseado pero con un pobre rendimiento del 44%. Posteriormente, la hidrólisis del compuesto obtenido con HCl concentrado en presencia de MeOH y la benzoilación de los grupos amino e hidroxilo, mediante cloruro de benzoilo y piridina, dio la *N,O*-dibenzoil-4-*epi*-L-vancosamina de metilo con un rendimiento del 16% desde el aldehído **46**.

³⁹ (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (b) Mancuso, A.J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

⁴⁰ Armesto, D.; Ortiz, M.J.; Ramos, A.; Horspool, W.M.; Mayoral, E.P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8115.

⁴¹ Branquet, E.; Durand, P.; Vo-Quang, L.; LeGoffic, F. *Nat. Prod. Lett.* **1993**, *1*, 239.

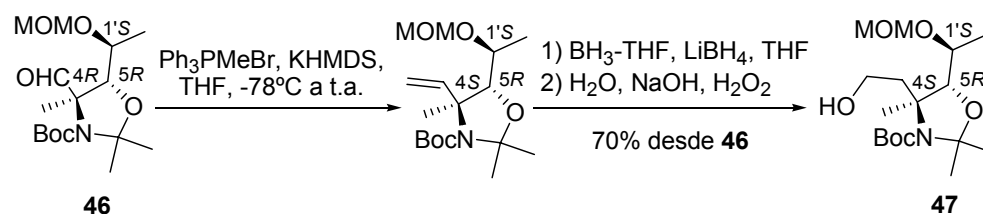


Esquema 4.73

Estos pobres resultados nos llevaron a una estrategia, que si bien es más larga, nos permite la síntesis de la 4-*epi*-L-vancosamina con mejor rendimiento. La secuencia consta de cuatro pasos; metilación del aldehído **46** mediante reacción de Wittig, hidroboration-oxidación regioselectiva de la olefina correspondiente, oxidación del alcohol resultante formando el aldehído homologado e hidrólisis, obteniendo la 4-*epi*-L-vancosamina. De esta manera, tras la benzoilación de este azúcar, obtuvimos el compuesto **37** con un rendimiento del 40% desde el alcohol **45**, mejorando considerablemente los resultados de la síntesis anteriormente comentada.

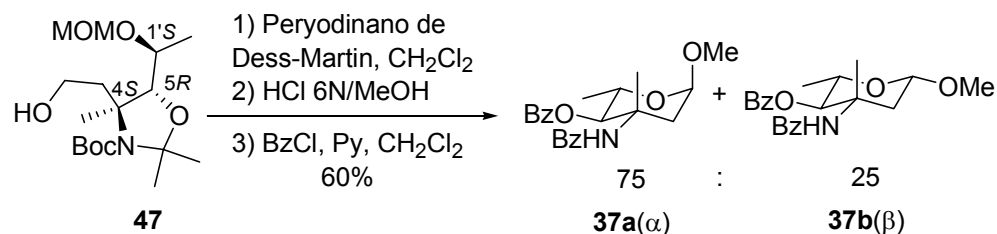
Los mayores problemas en esta secuencia los encontramos en la hidroboration-oxidación regioselectiva de la olefina formada a partir del aldehído **46**, obtenida de manera análoga a lo mostrado en la síntesis de la α -vinilalanina -sección 4.2.1-. En un primer momento se ensayó la reacción con el complejo $\text{BH}_3\text{-THF}$ a temperatura ambiente y usando THF como disolvente, pero no hubo reacción. Esto nos llevó a añadir cantidades de LiBH_4 , que en la bibliografía figura como un útil catalizador en reacciones de hidroboration con olefinas poco

reactivas.⁴² Sin embargo cuando se probaron estas condiciones con exceso del complejo $\text{BH}_3\text{-THF}$, 4 equivalentes, y LiBH_4 , 1.25 equivalentes, la reacción no fue regioselectiva y se encontró, tras el tratamiento con NaOH y H_2O_2 , una mezcla 1:1 de los alcoholes primario y secundario. Afortunadamente el tratamiento con 2 equivalentes del complejo $\text{BH}_3\text{-THF}$ y 0.3 de LiBH_4 reportó el alcohol primario **47** únicamente y con buen rendimiento.



Esquema 4.74

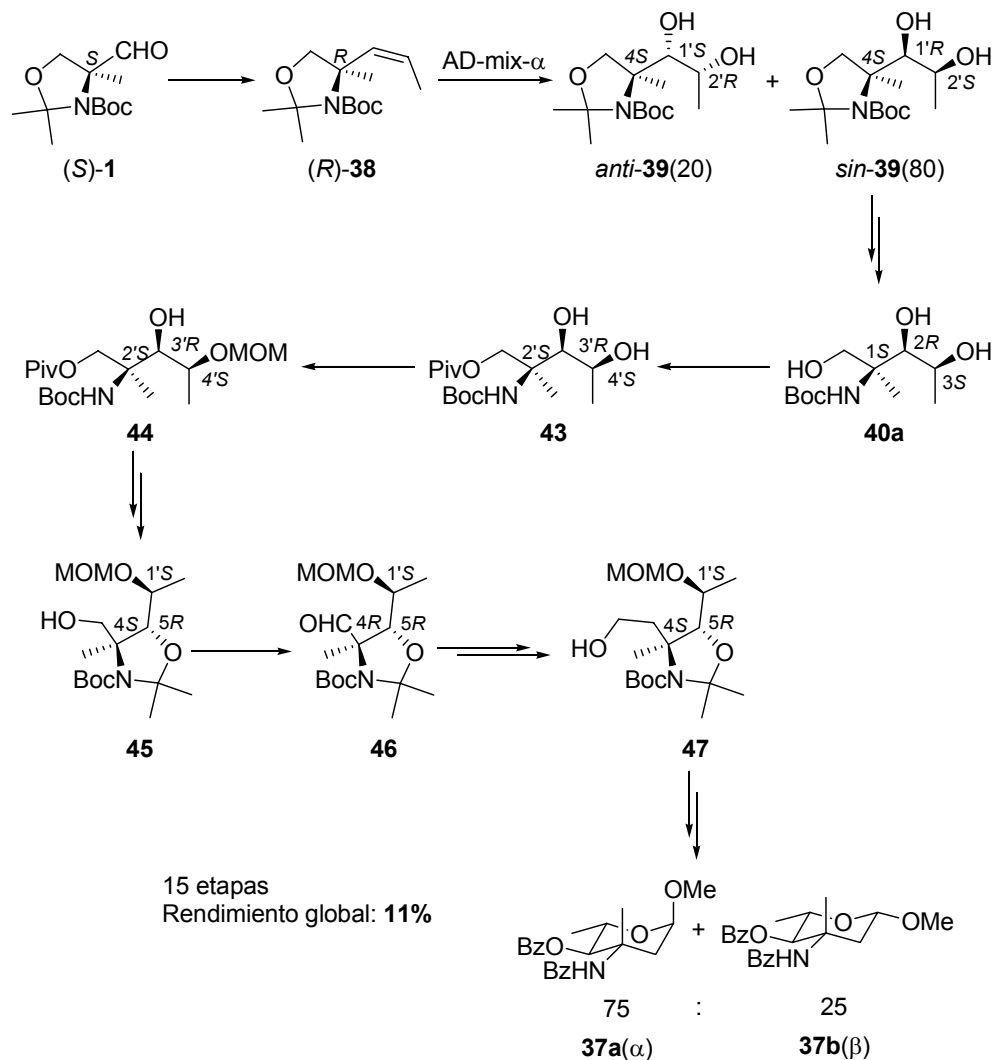
Finalmente, la 4-*epi*-L-vancosamina se consiguió mediante la oxidación del alcohol **47** con la peryodinano de Dess-Martin y la hidrólisis del aldehído correspondiente con HCl 6N en presencia de MeOH . La benzoilación de los grupos amino e hidroxilo, mediante cloruro de benzoilo y piridina, dio la mezcla de los dos anómeros de la *N,O*-dibenzoil-4-*epi*-L-vancosamina de metilo en una relación 75:25 a favor del anómero α y con un rendimiento del 60% desde el alcohol **47**.



Esquema 4.75

⁴² Arase, A.; Nunokawa, Y.; Masuda, Y.; Masayuki, H. *Chem. Commun.* **1991**, 205.

Por tanto, y como muestra el esquema 4.76, la síntesis de la *N,O*-dibenzoil-L-4-*epi*-vancosamina de metilo se obtuvo desde el α -metilserinal (*S*)-1 en 15 etapas y con un 11% de rendimiento.



Esquema 4.76 Resumen de la síntesis de la 4-*epi*-L-vancosamina.

4. Discusión de resultados

4.4 Síntesis de serinas α -sustituidas mediante ataque nucleófilo al enlace C=N

El último objetivo de esta tesis, una vez demostrado el potencial sintético del α -metilserinal **1** en la obtención de diversos compuestos con un centro estereogénico cuaternario que incluya los grupos metilo y amina, es ampliar esta estrategia con la formación de distintos α -alquil(ó aril)serinales. Para ello, una de las posibilidades más plausibles es la obtención de diferentes serinas α -sustituidas con las que luego, mediante una metodología similar a la utilizada con el aldehído **1**, se puedan alcanzar sus respectivos serinales.

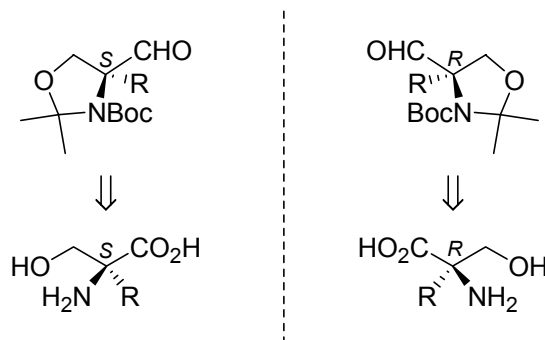


Figura 4.26 Estrategia de obtención de distintos α -alquil(ó aril)serinales.

En la bibliografía aparecen diversos métodos de obtención de serinas α -sustituidas enantioméricamente puras. Existen dos estrategias fundamentales de acceso a estos productos: la adición electrófila a enolatos con un grupo amina en α y la adición nucleófila al enlace doble CN.

Dentro del primer grupo se encuentran las síntesis del grupo de Seebach, que parte de la serina y aprovecha su centro estereogénico para formar un anillo oxazolidina con un nuevo centro quiral que posteriormente inducirá la estereoselectividad en la adición electrófila al enolato,¹ y la del grupo de Nagao,

¹ Seebach, D.; Aebi, J.D.; Gander-Coquoz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1195.

que utiliza un enolato derivado de un heterociclo formado de la condensación entre el aminomalonato de etilo y la L-valina.²

En cuanto a la segunda posibilidad, en la bibliografía se encuentran varios ejemplos entre los que destacan la síntesis del grupo de Ohfuné, basada en la reacción de Strecker³ sobre heterociclos derivados de la condensación de distintas α -hidroxicetonas con la L-valina,⁴ la del grupo de Marco, en la que se realizan adiciones nucleófilas sobre un éter de oxima en el que previamente se tuvieron que separar los isómeros *Z* y *E*⁵ y la del grupo de Davis, que mediante el ataque nucleófilo a una sulfinilimina forma aziridinas que posteriormente se transformarán en los correspondientes aminoácidos.⁶

Es de reseñar que de todos los métodos expuestos, solamente en el de Marco *et al.* aparece la formación de α -arilserinas, si bien esta estrategia está limitada por la formación de una mezcla 1:1 entre los isómeros *Z* y *E* de los éteres oxima de partida.

² Sano, S.; Takebayashi, M.; Miwa, T.; Ishii, T.; Nagao, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3611.

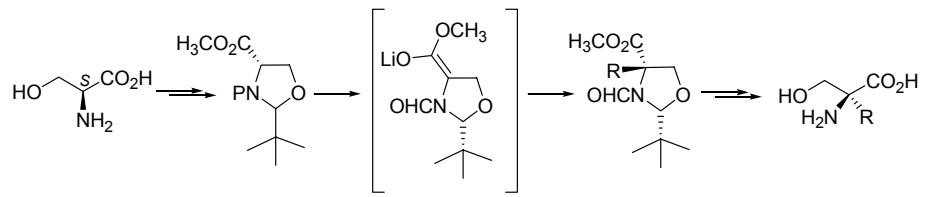
³ (a) Yet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875. (b) Gröger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795.

⁴ Horikawa, M.; Nakajima, T.; Ohfuné, Y. *Synlett* **1997**, 253 y referencias citadas en él.

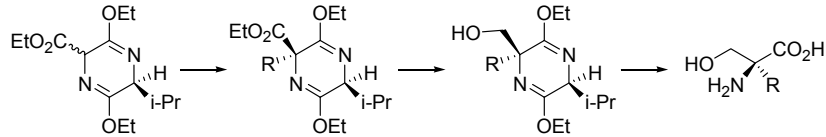
⁵ Carda, M.; Murga, J.; Rodríguez, S.; González, F.; Castillo, E.; Marco, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1703.

⁶ Davis, F.A.; Zhang, Y.; Rao, A.; Zhang, Z. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6345.

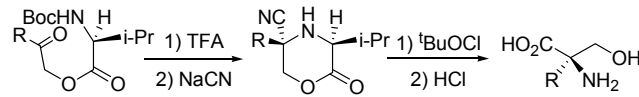
Seebach ref. 1 R=CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH=CH₂, CH₂C₆H₅, COC₆H₅



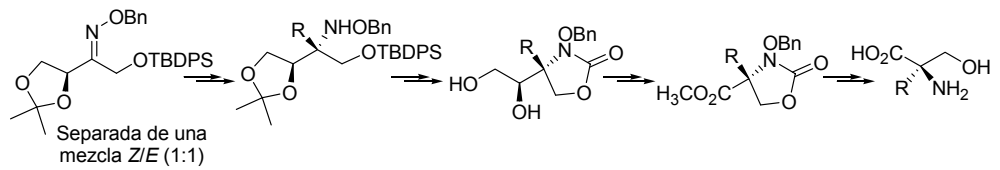
Nagao ref. 2 R=CH₃, CH₂CH=CH₂, CH₂C₆H₅, COC₆H₅, (CH₂)₅CH₃



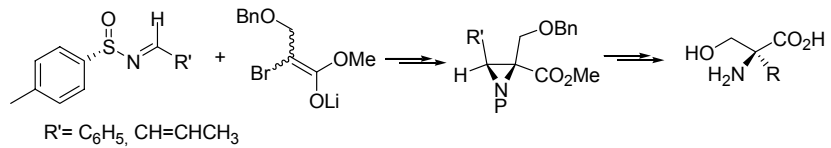
Ohfuno ref. 4 R=CH₃, CH₂CO₂H, CH₂C₆H₅



Marco ref. 5 R=CH₃, (CH₂)₃CH₃, C(CH₃)₃, C₆H₅, CH₂CH=CH₂



Davis ref. 6 R= CH₂C₆H₅, (CH₂)₂CH₃



Esquema 4.77 Principales síntesis de serinas α -sustituidas.

A pesar de la existencia en la bibliografía de estas estrategias sintéticas, decidimos idear una nueva metodología fundada en la adición-1,2 al enlace doble CN de compuestos imino derivados. Este tipo de reacciones están reconocidas como una de las más eficientes en la formación de aminas asimétricas.⁷ De las distintas posibilidades que existen para inducir quiralidad en estas adiciones, llevar la información estereogénica en los sustituyentes del nitrógeno que forma la imina ha proporcionado excelentes resultados. Así, se han ensayado diversos auxiliares quirales a través de la formación de iminas, sulfiniliminas, hidrazonas, éteres de oxima y nitronas.

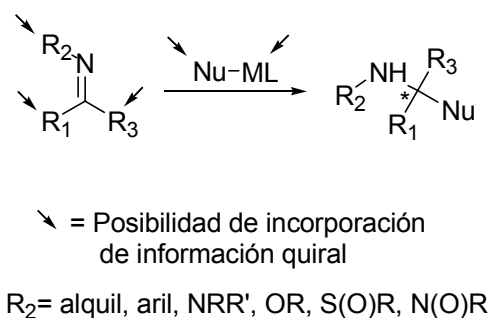
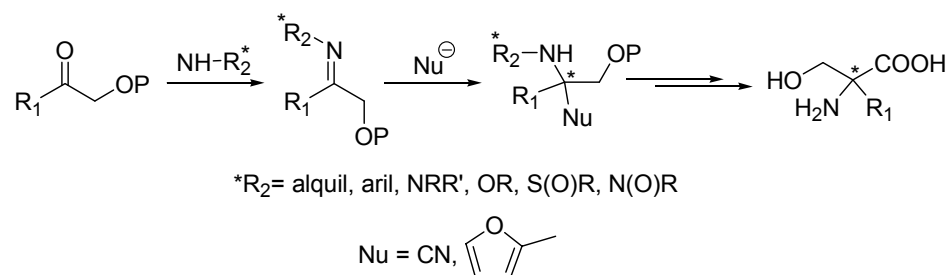


Figura 4.27 Posibilidades en adiciones nucleófilas 1,2.

De esta manera, la estrategia desarrollada en la presente memoria para la formación de serinas α -sustituidas se basa en la condensación de α -hidroxicetonas con una de las posibilidades de auxiliar quiral nitrogenado comentadas, seguida del ataque nucleófilo de un grupo precursor del ácido carboxílico, bien el grupo cianuro con lo que se daría la conocida reacción de Strecker o bien el

⁷ (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069.

5-metilfural-litio,⁸ y por último la transformación de los grupos funcionales para dar el correspondiente aminoácido.



Esquema 4.78 Estrategia general de obtención de serinas α -sustituidas.

Existen dos problemas fundamentales que limitan este tipo de adiciones: la pobre electrofilia del carbono imínico y la tendencia que tienen estos sustratos a sufrir la desprotonación en α antes que la adición 1,2, con lo que se formaría el azaenolato. Estos dos factores, sumados a la facilidad en la formación de las iminas, la capacidad inductora del auxiliar quiral y por último, la sencillez con la que pueda ser eliminado el sustituyente de la amina tras la adición nucleófila, son los que hay que manejar para saber qué tipo de auxiliar quiral es mejor utilizar.

En la figura 4.28 se muestran los auxiliares quirales más utilizados en este tipo de reacciones.⁹ De ellos, en la actualidad son comerciales ambos enantiómeros

⁸ Borg, G.; Chino, M.; Ellman, J.A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1433.

⁹ (a) Steinig, A.G.; Spero, D.M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2406. (b) Pai Fondekar, K.P.; Volk, F.-J.; Khaliq-uz-Zaman, S.M.; Biesel, P.; Frahm, A.W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2241. (c) Davis, F.A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13. (d) Ellman, J.A.; Owens, T.D.; Tang, T.P. *Acc. Chem. Soc. Res.* **2002**, *35*, 984. (e) Job, A.; Janeck, C.F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253. (f) Moody, C.J.; Gallager, P.T.; Lightfoot, A.P.; Slawin, A.M.Z. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4419. (g) Yamazaki, N.; Masakazu, A.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5029. (h) Fässler, R.; Frantz, D.E.; Oetiker, J.; Carreira, E.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054. (i) Patel, S.K.; Py, S.; Pandya, S.V.; Chavant, P.Y.; Vallée, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 525.

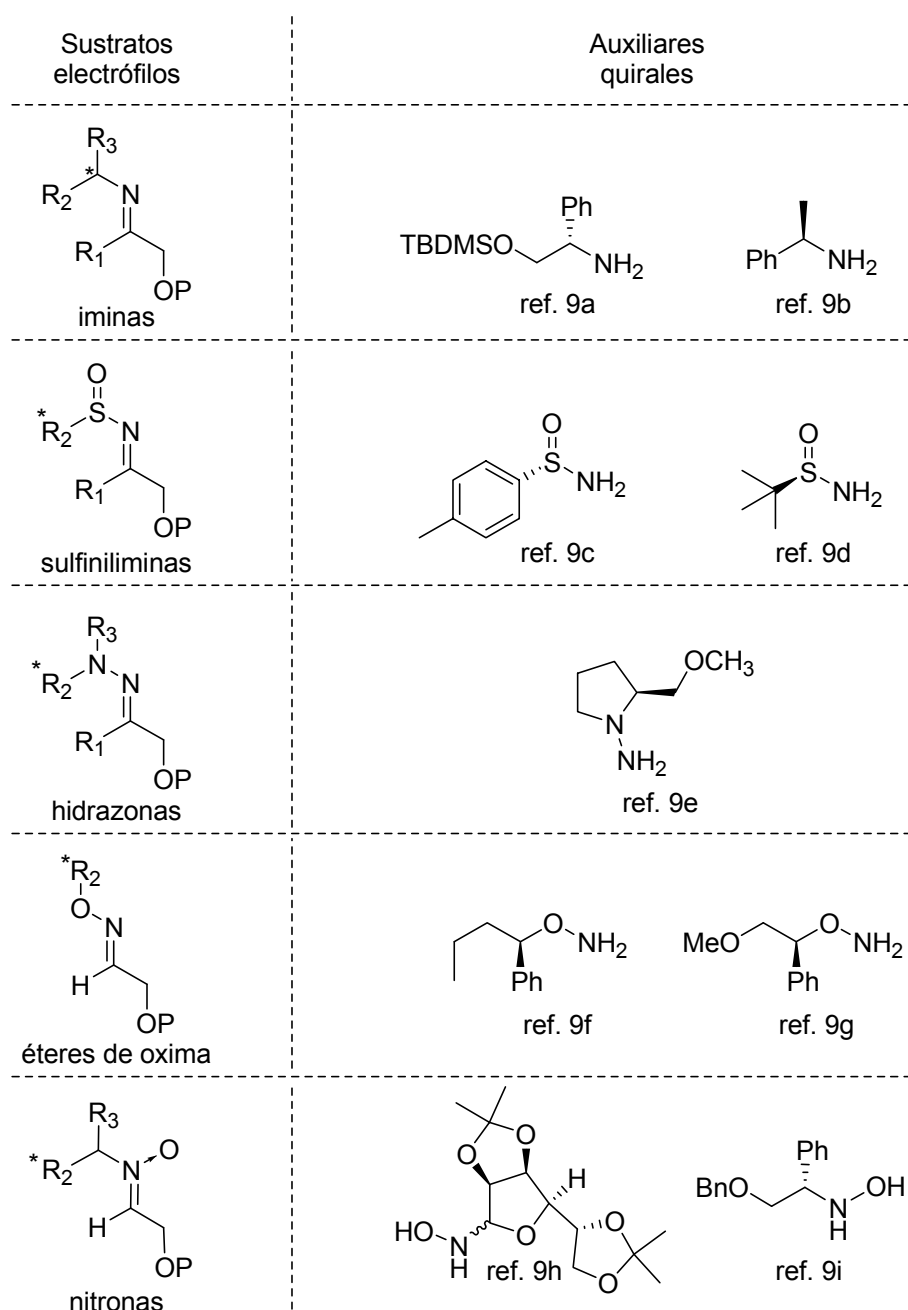


Figura 4.28 Auxiliares quirales más utilizados en adiciones 1,2 a C=N.

tanto de las dos sulfinamidas expuestas, la *p*-tolilsulfinamida y la *tert*-butilsulfinamida, como de la 1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMP y RAMP) y de la amina 1-feniletilamina.

La mayoría de los ejemplos de este tipo de ataques que se encuentran en la bibliografía, para cualquiera de los auxiliares quirales comentados, se realizaron sobre aldiminas. Esto se debe a que a los problemas expuestos, las cetiminas suman su mayor dificultad de formación, su superior facilidad de desprotonación en α y la competencia existente entre los isómeros *Z* y *E* de la imina. Este último inconveniente no aparece con aldiminas ya que se obtiene exclusivamente la imina *E*.

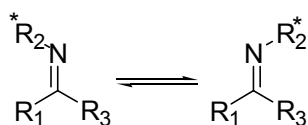


Figura 4.29 Equilibrio entre cetiminas *Z* y *E*.

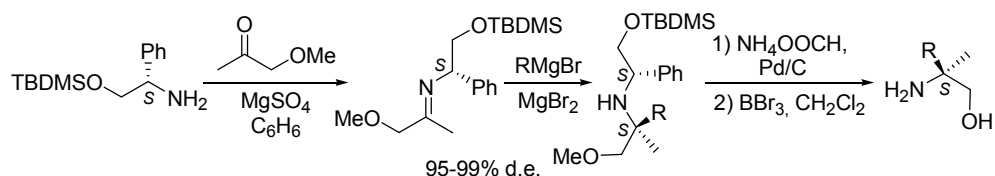
De las posibilidades mencionadas, para nuestra estrategia sintética se rechazaron de inicio los éteres de oxima y las nitronas debido a su mayor dificultad de acceso y a que solamente han sido referenciadas en síntesis mediante formación de aldiminas. De hecho es conocido que los éteres de oxima son menos electrófilos que sus correspondientes iminas y comúnmente dan mezclas de los isómeros *Z* y *E*.^{7a,9f}

El resto de auxiliares quirales presentados en la figura 4.28 han demostrado ser eficaces en síntesis que implican adiciones nucleófilas 1,2 a cetiminas y han sido probados en el presente trabajo. A continuación, con la intención de mostrar su reactividad, se comentan los ejemplos más significativos encontrados en la bibliografía para cada uno de ellos.

4.4.1 Antecedentes de ataques nucleófilos a imino derivados

I. Iminas quirales

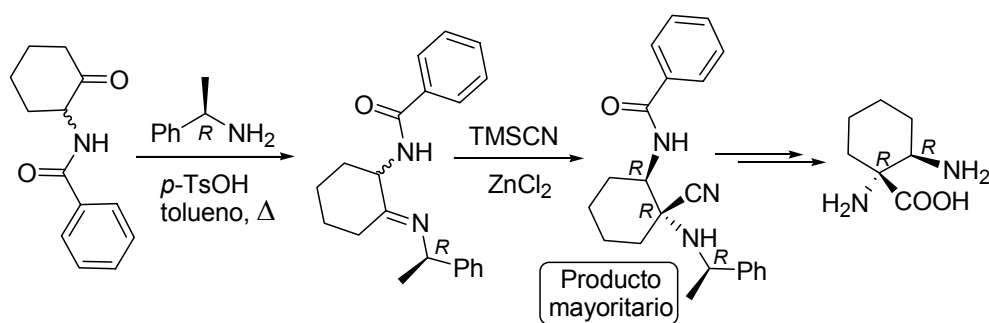
El *O*-TBDMS-2-amino-2-feniletanol^{9a} se forma a partir del reactivo comercial 2-amino-2-feniletanol. El grupo de Spero lo ha utilizado en la síntesis de 1,2-aminoalcoholes enantioméricamente puros mediante el ataque de diferentes reactivos de Grignard sobre la imina formada con metoxiacetona. Esta imina se obtuvo por condensación en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente utilizando MgSO₄ como deshidratante. Tras la adición 1,2, que se dio con excelente diastereoselectividad, se desprotegió la amina por hidrogenólisis.



Esquema 4.79 Síntesis de 1,2-aminoalcoholes de Spero *et al.*^{9a}

La 1-feniletilamina forma la imina correspondiente mediante su condensación con la cetona en tolueno a reflujo y *p*-TsOH como catalizador. Posteriormente se realiza la adición 1,2 y por último se desprotege la amina resultante mediante la hidrogenólisis del grupo 1-feniletilo.^{9b,10} De esta manera y mediante la reacción de Strecker, ha sido utilizada por el grupo de Frahm en la síntesis de 1,2-diaminoácidos.

¹⁰ Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2011.



Esquema 4.80 Síntesis de 1,2-diaminoácidos de Frahm *et al.*^{9b}

II. Hidrazonas

El uso de la (*S*)-1-amino-2-metoximetil-pirrolidina (SAMP) como auxiliar quiral ha sido mucho más amplio en reacciones de α -alquilación sobre carbonilos o de tipo Michael. Esto se debe a que las adiciones 1,2 al enlace CN en hidrazonas padecen dos inconvenientes: su tendencia a sufrir la desprotonación en α obliga en ocasiones a utilizar organometálicos poco básicos como los de cerio, iterbio y bario¹¹ y el problema que supone romper el enlace N-N una vez se ha realizado la adición nucleófila 1,2. Esta ruptura que con frecuencia necesita de condiciones de reacción fuertes, se realiza o bien mediante una hidrogenólisis con Ni-Raney a altas presiones de H₂,¹¹ o mediante el uso de litio en amoníaco líquido,¹² o utilizando el complejo borano-THF.¹³

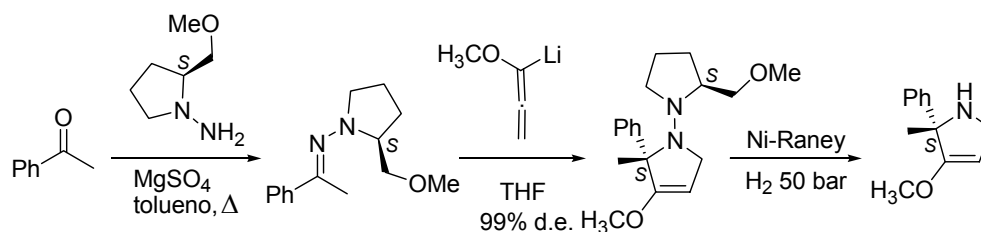
Sin embargo en la bibliografía también aparecen varios casos en los que el SAMP ha sido utilizado en adiciones 1,2 sobre hidrazonas provenientes de aldehídos^{9e} y en particular el grupo de Goré obtuvo la 3-pirrolina enantiopura que

¹¹ (a) Denmark, S.E.; Edwards, J.P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 569. (b) Yanagisawa, A.; Ogasawara, K.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **1996**, 367.

¹² Denmark, S.E.; Nicaise, O.; Edwards, J.P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6219.

¹³ Enders, D.; Lochtmann, R.; Meiers, M.; Müller, S.F.; Lazny, R. *Synlett* **1998**, 1182.

aparece en el esquema siguiente mediante la hidrazona de la fenilmetilcetona, único ejemplo hasta la fecha del uso de cetonas en esta metodología sintética.¹⁴



Esquema 4.81 Síntesis de 3-pirrolinas de Goré *et al.*¹⁴

III. Sulfiniliminas

Probablemente el tipo de auxiliar quiral que mejores resultados ha ofrecido en el tipo de adición que nos ocupa es el de las sulfinamidas. De entre las distintas alternativas que se han ensayado en los últimos años,¹⁵ destacan la *p*-tolilsulfinamida^{9c} y la *tert*-butilsulfinamida,^{9d} desarrolladas respectivamente por los grupos de Davis y Ellman, y que gracias a su amplio uso se encuentran en la actualidad entre los reactivos comerciales.

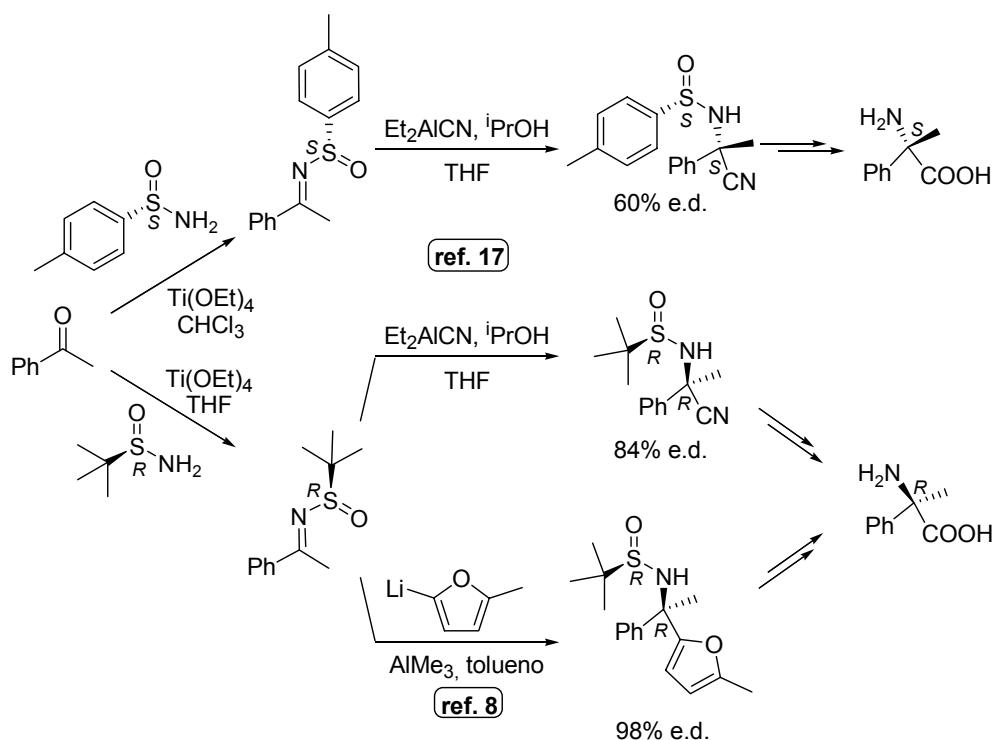
La reactividad de ambas sulfinamidas es similar; su condensación con cetonas se realiza mediante la utilización del ácido de Lewis $\text{Ti}(\text{OEt})_4$,¹⁶ que actúa al mismo tiempo como catalizador y deshidratante, y posteriormente, tras la adición nucleófila, en ambos casos se puede desproteger la amina en medio ácido. Sin

¹⁴ Breuil-Desvergnès, V.; Compain, P.; Vatele, J.-M.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5009.

¹⁵ Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Pflum, D.; Grover, P.; Wald, S.A.; Senanayake, C.H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4025.

¹⁶ (a) Liu, G.; Cogan, D.A.; Owens, T.D.; Tang, T.P.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278. (b) Davis, F.A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D.L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403.

embargo, y aunque ambas han sido utilizadas en la síntesis de α -alquil- α -aminoácidos,^{8,17} se han obtenido mejores resultados con la *tert*-butilsulfonamida; tanto en la reacción de condensación con la cetona ya que el grupo *tert*-butilo cede mayor densidad electrónica al nitrógeno, como en las reacciones de estereodiferenciación en las que ha logrado mejores selectividades.^{17,18} A modo de ejemplo en el esquema siguiente se comparan las distintas síntesis que existen del aminoácido α -fenilalanina utilizando las sulfonamidas como auxiliar quiral.

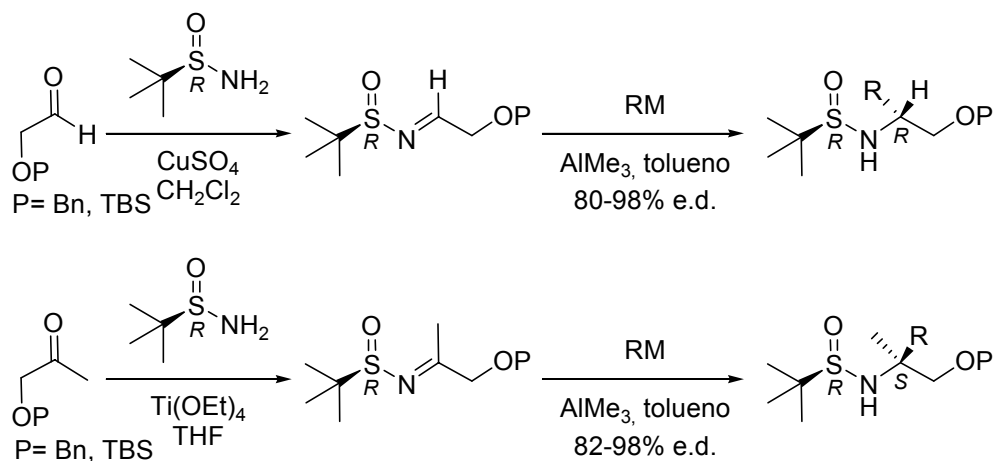


Esquema 4.82 Síntesis de la α -fenilalanina mediante sulfonamidas.^{8,17}

¹⁷ Davis, F.A.; Lee, S.; Zhang, H.; Fanelli, D.L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8704.

¹⁸ Mabic, S.; Cordi, A.A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8861.

Por otra parte, los grupos de Ellman y de Barrow han usado la *tert*-butilsulfonamida en la síntesis de diversos 1,2-aminoalcoholes a partir de derivados del α -hidroxiacetaldehído y de la 1-hidroxiopropanona.¹⁹ Curiosamente, el comportamiento en la adición 1,2 a las aldiminas y cetiminas formadas es inverso bajo las mismas condiciones de reacción. Mientras en las aldiminas se produce el ataque por la cara *Re*, en las cetiminas ocurre por la cara *Si*. A pesar de que este hecho no ha sido explicado, se han propuesto varios estados de transición por los cuales puede discurrir la reacción para dar el producto obtenido.



Esquema 4.83 Síntesis de los 1,2-aminoalcoholes del grupo de Ellman.^{19b}

La adición nucleófila a las cetiminas concuerda con el mecanismo propuesto por Ellman para las alquil y aril sulfoniliminas.²⁰ En éste, el estado de transición consistiría en un ciclo de seis miembros debido a la interacción entre el oxígeno del grupo sulfonilo y el metal del organometálico. Dado que el voluminoso grupo *tert*-

¹⁹ (a) Barrow, J.C.; Ngo, P.L.; Pellicore, J.M.; Selnick, H.G.; Nantermet, P.G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2051. (b) Tang, T.P.; Volkman, S.K.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8772.

²⁰ Cogan, D.A.; Liu, G.C.; Ellman, J.A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8803.

butilo de la sulfinamida debe colocarse en posición ecuatorial para minimizar las repulsiones 1,3-diaxiales, el grupo metilo de la cetona queda en posición axial provocando el ataque por la cara *Si*.

Mientras, la adición nucleófila a las aldminas ha intentado ser explicada de dos maneras diferentes. Por un lado Barrow ha propuesto el modelo “anti-Ellman”.^{19a} Éste se basaría en una isomerización inicial de la sulfinilimina a favor del compuesto *Z* y un posterior estado de transición cíclico donde, favorecido por la interacción existente entre el oxígeno del hidroximetilo y el metal, el grupo *O*-protegido hidroximetilo se coloca en axial originando el ataque por la cara *Re*. Este mismo ataque ha sido razonado por Davis a través de un estado de transición abierto ya que el ciclo quedaría roto al coordinarse el oxígeno de la sulfinamida a una segunda unidad metálica.²¹

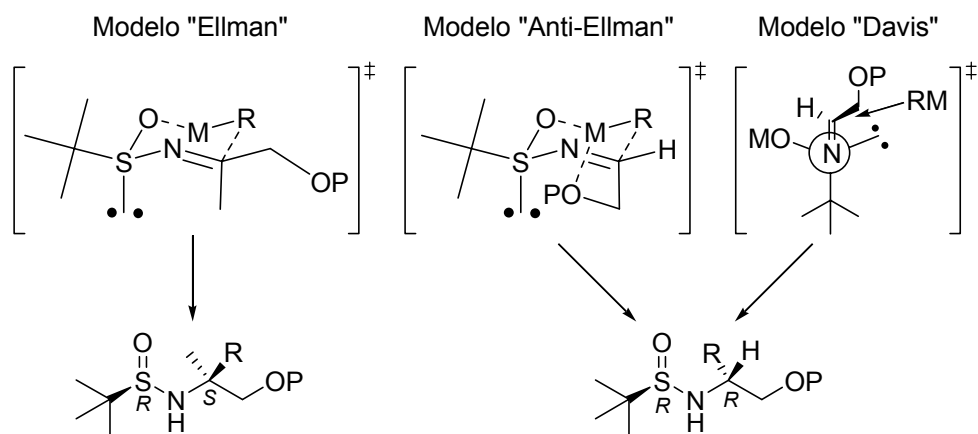


Figura 4.30 Estados de transición propuestos para las adiciones 1,2.

²¹ Davis, F.A.; McCoull, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3396.

4.4.2 Síntesis de serinas α -sustituidas

Como se ha comentado con anterioridad, la estrategia de obtención de serinas α -sustituidas presentada en esta memoria consiste en la condensación de α -hidroxicetonas con un auxiliar quiral nitrogenado, seguida del ataque nucleófilo de un grupo precursor del ácido carboxílico y por último la transformación de los grupos funcionales para dar el correspondiente aminoácido. Para probar las cualidades de esta nueva metodología se eligieron tres α -hidroxicetonas comerciales a las cuales se les protegió el grupo hidroxilo: la 1-hidroxiopropanona (acetol), precursora de la α -metilserina, la 1-hidroxi-2-butanona, precursora de la α -etilserina, y la 1-fenil-2-hidroxietanona, precursora de la α -fenilserina.

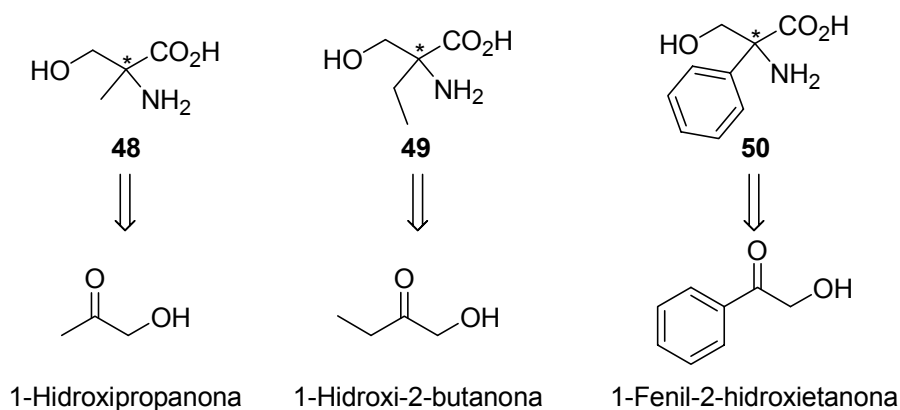


Figura 4.31 α -Hidroxicetonas utilizadas.

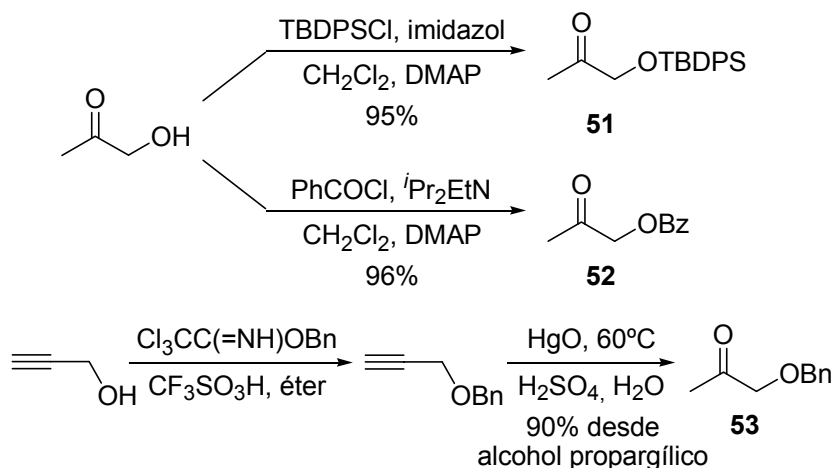
Con el fin de simplificar el proceso de búsqueda de las condiciones idóneas para esta metodología se decidió usar como referencia la síntesis de la α -metilserina que, como se relata en *Antecedentes*, ha sido obtenida por nuestro grupo de investigación con un exceso enantiomérico del 93% utilizando la

dihidroxilación asimétrica de Sharpless. Posteriormente, las condiciones que mejores resultados ofrezcan en esta síntesis serán utilizadas en la formación de la α -etilserina y la α -fenilserina.

En la ruta sintética expuesta existen tres posibilidades de variación:

- El protector del grupo hidroxilo del acetol.
- El auxiliar quirral nitrogenado.
- El nucleófilo precursor del ácido carboxílico.

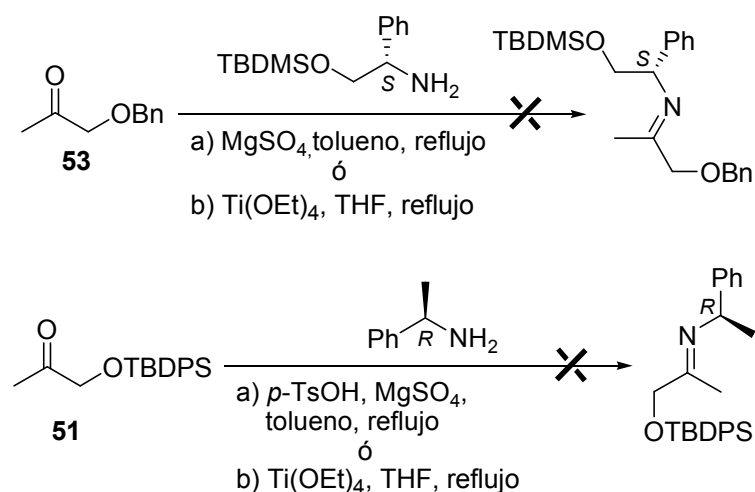
Como protectores del alcohol de la 1-hidroxiopropanona se utilizó un grupo muy voluminoso como el *tert*-butildifenilsililo y otros dos de menor tamaño; un éster -el benzoilo- y un éter -el bencilo-. La síntesis de los dos primeros se realizó a partir de la 1-hidroxiopropanona, mediante el tratamiento con los cloruros correspondientes en presencia de base. Mientras, la formación del compuesto *O*-bencilo se llevó a cabo usando las condiciones desarrolladas por el grupo de Boger a partir del alcohol propargílico.²²



Esquema 4.84 Síntesis de 1-hidroxiopropanonas protegidas.

²² Boger, D.L.; Palanki, M.S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9318.

Inicialmente, se intentó la condensación de las 1-hidroxiopropanonas *O*-sustituidas con las aminas *O*-TBDMS-2-amino-2-feniletanol y 1-feniletilamina de configuración (*S*) y (*R*) respectivamente. Contrariamente a lo esperado, dado que ambas han sido utilizadas en cetiminas, no se consiguió formar las iminas deseadas con los métodos propuestos en la bibliografía. Así, se trató de condensar el (*S*)-*O*-TBDMS-2-amino-2-feniletanol con la 1-benciloxipropanona **53** mediante las condiciones empleadas por el grupo de Spero con cetonas similares -MgSO₄ en tolueno a reflujo-^{9a} pero no hubo reacción. También fallaron los intentos usando el ácido de Lewis Ti(OEt)₄ como deshidratante. En cuanto a la (*R*)-feniletilamina,^{9b} no se la pudo hacer reaccionar con la 1-*tert*-butildifenilsililoxipropanona **51** ni mediante las condiciones utilizadas por el grupo de Frahm -*p*-TsOH catalítico en tolueno a reflujo-²³ ni con el ácido de Lewis Ti(OEt)₄.

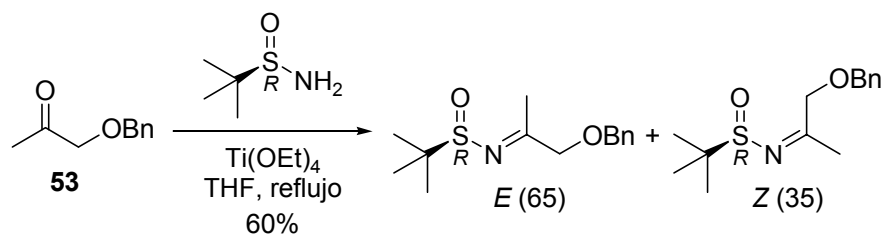


Esquema 4.85 Intentos de síntesis de iminas quirales.

²³ (a) Fondekar, K.P.; Volk, F.-J.; Frahm, A.W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 727. (b) Wede, J.; Volk, F.-J.; Frahm, A.W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3231.

Dados estos malos resultados, se decidió abandonar las aminas quirales como auxiliares y probar con los reactivos que mejores resultados han ofrecido según la bibliografía: las sulfinamidas *p*-tolilsulfinamida y *tert*-butilsulfinamida. En concreto se comenzó con la segunda de ellas que, como se ha explicado con anterioridad, ha aportado mayores selectividades en los ejemplos en los que ambas han sido comparadas.

Inicialmente se trató de condensar la *tert*-butilsulfinamida con la 1-benzoiloxipropanona **52** mediante su tratamiento con $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ en THF a reflujo.^{16a} Esta reacción se dio en un rendimiento muy bajo -17%- , probablemente debido a la presencia de un éster en la molécula, lo que nos hizo variar de cetona de partida y probar con la 1-benciloxipropanona **53**. Utilizando las mismas condiciones de condensación, se formó la sulfinilimina correspondiente con un 60% de rendimiento. Sin embargo, como revela su espectro de ^1H -RMN, se obtuvo mezcla de los dos isómeros posibles, *Z* y *E* (35/65), lo que invalida su uso para la inducción quiral. Este resultado contradice lo publicado por Ellman, que obtuvo únicamente el isómero *E*.^{19b}



Esquema 4.86

En el espectro de ^1H -RMN expuesto se observa como la presencia del oxígeno del grupo sulfinilo provoca desapantallamiento en los protones cercanos. Así, los hidrógenos del metilo de la sulfinilimina *E* aparecen a campos más bajos mientras que ocurre lo contrario con los protones CH_2OBn , donde los pertenecientes a la imina *Z* quedan más desapantallados.

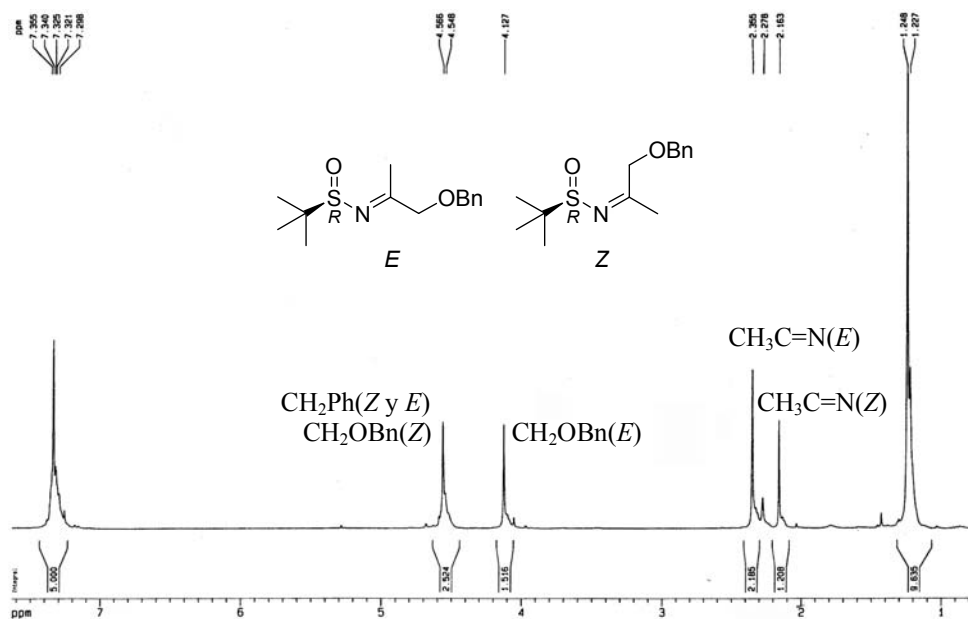
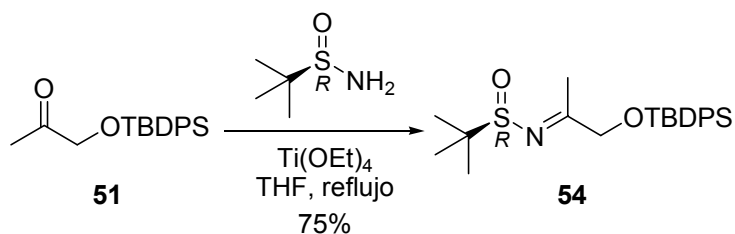


Figura 4.32 ^1H -RMN de la sulfinilimina de la 1-benciloxipropanona **53**.

Para evitar este equilibrio entre los isómeros *Z* y *E* se utilizó la cetona con un grupo más voluminoso como protector del hidroxilo: la 1-*tert*-butildifenilsililoxipropanona **51**. Su condensación con la *tert*-butilsulfinamida en THF a reflujo y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ como catalizador y deshidratante dio únicamente el isómero *E* de la sulfinilamina **54** en un 75% de rendimiento.



Esquema 4.87

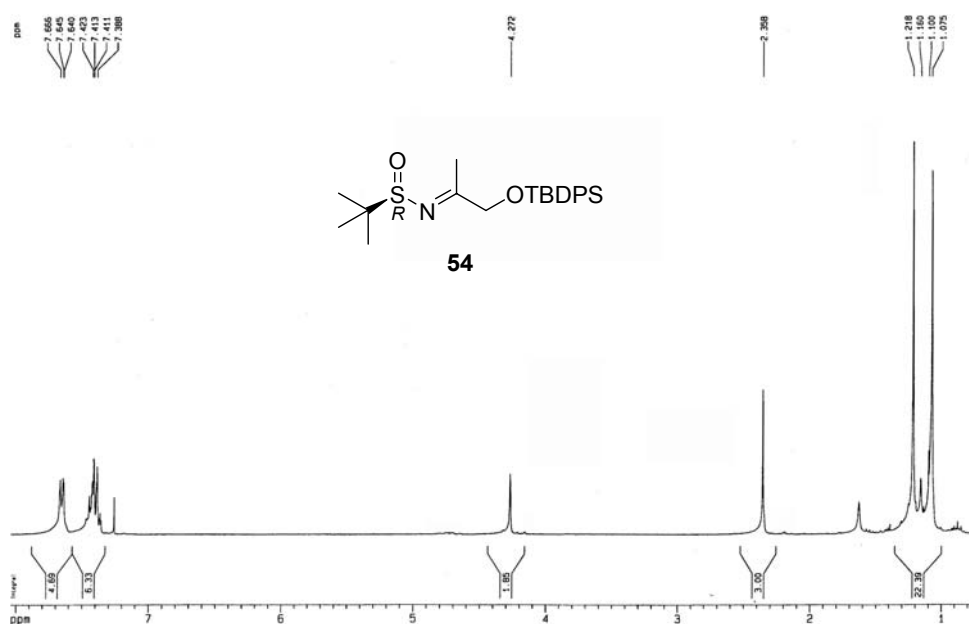


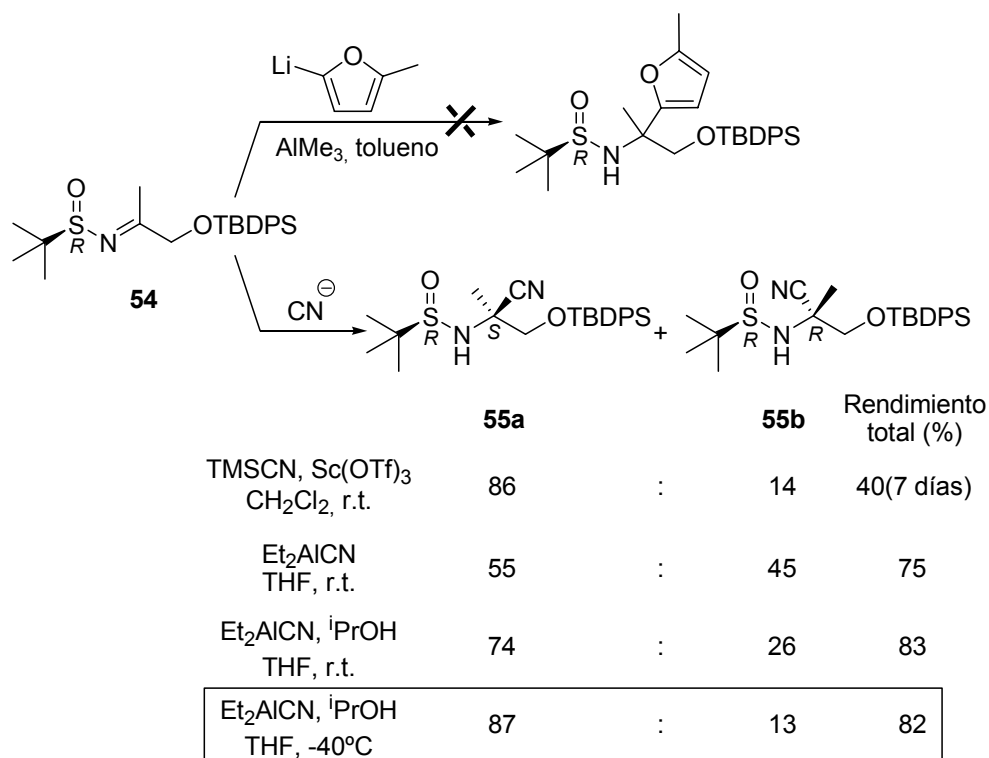
Figura 4.33 ¹H-RMN de la sulfonilimina de la 1-*tert*-butildifenilsiloxipropanona **54**.

Esta sulfonilimina fue tratada con los dos nucleófilos precursores de ácido carboxílico comentados: el grupo cianuro, bien utilizando Et₂AlCN e ¹PrOH en THF²⁴ o bien con TMSCN en CH₂Cl₂ y Sc(OTf)₃ como catalizador,¹⁸ y el 5-metilfural-litio.⁸ Por desgracia, este último procedimiento falló, no siendo posible conseguir el producto deseado siguiendo el método desarrollado por el grupo de Ellman. En cuanto al ataque del cianuro, las condiciones que mejores resultados ofrecieron fueron Et₂AlCN (1.5 eq.), ¹PrOH (1 eq.) en THF a -40°C -82% de rendimiento, 74% e.d.-. Como se observa en el esquema siguiente, añadir ¹PrOH a la reacción, formando *in situ* la especie “EtAl(O¹Pr)CN”, es fundamental para obtener una buena diastereoselectividad. La adición nucleófila mediante TMSCN y Sc(OTf)₃ produjo una selectividad similar pero la reacción transcurrió de manera

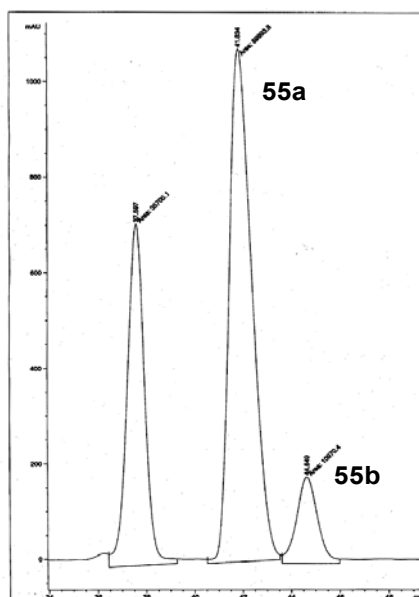
²⁴ Davis, F.A.; Portonovo, P.S.; Reddy, R.E.; Chiu, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 440.

mucho más lenta -50% de conversión en una semana a temperatura ambiente-. Los excesos diastereoméricos fueron medidos por HPLC en el bruto de reacción.

Los intentos de separación de ambos diastereómeros fueron infructuosos, tanto en el producto **55** como en el alcohol formado tras la desprotección selectiva del grupo sililo mediante $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Esto hizo que la α -metilserina obtenida tuviese tan solo un 74% de exceso enantiomérico.



Esquema 4.88 Adición nucleófila a la sulfínimina **54**.



Columna: Hypersil ODS (5 μm , 250 x 2.1 mm) de fase reversa.

Flujo: 0.5 mL/min

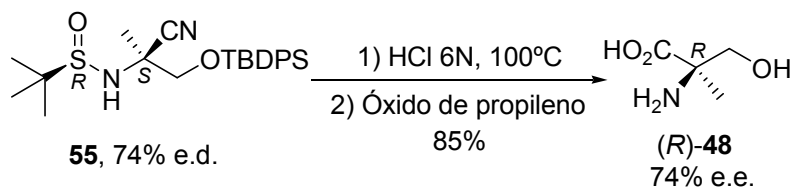
Detección: UV, 210 nm.

Eluyente: MeOH-H₂O (75:25)

Figura 4.34 Separación por HPLC de la mezcla **55a/55b**.

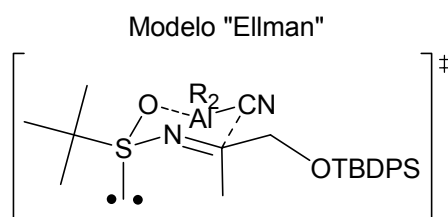
El compuesto **55**, mezcla de ambos diastereómeros, fue transformado en la α -metilserina en dos pasos y con un 85% de rendimiento: hidrólisis ácida con HCl 6N a 100°C y liberación del aminoácido mediante tratamiento con una mezcla óxido de propileno/etanol (1:3) a reflujo. El valor de la rotación óptica obtenido para este producto fue $[\alpha]_{\text{D}}^{25} : -4.0$ (c 0.74, H₂O). Comparando este resultado con la bibliografía, (*R*)- α -metilserina 93% e.e. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} : -5.4$ (c 1.01, H₂O),²⁵ reveló la *R* como su configuración absoluta y confirmó un exceso enantiomérico del 74%.

²⁵ Avenzoa, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 949.

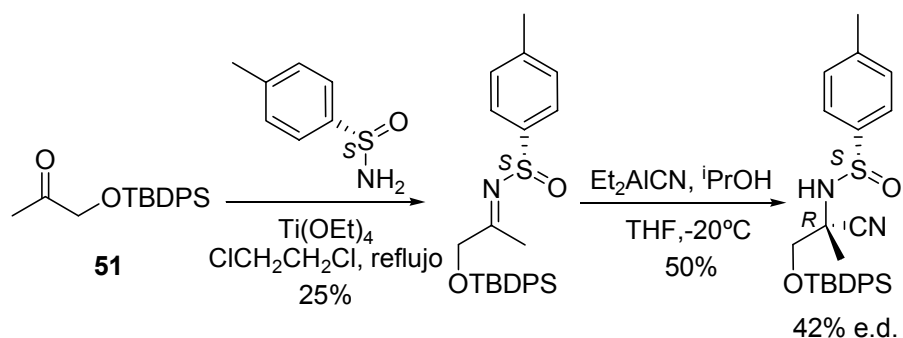


Esquema 4.89

La configuración absoluta del aminoácido obtenido concuerda con los resultados obtenidos por Ellman para las sulfiniliminas derivadas de la 1-hidroxiopropanona. Por tanto la adición nucleófila a la sulfinilimina se desarrolla por la cara *Si*, pudiéndose explicar con su propuesta de estado de transición cíclico.¹⁹

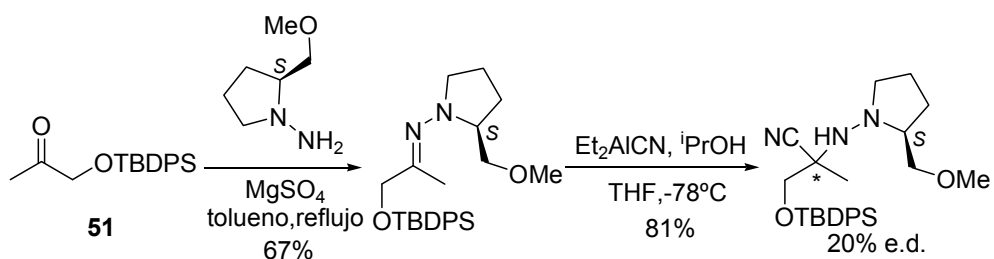
Figura 4.35 Estado de transición tipo Ellman para el ataque a la sulfinilimina **54**.

Con las mejores condiciones de reacción obtenidas para la adición nucleófila a la sulfinilimina **54**, se probó el comportamiento de la (*S*)-*p*-tolilsulfonamida. Así, en la formación de la sulfinilimina correspondiente se utilizó el ácido de Lewis $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ y la adición nucleófila se llevó a cabo con “ $\text{EtAl}(\text{O}^i\text{Pr})\text{CN}$ ” en THF a -20°C , temperatura mínima a la que esta sulfinilimina reaccionó. Sin embargo y tal como aparece en la bibliografía los rendimientos y la selectividad en la adición fueron menores a los conseguidos con la *tert*-butilsulfonamida como auxiliar quiral.



Esquema 4.90

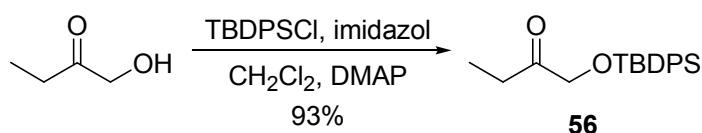
Por último, se examinó el comportamiento de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina. Su condensación con la 1-*tert*-butildifenilsiloxipropanona **51** se llevó a cabo a reflujo de tolueno y MgSO_4 como deshidratante. Posteriormente la adición nucleófila a la hidrazona obtenida con “ $\text{EtAl}(\text{O}^i\text{Pr})\text{CN}$ ” en THF a -78°C dio la hidracina correspondiente con un bajo exceso diastereomérico -20% medido por HPLC-. A pesar de que ambos isómeros fueron separados mediante columna cromatográfica no se pudo conocer la configuración absoluta de cada uno de ellos ya que los intentos de romper el enlace N-N utilizando el complejo borano-THF¹⁴ fueron baldíos, no consiguiendo reacción alguna.



Esquema 4.91

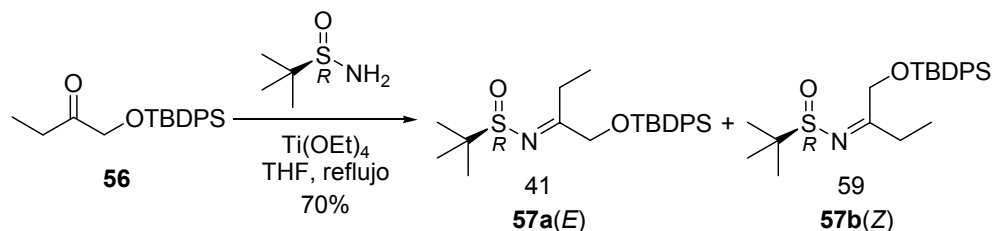
Tras analizar los diversos intentos realizados sobre la 1-hidroxiopropanona en la síntesis de la α -metilserina, es evidente que los mejores resultados fueron obtenidos utilizando el TBDPS como protector del grupo hidroxilo, la *tert*-butilsulfinamida como auxiliar quirral y el “EtAl(O^{*i*}Pr)CN”, formado *in situ* a partir del ^{*i*}PrOH y el Et₂AlCN, como nucleófilo. Por tanto estas serán las condiciones que se utilizarán en la obtención de la α -etilserina y la α -fenilserina.

La síntesis de la α -etilserina, aminoácido obtenido previamente en su forma eantioméricamente pura por Seebach¹ (ver esquema 4.77), se inició con la protección del grupo hidroxilo de la 1-hidroxi-2-butanona mediante su tratamiento con TBDPSCl, imidazol y DMAP en CH₂Cl₂. De esta manera se obtuvo la 1-*tert*-butildifenilsililoxi-2-butanona **56** con un 93% de rendimiento.



Esquema 4.92

Esta cetona se condensó con la *tert*-butilsulfinamida utilizando Ti(OEt)₄ en THF a reflujo. Sin embargo, y como se puede apreciar en su espectro de ¹H-RMN, se obtuvo una mezcla de los isómeros *Z* y *E* (59/41 por ¹H-RMN).



Esquema 4.93

Como hemos comentado con anterioridad, la presencia del oxígeno del grupo sulfínilo provoca desapantallamiento en los protones cercanos. Así, los hidrógenos del grupo CH₂OTBDPS de la sulfínilimina *Z* aparecen a campos más bajos. Además, esta misma cercanía del centro quiral provoca un efecto anisotrópico sobre estos mismos protones. De esta forma, mientras los dos protones del grupo CH₂OTBDPS de la sulfínilimina *E* son equivalentes dando como señal un singlete, los de la sulfínilimina *Z* se distinguen entre sí por lo que se obtiene un sistema AB.

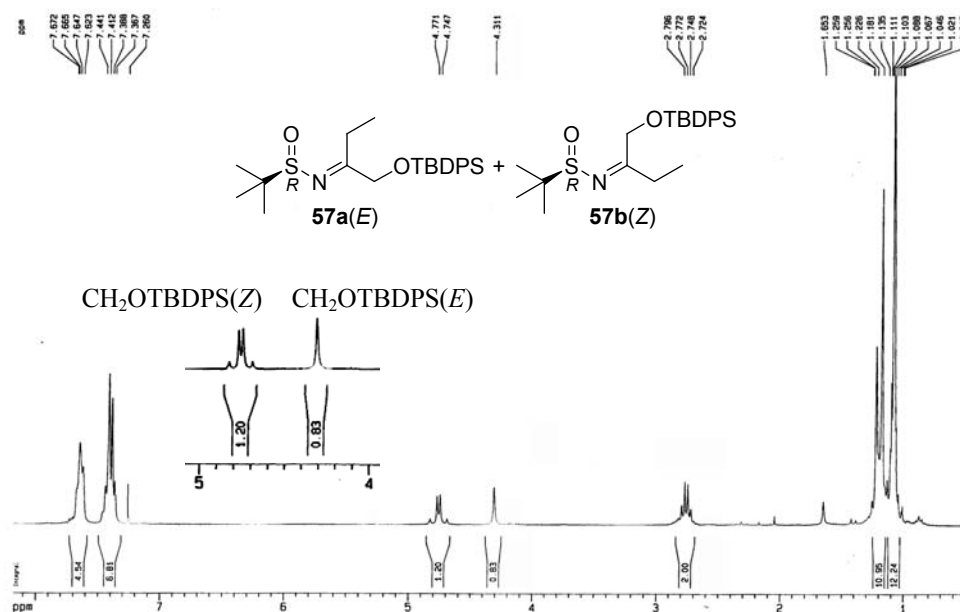
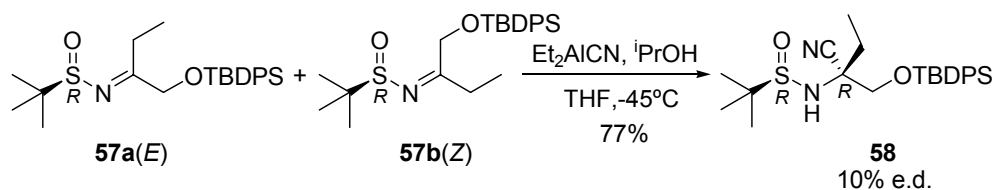


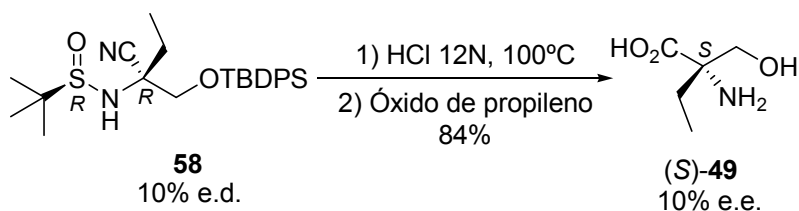
Figura 4.36 ¹H-RMN de la sulfínilimina de la 1-*tert*-butildifenilsililoxi-2-butanona **56**.

A pesar de que esta isomería *Z/E* impide obtener una buena diastereoselectividad, se llevó a cabo la adición nucleófila con “EtAl(O^{*i*}Pr)CN” en THF y a -45°C. De esta manera se formó el compuesto **58** con un rendimiento del 77% pero un escaso 10% de exceso diastereomérico -medido por HPLC- a favor del isómero proveniente de la sulfínilimina *Z*.



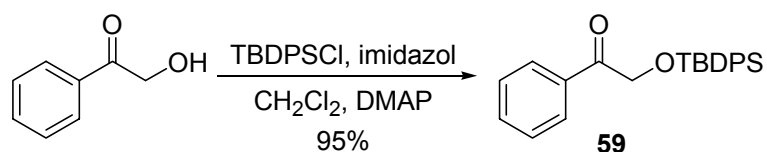
Esquema 4.94

Ambos diastereómeros del producto **58** no pudieron ser separados por lo que, tras la hidrólisis ácida con HCl 12N a 100°C y su liberación mediante tratamiento con una mezcla óxido de propileno/etanol (1:3) a reflujo, se obtuvo la α -etilserina con un 84% de rendimiento y un 10% e.e.



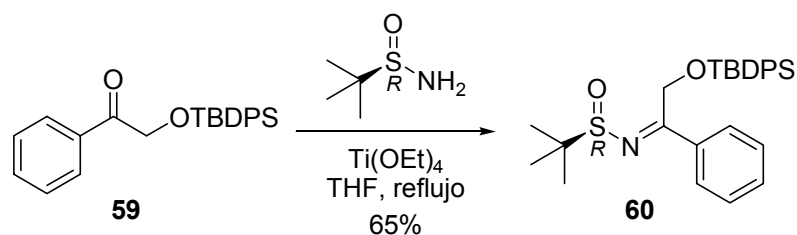
Esquema 4.95

Por último se abordó la síntesis de la α -fenilserina, aminoácido que hasta la presente memoria había sido obtenido una sola vez en su forma enantioméricamente pura (Marco *et al.*,⁵ ver esquema 4.77). Nuestra síntesis se inició con la protección del grupo hidroxilo del reactivo comercial 1-fenil-2-hidroxietanona. Así, mediante el tratamiento con TBDPSCl , imidazol y DMAP se formó el producto **59**.



Esquema 4.96

Esta cetona **59** se condensó con la *tert*-butilsulfinamida utilizando Ti(OEt)₄ en THF. En este caso se obtuvo únicamente el isómero *Z* de la sulfinilimina correspondiente con un 65% de rendimiento.



Esquema 4.97

En la figura 4.37 se muestra el espectro de ¹H-RMN de la sulfinilimina **60**. En él se aprecia la formación de un único isómero, en el que los dos protones CH₂OTBDPS aparecen a δ= 5ppm y están diferenciados entre si por el efecto anisotrópico que provoca la cercanía del centro quiral. La comparación de este espectro con los de las sulfiniliminas **54** y **57** en los cuales solamente el isómero *Z* sufría este efecto anisotrópico, indica que ésta es precisamente la configuración del compuesto **60**. Este hecho concuerda con la configuración *Z* de las *tert*-butilsulfiniliminas derivadas de la 1-feniletanona y la 1-fenilpentanona obtenidas por el grupo de Ellman.^{16a}

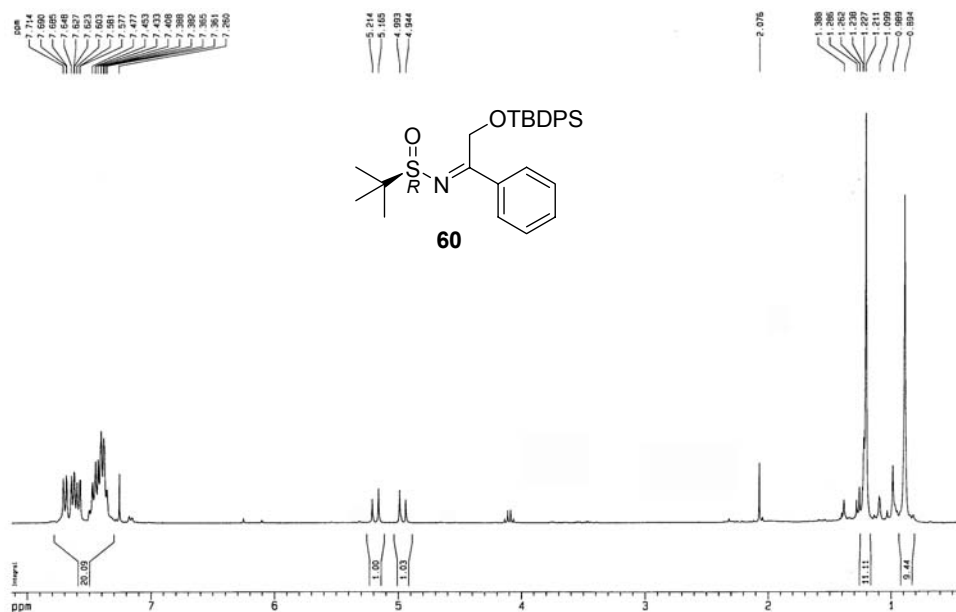
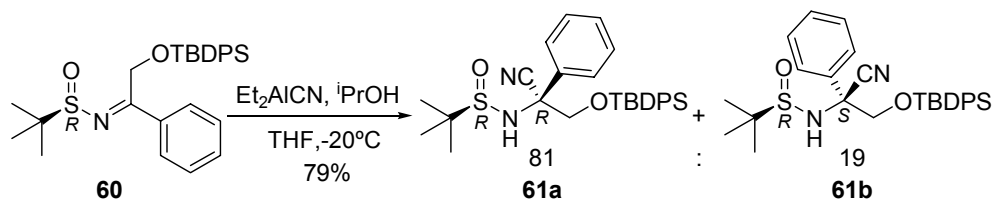
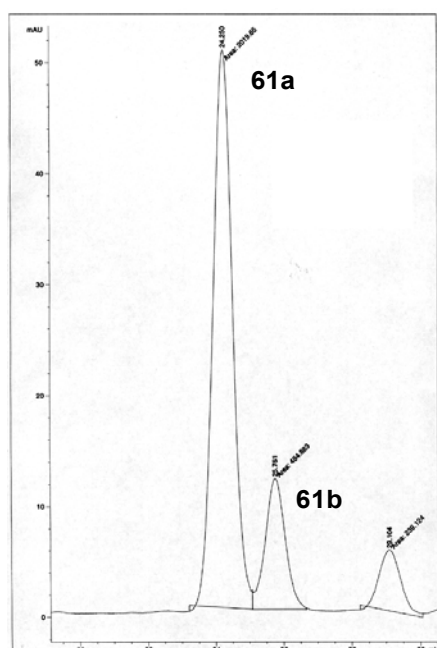


Figura 4.37 ^1H -RMN de la sulfonilimina de la 2-*tert*-butildifenilsiloxi-1-feniletanona **59**.

La adición nucleófila del grupo CN a la sulfonilimina **60** se llevó a cabo con las condiciones que mejor resultado ofrecieron en la síntesis de la α -metilserina. Así, el tratamiento con “ $\text{Et}_2\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})\text{CN}$ ” en THF y a -20°C , temperatura mínima a la que se produjo reacción, dio una mezcla diastereomérica de los productos **61a** y **61b** con una relación 81/19, medida por HPLC, a favor del primero y un rendimiento global del 79%.



Esquema 4.98



Columna: Lichrospher Si (5 μm , 250 x 4.6 mm) de fase normal.

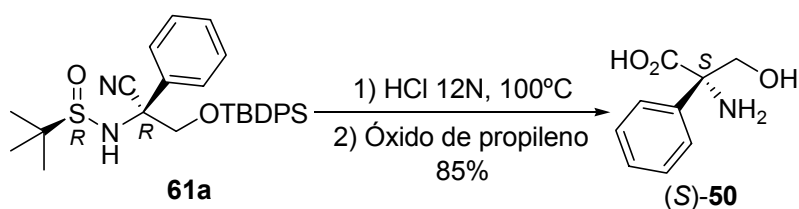
Flujo: 0.6 mL/min

Detección: UV, 265 nm.

Eluyente: Hexano-^tBuOMe (70:30)

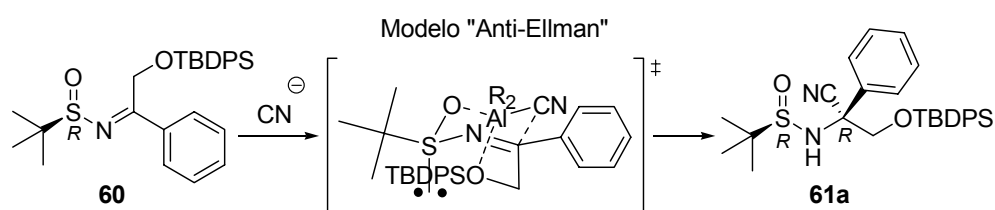
Figura 4.38 Separación por HPLC de la mezcla **61a/61b**.

En este caso sí pudieron ser separados ambos diastereómeros por columna cromatográfica. De esta manera, a partir del isómero mayoritario **61a** se obtuvo la α -fenilserina enantioméricamente pura en dos pasos y con un 85% de rendimiento: hidrólisis ácida con HCl 12N a 100°C y liberación del aminoácido mediante tratamiento con una mezcla óxido de propileno/etanol (1:3) a reflujo. El valor de la rotación óptica obtenido para el aminoácido fue $[\alpha]_D^{25} : -26.9$ (c 0.60, H₂O). Comparando este resultado con la bibliografía, (*R*)- α -fenilserina $[\alpha]_D^{25} : +19.5$ (c 0.30, H₂O),⁵ reveló la *S* como su configuración absoluta.



Esquema 4.99

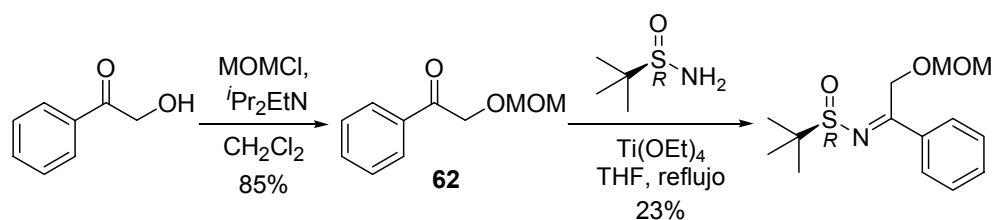
Este resultado concuerda con la proposición hecha sobre la sulfinilimina **60** como isómero *Z*. De esta manera, la adición nucleófila a esta molécula se da por la cara *Re* para obtener el compuesto **61a**. Este ataque se puede explicar a través del estado de transición cíclico “Anti-Ellman” propuesto por Barrow.^{19a} En éste, el grupo *O-tert*-butildifenilsililoximetilo se colocaría en posición axial favorecido por la interacción existente entre el oxígeno del hidroximetilo y el átomo de aluminio del organometálico incluido en la conformación silla.

Esquema 4.100 Estado de transición tipo “anti-Ellman” para el ataque a la sulfinilimina **60**.

Por último y teniendo en consideración el estado de transición modelo “Anti-Ellman”, según el cual el grupo *O-tert*-butildifenilsililoximetilo quedaría dispuesto en axial, se probó a sustituir este grupo protector por uno de menor tamaño con la intención de minimizar las repulsiones 1,3 diaxiales. Sin embargo, la protección de la 1-fenil-2-hidroxietanona con el grupo bencilo mediante BnBr, NaH y Bu₄NI no funcionó debido a la situación de los protones enolizables de la cetona, por lo que

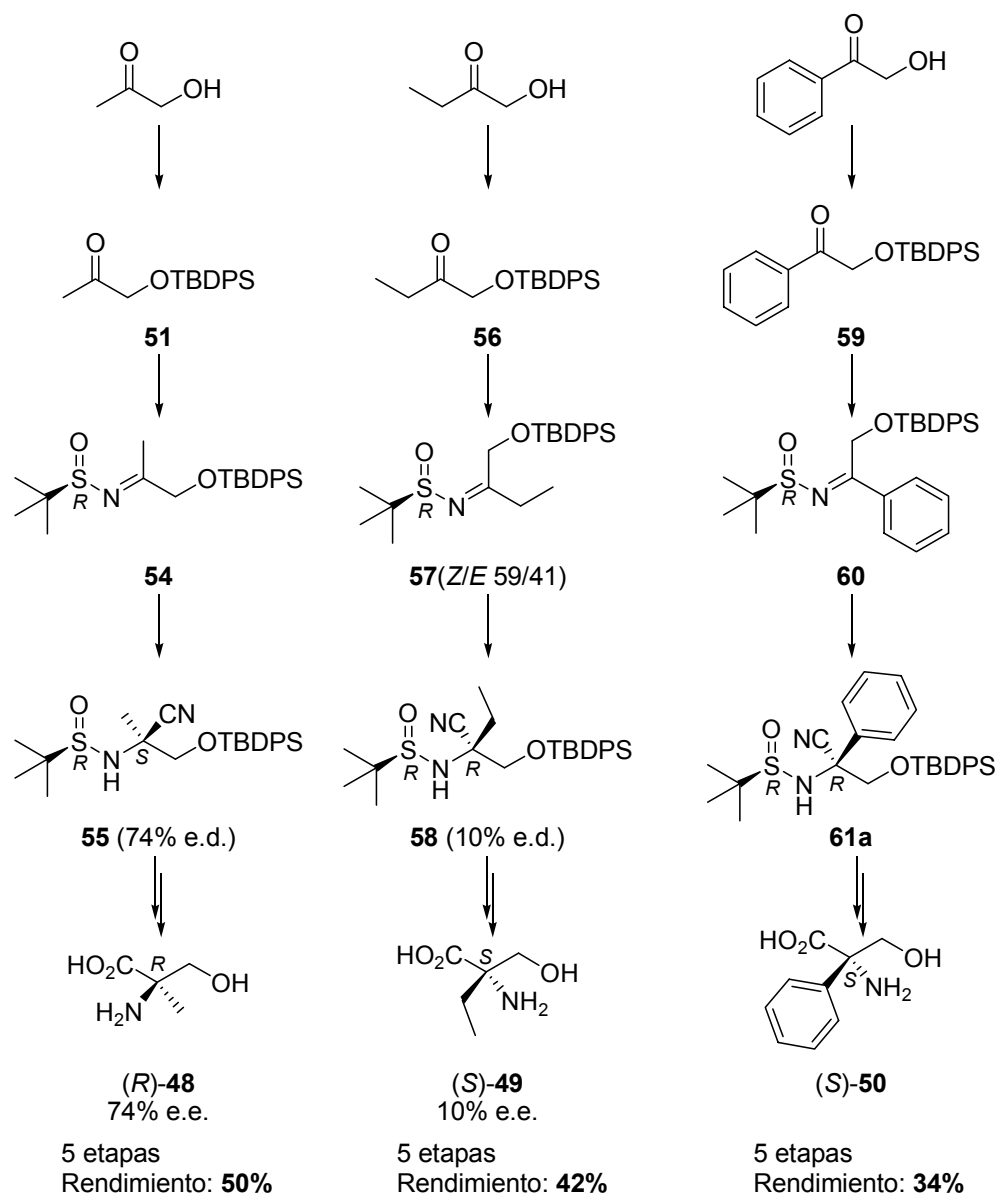
se varió de protector y mediante el tratamiento de la cetona de partida con MOMCl y $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ se formó el compuesto **62**.

Desgraciadamente, la condensación de esta cetona **62** con la *tert*-butilsulfinamida utilizando $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ en THF se dio con un rendimiento muy bajo, se obtuvo la sulfinilimina *Z* en tan sólo un 23%, por lo que se abandonaron estos intentos y se dieron por buenos los resultados conseguidos con el producto *O*-TBDPS **59**.



Esquema 4.101

Una vez expuesta la síntesis de los tres aminoácidos planteados, la (*R*)- α -metilserina que se ha obtenido con un 74% e.e. y un 50% de rendimiento desde la 1-hidroxiopropanona, la (*S*)- α -etilserina con un 10% e.e. y un 42% de rendimiento desde la 1-hidroxi-2-butanona y la (*S*)- α -fenilserina enantioméricamente pura y con un 34% de rendimiento desde la 1-fenil-2-hidroxietanona, debemos llegar a algunas conclusiones acerca de la posibilidad de generalizar esta ruta sintética. Si bien el distinto comportamiento de cada hidroxicetona en la reacción de condensación con la *tert*-butilsulfinamida, debido a la isomería *Z/E* en las sulfinilimas provenientes de cetonas, no hace fácil la generalización de este método, se han obtenido excesos diastereoméricos comparables a los de la bibliografía y se ha demostrado poseer una estrategia sintética eficaz en aminoácidos difíciles de obtener por otras vías, como el caso de la α -fenilserina, donde se ha mejorado el rendimiento de procedimientos anteriores.



Esquema 4.102 Resumen de las síntesis desarrolladas en el presente capítulo.

5. Conclusiones

1. Se ha desarrollado una nueva ruta sintética para la obtención de ambos enantiómeros del 2-metilglicidol con el grupo hidroxilo protegido con varios grupos representativos -un éter, un mesilo, un sililo y un éster- basada en la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD) de la amida de Weinreb del ácido 2-metilpropenoico.

2. A partir de los aldehídos (*S*)- y (*R*)-*N*-Boc-*N,O*-isopropiliden- α -metilserinales han sido sintetizados los aminoácidos β,γ -insaturados α -vinilalanina y α -etinilalanina, utilizando de esta manera el α -metilserinal como *building block* en reacciones de transformación de grupos funcionales.

3. Partiendo del *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-metoxicarbonil-2,2,4-trimetiloxazolidina, precursor del α -metilserinal, se han obtenido los aminoácidos α -metil- β,β -disustituidos α -metil- β,β -difenilalanina -(α Me)Dip- y α -metil- β,β -dimetilserina -(α Me)Dms-, además de un derivado protegido de la α -metil- β,β -difenilserina -(α Me)Dps-.

4. Aprovechando el comportamiento del anillo oxazolidina del α -metilserinal como auxiliar quiral, se han sintetizado todos los estereoisómeros de la α -metiltreonina. De esta manera se trató de demostrar la generalización de esta estrategia, basada en la adición de nucleófilos al carbonilo del aldehído de partida, a diversas α -metilserinas β -sustituidas.

5. Se ha desarrollado una nueva estrategia sintética que permite el acceso rápido y a través de reacciones sencillas al aminoazúcar incluido en varios antibióticos glicopeptídicos 4-*epi*-L-vancosamina. De esta manera se ha tratado de ampliar la utilización del α -metilserinal a todo tipo de moléculas con interés

biológico y que posean en su estructura un centro estereogénico cuaternario que contenga los grupos metilo y amina.

6. Por último, con el fin de formar distintos α -alquil(ó aril)serinales, se ha desarrollado una nueva ruta sintética basada en la adición nucleófila-1,2 al enlace doble CN de diversos compuestos imino derivados procedentes de α -hidroxicetonas. Con ella se han obtenido la α -metilserina con un 74% e.e., la α -etilserina con un 10% e.e. y la α -fenilserina enantioméricamente pura.

Los resultados obtenidos durante la realización de la presente memoria se han plasmado, hasta el momento, en los siguientes trabajos:

ARTÍCULOS EN PUBLICACIONES CIENTÍFICAS:

'*A straightforward synthesis of both enantiomers of α -vinylalanine and α -ethynylalanine*'; Avenoz, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4653-61.

- '*An alternative approach to (S)- and (R)-2-methylglycidol O-benzyl derivatives*'; Avenoz, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1383-1388.

- '*(S)- and (R)-N-Boc-N,O-isopropylidene- α -methylserinals. Preparation and synthetic applications*'; Avenoz, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M. *Acros Organics Acta* **2002**, *9*, 9-12.

- '*Synthesis of enantiopure (α Me)Dip and other α -methylated β -branched amino acid derivatives*'; Avenoz, A.; Busto, J.H.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 399-405.

- '*Diastereoselective synthesis of protected 4-epi-vancosamine from (S)-N-Boc-N,O-isopropylidene- α -methylserinal*'; Avenoz, A.; Busto, J.H.;

Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1037-1043.

CAPÍTULOS DE LIBRO:

-‘*Preparation and synthetic applications of (S)- and (R)-N-Boc-N,O-isopropylidene- α -methylserinals*’; Avenoza, A.; Busto, J.H.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Targets in Heterocyclic Systems (Eds.: Attanasi, O. A.; Spinelli, D.), Vol. 6, Italian Society of Chemistry, Roma, 2002*, p.p. 231-244.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS CIENTÍFICOS:

Póster ‘*A new synthesis of L-4-epi-vancosamine*’

Avenoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M.

‘11th FEICHEM Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry’ celebrada en Sitges del 9 al 12 de junio del 2002.

6. Parte experimental

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se realizaron en un Bruker ARX-300, los desplazamientos químicos se expresan en ppm en la escala δ y las constantes de acoplamiento en Hz. Se utilizaron como disolventes deuterados cloroformo, con TMS como referencia interna y agua, con TMS como referencia externa dentro de un microtubo coaxial.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi 350 y no están corregidos.

Los microanálisis se calcularon en un analizador CE Instruments EA-1110 y coinciden con los valores teóricos.

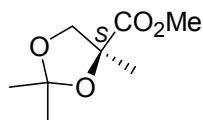
Los análisis de espectrometría de masas se llevaron a cabo en un equipo HP 5989B, utilizando ionización por impacto electrónico (EI). Los análisis de electrospray-espectrometría de masas (ESI-MS) se realizaron con el mismo equipo provisto de una interfase HP 59987A y se registraron en modo de ión positivo o negativo en función del producto analizado.

Los ángulos de rotación óptica se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341, utilizando células de 1.0 y 0.5 dm de longitud y de 0.35 y 1.0 mL de capacidad, respectivamente.

La cromatografía de capa fina se llevó a cabo en placas de silicagel (Polychrom SI F₂₅₄) sobre soporte de poliéster y para su visualización se utilizó luz ultravioleta, yodo, revelador de ácido fosfomolibdico en etanol, revelador de ácido fosfomolibdico+Ce(SO₄)₂+H₂SO₄ y ninhidrina.

La cromatografía de columna se realizó utilizando silicagel de 0.04-0.06 mm (230-240 mesh).

Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando disolventes secos. Dichos disolventes se purificaron y secaron utilizando técnicas estándar.

(S)-2,2,4-Trimetil-[1,3]-dioxolano-4-carboxilato de metilo [(S)-7]**(S)-7**

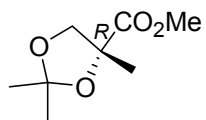
El alcohol (S)-6 (1.57 g, 11.7 mmol) se disuelve a temperatura ambiente en una mezcla de tolueno (25 mL) y DMP (6.22 g, 58.5 mmol). A la disolución resultante se le añade *p*-TsOH (45 mg, 0.23 mmol) y la reacción se agita a reflujo durante 2 horas. El MeOH formado se destila durante 15 minutos, se añade DMP (6.22 g, 58.5 mmol) y se deja reaccionar otra hora a reflujo. A continuación, se evapora el disolvente obteniendo un aceite amarillo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9:1), consiguiéndose (S)-7 (1.90 g, **93%**) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₈ H ₁₄ O ₄):	C, 55.16; H, 8.10
	encontrado:	C, 55.61; H, 8.45

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.22, MeOH): +4.7

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.74 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂), 4.33 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂)

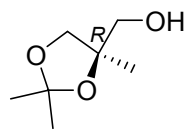
¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 23.0, 25.9, 26.4 (CH₃), 52.4 (CO₂CH₃), 72.8 (CH₂), 81.1 (C(CH₃)O), 111.1 (C(CH₃)₂), 174.1 (CO₂CH₃)

(R)-2,2,4-Trimetil-[1,3]-dioxolano-4-carboxilato de metilo [(R)-7]**(R)-7**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*S*)-7, se parte del compuesto (*R*)-6 (1.50 g, 11.2 mmol) para obtener (*R*)-7 (1.81 g, **93%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₈ H ₁₄ O ₄):	C, 55.16; H, 8.10
	encontrado:	C, 54.90; H, 8.61

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.14, MeOH): -4.4

(R)-(2,2,4-Trimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol [(R)-3a]**(R)-3a**

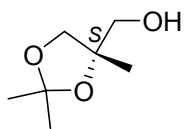
A una suspensión de LiAlH_4 (0.85 g, 22.4 mmol) en THF (10 mL) se le añade a 0°C el éster (*S*)-7 (1.56 g, 8.96 mmol) disuelto en THF (15 mL). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se agita 4 horas tras las cuales se vuelve a enfriar a 0°C y se le añade con precaución H_2O (1 mL), NaOH 1N (5.1 mL) y otra vez H_2O (5.1 mL). Después de 3 horas de agitación, se filtra el precipitado blanco y se lava con éter etílico. El filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/ AcOEt , 7:3), consiguiéndose (*R*)-3a (1.18 g, **90%**) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado ($\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$):	C, 57.51; H, 9.65
	encontrado:	C, 57.84; H, 9.21

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.78, CH_2Cl_2): +5.5

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3), 3.41 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, CH_2), 3.47 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, CH_2), 3.68 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, CH_2), 3.93 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, CH_2)

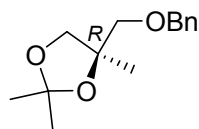
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 22.2, 26.9, 27.1 (CH_3), 66.8, 71.0 (CH_2), 81.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$), 109.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

(S)-(2,2,4-Trimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol [(S)-3a]**(S)-3a**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-**3a**, se parte del compuesto (*R*)-**7** (1.48 g, 8.50 mmol) para obtener (*S*)-**3a** (1.12 g, **90%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₇ H ₁₄ O ₃):	C, 57.51; H, 9.65
	encontrado:	C, 57.12; H, 9.09

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.29, CH₂Cl₂): -5.9

(R)-4-Benciloximetil-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano [(R)-3b]**(R)-3b**

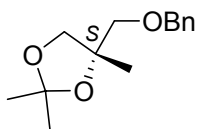
El alcohol (*R*)-**3a** (1.29 g, 8.82 mmol) es disuelto en THF (25 mL) y se le añade a 0°C NaH (0.39 g, 9.71 mmol). Luego se lleva la reacción a temperatura ambiente y se añaden BnBr (1.85 g, 10.6 mmol) y Bu₄NI (1.00 g, 2.62 mmol). Tras 18 horas de agitación se añade H₂O (15 mL) y se extrae con acetato de etilo (25 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (*R*)-**3b** (1.80 g, **92%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₄ H ₂₀ O ₃):	C, 71.16; H, 8.53
	encontrado:	C, 71.61; H, 8.45

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂): -3.0

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 6H, 2CH₃), 3.34 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, CH₂), 3.42 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, CH₂), 3.70 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂), 4.03 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂), 4.57 (m, 2H, CH₂), 7.34 (m, 5H, Ph)

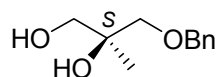
¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 22.8, 26.8, 27.1 (CH₃), 71.9, 73.4, 74.8 (CH₂), 80.3 (C(CH₃)O), 109.3 (C(CH₃)₂), 127.4, 127.5, 128.3, 138.2 (Ph)

(S)-4-Benciloximetil-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano [(S)-3b]**(S)-3b**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-**3b**, se parte del compuesto (*S*)-**3a** (1.30 g, 8.89 mmol) para obtener (*S*)-**3b** (1.82 g, **92%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₄ H ₂₀ O ₃):	C, 71.16; H, 8.53
	encontrado:	C, 71.92; H, 8.21

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.05, CH₂Cl₂): +2.7

(S)-3-Benciloxi-2-metilpropano-1,2-diol [(S)-8b]**(S)-8b**

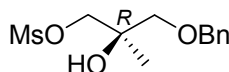
A una disolución de (*R*)-**3b** (1.60 g, 7.20 mmol) en THF (10 mL) se le añaden 10 mL de HCl 2N. Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente se añaden 20 mL de acetato de etilo y se extrae. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4), para obtener el compuesto (*S*)-**8b** (1.25 g, **95%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₁ H ₁₆ O ₃):	C, 67.32; H, 8.22
	encontrado:	C, 67.61; H, 8.45

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.05, CH₂Cl₂): +6.8

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.14 (s, 3H, CH₃), 3.52 (m, 4H, 2CH₂), 4.54 (m, 2H, CH₂Ph), 7.32 (m, 5H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 21.3 (CH₃), 68.3, 72.0, 73.6, 75.9 (3CH₂, (C(CH₃)O), 127.6, 127.8, 128.4, 137.6 (Ph)

(R)-1-Bencil-3-metanosulfonil-2-metilpropano-1,2,3-triol [(R)-9b]**(R)-9b**

A una disolución del diol (*S*)-**8b** (1.25 g, 6.86 mmol) en diclorometano (30 mL) y a temperatura ambiente se le añaden ¹Pr₂EtN (1.07 g, 8.23 mmol) y cloruro de mesilo (0.96 g, 8.23 mmol). Tras 3 horas de agitación se le añade una disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4), para obtener el compuesto (*R*)-**9b** (1.58 g, **84%**) en forma de aceite incoloro.

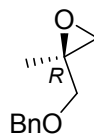
Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₂ H ₁₈ O ₅ S):	C, 52.54; H, 6.61; S, 11.69
	encontrado:	C, 52.23; H, 6.74; S, 11.52

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.07, MeOH): -2.4

ESI+ (m/z) 275

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.24 (s, 3H, CH₃), 3.01 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.38 (d, 1H, *J*=9.3 Hz, CH₂), 3.45 (d, 1H, *J*=9.3 Hz, CH₂), 4.12 (d, 1H, *J*=9.9 Hz, CH₂), 4.17 (d, 1H, *J*=9.9 Hz, CH₂), 4.56 (m, 2H, CH₂), 7.34 (m, 5H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 21.1 (CH₃), 37.2 (SO₂CH₃), 71.0, 73.0, 73.3, 73.4 (3CH₂, C(CH₃)O), 127.7, 127.9, 128.4, 137.4 (Ph)

(R)-2-Benciloximetil-2-metiloxirano [(R)-2b]**(R)-2b**

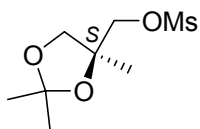
El compuesto (*R*)-**9b** (1.58 g, 5.76 mmol) se disuelve en MeOH seco (50 mL) y se le añade K₂CO₃ anhidro (4.02 g, 29.1 mmol). Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla se diluye en H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (*R*)-**2b** (0.81 g, **79%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₁ H ₁₄ O ₂):	C, 74.13; H, 7.92
	encontrado:	C, 74.61; H, 7.45

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.26, MeOH): -10.4

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.41 (s, 3H, CH₃), 2.64 (d, 1H, *J*=4.8 Hz, CH₂ oxirano), 2.76 (d, 1H, *J*=4.8 Hz, CH₂ oxirano), 3.45 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, CH₂OBn), 3.59 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, CH₂OBn), 4.55 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH₂Ph), 4.60 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH₂Ph), 7.27-7.36 (m, 5H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 18.5 (CH₃), 51.5 (CH₂O), 56.0 (C(CH₃)O), 73.2 (OCH₂Ph), 73.4 (CH₂OBn), 127.7, 128.4, 129.7, 133.2 (Ph)

(S)-4-Metanosulfoniloximetil-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano [(S)-3c]**(S)-3c**

A una disolución del alcohol (*R*)-**3a** (0.30 g, 2.05 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) y a temperatura ambiente se le añaden ⁱPr₂EtN (0.32 g, 2.46 mmol) y cloruro de mesilo (0.29 g, 2.46 mmol). Tras 3 horas de agitación se le añade una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3), para obtener el compuesto (*S*)-**3c** (0.40 g, **87%**) en forma de aceite incoloro.

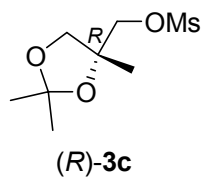
Análisis elemental (%): calculado (C₈H₁₆O₅S): C, 42.84; H, 7.19; S, 14.30
 encontrado: C, 42.32; H, 7.31; S, 14.12

[α]_D²⁵ (c 1.22, MeOH): +1.0

ESI+ (m/z) 225

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 3.04 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.72 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, CH₂), 3.99 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, CH₂), 4.05 (m, 2H, CH₂)

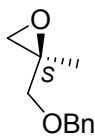
¹³C RMN (CDCl₃) δ(ppm): 22.0, 26.4, 27.1 (CH₃), 37.4 (SO₂CH₃), 71.1, 72.2 (2CH₂), 78.8 (C(CH₃)O), 110.3 (CO₂(CH₃)₂)

(R)-4-Metanosulfoniloximetil-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano [(R)-3c]

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*S*)-**3c**, se parte del compuesto (*S*)-**3a** (0.35 g, 2.39 mmol) para obtener (*R*)-**3c** (0.46 g, **87%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₈ H ₁₆ O ₅ S):	C, 42.84; H, 7.19; S, 14.30
	encontrado:	C, 42.41; H, 7.53; S, 14.61

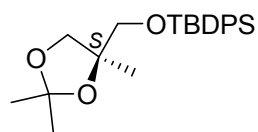
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.19, MeOH): -1.1

(S)-2-Benciloximetil-2-metiloxirano [(S)-2b]**(S)-2b**

A una disolución de (S)-**3c** (0.30 g, 1.34 mmol) en THF (5 mL) se le añaden 5 mL de HCl 2N. Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente se extrae con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El diol obtenido (S)-**8c** se utiliza sin una mayor purificación disolviéndolo en THF (15 mL) y añadiéndole a 0°C NaH (0.11 g, 2.81 mmol). Se deja alcanzar la temperatura ambiente y entonces se le añaden BnBr (0.28 g, 1.60 mmol) y Bu_4NI (0.15 g, 0.40 mmol). Tras 36 horas de agitación se le añade H_2O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (S)-**2b** (0.15 g, **63%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$): C, 74.13; H, 7.92
 encontrado: C, 74.59; H, 7.47

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (*c* 1.20, MeOH): +10.9

(S)-4-tert-Butildifenilsililoximetil-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano [(S)-3d]**(S)-3d**

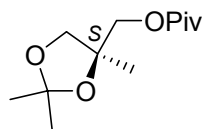
El alcohol (*R*)-**3a** (0.21 g, 1.44 mmol) es disuelto en CH₂Cl₂ (10 mL) y se le añade a 0 °C TBDPSCI (0.48 mL, 1.80 mmol), imidazol (0.12 g, 1.80 mmol) y DMAP (44 mg, 0.36 mmol). Posteriormente se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y tras 6 horas de agitación a esta temperatura, se añade H₂O (15 mL) y se extrae con acetato de etilo (25 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (*S*)-**3d** (0.50 g, **91%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₂₃ H ₃₂ O ₃ Si):	C, 71.83; H, 8.39
	encontrado:	C, 72.06; H, 8.59

ESI+ (m/z)	385
------------	-----

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.33 (s, 6H, 2CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 3.42 (d, 1H, *J*=9.6 Hz, CH₂), 3.60 (d, 1H, *J*=9.6 Hz, CH₂), 3.70 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂), 4.11 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂), 7.38-7.41 (m, 6H, Ph), 7.64-7.68 (m, 4H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 19.2, 22.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$, CH_3), 26.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 27.2 (CH_3), 68.1, 71.6 (2CH_2), 81.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$), 109.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127.7, 129.7, 133.2, 135.6 (Ph)

(S)-4-(2',2'-Dimetilpropanoiloximetil)-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano [(S)-3e]**(S)-3e**

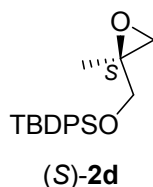
El alcohol (*R*)-**3a** (0.25 g, 1.71 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL) y se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, PivCl (0.27 mL, 2.14 mmol), DMAP (53 mg, 0.43 mmol) y Et₃N (0.30 mL, 2.14 mmol). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade H₂O (15 mL) y se extrae con acetato de etilo (25 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (*S*)-**3e** (1.80 g, **84%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₂ H ₂₂ O ₄):	C, 62.58; H, 9.63
	encontrado:	C, 62.06; H, 9.85

ESI+ (m/z)	231
------------	-----

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 3.70 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂), 3.94 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂), 3.96 (s, 2H, CH₂)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 22.6, 26.7 (CH₃), 27.0 ((CH₃)₃C), 38.7((CH₃)₃C), 67.7, 71.6 (2CH₂), 79.4 (C(CH₃)O), 109.8 (C(CH₃)₂), 178.0 (COO)

(S)-2-tert-Butildifenilsililoximetil-2-metiloxirano [(S)-2d]

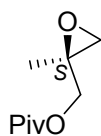
A una disolución de (S)-**3d** (0.32 g, 0.83 mmol) en THF (7 mL) se le añaden 7 mL de HCl 2N. Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente se añaden 10 mL de acetato de etilo y se extrae. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Este residuo, sin una mayor purificación, se disuelve en CH_2Cl_2 (10 mL) y a temperatura ambiente se le añaden $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.17 mL, 0.95 mmol) y cloruro de mesilo (75 μL , 0.95 mmol). Tras 5 horas de agitación se le añade una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase orgánica se extrae, se seca (Na_2SO_4), se filtra, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3). El compuesto obtenido se disuelve en MeOH seco (10 mL) y se le añade K_2CO_3 anhidro (0.51 g, 3.68 mmol). Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla se diluye en H_2O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (S)-**2d** (0.19 g, **70%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$):	C, 73.57; H, 8.03
	encontrado:	C, 73.31; H, 8.35

ESI+ (m/z)	327
------------	-----

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.40 (s, 3H, CH_3), 2.60 (d, 1H, $J=5.1$ Hz, CH_2 oxirano), 2.72 (d, 1H, $J=5.1$ Hz, CH_2 oxirano), 3.67-3.69 (m, 2H, CH_2OTBDPS), 7.40-7.45 (m, 6H, Ph), 7.69-7.72 (m, 4H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 19.2, 19.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$, CH_3), 26.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 51.6 (CH_2O), 57.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$), 67.0 (CH_2OTBDPS), 127.8, 129.7, 133.3, 135.6 (Ph)

(S)-2-(2',2'-Dimetilpropanoiloximetil)-2-metiloxirano [(S)-2e]**(S)-2e**

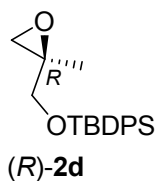
A una disolución de (S)-3e (0.24 g, 1.04 mmol) en THF (7 mL) se le añaden 7 mL de HCl 2N. Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente se añaden 10 mL de acetato de etilo y se extrae. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Este residuo, sin una mayor purificación, se disuelve en CH_2Cl_2 (10 mL) y a temperatura ambiente se le añaden ${}^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.20 mL, 1.14 mmol) y cloruro de mesilo (90 μL , 1.14 mmol). Tras 5 horas de agitación se le añade una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase orgánica se extrae, se seca (Na_2SO_4), se filtra, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4). El compuesto obtenido es disuelto en THF (10 mL) y se le añade a temperatura ambiente NaH (40 mg, 1.00 mmol). Tras 3 horas de agitación se añade H_2O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (15 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (S)-2e (0.15 g, **81%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$):	C, 62.77; H, 9.36
	encontrado:	C, 62.41; H, 9.55

ESI+ (m/z)	173
------------	-----

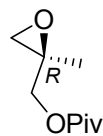
^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.37 (s, 3H, CH_3), 2.66 (d, 1H, $J=4.8$ Hz, CH_2 oxirano), 2.76 (d, 1H, $J=4.8$ Hz, CH_2 oxirano), 3.92 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2OPiv), 4.24 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2OPiv)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 18.3 (CH_3), 27.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 38.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 51.7 (CH_2O), 54.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$), 66.9 (CH_2OPiv), 178.0 (COO)

(R)-2-tert-Butildifenilsililoximetil-2-metiloxirano [(R)-2d]

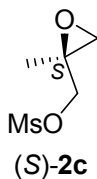
A una disolución de (*S*)-**8c** (0.30 g, 1.34 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añade a 0 °C TBDPSCl (0.42 mL, 1.59 mmol), imidazol (0.11 g, 1.59 mmol) y DMAP (39 mg, 0.32 mmol). Posteriormente se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y, tras 12 horas de agitación, se añade H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (15 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3). El compuesto obtenido se disuelve en MeOH seco (10 mL) y se le añade K₂CO₃ anhidro (0.77 g, 5.53 mmol). Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla se diluye en H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (15 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (*R*)-**2d** (0.28 g, **65%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₂₀ H ₂₆ O ₂ Si):	C, 73.57; H, 8.03
	encontrado:	C, 73.29; H, 8.40

(R)-2-(2',2'-Dimetilpropanoiloximetil)-2-metiloxirano [(R)-2e]**(R)-2e**

A una disolución de (*S*)-**8c** (0.25 g, 1.12 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añade a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, PivCl (0.16 mL, 1.33 mmol), DMAP (33 mg, 0.27 mmol) y Et₃N (0.19 mL, 1.33 mmol). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (15 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4). El compuesto obtenido se disuelve en THF (10 mL) y se le añade a temperatura ambiente NaH (38 mg, 0.96 mmol). Tras 3 horas de agitación se añade H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (10 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (*R*)-**2e** (0.18 g, **76%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₉ H ₁₆ O ₃):	C, 62.77; H, 9.36
	encontrado:	C, 62.44; H, 9.59

(S)-2-Metanosulfoniloximetil-2-metiloxirano [(S)-2c]

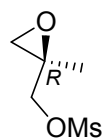
Una disolución del compuesto (*R*)-**9b** (0.30 g, 1.09 mmol) en AcOEt (20 mL) se hidrogena, a temperatura ambiente y presión atmosférica, utilizando paladio(0) sobre carbono al 10% (50 mg). Después de 12 horas, se filtra el catalizador sobre diatomeas y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo es disuelto en THF (10 mL) y se le añade a temperatura ambiente NaH (46 mg, 1.14 mmol). Tras 3 horas de agitación se evapora el THF en el mismo recipiente utilizado para la reacción y el residuo se redissuelve en CH₂Cl₂ (15 mL). A temperatura ambiente se le añaden ¹Pr₂EtN (0.17 mL, 0.96 mmol) y cloruro de mesilo (76 μL, 0.96 mmol). Tras 5 horas de agitación se le añade una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4), para obtener el compuesto (*S*)-**2c** (91 mg, **50%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₅ H ₁₀ O ₄ S):	C, 36.13; H, 6.06; S, 19.29
	encontrado:	C, 36.32; H, 6.31; S, 19.12

ESI+ (m/z) 167

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.42 (s, 3H, CH₃), 2.71 (d, 1H, *J*=4.5 Hz, CH₂ oxirano), 2.81 (d, 1H, *J*=4.5 Hz, CH₂ oxirano), 3.03-3.05 (m, 3H, SO₂CH₃), 4.08 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, CH₂OMs), 4.32 (d, 1H, *J*=11.4 Hz, CH₂OMs)

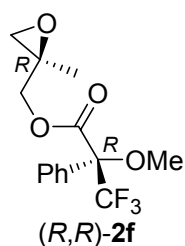
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 17.8 (CH_3), 37.7 (SO_2CH_3), 51.6 (CH_2O), 54.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$), 72.6 (CH_2OMs)

(R)-2-Metanosulfoniloximetil-2-metiloxirano [(R)-2c]**(R)-2c**

A una disolución de (*S*)-**8c** (0.30 g, 1.34 mmol) en THF (10 mL), se le añade NaH (56 mg, 1.40 mmol) a temperatura ambiente. Tras 3 horas de agitación se evapora el THF en el mismo recipiente utilizado para la reacción y el residuo se redissuelve en CH₂Cl₂ (15 mL). A temperatura ambiente, se le añaden ^tPr₂EtN (0.22 mL, 1.29 mmol) y cloruro de mesilo (102 μL, 1.29 mmol). Tras 5 horas de agitación se le añade una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase orgánica se extrae, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4), para obtener el compuesto (*R*)-**2c** (0.12 g, **55%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₅ H ₁₀ O ₄ S):	C, 36.13; H, 6.06; S, 19.29
	encontrado:	C, 36.39; H, 6.25; S, 19.18

(2*R*,2'*R*)-2-[(2'-Metoxi-2'-(trifluorometil)fenilacetiloxi)metil]-2-metiloxirano
[(*R*,*R*)-2f]



A una disolución de (*S*)-**8c** (0.14 g, 0.63 mmol) en THF (15 mL) se le añade NaH (25 mg, 0.63 mmol) a 0°C. Tras 3 horas de agitación se evapora a vacío. Se obtiene de esta manera el (*S*)-2-metilglicidol **2a** con una pureza superior al 95% (medido por ¹H RMN). A una disolución de este compuesto, DCC (0.13 g, 0.63 mmol) y DMAP (7.7 mg, 0.06 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, (*R*)-(+)-MTPA (0.16 g, 0.69 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (4 mL). Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas, la suspensión blanca resultante se filtra para eliminar la *N,N'*-diciclohexilurea insoluble en CH₂Cl₂. El filtrado se evapora a presión reducida y al residuo que se obtiene se le añade Et₂O. Nuevamente, se obtiene una suspensión blanca que se filtra para eliminar la *N*-acil-*N'*-ciclohexilurea. Después de evaporar el disolvente, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5) para obtener el compuesto (*R,R*)-**2f** en forma de un aceite incoloro (99 mg, **52%**).

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₄ H ₁₅ F ₃ O ₄):	C, 55.26; H, 4.97
	encontrado:	C, 55.07; H, 4.63

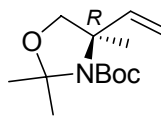
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.33, CHCl₃): +29.2

ESI+ (m/z) 305

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (s, 3H, CH_3), 2.66, 2.75 (2d, 2H, $J=4.5$ Hz, CH_2O), 3.56 (s, 3H, CH_3O), 4.16, 4.50 (2d, 2H, $J=12.0$ Hz, CH_2OCO), 7.36-7.45 (m, 3H, Ph), 7.48-7.60 (m, 2H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 18.2 (CH_3), 51.9 (CH_2O), 54.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$), 55.5 (CH_3O), 68.8 (CH_2OCO), 121.3 ($\text{C}(\text{CF}_3)$), 125.1 ($\text{C}(\text{CF}_3)$), 127.3, 128.4, 129.7, 131.9 (Ph), 166.2 (CH_2OCO)

^{19}F RMN (CDCl_3) δ (ppm): -71.9

(R)-N-(tert-Butoxicarbonil)-2,2,4-trimetil-4-viniloxazolidina [(R)-15]**(R)-15**

A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (4.98 g, 13.9 mmol) en THF (60 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, KHMDS (0.5 M en tolueno, 27.9 mL, 13.9 mmol). La reacción se agita durante una hora y después se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se añade, gota a gota, una disolución preenfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ del aldehído (*S*)-**1** (1.13 g, 4.64 mmol) en THF (20 mL) y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo, se calienta la mezcla a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después de 12 horas de agitación a esta temperatura se añade MeOH (10 mL) y la mezcla resultante se vierte sobre una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio y H_2O (1:1, 150 mL). La fase acuosa se extrae con Et_2O (2x75 mL) y el conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El aceite amarillo obtenido se purifica por cromatografía *flash* sobre gel de sílice (hexano/ AcOEt , 4:1) para dar la olefina (*R*)-**15** (1.03 g, **93%**) en forma de líquido incoloro de bajo punto de ebullición.

Análisis elemental (%):	calculado ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$):	C, 64.70; H, 9.61; N, 5.80
	encontrado:	C, 64.57; H, 9.58; N, 5.79

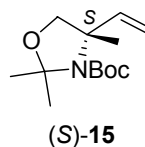
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (*c* 2.16, CHCl_3): +5.0

MS(EI) (m/z) 41, 57, 126, 170, 242

ESI+ (m/z) 242

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.30-1.64 (m, 18H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$, CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.70 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, CH_2O), 3.80 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, CH_2O), 5.00-5.20 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.80-6.04 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$)

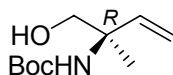
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 21.0, 21.8 (CH_3), 24.9, 25.6, 26.1, 26.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 28.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 62.9, 63.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 74.6, 75.0 (CH_2O), 79.6, 79.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 94.6, 95.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 113.0, 113.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 141.0, 141.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 151.0, 151.8 (NCO)

(S)-N-(tert-Butoxycarbonil)-2,2,4-trimetil-4-viniloxazolidina [(S)-15]

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la obtención de su enantiómero (*R*)-15, se parte del aldehído (*R*)-1 (1.12 g, 4.6 mmol) para obtener la olefina (*S*)-15 (1.02 g, **93%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₃ H ₂₃ NO ₃):	C, 64.70; H, 9.61; N, 5.80
	encontrado:	C, 64.60; H, 9.54; N, 5.71

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 2.16, CHCl₃): -5.1

(R)-2-(tert-Butoxicarbonilamino)-2-metil-3-buten-1-ol [(R)-16]**(R)-16**

A una disolución de (R)-15 (0.27 g, 1.13 mmol) en THF (5 mL) se añade HCl 6N (5 mL) y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo se elimina el HCl, obteniendo el correspondiente 1,2-aminoalcohol en forma de aceite naranja. Éste se disuelve en una mezcla de H₂O/THF (1/4) (6 mL) y se le añaden Na₂CO₃·10H₂O (0.81 g, 2.83 mmol) y Boc₂O (0.31 g, 1.36 mmol). Se deja reaccionar 14 horas a temperatura ambiente y pasado este tiempo se para la reacción añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y extrayendo con acetato de etilo (2x20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 8:2), para obtener el compuesto (R)-16 (0.20 g, **88%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₀H₁₉NO₃): C, 59.68; H, 9.52; N, 6.96
 encontrado: C, 58.91; H, 10.01; N, 6.92

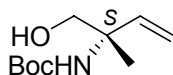
Punto de fusión: 41 °C

[α]_D²⁵ (c 1.13, MeOH): +10.9

ESI+ (m/z) 202

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.52 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, CH_2O), 3.59 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, CH_2O), 4.97 (s ancho, 1H, NHCO), 5.12 (d, 1H, $J=6.6$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.17 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.85 (dd, 1H, $J=17.1$ Hz, $J=11.1$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$)

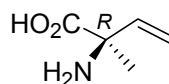
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 22.8 (CH_3), 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 58.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 69.3 (CH_2O), 79.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 113.9 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 140.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 155.9 (OCON)

(S)-2-(tert-Butoxicarbonilamino)-2-metil-3-buten-1-ol [(S)-16]**(S)-16**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-**16**, se parte del compuesto (*S*)-**15** (0.27 g, 1.13 mmol) para obtener (*S*)-**16** (0.20 g, **88%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₀ H ₁₉ NO ₃):	C, 59.68; H, 9.52; N, 6.96
	encontrado:	C, 59.00; H, 9.97; N, 7.01

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.08, MeOH): -10.5

(R)- α -Vinilalanina [(R)-10]**(R)-10**

A una disolución del alcohol (R)-16 (0.16 g, 0.82 mmol) en acetona (10 mL) se le añade, gota a gota y a 0°C, reactivo de Jones en un exceso de 1.5 equivalentes. Tras 3 horas de agitación a 0°C se deja otras 3 a temperatura ambiente. Pasado este tiempo el exceso de reactivo de Jones se elimina con ⁱPrOH. La mezcla se diluye en H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (4x15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El producto obtenido (0.15 g) se disuelve en THF (10 mL) y se trata con HCl concentrado (2 mL). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente tras la cual el disolvente se evapora y el residuo se disuelve en H₂O (10 mL) y se lava con acetato de etilo (10 mL). La fase acuosa se concentra para dar el clorhidrato de la (R)- α -vinilalanina (103 mg, **83%**). Este clorhidrato se libera en una mezcla de EtOH-óxido de propileno (3/1) (4 mL) a reflujo durante 2 horas tras el cual la α -Vinilalanina (R)-10 precipita parcialmente como un sólido blanco (35 mg). El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en H₂O (2 mL) purificándolo a través de un cartucho Sep-pak C₁₈ de fase reversa, obteniendo tras evaporación del disolvente otros 21 mg del aminoácido. Rendimiento total: 56 mg (**72%**, **60%** desde (R)-16)

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

- Hegedus, L.S.; Colson, P.J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5981.

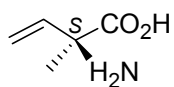
Análisis elemental (%): calculado (C₅H₉NO₂): C, 52.16; H, 7.88; N, 12.17
 encontrado: C, 52.21; H, 7.33; N, 12.20

[α]_D²⁵ (c 0.62, H₂O): -27.4

ESI+ (m/z) 116

¹H RMN (D₂O) δ (ppm): 1.60 (s, 3H, CH₃), 5.39 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, CH₂=CH),
5.44 (s, 1H, CH₂=CH), 6.07 (dd, 1H, *J*=17.4 Hz, *J*=10.8 Hz, CH₂=CH)

¹³C RMN (D₂O) δ (ppm): 21.3 (CH₃), 61.9 (C(CH₃)), 117.3 (CH₂=CH), 135.7
(CH₂=CH), 175.5 (CO₂H)

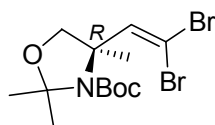
(S)- α -Vinilalanina [(S)-10]**(S)-10**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-10, se parte del compuesto (*S*)-16 (0.16 g, 0.82 mmol) para obtener (*S*)-10 (54 mg, **58%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₅H₉NO₂): C, 52.16; H, 7.88; N, 12.17
 encontrado: C, 52.33; H, 7.21; N, 12.17

$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.62, H₂O): +27.3

(R)-N-(tert-Butoxicarbonil)-4-(2',2'-dibromoetenil)-2,2,4-trimetiloxazolidina [(R)-17]



(R)-17

Sobre una disolución de PPh₃ (2.62 g, 9.88 mmol) y ^tBuOK 1M en THF (10 mL, 10.00 mmol) en tolueno (30 mL) a -20°C, se añade CHBr₃ (2.57 g, 9.88 mmol). Tras 15 minutos se añade el aldehído (*S*)-1 (0.60 g, 2.47 mmol) en tolueno (15 mL). Tras otros 15 minutos se retira el baño y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente. A esta temperatura se deja reaccionar 17 horas tras las cuales la reacción se para diluyéndola en éter etílico (50 mL), filtrando y concentrando a vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (*R*)-17 (0.78 g, 79%) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₃H₂₁Br₂NO₃): C, 39.12; H, 5.30; N, 3.51
 encontrado: C, 39.22; H, 5.28; N, 3.48

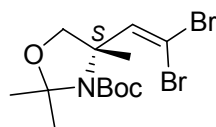
[α]_D²⁵ (c 1.18, CHCl₃): -95.1

ESI+ (m/z) 400

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.48-1.69 (m, 18H, (CH₃)₃C, CH₃, (CH₃)₂C), 3.92, 4.03 (2d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂O), 4.15, 4.16 (2d, 1H, *J*=8.7 Hz, CH₂O), 6.83, 7.11 (2s, 1H, CH=CBr₂)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 22.0, 23.8, 24.8, 25.6, 26.2, 27.3 (CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 28.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 64.2, 65.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 72.6, 72.8 (CH_2O), 80.3, 80.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 86.7, 86.8 ($\text{CH}=\text{CBr}_2$), 94.4, 95.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 142.1, 142.3 ($\text{CH}=\text{CBr}_2$), 151.0, 151.3 (OCN)

(S)-N-(tert-Butoxicarbonil)-4-(2',2'-dibromoetenil)-2,2,4-trimetiloxazolidina
[(S)-17]

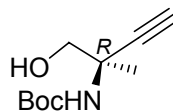


(S)-17

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-17, se parte del compuesto (*R*)-1 (0.60 g, 2.47 mmol) para obtener (*S*)-17 (0.78 g, 79%) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₅H₉NO₂): C, 39.12; H, 5.30; N, 3.51
 encontrado: C, 39.25; H, 5.39; N, 3.55

[α]_D²⁵ (c 1.06, CHCl₃): +96.0

(R)-2-(tert-Butoxicarbonilamino)-2-metil-3-butin-1-ol [(R)-18]**(R)-18**

A una disolución de la oxazolidina (*R*)-**17** (0.30 g, 0.76 mmol) en THF (15 mL), enfriada a -78°C , se le añade lentamente una disolución de *n*-BuLi 2M en hexano (0.8 mL, 1.60 mmol). Tras 3.5 horas de reacción se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente, se le añade una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (2x20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. El residuo se disuelve en 10 mL de THF y se le añaden 10 mL de HCl 6N. La mezcla se agita a temperatura ambiente 2 horas tras las cuales se evapora el HCl para dar el correspondiente aminoalcohol (aceite naranja). Éste se disuelve en una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (1/4) (6 mL) y se le añaden $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (0.54 g, 1.90 mmol) y Boc_2O (0.21 g, 0.91 mmol). Se deja reaccionar 14 horas a temperatura ambiente y pasado este tiempo se para la reacción añadiendo una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL) y extrayendo con acetato de etilo (3x30 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/ AcOEt , 7:3), para obtener el compuesto (*R*)-**18** (82 mg, **54%**) en forma de aceite incoloro.

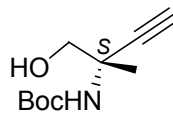
Análisis elemental (%):	calculado ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$):	C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03
	encontrado:	C, 60.39; H, 8.88; N, 7.13

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.05, MeOH): -9.4

ESI+ (m/z) 200

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.42 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.51 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.50 (s ancho, 1H, OH), 3.63 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH_2O), 3.74 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH_2O), 5.12 (s ancho, 1H, NHCO)

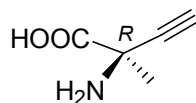
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 24.2 (CH_3), 28.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 52.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 69.4 (CH_2O), 71.3 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 80.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 84.4 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 155.2 (OCON)

(S)-2-(tert-Butoxycarbonilamino)-2-metil-3-butin-1-ol [(S)-18]**(S)-18**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-**18**, se parte del compuesto (*S*)-**17** (0.30 g, 0.76 mmol) para obtener (*S*)-**18** (80 mg, **54%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₀ H ₁₇ NO ₃):	C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03
	encontrado:	C, 60.36; H, 8.90; N, 7.10

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.05, MeOH): +10.0

(R)- α -Etililalanina [(R)-11]**(R)-11**

A una disolución del alcohol (R)-18 (95 mg, 0.48 mmol) en acetona (10 mL) se le añade, gota a gota y a 0°C, reactivo de Jones en un exceso de 1.5 equivalentes. Tras 3 horas de agitación a 0°C se deja otras 3 a temperatura ambiente. Pasado este tiempo el exceso de reactivo de Jones se elimina con ^tPrOH. La mezcla se diluye en H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (4x15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El producto obtenido (82 mg) se disuelve en THF (10 mL) y se trata con HCl concentrado (2 mL). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente tras la cual el disolvente se evapora y el residuo se disuelve en H₂O (10 mL) y se lava con acetato de etilo (10 mL). La fase acuosa se concentra para dar el clorhidrato de la (R)- α -etililalanina (57 mg). Este clorhidrato se libera en una mezcla de EtOH-óxido de propileno (3/1) (4 mL) a reflujo durante 2 horas tras el cual la α -etililalanina (R)-11 precipita parcialmente como un sólido blanco (15 mg). El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en H₂O (2 mL) purificándolo a través de un cartucho Sep-pak C₁₈ de fase reversa, obteniendo tras evaporación del disolvente otros 26 mg del aminoácido. Rendimiento total: 41 mg (76%).

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

- Hegedus, L.S.; Colson, P.J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5981.

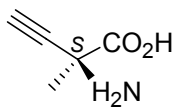
Análisis elemental (%): calculado ($C_5H_7NO_2$): C, 53.09; H, 6.24; N, 12.38
 encontrado: C, 52.44; H, 6.28; N, 12.59

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.74, H_2O): -43.1

ESI+ (*m/z*) 114

¹H RMN (D_2O) δ (ppm): 1.74 (s, 3H, CH_3), 3.03 (s, 1H, $C\equiv CH$)

¹³C RMN (D_2O) δ (ppm): 25.4 (CH_3), 55.3 ($C(CH_3)$), 76.7 ($C\equiv CH$), 80.7 ($C\equiv CH$), 173.1 (CO_2H)

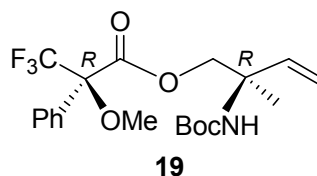
(S)- α -Etilalanina [(S)-11]**(S)-11**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-**11**, se parte del compuesto (*S*)-**18** (94 mg, 0.48 mmol) para obtener (*S*)-**11** (39 mg, **73%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₅H₇NO₂): C, 53.09; H, 6.24; N, 12.38
 encontrado: C, 52.53; H, 6.36; N, 12.55

$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.78, H₂O): +43.4

(2*R*,2'*R*)-2-Metoxi-2-(trifluorometil)fenilacetato de 2'-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2'-metil-3'-butenilo (19)



A una disolución del alcohol (*R*)-**16** (20 mg, 0.20 mmol), DCC (41 mg, 0.20 mmol) y DMAP (2.5 mg, 0.02 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, (*R*)-(+)-MTPA (52 mg, 0.22 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (4 mL). Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas, la suspensión blanca resultante se filtra para eliminar la *N,N'*-diciclohexilurea insoluble en CH₂Cl₂. El filtrado se evapora a presión reducida y al residuo que se obtiene se le añade Et₂O. Nuevamente, se obtiene una suspensión blanca que se filtra para eliminar la *N*-acil-*N'*-ciclohexilurea. Después de evaporar el disolvente, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3) para obtener el compuesto **19** en forma de un aceite incoloro (51 mg, **65%**).

Análisis elemental (%):	calculado (C ₂₀ H ₂₆ F ₃ NO ₅):	C, 57.55; H, 6.28; N, 3.36
	encontrado:	C, 56.92; H, 6.42; N, 3.43

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.43, CHCl₃): +31.0

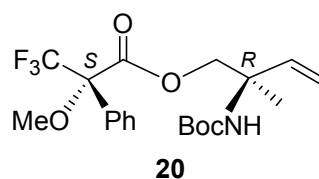
ESI+ (m/z) 418

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 4.44 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH_2O), 4.59 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH_2O), 4.60 (s ancho, 1H, NHCO), 5.14 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.18 (s ancho, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.90 (dd, 1H, $J=17.4$ Hz, $J=10.8$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.40 (m, 3H, Ph), 7.51 (m, 2H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 22.8 (CH_3), 28.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 55.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 55.5 (OCH_3), 68.9 (CH_2O), 79.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 114.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 121.3 ($\text{C}(\text{CF}_3)$), 125.2 (CF_3), 127.4, 128.4, 129.6, 132.0 (Ph), 139.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 154.2 (OCON), 166.1 (COO)

^{19}F RMN (CDCl_3) δ (ppm): -71.8

(2*S*,2'*R*)-2-Metoxi-2-(trifluorometil)fenilacetato de 2'-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2'-metil-3'-butenilo (20**)**



Siguiendo el mismo método que el descrito para la síntesis del compuesto **19**, se parte del alcohol (*R*)-**16** (22 mg, 0.20 mmol) y (*S*)-(-)-MTPA (52 mg, 0.22 mmol) para obtener el derivado **20** (54 mg, **69%**) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₂₀H₂₆F₃NO₅): C, 57.55; H, 6.28; N, 3.36
 encontrado: C, 56.90; H, 6.37; N, 3.49

[α]_D²⁵ (*c* 0.82, CHCl₃): -22.2

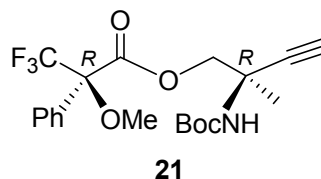
ESI+ (*m/z*) 418

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, CH₂O), 4.58 (s ancho, 1H, NHCO), 4.63 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, CH₂O), 5.13 (d, 1H, *J*=5.4 Hz, CH₂=CH), 5.18 (d, 1H, *J*=1.5 Hz, CH₂=CH), 5.91 (dd, 1H, *J*=17.4 Hz, *J*=10.8 Hz, CH₂=CH), 7.40 (m, 3H, Ph), 7.51 (m, 2H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 22.7 (CH₃), 28.3 ((CH₃)₃C), 55.4 (C(CH₃)NH), 55.5 (OCH₃), 69.0 (CH₂O), 79.7 ((CH₃)₃C), 114.7 (CH₂=CH), 121.3 (C(CF₃)),

125.2 (CF₃), 127.4, 128.4, 129.6, 132.0 (Ph), 139.4 (CH₂=CH), 154.2 (OCON),
166.1 (COO)

¹⁹F RMN (CDCl₃) δ(ppm): -71.8

(2*R*,2'*R*)-2-Metoxi-2-(trifluorometil)fenilacetato de 2'-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2'-metil-3'-butinilo (21)

Seguendo el mismo método que el descrito para la síntesis del compuesto **19**, se parte del alcohol (*R*)-**18** (19 mg, 0.20 mmol) y (*R*)-(+)-MTPA (51 mg, 0.22 mmol) para obtener el derivado **21** (51 mg, **61%**) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₂₀ H ₂₄ F ₃ NO ₅):	C, 57.83; H, 5.82; N, 3.37
	encontrado:	C, 57.02; H, 6.10; N, 3.48

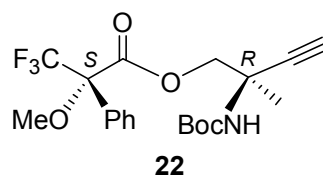
$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.95, CHCl₃): +32.2

ESI+ (m/z) 416

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.54 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 1H, C≡CH), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, CH₂O), 4.69 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, CH₂O), 4.70 (s ancho, 1H, NHCO), 7.41 (m, 3H, Ph), 7.53 (m, 2H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 24.6 (CH₃), 28.2 ((CH₃)₃C), 49.7 (C(CH₃)NH), 55.4 (OCH₃), 68.5 (CH₂O), 71.8 (C≡CH), 80.4 ((CH₃)₃C), 82.9 (C≡CH), 121.3 (C(CF₃)), 125.1 (CF₃), 127.4, 128.4, 129.7, 132.0 (Ph), 153.7 (OCON), 165.9 (COO)

¹⁹F RMN (CDCl₃) δ (ppm): -71.9

(2*S*,2'*R*)-2-Metoxi-2-(trifluorometil)fenilacetato de 2'-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2'-metil-3'-butinilo (22)

Siguiendo el mismo método que el descrito para la síntesis del compuesto **19**, se parte del alcohol (*R*)-**18** (20 mg, 0.20 mmol) y (*S*)-(-)-MTPA (50 mg, 0.22 mmol) para obtener el derivado **22** (46 mg, **55%**) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₂₀H₂₄F₃NO₅): C, 57.83; H, 5.82; N, 3.37
encontrado: C, 57.21; H, 6.06; N, 3.50

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.18, CHCl₃): -28.0

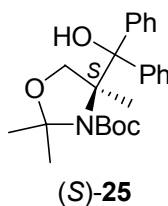
ESI+ (m/z) 416

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.52 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 1H, C≡CH), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, CH₂O), 4.67 (s ancho, 1H, NHCO), 4.71 (d, 1H, *J*=10.8 Hz, CH₂O), 7.41 (m, 3H, Ph), 7.53 (m, 2H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 24.6 (CH₃), 28.2 ((CH₃)₃C), 49.8 (C(CH₃)NH), 55.5 (OCH₃), 68.5 (CH₂O), 71.8 (C≡CH), 80.4 ((CH₃)₃C), 82.9 (C≡CH), 121.3 (C(CF₃)), 125.1 (CF₃), 127.4, 128.4, 129.7, 132.0 (Ph), 153.7 (OCON), 165.8 (COO)

¹⁹F RMN (CDCl₃) δ (ppm): -71.9

(S)-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(hidroxidifenilmetil)-2,2,4-trimetiloxazolidina
[(S)-25]



A una disolución preenfriada a 0°C de la oxazolidina (S)-**24** (0.50 g, 1.83 mmol) en THF (15 mL) se añade gota a gota una disolución 3M de PhMgBr en THF (4.3 mL, 12.8 mmol). Una vez añadida, se retira el baño y se pone la reacción a 35°C dejándola reaccionar durante 12 horas. La reacción se para añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y extrayendo con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (S)-**25** (0.63 g, **87%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₂₄H₃₁NO₄): C, 72.52; H, 7.86; N, 3.52
 encontrado: C, 72.71; H, 7.93; N, 3.63

Punto de fusión: 96 °C

[α]_D²⁵ (c 1.20, MeOH): -54.3

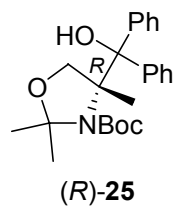
MS (EI) (m/z) 56, 100, 167, 331

ESI+ (m/z) 398

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.82 (s, 3H, CH_3), 3.64 (d, 1H, $J=9.6$ Hz, CH_2O), 4.69 (d, 1H, $J=9.6$ Hz, CH_2O), 7.25 (m, 5H, Ph), 7.48 (m, 2H, Ph), 7.64 (m, 3H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 21.7, 25.6, 26.4 (3CH_3), 28.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 71.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 73.6 (CH_2O), 81.4, 82.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$, $\text{C}(\text{OH})\text{Ph}_2$), 95.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126.6, 126.9, 127.0, 127.6, 127.8, 128.4, 144.5, 145.9 (Ph), 154.1 (OCON)

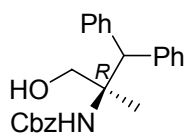
(R)-N-(tert-Butoxicarbonil)-4-(hidroxidifenilmetil)-2,2,4-trimetiloxazolidina
[(R)-25]



Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*S*)-**25**, se parte del compuesto (*R*)-**24** (0.48 g, 1.76 mmol) para obtener (*R*)-**25** (0.61 g, **87%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₂₄H₃₁NO₄): C, 72.52; H, 7.86; N, 3.52
 encontrado: C, 72.69; H, 7.95; N, 3.65

[α]_D²⁵ (c 1.10, MeOH): +54.1

(R)-2-(Benciloxycarbonilamino)-3,3-difenil-2-metil-1-propanol [(R)-26]**(R)-26**

A una disolución del compuesto (*S*)-**25** (0.29 g, 0.73 mmol) en ácido fórmico (15 mL) se le añade Pd(OH)₂ soportado en carbón (1:5 catalizador/sustrato en peso). La suspensión resultante se agita a una presión de 5 atmósferas de H₂ y 60 °C durante 36 horas. Pasado este tiempo se elimina el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. La mezcla se disuelve en H₂O/MeOH (1:1, 20 mL) y se le añade NaOH (0.29 g, 7.30 mmol) agitando la reacción a reflujo durante 12 horas. Posteriormente se elimina el MeOH por evaporación y se extrae la fase acuosa con CHCl₃/isopropanol (3:1) (4×20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran para dar el correspondiente aminoalcohol. Éste se disuelve en una mezcla de H₂O/THF (1/5) (15 mL) y se le añaden Na₂CO₃·10H₂O (0.27 g, 0.95 mmol) y ClCO₂CH₂Ph (0.13 mL, 0.88 mmol). Se deja reaccionar 12 horas a temperatura ambiente y pasado este tiempo se para la reacción añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y extrayendo con acetato de etilo (2×15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 8:2), para obtener el compuesto (*R*)-**26** (0.22 g, **80%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₂₄ H ₂₅ NO ₃):	C, 76.77; H, 6.71; N, 3.73
	encontrado:	C, 76.91; H, 6.80; N, 3.60

Punto de fusión: 59 °C

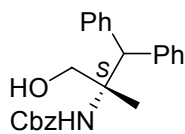
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.90, MeOH): +2.7

MS (EI) (*m/z*) 56, 100, 167, 346

ESI+ (*m/z*) 376

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.40 (s, 3H, CH_3), 3.62 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2OH), 3.84 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2OH), 4.65 (s, 1H, CHPh_2), 4.98 (s ancho, 1H, NH), 5.02 (d, 1H, $J=12.3$ Hz, OCH_2Ph), 5.12 (d, 1H, $J=12.3$ Hz, OCH_2Ph), 7.27-7.52 (m, 15H, Ph)

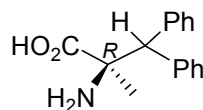
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 21.5 (CH_3), 56.1 (CPh_2), 60.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 66.7 (OCH_2Ph), 67.8 (CH_2OH), 126.7, 126.8, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 129.8, 130.0, 136.2, 139.8, 140.0 (Ph), 156.1 (OCON)

(S)-2-(Benciloxycarbonilamino)-3,3-difenil-2-metil-1-propanol [(S)-26]**(S)-26**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-**26**, se parte del compuesto (*R*)-**25** (0.30 g, 0.76 mmol) para obtener (*S*)-**26** (0.23 g, **80%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₂₄H₂₅NO₃): C, 76.77; H, 6.71; N, 3.73
 encontrado: C, 76.60; H, 6.81; N, 3.62

[α]_D²⁵ (*c* 1.02, MeOH): -2.5

Ácido (*R*)-2-amino-3,3-difenil-2-metilpropiónico [(*R*)-12]**(*R*)-12**

A una disolución del alcohol (*R*)-26 (0.18 g, 0.48 mmol) en acetona (10 mL) se le añade, gota a gota y a 0°C, reactivo de Jones en un exceso de 1.5 equivalentes. Tras 3 horas de agitación a 0°C se deja otras 3 a temperatura ambiente. Pasado este tiempo el exceso de reactivo de Jones se elimina con ⁱPrOH. La mezcla se diluye en H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (4x15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El aceite amarillo resultante se disuelve en MeOH (15 mL) y se hidrogena utilizando paladio sobre carbón al 10% (1:5 catalizador/substrato en peso) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se evapora para dar el aminoácido (*R*)-12 (0.10 g, **85%**) como un sólido blanco. Este aminoácido no es soluble en H₂O así que se transformó en el correspondiente clorhidrato para la medición de sus propiedades físicas.

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

- Royo, S.; López, P.; Jiménez, A.I.; Oliveros, L.; Cativiela, C. *Chirality* **2002**, *14*, 39.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₂):	C, 65.86; H, 6.22; N, 4.80
	encontrado:	C, 65.97; H, 6.12; N, 4.71

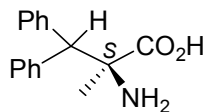
Punto de fusión: 271 °C

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.09, HCl_{aq} 1N): +7.0

ESI+ (m/z) 254

¹H RMN (D₂O) δ (ppm): 1.53 (s, 3H, CH₃), 4.40 (s, 1H, CHPh₂), 7.22-7.41 (m, 10H, Ph)

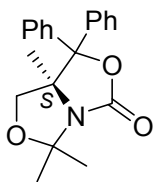
¹³C RMN (D₂O) δ (ppm): 21.2 (CH₃), 57.8 (CHPh₂), 63.3 (CNH₂), 128.2, 128.5, 128.9, 129.3, 129.6, 129.7, 136.8, 137.3 (Ph), 173.4 (CO₂H)

Ácido (*S*)-2-amino-3,3-difenil-2-metilpropiónico [(*S*)-12]**(*S*)-12**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-12, se parte del compuesto (*S*)-26 (0.15 g, 0.40 mmol) para obtener (*S*)-12 (87 mg, 85%) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₆H₁₈ClNO₂): C, 65.86; H, 6.22; N, 4.80
 encontrado: C, 66.01; H, 6.15; N, 4.70

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (*c* 1.16, HCl_{aq} 1N): -6.8

(S)-1,1-Difenil-5,5,7a-trimetil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona [(S)-27]**(S)-27**

A una disolución del alcohol (S)-25 (0.36 g, 0.91 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C se le añade NaH (43 mg, 1.09 mmol). Tras agitar 6 horas a 0°C, la reacción se para añadiendo 5 mL de H₂O. La mezcla resultante se concentra y se extrae varias veces con acetato de etilo (2×10 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 8:2), para obtener el compuesto (S)-27 (0.29 g, **99%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₂₀ H ₂₁ NO ₃):	C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33
	encontrado:	C, 74.41; H, 6.60; N, 4.22

Punto de fusión: 114 °C

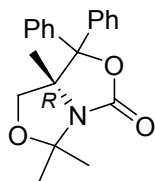
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.75, MeOH): +1.1

MS (EI) (*m/z*): 42, 83, 105, 182, 323

ESI+ (*m/z*): 324

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 3.33 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, CH_2O), 3.64 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, CH_2O), 7.22–7.40 (m, 10H, Ph)

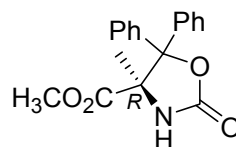
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 24.0, 24.7, 28.9 (3CH_3), 72.4 (CH_2O), 73.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 87.8, 94.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, COPh_2), 125.5, 127.0, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 139.0, 139.9 (Ph), 155.9 (OCON)

(R)-1,1-Difenil-5,5,7a-trimetil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona [(R)-27]**(R)-27**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*S*)-27, se parte del compuesto (*R*)-25 (0.32 g, 0.81 mmol) para obtener (*R*)-27 (0.26 g, 99%) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₂₀H₂₁NO₃): C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33
 encontrado: C, 74.42; H, 6.61; N, 4.19

[α]_D²⁵ (*c* 1.02, MeOH): -0.8

(R)-5,5-Difenil-4-metiloxazolidin-2-ona-4-carboxilato de metilo [(R)-23]**(R)-23**

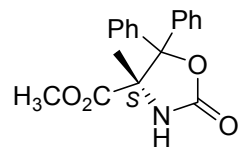
Sobre una disolución de (*S*)-**27** (0.27 g, 0.83 mmol) en THF (5 mL) se añaden 5 mL de HCl 4N. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente extraemos con acetato de etilo (2×10 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran para dar el correspondiente alcohol (0.22 g, 0.77 mmol). Éste se disuelve en acetona (10 mL) y se le añade, gota a gota y a 0°C, reactivo de Jones en un exceso de 1.5 equivalentes. Tras 3 horas de agitación a 0°C se deja otras 3 a temperatura ambiente. Pasado este tiempo el exceso de reactivo de Jones se elimina con ^tPrOH. La mezcla se diluye en H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (4×15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El aceite amarillo obtenido es disuelto en MeOH (10 mL), enfriado a 0°C y tratado con diazometano en éter etílico. Tras 30 minutos a 0°C el disolvente es evaporado y el producto purificado por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4), para obtener el compuesto (*R*)-**23** (0.22 g, **85%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₈ H ₁₇ NO ₄):	C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50
	encontrado:	C, 69.27; H, 5.44; N, 4.41

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.53, MeOH): +15.7

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.41 (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 3H, CO_2CH_3), 7.14 (s ancho, 1H, NH), 7.28-7.45 (m, 8H, Ph), 7.67-7.70 (m, 2H, Ph)

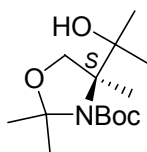
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 24.3 (CH_3), 52.6 (CO_2CH_3), 69.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 90.6 (COPh_2), 126.2, 127.2, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 137.2, 139.4 (Ph), 157.6 (OCON), 171.6 (CO_2CH_3)

(S)-5,5-Difenil-4-metiloxazolidin-2-ona-4-carboxilato de metilo [(S)-23]**(S)-23**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-**23**, se parte del compuesto (*R*)-**27** (0.23 g, 0.72 mmol) para obtener (*S*)-**23** (0.19 g, **85%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₈H₁₇NO₄): C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50
 encontrado: C, 69.29; H, 5.46; N, 4.48

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.20, MeOH): -15.2

(S)-N-(tert-Butoxicarbonil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,2,4-trimetiloxazolidina [(S)-28]**(S)-28**

A una disolución preenfriada a 0°C de la oxazolidina (S)-24 (0.22 g, 0.80 mmol) en THF (10 mL) se añade gota a gota una disolución 3M de MeMgBr en THF (1.34 mL, 4.0 mmol). Una vez añadida, se retira el baño y se deja la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se para añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y extrayendo con acetato de etilo (15 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener el compuesto (S)-28 (0.20 g, **91%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₄H₂₇NO₄): C, 61.51; H, 9.96; N, 5.12
 encontrado: C, 61.37; H, 10.04; N, 5.23

[α]_D²⁵ (c 0.84, MeOH): -3.9

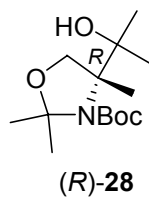
MS (EI) (m/z) 57, 97, 114, 214

ESI+ (m/z) 274

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.18 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.57 (s, 3H, CH_3), 3.58 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, CH_2O), 3.71 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, CH_2O), 6.20 (s ancho, 1H, OH)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 18.0, 24.8, 25.4, 25.8, 28.0 (5CH_3), 28.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 70.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 72.1 (CH_2O), 72.2 ($\text{COH}(\text{CH}_3)_2$), 81.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 95.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 154.1 (OCON)

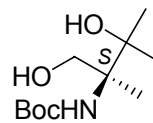
(R)-N-(tert-Butoxycarbonil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,2,4-trimetiloxazolidina
[(R)-28]



Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*S*)-**28**, se parte del compuesto (*R*)-**24** (0.21 g, 0.76 mmol) para obtener (*R*)-**28** (0.19 g, **91%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₄H₂₇NO₄): C, 61.51; H, 9.96; N, 5.12
 encontrado: C, 61.32; H, 9.94; N, 5.02

[α]_D²⁵ (c 0.66, MeOH): +4.1

(S)-2-(tert-Butoxycarbonilamino)-1,1,2-trimetilpropan-1,3-diol [(S)-29a]**(S)-29a**

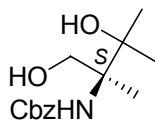
Sobre una disolución a temperatura ambiente del compuesto (S)-**28** (0.10 g, 0.37 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y H₂O (33 µL, 1.83 mmol) se añade una disolución de Sc(OTf)₃ (18 mg, 0.04 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La reacción se agita durante 36 horas tras las cuales es parada con una disolución tampón de fosfato (pH 7). Esta mezcla se extrae con acetato de etilo (15 mL) y la fase orgánica obtenida se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4), para obtener el compuesto (S)-**29a** (70 mg, **81%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₁H₂₃NO₄): C, 56.63; H, 9.94; N, 6.00
 encontrado: C, 56.54; H, 9.81; N, 6.06

[α]_D²⁵ (c 1.07, MeOH): +3.1

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.18 (s, 6H, 2CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.78 (d, 1H, J=11.7 Hz, CH₂OH), 3.85 (d, 1H, J=11.7 Hz, CH₂OH), 5.41 (s ancho, 1H, NH)

¹³C RMN (CDCl₃) δ(ppm): 18.7, 25.0, 25.4 (3CH₃), 28.3 ((CH₃)₃C), 61.1 (C(CH₃)NH), 65.9 (CH₂OH), 75.5 (COH(CH₃)₂), 79.6 ((CH₃)₃C), 156.4 (OCON)

(S)-2-(Benciloxycarbonilamino)-1,1,2-trimetilpropan-1,3-diol [(S)-29b]**(S)-29b**

Sobre una disolución del compuesto (*S*)-**28** (0.19 g, 0.70 mmol) en THF (5 mL) se añaden 5 mL de HCl 6N. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente el HCl es eliminado por evaporación a vacío obteniendo el correspondiente aminoalcohol. Éste se disuelve en una mezcla de H₂O/THF (1/4) (10 mL) y se le añaden Na₂CO₃·10H₂O (0.50 g, 1.74 mmol) y ClCO₂CH₂Ph (0.14 mL, 0.90 mmol). Se deja reaccionar 12 horas a temperatura ambiente y pasado este tiempo se para la reacción añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y extrayendo con acetato de etilo (2x15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4), para obtener el compuesto (*S*)-**29b** (0.13 g, **74%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₄ H ₂₁ NO ₄):	C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24
	encontrado:	C, 63.03; H, 7.80; N, 5.30

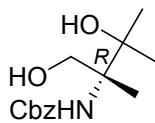
Punto de fusión: 67 °C

$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.92, MeOH): +5.3

ESI+ (m/z) 268

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3), 3.78 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, CH_2OH), 3.95 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, CH_2OH), 5.02-5.08 (m, 2H, OCH_2Ph), 5.79 (s ancho, 1H, NH), 7.33-7.36 (m, 5H, Ph)

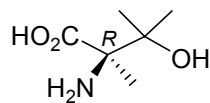
^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 18.5, 24.9, 25.2 (3CH_3), 61.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}$), 65.8, 66.6 (OCH_2Ph , CH_2OH), 75.7 ($\text{COH}(\text{CH}_3)_2$), 128.0, 128.1, 128.5, 136.4 (Ph), 156.4 (OCON)

(R)-2-(Benciloxycarbonilamino)-1,1,2-trimetilpropan-1,3-diol [(R)-29b]**(R)-29b**

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*S*)-**29b**, se parte del compuesto (*R*)-**28** (0.15 g, 0.55 mmol) para obtener (*R*)-**29b** (0.11 g, **74%**) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₄H₂₁NO₄): C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24
 encontrado: C, 63.07; H, 7.88; N, 5.30

[α]_D²⁵ (c 1.34, MeOH): -5.8

Ácido (*R*)-2-amino-3-hidroxi-2,3-dimetilbutírico [(*R*)-13]**(*R*)-13**

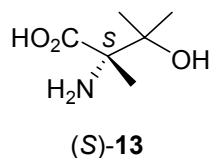
A una disolución del alcohol (*S*)-**29b** (90 mg, 0.34 mmol) en acetona (10 mL) se le añade, gota a gota y a 0°C, reactivo de Jones en un exceso de 1.5 equivalentes. Tras 3 horas de agitación a 0°C se deja otras 3 a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, el exceso de reactivo de Jones se elimina con *i*PrOH. La mezcla se diluye en H₂O (10 mL) y se extrae con acetato de etilo (4x15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El aceite amarillo resultante se disuelve en MeOH (15 mL) y se hidrogena utilizando paladio sobre carbón al 10% (1:5 catalizador/substrato en peso) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo el catalizador se elimina por filtración y el disolvente se evapora para dar el aminoácido (*R*)-**13** (32 mg, **64%**) como un sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₆ H ₁₃ NO ₃):	C, 48.97; H, 8.90; N, 9.52
	encontrado:	C, 49.07; H, 9.02; N, 9.46

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.0, H₂O): -6.0

¹H RMN (D₂O) δ (ppm): 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃)

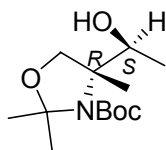
^{13}C RMN (D_2O) δ (ppm): 17.8, 24.4, 24.7 (3CH_3), 67.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$), 72.2 ($\text{COH}(\text{CH}_3)_2$), 175.2 (COOH)

Ácido (*S*)-2-amino-3-hidroxi-2,3-dimetilbutírico [(*S*)-13]

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para la síntesis de su enantiómero (*R*)-13, se parte del compuesto (*R*)-29b (85 mg, 0.32 mmol) para obtener (*S*)-13 (30 mg, 64%) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₆ H ₁₃ NO ₃):	C, 48.97; H, 8.90; N, 9.52
	encontrado:	C, 49.10; H, 8.72; N, 9.69

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.2, H₂O): +6.3

(1'S,4R)-N-(tert-Butoxicarbonil)-4-(1'-metilcarbinol)-2,2,4-trimetiloxazolidina
(anti-30)**anti-30**

A una disolución del aldehído (*R*)-**1** (0.90 g, 3.70 mmol) en THF (25 mL) y a -78 °C se le añade, gota a gota y bajo atmósfera de argón, una disolución 3.0 M de MeMgBr en THF (2.5 mL, 7.40 mmol) durante 5 minutos. La disolución amarilla resultante se agita durante 4 horas a -78 °C y después se deja que alcance la temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se diluye con Et₂O (30 mL) y se añade una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL). Las fases se separan y la orgánica se extrae con una disolución saturada de NaCl (30 mL), se seca (Na₂SO₄) y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 4:1), para dar el compuesto *anti*-**30** (0.83 g, **87%**) en forma de aceite incoloro.

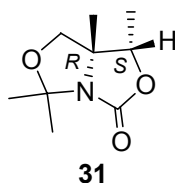
Análisis elemental (%): calculado (C₁₃H₂₅NO₄): C, 60.21; H, 9.72; N, 5.40
 encontrado: C, 60.02; H, 9.55; N, 5.38

[α]_D²⁵ (c 0.90, MeOH): +11.7

ESI+ (m/z) 260

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, CHOHCH_3), 1.40-1.60 (m, 18H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 3.66-3.77 (m, 3H, CH_2 , CHOHCH_3), 4.60-4.80 (s ancho, 1H, OH)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 18.6 (CHOHCH_3), 21.2, 25.5, 26.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 28.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 67.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 70.7, 72.7 (CH_2 , CHOHCH_3), 80.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 95.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 153.5 (CO)

(1*S*,7*aR*)-1,5,5,7*a*-Tetrametil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (31)

A una disolución del alcohol *anti*-**30** (0.35 g, 1.35 mmol) en DMF (10 mL) se le añade NaH (65 mg, 1.62 mmol) a 0 °C. Se deja subir la temperatura y tras 6 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade H₂O (10 mL) y la mezcla se extrae varias veces con AcOEt (3x15 mL). El conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose el compuesto **31** (0.22 g, **88%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₉H₁₅NO₃): C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56
 encontrado: C, 58.42; H, 8.01; N, 7.69

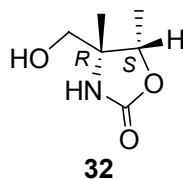
Punto de fusión: 48 °C

[α]_D²⁵ (c 1.02, MeOH): -25.8

ESI+ (m/z) 186

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.27 (d, 3H, *J*=6.6 Hz, CHOCH₃), 1.45, 1.46, 1.59 (3s, 9H, (CH₃)₂C, C(CH₃)N), 3.58 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, CH₂), 3.81 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, CH₂), 4.29 (c, 1H, *J*=6.6 Hz, CHOCH₃)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 16.4 (CHOCH_3), 23.7, 26.3, 28.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 69.0 (CH_2), 73.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 78.4 (CHOCH_3), 94.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 156.3 (CO)

(4*R*,5*S*)-4-Hidroximetil-4,5-dimetil-3-oxazolidin-2-ona (32)

A una disolución del compuesto **31** (0.20 g, 1.04 mmol) en THF (7 mL) se le añade HCl 4N (5 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a esta temperatura durante 2 horas, se extrae con AcOEt (2x15 mL). El conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9.5:0.5), obteniéndose el compuesto **32** (0.13 g, **80%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$): C, 49.65; H, 7.64; N, 9.65
 encontrado: C, 49.59; H, 7.50; N, 9.73

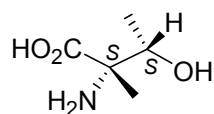
Punto de fusión: 58 °C

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.89, MeOH): -0.6

ESI+ (m/z) 146

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.21 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.40 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CHOCH_3), 3.47 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2), 3.63 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2), 4.25 (s ancho, 1H, OH), 4.38 (c, 1H, $J=6.9$ Hz, CHOCH_3), 6.78 (s ancho, 1H, NH)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 13.2 (CHOCH_3), 21.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 61.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 64.9 (CH_2), 82.2 (CHOCH_3), 160.4 (CO)

(2*S*,3*S*)- α -Metiltreonina [(2*S*,3*S*)-14]**(2*S*,3*S*)-14**

A una disolución del alcohol **32** (100 mg, 0.69 mmol) en acetona (10 mL) se le añade, gota a gota, a 0 °C y durante 5 minutos, reactivo de Jones en exceso (0.52 mL, 1.03 mmol). Después de una hora de agitación a esta temperatura, la reacción se deja 4 horas a temperatura ambiente. El exceso de reactivo de Jones se destruye con *i*PrOH. La mezcla se diluye con H₂O y se extrae varias veces con AcOEt (4x10 mL). El conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar un sólido amarillo. Este compuesto se disuelve en HCl 6N (7 mL) y se calienta a 100°C durante 48 horas. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida para obtener el clorhidrato del aminoácido buscado. Este producto se disuelve en EtOH-óxido de propileno (3:1, 4 mL). Después de agitar a reflujo durante 2 horas, el aminoácido libre precipita obteniéndose el compuesto **(2*S*,3*S*)-14** (60 mg, **65%**) en forma de un sólido blanco.

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

- Seebach, D.; Aebi, J.D.; Gander-Coquoz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1195.

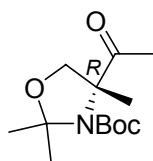
Análisis elemental (%):	calculado (C ₅ H ₁₁ NO ₃):	C, 45.10; H, 8.33; N, 10.52
	encontrado:	C, 45.30; H, 8.44; N, 10.39

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (*c* 0.80, H₂O): +11.4

ESI+ (m/z) 134

¹H RMN (D₂O) δ (ppm): 1.22 (d, 3H, *J*=6.6 Hz, CHOCH₃), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)N), 4.06 (c, 1H, *J*=6.6 Hz, CHOCH₃)

¹³C RMN (D₂O) δ (ppm): 16.9, 20.0 (CHOCH₃, C(CH₃)N), 65.2 (C(CH₃)N), 69.3 (CHOCH₃), 175.0 (CO)

(R)-N-(tert-Butoxicarbonil)-4-acetil-2,2,4-trimetiloxazolidina [(R)-33]**(R)-33**

Bajo atmósfera de argón, se añade, gota a gota, DMSO (0.16 g, 2.08 mmol) a una disolución de cloruro de oxalilo (0.16 g, 1.25 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a -78 °C. Después de 5 minutos agitando a esta temperatura, se añade la mezcla *sin, anti*-**30** (0.27 g, 1.04 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (5 mL) y previamente preenfriada a la temperatura de reacción. Tras 15 minutos agitando a -78 °C, se le añade a la mezcla Et₃N (0.42 g, 4.17 mmol) y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente. Después de 20 horas agitando, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y Et₂O (20 mL). Las fases se separan y la fase orgánica se extrae con una disolución 1 M de KHSO₄ (15 mL), con una disolución saturada de NaHCO₃ (15 mL) y con una disolución saturada de NaCl (15 mL). Después se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Finalmente el crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose la cetona **33** en forma de aceite incoloro (0.25 g, **93%**).

Análisis elemental (%): calculado (C₁₃H₂₃NO₄): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44
 encontrado: C, 60.52; H, 9.09; N, 5.61

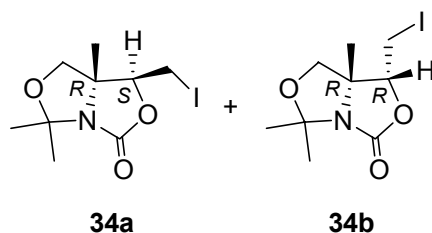
[α]_D²⁵ (c 1.45, MeOH): +18.0

ESI+ (m/z) 258

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.35-1.68 (m, 18H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$, CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.19 (s, 3H, COCH_3), 3.69-3.73 (m, 1H, CH_2O), 3.92 (d, 1H, $J=9.3$ Hz, CH_2O)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 19.5, 20.7 (CH_3), 24.4 (COCH_3), 24.8, 25.4, 25.7, 26.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 69.9, 70.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 71.8, 72.1 (CH_2O), 80.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 95.1, 96.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 150.7, 151.4 (NCO), 207.0 (COCH_3)

**(1*S*,7*aR*)-5,5,7*a*-Trimetil-1-yodometil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (34a) y
(1*R*,7*aR*)- 5,5,7*a*-Trimetil-1-yodometil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (34b)**



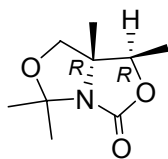
A una disolución del compuesto (*S*)-**15** (0.43 g, 1.78 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añade, bajo atmósfera de argón y a -40 °C, IPy₂BF₄ (0.86 g, 2.32 mmol). Después de agitar 12 horas a -40 °C, se para la reacción añadiendo CH₂Cl₂ (15 mL) y HCl 0.5 N (15 mL). Se extrae la fase orgánica y posteriormente se lava sucesivamente con 15 mL de las disoluciones HCl 0.5 N, NaHCO₃ saturado, Na₂S₂O₃ 0.1 N y H₂O. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 8:2), obteniéndose una mezcla de los compuestos **34a** y **34b** en una proporción 95/5 a favor del primer compuesto (0.39 g, **70%**) en forma de un sólido amarillo.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₉ H ₁₄ INO ₃):	C, 34.74; H, 4.54; N, 4.50
	encontrado:	C, 34.56; H, 4.69; N, 4.58

ESI+ (m/z)	312
------------	-----

¹H RMN (CDCl₃) (**34a**) δ(ppm): 1.48, 1.50, 1.60 (3s, 9H, 3CH₃), 3.16 (“t”, 1H, *J*=10.2 Hz, CH₂I), 3.39 (dd, 1H, *J*=4.8 Hz, *J*=10.2 Hz, CH₂I), 3.88 (s, 2H, CH₂O), 4.57 (dd, 1H, *J*=4.8 Hz, *J*=10.2 Hz, CHO)

^{13}C RMN (CDCl_3) (**34a**) δ (ppm): -1.9 (CH_2I), 18.4, 23.6, 27.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 68.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 74.0 (CH_2O), 83.4 (CHO), 93.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 153.6 (CO)

(1*R*,7*aR*)-1,5,5,7*a*-Tetrametil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (35)**35**

A una disolución del compuesto *anti*-**30** (0.27 g, 1.04 mmol) y de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (0.52 g, 2.50 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añade, bajo atmósfera de argón y a 0 °C, anhídrido triflico (215 µL, 1.25 mmol). Después de agitar 5 minutos a 0 °C, se filtra el precipitado blanco resultante y el filtrado se extrae con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose el compuesto **35** (0.17 g, **88%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₉H₁₅NO₃): C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56
 encontrado: C, 58.46; H, 8.19; N, 7.68

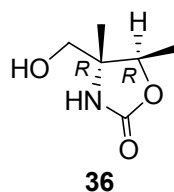
Punto de fusión: 44 °C

[α]_D²⁵ (c 1.15, MeOH): +18.1

ESI+ (m/z) 186

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.30-1.35 (m, 6H, CHOCH_3 , CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 3.69 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, CH_2), 3.74 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, CH_2), 4.45 (c, 1H, $J=6.6$ Hz, CHOCH_3)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 15.0, 20.0, 23.7, 27.9 (CHOCH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 68.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 73.8 (CH_2), 79.9 (CHOCH_3), 94.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 156.0 (CO)

(4*R*,5*R*)-4-Hidroximetil-4,5-dimetil-3-oxazolidin-2-ona (36)

Siguiendo el método descrito para la síntesis de su diastereómero **32**, se parte del compuesto **35** (0.20 g, 1.04 mmol), para obtener el alcohol **36** (0.13 g, **80%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₆H₁₁NO₃): C, 49.65; H, 7.64; N, 9.65
 encontrado: C, 49.57; H, 7.59; N, 9.74

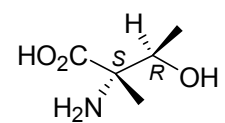
$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.60, MeOH): +35.6

ESI+ (m/z) 146

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.16 (s, 3H, C(CH₃)N), 1.31 (d, 3H, *J*=6.6 Hz, CHOCH₃), 3.42 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH₂), 3.52 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH₂), 3.68 (s ancho, 1H, OH), 4.61 (c, 1H, *J*=6.6 Hz, CHOCH₃), 6.64 (s ancho, 1H, NH)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 15.3 (CHOCH₃), 17.8 (C(CH₃)N), 61.7 (C(CH₃)N), 67.2 (CH₂), 77.8 (CHOCH₃), 159.7 (CO)

(2*S*,3*R*)- α -Metiltreonina [(2*S*,3*R*)-14]



(2*S*,3*R*)-14

Siguiendo el mismo método que el descrito para la síntesis de su diastereómero (2*S*,3*S*)-14, se parte del alcohol **36** (70 mg, 0.48 mmol) para obtener el aminoácido (2*S*,3*R*)-14 (42 mg, **65%**) en forma de un sólido blanco.

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

- Moon, S.-H.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem Soc.* **1994**, 116, 7405.

Análisis elemental (%): calculado (C₅H₁₁NO₃): C, 45.10; H, 8.33; N, 10.52
 encontrado: C, 45.22; H, 8.20; N, 10.40

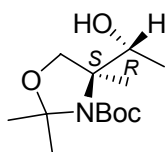
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (*c* 0.70, H₂O): -13.6

ESI+ (m/z) 134

¹H RMN (D₂O) δ (ppm): 1.25 (d, 3H, *J*=6.3 Hz, CHOCH₃), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)N), 4.19 (c, 1H, *J*=6.3 Hz, CHOCH₃)

¹³C RMN (D₂O) δ (ppm): 16.2, 17.2 (CHOCH₃, C(CH₃)N), 65.3 (C(CH₃)N), 69.1 (CHOCH₃), 175.8 (CO)

(1'*R*,4*S*)-*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(1'-metilcarbinol)-2,2,4-trimetiloxazolidina
(*ent-anti*-30)

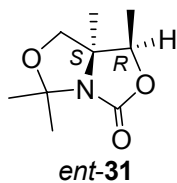


***ent-anti*-30**

Siguiendo el mismo método que el descrito para la obtención de su enantiómero *anti*-30, se parte del aldehído (*S*)-1 (0.73 g, 3.00 mmol) para obtener el derivado *ent-anti*-30 (0.68 g, 87%) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₃ H ₂₅ NO ₄):	C, 60.21; H, 9.72; N, 5.40
	encontrado:	C, 60.05; H, 9.61; N, 5.30

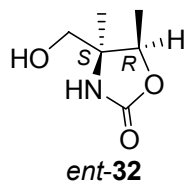
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.91, MeOH): -11.1

(1*R*,7*aS*)-1,5,5,7*a*-Tetrametil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (*ent*-31**)**

Siguiendo el mismo método que el descrito para la preparación de su enantiómero **31**, se parte del alcohol *ent-anti*-**30** (0.35 g, 1.35 mmol) para obtener el derivado *ent*-**31** (0.22 g, **88%**) en forma de sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₉ H ₁₅ NO ₃):	C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56
	encontrado:	C, 58.44; H, 7.99; N, 7.63

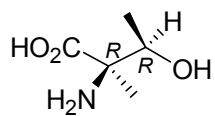
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.00, MeOH): +25.5

(4*S*,5*R*)-4-Hidroximetil-4,5-dimetil-3-oxazolidin-2-ona (*ent*-32**)**

Siguiendo el método descrito para la síntesis de su enantiómero **32**, se parte del biciclo *ent*-**31** (0.20 g, 1.04 mmol) para obtener *ent*-**32** (0.13 mg, **80%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₆ H ₁₁ NO ₃):	C, 49.65; H, 7.64; N, 9.65
	encontrado:	C, 49.58; H, 7.48; N, 9.74

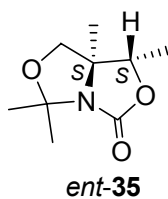
$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.95, MeOH): +0.3

(2*R*,3*R*)-α-Metiltreonina [(2*R*,3*R*)-14]**(2*R*,3*R*)-14**

Siguiendo el mismo método que el descrito para la preparación de su enantiómero (*2S,3S*)-**14**, se parte del alcohol *ent*-**32** (80 mg, 0.55 mmol) para obtener el aminoácido (*2R,3R*)-**14** (48 mg, **65%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₅ H ₁₁ NO ₃):	C, 45.10; H, 8.33; N, 10.52
	encontrado:	C, 45.33; H, 8.46; N, 10.40

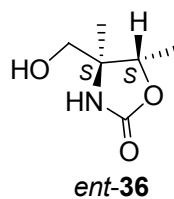
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.85, H₂O): -11.6

(1*S*,7*aS*)-1,5,5,7*a*-Trimetil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (*ent*-35)

Siguiendo el mismo método que el descrito para la obtención de su enantiómero **35**, se parte del alcohol *ent-anti*-**30** (0.20 g, 0.77 mmol) para obtener el derivado *ent*-**35** (0.13 g, **88%**) en forma de un sólido.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₉ H ₁₅ NO ₃):	C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56
	encontrado:	C, 58.49; H, 8.20; N, 7.63

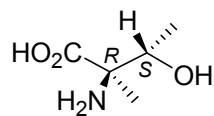
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.05, MeOH): -18.0

(4*S*,5*S*)-4-Hidroximetil-4,5-dimetil-3-oxazolidin-2-ona (*ent*-36)

Siguiendo el método descrito para la síntesis de su enantiómero **36**, se parte del biciclo *ent*-**35** (0.15 g, 0.81 mmol) para obtener *ent*-**36** (94 mg, **80%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₆ H ₁₁ NO ₃):	C, 49.65; H, 7.64; N, 9.65
	encontrado:	C, 49.52; H, 7.60; N, 9.76

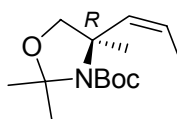
$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.65, MeOH): -35.5

(2*R*,3*S*)- α -Metiltreonina [(2*R*,3*S*)-14]**(2*R*,3*S*)-14**

Siguiendo el mismo método que el descrito para la obtención de su diastereómero (2*S*,3*S*)-**14**, se parte del alcohol *ent*-**36** (60 mg, 0.41 mmol), para obtener el aminoácido (2*R*,3*S*)-**14** (36 mg, **65%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₅H₁₁NO₃): C, 45.10; H, 8.33; N, 10.52
 encontrado: C, 45.20; H, 8.21; N, 10.35

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (*c* 0.75, H₂O): +13.4

(R)-(Z)-N-(tert-Butoxicarbonil)-2,2,4-trimetil-4-(1'-propenil)oxazolidina [(R)-38]**(R)-38**

A una suspensión de bromuro de etiltripenilfosfonio (4.63 g, 12.3 mmol) en THF (60 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, KHMDS (0.5 M en tolueno, 24.7 mL, 12.3 mmol). La reacción se agita durante una hora y después se enfría a -78 °C. A continuación, se añade, gota a gota, una disolución preenfriada a -78 °C del aldehído (*S*)-**1** (1.01 g, 4.2 mmol) en THF (20 mL) y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo, se calienta a 35 °C y después de 12 horas de agitación a esta temperatura, se añade MeOH (10 mL) y la mezcla resultante se vierte sobre una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio y H₂O (1:1, 150 mL). La fase acuosa se extrae con Et₂O (2x75 mL) y el conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El aceite amarillo obtenido se purifica por cromatografía *flash* sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 4:1) para dar la olefina (*R*)-**38** (0.97 g, **91%**) en forma de líquido incoloro de bajo punto de ebullición.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₄ H ₂₅ NO ₃):	C, 65.85; H, 9.87; N, 5.49
	encontrado:	C, 65.53; H, 9.90; N, 5.46

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.28, CHCl₃): -48.0

ESI+ (m/z) 256

MS (EI) (m/z) 41, 57, 140, 184, 255

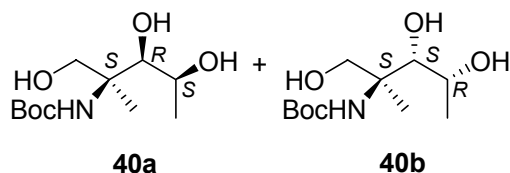
^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.44-1.59 (m, 18H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.66 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 3.83-3.94 (m, 2H, CH_2), 5.35-5.50 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.56, 5.72 (2d, 1H, $J=11.1$ Hz, $J=12.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 14.0 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 24.0, 24.8, 25.3, 25.7, 26.2, 27.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 28.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 62.9, 63.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 74.8, 75.1 (CH_2O), 79.5, 79.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 94.1, 95.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 123.5, 123.9 (CH) 134.2, 135.2 (CH), 151.3, 151.8 (OCON)

**(1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-Dihidroxi-1-hidroximetil-1-metil-butilcarbamato de *tert*-butilo
(40a)**

y

**(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Dihidroxi-1-hidroximetil-1-metil-butilcarbamato de *tert*-butilo
(40b)**



En un matraz esférico se añaden 27 mL of alcohol *tert*-butílico, 27 mL de agua, 7.35 g de AD-mix- α y 0.50 g de MeSO₂NH₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se enfría a 0°C con lo que precipitan parcialmente las sales inorgánicas. A continuación se añade la olefina (*R*)-**38** (1.34 g, 5.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 12 horas. Posteriormente se añade Na₂SO₃ (7.88 g) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, tras la cual, la fase orgánica se extrae con acetato de etilo (3x30 mL) y el conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na₂SO₄) y se concentra para obtener la mezcla de ambos dioles (*sin* y *anti*) en una relación 4:1 a favor del diol *sin*. Esta mezcla de dioles se disuelve en THF (15 mL) y se trata con HCl 4N (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación, se evapora el disolvente y el HCl y el crudo de reacción se disuelve en THF-H₂O (5:1, 60 mL). A continuación, se añade con precaución Na₂CO₃·10H₂O (3.76 g, 13.14 mmol). Después de 5 minutos, se adiciona Boc₂O (1.42 g, 6.31 mmol) y la mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo, se diluye con H₂O (20 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar un crudo de reacción que contiene los productos **40a** y **40b**

Punto de fusión: 67 °C

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.23, MeOH): -2.4

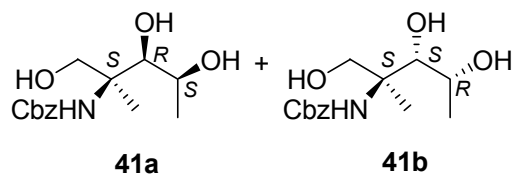
ESI+ (m/z) 250

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.35 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, CHOHCH_3), 1.42 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.29 (m, 1H, CH), 3.53 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2), 3.69 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2), 3.71-3.81 (m, 1H, CH), 4.78, 5.18, 5.55 (3s ancho, 3H, 2OH, NH)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 20.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 21.2 (CHOHCH_3), 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 59.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 68.4 (CH_2O , CHOHCH_3), 80.0 (CHOHCHOHCH_3), 80.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 157.4 (OCON)

(1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-Dihidroxi-1-hidroximetil-1-metil-butilcarbamato de bencilo**(41a)**

y

(1*S*,2*S*,3*R*)- 2,3-Dihidroxi-1-hidroximetil-1-metil-butilcarbamato de bencilo**(41b)**

En un matraz esférico se añaden 12 mL of alcohol *tert*-butílico, 12 mL de agua, 3.29 g de AD-mix- α y 0.21 g de MeSO₂NH₂. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se enfría a 0°C con lo que precipitan parcialmente las sales inorgánicas. A continuación se añade la olefina (**R**)-**38** (0.60 g, 2.35 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 12 horas. Posteriormente se añade Na₂SO₃ (3.53 g) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, tras la cual, la fase orgánica se extrae con acetato de etilo (3x20 mL) y el conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na₂SO₄) y se concentra para obtener la mezcla de ambos dioles (*sin* y *anti*) en una relación 4:1 a favor del diol *sin*. Esta mezcla de dioles se disuelve en THF (7 mL) y se trata con HCl 4N (7 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación a dicha temperatura, se evapora el disolvente y el HCl y el crudo de reacción se disuelve en THF-H₂O (5:1, 30 mL). A continuación, se añade Na₂CO₃·10H₂O (1.68 g, 5.88 mmol). Después de 5 minutos, se adiciona ClCO₂CH₂Ph (0.46 mL, 3.06 mmol) y la mezcla se agita vigorosamente durante 24 horas. Pasado este tiempo, se diluye con H₂O (20 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar un crudo de reacción que contiene los productos **41a** y **41b** en una relación 4/1,

respectivamente. Estos compuestos se separan por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 3:7), obteniéndose 0.27 g del compuesto **41a** (41%) y 67 mg del derivado **41b** (10%) en forma de sólidos blancos.

Compuesto 41a

Análisis elemental (%): calculado (C₁₄H₂₁NO₅): C, 59.35; H, 7.47; N, 4.94
 encontrado: C, 59.25; H, 7.45; N, 4.92

[α]²⁵_D (c 1.36, MeOH): -0.4

ESI+ (m/z) 284

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.25 (d, 3H, J=6.3 Hz, CH₃), 1.30 (s, 3H, C(CH₃)N), 3.68-3.96 (m, 6H, 2CH, CH₂O, 2OH), 5.06 (s, 2H, CH₂Ph), 5.57 (s, 1H, NH), 7.35 (s, 5H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ(ppm): 19.5, 19.6 (C(CH₃)N, CHOHCH₃), 58.9 (C(CH₃)N), 66.9 (CH₂Ph), 67.3 (CH₂OH), 68.5 (CHOHCH₃), 78.2 (CHOHCHOHCH₃), 128.0, 128.2, 128.5, 136.0 (Ph), 156.7 (CON)

Compuesto 41b

Análisis elemental (%): calculado (C₁₄H₂₁NO₅): C, 59.35; H, 7.47; N, 4.94
 encontrado: C, 59.27; H, 7.46; N, 4.92

Punto de fusión: 88 °C

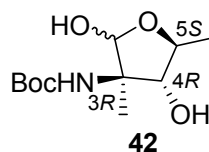
$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.90, MeOH): +1.4

ESI+ (m/z) 284

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.36 (d, 3H, $J=6.0$ Hz, CH_3), 3.36 ('t', 1H, $J=7.2$ Hz, CHOHCHOHCH_3), 3.61-3.83 (m, 3H, CHOHCH_3 , CH_2OH), 4.20 (s ancho, 1H, OH), 5.05 (d, 1H, $J=12.3$ Hz, CH_2Ph), 5.10 (d, 1H, $J=12.3$ Hz, CH_2Ph), 5.81 (s ancho, 1H, NH), 7.36 (s, 5H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 20.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 21.2 (CHOHCH_3), 59.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 67.0 (CH_2Ph), 67.9, 68.3 (CHOHCH_3 , CH_2OH), 79.3 (CHOHCHOHCH_3), 128.0, 128.2, 128.5, 136.0 (Ph), 157.4 (CON)

(3*R*,4*R*,5*S*)-3-*tert*-Butoxicarbonilamino-2,4-dihidroxi-3,5-dimetiltetrahidrofurano (42)



A una disolución del compuesto **40a** (0.12 g, 0.48 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añade, a 0 °C y bajo atmósfera de argón, ácido tricloroisocianúrico (0.12 g, 0.51 mmol) y TEMPO (8 mg, 0.05 mmol). Se quita el baño de hielo y tras 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (20 mL) y se extrae con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 9.5:0.5), obteniéndose el compuesto **42** (50 mg, **42%**) en forma de un aceite incoloro.

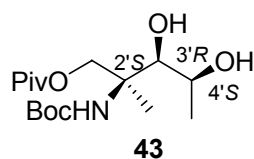
Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₁ H ₂₁ NO ₅):	C, 53.43; H, 8.56; N, 5.66
	encontrado:	C, 53.21; H, 8.74; N, 5.69

ESI+ (m/z)	248
------------	-----

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.34 (s, 3H, C(CH₃)N), 1.39 (d, 3H, *J*=6.0 Hz, CHOCH₃), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.87-3.90 (m, 1H, CHOCH₃), 4.04 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, CHOHCHOCH₃), 4.19 (s ancho, 1H, OH), 4.67 (s ancho, 1H, OH), 4.98 (m, 1H, CHOOH), 5.55 (s ancho, 1H, NH)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 17.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 20.5 (CHOCH_3), 28.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 62.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 78.7 (CHOCH_3), 80.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 83.1 (CHOHCHOCH_3), 102.0 (CHOOH), 157.3 (OCON)

(2'*S*,3'*R*,4'*S*)-2,2-Dimetilpropanoato de 2'-*tert*-butoxicarbonilamino-3',4'-dihidroxi-2'-metilpentilo (43)



A una disolución del triol **40a** (1.22 g, 4.89 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, PivCl (0.66 mL, 5.38 mmol) y Et₃N (0.75 mL, 5.38 mmol). Después de 12 horas de agitación a esta temperatura, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (40 mL) y se extrae con H₂O (20 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 3:2), obteniéndose el compuesto **43** (1.06 g, **65%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₆H₃₁NO₆): C, 57.64; H, 9.37; N, 4.20
 encontrado: C, 57.52; H, 9.35; N, 4.18

Punto de fusión: 129 °C

[α]_D²⁵ (c 1.04, MeOH): -2.5

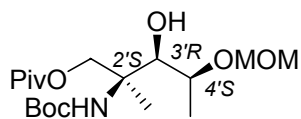
MS (EI) (*m/z*) 28, 57, 100, 144, 281

ESI+ (*m/z*) 334

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.21 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$), 1.29 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, CHOHCH_3), 1.34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.41 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 3.50-3.54 (m, 1H, CHOHCHOHCH_3), 3.84-3.90 (m, 1H, CHOHCHOHCH_3), 4.24 (d, 1H, $J=11.1$ Hz, CH_2), 4.43 (d, 1H, $J=11.1$ Hz, CH_2), 4.74-4.80 (m, 2H, NH, OH)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 19.3 (CHOHCH_3), 21.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 27.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$), 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 38.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$), 57.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 66.0 (CH_2O), 68.3 (CHOHCH_3), 77.9 (CHOHCHOHCH_3), 80.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 156.4 (OCON), 178.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$)

(2'S,3'R,4'S)-2,2-Dimetilpropanoato de 2'-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-hidroxi-4'-metoximetoxi-2'-metilpentilo (44)



44

A una disolución del compuesto **43** (0.50 g, 1.50 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, MOMCl (0.34 mL, 4.50 mmol) y ⁱPr₂EtN (0.78 mL, 4.50 mmol). Después de 24 horas de agitación a esta temperatura, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (40 mL) y se extrae con H₂O (20 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose el compuesto **44** (0.50 g, **88%**) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₈H₃₅NO₇): C, 57.27; H, 9.35; N, 3.71
 encontrado: C, 57.01; H, 9.34; N, 3.69

Punto de fusión: 82 °C

[α]_D²⁵ (c 0.95, MeOH): -7.1

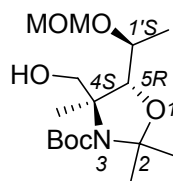
MS (EI) (m/z) 45, 57, 114, 144, 158, 304

ESI+ (m/z) 378

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.19 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$), 1.26 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, CHOMOMCH_3), 1.34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 1.39 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.57-3.61 (m, 1H, CHOH), 3.78-3.82 (m, 1H, CHOMOM), 4.21 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH_2OPiv), 4.36 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH_2OPiv), 4.60 (d, 1H, $J=6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.67 (d, 1H, $J=6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.83 (s ancho, 1H, NH)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 16.0 (CHOMOMCH_3), 21.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 27.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$), 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 38.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$), 55.6 (OCH_3), 57.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 65.9 (CH_2OPiv), 74.0 (CHOMOM), 76.5 (CHOH), 80.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 94.9 (OCH_2OCH_3), 156.0 (OCON), 178.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$)

(1'S,4S,5R)-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-hidroxi-5-(1'-metoximetoxi)etil-2,2,4-trimetiloxazolidina (45)



45

El alcohol **44** (0.55 g, 1.46 mmol) se disuelve, a temperatura ambiente y en atmósfera de argón, en una mezcla de tolueno (20 mL) y DMP (2.33 mL, 18.9 mmol). A la disolución resultante se le añade *p*-TsOH (6 mg, 0.03 mmol) y la reacción se agita a reflujo durante dos horas. El MeOH formado se destila durante 15 minutos, se añade DMP (2.33 mL, 18.9 mmol) y se deja reaccionar otra hora a reflujo. A continuación, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se disuelve en una mezcla de AcOEt (50 mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ y se trata, a -78 °C y bajo atmósfera de argón, con DIBAL-H (1.0 M en CH₂Cl₂, 3.2 mL, 3.2 mmol). Después de 12 horas a -78 °C, se añade MeOH (5 mL) y se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente. A continuación, se vierte sobre una disolución de tartrato de sodio y potasio (5 g) en H₂O (15 mL) y la mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente durante 2 horas. Pasado este tiempo, la fase acuosa se extrae con Et₂O (2x50 mL) y el conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na₂SO₄), se filtra y se lleva a sequedad. Finalmente, el alcohol **45** (408 mg, **84%**) se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose dicho compuesto en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%): calculado (C₁₆H₃₁NO₆): C, 57.64; H, 9.37; N, 4.20
 encontrado: C, 57.19; H, 9.30; N, 4.17

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 1.37, MeOH): +4.0

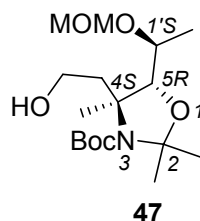
MS (EI) (*m/z*) 45, 57, 170, 202, 318

ESI+ (*m/z*) 334

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.25-1.29 (m, 6H, 2CH₃), 1.39-1.51 (m, 15H, (CH₃)₃CO, 2CH₃), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (d, 1H, *J*=8.1 Hz, CH), 3.63 (d, 1H, *J*=6.9 Hz, CH₂), 3.76-3.84 (m, 1H, CH), 3.95-4.01 (m, 1H, CH₂), 4.57 (d, 1H, *J*=6.9 Hz, OCH₂OCH₃), 4.71 (d, 1H, *J*=6.9 Hz, OCH₂OCH₃), 4.72 (s ancho, 1H, OH)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 14.9, 18.0, 25.2, 28.2 (4CH₃), 28.4 ((CH₃)₃CO), 56.1 (OCH₃), 67.2 (C(CH₃)N), 67.6 (CH₂OH), 72.3 (CHOMOM), 80.1 (CHO), 80.7 ((CH₃)₃CO), 92.9 ((CH₃)₂C), 95.1 (OCH₂OCH₃), 153.2 (OCON)

(1'S,4S,5R)-N-(tert-Butoxicarbonil)-4-(2-hidroxi)etil-5-(1'-metoximetoxi)etil-2,2,4-trimetiloxazolidina (47)



A una disolución del alcohol **45** (0.20 g, 0.60 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, peryodinano de Dess-Martin (0.38 g, 0.90 mmol). Después de 6 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluye con Et_2O (15 mL) y se vierte sobre una disolución de NaOH 1M (5 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo obtenido, aldehído **46**, se utiliza sin mayor purificación. A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (656 mg, 1.80 mmol) en THF (10 mL) se le añade, bajo atmósfera de argón, KHMDS (0.5M en tolueno, 3.6 mL, 1.80 mmol). La reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente y después se enfría a -78°C . A continuación, se añade, gota a gota, una disolución preenfriada a -78°C del aldehído obtenido anteriormente en THF (5 mL), se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 15 horas. Pasado este tiempo, se añade MeOH (2 mL) y la mezcla resultante se vierte sobre una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio y H_2O (1:1, 15 mL). La fase acuosa se extrae con Et_2O (2x15 mL) y el conjunto de las fases orgánicas combinadas se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El aceite amarillo obtenido se purifica por cromatografía *flash* sobre gel de sílice (hexano/ AcOEt , 9.5:0.5) para dar la correspondiente olefina (160 mg, 0.49 mmol, 82%). Ésta se disuelve en THF (5 mL) a -25°C y se le añaden lentamente borohidruro de litio (72 μL de una disolución 2M en THF, 0.15 mmol) y el

complejo $\text{BH}_3\text{-THF}$ (0.97 mL de una disolución 1M en THF, 0.97 mmol). Se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 14 h. Posteriormente se añade, gota a gota, H_2O (0.3 mL) seguida de NaOH 20% (0.3 mL) y una disolución de agua oxigenada al 30% (0.3 mL). Tras 3 h de agitación la mezcla se extrae con acetato de etilo (2x15 mL). El conjunto de fases orgánicas se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3), para obtener el compuesto **47** (0.14 g, 67%) en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado ($\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_6$):	C, 58.77; H, 9.57; N, 4.03
	encontrado:	C, 58.28; H, 9.41; N, 4.22

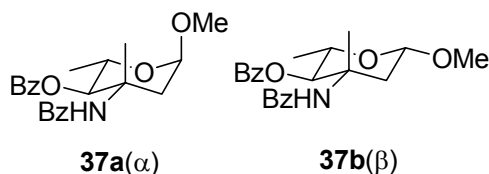
$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.80, MeOH): +13.8

MS (EI) (m/z) 28, 57, 111, 170, 232, 332

ESI+ (m/z) 348

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.23-1.30 (m, 6H, 2CH_3), 1.46 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 2.06-2.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.60-3.90 (m, 4H, 2CH_2 , CH_2OH), 4.60 (d, 1H, $J=6.9$ Hz, OCH_2OCH_3), 4.73 (d, 1H, $J=6.9$ Hz, OCH_2OCH_3)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 18.0, 19.5, 20.6, 24.3, 25.2, 27.0 (4CH_3), 28.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 38.2, 38.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 56.2 (OCH_3), 59.0 (CH_2OH), 64.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}$), 72.7 (CHO), 79.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 80.5 (CHO), 92.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 95.1 (OCH_2OCH_3), 151.7 (OCON)

α - y β -*N,O*-Dibenzoil-4-*epi*-L-vancosamina de metilo (37)

A una disolución del alcohol **47** (90 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, peryodinano de Dess-Martin (160 mg, 0.39 mmol). Después de 6 horas, la reacción se diluye con Et_2O (15 mL) y se vierte sobre una disolución de NaOH 1 M (5 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo obtenido se disuelve en MeOH (3 mL) y se le añaden 2 mL de HCl 6N. La mezcla se agita a temperatura ambiente 3 h tras las cuales, el HCl se evapora obteniendo la metil 4-*epi*-L-vancosamina. Ésta se disuelve en piridina (5 mL) y se le añade BzCl (0.12 mL, 1.04 mmol). Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente se añaden 15 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con HCl 1 N (7 mL) y una disolución saturada de NaHCO_3 (7 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), para obtener la mezcla de los dos anómeros de *N,O*-dibenzoil-4-*epi*-L-vancosamina de metilo **37a** (α) and **37b** (β) (60 mg, **60%**) con una relación α : β (75:25).

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

- Hunt, A.H.; Molloy, R.M.; Debono, M.; Occolowitz, J.L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1223.

Anómero α (37a)

Análisis elemental (%): calculado (C₂₂H₂₅NO₅): C, 68.91; H, 6.57; N, 3.65
encontrado: C, 68.46; H, 6.56; N, 3.63

Punto de fusión: 42 °C

$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.99, MeOH): +1.6

ESI+ (m/z) 384

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, C₅-CH₃), 1.80 (s, 3H, C₃-CH₃), 2.27 (dd, 1H, $J=14.1$ Hz, $J=4.5$ Hz, H_{2a}), 3.10 (d, 1H, $J=14.4$ Hz, H_{2e}), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 4.11-4.21 (m, 1H, H₅), 4.78 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, H₁), 5.11 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, H₄), 7.37-8.11 (m, 11H, Ph, NH)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 18.0 (C₃-CH₃), 19.4 (C₅-CH₃), 40.2 (C₂), 55.0 (OCH₃), 56.6 (C₃), 62.8 (C₅), 79.0 (C₄), 98.1 (C₁), 126.9, 128.4, 128.6, 129.0, 129.9, 131.2, 133.8, 134.9 (Ph), 166.4 (CO), 167.8 (CO)

Anómero β (37b)

Análisis elemental (%): calculado (C₂₂H₂₅NO₅): C, 68.91; H, 6.57; N, 3.65
encontrado: C, 68.37; H, 6.55; N, 3.65

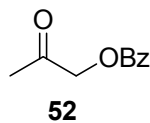
Punto de fusión: 47 °C

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.82, MeOH): +57.2

ESI+ (m/z) 384

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (d, 3H, $J=6.0$ Hz, $\text{C}_5\text{-CH}_3$), 1.74 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 1.92 (m, 1H, H_{2a}), 3.21 (dd, 1H, $J=13.8$ Hz, $J=1.8$ Hz, H_{2e}), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (m, 1H, H_5), 4.61 (dd, 1H, $J=9.6$ Hz, $J=1.8$ Hz, H_1), 4.98 (d, 1H, $J=9.3$ Hz, H_4), 7.41-8.11 (m, 11H, Ph, NH)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 17.6 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$), 18.5 ($\text{C}_5\text{-CH}_3$), 41.8 (C_2), 56.5 (OCH_3), 57.0 (C_3), 68.1 (C_5), 79.1 (C_4), 99.8 (C_1), 126.8, 128.6, 128.8, 129.1, 130.0, 131.3, 134.0, 134.7 (Ph), 166.4 (CO), 168.0(CO)

1-Benzoiloxipropanona (52)

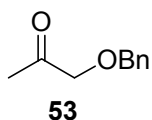
A una disolución del reactivo comercial 1-hidroxipropanona (0.50 g, 6.75 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, BzCl (1.00 mL, 8.44 mmol), ⁱPr₂EtN (1.50 mL, 8.44 mmol) y DMAP (0.21 g, 1.69 mmol). Tras 12 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (35 mL) y se extrae con H₂O (20 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 8:2), obteniéndose el compuesto **52** (1.16 g, **96%**) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₀ H ₁₀ O ₃):	C, 67.41; H, 5.66
	encontrado:	C, 67.62; H, 5.49

ESI+ (m/z)	179
------------	-----

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 2.23 (s, 3H, CH₃CO), 4.88 (s, 2H, CH₂O), 7.43-7.49 (m, 2H, Ph), 7.56-7.62 (m, 1H, Ph), 8.07-8.10 (m, 2H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ(ppm): 26.2 (CH₃CO), 68.7 (CH₂O), 128.4, 129.1, 129.8, 133.4 (Ph), 165.8 (COO), 201.8 (CH₃CO)

1-Benciloxipropanona (53)

A una disolución de alcohol propargílico (0.20 g, 3.57 mmol) en éter dietílico (10 mL) se le añade a 0 °C 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo (0.80 mL, 4.28 mmol) y ácido triflico (63.1 μ L, 0.71 mmol). A continuación, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y tras 6 horas de agitación, la reacción se para con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrae con éter dietílico (2x10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9:1). A continuación el producto obtenido se añade sobre una disolución de óxido de mercurio (II) rojo (45 mg, 0.21 mmol) en 1.7 mL de H₂O y 71.1 μ L de H₂SO₄ y la mezcla se agita a 60°C durante 30 minutos. Posteriormente se deja enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (10 mL) y se extrae con H₂O (10 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 8:2), obteniéndose el compuesto **53** (0.53 g, **90%**) en forma de un aceite incoloro.

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

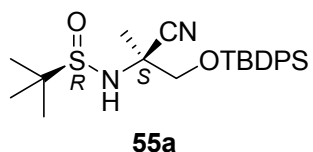
- Boger, D.L.; Palanki, M.S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9318.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₁₀ H ₁₂ O ₂):	C, 73.15; H, 7.37
	encontrado:	C, 73.29; H, 7.25

ESI+ (m/z) 165

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2.17 (s, 3H, CH_3CO), 4.07 (s, 2H, COCH_2O), 4.60 (s, 2H, PhCH_2O), 7.33-7.38 (m, 5H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 25.9 (CH_3CO), 73.0, 75.0 (COCH_2O , PhCH_2O), 127.7, 127.8, 128.3, 137.2 (Ph), 206.6 (CH_3CO)

(*R,S*)-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2-*tert*-butilsulfinilamino-2-ciano-1-propanol (55a**)**

A una disolución de la cetona **51** (0.30 g, 0.95 mmol) en THF (10 mL) se le añade la *tert*-butilsulfinamida (0.12 g, 0.95 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0.40 mL, 1.90 mmol). A continuación, se calienta la mezcla a reflujo y tras 6 horas de agitación, la reacción se para concentrando el disolvente y purificando el crudo de reacción por cromatografía *flash* sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 8:2). La sulfinilimina obtenida **54** (0.30 g, **75%**) [^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.22 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 2.36 (s, 3H, CH_3CN), 4.27 (s, 2H, CH_2O), 7.38-7.42 (m, 6H, $(\text{Ph})_2\text{Si}$), 7.64-7.67 (m, 4H, $(\text{Ph})_2\text{Si}$)] se disuelve en THF (10 mL) y se enfría a -40°C . Sobre ella se añade una disolución de Et_2AlCN 1M en tolueno (1.07 mL, 1.07 mmol) e $^i\text{PrOH}$ (54.7 μL , 0.71 mmol) en THF (3 mL) que previamente había estado agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos y la mezcla se deja reaccionar a -40°C durante 18 h. Tras este tiempo, la reacción se para añadiendo 10 mL de HCl 0.05M y se extrae con AcOEt (2x10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:4), obteniéndose el compuesto **55a** con un exceso diastereomérico del 74% (0.26 g, **62%** desde **51**) en forma de un aceite incoloro.

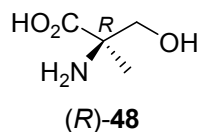
Análisis elemental (%):	calculado ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$):	C, 65.11; H, 7.74; N, 6.33
	encontrado:	C, 64.92; H, 7.85; N, 6.38

ESI+ (m/z) 443

RMN diastereómero mayoritario (**55a**):

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.11 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.24 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 1.57 (s, 3H, CH_3CNH), 3.66 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, CH_2O), 3.80 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, CH_2O), 4.29 (s ancho, 1H, NH), 7.39-7.48 (m, 6H, $(\text{Ph})_2\text{Si}$), 7.66-7.73 (m, 4H, $(\text{Ph})_2\text{Si}$)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 19.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 22.1 (CH_3CNH), 22.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 26.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 54.3, 56.5 (CH_3CNH , $(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 70.0 (CH_2O), 120.3 (CN), 128.0, 130.2, 131.7, 135.6 ($(\text{Ph})_2\text{Si}$)

(R)- α -Metilserina [(R)-48]

El compuesto **55** (0.25 g, 0.56 mmol) se trata con HCl 6N (7 mL) y se calienta a 100°C durante 12 horas. A continuación, se evapora el disolvente y el sólido blanco obtenido se disuelve en una mezcla EtOH-óxido de propileno (3:1, 3 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo, la α -metilserina (*R*)-**48** precipita parcialmente en forma de sólido blanco (35 mg). El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en H₂O y se eluye a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ para dar, después de evaporar el H₂O, 22 mg de (*R*)-**48**. Cantidad total de (*R*)-**48**: 57 mg, **85%**, 74% e.e.

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

- Avenzoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 949.

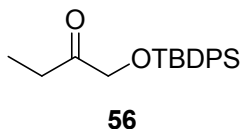
Análisis elemental (%): calculado (C₄H₉NO₃): C, 40.33; H, 7.62; N, 11.76
 encontrado: C, 40.29; H, 7.65; N, 11.70

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* 0.74, H₂O): -4.0 (74% e.e.)

ESI- (m/z) 118

^1H RMN (D_2O) δ (ppm): 1.28 (s, 3H, CH_3), 3.52 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2), 3.77 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2)

^{13}C RMN (D_2O) δ (ppm): 17.0 (CH_3), 61.1 (CCH_3), 63.3 (CH_2OH), 174.0 (CO_2H)

1-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-butanona (56)

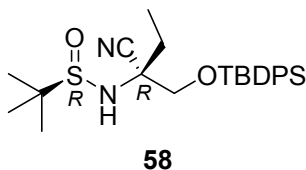
A una disolución del reactivo comercial 1-hidroxi-2-butanona (0.40 g, 4.54 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se le añade TBDPSCl (1.50 mL, 5.68 mmol) y la reacción se enfría a 0 °C. A continuación, se añade, en pequeñas porciones y durante 5 minutos, imidazol (0.39 g, 5.68 mmol) y DMAP (0.14 g, 1.14 mmol) y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente. Después de 12 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (30 mL) y se extrae con H₂O (15 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), obteniéndose el compuesto **56** (1.39 g, **93%**) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₂₀ H ₂₆ O ₂ Si):	C, 73.57; H, 8.03
	encontrado:	C, 73.69; H, 7.96

ESI+ (m/z)	327
------------	-----

¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 0.95-1.11 (m, 12H, (CH₃)₃CSi, CH₃CH₂), 2.57 (c, 3H, *J*=7.2 Hz, CH₃CH₂), 4.19 (s, 2H, CH₂O), 7.36-7.45 (m, 6H, (Ph)₂Si), 7.63-7.67 (m, 4H, (Ph)₂Si)

¹³C RMN (CDCl₃) δ(ppm): 7.1 (CH₃CH₂), 19.2 ((CH₃)₃CSi), 26.9 ((CH₃)₃CSi), 31.9 (CH₃CH₂), 69.5 (CH₂O), 127.7, 130.4, 132.6, 135.5 ((Ph)₂Si), 211.3(CH₃CO)

(*R_s*,*R*)-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2-*tert*-butilsulfinilamino-2-ciano-1-butanol (58)

A una disolución de la cetona **56** (0.15 g, 0.45 mmol) en THF (10 mL) se le añade la *tert*-butilsulfinamida (56.1 mg, 0.45 mmol) y Ti(OEt)₄ (0.19 mL, 0.91 mmol). A continuación, se calienta la mezcla a reflujo y tras 6 horas de agitación, la reacción se para concentrando el disolvente y purificando el crudo de reacción por cromatografía *flash* sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9:1). Se obtiene una mezcla de isómeros *Z* y *E* (59/41 por ¹H-RMN) de la sulfinilimina **57** (0.14 g, 0.32 mmol). Esta mezcla isomérica se disuelve en THF (5 mL) y se enfría a -45°C. Sobre ella se añade una disolución de Et₂AlCN 1M en tolueno (0.48 mL, 0.48 mmol) e ¹PrOH (19.4 μL, 0.32 mmol) en THF (3 mL) que previamente había estado agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos y la mezcla se deja reaccionar a -45°C durante 20 h. Tras este tiempo, la reacción se para añadiendo 10 mL de HCl 0.05M y se extrae con AcOEt (2x10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose el compuesto (*R_s*,*R*)-**58** con un exceso diastereomérico del 10% (0.11 g, **54%**) en forma de un aceite incoloro.

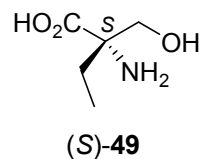
Análisis elemental (%): calculado (C₂₅H₃₆N₂O₂SSi): C, 65.74; H, 7.94; N, 6.13
 encontrado: C, 65.95; H, 7.86; N, 6.28

ESI+ (m/z) 457

RMN diastereómero mayoritario:

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 0.99-1.11 (m, 12H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$, CH_3CH_2), 1.26 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 1.92-2.04 (m, 2H, CH_3CH_2), 3.74-3.92 (m, 2H, CH_2O), 4.31 (s ancho, 1H, NH), 7.39-7.47 (m, 6H, $(\text{Ph})_2\text{Si}$), 7.66-7.72 (m, 4H, $(\text{Ph})_2\text{Si}$)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.6 (CH_3CH_2), 19.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 22.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 26.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 27.8 (CH_3CH_2), 56.8, 61.2 (CH_2CNH , $(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 67.6 (CH_2O), 119.1 (CN), 127.9, 130.1, 131.7, 135.4 ($(\text{Ph})_2\text{Si}$)

(S)- α -Etilserina [(S)-49]

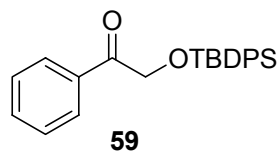
El compuesto **58** (0.10 g, 0.22 mmol) se trata con HCl 12N (5 mL) y se calienta a 100°C durante 12 horas. A continuación, se evapora el disolvente y el sólido blanco obtenido se disuelve en una mezcla EtOH-óxido de propileno (3:1, 3 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo, la α -etilserina **49** precipita parcialmente en forma de sólido blanco (15 mg). El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en H₂O y se eluye a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ para dar, después de evaporar el H₂O, 9 mg de **49**. Cantidad total de **49**: 24 mg, **84%**. Se obtiene el isómero (*S*) con un 10% e.e.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₅ H ₁₁ NO ₃):	C, 45.10; H, 8.33; N, 10.52
	encontrado:	C, 45.25; H, 8.45; N, 10.35

ESI- (m/z)	132
------------	-----

¹H RMN (D₂O) δ (ppm): 0.94 (t, 3H, *J*=7.5 Hz, CH₃CH₂), 1.65-1.95 (m, 2H, CH₃CH₂), 3.69 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH₂O), 3.93 (d, 1H, *J*=12.0 Hz, CH₂O)

¹³C RMN (D₂O) δ (ppm): 7.2 (CH₃CH₂), 25.4 (CH₃CH₂), 64.2 (CH₂OH), 66.9 (CNH₂), 174.5 (CO₂H)

2-*tert*-Butildifenilsililoxi-1-feniletanona (59)

A una disolución del reactivo comercial 1-fenil-2-hidroxietanona (0.75 g, 5.51 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se le añade TBDPSCl (1.83 mL, 6.89 mmol) y la reacción se enfría a 0 °C. A continuación, se añade, en pequeñas porciones y durante 5 minutos, imidazol (0.47 g, 6.89 mmol) y DMAP (0.17 g, 1.39 mmol) y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente. Después de 12 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (40 mL) y se extrae con H₂O (20 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9.5:0.5), obteniéndose el compuesto **59** (1.96 g, 95%) en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental (%):	calculado (C ₂₄ H ₂₆ O ₂ Si):	C, 76.96; H, 7.00
	encontrado:	C, 76.77; H, 7.15

Punto de fusión: 58 °C

ESI+ (m/z) 375

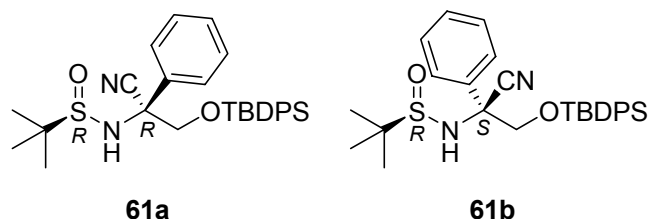
¹H RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1.13 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 4.94 (s, 2H, CH₂O), 7.38-7.83 (m, 15H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ(ppm): 19.3 ((CH₃)₃CSi), 26.7 ((CH₃)₃CSi), 67.5 (CH₂O), 127.8, 128.5, 129.9, 130.4, 132.9, 133.2, 135.3, 135.6 (Ph), 196.7 (PhCO)

(*R*,*R*)-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2-*tert*-butilsulfinilamino-2-ciano-2-feniletanol
(61a)

y

(*R*,*S*)-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2-*tert*-butilsulfinilamino-2-ciano-2-feniletanol
(61b)



A una disolución de la cetona **59** (0.62 g, 1.65 mmol) en THF (20 mL) se le añade la *tert*-butilsulfinamida (0.20 g, 1.65 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0.69 mL, 3.33 mmol). A continuación, se calienta la mezcla a reflujo y tras 12 horas de agitación, la reacción se para concentrando el disolvente y purificando el crudo de reacción por cromatografía *flash* sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 9:1). La sulfinilimina obtenida **60** (0.52 g, 65%) [^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.23 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 4.96 (d, 1H, $J=14.7$ Hz, CH_2O), 5.18 (d, 1H, $J=14.7$ Hz, CH_2O), 7.36-7.72 (m, 15H, Ph)] se disuelve en THF (15 mL) y se enfría a -20°C . Sobre ella se añade una disolución de Et_2AlCN 1M en tolueno (1.62 mL, 1.62 mmol) e $^i\text{PrOH}$ (64.7 μL , 1.08 mmol) en THF (5 mL) que previamente había estado agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos y la mezcla se deja reaccionar a -20°C durante 3 días. Tras este tiempo, la reacción se para añadiendo 10 mL de HCl 0.05M y se extrae con AcOEt (2x10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose 0.35 g del

compuesto **61a** (42%) y 82 mg del derivado **61b** (10%) en forma de aceites incoloros.

Compuesto 61a

Análisis elemental (%): calculado (C₂₉H₃₆N₂O₂SSi): C, 69.01; H, 7.19; N, 5.55
encontrado: C, 68.85; H, 7.25; N, 5.38

$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.88, MeOH): +3.5

ESI+ (m/z) 505

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1.08 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 1.31 (s, 9H, (CH₃)₃CSO), 3.87 (d, 1H, J=9.9 Hz, CH₂O), 3.97 (d, 1H, J=9.9 Hz, CH₂O), 4.99 (s ancho, 1H, NH), 7.37-7.45 (m, 10H, Ph), 7.56-7.66 (m, 5H, Ph)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 19.2 ((CH₃)₃CSi), 22.4 ((CH₃)₃CSi), 26.6 ((CH₃)₃CSO), 57.2, 64.3 (PhCNH, (CH₃)₃CSO), 71.0 (CH₂O), 119.6 (CN), 127.4, 128.8, 128.9, 129.8, 130.2, 131.4, 135.4, 135.6 (Ph)

Compuesto 61b

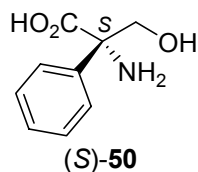
Análisis elemental (%): calculado (C₂₉H₃₆N₂O₂SSi): C, 69.01; H, 7.19; N, 5.55
encontrado: C, 68.83; H, 7.28; N, 5.41

$[\alpha]_D^{25}$ (c 1.41, MeOH): -38.0

ESI+ (m/z) 505

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.24 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 3.88 (s, 2H, CH_2O), 4.69 (s ancho, 1H, NH), 7.37-7.68 (m, 15H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 19.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 22.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 26.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 56.8, 62.5 (PhCNH, $(\text{CH}_3)_3\text{CSO}$), 71.6 (CH_2O), 118.9 (CN), 127.4, 128.0, 128.9, 129.7, 130.1, 131.4, 135.4, 135.7 (Ph)

(S)- α -Fenilserina (50)

El compuesto **61a** (0.30 g, 0.59 mmol) se trata con HCl 12N (7 mL) y se calienta a 100°C durante 12 horas. A continuación, se evapora el disolvente y el sólido blanco obtenido se disuelve en una mezcla EtOH-óxido de propileno (3:1, 5 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo, la α -fenilserina (*S*)-**50** precipita parcialmente en forma de sólido blanco (75 mg). El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en H₂O y se eluye a través de un cartucho de fase reversa Sep-pak C₁₈ para dar, después de evaporar el H₂O, 25 mg de (*S*)-**50**. Cantidad total de (*S*)-**50**: 100 mg, **85%**.

Sus propiedades fisicoquímicas son iguales a las descritas en la bibliografía:

- Carda, M.; Murga, J.; Rodriguez, S.; Gonzalez, F.; Castillo, E.; Marco, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1703.

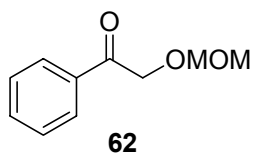
Análisis elemental (%):	calculado (C ₉ H ₁₁ NO ₃):	C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73
	encontrado:	C, 59.49; H, 6.33; N, 7.62

$[\alpha]_D^{25}$ (c 0.60, H₂O): -26.9

ESI- (m/z) 180

^1H RMN (D_2O) δ (ppm): 4.26 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, CH_2), 4.39 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, CH_2), 7.49 (m, 5H, Ph)

^{13}C RMN (D_2O) δ (ppm): 63.6 (CNH_2), 67.7 (CH_2OH), 125.9, 129.3, 129.4, 134.7 (Ph), 173.4 (CO_2H)

1-Fenil-2-metoximetoxietanona (62)

A una disolución del reactivo comercial 1-fenil-2-hidroxietanona (0.50 g, 3.67 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, MOMCl (0.33 mL, 4.41 mmol) y $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.77 mL, 4.41 mmol). Tras 12 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (30 mL) y se extrae con H_2O (20 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 8:2), obteniéndose el compuesto **62** (0.56 g, **85%**) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (%):	calculado ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$):	C, 66.65; H, 6.71
	encontrado:	C, 66.52; H, 6.82

ESI+ (m/z)	181
------------	-----

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 3.41 (s, 3H, CH_3O), 4.80, 4.88 (2s, 4H, CH_2OMOM , CH_2OCH_3), 7.42-7.48 (m, 2H, Ph), 7.54-7.57 (m, 1H, Ph), 7.88-7.93 (m, 2H, Ph)

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 55.4 (CH_3O), 69.4 (CH_2OMOM), 96.2 (CH_2OCH_3), 127.4, 128.4, 128.6, 133.2 (Ph), 195.3 (PhCO)

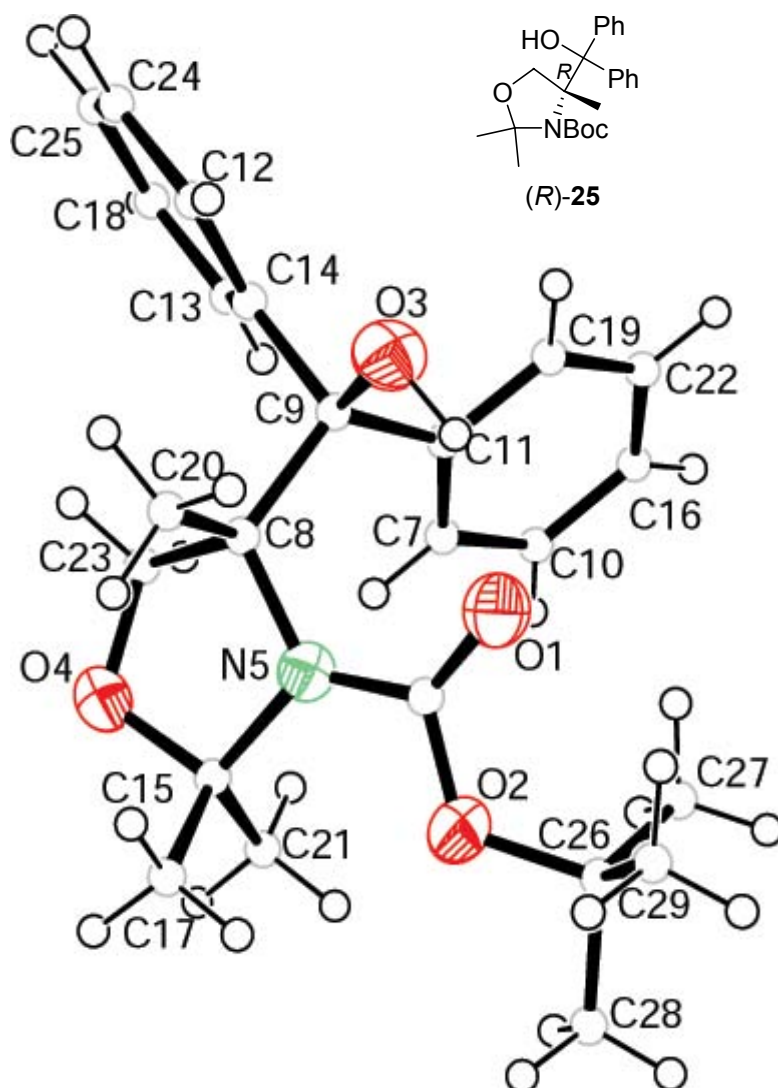
Anexo I:

Difracción de Rayos X

Los ficheros hkl de las reflexiones de difracción de rayos X se recogieron con un difractómetro Enraf Nonius de geometría Kappa, con detector electrónico de placa tipo CCD. El refinamiento de datos se realizó utilizando el programa SHELX97.

Las tablas de coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente de los átomos, así como las de parámetros de desplazamiento anisotrópico, distancias entre átomos y ángulos de enlace se pueden encontrar en el CD adjunto.

1. Análisis de la estructura molecular y cristalina de *(R)*-*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(hidroxidifenilmetil)-2,2,4-trimetiloxazolidina [(*R*)-25].[†]



[†] Representación gráfica realizada con el programa *ORTEP-3 for Windows (Versión 1.05)* a partir del archivo *cif* obtenido después del refinamiento.

Datos del cristal

Fórmula	C ₂₄ H ₃₁ NO ₄
Peso molecular	397.50
Aspecto del cristal	transparente, incoloro
Simetría	monoclínico, C2
Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °)	a = 20.0527 (4) b = 6.3789 (2) c = 18.6631 (4) $\alpha = \gamma = 90.00$, $\beta = 111.042$ (2)
Volumen de la celdilla unidad (Å ³)	2228.10 (10)
Z	4
Densidad calculada (g·cm ⁻³)	1.185
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.080
F(000)	856

Datos experimentales

Radiación	Mo-K _{α} ($\lambda = 0.71070$ Å)
Tipo y rango de medida	$\omega/2\theta$ ($2.18 \leq 2\theta \leq 26.73$)
Temperatura (K)	293 (2)
Intervalos de h, k, l	$0 \leq h \leq 25$, $-7 \leq k \leq 8$, $-23 \leq l \leq 21$
Número de reflexiones:	
medidas	4402
únicas	4402
Finalización hasta $\theta = 26.73$	98.5%

Solución y refinamiento

Refino	Mínimos cuadrados de F ² sobre la matriz completa
Número de reflexiones empleadas	4402
Restricciones	0
Número de parámetros refinados	262
Goodness-of-Fit (datos observados)	1.300
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0469$, $\omega R_2 = 0.1216$
Índices R (todos los datos)	$R_1 = 0.0617$, $\omega R_2 = 0.1299$
Parámetro de estructura absoluta	0.4 (11)
Diferencia mayor entre picos y pozos (e·Å ⁻³)	0.314 y -0.190

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos distintos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	c/z	U(eq.)
O(1)	2341(1)	-510	2378(1)	52(1)
O(2)	2495(1)	1439(4)	1438(1)	55(1)
O(3)	1488(1)	-837(4)	3206(1)	50(1)
O(4)	565(1)	4043(4)	1147(1)	51(1)
N(5)	1541(1)	2019(4)	1754(1)	38(1)
C(6)	2139(1)	868(4)	1897(1)	42(1)
C(7)	2272(1)	4434(5)	3261(1)	42(1)
C(8)	1026(1)	1675(4)	2152(1)	37(1)
C(9)	1367(1)	1353(4)	3058(1)	39(1)
C(10)	2884(1)	5475(5)	3718(1)	50(1)
C(11)	2068(1)	2546(5)	3488(1)	38(1)
C(12)	331(1)	444(5)	3481(1)	52(1)
C(13)	753(1)	3971(5)	3652(1)	45(1)
C(14)	803(1)	1960(4)	3403(1)	40(1)
C(15)	1225(1)	3450(5)	1077(1)	45(1)
C(16)	3308(1)	4632(6)	4409(1)	59(1)
C(17)	1043(1)	2292(6)	317(1)	61(1)
C(18)	228(1)	4494(5)	3953(1)	53(1)
C(19)	2507(1)	1725(5)	4188(1)	56(1)
C(20)	533(1)	-150(5)	1774(1)	51(1)
C(21)	1671(1)	5381(5)	1113(1)	57(1)
C(22)	3118(1)	2768(6)	4641(1)	68(1)
C(23)	605(1)	3727(5)	1915(1)	44(1)
C(24)	-184(1)	969(5)	3776(1)	59(1)
C(25)	-243(1)	2981(6)	4005(1)	58(1)
C(26)	3250(1)	884(5)	1619(1)	58(1)
C(27)	3680(2)	1752(7)	2394(2)	85(1)
C(28)	3428(2)	2003(7)	1003(2)	86(1)
C(29)	3333(2)	-1454(6)	1572(2)	90(1)

Distancias entre átomos (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$).

O(1)-C(6)	1.216(3)
O(2)-C(6)	1.347(2)
O(2)-C(26)	1.472(3)
O(3)-C(9)	1.428(3)
O(3)-H(3)	1.0795
O(4)-C(23)	1.420(2)
O(4)-C(15)	1.429(3)
N(5)-C(6)	1.350(3)
N(5)-C(8)	1.489(2)
N(5)-C(15)	1.502(3)
C(7)-C(10)	1.386(3)
C(7)-C(11)	1.387(3)
C(7)-H(7)	0.9480
C(8)-C(20)	1.526(3)
C(8)-C(23)	1.534(3)
C(8)-C(9)	1.593(2)
C(9)-C(14)	1.538(3)

C(9)-C(11)	1.545(3)
C(10)-C(16)	1.375(3)
C(10)-H(10)	0.9679
C(11)-C(19)	1.389(3)
C(12)-C(24)	1.374(3)
C(12)-C(14)	1.397(3)
C(12)-H(12)	0.9760
C(13)-C(14)	1.380(3)
C(13)-C(18)	1.398(3)
C(13)-H(13)	0.9645
C(15)-C(21)	1.509(3)
C(15)-C(17)	1.521(3)
C(16)-C(22)	1.366(4)
C(16)-H(16)	0.9629
C(17)-H(17A)	0.9695
C(17)-H(17B)	0.9331
C(17)-H(17C)	0.9771
C(18)-C(25)	1.379(4)
C(18)-H(18)	0.9457
C(19)-C(22)	1.385(3)
C(19)-H(19)	0.9770
C(20)-H(20A)	0.9632
C(20)-H(20B)	0.9684
C(20)-H(20C)	0.9766
C(21)-H(21A)	0.9602
C(21)-H(21B)	0.9600
C(21)-H(21C)	0.9750
C(22)-H(22)	0.9782
C(23)-H(23A)	0.9627
C(23)-H(23B)	0.9675
C(24)-C(25)	1.372(4)
C(24)-H(24)	0.9826
C(25)-H(25)	0.9603
C(26)-C(27)	1.498(4)
C(26)-C(28)	1.501(4)
C(26)-C(29)	1.507(5)
C(27)-H(27A)	1.0030
C(27)-H(27B)	0.9471
C(27)-H(27C)	0.9688
C(28)-H(28A)	0.9801
C(28)-H(28B)	0.9952
C(28)-H(28C)	0.9403
C(29)-H(29A)	0.9420
C(29)-H(29B)	0.9764
C(29)-H(29C)	1.0047
C(6)-O(2)-C(26)	121.64(17)
C(9)-O(3)-H(3)	106.0
C(23)-O(4)-C(15)	109.71(13)
C(6)-N(5)-C(8)	123.17(16)
C(6)-N(5)-C(15)	125.04(15)
C(8)-N(5)-C(15)	110.56(15)
O(1)-C(6)-O(2)	123.55(19)
O(1)-C(6)-N(5)	125.20(17)

O(2)-C(6)-N(5)	111.25(18)
C(10)-C(7)-C(11)	121.45(18)
C(10)-C(7)-H(7)	118.4
C(11)-C(7)-H(7)	120.1
N(5)-C(8)-C(20)	109.35(16)
N(5)-C(8)-C(23)	97.98(15)
C(20)-C(8)-C(23)	108.63(15)
N(5)-C(8)-C(9)	116.03(14)
C(20)-C(8)-C(9)	110.61(17)
C(23)-C(8)-C(9)	113.45(16)
O(3)-C(9)-C(14)	105.37(16)
O(3)-C(9)-C(11)	108.72(16)
C(14)-C(9)-C(11)	109.09(16)
O(3)-C(9)-C(8)	108.05(16)
C(14)-C(9)-C(8)	108.19(14)
C(11)-C(9)-C(8)	116.82(16)
C(16)-C(10)-C(7)	120.2(2)
C(16)-C(10)-H(10)	120.3
C(7)-C(10)-H(10)	119.5
C(7)-C(11)-C(19)	117.20(19)
C(7)-C(11)-C(9)	125.62(16)
C(19)-C(11)-C(9)	117.04(19)
C(24)-C(12)-C(14)	120.4(2)
C(24)-C(12)-H(12)	119.4
C(14)-C(12)-H(12)	120.1
C(14)-C(13)-C(18)	120.8(2)
C(14)-C(13)-H(13)	121.0
C(18)-C(13)-H(13)	118.2
C(13)-C(14)-C(12)	118.39(19)
C(13)-C(14)-C(9)	121.85(18)
C(12)-C(14)-C(9)	119.8(2)
O(4)-C(15)-N(5)	101.99(15)
O(4)-C(15)-C(21)	109.5(2)
N(5)-C(15)-C(21)	113.20(16)
O(4)-C(15)-C(17)	107.16(15)
N(5)-C(15)-C(17)	112.08(19)
C(21)-C(15)-C(17)	112.24(19)
C(22)-C(16)-C(10)	119.3(2)
C(22)-C(16)-H(16)	121.2
C(10)-C(16)-H(16)	119.4
C(15)-C(17)-H(17A)	108.9
C(15)-C(17)-H(17B)	111.0
H(17A)-C(17)-H(17B)	110.9
C(15)-C(17)-H(17C)	108.3
H(17A)-C(17)-H(17C)	107.3
H(17B)-C(17)-H(17C)	110.3
C(25)-C(18)-C(13)	119.7(2)
C(25)-C(18)-H(18)	121.5
C(13)-C(18)-H(18)	118.8
C(22)-C(19)-C(11)	121.2(2)
C(22)-C(19)-H(19)	119.7
C(11)-C(19)-H(19)	119.2
C(8)-C(20)-H(20A)	111.1
C(8)-C(20)-H(20B)	110.6

H(20A)-C(20)-H(20B)	108.5
C(8)-C(20)-H(20C)	111.2
H(20A)-C(20)-H(20C)	107.9
H(20B)-C(20)-H(20C)	107.4
C(15)-C(21)-H(21A)	110.3
C(15)-C(21)-H(21B)	110.1
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.6
C(15)-C(21)-H(21C)	110.3
H(21A)-C(21)-H(21C)	108.2
H(21B)-C(21)-H(21C)	108.2
C(16)-C(22)-C(19)	120.7(2)
C(16)-C(22)-H(22)	117.1
C(19)-C(22)-H(22)	122.2
O(4)-C(23)-C(8)	103.77(16)
O(4)-C(23)-H(23A)	113.3
C(8)-C(23)-H(23A)	109.4
O(4)-C(23)-H(23B)	112.0
C(8)-C(23)-H(23B)	109.6
H(23A)-C(23)-H(23B)	108.7
C(25)-C(24)-C(12)	121.0(2)
C(25)-C(24)-H(24)	119.9
C(12)-C(24)-H(24)	119.1
C(24)-C(25)-C(18)	119.6(2)
C(24)-C(25)-H(25)	118.3
C(18)-C(25)-H(25)	122.0
O(2)-C(26)-C(27)	108.7(2)
O(2)-C(26)-C(28)	102.6(2)
C(27)-C(26)-C(28)	110.5(3)
O(2)-C(26)-C(29)	110.5(2)
C(27)-C(26)-C(29)	112.7(3)
C(28)-C(26)-C(29)	111.4(3)
C(26)-C(27)-H(27A)	110.1
C(26)-C(27)-H(27B)	112.9
H(27A)-C(27)-H(27B)	107.0
C(26)-C(27)-H(27C)	111.3
H(27A)-C(27)-H(27C)	105.3
H(27B)-C(27)-H(27C)	109.9
C(26)-C(28)-H(28A)	110.8
C(26)-C(28)-H(28B)	109.7
H(28A)-C(28)-H(28B)	105.0
C(26)-C(28)-H(28C)	113.3
H(28A)-C(28)-H(28C)	109.3
H(28B)-C(28)-H(28C)	108.2
C(26)-C(29)-H(29A)	112.9
C(26)-C(29)-H(29B)	111.9
H(29A)-C(29)-H(29B)	109.4
C(26)-C(29)-H(29C)	110.4
H(29A)-C(29)-H(29C)	107.3
H(29B)-C(29)-H(29C)	104.5

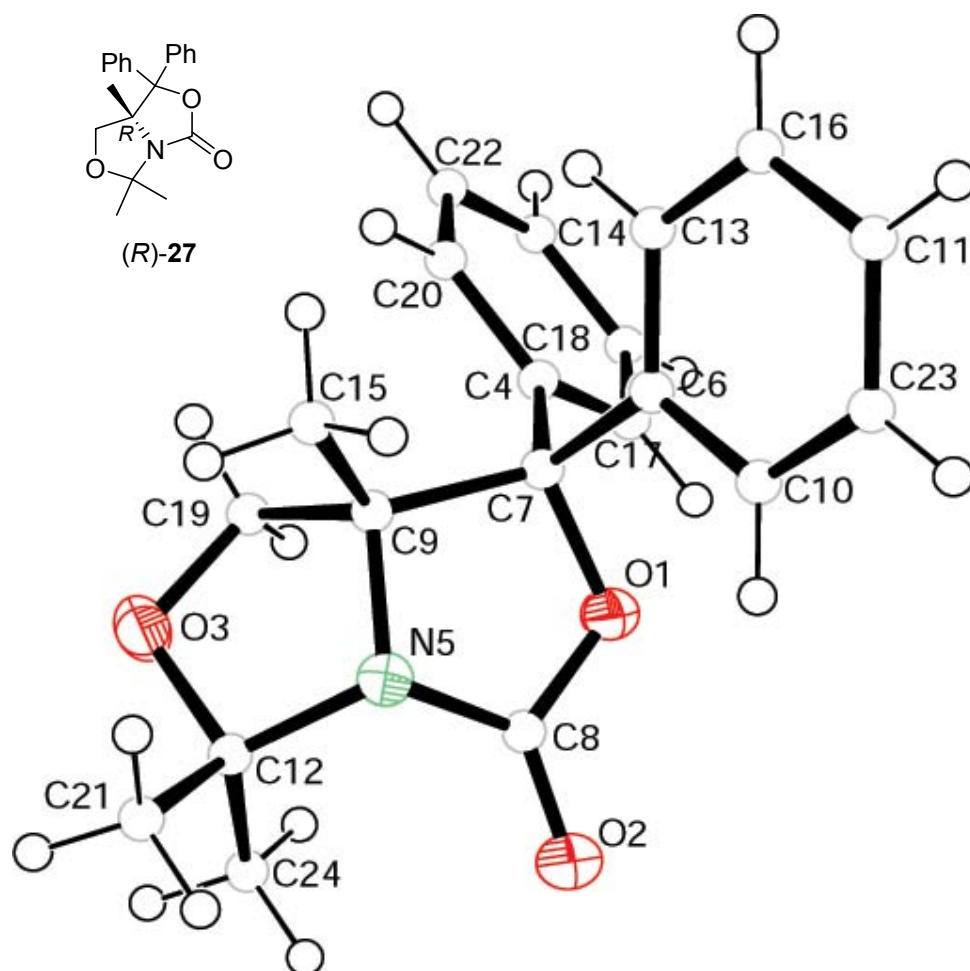
Parámetros	de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$).					
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	50(1)	51(1)	57(1)	6(1)	22(1)	13(1)
O(2)	40(1)	82(1)	47(1)	1(1)	19(1)	7(1)
O(3)	59(1)	33(1)	59(1)	9(1)	24(1)	2(1)
O(4)	42(1)	70(1)	39(1)	10(1)	11(1)	11(1)
N(5)	35(1)	44(1)	36(1)	0(1)	13(1)	-1(1)
C(6)	36(1)	50(1)	40(1)	-5(1)	14(1)	-2(1)
C(7)	36(1)	44(1)	41(1)	1(1)	7(1)	1(1)
C(8)	31(1)	41(1)	40(1)	1(1)	15(1)	-2(1)
C(9)	39(1)	38(1)	41(1)	3(1)	16(1)	0(1)
C(10)	42(1)	55(2)	51(1)	-2(1)	14(1)	-9(1)
C(11)	31(1)	49(1)	35(1)	2(1)	14(1)	3(1)
C(12)	53(1)	53(2)	56(1)	0(1)	27(1)	-14(1)
C(13)	44(1)	47(1)	47(1)	-3(1)	22(1)	-4(1)
C(14)	36(1)	44(1)	39(1)	4(1)	13(1)	-4(1)
C(15)	39(1)	58(2)	37(1)	4(1)	11(1)	2(1)
C(16)	36(1)	94(2)	44(1)	-5(1)	9(1)	-11(1)
C(17)	54(1)	89(2)	37(1)	-2(1)	12(1)	-2(1)
C(18)	53(1)	59(2)	54(1)	-8(1)	28(1)	-2(1)
C(19)	47(1)	73(2)	46(1)	20(1)	14(1)	-1(1)
C(20)	49(1)	49(2)	54(1)	-8(1)	18(1)	-13(1)
C(21)	66(1)	56(2)	52(1)	12(1)	23(1)	-2(1)
C(22)	47(1)	103(2)	44(1)	19(1)	3(1)	-3(1)
C(23)	36(1)	51(1)	41(1)	4(1)	10(1)	4(1)
C(24)	48(1)	75(2)	64(1)	-3(1)	31(1)	-17(1)
C(25)	44(1)	84(2)	56(1)	-4(1)	29(1)	-2(1)
C(26)	38(1)	71(2)	72(1)	-13(1)	26(1)	-3(1)
C(27)	55(1)	105(3)	83(2)	-15(2)	10(1)	-18(2)
C(28)	66(2)	109(3)	102(2)	-4(2)	54(2)	-5(2)
C(29)	69(2)	70(2)	155(3)	-24(2)	68(2)	-4(2)

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
H(3)	1894	-1273	2980	166(18)
H(7)	1984	5066	2792	50
H(10)	3026	6752	3531	50
H(12)	357	-994	3314	50
H(13)	1071	5062	3612	50
H(16)	3717	5405	4734	50
H(17A)	749	1088	319	50
H(17B)	1457	1883	235	50
H(17C)	757	3221	-95	50
H(18)	209	5885	4119	50
H(19)	2379	394	4363	50
H(20A)	779	-1471	1911	50
H(20B)	358	-15	1220	50
H(20C)	118	-190	1930	50

H(21A)	1789	6054	1604	50
H(21B)	1415	6343	714	50
H(21C)	2115	5005	1044	50
H(22)	3432	2217	5137	50
H(23A)	144	3569	1960	50
H(23B)	860	4847	2251	50
H(24)	-519	-114	3812	50
H(25)	-613	3285	4203	50
H(27A)	3604	3305	2403	50
H(27B)	4177	1533	2530	50
H(27C)	3522	1185	2788	50
H(28A)	3360	3519	1029	50
H(28B)	3087	1575	489	50
H(28C)	3894	1736	1019	50
H(29A)	3226	-2191	1955	50
H(29B)	3811	-1838	1593	50
H(29C)	3005	-1999	1062	50

2. Análisis de la estructura molecular y cristalina de (*R*)-1,1-Difenil-5,5,7a-trimetil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona [(*R*)-27].[†]



[†] Representación gráfica realizada con el programa *ORTEP-3 for Windows (Versión 1.05)* a partir del archivo *cif* obtenido después del refinamiento.

Datos del cristal

Fórmula	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃
Peso molecular	323.38
Aspecto del cristal	transparente, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.38 x 0.20 x 0.15
Simetría	monoclínico, P2 ₁ /c
Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °)	a = 8.3083 (3) b = 7.3248 (3) c = 28.0136 (11) $\alpha = \gamma = 90.00$, $\beta = 101.5419$ (17)
Volumen de la celdilla unidad (Å ³)	1670.34 (11)
Z	4
Densidad calculada (g·cm ⁻³)	1.286
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.086
F(000)	688

Datos experimentales

Radiación	Mo-K _{α} ($\lambda = 0.71070$ Å)
Tipo y rango de medida	$\omega/2\theta$ ($3.48 \leq 2\theta \leq 27.89$)
Temperatura (K)	173 (2)
Intervalos de h, k, l	$-9 \leq h \leq 10$, $-8 \leq k \leq 9$, $-36 \leq l \leq 36$
Número de reflexiones: medidas	12353
únicas	3967 ($R_{\text{int}} = 0.0581$)
Finalización hasta $\theta = 27.89$	99.4%

Solución y refinamiento

Refinamiento	Mínimos cuadrados de F ² sobre la matriz completa
Número de reflexiones empleadas	3967
Restricciones	0
Número de parámetros refinados	217
Goodness-of-Fit (datos observados)	1.024
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0510$, $\omega R_2 = 0.1113$
Índices R (todos los datos)	$R_1 = 0.0962$, $\omega R_2 = 0.1312$
Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³)	0.222 y -0.204

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos distintos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	c/z	U (eq.)
O(1)	1501(1)	884(2)	1006(1)	28(1)
O(2)	2334(2)	1466(2)	311(1)	36(1)
O(3)	2805(2)	6168(2)	1178(1)	38(1)
C(4)	1598(2)	1306(2)	1864(1)	27(1)
N(5)	1417(2)	3794(2)	751(1)	28(1)
C(6)	-1085(2)	1171(2)	1250(1)	27(1)
C(7)	706(2)	1825(2)	1351(1)	26(1)
C(8)	1814(2)	2027(2)	655(1)	28(1)
C(9)	925(2)	3903(2)	1227(1)	28(1)
C(10)	-1789(2)	407(2)	802(1)	33(1)
C(11)	-4336(2)	-81(3)	1067(1)	39(1)
C(12)	2545(2)	5348(2)	701(1)	34(1)
C(13)	-2045(2)	1309(3)	1603(1)	34(1)
C(14)	3212(2)	325(3)	2801(1)	40(1)
C(15)	-603(3)	5066(3)	1202(1)	40(1)
C(16)	-3656(2)	696(3)	1509(1)	37(1)
C(17)	2560(2)	-266(2)	1939(1)	32(1)
C(18)	3368(2)	-739(3)	2406(1)	41(1)
C(19)	2439(3)	4862(3)	1517(1)	37(1)
C(20)	1441(2)	2362(2)	2266(1)	33(1)
C(21)	1694(3)	6724(3)	336(1)	50(1)
C(22)	2242(2)	1867(3)	2732(1)	38(1)
C(23)	-3397(2)	-213(3)	712(1)	38(1)
C(24)	4194(3)	4741(3)	602(1)	53(1)

Distancias entre átomos (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$).

O(1)-C(8)	1.3566(19)
O(1)-C(7)	1.4482(19)
O(2)-C(8)	1.2048(19)
O(3)-C(19)	1.423(2)
O(3)-C(12)	1.441(2)
C(4)-C(17)	1.393(3)
C(4)-C(20)	1.394(2)
C(4)-C(7)	1.529(2)
N(5)-C(8)	1.376(2)
N(5)-C(9)	1.473(2)
N(5)-C(12)	1.499(2)
C(6)-C(10)	1.391(2)
C(6)-C(13)	1.393(2)
C(6)-C(7)	1.534(2)
C(7)-C(9)	1.580(2)
C(9)-C(15)	1.519(3)
C(9)-C(19)	1.525(3)
C(10)-C(23)	1.385(3)
C(10)-H(10)	0.9600
C(11)-C(16)	1.377(3)
C(11)-C(23)	1.385(3)
C(11)-H(11)	0.9600

C(12)-C(21)	1.507(3)
C(12)-C(24)	1.518(3)
C(13)-C(16)	1.386(3)
C(13)-H(13)	0.9600
C(14)-C(22)	1.379(3)
C(14)-C(18)	1.381(3)
C(14)-H(14)	0.9602
C(15)-H(15A)	0.9601
C(15)-H(15B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600
C(16)-H(16)	0.9601
C(17)-C(18)	1.390(2)
C(17)-H(17)	0.9599
C(18)-H(18)	0.9601
C(19)-H(19A)	0.9600
C(19)-H(19B)	0.9598
C(20)-C(22)	1.389(2)
C(20)-H(20)	0.9600
C(21)-H(21A)	0.9600
C(21)-H(21B)	0.9600
C(21)-H(21C)	0.9599
C(22)-H(22)	0.9600
C(23)-H(23)	0.9600
C(24)-H(24A)	0.9602
C(24)-H(24B)	0.9597
C(24)-H(24C)	0.9600
C(8)-O(1)-C(7)	111.65(12)
C(19)-O(3)-C(12)	109.07(13)
C(17)-C(4)-C(20)	118.77(16)
C(17)-C(4)-C(7)	120.13(15)
C(20)-C(4)-C(7)	121.08(15)
C(8)-N(5)-C(9)	110.44(13)
C(8)-N(5)-C(12)	121.13(15)
C(9)-N(5)-C(12)	109.61(13)
C(10)-C(6)-C(13)	118.17(17)
C(10)-C(6)-C(7)	120.58(15)
C(13)-C(6)-C(7)	121.25(15)
O(1)-C(7)-C(4)	107.99(13)
O(1)-C(7)-C(6)	106.50(13)
C(4)-C(7)-C(6)	111.41(13)
O(1)-C(7)-C(9)	102.99(12)
C(4)-C(7)-C(9)	112.95(13)
C(6)-C(7)-C(9)	114.25(14)
O(2)-C(8)-O(1)	121.43(16)
O(2)-C(8)-N(5)	128.05(16)
O(1)-C(8)-N(5)	110.49(14)
N(5)-C(9)-C(15)	111.69(14)
N(5)-C(9)-C(19)	99.13(13)
C(15)-C(9)-C(19)	111.01(15)
N(5)-C(9)-C(7)	102.19(13)
C(15)-C(9)-C(7)	114.72(14)
C(19)-C(9)-C(7)	116.53(14)
C(23)-C(10)-C(6)	120.83(17)

C(23)-C(10)-H(10)	119.5
C(6)-C(10)-H(10)	119.7
C(16)-C(11)-C(23)	119.05(18)
C(16)-C(11)-H(11)	119.5
C(23)-C(11)-H(11)	121.4
O(3)-C(12)-N(5)	102.12(13)
O(3)-C(12)-C(21)	108.30(15)
N(5)-C(12)-C(21)	110.76(16)
O(3)-C(12)-C(24)	108.54(16)
N(5)-C(12)-C(24)	113.48(16)
C(21)-C(12)-C(24)	112.94(17)
C(16)-C(13)-C(6)	120.69(17)
C(16)-C(13)-H(13)	119.7
C(6)-C(13)-H(13)	119.6
C(22)-C(14)-C(18)	119.78(17)
C(22)-C(14)-H(14)	119.4
C(18)-C(14)-H(14)	120.9
C(9)-C(15)-H(15A)	109.0
C(9)-C(15)-H(15B)	109.9
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(9)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(11)-C(16)-C(13)	120.75(18)
C(11)-C(16)-H(16)	120.5
C(13)-C(16)-H(16)	118.7
C(18)-C(17)-C(4)	120.14(17)
C(18)-C(17)-H(17)	120.8
C(4)-C(17)-H(17)	119.1
C(14)-C(18)-C(17)	120.56(18)
C(14)-C(18)-H(18)	119.1
C(17)-C(18)-H(18)	120.3
O(3)-C(19)-C(9)	102.58(13)
O(3)-C(19)-H(19A)	108.8
C(9)-C(19)-H(19A)	113.1
O(3)-C(19)-H(19B)	109.3
C(9)-C(19)-H(19B)	113.2
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(22)-C(20)-C(4)	120.61(18)
C(22)-C(20)-H(20)	119.7
C(4)-C(20)-H(20)	119.6
C(12)-C(21)-H(21A)	109.9
C(12)-C(21)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(12)-C(21)-H(21C)	109.0
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5
C(14)-C(22)-C(20)	120.13(18)
C(14)-C(22)-H(22)	119.9
C(20)-C(22)-H(22)	120.0
C(11)-C(23)-C(10)	120.50(18)
C(11)-C(23)-H(23)	119.5
C(10)-C(23)-H(23)	120.0
C(12)-C(24)-H(24A)	110.1

C(12)-C(24)-H(24B)	108.6
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
C(12)-C(24)-H(24C)	109.8
H(24A)-C(24)-H(24C)	109.4
H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$).

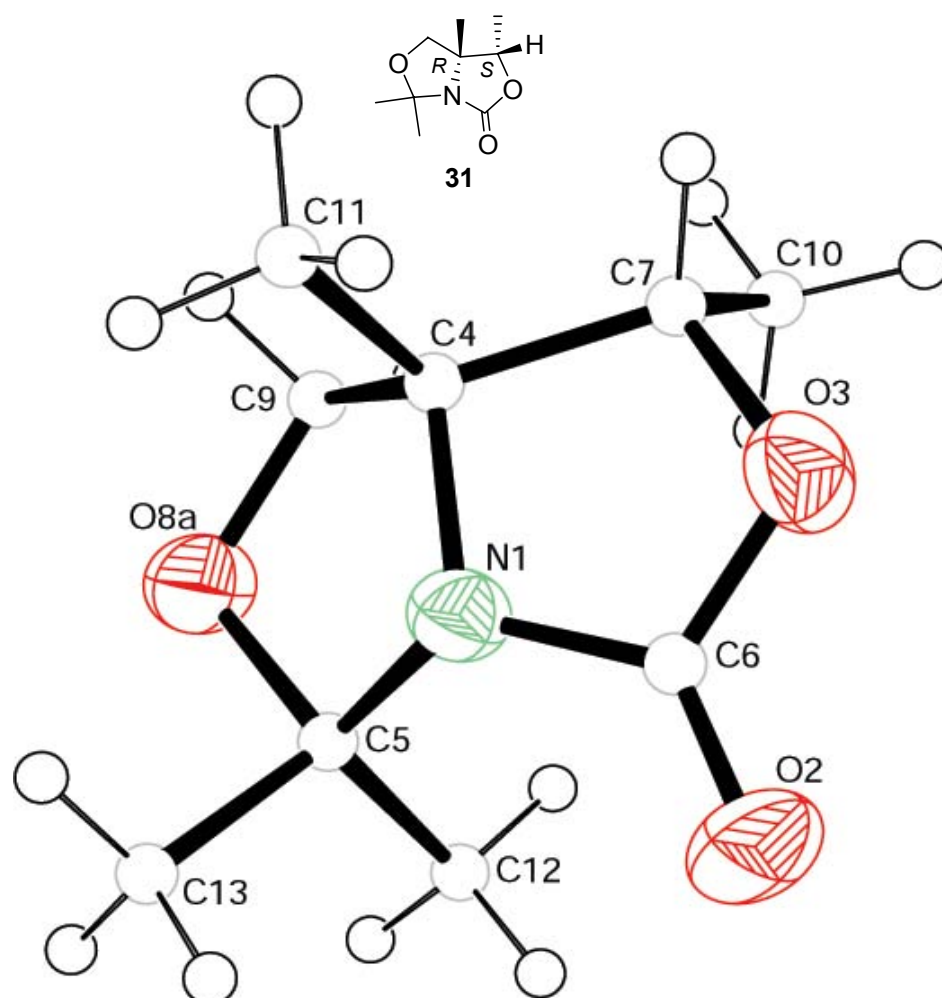
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	34(1)	25(1)	28(1)	0(1)	13(1)	1(1)
O(2)	46(1)	34(1)	31(1)	-3(1)	17(1)	-3(1)
O(3)	54(1)	30(1)	30(1)	0(1)	10(1)	-14(1)
C(4)	27(1)	27(1)	28(1)	2(1)	8(1)	-6(1)
N(5)	35(1)	24(1)	25(1)	-1(1)	10(1)	-4(1)
C(6)	29(1)	23(1)	30(1)	2(1)	9(1)	0(1)
C(7)	31(1)	23(1)	26(1)	-1(1)	13(1)	0(1)
C(8)	30(1)	28(1)	26(1)	-1(1)	8(1)	-3(1)
C(9)	34(1)	25(1)	25(1)	1(1)	10(1)	-1(1)
C(10)	33(1)	35(1)	30(1)	-1(1)	9(1)	-2(1)
C(11)	28(1)	38(1)	50(1)	2(1)	8(1)	-2(1)
C(12)	45(1)	29(1)	29(1)	-1(1)	10(1)	-10(1)
C(13)	34(1)	36(1)	33(1)	0(1)	10(1)	0(1)
C(14)	37(1)	50(1)	32(1)	9(1)	5(1)	-3(1)
C(15)	46(1)	27(1)	50(1)	4(1)	21(1)	5(1)
C(16)	33(1)	40(1)	41(1)	2(1)	15(1)	2(1)
C(17)	34(1)	31(1)	34(1)	1(1)	12(1)	-1(1)
C(18)	38(1)	45(1)	40(1)	13(1)	10(1)	7(1)
C(19)	48(1)	34(1)	29(1)	0(1)	8(1)	-14(1)
C(20)	40(1)	30(1)	32(1)	2(1)	11(1)	-3(1)
C(21)	77(2)	33(1)	36(1)	6(1)	2(1)	-11(1)
C(22)	45(1)	42(1)	28(1)	-2(1)	9(1)	-11(1)
C(23)	36(1)	40(1)	38(1)	-4(1)	4(1)	-4(1)
C(24)	54(1)	43(1)	70(2)	-5(1)	32(1)	-15(1)

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
H(10)	-1162	329	550	39
H(11)	-5451	-508	1010	47
H(13)	-1585	1836	1914	40
H(14)	3755	-7	3125	48
H(15A)	-880	5099	1519	47
H(15B)	-1501	4552	972	47
H(15C)	-391	6283	1104	47
H(16)	-4288	815	1759	44
H(17)	2654	-1012	1664	39
H(18)	4054	-1805	2457	49
H(19A)	3364	4062	1609	44
H(19B)	2233	5485	1800	44
H(20)	771	3441	2221	40

H(21A)	1504	6209	14	60
H(21B)	2369	7793	345	60
H(21C)	663	7051	417	60
H(22)	2125	2603	3007	45
H(23)	-3860	-761	404	46
H(24A)	4051	4189	285	63
H(24B)	4663	3866	845	63
H(24C)	4914	5773	617	63

3. Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*S*,7*aR*)-1,5,5,7*a*-Tetrametil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (31).[†]



[†] Representación gráfica realizada con el programa *ORTEP-3 for Windows (Versión 1.05)* a partir del archivo *cif* obtenido después del refinamiento.

Datos del cristal

Fórmula	C ₉ H ₁₅ NO ₃
Peso molecular	185.22
Aspecto del cristal	transparente, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.50 x 0.25 x 0.20
Simetría	ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °)	a = 6.8202 (3) b = 11.5514 (5) c = 12.6809 (6) α = β = γ = 90,00
Volumen de la celdilla unidad (Å ³)	999.04 (8)
Z	4
Densidad calculada (g·cm ⁻³)	1.232
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.092
F(000)	400

Datos experimentales

Radiación	Mo-K _α (λ = 0.71070 Å)
Tipo y rango de medida	ω/2θ (1.61 ≤ 2θ ≤ 27.87)
Temperatura (K)	223 (2)
Intervalos de h, k, l	-8 ≤ h ≤ 8, -11 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
Número de reflexiones:	
medidas	5949
únicas	2234 (R _{int} = 0.0673)
Finalización hasta θ = 27.87	98.6%

Solución y refinamiento

Refinamiento	Mínimos cuadrados de F ² sobre la matriz completa
Número de reflexiones empleadas	2334
Restricciones	0
Número de parámetros refinados	127
Goodness-of-Fit (datos observados)	1.024
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R ₁ =0.0554, ωR ₂ =0.1277
Índices R (todos los datos)	R ₁ =0.1006, ωR ₂ =0.1507
Parámetro de estructura absoluta	-2.5 (17)
Diferencia mayor entre picos y pozos (e·Å ⁻³)	0.155 y -0.175

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos distintos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
N(1)	-197(2)	171(2)	1517(2)	39(1)
O(2)	-3095(2)	-623(2)	2118(2)	63(1)
O(3)	-202(2)	-1024(1)	2883(1)	53(1)
C(4)	1868(3)	100(2)	1824(2)	43(1)
C(5)	-432(3)	347(2)	371(2)	49(1)
C(6)	-1338(3)	-506(2)	2144(2)	43(1)
C(7)	1856(3)	-955(2)	2554(2)	47(1)
O(8A)	1544(4)	609(3)	61(2)	54(1)
O(8B)	1479(8)	-169(7)	19(5)	65(2)
C(9)	2830(3)	6(3)	742(2)	62(1)
C(10)	2437(4)	-2096(2)	2073(3)	66(1)
C(11)	2546(5)	1178(2)	2412(3)	74(1)
C(12)	-1488(5)	-614(3)	-166(2)	72(1)
C(13)	-1391(6)	1491(3)	138(3)	94(1)

Distancias entre átomos (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$).

N(1)-C(6)	1.360(3)
N(1)-C(4)	1.464(2)
N(1)-C(5)	1.476(3)
O(2)-C(6)	1.206(3)
O(3)-C(6)	1.355(3)
O(3)-C(7)	1.466(3)
C(4)-C(11)	1.524(3)
C(4)-C(9)	1.525(4)
C(4)-C(7)	1.530(3)
C(5)-O(8A)	1.436(4)
C(5)-C(12)	1.488(4)
C(5)-O(8B)	1.501(7)
C(5)-C(13)	1.504(4)
C(7)-C(10)	1.505(3)
C(7)-H(7)	0.9600
O(8A)-C(9)	1.414(4)
O(8B)-C(9)	1.315(6)
C(9)-H(9A)	0.9599
C(9)-H(9B)	0.9600
C(10)-H(10A)	0.9600
C(10)-H(10B)	0.9601
C(10)-H(10C)	0.9600
C(11)-H(11A)	0.9600
C(11)-H(11B)	0.9600
C(11)-H(11C)	0.9601
C(12)-H(12A)	0.9601
C(12)-H(12B)	0.9601
C(12)-H(12C)	0.9600
C(13)-H(13A)	0.9599
C(13)-H(13B)	0.9601
C(13)-H(13C)	0.9599

C(6)-N(1)-C(4)	111.28(18)
C(6)-N(1)-C(5)	126.36(18)
C(4)-N(1)-C(5)	111.92(16)
C(6)-O(3)-C(7)	109.09(18)
N(1)-C(4)-C(11)	112.1(2)
N(1)-C(4)-C(9)	100.31(18)
C(11)-C(4)-C(9)	111.6(2)
N(1)-C(4)-C(7)	101.54(15)
C(11)-C(4)-C(7)	110.88(19)
C(9)-C(4)-C(7)	119.4(2)
O(8A)-C(5)-N(1)	101.38(19)
O(8A)-C(5)-C(12)	119.1(3)
N(1)-C(5)-C(12)	113.6(2)
O(8A)-C(5)-O(8B)	35.7(2)
N(1)-C(5)-O(8B)	98.3(3)
C(12)-C(5)-O(8B)	89.3(3)
O(8A)-C(5)-C(13)	99.7(2)
N(1)-C(5)-C(13)	111.2(2)
C(12)-C(5)-C(13)	110.8(2)
O(8B)-C(5)-C(13)	131.9(4)
O(2)-C(6)-O(3)	122.6(2)
O(2)-C(6)-N(1)	128.0(2)
O(3)-C(6)-N(1)	109.31(18)
O(3)-C(7)-C(10)	108.65(19)
O(3)-C(7)-C(4)	102.75(15)
C(10)-C(7)-C(4)	116.8(2)
O(3)-C(7)-H(7)	113.5
C(10)-C(7)-H(7)	106.2
C(4)-C(7)-H(7)	109.2
C(9)-O(8A)-C(5)	108.1(2)
C(9)-O(8B)-C(5)	109.9(4)
O(8B)-C(9)-O(8A)	38.4(3)
O(8B)-C(9)-C(4)	109.7(3)
O(8A)-C(9)-C(4)	104.3(2)
O(8B)-C(9)-H(9A)	130.7
O(8A)-C(9)-H(9A)	103.1
C(4)-C(9)-H(9A)	109.6
O(8B)-C(9)-H(9B)	84.3
O(8A)-C(9)-H(9B)	121.0
C(4)-C(9)-H(9B)	108.9
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
C(7)-C(10)-H(10A)	109.6
C(7)-C(10)-H(10B)	108.1
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(7)-C(10)-H(10C)	110.7
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
C(4)-C(11)-H(11A)	110.4
C(4)-C(11)-H(11B)	108.2
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(4)-C(11)-H(11C)	109.8
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(5)-C(12)-H(12A)	109.3

C(5)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(5)-C(12)-H(12C)	109.6
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(5)-C(13)-H(13A)	110.1
C(5)-C(13)-H(13B)	108.7
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(5)-C(13)-H(13C)	109.6
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5

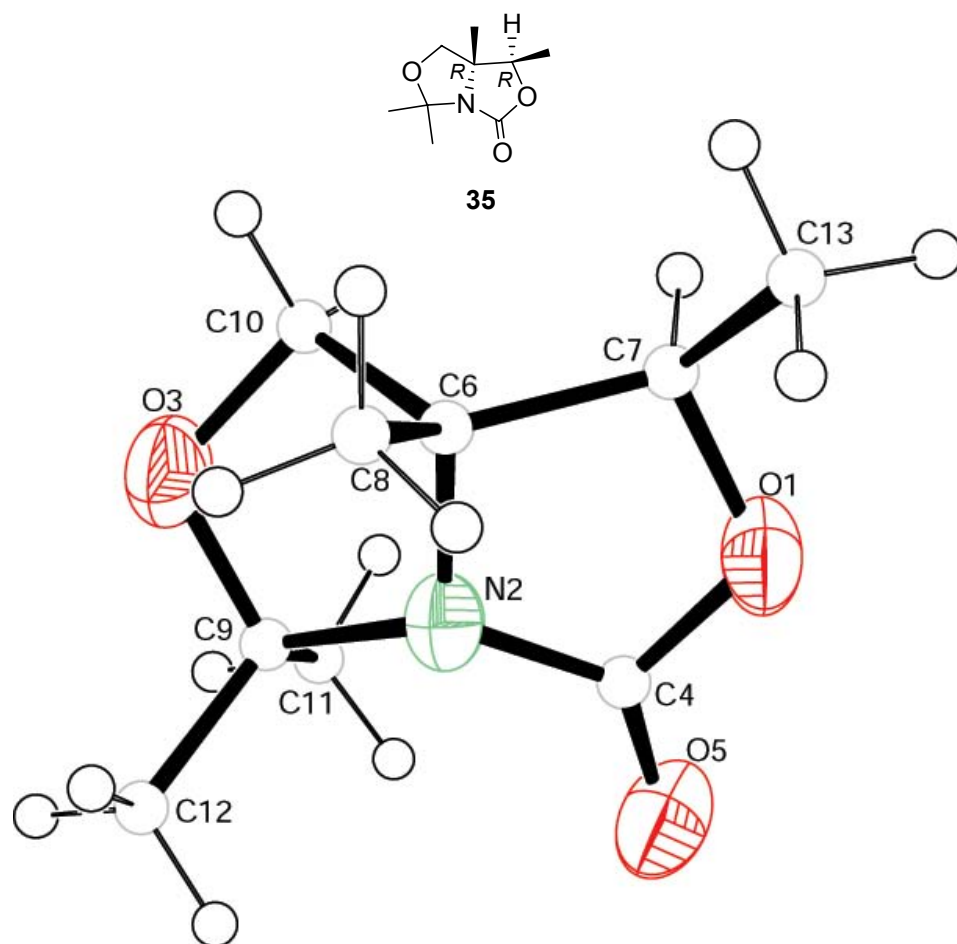
Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	35(1)	46(1)	35(1)	3(1)	-1(1)	1(1)
O(2)	33(1)	86(1)	70(1)	8(1)	11(1)	-4(1)
O(3)	51(1)	63(1)	46(1)	16(1)	8(1)	4(1)
C(4)	37(1)	45(1)	47(1)	2(1)	-5(1)	0(1)
C(5)	32(1)	77(2)	40(1)	9(1)	-4(1)	-2(1)
C(6)	44(1)	47(1)	40(1)	1(1)	5(1)	5(1)
C(7)	45(1)	46(1)	49(1)	3(1)	-8(1)	1(1)
O(8A)	39(1)	77(2)	44(2)	16(2)	5(1)	-6(2)
O(8B)	38(3)	109(5)	47(3)	-9(4)	6(2)	-2(4)
C(9)	38(1)	90(2)	59(2)	19(2)	8(1)	10(1)
C(10)	55(2)	49(2)	93(2)	7(1)	7(2)	10(1)
C(11)	73(2)	46(2)	101(2)	4(2)	-36(2)	-8(1)
C(12)	84(2)	81(2)	50(2)	-11(2)	-9(2)	10(2)
C(13)	124(3)	79(2)	78(2)	28(2)	-45(2)	-10(2)

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
H(7)	2746	-823	3128	56
H(9A)	3997	470	726	75
H(9B)	3165	-789	612	75
H(10A)	3785	-2065	1856	79
H(10B)	1620	-2228	1468	79
H(10C)	2263	-2714	2570	79
H(11A)	3904	1111	2602	88
H(11B)	1767	1255	3039	88
H(11C)	2367	1849	1976	88
H(12A)	-1586	-446	-906	86
H(12B)	-2780	-689	127	86
H(12C)	-783	-1325	-69	86
H(13A)	-1538	1590	-609	112
H(13B)	-579	2099	414	112
H(13C)	-2656	1520	469	112

4. Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*R*,7*aR*)-1,5,5,7a-Tetrametil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (35).[†]



[†] Representación gráfica realizada con el programa *ORTEP-3 for Windows (Versión 1.05)* a partir del archivo *cif* obtenido después del refinamiento.

Datos del cristal

Fórmula	C ₉ H ₁₅ NO ₃
Peso molecular	185.22
Aspecto del cristal	transparente, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.70 x 0.37 x 0.20
Simetría	ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °)	a = 6.8080 (4) b = 9.0645 (5) c = 15.8652 (9) $\alpha = \beta = \gamma = 90$
Volumen de la celdilla unidad (Å ³)	979.06 (10)
Z	4
Densidad calculada (g·cm ⁻³)	1.257
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.094
F(000)	400

Datos experimentales

Radiación	Mo-K α ($\lambda = 0.71070$ Å)
Tipo y rango de medida	$\omega/2\theta$ ($1.28 \leq 2\theta \leq 27.87$)
Temperatura (K)	223 (2)
Intervalos de h, k, l	$-8 \leq h \leq 5, -10 \leq k \leq 11, -20 \leq l \leq 18$
Número de reflexiones: medidas	4359
únicas	2190 ($R_{\text{int}} = 0.0673$)
Finalización hasta $\theta = 27.87$	98.4%

Solución y refinó

Refino	Mínimos cuadrados de F ² sobre la matriz completa
Número de reflexiones empleadas	2190
Restricciones	0
Número de parámetros refinados	118
Goodness-of-Fit (datos observados)	1.039
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0735, \omega R_2 = 0.1802$
Índices R (todos los datos)	$R_1 = 0.1082, \omega R_2 = 0.2127$
Parámetro de estructura absoluta	-1 (2)
Diferencia mayor entre picos y pozos (e \cdot Å ⁻³)	0.283 y -0.261

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos distintos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
O(1)	6467(4)	5408(3)	5473(1)	55(1)
N(2)	6375(4)	4854(3)	4123(1)	40(1)
O(3)	4552(3)	5420(3)	2975(1)	57(1)
C(4)	7562(5)	5319(3)	4761(2)	46(1)
O(5)	9291(4)	5554(3)	4756(1)	62(1)
C(6)	4308(5)	4738(3)	4366(2)	44(1)
C(7)	4380(5)	5362(4)	5278(2)	47(1)
C(8)	3583(6)	3153(4)	4293(2)	58(1)
C(9)	6553(5)	5314(4)	3213(2)	48(1)
C(10)	3387(5)	5717(4)	3700(2)	58(1)
C(11)	7559(6)	6807(4)	3131(2)	68(1)
C(12)	7529(6)	4145(5)	2698(2)	66(1)
C(13)	3341(6)	4514(4)	5964(2)	60(1)

Distancias entre átomos (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$).

O(1)-C(4)	1.355(4)
O(1)-C(7)	1.455(4)
N(2)-C(4)	1.362(4)
N(2)-C(6)	1.463(4)
N(2)-C(9)	1.508(3)
O(3)-C(9)	1.417(4)
O(3)-C(10)	1.424(4)
C(4)-O(5)	1.196(4)
C(6)-C(10)	1.515(4)
C(6)-C(8)	1.523(4)
C(6)-C(7)	1.555(4)
C(7)-C(13)	1.509(5)
C(7)-H(7)	0.9601
C(8)-H(8A)	0.9600
C(8)-H(8B)	0.9601
C(8)-H(8C)	0.9601
C(9)-C(12)	1.494(5)
C(9)-C(11)	1.522(5)
C(10)-H(10A)	0.9600
C(10)-H(10B)	0.9601
C(11)-H(11A)	0.9600
C(11)-H(11B)	0.9601
C(11)-H(11C)	0.9601
C(12)-H(12A)	0.9600
C(12)-H(12B)	0.9600
C(12)-H(12C)	0.9600
C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9601
C(13)-H(13C)	0.9601
C(4)-O(1)-C(7)	111.0(2)
C(4)-N(2)-C(6)	113.4(2)
C(4)-N(2)-C(9)	125.3(2)

C(6)-N(2)-C(9)	110.4(2)
C(9)-O(3)-C(10)	109.4(2)
O(5)-C(4)-O(1)	122.4(3)
O(5)-C(4)-N(2)	129.3(3)
O(1)-C(4)-N(2)	108.2(3)
N(2)-C(6)-C(10)	99.9(3)
N(2)-C(6)-C(8)	111.1(3)
C(10)-C(6)-C(8)	111.4(3)
N(2)-C(6)-C(7)	100.9(2)
C(10)-C(6)-C(7)	116.7(3)
C(8)-C(6)-C(7)	115.1(3)
O(1)-C(7)-C(13)	108.6(3)
O(1)-C(7)-C(6)	103.8(2)
C(13)-C(7)-C(6)	118.1(3)
O(1)-C(7)-H(7)	113.2
C(13)-C(7)-H(7)	103.5
C(6)-C(7)-H(7)	109.9
C(6)-C(8)-H(8A)	110.0
C(6)-C(8)-H(8B)	107.6
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(6)-C(8)-H(8C)	110.7
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
O(3)-C(9)-C(12)	109.3(3)
O(3)-C(9)-N(2)	101.4(2)
C(12)-C(9)-N(2)	111.3(3)
O(3)-C(9)-C(11)	110.5(3)
C(12)-C(9)-C(11)	112.6(3)
N(2)-C(9)-C(11)	111.3(2)
O(3)-C(10)-C(6)	102.8(3)
O(3)-C(10)-H(10A)	108.8
C(6)-C(10)-H(10A)	112.0
O(3)-C(10)-H(10B)	110.2
C(6)-C(10)-H(10B)	113.3
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(9)-C(11)-H(11A)	108.2
C(9)-C(11)-H(11B)	110.0
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(9)-C(11)-H(11C)	110.3
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(9)-C(12)-H(12A)	109.9
C(9)-C(12)-H(12B)	108.7
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(9)-C(12)-H(12C)	109.8
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(7)-C(13)-H(13A)	110.3
C(7)-C(13)-H(13B)	109.2
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(7)-C(13)-H(13C)	109.0
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5

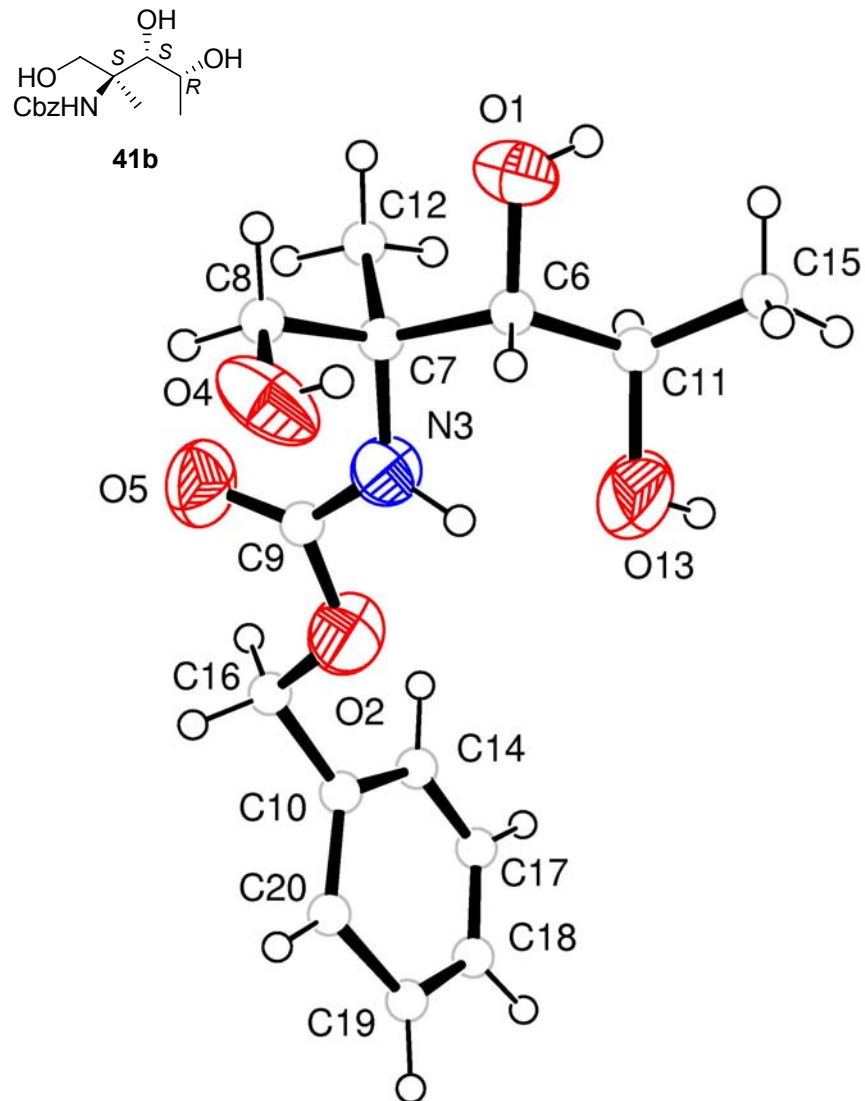
Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	65(2)	67(1)	34(1)	-6(1)	-7(1)	-6(1)
N(2)	48(2)	43(1)	30(1)	1(1)	-3(1)	-2(1)
O(3)	62(2)	72(2)	36(1)	3(1)	-8(1)	-1(1)
C(4)	50(2)	46(2)	43(2)	10(1)	-8(1)	1(2)
O(5)	58(2)	77(2)	51(1)	13(1)	-13(1)	-12(1)
C(6)	50(2)	45(2)	37(1)	-4(1)	-6(1)	-2(1)
C(7)	59(2)	43(2)	39(2)	-3(1)	3(1)	9(2)
C(8)	67(2)	56(2)	50(2)	-3(2)	5(2)	-16(2)
C(9)	57(2)	54(2)	33(1)	7(1)	-1(1)	-5(2)
C(10)	56(2)	69(2)	47(2)	6(2)	-7(2)	9(2)
C(11)	92(3)	65(2)	48(2)	22(2)	-17(2)	-22(2)
C(12)	79(3)	80(2)	38(2)	-1(2)	11(2)	0(2)
C(13)	77(3)	65(2)	39(1)	1(2)	5(2)	-4(2)

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
H(7)	3767	6315	5295	56
H(8A)	2223	3097	4449	69
H(8B)	4350	2562	4672	69
H(8C)	3745	2794	3728	69
H(10A)	3505	6744	3839	69
H(10B)	2035	5486	3590	69
H(11A)	7645	7048	2543	82
H(11B)	8856	6760	3368	82
H(11C)	6811	7552	3418	82
H(12A)	7638	4463	2123	79
H(12B)	6749	3264	2724	79
H(12C)	8815	3947	2919	79
H(13A)	1961	4452	5845	72
H(13B)	3535	5008	6493	72
H(13C)	3884	3538	5994	72

5. Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Dihidroxi-1-hidroximetil-1-metil-butilcarbamato de bencilo (41b).[†]



[†] Representación gráfica realizada con el programa *ORTEP-3 for Windows (Versión 1.05)* a partir del archivo *cif* obtenido después del refinamiento.

Datos del cristal

Fórmula	C ₁₄ H ₂₁ NO ₅
Peso molecular	283.32
Aspecto del cristal	transparente, incoloro
Simetría	ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °)	a = 6.13560 (10) b = 13.2483 (3) c = 18.8367 (5) α = β = γ = 90
Volumen de la celdilla unidad (Å ³)	1531.09 (6)
Z	4
Densidad calculada (g·cm ⁻³)	1.229
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.093
F(000)	608

Datos experimentales

Radiación	Mo-K _α (λ = 0.71070 Å)
Tipo y rango de medida	ω/2θ (2.16 ≤ 2θ ≤ 27.44)
Temperatura (K)	293 (2)
Intervalos de h, k, l	0 ≤ h ≤ 7, 0 ≤ k ≤ 17, -24 ≤ l ≤ 24
Número de reflexiones:	
medidas	12688
únicas	3453
Finalización hasta θ = 27.44	99.5%

Solución y refinamiento

Refinamiento	Mínimos cuadrados de F ² sobre la matriz completa
Número de reflexiones empleadas	3453
Restricciones	0
Número de parámetros refinados	185
Goodness-of-Fit (datos observados)	1.436
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.1024, ωR ₂ = 0.2980
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1244, ωR ₂ = 0.3287
Parámetro de estructura absoluta	-2 (2)
Diferencia mayor entre picos y pozos (e·Å ⁻³)	0.767 y -0.396

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos distintos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
O(1)	9147(4)	2679(2)	5729(1)	59(1)
O(2)	2715(6)	2394(2)	7998(1)	76(1)
N(3)	4829(5)	2592(2)	7066(1)	54(1)
O(4)	3563(4)	3050(3)	5596(1)	80(1)
O(5)	3177(7)	3953(2)	7562(2)	81(1)
C(6)	7557(5)	2218(2)	6175(2)	49(1)
C(7)	6273(5)	3073(2)	6558(2)	47(1)
C(8)	4948(6)	3660(3)	6008(2)	63(1)
C(9)	3572(6)	3066(3)	7538(2)	57(1)
C(10)	920(7)	1992(3)	9064(2)	63(1)
C(11)	8617(8)	1430(3)	6645(2)	73(1)
C(12)	7839(7)	3824(3)	6910(2)	69(1)
O(13)	6722(10)	816(3)	6863(4)	161(3)
C(14)	2399(8)	1771(4)	9599(2)	77(1)
C(15)	10249(8)	756(4)	6276(3)	78(1)
C(16)	1384(10)	2811(4)	8561(2)	90(2)
C(17)	2067(14)	1070(5)	10080(3)	103(2)
C(18)	361(15)	532(4)	10107(4)	103(2)
C(19)	-1224(15)	642(6)	9643(5)	139(4)
C(20)	-1017(11)	1443(8)	9058(3)	123(3)

Distancias entre átomos (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$)

O(1)-C(6)	1.425(4)
O(1)-H(1)	0.8200
O(2)-C(9)	1.349(4)
O(2)-C(16)	1.449(5)
N(3)-C(9)	1.333(4)
N(3)-C(7)	1.452(4)
N(3)-H(3)	0.9603
O(4)-C(8)	1.406(5)
O(4)-H(4)	0.8209
O(5)-C(9)	1.202(5)
C(6)-C(11)	1.516(5)
C(6)-C(7)	1.557(4)
C(6)-H(6)	0.9597
C(7)-C(8)	1.530(4)
C(7)-C(12)	1.534(5)
C(8)-H(8A)	0.9603
C(8)-H(8B)	0.9598
C(10)-C(14)	1.388(6)
C(10)-C(20)	1.394(8)
C(10)-C(16)	1.466(7)
C(11)-O(13)	1.477(7)
C(11)-C(15)	1.510(6)
C(11)-H(11)	0.9733
C(12)-H(12A)	0.9606
C(12)-H(12B)	0.9639
C(12)-H(12C)	0.9654
O(13)-H(13)	0.9290

C(14)-C(17)	1.314(7)
C(14)-H(14)	0.9740
C(15)-H(15A)	0.9444
C(15)-H(15B)	1.0444
C(15)-H(15C)	0.9292
C(16)-H(16A)	0.9618
C(16)-H(16B)	1.0018
C(17)-C(18)	1.267(12)
C(17)-H(17)	0.9848
C(18)-C(19)	1.316(13)
C(18)-H(18)	0.9906
C(19)-C(20)	1.535(14)
C(19)-H(19)	0.9902
C(20)-H(20)	0.9339

C(6)-O(1)-H(1)	109.5
C(9)-O(2)-C(16)	116.1(3)
C(9)-N(3)-C(7)	125.8(3)
C(9)-N(3)-H(3)	119.4
C(7)-N(3)-H(3)	114.7
C(8)-O(4)-H(4)	110.2
O(1)-C(6)-C(11)	110.2(3)
O(1)-C(6)-C(7)	108.0(3)
C(11)-C(6)-C(7)	116.6(2)
O(1)-C(6)-H(6)	109.5
C(11)-C(6)-H(6)	105.8
C(7)-C(6)-H(6)	106.6
N(3)-C(7)-C(8)	110.2(3)
N(3)-C(7)-C(12)	112.4(3)
C(8)-C(7)-C(12)	107.2(3)
N(3)-C(7)-C(6)	107.1(2)
C(8)-C(7)-C(6)	108.9(2)
C(12)-C(7)-C(6)	110.8(3)
O(4)-C(8)-C(7)	113.7(3)
O(4)-C(8)-H(8A)	107.6
C(7)-C(8)-H(8A)	109.0
O(4)-C(8)-H(8B)	107.8
C(7)-C(8)-H(8B)	109.1
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
O(5)-C(9)-N(3)	127.1(4)
O(5)-C(9)-O(2)	122.8(3)
N(3)-C(9)-O(2)	110.1(3)
C(14)-C(10)-C(20)	116.9(5)
C(14)-C(10)-C(16)	119.9(4)
C(20)-C(10)-C(16)	123.1(6)
O(13)-C(11)-C(15)	108.9(3)
O(13)-C(11)-C(6)	101.8(4)
C(15)-C(11)-C(6)	115.0(3)
O(13)-C(11)-H(11)	111.7
C(15)-C(11)-H(11)	108.6
C(6)-C(11)-H(11)	110.6
C(7)-C(12)-H(12A)	110.2
C(7)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.0

C(7)-C(12)-H(12C)	110.6
H(12A)-C(12)-H(12C)	108.8
H(12B)-C(12)-H(12C)	108.7
C(11)-O(13)-H(13)	99.5
C(17)-C(14)-C(10)	123.3(6)
C(17)-C(14)-H(14)	123.0
C(10)-C(14)-H(14)	113.6
C(11)-C(15)-H(15A)	111.3
C(11)-C(15)-H(15B)	109.8
H(15A)-C(15)-H(15B)	103.9
C(11)-C(15)-H(15C)	112.8
H(15A)-C(15)-H(15C)	113.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	105.0
O(2)-C(16)-C(10)	107.5(4)
O(2)-C(16)-H(16A)	113.9
C(10)-C(16)-H(16A)	109.9
O(2)-C(16)-H(16B)	112.2
C(10)-C(16)-H(16B)	107.2
H(16A)-C(16)-H(16B)	105.9
C(18)-C(17)-C(14)	123.6(7)
C(18)-C(17)-H(17)	117.6
C(14)-C(17)-H(17)	118.8
C(17)-C(18)-C(19)	121.4(6)
C(17)-C(18)-H(18)	118.9
C(19)-C(18)-H(18)	119.6
C(18)-C(19)-C(20)	119.5(5)
C(18)-C(19)-H(19)	119.2
C(20)-C(19)-H(19)	121.1
C(10)-C(20)-C(19)	115.3(6)
C(10)-C(20)-H(20)	126.1
C(19)-C(20)-H(20)	118.7

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$).

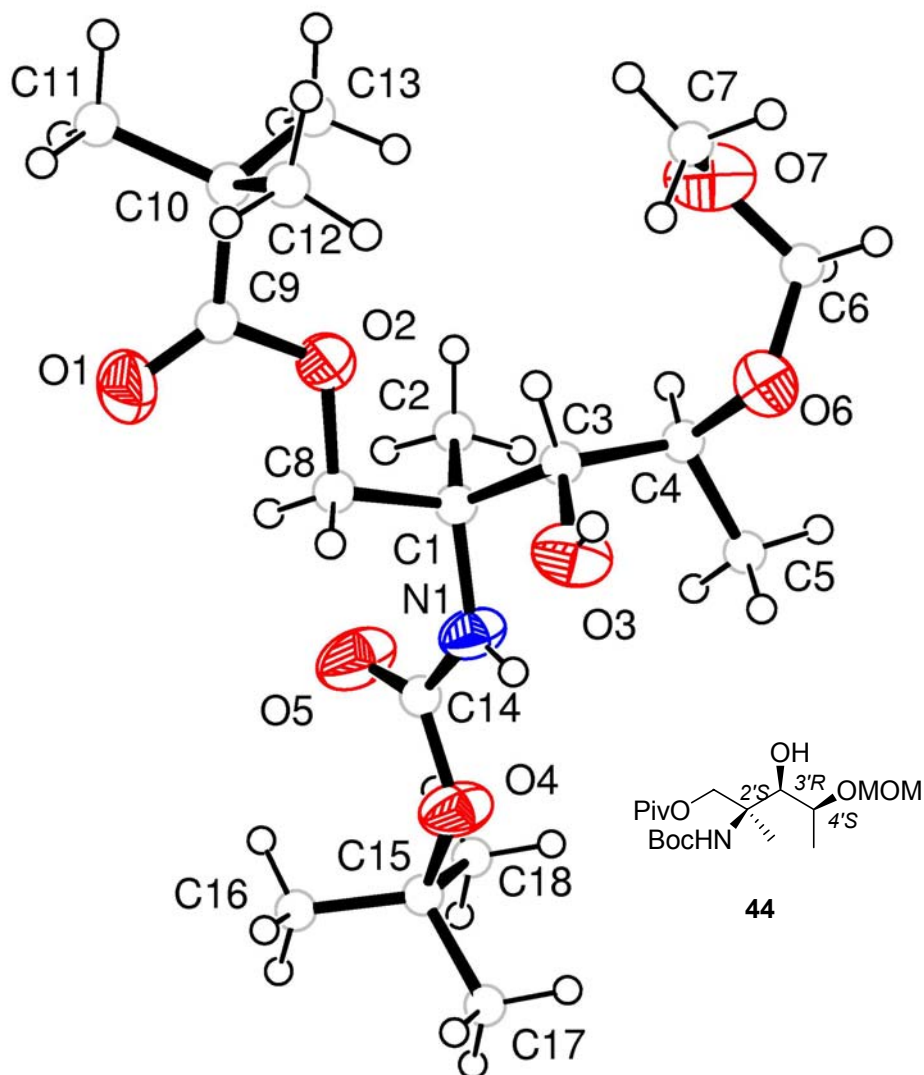
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	46(1)	76(2)	57(1)	6(1)	6(1)	-9(1)
O(2)	98(2)	67(2)	61(1)	1(1)	31(2)	13(2)
N(3)	61(2)	53(1)	48(1)	-4(1)	10(1)	1(1)
O(4)	45(1)	143(3)	52(1)	-4(2)	-2(1)	3(2)
O(5)	94(2)	59(2)	88(2)	-7(1)	20(2)	19(2)
C(6)	46(2)	55(2)	46(1)	-2(1)	4(1)	-7(1)
C(7)	47(1)	45(1)	48(1)	-1(1)	-3(1)	-1(1)
C(8)	56(2)	76(2)	56(2)	14(2)	2(2)	9(2)
C(9)	61(2)	62(2)	46(1)	-1(1)	2(1)	6(2)
C(10)	58(2)	81(2)	48(2)	-14(2)	7(1)	4(2)
C(11)	90(3)	61(2)	66(2)	7(2)	14(2)	20(2)
C(12)	69(2)	58(2)	78(2)	-11(2)	-10(2)	-10(2)
O(13)	147(5)	84(2)	252(7)	84(3)	119(5)	45(3)
C(14)	70(3)	87(3)	74(2)	11(2)	-6(2)	7(2)
C(15)	69(2)	73(2)	91(3)	1(2)	7(2)	17(2)
C(16)	107(4)	102(3)	60(2)	2(2)	26(2)	41(3)
C(17)	113(4)	104(3)	93(3)	28(3)	2(3)	15(4)

C(18)	129(5)	74(3)	106(4)	-13(3)	14(4)	-13(3)
C(19)	140(6)	122(5)	153(6)	-74(5)	83(6)	-85(5)
C(20)	81(3)	205(8)	83(3)	-67(4)	2(3)	-30(4)

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	$U(\text{eq.})$
H(1)	10346	2430	5808	160(40)
H(3)	4803	1868	7043	50
H(4)	4276	2626	5379	700(300)
H(6)	6520	1860	5888	50
H(8A)	4056	4148	6248	50
H(8B)	5929	4000	5691	50
H(11)	9324	1746	7050	50
H(12A)	8713	3488	7261	50
H(12B)	7013	4353	7137	50
H(12C)	8791	4125	6561	50
H(13)	7372	426	7214	77(14)
H(14)	3718	2180	9582	50
H(15A)	11405	1135	6080	50
H(15B)	9523	414	5836	50
H(15C)	10713	224	6560	50
H(16A)	42	3107	8399	50
H(16B)	2160	3354	8831	50
H(17)	3170	970	10453	50
H(18)	267	-10	10468	50
H(19)	-2482	174	9657	50
H(20)	-2170	1526	8740	50

6. Análisis de la estructura molecular y cristalina de (2'S,3'R,4'S)-2,2-Dimetilpropanoato de (2'S,3'R,4'S)-2,2-Dimetilpropanoato de 2'-tert-butoxicarbonilamino-3'-hidroxi-4'-metoximetoxi-2'-metilpentilo (44).[†]



[†] Representación gráfica realizada con el programa *ORTEP-3 for Windows (Versión 1.05)* a partir del archivo *cif* obtenido después del refinamiento.

Datos del cristal

Fórmula	$C_{18}H_{35}NO_7$
Peso molecular	377.47
Aspecto del cristal	transparente, incoloro
Tamaño del cristal (mm)	0.63 x 0.25 x 0.25
Simetría	monoclínico, $P2_1$
Dimensiones de la celdilla unidad (\AA , °)	a = 9.1497 (3) b = 10.0060 (4) c = 12.0612 (6) $\alpha = \gamma = 90$, $\beta = 100.5353$ (17)
Volumen de la celdilla unidad (\AA^3)	1085.61 (8)
Z	2
Densidad calculada ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.155
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.088
F(000)	412

Datos experimentales

Radiación	Mo- K_α ($\lambda = 0.71070 \text{ \AA}$)
Tipo y rango de medida	$\omega/2\theta$ ($3.04 \leq 2\theta \leq 27.94$)
Temperatura (K)	293 (2)
Intervalos de h, k, l	$-11 \leq h \leq 11$, $-13 \leq k \leq 11$, $-15 \leq l \leq 15$
Número de reflexiones:	
medidas	4636
únicas	3992
Finalización hasta $\theta = 27.94$	97.0%

Solución y refinamiento

Refinamiento	Mínimos cuadrados de F^2 sobre la matriz completa
Número de reflexiones empleadas	1394
Restricciones	0
Número de parámetros refinados	138
Goodness-of-Fit (datos observados)	1.100
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0470$, $\omega R_2 = 0.1198$
Índices R (todos los datos)	$R_1 = 0.0628$, $\omega R_2 = 0.1306$
Parámetro de estructura absoluta	2 (2)
Diferencia mayor entre picos y pozos ($e \cdot \text{\AA}^{-3}$)	0.196 y -0.170

Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos distintos de hidrógeno.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
O(3)	2089(2)	2446	3593(1)	53(1)
N(1)	2018(2)	4447(2)	2203(1)	46(1)
O(2)	-1270(2)	4096	3504(1)	62(1)
O(1)	-1645(2)	5779	4627(1)	63(1)
C(9)	-2002(2)	4705(2)	4230(1)	43(1)
C(1)	563(2)	3921(2)	2347(1)	41(1)
O(4)	3778(1)	5710(2)	1775(1)	57(1)
C(8)	81(2)	4737(2)	3287(2)	53(1)
C(3)	797(2)	2454(2)	2731(1)	41(1)
C(14)	2292(2)	5573(2)	1666(2)	45(1)
C(2)	-614(2)	4023(3)	1277(2)	54(1)
O(6)	883(2)	118(2)	2331(1)	64(1)
O(5)	1377(2)	6329(2)	1162(2)	74(1)
C(10)	-3261(2)	3822(2)	4466(2)	51(1)
C(15)	4453(2)	6784(2)	1217(2)	51(1)
O(7)	-1647(2)	-273(2)	2234(1)	79(1)
C(13)	-3999(2)	3062(3)	3417(2)	63(1)
C(4)	913(2)	1416(2)	1826(2)	50(1)
C(17)	6099(2)	6498(3)	1556(2)	78(1)
C(12)	-2544(3)	2834(3)	5379(2)	77(1)
C(5)	2304(3)	1496(3)	1312(2)	72(1)
C(16)	4050(4)	8112(3)	1617(4)	114(1)
C(6)	-336(3)	-669(3)	1877(2)	78(1)
C(11)	-4427(3)	4704(4)	4879(3)	90(1)
C(7)	-1654(4)	-596(4)	3374(2)	88(1)
C(18)	3999(3)	6624(5)	-42(2)	100(1)

Distancias entre átomos (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$)

O(3)-C(3)	1.425(2)
O(3)-H(9)	0.73(3)
N(1)-C(14)	1.346(3)
N(1)-C(1)	1.471(2)
N(1)-H(1)	0.84(3)
O(2)-C(9)	1.342(2)
O(2)-C(8)	1.457(2)
O(1)-C(9)	1.197(2)
C(9)-C(10)	1.519(3)
C(1)-C(2)	1.525(3)
C(1)-C(8)	1.527(3)
C(1)-C(3)	1.542(3)
O(4)-C(14)	1.349(2)
O(4)-C(15)	1.463(2)
C(8)-H(8A)	0.9700
C(8)-H(8B)	0.9700
C(3)-C(4)	1.524(3)
C(3)-H(3)	0.9800
C(14)-O(5)	1.207(2)
C(2)-H(2A)	0.9600
C(2)-H(2B)	0.9600

C(2)-H(2C)	0.9600
O(6)-C(6)	1.394(3)
O(6)-C(4)	1.438(3)
C(10)-C(13)	1.524(3)
C(10)-C(12)	1.536(3)
C(10)-C(11)	1.537(3)
C(15)-C(16)	1.483(4)
C(15)-C(18)	1.508(4)
C(15)-C(17)	1.515(3)
O(7)-C(6)	1.403(3)
O(7)-C(7)	1.414(3)
C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600
C(13)-H(13C)	0.9600
C(4)-C(5)	1.516(3)
C(4)-H(4)	0.9800
C(17)-H(17A)	0.9600
C(17)-H(17B)	0.9600
C(17)-H(17C)	0.9600
C(12)-H(12A)	0.9600
C(12)-H(12B)	0.9600
C(12)-H(12C)	0.9600
C(5)-H(5A)	0.9600
C(5)-H(5B)	0.9600
C(5)-H(5C)	0.9600
C(16)-H(16A)	0.9600
C(16)-H(16B)	0.9600
C(16)-H(16C)	0.9600
C(6)-H(6A)	0.9700
C(6)-H(6B)	0.9700
C(11)-H(11A)	0.9600
C(11)-H(11B)	0.9600
C(11)-H(11C)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9600
C(7)-H(7B)	0.9600
C(7)-H(7C)	0.9600
C(18)-H(18A)	0.9600
C(18)-H(18B)	0.9600
C(18)-H(18C)	0.9600
C(3)-O(3)-H(9)	110(2)
C(14)-N(1)-C(1)	127.48(17)
C(14)-N(1)-H(1)	117.2(16)
C(1)-N(1)-H(1)	114.8(16)
C(9)-O(2)-C(8)	117.24(15)
O(1)-C(9)-O(2)	122.44(17)
O(1)-C(9)-C(10)	127.41(16)
O(2)-C(9)-C(10)	110.13(16)
N(1)-C(1)-C(2)	112.97(15)
N(1)-C(1)-C(8)	106.69(15)
C(2)-C(1)-C(8)	109.67(15)
N(1)-C(1)-C(3)	107.31(14)
C(2)-C(1)-C(3)	110.83(16)
C(8)-C(1)-C(3)	109.22(14)

C(14)-O(4)-C(15)	122.18(15)
O(2)-C(8)-C(1)	105.50(15)
O(2)-C(8)-H(8A)	110.6
C(1)-C(8)-H(8A)	110.6
O(2)-C(8)-H(8B)	110.6
C(1)-C(8)-H(8B)	110.6
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.8
O(3)-C(3)-C(4)	111.22(14)
O(3)-C(3)-C(1)	105.97(13)
C(4)-C(3)-C(1)	117.19(14)
O(3)-C(3)-H(3)	107.3
C(4)-C(3)-H(3)	107.3
C(1)-C(3)-H(3)	107.3
O(5)-C(14)-N(1)	126.45(17)
O(5)-C(14)-O(4)	125.42(17)
N(1)-C(14)-O(4)	108.12(15)
C(1)-C(2)-H(2A)	109.5
C(1)-C(2)-H(2B)	109.5
H(2A)-C(2)-H(2B)	109.5
C(1)-C(2)-H(2C)	109.5
H(2A)-C(2)-H(2C)	109.5
H(2B)-C(2)-H(2C)	109.5
C(6)-O(6)-C(4)	114.86(18)
C(9)-C(10)-C(13)	111.76(15)
C(9)-C(10)-C(12)	105.68(16)
C(13)-C(10)-C(12)	109.9(2)
C(9)-C(10)-C(11)	108.8(2)
C(13)-C(10)-C(11)	109.10(19)
C(12)-C(10)-C(11)	111.55(19)
O(4)-C(15)-C(16)	110.98(17)
O(4)-C(15)-C(18)	108.9(2)
C(16)-C(15)-C(18)	112.6(3)
O(4)-C(15)-C(17)	102.69(16)
C(16)-C(15)-C(17)	112.1(3)
C(18)-C(15)-C(17)	109.2(2)
C(6)-O(7)-C(7)	112.9(2)
C(10)-C(13)-H(13A)	109.5
C(10)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(10)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
O(6)-C(4)-C(5)	107.66(17)
O(6)-C(4)-C(3)	107.61(14)
C(5)-C(4)-C(3)	115.50(17)
O(6)-C(4)-H(4)	108.6
C(5)-C(4)-H(4)	108.6
C(3)-C(4)-H(4)	108.6
C(15)-C(17)-H(17A)	109.5
C(15)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
C(15)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5

C(10)-C(12)-H(12A)	109.5
C(10)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(10)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(15)-C(16)-H(16A)	109.5
C(15)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(15)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
O(6)-C(6)-O(7)	112.78(19)
O(6)-C(6)-H(6A)	109.0
O(7)-C(6)-H(6A)	109.0
O(6)-C(6)-H(6B)	109.0
O(7)-C(6)-H(6B)	109.0
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.8
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5
C(10)-C(11)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(10)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
O(7)-C(7)-H(7A)	109.5
O(7)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
O(7)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(15)-C(18)-H(18A)	109.5
C(15)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
C(15)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(3)	56(1)	57(1)	44(1)	16(1)	3(1)	-11(1)
N(1)	33(1)	49(1)	56(1)	16(1)	13(1)	0(1)
O(2)	58(1)	53(1)	86(1)	-24(1)	43(1)	-16(1)
O(1)	75(1)	55(1)	65(1)	-20(1)	31(1)	-7(1)
C(9)	44(1)	46(1)	41(1)	-3(1)	14(1)	4(1)
C(1)	36(1)	42(1)	47(1)	1(1)	15(1)	-5(1)
O(4)	40(1)	52(1)	80(1)	29(1)	14(1)	-1(1)

C(8)	50(1)	46(1)	69(1)	-9(1)	27(1)	-11(1)
C(3)	40(1)	43(1)	43(1)	0(1)	16(1)	-8(1)
C(14)	40(1)	43(1)	54(1)	9(1)	15(1)	4(1)
C(2)	42(1)	61(1)	59(1)	3(1)	8(1)	2(1)
O(6)	58(1)	42(1)	93(1)	-2(1)	18(1)	-2(1)
O(5)	46(1)	62(1)	117(1)	41(1)	21(1)	11(1)
C(10)	45(1)	57(1)	55(1)	-3(1)	21(1)	-3(1)
C(15)	47(1)	48(1)	64(1)	18(1)	23(1)	-1(1)
O(7)	61(1)	92(1)	81(1)	7(1)	11(1)	-14(1)
C(13)	50(1)	69(2)	70(1)	-2(1)	12(1)	-10(1)
C(4)	50(1)	47(1)	55(1)	-5(1)	14(1)	1(1)
C(17)	46(1)	84(2)	105(2)	32(2)	18(1)	-14(1)
C(12)	75(2)	83(2)	72(1)	24(1)	14(1)	-17(1)
C(5)	82(1)	68(2)	76(1)	-9(1)	45(1)	3(1)
C(16)	117(2)	54(2)	197(4)	-7(2)	95(3)	-16(2)
C(6)	94(2)	61(2)	85(2)	-28(1)	32(1)	-23(1)
C(11)	66(2)	100(2)	118(2)	-24(2)	55(2)	0(2)
C(7)	91(2)	95(2)	83(2)	5(2)	32(1)	-18(2)
C(18)	81(2)	146(3)	78(2)	26(2)	25(1)	-8(2)

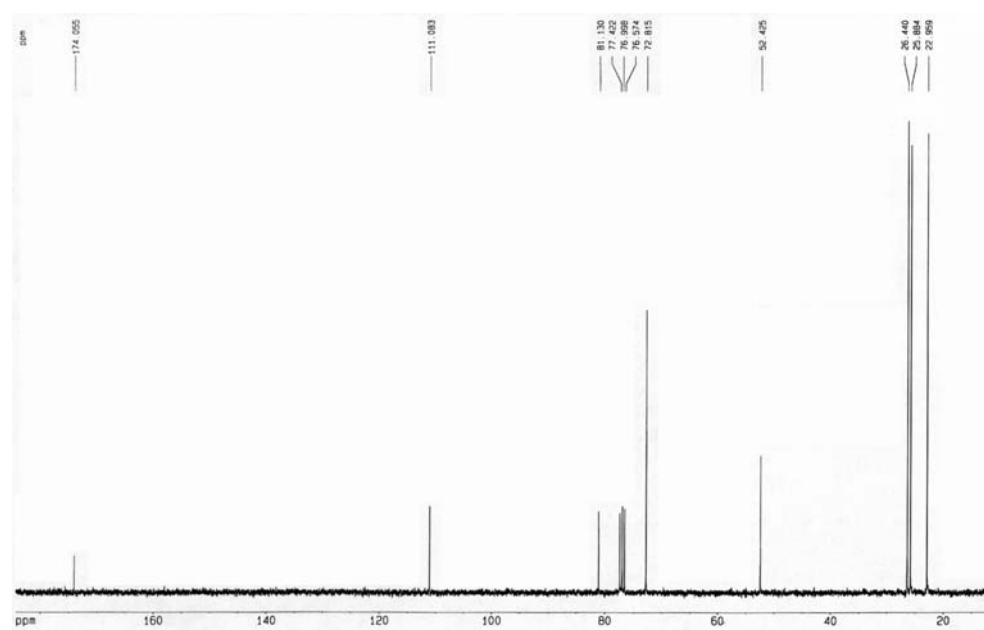
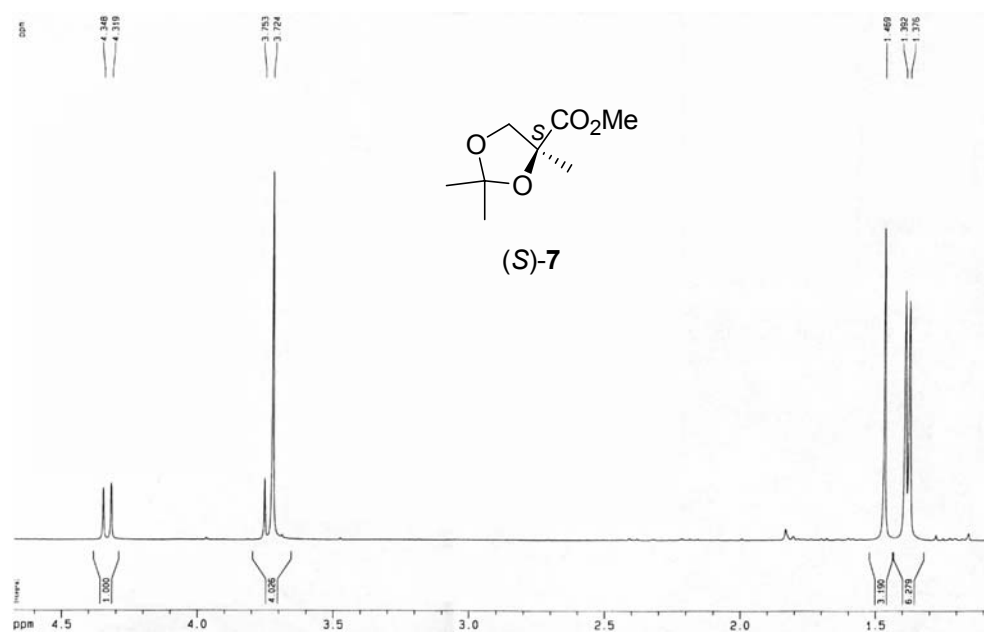
Coordenadas atómicas ($\cdot 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) de los átomos de hidrógeno.

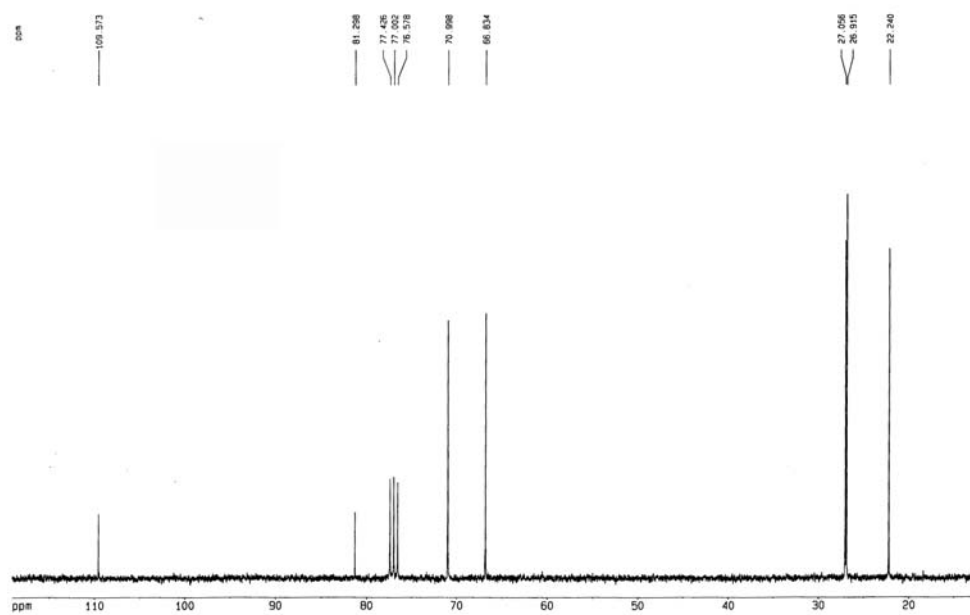
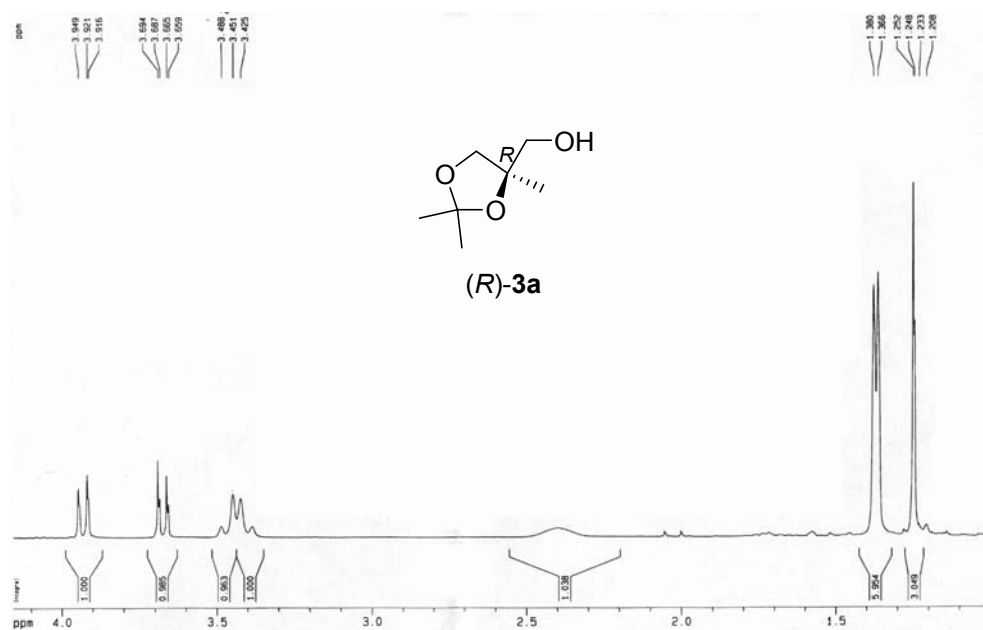
Átomo	x/a	y/b	z/c	U(eq.)
H(8A)	847	4727	3959	63
H(8B)	-116	5656	3051	63
H(3)	-48	2201	3082	49
H(2A)	-847	4946	1115	81
H(2B)	-1495	3558	1385	81
H(2C)	-241	3630	659	81
H(13A)	-4366	3686	2826	94
H(13B)	-4811	2543	3589	94
H(13C)	-3285	2480	3174	94
H(4)	43	1503	1221	60
H(17A)	6390	6588	2359	117
H(17B)	6650	7121	1188	117
H(17C)	6301	5605	1336	117
H(12A)	-1728	2389	5136	115
H(12B)	-3269	2185	5506	115
H(12C)	-2188	3310	6067	115
H(5A)	3164	1394	1894	107
H(5B)	2341	2348	953	107
H(5C)	2287	798	765	107
H(16A)	3003	8259	1379	172
H(16B)	4592	8795	1305	172
H(16C)	4295	8143	2425	172
H(6A)	-125	-1593	2094	93
H(6B)	-487	-621	1061	93
H(11A)	-3995	5114	5583	135
H(11B)	-5259	4163	4984	135
H(11C)	-4758	5385	4330	135
H(7A)	-1501	-1539	3484	132
H(7B)	-2594	-351	3561	132

H(7C)	-872	-117	3851	132
H(18A)	4220	5732	-254	151
H(18B)	4536	7253	-416	151
H(18C)	2951	6786	-259	151
H(1)	2760(30)	4040(30)	2575(18)	56(6)
H(9)	2020(30)	1940(30)	4010(20)	59(7)

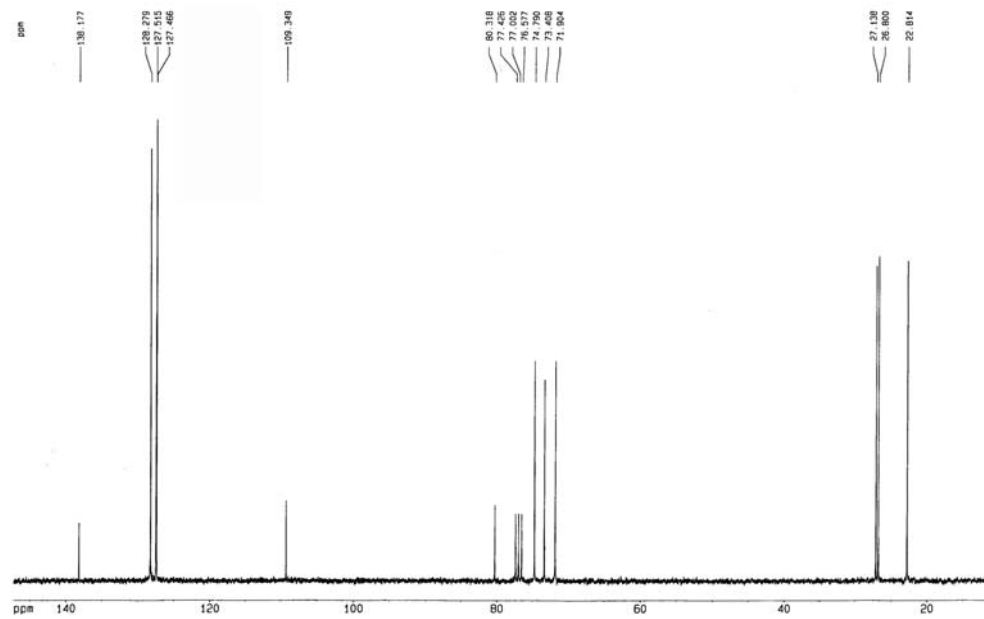
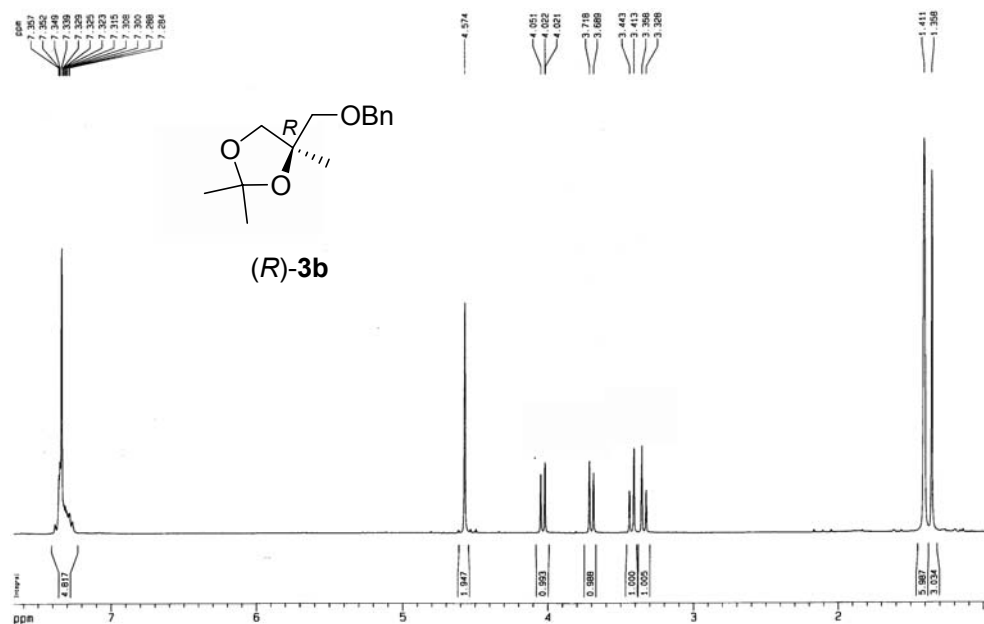
Anexo II:

Espectros de RMN

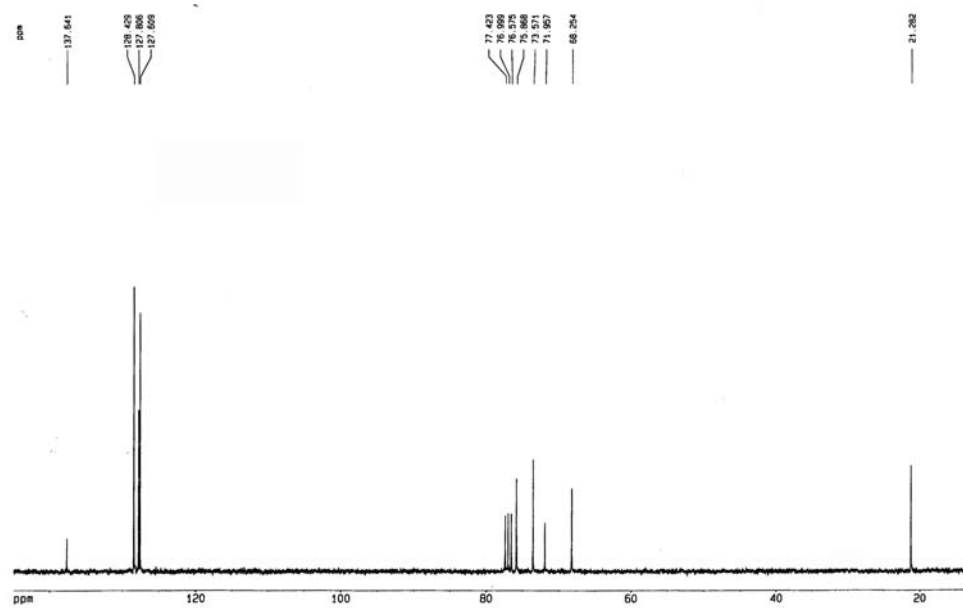
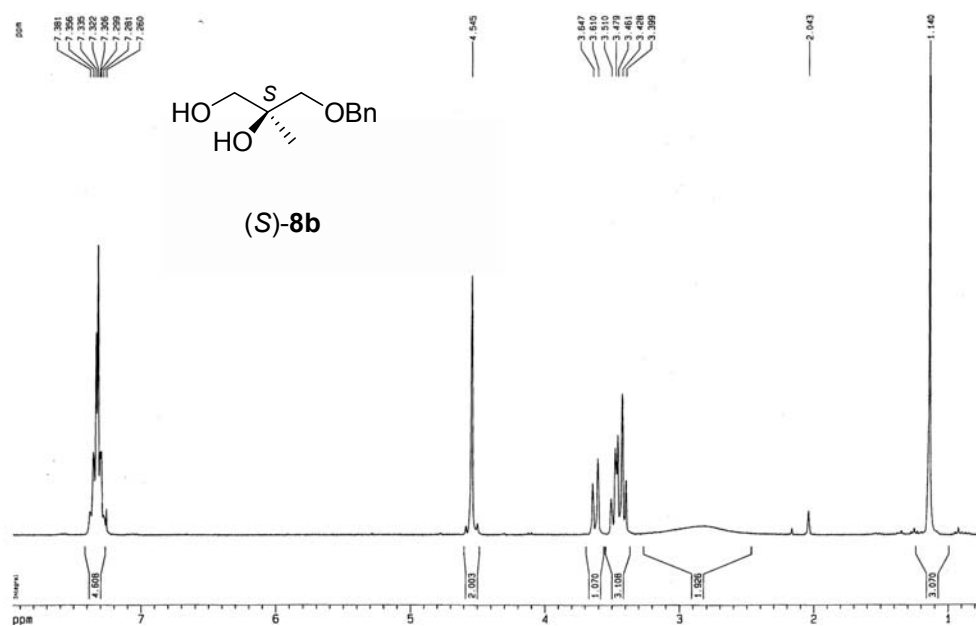
2,2,4-Trimetil-[1,3]-dioxolano-4-carboxilato de metilo (7)

(2,2,4-Trimetil-1,3-dioxolano-4-il)metanol (3a)

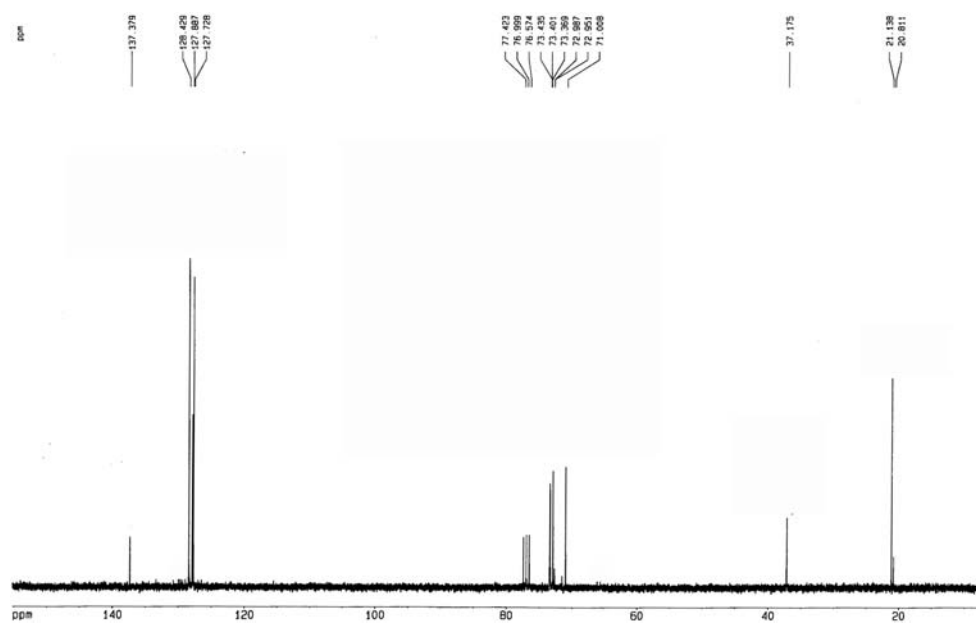
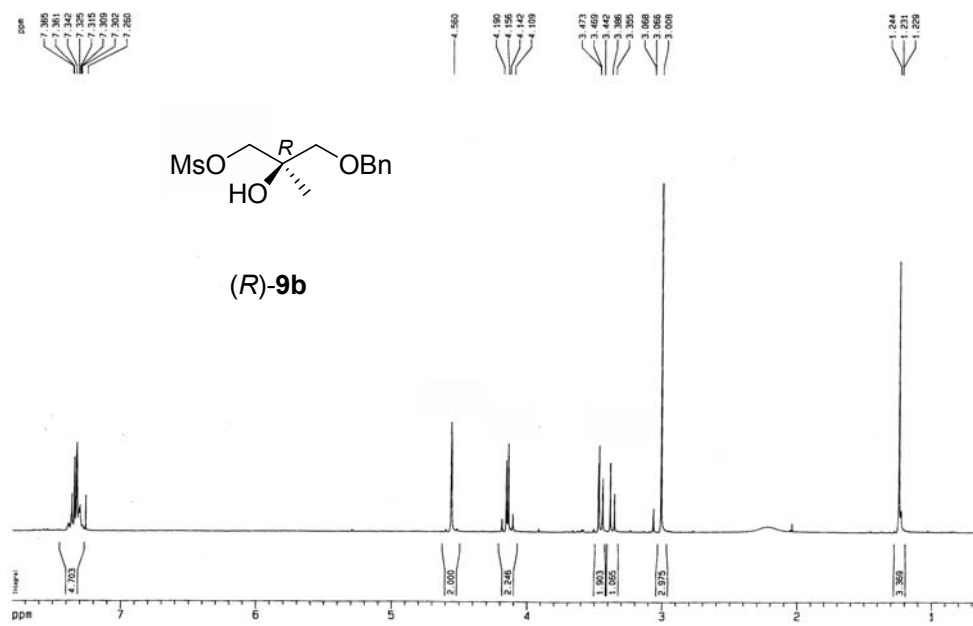
4-Benciloximetil-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano (3b)



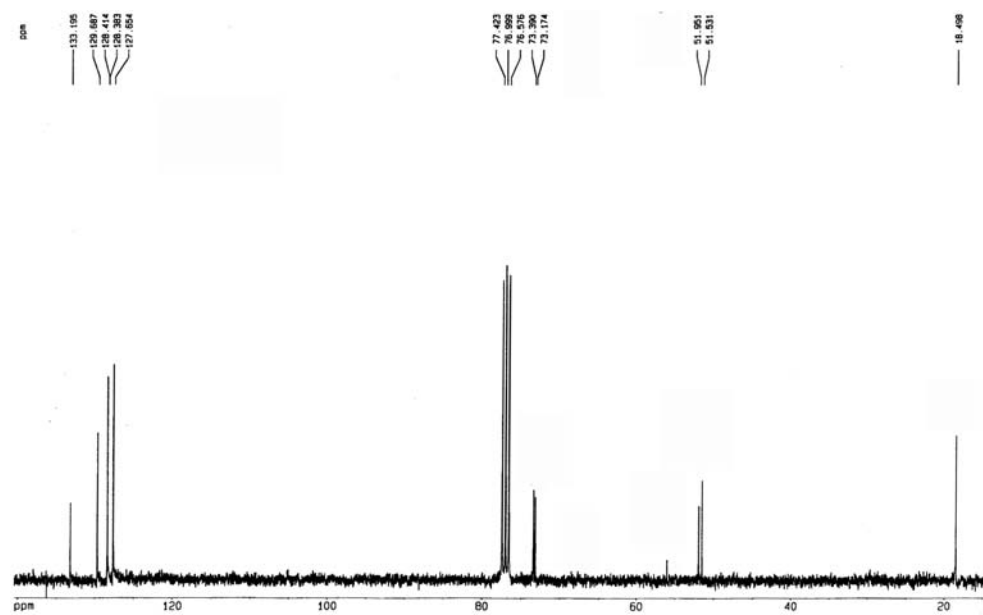
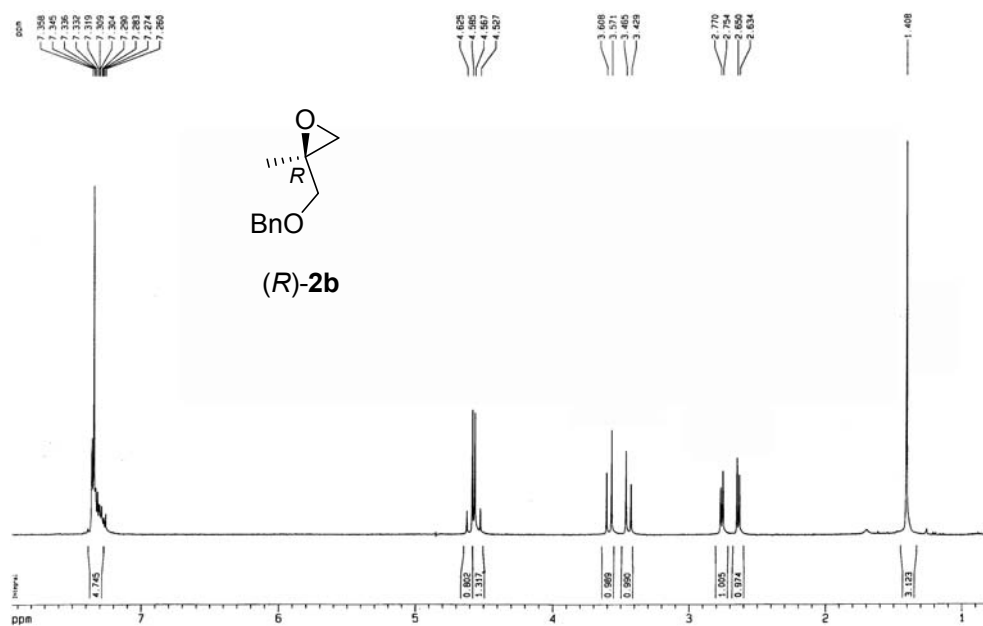
3-Benciloxi-2-metilpropano-1,2-diol (8b)

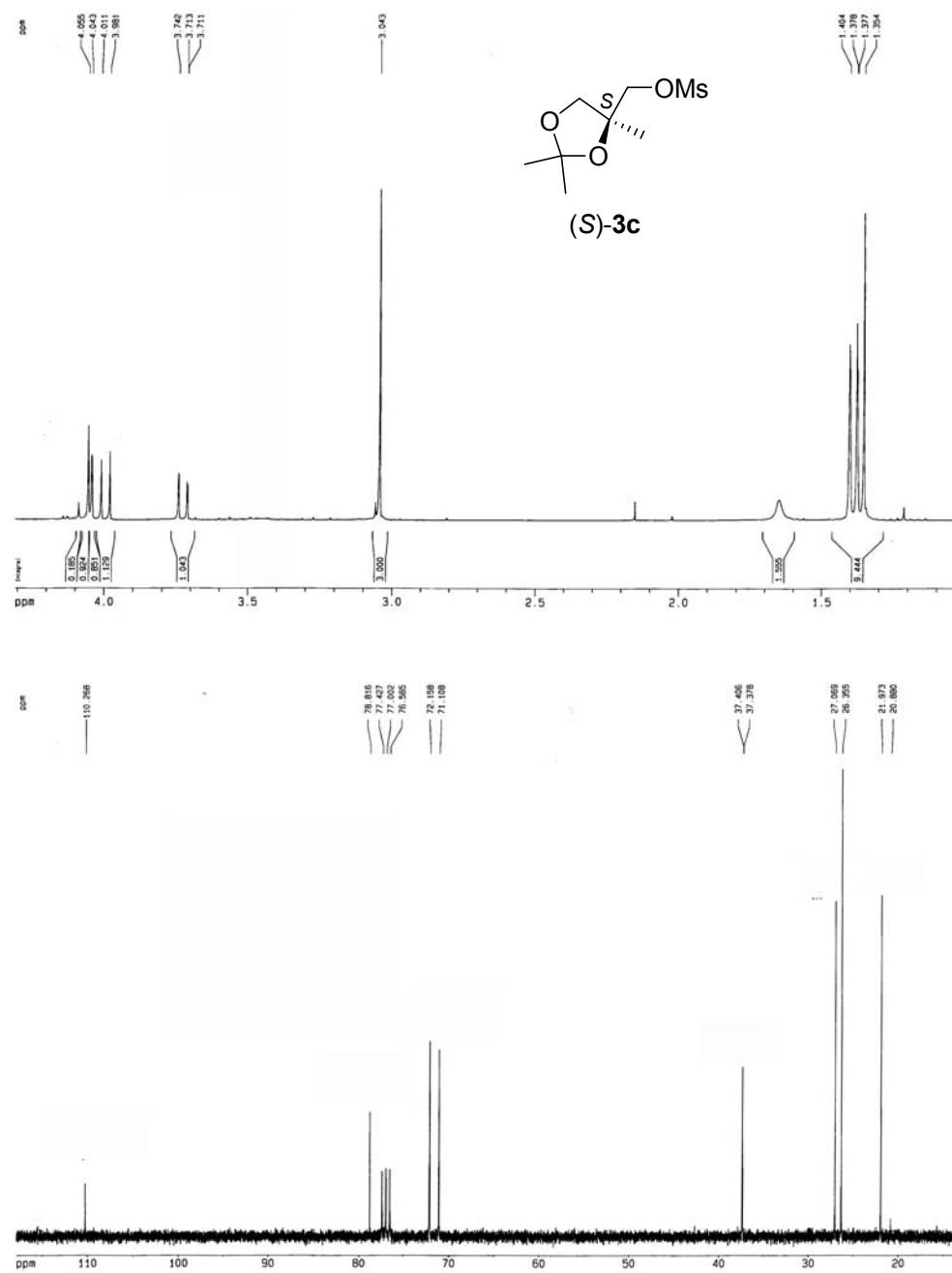


1-Bencil-3-metanosulfonil-2-metilpropano-1,2,3-triol (9b)

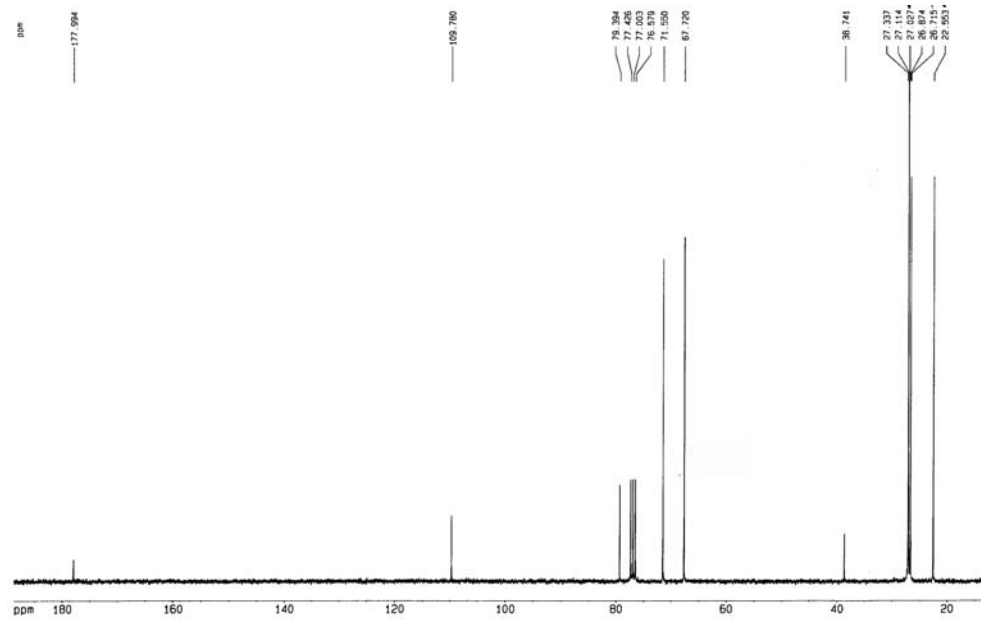
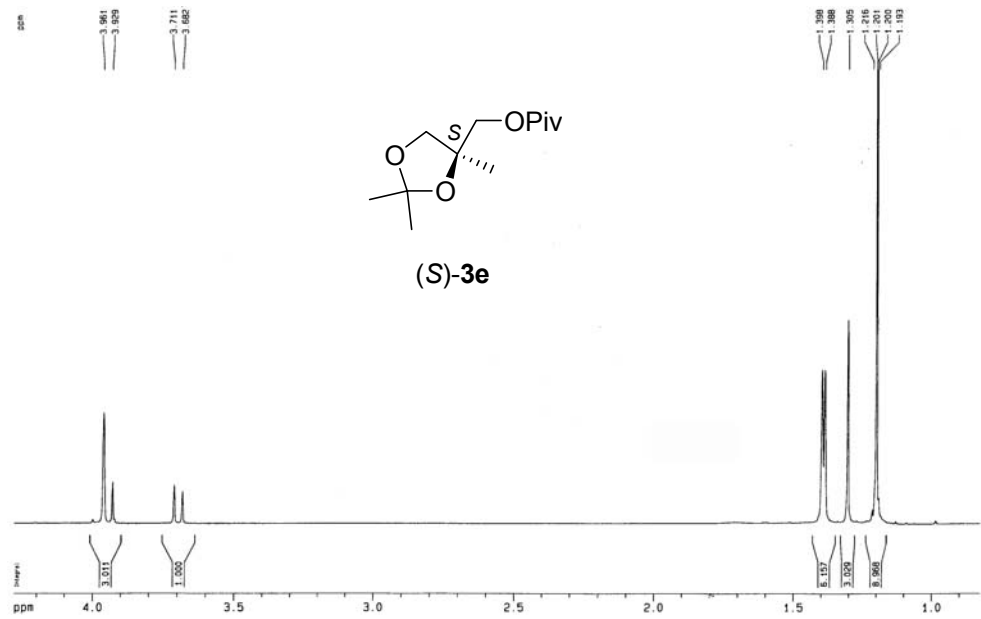


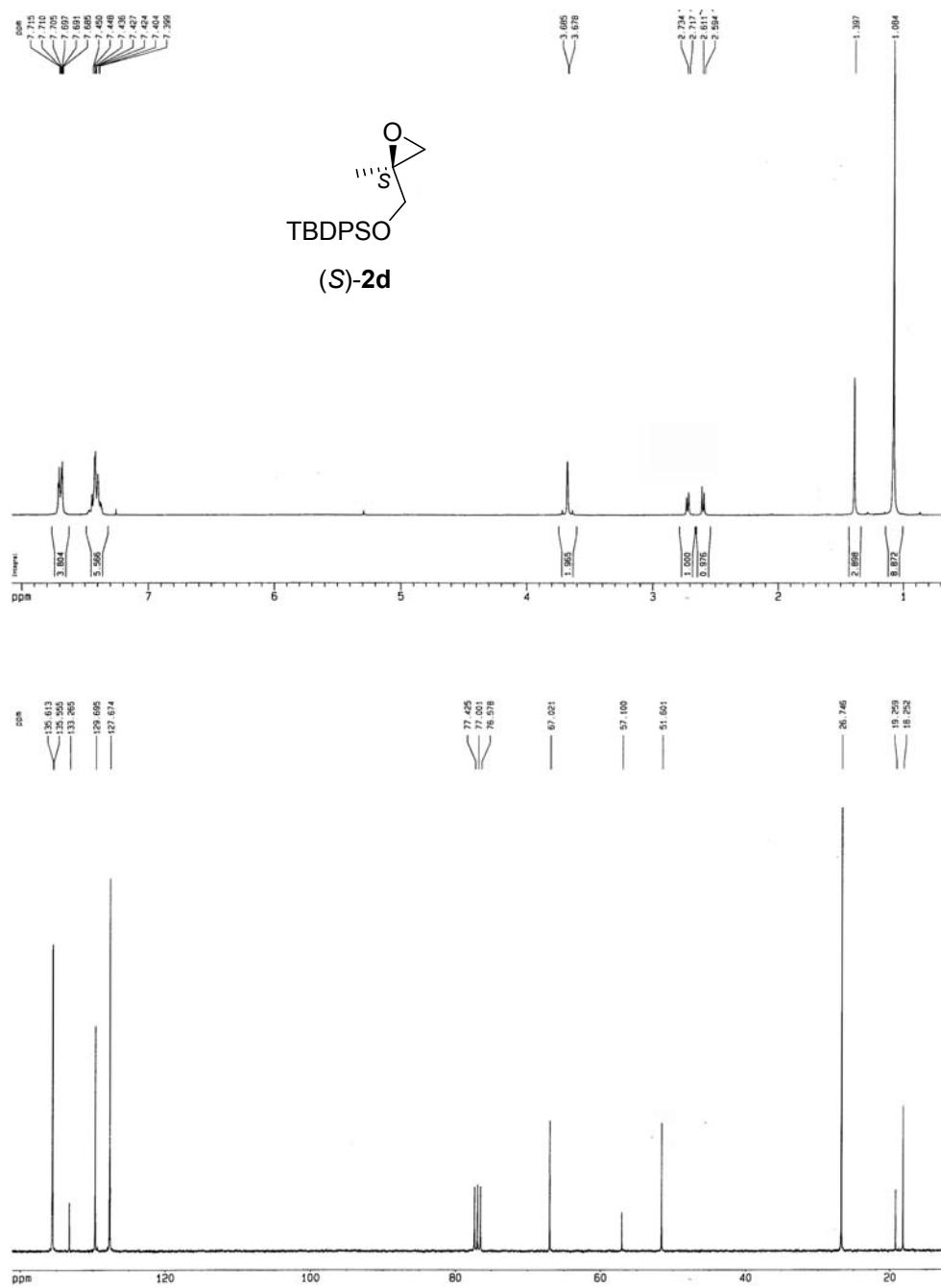
2-Benciloximetil-2-metiloxirano (2b)



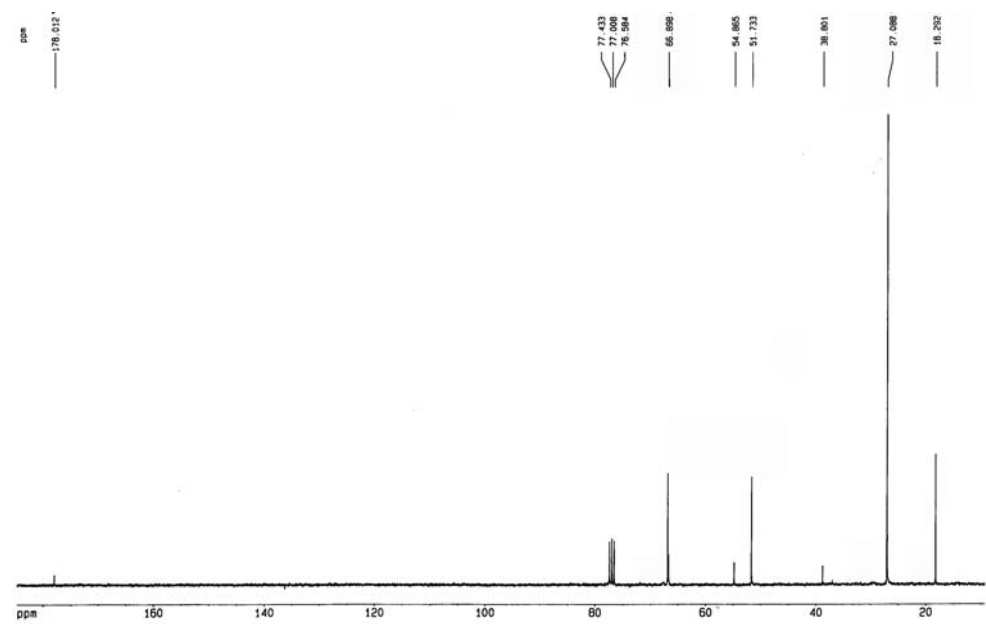
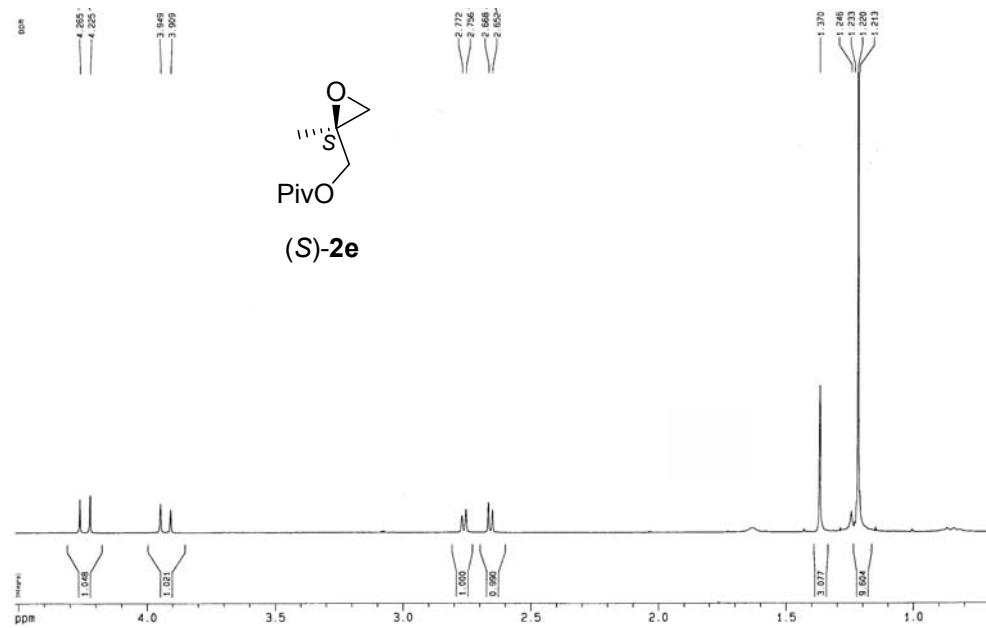
4-Metanosulfonyloximetil-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano (3c)

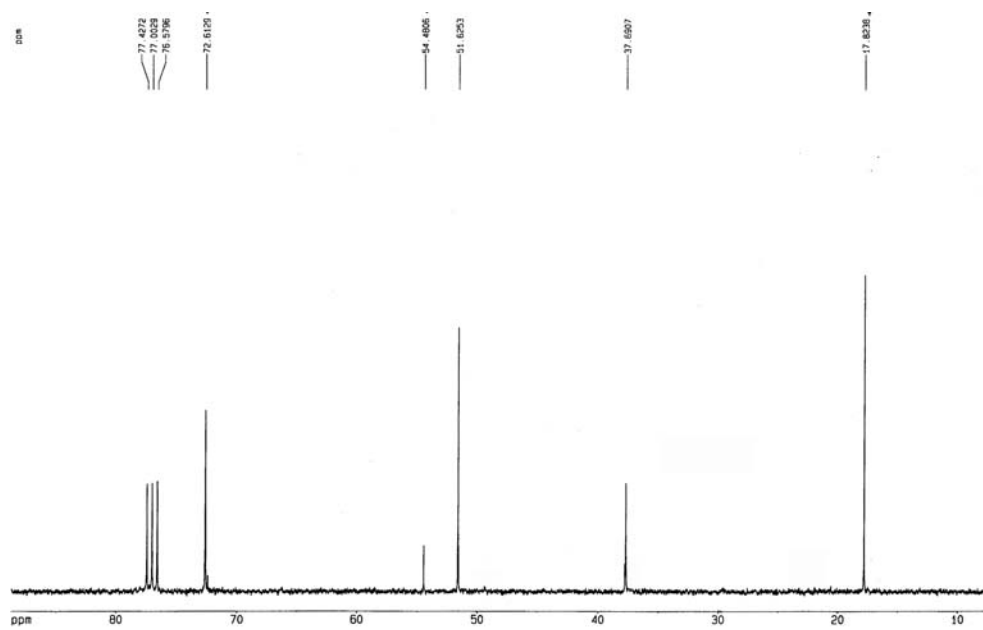
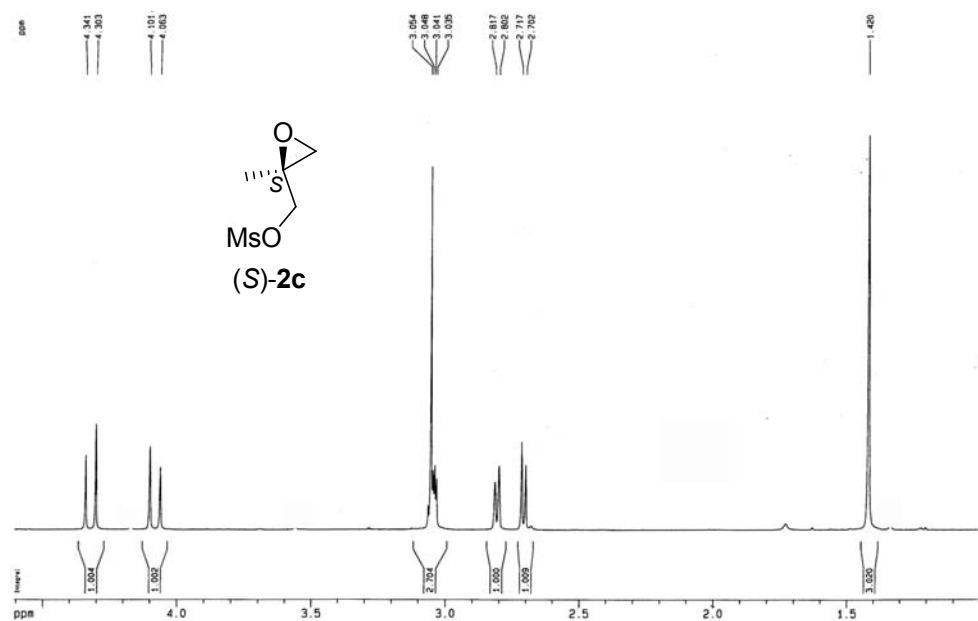
4-(2',2'-Dimetilpropanoiloximetil)-2,2,4-trimetil-[1,3]-dioxolano (3e)



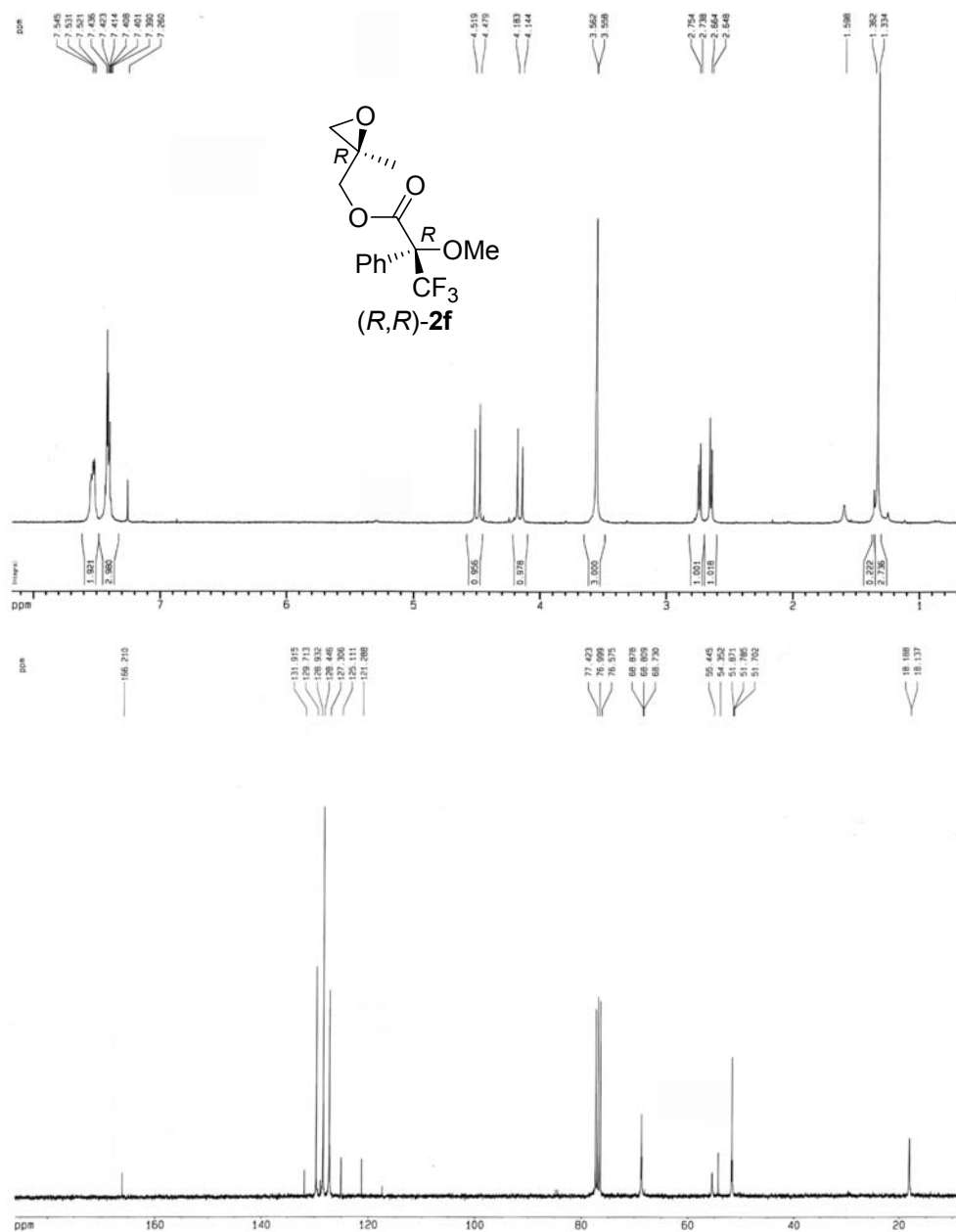
2-tert-Butildifenilsiloximetil-2-metiloxirano (2d)

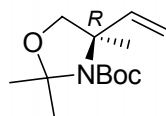
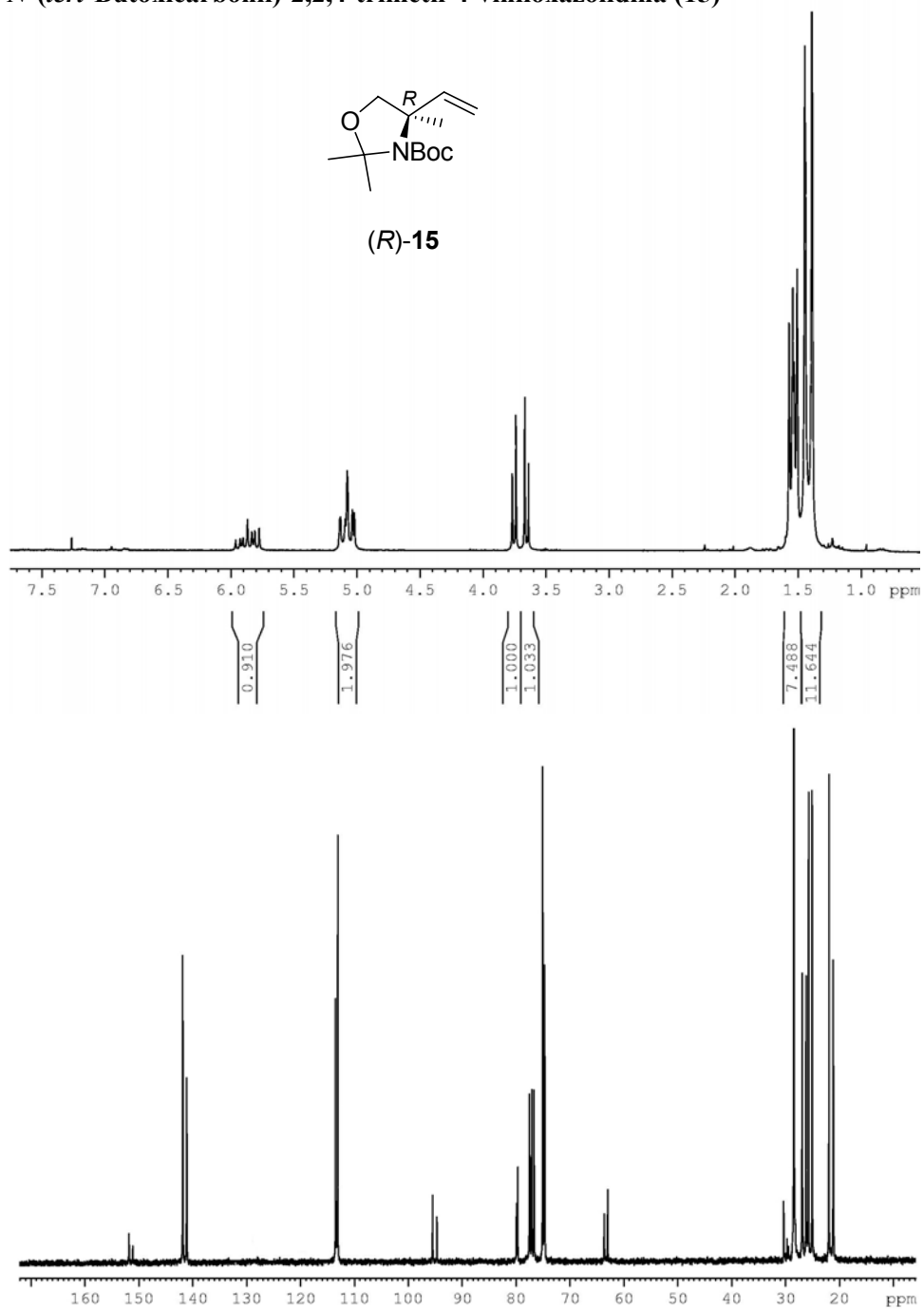
2-(2',2'-Dimetilpropanoiloximetil)-2-metiloxirano (2e)

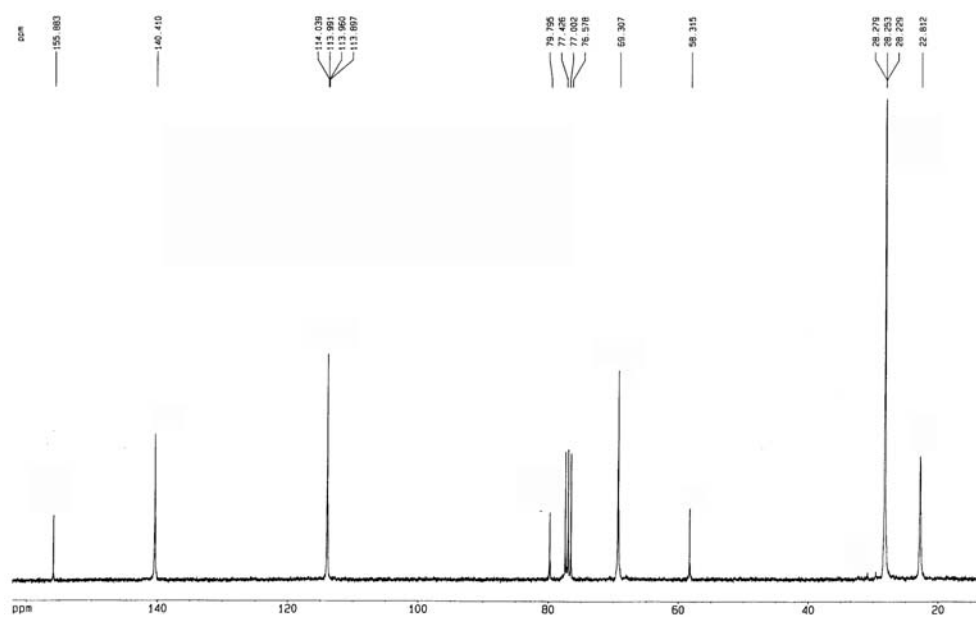
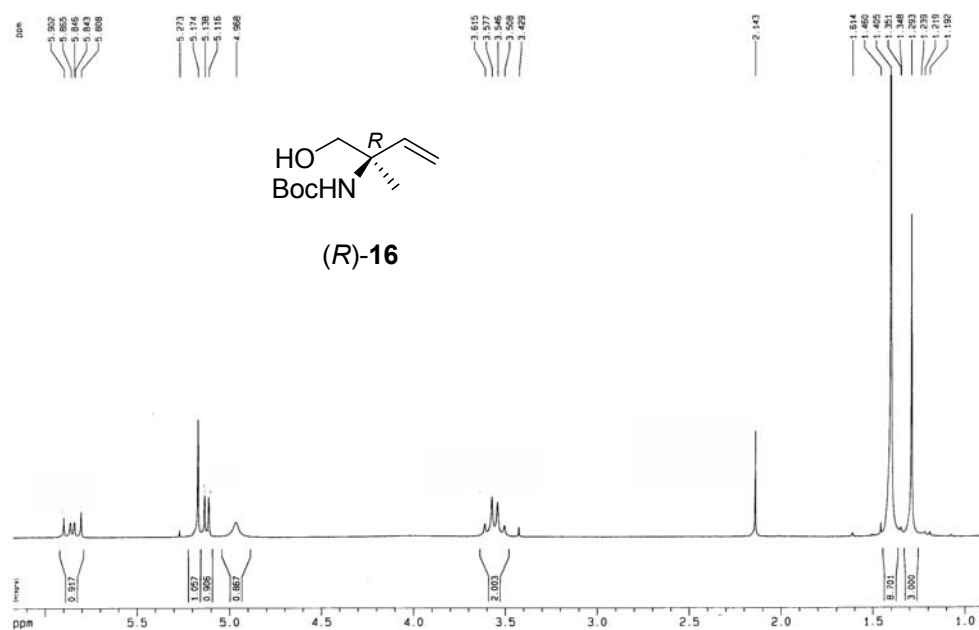


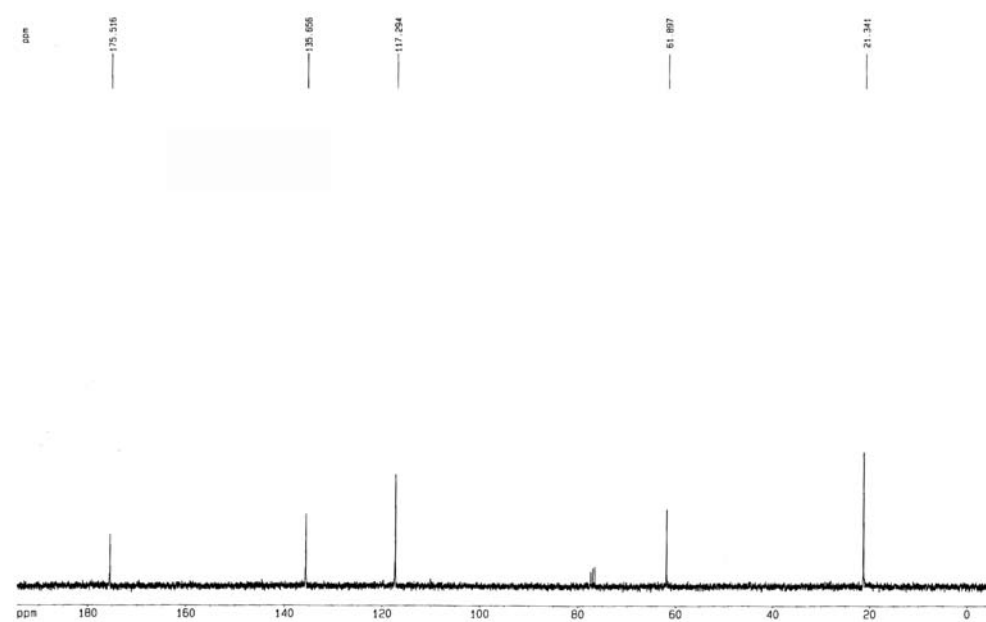
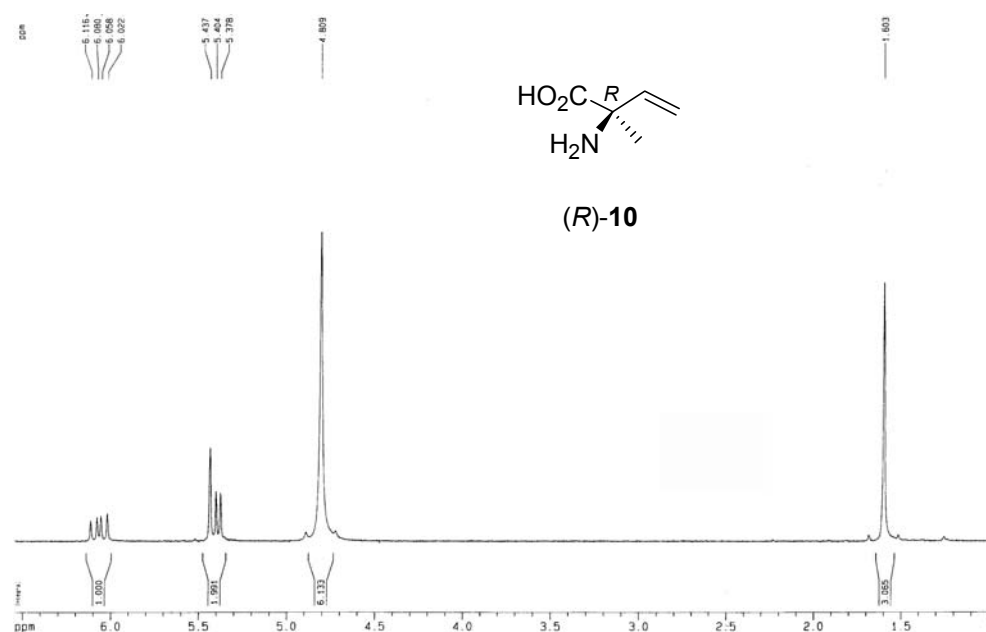
2-Metanosulfoniloximetil-2-metiloxirano (2c)

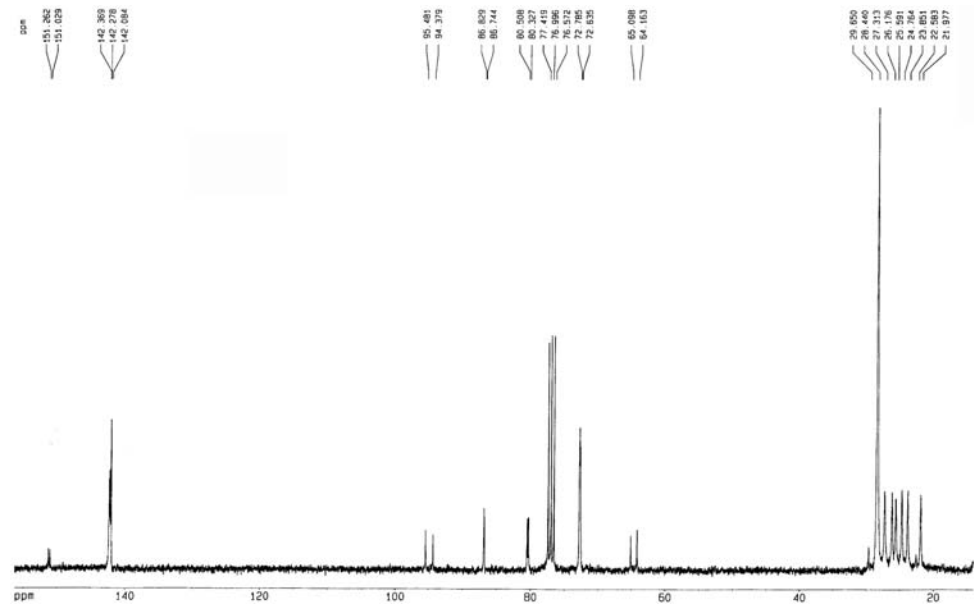
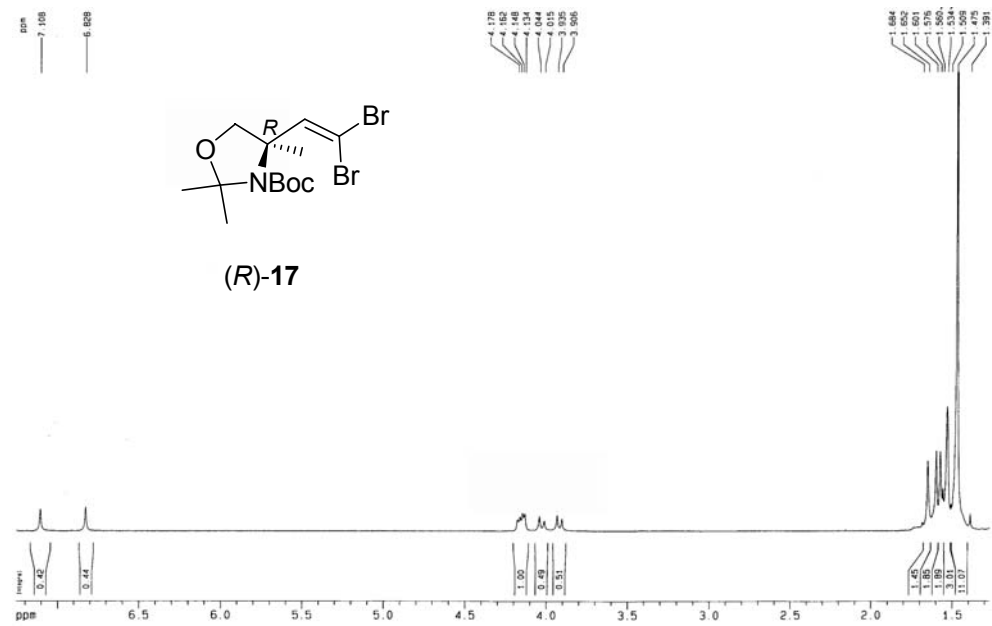
(2*R*,2'*R*)-2-[(2'-Metoxi-2'-(trifluorometil)fenilacetiloxi)metil]-2-metiloxirano
[(*R,R*)-2*f*]

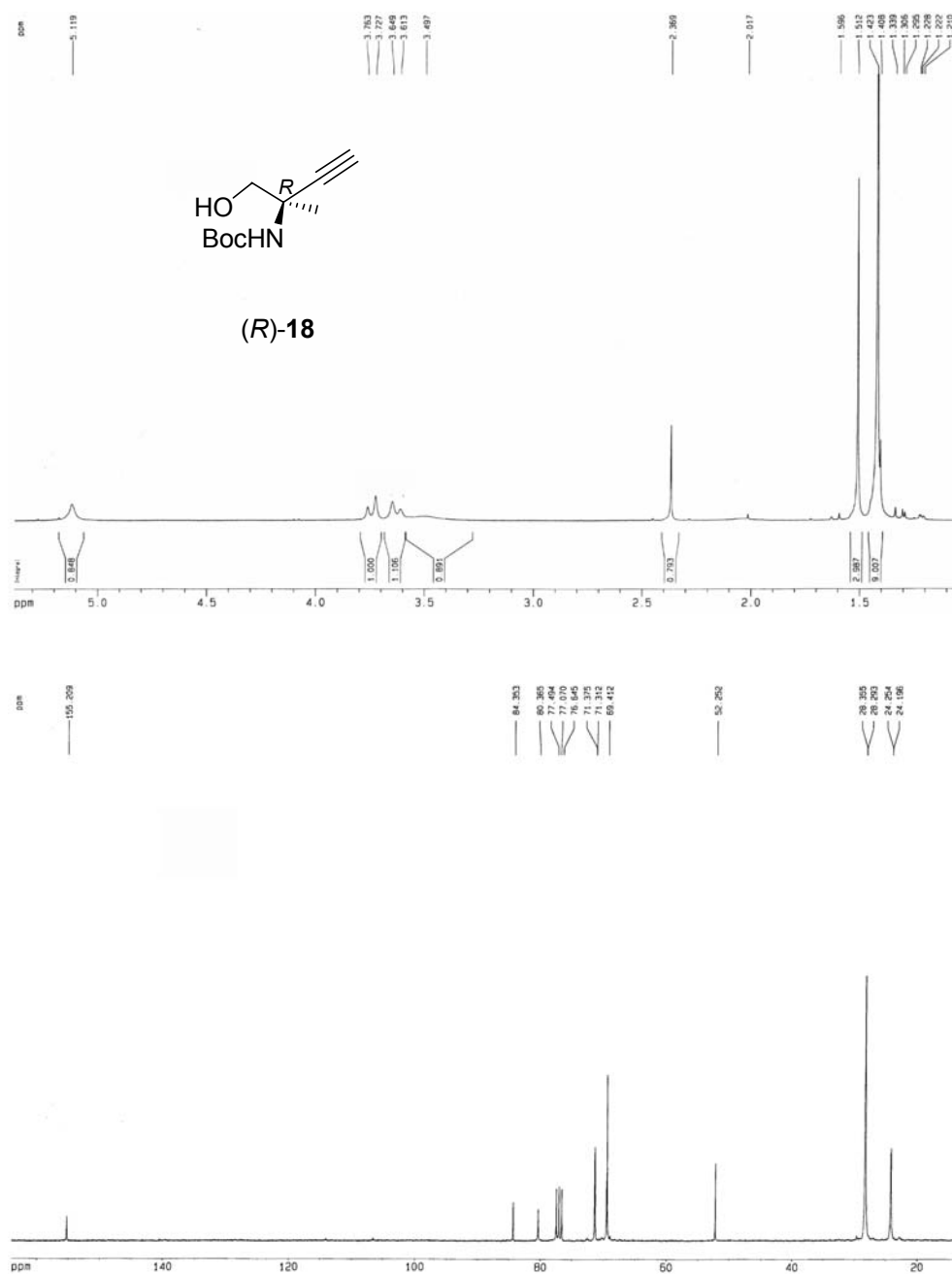


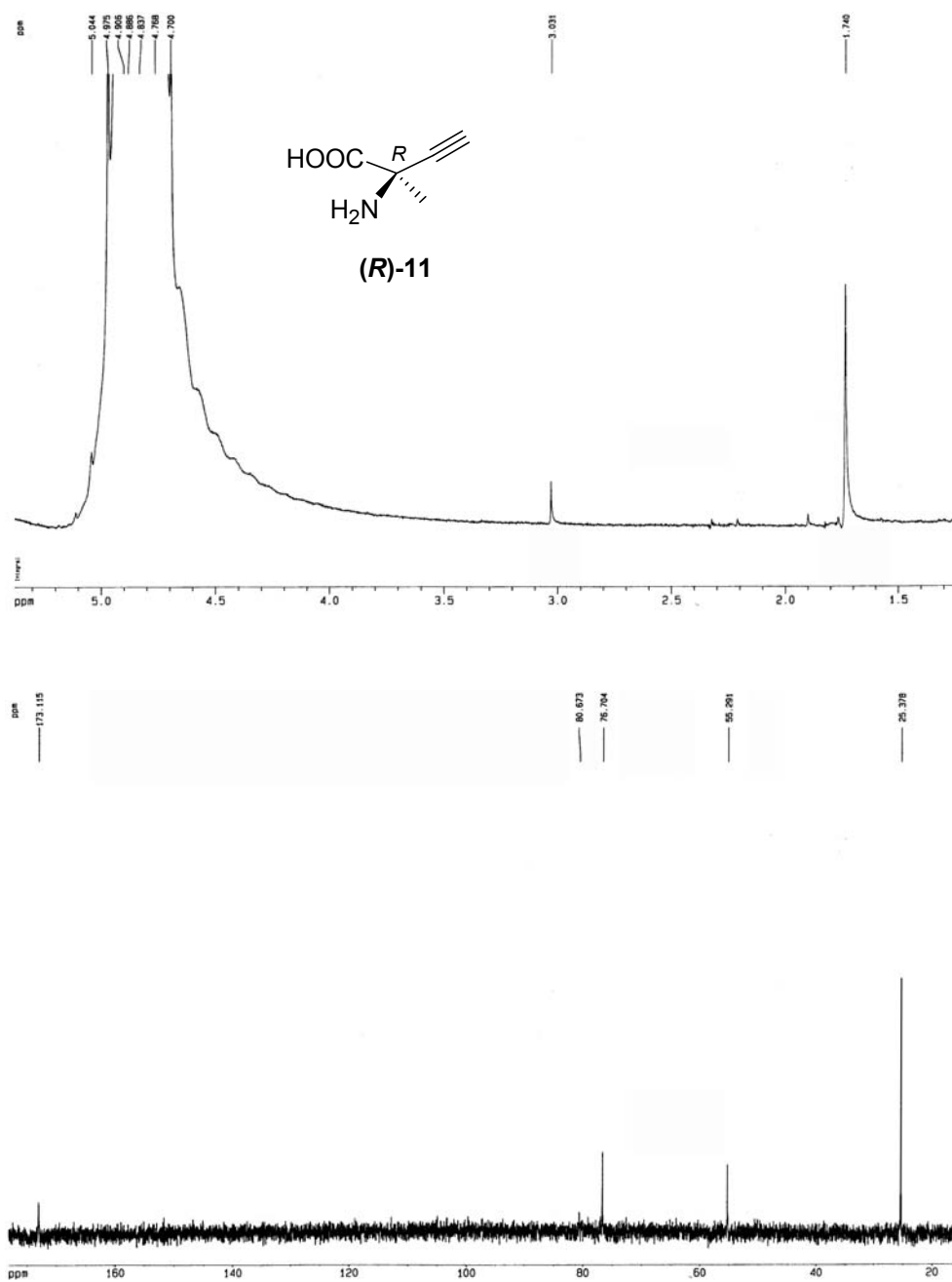
***N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-2,2,4-trimetil-4-viniloxazolidina (15)****(*R*)-15**

2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-metil-3-buten-1-ol (16)

α -Vinilalanina (10)

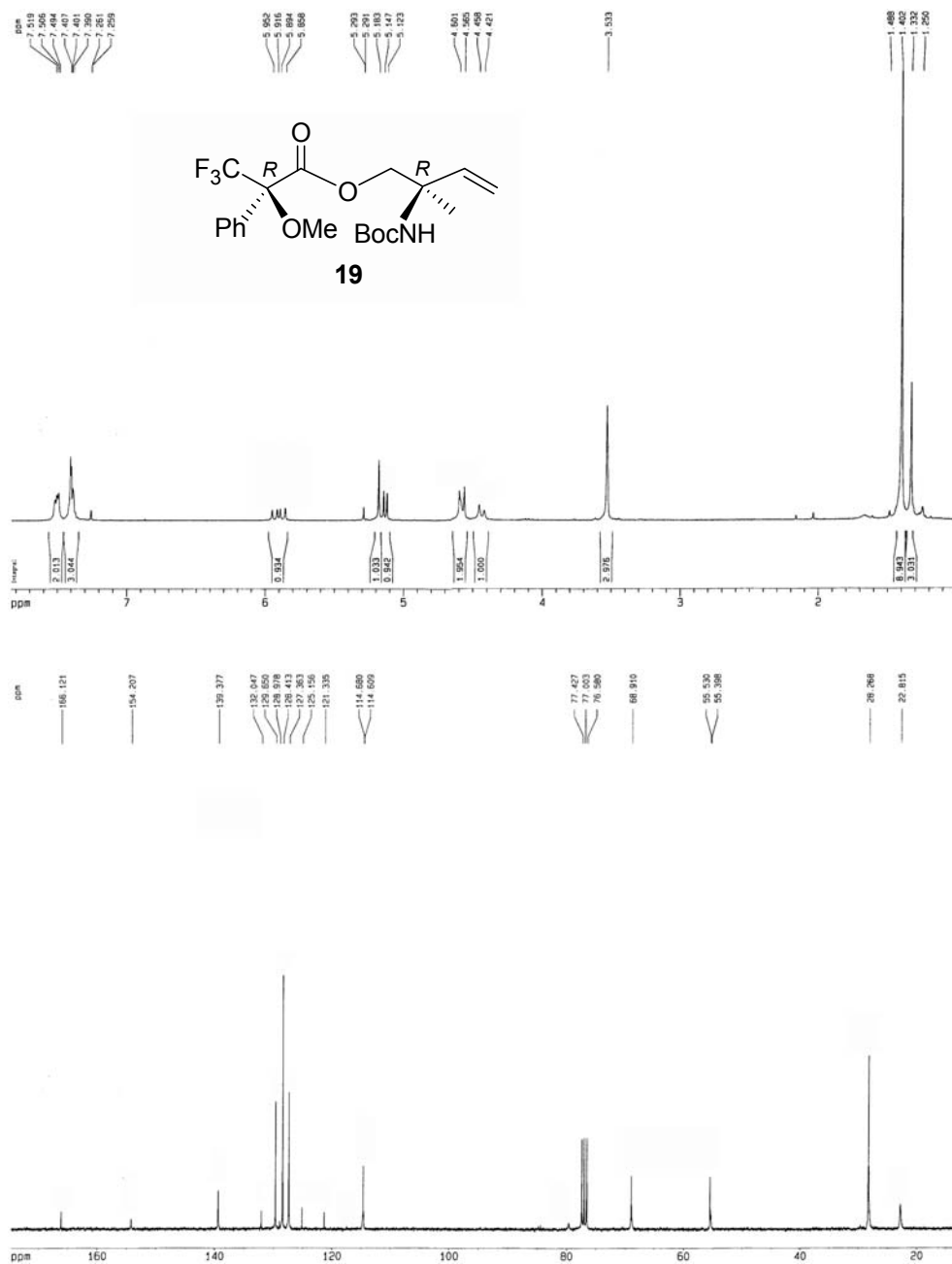
N-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(2',2'-dibromoetenil)-2,2,4-trimetiloxazolidina (17)

2-(*tert*-Butoxycarbonilamino)-2-metil-3-butin-1-ol (18)

α -Etilalanina (11)

(2*R*,2'*R*)-2-Metoxi-2-(trifluorometil)fenilacetato butoxicarbonilamino)-2'-metil-3'-butenilo (19)

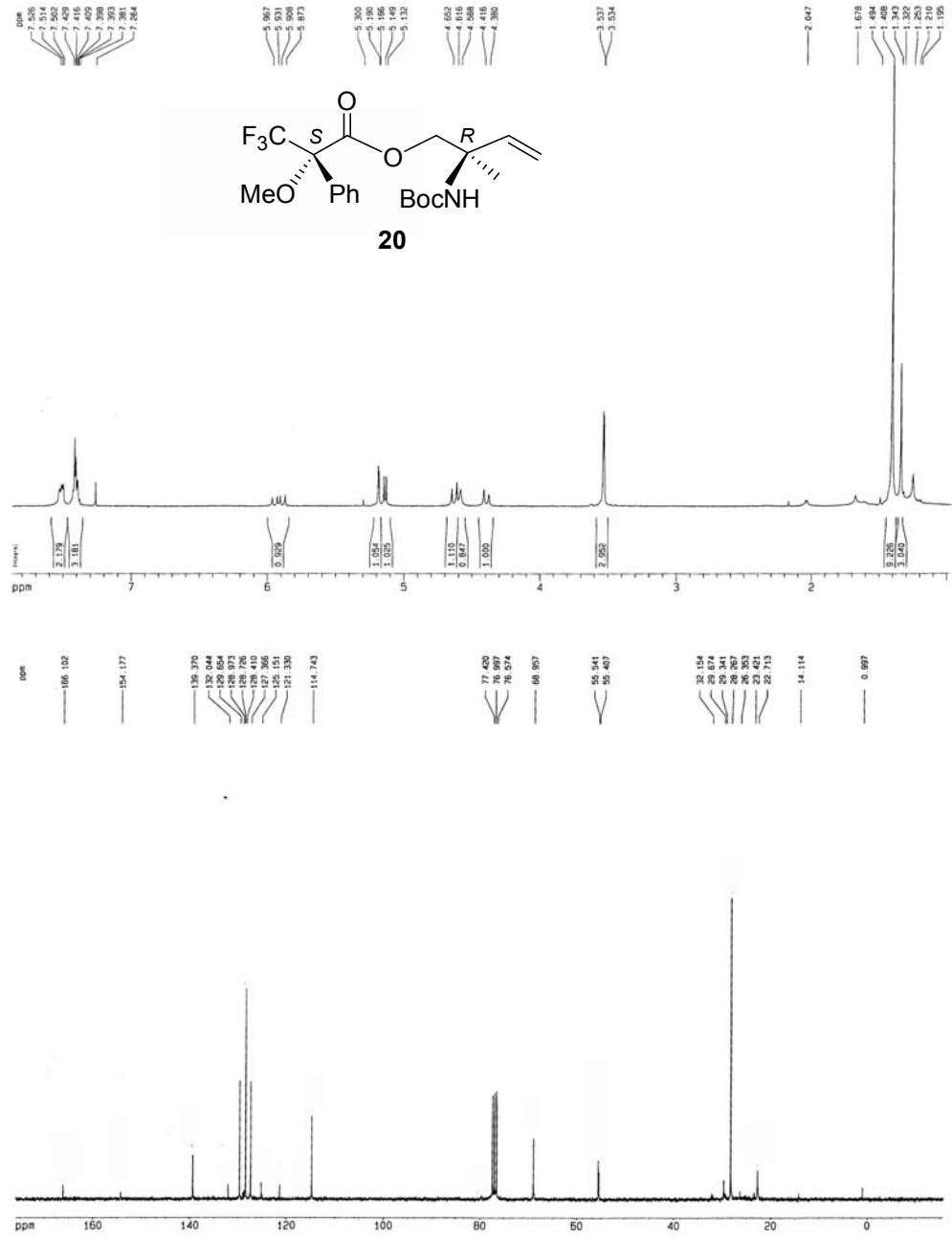
de

2'-(*tert*-

(2*S*,2'*R*)-2-Metoxi-2-(trifluorometil)fenilacetato de 2'-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2'-metil-3'-butenilo (20)

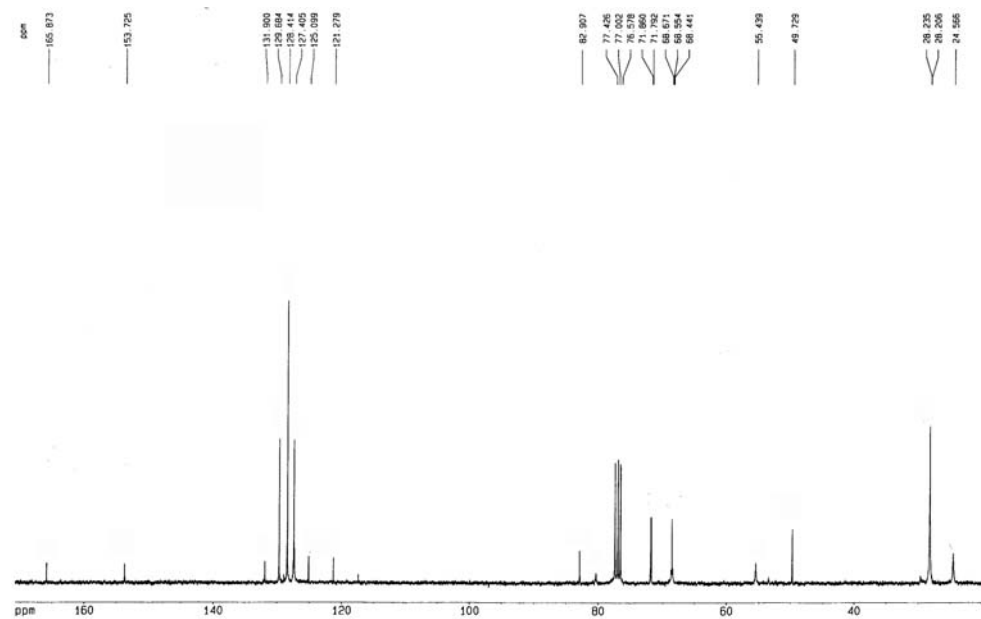
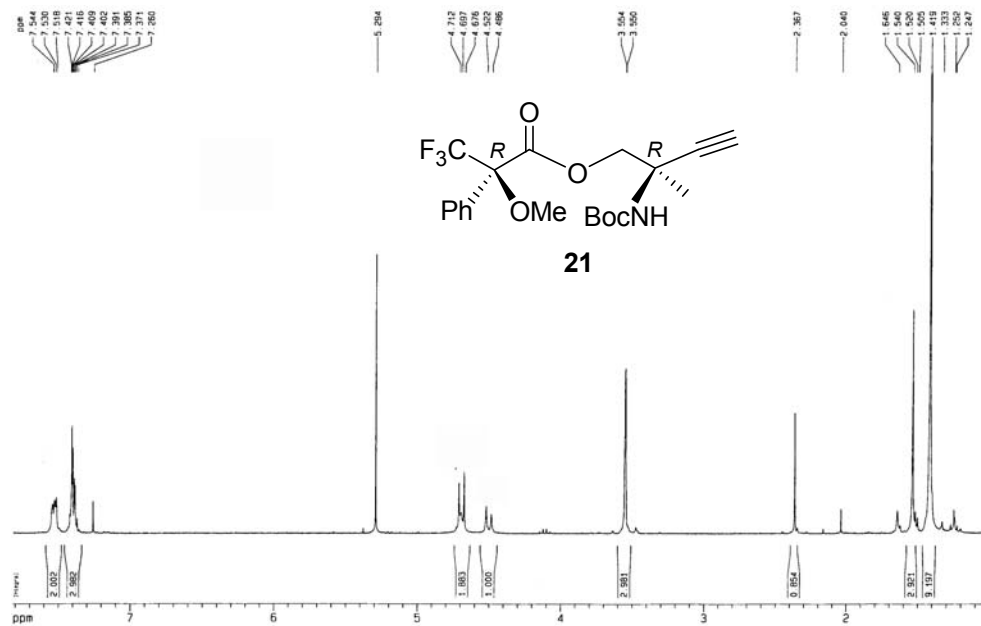
de

2'-(*tert*-



(2*R*,2'*R*)-2-Metoxi-2-(trifluorometil)fenilacetato butoxicarbonilamino)-2'-metil-3'-butinilo (21)

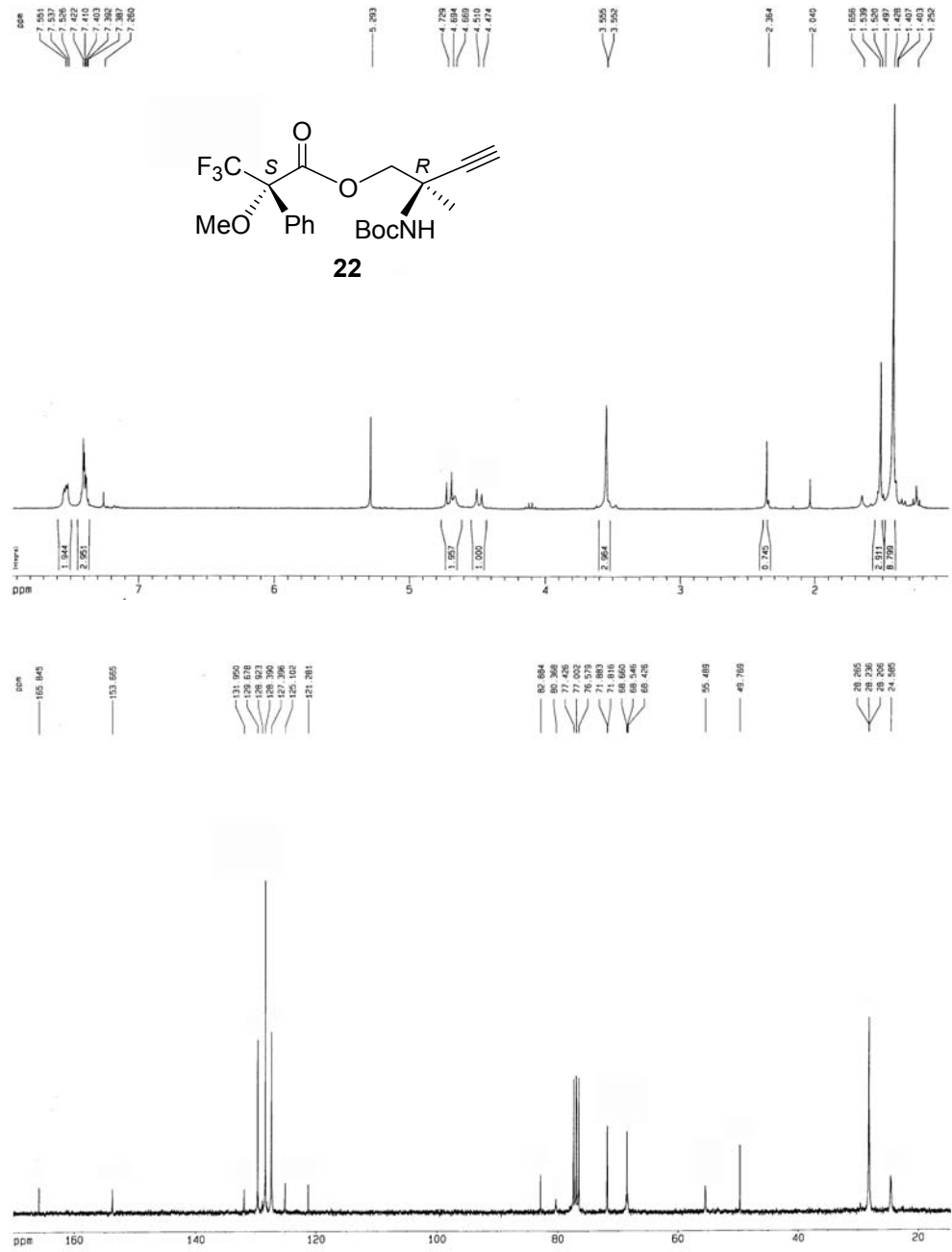
de

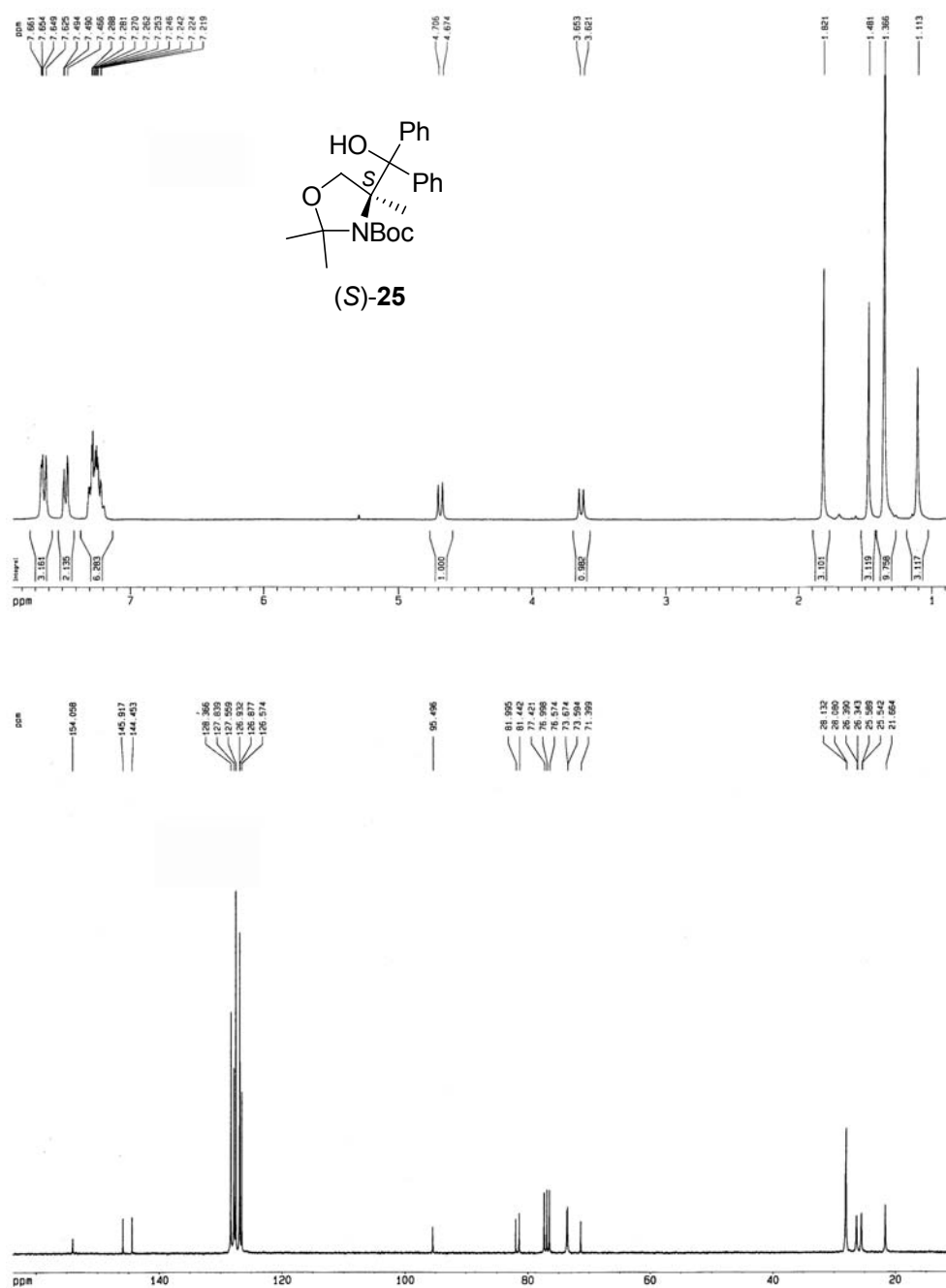
2'-(*tert*-

(2*S*,2'*R*)-2-Metoxi-2-(trifluorometil)fenilacetato de 2'-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2'-metil-3'-butinilo (22)

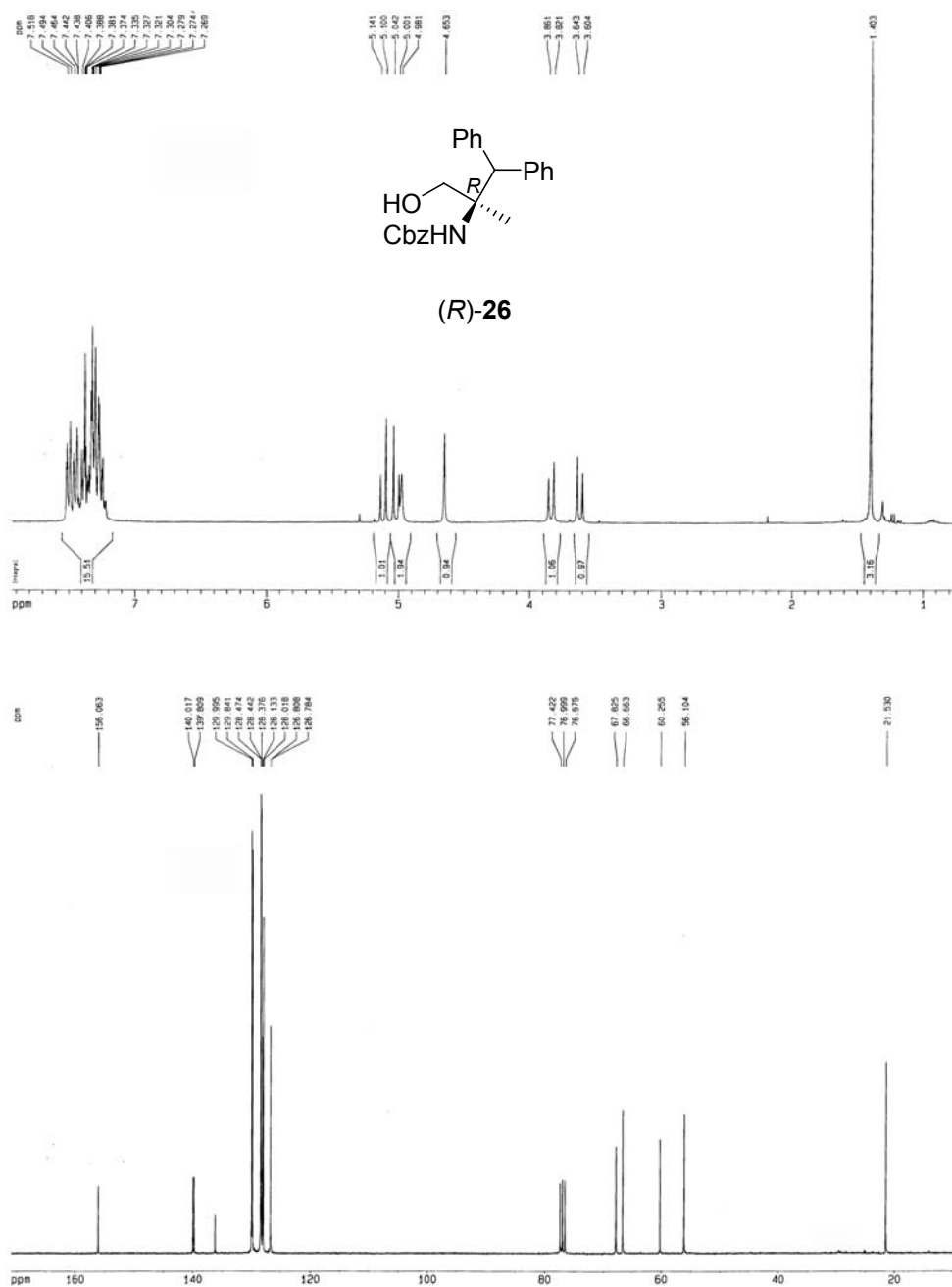
de

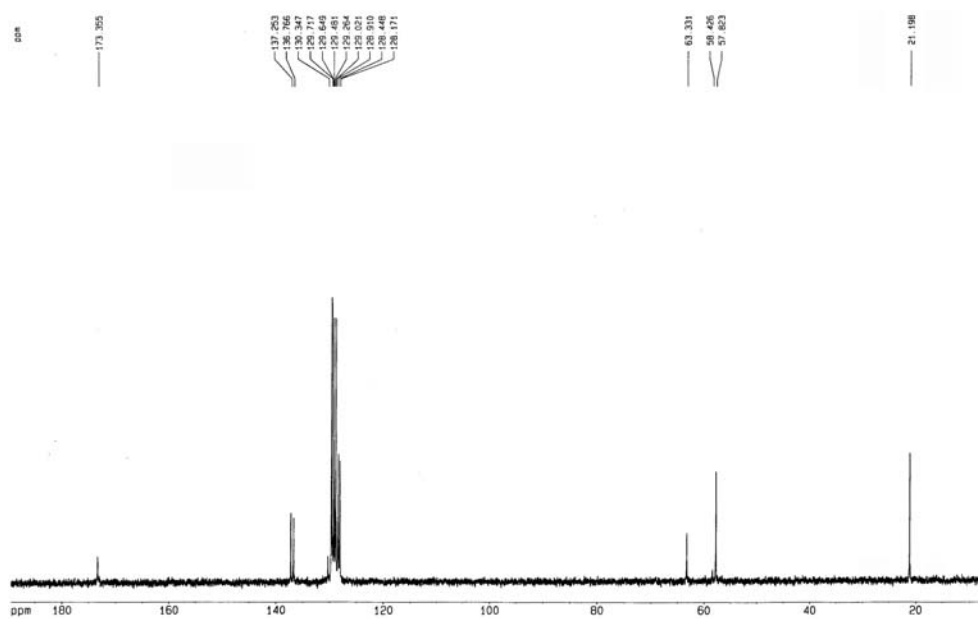
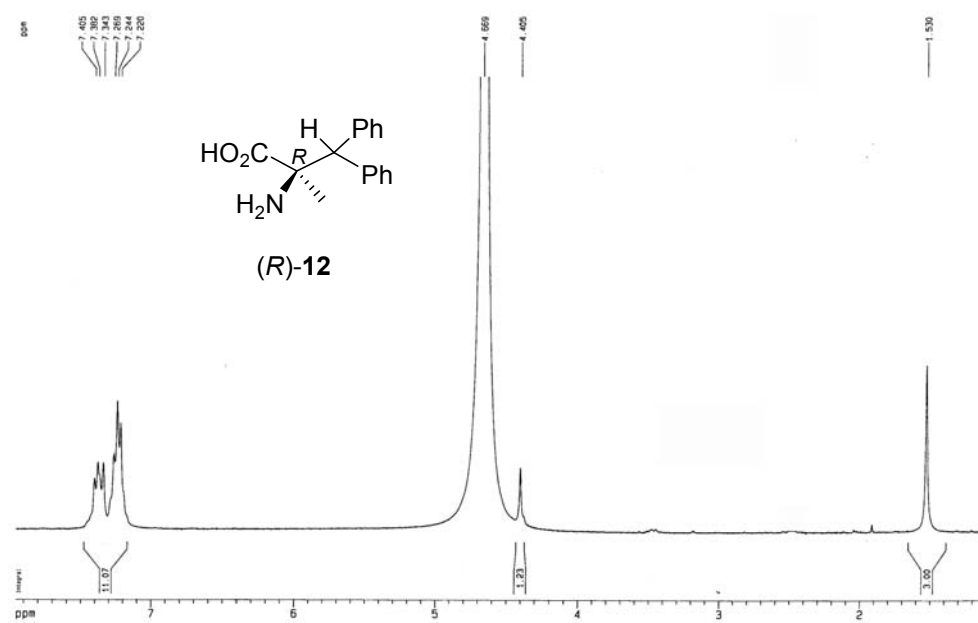
2'-(*tert*-



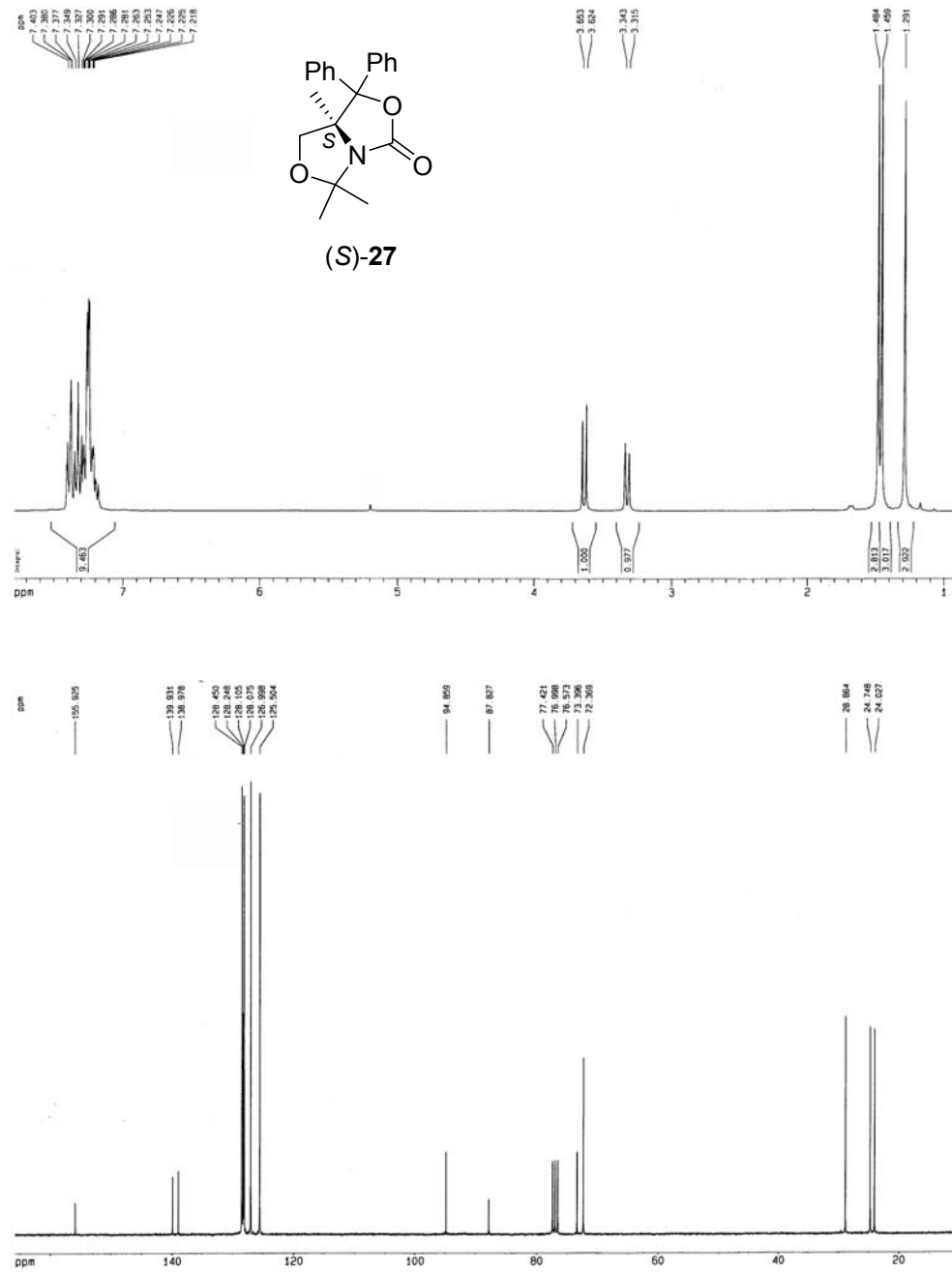
***N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(hidroxifenilmetil)-2,2,4-trimetiloxazolidina (25)**

2-(Benciloxycarbonilamino)-3,3-difenil-2-metil-1-propanol (26)

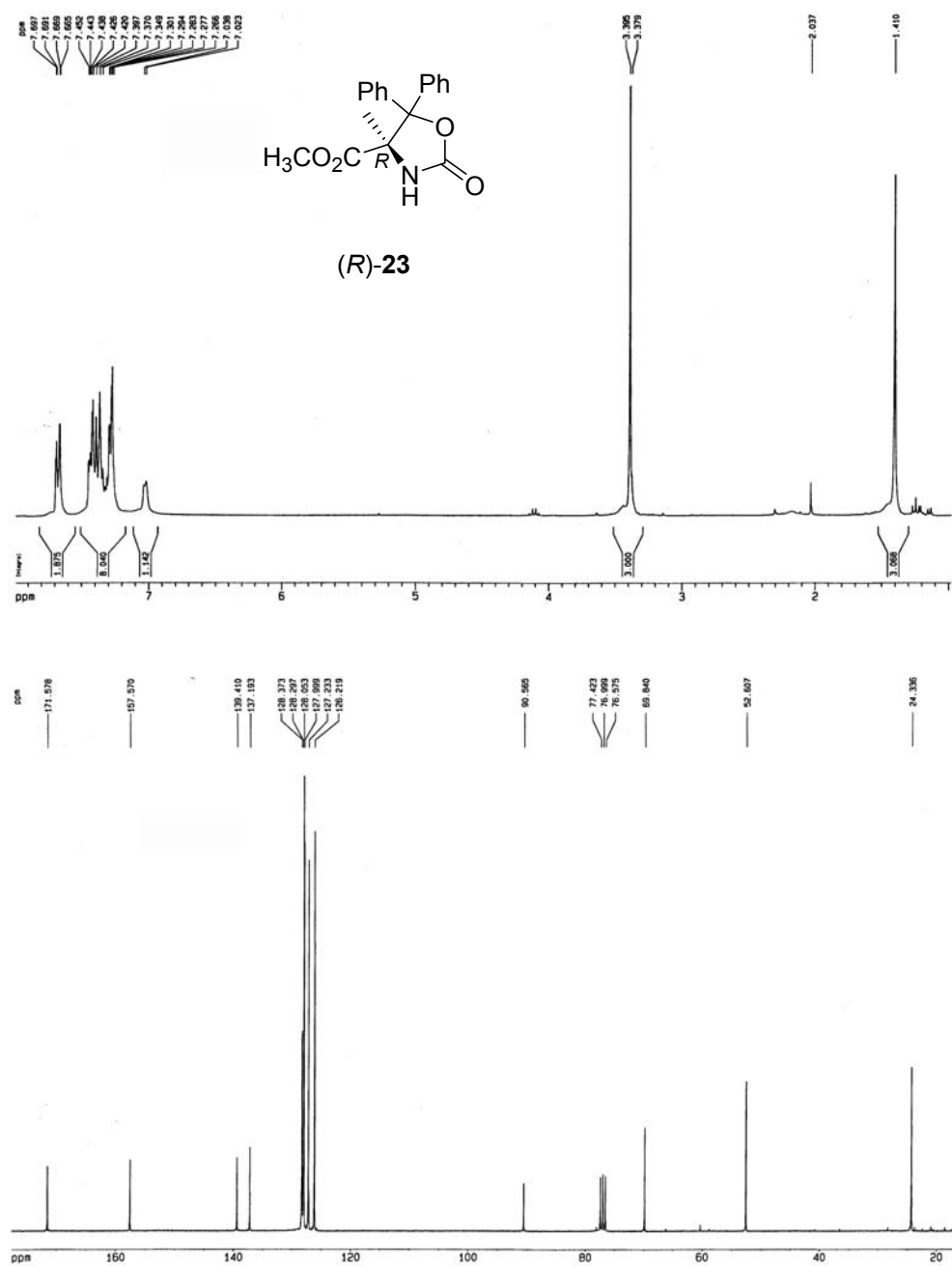


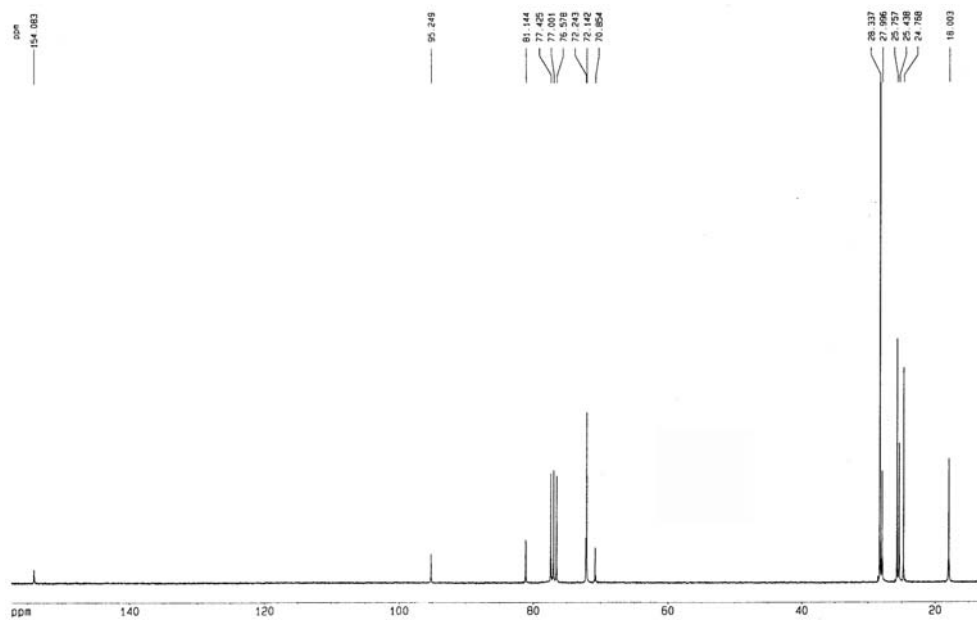
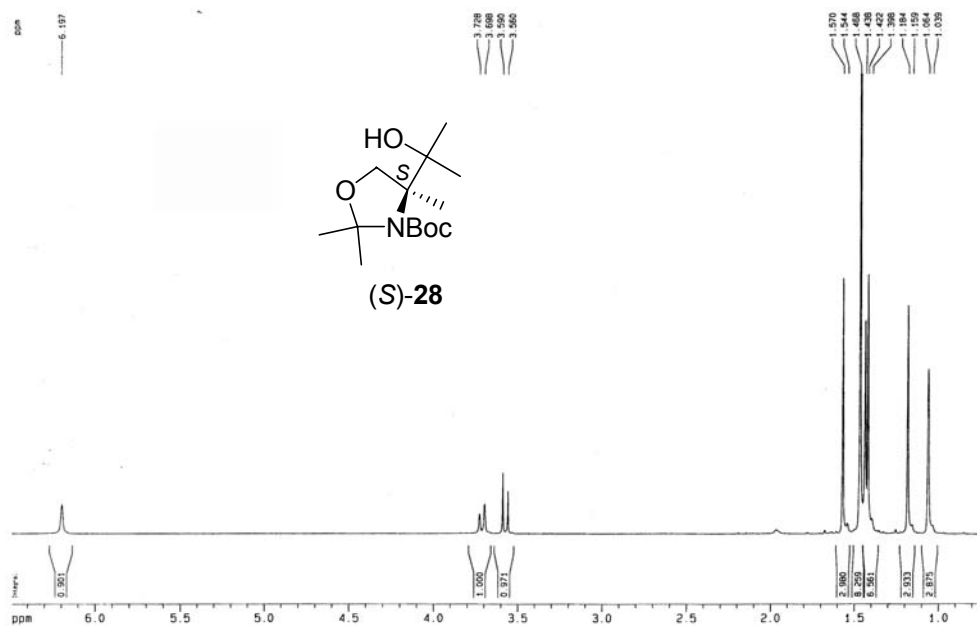
Ácido 2-amino-3,3-difenil-2-metilpropiónico (12)

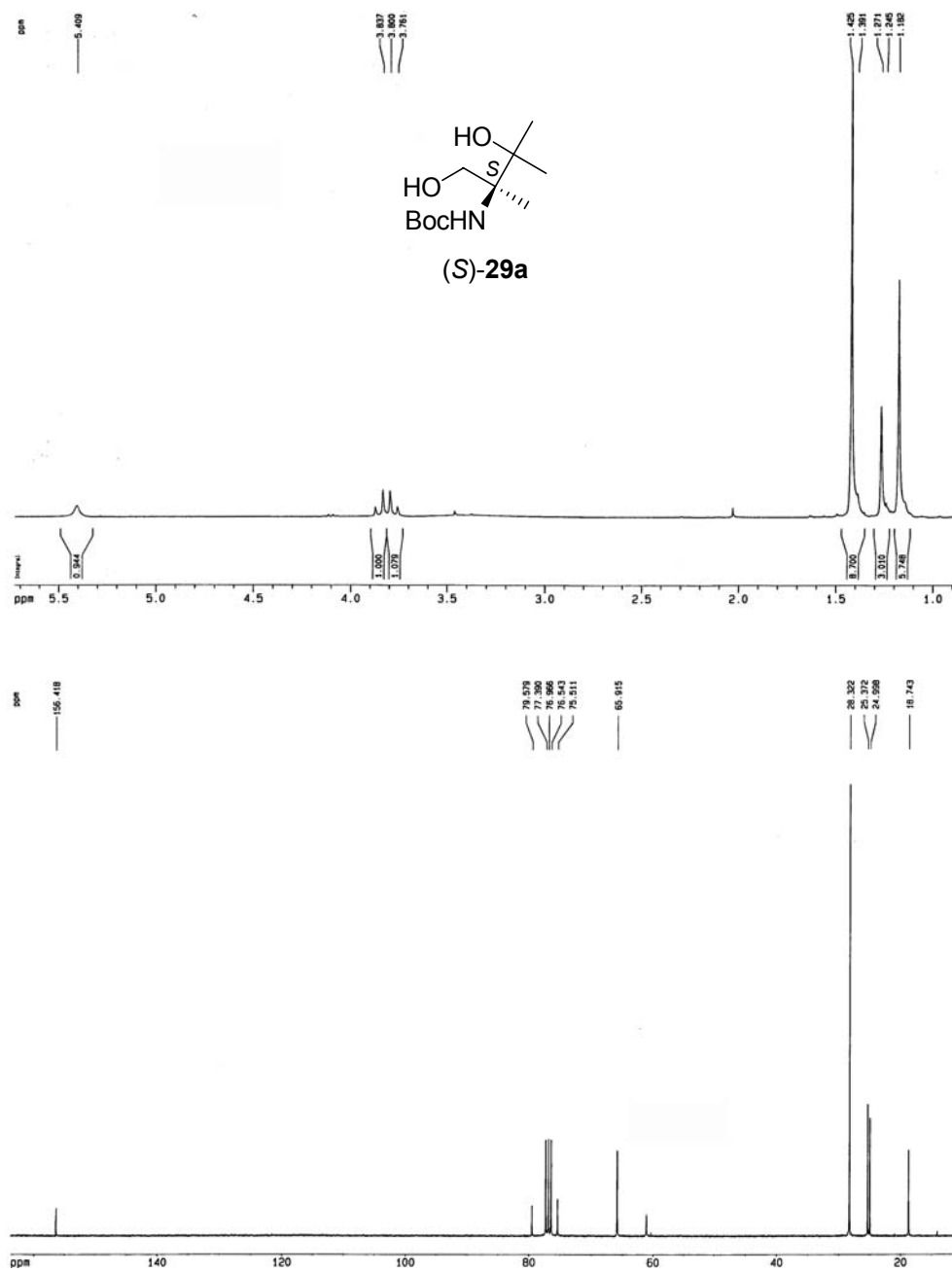
1,1-Difenil-5,5,7a-trimetil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (27)

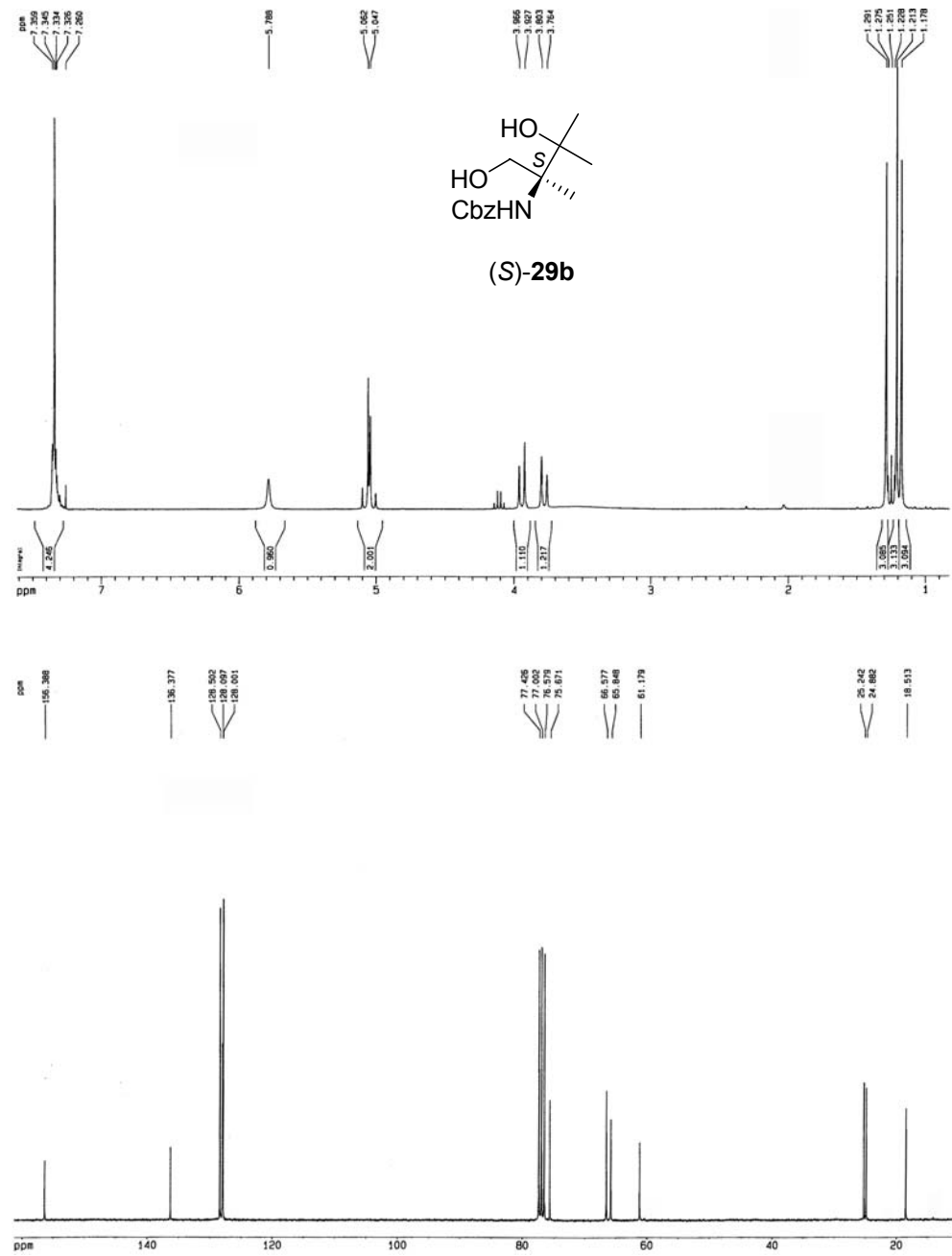


5,5-Difenil-4-metiloxazolidin-2-ona-4-carboxilato de metilo (23)

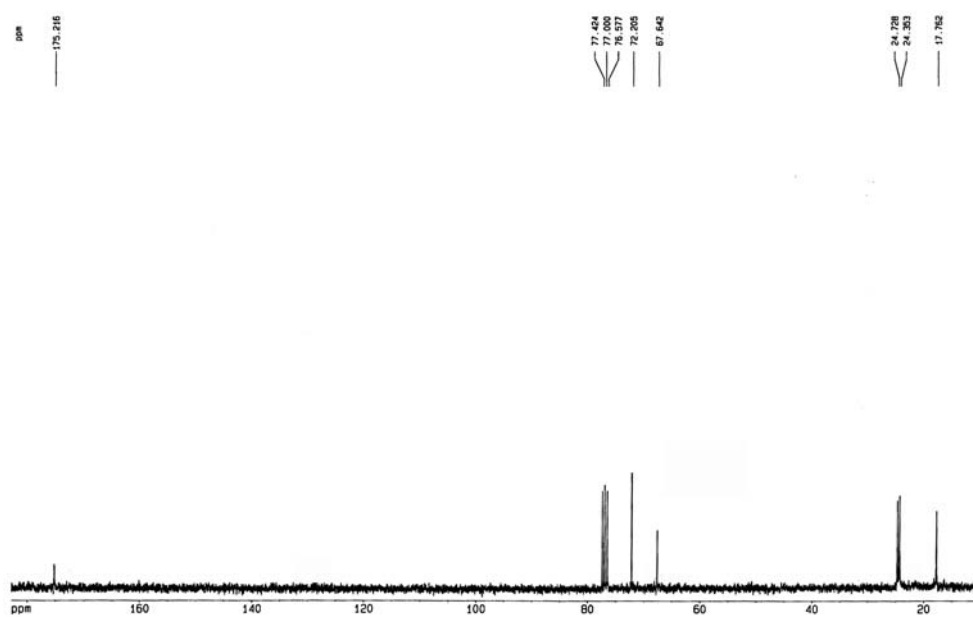
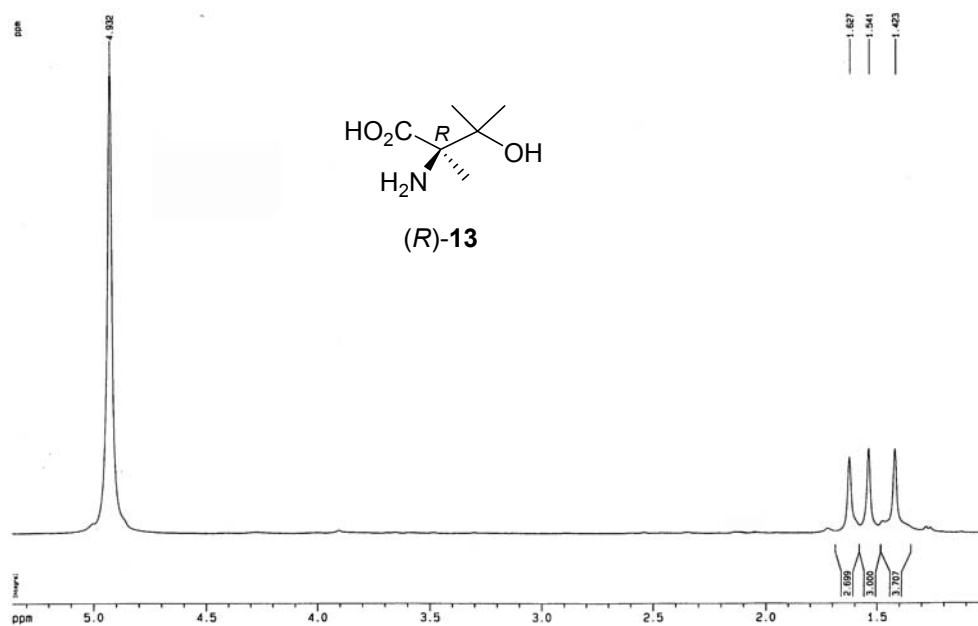


***N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,2,4-trimetiloxazolidina (28)**

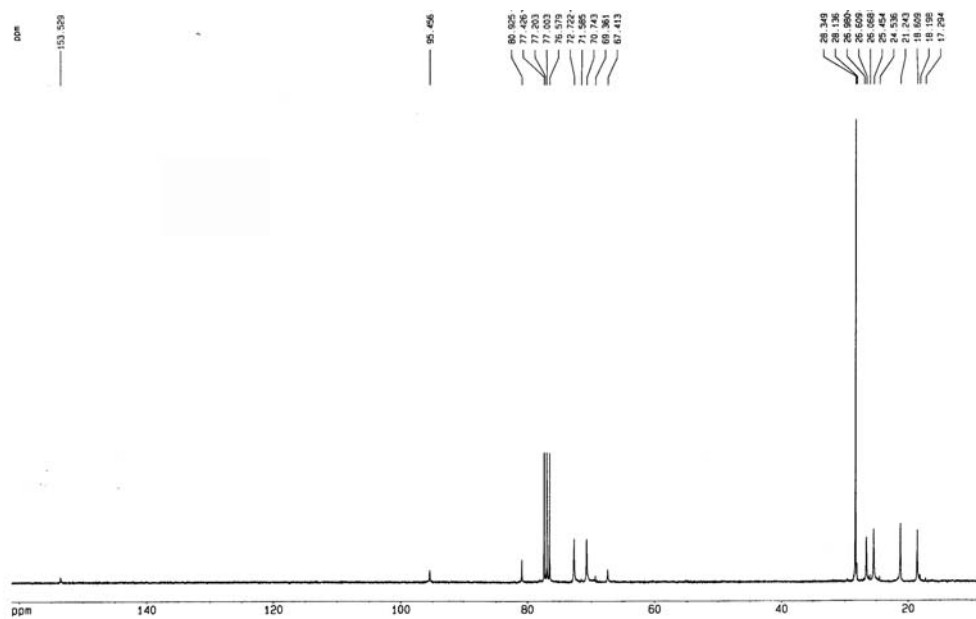
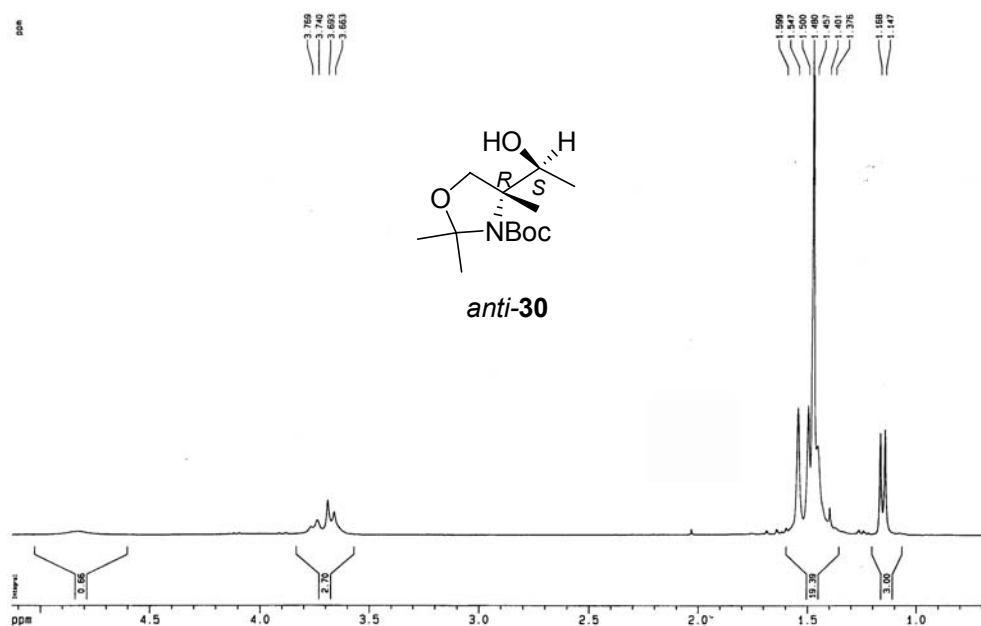
2-(*tert*-Butoxycarbonilamino)-1,1,2-trimetilpropan-1,3-diol (29a)

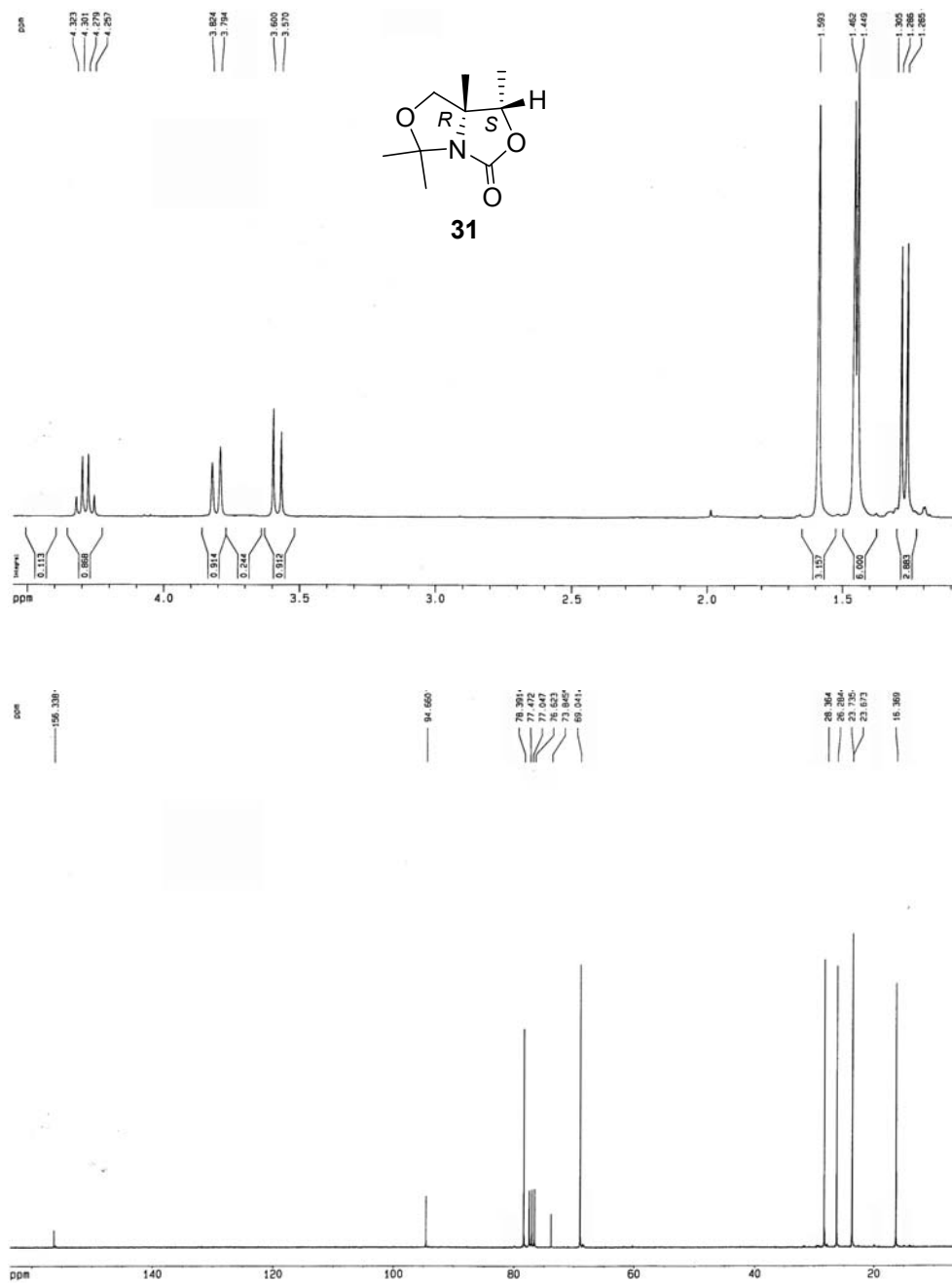
2-(Benciloxycarbonilamino)-1,1,2-trimetilpropan-1,3-diol (29b)

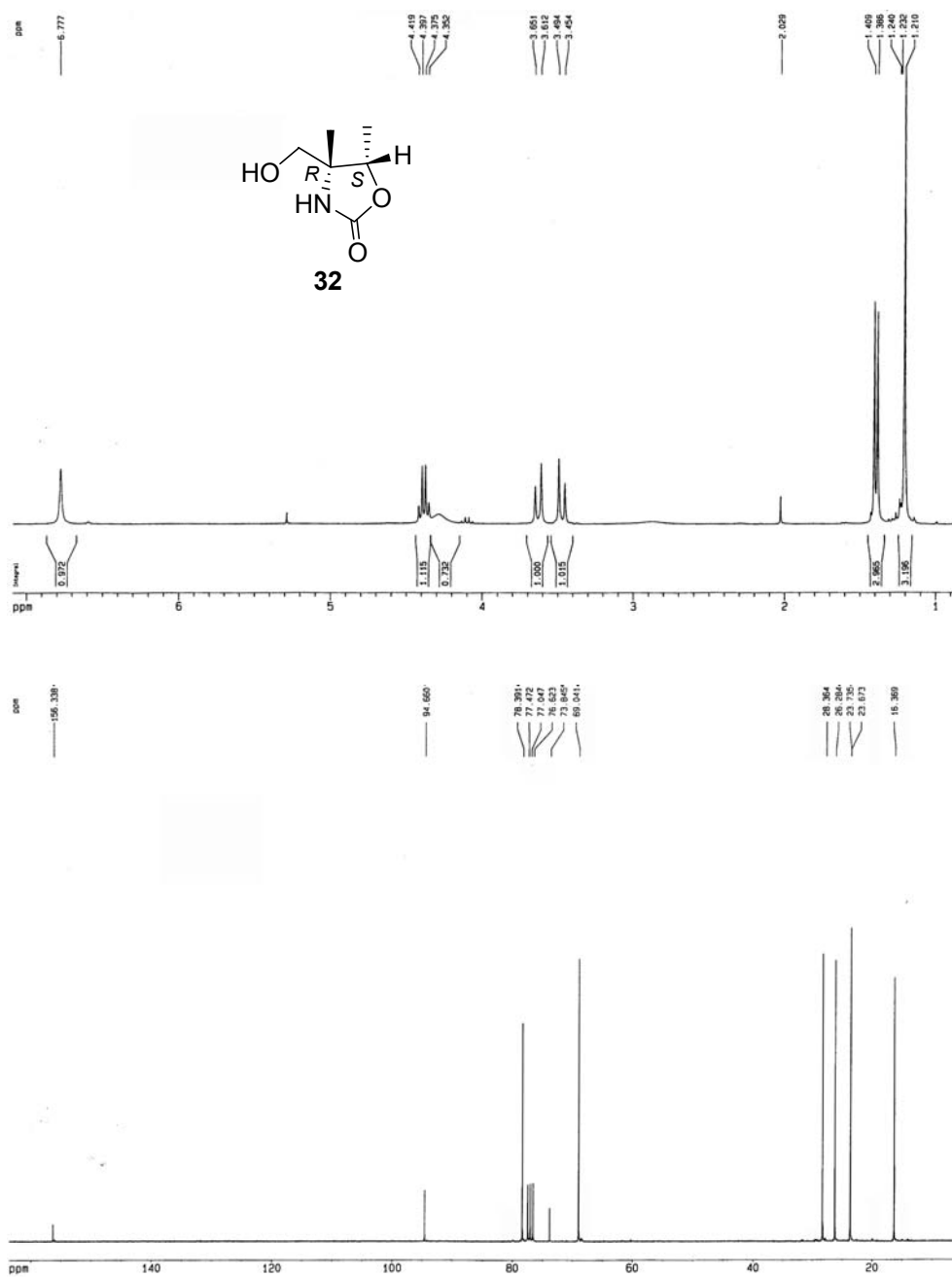
Ácido 2-amino-3-hidroxi-2,3-dimetilbutírico (13)

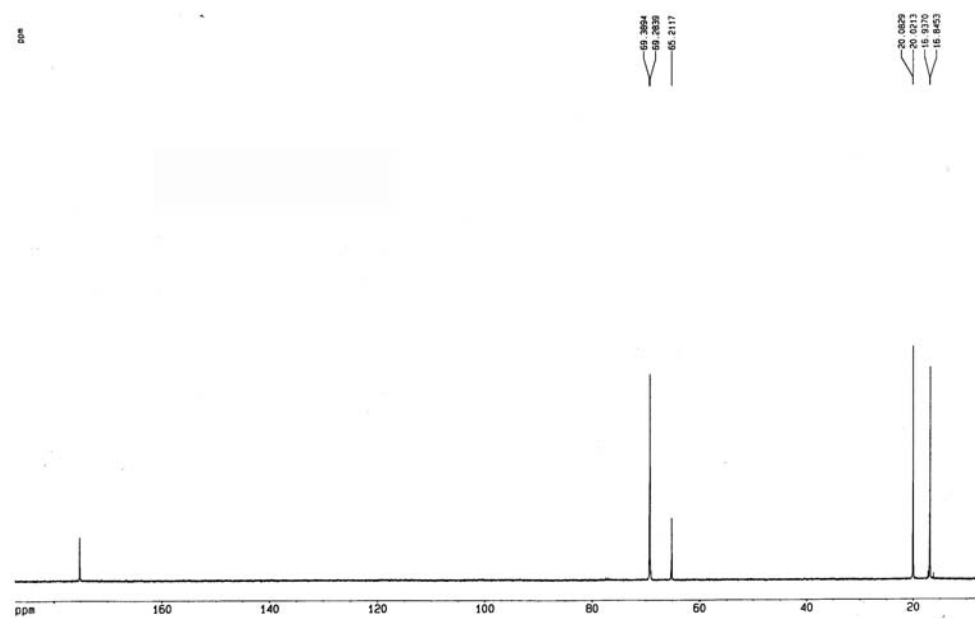
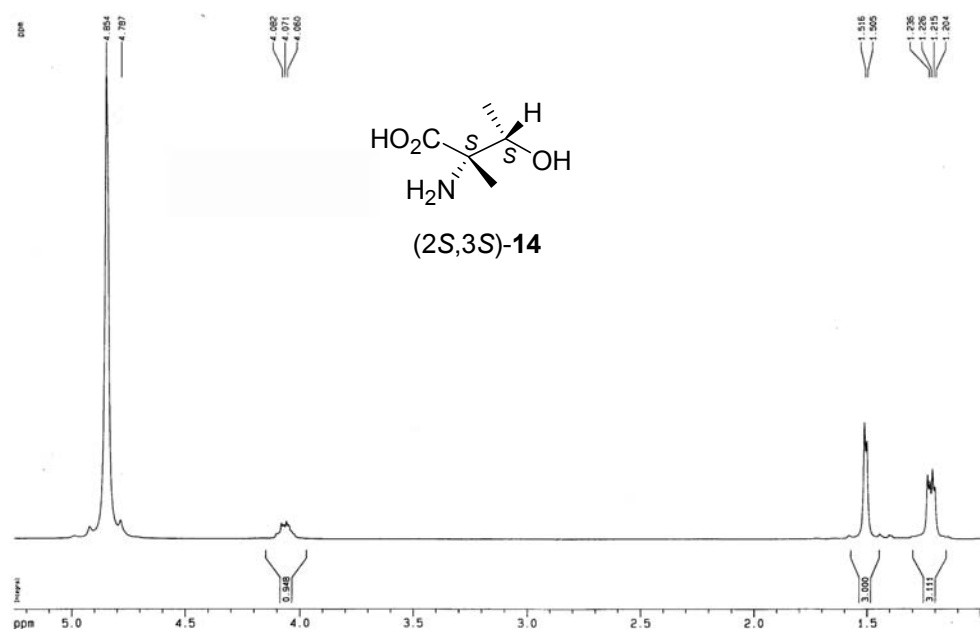


(1'S,4R)-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(1'-metilcarbinol)-2,2,4-trimetiloxazolidina (*anti*-30)

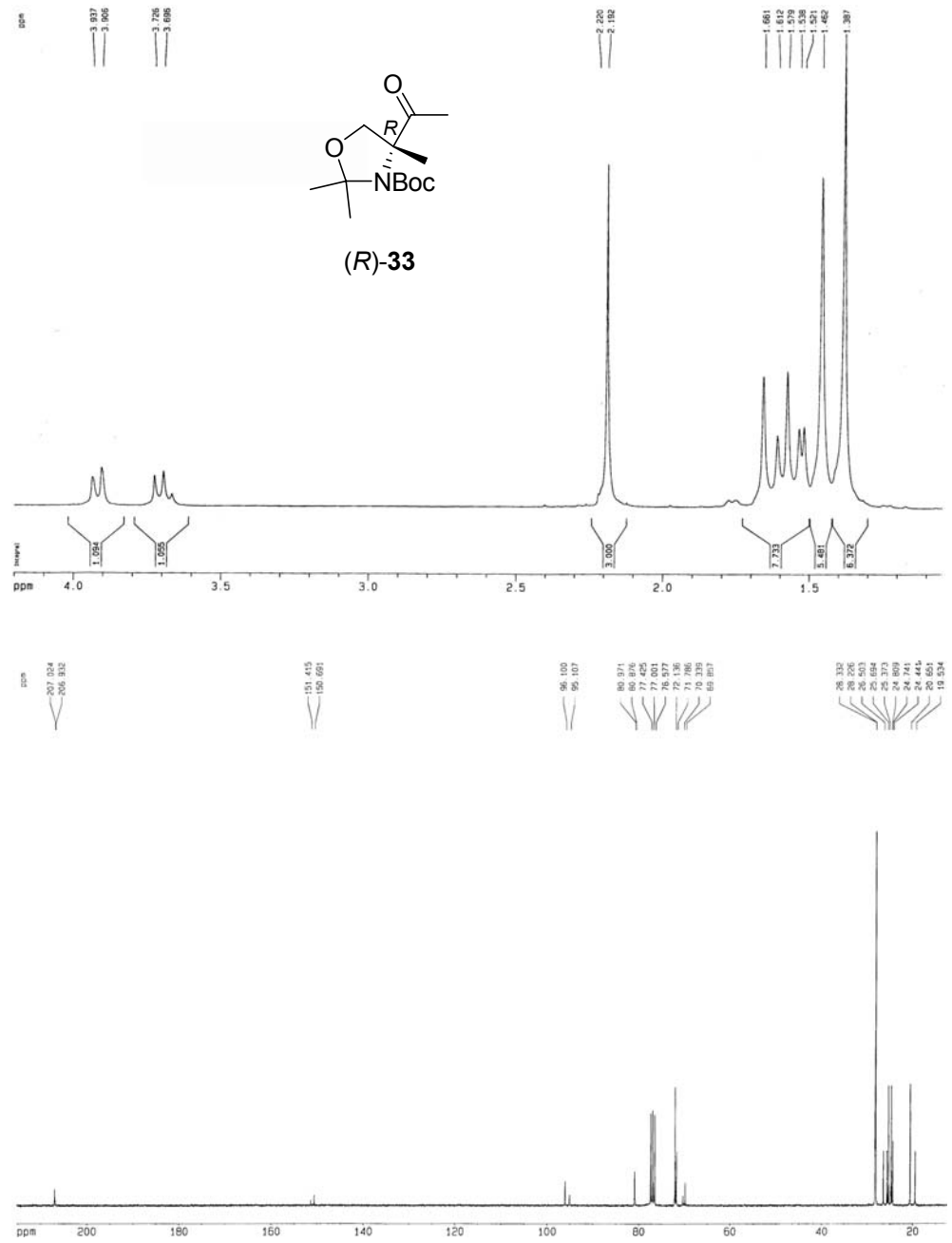


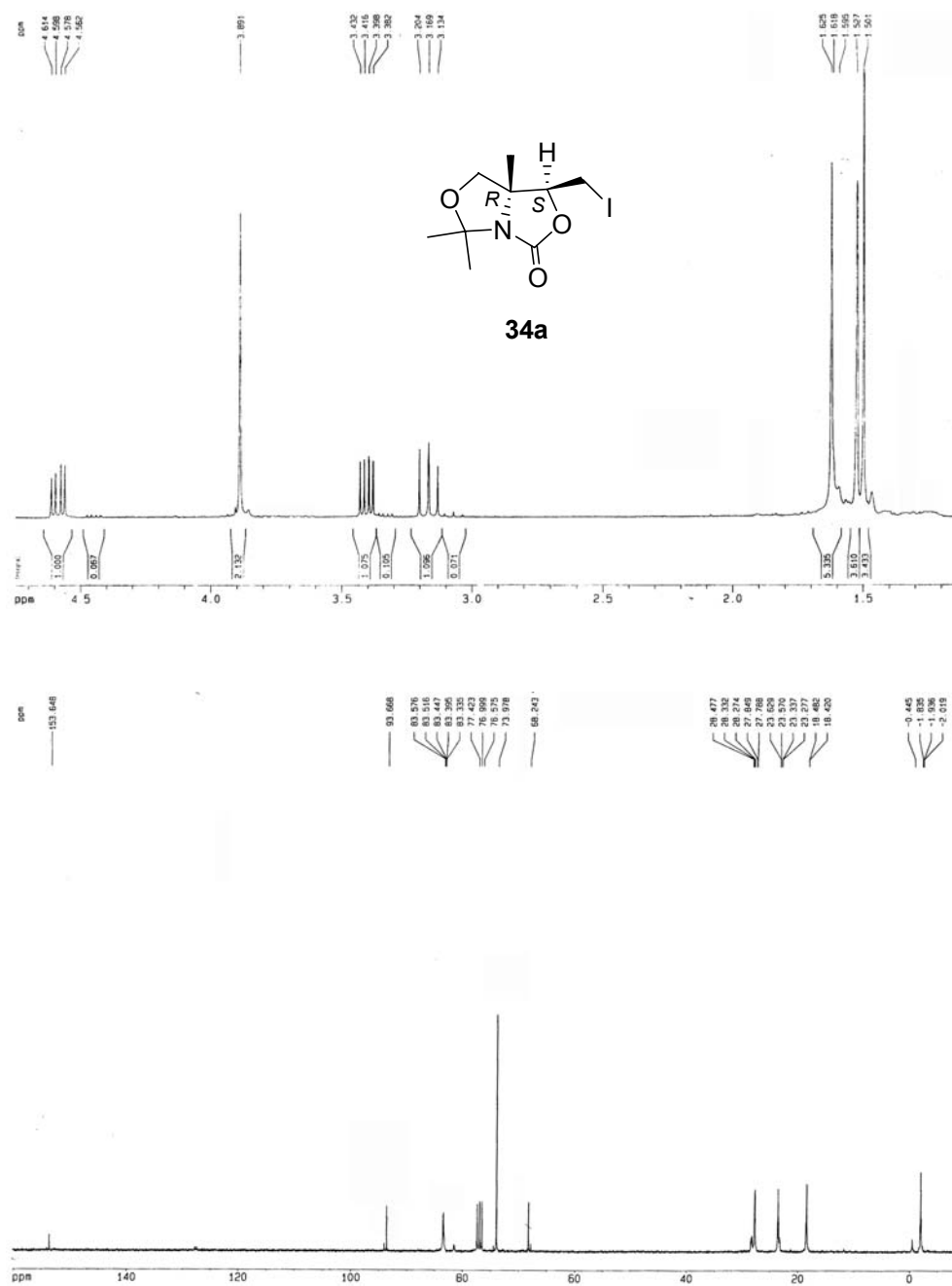
(1*S*,7*aR*)-1,5,5,7*a*-Tetrametil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (31)

(4*R*,5*S*)-4-Hidroximetil-4,5-dimetil-3-oxazolidin-2-ona (32)

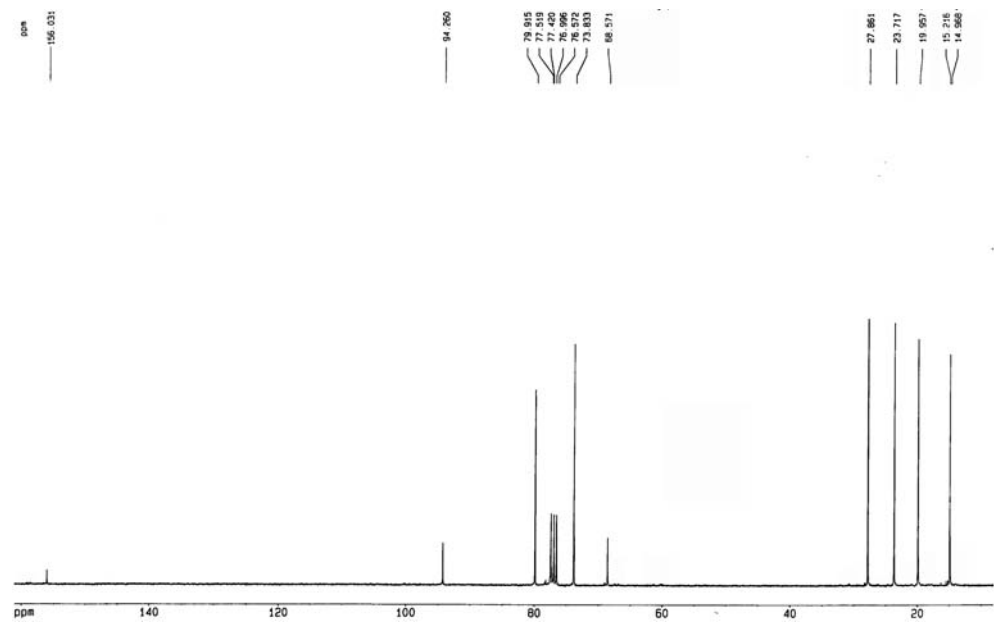
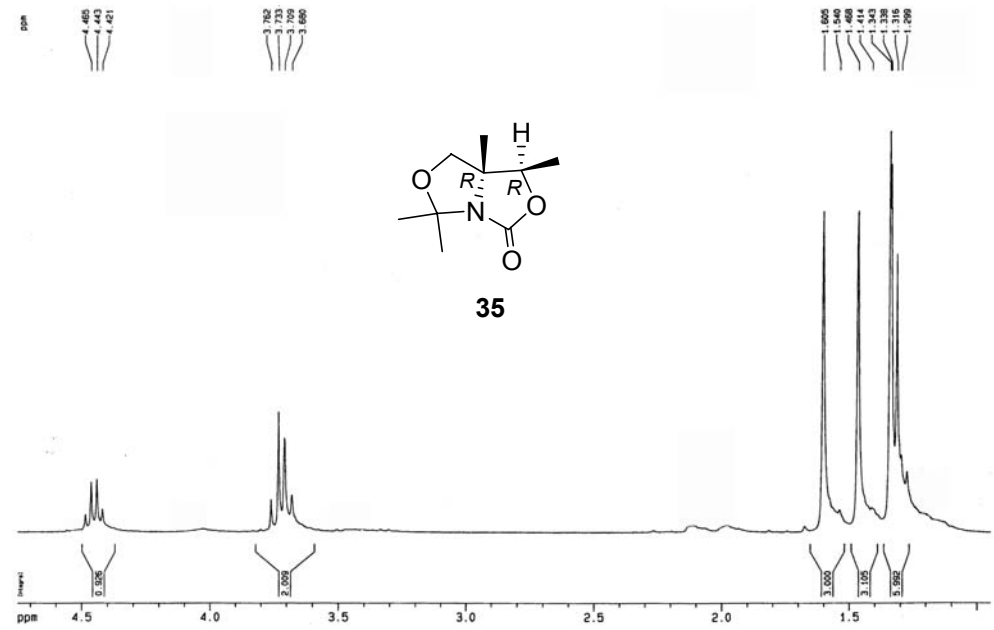
(2*S*,3*S*)- α -Metiltreonina (14)

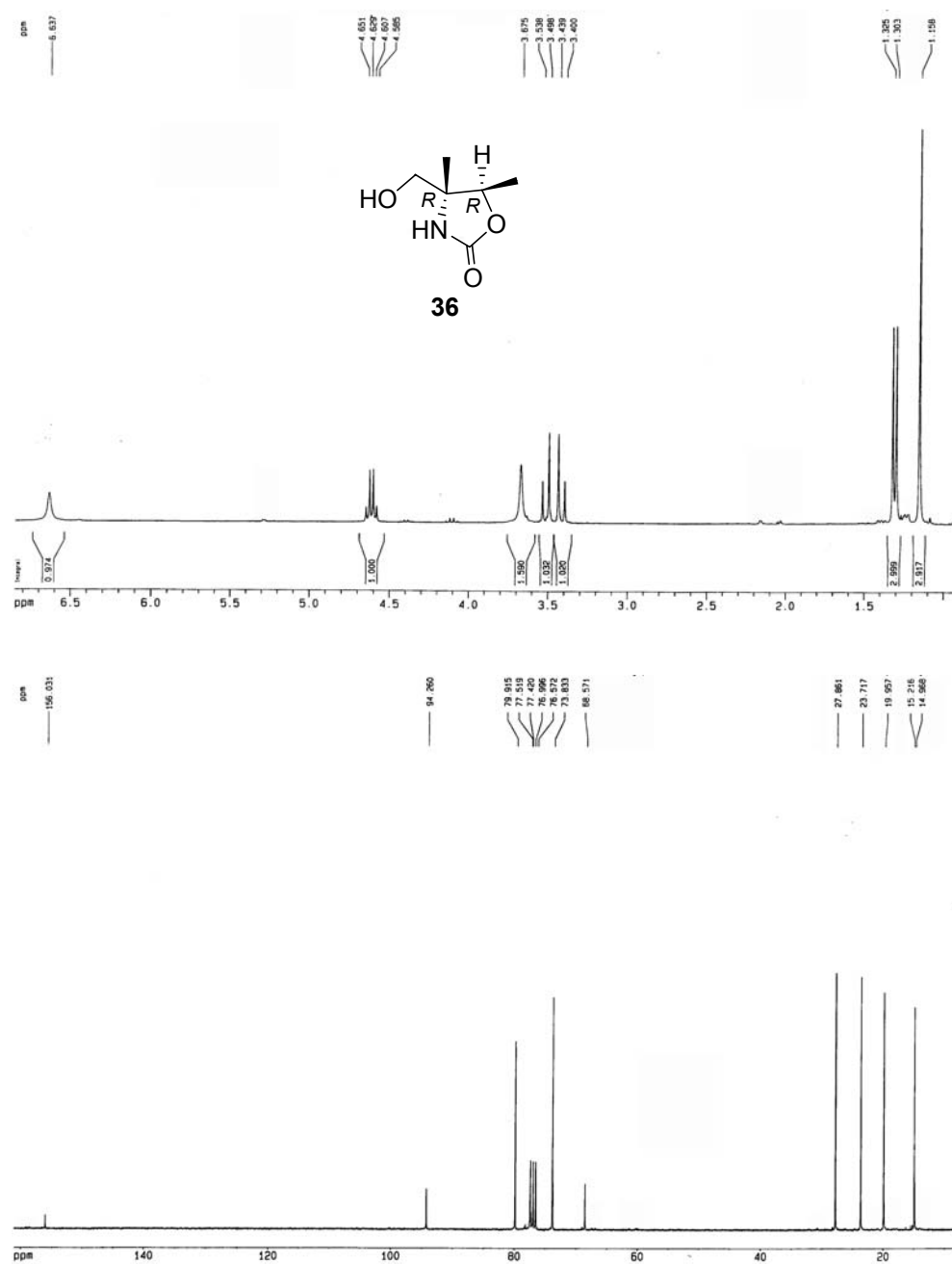
***N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-acetil-2,2,4-trimetiloxazolidina (33)**



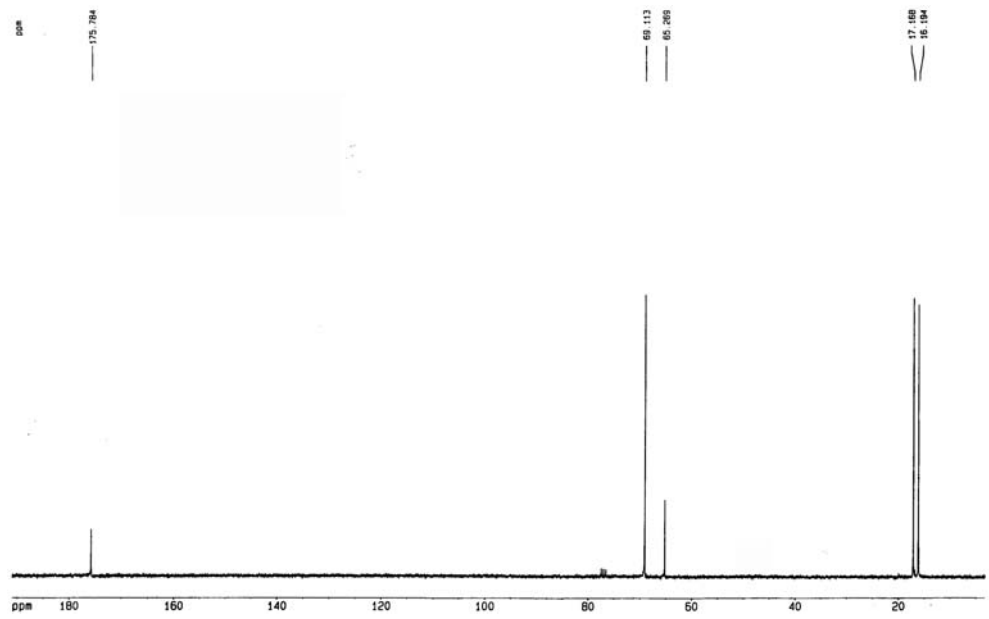
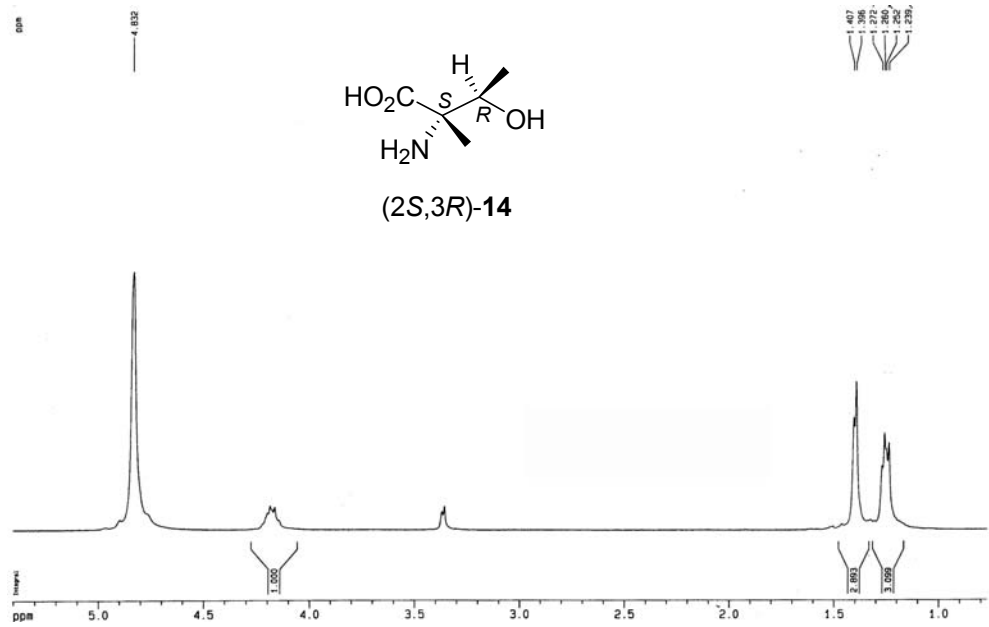
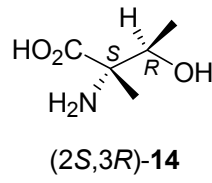
(1*S*,7*aR*)-5,5,7*a*-Trimetil-1-yodometil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (34a)

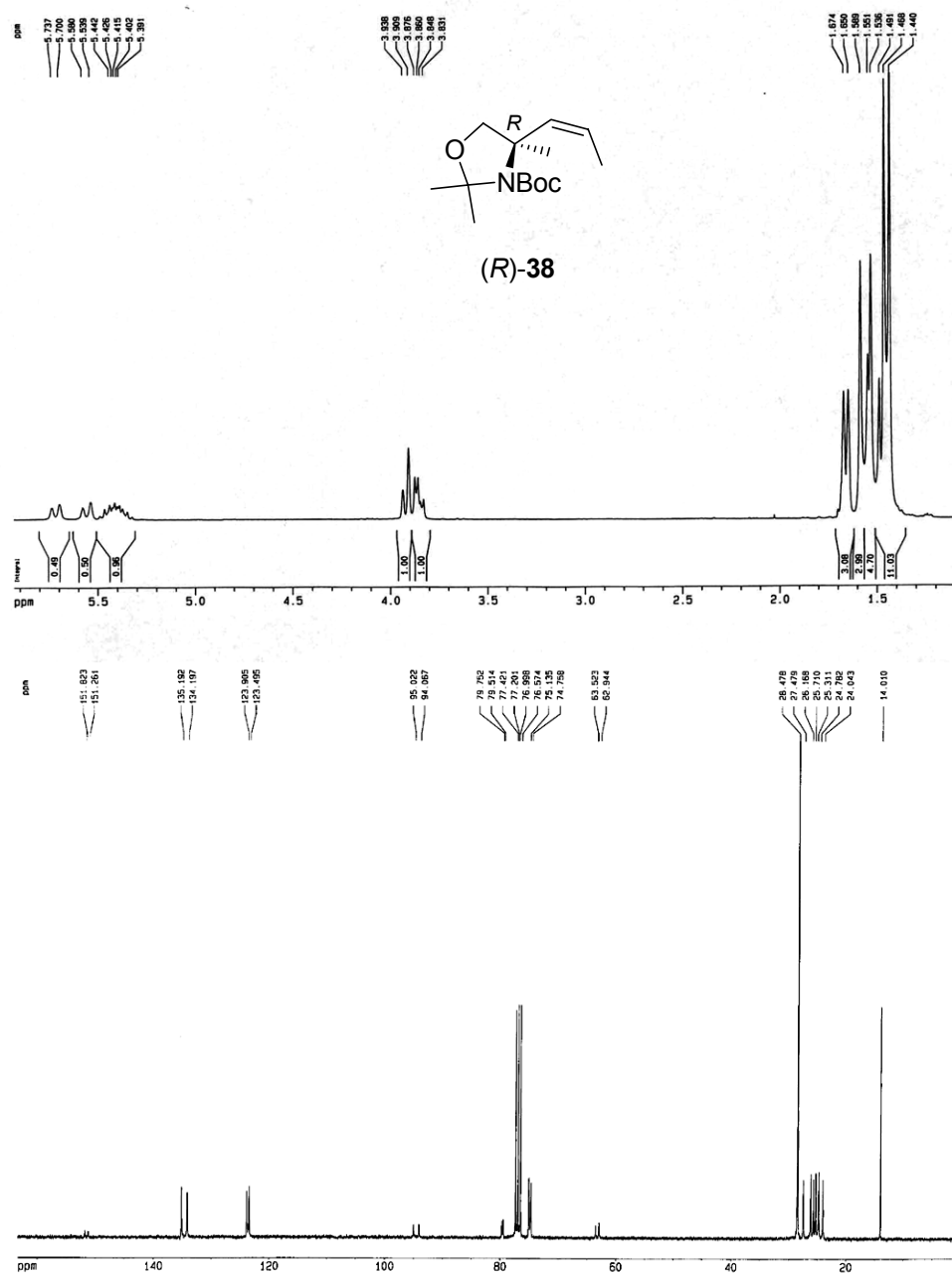
(1*R*,7*aR*)-1,5,5,7*a*-Tetrametil-2,6-dioxa-4-azapentalen-3-ona (35)

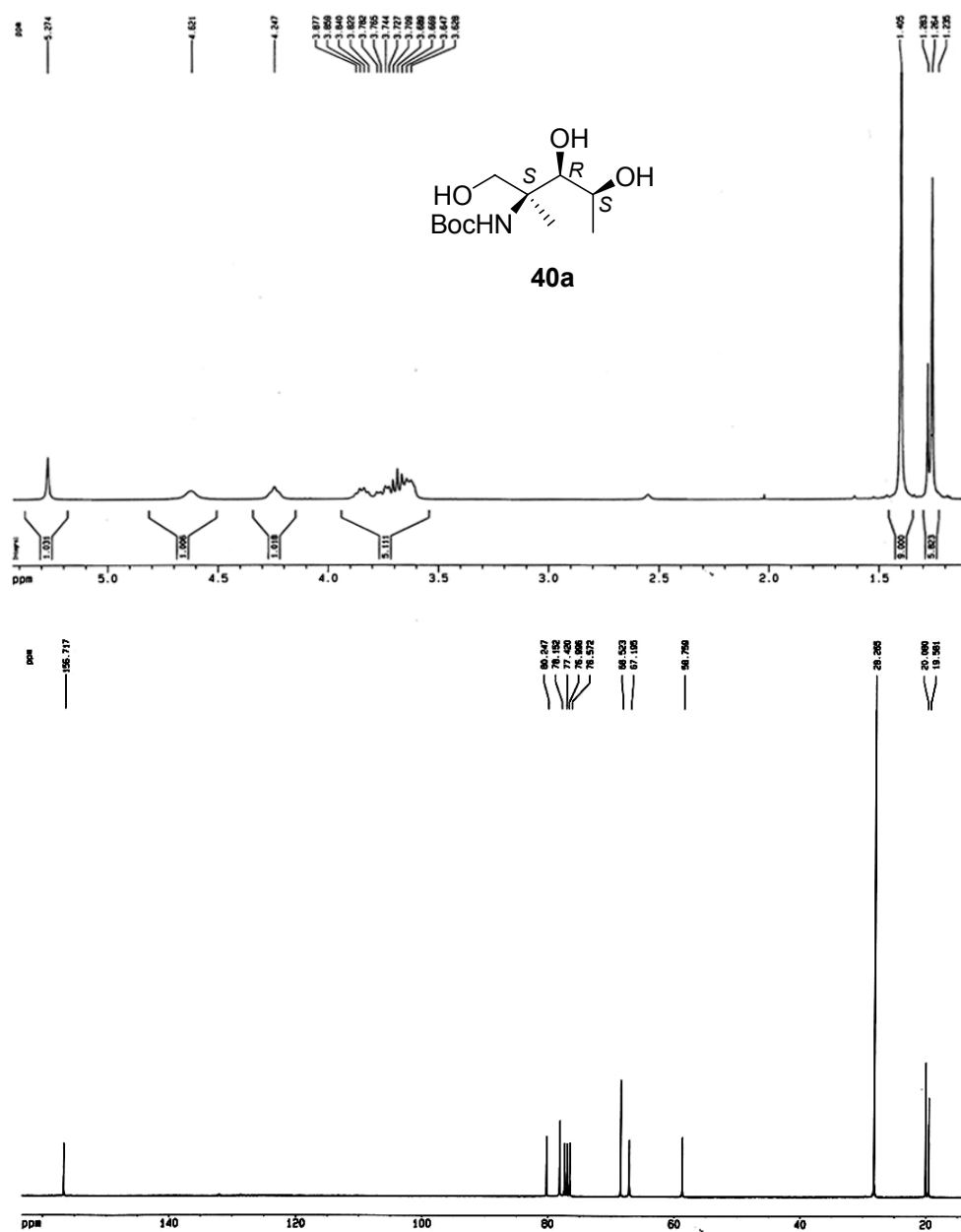


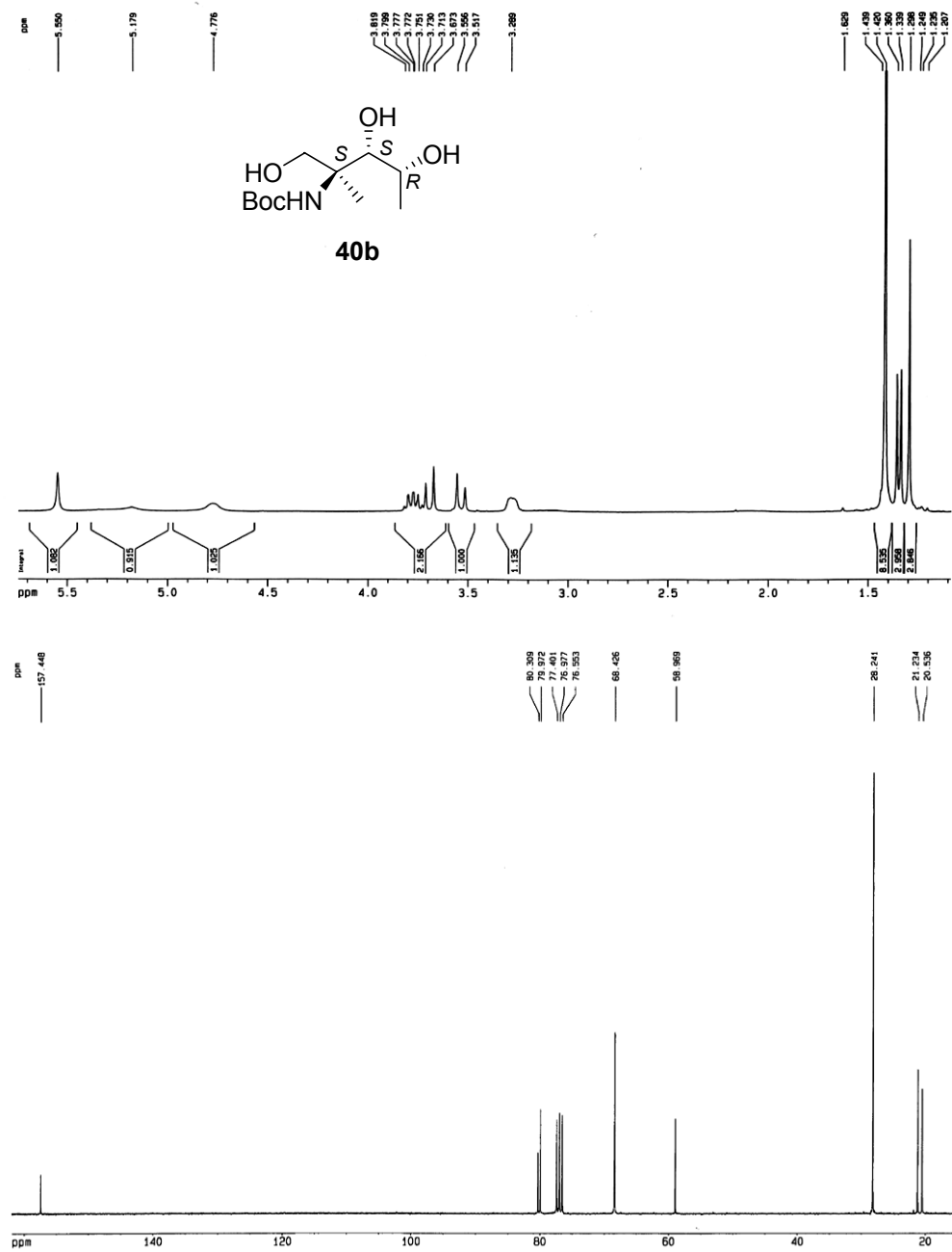
(4*R*,5*R*)-4-Hidroximetil-4,5-dimetil-3-oxazolidin-2-ona (36)

(2*S*,3*R*)- α -Metiltreonina (14)

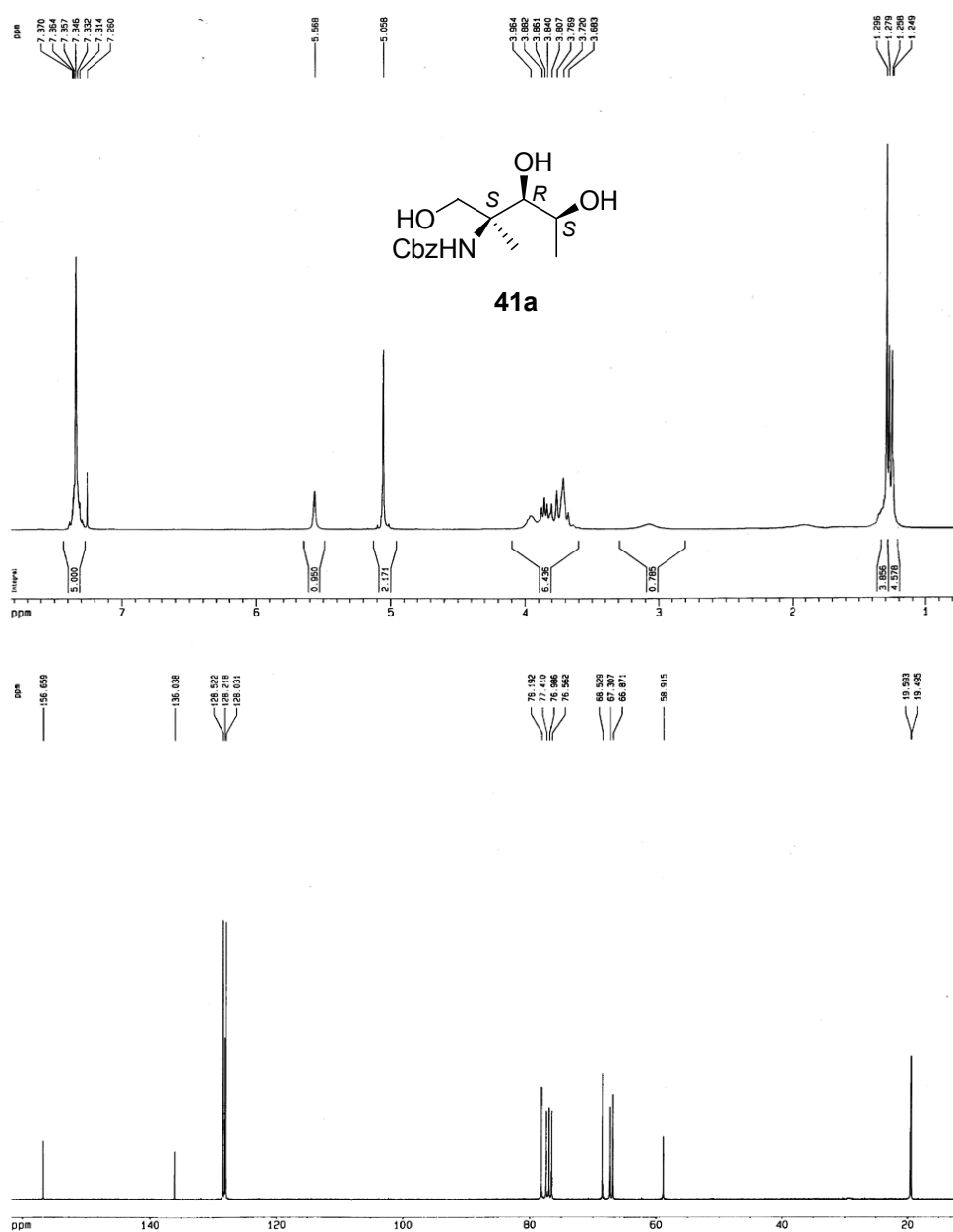


(Z)-N-(tert-Butoxycarbonil)-2,2,4-trimetil-4-(1'-propenil)oxazolidina (38)

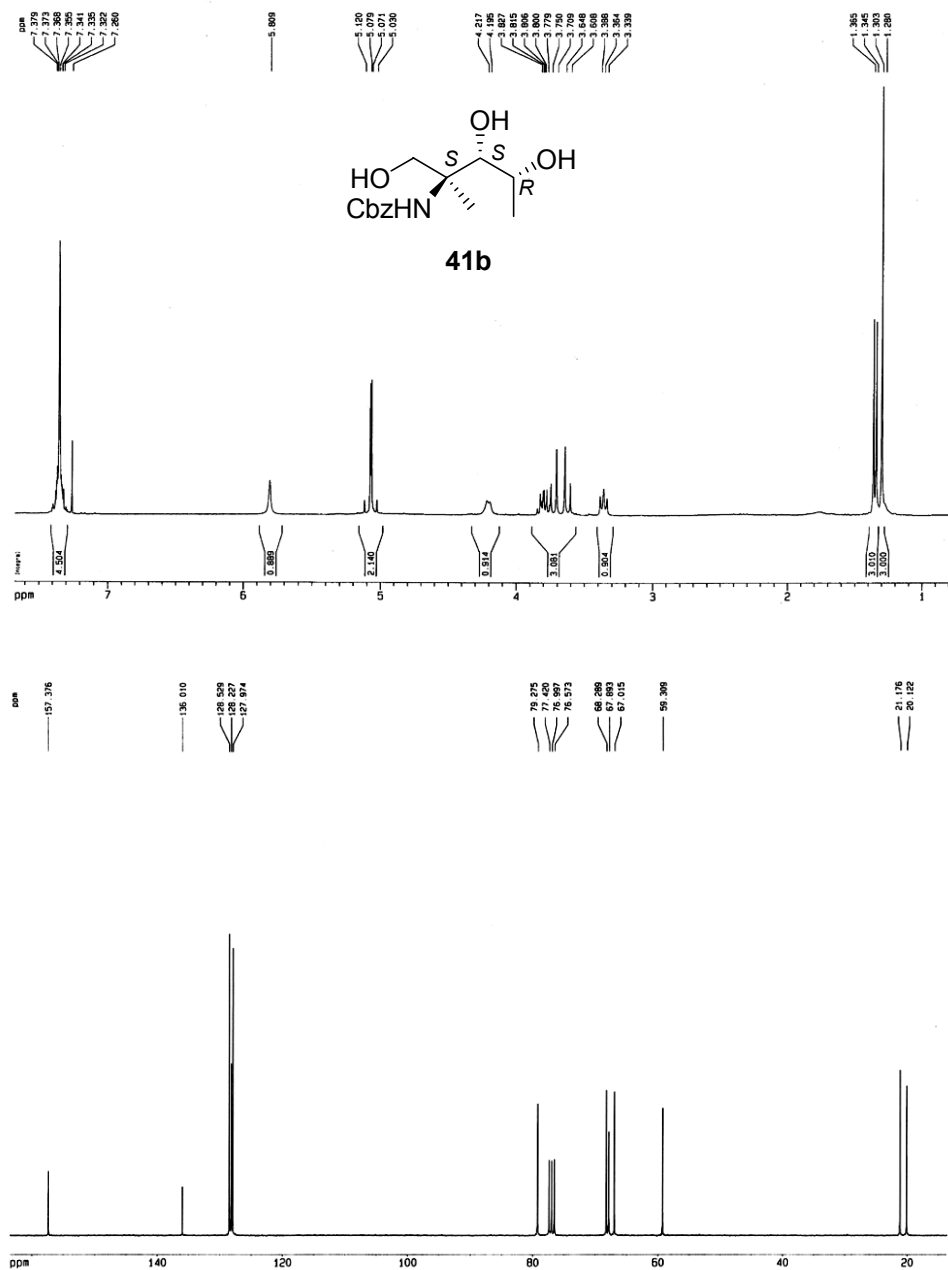
(1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-Dihidroxi-1-hidroximetil-1-metil-butilcarbamato de *tert*-butilo (40a)

(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Dihidroxi-1-hidroximetil-1-metil-butilcarbamato de *tert*-butilo (40b)

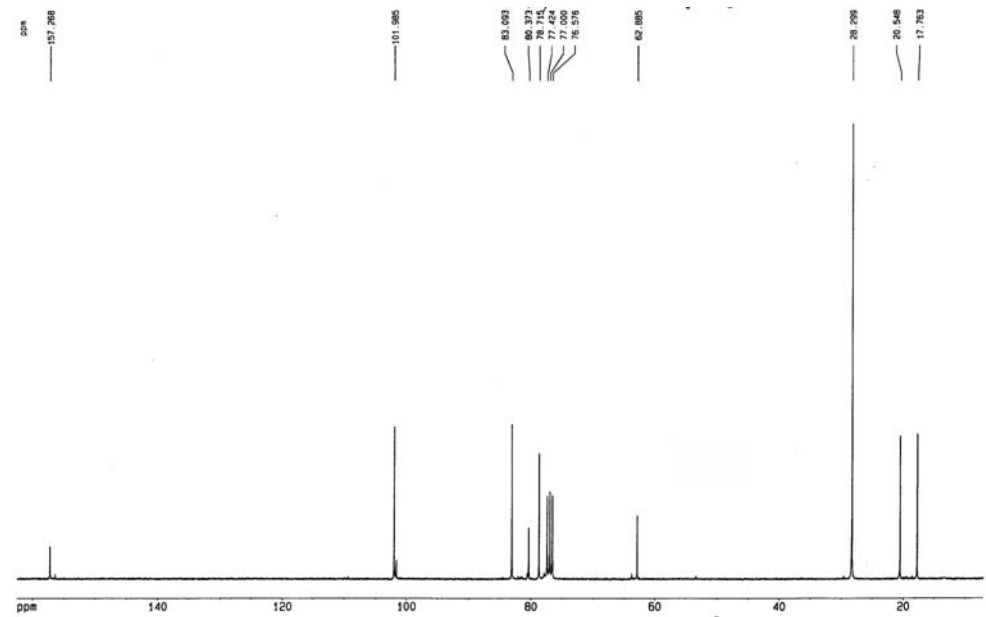
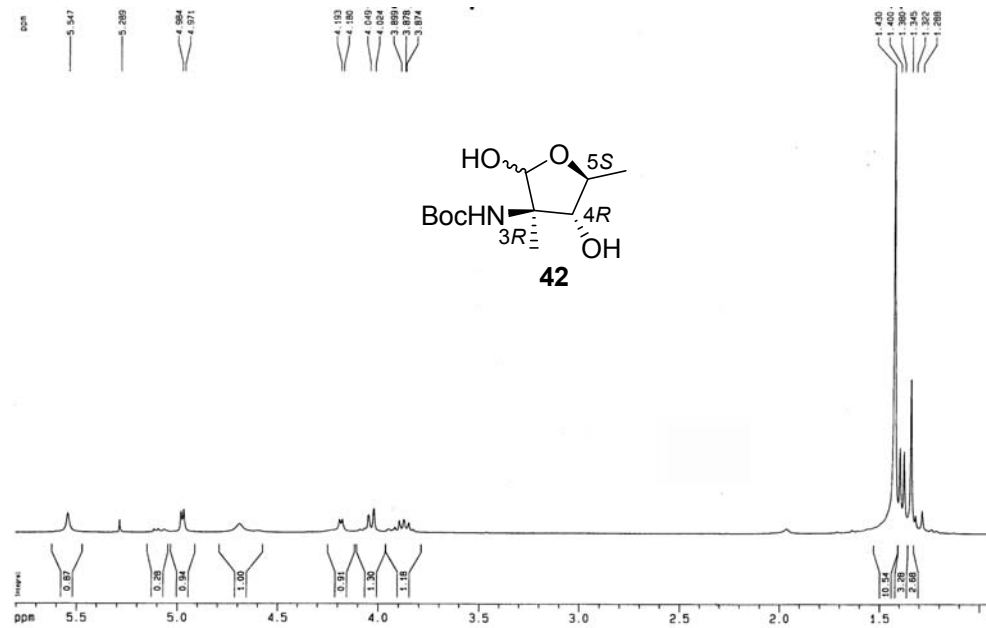
(1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-Dihidroxi-1-hidroxi-metil-1-metil-butilcarbamato de bencilo
(41a)



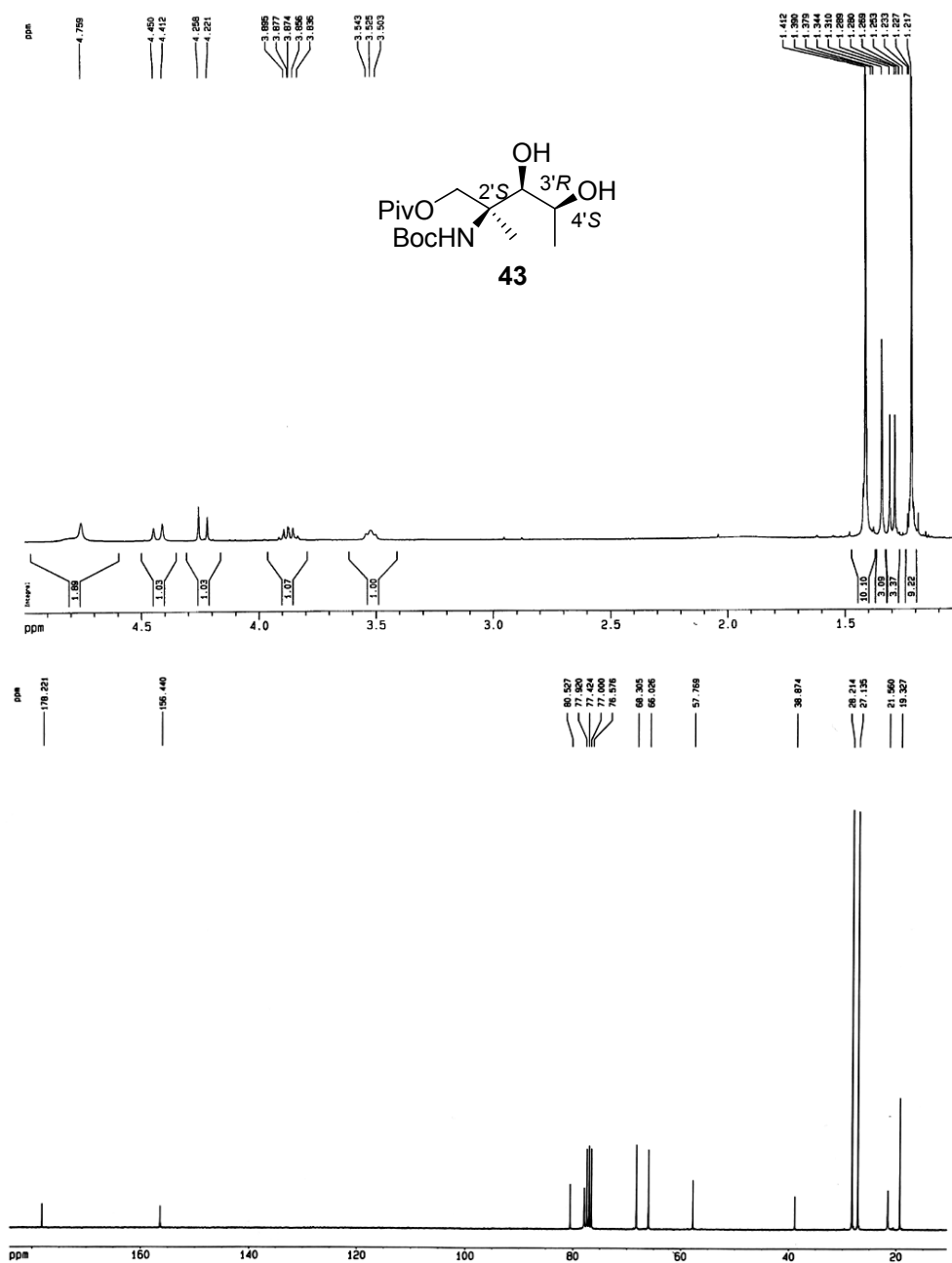
(1*S*,2*S*,3*R*)- 2,3-Dihidroxi-1-hidroximetil-1-metil-butilcarbamato de bencilo (41b)



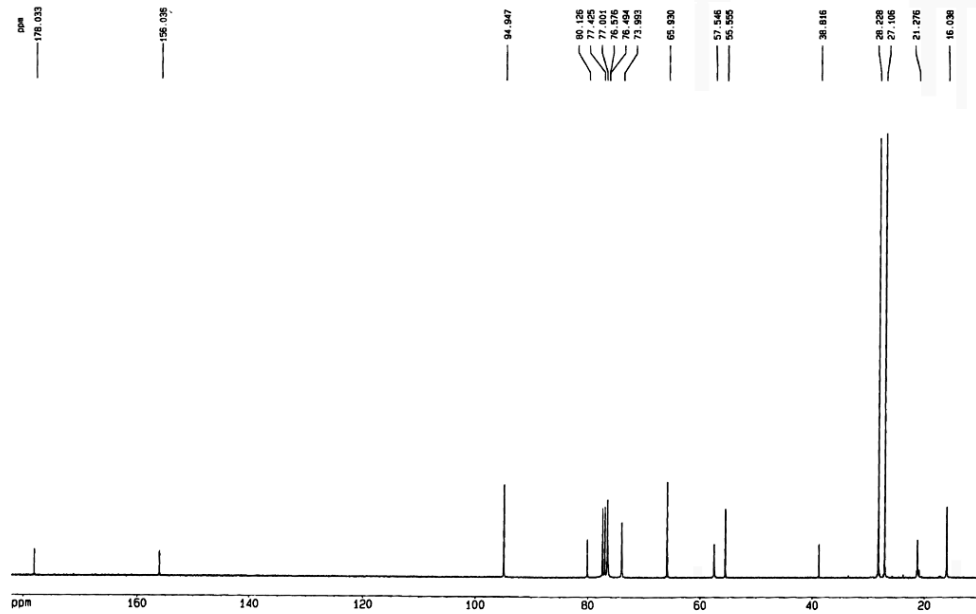
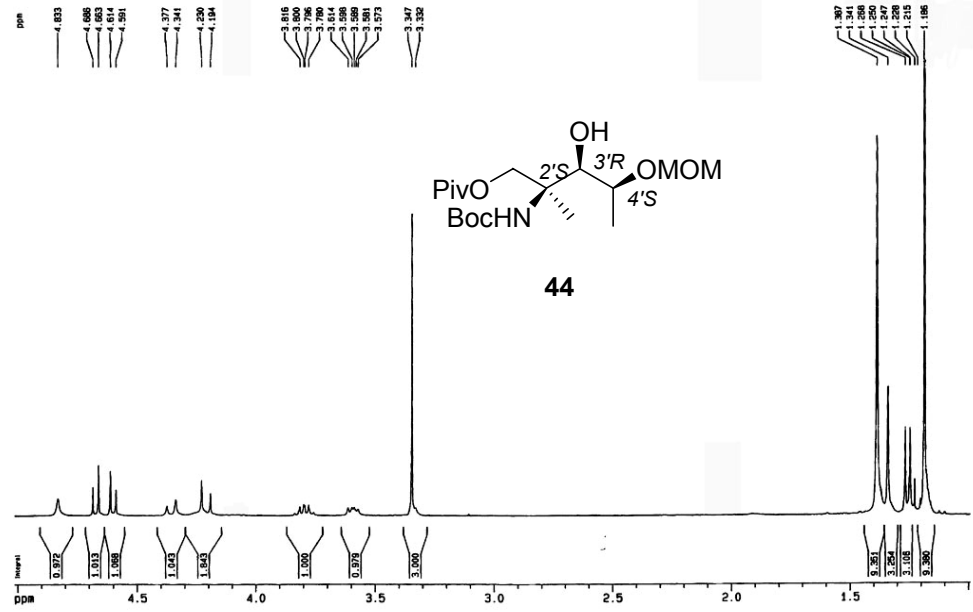
(3*R*,4*R*,5*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonilamino-2,4-dihidroxi-3,5-dimetiltetrahidrofurano (42)

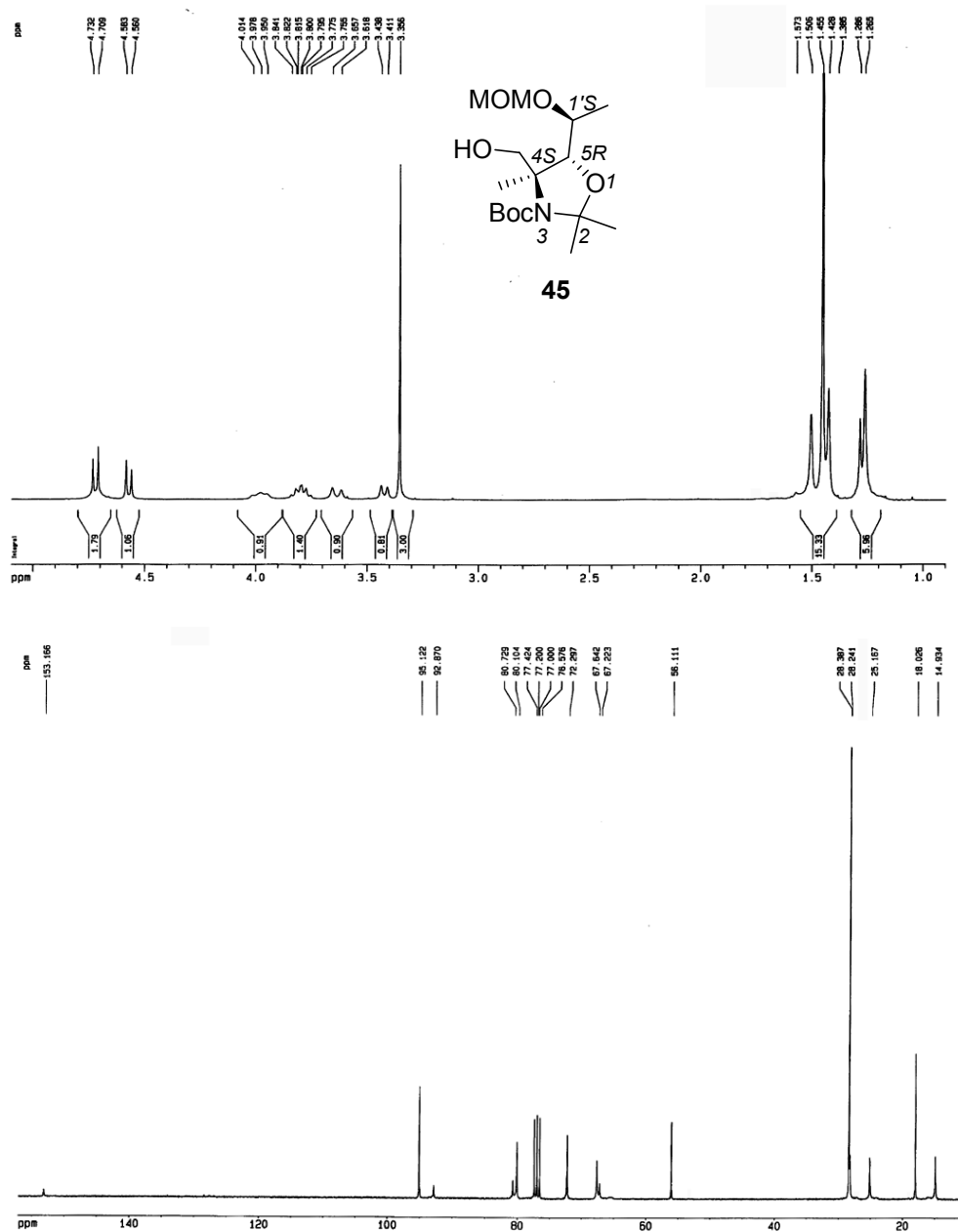


(2'S,3'R,4'S)-2,2-Dimetilpropanoato de 2'-*tert*-butoxicarbonilamino-3',4'-dihidroxi-2'-metilpentilo (43)

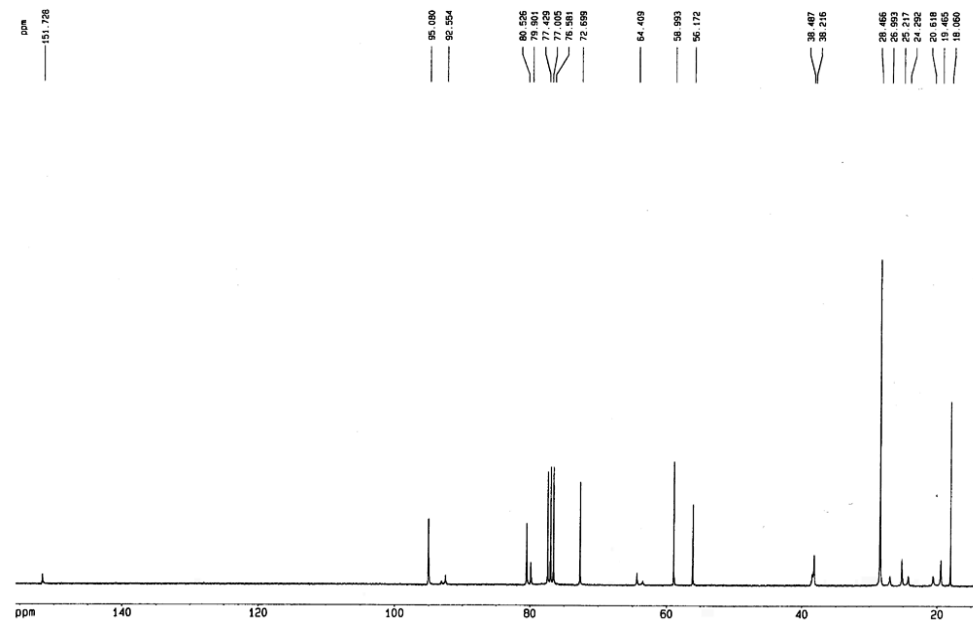
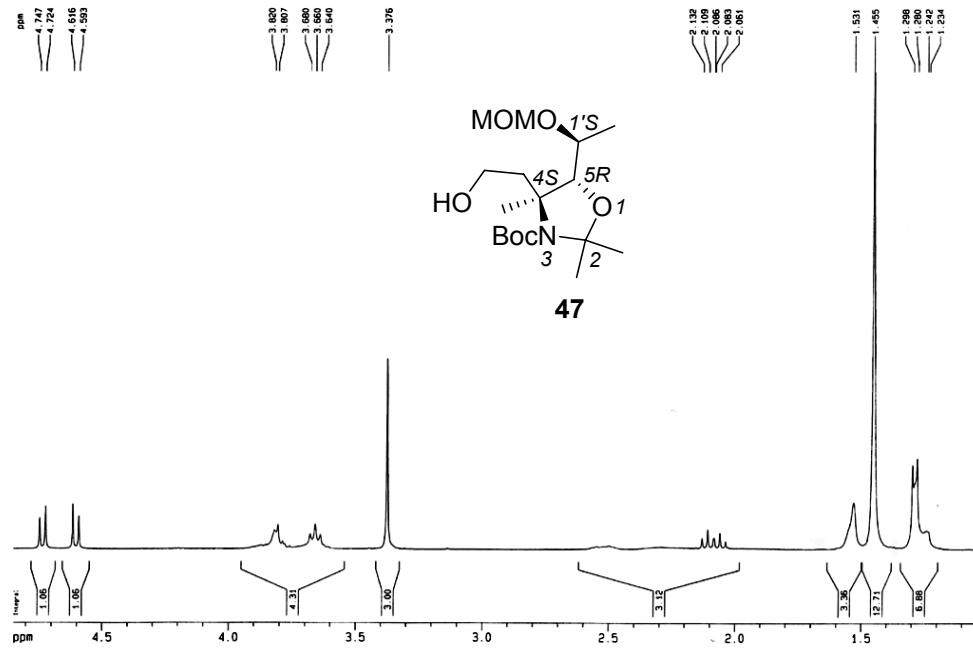


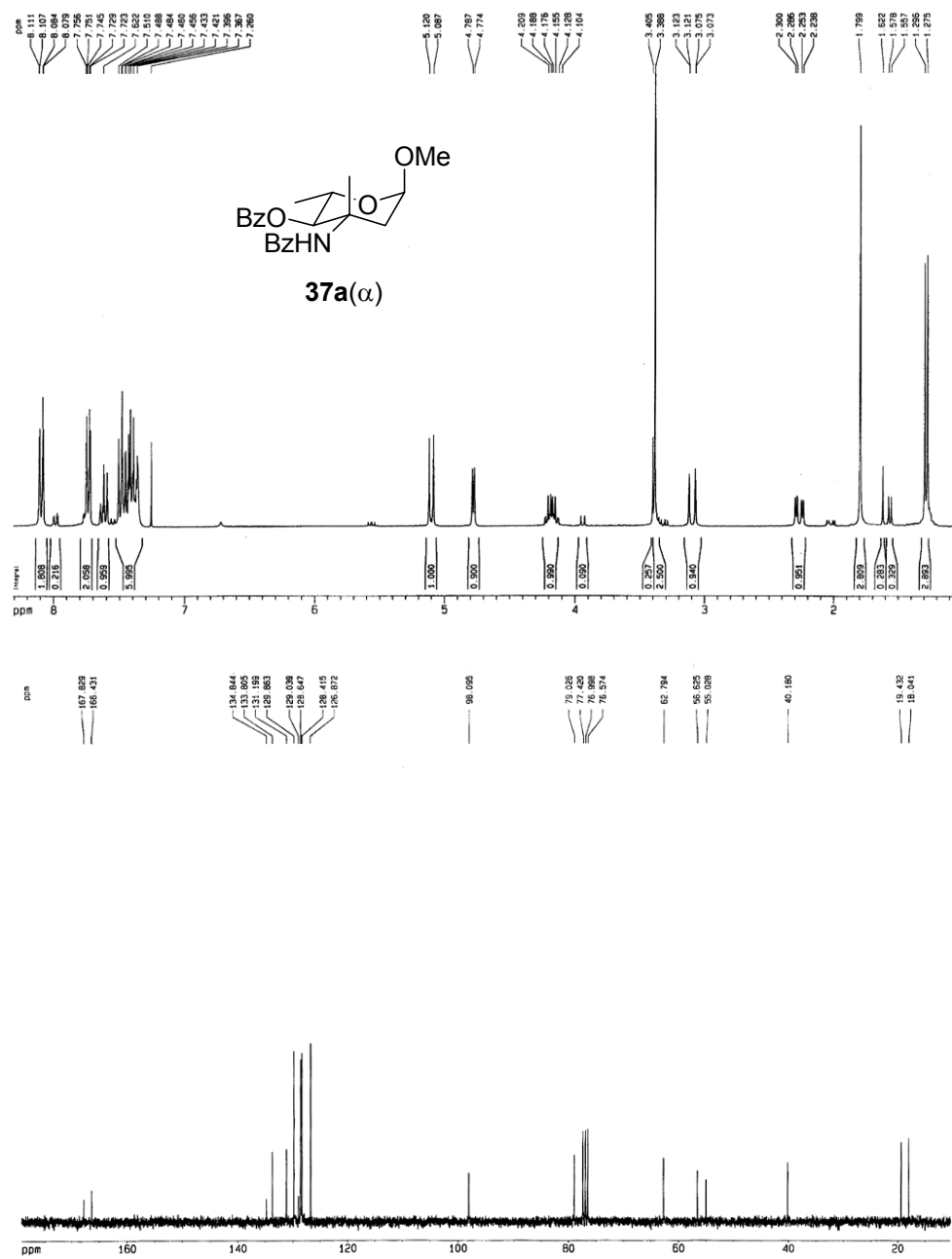
(2'S,3'R,4'S)-2,2-Dimetilpropanoato de 2'-*tert*-butoxicarbonilamino-3'-hidroxi-4'-metoximetoxi-2'-metilpentilo (44)



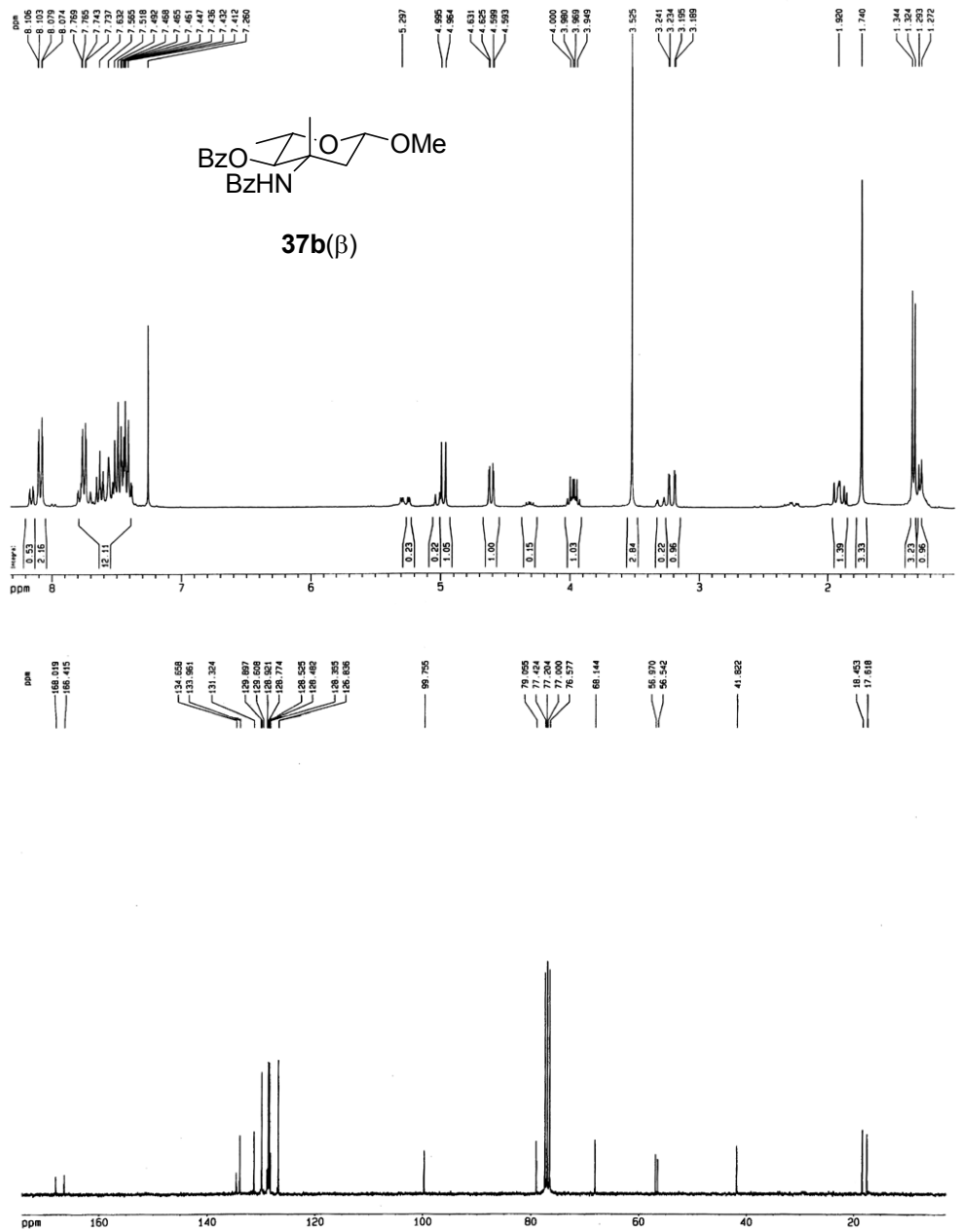
(1'S,4S,5R)-N-(tert-Butoxycarbonil)-4-hidroxi-5-(1'-metoximetoxi)etil-2,2,4-trimetiloxazolidina (45)

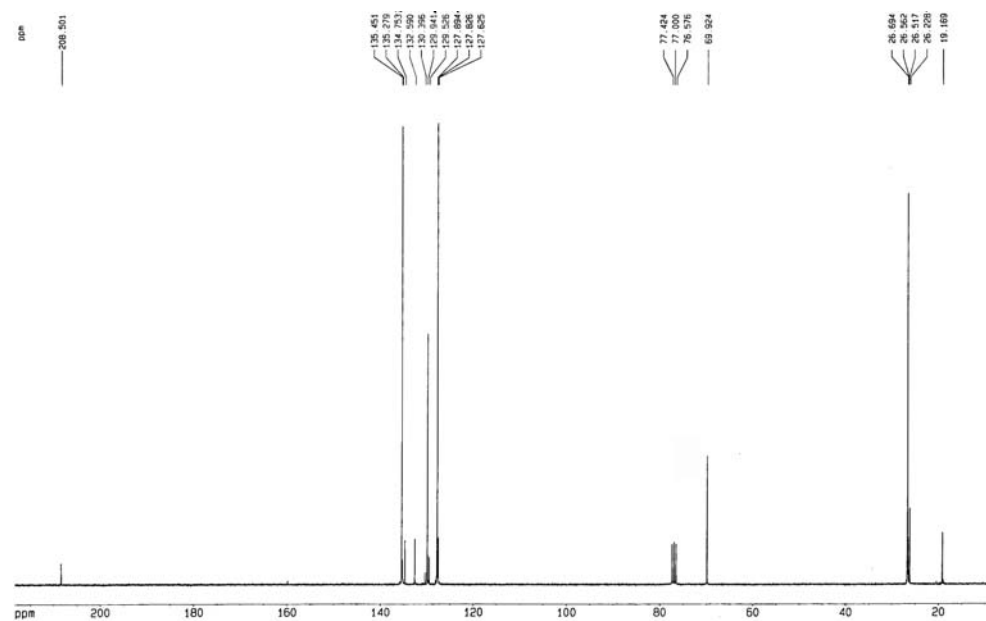
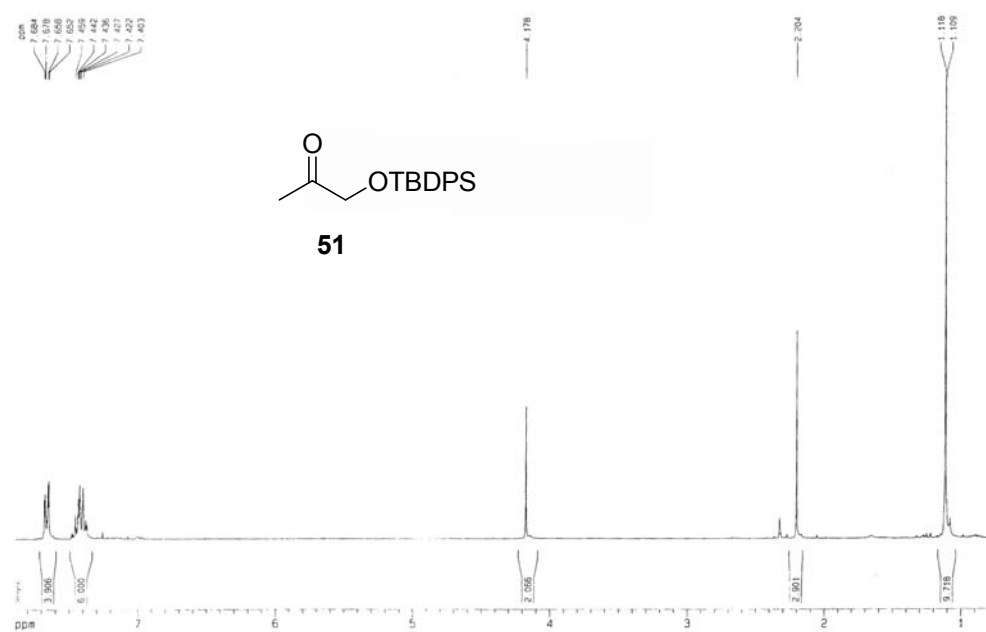
(1'S,4S,5R)-N-(tert-Butoxicarbonil)-4-(2-hidroxi)etil)-5-(1'-metoximetoxi)etil)-2,2,4-trimetiloxazolidina (47)



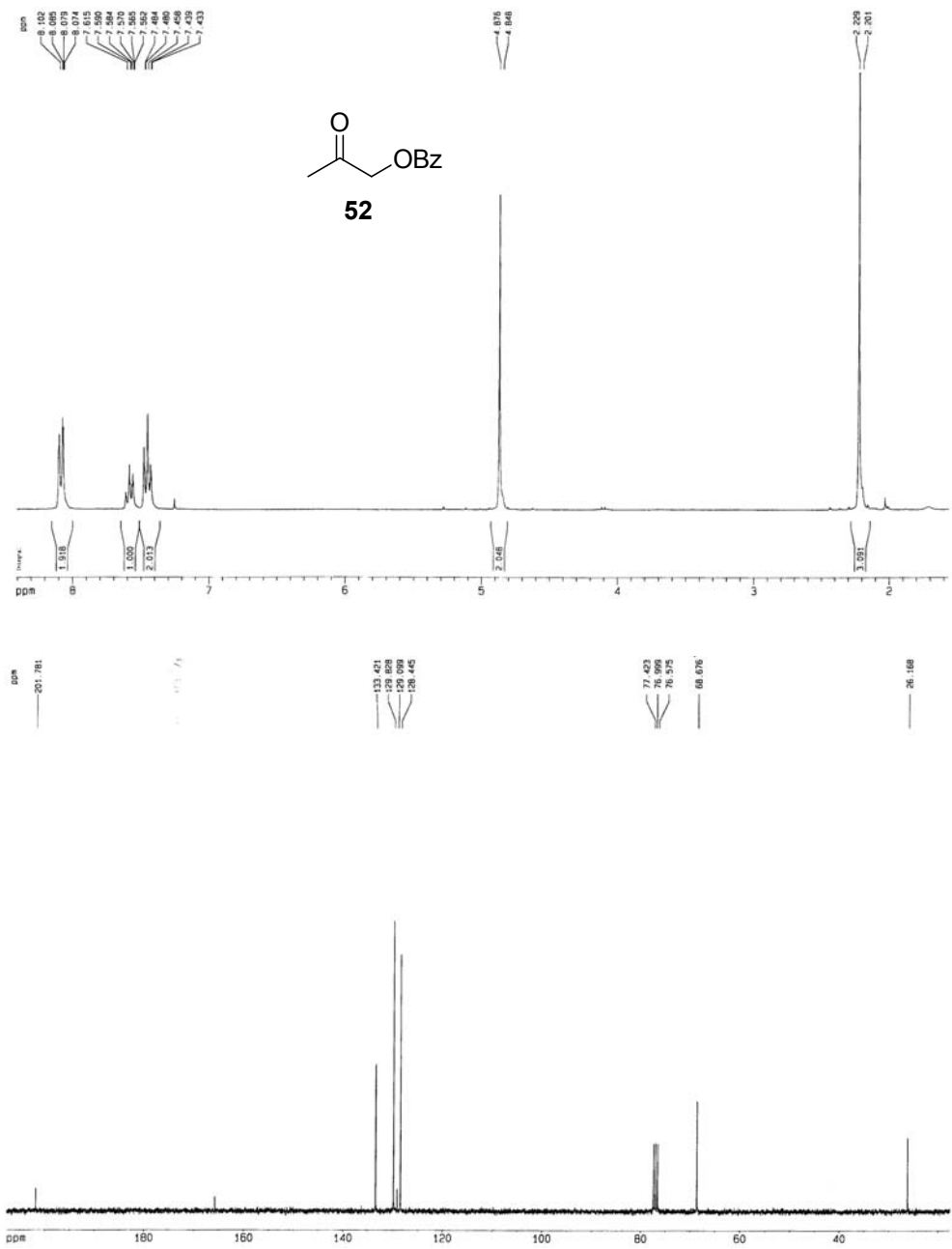
α -*N,O*-Dibenzoil-4-*epi*-L-vancosamina de metilo (37a)

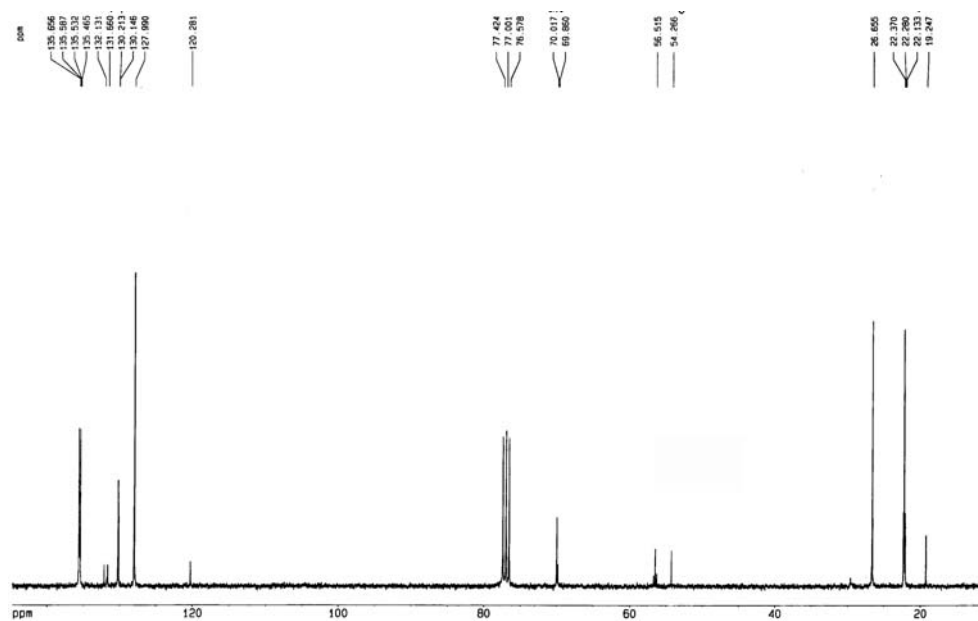
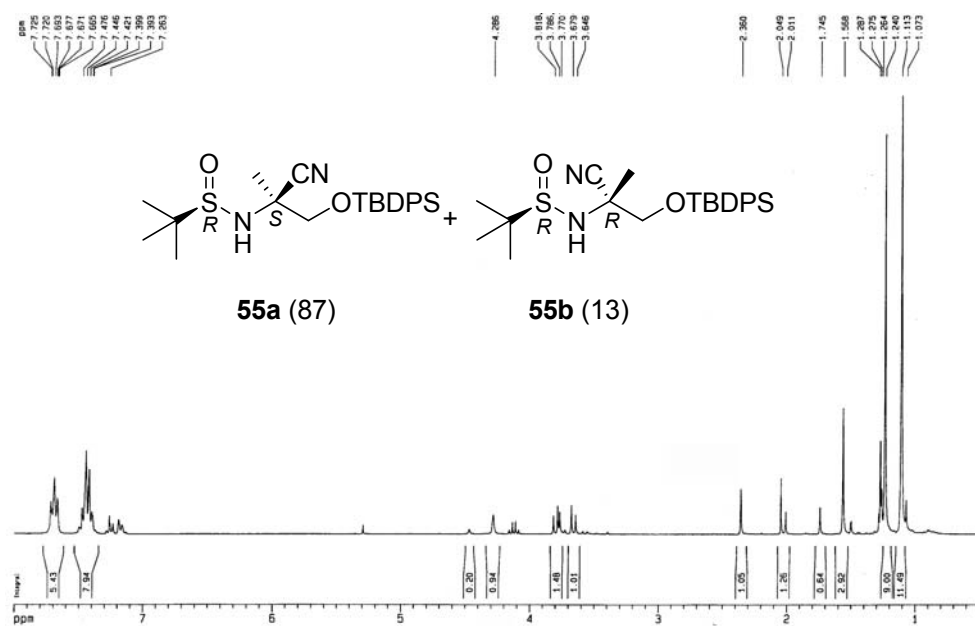
β -N,O-Dibenzoil-4-*epi*-L-vancosamina de metilo (37b)

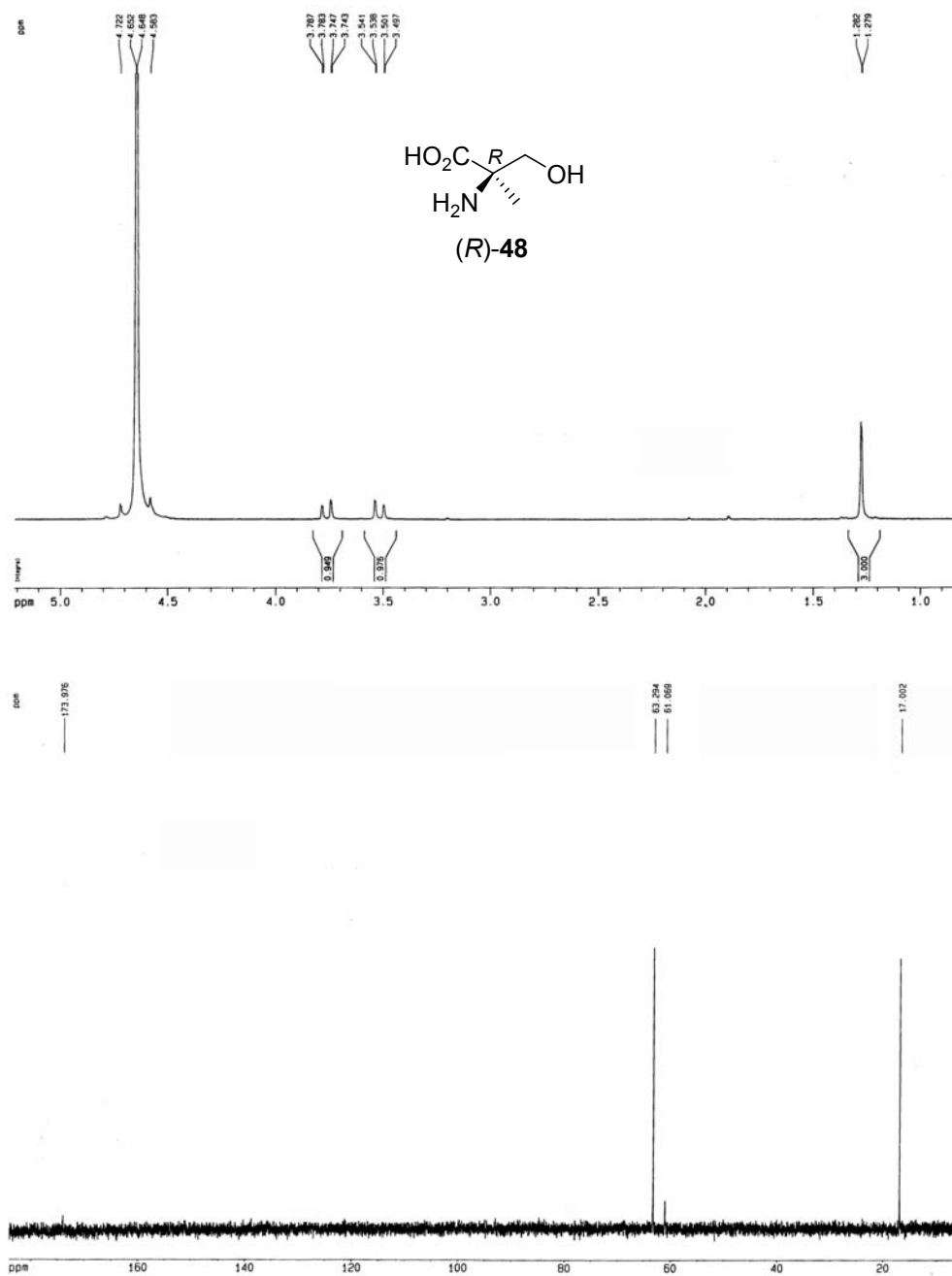


1-tert-Butildifenilsililoxipropanona (51)

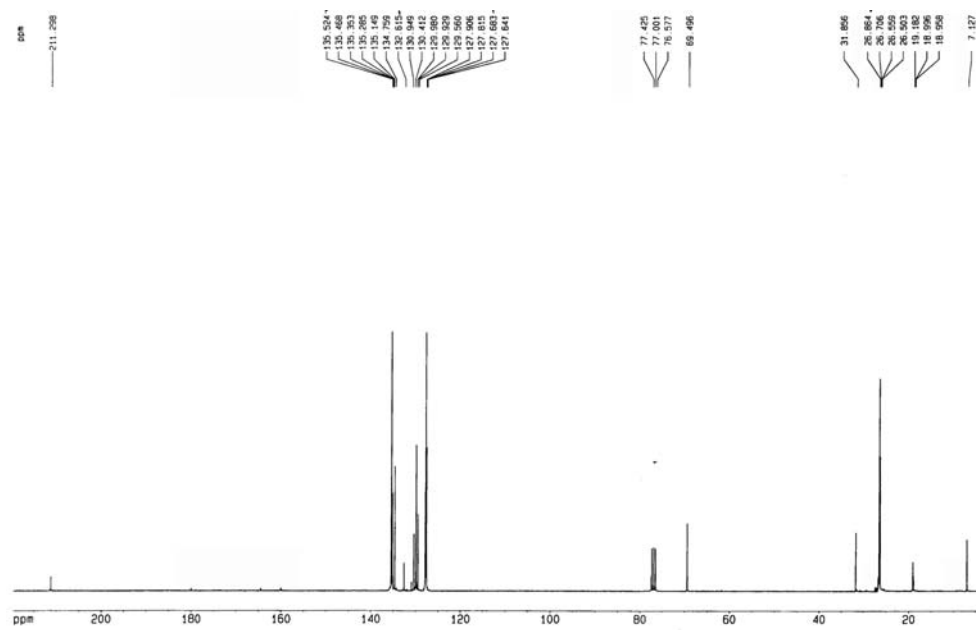
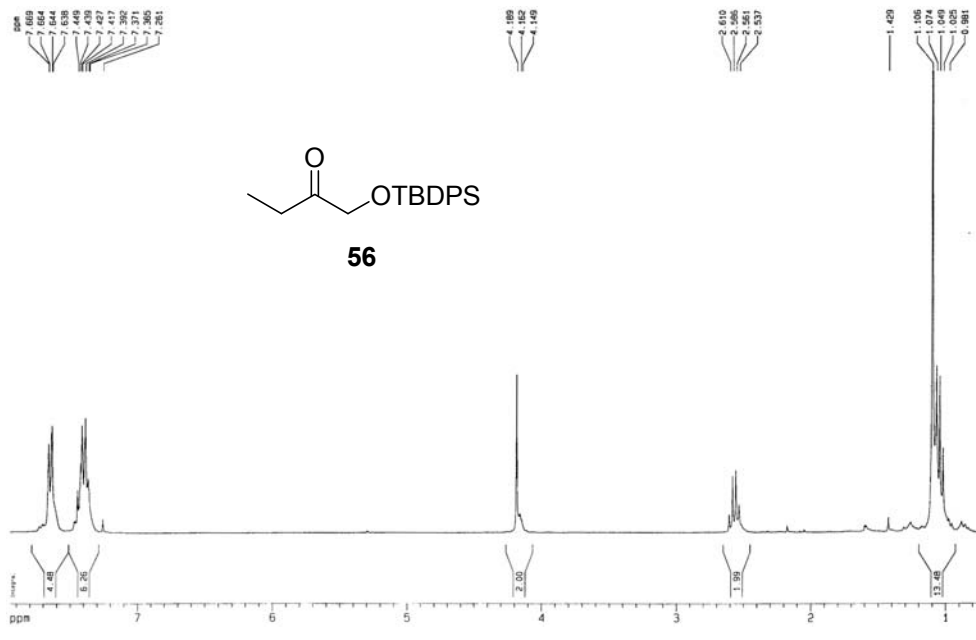
1-Benzoiloxipropanona (52)

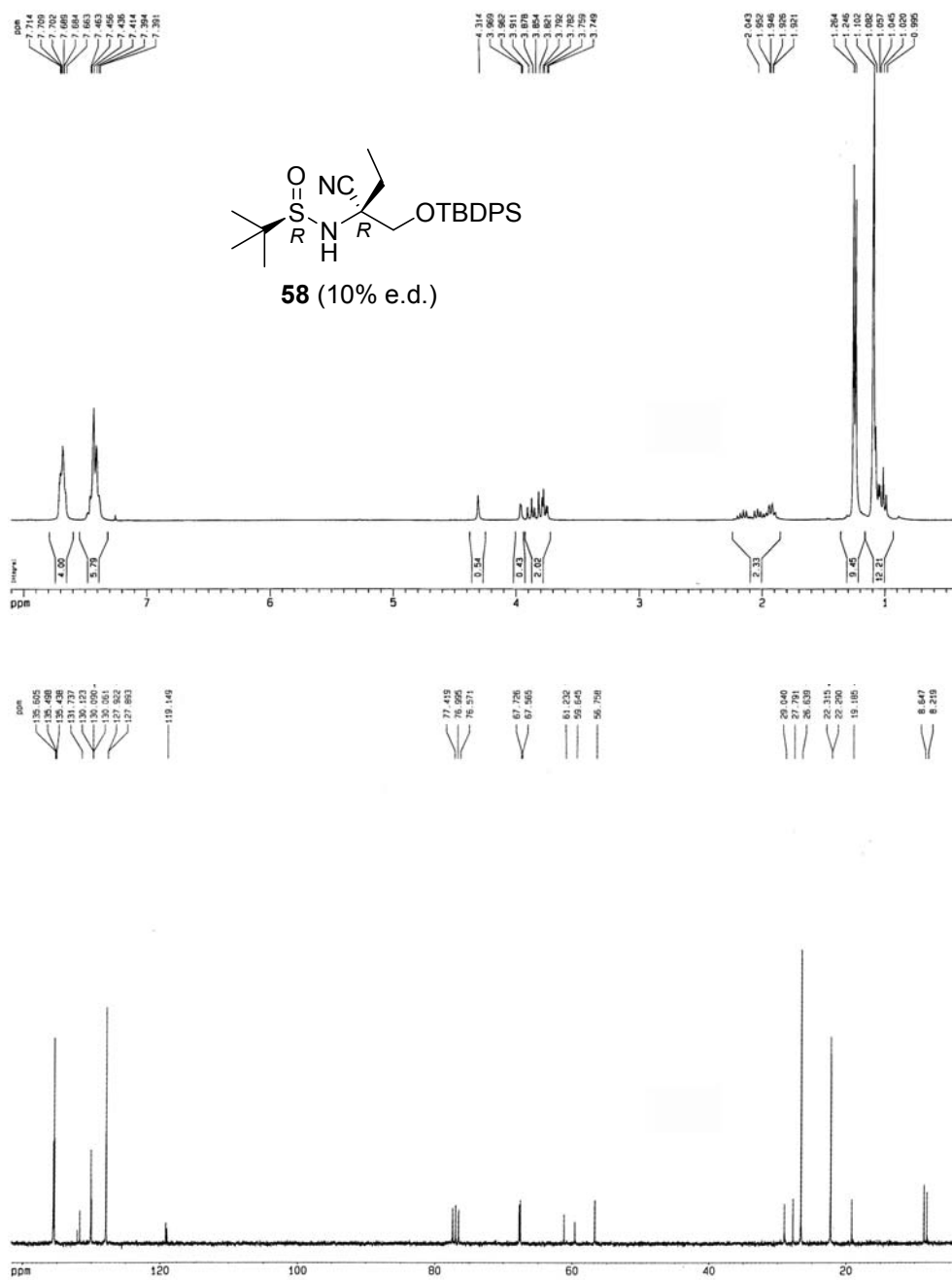


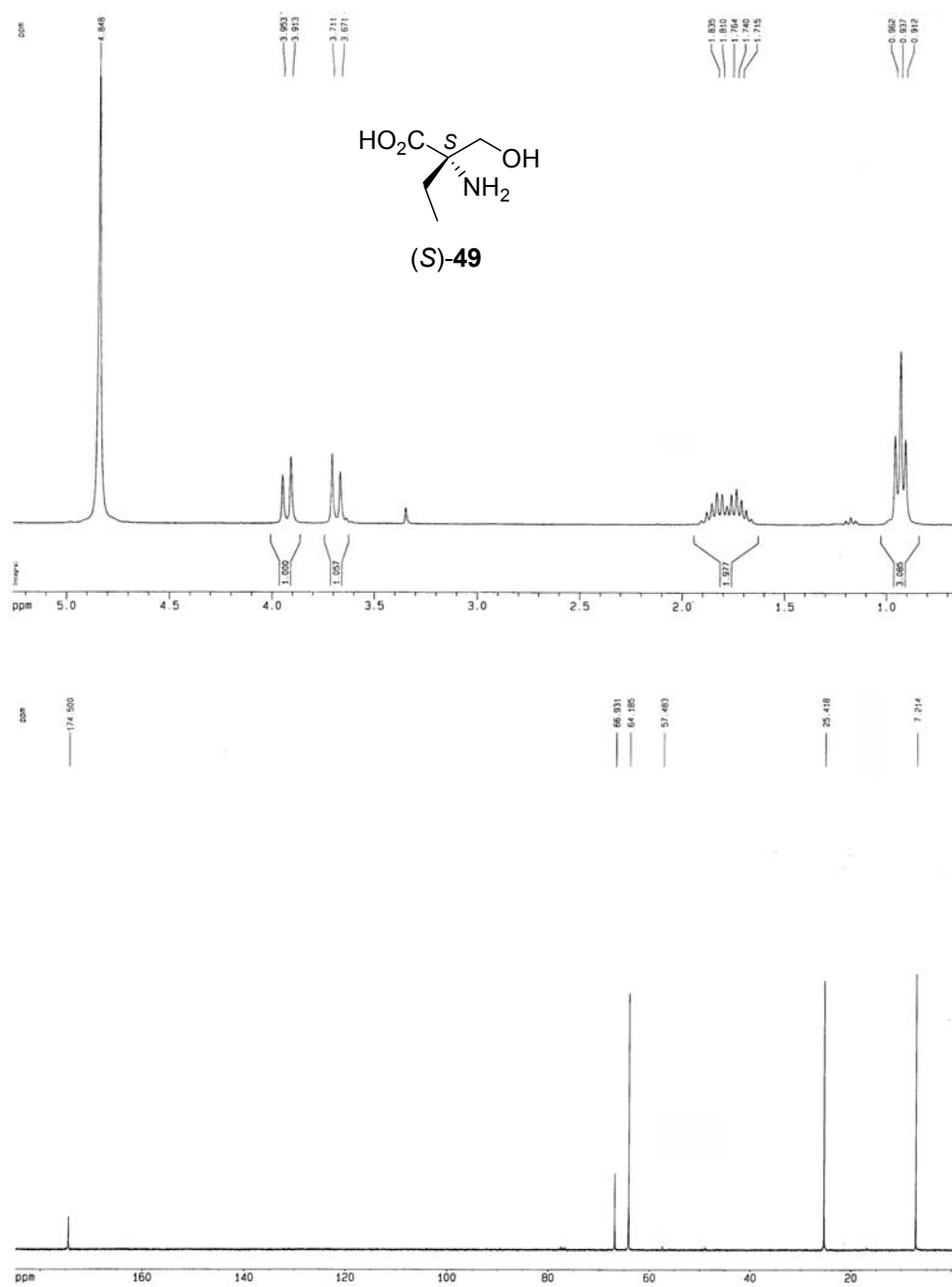
(*Rs,S*)-*O*-tert-Butildifenilsilil-2-*tert*-butilsulfinilamino-2-ciano-1-propanol (55a)

α -Metilserina (48)

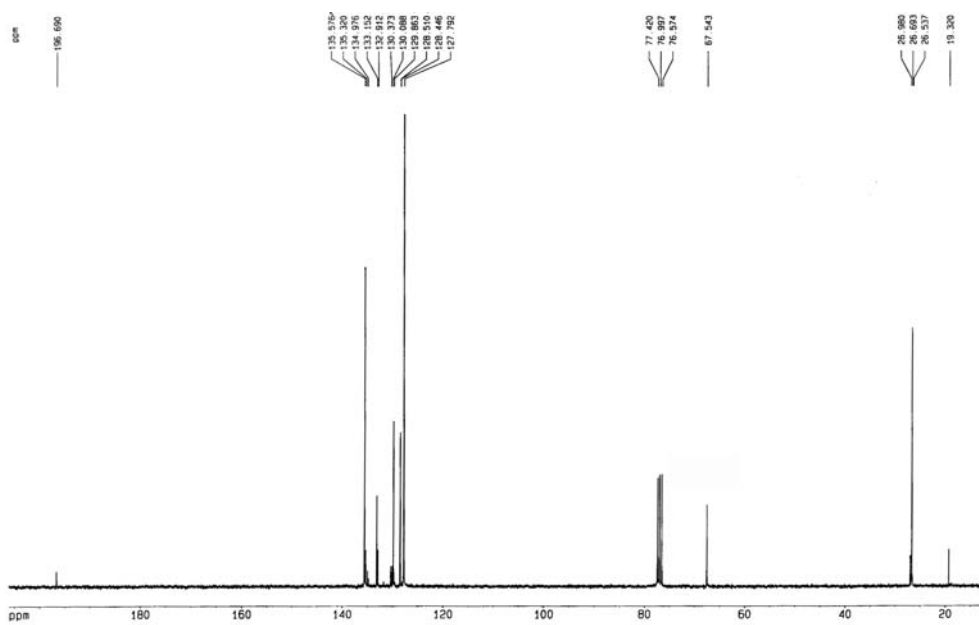
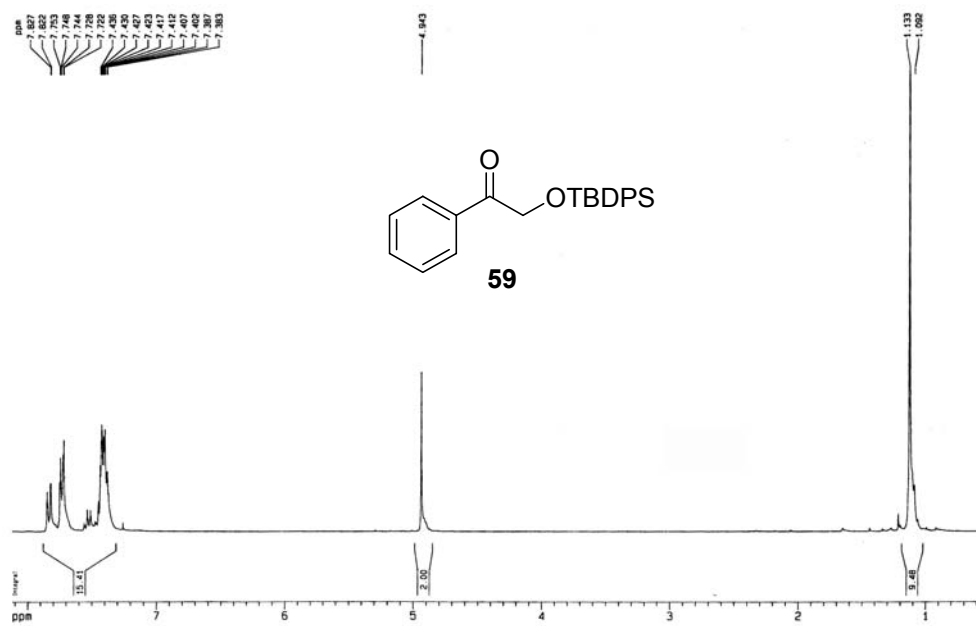
1-tert-Butildifenilsiloxi-2-butanona (56)

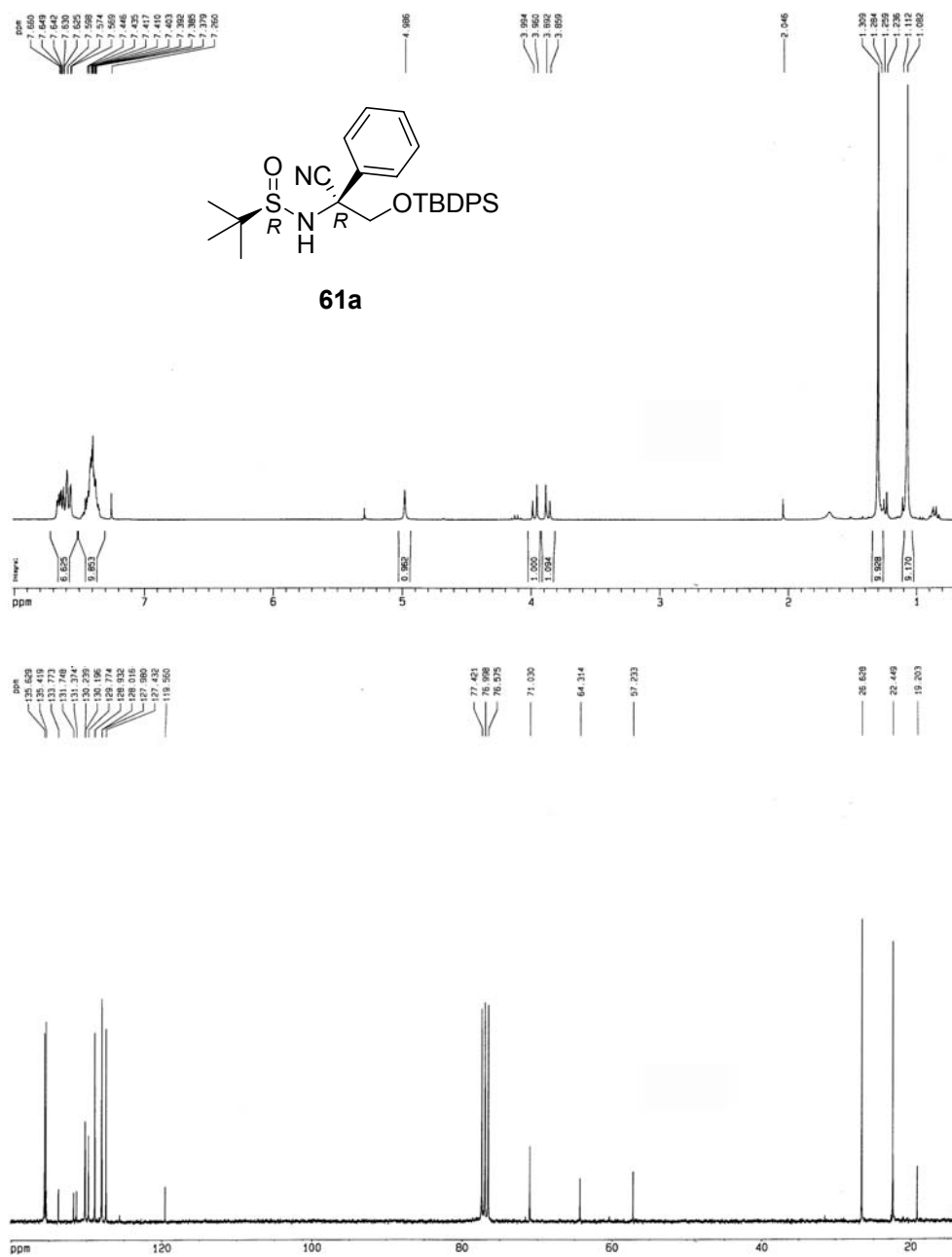


***O*-tert-Butildifenilsilil-2-*tert*-butilsulfonilamino-2-ciano-1-butanol (58)**

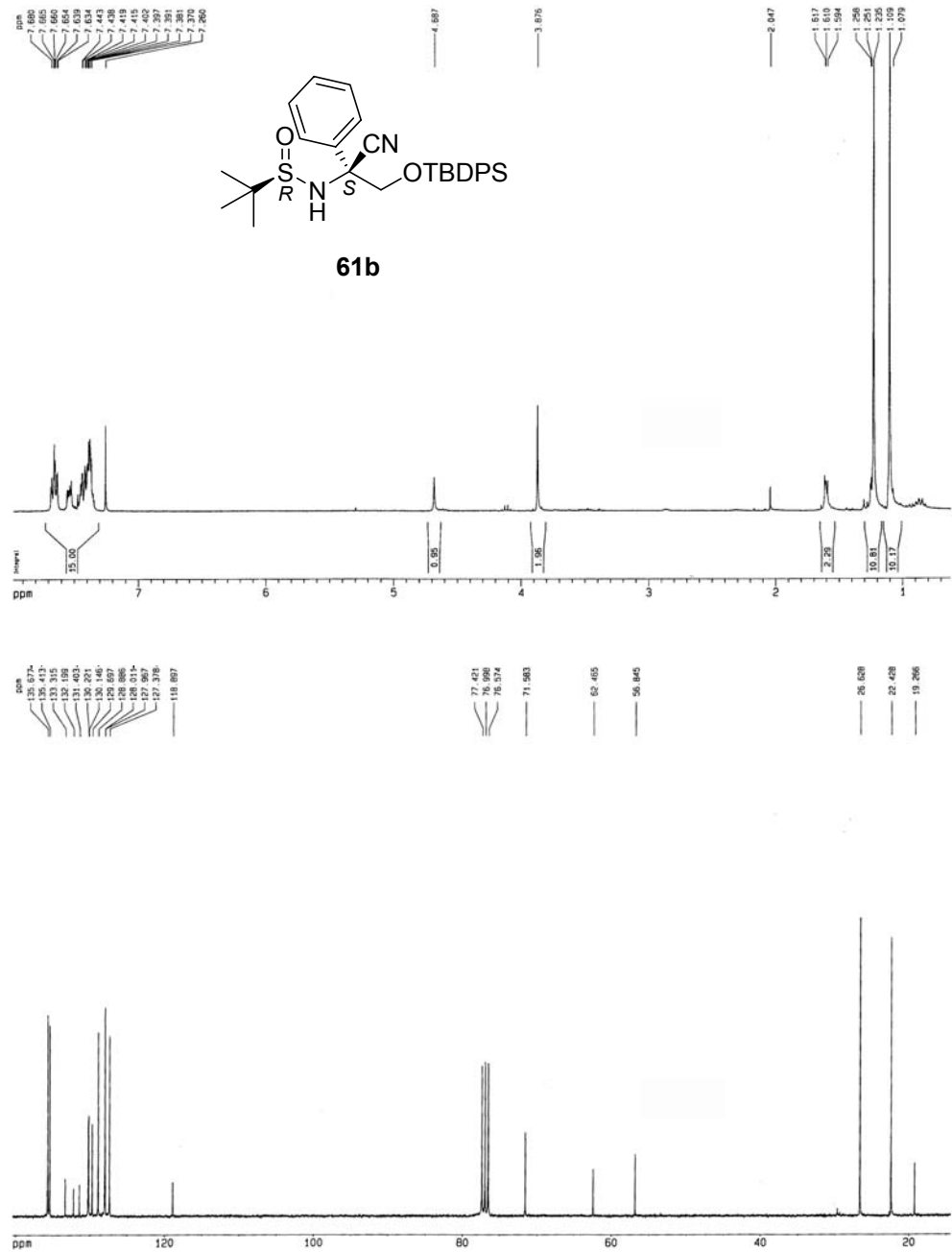
α -Etilserina (49)

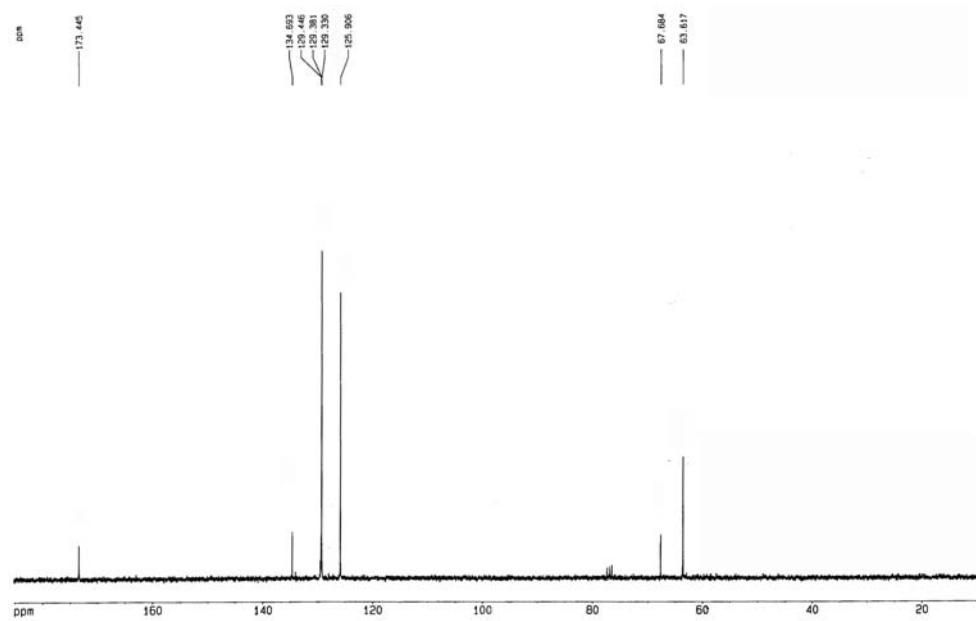
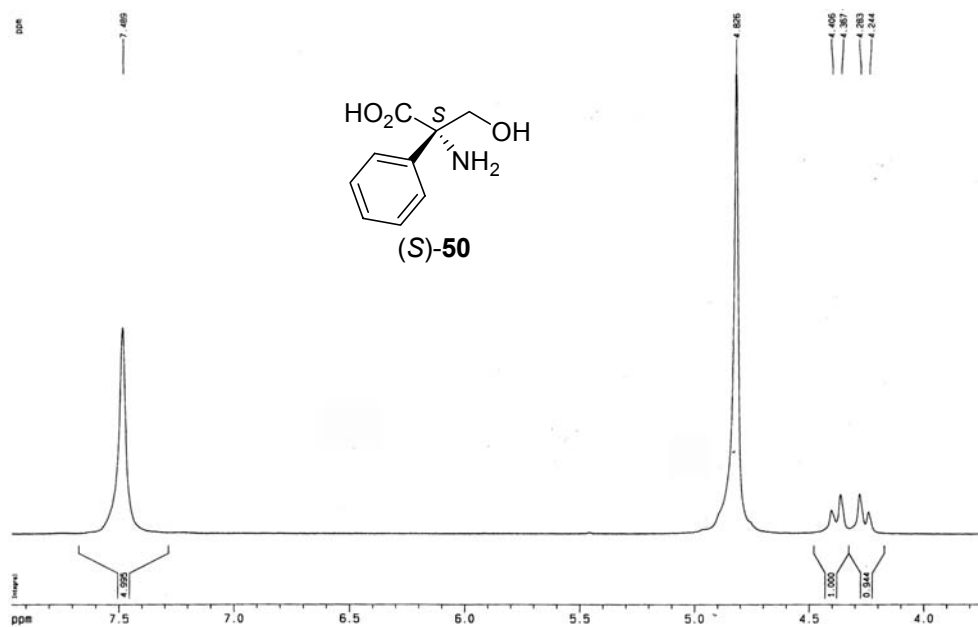
2-*tert*-Butildifenilsiloxi-1-feniletanona (59)



**(*R*,*R*)-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2-*tert*-butilsulfinilamino-2-ciano-2-feniletanol
(61a)**

(*R,S*)-*O*-*tert*-Butildifenilsilil-2-*tert*-butilsulfinilamino-2-ciano-2-feniletanol (61b)



α -Fenilserina (50)

1-Fenil-2-metoximetoxietanona (62)

