

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

APROXIMACIÓN SINTÉTICA A AMINOALCOHOLES Y
AMINOÁCIDOS QUIRALES POR REACCIONES DE
CICLOCARBAMACIÓN DE DERIVADOS DE L-SERINA

JOAN MIQUEL JODRÁ GREGORY

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2004

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el día 22 de Juliol de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Julio Álvarez Builla
- D. Luis Domingo Asensi
- D. Brian Jennigs
- D. Albert Moyano Baldoire
- D. F. Javier Palacios Gamba

Va ser dirigida per:

D. José Sepúlveda Arqués

D^a. M^a Eugenia González Rosende

©Copyright: Servei de Publicacions
Joan Miquel Jordá Gregory

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6079-6

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115



FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA



“APROXIMACIÓN SINTÉTICA A AMINOALCOHOLES Y
AMINOÁCIDOS QUIRALES POR REACCIONES DE
CICLOCARBAMACIÓN DE DERIVADOS DE L-SERINA”

Tesis Doctoral

Joan Miquel Jordà Gregori

Valencia, Marzo 2004

D. José Sepúlveda Arques, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Facultat de Farmacia de la Universitat de Valencia y Dña. M^a Eugenia Gonzalez Rosende, Profesora Titular del Departamento de Química, Bioquímica y Biología Molecular de la Facultat de Ciències Experimentals y de la Salut de la Universitat Cardenal Herrera-CEU

CERTIFICAN:

Que D. Joan Miquel Jordà Gregori, Licenciado en Ciencias Químicas por la Universitat de Valencia, ha realizado bajo nuestra dirección y supervisión la presente Tesis Doctoral que lleva por título:

“APROXIMACIÓN SINTÉTICA A AMINOALCOHOLES Y AMINOÁCIDOS QUIRALES POR REACCIONES DE CICLOCARBAMACIÓN DE DERIVADOS DE L-SERINA”

Para poder obtener la titulación de Doctor en Químicas. Autorizamos la presentación y defensa de la correspondiente memoria en la Facultat de Farmacia para que se cumplan los trámites reglamentarios.

Y para que así conste a efectos oportunos, expedimos y firmamos la presente autorización.

Fdo.: José Sepúlveda Arques

Fdo.: M^a Eugenia Gonzalez Rosende

INDICE

ABREVIATURAS

1- INTRODUCCION Y OBJETIVOS.....	1
2- ESQUEMA DEL TRABAJO REALIZADO.....	7
3. ANTECEDENTES.....	19
3.1. Obtención del aldehído de Garner (3a) y su análogo N-Cbz (3b).....	19
3.1.1. Síntesis de los ésteres metílicos de N-Boc-L-Serina 1a y N-Cbz-L-Serina 1b	20
3.1.2. Síntesis de (S)-N-Boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo 2a y (S)-N-Cbz-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo 2b	21
3.1.3. Síntesis de (S)-N-Boc-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina 3a y (S)-N-Cbz-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina 3b	22
3.2. Obtención de los carbamatos alílicos (4a-h) y (5a-h)	23
3.2.1. Síntesis de (R)-N-4-alquénil-2,2-dimetiloxazolidinas N-Boc y N-Cbz protegidas 4a-h	23
3.2.2. Síntesis de carbamatos alílicos 5a-h	26
3.3. Síntesis de heterociclos mediante reacciones de halociclación	29
3.3.1. Introducción.....	29
3.3.2. Reacciones de halociclocarbamación.....	32
3.3.3. Obtención de tetrahidrofuranos mediante reacciones de haloeterificación.....	47
3.4. Apertura de α- aminoepóxidos por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato.....	53
3.4.1. Obtención estereoselectiva de α - aminoepóxidos.....	53
3.4.1.1. Síntesis estereoselectiva de <i>treo</i> aminoepóxidos.....	53
3.4.1.2. Síntesis estereoselectiva de <i>eritro</i> aminoepóxidos.....	62
3.4.2. Reacciones de apertura de epóxidos por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato.....	65
3.4.2.1. Introducción.....	65
3.4.2.2. Apertura de epóxidos por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato.....	69

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	78
4.1. Obtención del aldehído de Garner (3a) y su análogo N-Cbz derivado (3b)	79
4.2. Obtención de los carbamatos alílicos (4a-h) y (5a-h)	84
4.3. Reacciones de ciclofuncionalización de los carbamatos alílicos (4) y (5)	88
4.3.1. Reacciones de iodociclación de los carbamatos alílicos 4a-h y 5a-h	90
4.3.1.1. Reacciones de iodociclación de los carbamatos alílicos 4a-h	91
4.3.1.2. Reacciones de iodociclación de los carbamatos alílicos 5a-h	116
4.3.2. Epoxidación de los carbamatos alílicos 4a-d y apertura del epóxido por ciclocarbamación.....	131
4.3.2.1. Reacciones de epoxidación de los carbamatos alílicos 4a-d	132
4.3.2.2. Apertura intramolecular de los epóxidos 12a-d : Síntesis de las oxazolidin-2-onas 13a y 13b	154
4.4. Aplicación de la reacción de ciclocarbamación en la síntesis estereoselectiva: Obtención de los 2-amino-1,4-dioles (19) y (20) y el γ-hidroxi-α-aminoácido (23)	166
4.4.1. Síntesis enantioselectiva de los 2-amino-1,4-dioles 19 y 20	166
4.4.2. Síntesis enantioselectiva de (2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- γ -hidroxinorvalina 23	176
5. CONCLUSIONES	180
6. EXPERIMENTAL	182
6.1. Material y métodos.....	182
6.2. Síntesis de los carbamatos alílicos (4a-h) y (5a-h).....	184
6.2.1. Síntesis de los aldehídos 3a y 3b	184
6.2.1.1. Síntesis de los ésteres metílicos de <i>N</i> -Boc-L-Serina 1a y <i>N</i> -Cbz-L-Serina 1b	184
6.2.1.2. Síntesis de (<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo 2a y (<i>S</i>)- <i>N</i> -Cbz-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo 2b	184
6.2.1.3. Síntesis de (<i>S</i>)- <i>N</i> -Boc-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina 3a y (<i>S</i>)- <i>N</i> -Cbz-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina 3b	188
6.2.2. Síntesis de los carbamatos alílicos 4a-h	190
6.2.3. Síntesis de los carbamatos alílicos 5a-h	198

6.3. Iodociclación de los carbamatos alílicos (4a-h) y (5a-h)	204
6.4. Epoxidación y ciclocarbamación de halociclocarbamación de los carbamatos alílicos 4a-d.....	214
6.4.1. Epoxidación de los carbamatos alílicos 4a-d: Síntesis de los epóxidos 12a-d y 12'a-c.....	214
6.4.2. Reacciones de apertura de los epóxidos 12a-d y 12'c.....	220
6.5. Síntesis de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-Hidroximetil-5-iodo-6-metil-1,3-oxazin-2-ona (15)	223
6.6. Reducción de las oxazinonas 11 y 15.....	224
6.7. Síntesis de los aminodiolos 19 y 20.....	227
6.8. Síntesis de (4 <i>R</i>)-4-(2-oxo-2-feniletíl)-1,3-oxazolidin-2-ona (21)	229
6.9. Síntesis de la lactona (23)	230
6.9.1. (4 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-6-metil-2-oxo-1,3-oxazin-4-carboxílico 22.....	230
6.9.2. Síntesis de (2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)- γ -hidroxinorvalina (23)	231

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

En los últimos años se ha desarrollado enormemente el interés en la síntesis estereoselectiva de compuestos que contienen agrupaciones polifuncionales del tipo 1,2-aminoalcohol, 1,3-aminoalcohol, aminodiol, β -hidroxi- α -aminoácido y γ -hidroxi- α -aminoácido, dado que son compuestos que poseen una gran importancia, ya sea como drogas activas por sí mismas ((2*S*,4*S*)- γ -hidroxinorvalina, GABOB, ácido (2*S*,4*S*)-4-metilglutámico), como precursores de antibióticos β -lactámicos (*treo*-3-hidroxi-L-ornitina) o bien como intermedios sintéticos (BALANOL) (Figura 1.1).

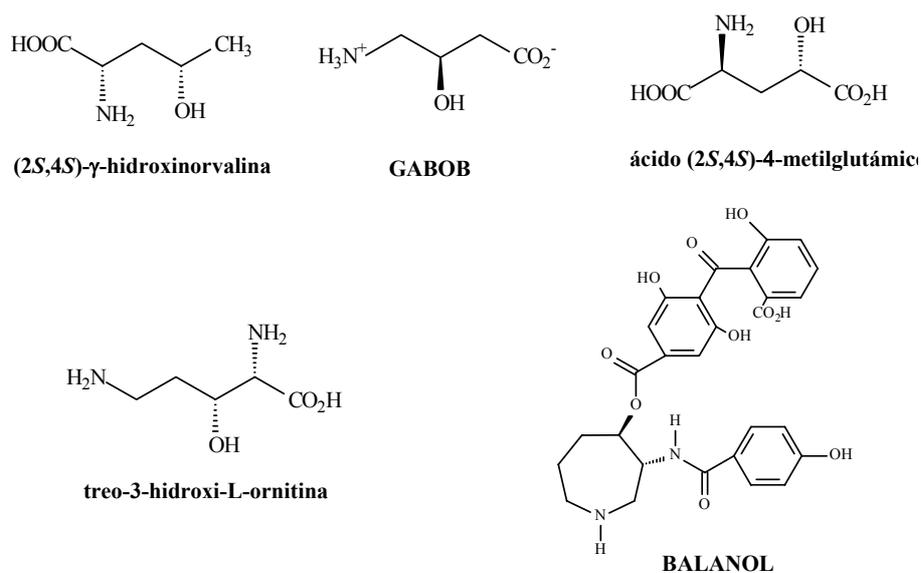
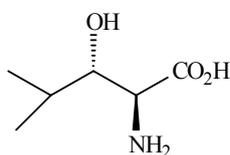


Figura 1.1

Los aminoalcoholes, y aminoácidos ópticamente activos con cadenas laterales altamente funcionalizadas, son constituyentes de numerosas sustancias de gran importancia biológica y farmacológica. Así, es frecuente encontrar la presencia de estas agrupaciones aminoalcohol e hidroxiaminoácido como subunidades clave en productos naturales biológicamente activos: formando parte de antibióticos de naturaleza peptídica, como por ejemplo la (2*S*,3*S*)- β -hidroxileucina, constituyente de un gran número de antibióticos peptídicos, como la telomicina, azinotricina, A83586C, citropeptina, variapeptina, L-156602 y verucopeptina; también podemos encontrar este tipo de subunidades como componentes de alcaloides ciclopeptídicos.



(2*S*,3*S*)- β -hidroxileucina

Figura 1.2

Estas estructuras desempeñan un papel fundamental como componentes de inhibidores enzimáticos. Algunos ejemplos, entre los muchos encontrados, serían la bestatina, importante potenciador inmunológico, la estatina y el AHPPA, presentes en un gran número de inhibidores de la renina, la *D-eritro*-esfingosina, de la cual y sus derivados se ha demostrado que son importantes inhibidores de la protein kinasa C, o los análogos de la kynurenina, que se comportan como inhibidores de la kynureninasa.

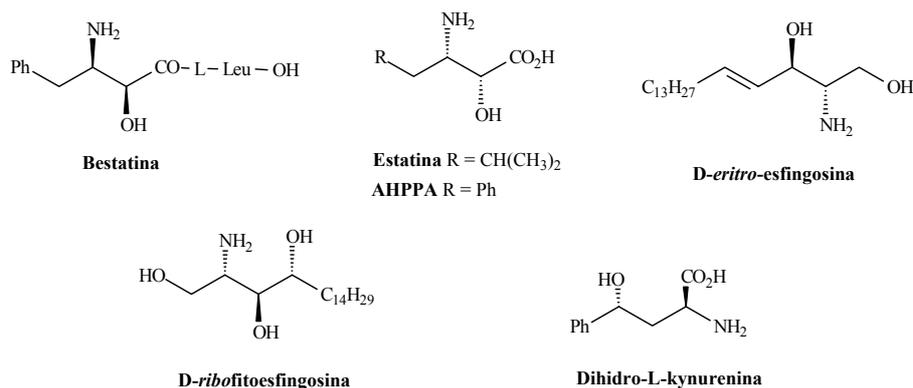
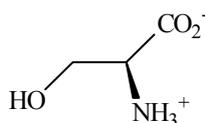


Figura 1.3

Las aproximaciones sintéticas a las agrupaciones mencionadas son muy numerosas debido a la importancia, como hemos visto, de estas subestructuras en productos con actividad biológica. En la actualidad, la síntesis estereoselectiva de estos compuestos, utilizando como productos de partida sustratos aquirales (síntesis asimétrica) o sustratos ópticamente activos que ya contienen un centro quiral, ha experimentado un gran avance.

Durante los últimos años, el empleo de productos de partida quirales es uno de los recursos más utilizados para la obtención de compuestos quirales, siendo los aminoácidos, dentro de los componentes de la reserva quiral, una de las clases más habituales en la construcción de nuevas moléculas quirales, destacando especialmente el aminoácido L-Serina, como consecuencia de su gran versatilidad desde el punto de vista sintético.

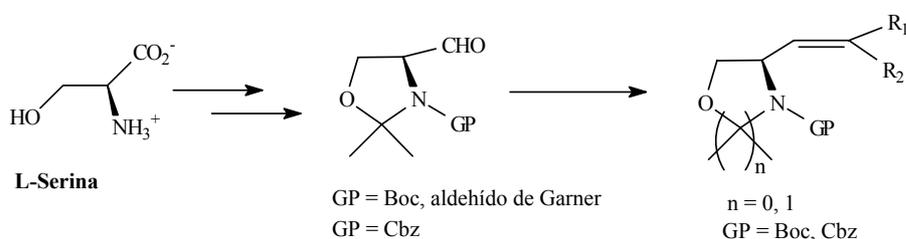


L-Serina

Figura 1.4

El objetivo del presente trabajo consiste en la preparación regio- y estereoselectiva de oxazin-2-onas y oxazolidin-2-onas, a partir del aminoácido L-Serina. Estos heterociclos constituyen formas protegidas de aminoalcoholes, y transformaciones sucesivas nos van a permitir obtener aminoalcoholes y aminoácidos de múltiples estereocentros con configuración definida.

El hecho de que la *N*-Boc-2,2-dimetil-4-formil-1,3-oxazolidina (*aldehído de Garner*) y su análogo *N*-Cbz sean estables a la racemización, asequibles a partir del aminoácido L-Serina y fácilmente derivatizables a los correspondientes compuestos olefínicos, nos hizo considerar que serían compuestos de partida idóneos para nuestro trabajo.

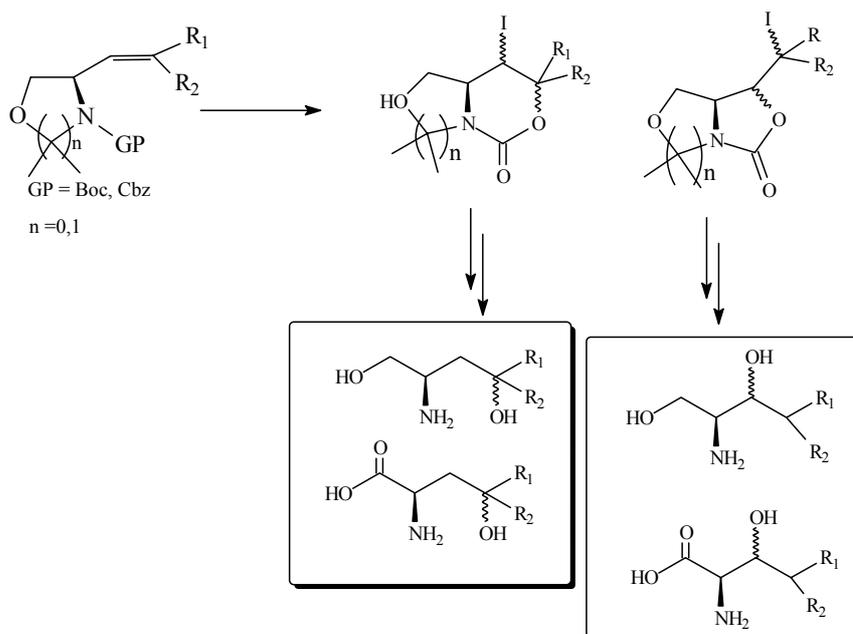


Esquema 1.1

Las *N*-Boc y *N*-Cbz alquinoxazolidinas obtenidas serían sometidas posteriormente a reacciones de ciclofuncionalización de dobles enlaces, concretamente reacciones de ciclocarbamación, con el objeto de obtener de forma regio- y estereoselectiva oxazolidinonas y oxazinonas quirales.

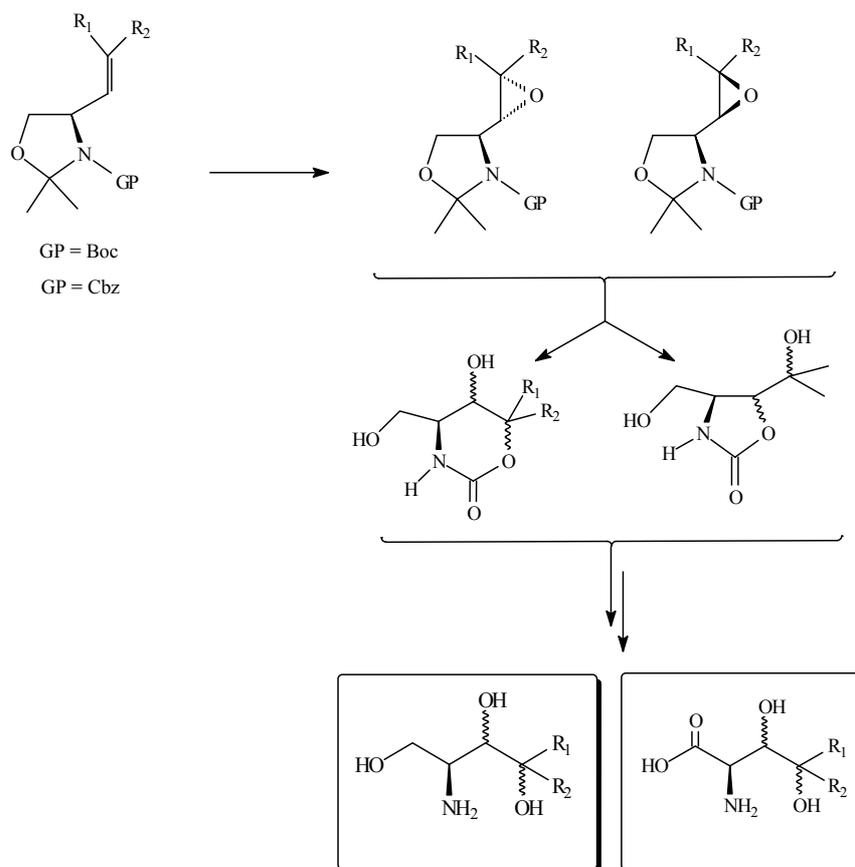
Las reacciones de ciclocarbamación que se utilizarían para la preparación estos carbamatos cíclicos serían de dos tipos:

- A. Reacciones de halociclocarbamación: en las que tiene lugar el ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato a un doble enlace activado por un reactivo electrofílico halógeno.



Esquema 1.2

B. Reacciones de apertura de epóxidos por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato.

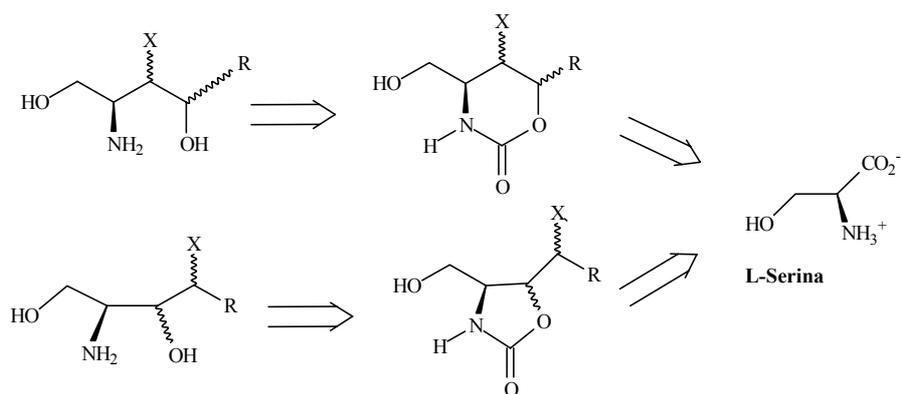


Esquema 1.3

En último lugar, sería estudiada la aplicabilidad de la obtención de estos heterociclos lábiles mediante una reacción de ciclocarbamación, como método sintético apropiado para la preparación enantioselectiva de aminoalcoholes y aminoácidos con configuración definida.

2. ESQUEMA DEL TRABAJO REALIZADO

El presente trabajo tiene como objetivo la síntesis estereoselectiva de oxazinonas y oxazolidinonas quirales a partir del aminoácido natural L-Serina, cuya posterior ruptura en condiciones suaves permite obtener aminodiolos y aminoácidos con configuración definida (Esquema 2.1).

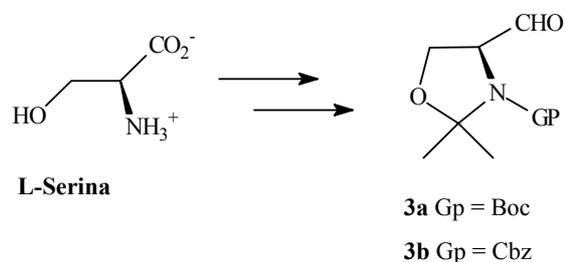


X = H, I, OH; R = alquilo o arilo

Esquema 2.1

La estrategia sintética que nos propusimos para la realización de nuestro objetivo consistió en las siguientes etapas:

- (1) *Obtención de los aldehídos 3a y 3b a partir del aminoácido L-Serina* (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

- (2) *Obtención de los carbamatos alílicos 4a-h y 5a-h, a partir de los aldehídos 3a y 3b, mediante reacciones de olefinación* (Figura 2.1).

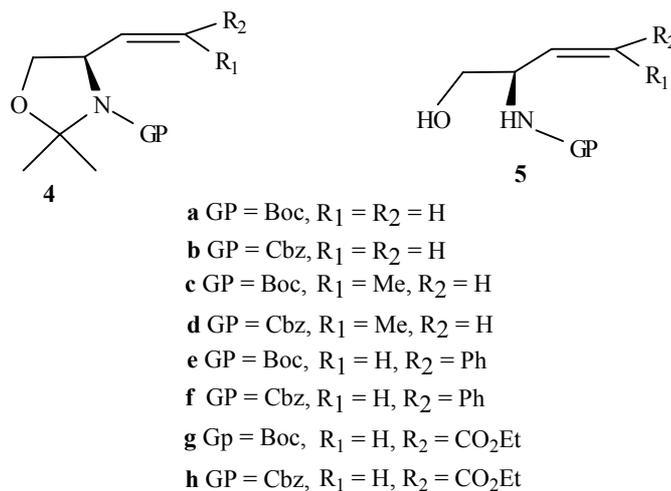
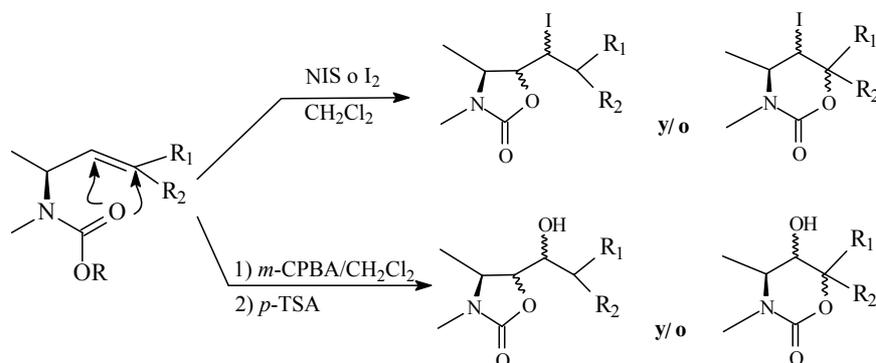


Figura 2.1

- (3) *Síntesis estereoselectiva de oxazinonas y oxazolidinonas*, a partir de los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h**, mediante reacciones de ciclofuncionalización (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

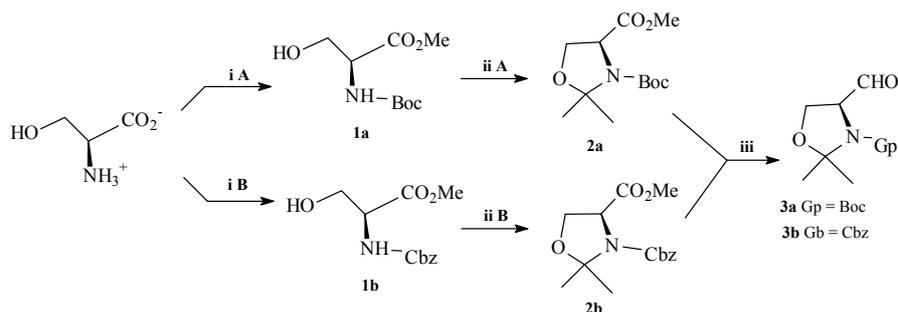
Una vez obtenidas las oxazinonas y oxazolidinonas, el último objetivo del presente trabajo sería, tras las transformaciones correspondientes, la ruptura de los heterociclos sintetizados con el fin de obtener aminoalcoholes y aminoácidos con configuración definida, lo que permitiría demostrar la utilidad de la estrategia de las reacciones de ciclocarbamación en la síntesis estereoselectiva de aminoalcoholes y aminoácidos.

A continuación vamos a mostrar el trabajo realizado en cada una de las etapas sintéticas.

(1) Obtención de los aldehídos **3a** y **3b**

El esquema 2.4 muestra el procedimiento llevado a cabo para la preparación de los aldehídos **3a** y **3b**, tomando como compuesto de partida

el aminoácido L-Serina. En primer lugar se sintetizaron, por esterificación del grupo ácido del aminoácido L-Serina y posterior protección del grupo amino con Boc y Cbz, los ésteres metílicos *N*-Boc **1a** y *N*-Cbz **1b**. El siguiente paso fue la protección de los grupos amino e hidroxilo de los compuestos **1a** y **1b**, mediante la formación de un acetónido, obteniéndose las oxazolidinas **2a** y **2b**. Por último, la reducción del grupo éster de las oxazolidinas **2a** y **2b**, con DIBAL en tolueno, permitió la obtención del aldehído de Garner **3a** y de su análogo *N*-Cbz protegido **3b**.



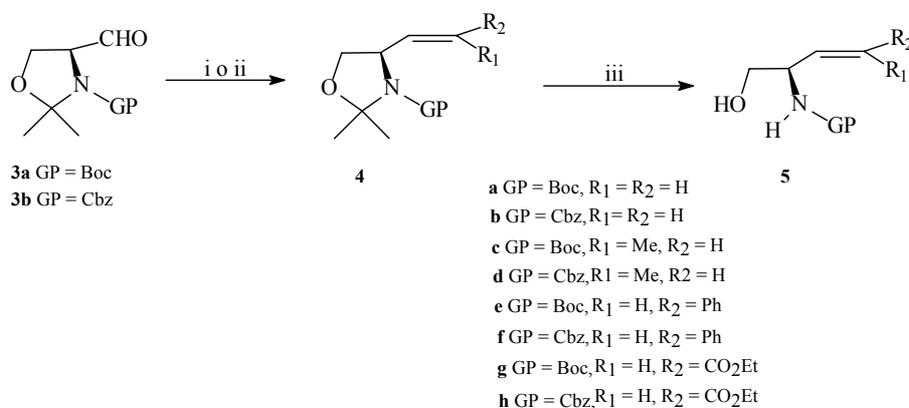
Esquema 2.4. Reactivos y condiciones: **iA**) 1. MeOH, CH₃COCl. 2. (Boc)₂O, Et₃N, THF; **iB**) 1. MeOH, CH₃COCl. 2. PhCH₂CO₂Cl, NaHCO₃, H₂O:acetona 4:1; **iiA**) 2,2-DMP, BF₃·OEt₂, acetona. **iiB**) 2,2-DMP, TsOH·H₂O, tolueno; **iii**) DIBAL, tolueno, -78 °C.

(2) Obtención de los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h**

La estrategia utilizada para la preparación de los compuestos **4a-h** y **5a-h**, se muestra en el esquema 2.5. Las alqueniloxazolidinas **4a-h** se prepararon por reacciones de olefinación de los aldehídos **3a** y **3b**. Según se tratase de la alqueniloxazolidina que se pretendía sintetizar se utilizaron dos procedimientos distintos:

- *Reacción de Wittig* con iluros de fósforo para los compuestos **4a-f**
- *Reacción de Wittig-Horner* en el caso de los compuestos **4g** y **4h**

Los carbamatos alílicos **5a-h** se obtuvieron a partir de los compuestos **4a-h** correspondientes, por desprotección del acetónido con metanol/agua (95/5) y catálisis ácida (ácido *p*-toluensulfónico).



Esquema 2.5. Reactivos y condiciones: **i**) (Ph)₃P=CR₁R₂, BuLi para los casos **4a-f**; **ii**) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, HNa, THF para los casos **4g** y **4h**; **iii**) MeOH, *p*-TSOH.

(3) Obtención estereoselectiva de oxazinonas y oxazolidinonas

La siguiente etapa de nuestro trabajo fue la obtención estereoselectiva de oxazinonas y oxazolidinonas, a partir de los carbamatos **4** y **5**, mediante reacciones de ciclocarbamación. Como se muestra en la figura 2.2 llevamos a cabo dos tipos de reacciones de ciclocarbamación:

- 3.1. Reacciones de yodociclación**, utilizando los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h** como compuestos de partida y yodo como electrófilo.
- 3.2. Apertura de un epóxido por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato.** En este caso, fueron sometidos a epoxidación y posterior ciclocarbamación los carbamatos **4a-d**.

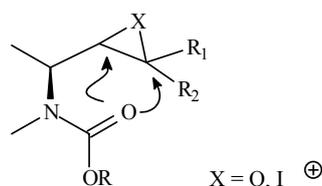


Figura 2.2

(3.1) Reacciones de yodociclación de los carbamatos 4a-h y 5a-h

Los carbamatos alílicos 4a-h y 5a-h, obtenidos previamente a partir de los aldehídos 3a y 3b, se sometieron a reacciones de halociclación. Los ensayos fueron realizados con I_2 o *N*-yodosuccinimida, utilizando diclorometano o cloroformo como disolvente.

Las reacciones tuvieron lugar con elevada regio- y estereoselectividad y, dependiendo de los substratos, reactivos y disolventes, se obtuvieron diferentes heterociclos: las oxazinonas 6, 7a, 7b y 11, las oxazolidinonas 8a-c y los tetrahidrofuranos 9 y 10 (Figura 2.3).

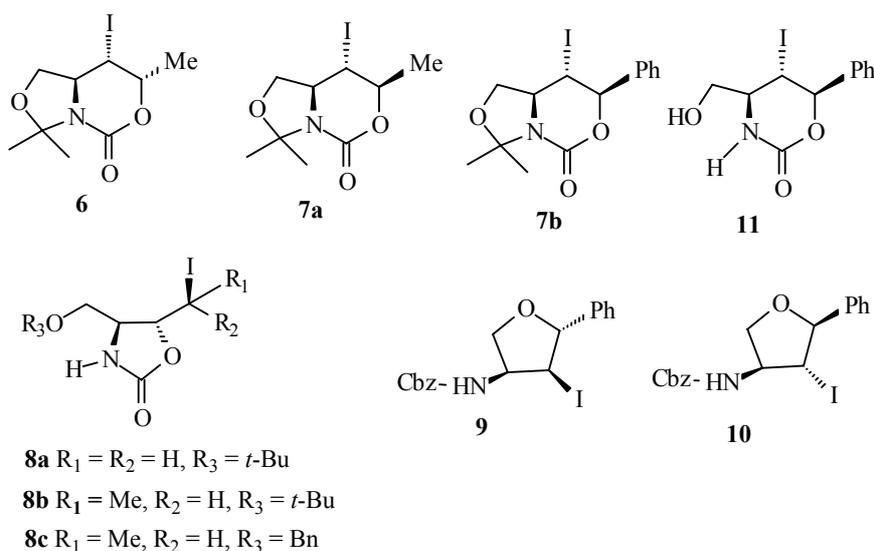
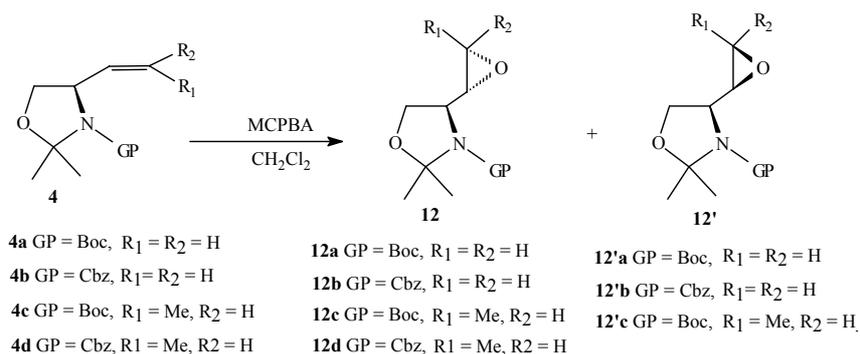


Figura 2.3

En el caso de los compuestos **4b**, **4g**, **4h**, **5g** y **5h**, a pesar de que se prolongaron los tiempos de reacción durante varios días, siempre se recuperó el producto de partida correspondiente, y en ningún momento se pudo aislar producto de reacción alguno.

(3.2) Apertura de un epóxido por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato.

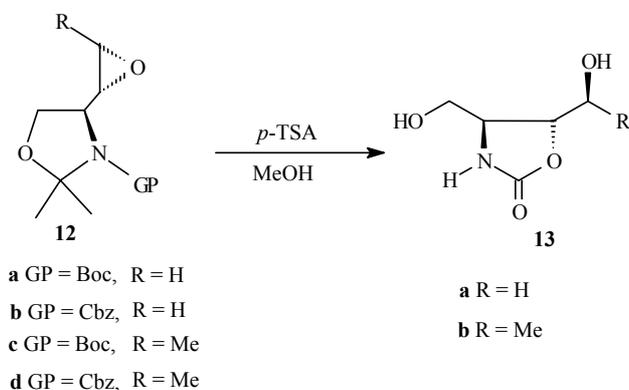
La otra estrategia utilizada para la obtención de oxazinonas y oxazolidinonas quirales fue realizar una epoxidación de los carbamatos alílicos **4a-d** para, posteriormente, intentar la apertura del epóxido por ataque nucleofílico intramolecular del carbamato. Los compuestos **4a-d** se epoxidaron con ácido *m*-cloroperbenzoico en diclorometano, obteniéndose los epóxidos con configuración *treo* **12a-d**, mayoritariamente, y *eritro* **12'a-c**, minoritariamente (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

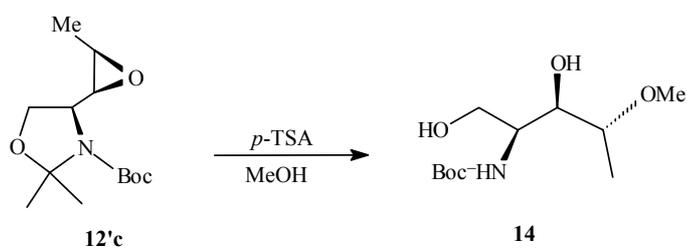
Una vez obtenidos los epóxidos **12** y **12'**, se intentó la ciclación intramolecular por ataque nucleofílico del carbamato sobre el epóxido, utilizando ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, para facilitar la apertura

del epóxido, y metanol anhidro como disolvente. A partir de los epóxidos con configuración *trans* **12a-d** se aislaron las *trans* 2-oxazolidinonas **13a** y **13b** con elevado rendimiento. La ciclación tuvo lugar bajo completo control regio- y estereoquímico (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

En el caso de los epóxidos *eritro* **12'a-c**, solamente se estudió la reactividad del compuesto **12'c**, y en lugar del producto de ciclación intramolecular se obtuvo el compuesto **14**, resultado del ataque intermolecular, totalmente regio- y estereoselectivo, del metanol utilizado como disolvente (Esquema 2.8).

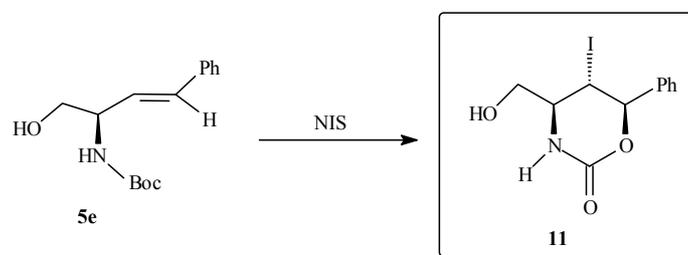


Esquema 2.8

(4) Aplicación de las reacciones de ciclocarbamación en la obtención estereoselectiva de aminoalcoholes y aminoácidos: Síntesis de los aminodiolos 19 y 20 y del aminoácido 23

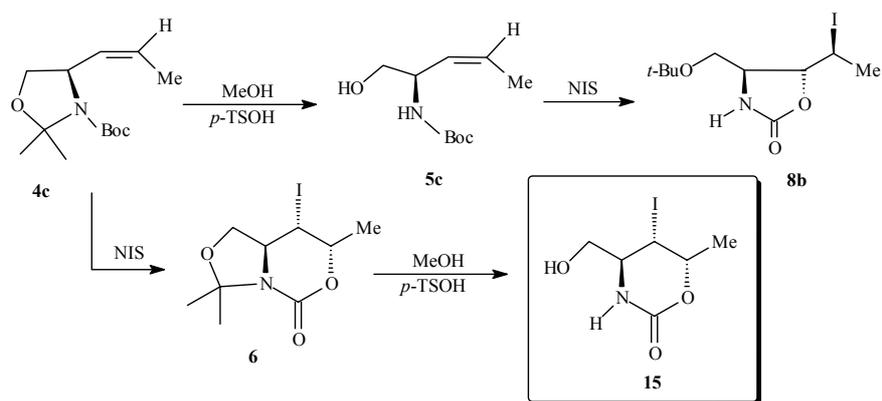
Una vez, habiendo comprobado que la ciclación de los carbamatos alílicos **4** y **5** nos permitía sintetizar oxazinonas y oxazolidinonas con elevada regio- y estereoselectividad, se tomaron como sustratos, teniendo en cuenta su accesibilidad y los rendimientos obtenidos, las oxazinonas **11** y **15**, para someterlas a posteriores transformaciones con el objeto preparar aminoalcoholes y aminoácidos con configuración definida.

La oxazinona **11** se obtuvo obtenida fácilmente por yodociclación del carbamato alílico **5e** (Esquema 2.9).



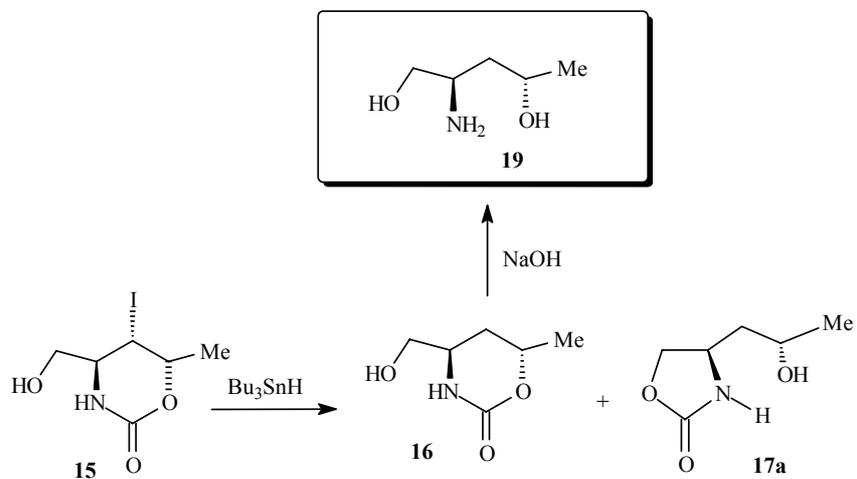
Esquema 2.9

La oxazinona **15**, no se pudo obtener directamente por yodociclación de los carbamatos **5c** o **5d**, ya que se producía migración del grupo *t*-butilo dando la oxazolidinona **8b**, por lo que se sintetizó a partir del derivado bicíclico **6**, que habíamos obtenido a partir del carbamato **4c** (Esquema 2.10).



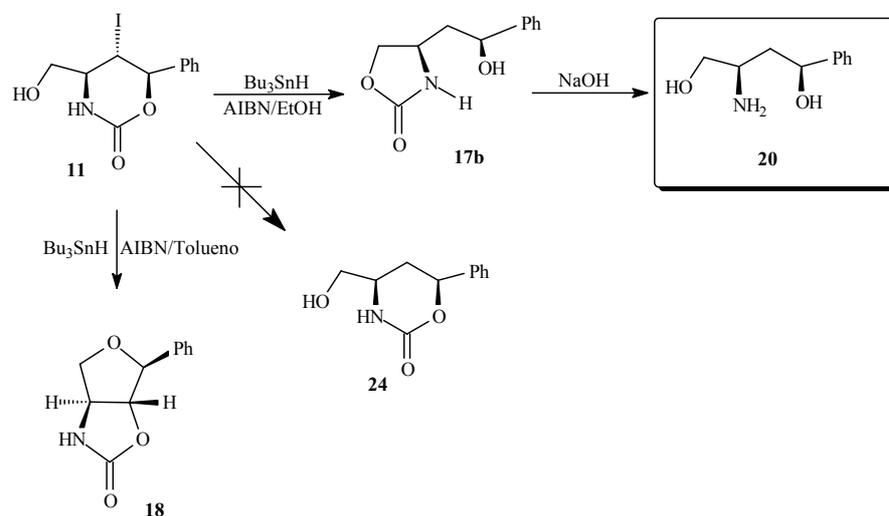
Esquema 2.10

La estrategia que para la obtención del aminoalcohol **19** consistió, en primer lugar, en someter la oxazinona **15** a una reacción de reducción con hidruro de tributilestaño, para desplazar el yodo. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reducción del compuesto **15**, se obtuvo, además de la esperada oxazinona **16**, la oxazolidinona **17a**, resultado de una reacción de transcarbamación por ataque nucleofílico del grupo hidroxilo sobre el carbonilo del carbamato. La posterior hidrólisis básica de la oxazinona **16** permitió aislar el aminodiol **19** (Esquema 2.11).



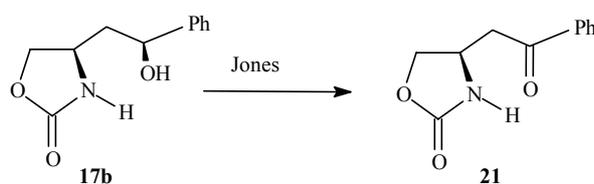
Esquema 2.11

En el caso de la oxazinona **11**, con un sustituyente fenilo, se aisló, dependiendo de las condiciones de reacción, además de la oxazolidinona **17b**, resultado de una reacción de transcarbamiación, el derivado bicíclico **18**. La posterior hidrólisis del compuesto **17b** permitió la obtención del aminodiol **20** (Esquema 2.12).



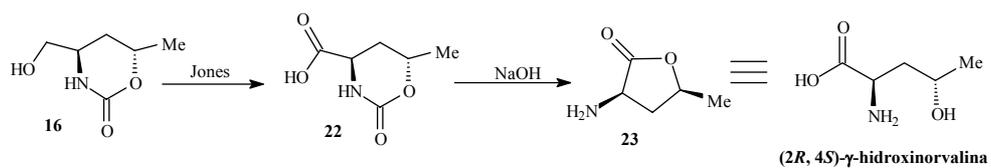
Esquema 2.12

Con el fin de poder hacer una correcta asignación de la estructura del compuesto **17b**, se oxidó con el reactivo de Jones obteniéndose la cetona **21** (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

Por último, ya que la oxazinona **16** era fácilmente asequible, nos propusimos el estudio de la aplicabilidad de la reacción de ciclocarbamación en la síntesis enantioselectiva de un aminoácido. En este caso, tras la oxidación de la oxazinona **16** para dar el ácido **22**, y posterior ruptura del carbamato cíclico, obtuvimos la *2R,4S*- γ -hidroxinorvalina **23** en su forma de lactona. Además, la configuración de los carbonos asimétricos en el compuesto **22** fue confirmada mediante análisis cristalográfico de rayos X (Esquema 2.14).

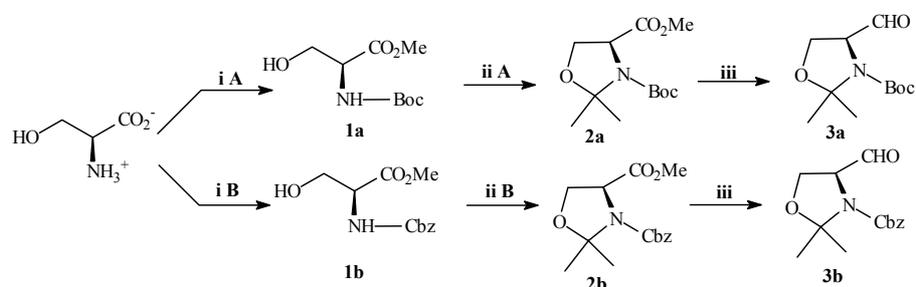


Esquema 2.14

3. ANTECEDENTES

3.1. Obtención del aldehído de Garner **3a** y su análogo *N*-Cbz **3b**

En la bibliografía¹ se encuentra descrita la obtención del aldehído de Garner **3a** y su análogo *N*-Cbz sustituido **3b**, mediante una secuencia en tres etapas. Primero, protección del grupo amino y esterificación del grupo ácido del aminoácido L-Serina. Segundo: formación del anillo de oxazolidina y tercero: reducción del éster metílico a aldehído (Esquema 3.1).



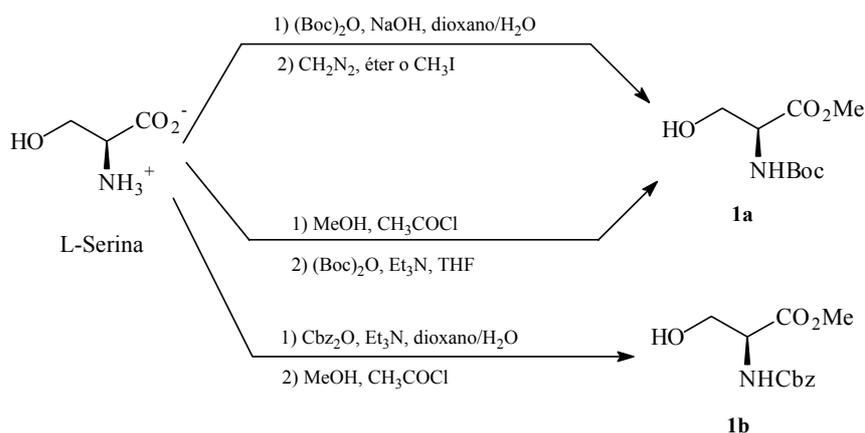
Esquema 3.1. Reactivos y condiciones: **iA**) 1. MeOH, CH₃COCl. 2. (Boc)₂O, Et₃N, THF ; **iB**) 1. MeOH, CH₃COCl. 2. PhCH₂CO₂Cl, NaHCO₃, H₂O:acetona 4:1; **iiA**) 2,2-DMP, BF₃·OEt₂, acetona. **iiB**) 2,2-DMP, TsOH·H₂O, tolueno; **iii**) DIBAL, tolueno, -78 °C

A continuación se muestra el método de Garner¹ y las modificaciones del mismo para cada una de las etapas sintéticas.

¹ Garner, P.; Park, J-M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361. Garner, P.; Park, J-M. *Org. Synth.* **1991**, 70, 18. Garner, P.; Park, J.M. *Org. Synth., Coll. Vol. IX* **1999**, 300.

3.1.1. Síntesis de los ésteres metílicos de *N*-Boc-L-Serina **1a** y *N*-Cbz-L-Serina **1b**

Garner y Park² describen la preparación del éster metílico de *N*-Boc-L-Serina **1a** mediante el tratamiento del aminoácido L-Serina con Boc₂O en medio básico, y posterior esterificación con diazometano o con yoduro de metilo. McKillop y col.³ introducen mejoras al método anterior, evitando el uso de reactivos altamente tóxicos. Proponen una inversión del proceso, es decir, en primer lugar esterifican el aminoácido con cloruro de acetilo en metanol y protegen después el grupo amino con Boc₂O en THF. Para la síntesis del éster metílico de *N*-Cbz-L-Serina **1b**, Delle Monache⁴ siguiendo una modificación del método de Garner protegen el grupo amino con Cbz₂O en presencia de TEA y esterifican, posteriormente, con cloruro de acetilo en metanol (Esquema 3.2).



Esquema 3.2

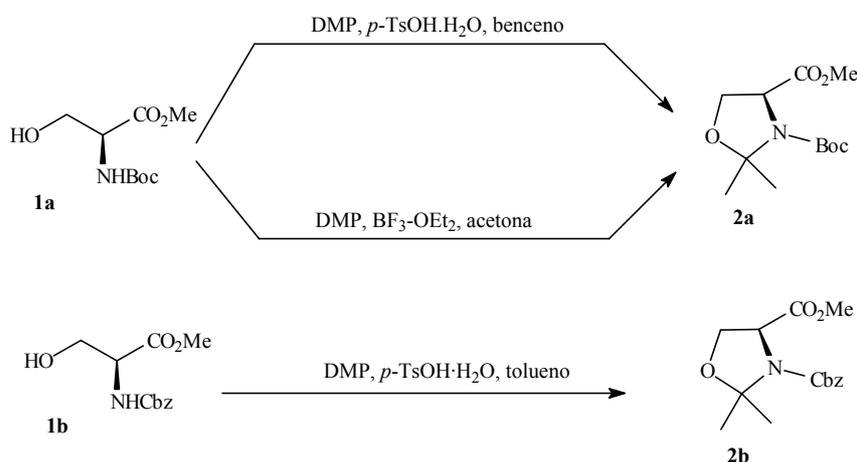
² Garner, P.; Park, J-M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361. Garner, P.; Park, J-M. *Org. Synth.* **1991**, 70, 18. Garner, P.; Park, J.M. *Org. Synth., Coll. Vol. IX* **1999**, 300.

³ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31.

⁴ Delle Monache, G; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F. *Synthesis* **1995**, 1155.

3.1.2. Síntesis de (*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo **2a** y (*S*)-*N*-Cbz-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo **2b**

Garner y Park⁵ describen la preparación de la *N*-Boc oxazolidina **2a** mediante el uso de 2,2-DMP en benceno y una cantidad catalítica de ácido *p*-TsOH·H₂O. La obtención de la misma oxazolidina es realizada por McKillop y colaboradores⁶ en condiciones más suaves, utilizando como catalizador ácido eterato de trifluoruro de boro, y empleando como disolvente, en lugar de benceno, acetona. Para la obtención de la *N*-Cbz oxazolidina **2b**, Branquet y colaboradores⁷ emplean el procedimiento de Garner, pero utilizando tolueno como disolvente (Esquema 3.3).



Esquema 3.3

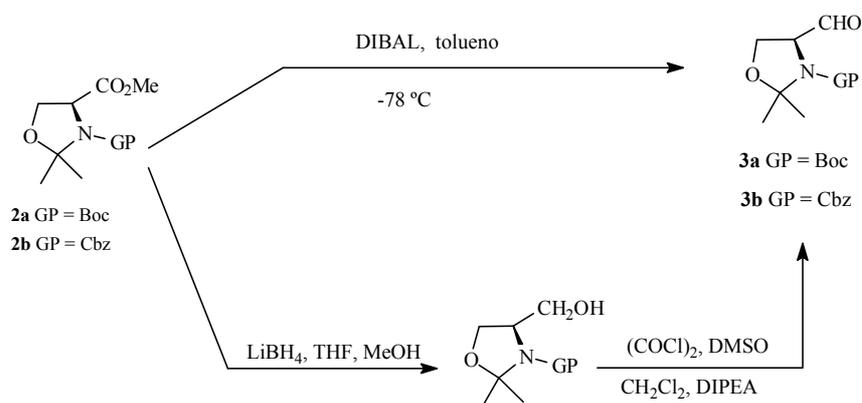
⁵ Garner, P.; Park, J-M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361. Garner, P.; Park, J.M. *Org. Synth., Coll. Vol. IX* **1999**, 300.

⁶ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31.

⁷ Branquet, E.; Durand, P.; Le Goffic, F. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 15.

3.1.3. Síntesis de (S)-N-Boc-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina **3a** y (S)-N-Cbz-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina **3b**

Los compuestos **3a** y **3b** son dos derivados estables de L-Serina resistentes a la racemización. Estos aldehídos se presentan como sintones quirales idóneos para la síntesis asimétrica de aminoazúcares y otros compuestos polifuncionales nitrogenados.⁸ En la bibliografía está descrita la obtención de los aldehídos **3a** y **3b** a partir de los ésteres correspondientes **2a** y **2b**, mediante una reducción controlada. Así, Garner e igualmente McKillop⁹ proponen como agente reductor DIBAL en tolueno a -78 °C. Otro procedimiento para la obtención de la oxazolidina **3**, con mayor rendimiento y pureza enantiomérica, consiste en la reducción del éster con LiBH₄ o LiAlH₄ hasta el alcohol correspondiente seguido de la oxidación de Swern¹⁰ (Esquema 3.4).



Esquema 3.4

⁸ Beaulieu, P. L.; Schiller, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2019. Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4196. Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855. Garner, P.; Park, J-M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361.

⁹ Garner, P.; Park, J-M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361. Garner, P.; Park, J-M. *Org. Synth.* **1991**, 70, 18. Garner, P.; Park, J.M. *Org. Synth., Coll. Vol. IX* **1999**, 300. McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31.

¹⁰ Meffre, P.; Branquet, E.; Durand, P.; Le Goffic, F. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2147. Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis* **1997**, 527.

3.2. Obtención de los carbamatos alílicos 4a-h y 5a-h

3.2.1. Síntesis de (*R*)-*N*-4-alquenil-2,2-dimetiloxazolidinas *N*-Boc y *N*-Cbz protegidas 4a-h

La obtención de (*R*)-*N*-4-alquenil-2,2-dimetiloxazolidinas **4**, con diferentes sustituyentes en la olefina y los grupos Boc y Cbz en el nitrógeno del heterociclo, se encuentra descrita en la bibliografía¹¹ por reacción de Wittig de los correspondientes aldehídos de oxazolidina **3**. Las bases empleadas para la obtención de los iluros de fósforo varían ampliamente (n-BuLi, KHMDS, LiHMDS, LDA). El tratamiento de las 4-formiloxazolidinas derivadas de L-Serina **3** con los diferentes iluros de fósforo sintetizados permite la obtención de alquenos, con rendimientos del orden de 27-96 % (Tabla 3.1).

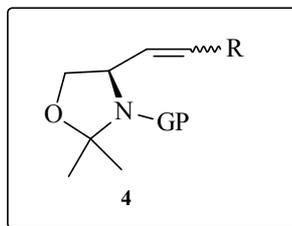


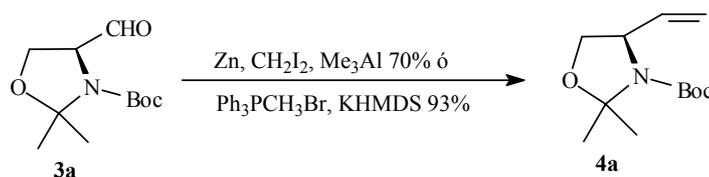
Tabla 3.1

R	GP	Rto %	Z/E
H	Boc	27	----
Me	Boc	62	93/7
COOMe	Cbz	85	-/98
n-C ₅ H ₁₁	Boc	78	>98/-
CH ₂ CH ₂ Ph	Boc	96	>98/-
(CH ₂) ₂ CO ₂ H	Boc	73	>98/-
(CH ₂) ₂ CN	Cbz	78	>98/-
Ph	Boc	84	40/60

¹¹ Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196.

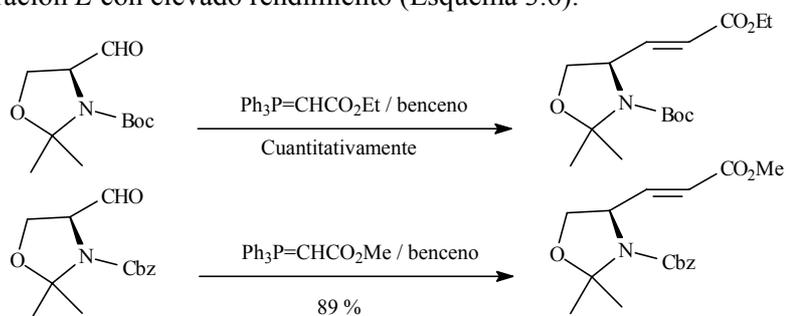
Como se observa en la tabla 3.1 en la mayoría de los casos se obtienen olefinas con geometría *Z*. Cuando el sustituyente R es un metilo, el alqueno obtenido aparece como una mezcla de los isómeros *Z/E* (93:7), no obstante, ambos isómeros geométricos son separados fácilmente por cromatografía en columna o cristalización.

McKillop y colaboradores¹² consiguen, empleando como base KHMDS, obtener el producto de olefinación del α -aminoaldehído, con excelente rendimiento (93%) y elevada pureza óptica (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

El procedimiento que se describe para la obtención de los ésteres de *N*-Boc y *N*-Cbz-2,2-dimetil-4-(2-carboxietenil)oxazolidinas¹³ consiste en la reacción del iluro trifenilfosforanilacetato de metilo, en benceno a temperatura ambiente, conduciendo a la formación del alqueno de configuración *E* con elevado rendimiento (Esquema 3.6).

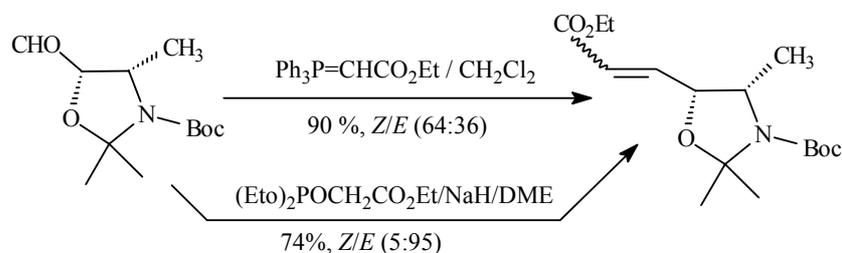


Esquema 3.6

¹² McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.

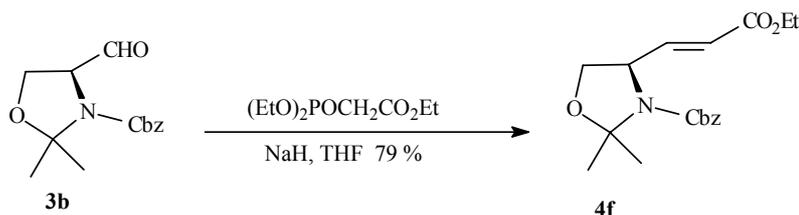
¹³ Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196. Barco, A; Benetti, S.; Spalluto, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6279.

En otro trabajo,¹⁴ se ha utilizado, con la *N*-Boc-2,2,4-trimetiloxazolidina como compuesto de partida, el mismo iluro, pero usando diclorometano como disolvente, obteniendo una mezcla al 64:36 % de los isómeros *Z/E* con un rendimiento del 90 %. Estos autores obtienen el mismo compuesto utilizando como vía alternativa la modificación de Horner-Wadsworth-Emmons de la reacción de Wittig (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

Esta modificación de la reacción de Wittig¹⁵ también ha sido utilizada para la preparación de los ésteres etílicos α,β -insaturados de las *N*-Boc y *N*-Cbz-2,2-dimetiloxazolidinas **3a** y **3b** (Esquema 3.8).

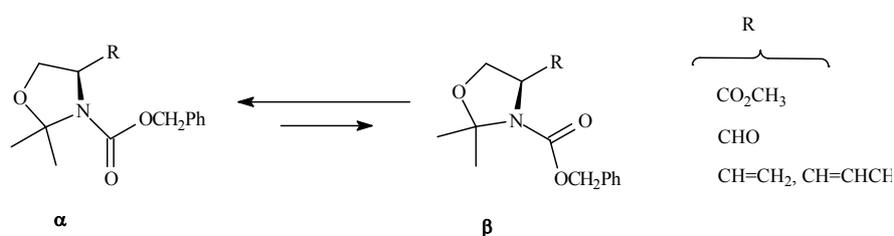


Esquema 3.8

¹⁴ Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1233.

¹⁵ Jako, I.; Uiber, P.; Mann, A.; Taddei, M.; Wermuth, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1011. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

Es interesante destacar que la bibliografía¹⁶ hace referencia a la existencia de un equilibrio dinámico entre los dos conformeros (α y β) de las oxazolidinas que se muestran a continuación, observándose en sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C dos series de señales a temperatura ambiente. Al aumentar la temperatura a $75\text{ }^\circ\text{C}$ tiene lugar una simplificación de las señales. Delle Monache y colaboradores¹⁷ señalan que la proporción de los dos conformeros está relacionada con el tamaño del sustituyente R. Así, cuando R es poco voluminoso ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$), ambos conformeros se encuentran en una proporción 1:1, mientras que cuando R, es más voluminoso ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$), el conformero α , en el que el impedimento estérico es menor, es el predominante. Estos mismos autores señalan que en el conformero α las señales del protón CHN aparecen a campo más alto, estando el grupo carbonilo *cisoides* al grupo metino N-CH-CO₂Me (Esquema 3.9).



Esquema 3.9

3.2.2. Síntesis de carbamatos alílicos 5a-h

El procedimiento general para la obtención de estructuras del tipo de los aminoalcoholes **5** (Figura 3.1), se encuentra descrito en la bibliografía por ruptura del anillo de oxazolidina.

¹⁶ Garner, P.; Park, *Org. Synth.* **1991**, *70*, 18. Delle Monache, G.; Di Giovanni, M. C.; Maggio, F. *Synthesis*, **1995**, 1155. Garner, P.; Park, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2362.

¹⁷ Delle Monache, G.; Di Giovanni, M. C.; Maggio, F. *Synthesis*, **1995**, 1155.

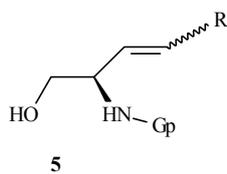
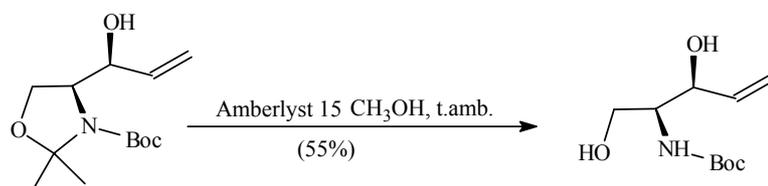


Figura 3.1

En la literatura¹⁸ hay diversos ejemplos donde se lleva a cabo la ruptura del anillo de la 1,3-oxazolidina mediante hidrólisis en medio ácido, sin que tenga lugar la ruptura del carbamato ni la lactonización del producto lineal.

Así, Herold¹⁹ realiza una hidrólisis selectiva del acetónido, utilizando metanol y la resina Amberlyst-15, aunque con un rendimiento bajo (Esquema 3.10).



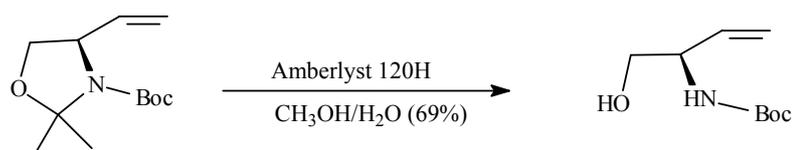
Esquema 3.10

McKillop²⁰ también realiza la hidrólisis del acetónido, pero empleando la resina Amberlyst 120H con un rendimiento superior (Esquema 3.11).

¹⁸ Ibuka, T. Hiromu, H.; Otake, A.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370. Herold, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 354. Beaulieu, P. L.; Schiller, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2019. Koskinen, A. M. P.; Otsoma, L. A. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 6473. Wagner, R.; Tilley, J.W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6289.

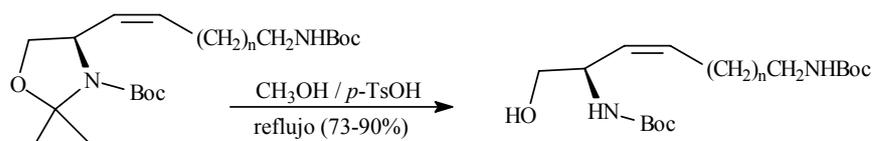
¹⁹ Herold, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 354.

²⁰ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31.



Esquema 3.11

En la bibliografía^{21,22} se encuentra descrito como los rendimientos de la ruptura del acetónido son mejorados cuando la reacción se lleva a cabo con ácido *p*-toluensulfónico (como catalizador) y metanol húmedo (Esquema 3.12).



Esquema 3.12

En la literatura²³ hay otros ejemplos de hidrólisis en medio ácido. Cabe destacar los trabajos de Koskinen²⁴ que utiliza AcOH al 80% como catalizador y estudia la hidrólisis con otros catalizadores ácidos (*p*-TsOH, CSA, BF₃·OEt₂). Ibuka²⁵ emplea MeOH/HCl, y Pericàs y Riera²⁶ etanol como disolvente y ácido *p*-TsOH como catalizador.

²¹ Beaulieu, P. L.; Schiller, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2019. Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4196.

²² Wagner, R.; Tilley, J.W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6289.

²³ Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 581. Ibuka, T. Hiromu, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4370. Koskinen, A. M. P.; Otsoma, L. A. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 6473.

²⁴ Koskinen, A. M.; P.; Otsoma, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 5619. Koskinen, A. M. P.; Otsoma, L. A. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 6473.

²⁵ Ibuka, T.; Hiromu, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4370.

²⁶ Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1233.

3.3. Síntesis de heterociclos mediante reacciones de halociclación

3.3.1. Introducción

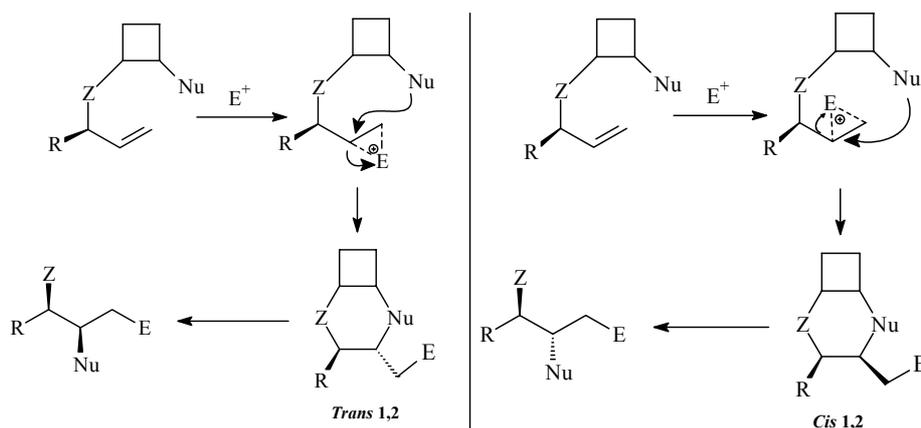
Una de las reacciones más frecuentes en síntesis orgánica para introducir grupos funcionales consiste en la funcionalización de un doble enlace mediante una reacción de adición de un nucleófilo a un sistema insaturado activado por un electrófilo. Un proceso intermolecular en la reacción de adición electrofílica puede presentar, en algunos casos, la desventaja de producir una regioselectividad y estereoselectividad reducida, debido a que no es posible controlar siempre con precisión el ataque a las caras del doble enlace que se va a funcionalizar. Para obtener un elevado control de la regioselectividad y de la estereoselectividad en la reacción de adición y al mismo tiempo aumentar la velocidad de reacción de funcionalización se recurre a un proceso intramolecular, uniendo el nucleófilo directamente a la cadena del sustrato.

El término *ciclofuncionalización* fue introducido por Clive²⁷ en 1977, para definir una reacción de ciclación intramolecular, en la que el doble enlace de una molécula sufre el ataque de un nucleófilo contenido en la misma molécula, estando uno de los carbonos del doble enlace que interviene en la formación del ciclo unido a un grupo que pueda ser posteriormente transformado.

Un ejemplo de una reacción de ciclofuncionalización podría ser el que se muestra a continuación: adición de un electrófilo a un sistema insaturado, seguido por el ataque nucleofílico al sistema insaturado activado por el electrófilo²⁸ (Esquema 3.13).

²⁷ Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Curtis, N.J. *J Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 725.

²⁸ Bianchini, S. *Sintesi stereoselettiva di precursori di aminoacidi non proteinogenici*; Tesi di Laurea, Ancona **1997**.



Esquema 3.13

La estrategia de la ciclofuncionalización se basa en la premisa en que la naturaleza cíclica de los estados de transición diastereoméricos y de los productos diferirán suficientemente en energía, de manera que un diastereoisómero se formará de forma preferente, bien cinéticamente o bien termodinámicamente.²⁹

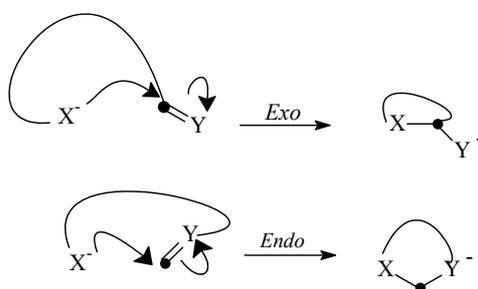
Las ventajas de la ciclofuncionalización,³⁰ al recurrir a un proceso intramolecular uniendo el nucleófilo directamente a la cadena del sustrato, frente a la adición intermolecular del nucleófilo a un sistema insaturado, son las siguientes:

- a) Permite obtener un elevado control de la regioselectividad y de la estereoselectividad.
- b) Aumenta la velocidad de la reacción de funcionalización.
- c) Los sistemas cíclicos obtenidos son en realidad sistemas polifuncionales protegidos, cuya ruptura en condiciones suaves permite obtener compuestos polifuncionales con una estereoquímica definida.

²⁹ Harding, K. E.; Marman, T. H.; Nam, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5605.

³⁰ Bianchini, S. *Sintesi stereoselettiva di precursori di aminoacidi non proteinogenici*; Tesi di Laurea, Ancona, **1997**.

Hay dos modos posibles de ciclación: *endo* y *exo*, siendo generalmente mucho más fácil para un nucleófilo un ataque via una ciclación *exo* que *endo*. No obstante, las ciclaciones *endo* no son imposibles, ya que a veces factores estructurales y electrónicos pueden superar los factores estereoelectrónicos que favorecen la ciclación *exo*.³¹ La regioselectividad obtenida en las reacciones de ciclación ha sido interpretada por Baldwin mediante reglas de tipo empírico, que predicen la facilidad relativa en la formación de anillos y se basan en la trayectoria en que el reactivo ataca a un carbono tetraédrico, trigonal o diédrico conduciendo a la formación del anillo³² (Esquema 3.14).



Esquema 3.14

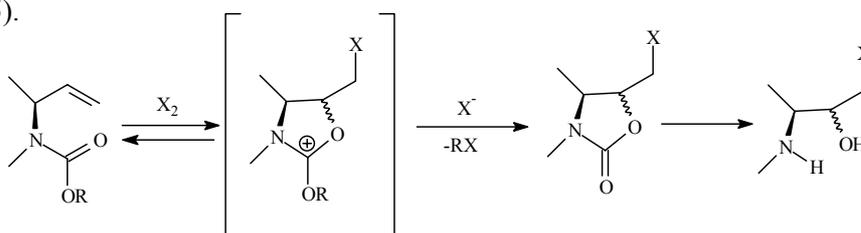
³¹ Procter, G. En *Stereoselectivity in Organic Chemistry*. Synthesis Oxford Chemistry Primers. Oxford Science Publication. **1998**.

³² March, J. En *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*. 4th Ed Wiley&Sons, Inc., New York, **1992**; Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 738.

3.3.2. Reacciones de halociclocarbamación

Las reacciones de ciclofuncionalización se han llevado a cabo por participación de un amplio número de grupos electrón-donantes, tales como OH, NH₂, NHR, SR, COOH, COO⁻, CONR₂, que actúan como nucleófilos que atacan a un doble enlace activado por un electrófilo.³³ Cuando el electrófilo es un derivado halogenado, la reacción recibe el nombre de *halociclación*.

El control de la estereoselectividad y regioselectividad de las reacciones de halociclación ha sido ampliamente estudiado en el caso de alcoholes y ácidos carboxílicos,³⁴ sin embargo, el número de ejemplos se reduce significativamente cuando se trata de carbamatos. No obstante, la reacción de **halociclocarbamación**,³⁵ ataque intramolecular de un carbamato nucleofílico a un doble enlace activado por un halógeno electrofílico, ha cobrado gran interés recientemente, ya que permite obtener de forma eficiente, siguiendo una estrategia sencilla y con un elevado control regio- y estereoquímico grupos funcionales, tales como aminoalcoholes (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

³³ Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321.

³⁴ House, H.O. En *Modern Synthetic Reactions*. 2nd ed., Benjamin, New York, **1972**. Dowle, M.D.; Davies, D.I. *J. Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171. Nicolau, K.C.; Seitz, S.P.; Sipio, W.J.; Blount, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3884. Barlett, P.A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2.

³⁵ Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1986**, 1345. Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4377. Cardillo, G.; Orena, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1679. Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3321. Orena, M. *Amination Reactions Promoted by Electrophiles*, in Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis, Vol. E 21e, Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. Eds, Thieme, Stuttgart, **1995**, pp. 5291-5355.

Junto con la utilización de las reglas de Baldwin, la regioselectividad observada en las halociclaciones se ha interpretado mediante cálculos de orbitales moleculares PM3, dentro del programa MOPAC, en términos de la interacción entre el orbital LUMO del ion halonio intermedio y el orbital HOMO del nitrógeno nucleofílico. Estos cálculos parecen confirmar que la regioquímica de la ciclación depende fundamentalmente de los sustituyentes del doble enlace.³⁶

Además, en la bibliografía se encuentra descrito que, tanto la estereoquímica *E* ó *Z* del doble enlace, como la configuración de un centro estereogénico en posición α - ó β - al doble enlace, ejercen igualmente una influencia importante en la regioselectividad de la ciclación, así como en la estereoselectividad.³⁷ La naturaleza del electrófilo parece jugar también un papel importante en la halociclación del anillo. Así, el uso de NBS ó Br₂ en lugar de I₂ da lugar a una selectividad más baja, incluso cuando los factores electrónicos parecen inducir una ciclación preferente.³⁸

La estereoselectividad en las reacciones de halociclación es sensible tanto a las condiciones de la reacción como a la naturaleza del sustrato. Factores, como la relación estereoquímica entre los sustituyentes o las condiciones cinéticas o termodinámicas, son fundamentales en el resultado de la estereoquímica del anillo formado.³⁹

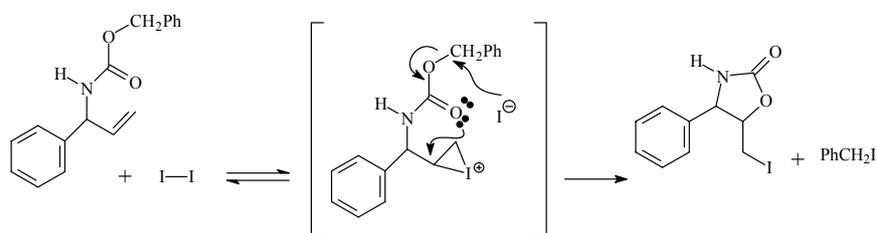
³⁶ Watanabe, M.; Okada, H.; Teshima T.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2827.

³⁷ Procter, G. En *Stereoselectivity in Organic Chemistry*. Synthesis Oxford Chemistry Primers. Oxford Science Publication. 1998. Bongini, A., Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. Tomasini, C. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1986**, 1339. Bongini, A., Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. Tomasini, C. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1986**, 1345. Tamaru, Y.; Hojo, M.; Kawamura, S.; Sawada, S. Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4062.

³⁸ Eliel, E. L., Wilen, S. H.; Mander, L. N. En *Stereochemistry of Organic Compounds*, Eds. John Wiley & Sons, Inc; Wiley-Interscience Publication, New York, 1994. Keito, T. Idrinose, Y. Hosogai, T. Kitahama, Y. *Chem Lett.* **1976**, 1187.

³⁹ Eliel, E. L., Wilen, S. H.; Mander, L. N. En *Stereochemistry of Organic Compounds*, Eds. John Wiley & Sons, Inc; Wiley-Interscience Publication, New York, 1994. Nográdi, M. en "Stereoselective Synthesis" Ed. VCH, Weinheim Alemania; 1986.

La regio- y estereoselectividad observada en las halociclocarbamaciones ha sido explicada en base a la formación de intermedios iónicos halonio y apertura de los mismos por el ataque del carbamato nucleofílico. La ciclación es efectuada usando el halógeno como activador del doble enlace, dando lugar a un complejo que sucesivamente progresa hacia un ion halonio, el cual es atacado por el oxígeno carbonílico del carbamato.⁴⁰ Simultáneamente, se produce la pérdida, concretamente en el ejemplo que se muestra del bencilo, por un ataque del ion haluro al ion carbonio del grupo bencilo, que ha sufrido una disminución de la densidad electrónica. En este caso, el carbocatión incipiente es estabilizado por el efecto mesómero del fenilo favoreciendo, por tanto, el proceso (Esquema 3.16).



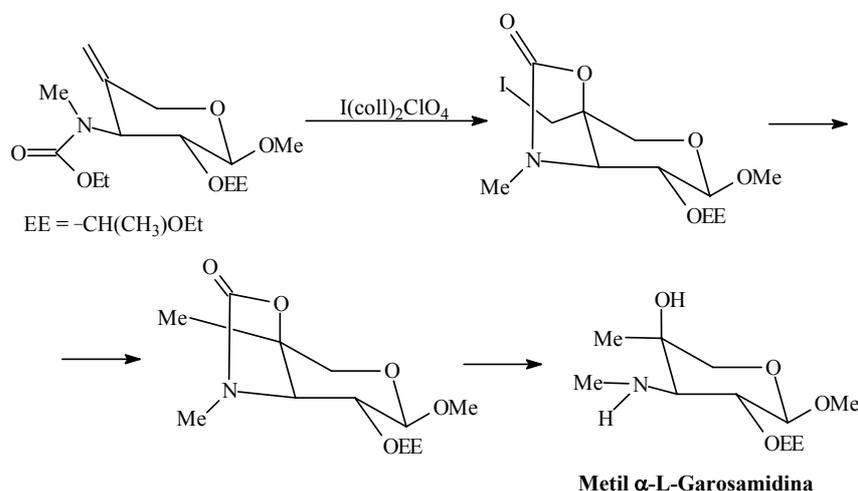
Esquema 3.16

A continuación, expondremos algunos de los ejemplos más relevantes descritos en la bibliografía sobre reacciones de ciclocarbamación a partir de aminas alílicas:

Fraser-Reid es el primer autor que introduce la halociclocarbamación como estrategia sintética similar a la halolactonización, y muestra su aplicación en la obtención bajo completo

⁴⁰ Bianchini, S. *Sintesi stereoselettiva di precursori di aminoacidi non proteinogenici*; Tesi di Laurea, Ancona, 1997.

control estereoquímico de *cis*-hidroxiamino azúcares.⁴¹ El procedimiento consiste en la halociclofuncionalización de un doble enlace, en el que el uretano alílico es sustituyente de un anillo de seis miembros, usando $I(collidina)_2ClO_4$ como fuente de I^+ . En el esquema 3.17 se muestra como ejemplo la síntesis de la metil- α -L-Garosamidina.

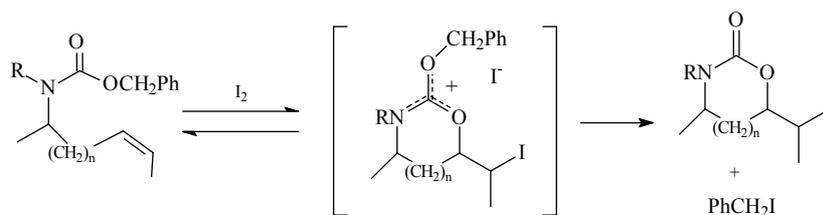


Esquema 3.17

Takano y Hatakeyama⁴² emplean la misma estrategia, en la que un uretano conteniendo un grupo olefina en una posición apropiada, es convertido en un carbamato cíclico con elevado rendimiento, utilizando yodo, diclorometano como disolvente y a temperatura ambiente. La reacción transcurre a través de un intermedio oxonio con pérdida simultánea de bencilo (Esquema 3.18).

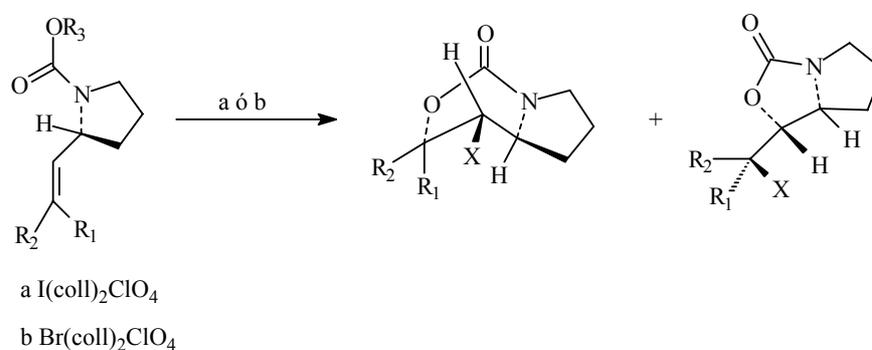
⁴¹ Pauls, H. W.; Fraser-Reid, J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3956. Georges, M.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4635.

⁴² Takano, S.; Hatakeyama, S. *Heterocycles*, **1982**, *19*, 1243.



Esquema 3.18

La adición estereo- y regioespecífica a un doble enlace por una reacción de yodociclocarbamación también ha sido utilizada por Parker y O'Fee en la síntesis de alcaloides funcionalizados.⁴³ A partir de un uretano alílico cíclico, por adición intramolecular a un doble enlace, convenientemente activado por un ion halonio, se obtienen oxazolidin-2-onas y/o oxazin-2-onas de forma totalmente estereoespecífica (Esquema 3.19).

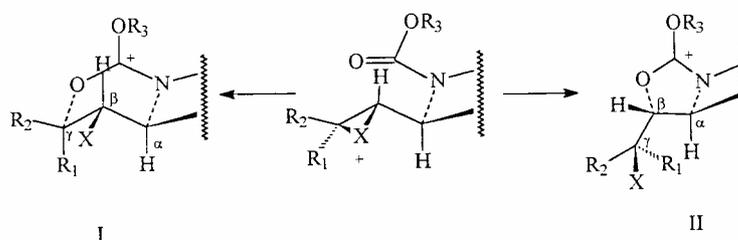


R ₁	R ₂	R ₃	X	% oxazinona	% oxazolidinona
H	H	Me	I	—	82
H	Ph	^t Bu	I	73	—
Ph	H	^t Bu	I	60	—
H	<i>o</i> -C ₆ H ₄ CN	^t Bu	Br	62	—
<i>o</i> -C ₆ H ₄ CN	H	^t Bu	Br	13	26
H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ NO ₂	^t Bu	Br	60	—
<i>p</i> -C ₆ H ₄ NO ₂	H	^t Bu	Br	11	58

Esquema 3.19

⁴³ Parker, K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654.

Si tenemos en cuenta los resultados obtenidos por Parker y O'Fee, que se muestran en la tabla del esquema 3.19, se puede comprobar que la regioselectividad de la ciclación depende fundamentalmente de las propiedades electrónicas de los sustituyentes olefinicos R_1 y R_2 . La formación de productos con anillos de seis miembros o de cinco miembros corresponde a un ataque nucleofílico en el lado de mayor carga positiva del ion halonio intermedio. El catión I está favorecido cuando un sustituyente es capaz de estabilizar la carga positiva en el carbono γ . El catión II estaría favorecido en ausencia de esta estabilización, o cuando la estabilización proporcionada por el sustituyente R_1 está contrarrestada por interacción estérica de R_1 y el hidrógeno en α (Esquema 3.20).



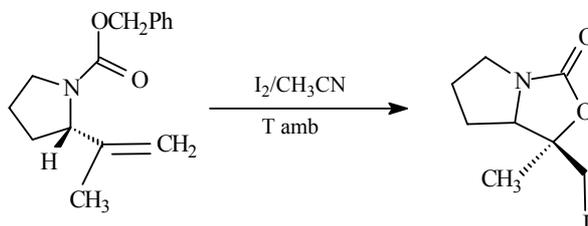
Esquema 3.20

El mismo trabajo muestra como la estereoquímica del doble enlace parece influir en la regioselectividad de la ciclación. De hecho, la configuración *E* del doble enlace favorece la formación del anillo de seis miembros en comparación con la configuración *Z* (Esquema 3.19).

Un nuevo ejemplo de síntesis regio- y estereoselectiva a partir de carbamatos alílicos cíclicos ha sido observado por Overman,⁴⁴ que obtiene

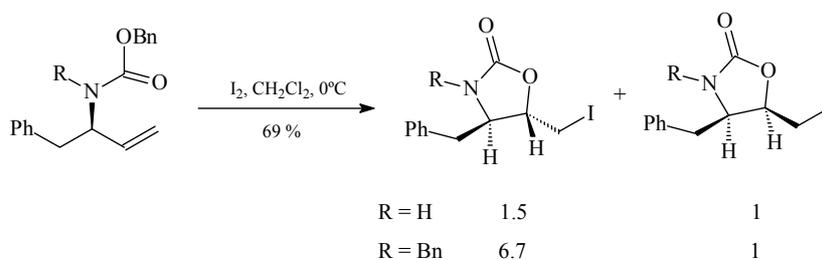
⁴⁴ Overman, L. E.; McCready, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4887.

un único halocarbamato bicíclico con elevado rendimiento (84%), intermedio en la síntesis del alcaloide pumiliotoxina. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, utilizando yodo como fuente de iones yodonio y acetonitrilo como disolvente (Esquema 3.21).



Esquema 3.21

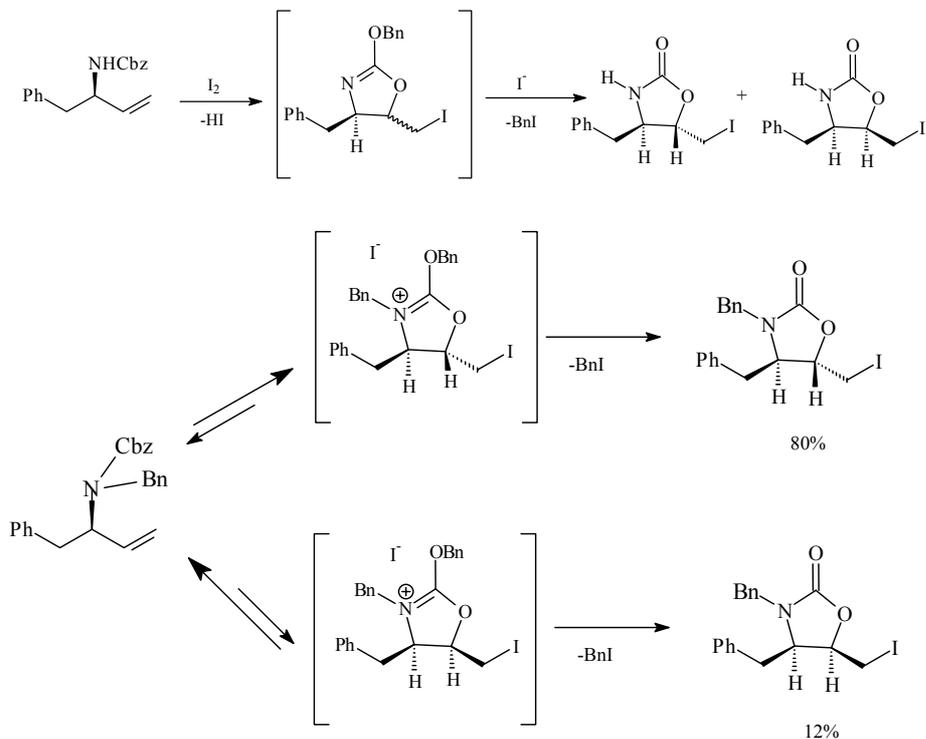
El curso estereoquímico en la halociclación de sustratos acíclicos ha sido estudiado por Ohno,⁴⁵ con el objetivo de sintetizar compuestos biológicamente activos. La reacción de yodociclocarbamación de aminas quirales alílicas tiene lugar con un elevado control estereoquímico cuando están implicados sustituyentes voluminosos en el nitrógeno del carbamato. Así, el carbamato, en el que R = H, cicla por tratamiento con yodo para dar una mezcla de *trans* y *cis* 5-yodometiloxazolidin-2-onas en una relación 1.5:1. Sin embargo, con el sustituyente *N*-bencilo se mejora la selectividad, obteniéndose una mezcla *trans*:*cis* de 6.7:1 (Esquema 3.22).



Esquema 3.22

⁴⁵ Kobayashi, S.; Isobe, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5079.

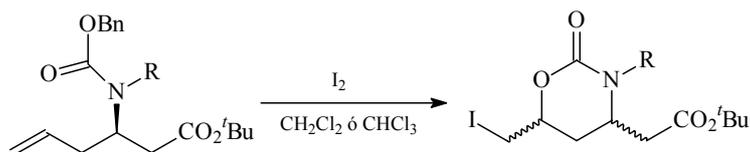
Según los autores de este trabajo, la baja selectividad en el caso NH podría ser debida a la formación irreversible de un imino acetal cíclico. La mayor estereoselección del derivado *N*-bencílico puede ser explicada por un proceso termodinámico, a través de un intermedio reversible (una sal de iminio) donde el sustituyente sobre el nitrógeno juega un papel muy importante en la yodociclocarbamación (Esquema 3.23).



Esquema 3.23

También se encuentran descritos en la bibliografía resultados similares al ejemplo anterior con carbamatos homoalílicos,⁴⁶ en los que el sustituyente sobre el nitrógeno del carbamato interviene de forma decisiva en la estereoquímica de la ciclación (Esquema 3.24).

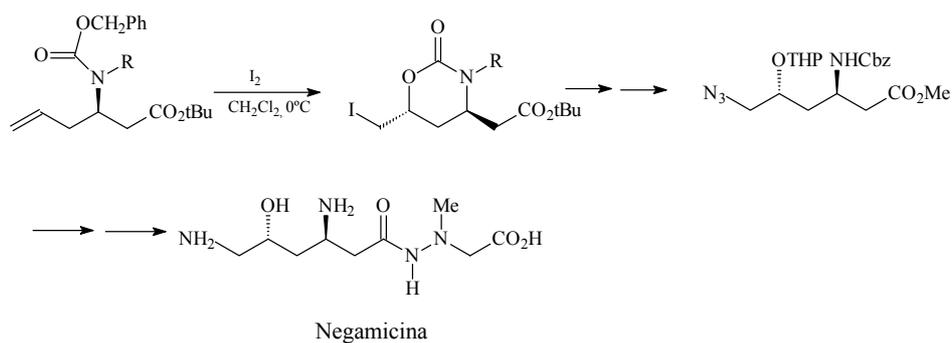
⁴⁶ Wang, Y.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6465.



SUSTRATO	Rendimiento %	<i>trans</i> : <i>cis</i>
R = H	> 90	3 : 7
R = Bn	83	23 : 1
R = Si ^t BuMe ₂	69	14 : 1

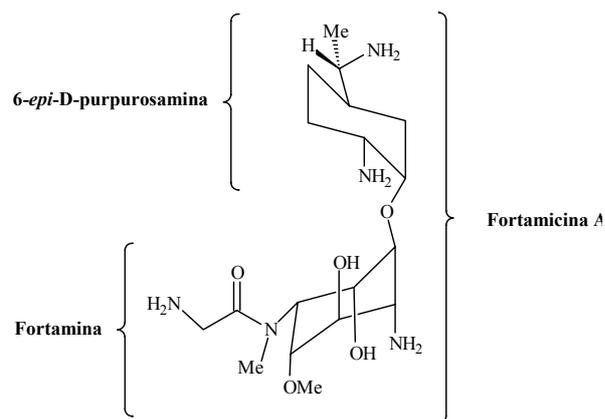
Esquema 3.24

Esta elevada inducción asimétrica ha sido utilizada en la síntesis de la (+)-Negamicina, compuesto que muestra una elevada actividad inhibitoria frente a bacterias Gram negativas (Esquema 3.25).



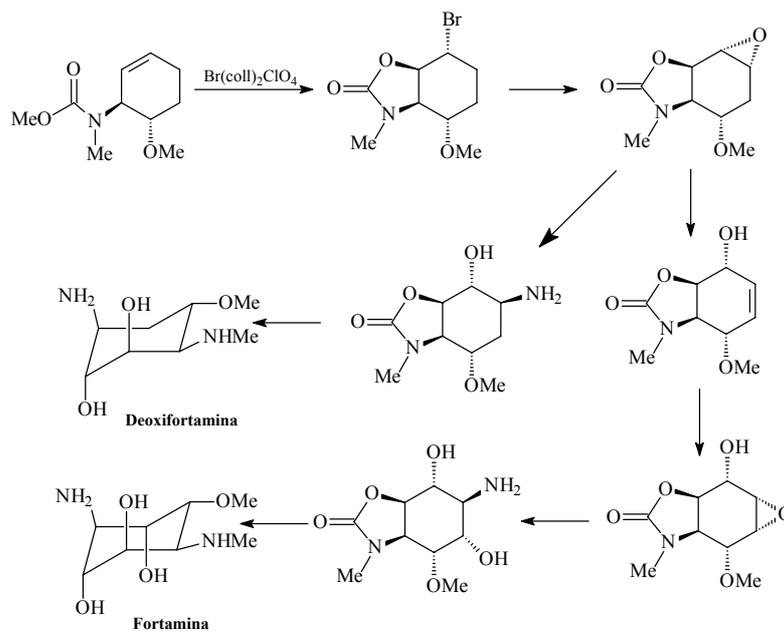
Esquema 3.25

Las fortamicinas son un grupo de antibióticos de amplio espectro con estructura de pseudodisacáridos. Uno de los ejemplos más significativos de este tipo de compuestos es la Fortamicina A, formada por una subunidad de Fortamina y otra de 6-*epi*-D-Purpurosamina (Esquema 3.26).



Esquema 3.26

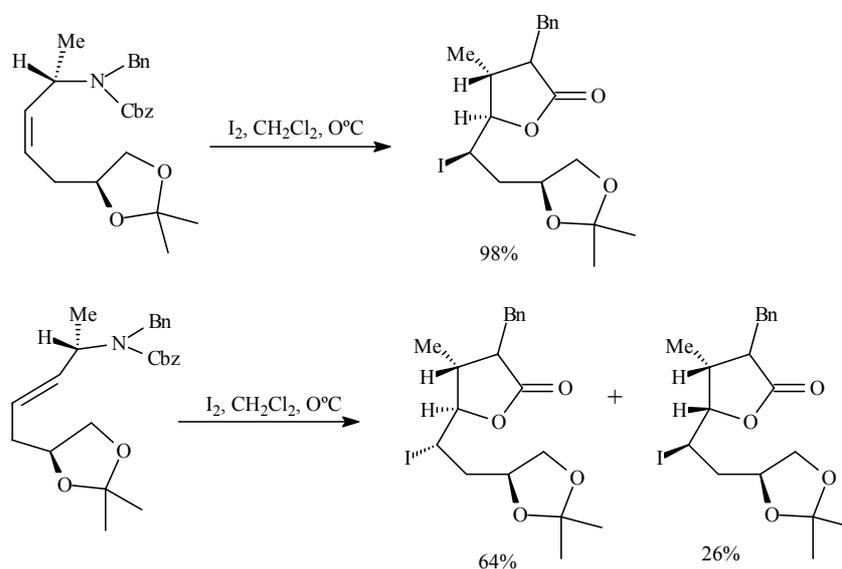
Knapp y colaboradores⁴⁷ muestran una síntesis con alto control estereoquímico de la Fortamina y Deoxifortamina, a partir de precursores que no son carbohidratos, en la que la etapa inicial es una reacción de halociclocarbamación (Esquema 3.27).



Esquema 3.27

⁴⁷ Knapp, S.; Sebastian, M. J.; Ramanathan, H. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 4786.

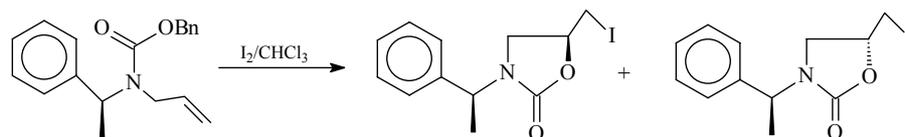
La síntesis total de la Fortamicina es completada posteriormente con la obtención de la 6-*epi*-D-Purpurosamina por Kamiyama y colaboradores,⁴⁸ que proponen una síntesis con alta estereoselectividad de la 6-*epi*-D-Purpurosamina a partir de un precursor lineal. El paso clave, en el que se introduce la configuración absoluta del C-5 de la 6-*epi*-D-purpurosamina, es una yodociclocarbamación, mediante la cual la configuración absoluta es introducida por inducción asimétrica 1,2. Hay que resaltar que, cuando se parte de la olefina *Z* se obtiene de forma cuantitativa la *trans*-oxazolidin-2-ona; mientras que en el caso del isómero *E* la estereoselectividad es más baja, obteniéndose una mezcla de diastereomérica de *trans* y *cis* oxazolidin-2-ona en una proporción 64:26 (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

⁴⁸ Kamiyama, K.; Urano, Y.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3123.

Con el objeto de sintetizar sintones quirales, Orena y colaboradores⁴⁹ han desarrollado un método eficaz de resolución de mezclas diastereoisoméricas de oxazolidin-2-onas, utilizando (*S*)-1-feniletilamina, comercialmente asequible, como la porción activa de la molécula. El derivado *N*-benciloxicarbonilo es ciclado con I₂/CHCl₃ y la mezcla (1:1) de los dos diastereoisómeros de las yodometiloxazolidin-2-onas es separada cromatográficamente (Esquema 3.29).



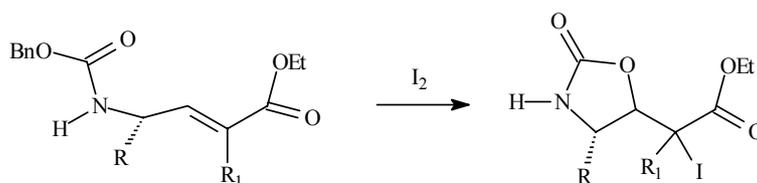
Esquema 3.29

En este mismo trabajo se realiza una correlación empírica entre la configuración y el desplazamiento químico en RMN ¹H para los diferentes diastereómeros y se muestra que se puede aplicar para asignar la configuración de 3-(1'-feniletil)-oxazolidin-2-onas 5-sustituidas.

En los ejemplos descritos anteriormente, se puede observar que, en la mayoría de los casos, las olefinas que sufren ciclofuncionalización son olefinas ricas en electrones, característica que, en principio, debería facilitar la adición electrofílica del yodo, y así favorecer la ciclación. Hay que señalar, sin embargo, que las reacciones de yodociclocarbamación, también se dan con olefinas que poseen sustituyentes electrón-atrayentes y aunque se conozcan pocos ejemplos, los productos de reacción son muy interesantes bajo el punto de vista sintético, concretamente, los α -yodoésteres son de gran interés por las posteriores transformaciones a las que se les puede someter⁵⁰ (Esquema 3.30).

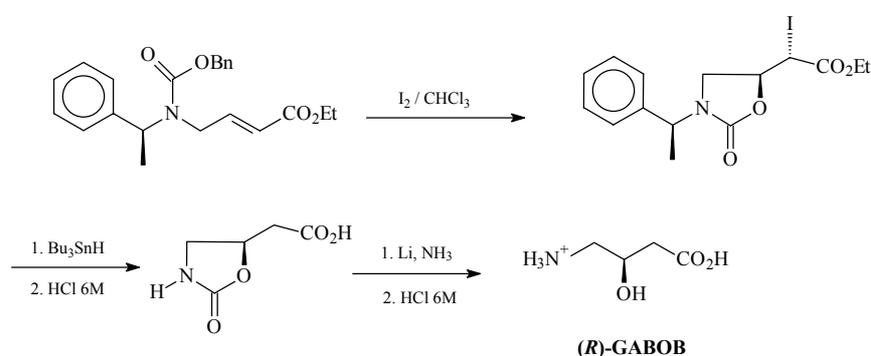
⁴⁹ Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2505.

⁵⁰ Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghire, E.; Bantle, G.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4257.



Esquema 3.30

La aplicación de esta metodología a un carbamato alílico con un sustituyente etoxicarbonilo en el doble enlace, permite una síntesis sencilla del (*R*)-(-) y (*S*)-(+)-GABOB,⁵¹ neuromodulador presente en el sistema nervioso central de los mamíferos (Esquema 3.31).

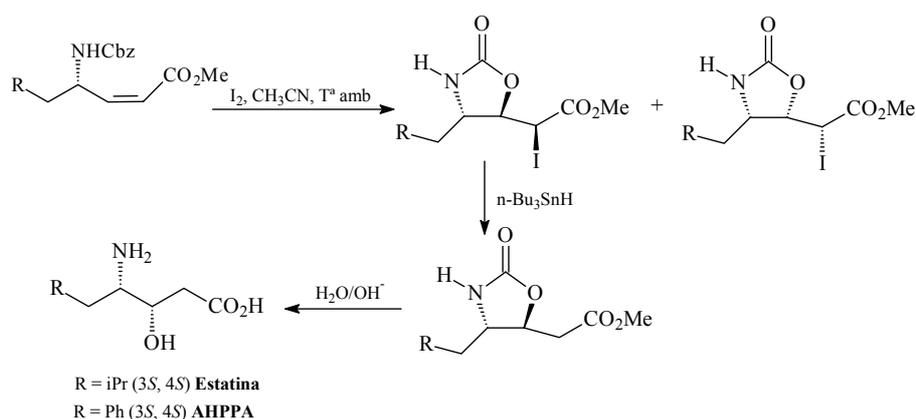


Esquema 3.31

También, la elevada estereoselectividad obtenida en la reacción de yodociclocarbamación de (*Z*)-*N*-benciloxicarbonilaminas alílicas quirales, ha hecho posible sintetizar de forma totalmente eficaz, dos inhibidores enzimáticos como el ácido (3*S*,4*S*)-4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoico (Estatina) y el ácido (3*S*,4*S*)-4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoico (AHPPA)⁵² (Esquema 3.32).

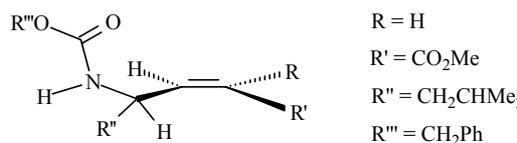
⁵¹ Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4377.

⁵² Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7359.



Esquema 3.32

En esta ciclocarbamación se observa una gran estereoselección, que puede ser racionalizada en base al estado de transición, en el que, la conformación más favorable sería aquella en la que el hidrógeno alílico se encuentra en el mismo plano del doble enlace. Esta conformación está particularmente favorecida en el caso de aminas alílicas con una configuración *Z* (Esquema 3.33).

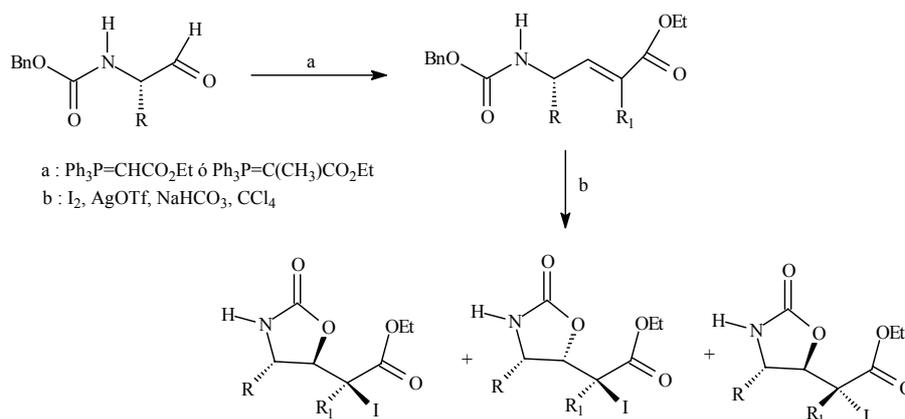


Esquema 3.33

La yodociclación de carbamatos en los que las olefinas poseen sustituyentes electrón-atrayentes es, como es obvio, más difícil y en muchos casos, utilizando condiciones habituales, se producen resultados negativos, recuperando exclusivamente el producto de partida; o bien son necesarios tiempos de reacción elevados, de hasta varios días, y los rendimientos obtenidos son bajos. Sin embargo, en la literatura⁵³ está descrito que el uso de triflato de plata (I), produce un dramático aumento en el rendimiento del

⁵³ Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghiri, E.; Bantle, G.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4257.

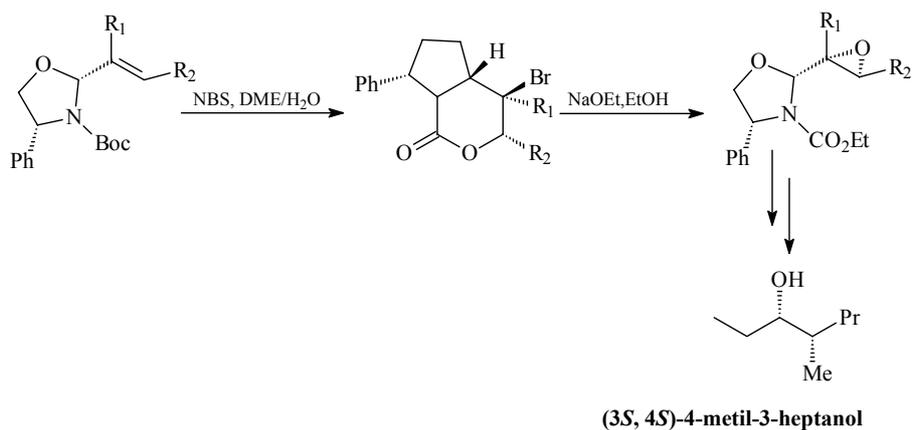
producto de la yodociclocarbamación, disminuyendo enormemente los tiempos de reacción. La reacción transcurre con excelente *trans*-estereoselectividad cuando $R_1 = \text{Me}$. Los carbamatos utilizados en la reacción de yodociclación son los carbamatos *N*-Cbz sustituidos, ya que los derivados *N*-Boc son susceptibles de perder el grupo *tert*-butoxicarbonilo durante las condiciones de la yodociclación (Esquema 3.34).



Esquema 3.34

La reacción de halociclocarbamación es utilizada por Agami y colaboradores⁵⁴ para funcionalizar de forma altamente diastereoselectiva las *N*-Boc-2-alqueniloxazolidinas que se muestran a continuación. La primera etapa del proceso consiste en una reacción de transcarbamación mediada por el ion bromonio, obteniéndose bromooxazinonas, cuyo tratamiento con etóxido sódico conduce a la formación de epoxioxazolidinas. Esta metodología ha sido aplicada para la obtención de diversos productos naturales, como por ejemplo el (3*S*,4*S*)-4-metil-3-heptanol, feromona del escarabajo.

⁵⁴ Agami, C.; Couty, O; Venier, O. *Synlett* **1995**, 1027. Agami, C.; Couty, O; Venier, O. *Synlett* **1996**, 511. Agami, C.; Couty, O; Hamon, L.; Venier, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2106.

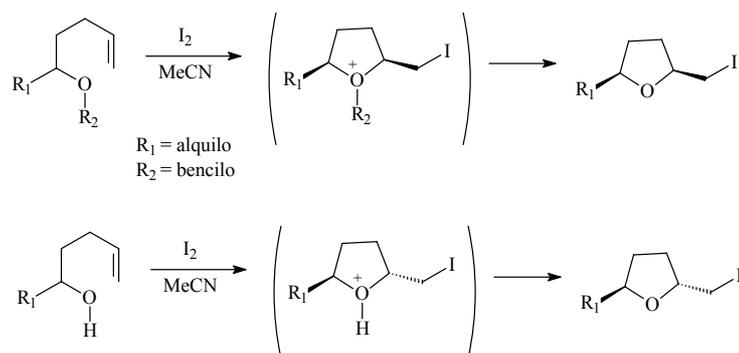


Esquema 3.35

3.3.3. Obtención de tetrahidrofuranos mediante reacciones de haloeterificación

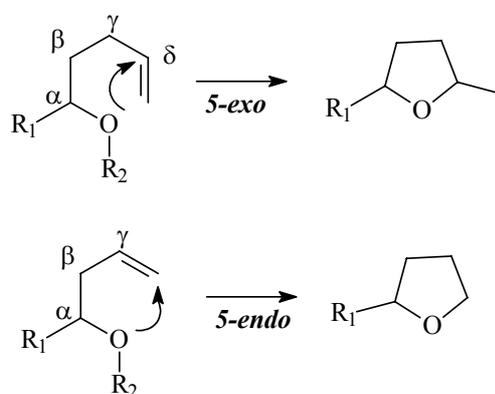
Los tetrahidrofuranos sustituidos constituyen subunidades estructurales presentes en una gran variedad de productos naturales. En las últimas décadas se han ido desarrollando diversos procedimientos sintéticos para la obtención de anillos tetrahidrofuránicos, que incluyen: ciclaciones oxidativas, reacciones radicalarias, reacciones de apertura de epóxidos, adiciones de Michael y reacciones de ciclación inducidas por electrófilos (protón, halógenos, metales).⁵⁵ Entre todos ellos, éste último se ha erigido como el método más versátil, siendo, además, el más ampliamente utilizado para la síntesis de heterociclos que contienen oxígeno y que consiste en la ciclación, inducida por un electrófilo, entre un grupo hidroxilo o alcóxido y un doble enlace situado a una distancia adecuada para que se forme el anillo. En el caso de la ciclación de éteres insaturados, los derivados bencílicos son los más utilizados debido a su facilidad de eliminación (Esquema 3.36).

⁵⁵ Semple, J. E.; Joullie, M. M. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1825. Barlett, P. D. *Asymmetric Synthesis* **1984**, *3*, 411. Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309. Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321. Harmange, L. C.; Figadere, B. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 1711. Ronn, M.; Backvall, J.E.; Andersson, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7749. Zhang, H.; Mootoo, D.R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8135. Petasis, N.A.; Lu, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6394.



Esquema 3.36

Con respecto a la regioquímica en la reacción de haloeterificación, los anillos de tetrahidrofurano se pueden obtener por una ciclación *5-exo*, en sustratos con un doble enlace en posición δ , o mediante una ciclación *5-endo* con un doble enlace en posición γ (Esquema 3.37).

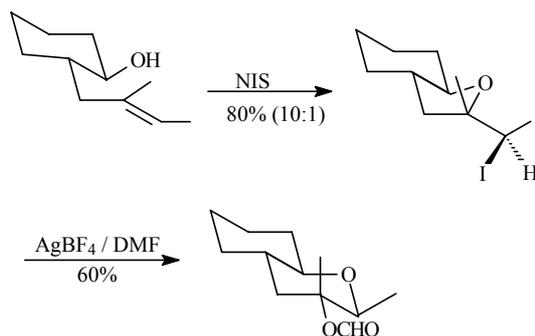


Esquema 3.37

Aunque normalmente son factores estereoelectrónicos los que determinan la ciclación para dar el anillo de cinco miembros, sin embargo, otros factores como el disolvente o el electrófilo utilizado, también pueden ser decisivos en la regioquímica.⁵⁶

⁵⁶ Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321.

En cuanto a la estereoquímica, se ha observado que alcoholes insaturados bajo condiciones cinéticas ($I_2/NaHCO_3$) dan tetrahidrofuranos 2,5-disustituídos con una relación *cis*, mientras que en condiciones termodinámicas (I_2, CH_3CN) se obtiene el tetrahidrofurano 2,5-disustituído *trans*. Esta aproximación sintética ha sido utilizada por Barlett y colaboradores⁵⁷ para la obtención de éteres policíclicos fusionados en *trans*, en la que la primera etapa consiste en una halociclación bajo completo control regio y estereoquímico (Esquema 3.38).

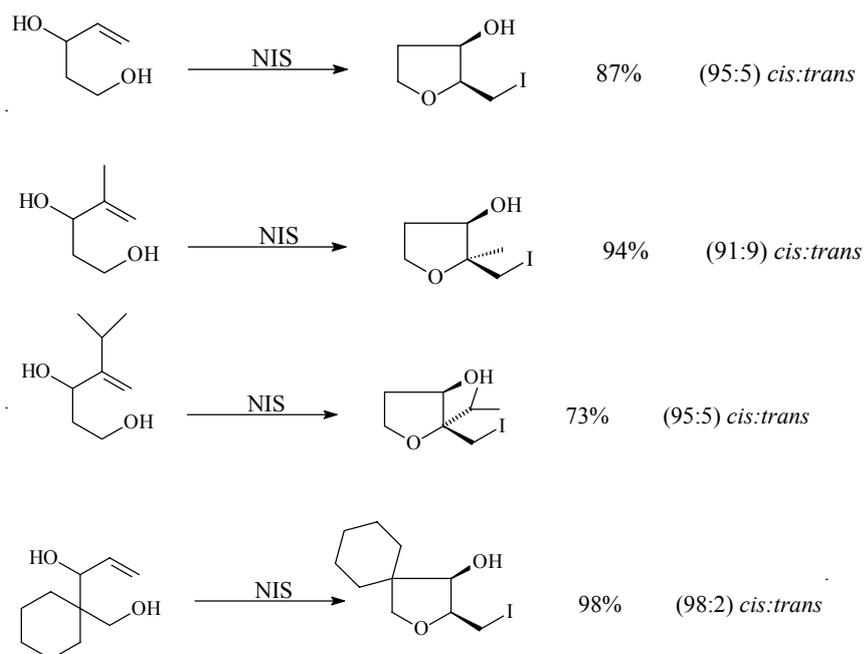


Esquema 3.38

Dado que muchos antibióticos poliéter poseen una relación estereoquímica *cis*-2,3, Yoshida y colaboradores⁵⁸ consiguen, mediante una yodoeterificación intramolecular del 4-penteno-1,3-diol, bajo control cinético, introducir esta estereoquímica con una diastereoselectividad elevada (Esquema 3.39).

Barlett, P. A.; Ting, P. C. *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 2230.

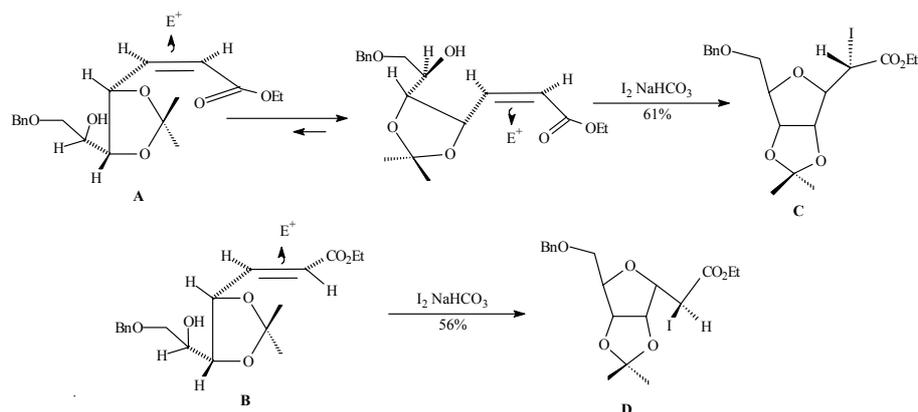
⁵⁸ Tamaru, Y.; Kawamura, S.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2885.



Esquema 3.39

Además del electrófilo utilizado, del disolvente y de los factores electrónicos de los sustituyentes, la geometría del doble enlace también influye en la estereoquímica de la yodociclación. Así, Freeman y Robarge⁵⁹ obtienen la β -ribofuranosa **C** utilizando como producto de partida el *Z*-2-heptenoato de etilo **A**, mientras que la ciclación del isómero *E*-2-heptenoato de etilo **B** da exclusivamente la α -ribofuranosa **D** (Esquema 3.40).

⁵⁹ Freeman, F.; Robarge, K.D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1943.

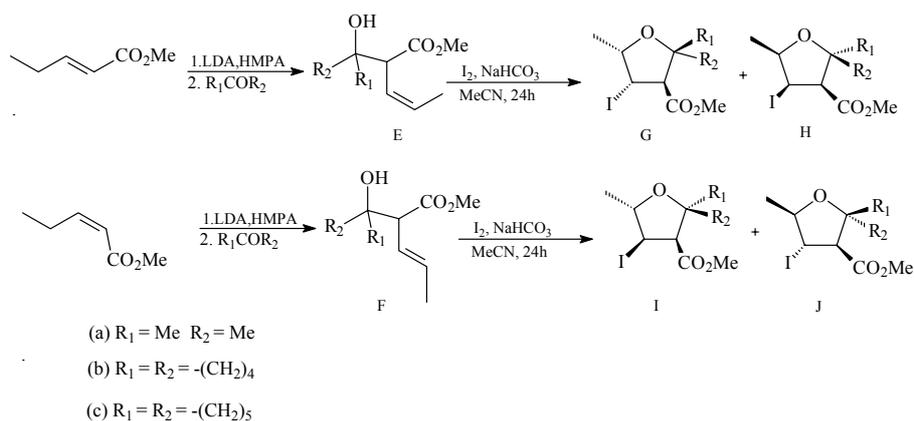


Esquema 3.40

En los últimos años, los estudios basados en reacciones de ciclación electrofílica con yodo persiguen la obtención de tetrahidrofuranos a través del mecanismo *5-endo-trig* en lugar del *5-exo-trig*, consiguiendo de este modo un incremento de la funcionalización en el anillo tetrahidrofuránico, ya que en la yodociclación *5-endo-trig*, el yodo se queda dentro del anillo tetrahidrofuránico permitiendo una posterior transformación, y no en una cadena lateral que sería como quedaría con una yodociclación *5-exo-trig*.

Galatsis y colaboradores⁶⁰ obtienen tetrahidrofuranos sustituidos por una ciclación *5-endo-trig*, mediante una aldolización desconjugativa seguida de una yodociclación. Con este método sintetizan distintos estereoisómeros de derivados tetrahidrofuránicos funcionalizados, según la elección del producto aldólico y de la geometría de la olefina, como se muestra en la tabla del Esquema 3.41.

⁶⁰ Galatsis P.; Manwell J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8179. Galatsis, P. Parks, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6614. Galatsis, P. Millan S. D. Nechala, P. Ferguson, G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6643.

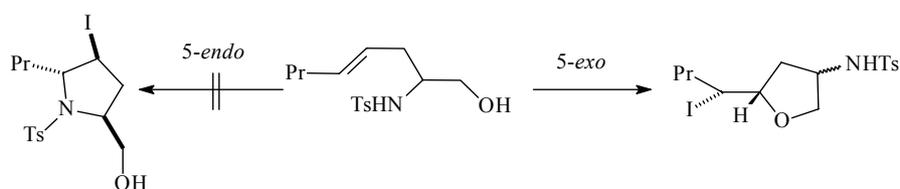


Producto aldólico	Rendimiento (%)	Tetrahydrofurano	Rendimiento (%)
E_a	77	G_a : H_a (10:1)	76
E_b	64	G_b : H_b (11:1)	78
E_c	60	G_c : H_c (3.6:1)	88
F_a	65	I_a : J_a (16:1)	94
F_b	47	I_b : J_b (3.2:1)	89
F_c	56	I_c : J_c (3.3:1)	89

Esquema 3.41

Otro ejemplo de la preferencia de la ciclación 5-*exo*-trig, de acuerdo con las reglas de Baldwin, lo podemos encontrar en los resultados obtenidos por Knight y colaboradores⁶¹ en la yodociclación de sulfonamidoalcoholes. Estos autores obtienen exclusivamente tetrahydrofuranos a través de una yodociclación 5-*exo*-trig. En ningún caso aislan pirrolidinas resultado de una ciclación 5-*endo*-trig (Esquema 3.42).

⁶¹ Knight, D. W.; Redfern, L. A.; Gilmore, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8909.



Esquema 3.42

3.4. Apertura de α -aminoepóxidos por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato

3.4.1. Obtención estereoselectiva de α - aminoepóxidos

Los métodos de obtención estereoselectiva de α -aminoepóxidos podemos clasificarlos en dos grupos, dependiendo de si lo que se obtiene mayoritariamente son *treo* o *eritro* aminoepóxidos.

Los métodos de síntesis de *treo* aminoepóxidos son:

- Epoxidación de aminas alílicas con perácidos
- Epoxidación de α -amino aldehídos con iluros de azufre

Los métodos de síntesis de *eritro* aminoepóxidos son:

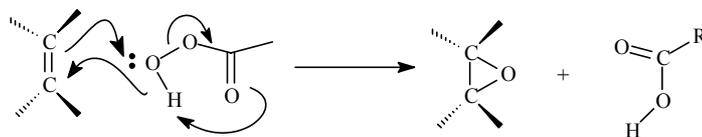
- Reducción de α -amino halometil cetonas *N*-protegidas
- Ciclación de 3-amino-1,2-dioles
- Aminación reductiva de α -cetoepóxidos.

3.4.1.1. Síntesis estereoselectiva de *treo* aminoepóxidos

a) Epoxidación de aminas alílicas con perácidos.

Los perácidos son agentes oxidantes que contienen un oxígeno electrofílico y reaccionan con las olefinas para dar epóxidos. El mecanismo

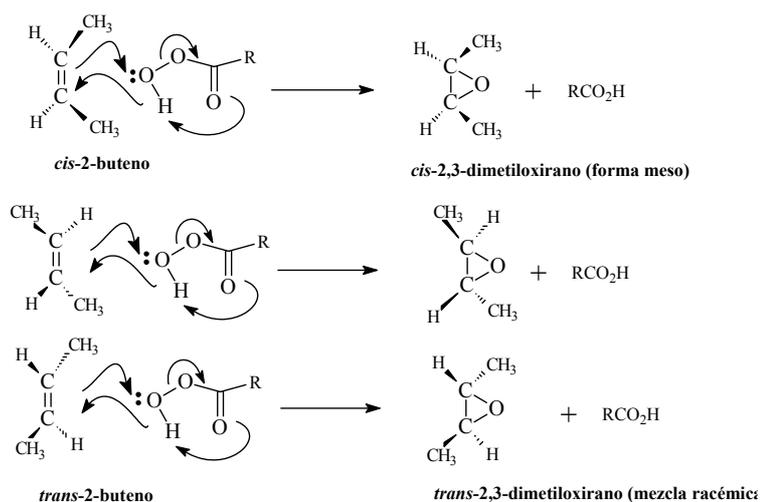
de reacción propuesto en la literatura⁶² implica un único paso en el que se transfiere el átomo de oxígeno desde el perácido al doble enlace (Esquema 3.43).



Esquema 3.43

Se ha comprobado que la reactividad de los alquenos hacia los perácidos aumenta con la sustitución alquílica. Este hecho sugiere que una mayor densidad electrónica en el enlace π favorece la reacción con los perácidos.

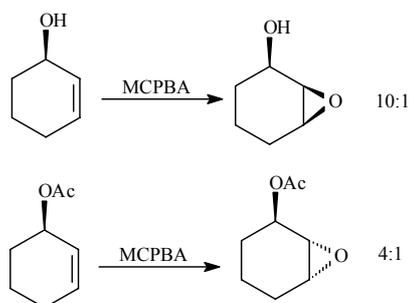
Además, en cuanto a la estereoquímica se ha observado que las reacciones de epoxidación de alquenos son estereoespecíficas *sin*, con retención de la estereoquímica del alqueno de partida (Esquema 3.44).



Esquema 3.44

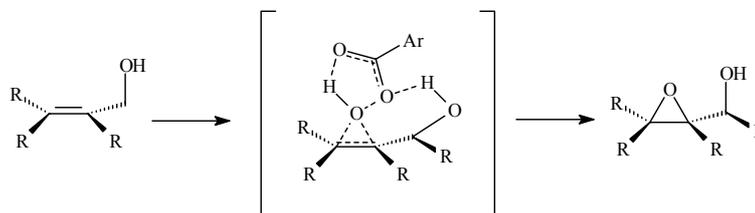
⁶² Solomons, T. W. G. *Química Orgánica*. Ed. Limusa, 1995.

En la literatura se encuentran descritos diversos ejemplos sobre la influencia en la estereoselectividad de la epoxidación de grupos adyacentes al doble enlace, que a continuación citaremos. En 1959, Henbest y Wilson⁶³ observan que la epoxidación de alcoholes alílicos con perácidos se produce preferentemente en la cara *cis* al grupo hidroxilo. Pero si éste está protegido como acetato el producto mayoritario es el isómero *anti* (Esquema 3.45).



Esquema 3.45

El “efecto Henbest” se explica por el papel director del heteroátomo en las epoxidaciones con perácidos. Este efecto se produce en numerosos sistemas, tanto cíclicos como acíclicos⁶⁴ (Esquema 3.46).

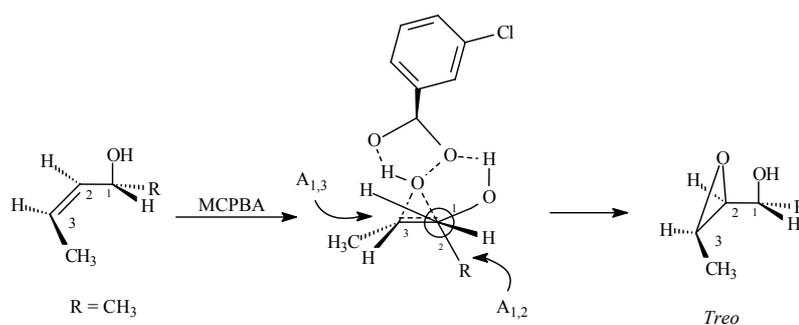


Esquema 3.46

⁶³ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G.C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

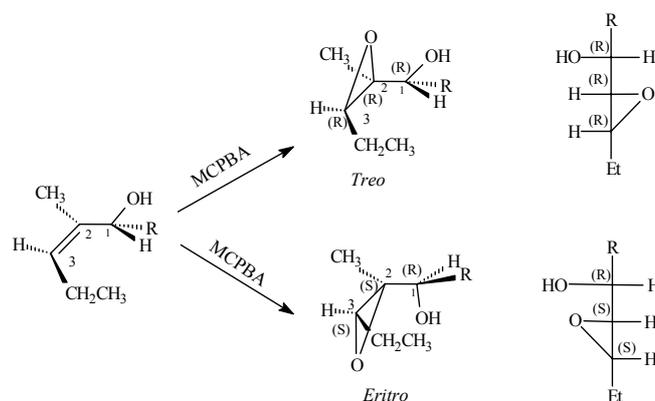
⁶⁴ Hoveyda A. H.; Evans, D. A.; Fu, G.C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307. Kishi, Y.; Johnson, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *45*, 4347. Kogen, H.; Nishi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 311.

El grupo alcohol forma un puente de hidrógeno con el perácido orientándolo preferentemente sobre una de las caras del doble enlace: sobre la cara en la que la interacción entre los radicales $A_{1,2}$ o $A_{1,3}$ sea menor.⁶⁵ Por ejemplo, como se observa en el esquema no hay tensión $A_{1,2}$ entre el átomo de hidrógeno y el radical R, por lo que el estado de transición *treo* está favorecido (Esquema 3.47).



Esquema 3.47

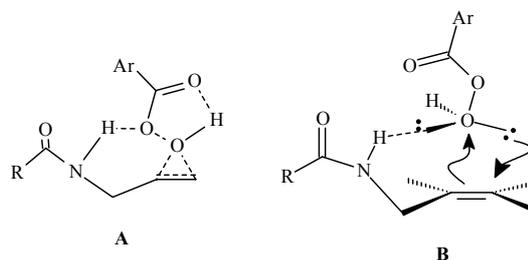
Sin embargo, con otros compuestos en los que existe tensión $A_{1,2}$, la relación *treo:eritro* es 1:1 (Esquema 3.48).



Esquema 3.48

⁶⁵ Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5421.

En la literatura está descrito⁶⁶ que no sólo el grupo alcohol puede actuar como director, sino que existen ejemplos en los que este papel lo realizan grupos sulfonamido, carboxamido o uretano. En todos estos casos, se obtiene el isómero *trans* mayoritariamente en la epoxidación con MCPBA. Este efecto director ha sido atribuido por Henbest a un enlace de hidrógeno entre el protón de la amida alílica y uno de los oxígenos del agente de oxidación (Intermedio A). En la literatura⁶⁷ se encuentra asimismo un mecanismo modificado para la epoxidación dirigida por una amida alílica, en el que el aceptor de hidrógeno es el oxígeno oxidante del MCPBA (Intermedio B) (Esquema 3.49).



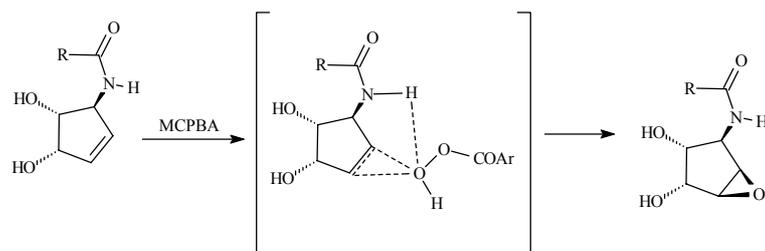
Esquema 3.49

También podemos encontrar en la bibliografía referencias en las que la epoxidación de aminas o carbamatos alílicos con MCPBA en diclorometano produce mayoritariamente *trans*-aminoepóxidos con elevada estereoselectividad, incluso en competencia con ésteres, alcoholes o acetatos homoalílicos.⁶⁸ Como podemos ver en el esquema que se muestra a continuación, la función carbamato es la determinante de la estereoquímica, ya que forma un enlace de hidrógeno con el perácido y lo dirige preferentemente hacia la cara del doble enlace donde se encuentra (Esquema 3.50).

⁶⁶ Hoveyda A. H.; Evans, D. A.; Fu, G.C. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 1307.

⁶⁷ Albeck, A.; Persky, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 653.

⁶⁸ Hoveyda A. H.; Evans, D. A.; Fu, G.C. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 1307. Sato, F.; Urabe, H.; Aoyama, Y.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5639. Rich, D. H.; Romeo, S.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7187. Albeck, A.; Persky, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 653.



Esquema 3.50

Sin embargo, también se ha visto que, en ocasiones, no sólo el carbamato participa en la orientación, sino que también pueden participar otros sustituyentes, coordinándose con el perácido. A este efecto se le llama **coordinación cooperativa**. Kishi en 1979,⁶⁹ publicó un método de síntesis de polioles a través de una epoxidación estereoselectiva de derivados de *cis*-alcoholes alílicos, en donde se observa el efecto de coordinación cooperativa entre el grupo hidroxilo y el carbonilo de carbamato (Figura 3.2).

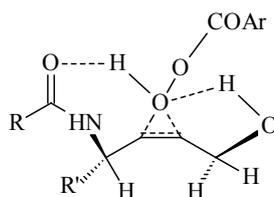


Figura 3.2

Se han llevado a cabo estudios termodinámicos que indican que los estados de transición donde sólo el carbamato coordina con el perácido son menos estables que en los que existe coordinación cooperativa.⁷⁰

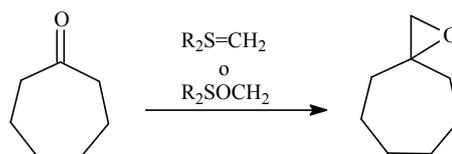
⁶⁹ Kishi, Y.; Johnson, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *45*, 4347. Shaw, K.J.; Luly, J.R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4519. Kogen, H.; Nishi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 311.

⁷⁰ Ohfuné, Y.; Sakai, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4151. Luthman, K.; Jenmalm, A.; Berts, W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1026. Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360.

También se ha visto que otro de los factores que influye en la estereoquímica de la epoxidación es la clase de grupo protector de la amina alílica. Así, aunque siempre se forma mayoritariamente el isómero *treo*, la proporción de los diastereómeros varía con el grupo protector de la amina, dando los mejores resultados con el grupo *tert*-butoxicarbonilo (relaciones diastereoméricas que van de 10:1 a 15:1) en lugar de tosilo o el ftalimido.⁷¹

b) Epoxidación de α -aminoaldehídos con iluros de azufre

Otra de las vías sintéticas para la obtención de α -aminoepóxidos con configuración *treo* es la utilización de iluros de azufre con compuestos que poseen el grupo carbonilo. Los iluros de azufre, ya sean de sulfonio o de sulfoxonio, son nucleófilos y actúan sobre enlaces insaturados como C=O, C=N, C=S y, en ciertos casos, C=C, transfiriendo metilenos. Cuando reaccionan con aldehídos y cetonas se obtienen, por lo tanto, oxiranos⁷² (Esquema 3.51).



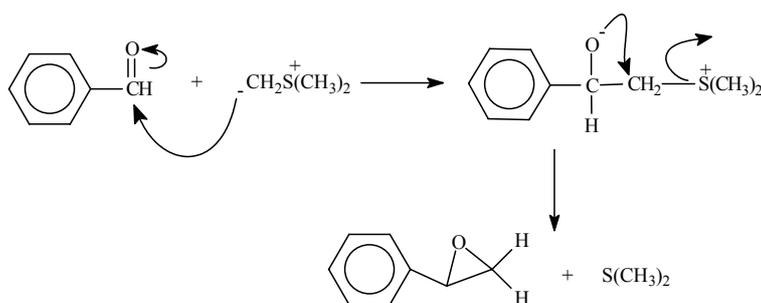
Esquema 3.51

El mecanismo de reacción que se ha propuesto⁷³ para las epoxidaciones con iluros de azufre se basa en la formación de una betaína por el ataque nucleofílico del iluro al carbono carbonílico, y posterior ataque del oxígeno negativo (Esquema 3.52).

⁷¹ Luly, J.R.; Dellaria, J.F.; Plattner, J.J.; Soderquist, J.L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1487.

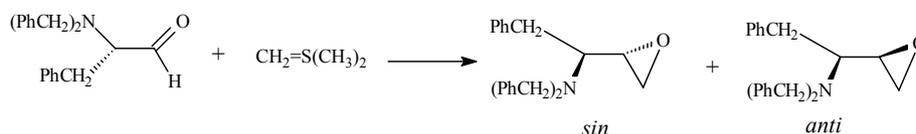
⁷² Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.

⁷³ Solomons, T. W. G. *Química Orgánica*. Ed. Limusa **1995**.



Esquema 3.52

En la literatura⁷⁴ se encuentra descrita la síntesis estereoselectiva de α -aminoepóxidos, mediante reacción de iluros de azufre con aminoaldehídos doblemente protegidos, dando aminoepóxidos con una selectividad diastereofacial *sin: anti* entre el 86:14 y el 95:5 (Esquema 3.53).

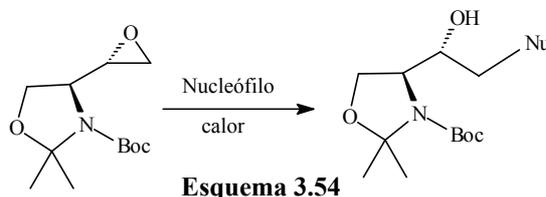


Esquema 3.53

Los resultados experimentales muestran que la selectividad diastereofacial en el caso de aminoaldehídos protegidos con Boc es menor que aquellos que están doblemente protegidos. Además, cuando estos grupos protectores son más voluminosos, como por ejemplo *N,N*-di(*o*-metilbencilo), la diastereoselectividad es mayor, no observándose diferencias de estereoselectividad, usando igualmente iluro de sulfonio ($\text{CH}_2=\text{S}(\text{Ph})_2$) o iluro de sulfoxonio ($\text{CH}_2\text{SO}(\text{CH}_3)_2$).

⁷⁴ Luzzio, F. A.; Moore, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6599. Reetz, M. T.; Binder, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5425.

Es interesante destacar el hecho que los derivados de azufre se han utilizado para la obtención de epóxidos derivados de L-Serina,⁷⁵ los cuales se han sometido a reacciones de apertura del anillo oxiránico por ataque nucleofílico intermolecular (Esquema 3.54).



3.4.1.2. Síntesis estereoselectiva de *eritro* aminoepóxidos

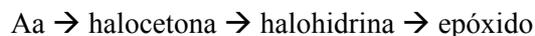
Los métodos más frecuentes que aparecen en la bibliografía para la obtención selectiva de *eritro* aminoepóxidos son los siguientes:

- a) Reducción de α -amino halometil cetonas *N*-protegidas
- b) Ciclación de 3-amino-1,2-dioles
- c) Aminación reductiva de α -cetoepóxidos

A continuación comentaremos cada uno de ellos brevemente.

a) Reducción de α -amino halometil cetonas *N*-protegidas

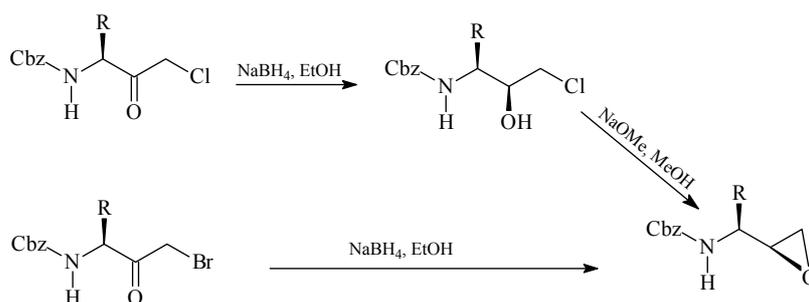
Con la finalidad de preparar nuevos inhibidores específicos de la proteasa del VIH, se han desarrollado métodos de síntesis de *eritro* α -aminoepóxidos *N*-protegidos partiendo de aminoácidos naturales.⁷⁶ Estos métodos se aprovechan de la quiralidad natural de los aminoácidos para inducir quiralidad en el carbono adyacente a través de una secuencia sintética general como la siguiente:



⁷⁵ Luzzio, F. A.; Moore, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6599.

⁷⁶ Albeck, A.; Persky, R. *Tetrahedron* **1994**, 50, 6333.

Como se muestra en el esquema 3.55, el paso clave está en la reducción estereoselectiva de una halocetona para dar un haloalcohol, el cual posteriormente por tratamiento básico conduce a un epóxido. Sin embargo, se ha observado que utilizando bromocetonas en lugar de clorocetonas, la reducción con NaBH_4 produce el epóxido de manera directa. Esto puede explicarse considerando la mayor facilidad del bromo respecto al cloro como grupo saliente en las $\text{S}_{\text{N}}2$. Pese a que los rendimientos con bromocetonas son menores que con clorocetonas, se evita el tratamiento con bases, lo que puede ser muy útil en caso de secuencias sintéticas largas.⁷⁷



Esquema 3.55

Se ha comprobado⁷⁸ que la estereoselectividad aumenta al incrementarse el tamaño del radical. Así, cuando el aminoácido es alanina se obtiene una relación *eritro:treo* 3:1, mientras que en el caso del derivado de la fenil alanina se aísla exclusivamente el isomero *eritro*.

b) Ciclación de 3-amino-1,2-dioles

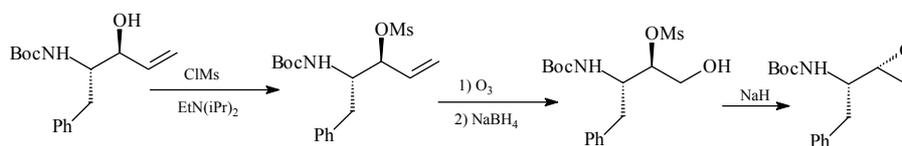
Kempf y colaboradores,⁷⁹ han desarrollado un método distinto al anterior para la obtención de *eritro* α -aminoepóxidos con una cadena lateral aromática. El objetivo es sintetizar inhibidores de la proteasa del VIH. En

⁷⁷ Rich, D. H.; Sun, C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1225.

⁷⁸ Barluenga, J.; Concellón, J.; Baragaña, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6696. Albeck, A.; Persky, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6333.

⁷⁹ Kempf, D. J.; Green, B.; Chen, X. *Synlett* **1995**, 613.

este caso parten de un alcohol alílico quiral. Tras mesilación del alcohol, ozonización del doble enlace y reducción, obtienen un derivado aminodiol que posteriormente se cicla con hidruro sódico, dando así un *eritro* aminoepóxido quiral, con la consiguiente inversión de configuración. Con este método se han obtenido estereoselectividades de alrededor de 6:1 (Esquema 3.56).

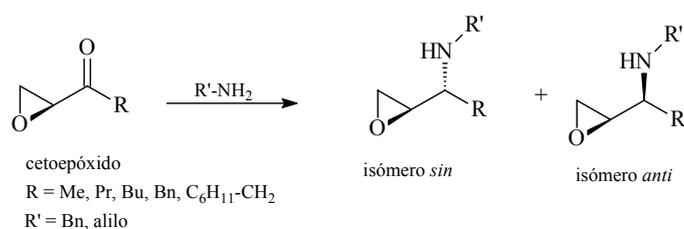


Esquema 3.56

c) Aminación reductiva de α -cetoepóxidos

Por último, otra estrategia para la síntesis de *eritro* α -aminoepóxidos es la que se muestra a continuación. Este procedimiento tiene la ventaja de evitar el uso de α -aminoaldehídos, compuestos que son sensibles como intermedios y supone una reducción de epoxiiminas. No obstante, presenta un inconveniente, se ha comprobado que no es factible obtener epoxiiminas derivadas de epoxicetonas por reacción directa con aminas, ya que los epóxidos monosustituidos poseen una gran reactividad frente a nucleófilos. Sin embargo, Larchevêque y colaboradores⁸⁰ han obtenido α -aminoepóxidos por aminación reductiva utilizando bencilamina y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio en ácido acético, con rendimientos moderados (55–69%) y con elevada estereoselectividad a favor del isómero *anti* (Esquema 3.57).

⁸⁰ Larchevêque, M.; Pégrier, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 633.



Esquema 3.57

Una explicación a la elevada estereoselectividad observada en esta reducción, puede ser la formación de un enlace de hidrógeno en el estado de transición entre el hidrógeno de la sal de iminio y el oxígeno del grupo epóxido. Esto hace que el hidruro ataque por la cara menos impedida (Figura 3.3).

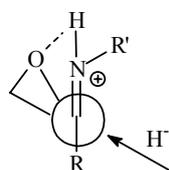


Figura 3.3

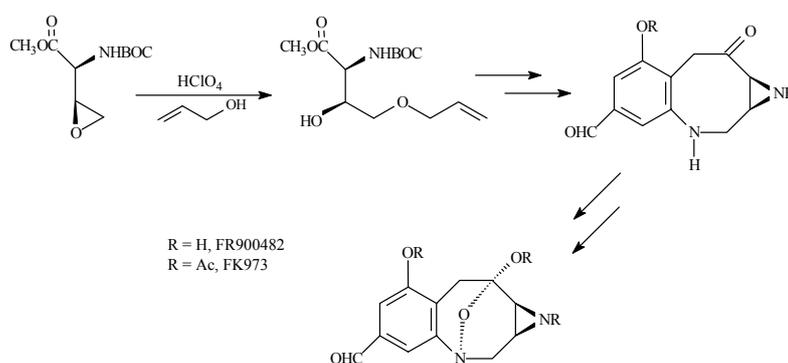
3.4.2. Reacciones de apertura de epóxidos por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato

3.4.2.1. Introducción

La reacción de apertura del anillo oxiránico por ataque nucleofílico es una de las más importantes de estos sistemas, ya que permite obtener productos ópticamente activos con actividad biológica.⁸¹ Así, por ejemplo, la apertura regioselectiva de α -aminoepóxidos⁸² es el paso clave en la síntesis de antitumorales como el FK973 o el FR900482, aislados de cultivos de *Streptomyces* y con una potente actividad antineoplásica (Esquema 3.58).

⁸¹ SiH. C. J.; Han, K.; Guo, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6893. Albeck, A.; Estreicher, G I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 5325. Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360. Rapport, H.; Jones, R. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1144.

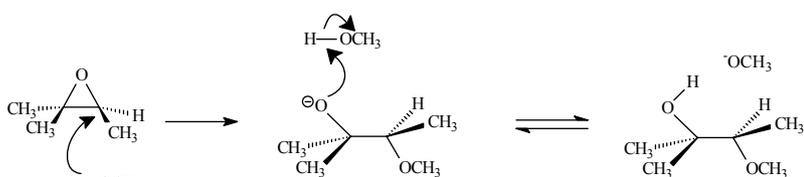
⁸² Rapoport, H.; Jones, R. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1144.



Esquema 3.58

El ataque nucleofílico al anillo oxiránico puede ser intermolecular o intramolecular y, en la apertura intervienen factores electrónicos y estéricos como la tensión del ciclo, la polarización del enlace C-O y la basicidad del oxígeno oxiránico.⁸³ En la mayoría de los casos, es posible anticipar la estereoquímica y regioquímica que va a tener lugar en la apertura del anillo. Generalmente, la estereoselectividad observada es *anti*, existiendo estudios teóricos que confirman este hecho.⁸⁴

En cuanto a la estereoquímica,⁸⁵ se ha observado que cuando la apertura del oxirano por un nucleófilo se realiza en medio básico o neutro tiene lugar a través de un mecanismo S_N2 y, por lo tanto, en el caso de que el ataque nucleofílico se produzca en un centro quiral, se invierte la configuración del átomo de carbono que ha sido atacado (Esquema 3.59).



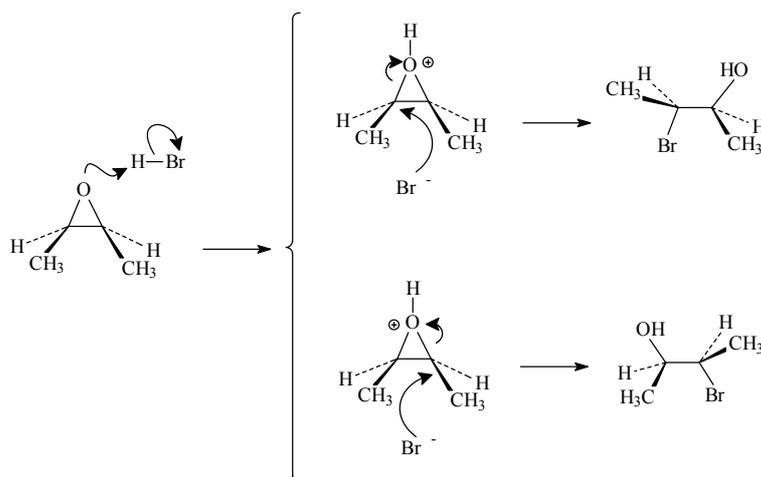
Esquema 3.59

⁸³ Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Elsevier Science Ltd. Vol 1, 1996.

⁸⁴ Fujimoto, H.; Hatatue, I.; Koga, N.; Yamasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 533.

⁸⁵ Seyhan, Ege. *Química Orgánica. Estructura y Reactividad*. Tomo I. Ed. Reverté, 1998.

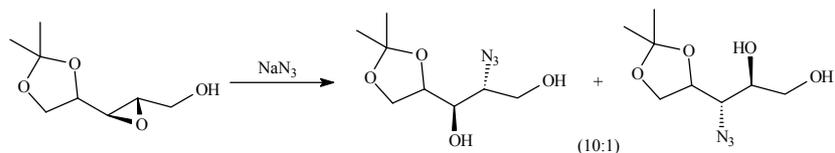
Si la apertura nucleofílica es en medio ácido, ésta procede a través de un estado de transición intermedio entre una S_N2 pura y una S_N1 pura; pero, también, en estas reacciones, se observa inversión del estereocentro sobre el que transcurre la reacción. No obstante, en condiciones ácidas, cuando el epóxido posee un sustituyente fenilo o vinilo, se puede formar un carbocatión estabilizado por resonancia, resultando una apertura de anillo S_N1 con la estequímica propia de este tipo de reacciones (Esquema 3.60).



Esquema 3.60

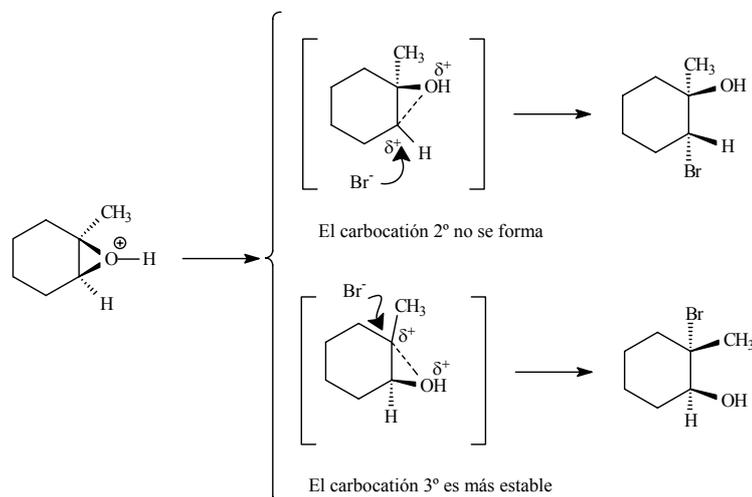
Cuando se trata de la regioselectividad, sin embargo, su control no es siempre tan sencillo. La dirección en que se abren los anillos de epóxidos asimétricos depende de las condiciones de la reacción. Esto es consecuencia, una vez más, de que la apertura del anillo puede tener lugar por más de un mecanismo. Si la reacción se lleva a cabo en medio neutro o básico, el ataque tiene lugar en el carbono menos impedido por razones estéricas (S_N2)⁸⁶ (Esquema 3.61).

⁸⁶ Sharpless, K.B.; Behrens, C.H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5696.



Esquema 3.61

Con ácidos o ácidos de Lewis, la protonación (o metalación) del anillo debilita el enlace C-O y aumenta la carga positiva sobre un átomo de carbono. El mecanismo entra en una línea fronteriza, obteniéndose así un estado de transición S_N2 con un considerable carácter S_N1 . La regioquímica, observada puede explicarse suponiendo que la reacción tiene características de ambos mecanismos.⁸⁷



Esquema 3.62

⁸⁷ Hseu, T-H.; Chi, Y.; Liu, C-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1594. Pocker, Y.; Ronald, B.P.; Anderson, K.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6492.

La apertura de epóxidos por catálisis ácida reviste particular interés, siendo una de las reacciones más estudiadas de estos heterociclos de pequeño tamaño, ya que se ha observado que el medio ácido facilita la reacción de los oxiranos con nucleófilos.⁸⁸ Entre los catalizadores más utilizados en la bibliografía⁸⁹ se encuentran HCl en metanol, *p*-TSA, TFA, CSA, o ácidos de Lewis, como el LiClO₄ o el Ti(O-*i*Pr)₄, puesto que los alcóxidos son malos grupos salientes y el desplazamiento del átomo de oxígeno se facilita enormemente por coordinación con un ácido de Lewis (Figura 3.4).

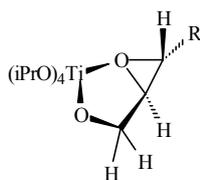


Figura 3.4

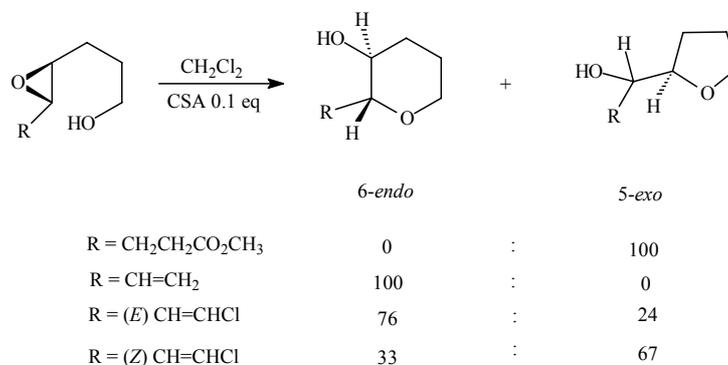
Nicolaou y colaboradores,⁹⁰ han llevado a cabo un estudio detallado sobre la apertura de oxiranos, prestando atención especialmente a la estereo- y regioselectividad en la apertura del anillo. Estos autores han observado que, cuando se trata del ataque nucleofílico intramolecular de un grupo hidroxilo, la catálisis ácida es más efectiva que la catálisis básica y que el ácido canforsulfónico (CSA) es el catalizador más adecuado. También han demostrado que los efectos electrónicos de los sustituyentes influyen en la regioselectividad de la apertura del oxirano, así como en la configuración *cis* o *trans* del anillo 1,2-disustituido que se obtiene.

⁸⁸ Kakiuchi, H.; Ijina, T.; Horie, H. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 303. Buchenan, J. G.; Sable, H. Z. En *Stereoselective Organic Transformations*. B. S. Thyagarajan Eds. Vol 2, p.1. Wiley-Interscience. New York, 1972.

⁸⁹ Paterson, I.; Boddy, I.; Mason, I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5205. Vanucci, C.; Brusson, X.; Verdel, V.; Zana, F.; Dhimane, H.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2971. Farr, R. A.; Holland, A.K.; Huber, E.W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033. Sato, F.; Urabe, H.; Aoyama, Y. *Tetrahedron* **1991**, *48*, 5639. Curran, D.P.; Yoo, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6931.

⁹⁰ Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Hwang, C.K.; Duggan, M.E.; Veale, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321. Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Somers, P.K.; Hwang, C.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330. Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676. Nicolaou, K.C.; Prasad, Hwang, C.K.; Duggan, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682.

Como podemos comprobar en el siguiente ejemplo, cuando R es una cadena saturada se obtiene exclusivamente un tetrahidrofurano. Pero, cuando R es un doble enlace la regioquímica cambia y, en este caso, el producto mayoritario aislado es un tetrahidropirano (Esquema 3.63).



Esquema 3.63

También podemos ver en el esquema anterior como, bajo las mismas condiciones, oxiranos derivados de *cis* alquenos, favorecen la formación del anillo de cinco miembros en mayor medida que aquellos que derivan de alquenos con configuración *trans*. Evidentemente, una estereoquímica *cis* en el oxirano dificulta la ciclación *6-endo*, debido al impedimento estérico en el estado de transición.

3.4.2.2. Apertura intramolecular de epóxidos por ataque nucleofílico de un carbamato

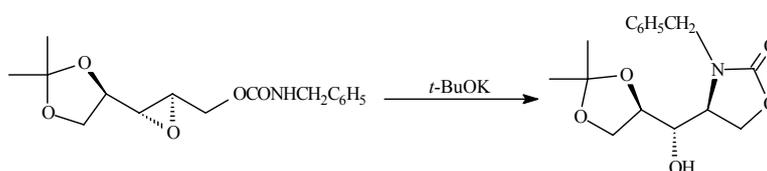
En la literatura se encuentra descrito también la apertura de un anillo oxiránico por el ataque intramolecular de otros nucleófilos, como por ejemplo los carbamatos *N*-Boc o *N*-Cbz.⁹¹ En esta clase de nucleófilos, el ataque intramolecular del carbamato puede producirse, bien por el nitrógeno

⁹¹ Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2701.

o bien por el oxígeno del carbamato, con formación de un enlace σ , C-N o C-O, respectivamente. A continuación, se citan aquellos ejemplos más relevantes que aparecen en la bibliografía.

a) Apertura de epóxidos por ataque intramolecular del nitrógeno nucleofílico de un carbamato

A principios de la década de los ochenta, Kishi⁹² muestra la obtención de oxazolidinonas resultado de una ciclación intramolecular por ataque nucleofílico de aniones uretano sobre un epóxido (Esquema 3.64).

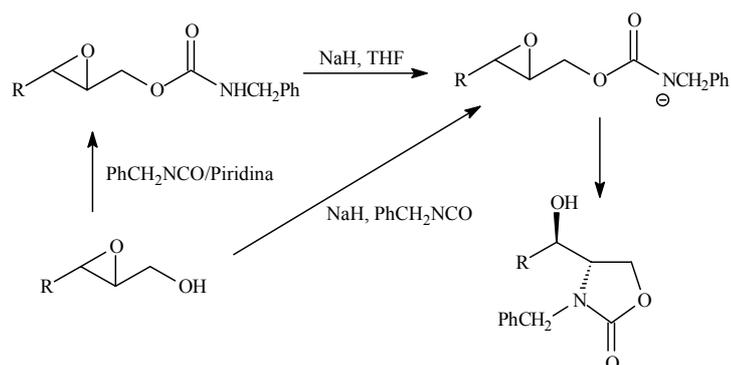


Esquema 3.64

Siguiendo una metodología semejante, Roush y Adam⁹³ preparan oxazolidinonas a partir de epoxialcoholes, por reacción con isocianato e hidruro sódico. Estos autores obtienen los mismos resultados, tanto si la reacción tiene lugar en dos etapas, sintetizando en primer lugar el epoxiuretano y tratándolo posteriormente con la base, como si la reacción se lleva a cabo en un procedimiento *one-pot* (Esquema 3.65).

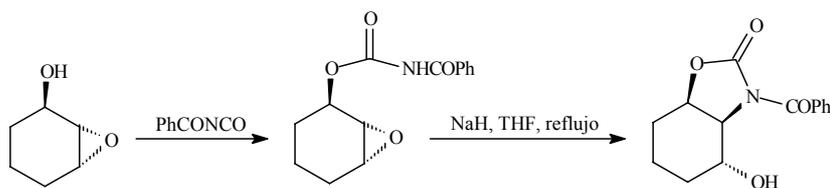
⁹² Kishi, Y.; Minami, N.; Ko, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1109.

⁹³ Roush, W. R.; Adam, M. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3752.



Esquema 3.65

Knapp y colaboradores,⁹⁴ siguen un procedimiento similar para la obtención de aminoazúcares, utilizando epoxialcoholes como compuestos de partida, que son convertidos en carbamatos de benzoilo, los cuales constituyen sustratos adecuados para una ciclación intramolecular, en la que el carbamato actúa como fuente de nitrógeno nucleofílico y donde la estereoquímica del epóxido dicta la estereoquímica del producto (Esquema 3.66).

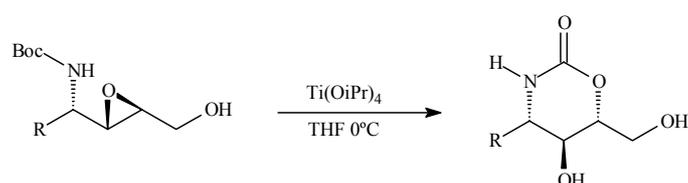


Esquema 3.66

⁹⁴ Knapp, S.; Kukkola, P.J.; Sharma, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5700.

b) Apertura de epóxidos por ataque intramolecular del oxígeno nucleofílico de un carbamato.

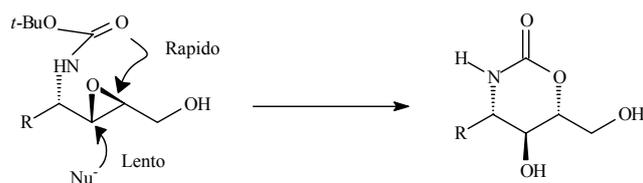
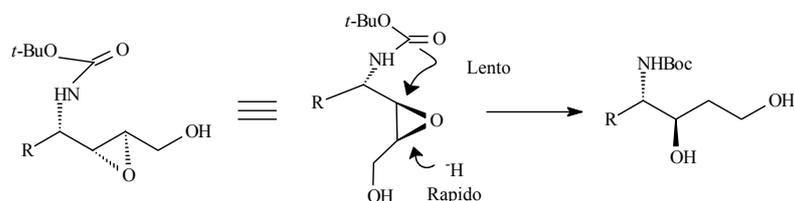
En 1992, Urabe y colaboradores,⁹⁵ muestran la obtención de una oxazinona por ataque nucleofílico intramolecular de un *N*-Boc carbamato a un epóxido. La reacción tiene lugar con total regioselectividad, los autores no observan oxazolidinonas resultado de un ataque *5-exo*. La apertura es realizada por catálisis ácida con isopropóxido de titanio. Hay que señalar que la reacción no tiene lugar con catalizadores como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y TMSOTf (Esquema 3.67).



Esquema 3.67

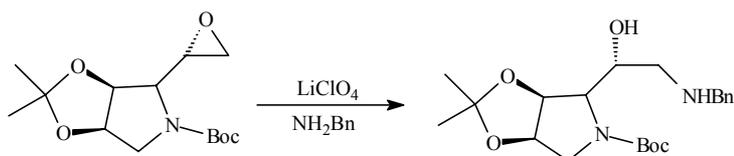
En este trabajo se resalta que, para que la apertura del anillo oxiránico se produzca por un ataque intra- o intermolecular preferentemente cuando existen ambas posibilidades, es muy importante una orientación adecuada entre el nucleófilo y el epóxido. Así una disposición *anti-trans* del aminoepóxido parece favorecer el ataque intramolecular, mientras que en el caso del isómero *sin-cis*, se obtiene exclusivamente el aminodiol resultado de un ataque intermolecular (Esquema 3.68).

⁹⁵ Urabe, H.; Aoyama, Y. ; Sato, F. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5639.

Anti-trans aminoepóxidoSin-cis aminoepóxido**Esquema 3.68**

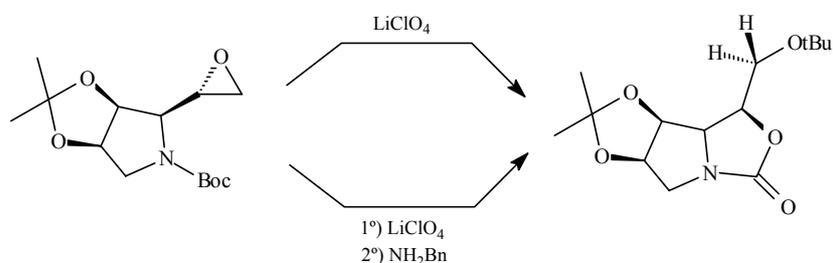
También, los mismos autores, señalan que para que tenga lugar la ciclación parece ser necesaria la interacción del grupo hidroxilo con el isopropóxido de titanio, ya que cuando éste se protege, el éter resultante es inerte a la ciclación bajo las mismas condiciones.

El LiClO_4 es otro de los catalizadores ácidos utilizados en una ciclocarbamación con apertura del anillo oxiránico.⁹⁶ Aquí, también, hay competencia entre la apertura intra e intermolecular del anillo oxiránico. Así, cuando se adiciona LiClO_4 a una solución del epóxido y benzilamina en acetonitrilo, se obtiene el aminoalcohol resultado del ataque intermolecular (Esquema 3.69).

**Esquema 3.69**

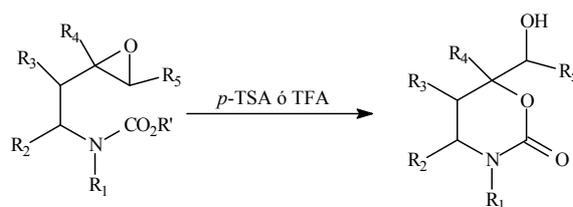
⁹⁶ Farr, R. A.; Holland, A.K.; Huber, E.W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033.

Sin embargo, cuando se añade el catalizador al epóxido, antes de la adición de la amina, el producto que se obtiene es el carbamato cíclico, como consecuencia de un ataque nucleofílico intramolecular del Boc sobre el epóxido. De hecho, en ausencia de bencilamina, el epóxido es convertido en el mismo carbamato, con LiClO_4 (Esquema 3. 70).



Esquema 3. 70

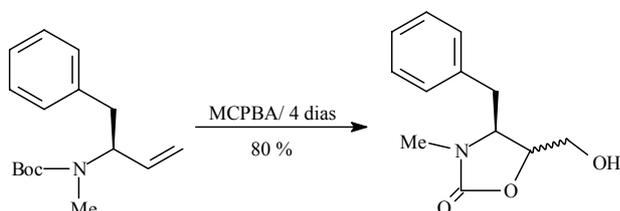
Otro ejemplo de ciclación bajo catálisis ácida de la bibliografía,⁹⁷ en este caso tanto de *N*-Boc como de *N*-Cbz carbamatos, se muestra a continuación. Así, 1,3-oxazin-2-onas son obtenidas con elevado rendimiento por ataque intramolecular del carbamato y apertura regioselectiva del epóxido, utilizando TFA o TSA como catalizadores, en metanol anhidro y a temperatura ambiente. En este trabajo se observa que la reactividad depende del grupo protector, ya que los *t*-butilcarbamatos generalmente reaccionan más rápidamente que los bencilcarbamatos, y los metilcarbamatos reaccionan muy pobremente (Esquema 3.71).



Esquema 3.71

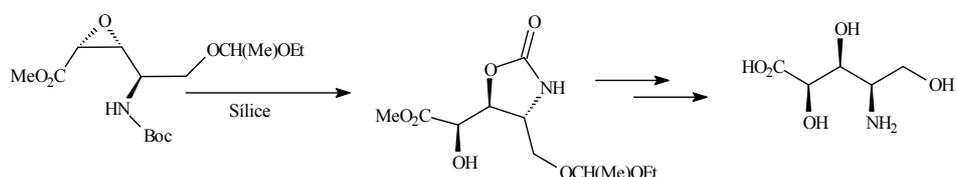
⁹⁷ Lhommet, G.; Vanucci, C.; Brusson, X. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2971.

Romeo y Rich⁹⁸ señalan que al someter a epoxidación con MCPBA el *N*-metil-*N*-Boc carbamato que se muestra a continuación, en ningún momento aíslan el epóxido correspondiente, sino *cis*- y *trans*-oxazolidinonas como una mezcla al 50 % (Esquema 3.72).



Esquema 3.72

Una apertura de un epóxido bajo completo control regio y estereoselectivo con participación de un grupo Boc constituye la etapa clave para la preparación de la subunidad *sin/sin*-3-amino-1,2-diol del aminoácido polihidroxilado que se muestra a continuación.⁹⁹ En esta transformación el epóxido es convertido, al ser adsorbido sobre gel de sílice, en la oxazolidinona correspondiente (Esquema 3.73).

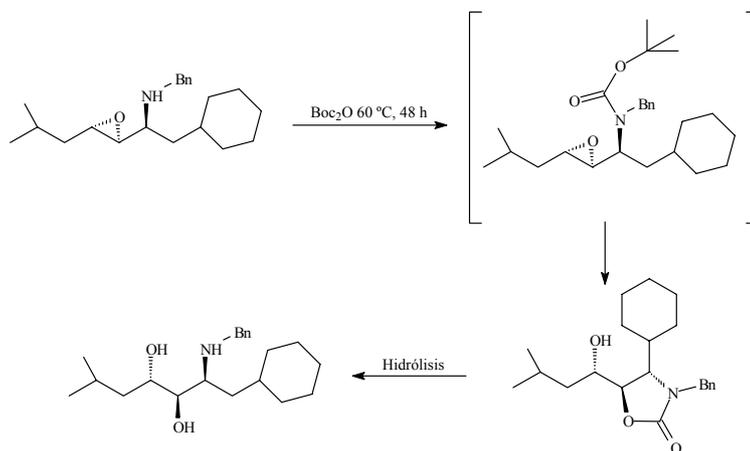


Esquema 3.73

⁹⁸ Romeo, S.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7187.

⁹⁹ Langlois, N. Moro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3483.

Por último, citaremos un caso especial de una apertura de un epóxido por ciclación intramolecular, ya que la reacción tiene lugar en medio neutro. El objetivo de Haddad y Larchevêque¹⁰⁰ es la obtención del aminodiol de Abbot, subunidad del inhibidor del sistema Renina-Angiotensina. La etapa clave de la síntesis consiste en la transformación de un *N*-bencilaminoepóxido en una oxazolidinona, simplemente por calentamiento del α -aminoepóxido con dicarbonato di-*tert*-butilo. Los autores sugieren como mecanismo más probable, la participación del alcóxido generado por la apertura del epóxido, que actúa como base captando el hidrógeno del grupo *tert*-butilo y produciendo la eliminación de isobutileno. Este es el primer caso donde se señala la participación del grupo *tert*butoxicarbonilo en la apertura intramolecular de un epóxido en medio neutro (Esquema 3.74).

**Esquema 3.74**

¹⁰⁰ Haddad, M.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4525.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo tiene como objetivo la síntesis estereoselectiva de oxazinonas y oxazolidinonas quirales, a partir de carbamatos alílicos derivados del aminoácido natural L-Serina. La posterior ruptura de las oxazinonas y oxazolidinonas permite obtener aminoalcoholes y aminoácidos con configuración definida.

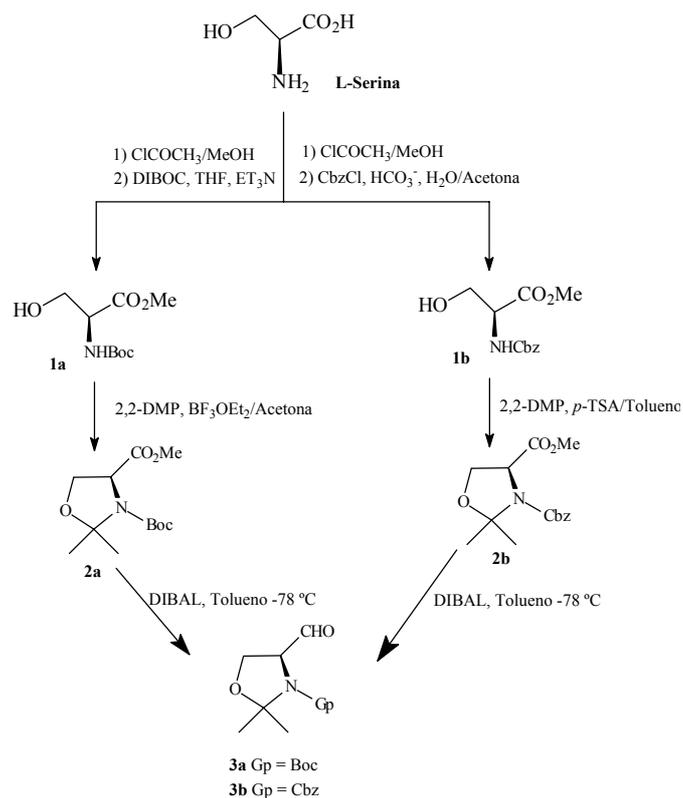
El esquema seguido en este trabajo fue el siguiente:

- 1) Obtención del aldehído de Garner **3a** y su análogo *N*-Cbz derivado **3b**, partiendo del aminoácido L-Serina.
- 2) Obtención de los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h**.
- 3) Obtención de oxazinonas y oxazolidinonas quirales a partir de los carbamatos **4** y **5**, mediante reacciones de ciclofuncionalización:
 - 3.1) Reacciones de iodociclación de los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h**.
 - 3.2) Reacciones de epoxidación de los carbamatos alílicos **4a-d** y posterior apertura del epóxido con catálisis ácida, por ataque nucleofílico intramolecular del carbamato.
- 4) Aplicación de la reacción de ciclocarbamación en la síntesis estereoselectiva: Obtención de los 2-amino-1,4-dioles **19** y **20** y el γ -hidroxi- α -aminoácido **23**.

A continuación vamos a detallar los resultados obtenidos

4.1. Obtención del aldehído de Garner **3a** y su análogo *N*-Cbz derivado **3b**

Los aldehídos **3a** y **3b** son compuestos conocidos, cuya síntesis se encuentra descrita en la bibliografía.¹ El procedimiento que seguimos se muestra en el esquema 4.1.



Esquema 4.1

¹ Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. Beaulieu, P. L.; Schiller, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2019. McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581. Delle Monache, G.; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F.; Misiti D.; Zappia, G. *Synthesis* **1995**, 1155. Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth., Coll. Vol. IX*, **1998**, 300.

Como se puede observar en el esquema anterior, la síntesis de los compuestos **3a** y **3b** se realizó utilizando como producto de partida el sintón quiral *L*-Serina, aminoácido natural comercialmente asequible, mediante una secuencia sintética en tres pasos:

- 1) Síntesis de los ésteres metílicos de *N*-Boc-*L*-Serina **1a** y *N*-Cbz-*L*-Serina **1b**.
- 2) Síntesis de (*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo **2a** y (*S*)-*N*-Cbz-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo **2b**.
- 3) Reducción con DIBAL de los ésteres **2a** y **2b** para dar los correspondientes aldehídos **3a** y **3b**.

A continuación describiremos los resultados obtenidos en cada una de las etapas:

Etapa 1: Síntesis de los compuestos 1a y 1b

Según se muestra en el esquema 4.1 en primer lugar metilamos el grupo ácido del aminoácido *L*-Serina con metanol y cloruro de acetilo, obteniendo un sólido blanco cristalino (hidrocloruro de serinato de metilo).² El éster se utilizó directamente, sin purificación, para trasformarlo en los carbamatos *N*-Boc **1a** y *N*-Cbz **1b**. Aquí, el procedimiento que seguimos fue diferente, según se tratase del *N*-Boc carbamato **1a** o del *N*-Cbz carbamato **1b**. Para la obtención del carbamato *N*-Boc **1a** se hizo reaccionar el hidrocloruro de serinato de metilo con dicarbonato de di-*terc*-butilo (DIBOC) en THF y Et₃N. En el caso del *N*-Cbz carbamato se modificó el procedimiento, y en lugar del descrito en la bibliografía³ (1.Cbz₂O, Et₃N, dioxano, H₂O; 2. CH₃COCl, MeOH) se hizo reaccionar el hidrocloruro con cloroformiato de bencilo, NaHCO₃ en acetona/agua.⁴

² McKillop, A.; Taylor, R. J. K., Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31

³ Delle Monache, G.; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F.; Misiti D.; Zappia, G. *Synthesis* **1995**, 1155.

⁴ Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2505. Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4377

Etapa 2: Síntesis de los compuestos 2a y 2b

El siguiente paso fue la protección de los grupos hidroxilo y amino de los ésteres metílicos **1a** y **1b**, con 2,2-dimetoxipropano, con el objeto de obtener las oxazolidinas **2a** y **2b**. El procedimiento seguido por nosotros para la obtención de las oxazolidinas **2** es similar al descrito en la bibliografía,⁵ aunque, según se tratase del compuesto *N*-Boc o *N*-Cbz protegido, las condiciones de la reacción en cuanto a catalizador, disolvente y temperatura fueron distintas. Como se observa en el esquema 4.1 para la obtención de la oxazolidina **2a** se usó como catalizador el trifluoro eterato de boro, acetona como disolvente y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.⁶ Sin embargo, para el derivado *N*-Cbz **2b** se utilizó como catalizador TsOH.H₂O, tolueno como disolvente y se calentó a reflujo durante dos horas.⁷ En ambos casos los rendimientos fueron muy similares a los descritos en la literatura.

Para la elucidación de los compuestos **2a** y **2b**, comparamos los datos espectroscópicos de RMN ¹H y RMN ¹³C con los de la bibliografía.^{8,9} Al registrar los espectros observamos dos series de señales en RMN ¹H y RMN ¹³C. Este resultado estaba en concordancia con la literatura,^{8,9} donde se hace referencia a la existencia de un equilibrio dinámico entre los dos conformeros α y β , cuando se registran a temperatura ambiente. Cálculos realizados de la barrera energética parecen indicar, que además de los cambios conformacionales propios de los carbamatos, también están presentes otros cambios conformacionales asociados a la propia oxazolidina.

⁵ Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

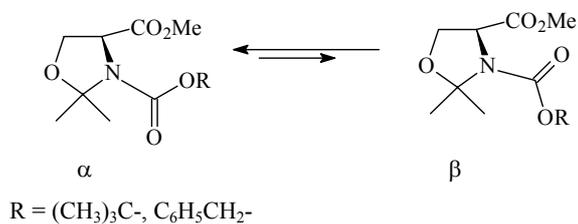
⁶ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

⁷ Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. Delle Monache, G.; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F.; Misiti, D.; Zappia, G. *Synthesis*, **1995**, 1155.

⁸ Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. Delle Monache, G.; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F.; Misiti, D.; Zappia, G. *Synthesis* **1995**, 1155. Marshall, J. A. Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

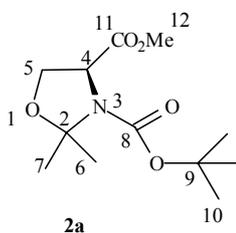
⁹ Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. Delle Monache, G.; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F.; Misiti, D.; Zappia, G. *Synthesis* **1995**, 1155.

Así mismo, de acuerdo con la bibliografía,¹⁰ observamos que el conformero predominante es el conformero α como consecuencia de un menor impedimento estérico (Esquema 4.2).



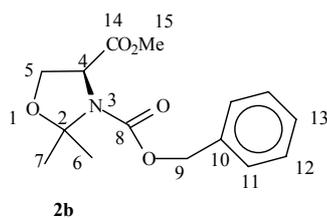
Esquema 4.2

Es importante señalar que en los espectros de RMN ¹H de los compuestos **2a** (Tabla 4.1) y **2b** (Tabla 4.2), el protón H₄ aparece siempre a campo más alto en el conformero α , con el carbonilo *cisoides* al grupo CHN.

Tabla 4.1 RMN ¹H del compuesto **2a**

δ (ppm)	Multipl (J, Hz)	Nº H	Asignación
1.42	s	9	H _{10α}
1.50	s	12	H _{10β} + H _{6β} 6 7 β
1.54	s	3	H _{6α} 6 7 α
1.64	s	3	H _{6β} 6 7 β
1.67	s	3	H _{6α} 6 7 α
3.76	s	6	H _{12α} + 12 β
4.01-4.22	m	4	H _{5α} + 5 β
4.38	dd (6.9, 3.3)	1	H _{4α}
4.49	dd (6.9, 2.6)	1	H _{4β}

¹⁰ Parthasarthy, R.; Paul, B.; Korytnyk, W. *J. Am. Soc. Chem.* **1976**, *98*, 6634

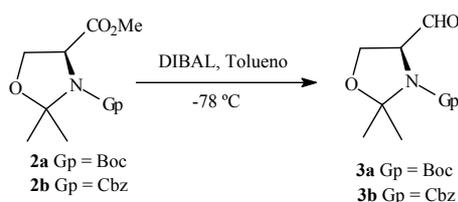
**Tabla 4.2** RMN ^1H del compuesto **2b**

δ (ppm)	Multipl (J , Hz)	N° H	Asignación
1.49	s	3	$\text{H}_{6\beta}$ ó 7β
1.56	s	3	$\text{H}_{6\alpha}$ ó 7α
1.64	s	3	$\text{H}_{6\beta}$ ó 7β
1.71	s	3	$\text{H}_{6\alpha}$ ó 7α
3.63	s	3	$\text{H}_{15\alpha}$
3.76	s	3	$\text{H}_{15\beta}$
4.05-4.19	m	4	$\text{H}_{5\alpha + \beta}$
4.47	dd (6.6, 2.9)	1	$\text{H}_{4\alpha}$
4.56	dd (6.6, 2.9)	1	$\text{H}_{4\beta}$
5.03	d (12.1)	1	$\text{H}_{9\alpha}$
5.14-5.19	m	3	$\text{H}_{9\alpha} + \text{H}_{9\beta}$
7.27-7.46	m	10	$(\text{H}_{11}, \text{H}_{12}, \text{H}_{13})_{\alpha+\beta}$

Etapa 3: Síntesis de los compuestos 3a y 3b

La síntesis de los aldehídos **3a** y **3b** se realizó, de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía,¹¹ por reducción de los ésteres metílicos **2a** y **2b** con DIBAL en tolueno a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 4.3).

¹¹ Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. Beaulieu, P. L.; Schiller, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2019. McKillop, A.; Taylor, R. J. K., Watson, R. J., Lewis, N. *Synthesis* **1994** 31. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581. Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth., Coll. Vol. IX*, **1998**, 300.

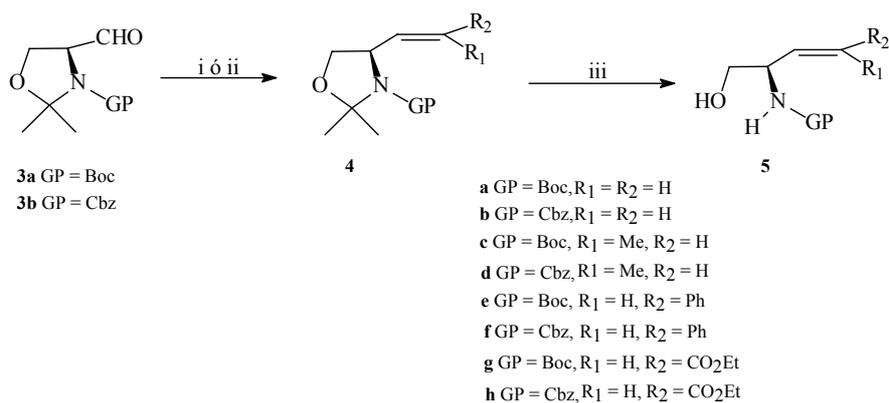


Esquema 4.3

En ambos casos, tanto los rendimientos obtenidos como los datos espectroscópicos estuvieron en concordancia con la literatura.

4.2. Obtención de los carbamatos alílicos 4a-h y 5a-h

Sintetizados los aldehídos **3a** y **3b** procedimos a la olefinación de ambos compuestos, con la finalidad de obtener los carbamatos alílicos **4a-h**, que posteriormente se someterían a la desprotección del grupo acetónido para dar los carbamatos alílicos **5a-h** (Esquema 4.4).



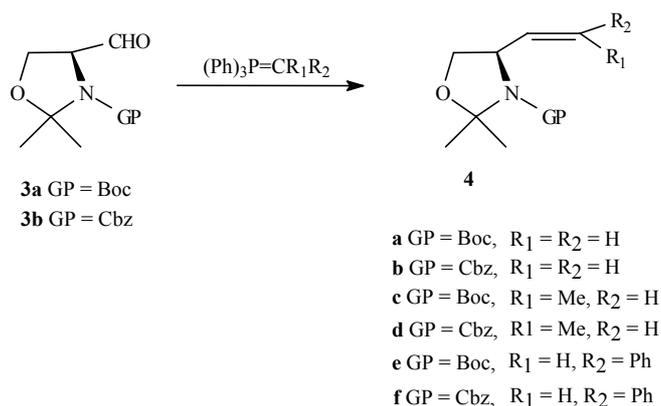
Esquema 4.4. **i)** (Ph)₃P=CR₁R₂, BuLi para **4a-f**; **ii)** (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, HNa, para **4g** y **4h**; **iii)** MeOH, *p*-TsOH.

La síntesis de las alqueniloxazolidinas **4a-h** se llevó a cabo mediante reacciones de olefinación descritas en la bibliografía. Realizamos dos procedimientos distintos dependiendo de la oxazolidina que íbamos a obtener:

— *Reacción de Wittig* de las 4-formiloxazolidinas **3a** y **3b** con fosforanos, obtenidos a partir de las sales de fosfonio correspondientes por tratamiento con una base fuerte,¹² en el caso de las alqueniloxazolidinas **4a-f**.

— *Reacción de Wittig-Horner* de las 4-formiloxazolidinas **3a** y **3b** con el iluro generado a partir de fosfonoacetato de trietilo y base,¹³ para las alqueniloxazolidinas **4g** y **4h**.

La *reacción de Wittig* de los aldehídos **3a** y **3b** resultó un método sencillo y eficaz para la obtención de las alqueniloxazolidinas **4a-f** (Esquema 4.5).



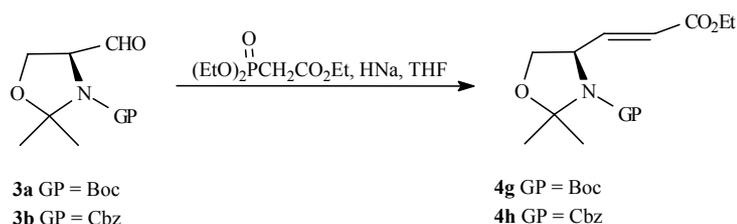
Esquema 4.5

¹² Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196

¹³ Pastó, M.; Moyano, A.; Pericás, M.A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1233. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

Para obtener las alqueniloxazolidinas **4a** y **4b** se utilizó yoduro de metil trifenilfosfonio con BuLi. Para la síntesis de las oxazolidinas **4c** y **4d** se utilizó bromuro de etil trifenilfosfonio con BuLi y para las oxazolidinas **4e** y **4f**, yoduro de fenil metil trifenilfosfonio con BuLi. En todos los casos los rendimientos fueron similares a los de la literatura.¹⁴ Para las olefinas **4c** y **4d**, el alqueno mayoritario fue el isómero geométrico *Z*, mientras que en el caso de las olefinas **4e** y **4f**, el alqueno mayoritario fue el isómero *E* los isómeros geométricos fueron separados fácilmente por columna cromatográfica.

Los ésteres α,β insaturados **4g** y **4h** se obtuvieron siguiendo el procedimiento de *Wittig-Horner*,¹⁵ modificación de la reacción de Wittig. La condensación de los aldehídos **3a** y **3b** con fosfonoacetato de trietilo condujo a la obtención de los isómeros geométricos *E* de los ésteres conjugados **4g** y **4h**, con rendimientos similares a la bibliografía (Esquema 4.6).



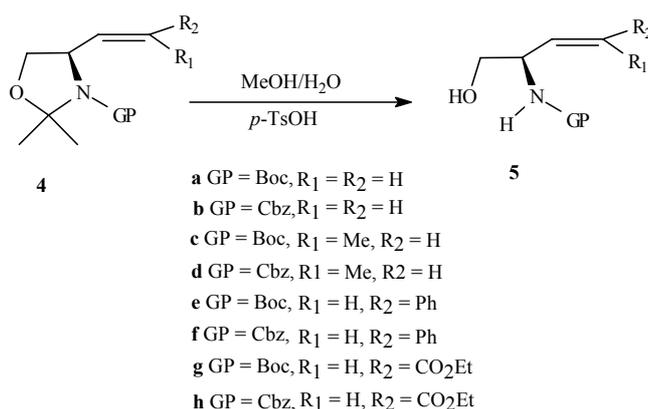
Esquema 4.6

¹⁴ Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196.

¹⁵ Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1233. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

La identificación de los compuestos **4a-h** se realizó mediante las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H y RMN ^{13}C , así como espectrometría de masas de alta resolución. Al igual que en las oxazolidinas **2** y **3**, al registrar los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C de los compuestos **4a-h** a temperatura ambiente, se observa un equilibrio dinámico entre los dos conformeros α y β .¹⁶

Para realizar la desprotección del acetónido de los compuestos **4a-h** y así obtener las alqueniloxazolidinas **5a-h** correspondientes, sin que tuviera lugar la ruptura del carbamato ni la lactonización del producto lineal, tras probar distintos procedimientos recogidos en la literatura,¹⁷ observamos que el método descrito por Wagner y colaboradores,¹⁸ que utilizan metanol/agua en una proporción 95/5 y *p*-TsOH·H₂O como catalizador, era el que nos proporcionaba los mejores resultados (Esquema 4.7).



Esquema 4.7

¹⁶ Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196

¹⁷ Herold, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 354. Beaulieu, P. L.; Schiller, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2019. Ibuka, T.; Hiromu, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370. Koskinen, A. M. P.; Otsomaa, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6473.

¹⁸ Wagner, R.; Tilley, J.W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6289.

Como se puede observar en la tabla 4.3, el rendimiento fue moderadamente bueno (entre un 45-78 %).

Tabla 4.3

Compuesto 5	Rendimiento %
a	55
b	59
c	78
d	76
e	66
f	60
g	45
h	63

En referencia a los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C de los compuestos **5a-h**, podemos resaltar que la asignación de las señales fue mucho más sencilla que en el caso de los carbamatos **4a-h**, ya que el anillo de oxazolidina de los compuestos **4** complica el análisis de sus espectros de RMN, debido a la existencia de isomería conformacional.

4.3. Reacciones de ciclofuncionalización de los carbamatos alílicos **4 y **5****

La siguiente etapa que nos habíamos propuesto era la obtención de oxazinonas y oxazolidinonas quirales mediante reacciones de ciclación intramolecular, a partir de los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h** sintetizados. La estrategia que hemos utilizado para la obtención de las oxazolidinonas y oxazinonas (carbamatos cíclicos) está basada en reacciones de ciclocarbamación, metodología que ha cobrado interés recientemente ya que,

aunque el control de las relaciones estereoquímicas ha sido ampliamente estudiado en el caso de alcoholes y ácidos carboxílicos,¹⁹ sin embargo, los trabajos con aminas alílicas y sus derivados, como los carbamatos alílicos no son tan frecuentes en la bibliografía.²⁰

Las dos clases de reacciones de ciclocarbamación que hemos utilizado son:

- a) **Reacciones de iodociclocarbamación.** Los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h** se han empleado como sustratos y el yodo como electrófilo para activar el doble enlace y favorecer el ataque nucleofílico del carbamato: El oxígeno del carbamato ataca nucleofílicamente al doble enlace activado en forma del ion iodonio

- b) **Apertura de un epóxido por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato.** Los sustratos que utilizamos en esta estrategia fueron los carbamatos **4a-d**, los cuales se sometieron a una epoxidación primeramente. Posteriormente, se llevó a cabo la apertura del epóxido por ataque del carbamato. En este caso fue necesario el empleo de catálisis ácida para que tuviera lugar la apertura del epóxido.

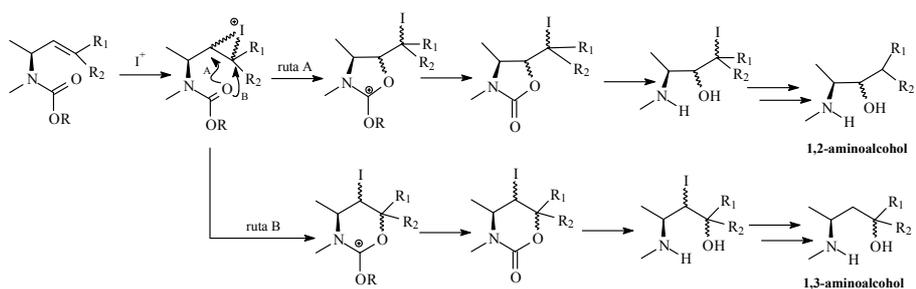
A continuación vamos a exponer los resultados obtenidos en los dos tipos de estrategias que hemos utilizado.

¹⁹ Barlett, P.A. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2.

²⁰ Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3321.

4.3.1. Reacciones de iodociclación de los carbamatos alílicos 4a-h y 5a-h

Una vez obtenidos los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h**, se sometieron a reacciones de halociclocarbamación,²¹ en las que el carbamato ataca intramolecularmente al doble enlace activado por un halógeno electrofílico. El objeto final era obtener heterociclos (oxazinonas y oxazolidinonas) cuya ruptura en condiciones suaves permitiría sintetizar aminoalcoholes y aminoácidos con estereoquímica definida (Esquema 4.8).



Esquema 4.8

Los ensayos fueron realizados bajo diferentes condiciones en cuanto a los electrófilos, disolventes y tiempos de reacción. En nuestro caso, los electrófilos con los que se llevaron a cabo las reacciones de halociclación fueron iodo y *N*-iodosuccinimida. En primer lugar comentaremos los resultados obtenidos con los carbamatos **4a-h** y posteriormente con los carbamatos **5a-h**.

²¹ Pauls, H.W.; Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3956. Georges, M.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4635. Overman, L. E.; McCreedy, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4887. Parker, K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654. Kobayashi, S.; Isobe, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5079. Kamiyama, K.; Urano, Y.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3123. Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2505. Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Chem. Lett.* **1988**, *43*, 87-90. Misiti, D.; Zappia, G.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7359. Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghire, E.; Bantle, G.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4257. Di Giovanni, M. C.; Misiti, D.; Zappia, G.; Delle Monache, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 31.

4.3.1.1. Reacciones de iodociclación de los carbamatos alílicos 4a-h

Los carbamatos **4a-h** se hicieron reaccionar con I_2 y NIS, variando las condiciones de reacción, tanto con respecto a los disolventes utilizados como a los tiempos de reacción. En los experimentos realizados con los carbamatos **4a-h**, se obtuvieron tres tipos de heterociclos, las oxazinonas **6**, **7a** y **7b**, las oxazolidinonas **8a** y **8b** y los tetrahidrofuranos **9** y **10**, según el tipo de sustitución en el doble enlace y el grupo protector, Boc o Cbz, del carbamato (Figura 4.1).

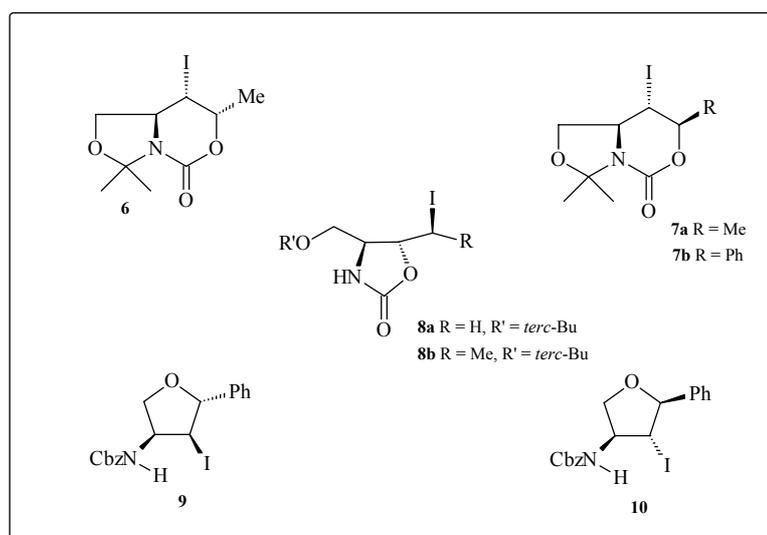
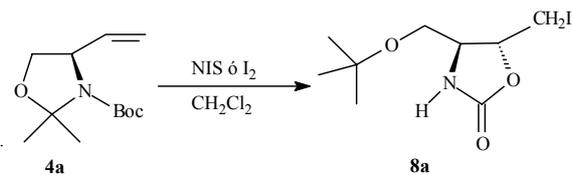


Figura 4.1

Seguidamente vamos a comentar detalladamente los resultados obtenidos con los carbamatos **4a-h**.

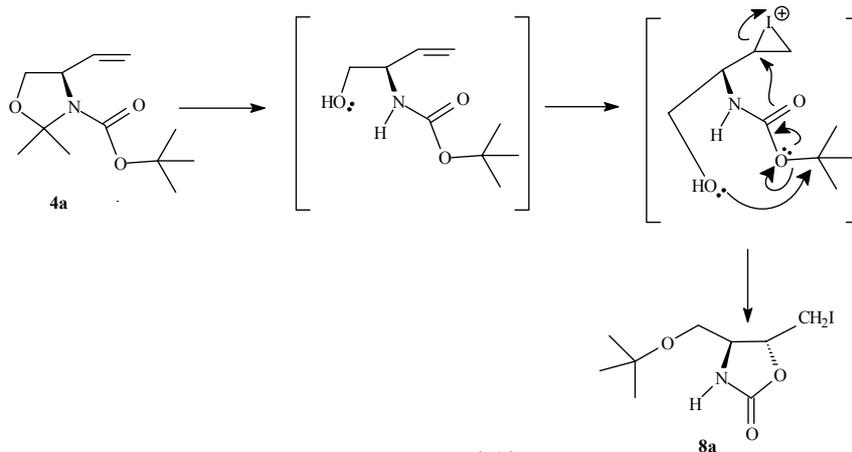
Cuando los ensayos se realizaron con los carbamatos **4a** y **4b** se obtuvieron resultados diferentes (Esquema 4.9): con el *N*-Boc carbamato **4a** se aisló la oxazolidinona **8a** (con bajo rendimiento, 10 %), mientras que en los ensayos con el *N*-Cbz carbamato **4b**, no se observó producto de reacción alguno y siempre se recuperó el producto de partida.



Esquema 4.9

La asignación estructural del compuesto **8a** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR se observa la banda del carbonilo a 1760 cm^{-1} , característica de un anillo de carbamato de cinco miembros.²² Además, en el espectro de RMN ^1H se observa un pico a δ 1.15 ppm sugiere que el grupo Boc ha sido convertido en un *tert*-butil eter.²³ Por otra parte la estereoquímica relativa del anillo de oxazolidinona fue asignado en base al valor de la constante de acoplamiento ($J_{4,5} = 5.0$) que refleja una relación *trans*.²²

Un posible mecanismo para la obtención del compuesto **8a** se muestra a continuación:

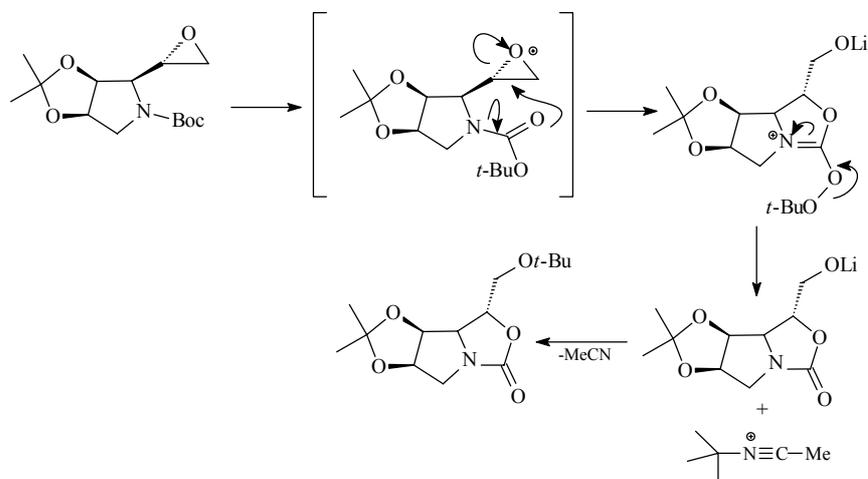


Esquema 4.10

²² Foglia, T.A.; Swern, D. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1680.

²³ Farr, R.A.; Holland, A.K.; Huber, E.W.; Pect, N.P.; Weintraub, P.M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033

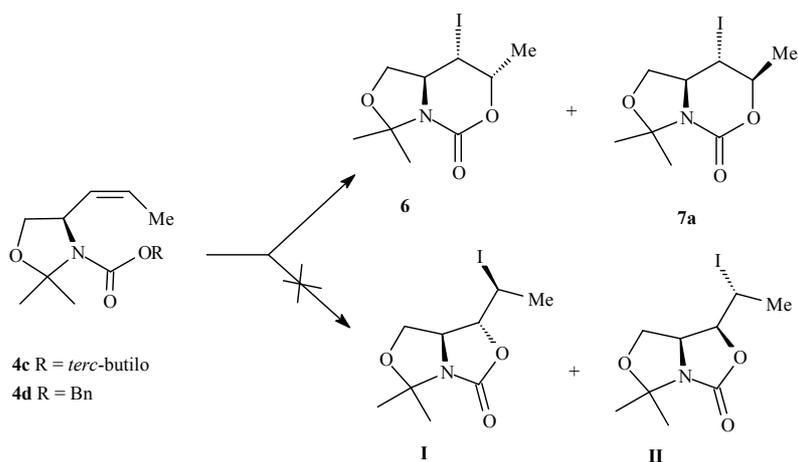
La bibliografía²⁴ da cuenta de un ejemplo similar de migración del grupo *tert*-butilo del Boc, aunque, en ese caso, se trata de la apertura de un epóxido por ataque intramolecular del grupo *tert*-butoxicarbonilo.



Esquema 4.11

Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de iodociclación de los carbamatos **4c** y **4d**, cuyo doble enlace se encuentra sustituido con el grupo metilo y la configuración es *Z*. Tanto para el carbamato **4c**, con el grupo *tert*-butoxicarbonilo, como para el carbamato **4d**, con el grupo benciloxicarbonilo, los productos aislados de la reacción con yodo o NIS fueron las oxazoloxazinonas bicíclicas **6** y **7a**, obtenidas como una mezcla de diastereómeros fácilmente separables por cromatografía en columna. En ninguno de los ensayos realizados se observaron los derivados bicíclicos **I** y **II**, resultado de un ataque *5-exo* (Esquema 4.12).

²⁴ Farr, R.A.; Holland, A.K.; Huber, E.W.; Pect, N.P.; Weintraub, P.M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033



Esquema 4.12

Como se observa en la tabla 4.4, los mejores resultados se obtuvieron para el *N*-Boc carbamato **4c**, utilizando NIS como fuente de iones iodonio y diclorometano como disolvente, y para el *N*-Cbz carbamato **4d** con I_2 y diclorometano.

Tabla 4.4.

Substrato	Reactivo	disolvente	6 (%)	7a (%)	r.d.
4c	NIS	CH_2Cl_2	37	2	95:5
4c	I_2	CH_2Cl_2	12	1	92:7
4c	I_2	$CHCl_3$	17	1	94:6
4d	I_2	CH_2Cl_2	45	3	94:6
4d	I_2	$CHCl_3$	29	1	97:3
4d	NIS	CH_2Cl_2	7	1	88:12

Hay que señalar que cuando se llevó a cabo la halociclación del carbamato **4c** con I_2 en diclorometano, además de los derivados bicíclicos **6** y **7a**, se aisló un compuesto con un 10% de rendimiento que inicialmente se caracterizó como el oxetano **III**, pero cuya estructura definitiva se asignó posteriormente como la oxazolidinona **8b** (Figura 4.2).

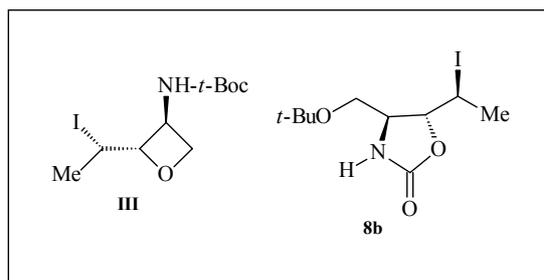
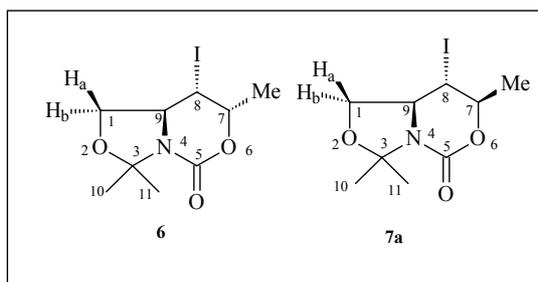


Figura 4.2

Para la identificación de los compuestos **6** y **7a** se utilizaron las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y espectrometría de masas de alta resolución.

En el espectro de RMN ^1H de los compuestos bicíclicos **6** y **7a** (Tabla 4.5) se observa, además de los dos metilos y el metileno del anillo de 2,2-dimetiloxazolidina, un metilo a δ 1.63 ppm para el compuesto **6** y a δ 1.60 ppm para el compuesto **7a**, desdoblado como un doblete con una constante de acoplamiento de $J = 6.6$ y 6.2 Hz, respectivamente, junto con tres señales más, correspondientes a los hidrógenos H_8 , H_9 , H_7 , a δ 3.95 ppm (dd, $J = 11.3, 4.4$), 4.09 ppm (ddd, $J = 11.3, 9.5, 5.1$) y δ 4.68 ppm (dq, $J = 6.6$ y 4.8 Hz) para el compuesto **6** y a 3.55 ppm (t, $J = 10.6$), δ 4.04 ppm (ddd, $J = 10.6, 9.5, 5.9$) y δ 4.50 ppm (dq, $J = 10.9$ y 6.2 Hz) para el compuesto **7a**.

Tabla 4.5. RMN ^1H de los compuestos **6** y **7a**

Compuesto 6			
Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (J , Hz)	Nº H
10 ó 11	1.60	s	3
10 ó 11	1.61	s	3
12	1.63	d (6.6)	3
1 _a	3.59	dd (9.5, 8.7)	1
8	3.95	dd (11.3, 4.8)	1
9	4.09	ddd (11.3, 9.5, 5.1)	1
1 _b	4.30	dd (8.7, 5.1)	1
7	4.68	dq (6.6, 4.8)	1

Compuesto 7a			
Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (J , Hz)	Nº H
12	1.60	d (6.2)	3
10 ó 11	1.62	s	3
10 ó 11	1.64	s	3
8	3.55	t (10.6)	1
1 _a	3.59	dd (9.5, 8.7)	1
9	4.04	ddd (10.6, 9.5, 5.8)	1
1 _b	4.33	dd (8.7, 5.8)	1
7	4.50	dq (10.9, 6.2)	1

La asignación de los carbonos de los compuestos **6** y **7a** se llevó a cabo con ayuda del correspondiente espectro RMN ^{13}C y el tipo de carbono fue determinado utilizando la técnica DEPT. En el caso del compuesto **7a** (Tabla 4.6) en la zona alifática, se observaron dos señales a δ 20.4 ppm y δ 22.7 ppm, cuyo desplazamiento era ligeramente mayor a las del compuesto **6**, δ 17.9 ppm y δ 18.4 ppm, respectivamente. A campo más bajo se observan dos CH cuyos valores difieren: δ 61.5 ppm y δ 79.4 ppm para el compuesto **7a** y δ 56.4 ppm y δ 76.5 ppm para el compuesto **6**. El resto de las señales poseen el mismo desplazamiento químico para ambos compuestos.

Tabla 4.6. RMN ^{13}C de los compuestos **6** y **7a**

Asignación	Compuesto 6		Compuesto 7a	
	δ (ppm)		δ (ppm)	
12	17.9	CH ₃	20.4	CH ₃
8	18.4	CH	22.7	CH
10 ó 11	23.6	CH ₃	23.8	CH ₃
10 ó 11	26.4	CH ₃	26.2	CH ₃
9	56.5	CH	61.5	CH
1	70.2	CH ₂	70.1	CH ₂
7	76.5	CH	79.4	CH
3	97.3	C	97.1	C
5	148.2	C	148.5	C

Para la correcta elucidación estructural de los isómeros **6** y **7a** hubo de realizarse una correlación ^1H - ^{13}C . A continuación se muestra el espectro HETEROCOSY ^1H - ^{13}C del compuesto **6**.

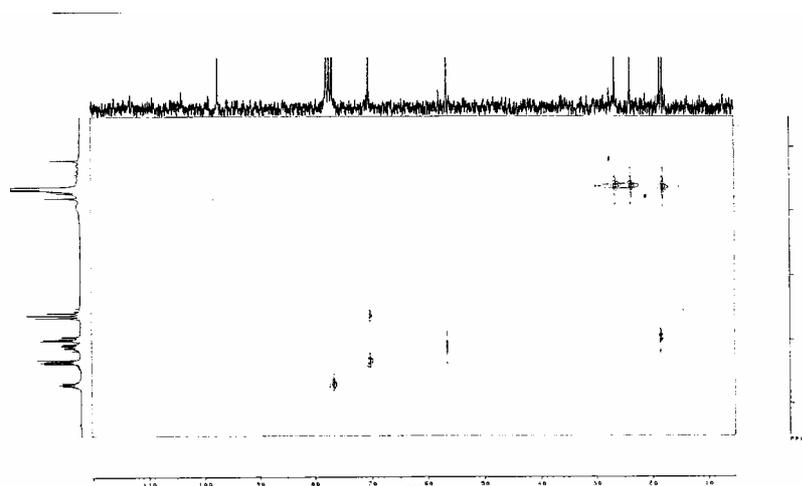


Figura 4.3. Espectro HETEROCOSY ^1H - ^{13}C del compuesto **6**

De acuerdo con el espectro ^1H - ^{13}C , se observó que los hidrógenos diastereotópicos del metileno de la oxazolidina **6**, H_{1a} y H_{1b} , correspondían a los dos dobles dobletes, a δ 3.59 ppm ($J = 9.5, 8.7$ Hz) y a δ 4.30 ppm ($J = 8.7, 5.1$ Hz), y los dos metilos del anillo de oxazolidina a los dos singuletes, que se observan a δ 1.60 ppm y a δ 1.61 ppm. También se puede comprobar mediante la correlación C-H que en ^{13}C , de las dos señales que se encuentran en la zona alifática a campo más alto, la señal a δ 17.9 ppm (C_{12}) se corresponde con los hidrógenos del metilo del anillo de oxazinona y la señal a δ 18.4 ppm se corresponde con el hidrógeno H_8 (δ 3.95 ppm). Los dos CH restantes a δ 56.5 ppm y 76.5 ppm se asignan a los carbonos C_9 y C_7 , respectivamente. También podemos observar que la señal δ 4.68 ppm, que se desdobra como un doble cuadruplete (H_7), se corresponde con el carbono a δ 76.5 ppm (C_7). Esto nos confirma la estructura del compuesto **6**, tratándose de un biciclo [4,3,0] y no [3,3,0], ya que si los dos anillos del biciclo fuesen de cinco miembros, el hidrógeno unido a C-O se desdoblaría como un doble doblete y sería el hidrógeno geminal al átomo de yodo el que tendría la multiplicidad de doble cuadruplete.

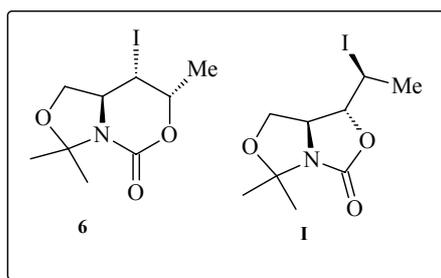
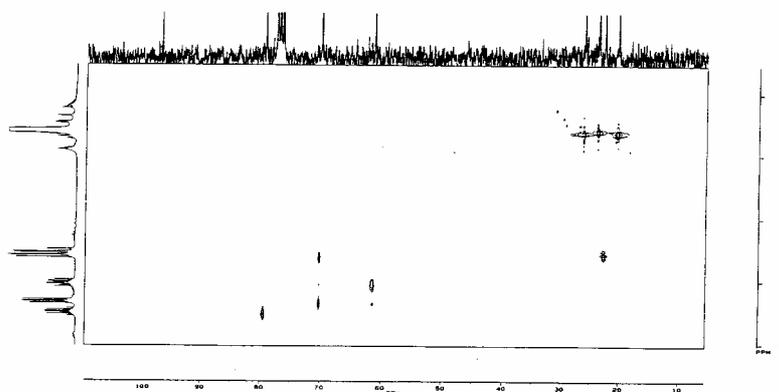


Figura 4.4.

Otro dato que nos indica que el compuesto **6** se trata de un biciclo [4,3,0] es la frecuencia de la absorción del carbonilo a 1703 cm^{-1} en el espectro IR, característica de los carbamatos cíclicos de seis miembros.²⁵

El espectro HETEROCOSY del compuesto **7a** vuelve a confirmar la estructura bicíclica [4,3,0]. Así, la señal que en ^1H se observa como un doble cuadruplete a $\delta 4.50\text{ ppm}$ (H_7) se corresponde con el carbono C_7 , (79.4 ppm). Además, también muestra la correspondencia entre el hidrógeno H_8 , que sale a $\delta 3.55\text{ ppm}$ como un triplete ($J = 10.6\text{ Hz}$) y una señal que en ^{13}C se encuentra a campo alto, a $\delta 22.7\text{ ppm}$, cuyo desplazamiento se explicaría teniendo en cuenta el efecto apantallante del yodo.

Figura 4.5. Espectro HETEROCOSY ^1H - ^{13}C del compuesto **7**

²⁵ Parker, K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654.

Una vez confirmada la estructura bicíclica [4,3,0] de los compuestos **6** y **7a**, restaba averiguar la configuración de los carbonos asimétricos C₇, C₈ y C₉. Para ello, comparamos el desdoblamiento y el desplazamiento químico de las señales correspondientes a los hidrógenos H₇, H₈ y H₉ en el espectro de RMN ¹H de ambos compuestos. Como podemos ver en la figura que se muestra a continuación, en el caso del isómero **6**, la señal del hidrógeno H₈ se observa como doble doblete con una constante de acoplamiento $J_{7-8} = 4.8$ Hz y una constante de acoplamiento $J_{8-9} = 11.3$ Hz, esto estará en concordancia con un acoplamiento vecinal ecuatorial-axial ($J_{ec-ax} = 2...6$) entre H₇ y H₈ y un acoplamiento vecinal axial-axial ($J_{ax-ax} = 8...13$) entre H₈ y H₉.²⁶ Sin embargo, cuando observamos el desdoblamiento del H₈ del compuesto **7a** vemos que se desdobra como un triplete, esto estaría de acuerdo con una relación *trans-trans* del hidrógeno H₈, con H₇, y H₉, respectivamente.

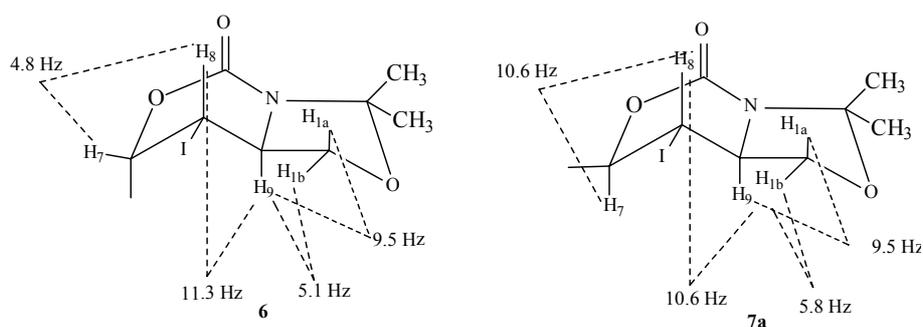


Figura 4.6

Tras la asignación de la estereoquímica de los compuestos **6** y **7a**, se calcularon las conformaciones de mínima energía y los ángulos diedros de los compuestos **6** y **7a** con el programa de fuerza de campo AMBER.²⁷ Así,

²⁶

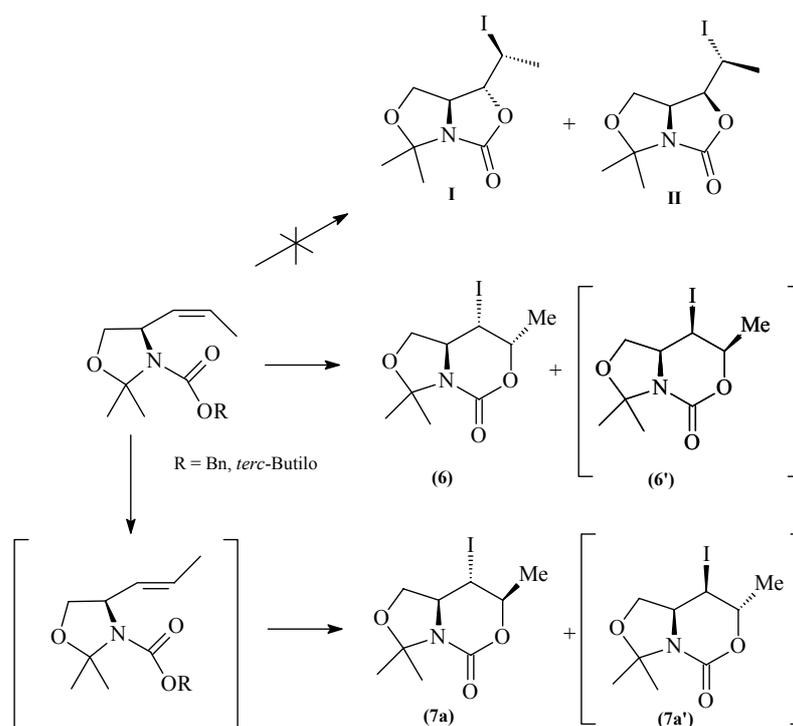
²⁷ Macromodel, versión 5.5. Vease: Mahamadi, F.; Richards, N.G.J.; Guida, W.C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W.C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440. Goodman, J.M.; , W.C. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1110.

para el compuesto **6**, el ángulo diedro calculado para H₇-C₇-C₈-H₈ es -54'2° y para H₈-C₈-C₉-H₉ es 177'3°, mientras que en el compuesto **7a**, los ángulos diedros son: para H₇-C₇-C₈-H₈ de -174'7° y para H₈-C₈-C₉-H₉ de 178'9°. Estos cálculos están de acuerdo con los resultados experimentales.

A continuación, una vez asignada la estructura y configuración de los dos diastereómeros **6** y **7a**, pasamos a justificar la regioselectividad y la estereoselectividad observadas en la reacción de iodociclocarbamación de los carbamatos **4c** y **4d**.

La ciclación procede con total regioselección, ya que los productos de ciclación 5-*exo* (**I** y **II**) no se observaron en el crudo de reacción, obteniéndose exclusivamente los compuestos **6** y **7a**, resultantes de una ciclación 6-*endo*.²⁸ Además, la reacción tuvo lugar con elevada estereoselección, ya que, de los compuestos que se podría esperar obtener por un mecanismo 6-*endo* (los compuestos **6** y **6'**), sólo se obtuvo el compuesto **6**, junto con un producto minoritario, el compuesto **7a**. La formación de **7a** se puede explicar por la ciclación de una pequeña cantidad del carbamato alílico **4** con una configuración *E*, el cual resulta, probablemente, de una isomerización del carbamato alílico *Z*, en las condiciones de reacción (Esquema 4.13).

²⁸ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R.C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 738.

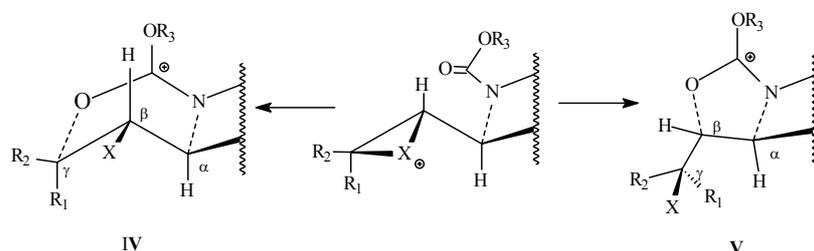


Esquema 4.13

Con el fin de explicar la elevada regioselectividad observada en la reacción de iodociclación de los carbamatos **4c** y **4d**, tuvimos en cuenta, en primer lugar, las propiedades electrónicas de los sustituyentes del doble enlace. En la bibliografía²⁹ se encuentran ejemplos en los que la formación de productos con anillos de seis miembros o de cinco miembros va a ser resultado de un ataque nucleofílico en el lado de mayor carga positiva del ion halonio intermedio. Así el catión **IV** estará favorecido cuando un sustituyente sea capaz de estabilizar la carga positiva en el carbono γ . El catión **V** estaría favorecido en ausencia de dicha estabilización, o cuando la

²⁹ Parker, K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654.

estabilización proporcionada por el sustituyente R_1 estuviese contrarrestada por interacción estérica de R_1 y el hidrógeno en α (Esquema 4.14).



Esquema 4.14

Ya que, en nuestro caso, los efectos electrónicos no se muestran tan claramente como en ejemplos anteriores,³⁰ se realizaron cálculos teóricos. Para ello se consideró el ion iodonio del derivado **4d**, intermedio A, (Figura 4.7) y se calculó la densidad electrónica frontera para nucleófilos (f_r^N) del carbono C_1' , que daría una ciclación 5-*exo*, y del carbono C_2' , que daría una ciclación 6-*endo*. Los valores encontrados fueron 2.35×10^{-3} y 0.634, respectivamente, de acuerdo con la vía 6-*endo*.³¹

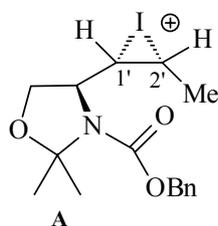


Figura 4.7

³⁰ Parker, K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654.

³¹ Watanabe, M.; Okada, H.; Teshima T.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2827. Yamabe, S.; Minato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3339.

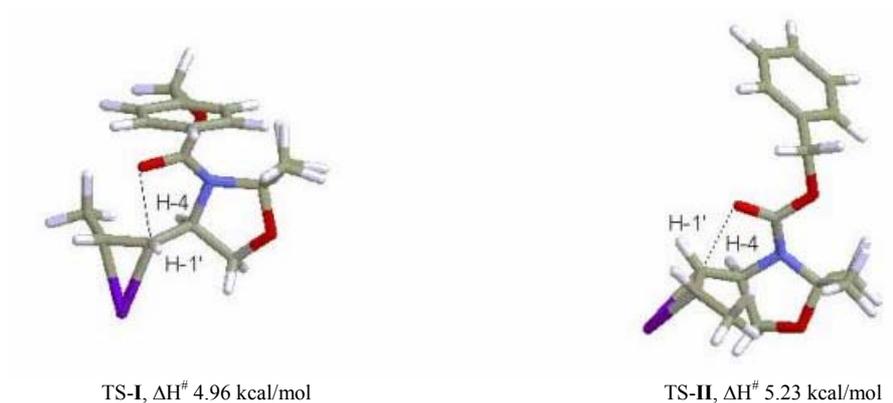
Posteriormente, se realizó, a partir de los correspondientes iones iodonio, la búsqueda de los estados de transición que darían los compuestos bicíclicos **6**, **6'**, **7a**, **7a'**, **I** y **II**. Los cálculos se hicieron a nivel AM1. Una vez obtenidos los intermedios y los estados de transición se calcularon las entalpías de formación (Kcal/mol) correspondientes (Tabla 4.7).

Tabla 4.7

ET	$\Delta H_f(\text{ET})$	$\Delta H_f(\text{ion iodonio})$	$\Delta H^\#$
6	125.67	125.03	0.64
6'	129.26	127.41	1.85
7a	131.56	129.34	2.22
7a'	127.29	123.41	3.88
I	129.99	125.03	4.96
II	132.27	127.04	5.23

Como se puede ver en la tabla 4.7, los estados de transición que dan lugar a los compuestos bicíclicos con un carbamato de cinco miembros (**I** y **II**) están desfavorecidos respecto a los estados de transición de los compuestos bicíclicos con un anillo de 6 miembros (**6** y **6'**), de acuerdo con la regioselectividad producida en nuestro caso.³²

³² Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L.; Kahn, S.D.; Hehre, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672.
Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

**Figura 4.8.**

La diastereoselectividad observada, en la que se obtiene exclusivamente el isómero **6** frente al isómero **6'** y el compuesto **7a** frente al estereoisómero **7a'**, también puede ser justificada con los valores de la tabla 4.7. La diferencia energética entre los estados de transición **ET-6** y **ET-6'** es de 1.21 kcal/mol y para los **ET-7a** y **ET-7a'** es de 1.66 kcal/mol. Estos datos están de acuerdo con los resultados experimentales y justifican por qué se han aislado únicamente los compuestos **6** y **7a**.

Además, como se ve en la figura que se muestra a continuación, la geometría de los estados de transición justifica, por interacciones de tipo estérico, la estereoquímica obtenida en la ciclación. Así, en el estado de transición que daría el compuesto **6'** tiene lugar una interacción entre el anillo de oxazolidina y el metilo del doble enlace, mientras que en el estado de transición para dar el compuesto **6**, esta interacción no tiene lugar.

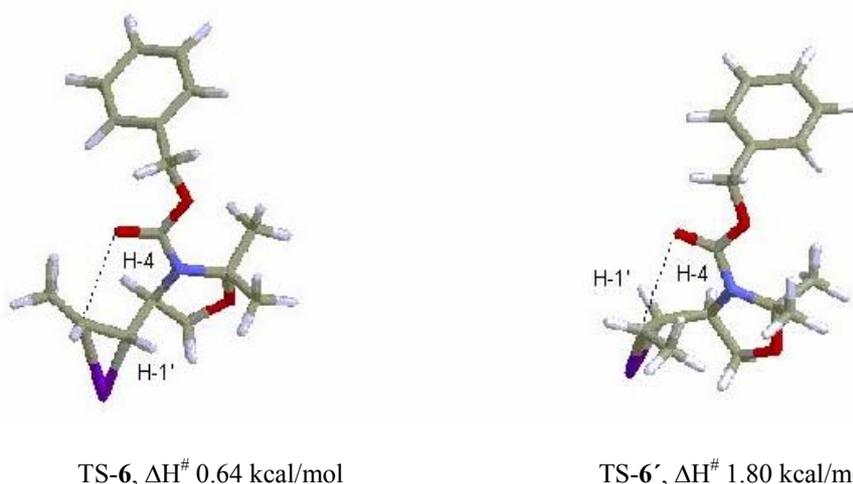
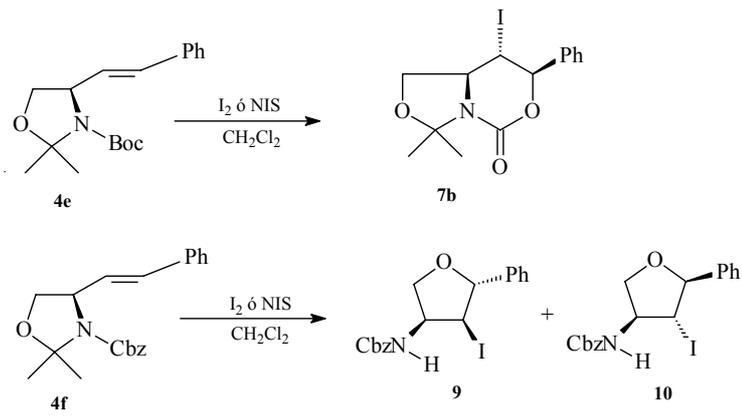


Figura 4.9.

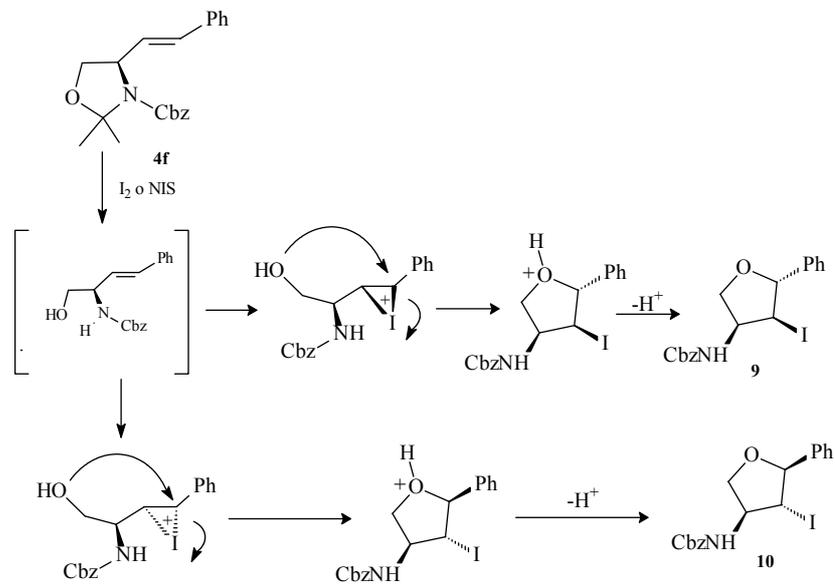
Por otra parte, cálculos de mecánica molecular confirman que la ciclación procede bajo control cinético. De hecho, al comparar entre los compuestos **6** y **6'**, éste último es más estable (1.01 kcal/mol). Sin embargo, de la mezcla de reacción, sólo se aisló el compuesto **6**, ya que, la ciclación irreversible tiene lugar a través del estado de transición de más baja energía. El mismo comportamiento se observó para los compuestos **7a** y **7a'**.

Seguidamente se estudió la iodociclación de los carbamatos alílicos **4e** y **4f**, en los que la olefina posee un sustituyente fenilo y tiene configuración *E*. Los resultados fueron diferentes según el grupo protector utilizado, Boc o Cbz. Cuando la reacción se llevó a cabo con el compuesto **4e** se obtuvo el compuesto **7b**, con un rendimiento del 50%, resultante de un ataque nucleofílico del carbamato sobre la olefina activada por el I^+ . Sin embargo, cuando el producto de partida fue el compuesto **4f**, con el grupo protector Cbz, observamos un comportamiento diferente, pues, además de obtenerse trazas de la oxazinona **7b**, mediante una ciclación 6-*endo*, también se produjo un ataque del alcohol primario a través de una ciclación 5-*endo-trig*, obteniéndose una mezcla diastereomérica de los tetrahidrofuranos **9** y **10** (13%) (Esquema 4.15).



Esquema 4.15

A continuación mostramos un posible mecanismo para la formación de los tetrahidrofuranos **9** y **10**.



Esquema 4.16

La estructura del compuesto **7b** y de los tetrahidrofuranos **9** y **10** fue determinada con las técnicas de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y masas de alta resolución.

Las tablas 4.8 y 4.9 muestran los datos de los espectros de protón y carbono, respectivamente del compuesto **7b**. En el espectro de RMN ^1H del compuesto **7b** se puede observar a δ 3.78 ppm un triplete de $J = 10.7$ Hz indicativo de una relación *trans trans* entre los H_7 , H_8 , H_9 .

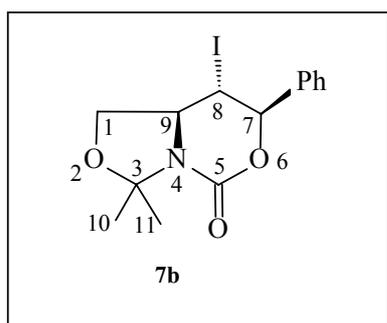


Tabla 4.8. RMN ^1H del compuesto **7b**

Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (J , Hz)	NºH
10 y 11	1.58	s	6
1	3.55	dd (9.6, 8.9)	1
8	3.78	t (10.7)	1
9	4.13	ddd (10.7, 9.6, 5.6)	1
1	4.29	dd (8.7, 5.6)	1
7	5.21	d (10.7)	1
Ph	7.31	sa	5

Tabla 4.9. RMN ^{13}C del compuesto **7b**

Asignación	δ (ppm)	
C ₁₀ ó C ₁₁	23.1	CH ₃
C ₁₀ ó C ₁₁	23.9	CH ₃
C ₈	26.1	CHI
C ₉	61.6	CH
C ₁	70.2	CH ₂
C ₇	85.0	CH
C ₃	97.2	C
C _{ar}	127.6	CH
C _{ar}	128.4	CH
C _{ar}	129.5	CH
C _{ar}	135.9	C
C=O	148.4	C

La asignación de los carbonos del derivado bicíclico **7b** (Tabla 4.9) se llevó a cabo con ayuda del correspondiente espectro DEPT. En la zona alifática se observa una señal a δ 26.1 ppm que se asignó al carbono C₈, cuyo desplazamiento a campo alto es debido al efecto apantallante del yodo. Por otra parte, el desplazamiento de la señal correspondiente al carbono C₉ es de δ 61.6 ppm, valor muy similar al del compuesto análogo **7a**, (δ 61.5 ppm), el derivado bicíclico con la misma estereoquímica, pero con el sustituyente metilo en lugar de fenilo, mientras que para el compuesto **6** es de δ 56.4 ppm (Figura 4.10).

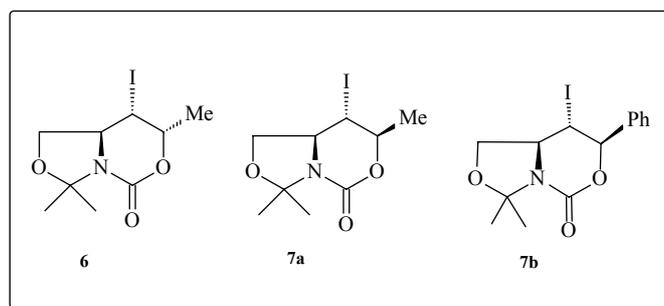
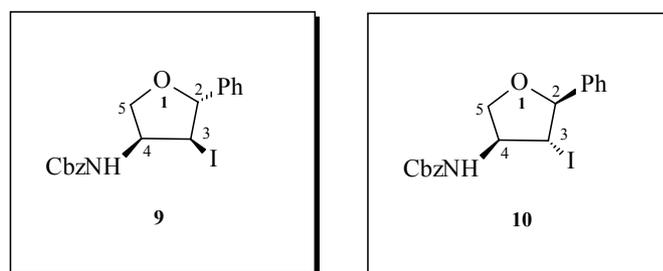


Figura 4.10

La estructura de los 3-iodotetrahidrofuranos **9** y **10** fue elucidada a partir de los datos espectroscópicos de RMN ^1H (Tabla 4.10 y Tabla 4.11) y RMN ^{13}C (Tabla 4.12).



La configuración de los tetrahidrofuranos diastereoméricos **9** y **10** fue asignada comparando los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los espectros de RMN ^1H de ambos compuestos. Así, el protón H_4 del compuesto **10** resuena a campo más alto (δ 4.08 ppm) que el del isómero **9** (δ 4.57 ppm), debido al efecto de apantallamiento del yodo en *cis*. Además, como resultado del apantallamiento del grupo fenilo el hidrógeno H_3 resuena en el tetrahidrofurano **9** a campo más alto (δ 3.85 ppm), que en el tetrahidrofurano **10** (δ 4.27 ppm).

Tabla 4.10. RMN ^1H del compuesto **9**

Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (<i>J</i> , Hz)	N° H
H _{5a} + H ₃	3.85-3.93	m	2
H _{5b}	4.24	dd (8.7, 7.3)	1
H ₄	4.57	m	1
H ₂ + CH ₂ Ph	5.10	m	3
NH	5.37	d (7.3)	1
H _{ar}	7.25	m	10

Tabla 4.11. RMN ^1H del compuesto **10**

Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (<i>J</i> , Hz)	N° H
H _{5a}	3.77	dd (8.8, 6.2)	1
H ₄	4.08	m	1
H ₃	4.27	dd (6.5, 6.2)	1
H _{5b}	4.34	dd (8.8, 6.5)	1
NH + CH ₂ Ph	5.07	m	3
H ₂	5.19	d (6.5)	1
H _{ar}	7.29	m	10

Tabla 4.12. RMN ^{13}C del compuesto **9** y **10**

Compuesto 9			Compuesto 10		
Asig.	δ (ppm)		Asig.	δ (ppm)	
C ₃	31.0	CH	C ₃	37.3	CH
C ₄	62.3	CH	C ₄	53.1	CH
CH ₂ Ph	67.1	CH ₂	CH ₂ Ph	67.3	CH ₂
C ₅	71.5	CH ₂	C ₅	71.3	CH ₂
C ₂	88.9	CH	C ₂	88.6	CH
2C _{ar}	126.1	CH	2C _{ar}	125.8	CH
C _{ar}	128.1	CH	C _{ar}	128.2	CH
C _{ar}	128.3	CH	C _{ar}	128.3	CH
C _{ar}	128.5	CH	2C _{ar}	128.5	CH
2C _{ar}	128.6	CH	2C _{ar}	128.6	CH
C _{ar}	135.9	C	2C _{ar}	128.7	CH
C _{ar}	138.1	C	C _{ar}	136.0	C
CO	155.6	C	C _{ar}	139.2	C
			CO	155.5	C

Los hidrógenos H₂ y H₃ en el *trans-trans* tetrahidrofurano **10** se asignaron fácilmente mediante su patrón de desdoblamiento relativamente sencillo (δ H₃: 4.27, 1H, dd, $J_{3,2} = 6.5$, y $J_{3,4} = 6.2$ Hz; δ H₂: 5.19, 1H, d, $J_{2,3} = 6.5$ Hz) y por el espectro bidimensional ^1H - ^{13}C -HETEROCOSY a partir de la señal del CHI (37.3), que es la única que se observa a campo alto y la señal del PhCHO (88.6 ppm), a campo bajo.

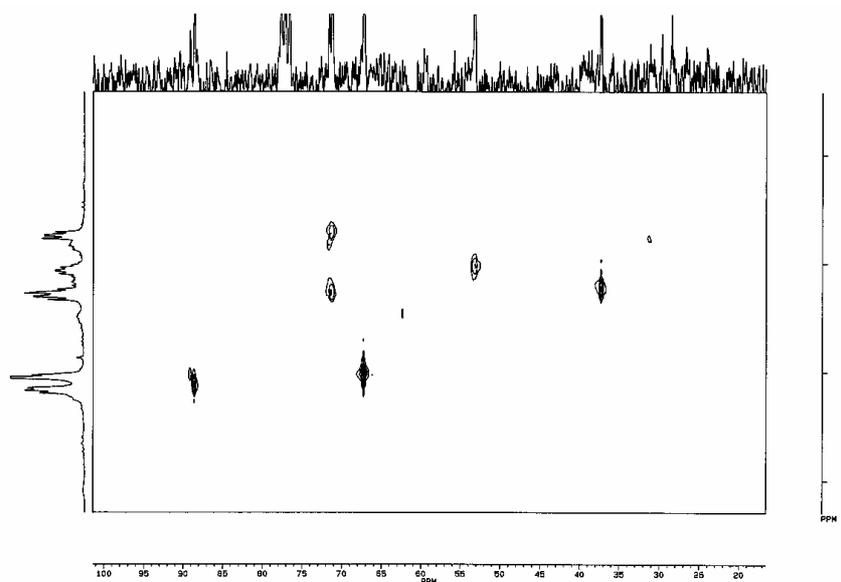
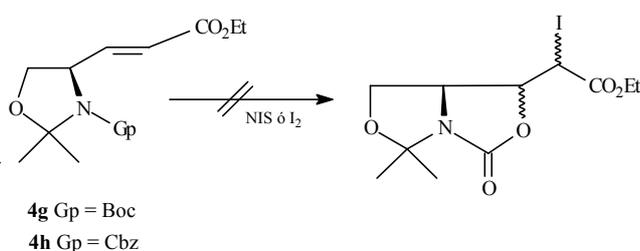


Figura 4.11. HETERO-COSY ^1H - ^{13}C del compuesto **10**

Los resultados obtenidos en los que hemos aislado los tetrahidrofuranos **9** y **10** en una reacción de iodociclación, partiendo del carbamato alílico *N*-Cbz protegido **4f** están en concordancia con la bibliografía. Así, en publicaciones recientes³³ se ha demostrado la viabilidad de la reacción de iodociclación de alcoholes homoalílicos, como aproximación altamente estereoselectiva a tetrahidrofuranos mediante una ciclación *5-endo-trig*.

³³ Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8909. Galatsis, P.; Millan, S. D.; Ferguson, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5048. Lipshutz, B. H.; Tirado, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6643. Barks, J. M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *39*, 7259. Lipshutz, B. H.; Barton, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1084.

Por último, estudiamos el comportamiento de los carbamatos alílicos **4g** y **4h**, cuya olefina contiene un grupo electrón atrayente (CO₂Et). Sin embargo, en este caso, aunque se mantuvieron tiempos prolongados de reacción, en ningún momento se observaron productos resultantes de una reacción de ciclación intramolecular, y siempre se recuperó el producto de partida (Esquema 4.17).



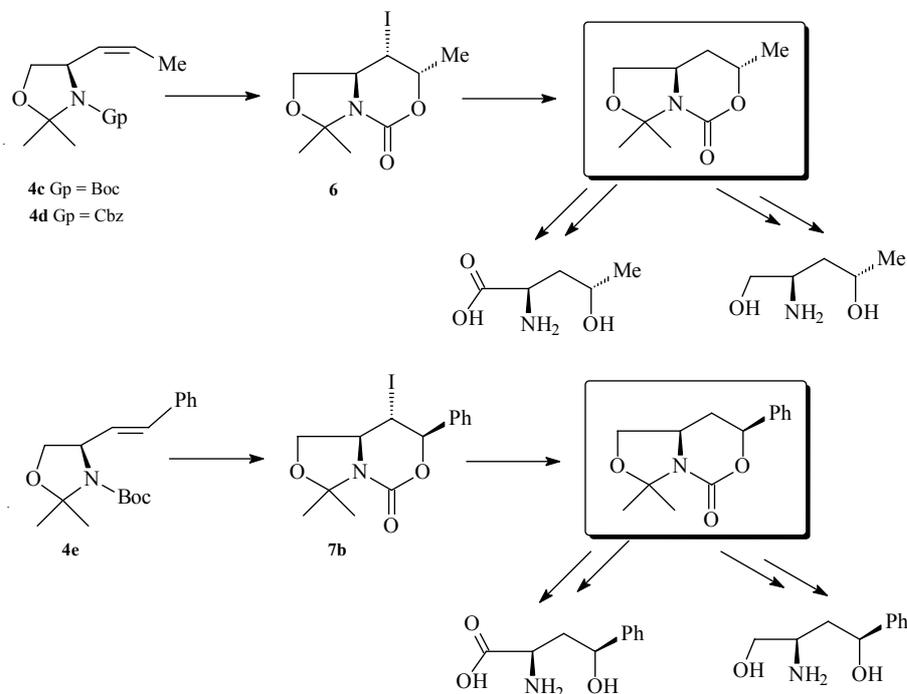
Esquema 4.17

El resultado obtenido es bastante lógico, teniendo en cuenta que el grupo éster retira densidad electrónica del doble enlace, desactivándolo frente al ataque electrofílico del yodo. Además, en la literatura³⁴ se hace referencia al hecho que para que tenga lugar la halociclocarbamiación de olefinas sustituidas con grupos electrón-atrayentes es necesario, en muchos casos, el uso de catalizadores, como el triflato de plata (I). Por otra parte, los mismos autores señalan que la reacción solamente tiene lugar a partir de carbamatos *N*-Cbz protegidos, ya que los derivados *N*-Boc pierden el grupo *tert*-butoxicarbonilo durante las condiciones de la reacción.

En resumen, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en todos los ensayos realizados con los carbamatos **4a-h**, podemos decir que la

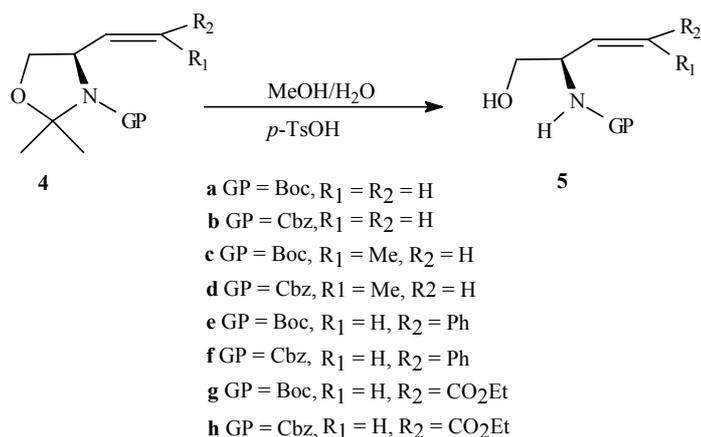
³⁴ Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghiri, E.; Bantle, G.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4257.

iodociclación de los carbamatos **4c**, **4d** y **4e** parece una vía adecuada para la obtención de carbamatos cíclicos. Estos heterociclos pueden ser transformados posteriormente en aminoalcoholes y aminoácidos con configuración definida (Esquema 4.18).



Esquema 4.18

El paso siguiente consistió en la reducción del compuesto bicíclico **6** con hidruro de tributilestaño. Sin embargo, aunque se llevaron a cabo varios intentos, la reacción no resultó satisfactoria, quizás por la naturaleza bicíclica del compuesto. Una estrategia alternativa consistió en realizar la iodociclocarbamación con los carbamatos alílicos **5a-h**, obtenidos con elevado rendimiento por desprotección de los carbamatos **4a-h**.



Esquema 4.19

A continuación se exponen los resultados obtenidos en las reacciones de iodociclación de los compuestos **5a-h**.

4.3.1.2. Reacciones de iodociclación de los carbamatos alílicos **5a-h**

Los carbamatos **5a-h** se hicieron reaccionar con distintos electrófilos (I₂ y NIS), en diclorometano o cloroformo como disolvente, y un tiempo de reacción de 18 horas. La prolongación de los tiempos de reacción no mejoró significativamente los rendimientos obtenidos.

En los experimentos realizados con los carbamatos **5a-h** se obtuvieron, al igual que con los carbamatos **4a-h**, tres tipos de heterociclos: la 2-oxazinona **11**, las 2-oxazolidinonas **8a-c** y los tetrahidrofuranos **9** y **10**, según el grupo protector, Boc o Cbz, y la sustitución del doble enlace del carbamato (Figura 4. 12).

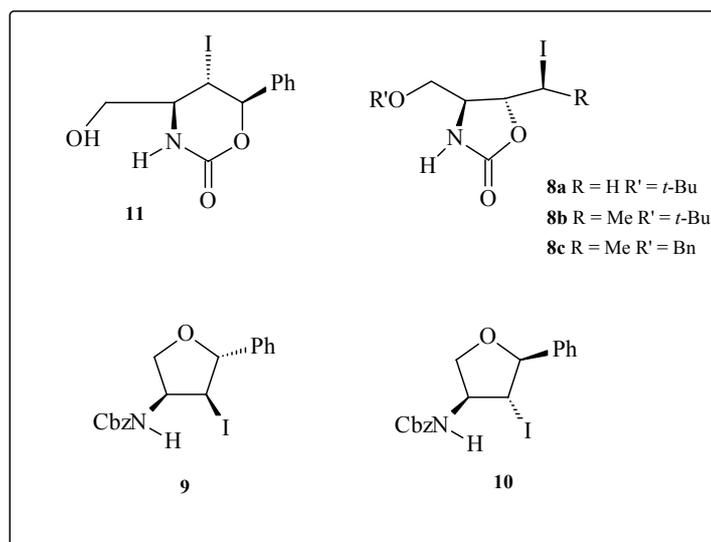
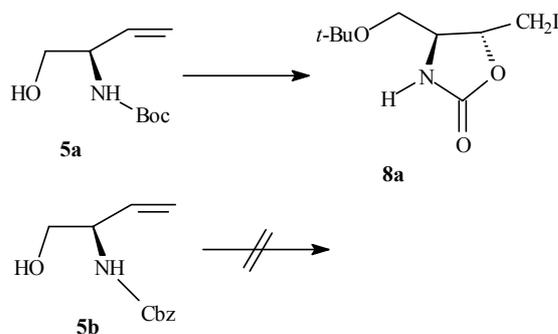


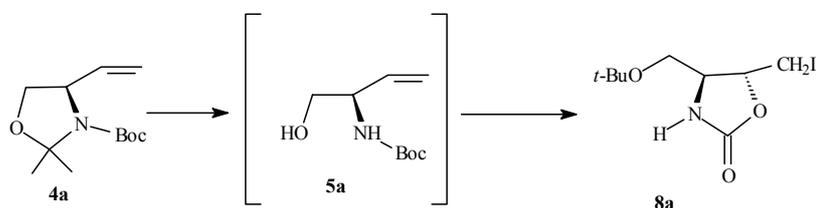
Figura 4.12

Cuando las reacciones se realizaron con los carbamatos **5a** y **5b** se obtuvieron resultados distintos según el grupo protector, *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Así, en la iodociclación del carbamato **5a** se obtuvo la oxazolidinona **8a**, en la que se produce una migración del grupo *tert*-butilo, con un rendimiento moderado (43%), mientras que el carbamato **5b** no reaccionó en ninguno de los ensayos llevados a cabo (Esquema 4.20).



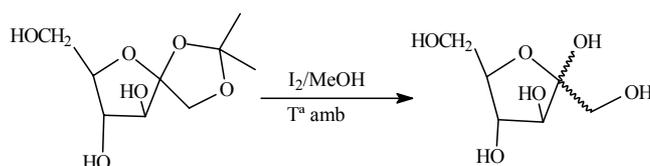
Esquema 4.20

Este resultado es similar al que habíamos obtenido anteriormente con los carbamatos **4a** y **4b**, y además justifica la obtención de la oxazolidinona **8a** a partir del carbamato **4a**, a través del aminoalcohol **5a** (Esquema 4.21).



Esquema 4.21

Hay que señalar que el hecho de que se produzca la ruptura del anillo de oxazolidina no es un hecho nuevo, ya que en la bibliografía³⁵ se encuentra descrita la ruptura de la función acetal por tratamiento con una solución diluida de yodo en metanol (Esquema 4.22).

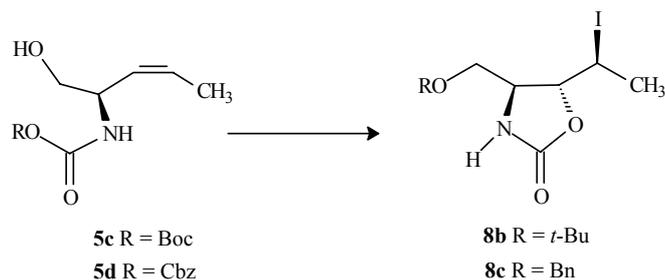


Esquema 4.22

Cuando se procedió a la ciclación de los carbamatos *N*-Boc **5c** y *N*-Cbz **5d**, con un metilo en el doble enlace, se obtuvieron las oxazolidinonas **8b** y **8c** con bajo rendimiento (27% y 10%), pero con alta regioselectividad y estereoselectividad (Esquema 4.23). El compuesto **8b**, se había aislado también anteriormente, junto con los derivados bicíclicos **6** y **7a**, en la

³⁵ Szarek, W.A.; Zamoiski, A.; Tiwari, K.N; Ison, E.R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3827.

reacción del carbamato **4c** con yodo, utilizando diclorometano como disolvente.



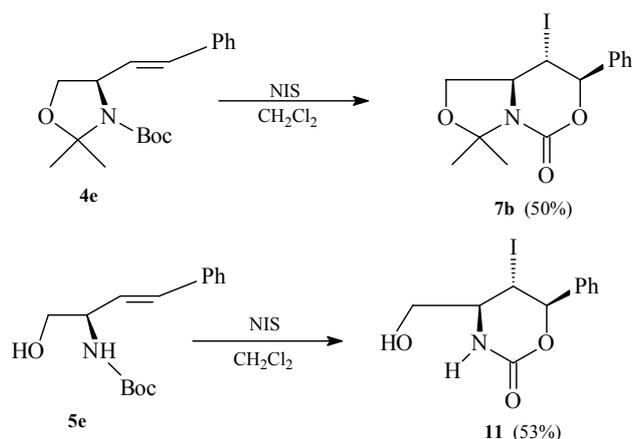
Esquema 4.23

La asignación estructural de los compuestos **8b** y **8c**, se realizó a base a sus datos espectroscópicos. De hecho, la absorción de IR del grupo carbonilo de las oxazolidinona **8b** y **8c** a 1760 y 1754 cm^{-1} , respectivamente, indicaban que teníamos un carbamato cíclico de cinco miembros.³⁶ En el espectro de RMN ^1H del compuesto **8b** un singulete a δ 1.17 ppm sugiere que el grupo Boc ha sido convertido en un *terc*-butil éter.³⁷ Por otra parte, para la oxazolidinona **8c**, el desplazamiento químico a campo más alto del metileno del grupo benciloxi, de δ 5.06 ppm a δ 4.48 ppm, confirma la presencia de un bencil éter. La estereoquímica relativa de los anillos de las oxazolidinonas **8b** y **8c** fue asignada en base a los valores de las constantes de acoplamiento ($J_{4,5} = 4.0$ y 4.5 Hz, respectivamente) que reflejan una relación *trans*.³⁶

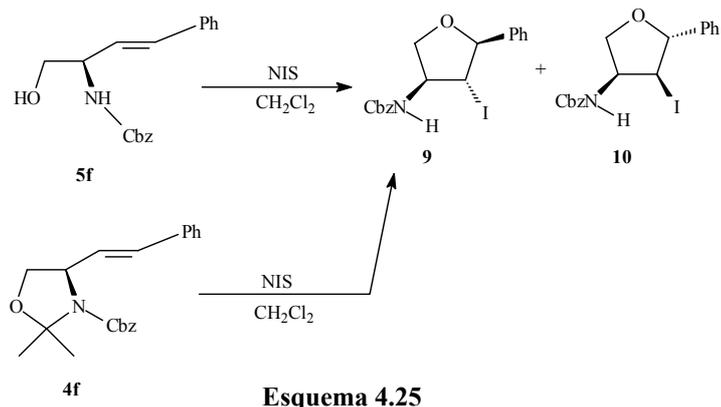
³⁶ Foglia, T.A.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1680.

³⁷ Farr, R.A.; Holland, A.K.; Huber, E.W.; Pect, N.P.; Weintraub, P.M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033.

Los resultados obtenidos con los carbamatos alílicos **5e** y **5f**, que poseen un sustituyente fenilo en el doble enlace y configuración *E*, fueron diferentes a los obtenidos para los carbamatos **5a-d**, ya que, en este caso, no se produjo migración del grupo *tert*-butilo o bencilo. Sin embargo, están relacionados con los de los carbamatos **4e** y **4f**. Así, en la reacción del carbamato **5e**, que posee el grupo protector Boc, se obtuvo exclusivamente la oxazin-2-ona **11**, con un rendimiento moderado (53%), resultado de una ciclación 6-*endo* por ataque nucleofílico del carbamato, de forma similar al carbamato **4e** (Esquema 4.24).



En la reacción del carbamato con el grupo Cbz **5f** se aislaron, al igual que con el carbamato **4f**, los tetrahydrofuranos **9** (31%) y **10** (9%), observándose, además, trazas de la oxazinona **11** (Esquema 4.25).



La elucidación de la estructura de la oxazinona **11** fue realizada mediante la comparación de sus datos espectroscópicos de IR y RMN ^1H (tabla 4.13) con los de la bibliografía.³⁸ La asignación se confirmó con el espectro de RMN ^{13}C (tabla 4.14) y los espectros bidimensionales HOMOCOSY- ^1H - ^1H y HETEROCOSY- ^1H - ^{13}C . La estereoquímica del carbamato cíclico se determinó a partir de los valores de las constantes de acoplamiento observados ($J_{4,5} = 8.0$, $J_{5,6} = 8.5$), que claramente indican que la oxazinona **11** presenta la estructura propuesta con una configuración *trans-trans*.

³⁸ Parker, K.A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654. Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1150. Melon, D.; Gravier-Pelletier, C.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 585.

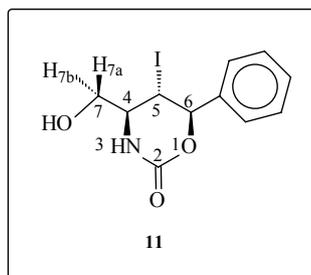


Tabla 4.13. Datos de RMN ^1H del compuesto **11**

Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (J , Hz)	N° H
OH	2.63	sa	1
H ₄ , H _{7a,b}	4.04-4.20	m	3
H ₅	4.43	dd (8.5, 8.0)	1
H ₆	4.93	d (8.0)	1
NH	5.90	sa	1
H _{ar}	7.32	m	5

Tabla 4.14. Datos de RMN ^{13}C del compuesto **11**

Asignación	δ (ppm)	
C ₅	41.7	CH
C ₄	55.6	CH
C ₇	72.4	CH ₂
C ₆	79.3	CH
2C _{ar}	126.7	CH
2C _{ar}	128.9	CH
C _{ar}	129.1	CH
C _{ar}	140.9	C
C ₂	159.1	C

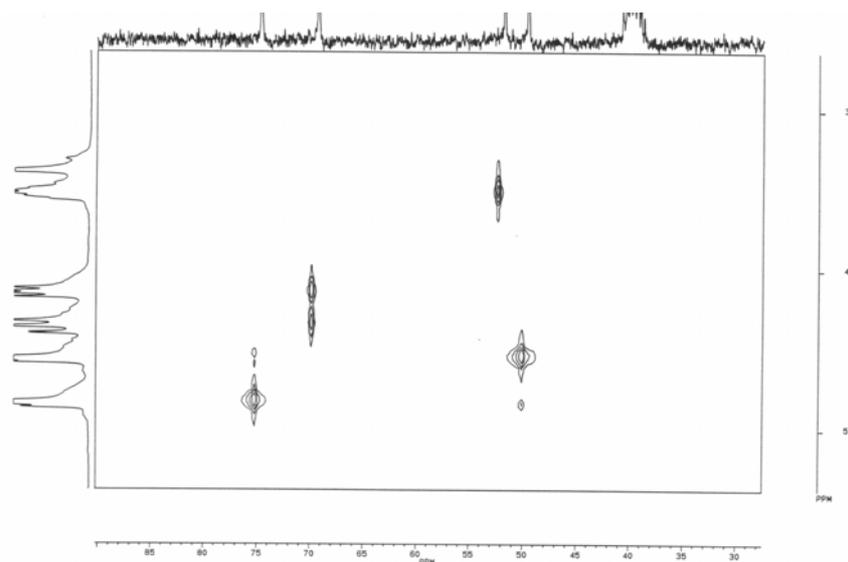
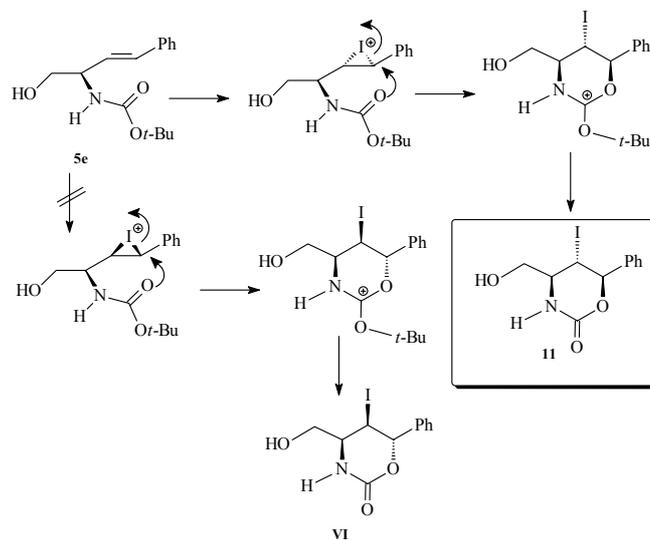


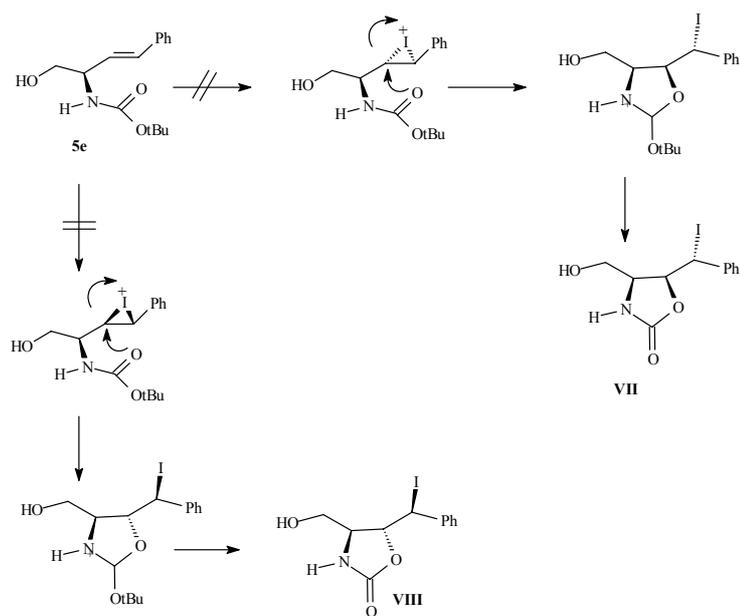
Figura 4.13

La formación de la *trans,trans* oxazinona **11**, en el caso del compuesto **5e**, es resultado de una reacción de iodociclocarbamación totalmente estereo- y regioselectiva, mediante una ciclación *6-endo*. El diastereoisómero *cis,trans* **VI** no se detectó (Esquema 4.26).



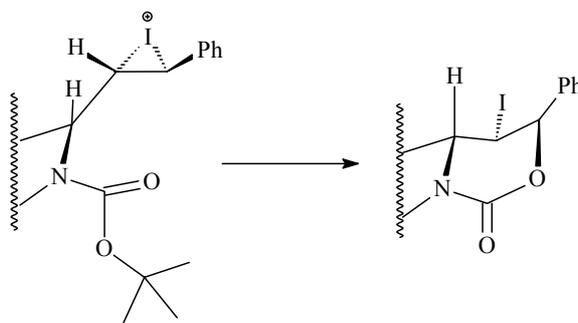
Esquema 4.26

En ningún momento se observaron en el crudo de reacción las 2-oxazolidinonas **VII** y **VIII**, obtenidas por una ciclación 5-*exo*, resultado del ataque nucleofílico del carbamato en el carbono menos sustituido (Esquema 4.27).



Esquema 4.27

Los resultados obtenidos en la iociclocarbamación del compuesto **5e**, con formación de la oxazinona **11**, podemos racionalizarlos en base a factores electrónicos y estéricos. La regioselectividad de la reacción de ciclación puede explicarse haciendo uso de las reglas de Baldwin,³⁹ fundamentalmente empíricas. En la bibliografía también se describen cálculos teóricos que muestran que el tipo de ciclación depende de las propiedades electrónicas de los sustituyentes que contenga la olefina.⁴⁰ En nuestro caso, el hecho de que la ciclación sea totalmente regioselectiva y obtengamos un anillo de seis miembros puede explicarse porque el sustituyente aromático fenilo estabiliza la carga positiva en posición bencílica, por lo que el ataque nucleofílico estará favorecido en esta posición (Esquema 4.28) A su vez, de acuerdo con la literatura, la configuración *E* del doble enlace parece favorecer el ataque 6-*endo*.



Esquema 4.28

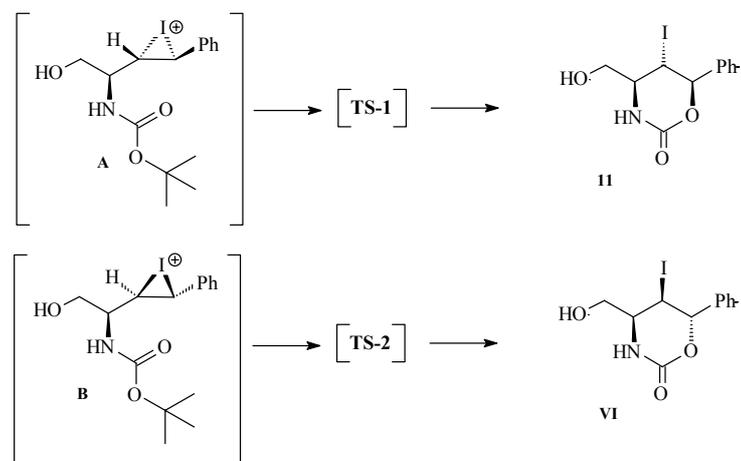
Se han realizado cálculos computacionales.⁴¹ Con el fin de racionalizar la estereoselectividad observada. Así, la energía calculada para el compuesto **11** es de 58.81 Kcal/mol, la de su ion iodonio intermedio **A**, tiene un valor de 70.48 Kcal/mol y el estado de transición (**TS-1**), que da

³⁹ March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*. 4th ed. Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**; Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734; Baldwin J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *Ibid.* **1976**, 736; Baldwin, J. E. *Ibid.* **1976**, 738.

⁴⁰ Watanabe, M.; Okada, H.; Teshima T.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2827.

⁴¹ Profesor M.Orena Universidad de Ancona

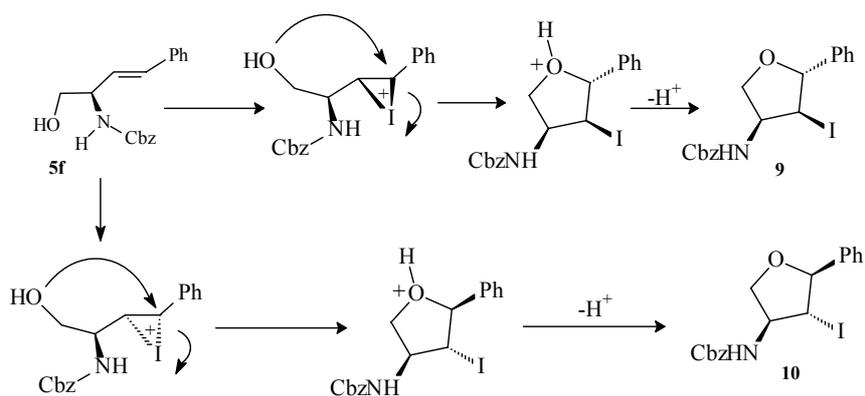
lugar al compuesto **11**, tiene una entalpía de formación de 79.99 Kcal/mol. Los cálculos realizados para el diastereoisómero **VI** y su ion iodonio intermedio **B** son de 61.59 Kcal/mol y 80.92 Kcal/mol, respectivamente. El estado de transición **TS-2** del compuesto **VI** tiene una entalpía de formación de 83.206 Kcal/mol.⁴² Al comparar estos valores se justifica que experimentalmente sólo se obtenga el compuesto **11**, ya que las energías implicadas en la formación del compuesto **VI** hacen que sea un proceso desfavorable, aunque su obtención por una ciclación 6-*endo* esté permitida.



Esquema 4.29

⁴² Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902. Dewar, M.J.S.; Dieter, K.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8075. Stewart, J.J.P. *J. Comp. Aid. Mol. Design* **1990**, *4*, 1. Stewart, J.J.P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209. Stewart, J.J.P. *ibid.* **1989**, *10*, 221. Hyperchem, 4.6 (versión SGI) y 5.1 y Chemplus, 1.6. Los valores de frecuencia son los siguientes: para **TS-1**, -230.0i cm⁻¹; para **TS-2**, -210.0i cm⁻¹.

Por otra parte, como hemos indicado anteriormente, en la iodociclación del carbamato **5f**, con el grupo protector *N*-Cbz, observamos un comportamiento diferente al carbamato **5e**, que posee el grupo Boc; pues, en la reacción del carbamato **5f** con I_2 o NIS, además de tener lugar el ataque nucleofílico del carbamato benciloxicarbonilo sobre el doble enlace dando la oxazinona **11** por una ciclación 6-*endo* (trazas), se obtiene mayoritariamente una mezcla de los tetrahidrofuranos **9** y **10**, por una ciclación 5-*endo*, resultado de un ataque nucleofílico intramolecular del alcohol primario sobre el doble enlace activado por el yodo electrófilo (Esquema 4.30).



Esquema 4.30

La formación de los tetrahidrofuranos **9** y **10** también ha sido racionalizada mediante cálculos computacionales.⁴³

En primer lugar se calcularon las conformaciones de mínima energía de los compuestos **9** y **10** (Figura 4.14)

⁴³ Profesor M.Orena Universidad de Ancona

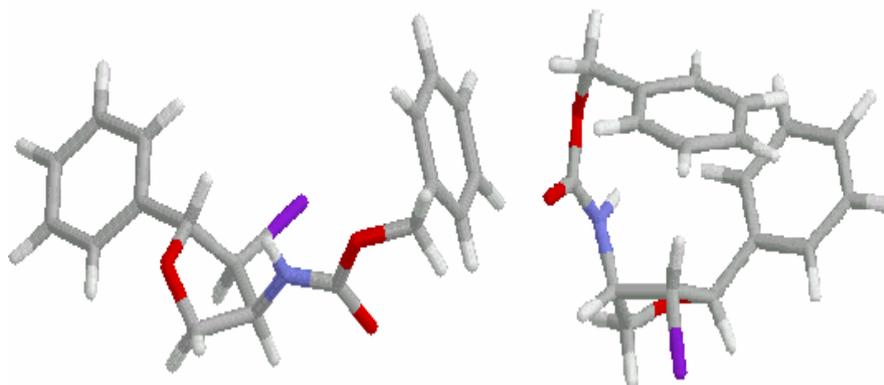


Figura 4.14

Una explicación posible de la aparente dicotomía de un proceso de ciclación *5-endo-trig*, que implica al grupo hidroxilo, compitiendo con una vía alternativa *6-endo*, en la que interviene el carbamato nucleofílico puede deducirse observando los iones iodonio **C** y **D** en sus conformaciones de mínima energía⁴⁴ (Figura 4.15). El efecto Π -stacking⁴⁵ entre los grupos fenilo aleja el grupo carbonilo de C_4 y hace que la distancia entre el grupo hidroxilo y C_4 sea favorable para la ciclación, favoreciendo la formación de los tetrahidrofuranos respecto a la oxazinona.

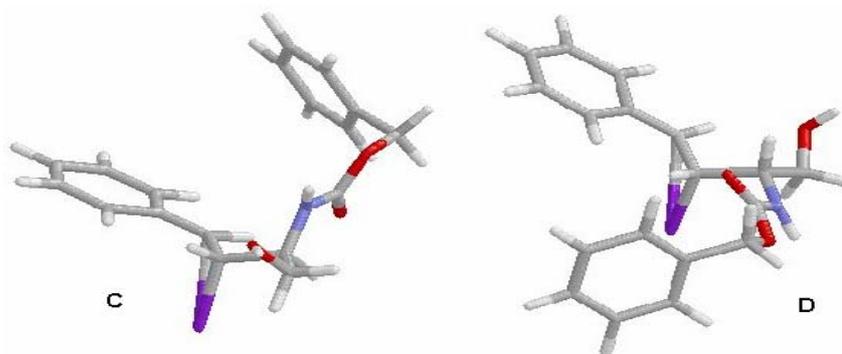


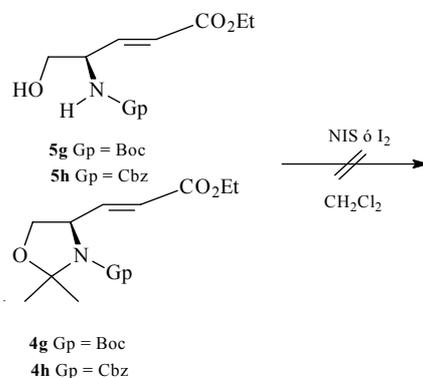
Figura 4.15

⁴⁴ Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765.

⁴⁵ Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 475.

Hay que señalar además que en la reacción de iodociclación del carbamato **5f** la relación diastereomérica entre los tetrahidrofuranos **9** y **10** dependió de las condiciones de reacción. De hecho, cuando la reacción se realizó con NIS en CH₂Cl₂ la relación diastereomérica de los compuestos **9:10** fue 78:22, mientras que con I₂ en CH₂Cl₂, la relación fue de 35:65. Esta diferencia es, posiblemente debido al control cinético o control termodinámico del proceso de ciclación.⁴⁶ Para justificar este hecho se han realizado cálculos de mecánica molecular, utilizando el Programa AMBER. Estos cálculos muestran que el tetrahidrofurano **10** es 0.9 kcal/mol más estable que el tetrahidrofurano **9**, posiblemente, debido al efecto Π -stacking entre los grupos fenilos. De hecho, bajo condiciones que siguen un control cinético (NIS/CH₂Cl₂), el tetrahidrofurano menos estable, el compuesto **9** es el mayoritario. Por otra parte, cuando la reacción se lleva a cabo bajo control termodinámico (I₂/CH₂Cl₂), el producto mayoritario es el tetrahidrofurano **10**.

Por último, se estudió la reacción de iodociclocarbamación con los carbamatos **5g** y **5h**, utilizando las condiciones habituales, y se comprobó que, al igual que sus análogos los carbamatos alílicos protegidos **4g** y **4h**, la reacción no tuvo lugar, recuperando exclusivamente el producto de partida (Esquema 4.31).

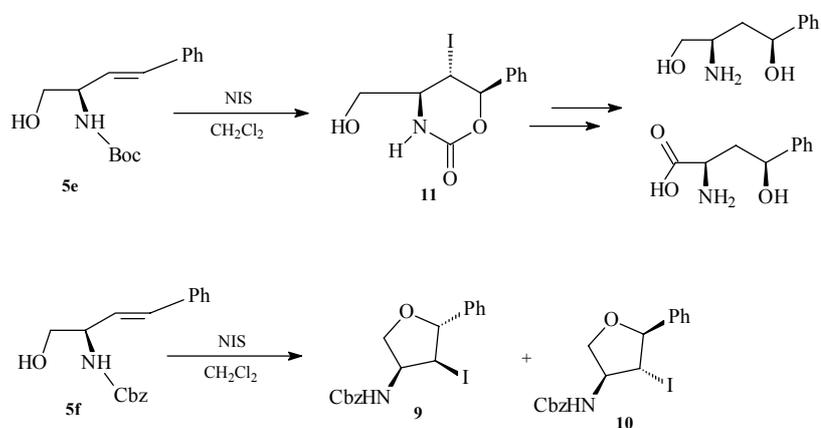


Esquema 4.31

⁴⁶ Barlett, P. A.; Myerson, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950.

En resumen, los resultados más interesantes obtenidos en los ensayos realizados en la reacción de halociclación de los carbamatos **5a-h** serían los siguientes:

- La obtención de la oxazinona **11** por iodociclación del carbamato **5e**, estrategia adecuada para la obtención de carbamatos cíclicos, que pueden ser posteriormente transformados en aminoalcoholes y aminoácidos con configuración definida.
- La reacción de iodociclación del carbamato **5f** parece una vía asequible para la obtención estereoselectiva de tetrahidrofuranos



Esquema 4.32

4.3.2. Epoxidación de los carbamatos alílicos 4a-d y apertura del epóxido por ciclocarbamación

Las oxazolidinas con configuración definida son auxiliares quirales reconocidos⁴⁷ y los epóxidos enantioméricamente puros son utilizados en síntesis bajo control estereoquímico.⁴⁸ Hay sin embargo, pocas referencias en la bibliografía sobre compuestos que posean en su estructura simultáneamente un anillo de oxazolidina y un epóxido.⁴⁹

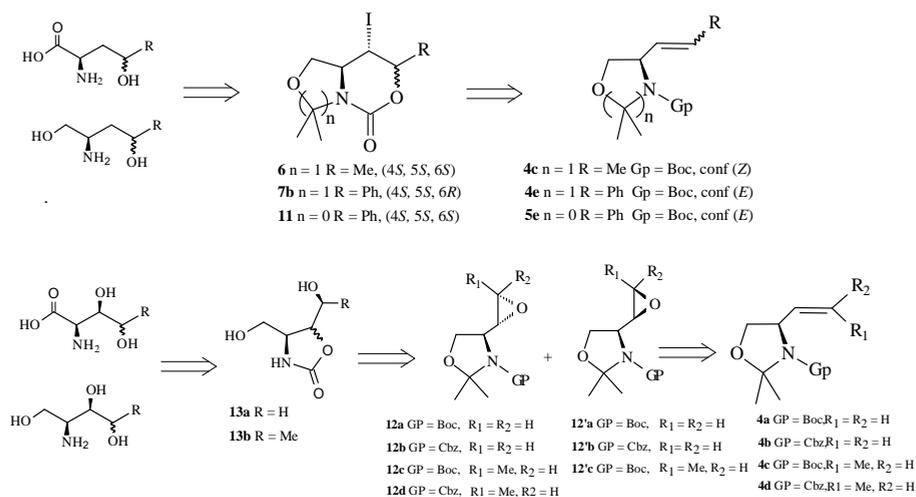
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las reacciones de iodociclocarbamación de los carbamatos alílicos **4a-h** y **5a-h**, en las que hemos sintetizado de forma altamente regio- y estereoselectiva las oxazinonas quirales **6**, **7b** y **11**, a partir de los carbamatos alílicos **4c**, **4e** y **5e**, respectivamente, por ataque intramolecular nucleofílico del *N*-Boc carbamato sobre un doble enlace, activado por un electrófilo como el ion yodonio, el objetivo siguiente de esta tesis fue la obtención estereoselectiva de carbamatos cíclicos (oxazinonas y oxazolidinonas) mediante el ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato a un epóxido, utilizando un catalizador ácido para facilitar la apertura del epóxido. Para ello en primer lugar se sintetizaron los *treo* y *eritro* *N*-Boc y *N*-Cbz α -aminoepóxidos **12** y **12'**, y posteriormente el estudio de su comportamiento en reacciones de

⁴⁷ Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2106. Garcia-Valverde, M.; Pedrosa, R.; Vicente, M.; Garcia-Granda, S.; Gutierrez-Rodriguez, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10761.

⁴⁸ Langlois, N.; Moro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3483. Albeck, A.; Estreicher, G.I. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5325. Nicolaou, K.C.; Sorensen, E.J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, New York, 1996. Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360. Pericàs, M.A.; Riera, A.; Manas, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 6931. Meffre, P.; Vo-Quang, L.; Vo-Quang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2291. Luly, J.R.; Bolis, G.; Dellaria, J.F. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 532. Ohfuné, Y.; Kurokawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041. Hauser, F.M.; ElleMBERG, S.R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 50. Rapoport, H.; Luly, J.R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4515.

⁴⁹ Agami, C.; Couty, F.; Evano, G.; Mathieu, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 367. Azuma, H.; Tamagaki, S.; Ogino, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3538. Hertweck, C.; Boland, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4426. Thum, O.; Hertweck, C.; Simon, H.; Bolan, W. *Synthesis* **1999**, 2145. Agami, C.; Amiot, F.; Couty, F.; Dechoux, L.; Kaminsky, C.; Venier, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3955. Bernardi, A.; Cardani, S.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1987.

apertura del anillo oxiránico por ataque nucleofílico intramolecular del *N*-Boc o *N*-Cbz carbamato, obteniéndose las *trans*-4,5-disustituidas 2-oxazolidinonas **13a** y **13b**, compuestos que pueden ser utilizados como precursores de aminopolioles quirales y de β,γ -dihidroxi- α -aminoácidos (Esquema 4.33).

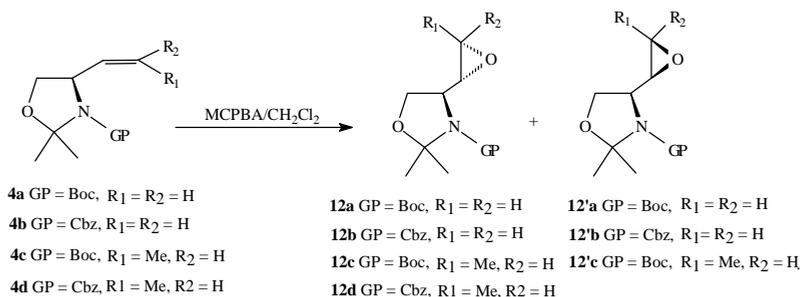


Esquema 4.33

A continuación vamos a comentar los resultados obtenidos en cada una de las etapas sintéticas.

4.3.2.1. Reacciones de epoxidación de los carbamatos alílicos 4a-d

La primera etapa de nuestra estrategia fue la epoxidación de los derivados **4a-d** para someter, posteriormente, los epóxidos resultantes a reacciones de ciclofuncionalización (Esquema 4.34).



Esquema 4.34

Uno de los métodos más utilizados para la síntesis estereoselectiva de *trans* aminoepóxidos es la epoxidación de aminas alílicas con perácidos.⁵⁰ En el presente trabajo hemos utilizado MCPBA como perácido para la epoxidación de las alqueniloxazolidinas **4a-d**. La adición del perácido a la solución de la alqueniloxazolidina **4**, correspondiente, en diclorometano se realizó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. En el caso de las alqueniloxazolidinas **4c** y **4d** se mantuvo esta temperatura durante 48 horas, obteniéndose los epóxidos correspondientes **12c**, **12'c** y **12d**. Sin embargo, las alqueniloxazolidinas **4a** y **4b** no reaccionaron a temperatura ambiente. Al cambiar las condiciones de la reacción y calentar a reflujo durante 48 horas se aislaron los epóxidos **12a**, **12'a**, **12b** y **12'b**. El hecho de que las propeniloxazolidinas **4c** y **4d** reaccionaran a temperatura ambiente y las viniloxazolidinas **4a** y **4b** sólo lo hicieran a reflujo, puede explicarse por el aumento de la reactividad de los compuestos **4c** y **4d** hacia los perácidos,

⁵⁰ Kishi, Y.; Nagaoka, H. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3876. Albeck, A.; Persky, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 653. Rich, D. H.; Romeo, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4939. Valente, V. R.; Wolfhagen J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *31*, 2509. Rapoport, H.; Luly, J. R.; Shaw, K. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4515. Luly, J. R.; Dellaria, J. F.; Plattner, J. J.; Soderquist, J. L.; Yi, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1487. Warmerdam, E. G. J. C.; Nieuwendijk, A. M. C. H.; Brussee, J.; Kruse, C. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2539. Luthman, K.; Berts, W.; Jenmalm, A.; Csöreg, I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1026. Hori, K.; Ohfune, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3886. Overman, L.E.; Bell, K.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1851. Kishi, Y.; Johnson, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4347. Nilhi, T.; Kogen, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 311. Sampson, P.; Chai, K-B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6807.

ya que la sustitución alquímica en el doble enlace produce un incremento de la densidad electrónica en el enlace π , favoreciendo así la formación de un enlace con el oxígeno electrofílico del perácido.⁵¹

Los rendimientos de las distintas epoxidaciones fueron moderadamente buenos (42-77%). La separación de los diastereoisómeros *eritro* y *treo* se realizó fácilmente por columna. En todos los casos, y de acuerdo con la bibliografía, los *treo* aminoepóxidos **12** se obtuvieron en mayor proporción que los *eritro* aminoepóxidos **12'**, tal como muestra la tabla 4.15. Podemos destacar que en la reacción de la alqueniloxazolidina **4d** con MCPBA, solamente se aisló el *treo* epóxido **12d**, y ni siquiera en el espectro de RMN ¹H del crudo se observaron trazas del diastereoisómero *eritro* **12'd**.

Tabla 4. 15.

Epóxido	Rendimiento	Relación <i>treo:eritro</i>
12a y 12'a	42%	67:33
12b y 12'b	63%	67:33
12c y 12'c	67%	70:30
12d	77%	100:0

La nomenclatura *eritro* o *treo* de los epóxidos **12** y **12'** se ha realizado de acuerdo con la disposición espacial de los grupos epóxido y oxazolidina al dibujar la molécula en su proyección de Fischer, en comparación con la eritrosa y la treosa.⁵² Así, por ejemplo, cuando se dibuja

⁵¹ Solomons, T. W. G. *Química Orgánica*, Ed. Noriega, **1992**, 225 Seyhan Ege, *Química Orgánica Estructura y Reactividad, Tomo I*, Ed. Reverté, **1987**, 353

⁵² Avendaño López, C. "Introducción a la Química Farmacéutica" Ed. Interamericana Mc. Graw-Hill, **1995**, 809. En la bibliografía también se utiliza el sistema de nomenclatura *sin* y *anti* en lugar de *treo* y *eritro*. Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5421.

el epóxido **12a**, ambos grupos están en lados distintos, por lo que se considera epóxido *treo*. Sin embargo, al dibujar en proyección de Fischer el epóxido **12'a**, tanto la oxazolidina como el grupo oxirano están en el mismo lado, por lo que se considera que el epóxido tiene la configuración *eritro* (Figura 4.16).

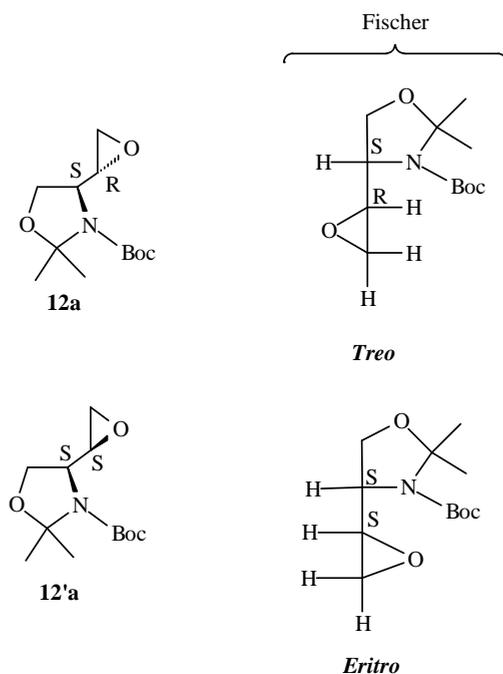


Figura 4.16

La identificación de los epóxidos **12** se llevó a cabo mediante análisis espectroscópico de RMN ^1H , RMN ^{13}C y espectrometría de masas de alta resolución. Las señales de carbono y protón fueron asignadas mediante experimentos de correlación nuclear HOMOCOSY y HETEROCOSY. Al igual que las oxazolidinas **2**, **3** y **4**, en los espectros de protón y carbono de los compuestos **12** y **12'** se observaron dos conformeros: α (mayoritario) y β (minoritario).

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **12a**.⁵³ (Tabla 4.16) se observan claramente las señales características del anillo de *N*-Boc-2,2-dimetiloxazolidina: a δ 1.43–1.45 ppm, un singlete correspondiente a los metilos del Boc, junto con uno de los dos metilos en posición dos del anillo de oxazolidina, uno para el conformero α y otro para el conformero β . El otro metilo restante de la oxazolidina se encontró a campo más bajo para ambos conformeros, a δ 1.56 ppm (conformero β) y a δ 1.61 ppm (conformero α). A δ 4.0 ppm se observó una señal que se asignó al metileno de la oxazolidina y posteriormente se confirmó por el espectro DEPT y COSY ^1H - ^{13}C .

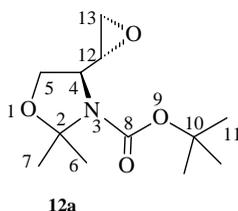


Tabla 4. 16. RMN ^1H del compuesto **12a**

Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (<i>J</i> , Hz)	N $^\circ$ H
H ₁₁ + H ₆ + H ₇	1.44	s	9 α + 9 β + 3 α + 3 β
H ₆ ó H ₇	1.56	s	3 β
H ₆ ó H ₇	1.61	s	3 α
H ₁₃	2.70 – 2.86	m	2 α + 2 β
H ₄	2.98	s	1 α + 1 β
H ₁₂	3.38	m	1 α ó β
H ₁₂	3.53	m	1 α ó β
H ₅	4.0	m	2 α + 2 β

Respecto al espectro de RMN ^{13}C del epóxido **12a** (tabla 4.17) podemos destacar a campo bajo, a δ 59.0 ppm (α) y δ 59.3 ppm (β), y a campo alto, a δ 48.3 ppm (α) y δ 48.4 ppm (β), los carbonos C₁₂ y C₁₃,

⁵³ El epóxido **12a** está descrito en la bibliografía y se obtiene a partir del aldehído de Garner mediante iluros de azufre. Moore, W. J.; Luzzio, F. A. *Tetrahedron Lett*, **1995**, 36, 6599.

respectivamente, del anillo oxiránico, así como el metileno C₅ a δ 65.5 ppm (β) y δ 66.1 ppm (α) y el carbonilo del carbamato a δ 151.8 ppm. El espectro DEPT confirmó los metilenos C₁₃ y C₅. Para la asignación de las señales del anillo oxiránico fue necesario el empleo de experimentos de correlación heteronuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$. El espectro COSY $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ mostró la correlación existente entre el carbono C₁₃ (δ 48.4 ppm) y dos series de señales a δ 2.07 ppm y δ 2.87 ppm que permitió identificarlas como los hidrógenos H₁₃ del epóxido para los dos conformeros α y β . El espectro de correlación heteronuclear muestra además la correlación entre C₁₂ (δ 59.0 ppm) y H₁₂ (δ 3.38 ppm para el conformero α y δ 3.53 ppm para el conformero β).

Tabla 4. 17. RMN ^{13}C del compuesto **12a**

Asignación	δ (ppm)	
C6 α	23.1	CH ₃
C6 β	24.3	CH ₃
C7 α	26.7	CH ₃
C7 β	27.5	CH ₃
C11 α + β	28.4	CH ₃
C13 α	48.3	CH
C13 β	48.4	CH
C4 β	52.0	CH
C4 α	52.3	CH
C12 α	59.0	CH
C12 β	59.3	CH
C5 β	65.5	CH ₂
C5 α	66.1	CH ₂
C10 α	80.2	C
C10 β	80.5	C
C2 β	93.8	C
C2 α	94.4	C
C8	151.8	C

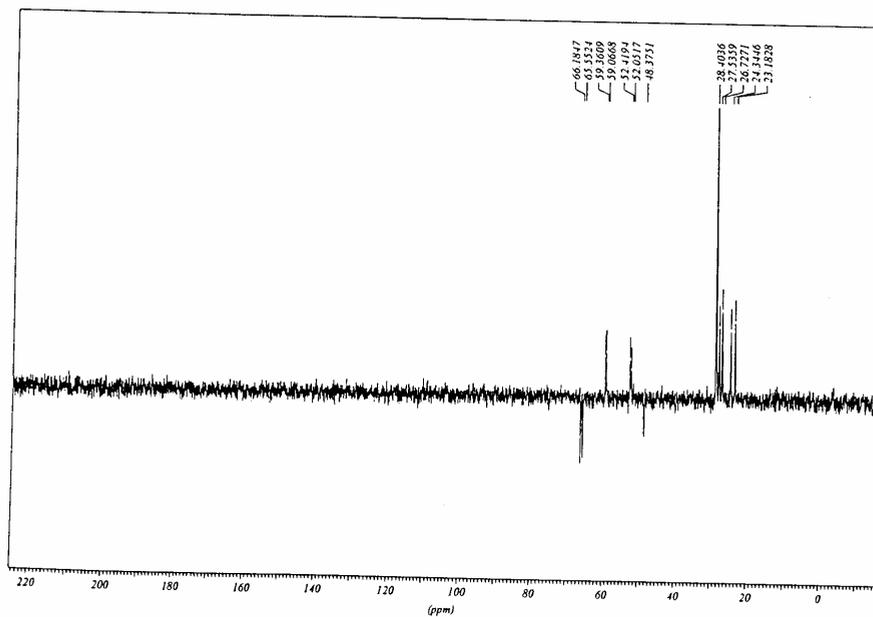


Figura 4.17. DEPT del compuesto 12a

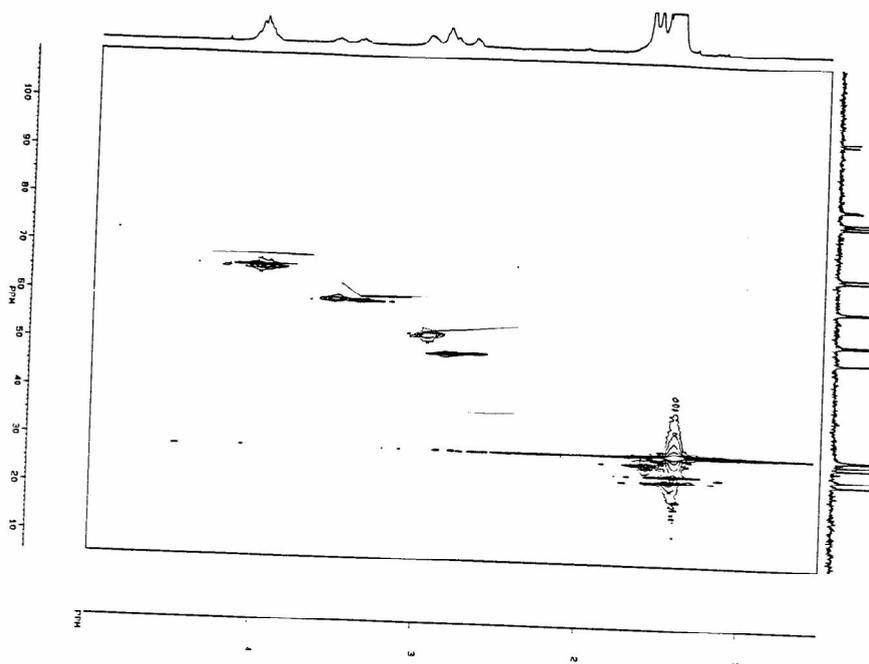


Figura 4.18. COSY $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ del compuesto 12a

En cuanto al isómero *eritro* **12'a**, en el espectro de RMN ^1H (Tabla 4.18), los hidrógenos del Boc junto con los metilos 6 y 7 se observaron a δ 1.41 ppm y el metileno de la 1,3-oxazolidina se desplazó a campo más alto (δ 3.67 – 3.78 ppm) con respecto al isómero *treo* **12a**.

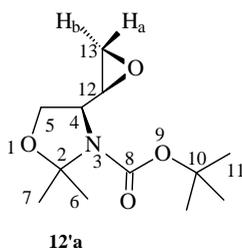


Tabla 4. 18. RMN ^1H del compuesto **12'a**

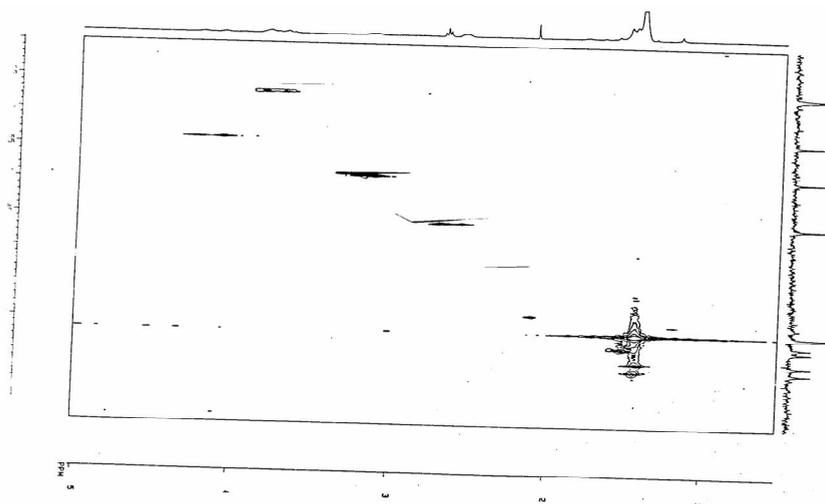
Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (J, Hz)	NºH
$\text{H}_{11} + \text{H}_6 + \text{H}_7$	1.41	s	$9\alpha + 9\beta + 6\alpha + 6\beta$
H_{13a}	2.56	m	$1\alpha + 1\beta$
H_{13b}	2.67	dd (4.4, 4.3)	$1\alpha + 1\beta$
H_4	3.12	m	$1\alpha + 1\beta$
H_5	3.6-3.8	m	$2\alpha + 2\beta$
H_{12}	4.08	m	$1\alpha \text{ ó } \beta$
H_{12}	4.22	m	$1\alpha \text{ ó } \beta$

En el espectro RMN ^{13}C del epóxido **12'a** (Tabla 4.19) se observó un desplazamiento a campo alto de los carbonos C_{12} (δ 56.3 ppm) y C_{13} (δ 44.1 ppm) del grupo epóxido con respecto al isómero *treo*. También aquí se utilizó un espectro DEPT para la confirmación del tipo de carbonos.

Tabla 4. 19. RMN ^{13}C del compuesto **12'a**

Asignación	δ (ppm)	
$\text{C}_{6\alpha}$	23.1	CH_3
$\text{C}_{6\beta}$	24.3	CH_3
$\text{C}_{7\alpha}$	26.4	CH_3
$\text{C}_{7\beta}$	27.0	CH_3
C_{11}	28.4	CH_3
C_{13}	44.1	CH
C_4	51.0	CH
C_{12}	56.3	CH
$\text{C}_{5\alpha}$	62.9	CH_2
$\text{C}_{5\beta}$	63.1	CH_2
$\text{C}_{10\alpha}$	80.2	C
$\text{C}_{10\beta}$	80.6	C
$\text{C}_{2\beta}$	93.8	C
$\text{C}_{2\alpha}$	94.1	C
$\text{C}_{8\alpha}$	151.7	C
$\text{C}_{8\beta}$	152.5	C

Basándonos en el espectro COSY $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ del compuesto **12'a**, a δ 2.56 ppm y δ 2.67 ppm se asignaron los dos hidrógenos del metileno del anillo oxiránico (H_{13}) por su acoplamiento con C_{13} (δ 44.1). El hidrógeno H_{12} , para los conformeros α y β , que se encuentra a δ 4.08 ppm y δ 4.22 ppm, se correlacionó con una señal a δ 56.3 ppm (C_{12}).

**Figura 4.19.** COSY $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ del compuesto **12'a**

En el espectro de RMN ^1H del epóxido *treo* **12b** (tabla 4.20) observamos, entre δ 1.45 ppm y δ 1.66 ppm, cuatro singletes correspondientes a los dos metilos del anillo de oxazolidina de los dos conformeros α y β . También destacamos a δ 2.4–2.5 ppm un doble doblete con una J_{gem} de 4.4 Hz y una J_{trans} de 2.5 Hz, correspondiente al hidrógeno H_f del anillo oxiránico, y a δ 2.6–2.7 ppm un triplete con una J de 4.4 Hz correspondiente al hidrógeno H_e . El hecho de que ambos protones se presenten a distinto campo puede deberse al efecto anisotrópico del anillo aromático del Cbz. El metileno de la oxazolidina y el metileno del bencilo se encuentran a δ 4.0–4.1 ppm y δ 5.0–5.2 ppm respectivamente.

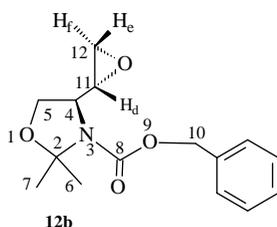


Tabla 4. 20. RMN ^1H del compuesto **12b**

Asignación	δ	Multiplicidad (J , Hz)	N $^\circ$ H
H_6 ó H_7	1.45	s	3 β
H_6 ó H_7	1.53	s	3 α
H_6 ó H_7	1.58	s	3 β
H_6 ó H_7	1.66	s	3 α
H_{12f}	2.4 – 2.5	dd (4.4, 2.5)	1 α
H_{12e}	2.6 – 2.7	t (4.4)	1 α
$\text{H}_e + \text{H}_f + \text{H}_4$	2.8 – 3.1	m	3 β + 1 α
H_{11}	3.38	m	1 α
H_{11}	3.48	m	1 β
H_5	4.0 – 4.1	m	2 α + 2 β
H_{10}	5.0 – 5.2	m	2 α + 2 β
H_{ar}	7.3	s	5 α + 5 β

En cuanto al espectro de RMN ^{13}C del epóxido **12b** (tabla 4.21) se observó a δ 48.3 ppm la señal correspondiente al carbono C_{13} del oxirano y a campo más bajo, δ 58.9 ppm y δ 59.7 ppm, dos señales correspondientes al carbono C_{12} del oxirano de los conformeros α y β . Los carbonos C_4 y C_5 del anillo de oxazolidina mantuvieron el desplazamiento químico característico a δ 51.7 ppm (α) y δ 52.0 ppm (β) para C_4 y δ 65.5 ppm (α) y δ 66.2 ppm (β) para C_5 . La señal del carbonilo del carbamato se encontró a δ 152.2 ppm.

Tabla 4. 21. RMN ^{13}C del compuesto **12b**

Asignación	δ (ppm)	
C_6 ó $\text{C}_{7\alpha}$	23.0	CH_3
C_6 ó $\text{C}_{7\beta}$	24.3	CH_3
C_6 ó $\text{C}_{7\alpha}$	26.5	CH_3
C_6 ó $\text{C}_{7\beta}$	27.4	CH_3
$\text{C}_{12\alpha}$ y β	48.2	CH_2
$\text{C}_{4\beta}$	51.7	CH
$\text{C}_{4\alpha}$	52.0	CH
$\text{C}_{11\alpha}$	58.9	CH
$\text{C}_{11\beta}$	59.7	CH
$\text{C}_{5\beta}$	65.6	CH_2
$\text{C}_{5\alpha}$	66.2	CH_2
$\text{C}_{10\alpha}$	67.0	CH_2
$\text{C}_{10\beta}$	67.3	CH_2
$\text{C}_{2\alpha}$ y β	94.6	C
$\text{C}_{\text{ar}\alpha}$ y β	128.0	CH
$\text{C}_{\text{ar}\alpha}$ y β	128.3	CH
$\text{C}_{\text{ar}\alpha}$ y β	128.5	CH
$\text{C}_{\text{ar}\alpha}$ y β	135.9	C
$\text{C}_{8\alpha}$ y β	152.2	C

En el espectro de RMN ^1H del isómero *eritro* **12'b** (tabla 4.22) observamos a δ 2.5 ppm un doble doblete con una J_{gem} de 4.7 Hz y J_{trans} de 2.5 Hz correspondiente al hidrógeno H_f del grupo oxirano y a campo más bajo, a δ 2.63 ppm, un multiplete correspondiente al hidrógeno H_e del oxirano. Aquí, también al igual que en el epóxido **12b**, ambos protones H_e y

H_f se encuentran con distinto desplazamiento, posiblemente por el efecto del anillo aromático del Cbz. Un multiplete a δ 3.65–3.86 ppm se asignó al metileno del anillo de oxazolidina de ambos conformeros. El hidrógeno del anillo oxiránico H_{12} se presentó a δ 4.18 para el conformero mayoritario (α) y a δ 4.28 para el minoritario (β).

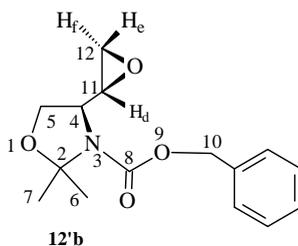


Tabla 4. 22 RMN 1H del compuesto **12'b**

Asignación	δ	Multiplicidad (J, Hz)	N $^{\circ}$ H
H_6 ó H_7	1.38	s	3 β
H_6 ó H_7	1.45	s	3 α
H_6 ó H_7	1.53	s	3 α
H_6 ó H_7	1.61	s	3 β
H_{12f}	2.5	dd (4.7, 2.5)	1 α + 1 β
H_{12e}	2.63	m	1 α + 1 β
H_4	3.1	m	1 α
H_4	3.2	m	1 β
H_5	3.65–3.83	m	2 α + 2 β
H_{11}	4.18	m	1 α
H_{11}	4.28	m	1 β
H_{10}	5.07	m	2 α + 2 β
H_{ar}	7.03	m	5 α + 5 β

En cuanto al espectro de RMN ^{13}C de epóxido **12'b** (tabla 4.23) destacaríamos a δ 44.1 ppm el carbono C_{13} y a δ 56.1 ppm (α) y δ 56.9 ppm (β) el carbono C_{12} del oxirano. El metileno del grupo Cbz se observó a campo más bajo, a δ 63.1 ppm y el carbonilo a δ 152.4 ppm.

Tabla 4.23. RMN ^{13}C del compuesto **12'b**

Asignación	δ (ppm)	
C_6 ó $\text{C}_{7\alpha}$	23.0	CH_3
C_6 ó $\text{C}_{7\beta}$	24.3	CH_3
C_6 ó $\text{C}_{7\alpha}$	26.2	CH_3
C_6 ó $\text{C}_{7\beta}$	27.0	CH_3
$\text{C}_{12\alpha}$ y β	44.1	CH_2
$\text{C}_4\alpha$ y β	50.8	CH
$\text{C}_{11\alpha}$	56.1	CH
$\text{C}_{11\beta}$	56.9	CH
$\text{C}_{10\alpha}$ + β	63.1	CH_2
$\text{C}_{5\alpha}$	66.8	CH_2
$\text{C}_{5\beta}$	67.4	CH_2
$\text{C}_2\alpha$ + β	94.5	C
C_{ar}	128.0	CH
C_{ar}	128.3	CH
C_{ar}	128.5	CH
C_{ar}	136.0	C
$\text{C}_{8\alpha}$ y β	152.4	C

En el espectro de RMN ^1H del epóxido *treo* **12c** (tabla 4.24) destacaríamos un doblete a δ 1.24 ppm ($J = 4$ Hz) y otro doblete a δ 1.37 ppm ($J = 4$ Hz) correspondientes al grupo metilo unido al anillo oxiránico de los dos conformeros α y β . También se observan los hidrógenos diastereotópicos del metileno del anillo de oxazolidina como dobles dobletes a δ 3.85–3.95 ppm ($J_{\text{gem}} = 9$ Hz, $J_{\text{trans}} = 6$ Hz) y a δ 4.02–4.06 ppm ($J_{\text{gem}} = 9$ Hz y $J_{\text{cis}} = 2$ Hz). Los hidrógenos del anillo oxiránico H_{12} y H_{13} se presentaron como multipletes a δ 2.9 ppm y δ 3.1 ppm, respectivamente. En lo referente al espectro de RMN ^{13}C (tabla 4.25) podemos destacar, una vez más, la duplicidad de señales como consecuencia de un equilibrio dinámico entre los conformeros α y β . Así, el carbono C_{12} del grupo oxirano se encontró a δ 57.6 ppm para el conformero mayoritario (α) y a δ 58.3 ppm para el conformero minoritario (β). En este caso se observó el efecto desapantallante del metilo unido al anillo oxiránico, con un desplazamiento de la señal correspondiente al carbono C_{13} , desde δ 48 ppm en el epóxido

12a, a δ 54.6 ppm (confórmero minoritario) y δ 54.9 ppm (confórmero mayoritario), en el epóxido **12c**.

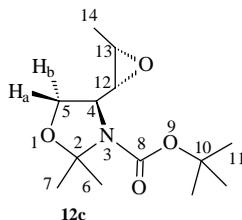


Tabla 4. 24. RMN ^1H del compuesto **12c**

Asignación	δ	Multiplicidad (J , Hz)	N $^\circ$ H
H ₁₄	1.24	d (4.0)	3 α
H ₁₄	1.37	d (4.0)	3 β
H ₁₁ + H ₁₁ + H ₆ ó H ₇	1.42	m	9 α +9 β + 3 α + 3 β
H ₆ ó H ₇	1.54	m	3 α + 3 β
H ₁₂	2.90 – 2.93	m	1 α + 1 β
H ₁₃	3.12 – 3.16	m	1 α + 1 β
H ₄	3.55 – 3.65	m	1 α + 1 β
H _{5b}	3.89 – 3.95	dd (9, 6)	1 α + 1 β
H _{5a}	4.02 – 4.06	dd (J =9, 2)	1 α + 1 β

Tabla 4. 25. RMN ^{13}C del compuesto **12c**

Asignación	δ (ppm)	
C _{14α}	13.8	CH ₃
C _{14β}	16.0	CH ₃
C _{6β}	23.6	CH ₃
C _{6α}	24.5	CH ₃
C _{7β}	26.3	CH ₃
C _{7α}	27.5	CH ₃
C ₁₁	28.3	CH ₃
C _{4β}	53.0	CH
C _{4α} , C _{13β}	54.0	CH
C _{13α}	54.9	CH
C _{12α}	57.6	CH
C _{12β}	58.3	CH
C _{5α}	66.0	CH ₂
C _{5β}	66.3	CH ₂
C ₁₀	80.2	C
C _{2α}	93.9	C
C _{2β}	94.9	C
C ₈	152.2	C

La asignación del protón metínico del anillo de oxazolidina H_4 y los protones H_{12} y H_{13} del grupo oxirano se realizó mediante un espectro COSY $^1H-^{13}C$. Para confirmar la estereoquímica del epóxido fue necesario un espectro COSY $^1H-^1H$, el cual mostró claramente el acoplamiento de H_{13} con el metilo del anillo oxiránico y con H_{12} .

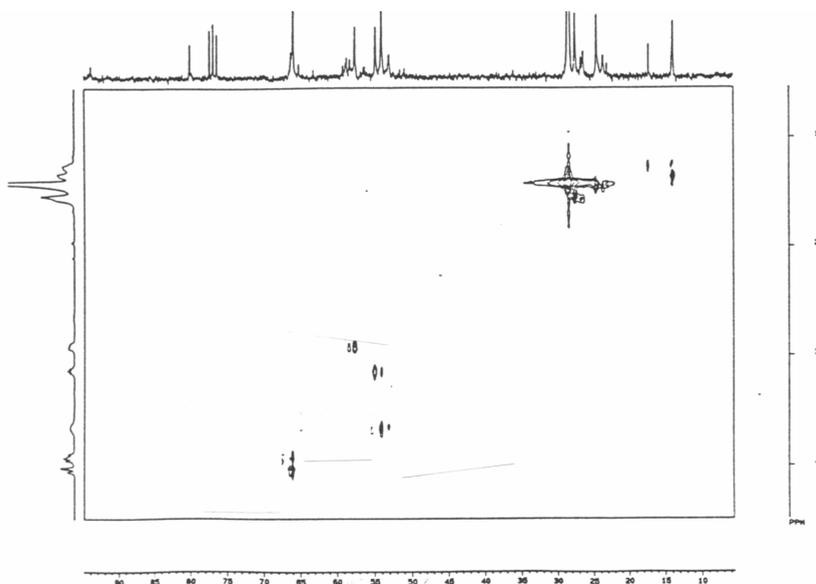


Figura 4. 20. COSY $^1H-^{13}C$ del compuesto 12c

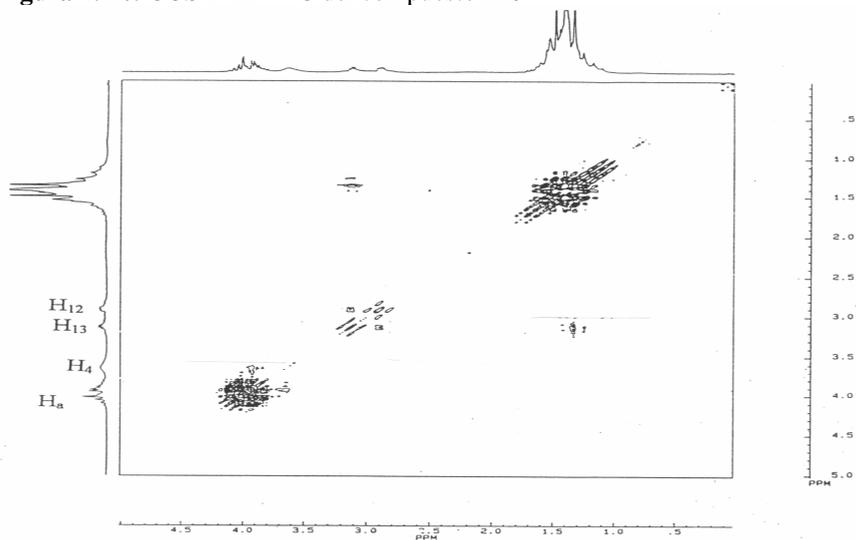


Figura 4. 21. COSY $^1H-^1H$ del compuesto 12c

En el espectro de RMN ^1H del epóxido *eritro* **12'**c (tabla 4.26), observamos a δ 1.24 ppm un doblete que corresponde al metilo unido al anillo oxiránico con una $J = 4.75$ Hz. A δ 1.43 ppm se presenta un singlete correspondiente a los nueve hidrógenos del Boc. Sobre el espectro RMN ^{13}C del epóxido *eritro* **12'**c (tabla 4.27) destacamos un desplazamiento de las señales de los carbonos del anillo oxiránico C_{13} y C_{12} a campo más alto a (δ 51.0 ppm y δ 56.8 ppm) en comparación al isómero *treo* **12**c.

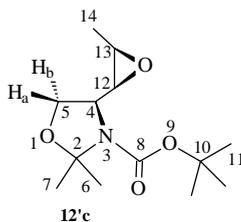


Tabla 4. 26. RMN ^1H del compuesto **12'**c

Asignación	δ	Multiplicidad (J , Hz)	N $^{\circ}$ H
H ₁₄	1.24	d (4.75)	3
H ₁₁	1.43	s	9
H ₆ ó H ₇	1.46	s	3
H ₆ ó H ₇	1.54	s	3
H ₄ , H ₁₃	2.93–2.96	m	2
H ₁₂ , H _{5b}	3.75–3.80	m	2
H _{5a}	3.98	dd (9.15, 1.85)	1

Tabla 4.27. RMN ^{13}C del compuesto **12'**c

Asignación	δ (ppm)	
C ₁₄	13.8	CH ₃
C _{6α}	23.6	CH ₃
C _{6β}	24.5	CH ₃
C _{7α}	26.4	CH ₃
C _{7β}	27.5	CH ₃
C ₁₁	28.3	CH ₃
C ₁₃	51.0	CH
C ₁₂	56.8	CH
C ₄	59.0	CH
C ₅	65.7	CH ₂
C ₁₀	80.1	C
C ₂	94.1	C
C ₈	152.2	C

Mediante un espectro COSY ^1H - ^{13}C observamos que la señal a δ 2.93–2.96 ppm, para dos hidrógenos, corresponde a los protones H_4 y H_{13} . A δ 3.98 ppm la señal correspondiente a H_a se desdobra como un doble doblete ($J = 9.15$ y $J = 1.85$). En el COSY ^1H - ^1H , no se observó acoplamiento entre H_a y H_4 por lo que se pensó que ambos hidrógenos estaban en *trans*.

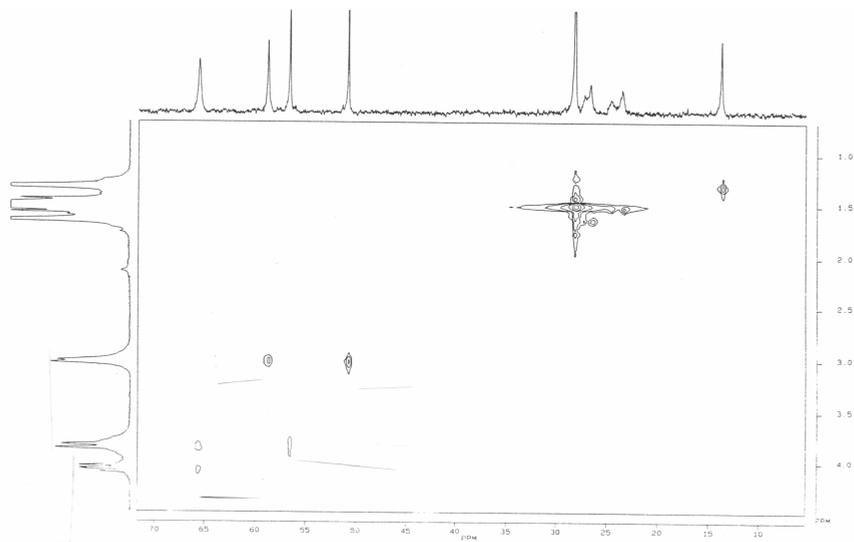


Figura 4.22. COSY ^1H - ^{13}C del epóxido **12c**

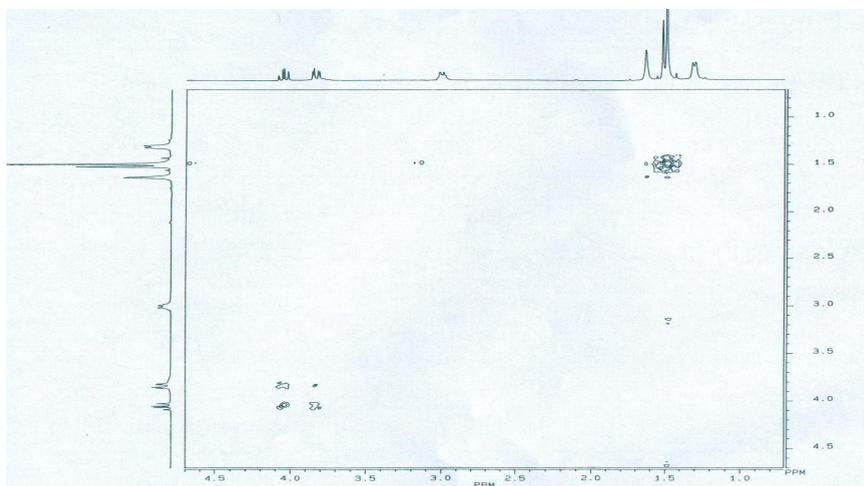


Figura 4. 23. COSY ^1H - ^1H del epóxido **12c**

En el espectro de RMN ^1H del epóxido *treo* **12d** (tabla 4.28) observamos el equilibrio conformacional de la oxazolidina y del carbamato. A δ 0.93 ppm se presenta la señal del metilo unido al anillo oxiránico como un doblete con $J = 4.75$ Hz. Los hidrógenos H_{11} y H_{12} del epóxido del conformero mayoritario (α) se asignaron a un multiplete que integró tres hidrógenos a δ 2.90 ppm, siendo el tercer protón, el hidrógeno H_{11} del conformero β . A campo más bajo (δ 3.20 ppm) se observó el otro hidrógeno oxiránico H_{12} del conformero minoritario (β).

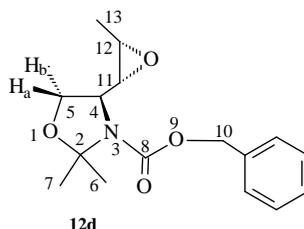


Tabla 4. 28. RMN ^1H del compuesto **12d**

Asignación	δ	Multiplicidad (J , Hz)	N $^{\circ}$ H
H_{13}	0.93	d (4.75)	3 α
H_6 ó $\text{H}_7 + \text{H}_{13}$	1.45	m	3 β + 3 β
H_6 ó H_7	1.53	s	3 α
H_6 ó H_7	1.58	s	3 α
H_6 ó H_7	1.65	s	3 β
$\text{H}_{11}, \text{H}_{12}$	2.90	m	1 α + 1 α + 1 β
H_{12}	3.20	m	1 β
H_4	3.62	m	1 α
H_4	3.75	m	1 β
$\text{H}_{5a} + \text{H}_{5b}$	4.0–4.1	m	2 α + 2 β
H_9	5.01	s	2 α + 2 β
H_{ar}	7.32	s	5 α + 5 β

En la tabla 4.29 se muestran las señales observadas en el espectro de RMN ^{13}C del epóxido *treo* **12d**. El espectro DEPT mostró cuatro metilenos, dos a δ 67.0 ppm y 67.3 ppm (CH_2 del bencilo para ambos conformeros) y otros dos a δ 66.6 ppm y δ 66.2 ppm (CH_2 del anillo de oxazolidina). Los carbonos metínicos restantes, los carbonos C_{11} y C_{12} del anillo oxiránico, así

como el carbono C₄ de la oxazolidina se observaron a δ 57.3 ppm (β) y δ 57.6 ppm (α) en el caso del carbono C₁₁ y a campo más alto el carbono C₁₂ (δ 55 ppm y 54.8 ppm); las señales a δ 53.4 ppm y δ 54.8 ppm se asignaron al carbono C₄ de ambos confórmeros.

Tabla 4. 29. RMN ¹³C del compuesto **12d**

Asignación	δ (ppm)	
C _{16α}	13.2	CH ₃
C _{16β}	13.7	CH ₃
C _{6α}	23.4	CH ₃
C _{6β}	24.6	CH ₃
C _{7α}	26.3	CH ₃
C _{7β}	27.4	CH ₃
C _{4α}	53.4	CH
C _{4β} + C _{12α}	54.8	CH
C _{12β}	55.0	CH
C _{11β}	57.3	CH
C _{11α}	57.6	CH
C _{5β}	66.2	CH ₂
C _{5α}	66.6	CH ₂
C _{9α}	67.0	CH ₂
C _{9β}	67.3	CH ₂
C _{2β}	94.5	C
C _{2α}	95.0	C
C _{ar}	128.0	CH
C _{ar}	128.3	CH
C _{ar}	128.5	CH
C _{ar}	136.1	C
C _{8α}	152.5	C
C _{8β}	153.0	C

Para poder identificar los hidrógenos del H₁₁ y H₁₂ fue necesario un espectro de correlación ¹H-¹³C, el cual mostró claramente el acoplamiento entre el carbono C₁₁ (δ 57 ppm) y C₁₂ (δ 55 ppm) con los hidrógenos H₁₁ y H₁₂ correspondientes. Para confirmar la asignación se llevó a cabo un COSY ¹H-¹H, en el cual se observó el acoplamiento entre H₁₂ α (δ 2.90 ppm) y el

metilo del anillo oxiránico (δ 0.93 ppm) y entre el hidrógeno a δ 3.20 ppm (H_{12} β) y el metilo a δ 1.45 ppm (H_{16} β).

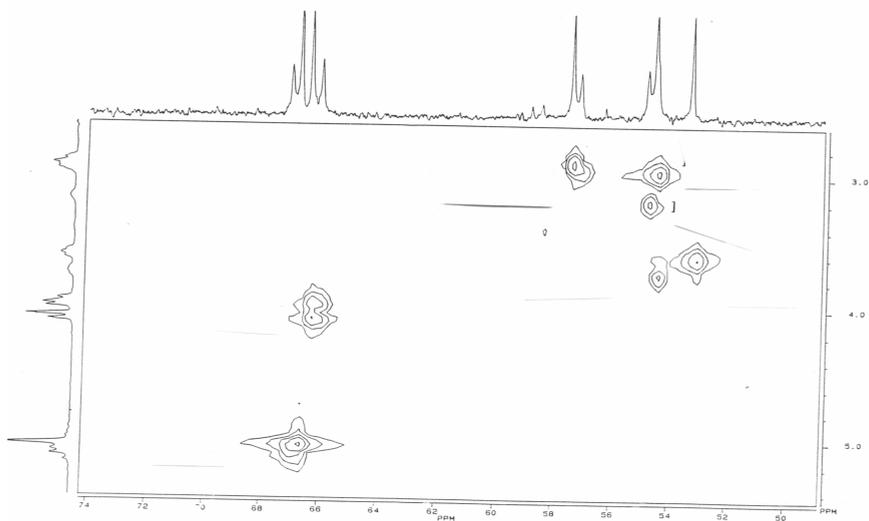


Figura 4.25. COSY $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ del epóxido **12d**

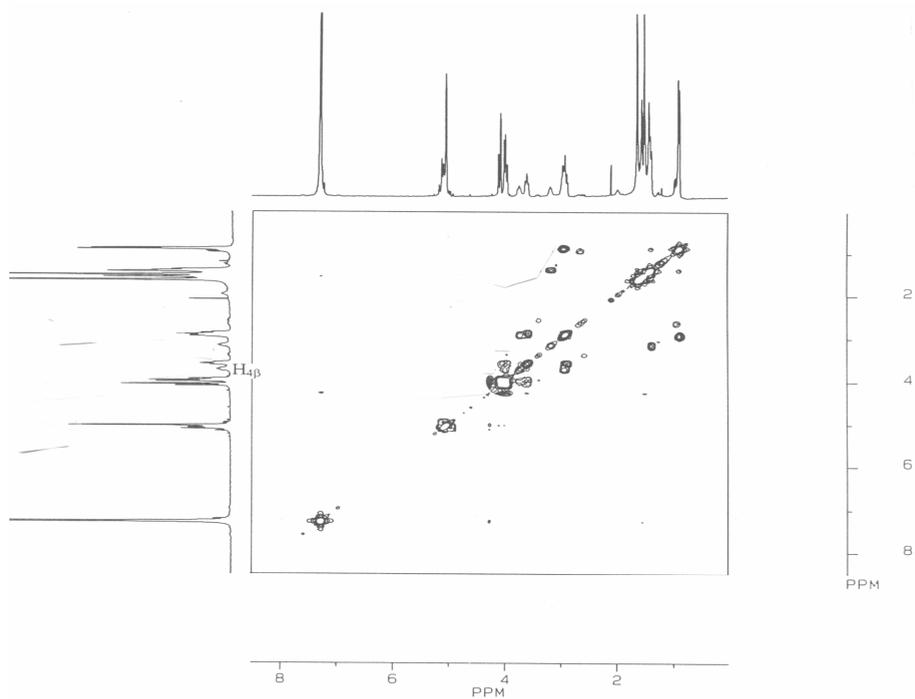


Figura 4. 26. COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ del epóxido **12d**

En resumen, la epoxidación de los carbamatos alílicos **4a-d** con MCPBA tiene lugar con diastereoselectividad desde moderada a elevada, siendo los isómeros mayoritarios los estereoisómeros con configuración *treo* (Tabla 4.30).

Tabla 4. 30

Epóxido	Rendimiento	Relación <i>treo</i> : <i>eritro</i>
12a y 12'a	42%	67:33
12b y 12'b	63%	67:33
12c y 12'c	67%	70:30
12d	77%	100:0

Estos resultados están de acuerdo con la bibliografía. En la literatura⁵⁴ se encuentra descrito que la epoxidación de *cis*-4-amino alcoholes alílicos con MCPBA tiene lugar con una elevada diaestereoselectividad por el efecto cooperativo del grupo alcohol alílico y el oxígeno del carbonilo, que forman puentes de hidrógeno con el hidroxilo del perácido en el estado de transición (Figura 4.27).

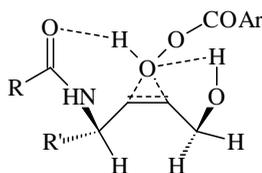
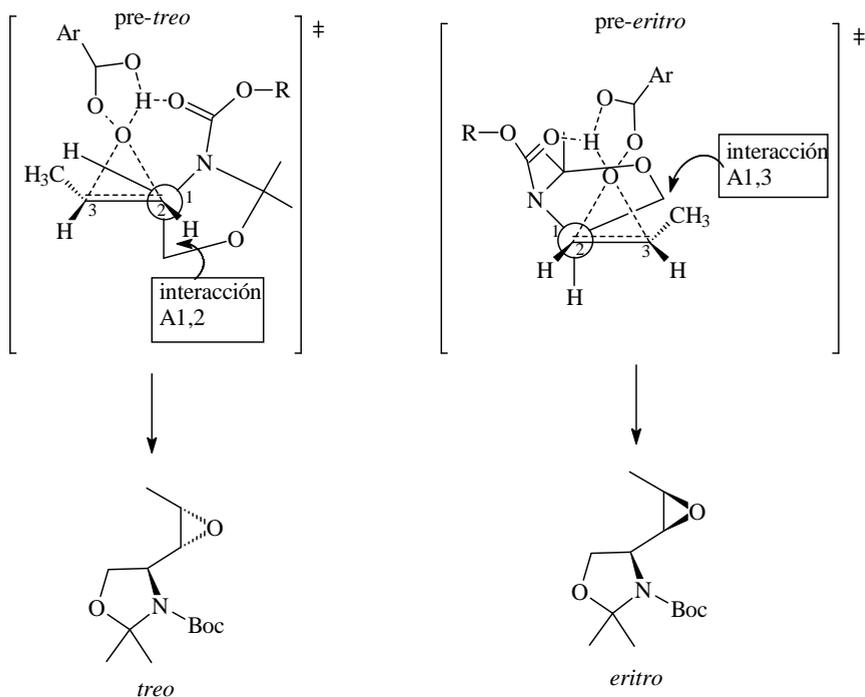


Figura 4.27

⁵⁴ Kogen, H.; Nishi, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 311.

De forma similar, hemos dibujado las dos posibles orientaciones de la alqueniloxazolidina **4c** para la epoxidación con MCPBA, teniendo lugar la formación de un puente de hidrógeno entre el oxígeno del grupo carbonilo y el hidrógeno del perácido (Esquema 4.35).



Esquema 4.35

Según la bibliografía,⁵⁵ el isómero mayoritario será aquel en el que las tensiones A1,2 o A1,3 sean menores. Como se observa en el esquema 4.35 en el estado de transición *pre-eritro* no existe interacción A1,2 pero sí existe interacción A1,3. Sin embargo, en el *pre-treo* no existe interacción A1,2 ni A1,3, por lo que esa orientación será más favorable.

⁵⁵ Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5421.

Se han llevado a cabo cálculos teóricos para justificar la formación preferente de los estereoisómeros *treo* en la epoxidación de los carbamatos alílicos **4a-d**. La optimización de la geometría de los epóxidos *treo* **12c** y **12'c**. Demostro que el epóxido *treo* **12c** es 0,6 Kcal/mol más estable que el epóxido *eritro* **12'c**, lo que justifica la diastereoselectividad observada.⁵⁶

4.3.2.2. Apertura intramolecular de los epóxidos **12a-d**: Síntesis de las oxazolidin-2-onas **13a** y **13b**

Una vez sintetizados los epóxidos *treo* **12a-d** y *eritro* **12'a-c**, el siguiente paso de este trabajo fue la apertura intramolecular de los *treo* epóxidos **12a-d**, que se habían obtenido mayoritariamente.

Existe numerosa bibliografía respecto a la apertura de epóxidos en medio ácido, ya sea con ácidos de Lewis como el $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$, el BF_3OEt , o el LiClO_4 , o bien con ácidos como el *p*TSA o el CSA, si bien, las referencias encontradas se reducen significativamente cuando se trata de aperturas por ataque nucleofílico intramolecular de un carbamato.⁵⁷

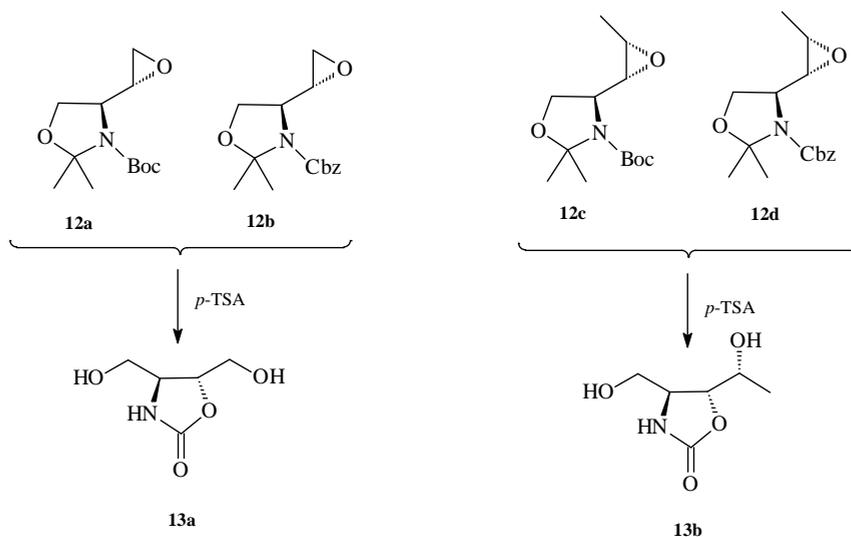
En un principio, se intentó la apertura de los epóxidos **12** con un ácido de Lewis como el $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$. El isopropóxido de titanio se adicionó a una disolución del epóxido correspondiente **12** en THF y bajo atmósfera inerte, pero en todos los casos se recuperó el producto de partida. Este resultado está de acuerdo con la bibliografía, ya que parece que es necesaria

⁵⁶ Dewar, M.J.S.; Zebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902. Chang, G.; Guida, W.C.; Still, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379. Hyperchem,5.2, Chemplus, 2.0.

⁵⁷ Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Hwang, C-K.; Duggan, M.E.; Veale, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321. Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Somers, P.K.; Hwang, C.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330. Nicolaou, K.C.; C.V.C.; Hwang, C-K.; Duggan, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676. Nicolaou, K.C.; C.V.C.; Hwang, C-K.; Duggan, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682. Farr, R.A.; Holland, A.K.; Huber, E.W.; Peet, N.P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033. Vanucci, C.; Lhommet, G.; Brusson, X.; Verdel, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *36*, 2971.

la presencia de un grupo hidroxilo libre en la molécula para coordinarse con el titanio.⁵⁸

Sin embargo, cuando la reacción del epóxido **12** se llevó a cabo con ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, utilizando metanol como disolvente, se obtuvieron los carbamatos cíclicos **13a** y **13b** con elevada regio- y estereoselectividad (Esquema 4.36).



Esquema 4.36

Los rendimientos de los compuestos **13a** y **13b**, resultado de la ruptura del anillo de oxazolidina y formación de un anillo de oxazolidin-2-ona por una reacción de ciclocarbamación intramolecular, fueron desde buenos a elevados (62-96%). Las oxazin-2-onas resultado de una ciclación 6-endo no fueron detectadas en el crudo de la reacción (Tabla 4.31).

⁵⁸ Sato, F.; Urabe, H.; Aoyama, Y. *Tetrahedron*, **1991**, 48, 5639.

Tabla 4.31

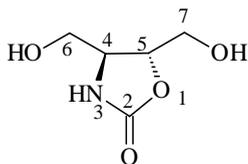
Epóxido	Oxazolidin-2-ona	Rto %
12a	13a	70
12b	13a	62
12c	13b	96
12d	13b	86

Como se observa en la tabla 4.31, los rendimientos obtenidos en la reacción ciclocarbamación fueron mayores cuando el grupo protector utilizado era el *tert*-butoxicarbonilo en lugar del benciloxicarbonilo (Tabla 4.31). Este hecho está de acuerdo con la bibliografía.⁵⁹

La estructura de las *trans*-2-oxazolidinonas **13a** y **13b** fue determinada mediante análisis espectroscópico de RMN ¹H y RMN ¹³C y espectrometría de masas de alta resolución.

En el espectro de RMN ¹H del compuesto **13a** (tabla 4.32) observamos un multiplete entre δ 3.4–3.6 ppm que integra seis hidrógenos y que con la ayuda del COSY ¹H–¹³C (Figura 4.28) asignamos a los hidrógenos de los dos grupos metileno, al grupo NH y al hidrógeno H₄. A δ 4.32 ppm se observa el hidrógeno H₅ como un multiplete y a campo más bajo a δ 5.1 ppm y δ 5.2 ppm, dos triplete con una constante de acoplamiento $J = 5$ Hz, que asignamos a los hidrógenos de los dos grupos hidroxilo de la molécula, teniendo en cuenta que no se observó ningún acoplamiento con los carbonos de la molécula en el COSY ¹H–¹³C.

⁵⁹ Vanucci, C.; Brusson, X.; Verdel, V.; Zana, F.; Dhimane H.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 2971. [7187](#).



13a

Tabla 4. 32. RMN ^1H del compuesto **13a**

Asignación	δ	Multiplicidad (J , Hz)	N $^\circ$ H
H ₃ , H ₄ , H ₆ , H ₇	3.4–3.6	m	6
H ₅	4.32	m	1
OH	5.1	t (5)	1
OH	5.2	t (5)	1

En el espectro de RMN ^{13}C (Tabla 4.33) se observa, además del carbonilo a δ 159.7 ppm, dos carbonos metilénicos con un desplazamiento químico muy similar (δ 62.7 ppm y δ 63.2 ppm), que asignamos a los carbonos C₆ y C₇, y dos carbonos metínicos, uno a campo alto (δ 55.6 ppm), que se asignó a C₄, y otro a campo bajo (δ 79.8 ppm) que se asignó a C₅.

Tabla 4. 33. RMN ^{13}C del compuesto **13a**

Asignación	δ	
C ₄	55.6	CH
C ₆ ó C ₇	62.7	CH ₂
C ₆ ó C ₇	63.2	CH ₂
C ₅	79.4	CH
C ₂	159.7	C

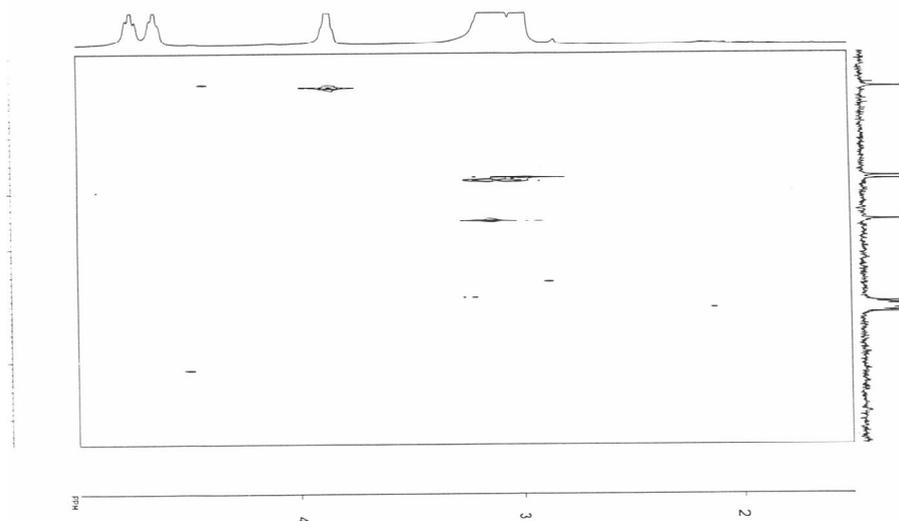
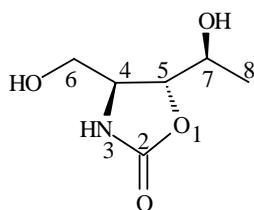


Figura. 4. 28. COSY $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ del compuesto **13a**

En el espectro de RMN ^1H de la oxazolidinona **13b** (tabla 4.34) se observa a δ 1.17 ppm la señal del metilo como un doblete con una constante de acoplamiento vecinal $J = 6.5$ Hz. A δ 3.36 ppm y δ 3.56 ppm se encuentran dos multipletes correspondiente a los hidrógenos del único grupo metileno, y el hidrógeno H4, respectivamente. La señal a δ 3.63 ppm, que se desdobra como un cuadruplete doblete con constantes de acoplamiento 6.5 y 3.9 Hz, se asignó al hidrógeno H7. Por último, a campo más bajo a δ 4.07 ppm se observa un doblete ($J = 4.9$ Hz, $J = 3.9$ Hz) correspondiente al hidrógeno H5.



13b

Tabla 4. 34. RMN ^1H del compuesto **13b**

Asignación	δ	Multiplicidad (J , Hz)	N $^\circ\text{H}$
H ₈	1.17	d (6.5)	3
H ₆	3.36	m	2
H ₄	3.56	m	1
H ₇	3.63	qd, (6.5, 3.9)	1
H ₅	4.07	dd, (4.9, 3.9)	1

El espectro de RMN ^{13}C (tabla 4.35) muestra a δ 18.4 ppm, la señal del único metilo. A δ 63.1 ppm se presentó el único grupo metileno tal como nos confirmó el espectro DEPT y que se asignó a C₆. Los carbonos metínicos se observan a δ 54.7 ppm, δ 66.4 ppm y δ 81.0 ppm, correspondientes a los carbonos C₄, C₇ y C₅. A δ 158.6 ppm se observó la señal del carbonilo del carbamato.

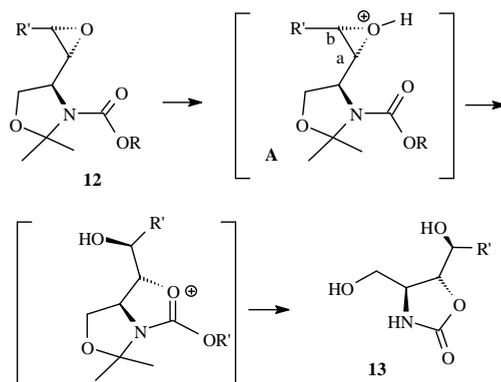
Tabla 4. 35. RMN ^{13}C del compuesto **13b**

δ (ppm)		Asignación
18.4	CH ₃	C ₈
54.7	CH	C ₄
63.1	CH ₂	C ₆
66.4	CH	C ₇
81.0	CH	C ₅
158.6	C	C ₂

La configuración *trans* del anillo de las 2-oxazolidinonas **13a** y **13b** fue asignada en base al valor característico de la constante de acoplamiento⁶⁰ entre los protones H₄ y H₅, ($J_{4,5} = 4.9$ Hz), observado en el espectro de protón del compuesto **13b**, cuando se añadió agua deuterada al dimetilsulfóxido deuterado.

⁶⁰ Kemp, J S.; Bao, J.; Pedersen, S.F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7162. Dhavale, D.D.; Gentilucci, L.; Piazza, M.G.; Trombini, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1289. Futagawa, S.; Inui, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308. Foglia, T.A.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1680.

El mecanismo sugerido para la formación de las oxazolidon-2onas **13a** y **13b**, de acuerdo con la bibliografía,^{61,62} consistiría en la desprotección del acetónido y el ataque nucleofílico intramolecular del grupo carbonilo del Boc o del Cbz al epóxido protonado, con pérdida del *tert*-butilo o del bencilo del grupo protector correspondiente (Esquema 4.37).



Esquema 4.37

Aunque en la literatura se encuentra descrita la participación de un carbamato en la apertura intramolecular de un epóxido con catálisis ácida,⁶³ la reacción de apertura en medio ácido de los *trans*-aminoepóxidos **12a-d** en la que se han obtenido las oxazolidinonas de cinco miembros **13a** y **13b**, es el primer ejemplo en el que se utilizan 4-oxiraniloxazolidinas como compuestos de partida.

Con el fin de explicar los resultados obtenidos, y justificar la elevada regioselectividad observada, con formación exclusiva de anillos de cinco miembros se han realizado cálculos teóricos. La optimización completa de la

⁶¹ Duréault, A.; Campanini, L.; Depezay, J-C. *Tetrahedron Lett*, **1995**, *36*, 8015. Haddad, M.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett*, **1996**, *37*, 4525.

⁶² Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2106. Curran, T. P.; Pollastri, M. P.; Abelleira, S. M.; Messier, R. J. *Tetrahedron Lett*, **1994**, *35*, 5409.

⁶³ Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2701. Langlois, N.; Moro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3483. Vanucci, C.; Brusson, X.; Verdel, V.; Zana, F.; Dhimane H.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2971. Sato, F.; Urabe, H.; Aoyama, Y. *Tetrahedron*, **1991**, *48*, 5639. Farr, R.A.; Holland, A.M.; Huber, E.W.; Peet, N.P.; Weintraub, P.M. Romeo, S.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett*, **1993**, *34*, 7187.

geometría de los epóxidos protonados A y B, se llevó a cabo con métodos semiempíricos AM1 y métodos *ab initio* a nivel RHF/6-31G* utilizando el programa GAUSSIAN 94⁶⁴

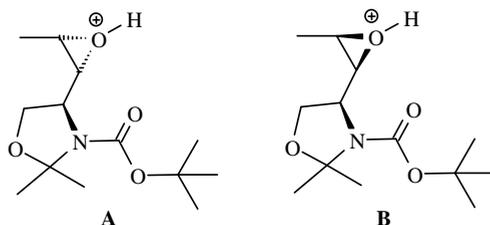


Figura 4.29

Los cálculos realizados sobre el catión A indicaron que el HOMO recae principalmente en el oxígeno carbonílico O-10, mientras que la diferencia del LUMO entre los carbonos C-8 y C-11 no es lo suficientemente elevada (C-8, 0.423; C-11, 0.458) para justificar la regioselección observada. Análogamente se obtuvieron los orbitales HOMO y LUMO para el catión B. En este caso, también el orbital HOMO recae sobre el oxígeno carbonílico, pero la diferencia entre los carbonos C-8 y C-11 sigue siendo pequeña.

Posteriormente, se hicieron cálculos a nivel AM1, considerando los dos posibles caminos de reacción, una ciclación 5-*exo* o 6-*endo* (Figura 4.30).

⁶⁴ Frisch, M.J.; Schelegel, H.B.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Keith, T.; Peterson, G.A.; Montgomery, J.A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M.A.; Zakrzewski, V.G.; Ortiz, J.V.; Foresman, J.B.; Cioloski, B.B.; Stefanov, B.B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, N.; Peng, C.Y.; Ayala, P.Y.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andrés, J.L.; replogle, E.S.; Gomperts, R.; Martín, R.L.; Fox, D.J.; Binkley, J.S.; Defrees, D.J.; Stewart, J.J.P.; Head-Gordon, M.; González, C.; Pople, J.A. *GAUSSIAN 94*, Revisión C.: Gaussian Inc.: Pittsburg, PA, 1995.

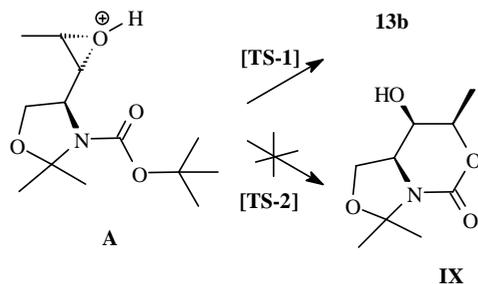


Figura 4.30

En primer lugar se calcularon las energías del epóxido protonado **A** y la oxazolidinona **13b**, suponiendo una ciclación 5-*exo* y el estado de transición correspondiente TS-1 fue localizado. Lo mismo se hizo teniendo en cuenta una ciclación 6-*endo* y se calcularon las energías de **A** y **IX** y el estado de transición TS-2 fue localizado (Figura 4.31).

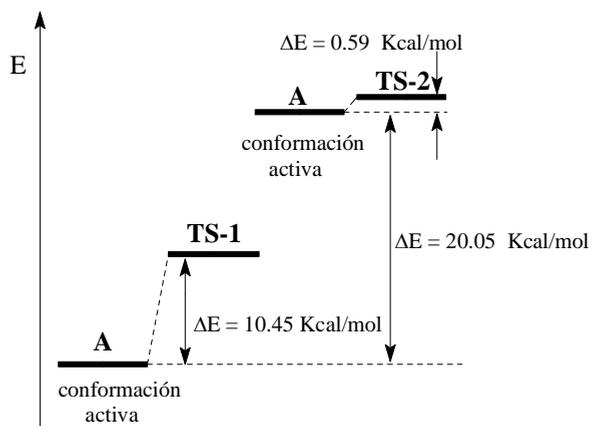


Figura 4.31

Los resultados indican que la formación del anillo de cinco miembros **13a** está favorecida debido a la menor energía de activación de $A \rightarrow TS-1$ (10.45 Kcal/mol vs. 20.74 kcal/mol)

En la bibliografía,⁶⁵ está descrito que la estereoquímica del epóxido es un factor muy importante en las reacciones de apertura del anillo oxiránico en medio ácido, no obteniéndose los mismos resultados según se trate de un α -aminoepóxido con configuración *eritro* o con configuración *treo*. Basándonos en este hecho estudiamos la reactividad del *eritro*-aminoepóxido **12**'c. En este caso el producto obtenido, con un rendimiento del 76 %, no fue una oxazolidinona, sino un compuesto cuya posible estructura, correspondería de acuerdo con su masas de alta resolución, RMN ¹³C y RMN ¹H al producto abierto **14** (Figura 4.32).

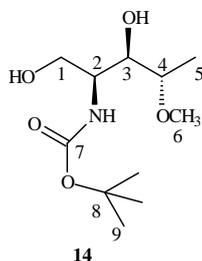


Figura 4.32

Al estudiar los espectros RMN ¹H y RMN ¹³C del producto **14**, observamos como el grupo protector Boc se mantiene en la molécula. Sin embargo, las señales correspondientes al grupo oxirano han desaparecido y en el espectro de RMN ¹H se observa un singulete a δ 3.28 ppm que integra tres hidrógenos y que puede corresponder a los tres hidrógenos de un metoxilo, que proviene del metanol que ha actuado como nucleófilo externo.

⁶⁵ Sato, F.; Urabe, H.; Aoyama, Y. *Tetrahedron*, **1991**, *48*, 5639.

Con los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C obtenidos del compuesto **14**, no fue posible asignar inequívocamente la estereoquímica, por lo que se piensa en un trabajo futuro realizar derivados del compuesto **14**, ya sea oxidando el alcohol primario hasta ácido o protegiendo los dos grupos hidroxilo e intentar identificarlos por resonancia.⁶⁶ Sin embargo, para poder asignar la estereoquímica supusimos que el metanol ataca al carbono menos impedido estéricamente: el carbono α está impedido por el grupo *tert*-butilo del Boc y el carbono β está impedido por el metilo, por lo que pensamos que el ataque se realiza sobre el carbono β , obteniendo la estereoquímica que proponemos.

Con el fin de justificar la preferencia, en el caso del epóxido con configuración *eritro*, del ataque intermolecular frente al ataque intramolecular han sido realizados cálculos teóricos (Figura 4.33).

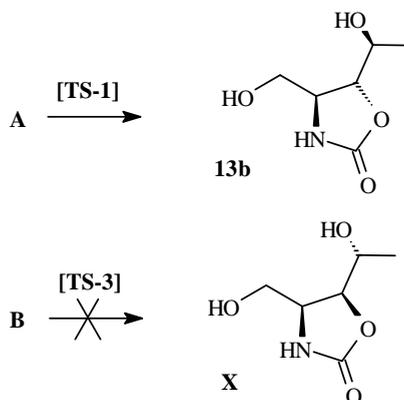


Figura 4.33

⁶⁶ Pericás, M.A.; Riera, A.; Pastó, M.; Moyano, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 243.

Los epóxidos protonados **A** y **B** fueron optimizados y sus energías así como las de los estados de transición TS-1 (para obtener la oxazolidinona **13b**) y TS-3 (para la obtención de la oxazolidinona **X**) fueron calculadas (Figura 4.34). Aunque la energía de activación observada para **A** → TS-1 fue mucho mayor que para **B** → TS-3, la diferencia energética entre A y B es muy elevada, así que parece razonable que **A** pueda dar el anillo de cinco miembros **13b**, mientras que **B** no se forme, y que la reacción tenga lugar por un mecanismo diferente, en el que interviene un nucleófilo externo, en este caso el metanol usado como disolvente, para dar el compuesto acíclico **14**.

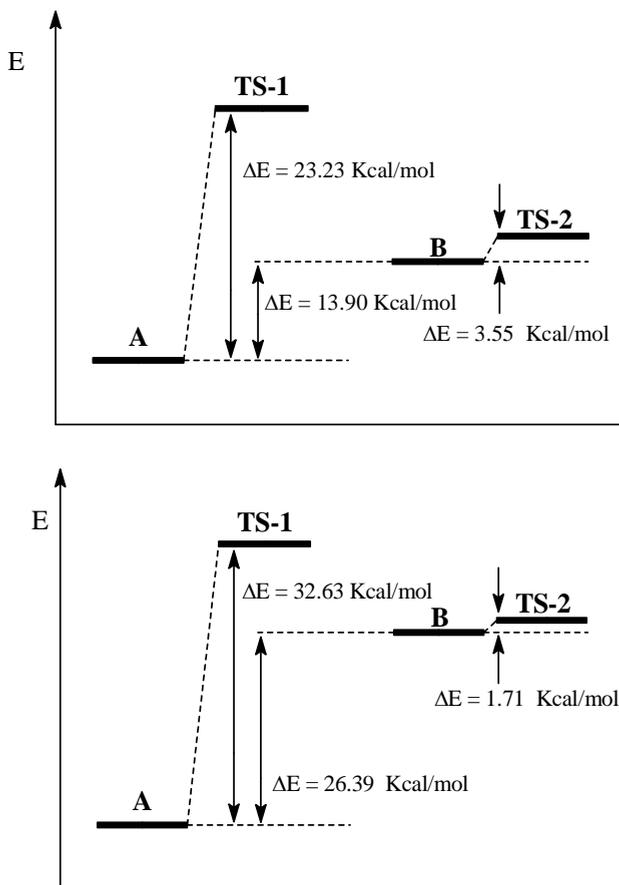


Figura 4.34

4.4. Aplicación de la reacción de ciclocarbamación en la síntesis estereoselectiva: Obtención de los 2-amino-1,4-dioles **19** y **20** y el γ -hidroxi- α -aminoácido **23**

El último objetivo de este trabajo era estudiar la aplicación de la reacción de ciclocarbamación en la preparación estereoselectiva de aminoalcoholes y aminoácidos con configuración definida, utilizando como precursor el aminoácido L-Serina, componente del “chiral pool”, fácilmente asequible y la reacción de ciclocarbamación como estrategia sintética clave. Para ello nos propusimos la preparación de los 2-amino-1,4-dioles **19** y **20** y el γ -hidroxi- α -aminoácido **23**. La preparación de estos aminodiolos ópticamente activos presentan un gran interés ya sea, tanto como componentes de la reserva quiral, como por constituir subestructuras en compuestos con actividad biológica.⁶⁷ A continuación pasaremos a describir los resultados obtenidos.

4.4.1. Síntesis enantioselectiva de los 2-amino-1,4-dioles **19** y **20**

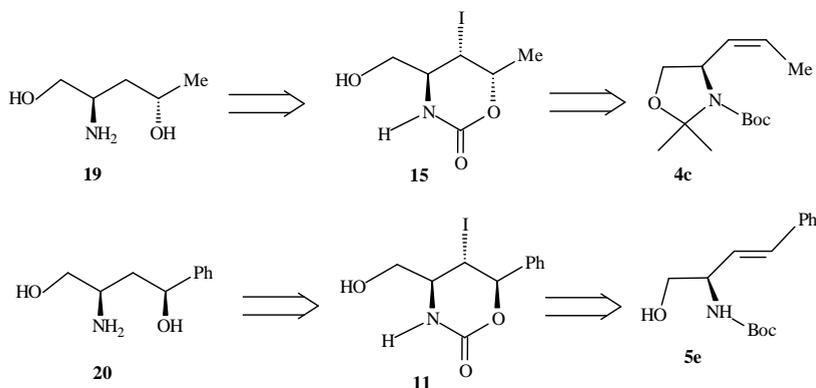
Aunque en la literatura se encuentran diversas estrategias sintéticas para la preparación de aminopolioles enantioméricamente puros,⁶⁸ nuevas aportaciones en este campo siguen presentando interés. En los últimos años la ciclofuncionalización de alcoholes y aminas insaturados con un grupo carbamida en el oxígeno, o un grupo carboxílico en el nitrógeno,

⁶⁷ Walsh, H. A.; Leslie, P. L.; O'Shea, K. C.; Botting, N. P. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 361. Chiba, J.; Yanaqawa, Y.; Masubuchi, Y.; Kataoka, H.; Kawaguchi, T.; Ohtsuki, M.; Hoshino, Y. *J. Immunology.* **1998**, *160*, 5037. Enders, D.; Haerting, A.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *9*, 1793. Guarnieri, W.; Sendzik, M.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Synthesis*, **1998**, 1274. Gmeier, P.; Kartner, A. *Synthesis*, **1995**, 83. Kamimura, A.; Yoshihara, K.; Marumo, S.; Yamamoto, A.; Nishiguchi, T.; Kakehi, A.; Kenzi, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5403.

⁶⁸ Calmes, M.; Escale, F.; Martinez, J. *Synthesis*, **2001**, 1302. Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcanoni, E.; Massaccesi, S. R.; Sambri, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8811. Veenstra, S.J.; Kinderman, S. S. *Synlett* **2001**, *7*, 1109. Toujas, J-L.; Toupet, L.; Vaultier, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2665. Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360.

respectivamente, se ha convertido en un método sintético apropiado para la obtención estereoselectiva de aminoalcoholes.⁶⁹

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las reacciones de ciclocarbamación que habíamos realizado y que habían transcurrido bajo completo control estereo- y regioquímico, nos propusimos la síntesis de los aminodiolos **19** y **20**. Los productos de partida para la preparación de los 2-amino-1,4-diolos **19** y **20** fueron las oxazinonas **11** y **15**, compuestos que habíamos sintetizado por iodociclocarbamación estereoselectiva a partir de los carbamatos alílicos **4c** y **5e** (Esquema 4.38).



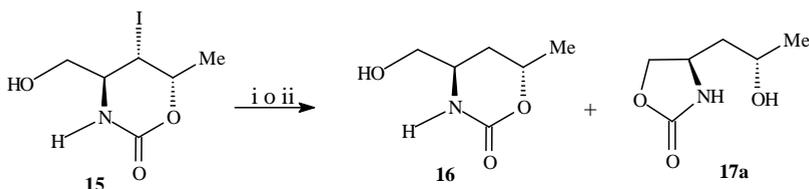
Esquema 4.38

El primer paso para la obtención de los 2-amino-1,4-diolos **19** y **20** consistió en la reducción de las oxazinonas **11** y **15**. La reacción se llevó a cabo con hidruro de tributilestano de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura⁷⁰.

⁶⁹ Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3321. Nang, Y-F; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *J.Am.Chem.Soc* **1982**, *104*, 6465. Hiram, M.; Shigemoto, T.; Yamazaki, Y.; Ito, S. *J.Am.Chem.Soc* **1985**, *107*, 1797. Mukaiyama, T. *Organic Reactions*; Wiley: New York, **1982**; Vol 28, Cap 3.

⁷⁰ Delle Monache, G.; Misiú, D.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2961. Avenzo, A. Cativiela, C.; Fernández-Recio, M. A. Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 721. Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghire, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288. Bongini, A.; Cardillo, G. Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4377.

Sin embargo, cuando se hizo reaccionar la oxazinona **15** con el hidruro de tributilestaño a reflujo de etanol o de tolueno en presencia de AIBN, además de la esperada oxazinona **16**, se obtuvo la oxazolidinona **17a**, compuesto resultado de una reacción de transcarbamiación intramolecular. La formación de la oxazolidinona **17a** tiene lugar, probablemente, por un ataque nucleofílico del alcóxido de estaño generado en las condiciones de la reacción sobre el carbonilo de la oxazinona **16** (Esquema 4.39).



Esquema 4.39. Reactivos y condiciones: i) Bu_3SnH /AIBN/Etanol a reflujo **16** (40%) y **17a** (22%). ii) Bu_3SnH /AIBN/Tolueno a reflujo **16** (25%) y **17a** (14%).

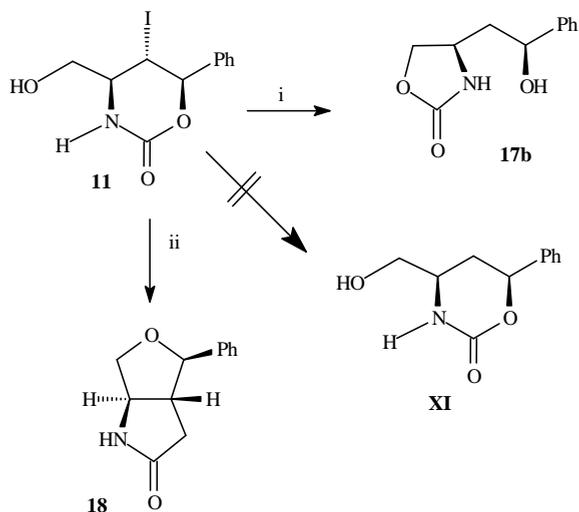
En la literatura está descrita la formación de oxazolidinonas de forma similar, debido al ataque nucleofílico del anión alcóxido de un carbamato vecino obtenido por tratamiento con hidruro sódico.⁷¹

Cuando se llevó a cabo la reducción de la oxazinona **11**, los resultados fueron distintos a la oxazinona **15** (Esquema 4.40). Así, al reducir la oxazinona **11** con el hidruro de tributilestaño a reflujo de etanol se obtuvo exclusivamente la oxazolidina **17b** con buen rendimiento (72%). Sin embargo, a diferencia de la oxazinona **15** no se observó la oxazinona **XI** correspondiente, ni siquiera en el crudo de reacción. Sorprendentemente, en

Kamiyana, K.; Urano, Y.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3123. Hiram, M.; Iwashita, M.; Yamakazi, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4963. Georges, M.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4635. Kuivila, H.G. *Synthesis*, **1970**, 499.

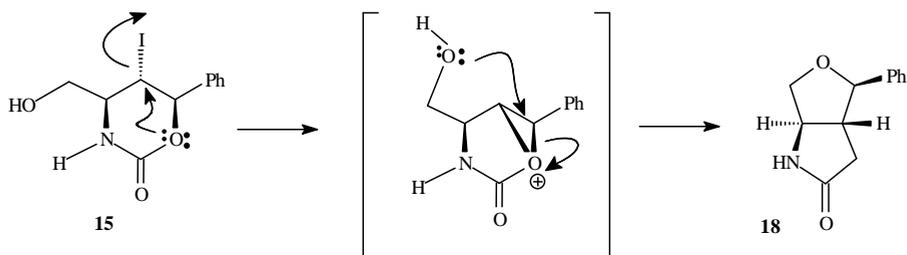
⁷¹ Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2701.

la reducción de la la oxazinona **11** con el hidruro de tributilestaño a reflujo de tolueno, se obtuvo exclusivamente el carbamato bicíclico **18**.



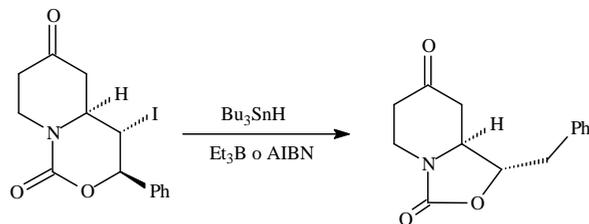
Esquema 4.40. Reactivos y condiciones: i) $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/etanol}$ a reflujo. ii) $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/tolueno}$ a reflujo.

Un posible mecanismo para explicar la formación del compuesto **18** se muestra en el esquema 4.41.



Esquema 4.41

En la bibliografía⁷² sólo hay un ejemplo de un proceso semejante de transposición en un carbamato análogo (Esquema 4.42).



Esquema 4.42

La determinación estructural de la oxazinona **16** y de las oxazolidinonas **17a** y **17b** se realizó en base al análisis espectroscópico de IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y espectrometría de masas de alta resolución. Al estudiar los datos espectroscópicos de IR se observó la absorción del grupo carbonilo de **17a** y **17b** a 1743 y 1731 cm⁻¹, respectivamente, de acuerdo con una asignación de un anillo de carbamato de cinco miembros,⁷³ mientras que la oxazinona **16** mostró una absorción a 1706 cm⁻¹. Este valor, según la literatura,⁷⁴ corresponde a un carbamato cíclico de seis miembros.

⁷² Williams, A. L.; Abad Grillo, T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1972.

⁷³ Foglia, T. W.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1680.

⁷⁴ Parker, K.A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem.Soc.* **1983**, *105*, 654.

Los datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C de la oxazinona **16** se muestran en las tablas 4.36 y 4.37.

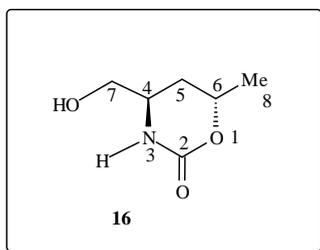


Tabla 4. 36. RMN ^1H del compuesto **16**

Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (J , Hz)	N $^{\circ}$ H
H ₈	1.29	d (6.2)	3
H ₅	1.63-1.71	m	1
H ₅	1.79-1.84	m	1
H ₄ + H ₇	3.50-3.52	m	3
OH	3.8	s _a	1
H ₆	4.46-4.51	m	1
NH	7.04	s _a	1

Tabla 4. 37. RMN ^{13}C del compuesto **16**

Asignación	δ (ppm)	
C ₈	20.9	CH ₃
C ₅	29.3	CH ₂
C ₄	50.1	CH
C ₇	65.4	CH ₂
C ₆	71.9	CH
C ₂	156.1	C

Los datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C de las oxazilidinonas **17a** y **17b** se muestran a continuación.

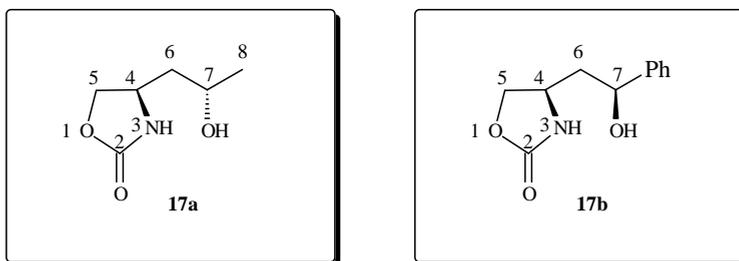


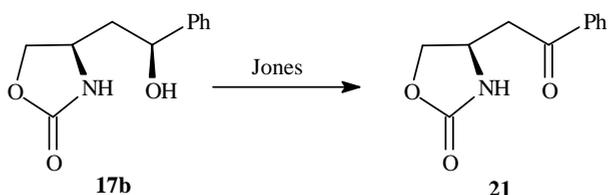
Tabla 4. 38. RMN ^1H de los compuesto **17a** y **17b**

compuesto 17a			
Asignación	δ	Multiplicidad (J, Hz)	N $^{\circ}$ H
H ₈	1.21	d (6.2)	3
H ₆	1.50-1.81	m	2
OH	3.2	s _a	1
H ₄ + H ₅ + H ₇	3.80-4.10	m	3
H ₅	4.48	dd (8.0, 7.1)	1
NH	6.90	s _a	1
compuesto 17b			
Asignación	δ	Multiplicidad (J, Hz)	N $^{\circ}$ H
H ₆	1.68	m	1
H ₆	1.86	m	1
OH	3.73	d (3.3)	1
H ₄ + H ₅	3.83-3.89	m	2
H ₅	4.30	dd (8.2, 7.1)	1
H ₇	4.64	m	1
NH	6.43	sa	1
Har	7.21	m	5

Tabla 4. 39. RMN ^{13}C de los compuesto **17a** y **17b**

compuesto 17a		
Asignación	δ (ppm)	
C ₈	24.3	CH ₃
C ₆	44.1	CH ₂
C ₄	50.4	CH
C ₇	64.9	CH
C ₅	71.4	CH ₂
C ₂	161.0	C=O
compuesto 17b		
Asignación	δ (ppm)	
C6	43.7	CH2
C4	51.5	CH
C5	70.2	CH2
C7	72.6	CH
Car	125.5	CH
Car	125.6	CH
Car	128.5	CH
Car	143.8	C
C2	159.9	C=O

La presencia de un grupo hidroxilo secundario en las oxazolidinonas **17a** y **17b** fue confirmada por oxidación del compuesto **17b** con el reactivo de Jones, reacción en la que se obtuvo la correspondiente cetona **21** con elevado rendimiento (Esquema 4.43).

**Esquema 4.43**

La determinación estructural del carbamato bicíclico **18** que se había obtenido en la reducción de la oxaxinona **15** se realizó también en base al análisis espectroscópico de IR, RMN ^1H (Tabla 4.40), RMN ^{13}C (Tabla 4.41) y espectrometría de masas de alta resolución. Así, la estructura del

anillo de oxazolidinona fue determinada por la absorción del grupo carbonilo en IR a 1746 cm^{-1} , característico de carbamatos cíclicos de cinco miembros.⁷⁵ Además, la estereoquímica del compuesto **18** se asignó teniendo en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento. Así, el valor de la constante de acoplamiento entre los hidrógenos H_{3a} y H_{6a} ($J_{3a-6a} = 5.1\text{ Hz}$) es característico de una disposición *trans* en un anillo de oxazolidinona; mientras que el valor entre los hidrógenos H_{3a} y H_4 de 2 Hz es característico de un acoplamiento *trans* en tetrahidrofuranos 1,2-disustituídos.

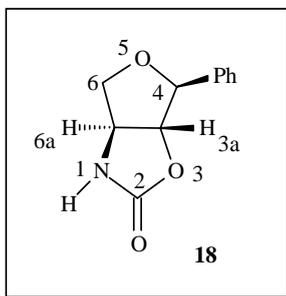


Tabla 4. 40 RMN ^1H del compuesto **18**

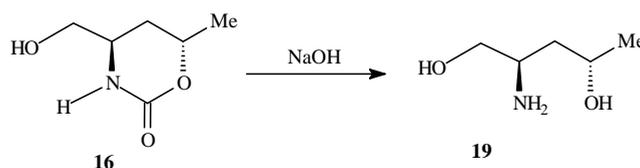
Asignación	δ (ppm)	Multiplicidad (J , Hz)	NºH
H_{3a}	3.04	dd (5.1, 2.1)	1
H_4	3.76	d (2.1)	1
H_{6a}	3.91	m	1
H_6	4.06	dd (9.0, 5.4)	1
H_6	4.45	dd (9.0, 8.6)	1
NH	6.99	sa	1
Har	7.14	m	2
Har	7.22	m	3

⁷⁵ Foglia, T. W. ; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1680-1684. Parker, K.A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem.Soc.* **1983**, *105*, 654-655. Kemp, S.J.; Bao, J.; Pedersen, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7162-7167.

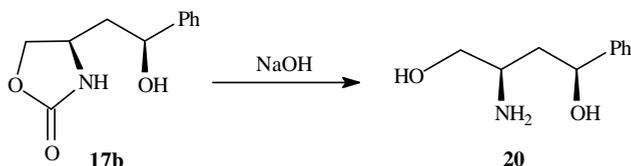
Tabla 4. 41. RMN ^{13}C del compuesto **18**

Asignación	δ (ppm)	
C	53.1	CH
C	56.0	CH
C	62.3	CH
C ₆	66.5	CH ₂
Car	125.7	CH _{ar}
Car	128.5	CH _{ar}
Car	134.0	CH _{ar}
Car	135.5	C _{ar}
C ₂	160.0	C=O

El siguiente paso para la obtención del (2*R*, 4*S*) 2-amino-1,4-diol **19** fue la rotura del anillo de oxazinona del compuesto **16**. La reacción se llevó a cabo mediante hidrólisis básica (NaOH), obteniendo el aminodiol **19** con elevado rendimiento (71%) (Esquema 4.44).

**Esquema 4.44**

Para la obtención del 2-amino-1,4-diol **20**, utilizamos la oxazolidinona **17b** como compuesto de partida, la cual se sometió a hidrólisis básica. Tras la purificación del crudo por cromatografía en columna se aisló el (1*S*, 3*R*)-3-amino-1-fenilbutano-1,4-diol **20** ópticamente puro con rendimiento moderado (65%) (Esquema 4.44).

**Esquema 4.44**

La obtención de los aminoalcoholes **19** y **20**, enantioméricamente puros, descritos por primera vez en la bibliografía, demuestra que la reacción de ciclocarbamación, partiendo del aminoácido L-Serina, constituye una estrategia a considerar para la obtención enantioselectiva de aminopolioles.

4.4.2. Síntesis enantioselectiva de la (2*R*, 4*S*)- γ -hidroxinorvalina **23**

Una vez sintetizados los aminodiolos **19** y **20**, nos propusimos la obtención enantioselectiva de un aminoácido, lo que confirmaría una vez más que la ciclocarbamación es una herramienta adecuada en la síntesis estereoselectiva.

La γ -hidroxinorvalina (Figura 4.35) es un γ -hidroxiaminoácido no proteinogénico, aislado por primera vez por Fowlen y Matzinger,⁷⁶ en ambos casos como una mezcla diastereomérica (2*S*, 4*S*) y (2*S*, 4*R*).

En la bibliografía se encuentran descritas⁷⁷ las propiedades insulino-trópicas de la γ -hidroxinorvalina y, por tanto, puede ser objeto de interés en el tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes no dependientes de la insulina.

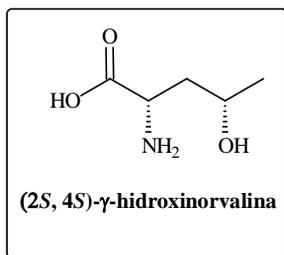
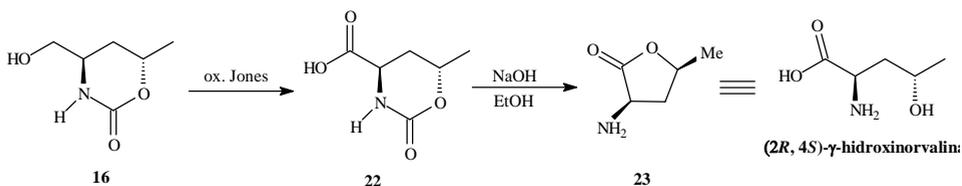


Figura 4.35

⁷⁶ Fowlen, L. *Nature* **1966**, 209, 807. Matzinger, P.; Catalfomo, P.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 1478.

⁷⁷ Broca, C.; Manteghetti, M.; Gross, R.; Baissac, Y.; Jacob, M.; Sauvaire, Y.; Ribes, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 390,339.

El número de referencias encontradas en la bibliografía en las que la síntesis de este aminoácido es totalmente enantioselectiva son escasas.⁷⁸ Así pues, teniendo en cuenta que la oxazinona **16** era fácilmente asequible pensamos que podría ser un precursor de un α -aminoácido hidroxilado en γ , como la γ -hidroxinorvalina (Esquema 4.45).



Esquema 4.45

La estrategia sintética que llevamos a cabo consistió en la oxidación con el reactivo de Jones del grupo hidroxilo primario de la oxazinona **16**, permitiendo la obtención del ácido **22** (79 %), cuya posterior hidrólisis nos condujo a la formación de la (2R,4S)- γ -hidroxinorvalina en la forma de la *cis*-lactona **23**, compuesto descrito en la bibliografía,⁷⁹ con un rendimiento del 68 %.

La determinación estructural del ácido (4R, 6S)-6-metil-2-oxo-1,3-oxazin-4-carboxílico **22** se realizó en base al análisis espectroscópico de IR, RMN ¹H (Tabla 4.42), RMN ¹³C (Tabla 4.43) y espectrometría de masas de alta resolución.

⁷⁸ Sendzik, M.; Guarnien, W. Hoppe, D. *Synthesis* **1998**, 1287. Jacobo, M.; Roumestant, M.L.; Viallefont, P.; Martinez, J. *Synlett* **1997**, 691. Jackson, R.F.W.; Wood, A.; Wythes, M. *Synlett* **1990**, 735. Ariza, J.; Font, J. Ortuño, R. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1931.

⁷⁹ Schmeck, C.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9927.

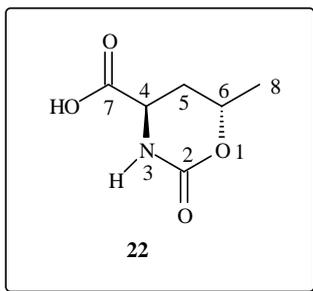


Tabla 4. 42. RMN ^1H del compuesto **22**

Asignación	δ	Multiplicidad (J , Hz)	N $^\circ$ H
H ₈	1.20	d (6.2)	3
H ₅	1.90	ddd (14.5, 10.7, 6.6)	1
H ₅	2.18	dt (14.5, 2.82)	1
H ₄	4.13	dd (6.6, 2.82)	1
H ₆	4.33	dqd (10.7, 6.2, 2.8)	1

Tabla 4. 43. RMN ^{13}C del compuesto **22**

Asignación	δ (ppm)	
C ₈	19.8	CH ₃
C ₅	29.5	CH ₂
C ₄	51.4	CH
C ₆	73.2.8	CH
C ₂	156.5	C
C ₇	176.0	C

La configuración absoluta de los carbonos C₄ y C₆ del anillo de oxazinona quedó confirmada por análisis cristalográfico de rayos X (Figura 4.36).

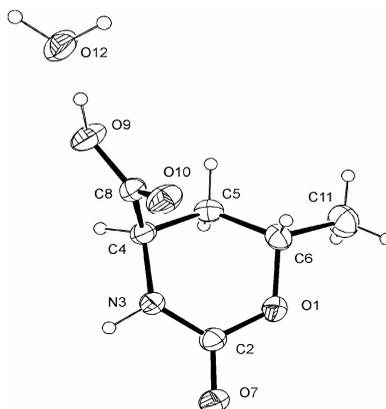


Figura 4.36

Una vez caracterizado el ácido **22** se procedió a su hidrólisis con NaOH en etanol obteniéndose la lactona **23** (Figura 4.37), la cual fue caracterizada por comparación con los datos espectroscópicos descritos en la bibliografía.

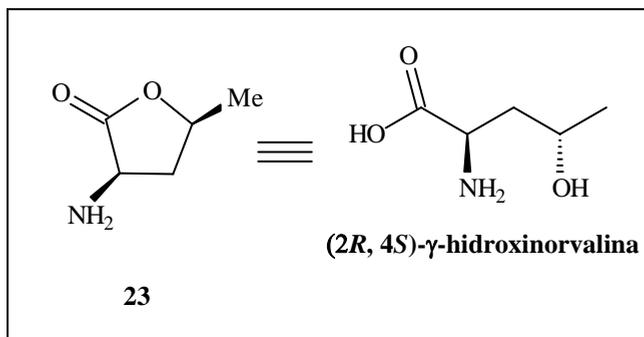


Figura 4.37

5. CONCLUSIONES

1.- Las reacciones de yodociclación de carbamatos alílicos **4a-h**, derivados de *N*-Boc y *N*-Cbz de 2,2-dimetil-4-formiloxazolidinas, transcurren con elevada regio- y estereoselectividad, obteniéndose tres tipos de heterociclos, dependiendo del grupo protector y del sustituyente del doble enlace: las oxazolidinoxazinonas **6**, **7a** y **7b**, las oxazolidinonas **8a** y **8b** y los tetrahidrofuranos **9** y **10**,.

2.- La formación regioselectiva y estereoselectiva de los derivados bicíclicos **6**, **7a** y **7b** se justifica mediante cálculos de mecánica molecular y mecánica cuántica.

3.- Igualmente, las reacciones de yodociclación de los *N*-Boc y *N*-Cbz carbamatos derivados de 2-amino-3-alquenoles **5a-h**, en los que tanto el carbamato como el grupo hidroxilo, pueden actuar como nucleófilos, transcurren con elevada regio- y estereoselectividad, obteniéndose la oxazinona **11**, los tetrahidrofuranos **9** y **10** y las 2-oxazolidinonas **8a-c**, dependiendo del grupo protector y del sustituyente del doble enlace. Cálculos computacionales confirman estos resultados.

4.- En la reacción de epoxidación de *N*-Boc y *N*-Cbz (*R*)-2,2-dimetil-4-alqueniloxazolidinas **4a-d** con MCPBA se obtienen mayoritariamente *treo*-*N*-Boc y *N*-Cbz aminoepóxidos, con una estereoselectividad desde moderada a muy elevada. El tratamiento de los *treo* aminoepóxidos **12a-d** con ácido *p*-toluensulfónico en metanol anhidro conduce a la formación de las *trans* oxazolidin-2-onas **13a-b** con total regio- y estereoselección mediante una reacción de ciclocarbamación, resultado de la apertura del epóxido por ataque nucleofílico intramolecular del carbamato.

5.- La obtención, por primera vez, de los aminodioles **19** y **20** enantioméricamente puros, demuestra que la reacción de ciclocarbamación partiendo de un aminoácido perteneciente a la reserva quiral como la L-Serina, constituye una estrategia a considerar para la obtención enantioselectiva de aminopolioles.

6.- En el presente trabajo damos cuenta de una nueva vía de síntesis, sencilla y totalmente enantioselectiva de un α -aminoácido no proteinogénico como la (*2R*, *4S*) γ -hidroxinorvalina.

6. EXPERIMENTAL

6.1. Material y métodos

En todos los casos oportunos, los disolventes fueron purificados según los métodos descritos en la bibliografía.¹ Los productos para los que no se describe la síntesis fueron adquiridos de fuentes comerciales.

A continuación se presenta una relación de los instrumentos y técnicas utilizadas en el desarrollo del presente trabajo:

PUNTOS DE FUSION

Se han determinado con un aparato de la casa Reicher y se dan sin corregir.

POLARIMETRIA

La rotación óptica específica ($[\alpha]_D^{25}$) se ha determinado con un polarímetro Perkin-Elmer 241.

¹ Perrin, D.D.; Armarego, W. L.; Perrin, R; *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press, 1988

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

En la medida de los espectros de RMN se emplearon los espectrómetros siguientes:

-Bruker AC-200 (^1H y ^{13}C)

-Bruker AC-250 (^1H y ^{13}C)

-Bruker AC-300 (^1H y ^{13}C)

El disolvente utilizado en los espectros de RMN fue CDCl_3 , usando como referencia interna TMS y cuando no fue posible solubilizar la muestra en el disolvente anterior se utilizó D_2O , CD_3OD o $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. La asignación de las señales se llevó a cabo utilizando las técnicas DEPT, HOMOCOSY y HETEROCOSY.

MASAS

Los espectros de masas se han realizado con un espectrómetro V. G. Autospec, TRIO 1000 (Fisons).

CROMATOGRAFIA

Para la cromatografía en capa fina analítica se utilizaron cromatofolios Merck PL 60 F_{254} de 0.2 mm de espesor.

Las cromatografías en columna se llevaron a cabo empleando gel de sílice Merck 60 (0.063-0.200mm).

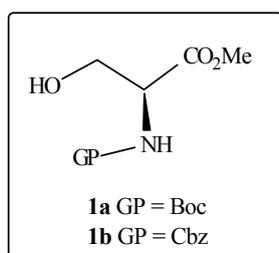
RAYOS X

Difractómetro CAD4 de Enraf-Nonius (T=293K).

6.2. Síntesis de los carbamatos alílicos 4a-h y 5a-h

6.2.1. Síntesis de los aldehídos 3a y 3b

6.2.1.1. Síntesis de los ésteres metílicos de *N*-Boc-L-Serina (**1a**) y *N*-Cbz-L-Serina (**1b**)



N-Boc-L-serinato de metilo (**1a**)

A metanol (14 mL) se añadió gota a gota a 0 °C durante 10 min, cloruro de acetilo (2 mL). La disolución se dejó en agitación durante 5 min, transcurridos los cuales, se añadió en una sola porción L-Serina (1.05 g, 10 mmol), dejándose la mezcla de reacción a reflujo durante 3h. Posteriormente se dejó que alcanzase temperatura ambiente y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida, apareciendo un sólido blanco cristalino (hidrocloruro de serinato de metilo) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación previa (1.6 g, ~100%).

A THF (34 mL) y Et₃N (2.8 mL, 20 mmol) se añadió hidrocloruro de serinato de metilo (1.6 g, 10 mmol). La suspensión blanca resultante se enfrió a 0 °C y se le adicionó gota a gota una disolución de (Boc)₂O al 97% (2.24 g, 10 mmol) en THF (17 mL). La mezcla de reacción se dejó que alcanzase temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante una noche. Después se calentó a 50 °C durante 2h y posteriormente se

eliminó el disolvente a presión reducida. Al residuo resultante se le adicionó agua (32 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 11 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con HCl 3% (25 mL), NaHCO₃ 5% (25 mL) y salmuera (32 mL). El secado sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación del disolvente rindió un aceite que se identificó como *N*-Boc-L-serinato de metilo **1a** (1.97 g, 90%).

$[\alpha]_D^{25} -17.7$ ($c = 5.1$, MeOH), $[\text{Lit}^2 [\alpha]_D -18.9$ ($c = 5.0$, MeOH)]

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 2.91 (s_a, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.82-3.94 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 1H), 5.76 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 69.2 MHz) δ 28.2 (3CH₃), 52.5 (OCH₃), 55.6 (CHN), 63.1 (CH₂O), 80.2 (C(CH₃)₃), 155.8 (CON), 171.5 (CO₂CH₃).

***N*-Cbz-L-serinato de metilo (1b)**

A una disolución de hidrocloreuro de serinato de metilo (1.6 g, 10 mmol), obtenido siguiendo el mismo procedimiento que para **1a**, en H₂O:Acetona (4:1) (13 mL) a 0 °C, se añadió NaHCO₃ (1.77 g, 20 mmol) y a continuación se le adicionó una disolución de cloroformiato de bencilo (1.5 mL, 11 mmol) en acetona (10 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 90 min, pasado este tiempo, se añadió éter etílico (39 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂SO₄ 5% (13 mL) y Na₂CO₃ 10% (13 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se identificó como *N*-Cbz-L-serinato de metilo **1b** (2.02 g, 80%).

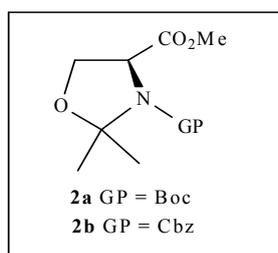
² McKillop, A.; Taylor, R. J. K., Watson, R. J., Lewis N. *Synthesis*, **1994**, 31

$[\alpha]_D^{25} -10.3$ ($c = 0.11$, MeOH), $[\text{Lit}^3 [\alpha]_D -14.6$ ($c = 0.20$, MeOH)].

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 3.00 (sa, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.88 (dd, $J = 11.3$, 3.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.3$, 3.6 Hz, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 52.6 (OCH_3), 56.0 (CHN), 62.9 (CH_2OH), 67.1 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 128.0 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 156.3 (CON), 171.2 (CO_2CH_3).

6.2.1.2. Síntesis de (*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo (**2a**) y (*S*)-*N*-Cbz-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo (**2b**)



(*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo (**2a**)

N-Boc-*L*-serinato de metilo **1a** (2.19 g, 10 mmol) fue disuelto en una mezcla de acetona (36 mL) y 2, 2-DMP (2.5 g, 20.5 mmol). Una vez disuelto se adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (72 μL). La solución resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 3h, transcurridas las cuales, se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite residual se disolvió con CH_2Cl_2 (36 mL) y se lavó con una mezcla de NaHCO_3 (sat)- H_2O (1:1) (22 mL), después se lavó con salmuera (22 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose un aceite que se identificó como (*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo **2a** (2.44 g, 94%).

³ Delle Monache, G.; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F.; Misiti D.; Zappia, G. *Synthesis*, **1995**, 1155

En los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C a temperatura ambiente se observan dos series de señales,⁴ debido a la existencia de un equilibrio entre los conformeros α y β , siendo el conformero α el mayoritario.

$\alpha:\beta = 58:42$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -49.9$ ($c = 1.3$, CHCl_3), $[\text{Lit}^5 [\alpha]_{\text{D}} -54$ ($c = 1.3$, CHCl_3)]

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.42 (s, 9H_α), 1.50 (s, 12H_β), 1.54 (s, 3H_α), 1.64 (s, 3H_β), 1.67 (s, 3H_α), 3.76 (s, $3\text{H}_\alpha + 3\text{H}_\beta$), 4.01-4.22 (m, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 4.38 (dd, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 1H_α), 4.49 (dd, $J = 6.9, 2.6$ Hz, 1H_β).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 24.3 (CH_3) $_\alpha$, 24.9 (CH_3) $_\alpha$, 25.0 (CH_3) $_\beta$, 25.9 (CH_3) $_\beta$, 28.2 (3CH_3) $_{\alpha+\beta}$, 52.2 (OCH_3) $_\alpha$, 52.3 (OCH_3) $_\beta$, 59.1 (CHN) $_{\alpha+\beta}$, 65.9 (CH_2O) $_\beta$, 66.2 (CH_2O) $_\alpha$, 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) $_\alpha$, 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) $_\beta$, 94.3 (C_2) $_\beta$, 94.9 (C_2) $_\alpha$, 151.1 (CON) $_\alpha$, 152.0 (CON) $_\beta$, 171.2 (COOMe) $_\beta$, 171.6 (COOMe) $_\alpha$.

(S)-N-Cbz-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo (2b)

A una disolución de *N*-Boc-*L*-serinato de metilo **1b** (2.53 g, 10 mmol) en tolueno seco (35 mL) se añadió 2,2-DMP (2.5 g, 20.5 mmol) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.05 g, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2h, transcurridas las cuales se evaporó el disolvente y al crudo obtenido se disolvió en éter etílico, lavándose con una disolución saturada de NaHCO_3 (22 mL) y posteriormente con salmuera (22 mL). Por último, se secó sobre MgSO_4 anhidro. El filtrado se concentró a sequedad obteniéndose un aceite amarillo que se identificó como (*S*)-*N*-Cbz-2,2-dimetiloxazolidin-4-carboxilato de metilo **2b** (2.7 g, 92%).

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

⁵ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis N. *Synthesis*, **1994**, 31.

En este caso también se observó la existencia de un equilibrio conformacional tanto en RMN ^1H como de RMN ^{13}C .⁶

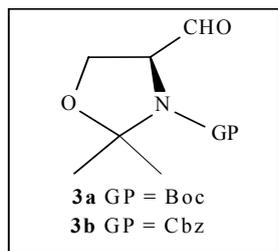
$\alpha:\beta = 64:36$

$[\alpha]_D^{25} -47.1$ ($c = 1.1$, CHCl_3), $[\text{Lit}^6 [\alpha]_D -48.3$ ($c = 0.2$, CHCl_3)]

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.49 (s, 3H_β), 1.56 (s, 3H_α), 1.64 (s, 3H_β), 1.71 (s, 3H_α), 3.63 (s, 3H_α), 3.76 (s, 3H_β), 4.05-4.19 (m, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 4.47 (dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz, 1H_α), 4.56 (dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz, 1H_β), 5.03 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H_α), 5.14-5.19 (m, $1\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 7.27-7.46 (m, $5\text{H}_\alpha + 5\text{H}_\beta$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 24.1 (CH_3) $_\alpha$, 24.9 (CH_3) $_\alpha$, 25.1 (CH_3) $_\beta$, 26.0 (CH_3) $_\beta$, 52.4 (OCH_3) $_\alpha$, 52.5 (OCH_3) $_\beta$, 58.8 (CHN) $_\alpha$, 59.5 (CHN) $_\beta$, 66.1 (CH_2O) $_\beta$, 66.5 (CH_2O) $_\alpha$, 66.7 (CH_2O) $_\alpha$, 67.5 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) $_\beta$, 94.8 (C) $_\beta$, 95.4 (C) $_\alpha$, 127.7 (2CH_{ar}) $_\alpha$ ó β , 128.0 (2CH_{ar}) $_\alpha$ ó β , 128.1 (CH_{ar}) $_\alpha$ ó β , 128.4 (2CH_{ar}) $_\alpha$ ó β , 128.5 (2CH_{ar}) $_\alpha$ ó β , 135.9 (C $_{\text{ar}}$) $_\beta$, 136.3 (C $_{\text{ar}}$) $_\alpha$, 151.7 (CON) $_\alpha$, 152.8 (CON) $_\beta$, 170.9 (CO_2CH_3) $_\beta$, 171.2 (CO_2CH_3) $_\alpha$.

6.2.1.3. Síntesis de (*S*)-*N*-Boc-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina (**3a**) y (*S*)-*N*-Cbz-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina (**3b**)



PROCEDIMIENTO GENERAL

A una disolución del éster correspondiente **2** (10 mmol) en tolueno seco (21 mL), a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se adicionó gota a gota, bajo atmósfera de argón y con agitación, DIBAL (11 mL, 17 mmol). Una vez completada la

⁶ Delle Monache, G.; Di Giovanni, M.C.; Maggio, F.; Misiti D.; Zappia, G. *Synthesis*, **1995**, 1155. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3h a -78 °C. Pasado este tiempo se adicionó, lentamente, metanol anhidro (4 mL) dejando que alcanzase temperatura ambiente. El crudo obtenido se vertió sobre una disolución de tartrato sódico potásico (23 g) en H₂O (64 mL), la mezcla se agitó vigorosamente durante 2h, tras lo cual se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter etílico (3 x 100 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose el aldehído correspondiente.

(S)-N-Boc-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina (3a)

Rendimiento : 1.95 g, 85%.

$[\alpha]_D^{25}$ -84.7 ($c = 1.1$, CHCl₃), [Lit⁷ $[\alpha]_D$ -89 ($c = 1.0$, CHCl₃)]

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.44-1.66 (m, 15H _{α} + 15H _{β}), 3.96-4.33 (m, 3H _{α} + 3H _{β}), 9.56 (s, 1H _{α}), 9.60 (s, 1H _{β}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 69.2 MHz) δ 23.6 (CH₃) _{α} , 24.5 (CH₃) _{β} , 25.6 (CH₃) _{α} , 26.5 (CH₃) _{β} , 28.1 (3CH₃) _{$\alpha + \beta$} , 63.3 (CH₂O) _{β} , 63.7 (CH₂O) _{α} , 64.6 (CHN) _{$\alpha + \beta$} , 80.8 (C(CH₃)₃) _{α} , 81.2 (C(CH₃)₃) _{β} , 94.2 (C₂) _{β} , 94.9 (C₂) _{α} , 151.2 (CON) _{α} , 152.5 (CON) _{β} , 199.1 (CHO) _{$\alpha + \beta$} .

(S)-N-Cbz-4-formil-2,2-dimetiloxazolidina (3b)

Rendimiento : 2.1 g, 80%.

$[\alpha]_D^{25}$ -61.3 ($c = 1.3$, CHCl₃), [Lit⁸ $[\alpha]_D$ -63.7 ($c = 1.23$, CHCl₃)]

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.51 (s, 3H _{β}), 1.58 (s, 3H _{α}), 1.60 (s, 3H _{β}), 1.67 (s, 3H _{α}), 3.97-4.17 (m, 2H _{α} + 2H _{β}), 4.31-4.48 (m, 1H _{α} + 1H _{β}), 5.03-5.19 (m, 2H _{α} + 2H _{β}), 7.29-7.37 (m, 5H _{α} + 5H _{β}), 9.55 (s, 1H _{α}), 9.61 (s, 1H _{β}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 69.2 MHz) δ 23.5 (CH₃) _{α} , 24.7 (CH₃) _{β} , 25.7 (CH₃) _{α} , 26.6 (CH₃) _{β} , 63.5 (CH₂O) _{β} , 64.1 (OCH₂C₆H₅) _{β} , 64.4 (OCH₂C₆H₅) _{α} , 65.1 (CH₂O) _{α} , 67.1 (CHN) _{α} , 67.8 (CHN) _{β} , 94.8 (C₂) _{β} , 95.5 (C₂) _{α} , 127.7 (2CH_{ar}) _{$\alpha \text{ ó } \beta$} , 127.9 (2CH_{ar}) _{$\alpha \text{ ó } \beta$} , 128.1 (CH_{ar}) _{$\alpha \text{ ó } \beta$} , 128.2 (CH_{ar}) _{$\alpha \text{ ó } \beta$} , 128.3 (2CH_{ar}) _{$\alpha \text{ ó } \beta$} , 128.6 (2CH_{ar}) _{$\alpha \text{ ó } \beta$} , 135.9 (C) _{$\alpha + \beta$} , 151.9 (CON) _{$\alpha + \beta$} , 198.9 (CHO) _{$\alpha + \beta$} .

⁷ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.

⁸ Marshall, J. A. Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

6.2.2. Síntesis de los carbamatos alílicos 4a-h

PROCEDIMIENTO GENERAL A

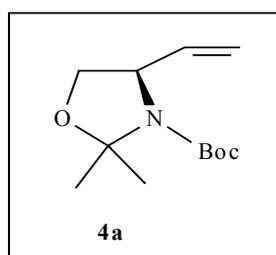
A una suspensión de la sal de alquiltrifenilfosfonio correspondiente (17.5 mmol) en THF seco (115 mL) bajo atmósfera de argón a -78 °C, se añadió gota a gota y con agitación n-BuLi 2M en hexano (17.5 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó 15 min a -78 °C. Transcurrido este tiempo se dejó que la disolución alcanzase 0 °C, manteniéndola la agitación a esta temperatura durante 90 min, tras lo cual, se volvió a enfriar a -78 °C y se adicionó gota a gota una disolución del aldehído correspondiente **3** (10 mmol) en THF seco (22 mL), a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, pasados los cuales, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (115 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 55 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H₂O (60 mL) y salmuera (60 mL), secándose sobre MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash) utilizando como eluyente hexano, hexano/acetato de etilo (9:1) y hexano/acetato de etilo (8:2), obteniendo el producto indicado en cada caso.

PROCEDIMIENTO GENERAL B

A una suspensión de hidruro sódico (0.26 g, 11 mmol) lavado previamente con hexano, en THF seco (19 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se añadió gota a gota y con agitación fosfonoacetato de trietilo (2.2 mL, 11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 90 min, transcurrido este tiempo, se adicionó gota a gota el correspondiente aldehído **3a** (2.43 g, 10 mmol), ó **3b** (2.63 g, 10 mmol) disuelto en THF seco (60 mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente

durante 2 h y 30 min, se diluyó con agua (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con éter etílico (30 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 anhidro y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía de gel sílice (flash) utilizando como eluyente hexano, hexano/acetato de etilo (9:1), hexano/ acetato de etilo (8:2) y hexano/acetato de etilo (7:3).

(R)-N-Boc-2,2-dimetil-4-(etenil)oxazolidina (4a)



Este compuesto fue obtenido por reacción del aldehído **3a** (2.29 g, 10 mmol), con el iluro generado a partir de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6.25 g, 17.5 mmol) y BuLi (8.7 mL, 17.5 mmol) siguiendo el procedimiento A. Rendimiento: 1.18 g, 58.7 %

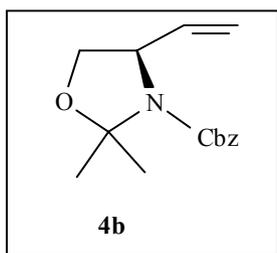
$[\alpha]_D^{25} +24.6$ ($c = 1.2$, CHCl_3), $[\text{Lit}^9 [\alpha]_D + 15.6$ ($c = 2.0$, CHCl_3)]

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz,) δ 1.36 (s, $9\text{H}_\alpha+9\text{H}_\beta$), 1.43 (s, $3\text{H}_\alpha+3\text{H}_\beta$), 1.52 (s, $3\text{H}_\alpha+3\text{H}_\beta$), 3.66 (dd, $J=8.7$, 2.2 Hz, $1\text{H}_\alpha+1\text{H}_\beta$), 3.97 (dd, $J= 8.7$, 6.2Hz, $1\text{H}_\alpha+1\text{H}_\beta$), 4.19-4.3 (m, $1\text{H}_\alpha+1\text{H}_\beta$), 5.06 (m, $2\text{H}_\alpha+2\text{H}_\beta$), 5.74 (m, $1\text{H}_\alpha+1\text{H}_\beta$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.6 ($\text{CH}_{3\alpha}$), 24.7 ($\text{CH}_{3\beta}$), 26.4 ($\text{CH}_{3\alpha}$), 27.1 ($\text{CH}_{3\beta}$), 28.3 (3CH_3) $_{\alpha+\beta}$, 59.6 (CHN) $_{\alpha+\beta}$, 67.9 (CH_2O) $_{\alpha+\beta}$, 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) $_{\alpha+\beta}$, 93.8 (C) $_{\alpha+\beta}$, 115.7 ($=\text{CH}$) $_{\alpha+\beta}$, 136.8 ($=\text{CH}_\beta$), 137.3 ($=\text{CH}_\alpha$), 151.9 (CON) $_{\alpha+\beta}$.

EI-HRMS (M^+) = 227.1526. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3 = 227.1521$.

⁹ McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.

(R)-N-Cbz-2,2-dimetil-4-(etenil)oxazolidina (4b)

Este compuesto fue obtenido por reacción del aldehído **3b** (2.63 g, 10 mmol), con el iluro generado a partir de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6.25 g, 17.5 mmol) y BuLi (8.7 mL, 17.5 mmol), siguiendo el procedimiento A. Rendimiento : 0.84 g, 32%.

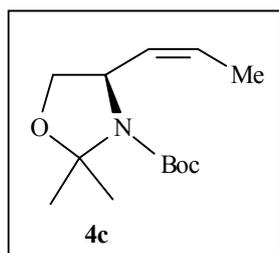
$[\alpha]_D^{25} + 12.2$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.40 (s, 3H_β), 1.47 (s, 3H_α), 1.50 (s, 3H_β), 1.57 (s, 3H_α), 3.70 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 3.97 (dd, $J = 8.7, 6.2$ Hz, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 4.29-4.31 (m, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 5.02 (s, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 5.03-5.08 (m, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 5.67-5.82 (m, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 7.25 (s, $5\text{H}_\alpha + 5\text{H}_\beta$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.5 (CH_3) $_\alpha$, 24.8(CH_3) $_\beta$, 26.3 (CH_3) $_\alpha$, 27.2 (CH_3) $_\beta$, 59.3 (CHN) $_\alpha$, 60.1 (CHN) $_\beta$, 66.5 (CH_2O) $_\alpha$, 67.0 (CH_2O) $_\beta$, 68.0 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) $_\beta$, 68.3 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) $_\alpha$, 93.8 (C_2) $_\beta$, 94.3 (C_2) $_\alpha$, 116.2 ($=\text{CH}_2$) $_\alpha$, 116.6 ($=\text{CH}$) $_\beta$, 127.7 (2CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 127.8 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.3 (2CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 136.5(C_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 136.6 ($=\text{CH}$) $_\beta$, 136.8 ($=\text{CH}$) $_\alpha$, 152.4 (CON) $_{\alpha + \beta}$.

EI-HRMS (M^+) = 261.1361. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ = 261.1364.

m/e (%) : 261 (5), 246 (86), 202 (83), 92 (61), 65 (28).

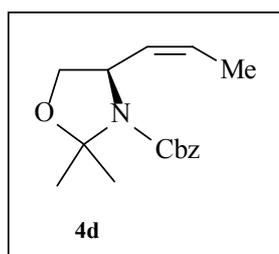
(Z)-(R)-N-Boc-2,2-dimetil-4-(1-propenil)oxazolidina (4c)

Este compuesto fue obtenido por reacción del aldehído **3a** (2.29 g, 10 mmol), con el iluro generado a partir de ioduro de etiltrifenilfosfonio (7.31 g, 17.5 mmol) y BuLi (8.7 mL, 17.5 mmol), siguiendo el procedimiento A. Rendimiento : 1.35 g, 56%

$[\alpha]_D^{25} + 71.2$ ($c = 1.3$, MeOH), $[\text{Lit}]^{10} [\alpha]_D + 63.0$ ($c = 1.02$, MeOH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 3.65 (dd, $J = 8.4, 3.3$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.59-4.70 (m, 1H), 5.38-5.56 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 12.9 (CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 23.9 (CH_3) $_{\alpha}$, 25.0 (CH_3) $_{\beta}$, 26.4 (CH_3) $_{\alpha}$, 27.2 (CH_3) $_{\beta}$, 28.4 (3CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 53.9 (CHN) $_{\alpha + \beta}$, 68.3 (CH_2O) $_{\beta}$, 68.6 (CH_2O) $_{\alpha}$, 79.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) $_{\alpha + \beta}$, 93.3 (C_2) $_{\beta}$, 93.7 (C_2) $_{\alpha}$, 124.6 ($=\text{CH}$) $_{\alpha}$, 125.8 ($=\text{CH}$) $_{\beta}$, 130.2 ($=\text{CH}$) $_{\beta}$, 130.7 ($=\text{CH}$) $_{\alpha}$, 151.9 (CON) $_{\alpha + \beta}$.

(Z)-(R)-N-Cbz-2,2-dimetil-4-(1-propenil)oxazolidina (4d)

¹⁰ Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196

Este compuesto se obtuvo a partir de la reacción del aldehído **3b** (2.63 g, 10 mmol), con el iluro generado a partir de ioduro de etiltripenilfosfonio (7.31 g, 17.5 mmol) y BuLi (8.7 mL, 17.5 mmol) siguiendo el procedimiento A. Rendimiento : 1.92 g, 70%

$[\alpha]_D^{25} + 85.86$ ($c = 1.23$, CHCl_3).

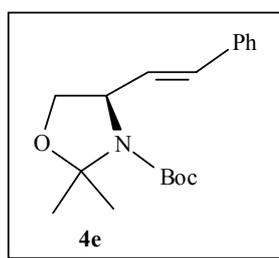
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.34-1.64 (m, 9H), 3.53 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.8, 5.9$ Hz, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.30-5.36 (m, 2H), 7.19 (s, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 12.6 (CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 23.7 (CH_3) $_{\alpha}$, 25.0 (CH_3) $_{\beta}$, 26.3 (CH_3) $_{\alpha}$, 27.2 (CH_3) $_{\beta}$, 53.7 (CHN) $_{\alpha}$, 54.5 (CHN) $_{\beta}$, 66.5 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) $_{\alpha + \beta}$, 68.8 (CH_2O) $_{\alpha + \beta}$, 94.0 (C_2) $_{\alpha + \beta}$, 125.8 ($=\text{CH}$) $_{\alpha + \beta}$, 127.8 (2CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 127.9 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.2 (2CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 129.6 ($=\text{CH}$) $_{\alpha + \beta}$, 136.4 (C_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 152.2 (CON) $_{\alpha + \beta}$.

CI-HRMS (M^+) = 275.1517. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} = 275.1521$.

m/e (%) : 276 (16), 275 (7), 260 (100), 216 (77), 174 (23).

(E)-(R)-N-Boc-2,2-dimetil-4-(2-fenil-1-etenil)oxazolidina (4e)



Este compuesto fue obtenido por reacción del aldehído **3a** (2.29 g, 10 mmol), con el iluro generado a partir de ioduro de benciltripenilfosfonio (8.41 g, 17.5 mmol) y BuLi (8.7 mL, 17.5 mmol), siguiendo el procedimiento A. Rendimiento : 1.52 g, 50 %

p.f. 72 - 75 °C

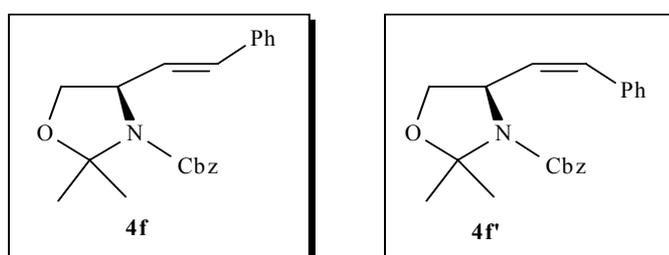
$[\alpha]_D^{25}$ -79 ($c = 1.0$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.33 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 6.06 (dd, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.7 (CH_3) $_{\alpha}$, 24.7 (CH_3) $_{\beta}$, 26.6 (CH_3) $_{\alpha}$, 27.5 (CH_3) $_{\beta}$, 28.3 (3CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 59.4 (CHN) $_{\beta}$, 67.1 (CHN) $_{\alpha}$, 68.2 (CH_2O) $_{\alpha + \beta}$, 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) $_{\alpha}$, 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) $_{\beta}$, 93.3 (C) $_{\alpha + \beta}$, 126.3 ($=\text{CH}$) $_{\alpha + \beta}$, 127.5 (2CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.5 (3CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 131.5 ($=\text{CH}$) $_{\alpha + \beta}$, 136.5 (C_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 151.8 (CON) $_{\alpha + \beta}$.

CI-HRMS (M^+) = 303.1834. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3 = 303.1834$.

(*E* y *Z*)-(*R*)-*N*-Cbz-2,2-dimetil-4-(2-fenil-1-etnil)oxazolidina (**4f**) y (**4f'**)



Estos compuestos fueron obtenidos por reacción del aldehído **3a** (2.29 g, 10 mmol), con el iluro generado a partir de ioduro de benciltrifenilfosfonio (8.41 g, 17.5 mmol) y BuLi (8.7 mL, 17.5 mmol), siguiendo el procedimiento A. Rendimiento : 1.45 g, 44 %. Se obtuvo una mezcla de los isómeros *E/Z* en proporción 70/30 que fueron separados por cromatografía de gel sílice (flash).

Isómero E (4f)

$[\alpha]_D^{25} -51.2$ ($c = 1.21$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.49 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 9.1$, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 9.1$, 6.1 Hz, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 4.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 15.7$, 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 10H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.4 (CH_3) $_{\alpha}$, 24.8 (CH_3) $_{\beta}$, 26.4 (CH_3) $_{\alpha}$, 27.4 (CH_3) $_{\beta}$, 59.1 (CHN) $_{\alpha + \beta}$, 66.5 (CH_2O) $_{\alpha + \beta}$, 68.4 (CH_2O) $_{\alpha + \beta}$, 94.2 (C_2) $_{\alpha + \beta}$, 126.3 ($=\text{CH}$) $_{\alpha + \beta}$, 127.6 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 127.8 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.2 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.3 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 132.0 ($=\text{CH}$) $_{\alpha + \beta}$, 136.2 (C_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 152.2 (CON) $_{\alpha + \beta}$.

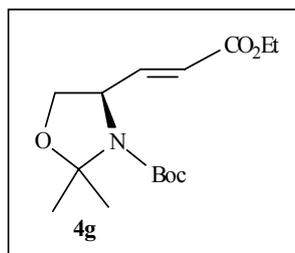
CI-HRMS (M^+) = 337.1676. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3 = 337.1677$

Isómero Z (4f')

$[\alpha]_D^{25} + 67.39$ ($c = 1.11$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.53 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 8.7$, 6.2 Hz, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 5.00 (sa, 2H), 5.72 (dd, $J = 11.7$, 9.5 Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.08-7.34 (m, 10 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.8 (CH_3) $_{\alpha}$, 24.5 (CH_3) $_{\beta}$, 26.4 (CH_3) $_{\alpha}$, 27.2 (CH_3) $_{\beta}$, 54.8 (CHN) $_{\alpha + \beta}$, 66.3 (CH_2O) $_{\alpha + \beta}$, 69.3 (CH_2O) $_{\alpha + \beta}$, 94.6 (C_2) $_{\alpha + \beta}$, 127.0 ($=\text{CH}$) $_{\alpha + \beta}$, 127.6 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 127.8 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.2 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.3 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 132.0 ($=\text{CH}$) $_{\alpha + \beta}$, 136.2 (C_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 152.4 (CON) $_{\alpha + \beta}$.

(E)-(R)-N-Boc-2,2-dimetil-4-(2-carbetoxietenil)oxazolidina (4g)

Este compuesto fue obtenido por reacción del aldehído **3a** (2.29 g, 10 mmol) con el iluro generado a partir de fosfonoacetato de trietilo (2.2 mL, 11 mmol) e hidruro sódico (0.26 g, 11 mmol) siguiendo el procedimiento B. Rendimiento: 2.03 g, 61 %

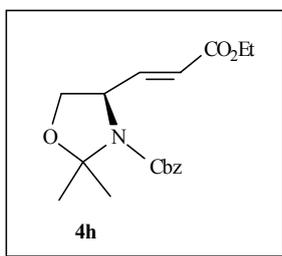
$[\alpha]_D^{25} -59.2$ ($c = 1.9$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, $3\text{H}_\alpha + 3\text{H}_\beta$), 1.35 (s, $9\text{H}_\alpha + 9\text{H}_\beta$), 1.41 (s, 3H_β), 1.46 (s, 3H_α), 1.53 (s, 3H_β), 1.57 (s, 3H_α), 3.70 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 4.02 (dd, $J = 9.1, 6.2$ Hz, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 4.15 (q, $J = 7.3$ Hz, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 4.34 (m, 1H_α), 4.48 (m, 1H_β), 5.85 (d, $J = 15.7$ Hz, $1\text{H}_\beta + \text{H}_\alpha$), 6.74 (dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 14.1 (CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 23.5 (CH_3) $_\alpha$, 24.5 (CH_3) $_\beta$, 26.3 (CH_3) $_\alpha$, 27.2 (CH_3) $_\beta$, 28.3 (3CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 57.9 (CHN) $_\alpha$, 60.4 (OCH_2CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 67.1 (CH_2O) $_\alpha$, 67.2 (CH_2O) $_\beta$, 80.1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 80.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 93.9 (C_2) $_\beta$, 94.4 (C_2) $_\alpha$, 122.2 ($=\text{CHCO}_2\text{Et}$) $_{\alpha + \beta}$, 145.6 ($=\text{CH}$) $_\beta$, 145.9 ($=\text{CH}$) $_\alpha$, 151.5 (CON) $_{\alpha + \beta}$, 166.0 (COOEt) $_{\alpha + \beta}$.

EI-HRMS (M^+) = 299.1715. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5 = 299.1733$

(E)-(R)-N-Cbz-2,2-dimetil-4-(2-carbetoxietenil)oxazolidina (4h)



Este compuesto fue obtenido por reacción del aldehído **3a** (2.29 g, 10 mmol) con el iluro generado a partir de fosfonoacetato de trietilo (2.2 mL, 11 mmol) e hidruro sódico (0.26 g, 11 mmol) siguiendo el procedimiento B. Rendimiento: 1.89 g, 57 %

$[\alpha]_D^{25} -58.1$ ($c = 1.32$, CHCl_3), $[\text{Lit}^{11} [\alpha]_D -62.5$ ($c = 1.34$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, $3\text{H}_\alpha + 3\text{H}_\beta$), 1.41 (s, 3H_β), 1.48 (s, 3H_α), 1.53 (s, 3H_β), 1.60 (s, 3H_α), 3.75 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 4.03 (dd, $J = 9.1, 6.2$ Hz, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 4.11 (q, $J = 7.3$ Hz, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 4.41-4.52 (m, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 5.01 (d, $J = 12.4$ Hz, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 5.12 (d, $J = 12.4$ Hz, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 5.76 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H_α), 5.91 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H_β), 6.75 (dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 7.23 (s, $5\text{H}_\alpha + 5\text{H}_\beta$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 14.1 (CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 23.3 (CH_3) $_\alpha$, 24.6 (CH_3) $_\beta$, 26.2 (CH_3) $_\alpha$, 27.2 (CH_3) $_\beta$, 57.6 (CHN) $_\alpha$, 58.4 (CHN) $_\beta$, 60.5 (OCH_2CH_3) $_{\alpha + \beta}$, 66.5 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) $_\beta$, 66.8 (CH_2O) $_\alpha$, 67.2 (CH_2O) $_\beta$, 67.5 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) $_\alpha$, 94.3 (C_2) $_\beta$, 94.8 (C_2) $_\alpha$, 122.7 ($=\text{CHCO}_2\text{Et}$) $_{\alpha + \beta}$, 127.9 (2CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.4 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 128.5 (2CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 136.1 (CH_{ar}) $_{\alpha + \beta}$, 144.9 ($=\text{CH}$) $_\beta$, 145.3 ($=\text{CH}$) $_\alpha$, 152.0 (CON) $_{\alpha + \beta}$, 165.9 (COOEt) $_{\alpha + \beta}$.

CI-HRMS (M^+) = 333.1553. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5 = 333.1576$.

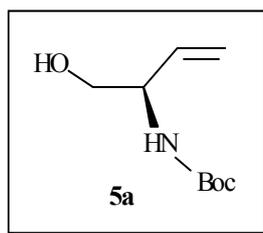
m/e (%) : 318 (91), 290 (75), 274 (100), 226 (20), 189 (43), 184 (28), 119 (17).

6.2.3. Síntesis de los carbamatos alílicos 5a-h

PROCEDIMIENTO GENERAL

Una disolución del correspondiente acetónido **4** (10 mmol) en metanol/agua (95/5, 250 mL) conteniendo ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (98 mg, 0.5 mmol) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash) utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1), hexano/acetato de etilo (8:2) y hexano/acetato de etilo (6:4) y hexano/acetato de etilo (1:1).

¹¹ Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581.

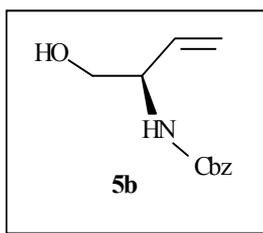
(Z)-(R)-N-Boc-2-amino-3-buten-1-ol (5a)

Rendimiento : 1.31 g, 55%

$[\alpha]_D^{25} + 28.1$ ($c = 2.3$, CHCl_3), $[\text{Lit}^{12} [\alpha]_D + 29$ ($c = 2.1$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.38 (s, 9H), 3.08 (sa, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.75 (ddd, $J = 16.2, 9.1, 5.1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 28.3 (CH_3), 54.6 (CHN), 64.8 (CH_2O), 79.7 (C_2), 116.2 ($=\text{CH}_2$), 135.6 ($=\text{CH}$), 156.0 (CON).

(Z)-(R)-N-Cbz-2-amino-3-buten-1-ol (5b)

Rendimiento : 1.30 g, 59%

$[\alpha]_D^{25} + 31.2$ ($c = 2.2$, CHCl_3), $[\text{Lit}^{12} [\alpha]_D + 32.3$ ($c = 2.4$, CHCl_3)

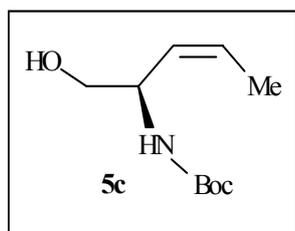
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 3.30 (sa, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 5.49 (sa, 1H), 5.99 (ddd, $J = 18.6, 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 5H).

¹² Ohfuné, Y.; Kurokawa, N. *Tetrahedron lett.* **1994**, 25, 1071.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 55.0 (CHN), 64.7 (CH_2O), 66.9 (CH_2O), 116.7 ($=\text{CH}_2$), 128.1 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 135.1 ($=\text{CH}$), 136.2 (C_{ar}), 156.4 (CON).

EI-HRMS (M^+) = 221.1052. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ = 221.1052.

(Z)-(R)-N-Boc-2-amino-3-penten-1-ol (5c)



Rendimiento : 1.57 g, 78%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 39.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $[\text{lit}^{13} [\alpha]_{\text{D}}^{25} + 40.7$ ($c = 1.1$, MeOH)]

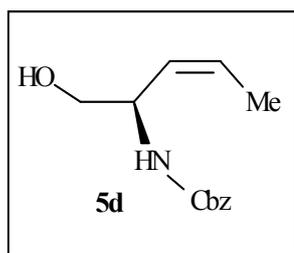
p.f. 54-56 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.73 (dd, 3H, $J = 6.9, 1.8$ Hz), 2.75 (sa, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.75 (d, 1H, NH, $J = 6.6$ Hz), 5.29 (ddq, 1H, $J = 10.6, 8.8, 1.8$ Hz), 5.68 (ddq, 1H, 1H, $J = 10.6, 6.9, 1.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 13.5 (CH_3), 28.4 (3CH_3), 50.4 (CHN), 66.4 (CH_2O), 79.9 (C_2), 127.2 ($=\text{CH}$), 127.7 ($=\text{CH}$), 136.4 (C_{ar}), 156.3 (CON).

CI-HRMS (M^+) = 202.1434. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ = 202.1443.

¹³ Beaulieu, P. L.; Duceppe, J-S.; Johnson C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196.

(Z)-(R)-N-Cbz-2-amino-3-penten-1-ol (5d)

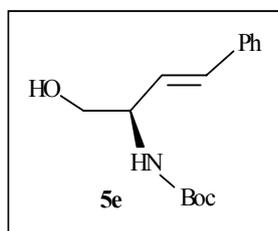
Rendimiento : 1.79 g, 76%

$[\alpha]_D^{25} + 42.1$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.77 (sa, 3H), 3.07 (sa, 1H), 3.52-3.57 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 5.23-5.38 (m, 2H), 5.59-5.66 (m, 1H), 7.30 (m, 5H_{ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 13.3 (CH_3), 50.4 (CHN), 65.2 (CH_2O), 66.8 (C_2), 127.1(=CH), 127.9 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.4 (=CH), 136.4 (C_{ar}), 156.5 (CON).

EI-HRMS (M^+) = 236.1281. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3 = 236.1286$.

(E)-(R)-N-Boc-2-amino-4-fenil-3-buten-1-ol (5e)

Rendimiento: 1.74 g, 66 %

$[\alpha]_D^{25} -40.1$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

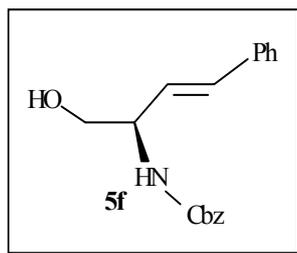
p.f. 97-99 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.36 (s, 9H), 3.15 (sa, 1H), 3.53 (dd, $J = 11.0$, 5.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.0$, 4.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.16 (sa, 1H), 6.03 (dd, $J = 16.0$, 6.0 Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 28.3 (3CH_3), 54.4 (CHN), 65.1 (CH_2O), 79.8 (C_2), 126.4 (2CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 127.6 ($=\text{CH}$), 128.4 (2CH_{ar}), 131.5 ($=\text{CH}$), 136.4 (C_{ar}), 156.0 (CON).

CI-HRMS (M^+) = 264.1593. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3 = 264.1599$.

(E)-(R)-N-Cbz-2-amino-4-fenil-3-buten-1-ol (5f)



Rendimiento: 1.78 g, 60 %

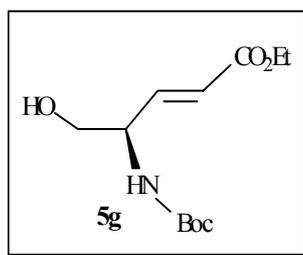
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -34.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

p.f. 110-112 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 2.50 (sa, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.0$, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.0$, 4.0 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 15.7$, 5.9 Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 10H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 54.9 (CHN), 65.1 (CH_2O), 67.0 (CH_2O), 126.5 ($=\text{CH}$), 127.8 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 132.0 ($=\text{CH}$), 136.2 (C_{ar}), 156.3 (CON).

CI-HRMS (M^+) = 297.1364. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3 = 297.1364$.

(E)-(R)-N-Boc-4-amino-5-hidroxi-2-pentenoato de etilo (5g)

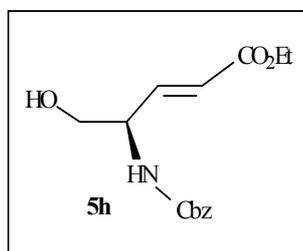
Rendimiento: 1.17 g, 45 %

$[\alpha]_D^{25} -60.9$ ($c = 1.05$, CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.77 (sa, 1H, OH), 3.67 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.34 (sa, 1H, NH), 5.0 (m, 1H), 5.93 (dd, $J = 15.7, 1.45$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 15.7, 5.1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 14.1 (CH_3), 28.0 (3CH_3), 53.3 (CHN), 60.6 (CH_2OCO), 64.2 (CH_2OH), 80.0 (C_2), 122.3 ($=\text{CH}$), 145.6 ($=\text{CH}$), 155.6 (CON), 166.2 (COO).

EI-HRMS ($\text{M}+1^+$) = 260.1498. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_5 = 260.1498$

(E)-(R)-N-Cbz-4-amino-5-hidroxi-2-pentenoato de etilo (5h)

Rendimiento: 1.84 g, 63 %

$[\alpha]_D^{25} -3.3$ ($c = 1.05$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.02 (sa, 1H, OH), 3.62 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.58 (d, $J = 8.4$, NH), 5.90 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 15.7$, 5.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 14.1 (CH_3), 53.8 (CHN), 60.7 (CH_2OCO), 63.9 (CH_2O), 67.0 (CH_2OH), 122.5 ($=\text{CH}$), 127.9 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 145.2 ($=\text{CH}$), 156.2 (CON), 166.2 (COOEt).

EI-HRMS (M^+) = 293.1258. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5 = 293.1263$.

6.3. Iodociclación de los carbamatos alílicos 4a-h y 5a-h

PROCEDIMIENTO A

A una disolución del carbamato alílico **4** o **5** correspondiente (10 mmol) en CH_2Cl_2 ó CHCl_3 ó CH_3CN (50 mL), se añadió I_2 (5.1 g, 20 mmol) y la mezcla de reacción de color marrón oscuro, se dejó en agitación a temperatura ambiente, desde 5 horas a 18 horas. El crudo de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 ó CHCl_3 (50 mL) y posteriormente se lavó con una disolución al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL), observándose una decoloración del crudo. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y después se lavó con H_2O (75 mL) y salmuera (75 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash) utilizando como eluyente hexano, hexano/acetato de etilo (8:2) y hexano/acetato de etilo (6:4).

PROCEDIMIENTO B

Síntesis de N-iodosuccinimida: Cantidades equimoleculares de NCS (5g, 36 mmol) y NaI (47 g, 36 mmol), se disolvieron separadamente en acetona seca (90 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, posteriormente se añadió acetona (360 mL) y se filtró el precipitado de NaCl. La evaporación de la acetona a presión reducida rindió

un sólido que tras posterior recristalización de $\text{CCl}_4/\text{AcOEt}$ se identificó como *N*-iodosuccinimida (8.2 g, 98%). P.f. 195-199 °C (lit¹⁴ 200-201 °C).

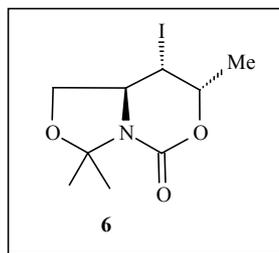
A una disolución del carbamato alílico **4** o **5** correspondiente (10 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se añadió NIS (12 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente, desde 72 horas hasta varios días. El crudo de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y posteriormente se lavó con una disolución al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), después se lavó con una disolución al 10% de HCl (30 mL) y con una disolución al 10% de NaHCO_3 (30 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 anhidro. El filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash) utilizando como eluyente hexano, hexano/acetato de etilo (9:1), y hexano/acetato de etilo (8:2).

PROCEDIMIENTO C

A una disolución de la alqueniloxazolidina **4** correspondiente (10 mmol) en CH_3CN (75 mL), se adicionó NaHCO_3 (1.6 g, 20 mmol) y después I_2 (5.1 g, 20 mmol). La mezcla de reacción de color marrón oscuro, se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h, posteriormente se diluyó el crudo de reacción con CHCl_3 (200 mL), y se lavó con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.3 M (2 x 250 mL), observándose una decoloración del crudo. La fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x 250 mL), se lavó con H_2O (250 mL) y salmuera (250 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash) utilizando como eluyente hexano, hexano/acetato de etilo (8:2), y hexano/acetato de etilo (6:4).

¹⁴ Perrin, D.D.; Armarego, W. L.; Perrin, R; *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press, 1988.

6.3.1. (4*S*,5*S*,6*S*)-1-aza-5-iodo-4,9,9-trimetil-3,8-dioxa-2-oxobicyclo [4,3,0] nonano (6)



Rendimientos

A partir de **4c**: Procedimiento A, disolvente CHCl₃: 17 %

Procedimiento A, disolvente CH₂Cl₂: 12 %

Procedimiento A, disolvente CH₃CN: 6 %

Procedimiento B: 37 %

Procedimiento C: 7 %

A partir de **4d**: Procedimiento A, disolvente CHCl₃: 48 %

Procedimiento A, disolvente CH₂Cl₂: 45 %

Procedimiento A, disolvente CH₃CN: 9 %

Procedimiento B: 7 %

$[\alpha]_D^{25}$ - 46.79 ($c = 1.00$, CHCl₃)

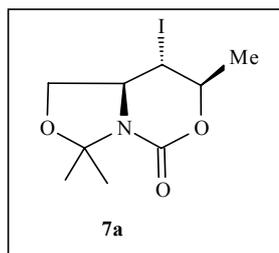
IR (CH₂Cl₂) = 1703 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz,) δ 1.60 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.59 (dd, $J = 9.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 1H), 4.09 (ddd, $J = 11.3, 9.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 1H), 4.68 (dq, $J = 6.6, 4.8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 69.2 MHz) δ 17.9 (CH₃), 18.4 (CHI), 23.6 (CH₃), 26.4 (CH₃), 56.5 (CHN), 70.2 (CH₂O), 76.5 (CHO), 97.3 (C₃), 148.2 (CON).

FAB-HRMS (M+H)⁺ = 312.0098. Calculado para C₉H₁₅O₃NI = 312.0096.

6.3.2. (4*R*,5*S*,6*S*)-1-aza-5-iodo-4,9,9-trimetil-3,8-dioxa-2-oxobicyclo [4,3,0] nonano (7a)



Rendimientos:

A partir de **4c**: Procedimiento A, disolvente CH₃CN: 2 %.

Procedimiento A, disolvente CHCl₃: 1 %.

Procedimiento A, disolvente CH₂Cl₂: 1 %.

Procedimiento B: 2 %.

Procedimiento C: 2 %.

A partir de **4d**: Procedimiento A disolvente CH₂Cl₂: 3 %.

Procedimiento A, disolvente CHCl₃: 1 %.

Procedimiento A, disolvente CH₃CN: 1 %.

Procedimiento B: 1 %.

$[\alpha]_D^{25}$ - 84.96 ($c = 1.02$, CHCl₃)

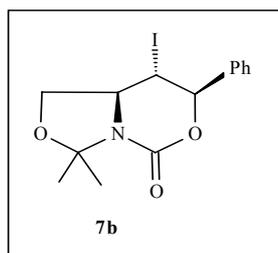
IR (CH₂Cl₂) = 1705 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 9.5, 8.7$ Hz, 1H), 4.04 (ddd, $J = 10.6, 9.5, 5.8$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.50 (dq, $J = 10.9, 6.2$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 69.2 MHz) δ 20.4 (CH₃), 22.7 (CHI), 23.8 (CH₃), 26.2 (CH₃), 61.5 (CHN), 70.1 (CH₂O), 79.4 (CHO), 97.1 (C₁), 148.5 (CON).

FAB-HRMS (M+H)⁺ = 312.0098. Calculado para C₉H₁₅O₃NI = 312.0096

6.3.3. (4*R*,5*S*,6*S*)-1-aza-5-iodo-9, 9-dimetil-4-fenil-3,8-dioxa-2-oxobicyclo [4,3,0] nonano (7b)



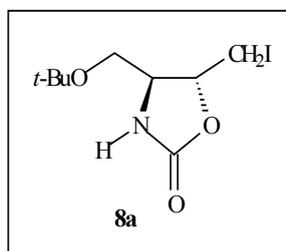
A partir de **4e**: Procedimiento B, disolvente CH₂Cl₂: 50 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.58 (s, 6H), 3.55 (dd, *J* = 9.6, 8.9 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 10.7, 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.29 (m, H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 23.1 (CH₃), 23.9 (CH₃), 26.1 (CHI), 61.6 (CHN), 70.2 (CH₂O), 85.0 (CHO), 97.2 (C), 127.6 (2CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 135.9 (C_{ar}) 148.4 (CON).

EI-HRMS (*M*⁺) = 374.0243. Calculado para C₁₄H₁₇NIO₃ = 374.0253.

6.3.4. (4*S*,5*R*)-4-*t*-butoximetil-5-(iodometil)-1,3-oxazolidin-2-ona (8a)



Rendimientos:

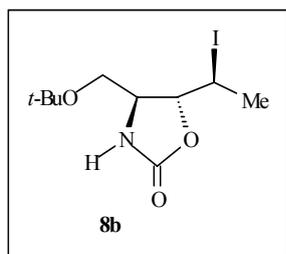
A partir de **4a**: Procedimiento B: 50 %.

A partir de **5a** Procedimiento B: 43 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.15 (s, 9H), 3.32 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.67 (dt, $J = 5.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.32 ((dt, $J = 5.8, 5.0$ Hz, 1H), 6.74 (sa, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 6.5 (CHI), 27.3 (3 CH_3), 57.9 (CHN), 63.6 (CH_2O), 73.6 (C_2), 77.6 (CHO), 158.5 (CON).

6.3.5. (4*S*, 5*R*, 1'*S*)-4-*t*-butoximetil-5-(1'-iodoetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (8b)



Rendimientos:

A partir de **4c**: Procedimiento A, disolvente CH_3CN : 13 %

Procedimiento A, disolvente CHCl_3 : 11 %

Procedimiento A, disolvente CH_2Cl_2 : 10 %

Procedimiento C: 13 %

A partir de **5c**: Procedimiento A, disolvente CH_2Cl_2 : 18 %

Procedimiento B: 27%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 53.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

IR (CH_2Cl_2) = 1760 cm^{-1}

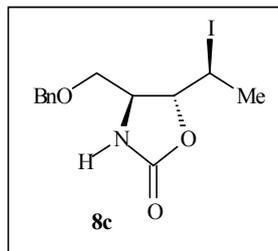
p.f. $68\text{-}70\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.17 (s, 9H), 1.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.40 (dd, $J = 8.7, 7.30$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 4.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.26 (dq, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 1H), 6.4 (sa, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 21.9 (CH_3), 27.0 (CHI), 27.3 (3CH_3), 56.2 (CHN), 64.2 (CH_2O), 73.6 (C_2), 81.5 (CHO), 158.7 (CON).

FAB-HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 328.0424. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NI}$ = 328.0409

6.3.6. (4*S*,5*R*,1'*S*)-4-Benziloximetil-5-(1'-iodoetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (8c)



Rendimientos:

A partir de **5d**: Procedimiento B: 10 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 51.1 ($c = 0.8$, CHCl_3).

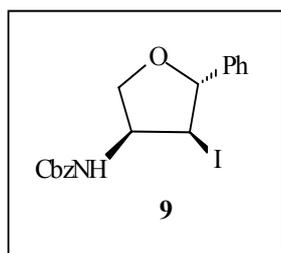
IR (CH_2Cl_2) = 1754 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.43 (dd, $J = 9.5$, 6.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.5$, 4.8 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 4.0$, 3.5 Hz, 1H), 4.16 (dq, $J = 7.0$, 3.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H) 6.13 (sa, 1H, NH) 7.25 (m, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 21.7 (CH_3), 26.6 (CHI), 55.7 (CHN), 71.9 (CH_2O), 73.5 (CH_2O), 81.2 (CHO), 127.7 (2CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 137.2 (C_{ar}), 158.5 (CON).

EI-HRMS (MH^+) = 362.0262. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{INO}_3$ = 362.0253.

6.3.7. (2*R*,3*S*,4*S*)-4-(Benciloxycarbonilamino)-3-iodo-2-feniltetrahidrofurano (9)



Rendimiento:

A partir de **4f**: Procedimiento A, disolvente CH₂Cl₂: 3 %.

A partir de **5f**: Procedimiento A, disolvente CH₂Cl₂: 7%.

Procedimiento B: 31 %.

$[\alpha]_D^{25} +22.1$ ($c = 1.02$, CHCl₃)

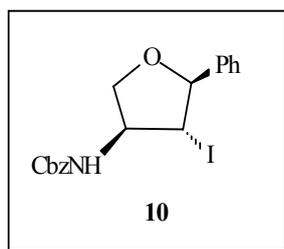
p.f. 70-73 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 3.85-3.93 (m, 2H), 4.24 (dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.10 (m, 3H), 5.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 7.25 (m, 10H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 69.2 MHz) δ 31.0 (CHI), 62.3 (CHN), 67.1 (CH₂OPh), 71.5 (CH₂O), 88.9 (CHO), 126.1 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 155.6 (CON).

CI-HRMS ($M^+ + 1$) = 424.0425. Calculado para C₁₈H₁₉INO₃ = 424.0410.

6.3.8. (2*S*,3*R*,4*S*)-4-(Benciloxycarbonilamino)-3-iodo-2-feniltetrahidrofurano (10)



Rendimiento:

A partir de **4f**: Procedimiento A, disolvente CH₂Cl₂: 10 %

A partir de **5f**: Procedimiento A, disolvente CH₂Cl₂: 13 %

Procedimiento B: 9 %

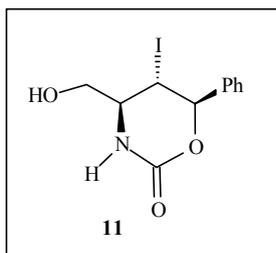
$[\alpha]_D^{25} +12.9$ ($c = 1.08$, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 3.77 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 6.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 5.07 (m, 3H), 5.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 10H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 69.2 MHz) δ 37.3 (CHI), 53.1 (CHN), 67.3 (CH₂O), 71.3 (CH₂O), 88.6 (CHO), 125.8 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.7 (2CH_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 139.2 (C_{ar}), 155.5 (CON).

CI-HRMS ($M^+ + 1$) = 424.0418 calculado para C₁₈H₁₉INO₃ = 424.0410

6.3.9. (4*S*,5*S*,6*R*) 4-Hidroximetil-5-iodo-6-fenil-1,3-oxazin-2-ona (**11**)



Rendimiento:

A partir del **5e**: Procedimiento B: 53 %

A partir del **5f**: Procedimiento B: 22 %

Procedimiento A, disolvente CH₂Cl₂: 1 %

$[\alpha]_D^{25} -39.5$ ($c = 1.06$, CH₃OH)

p.f. 164-165 °C

IR (CH₂Cl₂): 1716 cm⁻¹ (CO)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 4.04-4.20 (m, 3H), 4.43 (dd, $J = 8.5, 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.9 (sa, 1H), 7.32 (sa, H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 41.7 (CHI), 55.6 (CHN), 72.4 (CH_2OH), 79.3 (CHO), 126.7 (2CH_{ar}), 128.9 (2CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 140.9 (C_{ar}), 159.1 (CON).

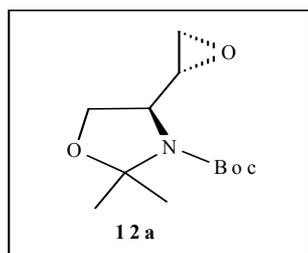
EI-HRMS (M^+) = 332.9860. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}_3 = 332.9862$.

6.4. Epoxidación de los carbamatos alílicos 4a-d y reacciones de apertura de los epóxidos 12a-d y 12'c

6.4.1. Síntesis de los epóxidos 12a-d y 12'a-c

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de la 4-alqueniloxazolidina correspondiente **4a-d** (10 mmol) en diclorometano (140 mL) a -20 °C, se añadió MCPBA al 70% (6.73 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 48 h para los compuestos **4a** y **4b**, y a temperatura ambiente para los compuestos **4c** y **4d**. Posteriormente se añadió Na_2SO_3 10% (320 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5% (3×320 mL). Se concentró a presión reducida con precaución y el residuo obtenido se disolvió en éter etílico (300 mL) y se lavó con NaHCO_3 al 5% (3×320 mL) y agua (3×320 mL). El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un aceite. Tras cromatografía en gel de sílice (flash), utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (8:2), se obtuvieron los epóxidos *treo* **12** y *eritro* **12'** correspondientes.

***Treo*-(4*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetil-4-[(2*R*)-oxiran-2-il]-oxazolidina (12a)**

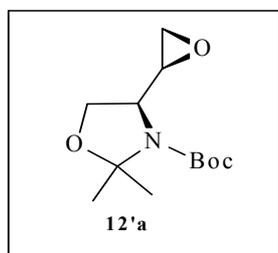
Rendimiento: 0.68 g, 28%

$[\alpha]_D^{25} +10.0$ ($c=1.0$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.44 (s, $3\text{H}_\alpha + 3\text{H}_\beta + 9\text{H}_\alpha + 9\text{H}_\beta$), 1.56 (s, 3H_β), 1.61 (s, 3H_α), 2.70 – 2.86 (m, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 2.98 (s, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 3.38 (m, $1\text{H}_{\alpha\beta}$), 3.53 (m, $1\text{H}_{\alpha\beta}$), 4.0 (m, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.1 (CH_3) $_\alpha$, 24.3 (CH_3) $_\beta$, 26.7 (CH_3) $_\alpha$, 27.5 (CH_3) $_\beta$, 28.4 (3CH_3) $_{\alpha+\beta}$, 48.3 (CH_2) $_\alpha$, 48.4 (CH_2) $_\beta$, 52.0 (CHN) $_\beta$, 52.3 (CHN) $_\alpha$, 59.0 (CH) $_\alpha$, 59.3 (CH) $_\beta$, 65.5 (CH_2) $_\beta$, 66.1 (CH_2) $_\alpha$, 80.2 (CH_2) $_\alpha$, 80.5 (CH_2) $_\beta$, 93.9 (C) $_\beta$, 94.4 (C) $_\alpha$, 151.8 (C) $_{\alpha+\beta}$.

EI-HRMS (M^+) = 243.1465. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ = 243.1470.

***Eritro*-(4*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetil-4-[(2*S*)-oxiran-2-il]-oxazolidina (12'a)**

Rendimiento: 0.34 g, 14%

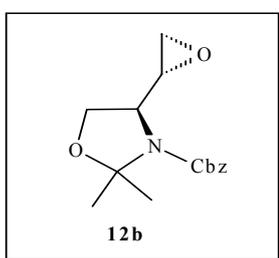
$[\alpha]_D^{25} -45.2$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.41 (m, $9\text{H}_\alpha + 9\text{H}_\beta + 6\text{H}_\alpha + 6\text{H}_\beta$), 2.56, (s, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 2.67 (dd, $J = 4.4, 4.3$, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 3.12 (m, $1\text{H}_\alpha + 1\text{H}_\beta$), 3.6-3.8 (m, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 4.08 (s, $1\text{H}_{\alpha\beta}$), 4.22 (s, $1\text{H}_{\alpha\beta}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.1 (CH_3) $_\alpha$, 24.3 (CH_3) $_\beta$, 26.4 (CH_3) $_\alpha$, 27.0 (CH_3) $_\beta$, 28.3 (3CH_3) $_{\alpha+\beta}$, 44.1 (CH_2) $_{\alpha+\beta}$, 51.0 (CHN) $_{\alpha+\beta}$, 56.3 (CH) $_{\alpha+\beta}$, 62.9 (CH_2) $_\alpha$, 63.1 (CH) $_\beta$, 80.2 (C) $_\alpha$, 80.6 (C) $_\beta$, 93.8 (C) $_\beta$, 94.2 (C) $_\alpha$, 151.7 (C) $_\alpha$, 152.5 (C) $_\beta$.

EI-HRMS FAB ($M+1$) = 244.1545. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_4 = 244.1548$.

***Treo*-(4*S*)-*N*-Cbz-2,2-dimetil-4-[(2*R*)-oxiran-2-il]-oxazolidina (12b)**



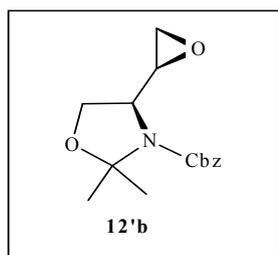
Rendimiento 1.11 g, 40%

$[\alpha]_D^{25} + 0.63$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.45 (s, 3H_β), 1.53 (s, 3H_α), 1.58 (s, 3H_β), 1.66 (s, 3H_α), 2.4 – 2.5 (dd, $J = 4.4, 2.5$, 1H_α), 2.6 – 2.7 (t, $J=4.4$, 1H_α), 2.8– 3.1 (m, $3\text{H}_\beta + 1\text{H}_\alpha$), 3.38 (m, 1H_α), 3.48 (m, 1H_β), 4.0 – 4.1 (m, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 5.0 – 5.2 (m, $2\text{H}_\alpha + 2\text{H}_\beta$), 7.3 (s, $5\text{H}_\alpha + 5\text{H}_\beta$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.0 (CH_3) $_\alpha$, 24.3 (CH_3) $_\beta$, 26.5 (CH_3) $_\alpha$, 27.4 (CH_3) $_\beta$, 48.2 (CH_2) $_{\alpha+\beta}$, 51.7 (CHN) $_\beta$, 52.0 (CHN) $_\alpha$, 58.9 (CH) $_\alpha$, 59.7 (CH) $_\beta$, 65.6 (CH_2) $_\beta$, 66.2 (CH_2) $_\alpha$, 67.0 (CH_2) $_\alpha$, 67.3 (CH_2) $_\beta$, 94.6 (C) $_{\alpha+\beta}$, 128.0 (2CHar) $_{\alpha+\beta}$, 128.3 (2CHar) $_{\alpha+\beta}$, 128.5 (CHar) $_{\alpha+\beta}$, 135.5 (Car) $_{\alpha+\beta}$, 152.2 (C) $_{\alpha+\beta}$.

EI-HRMS (M^+) = 277.1314. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4 = 277.1323$.

***Eritro*-(4*S*)-*N*-Cbz-2,2-dimetil-4-[(2*S*)-oxiran-2-il]-oxazolidina (12'b)**

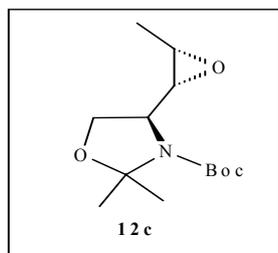
Rendimiento: 0.64 g, 23%

$[\alpha]_D^{25} -30.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.38 (s, 3H) $_{\beta}$, 1.45 (s, 3H) $_{\alpha}$, 1.53 (s, 3H) $_{\alpha}$, 1.61 (s, 3H) $_{\beta}$, 2.5 (dd, $J=4.7, 2.5$, 2H) $_{\alpha+\beta}$, 2.63 (m, 2H) $_{\alpha+\beta}$, 3.1 (m, 1H) $_{\alpha}$, 3.2 (m, 1H) $_{\beta}$, 3.65 – 3.83 (m, 2H) $_{\alpha+\beta}$, 4.18 (m, 1H) $_{\alpha}$, 4.28 (m, 1H) $_{\beta}$, 5.07 (m, 4H) $_{\alpha+\beta}$, 7.03 (m, 10H) $_{\alpha+\beta}$.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 23.0 (CH_3) $_{\alpha}$, 24.3 (CH_3) $_{\beta}$, 26.8 (CH_3) $_{\alpha}$, 27.0 (CH_3) $_{\beta}$, 44.1 (CH_2) $_{\alpha+\beta}$, 50.8 (CHN) $_{\alpha+\beta}$, 56.1 (CH) $_{\alpha}$, 56.9 (CH) $_{\beta}$, 63.1 (OCH_2) $_{\alpha+\beta}$, 66.8 (CH_2) $_{\beta}$, 67.4 (CH_2) $_{\alpha}$, 94.5 (C) $_{\alpha+\beta}$, 128.0 (2Char) $_{\alpha+\beta}$, 128.3 (2Char) $_{\alpha+\beta}$, 128.5 (Char) $_{\alpha+\beta}$, 136.0 (Car) $_{\alpha+\beta}$, 152.4 (C) $_{\alpha+\beta}$.

EI-HRMS (M^+) = 277.1314. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4 = 277.1313$.

***Treo*-(4*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetil-4-[(2*R*,3*S*)-3-metiloxiran-2-il]oxazolidina (12c)**

Rendimiento: 1.03 g, 40 %

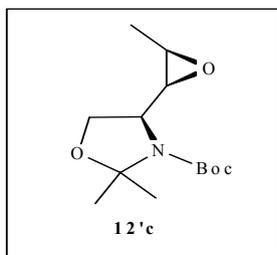
$[\alpha]_D^{25} +20.55$ ($c = 4.94$, CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.24 (d, $J = 4$, 3H) $_{\alpha}$, 1.37 (d, $J = 4$, 3H) $_{\beta}$, 1.42 (m, H1 $_{\alpha + \beta}$ + H6 ó H7 $_{\alpha}$ + H6 ó H7 $_{\beta}$), 1.54 (m, 3H) $_{\alpha+\beta}$, 2.9 – 2.93 (m, 1H) $_{\alpha+\beta}$, 3.12 – 3.16 (m, 1H) $_{\alpha+\beta}$, 3.55 – 3.65 (m, 1H) $_{\alpha+\beta}$, 3.89 – 3.95 (dd, $J = 9$, 6, 1H) $_{\alpha+\beta}$, 4.02 – 4.06 (dd, $J = 9$, 2, 1H) $_{\alpha+\beta}$.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 13.8 (CH_3) $_{\alpha}$, 16.0 (CH_3) $_{\beta}$, 23.6 (CH_3) $_{\beta}$, 24.5 (CH_3) $_{\alpha}$, 26.3 (CH_3) $_{\beta}$, 27.5 (CH_3) $_{\alpha}$, 28.3 (3 CH_3) $_{\alpha+\beta}$, 53.0 (CHN) $_{\beta}$, 54.0 (CHN) $_{\alpha}$, 54.9 (CH) $_{\beta}$, 57.6 (CH) $_{\alpha}$, 58.3 (CH) $_{\beta}$, 66.0 (CH_2) $_{\alpha}$, 66.3 (CH_2) $_{\beta}$, 80.2 (C) $_{\alpha+\beta}$, 93.9 (C) $_{\alpha}$, 94.9 (C) $_{\beta}$, 152.2 (C) $_{\alpha+\beta}$.

FAB -HRMS (M^+) = 257.1610. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4 = 257.1627$

***Eritro*-(4*S*)-*N*-Boc-2,2-dimetil-4-[(2*S*,3*R*)-3-metiloxiran-2-il]oxazolidina (12'c)**



Rendimiento: 0.44 g, 17%

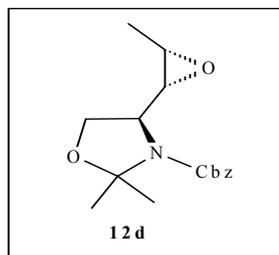
$[\alpha]_D^{25} +13.2$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 1.24 (d, $J = 4.75$, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.93 – 2.96 (m, 2H), 3.75 – 3.8 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 9.15$, 1.85, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 13.8 (CH_3) $_{\alpha+\beta}$, 23.6 (CH_3) $_{\alpha}$, 24.5 (CH_3) $_{\beta}$, 26.4 (CH_3) $_{\alpha}$, 27.5 (CH_3) $_{\beta}$, 28.3 (3 CH_3) $_{\alpha+\beta}$, 51.0 (CH) $_{\alpha+\beta}$, 56.8 (CH) $_{\alpha+\beta}$, 59.0 (CHN) $_{\alpha+\beta}$, 65.7 (CH_2) $_{\alpha+\beta}$, 80.1 (C) $_{\alpha+\beta}$, 94.1 (C) $_{\alpha+\beta}$, 152.2 (C) $_{\alpha+\beta}$.

EI-HRMS (M^+) = 257.1637. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4 = 257.1627$.

Treo-(4S)-N-Cbz-2,2-dimetil-4-[(3S,2R)-3-metil oxiran -2-il]oxazolidina (12d)



Rendimiento: 2.24 g, 77%

$[\alpha]_D^{25} +22.3$ ($c = 1.85$, CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ 0.93 (d, $J = 4.75$, 3H) $_{\alpha}$, 1.45 (m, 6H) $_{\beta}$, 1.53 (s, 3H) $_{\alpha}$, 1.58 (s, 3H) $_{\alpha}$, 1.66 (s, 3H) $_{\beta}$, 2.90 (s, 2H $_{\alpha}$ + 1H $_{\beta}$), 3.20 (m, 1H) $_{\beta}$, 3.62 (m, 1H) $_{\alpha}$, 3.75 (m, 1H) $_{\beta}$, 4.0 – 4.1 (m, 2H) $_{\alpha+\beta}$, 5.01 (s, 2H) $_{\alpha+\beta}$, 7.32 (s, 5H) $_{\alpha+\beta}$.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 69.2 MHz) δ 13.2 (CH $_3$) $_{\alpha}$, 13.7 (CH $_3$) $_{\beta}$, 23.4 (CH $_3$) $_{\alpha}$, 24.6 (CH $_3$) $_{\beta}$, 26.3 (CH $_3$) $_{\alpha}$, 27.4 (CH $_3$) $_{\beta}$, 53.4 (CHN) $_{\alpha}$, 54.8 (CHN) $_{\beta}$, 54.8 (CH) $_{\alpha}$, 55.0 (CH) $_{\beta}$, 57.3 (CH) $_{\beta}$, 57.6 (CH) $_{\alpha}$, 66.2 (CH $_2$) $_{\beta}$, 66.6 (CH $_2$) $_{\alpha}$, 67.0 (CH) $_{\alpha}$, 67.3 0 (CH) $_{\beta}$, 94.5 (C) $_{\beta}$, 95.0 (C) $_{\alpha}$, 128.0 (CHar) $_{\alpha+\beta}$, 128.3 (2CHar) $_{\alpha+\beta}$, 128.5 (2CHar) $_{\alpha+\beta}$, 136.1 (Car) $_{\alpha+\beta}$, 152.5 (C) $_{\alpha+\beta}$.

EI-HRMS (M^+) = 291.1463. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4 = 291.1470$.

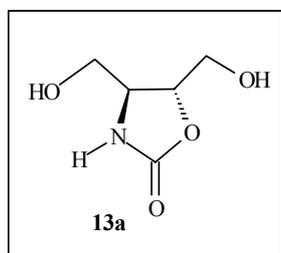
6.4.2. Reacciones de apertura de los epóxidos 12a-d y 12'c

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una disolución del epóxido **12** correspondiente (10 mmol) en metanol anhidro (100 mL) se le adicionó a -20 °C, ácido *p*-toluensulfónico (2 mmol, 0.38 g). El crudo de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante dos horas, posteriormente se neutralizó con trietilamina y se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash) utilizando

como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1), para las oxazolidinonas **13**. En el caso del epóxido **12'c**, el eluyente utilizado fue acetato de etilo, obteniendo el compuesto **14**.

6.4.2.1. *trans*-(4*S*,5*R*)-4,5-dihidroxitil-1,3-oxazolidin-2-ona (**13a**)



Rendimientos:

- partiendo del epóxido **12a**: 1.04 g, 70 %
- partiendo del epóxido **12b**: 0.92 g, 62 %

$[\alpha]_D^{25} -40.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

P. f. 134-137 °C

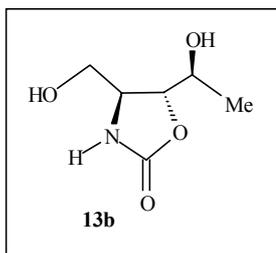
IR (CH_2Cl_2) = 3379, 1738 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 250 MHz) δ 3.4–3.6 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 5.1 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.2 (t, $J = 5$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 69.2 MHz) δ 55.6 (CHN), 62.7 (CH_2), 63.2 (CH_2), 79.4 (CHO), 159.7 (C)

EI-HRMS ($M+1$) = 148.0609. Calculado para $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_4 = 148.0615$.

6.4.2.2. *trans*-(4*S*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-2-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (13b)



Rendimientos:

- partiendo del epóxido **12c**: 1.55 g, 96 %
- partiendo del epóxido **12d**: 1.39 g, 86 %

$[\alpha]_D^{25} -43.3$ ($c = 1.1$, MeOH)

P. f. 121-127 °C

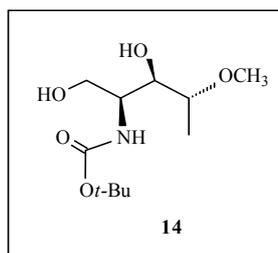
IR (CH₂Cl₂) = 3415, 1742 cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆/D₂O, 250 MHz) δ 1.17 (d, $J = 6.5$, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.63 (qd, $J = 6.5, 3.9$ Hz, 1H) 4.07 (dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆/D₂O, 69.2 MHz) δ 18.4 (CH₃), 54.7 (CHN), 63.1 (CH₂), 66.4 (CH), 81.0 (CHO), 158.6 (C).

EI-HRMS (M^+) = 162.0766. Calculado para C₆H₁₂NO₄ = 162.0769.

6.4.2.3. (2*S*,3*R*,4*R*)-2-*t*-Butoxicarbonilamino-4-metoxipentan-1,3-diol (14)



Rendimiento: A partir de **12'c** 1.7 g, 68%
[α]_D²⁵ -19.3 (*c* = 0.75, MeOH).

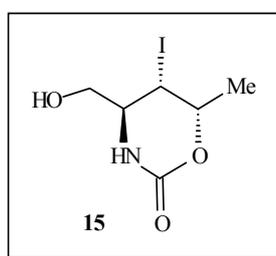
IR (CH₂Cl₂) = 3421, 1692cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.07 (d, *J* = 5.8, 3H), 1.34 (s, 9H), 3.17 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.57 (m, 6H), 5.28 (d, *J* = 8.4, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 69.2 MHz) δ 14.4 (CH₃), 28.2 (CH₃), 51.5 (CHN), 56.3 (OCH₃), 63.7 (CH₂OH), 74.8 (CHO), 77.8 (CHO), 79.4 (C), 156.1 (C).

EI-HRMS (M⁺+1) = 250.1648. Calculado para C₁₁H₂₄NO₅ 250.1654.

6.5. Síntesis de (4*S*,5*S*,6*S*)-4-Hidroxi-5-iodo-6-metil-1,3-oxazin-2-ona (**15**)



Una disolución de la oxazinona bicíclica **6** (3.11 g, 10 mmol) en metanol/agua 95/5 (250 mL) conteniendo ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (98 mg, 0.5 mmol) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash) utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1), hexano/acetato de etilo (8:2), hexano/acetato de etilo (6:4), hexano/acetato de etilo (4:6) y acetato, obteniéndose un sólido blanco que se identificó como la oxazinona **15**. Rendimiento 1.84 g, 68%

$[\alpha]_D^{25} -70$ ($c = 1.08$, CH_3OH).

p.f. 200-201 °C

IR (CH_2Cl_2): 1680 cm^{-1} (CO)

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.17 (d, $J = 5.85$ Hz, 3H), 3.34-3.42 (m, 3H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.15 (sa, 1H), 7.53 (d, $J = 3.4$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) δ 22.8 (CH_3), 31.7 (CHI), 62.2 (CHN), 64.0 (CH_2OH), 70.2 (CHO), 151.2 (CON).

EI-HRMS (M)⁺ = 270.9723. Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{INO}_3 = 270.9705$

6.6. Reducción de las oxazinonas 11 y 15

PROCEDIMIENTO A

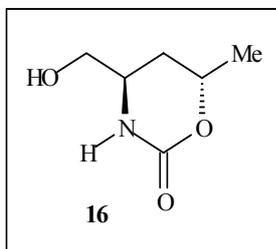
A una disolución de la oxazinona correspondiente **11** o **15** (10 mmol) en etanol seco (58 mL) bajo atmosfera inerte, se añadió AIBN (3.28 g, 20 mmol) y se adicionó gota a gota Bu_3SnH (5.42 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4h. Posteriormente se concentró a vacío y el crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash), utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1), hexano/acetato de etilo (8:2) hexano/acetato de etilo (6:4), hexano/acetato de etilo (4:6) y acetato de etilo.

PROCEDIMIENTO B

A una disolución de la oxazinona correspondiente **11** o **15** (10 mmol) en tolueno seco (58 mL) bajo atmosfera inerte, se añadió AIBN (3.28 g, 20 mmol) y se adicionó gota a gota Bu_3SnH (5.42 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4h. Posteriormente se concentró a vacío y el crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (flash), utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (9:1),

hexano/acetato de etilo (8:2), hexano/acetato de etilo (6:4), hexano/acetato de etilo (4:6) y acetato de etilo.

6.6.1. (4*S*,6*S*) 4-Hidroximetil-6-metil-1,3-oxazin-2-ona (16)



Rendimiento:

A partir de la oxazinona **11**: Procedimiento A: 65 %.

Procedimiento B: 25 %.

$[\alpha]_D^{25} -78.7$ ($c = 1.00$, CH_3OH).

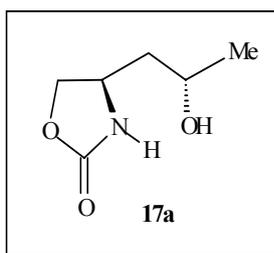
p.f. 91-94 °C

IR (CH_2Cl_2): 1706 cm^{-1} (CO)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 3H), 3.85 (sa, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 7.04 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 20.9 (CH_3), 29.3 (CH_2), 50.1 (CHN), 65.4 (CH_2OH), 71.9 (CHO), 156.1 (CON).

EI-HRMS (M)⁺ = 145.0737. Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ = 145.0739.

6.6.2. (4R)-4-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1,3-oxazolidin-2-ona (17a)

Rendimiento:

A partir de la oxazinona **11**: Procedimiento A; 22%.

Procedimiento B: 14 %.

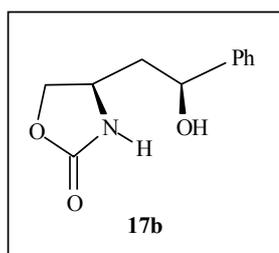
$[\alpha]_D^{25} -10.9$ ($c = 0.96$, CH_3OH).

IR (CH_2Cl_2): 1743 cm^{-1} (CO)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.50-1.81 (m, 2H), 3.2 (sa, 1H), 3.80-4.1 (m, 3H), 4.48 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.9 (sa, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 24.3 (CH_3), 44.1 (CH_2), 50.4 (CHN), 64.9 (CHO), 71.4 (CH_2OH), 161.0 (s, CON)

EI-HRMS (M) $^+$ = 145.0733. Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ = 145.0739.

6.6.3. (4R)-4-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-1,3-oxazolidin-2-ona (17b)

Rendimiento:

A partir de la oxazinona **15**: Procedimiento A: 72%.

$[\alpha]_D^{25}$ -8.13 ($c = 0.96$, CH₃OH).

p.f. 98-99 °C

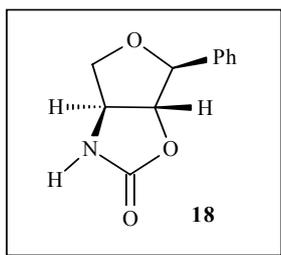
IR (CH₂Cl₂): 1731 cm⁻¹ (CO)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 2H), 4.30 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.43 (sa, 1H), 7.21 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 43.7 (CH₂), 51.5 (CHN), 70.2 (CH₂O), 125.5 (C_{ar}), 125.6 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 143.8 (C_{ar}), 159.9 (CO).

EI-HRMS (M)⁺ = 207.0962. Calculado para C₁₁H₁₃NO₃ = 207.0895.

6.6.4. (3a*R*, 4*S*, 6a*R*)-4-feniltetrahidrofuro[3a-d][1,3] oxazol-2(3*H*)-ona (18)



Rendimiento:

A partir de la oxazinona **15**: Procedimiento B: 35%.

$[\alpha]_D^{25}$ -79.7 ($c = 1.04$, CH₃OH)

IR (CH₂Cl₂): 1746 cm⁻¹ (CO)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.04 (dd, $J = 5.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.0, 8.6$ Hz, 1H), 6.99 (sa, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.22 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 53.1 (CH), 56.0 (CH), 62.3 (CH), 66.5 (CH_2O), 125.7 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 134.0 (CH_{ar}), 135.5 (C_{ar}), 160.0 (CO).

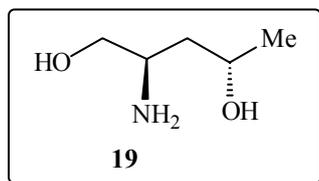
EI-HRMS (M^+) = 205.0731. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ = 205.0739.

6.7. Síntesis de los aminodiolos 19 y 20

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una disolución del compuesto **16** o **17b** (10 mmol) en etanol (25 mL) se le adicionó una disolución de NaOH 5 M (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con una disolución de HCl al 5%. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. El conjunto de la fases orgánicas se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice (Flash) utilizando como eluyente Hex/AcOEt (5:5), Hex/AcOEt (2:8), AcOEt, AcOEt/MeOH (9:1), (7:3), (5:5), (2:8), y MeOH.

6.7.1. (2*R*,4*S*)-2-aminopentano-1,4-diol (**19**)

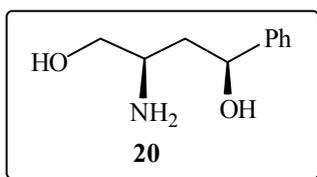


Rendimiento. 0.85 g, 71%

$[\alpha]_{\text{D}} +10.7^\circ$ ($c = 1.02$, CH_3OH).

RMN ^1H (D_2O , 300 MHz) δ 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.40-1.55 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 12.4, 7.35$ Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.77 (m, 1H).

RMN ^{13}C (D_2O , 75 MHz) δ 22.7 (CH_3), 37.2 (CH_2), 50.9 (CHN), 61.8 (CH_2O), 64.4 (CHO).

6.7.2. (1*S*,3*R*)-3-amino-1-fenilbutano-1,4-diol (**20**)

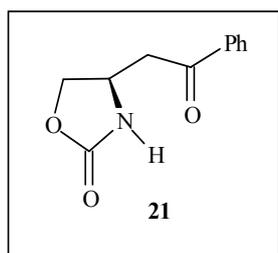
Rendimiento 1.17 g, 65%

$[\alpha]_D -3.46$ ($c = 1.04$, CH₃OH).

RMN ¹H (D₂O, 300 MHz) δ 1.9-2.2 (m, 2H), 3.7 (dd, $J = 8.85, 3.57$ Hz, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (dd, $J = 8.85, 5.3$ Hz, 1H), 5.2 (dd, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.3 (m, 5H).

RMN ¹³C (D₂O, 75 MHz) δ 44.8 (CH₂), 52.8 (CHN), 64.0 (CH₂O), 79.9 (CHO), 126.0 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 143.1 (C).

EI-HRMS (M)⁺ = 181.1095. Calculado para C₁₀H₁₅NO₂ = 181.1103.

6.8. Síntesis de (4*R*)-4-(2-oxo-2-feniletíl)-1,3-oxazolidin-2-ona (**21**)

A una disolución del compuesto **17b** (2.07 gr, 10 mmol) en acetona (24 mL), se adicionó gota a gota una disolución del reactivo de Jones recientemente preparado (7.8 mL, 20 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 30 min, pasados los cuales se adicionó isopropanol (9 mL) y se dejó agitando 30 min. La mezcla se decantó y la solución resultante se concentró para dar un sólido blanco que se identificó como el compuesto **21**. Rendimiento 1.95 g, 95 %

$[\alpha]_D +3.9$ ($c = 1.0$, CH_3OH).

p.f.134-137 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.29 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.60 (dd, $J = 8.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.54 (tt, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 44.0 (CH_2), 48.7 (CHN), 70.0 (CH_2O), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 134.0 (CH), 135.8 (C), 159.3 (CON), 197.0 (CO).

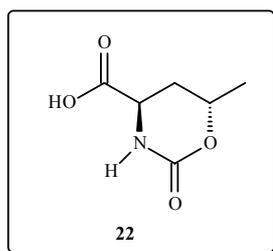
EI-HRMS (M) $^+$ = 205.0738. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ = 205.0731.

REACTIVO DE JONES:

A una disolución de CrO_3 (2.65 g, 26.5 mmol) en agua (4 mL), se añadió a 0° C gota a gota H_2SO_4 (2.3 mL). Posteriormente, la mezcla resultante, se aforó hasta 10 mL.

6.9. Síntesis de la lactona de la (2*R*, 4*S*)- γ -hidroxinorvalina (23)

6.9.1. Ácido (4*R*, 6*S*)-6-metil-2-oxo-1,3-oxazin-4-carboxílico (22)



A una disolución del compuesto **16** (1.45 g, 10 mmol) en acetona (24 mL), se adicionó gota a gota una disolución del reactivo de Jones recientemente preparado (7.8 mL, 20 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 30 min, pasados los cuales se adicionó isopropanol (9 mL) y se dejó agitando 30 min más. El crudo de reacción se filtró a vacío lavando abundantemente con agua y las aguas se extrajeron con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N, posteriormente se extrajo

sucesivamente con acetato de etilo y eter etílico. El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido blanco que se identificó como el compuesto **22**.

Rendimiento 1.25 g, 79 %

$[\alpha]_D -39.5$ ($c = 1.06$, CH₃OH)

p.f.164-165 °C

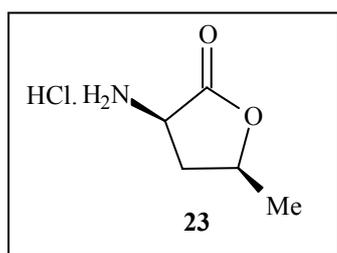
IR (CH₂Cl₂): 1716 cm⁻¹ (CO)

RMN ¹H (D₂O, 300 MHz) δ 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.90 (ddd, $J = 14.5, 10.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.18 (dt, $J = 14.5, 2.82$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 6.6, 2.82$ Hz, 1H), 4.33 (dq, $J = 10.7, 6.2, 2.8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (D₂O, 300 MHz) δ 19.8 (CH₃), 29.5 (CH₂), 51.4 (CHN), 73.2 (CHO), 156.5 (CON), 176.0 (COOH).

EI-HRMS (M)⁺ = 145.0737. Calculado para C₆H₁₁NO₃ = 145.0739.

6.9.2. Síntesis de la lactona de la (2*R*, 4*S*)- γ -hidroxinorvalina (**23**)



A una disolución del compuesto **22** (1.45 g, 10 mmol) en etanol (25 mL) se le adicionó una disolución de NaOH 5 M (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Tras lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con una disolución de HCl al 5%. se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido que se purificó por cromatografía de gel de sílice (Flash), previamente lavada con una disolución de NH₄OH al 3%, utilizando como eluyente AcOEt,

AcOEt/MeOH (8:2), (5:5), (3:7), (1:9), MeOH, MeOH/H₂O (8:2), (5:5), (1:9), H₂O. Rendimiento 0.78 g, 68 %

p.f. 194-196 °C

$[\alpha]_D^{25} + 2,95$ ($c = 1.16$, H₂O)¹⁵

RMN ¹H (D₂O, 300 MHz) δ 1.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.77 (ddd, $J = 12.6, 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 12.2, 8.9$ Hz, 1H), 4.66 (m, 1H).

RMN ¹³C (D₂O, 300 MHz) δ 19.8 (CH₃), 34.8 (CH₂), 50.4 (CHN), 77.4 (CHO), 174.2 (COO).

¹⁵ $[\alpha]_D$ del enantiómero, del clorhidrato de la lactona (2*S*, 4*R*)- γ -hidroxinorvalina -3.0 ($c = 1.5$, H₂O)]
Matzinger, P.; Eugster, CA. *Helv. Chim. Acta* **1972** 55, 1478



Novel enantiomerically pure 2-amino-1,4-diols from chiral 4-hydroxymethyl-5-iodo-1,3-oxazin-2-ones

M. Eugenia González-Rosende,^{a,*} J. Miquel Jordá-Gregori,^b José Sepúlveda-Arques^b and Mario Orena^c

^aDepartamento de Química, Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universidad Cardenal Herrera-CEU, Edificio Seminario, 46113 Moncada, Valencia, Spain

^bDepartamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Avda. Vicent Andres Estelles s/n, 46180 Burjassot, Valencia, Spain

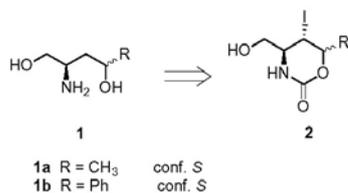
^cDipartimento di Scienze dei Materiali e della Terra, University of Ancona, Via Breccie Bianche, I-60131 Ancona, Italy

Received 14 October 2003; revised 5 December 2003; accepted 8 December 2003

Abstract—Reduction of (4*S*,5*S*,6*S*)-4-hydroxymethyl-5-iodo-6-methyl-1,3-oxazin-2-one **2a** and (4*S*,5*S*,6*R*)-4-hydroxymethyl-5-iodo-6-phenyl-1,3-oxazin-2-one **2b** with tributyltin hydride in ethanol afforded 1,3-oxazin-2-one **3a** and 1,3-oxazolidin-2-one **4b**, respectively. Hydrolysis of **3a** and **4b** under basic conditions led to enantiomerically pure amino-diols **1a** and **1b**. Reduction of **2b** in refluxing toluene led to the unexpected bicyclic tetrahydrofuro[3*a,d*]-1,3-oxazolidin-2-one **5** as the sole product.
© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Optically active amino diols are of interest for the chiral pool and as partial structures of biologically active compounds.¹ Within a project aimed to prepare amino polyols with high stereoselection, we considered that 2-amino-1,4-diols **1** could be obtained from chiral 4-hydroxymethyl-5-iodo-1,3-oxazin-2-ones **2** (Scheme 1). Thus, we report herein the preparation of 2-amino-1,4-diols **1a** and **1b** in the enantiomerically pure form.



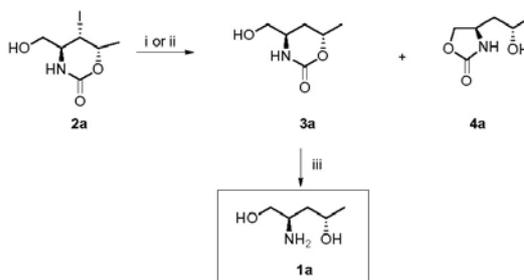
Scheme 1.

* Corresponding author. E-mail: eugenia@uch.ceu.es

0957-4166/\$ - see front matter © 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tetasy.2003.12.022

2. Results and discussion

The starting materials for our study were 4-hydroxymethyl-5-iodo-1,3-oxazin-2-ones **2a** and **2b**, easily obtained from Garner's aldehyde² following highly regio and stereoselective iodocyclocarbamation reactions of *N*-Boc and *N*-Cbz allylic carbamates.³ Although these cyclocarbamation reactions followed by tributyltin hydride mediated dehalogenation are common synthetic processes,⁴ both oxazinones **2** showed a new behaviour in the reduction pathway. In fact, when 5-iodo-1,3-oxazin-2-one **2a** was treated in refluxing ethanol or toluene in the presence of azo-*bis*-isobutyronitrile (AIBN), the corresponding dehalogenated oxazinone **3a**, along with 1,3-oxazolidin-2-one **4a** were obtained, this latter compound reasonably arising from an intramolecular transcarbamation reaction (Scheme 2).⁵ This rearrangement process probably occurs via formation of a nucleophilic tin alkoxide since when pure compound **3a** was heated in refluxing ethanol, the formation of oxazolidinone **4a** was not observed. Although analogous oxazolidinone formation due to the nucleophilic attack onto a neighbouring carbamate by an alkoxide anion obtained via sodium hydride treatment has previously been reported in the literature,⁶ to the best of our knowledge there are no published reports on such reactions carried out with tin hydride reagents.



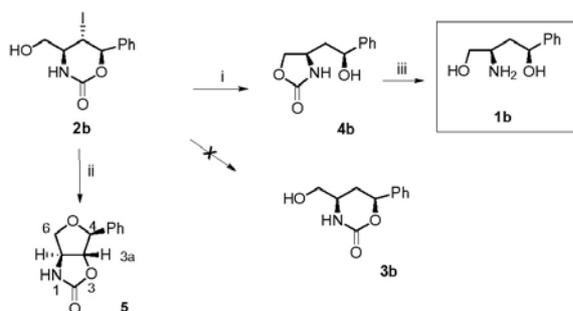
Scheme 2. Reagents, conditions and yields: (i) $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/refluxing EtOH}$: **3a** (40%), **4a** (22%); (ii) $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/refluxing toluene}$: **3a** (25%), **4a** (14%); (iii) 5 M NaOH: **1a** (71%).

Oxazinone **3a** was successfully hydrolyzed to afford the enantiopure amino diol (2*R*,4*S*)-2-amino-pentane-1,4-diol **1a**.

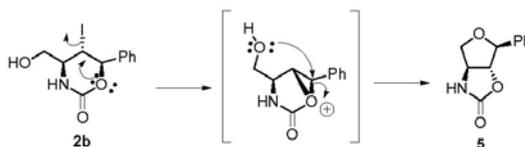
Different results, however, were observed when 1,3-oxazin-2-one **2b**, having a phenyl substituent at C-6, underwent reductive cleavage of the C–I bond (Scheme 3). Thus, treatment of compound **2b** with tributyltin hydride in refluxing ethanol, gave exclusively the corresponding rearranged 1,3-oxazolidin-2-one **4b** in good yield and the expected deiodinated 1,3-oxazin-2-one **3b** could not be detected. Cleavage of the oxazolidinone

ring of compound **4b** by hydrolysis under basic classical conditions afforded the corresponding amino diol (1*S*,3*R*)-3-amino-1-phenylbutane-1,4-diol **1b**. A rather surprising result was observed when the reduction of oxazinone **2b** was carried out in boiling toluene instead of ethanol. In this case, the bicyclic carbamate **5** was exclusively obtained. To the best of our knowledge, only one example of an analogous carbamate rearrangement process has been described in the literature.⁷

A possible mechanism describing the formation of compound **5** is shown in Scheme 4.



Scheme 3. Reagents, conditions and yields: (i) $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/refluxing EtOH}$: **4b** (72%); (ii) $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/refluxing toluene}$: **5** (35%); (iii) 5 M NaOH: **1b** (65%).



Scheme 4.

The structural assignment of oxazinone **3a** and oxazolidinones **4a** and **4b** was performed on the basis of their spectral data. In fact, the observed carbonyl absorption of both **4a** and **4b** at 1743 and 1731 cm^{-1} , respectively, was diagnostic for a five-membered ring carbamate,⁸ whereas oxazinone **3a** showed carbonyl absorption at 1706 cm^{-1} in agreement with the literature data.⁹ In addition, inspection of the ^{13}C NMR spectra clearly showed the downfield shift of the carbonyl resonance in **4a** and **4b** (161.0, 159.9 ppm, respectively) and the upfield shift of the carbonyl in **3a** (156.1 ppm) according to the literature.¹⁰ Eventually, the structure of oxazolidinones **4a** and **4b** was confirmed by oxidation of compound **4b** to the corresponding ketone **6**, performed using Jones reagent¹¹ in order to ascertain the presence of a secondary hydroxy function in **4b**. The oxazolidinone ring structure of the bicyclic compound **5** was determined on the basis of the carbonyl stretching band at 1746 cm^{-1} in the IR spectrum, diagnostic for a five-membered ring carbamate.^{8,10} In addition, the relative stereochemistry was assigned by inspection of H_{3a} coupling constants values (dd, $J_{H_{3a}H_{6a}} = 5.1$ Hz and $J_{H_{3a}H_{4}} = 2$ Hz). In fact, the $J_{H_{3a}H_{6a}}$ is typical for a *trans*-relationship of a disubstituted oxazolidinone ring¹² and the $J_{H_{3a}H_{4}}$ value agrees with a H_{3a} - H_4 *trans* coupling in 1,2-disubstituted tetrahydrofurans.¹³

3. Conclusions

In summary, we have reported herein our results on the preparation of enantiomerically pure amino diols **1a** and **1b** with defined configuration and we have shown the synthetic application of a facile new route for the stereoselective synthesis of amino diol derivatives containing multiple stereocentres, starting from easily available chiral compounds as 1,3-oxazin-2-ones **2a** and **2b**.

4. Experimental section

4.1. General methods

All reagents were purchased from Aldrich and used without purification unless stated otherwise. All experiments were made under nitrogen atmosphere. Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on a FT-IR spectrometer. Flash column chromatography was performed using silica gel (Merck 60, 70–230 mesh). ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 instrument in CDCl_3 , unless otherwise indicated. Chemical shifts (δ values relative to tetramethylsilane) and coupling constants (J values) are given in ppm and Hz, respectively. HRMS were obtained using a VG Autospec TRIO 1000 instrument. The ionization mode used in mass spectra was electron impact (EI). Optical rotations were measured at rt on a Perkin-Elmer 241 polarimeter. ^1H and ^{13}C NMR assignments have been confirmed by homonuclear two-dimensional

correlations and DEPT experiments. Compound **2b** was prepared as described in Ref. 3a.

(4*S*,5*S*,6*R*)-4-Hydroxymethyl-5-yodo-6-methyl-1,3-oxazin-2-one **2a**. (4*S*,5*S*,6*S*)-1-Aza-5-iodo-4,9,9-trimethyl-3,8-dioxo-2-oxobicyclo[4.3.0]nonane^{3b} (3.11 g, 10 mmol) was dissolved in 95:5 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (250 mL) containing *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (98 mg, 0.5 mmol) and the mixture was refluxed for 18 h. The crude was concentrated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using gradient elution (hexane/ethyl acetate, 9:1, 4:1, 1:1) to give **2a** (1.84 g) in 68% yield as a white solid. Mp 200–201 °C; $[\alpha]_D^{25} = -70$ (*c* 1.08, MeOH); IR (KBr) 3441, 1680 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.17 (d, $J = 5.8$, 3H), 3.34–3.42 (m, 3H), 3.58–3.65 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.39$, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22.8 (CH_3), 31.7 (CH), 62.2 (CH), 64.0 (CH_2), 70.2 (CH), 151.2 (C=O); EI-HRMS calcd for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{INO}_3$ (M^+) 270.9705, found 270.9723.

4.2. General procedure for reduction of compounds **2a** and **2b**

To a solution of the corresponding compound **2** (10 mmol) in dry EtOH (58 mL) or dry toluene (58 mL) was added AIBN (3.28 g, 20 mmol). Then, Bu_3SnH (5.42 mL, 20 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 h. The solution was concentrated in vacuo and the resultant residue was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate/methanol with gradient polarity).

(4*R*,6*S*)-4-Hydroxymethyl-6-methyl-1,3-oxazin-2-one **3a**. White solid. Mp 91–94 °C; $[\alpha]_D^{25} = -78.7$ (*c* 1, MeOH); IR (CH_2Cl_2) 1706 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.63–1.71 (m, 1H), 1.79–1.84 (m, 1H), 3.50–3.52 (m, 3H), 3.85 (br s, 1H), 4.46–4.51 (m, 1H), 7.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.9 (CH_3), 29.3 (CH_2), 50.1 (CH), 65.4 (CH_2), 71.9 (CH), 156.1 (C=O); EI-HRMS calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (M^+) 145.0739, found 145.0737.

(4*R*)-4-[(2*S*)-2-Hydroxypropyl]-1,3-oxazolidin-2-one **4a**. Colourless oil. $[\alpha]_D^{25} = +10.9$ (*c* 0.96, MeOH); IR (CH_2Cl_2) 1743 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.50–1.81 (m, 2H), 3.2 (br s, 1H), 3.80–4.1 (m, 3H), 4.48 (dd, $J = 8$, $J = 7$, 1H), 6.9 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.3 (CH_3), 44.1 (d, CH_2), 50.4 (CH), 64.9 (CH), 71.4 (CH_2), 161.0 (C=O); EI-HRMS calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (M^+) 145.0739, found 145.0733.

(4*R*)-4-[(2*S*)-2-Hydroxy-2-phenylethyl]-1,3-oxazolidin-2-one **4b**. White solid. Mp 98–99 °C; $[\alpha]_D^{25} = -8.13$ (*c* 0.96, MeOH); IR (CH_2Cl_2) 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 3.3$, 1H), 3.83–3.89 (m, 2H), 4.30 (dd, $J = 8.2$, $J = 7$, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.43 (br s, 1H), 7.21 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 43.7 (CH_2), 51.5 (CH), 70.2 (CH_2), 72.6 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 128.5 (CH), 143.8 (C), 159.9 (C=O); EI-HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (M^+) 207.0895, found 207.0901.

(3*a*R,4*S*,6*a*R)-4-Phenyltetrahydrofuro[3*a*-*d*][1,3]oxazol-2(3*H*)-one **5**. White solid. Mp 75–78 °C; $[\alpha]_D^{25} = +79.7$ (*c* 1.04, MeOH); IR (CH₂Cl₂) 1746 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.04 (dd, *J* = 5.1, *J* = 2, 1H), 3.76 (d, *J* = 2.0, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 9.0, *J* = 5.4, 1H), 4.45 (dd, *J* = 9, *J* = 8.6, 1H), 6.99 (br s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.22 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 53.1 (CH), 56.0 (CH), 62.3 (CH), 66.5 (CH₂), 125.7 (CH), 128.5 (CH), 134.0 (CH), 135.5 (C), 160.0 (C=O); EI-HRMS calcd for C₁₁H₁₁NO₃ (M)⁺ 207.0738, found 207.0731.

(4*R*)-4-(2-Oxo-2-phenylethyl)-1,3-oxazolidin-2-one **6**. To a solution of **4b** (1 g, 4.8 mmol) in acetone (12 mL) cooled at 0 °C was added dropwise freshly prepared 1 M Jones reagent¹¹ (4 mL, 5.3 mmol). After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction was quenched by addition of isopropanol (9 mL) at the same temperature and stirring was continued for another 30 min. The mixture was decanted and the solution was concentrated to give compound **6** (0.94 mg, 95%) as a white solid. Mp 134–137 °C; IR 3436, 1759, 1676 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.29 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.0, *J* = 6.0, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.60 (dd, *J* = 8.8, *J* = 8.4, 1H), 6.08 (br s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, *J* = 7.3, 2H), 7.54 (tt, *J* = 7.3, *J* = 1.5, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.3, *J* = 1.5, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 44.0 (CH₂), 48.7 (CH), 70.0 (CH₂), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 134.0 (CH), 135.8 (C), 159.3 (C=O), 197.5 (C=O); $[\alpha]_D^{25} = 3.9$ (*c* 1, MeOH); EI-HRMS calcd for C₁₁H₁₁NO₃ (M)⁺ 205.0738, found 205.0731.

4.3. Preparation of amino diol derivatives **1a** and **1b**. General procedure

To a solution containing oxazinone **3a** or oxazolidinone **4b** (10 mmol) in ethanol (25 mL) was added a 5 M solution of NaOH (25 mL) and the mixture was refluxed for 5 h. When the reaction was completed 5% HCl was added. The reaction was then extracted with ethyl acetate and dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane, ethyl acetate and methanol with gradient polarity).

(2*R*,4*S*)-2-Amino-pentane-1,4-diol **1a**. Yield 0.85 g, 71%; $[\alpha]_D^{25} = +10.7$ (*c* 1.02, MeOH); ¹H NMR (D₂O) δ 1.05 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.40–1.55 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 7.35, *J* = 12.4, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.77 (m, 1H); ¹³C NMR (D₂O) δ 22.7 (CH₃), 37.2 (CH₂), 50.9 (CH), 61.8 (CH₂), 64.4 (CH), 156.1 (C=O); EI-HRMS calcd for C₅H₁₄NO₂ (MH)⁺ 120.1024, found 120.1016.

(1*S*,3*R*)-3-Amino-1-phenylbutane-1,4-diol **1b**. Yield 1.17 g, 65%; $[\alpha]_D^{25} = -3.46$ (*c* 1.04, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.9–2.2 (m, 5H), 3.7 (dd, *J* = 8.85, *J* = 3.75, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (dd, *J* = 8.85, *J* = 5.3, 1H), 5.2 (dd, *J* = 8.6, *J* = 6.6, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 44.8 (CH₂), 52.8 (CH), 64.0 (CH₂), 79.9 (CH), 126.0 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 143.1 (C); EI-HRMS calcd for C₁₀H₁₅NO₂ (M)⁺ 181.1102, found 181.1094.

Acknowledgements

We are indebted to the Ministry of Science and Technology (Project PB98-1451) Spain, and MIUR, Italy (PRIN 2002) for financial support.

References and notes

- Walsh, H. A.; Leslie, P. L.; O'Shea, K. C.; Botting, N. P. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 361–363; Chiba, J.; Yanaqawa, Y.; Masubuchi, Y.; Kataoka, H.; Kawaguchi, T.; Ohtsuki, M.; Hoshino, Y. *J. Immunol.* **1998**, *160*, 5037–5044; Enders, D.; Haerting, A.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *9*, 1793–1802; Guarnieri, W.; Sendzik, M.; Frölich, R.; Hoppe, D. *Synthesis* **1998**, 1274–1286; Gmeier, P.; Kartner, A. *Synthesis* **1995**, 83–86; Kamimura, A.; Yoshihara, K.; Marumo, S.; Yamamoto, A.; Nishiguchi, T.; Kakehi, A.; Kenzi, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5403–5413.
- Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth. Coll. Vol. IX* **1998**, 300; Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis* **1997**, 527–529; Delle Monache, G.; Di Giovanni, M. C.; Maggio, F.; Misiti, D.; Zappia, G. *Synthesis* **1995**, 1155–1158; Meffre, P.; Durand, P.; Branquet, E.; Le Goffic, F. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2147–2152.
- (a) Jordá-Gregori, J. M.; González-Rosende, M. E.; Cava-Montesinos, P.; Sepúlveda-Arques, J.; Galeazzi, R.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3769–3777; (b) Jordá-Gregori, J. M.; González-Rosende, M. E.; Sepúlveda-Arques, J.; Galeazzi, R.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1135–1143.
- Delle Monache, G.; Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2961–2973; Avenoza, A.; Cativiela, C.; Fernández-Recio, M. A.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 721–728; Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghio, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288–289; Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4377–4383; Kamiyama, K.; Urano, Y.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3123–3126; Hirama, M.; Iwashita, M.; Yamakazi, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4963–4964; Georges, M.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4635–4638; Kuivila, H. G. *Synthesis* **1970**, 499.
- Compound **4a** is thought to come from the reduction of iodine and further attack of the intermediate tin alkoxide onto the oxazinone carbamate. The reaction was unexpected, as it has been reported hydroxyl groups need not to be protected under conditions where radicals are generated. Paquette, L. A. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: 1995; p 5017.
- Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2701–2724.
- Williams, A. L.; Abad Grillo, T.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1972–1973.
- Foglia, T. W.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1680–1684.
- Parker, K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654–655.
- Kemp, S. J.; Bao, J.; Pedersen, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7162–7167.
- Mc Killop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31–34; Moriwake, T.; Hamano, S. I.; Saito, S.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1987**, 2085–2088.
- Sugimura, M.; Miura, M.; Yamada, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4089–4099.
- Jaouen, V.; Jégou, A.; Verrières, A. *Synlett* **1996**, 1218–1220.

Synthesis of chiral oxazolidin-2-ones from *N*-alkoxycarbonyl amino epoxides: a computational study †

F. Javier Casado-Bellver,^a M. Eugenia González-Rosende,^{a,b} Amparo Asensio,^a J. Miquel Jordà-Gregori,^a Angeles Alvarez-Sorolla,^a José Sepúlveda-Arques,^{a,b} Mario Orena^c and Roberta Galeazzi^{a,c}

^a University of Valencia, Avda. Vicent Andrés Estelles s/n, 46100 Burjassot, Valencia, Spain. E-mail: jose.sepulveda@uv.es; Fax: +34 96 386493; Tel: +34 96 3864938

^b Department of Chemistry, University Cardenal Herrera-CEU, Edificio Seminario s/n, 46133 Moncada, Valencia, Spain. E-mail: eugenia@uch.ceu.es; Fax: +34 96 1395272; Tel: +34 96 1369000

^c Dipartimento di Scienze dei Materiali e della Terra, University of Ancona, Via Brecce Bianche, I-60131 Ancona, Italy. E-mail: roberta@popesi.unian.it; Fax: +39 71 2204714; Tel: +39 71 2204707

Received (in Cambridge, UK) 17th April 2002, Accepted 30th May 2002
First published as an Advance Article on the web 24th June 2002

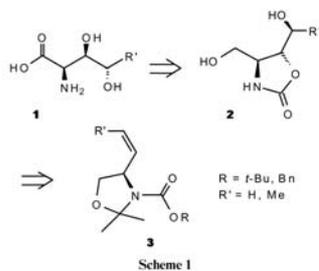
threo-*N*-Alkoxycarbonylamino epoxides **5a–d**, containing the oxazolidine moiety, were converted into *trans*-4,5-disubstituted-2-oxazolidin-2-ones **2** with total regio- and stereoselection by means of nucleophilic intramolecular attack of the carbamate moiety to the protonated oxirane ring. Theoretical calculations confirmed both the regioselection and the preference of the cyclocarbamation reaction vs. the intermolecular attack by the solvent, arising from different behaviour in comparison with the analogous iodonium ions.

Introduction

Oxazolidines having definite configuration are widely recognized as useful chiral auxiliaries^{1,2} and enantiomerically pure epoxides have been frequently used in stereocontrolled synthesis.^{3,4} However, both epoxide and oxazolidine moieties involved together in intramolecular processes are little reported in the literature.⁵ As a part of an ongoing research program aimed at the synthesis of biologically relevant hydroxy amino acids,⁶ starting from chiral epoxy oxazolidines **5**, we report here a new, stereoselective approach to *trans*-4,5-disubstituted 2-oxazolidinones **2**, which can be precursors of β,γ -dihydroxy- α -amino acids **1** (Scheme 1).

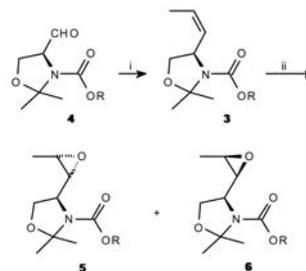
Results and discussion

First, alkenyl oxazolidines **3a–d** were obtained starting from Garner's protected aldehydes **4a,b**⁷ by using standard



† Electronic supplementary information (ESI) available: structures of localized transition states. See <http://www.rsc.org/suppdata/p1/b2/b203702z/>

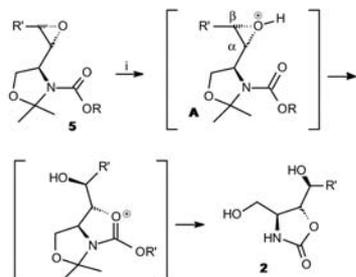
procedures.⁸ Then, treatment of **3** with *m*-chloroperbenzoic acid in CH₂Cl₂ gave the corresponding *threo* **5a–d** and *erythro* **6a–c**, *N*-carbamoyl epoxides (Scheme 2).⁹ The reaction



Scheme 2 Reagents and conditions (and yields): i, for **3a,b**: methyltriphenylphosphonium iodide, LiHMDS, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (a, R = *t*-Bu, R' = H, 38%; b, R = Bn, R' = H, 53%); for **3c,d**: ethyltriphenylphosphonium iodide, LiHMDS, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (c, R = *t*-Bu, R' = Me, 58%; d, R = Bn, R' = Me, 73%); ii, *m*-chloroperbenzoic acid, CH₂Cl₂, at reflux starting from **3a** or **3b**, rt starting from **3c** or **3d**, 48 h (a, 42%, d.r. 67 : 33; b, 63%, d.r. 63 : 37; c, 57%, d.r. 70 : 30; d, 77%, d.r. 100 : 0).

proceeded with moderate to high stereoselection,¹⁰ the *threo* diastereomer being always the major product, and pure isolated diastereomers were easily obtained by column chromatography. Moreover, when toluene-*p*-sulfonic acid was added to a solution of the epoxides **5a–d** in dry methanol, oxazolidin-2-ones **2a,b** were exclusively obtained whereas oxazin-2-ones arising from 6-*endo* cyclisation were not observed.¹¹ The *trans*-4,5-relationship in these compounds was assigned on the basis of the values of coupling constants between the protons H₄ and H₅ in the ¹H NMR spectrum of **2b** ($J_{4,5} = 4.9\text{ Hz}$).¹²

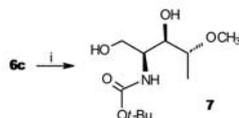
This regio- and stereoselective cyclocarbamation proceeds through an intramolecular nucleophilic attack of the carbonyl group on the C- α of the protonated epoxide (Scheme 3).



Scheme 3 Reagents and conditions (and yields): i, toluene-*p*-sulfonic acid, methanol, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ [**2a** from **5a** ($R = t\text{-Bu}$, $R' = \text{H}$), 70%; **2a** from **5b** ($R = \text{Bn}$, $R' = \text{H}$), 62%; **2b** from **5c** ($R = t\text{-Bu}$, $R' = \text{Me}$), 96%; **2b** from **5d** ($R = \text{Bn}$, $R' = \text{Me}$), 86%].

Although such participation of a carbamate in the intramolecular epoxide ring opening under acid conditions has been previously observed,^{3,11,13,14} to the best of our knowledge this is the first example of an intramolecular nucleophilic epoxide opening reaction starting from 4-oxiranyloxazolidines.

The good results obtained in the case of compounds **5a-d** suggested that the epoxide *erythro*-**6c** might react in a similar manner. However, when **6c** was treated under the same conditions, an intermolecular reaction with the methanol occurred leading to compound **7**, exclusively (Scheme 4). Therefore, for



Scheme 4 Reagents, conditions and yields: i, toluene-*p*-sulfonic acid, methanol, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 68%.

obtaining deeper mechanistic information on the regioselection of the ring closure, theoretical calculations were performed. First, the geometry of both epoxides **5c** and **6c** was optimised and epoxide **5c** turned out to be more stable than **6c** by 0.6 kcal mol^{-1} , in good agreement with the observed d.r.¹⁵⁻¹⁷ Then, in order to explain the exclusive five-membered ring formation, E_{HOMO} , E_{LUMO} and frontier electron density for significant carbon and oxygen atoms for both protonated epoxides **A** and **B** (Fig. 1) were calculated at the RHF/6-31G* level. Thus, for **A**,

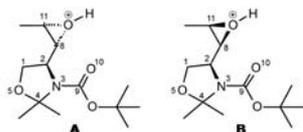


Fig. 1 Numbering system for cations **A** and **B**.

the 3D shapes for HOMO and LUMO were obtained ($E_{\text{HOMO}} = -0.51966\text{ eV}$ and $E_{\text{LUMO}} = -0.03773\text{ eV}$) and the results show that HOMO lies mainly on carbonylic O-10 [$f_r^2(\text{HOMO})$ 0.110], whereas the difference between the LUMOs at C-8

and C-11 is small [$f_r^2(\text{LUMO})$, C-8, 0.423, and C-11, 0.458, respectively].¹⁸ In analogy, the 3D shapes for HOMO and LUMO were also obtained for **B**, ($E_{\text{HOMO}} = -0.51204\text{ eV}$ and $E_{\text{LUMO}} = -0.01854\text{ eV}$) and the result was that the HOMO lies mainly on carbonylic O-11 [$f_r^2(\text{HOMO})$ 0.109], whereas the difference between the LUMOs at C-8 and C-11 is still small [$f_r^2(\text{LUMO})$, C-8, 0.240, and C-11, 0.282, respectively].

The small difference between C-8 and C-11 does not explain the observed regioselection, and other factors must be involved, unlike the intermediate iodonium cations we have already considered.⁶ Accordingly, two possible reaction pathways proceeding *via* either five-*exo* or six-*endo* mode were investigated at the AM1 level.¹⁵⁻¹⁷ For the formation of a five-membered ring the energies of both **A** and **2b** were calculated, and the corresponding transition state TS-1 was localised (Figs. 2 and 3). Following the same procedure, but for a

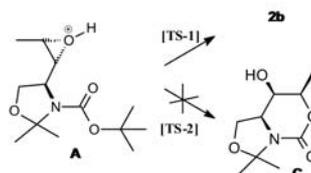


Fig. 2 Regioselective formation of **2b**.

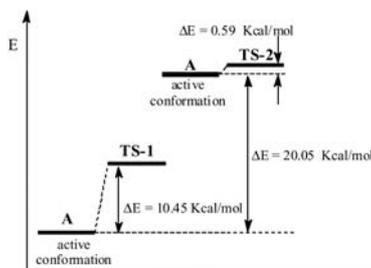


Fig. 3 Energies for pathways leading to either **2b** or compound **C** (five- vs. six-membered ring formation).

pathway leading to a six-membered ring, the energies of both **A** and **C** were calculated and TS-2 was localised. The results show that the formation of a five-membered ring is strongly favoured owing to a lower activation energy for the pathway $\text{A} \rightarrow \text{TS-1}$ ($10.45\text{ kcal mol}^{-1}$ vs. $20.74\text{ kcal mol}^{-1}$). In fact, in order to give **C**, the cation **A** must reach an active conformation which is about 20 kcal mol^{-1} higher than the active conformation leading to **2b**, so this is the rate determining step of the process.

Subsequently, in order to explain the different behaviour of the intermediate cations **A** and **B**, the structures of both **A** and the transition state TS-1 were optimised at the RHF/6-31G* level and their energies calculated at the B3LYP/6-31G*/RHF/6-31G* level.¹⁹⁻²³ The activation energy was obtained and the result was that TS-1 has exactly one imaginary vibrational frequency (Figs. 4, 5 and 6).

Moreover, the structures of both **B** and the transition state TS-3, leading to the five-membered compound **D**, were optimised at the RHF/6-31G* level and the energy was obtained at the B3LYP/6-31G*/RHF/6-31G* level. At both levels a high activation energy was observed for the pathway $\text{A} \rightarrow \text{TS-1}$, with respect to the very low activation energy for the pathway $\text{B} \rightarrow \text{TS-3}$. However, a strong difference in energy was

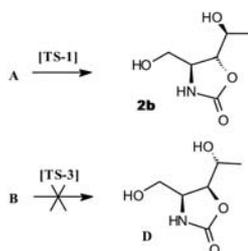


Fig. 4 Comparison between the behaviour of cations A and B.

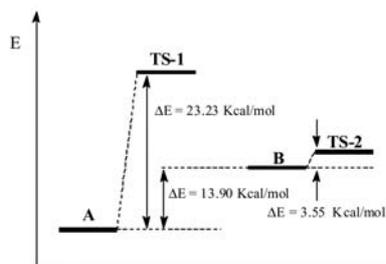


Fig. 5 Energies for pathways A \rightarrow TS-1 and B \rightarrow TS-3 calculated at the B3LYP/6-31G*/RHF/6-31G* level [A (-859.9310337 au); TS-1 (-859.89401 au); B (-859.908872 au); TS-3 (-859.89401 au)].

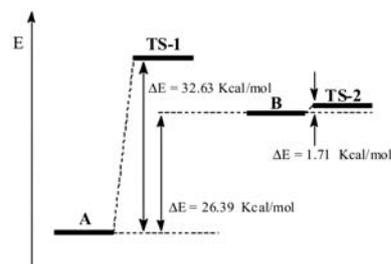


Fig. 6 Energies for pathways A \rightarrow TS-1 and B \rightarrow TS-3 calculated at the B3LYP/6-31G*/RHF/6-31G* level [A (-865.241716 au); TS-1 (-865.189717 au); B (-865.1996634 au); TS-3 (-865.196932 au)].

found for A with respect to B, so it seems reasonable that A can give the five-membered ring through TS-1, whereas B does not form, the reaction proceeding through a different pathway involving an external nucleophile (MeOH) to give the acyclic compound 7 (Fig. 6).

Conclusions

In summary, treatment of *threo* amino epoxides **5a-d** with catalytic toluene-*p*-sulfonic acid in anhydrous methanol led to a highly regio- and stereoselective intramolecular epoxide-opening reaction involving the *N*-Boc and *N*-Cbz neighbouring groups, and we succeeded in preparing the corresponding 4,5-*trans*-disubstituted oxazolidin-2-ones **2a,b** via a cyclisation

proceeding in a 5-*exo-tert* mode. In addition, theoretical calculations confirmed the preference for the intramolecular vs. intermolecular nucleophilic attack in *threo* isomers **5a-d**.²⁴ Applications of this cyclisation strategy to the asymmetric synthesis of non-proteinogenic α -amino- β -hydroxy acids are currently under investigation in our group and will be reported in due course.

Experimental

General

All reactions were carried out under argon by using standard techniques. Mps. were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. Optical rotations were measured at 25 °C on a Perkin-Elmer 241 polarimeter. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in CDCl₃, unless specified otherwise, on a Bruker AC-250 and an AC-300 spectrometer using TMS as internal reference and coupling constants are given in Hz. All assignments were determined via DEPT and ¹³C-¹H COSY techniques. Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR instrument. High-resolution mass spectra were obtained on a VG Autospec, TRIO 1000 (Fisons) instrument. The ionization mode used in obtaining the mass spectra was electron impact (EI), chemical ionization (CI) at 70 eV or fast atom bombardment (FAB). Flash chromatography was performed using silica gel (Merck 60, 70-230 mesh). Compounds **3a-d** were prepared according to the literature method.⁸

Epoxidation of allylic carbamates **3**: general procedure

To a solution of the appropriate allylic carbamate **3** (2.2 mmol) in dry CH₂Cl₂ (30 ml), *m*-chloroperbenzoic acid (70 % in weight; 1.48 g, 6.6 mmol) was added at -20 °C. After being stirred at rt for 48 h (**3c** and **3d**) or at reflux temperature (**3a** and **3b**), the reaction mixture was washed with 10% Na₂SO₃ (3 \times 70 ml), 5% NaHCO₃ (3 \times 70 ml) and brine. After extraction with CH₂Cl₂ (2 \times 150 ml), the organic layers were dried (Na₂SO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexane-ethyl acetate, gradient elution 95 : 5 to 20 : 80) to give pure isolated products **5** and **6**.²⁵

threo-(4S,2'R)-N-tert-Butoxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(oxiran-2'-yl)oxazolidine 5a. Yield 28%. Oil. $\nu_{\text{max}}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ 1700, 1260, 1211; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.44 (3H_s + 3H_t + 9H_q + 9H_p, s), 1.56 (3H_s, s), 1.61 (3H_s, s), 2.70-2.86 (2H_q + 2H_p, m), 2.98 (1H_q + 1H_p, s), 3.38 (1H_q or β , m), 3.53 (1H_q or β , m), 4.0 (2H_q + 2H_p, m); $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$ 23.1 (CH₃)_s, 24.3 (CH₃)_t, 26.7 (CH₃)_q, 27.5 (CH₃)_p, 28.4 (3CH₃)_{q + \beta}, 48.3 (CH₂)_q, 48.4 (CH₂)_p, 52.0 (CHN)_q, 52.3 (CHN)_p, 59.0 (CH₂)_q, 59.3 (CH₂)_p, 65.5 (CH₂)_q, 66.1 (CH₂)_p, 80.2 (CH₂)_q, 80.5 (CH₂)_p, 93.9 (C)_q, 94.4 (C)_p, 151.8 (C)_{q + \beta}; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 10.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃); EI-HRMS (M^+) = 243.1465. Calculated for C₁₂H₂₁NO₄ 243.1470.

erythro-(4S,2'S)-N-tert-Butoxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(oxiran-2'-yl)oxazolidine 6a. Yield 14%. Oil. $\nu_{\text{max}}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ 1696, 1260; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.41 (9H_q + 9H_p + 6H_s + 6H_t, m), 2.56, (1H_q + 1H_p, s), 2.67 (1H_q + 1H_p, dd, *J* 4.4, 4.3), 3.12 (1H_q + 1H_p, m), 3.6-3.8 (2H_q + 2H_p, m), 4.08 (1H_q or β , 4.22 (1H_p or β); $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$ 23.1 (CH₃)_s, 24.3 (CH₃)_t, 26.4 (CH₃)_q, 27.0 (CH₃)_p, 28.3 (3CH₃)_{q + \beta}, 44.1 (CH₂)_{q + \beta}, 51.0 (CHN)_{q + \beta}, 56.3 (CH₂)_{q + \beta}, 62.9 (CH₂)_q, 63.1 (CH₂)_p, 80.2 (C)_q, 80.6 (C)_p, 93.8 (C)_q, 94.2 (C)_p, 151.7 (C)_q, 152.5 (C)_p; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 45.2$ ($c = 1.1$, CHCl₃); FAB-HRMS ($M + 1$) = 244.1545. Calculated for C₁₂H₂₂NO₄ 244.1548.

threo-(4S,2'R)-N-Benzoyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(oxiran-2'-yl)oxazolidine 5b. Yield: 40%. Oil. $\nu_{\text{max}}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ 1692, 1257; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.45 (3H_s, s), 1.53 (3H_s, s), 1.58 (3H_s, s), 1.66 (3H_s, s), 2.44 (1H, dd, *J* 4.4, 2.5)_q, 2.65 (1H, t, *J* 4.4)_q, 2.8-

3.1 (3H_s + 1H_s, m), 3.38 (1H, m), 3.48 (1H, m), 4.0–4.1 (2H_a + 2H_b, m), 5.0–5.2 (2H_a + 2H_b, m), 7.3 (5H_a + 5H_b, s); $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ 23.0 (CH₃)_s, 24.3 (CH₃)_s, 26.5 (CH₃)_s, 27.4 (CH₃)_s, 48.2 (CH₂)_a + _b, 51.7 (CHN)_s, 52.0 (CHN)_s, 58.9 (CH₂)_s, 59.7 (CH)_s, 65.6 (CH₂)_s, 66.2 (CH₂)_s, 67.0 (CH₂)_s, 67.3 (CH₂)_s, 94.6 (C)_a + _b, 128.0 (2CH_{ar})_a + _b, 128.3 (2CH_{ar})_a + _b, 128.5 (CH_{ar})_a + _b, 135.5 (C_{ar})_a + _b, 152.2 (C)_a + _b; $[\alpha]_D^{25} + 0.63$ ($c = 1.0$, CHCl₃); EI-HRMS (M^+) = 277.1323. Calculated for C₁₅H₁₉NO₄ 277.1314.

erythro-(4S,2'S)-N-Benzoyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(oxiran-2'-yl)oxazolidinone 6b. Yield: 23%. Oil. $\nu_{\text{max}}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ 1705, 1261, 1211; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.38 (3H, s)_s, 1.45 (3H, s)_s, 1.53 (3H, s)_s, 1.61 (3H, s)_s, 2.5 (2H, dd, J 4.7, 2.5)_a + _b, 2.63 (2H, m)_a + _b, 3.1 (1H, m)_s, 3.2 (1H, m)_s, 3.65–3.83 (2H_a + 2H_b, m), 4.18 (1H, m)_s, 4.28 (1H, m)_s, 5.07 (4H, m)_a + _b, 7.03 (10H, m)_s; $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ 23.0 (CH₃)_s, 24.3 (CH₃)_s, 26.8 (CH₃)_s, 27.0 (CH₃)_s, 44.1 (CH₂)_a + _b, 50.8 (CHN)_s + _b, 56.1 (CH)_s, 56.9 (CH)_s, 63.1 (OCH₂)_a + _b, 66.8 (CH₂)_s, 67.4 (CH₂)_s, 94.5 (C)_a + _b, 128.0 (2CH_{ar})_a + _b, 128.3 (2CH_{ar})_a + _b, 128.5 (CH_{ar})_a + _b, 136.0 (C_{ar})_a + _b, 152.4 (C)_a + _b; $[\alpha]_D^{25} - 30.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃); EI-HRMS (M^+) = 277.1313. Calculated for C₁₅H₁₉NO₄ 277.1314.

threo-(4S,1'R,2'S)-N-tert-Butoxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(1',2'-epoxypropan-1'-yl)oxazolidinone 5c. Yield: 40%. Oil. $\nu_{\text{max}}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ 1695, 1256, 1173; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.24 (3H, d, J 4.0)_s, 1.37 (3H, d, J 4.0)_s, 1.42 (9H_s + 9H_s + 3H_s + 3H_s, m), 1.54 (3H_s + 3H_s, m), 2.9–2.93 (1H_a + 1H_b, m), 3.12–3.16 (1H_a + 1H_b, m), 3.55–3.65 (1H_a + 1H_b, m), 3.89–3.95 (1H_a + 1H_b, dd, J 9.0, 6.0), 4.02–4.06 (1H_a + 1H_b, dd, J 9.0, 2.0); $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ 13.8 (CH₃)_s, 16.0 (CH₃)_s, 23.6 (CH₃)_s, 24.5 (CH₃)_s, 26.3 (CH₃)_s, 27.5 (CH₃)_s, 28.3 (3CH₃)_a + _b, 53.0 (CHN)_s, 54.0 (CHN)_s, 54.9 (CH)_s, 57.6 (CH)_s, 58.3 (CH)_s, 66.0 (CH₂)_s, 66.3 (CH₂)_s, 80.2 (C)_a + _b, 93.9 (C)_s, 94.9 (C)_s, 152.2 (C)_a + _b; $[\alpha]_D^{25} + 20.5$ ($c = 4.9$, CH₂Cl₂). FAB-HRMS (M^+) = 257.1610. Calculated for C₁₃H₂₃NO₄ 257.1627.

erythro-(4S,1'S,2'R)-N-tert-Butoxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(1',2'-epoxypropan-1'-yl)oxazolidinone 6c. Yield 17%. Oil. $\nu_{\text{max}}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ 1698, 1253, 1170; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.24 (3H, d, J 4.8), 1.43 (9H, s), 1.46 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.93–2.96 (2H, m), 3.75–3.8 (2H, m), 3.98 (1H, dd, J 9.2, 1.9); $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ 13.8 (CH₃)_s + _b, 23.6 (CH₃)_s, 24.5 (CH₃)_s, 26.4 (CH₃)_s, 27.5 (CH₃)_s, 28.3 (3CH₃)_a + _b, 51.0 (CH)_s + _b, 56.8 (CH)_s + _b, 59.0 (CHN)_s + _b, 65.7 (CH₂)_a + _b, 80.1 (C)_a + _b, 94.1 (C)_a + _b, 152.2 (C)_a + _b; $[\alpha]_D^{25} + 13.2$ ($c = 1$, CH₂Cl₂). EI-HRMS (M^+) = 257.1637. Calculated for C₁₃H₂₃NO₄ 257.1627.

threo-(4S,1'R,2'S)-N-Benzoyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(1',2'-epoxypropan-1'-yl)oxazolidinone 5d. Yield: 77%. Oil. $\nu_{\text{max}}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ 1705, 1254, 1216; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 0.93 (3H, d, J 4.8)_s, 1.45 (6H, m)_s, 1.53 (3H, s)_s, 1.58 (3H, s)_s, 1.66 (3H, s)_s, 2.90 (2H_a + 1H_b, s), 3.20 (1H, m)_s, 3.62 (1H, m)_s, 3.75 (1H, m)_s, 4.0–4.1 (2H_a + 2H_b, m), 5.01 (2H_a + 2H_b, s), 7.32 (5H_a + 5H_b, s); $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ 13.2 (CH₃)_s, 13.7 (CH₃)_s, 23.4 (CH₃)_s, 24.6 (CH₃)_s, 26.3 (CH₃)_s, 27.4 (CH₃)_s, 53.4 (CHN)_s, 54.8 (CHN)_s, 54.9 (CH)_s, 55.0 (CH)_s, 57.3 (CH)_s, 57.6 (CH)_s, 66.2 (CH₂)_s, 66.6 (CH₂)_s, 67.0 (CH)_s, 67.3 (CH)_s, 94.5 (C)_a, 95.0 (C)_b, 128.0 (CH_{ar})_a + _b, 128.3 (2CH_{ar})_a + _b, 128.5 (2CH_{ar})_a + _b, 136.1 (C_{ar})_a + _b, 152.5 (C)_a + _b; $[\alpha]_D^{25} + 22.3$ ($c = 1.85$, CHCl₃); EI-HRMS (M^+) = 291.1463. Calculated for C₁₆H₂₁NO₄ 291.1470.

Opening of epoxides 5a–d: general procedure

To a solution of the epoxide 5a–d (1.92 mmol) in dry methanol (20 ml) toluene-*p*-sulfonic acid (0.073 g, 0.2 equiv) was added at –20 °C. The mixture was stirred at rt for 2 h and then triethylamine was added in order to remove the acid. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was purified

by flash chromatography using gradient elution (hexane–ethyl acetate, 95 : 5 to 0 : 100, followed by ethyl acetate–methanol, 90 : 10) to give pure compounds 2a and 2b.

trans-(4S,5R)-4,5-Bis(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one 2a. Yield: 70% from 5a and 62% from 5b. White solid. Mp 134–137 °C. $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{cm}^{-1}$ 3379, 1738; $\delta_{\text{H}}(\text{DMSO}-d_6)$ 3.4–3.6 (6H, m), 4.32 (1H, m), 5.1 (1H, OH, t, J 5.0), 5.2 (1H, OH, t, J 5.0); $\delta_c(\text{DMSO}-d_6)$ 55.6 (CHN), 62.7 (CH₂OH), 63.2 (CH₂OH), 79.4 (CHO), 159.7 (C). $[\alpha]_D^{25} - 40.1$ ($c = 1$, CHCl₃). EI-HRMS (M^+) = 148.0615. Calculated for C₅H₁₀NO₄ 148.0609. Found: C, 40.78; H, 6.14; N, 9.55. C₅H₁₀NO₄ requires C, 40.82; H, 6.17; N, 9.52%.

trans-(4S,5R,1'S)-5-(1'-Hydroxyethyl)-4-hydroxymethyl-1,3-oxazolidin-2-one 2b. Yield: 96% from 5c and 86% from 5d. White solid. Mp 125–127 °C; $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{cm}^{-1}$ 3415, 1742; $\delta_{\text{H}}(\text{DMSO}-d_6)$ 1.17 (3H, d, J 6.5), 3.36 (2H, m), 3.56 (1H, H₄, m), 3.63 (1H, qd, J 6.5, 3.9), 4.07 (1H, H₅, dd, J 4.9, 3.9); $\delta_c(\text{DMSO}-d_6)$ 18.4 (CH₃), 54.7 (CHN), 63.1 (CH₂), 66.4 (CHOH), 81.0 (CHO), 158.6 (C). $[\alpha]_D^{25} - 43.3$ ($c = 1.1$, MeOH). EI-HRMS (M^+) = 162.0769. Calculated for C₆H₁₂NO₄ 162.0766. Found: C, 44.67; H, 6.92; N, 8.67. C₆H₁₂NO₄ requires C, 44.72; H, 6.88; N, 8.69%.

(2S,3R,4R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-methoxypentane-1,3-diol 7

To a solution of the epoxide 6c (1.92 mmol) in dry methanol (20 ml) was added toluene-*p*-sulfonic acid (0.073 g, 0.2 equiv), at –20 °C. The mixture was stirred at rt for 2 h and then the solution was neutralised with triethylamine. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography using gradient elution (hexane–ethyl acetate, 95 : 5 to 0 : 100, followed by ethyl acetate–methanol, 90 : 10) to give pure 7. Yield: 68%. Oil. $\nu_{\text{max}}(\text{neat})/\text{cm}^{-1}$ 3421, 1692, 1510, 1392, 1367, 1250, 1170; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.07 (3H, d, J 5.8), 1.34 (9H, s), 3.17 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.57 (6H, m), 5.28 (1H, d, J 8.4); $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ 14.4 (CH₃), 28.2 (CH₃), 51.5 (CHN), 56.3 (OCH₃), 63.7 (CH₂OH), 74.8 (CH), 77.8 (CH), 79.4 (C), 156.1 (C). $[\alpha]_D^{25} - 19.3$ ($c = 0.75$, MeOH). EI-HRMS ($M^+ + 1$) = 250.1648. Calculated for C₁₁H₂₄NO₄ 250.1654.

Computational methods

A detailed conformational analysis was performed on each compound at the semiempirical level (AM1)¹⁵ and using the stochastic method Monte Carlo¹⁶ for the conformational space scan. All the geometries were then optimized *ab initio* at the RHF/6-31G* level and then a single point calculation on these optimised structures was performed at the B3LYP/6-31G* level of theory to include the electronic correlation.

Semiempirical calculations were performed using the AM1 Hamiltonian¹⁵ within the framework of HyperChem 5.2.¹⁷ All the torsional degrees of freedom were included in the conformational search. The torsional space of each molecule was randomly varied with the usage-directed Monte Carlo conformational search.¹⁶ Duplicate conformations and those with an energy exceeding the global minimum by 5 kcal mol⁻¹ were discarded.

Ab initio molecular orbitals and DFT calculations were carried out using the GAUSSIAN 94 program package.¹⁸ For DFT calculations the hybrid functional B3LYP which contains gradient corrections for both exchange and correlation was chosen. The geometry of the reactants, products and transition structures was fully optimized at the RHF/6-31G* theory level. The calculated stationary points (local minima and saddle points) were characterized by harmonic vibrational frequency calculations at both HF/6-31G* and B3LYP/6-31G* levels.^{19,22} Transition structures were characterized by a single imaginary frequency whereas reactant and products had none.

Significant conformational parameters for transition structures TS-1 and TS-2 (optimised at the AM1 level)

TS-1. Torsional angles: (N-3)-(C-2)-(C-8)-(C-11) = -34.30°; (C-2)-(N-3)-(C-9)-(O-10) = 0.13°; (C-9)-(N-3)-(C-2)-(C-8) = -36.33°.

Distances between the reaction centres: d_{O10-C8} = 2.58 Å; d_{O-C8} = 2.42 Å.

Torsional angles related to conformations of the five membered ring: (C-4)-(O-5)-(C-1)-(C-2) = -22.10°; (N-3)-(C-4)-(O-5)-(C-1) = 20.0°; (O-5)-(C-1)-(C-2)-(N-3) = 16.28°; (C-1)-(C-2)-(N-3)-(C-4) = -4.49°.

TS-2. Torsional angles: (N-3)-(C-2)-(C-8)-(C-11) = 7.78°; (C-2)-(N-3)-(C-9)-(O-10) = 27.73°; (C-9)-(N-3)-(C-2)-(C-8) = -77.62°.

Distances between the reaction centres: $d_{O10-C11}$ = 2.96 Å; d_{O-C11} = 2.94 Å.

Torsional angles related to conformations of the five membered ring: (C-4)-(O-5)-(C-1)-(C-2) = -22.69°; (N-3)-(C-4)-(O-5)-(C-1) = 26.64°; (O-5)-(C-1)-(C-2)-(N-3) = 9.28°; (C-1)-(C-2)-(N-3)-(C-4) = 6.99°.

Significant conformational parameters for transition structures TS-1 and TS-3 (optimised at RHF/6-31G* level)

TS-1. Torsional angles: (N-3)-(C-2)-(C-8)-(C-11) = -21.42°; (C-2)-(N-3)-(C-9)-(O-10) = 7.19°; (C-9)-(N-3)-(C-2)-(C-8) = -56.22°.

Distances between the reaction centres: d_{O10-C8} = 2.67 Å; d_{O-C8} = 2.43 Å.

Torsional angles related to conformations of the five membered ring: (C-4)-(O-5)-(C-1)-(C-2) = -36.04°; (N-3)-(C-4)-(O-5)-(C-1) = 31.48°; (O-5)-(C-1)-(C-2)-(N-3) = 24.36°; (C-1)-(C-2)-(N-3)-(C-4) = -6.15°.

TS-3. Torsional angles: (N-3)-(C-2)-(C-8)-(C-11) = 121.26°; (C-2)-(N-3)-(C-9)-(O-10) = 16.20°; (C-9)-(N-3)-(C-2)-(C-8) = -73.58°.

Distances between the reaction centres: d_{O10-C8} = 2.83 Å; d_{O-C8} = 1.60 Å.

Torsional angles related to conformations of the five membered ring: (C-4)-(O-5)-(C-1)-(C-2) = -26.90°; (N-3)-(C-4)-(O-5)-(C-1) = 28.95°; (O-5)-(C-1)-(C-2)-(N-3) = 12.17°; (C-1)-(C-2)-(N-3)-(C-4) = 5.11°.

Acknowledgements

We are grateful to both the Ministerio de Educación y Ciencia (Spain, Project PB98-1451) and MIUR (Italy, PRIN 2000) for financial support for this work.

References

- 1 C. Agami, F. Couty, L. Hamon and O. Venier, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 2106.
- 2 M. García-Valverde, R. Pedrosa, M. Vicente, S. García-Granda and A. Gutiérrez-Rodríguez, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 10761.
- 3 N. Langlois and A. Moro, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 3483.
- 4 A. Albeck and G. I. Estreicher, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 5325.
- 5 K. C. Nicolou and E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, New York, 1996; Y. Ohfuné, *Acc. Chem. Res.*, 1992, **25**, 360; M. A. Pericás, A. Riera and M. Manas, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **47**, 6931; P. Meffre, L. Vo-Quang and Y. Vo-Quang, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2291; J. R. Luly, G. Bolis and J. F. Dellaria, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 532; Y. Ohfuné and N. Kurokawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 6041; F. M. Hauser and S. R. Ellemberg, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 50; H. Rapoport and J. R. Luly, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 4515.
- 6 C. Agami, F. Couty, G. Evano and H. Mathieu, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 367; H. Azuma, S. Tamagaki and K. Ogino, *J. Org. Chem.*, 2000,

- 65, 3538; C. Hertweck and W. Boland, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 4426; O. Thum, C. Hertweck, H. Simon and W. Boland, *Synthesis*, 1999, 2145; C. Agami, F. Amiot, F. Couty, L. Dechoux, C. Kaminsky and O. Venier, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 3955; A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico and R. Villa, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 1987.
- 6 J. M. Jordà-Gregori, M. E. González-Rosende, P. Cava-Montesinos, J. Sepúlveda-Arques, R. Galeazzi and M. Orena, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 3769; J. M. Jordà-Gregori, M. E. González-Rosende, J. Sepúlveda-Arques, R. Galeazzi and M. Orena, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 1135.
- 7 P. Garner and J. M. Park, *Org. Synth.*, 1998, **Coll. Vol. IX**, 300; A. Dondoni and D. Perrone, *Synthesis*, 1997, 527; A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson and N. Lewis, *Synthesis*, 1994, 31; P. Garner and J. M. Park, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2361.
- 8 P. L. Beaulieu, J.-S. Duceppe and C. Johnson, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4196.
- 9 Oxiranyl derivatives **5a** and **5b** were previously obtained by means of dimethylsulfonium methylyde epoxidation: see: J. W. Moore and F. A. Luzzio, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 6599.
- 10 Diastereoselective peracid-mediated epoxidations of allylic carbamates have already been reported: see D. B. Berkowitz and M. L. Pedersen, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 5368; A. Jenmalm, W. Berts, K. Luthman, I. Csoreg and U. Hacksell, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 1026; A. Jenmalm and K. Luthman, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 3213. It is worth noting that the most commonly accepted model for hydroxy- or carbamate-directed epoxidations attributes the *threo* diastereoselection usually observed to A^(1,3) interactions arising in the *erythro* transition state.
- 11 *tert*-Butyl carbamates **5a** and **5c** reacted faster and with higher yields than their benzyl analogues **5b** and **5d**: see C. Vanucci, X. Brusson, V. Verdel, F. Zana, H. Dhimane and G. Lhomme, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 2971.
- 12 S. J. Kemp, J. Bao and S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 7162; D. D. Dhavale, L. Gentilucci, M. G. Piazza and C. Trombini, *Liebigs Ann. Chem.*, 1992, 1289; S. Futagawa, T. Imi and T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1973, **46**, 3308; T. A. Foglia and D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 1680.
- 13 C. Agami and F. Couty, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 2701.
- 14 H. Urabe, Y. Aoyama and F. Sato, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5639; R. A. Farr, A. M. Holland, E. W. Huber, N. P. Peet and P. M. Weintraub, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 1033; S. Romeo and D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 7187.
- 15 M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 3902.
- 16 G. Chang, W. C. Guida and W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 4379.
- 17 Hyperchem release 5.2; Chemplus release 2.0, HyperCube Inc., Gainesville, FL, USA.
- 18 $f_{\text{H}}^{\text{N}} = \sum (\epsilon_{\text{HOMO}_a})^2$, electrophilic atomic frontier electron densities and $f_{\text{N}}^{\text{N}} = \sum (\epsilon_{\text{LUMO}_a})^2$, nucleophilic atomic frontier electron densities, are pure numbers. ϵ_{HOMO_a} = coefficients of the atomic orbital X_a in the HOMO, whereas ϵ_{LUMO_a} = coefficients of the atomic orbital X_a in the LUMO.
- 19 GAUSSIAN 94, M. J. Frisch, J. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. A. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Ragavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez and J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburg, PA, USA.
- 20 C. C. Roothan, *Rev. Mod. Phys.*, 1951, **23**, 69. For a description of the basis set, see: W. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer and J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
- 21 C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785.
- 22 A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, 1988, **38**, 3098; B. Mielich, A. Savin, H. Stoll and H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.*, 1989, **157**, 200.
- 23 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.
- 24 Similar behaviour has already been reported for epoxy carbamates which react under basic conditions: T. Yamazaki, H. Hiwatsubo and T. Kitazume, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, **5**, 1823.
- 25 The NMR spectra are for the α and β conformers. Although the NMR spectra at increased temperatures resulted in single absorptions, we utilised the conformer spectra since further substrate manipulation provided pertinent intermediates which displayed resolved spectra.



Pergamon

Tetrahedron: Asymmetry 11 (2000) 3769–3777

TETRAHEDRON:
ASYMMETRY

1,3-Oxazin-2-ones vs tetrahydrofurans by iodocyclisation of 2-alkoxycarbonylamino-3-alken-1-ols

Joan Miquel Jordà-Gregori,^a Maria Eugenia González-Rosende,^{a,*}
Patricia Cava-Montesinos,^a José Sepúlveda-Arques,^a Roberta Galeazzi^b and Mario Orena^{*b}

^aDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Valencia, Burjassot, Spain

^bDipartimento di Scienze dei Materiali e della Terra, University of Ancona, Via Breccie Bianche, I-60131 Ancona, Italy

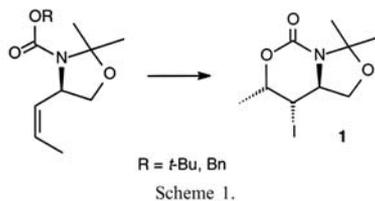
Received 31 July 2000; accepted 10 August 2000

Abstract

Iodocyclisation of primary homoallylic alcohols **2a–d**, containing either a 2-*t*-butoxy- or a benzyloxy-carbonylamino group, was studied, in order to establish the nucleophilic group involved in cyclofunctionalisation. In fact, the *N-t*-Boc derivative **2a** gave the oxazinone **3**, exclusively, whereas starting from the *N*-Cbz derivative **2b** a diastereomeric mixture of substituted tetrahydrofurans **4** and **5** resulted in ratios depending upon the reaction conditions. These results were rationalised by means of computational methods. On the contrary, migration of both the *t*-butyl or benzyl group to the hydroxy group was observed when both **2c** and **2d** underwent cyclisation to give the corresponding 5-alkoxymethyl oxazolidin-2-ones **7a,b** in low yield, but with high regio- and stereocontrol. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In continuation of our interest in the stereoselective synthesis of polyfunctionalised molecules,¹ we recently reported iodocyclisation of homochiral *N-t*-Boc and *N*-Cbz allylic carbamates to give the bicyclic derivative **1** with high stereoselection (Scheme 1).²

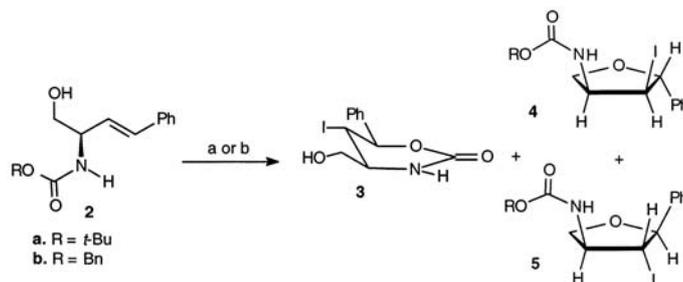


* Corresponding authors. E-mail: orena@popcsi.unian.it

2. Results and discussion

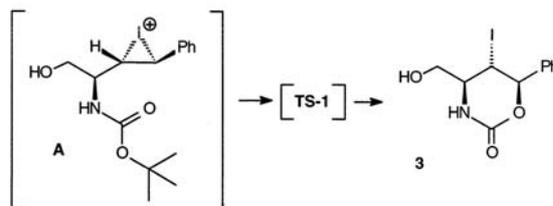
As an extension of our cyclisation strategy towards polyfunctionalised molecules, we report here on the iodocyclisation of 2-alkoxycarbonylamino-3-alken-1-ols **2a–d**,^{3,4} in which both hydroxy- and alkoxy-carbonyl groups can act as nucleophiles, leading to cyclic carbamates as well as to cyclic ethers, through competing reaction pathways.

Thus, when the *N*-*t*-Boc derivative **2a** underwent iodocyclisation, the oxazinone **3** was exclusively obtained in moderate yield, whose structure was assigned by comparison of its IR and ¹H NMR data with those of related compounds,⁵ and subsequently confirmed by the ¹³C NMR and two-dimensional ¹H–¹³C COSY spectra. Eventually, the configuration of **3** was determined by the coupling constant values ($J_{4,5}=8.0$, $J_{5,6}=8.5$ Hz), which agree with a *trans,trans*-relationship. In this case the exclusive 6-*endo* cyclisation mode seems to be due to electronic factors, i.e. the phenyl ring stabilisation of the incipient carbocation (Scheme 2).⁶



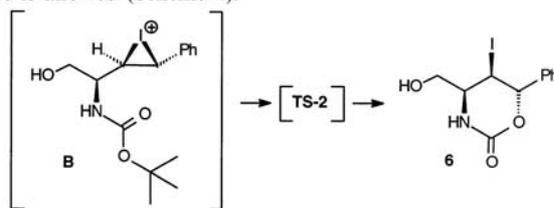
Scheme 2. Reagents and conditions: (a) NIS in CH_2Cl_2 , rt, R = *t*-Bu, **3** (53%), **4** (0%), **5** (0%); R = Bn, **3** (traces), **4** (31%), **5** (9%); (b) I_2 in CH_2Cl_2 , rt, R = Bn, **3** (traces), **4** (7%), **5** (13%)

Thus, the energies of both **3** (58.81 kcal/mol) and the corresponding intermediate iodonium ion **A** (70.48 kcal/mol) were calculated and then the transition state **TS-1**, leading to **3**, was localised ($\Delta H_f=79.99$ kcal/mol).^{7–9} For this transition state, the 3D shapes for HOMO and LUMO were obtained ($E_{\text{HOMO}}=-13.677654$ eV and $E_{\text{LUMO}}=-6.337213$ eV) with the result that the HOMO lies mainly on the carbonyl oxygen and nitrogen ($f_{\text{r}(\text{HOMO})}^{\text{E}}$ 0.129 and 0.537, respectively), whereas the LUMO lies mainly at C-4 ($f_{\text{r}(\text{LUMO})}^{\text{N}}$, C-4, 0.455, and C-3, 7.38×10^{-4} , respectively) (Scheme 3).



Scheme 3.

Starting from **2a**, we considered the formation pathway of oxazinone **6**, a diastereomer of **3**, although it was not observed in the reaction mixture, in order to explain the total stereoselection of the cyclisation process. Therefore, the energies of both iodonium **B** (80.92 kcal/mol) and **6** (61.59 kcal/mol) were calculated and transition state **TS-2**, leading to **6**, was localised ($\Delta H_f = 83.206$ kcal/mol). In addition, the corresponding 3D shapes for both the HOMO and LUMO were obtained ($E_{\text{HOMO}} = -13.599336$ eV and $E_{\text{LUMO}} = -6.337$ eV) with the result that the HOMO lies mainly on carbonyl oxygen and nitrogen ($f_{\text{r}(\text{HOMO})}^{\text{E}}$ 0.184 and 0.461, respectively), whereas the LUMO lies mainly at C-4 ($f_{\text{r}(\text{LUMO})}^{\text{N}}$, C-4, 0.454, and C-3, 6.77×10^{-4} , respectively). Thus, the overall process is largely disfavoured, owing to the higher energies involved, although the formation of **6** via a 6-*endo* mode is allowed (Scheme 4).⁶



Scheme 4.

On the other hand, when the *N*-Cbz derivative **2b** was treated with NIS in CH_2Cl_2 , besides traces of the oxazinone **3**, a diastereomeric mixture of tetrahydrofurans **4** and **5** was obtained, whose structures were assigned by inspection of their ^1H and ^{13}C NMR spectra supported by molecular mechanics calculations (Scheme 2).^{10,11}

First, the PhCHO- and -CHI functions in all-*trans* iodo-tetrahydrofuran **5** were easily identified by both their coupling pattern (δ H-3: 4.27, 1H, dd, $J_{3,2} = 6.5$ and $J_{3,4} = 6.2$ Hz; δ H-2: 5.19, 1H, d, $J_{2,3} = 6.5$ Hz) and ^1H - ^{13}C correlation spectrum, relying on the upfield shift of the methine attached to iodine (δ 37.3) and the downfield shift of the methine attached to oxygen (δ 88.6). Then, the configuration of **4** and **5** was definitely assigned by comparison of their chemical shifts and coupling constant values. In fact, the minimum energy conformations have been calculated, in order to explain the corresponding ^1H NMR spectra, and are reported in Fig. 1.

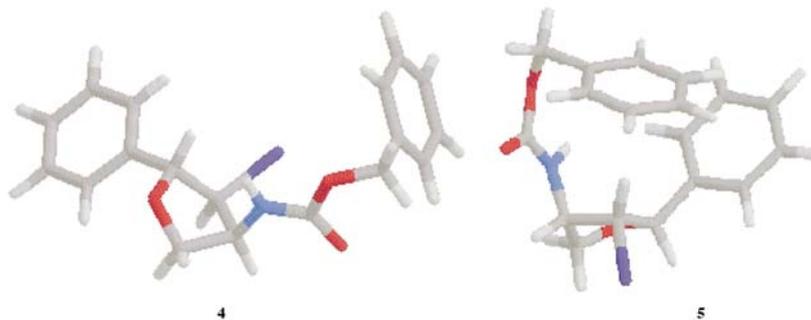


Figure 1. Minimum energy conformations and significant dihedral angles for compounds **4** and **5**. (H-2)-(C-2)-(C-3)-(H-3) = -156.0° , (H-2)-(C-2)-(C-3)-(H-3) = 127.9° , (H-3)-(C-3)-(C-4)-(H-4) = 43.4° , (H-3)-(C-3)-(C-4)-(H-4) = -96.8° , (H-4)-(C-4)-(C-5)-(H-5_A) = -45° , (H-4)-(C-4)-(C-5)-(H-5_A) = -46.2° , (H-4)-(C-4)-(C-5)-(H-5_B) = 76.8° , (H-4)-(C-4)-(C-5)-(H-5_B) = 76.7°

Thus, H-4 in **4** resonates at lower field (δ 4.57) than in **5** (δ 4.08), owing to the shielding effect of the C-3 halogen *cis* to H-4. Moreover, as a result of the phenyl group shielding, in **4**, H-3 resonates upfield (δ 3.85) with respect to **5** (δ 4.27).

A tentative explanation of the reaction outcome can arise from inspection of the minimum energy conformations of the corresponding iodonium ions **C** and **D**, leading to **4** and **5**, respectively.¹¹ In fact, owing to a π -stacking effect¹² between the phenyl groups, the carbonyl group is constrained far from C-4, whereas the distance between the hydroxy group and C-4 seems appropriate for the cyclisation (2.64 and 2.68 Å, for both **C** and **D**, respectively), thus favouring formation of tetrahydrofurans **4** and **5**, vs 1,3-oxazin-2-one **3** (Fig. 2).

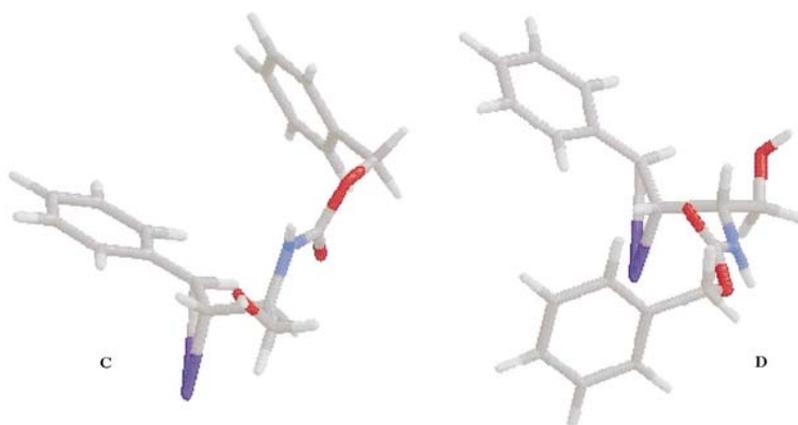
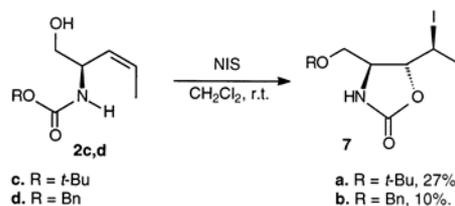


Figure 2. Minimum energy conformation for iodonium ions **C** and **D**

Furthermore, it is worth mentioning that the d.r. strongly depends upon the cyclisation conditions. In fact, when NIS in CH_2Cl_2 was employed, diastereomeric tetrahydrofurans **4** and **5** were obtained in 78:22 d.r., as determined from the ^{13}C NMR spectrum. On the contrary, cyclisation carried out with iodine in dichloromethane afforded **4** and **5** in low yield and 35:65 d.r. This result could be explained in terms of kinetic vs thermodynamic control of the cyclisation process.¹³ In fact, molecular mechanics calculations carried out by using the AMBER* force field have shown that **5** is 0.9 kcal/mol more stable than **4**, owing to a π -stacking effect¹² between the phenyl groups. In agreement with these results, under kinetically controlled conditions (NIS in CH_2Cl_2) **4** is the major component of the reaction mixture. On the contrary, when the reaction was carried out under thermodynamic control (iodine in CH_2Cl_2), equilibration takes place to give **5** as the major product.¹³

Eventually, a rather surprising result was observed when both **2c** and **2d** underwent cyclisation with NIS in dichloromethane since oxazolidin-2-ones **7a,b** were exclusively obtained in low yield but with high regio- and stereoselection (Scheme 5).



Scheme 5.

The structural assignment of **7a,b** was performed on the basis of their spectral data. In fact, the observed carbonyl absorption of **7a** and **7b** at 1760 and 1754 cm^{-1} , respectively, was diagnostic for a five-membered ring carbamate.¹⁴ In addition, in the ^1H NMR spectrum of **7a**, a peak at 1.17 δ suggested that the *t*-Boc group had been converted to a *t*-butyl ether.¹⁵ On the other hand, for oxazolidinone **7b** the change of the chemical shift of the benzyloxy group from δ 5.06 (in compound **2d**) to δ 4.48 confirmed the presence of a benzyl ether moiety. Eventually, the relative stereochemistry of the oxazolidinone ring in both **7a** and **7b** was assigned as *trans*, on the basis of the values of the coupling constants ($J_{4,5}$ = 4.0 and 4.5 Hz, respectively).¹⁴

3. Conclusion

In summary, we showed that the iodocyclisation of 2-alkoxycarbonylamino-3-alken-1-ols **2a–d** strongly relies on either the substituents of the double bond and the nitrogen protecting group, which in agreement with computational results direct the process towards formation of 1,3-oxazin-2-one, or tetrahydrofuran derivatives with high stereoselection. Applications of this process to the synthesis of polyfunctionalised bioactive compounds are currently under study in our laboratory and will be reported in due course.

4. Experimental

4.1. Materials and methods

Mps were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on a FT-IR spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 250 and 69.2 MHz, respectively, on a Bruker AC-250 spectrometer. Chemical shifts are relative to tetramethylsilane (TMS) and coupling constants (J) are given in Hz. All assignments were determined via DEPT and ^{13}C - ^1H COSY techniques. Optical rotations were measured at rt on a Perkin-Elmer 241 polarimeter. High-resolution mass spectra were obtained on a VG Autospec, TRIO 1000 (Fisons) instrument. The ionisation mode used in mass spectra were electron impact (EI), chemical ionisation (CI) at 70 eV or fast atom bombardment (FAB). Flash chromatography was performed using silica gel (Merck 60, 70–230 mesh). Compounds **2a–d** were prepared according to the literature method.³

4.2. (E,R)-2-t-Butoxycarbonylamino-4-phenyl-3-butenol **2a**

Yield 66%. White solid. Mp 97–99°C. ¹H NMR: 1.36 (s, 9H), 3.15 (br s, 1H, OH), 3.53 (dd, 1H, *J* = 11.0, *J* = 5.5), 3.64 (dd, 1H, *J* = 11.0, *J* = 4.4), 4.26 (m, 1H, NH), 5.16 (br s, 1H), 6.03 (dd, 1H, *J* = 16.0, *J* = 6.0), 6.46 (d, 1H, *J* = 16.0), 7.19–7.24 (m, 5ArH). ¹³C NMR: 28.3, 54.4, 65.1, 79.8, 126.4, 126.9, 127.6, 128.4, 131.5, 136.4, 156.0. [α]_D –40.1 (*c* 1.2, CHCl₃). CI-HRMS (MH⁺) = 264.1593. Calculated for C₁₅H₂₂NO₃ 264.1599.

4.3. (E,R)-2-Benzoyloxycarbonylamino-4-phenyl-3-butenol **2b**

Yield 60%. White solid. Mp 110–112°C. ¹H NMR: 2.50 (br s, 1H), 3.64 (dd, 1H, *J* = 11.0, *J* = 5.5), 3.74 (dd, 1H, *J* = 11.0, *J* = 4.0), 4.37 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.31 (d, 1H, *J* = 7.7), 6.04 (dd, 1H, *J* = 15.7, *J* = 5.9), 6.49 (d, 1H, *J* = 15.7), 7.19–7.24 (m, 10ArH). ¹³C NMR: 54.9, 65.1, 67.0, 126.5, 127.8, 128.2, 128.6, 132.0, 136.2, 156.3. [α]_D –34.4 (*c* 1.05, CHCl₃). EI-HRMS (M⁺) = 297.1364. Calculated for C₁₈H₁₉NO₃ = 297.1364.

4.4. (Z,R)-2-t-Butoxycarbonylamino-3-penten-1-ol **2c**

Yield 78%. White solid. Mp 54–56°C. ¹H NMR: 1.45 (s, 9H), 1.73 (dd, 3H, *J* = 6.9, *J* = 1.8), 2.75 (br s, 1H), 3.57–3.62 (m, 2H), 4.48–4.53 (m, 1H), 4.75 (d, 1H, NH, *J* = 6.6), 5.29 (ddq, 1H, *J* = 10.6, *J* = 8.8, *J* = 1.8), 5.68 (ddq, 1H, *J* = 10.6, *J* = 6.9, *J* = 1.8). ¹³C NMR: 13.5, 28.4, 50.4, 66.4, 79.9, 127.2, 127.7, 156.3. [α]_D 39.2 (*c* 1.0, CHCl₃) [lit.³ [α]_D 40.7 (*c* 1.1, MeOH)]. CI-HRMS (MH⁺) = 202.1434. Calculated for C₁₀H₂₀NO₃ 202.1443.

4.5. (Z,R)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-pentenol **2d**

Yield 76%. Colourless oil. ¹H NMR: 1.77 (br s, 3H), 3.07 (br s, 1H), 3.52–3.57 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.23–5.38 (m, 2H), 5.59–5.66 (m, 1H), 7.30 (m, 5ArH). ¹³C NMR: 13.3, 50.4, 65.2, 66.8, 127.1, 127.9, 128.0, 128.4, 136.2, 156.5. [α]_D 42.1 (*c* 1.1, CHCl₃). EI-HRMS (MH⁺) = 236.1281. Calculated for C₁₃H₁₈NO₃ 236.1286.

4.6. The iodocyclisation reaction

4.6.1. Method A

To a solution of the appropriate amino alcohol **2** (10 mmol) in dichloromethane (50 ml), NIS (4.5 g, 20 mmol) was added at room temperature. After stirring for 24 h, the reaction was diluted with dichloromethane (50 ml), the organic phase washed with 10% aqueous Na₂S₂O₃ (50 ml), and then extracted with dichloromethane (3×50 ml). The combined organic layers were washed with 10% NaCl (30 ml), 10% aqueous NaHCO₃ solution (30 ml) and dried (Na₂SO₄), and after removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel flash chromatography using gradient elution (hexane:ethyl acetate, 80:20 to 30:70).

4.6.2. Method B

To a solution of alcohol **2c,d** (10 mmol) in dichloromethane (50 ml), I₂ (7.65 g, 30 mmol) was added at room temperature. After 24 h, the reaction was diluted with dichloromethane (50 ml), the organic phase washed with 10% aqueous Na₂S₂O₃ (50 ml), then extracted with (3×50 ml) and

the combined organic layers were washed with water (75 ml), brine (75 ml) and dried (Na_2SO_4). After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 80:20).

4.6.3. (4*S*,5*S*,6*R*)-4-Hydroxymethyl-5-iodo-6-phenyl-1,3-oxazin-2-one **3**

Starting from **2a**, the title compound was obtained in 53% yield following Method A. White solid. Mp 164–165°C. IR (CH_2Cl_2): 3321, 1716 cm^{-1} . ^1H NMR: 2.63 (s, 1H, OH), 4.04–4.20 (m, 3H, H-4, H-7_{a,b}), 4.43 (dd, 1H, H-5, $J=8.5$, $J=8.0$), 4.93 (d, 1H, H-6, $J=8.0$), 5.90 (br s, 1H, NH), 7.32 (m, 5ArH). ^{13}C NMR: 41.7 (d, CHI), 55.6 (d, CHN), 72.4 (t, CH_2OH), 79.3 (d, CHO), 126.7 (d, 2 CH_{Ar}), 128.9 (d, 2 CH_{Ar}), 129.1 (d, C_{Ar}), 140.9 (s, C_{Ar}), 159.1 (s, CON). $[\alpha]_{\text{D}}-39.5$ (c 1.06, CH_3OH). EI-HRMS (MH^+): 332.9860. Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}_3$ 332.9862.

4.6.4. (2*R*,3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxycarbonylamino)-3-iodo-2-phenyltetrahydrofuran **4** and its (2*S*,3*R*,4*S*)-isomer **5**

When iodocyclisation was carried out according to Method A starting from **2b**, a diastereomeric mixture of **4** and **5** was obtained in 40% overall yield. D.r. 78:22. Compound **4**. Yield 31%. White solid. Mp 70–73°C. ^1H NMR: 3.85–3.93 (m, 2H, H-5_A, H-3), 4.24 (dd, 1H, H-5_B, $J=8.7$, $J=7.3$), 4.57 (m, 1H, H-4), 5.10 (m, 3H, H-2+ CH_2Ph), 5.37 (d, 1H, NH, $J=7.3$), 7.25 (m, 10ArH). ^{13}C NMR: 31.0 (d, CHI), 62.3 (d, CHN), 67.1 (t, CH_2OPh), 71.5 (t, CH_2O), 88.9 (d, CHO), 126.1 (d, 2 CH_{Ar}), 128.1 (d, CH_{Ar}), 128.3 (d, CH_{Ar}), 128.5 (d, CH_{Ar}), 128.6 (d, 2 CH_{Ar}), 135.9 (s, C_{Ar}), 138.1 (s, C_{Ar}), 155.6 (s, CON). $[\alpha]_{\text{D}}$ 22.1 (c 1.02, CHCl_3). CI-HRMS (M^+) = 424.0425. Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{INO}_3$ = 424.0410. Compound **5**. Yield 9%. Colourless oil. ^1H NMR: 3.77 (dd, 1H, H-5_B, $J=8.8$, $J=6.2$), 4.08 (m, 1H, H-4), 4.27 (dd, 1H, H-3, $J=6.5$, $J=6.2$), 4.34 (dd, 1H, H-5_A, $J=8.8$, $J=6.5$), 5.07 (m, 3H), 5.19 (d, 1H, H-2, $J=6.5$), 7.29 (m, 10ArH). ^{13}C NMR: 37.3 (d, CHI), 53.1 (d, CHN), 67.3 (t, OCH_2Ph), 71.3 (t, CH_2O), 88.6 (d, CHO), 125.8 (d, 2 CH_{Ar}), 128.2 (d, CH_{Ar}), 128.3 (d, CH_{Ar}), 128.5 (d, CH_{Ar}), 128.6 (d, 2 CH_{Ar}), 128.7 (d, 2 CH_{Ar}), 136.0 (s, C_{Ar}), 139.2 (s, C_{Ar}), 155.5 (s, CON). $[\alpha]_{\text{D}}$ 12.9 (c 1.08, CHCl_3). CI-HRMS (M^+) = 424.0418. Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{INO}_3$ 424.0410.

4.6.5. (2*R*,3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxycarbonylamino)-3-iodo-2-phenyltetrahydrofuran **4** and its (2*S*,3*R*,4*S*)-isomer **5**

When iodocyclisation according to Method B was carried out starting from **2b**, besides tars, a diastereomeric mixture of **4** and **5** was obtained, in 20% overall yield. D.r. 35:65.

4.6.6. (4*S*,5*R*,1'*S*)-4-*t*-Butoxymethyl-5-(1'-iodoethyl)-1,3-oxazolidin-2-one **7a**

When iodocyclisation was carried out according to Method A starting from **2c**, tars were obtained, together with compound **7a** which was recovered in 27% yield. White solid. Mp 68–70°C. IR (CH_2Cl_2): 3288, 1760 cm^{-1} . ^1H NMR: 1.17 (s, 9H), 1.90 (d, 3H, $J=6.8$), 3.40 (dd, 1H, $J=7.3$, $J=8.7$), 3.47 (dd, 1H, H, $J=4.8$, $J=8.7$), 3.78 (m, 1H, H-4), 4.18 (dd, 1H, H-5, $J=4.2$, $J=3.6$), 4.26 (dq, 1H, $J=6.8$, $J=3.6$), 6.43 (br s, 1H, NH). ^{13}C NMR: 21.8 (q, CH_3), 27.0 (d, CHI), 27.3 (q, 3 CH_3), 55.2 (d, CHN), 64.2 (t, CH_2O), 73.6 (s, C), 81.5 (d, CHO), 158.7 (s, CON). $[\alpha]_{\text{D}}-49.6$ (c 1.3, CHCl_3). FAB-HRMS (MH^+) 328.0424. Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{INO}_3$ 328.0409.

4.6.7. (4*S*,5*R*,1'*S*)-4-Benzoyloxymethyl-5-(1'-iodoethyl)-1,3-oxazolidin-2-one **7b**

When iodocyclisation was carried out according to Method A starting from **2d**, tars were obtained, together compound **7b** which was recovered in 10% yield. Colourless oil. IR (CH_2Cl_2):

3284, 1754 cm^{-1} . ^1H NMR: 1.81 (d, 3H, $J=7.0$), 3.43 (dd, 1H, $J=9.5$, $J=6.2$), 3.49 (dd, 1H, $J=9.5$, $J=4.7$), 3.76 (m, 1H, H-4), 4.11 (dd, 1H, H-5, $J=4.0$, $J=3.5$), 4.16 (dq, 1H, $J=7.0$, $J=3.5$), 4.48 (s, 2H), 6.13 (br s, 1H), 7.22–7.25 (m, 5ArH). ^{13}C NMR: 21.8 (q, CH_3), 26.6 (d, CHI), 55.7 (d, CHN), 71.9 (t, CH_2O), 73.5 (t, CH_2O), 81.2 (d, CHO), 127.7 (d, 2CH_{Ar}), 128.0 (d, CH_{Ar}), 128.6 (d, 2CH_{Ar}), 137.2 (s, C_{Ar}), 158.5 (s, CON). $[\alpha]_{\text{D}}-51.1$ (c 0.8, CHCl_3). EI-HRMS (MH^+) = 362.0262. Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{INO}_3$ 362.0253.

4.7. Computational methods

Semiempirical calculations were carried out by using the AM1 Hamiltonian as implemented in HyperChem 5.1 software package. Transition structures were always located by means of the eigenvector following algorithm and on the optimised structures a complete vibrational analysis was carried out in order to check the nature of the true transition states. All these TS structures have only one imaginary normal mode which correspond to the expected c.d.r.

The conformational analysis of the cyclic products was carried out by using the BatchMin V.5.5 simulation program as implemented in Macromodel molecular modelling package. The AMBER* force field was used, and the simulation varied all internal degree of freedom (including the torsional angle of the ring). The conformational search was performed by using a MonteCarlo algorithm¹⁶ included in the package and all the conformers with the energy within 3.0 kcal/mol were considered.

Acknowledgements

We acknowledge both Ministerio de Educación y Ciencia (Spain, Project PB98-1451) and MURST (Italy, PRIN 2000) for financial support.

References

- (a) Cardillo, G. Lactonisation. In *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G.; Hofmann, R. W.; Mulzer, J.; Schauman, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995; Vol. E 2le, pp. 4704–4759. (b) Orena, M. Amination reactions promoted by electrophiles. In *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G.; Hofmann, R. W.; Mulzer, J.; Schauman, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995; Vol. E 2le, pp. 5291–5355. (c) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321–3408. (d) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4377–4383. (e) Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2505–2512. (f) Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 713–717.
- Jordà-Gregori, J. M.; González-Rosende, M. E.; Sepúlveda-Arques, J.; Galeazzi, R.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1135–1143.
- Beaulieu, P. L.; Duceppe, J.-S.; Johnson, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196–4204.
- (a) Koskinen, A. M. P.; Otsomaa, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6473–6484. (b) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carrol, P. J.; Joullié, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673–11694. (c) Ibuka, T.; Habashita, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370–4382. (d) Wagner, R.; Tilley, J. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6289–6291. (e) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2979–2984. (f) Herold, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 354–362.
- (a) Parker, K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654–655. (b) Kobayashi, S.; Toshiyuki, Y.; Masaji, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5079–5082. (c) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Chem. Lett.* **1988**, *43*, 87–90. (d) Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1150–1158. (e) Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7359–7362. (f) Friesen, R. W.; Kolaczewska, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4888–4895. (g) Melon, D.; Gravier-Pelletier, C.; Le Merrer, Y.; Depezay, J. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 585–593. (h) Delle Monache, G.; Di Giovanni, M. C.; Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11321–11328.

6. (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736. (b) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736–738. (c) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 738–741.
7. (a) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909. (b) Dewar, M. J. S.; Dieter, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8075–8086. (c) Stewart, J. J. P. *J. Comp. Aid. Mol. Design* **1990**, *4*, 1–105. (d) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–220. (e) Stewart, J. J. P. *ibid.* **1989**, *10*, 221–264.
8. Hyperchem, releases 4.6 (SGI version) and 5.1 and Chemplus, release 1.6, were purchased from Hypercube, Inc., Gainesville, FL, USA.
9. The frequency values are the following: for TS-1, 230.0i cm⁻¹; for TS-2, 210.0i cm⁻¹.
10. Mahamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 440–456.
11. Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765–774.
12. Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 475–497.
13. Bartlett, P. A.; Myerson, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950–3951.
14. Foglia, T. A.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1680–1684.
15. For a similar group transfer, see: Farr, R. A.; Holland, A. K.; Huber, E. W.; Pect, N. P.; Weintraub, P. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033–1044.
16. Goodman, J. M.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1110–1121.



Pergamon

Tetrahedron: Asymmetry 10 (1999) 1135–1143

TETRAHEDRON:
ASYMMETRY

Highly regio- and stereoselective iodocyclization of chiral 3-alkoxycarbonyl-4-propenyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidines: a computational investigation

Juan Miquel Jordá-Gregori,^a M. Eugenia González-Rosende,^a José Sepúlveda-Arques,^a
Roberta Galeazzi^b and Mario Orena^{b,*}

^aDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Valencia, Burjassot, Spain

^bDipartimento di Scienze dei Materiali e della Terra, University of Ancona, Via Breccie Bianche, Ancona, Italy

Received 12 February 1999; accepted 8 March 1999

Abstract

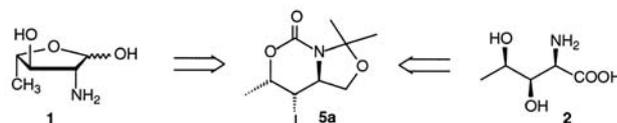
The iodocyclization of allylic carbamates **3a** and **3b** proceeded with high regio- and stereoselection to give 2-oxobicyclo[4.3.0]nonane **5a** as the major product. Both the regio- and diastereoselection of the reaction were investigated with the help of molecular mechanics and quantummechanical calculations. The energetic difference between the competing transition states TS-**5a** and TS-**5b** is in good agreement with the experimental results and from the calculated transition structures it appears that steric factors direct the discrimination. © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In recent years, highly regio- and stereoselective iodocyclizations of allylic and homoallylic carbamates, have been used to obtain heterocyclic intermediates, suitable for conversion into polyfunctionalized structures by cleavage of the heterocyclic ring.^{1,2}

As part of a programme aimed at synthesizing polyfunctionalized acyclic molecules with biological activity, in the present paper we describe the facile preparation of (4*S*,5*S*,6*S*)-1-aza-5-iodo-4,9,9-trimethyl-3,8-dioxa-2-oxobicyclo[4.3.0]nonane **5a**, which can be a precursor of bioactive products such as L-2,5-dideoxy-2-aminoarabinose³ **1** and β,γ-dihydroxy-α-amino acids⁴ such as **2** (Scheme 1).

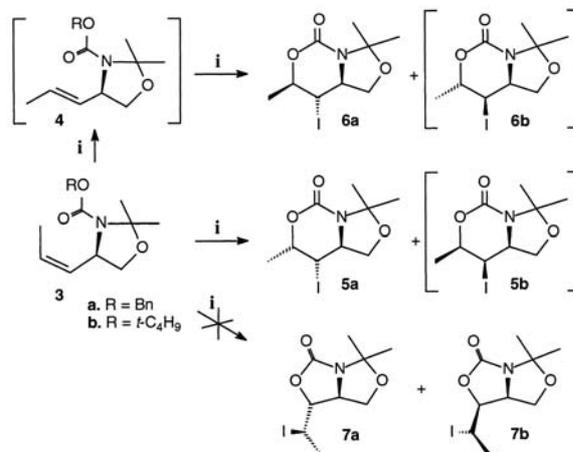
* Corresponding author. E-mail: orena@popcsi.unian.it



Scheme 1.

2. Results and discussion

Both *N*-Cbz and *N*-Boc derivatives **3a**⁵ and **3b**⁶ underwent highly regio- and stereoselective iodocyclization on treatment with iodine or *N*-iodosuccinimide (NIS) in dichloromethane or chloroform, to give, in moderate to low yield, the cyclization products **5a** (major) and **6a**, which were easily isolated by column chromatography. The possible bicyclic products **5b**, **6b**, **7a** and **7b** were never observed in the reaction mixture (Scheme 2; Table 1).^{7,8,14}

Scheme 2. Reagents and conditions: i. I₂ or NIS in CH₂Cl₂ or CHCl₃, 3 days (see Table 1)

These compounds were first assigned as 2-oxobicyclo[4.3.0]nonanes owing to the observed IR absorption at 1703 cm⁻¹, which is diagnostic for a six-membered ring carbamate.^{2c} The stereochemistry of the products was subsequently accomplished by ¹H NMR spectroscopy supported by molecular mechanics calculations. Thus, the minimum energy conformations and significant dihedral angles for **5a,b** and **6a,b** were calculated by using the AMBER* force field programme⁹ and are reported in Fig. 1. Compound **5a** showed resonances for H₅ at δ 3.95 (dd, *J*_{5,6} 11.3 and *J*_{4,5} 4.8 Hz), for H₄ at δ 4.68 (dq, *J*_{4,1'} 6.6 and *J*_{4,5} 4.8 Hz) and for H₆ at δ 4.09 (ddd, *J*_{5,6} 11.3, *J*_{6,7A} 9.5 and *J*_{6,7B} 5.1). Both the large value of *J*_{5,6} (11.3 Hz) and the small value of *J*_{4,5} (4.8 Hz) are typical of a 4,5-*cis*-, 5,6-*trans*-relationship and were in agreement with the calculated dihedral angles H₅-C₅-C₆-H₆ and H₄-C₄-C₅-H₅, respectively. This assignment was confirmed by the ¹³C NMR spectrum, which showed three CH *sp*³-carbon signals [at δ 18.4 (C₅), 56.5 (C₆) and 76.5 (C₄)], and further supported by a two-dimensional ¹H-¹³C COSY spectrum which shows a pronounced cross peak between H₅ and C₅.

On the other hand, the minor product of the reaction could not be assigned as **3b**, arising from addition

Table 1
Product distribution for cyclization of compounds **3a** and **3b**

Substrate	Reagent	Solvent	5a (%) ^a	6a (%) ^a	d.r.
3a	I ₂	CH ₂ Cl ₂	45	3	94:6
3a	I ₂	CHCl ₃	29	1	97:3
3a	NIS	CH ₂ Cl ₂	7	1	88:12
3b	NIS	CH ₂ Cl ₂	37	2	95:5
3b	I ₂	CH ₂ Cl ₂	12	1	92:7
3b	I ₂	CHCl ₃	17	1	94:6

^aYields refer to pure, isolated products.

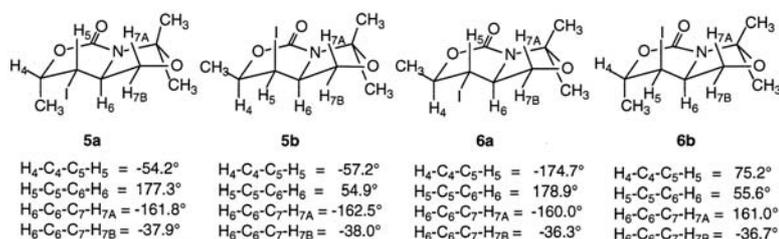


Figure 1. Preferred conformations and significant dihedral angle values for compounds **5a**, **5b**, **6a** and **6b**

to a *Z*-double bond, although three CH *sp*³-carbon signals [at δ 22.7 (C₅), 61.5 (C₆) and 79.4 (C₄)] were present in its ¹³C NMR spectrum. In fact, both coupling constants and splitting pattern of H₅ (δ 3.55, dd, *J* 10.6 and *J* 10.9) clearly showed a *trans,trans*-relationship of H₅ with both H₄ and H₆, so that the minor product was assigned as **6a**, arising from iodocyclization of a small amount of both **4a** and **4b**, which probably forms under the reaction conditions. These observations allowed us to assign the major product **5a** as (4*S*,5*S*,6*S*)-1-aza-5-iodo-4,9,9-trimethyl-3,8-dioxo-2-oxobicyclo[4.3.0]nonane and the minor one **6a** as its (4*R*,5*S*,6*S*)-isomer.

The reaction proceeded with total regioselection, since 2-oxobicyclo[4.3.0]nonanes **5a** and **6a** arising from a 6-*endo* mode closure were exclusively isolated from the reaction mixture, whereas products such as **7a** and **7b**, which would form through a 5-*exo* mode cyclization were missing.¹⁰ In order to explain the regioselection of the cyclization, in which electronic effects are not clearly present as in previously reported examples,^{2c} we first considered the intermediate iodonium ion **A** derived from **3a** (Fig. 2). Thus, we calculated the frontier electron density for nucleophile (*f*_r^N) for both C₁' , leading to 5-*exo* closure, and C₂' , leading to 6-*endo* closure, and the values turned out to be 2.35×10⁻³ and 0.634, respectively, in agreement with a 6-*endo* closure pathway.¹¹

Subsequently, the search for transition states (TSS) leading to bicyclic compounds **5a,b**, **6a,b** and **7a,b** starting from the corresponding iodonium ions was carried out using the synchronous transit quadratic method at the AM1 level and the calculated structures are reported in Figs. 3 and 4.¹² In addition, the formation enthalpy values (ΔH^\ddagger) of all the considered transition structures were calculated and

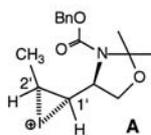


Figure 2.

are summarized in Table 2. Firstly, it resulted in both TS-7a and TS-7b being largely disfavored with respect to TS-5a and TS-5b, according to the observed regioselection.¹³ Moreover, by considering the transition states TS-5a/TS-5b, leading to 5a and 5b, and TS-6a/TS-6b, leading to 6a and 6b, the observed diastereoselection could also be explained (Table 2). The energetic difference occurring between TS-5a and TS-5b ($\Delta\Delta H^\ddagger=1.16$ kcal/mol) and TS-6a and TS-6b ($\Delta\Delta H^\ddagger=1.66$ kcal/mol), respectively, is in good agreement with the related experimental results (only 5a and 6a were observed in the reaction mixture).

The role of the heterocyclic ring on the stereoselection of the reaction can be appreciated by inspection of the AM1-optimized transition state geometries of both TS-5a and TS-5b, as reported in Fig. 3. As a matter of fact, it results in the steric factors governing the energy differences between these transition states. In TS-5b a sterically demanding interaction takes place between the ring and CH₃-3', which is otherwise lacking in TS-5a, the distance between the heterocyclic ring and CH₃-3' being 3.33 Å.

Eventually, the molecular mechanics calculations data confirmed that the cyclization reaction proceeds under kinetic control. In fact, by comparison with 5a, compound 5b was found to be more stable by 1.01 kcal/mol, although only 5a was isolated from the reaction mixture, owing to the irreversible cyclization proceeding through the lower energy transition state.^{9,12} The same behavior was also observed for compound 6a with respect to 6b.

3. Conclusion

The iodocyclization reaction of allylic carbamates 3a and 3b proceeds with high regio- and stereoselection leading to 2-oxobicyclo[4.3.0]nonanes 5a and 6a and this behavior has been explained by molecular mechanics and quantum-mechanical calculations. The major product 5a could be a precursor of biologically active compounds and work in progress on this subject will be reported in due course.

4. Experimental

4.1. General

All reactions involving air-sensitive reagents were performed under nitrogen using syringe-septum cap techniques. All glassware was flame-dried prior to use. Flash chromatography was performed using silica gel (Merck 60, 70–230 mesh). Optical rotations were measured at rt on a Perkin-Elmer 241 polarimeter. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in CDCl₃ at 250 and 69.2 MHz on a Bruker AC-250 spectrometer. Carbon was determined via DEPT and ¹³C-¹H COSY techniques. High-resolution mass spectra were obtained on a VG Autospec, TRIO 1000 (Fisons) instrument. The ionization modes used in mass spectrometric analysis were chemical ionization (CI) at 70 eV or fast atom bombardment (FAB).

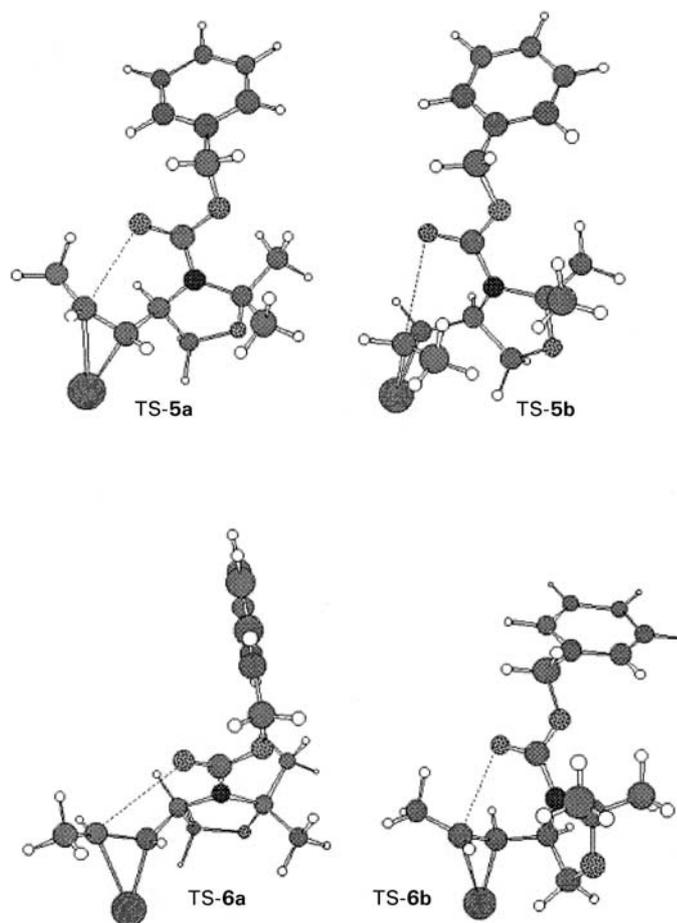


Figure 3. Transition states for cyclization of both **3a** and **4a** in 6-endo mode

4.2. Materials

(*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-4-formyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine⁵ and (*Z,R*)-3-*t*-butoxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(1-propenyl)-1,3-oxazolidine⁶ **3b** were prepared following literature methods.

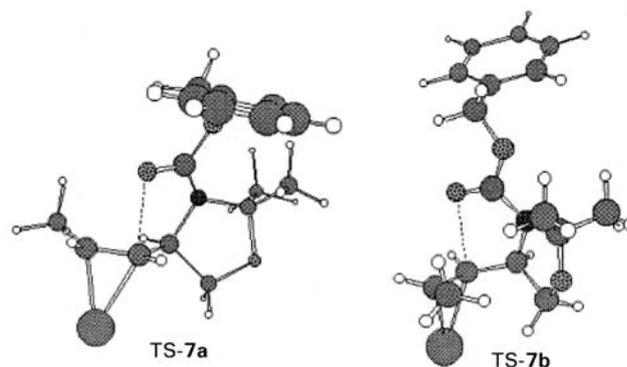
Figure 4. Transition states for cyclization of **3a** in 5-*exo* mode

Table 2
Formation enthalpies (kcal/mol) of both the theoretical transition state structures (TSs) and the corresponding iodonium ions

TS	ΔH_f (TS)	ΔH_f (iodonium ion)	ΔH^\ddagger
TS-5a	125.67	125.03	0.64
TS-5b	129.26	127.41	1.85
TS-6a	131.56	129.34	2.22
TS-6b	127.29	123.41	3.88
TS-7a	129.99	125.03	4.96
TS-7b	132.27	127.04	5.23

4.3. (Z,R)-3-Benzoyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(1-propenyl)-1,3-oxazolidine **3a**

To a suspension of ethyl triphenylphosphonium halide (17.5 mmol) in dry THF (115 ml) under an argon atmosphere cooled to -78°C , *n*-BuLi (2 M solution in hexane; 17.5 mmol; 8.75 ml) was added dropwise. The mixture was stirred for 15 min, allowing the temperature to reach 0°C , and the resulting dark red solution was stirred for an additional hour. After cooling to -78°C , (*S*)-*N*-benzyloxycarbonyl-4-formyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine⁵ (10 mmol) dissolved in dry THF (22 ml), was added dropwise over a 10 min period. The reaction mixture was stirred under argon until the temperature reached 25°C and then for a further 90 min. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (115 ml) and extracted with ethyl acetate (3×55 ml). The combined organic phases were washed with water (60 ml) and brine (60 ml) and dried (MgSO_4). After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 80:20) to give **3a** in 70% yield as a colorless oil. Both ^1H and ^{13}C NMR spectra showed two sets of signals at room temperature, due to the presence of a dynamic equilibrium between two conformers (α and β , the α form being predominant).

^1H NMR: 1.34–1.64 (m, 9H), 3.53 (dd, 1H, $J=8.8$, $J=2.2$), 3.92 (dd, 1H, $J=8.8$, $J=5.9$), 4.51–4.62 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.30–5.36 (m, 2H), 7.19 (s, 5H); ^{13}C NMR: 12.6 (q, CH_3) $_{\alpha+\beta}$, 23.7 (q, CH_3) $_{\alpha}$, 25.0 (q, CH_3) $_{\beta}$, 26.3 (q, CH_3) $_{\alpha}$, 27.2 (q, CH_3) $_{\beta}$, 53.7 (d, CHN) $_{\alpha}$, 54.5 (d, CHN) $_{\beta}$, 66.5 (t, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) $_{\alpha+\beta}$, 68.8 (t, CH_2O) $_{\alpha+\beta}$, 94.0 (s, C_2) $_{\alpha+\beta}$, 125.8 (d, $=\text{CH}$) $_{\alpha+\beta}$, 127.8 (d, 2CH_{ar}) $_{\alpha+\beta}$, 127.9 (d, CH_{ar}) $_{\alpha+\beta}$, 128.2 (d, 2CH_{ar}) $_{\alpha+\beta}$, 129.6 (d, $=\text{CH}$) $_{\alpha+\beta}$, 136.4 (s, C_{ar}) $_{\alpha+\beta}$, 152.2 (s, CON) $_{\alpha+\beta}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-85.9$ (c 1.23, CHCl_3). Exact mass (CI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ (M^+): 275.1517; found: 275.1521.

4.4. Iodocyclization of carbamates **3a,b**

4.4.1. General procedure

Method A. To a solution of alkenyloxazolidine **3a** or **3b** (10 mmol) in dichloromethane or chloroform (50 ml), I_2 (5.1 g, 20 mmol) was added at room temperature. After 3 days, the reaction was diluted with dichloromethane or chloroform (50 ml), the organic phase washed with 10% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml), then extracted with dichloromethane (3×50 ml) and the combined organic layers were washed with water (75 ml), brine (75 ml), and dried (Na_2SO_4). After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 60:40) to give compounds **5a** and **6a** as colorless oils. Yields and d.r.s are reported in Table 1.

Method B. To a solution of alkenyloxazolidine **3a** or **3b** (10 mmol) in dichloromethane (50 ml), NIS (2.7 g, 12 mmol) was added at room temperature. After stirring for 3 days, the reaction was diluted with dichloromethane (50 ml), the solution was washed with 10% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml), extracted with dichloromethane (3×50 ml) and the combined organic layers were washed with 10% HCl (30 ml), 10% aqueous NaHCO_3 solution (30 ml) and dried (Na_2SO_4). After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 70:30) to give compounds **5a** and **6a** as colorless oils. Yields and d.r.s are reported in Table 1.

4.5. (4S,5S,6S)-1-Aza-5-iodo-4,9,9-trimethyl-3,8-dioxo-2-oxobicyclo[4.3.0]nonane **5a**

IR (CH_2Cl_2): 1703 cm^{-1} . ^1H NMR: 1.60 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.63 (d, 3H, $J=6.6$), 3.59 (dd, 1H, $\text{H}_{7\text{A}}$, $J=8.7$, $J=9.5$), 3.95 (dd, 1H, H_5 , $J=4.8$, $J=11.3$), 4.09 (ddd, 1H, H_6 , $J=5.1$, $J=9.5$, $J=11.3$), 4.30 (dd, 1H, $\text{H}_{7\text{B}}$, $J=5.1$, $J=8.7$), 4.68 (dq, 1H, H_4 , $J=6.6$, $J=4.8$). ^{13}C NMR: 17.9 (q, CH_3), 18.4 (d, CH), 23.6 (q, CH_3), 26.4 (q, CH_3), 56.5 (d, CHN), 70.2 (t, CH_2O), 76.5 (d, CHO), 97.3 (s, C), 148.2 (s, CON). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-46.8$ (c 1, CHCl_3). Exact mass (FAB) calcd for $[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NI}]^+$ (MH^+): 312.0096; found: 312.0098.

4.6. (4R,5S,6S)-1-Aza-5-iodo-4,9,9-trimethyl-3,8-dioxo-2-oxobicyclo[4.3.0]nonane **6a**

IR (CH_2Cl_2): 1705 cm^{-1} . ^1H NMR: 1.60 (d, 3H, $J=6.2$), 1.62 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H, H_5 , $J=10.6$, $J=10.9$), 3.59 (dd, 1H, $\text{H}_{7\text{A}}$, $J=9.5$, $J=8.7$), 4.04 (ddd, 1H, H_6 , $J=10.6$, $J=5.8$, $J=9.5$), 4.33 (dd, 1H, $\text{H}_{7\text{B}}$, $J=5.8$, $J=8.7$), 4.50 (dq, 1H, H_4 , $J=10.9$, $J=6.2$). ^{13}C NMR: 20.4 (q, CH_3), 22.7 (d, CH), 23.8 (q, CH_3), 26.2 (q, CH_3), 61.5 (d, CHN), 70.1 (t, CH_2O), 79.4 (d, CHO), 97.1 (s, C), 148.5 (s, CON). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-85.0$ (c 1.02, CHCl_3). Exact mass (FAB) calcd for $[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NI}]^+$ (MH^+): 312.0096; found: 312.0097.

4.7. Computational studies

All simulations were carried out using the BATCHMIN simulation program as implemented in Macromodel molecular modeling package, version 5.5.⁹ The AMBER* force field was used, and the conformational search varied all internal degrees of freedom, by using a Monte Carlo algorithm included in the package. All conformers with energies within 3.0 kcal/mol were considered. All the calculations were performed on a Silicon Graphics Indigo2 workstation R10000, 175 MHz.

Transition states (TSs) leading to compounds **5a,b**, **6a,b** and **7a,b** were localized by using the AM1 Hamiltonian combined with the synchronous transit method, included in HyperChem Software Package 5.1.¹² In particular, the quadratic synchronous transit method (QST) was employed, which searches for a maximum along a parabola-connecting reagent and products, and for a minimum in all directions perpendicular to the parabola. The TS structures found have only one imaginary frequency normal mode which corresponds to the coordinate of reaction, consisting of a synchronous motion of the two centers of reaction (O...C).^{14,15}

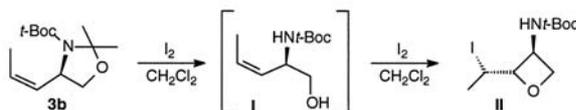
Acknowledgements

J.S.-A. thanks the Spanish Ministry of Education and Science for his research contract (Project PB95-1076). M.O. thanks the Italian Ministry of University and Scientific Research (M.U.R.S.T.) for financial support (Project 'Chimica dei Composti Organici di Interesse Biologico').

References

1. (a) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1345–1349. (b) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4377–4383. (c) Cardillo, G.; Orena, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1679–1688. (d) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321–3408. (e) Orena, M. Amination Reactions Promoted by Electrophiles. In *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. Eds. Thieme: Stuttgart, 1995; Vol. E 21e, pp. 5291–5355.
2. (a) Pauls, H.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3956–3957. (b) Overman, L. E.; McCready, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4887–4890. (c) Georges, M.; MacKay, D.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1101–1103. (d) Barlett, P. A.; Tanzella, D. J.; Barstow, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 619–622. (e) Parker, K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654–655. (f) Kobayashi, S.; Isobe, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5079–5082. (g) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Chem. Lett.* **1988**, *43*, 87–90. (h) Kamiyama, K.; Urano, Y.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3123–3126. (i) Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2505–2512. (j) Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7359–7362. (k) Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghireo, E.; Bantle, G.; Jung, G. *Tetrahedron* **1992**, *33*, 4257–4260. (l) Di Giovanni, M. C.; Misiti, D.; Zappia, G.; Delle Monache, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11321–11328.
3. Doboszewski, B.; Herdewijn, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1651–1668.
4. Rassu, G.; Zanardi, F.; Cornia, M.; Casiraghi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2431–2437.
5. Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581–586.
6. Beaulieu, P. L.; Duceppe, J.-S.; Johnson, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196–4204.
7. No reaction was observed starting from both (*R*)-3-benzyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(1-propenyl)-1,3-oxazolidine and (*E,R*)-3-benzyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(2-ethoxycarbonylethenyl)-1,3-oxazolidine. This result was surprising, in comparison with those reported for analogous systems (see Ref. 2e and h), although an explanation seems rather difficult to find.
8. When halocyclization of **3b** was carried out with I₂ in CH₂Cl₂, besides the bicyclic derivatives **5a** and **6a**, (2*S*,3*S*,1'*S*)-3-*t*-butoxycarbonylamino-2-(1'-iodoethyl)oxetane **II** was also isolated (10%), which arises from 4-*exo* cyclization of the intermediate **I** formed by acetone ring cleavage of **3b** under reaction conditions.¹⁴ ¹H NMR: 1.19 (s, 9H), 1.90 (d, 3H,

$J=6.9$), 3.40 (dd, 1H, H_{AB} , $J=7.3$, $J=8.7$), 3.47 (dd, 1H, H_{4A} , $J=4.8$, $J=8.7$), 3.78 (m, 1H, H_3), 4.18 (dd, 1H, H_2 , $J=4.4$, $J=3.5$), 4.26 (dq, 1H, $J=6.9$, $J=3.5$), 6.40 (br s, 1H, NH). ^{13}C NMR: 21.9 (q, CH_3), 27.0 (d, CHI), 27.3 (q, 3CH_3), 56.2 (d, CHN), 64.2 (t, CH_2O), 73.6 (s, C), 81.5 (d, CHO), 158.7 (s, CON). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -53.2$ (c 1.00, CHCl_3). Exact mass (FAB) calcd for $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NI}]^+$ (MH^+): 328.0409; found: 328.0424. The *trans* relationship between H_2 and H_3 was confirmed by inspection of the corresponding coupling constant ($J_{2,3}$ 3.5 Hz); whereas the (*S*)-configuration for the stereogenic center in the side chain was tentatively assigned from mechanistic considerations, by assuming an *anti*-addition mechanism to the Z-double bond.



For recent references concerning 4-*exo* closure leading to oxetanes, see: (a) Galatsis, P.; Millan, S. D.; Nechala, P.; Ferguson, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6643–6651. (b) Barks, J. M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *35*, 7259–7262. (c) Jung, M. E.; Nichols, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *36*, 7667–7670. (d) Galatsis, P.; Millan, S. D.; Ferguson, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5048–5056.

9. Macromodel, version 5.5. For references, see: (a) Mahamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440–447. (b) Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765–784. (c) Goodman, J. M.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 1110–1114.
10. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736; Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *Ibid.* **1976**, 736–738; Baldwin, J. E. *Ibid.* **1976**, 738–741.
11. (a) Watanabe, M.; Okada, H.; Teshima, T.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2827–2838. (b) Yamabe, S.; Minato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3339–3344.
12. Hyperchem package, release 5.1, available from Hypercube, Gainesville, Florida, USA.
13. (a) Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672–677. (b) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.
14. The frequency values are the following: for TS-5a, -59.33 cm^{-1} ; for TS-5b, -29.92 cm^{-1} ; for TS-6a, -43.18 cm^{-1} ; for TS-6b, -67.12 cm^{-1} ; for TS-7a, -276.90 cm^{-1} ; for TS-7b, -205.35 cm^{-1} .
15. Peng, C.; Schlegel, H. B. *Isr. J. Chem.* **1993**, *33*, 449–454.

Unusual Ring Closure Reaction of Amides with Pyrimidines: Novel Stereoselective Synthesis of Hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines

Alberto Acero-Alarcón,^a Trinidad Armero-Alarte,^a Joan M. Jorda-Gregori,^a Cristina Rojas-Argudo,^a Elena Zaballos-García,^a Juan Server-Carrió,^b Fatima Z. Ahjyaje,^a José Sepulveda-Arques^{a,b}

^a Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Valencia, Burjassot, Valencia, Spain

Fax +34(96)3864939; E-mail jose.sepulveda@uv.es

^b Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Burjassot, Valencia, Spain

Received 7 April 1999; revised 21 June 1999

Abstract: Hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6** were prepared by the reaction of tosylpyrimidines **2** with bromoacetamides **3** in one step. The stereoselectivity of the reaction has been confirmed by X-ray analysis. Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5** were obtained on heating hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6** with trifluoroacetic anhydride.

Key words: imidazopyrimidines, Michael addition, unsaturated imines, stereoselective conjugated addition, ring closure, heterocycles, amides

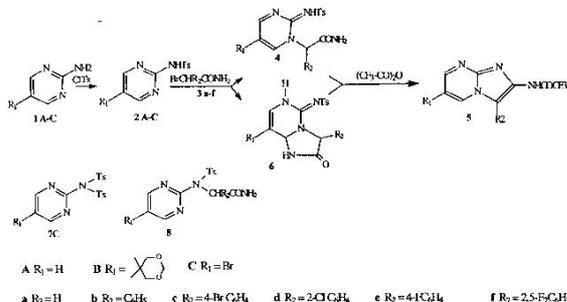
During the preparation of a series of imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5** for a study of pharmacological activity, we found that the reaction of 2-aminopyrimidine (**1A**) with *p*-toluenesulfonyl chloride and further alkylation of the sulfonamidopyrimidine **2A** formed with the bromoacetamides **3a–f** afforded the alkylated products **4Aa–f**. Heating **4Aa–f** with trifluoroacetic anhydride afforded the expected imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5Aa–c,f**. Similar results occur with the 5-substituted 2-aminopyrimidines **1B,C** as starting materials when the bromoacetamide **3a** was used for alkylation. However, when the 2-aminopyrimidines **1B,C** were tosylated and the derivatives **2B,C** were alkylated with **3b–f**, the hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6**, ($R_1 = B,C$; $R_2 = b–f$) were isolated as the major products along with minor amounts of the corresponding alkylated derivatives **4**. Hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6** were converted to the imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5** by refluxing with trifluoroacetic anhydride

similar to the reaction of the alkylated products **4**. (Scheme).

The procedure used for the preparation of the imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5** was based on the literature using 2-aminopyrimidines as starting material.² In the first step the tosylation of the 2-aminopyrimidines **1A,B** afforded the sulfonamidopyrimidines **2A,B** as solid compounds in very high yields. The ¹H NMR and ¹³C NMR data are shown in Tables 1 and 2. The tosylation of **1C** was a slower reaction and when it was heated to completion, the di-tosylated derivative **7C** was obtained (14%) along with **2C** (76%).

The tosylation of 2-aminopyrimidines having electron-withdrawing substituents at C-5 was not successful. 2-Amino-5-formylpyrimidine did not react even under forced conditions and 2-amino-5-ethoxycarbonylpyrimidine gave only small amounts (8%) of the corresponding tosylated derivative.

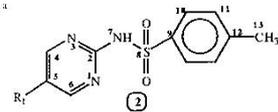
In the reaction of **2A** with bromoacetamides **3a–f** and **2B,C**, alkylation occurred on the endocyclic nitrogen in the reaction with the bromoacetamide (**3a**) affording the derivatives **4**. The products **4**, showed in the ¹H NMR spectra typical AMX patterns (three doublets of doublets) where $R_1 = H$ (**4Aa–f**) and an AB pattern where $R_1 \neq H$ (**4Ba, 4Ca**) for pyrimidine ring hydrogen atoms, because of the asymmetry of the molecule. The chemical shift of H-4 was always at lower field than H-6 (Tables 3 and 4). An NOE effect (26%) on the H-6 signal appeared for **4Aa**



Scheme

Table 1 ^1H NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of Sulfonamidopyrimidines **2**^a, δ , J (Hz)

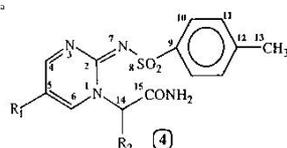
Product	H _{4(a)}	H ₅	H ₁₀	H ₁₁	$J_{5,4(a)}$	$J_{10,11}$	H ₁₃	NH
2A ^b	8.64	6.95	7.98	7.26	4.75	8.03	2.38	9.85
2B	8.50	7.87	7.35			8.03	2.34	
2C	8.63	7.87	7.33			7.95	2.29	11.95

^b Recorded in CDCl₃/TMS.**Table 2** ^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of Sulfonamidopyrimidines **2**^a, δ

Product	C ₂	C _{4(a)}	C ₅	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃
2A ^b	156.9	158.6	115.7	136.7	128.4	129.2	144.1	21.6
2B	155.2	154.3	124.3	135.2	125.8	127.3	141.5	20.6
2C	155.8	159.0	112.9	137.2	127.9	129.7	143.9	21.3

^a For numbering of the structure, see Table 1.^b Recorded in CDCl₃/TMS.**Table 3** ^1H NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of 2-[2-(4-Methylphenylsulfonylimino)-1,2-dihydro-1-pyrimidinyl]acetamides **4**^a, δ , J (Hz)

Product	H ₄	H ₅	H ₆	H ₁₀	H ₁₁	H ₁₄	$J_{4,5}$	$J_{4,6}$	$J_{5,6}$	$J_{10,11}$	H ₁₃	NH ₂
4Aa	8.60	6.83	8.35	7.69	7.24	4.74	4.39	2.19	6.58	8.23	2.33	7.84, 7.45
4Ab	8.56	6.70	7.42	7.77	7.28	6.75	4.38	2.20	6.58	7.68	2.34	8.19, 7.77
4Ac	8.56	6.70	7.80	7.77	7.27	6.67	4.38	2.19	6.94	8.04	2.34	8.19, 7.84
4Ad	8.57	6.68	7.48	7.76	7.28	6.90	4.38	2.19	6.58	8.05	2.33	8.34, 7.93
4Ae	8.56	6.71	7.79	7.78	7.27	6.69	4.40	2.20	6.60	8.03	2.33	8.19, 7.79
4Af	8.59	6.72	7.96	7.74	7.28	6.95	4.02	2.19	6.58	8.05	2.33	8.31, 7.96
4Ba	8.60		8.44	7.69	7.24	4.78		2.56		8.23	2.33	7.84, 7.44
4Ca	8.93		8.93	7.86	7.42	4.86				7.33	2.34	7.87, 7.66

**Table 4** ^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of 2-[2-(4-methylphenylsulfonylimino)-1,2-dihydro-1-pyrimidinyl]acetamides **4**^a, δ

Product	C ₁	C ₄	C ₅	C ₆	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅
4Aa	154.6	164.5	108.0	151.8	141.2	126.7	128.8	141.2	21.1	54.6	167.2
4Ab	154.4	164.0	108.1	148.5	141.0	127.0	128.9	141.2	21.1	65.1	167.9
4Ac	154.4	164.1	108.2	148.6	141.0	127.1	128.9	141.3	21.2	64.7	167.7
4Ad	154.2	164.2	108.3	147.9	140.9	127.0	128.9	141.3	21.1	63.4	167.4
4Ae	154.5	164.1	108.2	148.5	141.1	127.1	129.0	141.3	21.2	64.7	168.0
4Af	154.0	164.5	108.3	148.6	140.8	127.0	128.9	141.4	21.1	59.2	166.7
4Ba	154.4	162.4	118.8	149.7	140.9	127.0	128.8	141.2	21.1	54.7	167.2
4Ca	152.9	164.7	100.6	151.6	140.7	126.9	128.9	141.4	21.1	54.8	166.8

^a For numbering of the structure, see Table 3.

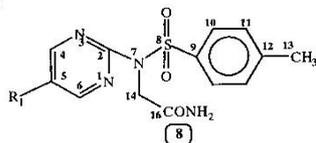
when NCH₂CONH₂ was irradiated. Chemical shifts for quaternary carbons (C-9 and C-12) of the toluenesulfonyl groups were closer than for the original tosylated derivatives **2A–C** as a result of a different electronic effect of the =NSO₂ substituent.

In the reaction of **2A** and **2C** with bromoacetamide (**3a**), in addition to compounds **4Aa** and **4Ca**, a small amount of compounds **8Aa** (7%) and **8Ca** (8%) derived from alkylation on the exocyclic nitrogen were obtained. The ^1H NMR agreed with the symmetry of the molecule and only one doublet for H-4 and H-6 of the pyrimidine ring appeared in spectra. (Tables 5 and 6). Here again the chemical shifts of the quaternary carbons of the *p*-toluenesulfonyl group had quite different values.

On the other hand the reaction of **2B,C** with bromoacetamides **3b–f**, afforded the hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6** instead of the expected alkylated products **4**, as a result of an intramolecular Michael addition of the amide group to the α - β unsaturated imino system. Structures of compounds **6** were elucidated by ^1H and ^{13}C NMR (Tables 7 and 8). A singlet for H-8a at $\delta = 6.2$ is in agreement with a low coupling constant because of the dihedral angle between hydrogens at C-8a and C-7 (79.3°). On the other hand the olefinic hydrogen H-7 appeared as a doublet coupled with the NH which exchanges slowly on the NMR time-scale due to hydrogen bonding with the SO₂ group

Table 5 ^1H NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of 2-[4-Methylphenyl-(2-pyrimidinyl)sulfonamido]acetamides **8**^a, δ , J (Hz)

Product	H ₄₍₆₎	H ₅	H ₁₀	H ₁₁	H ₁₄	J _{4(6),5}	J _{10,11}	H ₁₃	NH ₂
8Aa	8.49	7.06	8.00	7.35	4.76	4.73	8.40	2.36	7.59, 7.11
8Ca	8.68		7.98	7.36	4.74		8.05	2.37	7.60, 7.14

^a

(as it can be deduced from an X-Ray study on **6Ac** which shows a distance of 1.76 Å between H (61) and O (11).

Heterocosity spectra on **6Bd** and **6Be** showed a correlation between H-8a ($\delta = 6.19$ and 6.02) and the aliphatic carbon signal at $\delta = 66.6$ and 65.8, in agreement with the proposed structure. The hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6** with the =NSO₂C₆H₄Me substituent at C-5, presented very close values for the chemical shifts of the quaternary carbons of the toluenesulfonyl group.

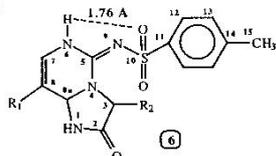
The imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5** were obtained when either the alkylated products **4**, or the hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6**, were heated at reflux with trifluoroacetic anhydride in dichloromethane as a solvent. The yields were lower when R₁ = H and also when R₁ = 5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl. In this latter case the low yield

Table 6 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of 2-[4-Methylphenyl(2-pyrimidinyl)sulfonamido]acetamides **8**^a, δ

Product	C ₂	C ₄₍₆₎	C ₅	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅
8Aa	157.7	158.0	116.2	137.8	128.8	129.2	143.8	21.3	48.1	169.5
8Ca	156.2	158.2	112.9	137.2	128.8	129.2	144.0	21.2	48.4	169.0

^a For numbering of the structure, see Table 5.**Table 7** ^1H NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of Hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6**^a, δ , J (Hz)

Product	H ₃	H ₇	H ₈	H _{8a}	H ₁₂	H ₁₃	J _{12,13}	H ₁₅	2 NH
6Ac	5.03	6.40	5.07	6.04	7.60	7.27	8.02	2.35	9.28, 9.17
6Bb	5.16	6.49		6.02	7.60	7.28	8.03	2.34	9.44, 9.23
6Be	5.16	6.48		6.03	7.61	7.28	8.03	2.34	9.45, 9.30
6Bd	5.50	6.49		6.19	7.52	7.26	8.05	2.34	9.43, 9.37
6Be	5.17	6.48		6.02	7.62	7.28	8.03	2.34	9.43, 9.25
6Cb	5.23	6.72		6.18	7.58	7.26	8.05	2.33	9.53
6Cc	5.23	6.70		6.16	7.56	7.27	8.03	2.35	9.53, 9.51
6Cd	5.59	6.71		6.29	7.50	7.25	8.03	2.34	9.62, 9.52

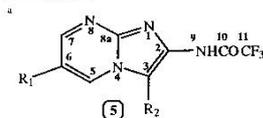
^a**Table 8** ^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of Hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6**^a, δ

Product	C ₂	C ₃	C ₅	C ₇	C ₈	C _{8a}	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅
6Ac	169.1	61.8	148.5	125.1	100.1	65.6	140.7	125.9	129.4	142.1	21.1
6Bb	170.2	62.2	148.0	122.2	108.9	65.8	140.7	125.8	129.4	142.1	21.1
6Be	169.8	61.7	148.0	122.1	109.1	65.9	140.6	125.9	129.4	142.2	21.2
6Bd	169.2	60.6	148.2	122.0	109.8	66.6	140.8	125.7	129.3	142.1	21.1
6Be	170.2	61.6	148.1	122.2	109.0	65.8	140.7	125.9	129.5	142.2	21.1
6Cb	170.1	63.6	147.7	125.4	94.6	68.5	140.6	126.0	129.6	142.4	21.2
6Cc	169.6	63.0	147.7	125.4	94.6	68.3	140.5	125.9	129.5	142.3	21.2
6Cd	169.1	61.7	147.8	125.3	95.1	68.8	140.7	125.7	129.4	142.2	21.2

^a For numbering of the structure, see Table 7.

Table 9 ^1H NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5**^a, δ , J (Hz)

Product	H ₃	H ₅	H ₆	H ₇	$J_{5,6}$	$J_{5,7}$	$J_{6,7}$	NH
5Aa	8.21	9.01	7.11	8.54	6.94	1.83	4.38	10.48
5Ab		8.44	6.76	8.28	6.95	1.83	4.03	10.74
5Ac		8.41	6.72	8.22	6.95	1.83	4.38	10.63
5Af		8.75	7.19	8.68	7.04	2.20	5.13	11.11
5Ba	8.13	8.51		8.86		1.83		
5Bb		8.70		8.70				9.48
5Bd		8.37		8.73		2.42		11.99
5Ca	8.16	9.34		8.58		2.19		10.14

**Table 10** ^{13}C NMR (DMSO- d_6 /TMS) Data of Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5**^a, δ , J (Hz)

Product	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C ₇	C _{8a}	C ₁₀	$^2J_{\text{C,F}}$	C ₁₂	$^1J_{\text{C,F}}$
5Aa	140.7	100.5	133.5	108.7	149.5	144.8	154.6	37.8	115.2	283.5
5Ab	126.8	117.2	133.0	110.2	151.3	145.4	155.0	37.8	115.5	283.5
5Ac	126.3	116.0	133.2	110.3	151.6	145.6	156.0	37.8	116.1	289.8
5Af	137.8	118.2	133.9	110.2	151.8	145.9	155.1	37.8	116.0	283.5
5Ba	144.2	97.8	132.8	120.2	148.3	145.0	155.6	37.8	116.0	289.8
5Bb	126.6	117.7	130.3	121.3	149.8	145.1	156.0	37.8	116.0	289.8
5Bd	126.1	113.8	130.7	121.1	149.7	145.3	155.0	37.8	115.9	289.8
5Ca	141.4	101.6	135.1	104.1	150.6	143.4	154.6	37.8	115.8	289.8

^aFor numbering of the structure, see Table 9.

is due to partial hydrolysis of the ketal group. Table 9 and 10 show the NMR data of some examples of compounds **5**, prepared from **4** or **6** as starting materials.

The formation of the hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6** appears to be the first example of a Michael addition of a carboxamide on an α,β -unsaturated imino system and it constitutes a novel method of synthesis of these compounds.

In the literature there are examples of conjugated additions of organomagnesium compounds to α,β -unsaturated imines.³ In our reaction the nucleophile is probably the CONH^- formed in basic solution of diisopropylethylamine in dimethylformamide. The electron-withdrawing $=\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ substituent at C-2 favours the nucleophilic attack.

The formation of the hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6** as major products only in the case of pyrimidines with substituents at C-5 and R₂ different from H can be due to steric factors that induce a favourable conformation for the ring closure. However, they can be also obtained from C-5 unsubstituted sulfonamidopyrimidines **2A**. In fact when the alkylated product **4Ac**, obtained from **2Ac**,

was stored in THF at room temperature for a week in the presence of catalytic amounts of diisopropylethylamine (DIPEA), the corresponding product **6Ac** was obtained (20%). On the other hand when **6Be** was stirred with catalytic amounts of *p*-toluenesulfonic acid, the corresponding open ring alkylated product **4Be** was detected by ^{13}C NMR spectroscopy (partial hydrolysis of the ketal function was observed). These experiments and the reported fact that imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **5** can be obtained either from alkylated pyrimidines **4** or from imidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6**, indicate that both compounds can be interconverted and that the proportion in which they are obtained from the sulfonamidopyrimidines **2** depends on the substituents of the reactants and also on the reaction conditions.

Compounds **6Bb–e** and **6Cb–d**, where R₂ \neq H, can exist in diastereoisomeric forms due to the stereogenic centres at C-3 and C-8a. However, the ^1H and ^{13}C NMR spectra of compounds **6** show only one set of signals indicating that the ring closure reaction is diastereoselective. In ex-

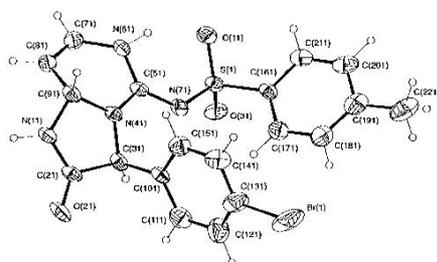
periments with **6Be** and **6Bd** an NOE effect was not observed on the H-8a signal when H-3 was irradiated in agreement with a *trans*-disposition of both hydrogens.

The X-ray crystallographic analysis of a single crystal of **6Ac** (from ethyl acetate/dichloromethane) confirmed unequivocally the structure and also the stereochemistry. The analysis revealed the presence of four molecules in the cell: two of the (*R,R*)-enantiomer that are chemically equivalent, and two molecules of the (*S,S*)-enantiomer generated by the inversion centre. The Figure shows one of these molecules with the numbering scheme used in the crystal study. Table 11 gives the selected bond lengths, angles and torsion angles. The *trans*-disposition of the hydrogen atoms attached to C(91) and C(31) confirms that the conjugated Michael addition is diastereoselective with the nucleophilic attack of the amido nitrogen occurring preferentially on the opposite face to the aryl substituent (R₂) at C-3.

In summary we have presented a new synthesis of hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines **6** in good yields

Table II Selected X-Ray Bond Lengths, Bond Angles and Torsional Angles for **6Ac**

S(1)–O(11)	1.920(9)	C(21)–N(11)–C(91)	115.4(7)	O(21)–C(21)–N(11)–C(91)	173.6(8)
S(1)–N(71)	1.594(8)	C(31)–N(41)–C(91)	112.9(6)	C(21)–N(11)–C(91)–C(71)	129.5(8)
O(21)–C(21)	1.214(8)	C(51)–N(61)–C(91)	121.7(6)	C(21)–C(31)–C(101)–C(111)	92.0(9)
N(11)–C(21)	1.330(9)	C(51)–N(61)–C(71)	119.4(6)	C(21)–C(31)–C(101)–C(151)	–88.1(9)
N(11)–C(91)	1.446(8)	N(11)–C(21)–C(31)	108.1(7)	C(31)–C(21)–N(11)–C(91)	–5.9(9)
N(41)–C(31)	1.454(9)	N(41)–C(31)–C(21)	101.3(6)	C(51)–N(41)–C(91)–C(81)	35.8(9)
N(41)–C(51)	1.345(7)	N(41)–C(51)–N(61)	116.6(6)	C(51)–N(61)–C(71)–C(81)	23.8(12)
N(41)–C(91)	1.472(9)	N(61)–C(71)–C(81)	121.9(8)	N(11)–C(21)–C(31)–N(41)	–2.3(8)
N(61)–C(51)	1.356(9)	C(71)–C(81)–C(91)	116.9(8)	N(11)–C(21)–C(31)–C(101)	122.9(7)
N(61)–C(71)	1.398(8)	N(11)–C(91)–N(41)	100.7(6)	N(11)–C(91)–N(41)–C(31)	–12.5(8)
N(71)–C(51)	1.314(9)	N(41)–C(91)–C(81)	109.4(6)	N(11)–C(91)–N(41)–C(51)	159.5(6)
C(21)–C(31)	1.541(9)	N(41)–C(31)–H(31)	110.0	N(11)–C(91)–C(81)–C(71)	–146.8(8)
C(71)–C(81)	1.312(8)	C(21)–C(31)–H(31)	115.8	N(41)–C(31)–C(101)–C(111)	151.4(8)
C(81)–C(91)	1.492(8)	C(101)–C(31)–H(31)	100.9	N(41)–C(31)–C(101)–C(151)	28.6(10)
		N(11)–C(91)–H(91)	111.4	N(41)–C(51)–N(61)–C(71)	–21.9(10)
		N(41)–C(91)–H(91)	117.6	N(41)–C(91)–N(11)–C(21)	11.2(9)
		C(81)–C(91)–H(91)	101.6	N(61)–C(51)–N(41)–C(31)	161.8(6)
				N(61)–C(51)–N(41)–C(91)	–9.3(10)
				N(61)–C(71)–C(81)–C(91)	6.4(12)
				N(71)–C(51)–N(41)–C(31)	–18.5(10)
				N(71)–C(51)–N(41)–C(91)	170.4(7)
				N(71)–C(51)–N(61)–C(71)	158.5(8)

**Figure** X-Ray Crystallographic Structure of **6Ac**

(70–80%) by alkylation of sulfonamidopyrimidines **2** with α -aryl bromoacetamides. This reaction is the first example of an intramolecular conjugated Michael addition of an amide to an α,β -unsaturated imino system and constitutes a novel and stereoselective procedure for the preparation of these compounds.

Melting points were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AC-250 in $\text{DMSO}-d_6$, unless otherwise indicated. HRMS were obtained for all compounds using a VG Autospec TRIO 1000 instrument. The ionization mode used in mass spectra was electron impact (EI) at 70 eV or fast atom bombardment (FAB). All new compounds were characterized spectroscopically by ^1H and ^{13}C NMR spectra and HRMS.

5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-pyrimidinamine (1B)
2,2-Dimethylpropane-1,3-diol (3.75 g, 36 mmol) was added to 2-amino-5-pyrimidinecarboxaldehyde⁴ (4 g, 32 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (1.15 g, 6 mmol) in toluene (130 mL). The mixture

was heated at reflux temperature for 16 h in a Dean–Stark apparatus. The solvent was removed and the residue extracted with EtOAc, then washed with aq NaOH solution and the solvent was evaporated. Addition of Et_2O afforded the crystalline product **1B** (4.6 g, 68%, mp 186–187 °C).

HRMS: *m/z* found M^+ , 209.1163. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ requires M , 209.1164.

^1H NMR: δ = 0.81 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 3.62 (d, J = 11 Hz, 2 H), 3.75 (d, J = 11 Hz, 2 H), 5.30 (br, 2 H), 5.33 (s, 1 H), 8.41 (s, 2 H).

^{13}C NMR: δ = 21.8, 22.9, 30.1, 77.5, 98.9, 122.3, 156.8, 163.2.

Sulfonamidopyrimidines **2A,B**; General Procedure

p-Toluenesulfonyl chloride (30 mmol) in pyridine (6 mL) was slowly added to the corresponding 2-aminopyrimidine **1A,B** (20 mmol) in pyridine (8 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h and allowed to reach r.t., then it was poured into H_2O (100 mL) and the solid was filtered off and recrystallized from CHCl_3 .

2A

Yield: 88%; mp 204–206 °C.

HRMS: *m/z* found M^+ , 249.0568. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ requires M , 249.0571.

2B

Yield: 75%; mp 274–276 °C.

HRMS: *m/z* found $(M + 1)^+$, 364.1336 (FAB). $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ requires $M + 1$, 364.1331 ($M + 1$).

Sulfonamidopyrimidine **2C**

p-Toluenesulfonyl chloride (60 mmol) in pyridine (20 mL) was slowly added to **1C** (20 mmol) in pyridine (20 mL). The mixture was heated at 80 °C for 16 h and then was poured into H_2O (100 mL). The solid was washed with H_2O , hexane and CH_2Cl_2 and recrystallized from EtOH affording **2C** (76%); mp 254–256 °C. The CH_2Cl_2 filtrate contained the product **7C**.

HRMS: *m/z* found 327.9758 ($M + 1$)⁺, (FAB). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ requires ($M + 1$), 327.9755.

7C

Yield: 18%; mp 243–245 °C.

HRMS: *m/z* found ($M + 1$)⁺, 481.9836 (FAB). C₁₈H₁₇BrN₄O₃S₂ requires ($M + 1$), 481.9844 ($M + 1$).

¹H NMR: δ = 3.3 (s, 6 H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 4 H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 4 H), 9.20 (s, 2 H).

¹³C NMR: δ = 21.4, 121.0, 128.9, 129.9, 136.2, 145.9, 154.1, 161.0.

Alkylation of Sulfonamidopyrimidines 2 A–C with Bromoacetamides 3 a–f; General Procedure

Diisopropylethylamine (0.65 mL, 3.6 mmol) was slowly added to the corresponding sulfonamidopyrimidines 2 (3 mmol) in DMF (12 mL) under argon over 40 min. The corresponding bromoacetamide 3 (3.6 mmol) was added to the mixture and stirred for 16 h at r.t. The crude mixture was poured into H₂O (200 mL) affording the alkylated derivatives 4 or the Michael addition products 6 besides small amounts of 8.

4Aa

Yield: 85%; mp 213–215 °C.

HRMS: *m/z* found ($M + 1$)⁺, 307.0865 (FAB). C₁₃H₁₃N₄O₃S requires ($M + 1$), 307.0865.

8Aa

Yield: 7%; mp 220–222 °C.

HRMS: *m/z* found ($M + 1$)⁺, 307.0858 (FAB). C₁₃H₁₃N₄O₃S requires ($M + 1$), 307.0865.

4Ab

Yield: 89%; mp 196–198 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 382.1097. C₁₉H₁₈N₄O₃S requires M, 382.1100.

4Ac

Yield: 70%; mp 187–189 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 460.0201. C₁₉H₁₇BrN₄O₃S requires M, 460.0205.

4Ad

Yield: 91%; mp 254–257 °C.

HRMS: *m/z* found ($M + 1$)⁺, 417.0783 (FAB). C₁₉H₁₈ClN₄O₃S requires ($M + 1$), 417.0788.

4Ae

Yield: 67%; mp 214–216 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 400.1008. C₁₉H₁₇FN₄O₃S requires M, 400.1005.

4Af

Yield: 80%; mp 226–228 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 418.0909. C₁₉H₁₆F₂N₄O₃S requires M, 418.0911.

6Bb

Yield: 69%; mp 228–230 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 495.1706. C₂₅H₂₂N₄O₃S requires M, 495.1702.

6Bc

Yield: 74%; mp 248–250 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 574.0864. C₂₅H₂₇BrN₄O₃S requires M, 574.0886.

6Bd

Yield: 75%; mp 249–251 °C.

HRMS: *m/z* found ($M - 1$)⁺, 529.1310. C₂₅H₂₆ClN₄O₃S requires ($M - 1$), 529.1312.

6Be

Yield: 80%; mp 250–252 °C.

HRMS: *m/z* found ($M - 1$)⁺, 513.1621. C₂₅H₂₆FN₄O₃S requires ($M - 1$), 513.1608.

4Ca

Yield: 87%; mp 215–217 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺: 383.9874. C₁₃H₁₃BrN₄O₃S requires M, 383.9892).

8Ca

Yield: 8%.

HRMS: *m/z* found M⁺, 383.9879. C₁₃H₁₃BrN₄O₃S requires M, 383.9892.

Isolation of Compounds 4Ba and 6Cb–d

When the reaction product did not precipitate, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 50 mL), the combined extracts were dried (Na₂SO₄) and the solvent evaporated. The residue was chromatographed on silica using CH₂Cl₂/THF (9:1) or CH₂Cl₂/EtOAc (7:3) to afford compounds 4Ba and 6Cb–d. Compounds 6Cb–d, were obtained as gums which could not be induced to crystallise.

4Ba

Yield: 65%; mp 191–193 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 420.1449. C₁₉H₂₁N₄O₃S requires M, 420.1467.

6Cb

Yield: 71%.

HRMS: *m/z* found M⁺, 492.0101. C₁₉H₁₇BrN₄O₃S requires M, 492.0103.

6Cc

Yield: 75%.

HRMS: *m/z* found M⁺, 569.9203. C₁₉H₁₆Br₂N₄O₃S requires M, 569.9208.

6Cd

Yield: 80%.

HRMS: *m/z* found M⁺, 529.9709. C₁₉H₁₆BrClN₄O₃S requires M, 529.9713.

Conversion of 4Ac to 6Ac

When the alkylated product 4Ac was stored in THF solution at room temperature for a week in the presence of catalytic amounts of diisopropylethylamine, the corresponding product 6Ac was obtained; yield: 20%; mp 196–198 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 460.0201. C₁₉H₁₇BrN₄O₃S requires M, 460.0205.

Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines 5; General Procedure

The alkylated derivatives 4Aa, 4Ab, 4Ac, 4Af, 4Ba, 4Ca and the hexahydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines 6Bb, 6Bd (2 mmol) were heated at reflux with trifluoroacetic acid (15 mL, 50 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) under argon for 4 h. The solvent was evaporated and the residue extracted with EtOAc. The organic phase washed with aq NaHCO₃ solution, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by column chromatography using (CH₂Cl₂/EtOAc (3:1) affording imidazo[1,2-*a*]pyrimidines 5.

5Aa

Yield: 40%; mp 255–257 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 230.0413; C₈H₇F₃N₃O requires M, 230.0415.

5Ab

Yield: 75%; mp 235–237 °C.

HRMS: *m/z* found M⁺, 306.0734. C₁₂H₆F₃N₃O requires M, 306.0728.

5Ac

Yield: 80%; mp 233–235 °C.

HRMS: *m/z* found M^+ , 383.9834. $C_{14}H_8BrF_3N_4O$ requires M , 383.9834.**5Af**

Yield: 78%; mp 211–213 °C.

HRMS: *m/z* found M^+ , 342.0545. $C_{14}H_7F_3N_4O$ requires M , 342.0540.**5Ba**

Yield: 36%; mp 265–267 °C.

HRMS: *m/z* found M^+ , 344.1099. $C_{14}H_5F_3N_4O_3$ requires M , 344.1096.**5Bb**

Yield: 32%; mp 270–272 °C.

HRMS: *m/z* found M^+ , 420.1407. $C_{20}H_{19}N_4O_3F_3$ requires M , 420.1409.**5Bd**

Yield: 40%; mp 172–174 °C.

HRMS: *m/z* found $(M + 1)^+$, 455.1093 (FAB). $C_{20}H_{19}ClF_3N_4O_3$ requires $(M + 1)$, 455.1098.**5Ca**

Yield: 42%; mp 299–301 °C.

HRMS: *m/z* Found M^+ , 307.9521. $C_8H_4BrF_3N_4O$ requires M , 307.9521.**X-ray Crystal Data**

$C_{10}H_{17}N_4O_3SBr$ (**6Ac**): $M = 461.34$, triclinic $P1$, $a = 9.303(1)$, $b = 11.962(2)$, $c = 18.417(2)$ Å, $\alpha = 83.30(1)$, $\beta = 78.44(1)$, $\gamma = 78.04(1)^\circ$, $U = 1958.3(4)$ Å³, $D_c = 1.57$ g cm⁻³, $Z = 4$, $MoK\alpha$ ($\lambda = 0.7107$ Å), $\mu = 22.3$ cm⁻¹. From the 6861 independent reflections 3446 were considered observed with the $I > 2\sigma(I)$ criterion. The structure was solved by direct methods using the program SIR92.⁵ All non-hydrogen atoms were anisotropically refined by least-squares on F using the XRAY76 System⁶ (505 refined parameters). Hydrogens bonded to C atoms were placed at calculated positions and Fourier difference maps detected the hydrogens on the N atoms, all these were included as fixed contributors with a common isotro-

pic temperature factor. In the final stages an empirical weighting scheme was chosen as to give no trends in $\langle \omega \Delta^2 F \rangle$ vs $\langle F_o \rangle$ and vs $\langle \sin \theta / \lambda \rangle$ using the program PESOS,⁷ giving final $R = 0.069$ and $R_w = 0.072$ values.

Acknowledgement

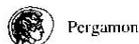
We are indebted to Lilly SA for support and Dirección General de Investigación Científico y Técnica, for project PB95-1076. Fatima Z. Alhijaje thanks Agencia Española de Cooperación Internacional for a grant.

References

- (1) Hamdouchi C.; Blas J.; Prado M.; Gruber J.; Heinz B.A.; Vance I. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 50.
- (2) Bochis, R.J.; Olen, L.E.; Fischer, M.H.; Reamer, R.A. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1483.
- (3) Vo N.H.; Snider B.B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5419. Snider B.B.; Yang K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3615. Paquette L.A.; Macdonald D.; Anderson L.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9292. Tomioka K.; Shindo M.; Koga K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8266.
- (4) Gupton J.T.; Gall J.E.; Riesinger S.W.; Smith S.Q.; Bevirt K.M.; Sikorski J.A.; Dahl L.; Arnold Z. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 1281.
- (5) Altomere A.; Burla M.C.; Camalli M.; Cascarano G.; Giacovazzo G.; Guagliardi A.; Polidiri G. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435.
- (6) Steward J.M.; Machin P.A.; Dickinson H.L.; Ammon H.L.; Heck H.; Flak H. The X-ray 76 System, Technical report TR-446, Computer Science Center, University of Maryland, College Park, Maryland 1976.
- (7) Martínez-Ripoll M.; Cano F.H. PESOS Computer Program, Instituto Rocasolano, C.S.I.C. Madrid, Spain 1975.

Article Identifier:

1437-210X,E;1999,0,12,2124,2130,tx,en;P02199SS.pdf



Pergamon

Tetrahedron, Vol. 53, No. 27, pp. 9313-9322, 1997
 © 1997 Elsevier Science Ltd
 All rights reserved. Printed in Great Britain
 0040-4020/97 \$17.00 + 0.00

PII: S0040-4020(97)00585-1

**Ring Transformation of Furfural into an Unusual Bicyclic System:
 Characterisation and Dynamic Stereochemistry of 6,7-Diethoxycarbonyl-6,7-
 diaza-8-oxabicyclo[3,2,1]oct-3-en-2-one.**

Elena Zaballos-García, M. Eugenia González-Rosende,
 J. Miquel Jorda-Gregori and José Sepúlveda-Arques*

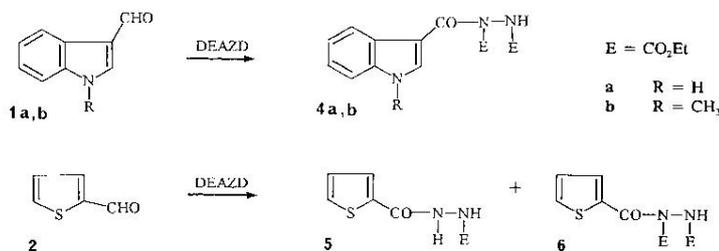
Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy,
 University of Valencia, Burjassot, Spain.

W. Brian Jennings*, Donal O'Leary and Suzanne Twomey.

Department of Chemistry, University College Cork, Cork, Ireland.

Abstract: 2-Formylthiophene and 3-formylindole react with diethyl azodicarboxylate to give simple products derived from reactions on the formyl group whereas 2-formylfuran reacts to give the unexpected bicyclic title compound. ¹H and ¹³C NMR studies indicate that this compound undergoes a series of three dynamic conformational changes over the temperature range 50 to -90 °C which are ascribed to slow rotation about the exocyclic carbamate bonds and hindered bridge inversion. © 1997 Elsevier Science Ltd.

In a previous paper ¹ it was reported that N-substituted 2-formylpyrroles react with diethyl azodicarboxylate (DEAZD) to afford products derived from radical reactions on the formyl group ² and Michael additions at C-5 of the pyrrole ring. ¹ When this study was extended to 3-formylindoles **1a** and **1b** and 2-formylthiophene **2** the products obtained (**4a**, **4b**, **5** and **6**) were very similar to those derived from 2-formylpyrroles and involved reactions on the formyl group (Scheme 1). However when 2-formylfuran (furfural) **3** was reacted with DEAZD under similar conditions an unexpected adduct **7** was obtained (Scheme 2).



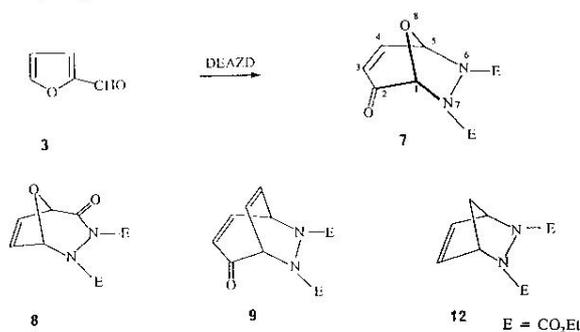
Scheme 1

9313

RESULTS AND DISCUSSION

Isolation and identification of products

The products were purified by an initial column chromatography followed by Chromatotron purification. The *N,N'*-diethoxycarbonylhydrazine, which was always present as an impurity, crystallized out as a colourless solid during recrystallisation.



Scheme 2

The reaction of the indoles **1a** and **1b** with DEAZD afforded the diethoxycarbonyl hydrazides **4a** and **4b** respectively. However 2-formylthiophene gave the mono-ethoxycarbonyl hydrazide **5**, which had lost one CO₂Et group, in addition to the diethoxycarbonyl derivative **6** (Scheme 1). In the reaction of 2-formylfuran (**3**) with DEAZD the adduct **7** was isolated as a colourless solid (Scheme 2). The infrared spectrum showed a strong broad carbonyl band at 1700-1780 cm⁻¹ and the mass spectrum indicated a parent ion at *m/z* 270.015 consistent with the molecular formula C₁₁H₁₄N₂O₆. The 60 MHz ¹H NMR spectrum recorded at ambient temperature in deuteriochloroform showed two ethoxy groups in slightly different environments and four other signals at δ 5.4 (singlet), 6.0 (doublet, *J* 10 Hz), 6.2 (doublet, *J* 4 Hz) and 7.0 (doublet of doublets, *J* 10 Hz and 4 Hz). High-field (300 MHz) spectra recorded at -10°C where the signals were sharper (see below) resolved the signal at δ 5.4 into a doublet with *J* 1.5 Hz.

The spectroscopic data are indicative of the diazabicyclic structure **7** (6,7-diethoxycarbonyl-6,7-diaza-8-oxabicyclo[3,2,1]oct-3-en-2-one). In particular the ¹H and ¹³C chemical shifts and the ³J_{H,H} spin coupling interactions are consistent with the proposed structure **7**. Thus the chemical shifts of H-3 (δ 6.0) and H-4 (δ 7.0) and their mutual 10 Hz coupling are indicative of a *cis*-enone moiety. The observed 4 Hz vicinal coupling between H-4 and the doublet signal at δ 6.2 enables the latter to be assigned to H-5, and the 1.5 Hz long range *W*-coupling between H-3 and H-1 at δ 5.4 is consistent with the proposed enone bridge structure. The assignments of H-1 (δ 5.4), H-3 (δ 6.0), H-4 (δ 7.0) and H-5 (δ 6.2) are supported by a 2D ¹H-¹H COSY spectrum which shows pronounced cross peaks confirming the H-1-H-3-H-4-H-5 spin interactions (Fig. 1).

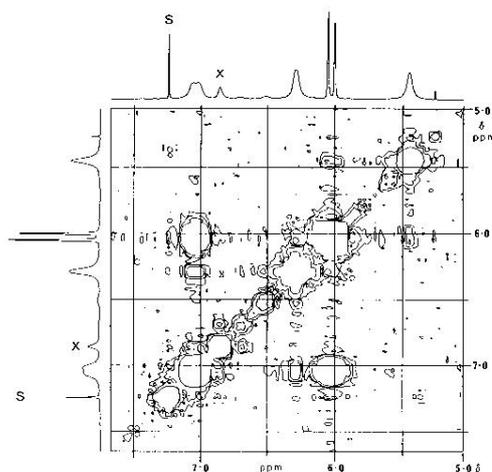


Figure 1: ^1H - ^1H COSY spectrum of **7**; s = CHCl_3 solvent, x = impurity

The ^{13}C NMR spectrum recorded in deuteriochloroform solution indicated the presence of two bridgehead alkyl carbons at δ 84.3 (C-5) and 87.7 (C-1), two alkene bridge carbons at δ 126.7 (C-3) and 141.6 (C-4), weak carbonyl signals at δ 154.2 and 156.4 (2 x CO_2) and 187.7 (C-2), two OCH_2 signals at δ 63.1 and 64.2 and a strong methyl signal (2 x CH_3) at δ 14.1. The above assignment of the C-1, C-3, C-4 and C-5 signals was achieved by selective ^1H decoupled ^{13}C NMR experiments on each of the corresponding proton signals.

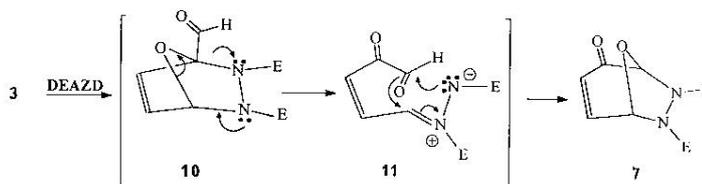
An alternative isomeric structure (**8**), which could conceivably have formed by an intramolecular conjugate addition of 1,2-diethoxycarbonyl-1-(2-furoyl)hydrazine at position 5 of the furan ring, can be excluded by the spectroscopic data. In particular the non-conjugated compound **8** would not be expected to show the observed strong UV absorption in the region 200-225 nm (see Experimental Section). Furthermore the observed vicinal $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$ coupling of 10 Hz is too large for a *cis*-alkene group constrained in a five-membered ring where couplings of 4-6 Hz are expected.⁴ Vicinal $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$ couplings in the region of 10-12 Hz are indicative of a six or seven membered ring as found in structure **7**. Specifically a three-bond enone $\text{HC}=\text{CH}$ coupling of 11.1 Hz has been reported for the related Diels-Alder adducts **9** of tropone with DEAZD.⁵ Compound **9** also shows a 2.4 Hz four-bond *W*-coupling between the bridgehead proton and the enone proton adjacent to the carbonyl group analogous to the observed 1.5 Hz *W*-coupling between H-1 and H-3 in compound **7**.

The ^{13}C chemical shift of the isolated C-2 carbonyl signal (δ 187.7) is also more typical of an enone system (**7**) than an acylhydrazine (**8**) where a carbonyl resonance in the range δ 160-170 would have been expected. Further confirmation of the enone structure **7** is provided by ^1H coupled ^{13}C NMR spectra recorded at 100°C in deuterio-1,1,2,2-tetrachloroethane solution to remove residual exchange broadening

effects. A clear doublet was observed for the C-2 carbonyl signal at δ 186.7 with $^3J_{C,H}$ 10.3 Hz. Previous work has established that a $^3J_{C,H}$ coupling constant of 10 ± 0.5 Hz is characteristic of an enone system ($H-C=C-^{13}C=O$) where the vinyl proton is *trans* to the carbonyl group as in compound 7.⁶ The small couplings of C-5 (δ 83.5, doublet of triplets) and C-1 (δ 87.5, triplet) have the expected multiplicity for $2 \times ^3J_{C,H} = 9.2$ Hz plus $1 \times ^2J_{C,H} = 4.8$ Hz and $2 \times ^3J_{C,H} = 4.0$ Hz respectively.

The unexpected diazabicyclo[3,2,1] structure 7 may arise by rearrangement of the initial Diels-Alder adduct 10 from furfural and DEAZD. Conceivably 10 could undergo a 1,3-dipolar cycloreversion to the azomethine imine 11 followed by an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of the azomethine imine moiety to the aldehyde carbonyl (Scheme 3), though other mechanisms are possible.

A detailed investigation of the NMR spectra of compound 7 over the temperature range 60 to -90°C indicated a series of dynamic changes. These changes are discussed in three sections:



Scheme 3

Dynamic process 1 (50 to 0°C)

An unusual aspect of the ^1H NMR spectra of compound 7 was the observation that when the spectrum was recorded at 270 or 300 MHz rather than 60 MHz the signals of H-1, H-4 and H-5 were broadened to the extent that their multiplet structure was not resolved (Fig. 2) though the H-3 signal was resolved into a sharp doublet of doublets ($^2J_{H,H}$ 10.0 and 1.6 Hz). Field dependent selective line broadening of this type is indicative of the existence of a dynamic exchange process above the coalescence temperature where the exchange broadening increases with the greater signal separation (in Hertz) present in a high-field spectrometer. This conclusion was confirmed by the observation that the signals assigned to H-1, H-4 and H-5 sharpened on warming the sample and resolved into the expected multiplets at *ca.* 80°C (in $\text{DMSO}-d_6$). Similarly on lowering the temperature to *ca.* -10°C (in CD_2Cl_2 or CDCl_3) well resolved signals were again observed for H-1 (δ 5.47, $^4J_{1,3}$ 1.5 Hz), H-3 (δ 6.06, $^3J_{3,4}$ 10.0 Hz), H-5 (δ 6.38, $^3J_{4,5}$ 4.1 Hz) and H-4 (δ 7.10, $^3J_{3,4}$ 9.7 Hz, $^3J_{4,5}$ 3.9 Hz) at -10°C in CD_2Cl_2 .

Broadening and resharping behaviour of this type is indicative of slowing exchange with a minor (sometimes hidden) component.⁷ Inspection of spectra recorded at -10 and -20°C revealed the appearance of a new singlet signal at δ 6.03 close to the H-3 signal of the main component (Fig. 2). The signal at δ 6.03, estimated to be *ca.* 10% relative intensity, is assigned to H-1 in the minor component. The assignment was confirmed by the observation that low power irradiation of the minor signal at δ 6.03 induced a 50% reduction in the intensity of the main H-1 doublet signal by saturation transfer between exchanging partners. The minor exchanging partners of H-4 and H-5 were more difficult to assign due to the onset of a second dynamic

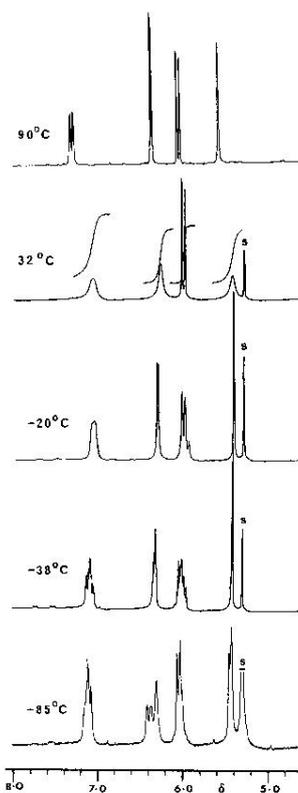


Figure 2. ^1H NMR spectra of **7** at various temperatures. Spectrum at 90°C recorded in $\text{DMSO}-d_6$, all other spectra in CD_2Cl_2 (s = CH_2Cl_2)

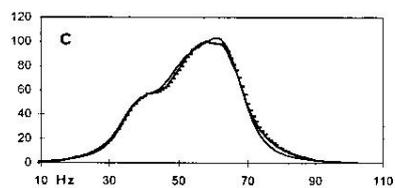
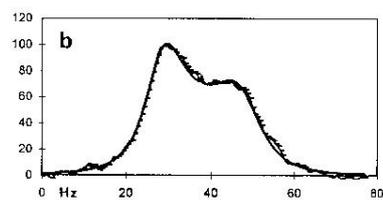
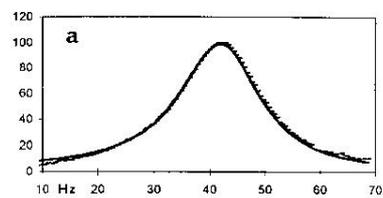


Figure 3. Experimental (points) and best fit calculated (solid lines) bandshapes for: **a** the H-1 signal at 32.1°C , **b** the C-4 signal at -19.9°C , and **c** the H-5 signal at -73.1°C

process in the minor component at *ca.* -10°C . The minor H-4 signal is assigned to a broad signal centred at δ 7.7 (-10°C) which splits further at -30°C into two very small doublet of doublet signals at δ 7.75 and 7.78, each *ca.* 5% intensity relative to the main component. The H-5 signal from the minor component is presumed to be either further broadened by a second dynamic process or hidden under another signal.

Table 1: Dynamic ^1H and ^{13}C NMR Data for the Three Stereodynamic Processes in Bicyclic Hydrazide **7** ^a

Process	Signal	Ratio ^b	$\Delta\nu/\text{Hz}$	J/Hz	Temp/ $^{\circ}\text{C}$ ^c	k/s ⁻¹ ^d	$\Delta G^{\ddagger}/\text{kcal mol}^{-1}$ ^d
1	H-1	1.0:0.12	145	1.6	32.1	80.9, 675	15.2, 13.9
1	H-4	1.0:0.12	146	4.1,9.9	32.1	87.8, 732	15.2, 13.9
1	C-5	1.0:0.12	182	-	31.2	84.3, 703	15.1, 13.9
1	C-1	1.0:0.12	172	-	31.2	82.7, 689	15.2, 13.9
2	H-4	1.0:0.82	11.7	4.1,9.9	-19.9	29.5, 36.0	13.0, 12.9
2	C-5	1.0:0.82	22.6	-	-19.9	30.8, 37.5	13.0, 12.9
2	C-4	1.0:0.82	23.4	-	-19.9	34.2, 41.8	13.0, 12.9
3	H-5	1.0:1.0	29.9,18.7	4.1	-73.1	37.9	10.1
3	C-2	1.0:1.0	117	-	-85.0	260	10.0

^a Determined in CD_2Cl_2 solution at 270.0 MHz (^1H) or 67.8 MHz (^{13}C). ^b Measured from low temperature spectra and adjusted slightly to optimise the fit between calculated and experimental spectra. ^c Temperature at which k was determined (at or close to the coalescence temperature). ^d First value is for the major \rightarrow minor process and second value is for the minor \rightarrow major process (1 cal mol⁻¹ = 4.184 J mol⁻¹).

^{13}C NMR spectra of compound **7** also provides evidence of the dynamic behaviour. Thus close inspection of the ambient temperature spectra (recorded in CD_2Cl_2) indicated selective broadening of the C-1 and C-5 bridgehead signals at δ 88.3 and 84.9, both OCH_3 signals (δ 63.5 and 64.7) and the vinylic C-4 signal at δ 142.2. These signals sharpened on cooling and at -10°C a number of small signals from the minor component had appeared (*ca.* 10% relative intensity).

Computer aided analysis of the H-1 signal at 32.1°C , where the exchange broadening was at a maximum gave a good fit between the calculated and the experimental lineshape (Fig. 3). The lineshapes of the exchange broadened H-4, C-1 and C-5 signals were also analysed to give the exchange rates (Table 1). There is good agreement between the barriers determined from the four different sets of coalescing signals with the mean $\Delta G^{\ddagger} = 15.2$ kcal mol⁻¹ (major \rightarrow minor) and 13.9 kcal mol⁻¹ (minor \rightarrow major).

(c) Dynamic process 2 (-10 to -40°C)

On lowering the temperature below -10°C (in CD_2Cl_2) the signals of H-3 (δ 6.06) and H-4 (δ 7.10) began to broaden again, and by -40°C each had split into two partly overlapping multiplet signals (Fig. 2) of unequal intensity (*ca.* 0.8:1.0). In the same temperature range the OCH_3 multiplet signals at δ 4.15 and 4.32 and the

higher field methyl triplet at δ 1.26 also collapsed and separated into two partly overlapping multiplets. The small signal separation combined with the multiplet nature of these signals made an accurate determination of the exchange rate difficult, but the exchange broadened H-4 signal at -20°C was analysed as an 8-site coalescence of two doublet of doublets, relative intensity 0.82:1.0 (Table 1).

The ^{13}C NMR spectra recorded in this temperature range were more simple to analyse due to the absence of coupling. Thus the C-5 bridgehead signal at δ 84.8 (CD_2Cl_2) broadened selectively below -10°C and at -36°C it had clearly split into two components at δ 84.77 and 85.13 with an intensity ratio of 1.0:0.82 respectively. Similarly by -36°C the bridge C-4 signal had separated into two components at δ 142.51 and 142.82, intensity ratio 0.82: 1.0 respectively. Computational analysis of these signals (Fig. 3) at the coalescence temperature (-20°C) gave ΔG^\ddagger 13.0 and 12.9 kcal mol $^{-1}$ respectively (major \rightarrow minor) in good agreement with the barrier determined from the ^1H NMR analysis of the H-4 signal at the same temperature (Table 1).

Dynamic Process 3 (-60 to -90°C)

In the temperature range -40 to -60°C the ^1H NMR signals were relatively sharp multiplets. However, on cooling below -60°C the H-5 signal at δ 6.45 broadened and at -85°C it had split into three partly overlapping doublet signals at δ 6.43, 6.48 and 6.53 with intensity ratio approximately 2:1:1 (Fig. 2). The more intense higher field signal (δ 6.43) was considered to be an accidental coincidence of two doublet signals. These four signals result from splitting of the H-5 signal first by process 2 and then by process 3. Computer assisted analysis of the H-5 signal at -73.1°C gave the best fit between experimental and calculated lineshape (Fig. 3) for exchange of both the downfield signals (δ 6.48 and 6.53) with the coincident upfield signals at δ 6.43, and an intensity ratio of 1.82:0.82:1.0 for the signals at δ 6.43, 6.48 and 6.53 respectively. The doublet splitting of these four component H-5 signals (4.1 Hz) was included in the lineshape analysis giving an eight line coalescence overall (Table 1). Broadening of the OCH_2 multiplet signals was also observed in this temperature range but the signals were too complicated to analyse.

In the ^{13}C NMR spectra recorded at -60°C selective broadening was observed for both OCH_2 signals (δ 85 and 87) and some of the carbamate ester carbonyl signals (δ 155-160). The splitting of the OCH_2 signals at -85°C was too small for a satisfactory analysis, but one of the carbamate carbonyl signals (δ 157.5) had split into two widely separated components of approximately equal intensity at δ 156.7 and 158.4. Coalescence of these signals occurred at -60°C , but the poor signal to noise ratio for these weak carbonyl signals prevented a meaningful lineshape analysis. However a manual analysis for the coalescence of these well separated singlet signals gave ΔG^\ddagger 10.0 kcal mol $^{-1}$ at -60°C in excellent agreement with the barrier determined by analysis of the H-5 signal (Table 1).

Discussion of the conformational changes

In principle seven possible conformational changes can be envisaged for the bicyclic hydrazine 7. These are pyramidal inversion at each of the nonequivalent nitrogen atoms, rotation about the two nonequivalent exocyclic $\text{N}-\text{CO}_2\text{Et}$ bonds, rotation about the two $\text{CO}-\text{OEt}$ bonds, and inversion of the $\text{N}-\text{N}$ bridge (involving torsion about the $\text{N}-\text{N}$ bond).

Slow rotation about the $\text{CO}-\text{OEt}$ bonds is not considered very likely since such processes are normally rapid on the NMR time-scale down to -100°C . Similarly, nitrogen inversion can almost certainly be

discounted as an observable process in NMR spectra of this type of compound in the temperature range -100 to 50°C. Monocyclic and bicyclic *N*-alkylhydrazines do show significant barriers to nitrogen inversion (8 - 14 kcal mol⁻¹), but these barriers are known to be greatly reduced, or eliminated altogether, in *N*-acyl or *N*-carboalkoxy derivatives due to amide type conjugation between the nitrogen lone pair and the adjacent carbonyl group.⁸

The three conformational changes cannot be assigned *a priori* from the observed spectral changes, hence assignments must rely on comparisons with related hydrazide systems. Previous ¹H NMR studies on several mono- and bicyclic *N,N'*-dicarboalkoxyhydrazines indicate barriers to rotation about *N*-CO₂R bonds in the range 12.6 - 14.8 kcal mol⁻¹.⁸ Thus for example the bicyclic hydrazide **12** has a *N*-CO₂Me rotation barrier (ΔG^\ddagger) of 13.7 kcal mol⁻¹.⁹ Somewhat higher barriers (16.2 kcal mol⁻¹) have been reported in acyclic hydrazides.⁸

On this basis the barrier of 10.1 kcal mol⁻¹ for the lowest temperature process 3 in compound **7** would seem to be too low to be assigned to rotation about an *N*-CO₂Et bond, particularly as the electronic and steric environment of the *N*-CO₂Et groups in hydrazide **7** appears to be comparable with that in compound **12**. Accordingly the higher temperature processes 1 and 2 in hydrazide **7**, with ΔG^\ddagger 13.9/15.2 and 12.9/13.0 kcal mol⁻¹ respectively, are probably due to rotational isomerism about the two nonequivalent *N*-CO₂Et bonds. The observation that process 1 is associated with large splitting of the H-4, H-5, C-4 and C-5 signals might indicate that the higher barrier (13.9/15.2 kcal mol⁻¹) arises from rotation about the *N*(6)-CO₂Et bond, and that process 2 is associated with rotation about the *N*(7)-CO₂Et bond.

The lowest temperature process 3 may be assigned to inversion of the C(1)-N(7)-N(6)-C(5) bridge. Large barriers, ΔG^\ddagger 16.4 - 19.7 kcal mol⁻¹, have been reported for *N-N* bridge inversion in mono- and bi-cyclic hydrazides where the *N-N* bond is contained in a six-membered ring.⁸ The preferred ground-state conformation of these hydrazide systems involves twisting around the *N-N* bond to minimise stereoelectronic repulsion between the adjacent nitrogen lone pairs and unfavourable steric interactions between the vicinal CO₂R groups. Compound **12** does not apparently show a high barrier to bridge inversion due to the limited flexibility of the diazabicyclo[2,2,1]heptene system which restricts bridge twisting. The somewhat more flexible diazabicyclo[3,2,1]octene structure of **7** may allow sufficient twisting about the *N-N* bond to cause a modest barrier (10.1 kcal mol⁻¹) for inversion about the C(1)-N(7)-N(6)-C(5) bridge. However the possibility that process 3 is associated with slow rotation about one of the C(O)-OEt bonds cannot be excluded.

EXPERIMENTAL

General — Mps were determined with a Kofler hot-stage apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer-843 spectrometer. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on Perkin Elmer R-24, Bruker AC-200, Bruker AC-250, Jeol GSX-270 and Varian Gemini-300 spectrometers. Mass spectra were obtained on a Hewlett-Packard 5930A spectrometer and high-resolution mass spectra were obtained using a VG Autospec, TRIO 1000 (Fisons) instrument. The ionization mode used in mass spectra was electron impact (EI) at 70 eV or fast atom bombardment (FAB). Microanalyses were performed at "Centro de Investigacion" CSIC, Barcelona.

General Procedure — A solution of the corresponding aldehydes (0.017 mol) and DEAZD (0.053 mol) in dichloromethane (20 ml) was heated in a sealed tube in the conditions indicated in each particular case. The crude mixtures were chromatographed on a silica gel column with increasing ratios of ethyl acetate:hexane as eluent.

1,2-Diethoxycarbonyl-1-(3-indolylcarbonyl)hydrazine (4a) — The title compound was obtained from the aldehyde **1a** after 18 h at 150 °C (1.7 g, 34%); mp 122–123 °C (from dichloromethane/hexane); (Found: M^+ , 319.1166. $C_{16}H_{17}N_3O_5$ requires M , 319.1168); ν_{max} (mineral oil) 3300, 1740 and 1680 cm^{-1} ; δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 0.96–1.10 (6H, m), 4.03–4.15 (4H, m), 7.02–7.20 (2H, m), 7.23–7.44 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, m) and 10.0 (1H, s); δ_C (62.9 MHz; $CDCl_3$) 13.5 (q), 13.9 (q), 62.5 (t), 63.6 (t), 109.7 (s), 112.2 (d), 120.9 (d), 122.3 (d), 123.2 (d), 126.5 (s), 133.7 (d), 136.2 (s), 154.5 (s), 156.6 (s) and 166.1 (s); m/z 319 (M^+ , 8%), 144 (100), 116 (12), 89 (8) and 63 (3).

1,2-Diethoxycarbonyl-1-[3-(1-methylindolylcarbonyl)]hydrazine (4b) — A solution of 1-methylindole-3-carboxaldehyde **1b** (0.017 mol) and DEAZD (0.053 mol) was heated 10 h at reflux temperature. After this time, the mixture was chromatographed on a silica gel column with increasing ratios of ethyl acetate:hexane affording the title compound (0.6 g, 22%); (Found: M^+ , 333.1324. $C_{16}H_{19}N_3O_5$ requires M , 333.1324); ν_{max} (mineral oil) 3330, 1730 and 1660 cm^{-1} ; δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 1.14 (3H, t, J 7 Hz), 1.21 (3H, t, J 5 Hz), 3.70 (3H, s), 4.18 (4H, q, J 7 Hz), 7.23 (3H, m), 7.49 (1H, s) and 8.08 (1H, m); δ_C (62.9 MHz; $CDCl_3$) 14.0 (q), 14.3 (q), 33.4 (q), 62.3 (t), 63.5 (t), 108.8 (s), 109.8 (d), 121.4 (d), 122.3 (d), 123.0 (d), 127.1 (s), 130.5 (s), 136.8 (d), 154.2 (s), 156.0 (s) and 165.0 (s); m/z 333 (M^+ , 47%), 287 (9), 215 (22), 200 (12), 158 (100), 130 (37), 103 (32), 89 (8) and 77 (27).

1-Ethoxycarbonyl-2-(2-thenyl)hydrazine (5) — The title compound was obtained from the aldehyde **2** after 12 h at 140 °C (0.8 g, 20%); mp 123–126 °C (from dichloromethane/hexane); (Found: M^+ , 214.0410. $C_8H_{10}N_2O$ requires M , 214.0412); ν_{max} (mineral oil) 3200, 1700 and 1640 cm^{-1} ; δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 1.24 (3H, t, J 7.3 Hz); 4.15 (2H, q, J 7.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J 5.1 and 3.6 Hz), 7.11 (NH, bs), 7.45 (1H, dd, J 5.1 and 1.1 Hz) and 7.64 (1H, d, J 3.6 Hz); δ_C (62.9 MHz; $CDCl_3$) 14.3 (q), 62.5 (t), 127.8 (d), 129.6 (d), 131.3 (d), 135.3 (s), 157.2 (s) and 162 (s); m/z 214 (M^+ , 10%), 168 (20), 124 (20), 111.0 (100) and 83 (6).

1,2-Diethoxycarbonyl-1-(2-thenyl)hydrazine (6) — The title compound was obtained from the aldehyde **2** after 12 h at 140 °C (1.2 g, 40%); (Found: M^+ , 287.0703. $C_{11}H_{14}N_2O_5$ requires M^+ , 287.0701); ν_{max} (mineral oil)/ cm^{-1} 3290, 1730 and 1680 cm^{-1} ; δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 1.33 (6H, m); 4.33 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J 4.8 and 4 Hz), 7.64 (1H, dd, J 4.8 and 1.3 Hz) and 7.93 (1H, dd, J 4 and 1.3 Hz); δ_C (62.9 MHz; $CDCl_3$) 14.0 (q), 14.3 (q), 62.8 (t), 64.2 (t), 127.2 (d), 133.8 (d), 134.4 (s), 135.6 (d), 155.2 (s), 155.7 (s) and 162.5 (s); m/z 242 (4%), 214 (8.6), 168 (5), 111 (100) and 83 (6); m/z (FAB) 288 M^{+2} .

6,7-Diethoxycarbonyl-6,7-diaza-8-oxabicyclo[3,2,1]oct-3-en-2-one (7) — The title compound was obtained from furfural **3** after 24 h at 100 °C (1.4 g, 40%); (Found: M^+ , 270.0151. $C_{11}H_{14}N_2O_6$ requires M , 270.0164); ν_{max} (mineral oil) 1700–1780 cm^{-1} ; λ_{max} (H_2O)/nm 200 ($\epsilon/dm^3 mol^{-1}$ 6310), 224 sh, (4200), 352 (120). δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 1.16 (3H, t, J 7.1 Hz), 1.26 (3H, t, J 7.1 Hz), 4.14 (2H, q, J 7 Hz), 4.23

(2H, q, J 7 Hz), 5.41 (1H, br s), 6.0 (1H, dd, J 10 and 1.3 Hz), 6.26 (1H, br s) and 7.0 (1H, br s); δ_c (62.9 MHz; CDCl₃) 14.0 (q), 14.1 (q), 63.1 (t), 64.1 (t), 84.1 (d), 87.7 (d), 126.7 (d), 141.6 (d), 154.2 (s), 156.4 (s) and 187.7 (s); m/z 270 (M⁺, 90%), 227 (23), 199 (50), 169 (50), 97 (100) and 82 (53).

Dynamic NMR Studies - Variable temperature ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Jeol GSX-270 spectrometer operating at 270 and 67.8 MHz respectively. Probe temperatures were calibrated to $\pm 0.1^\circ\text{C}$ using a Comark Model C9001 digital thermometer equipped with a copper-constantan fine-gauge thermocouple lead inserted in a non-spinning sample tube containing 0.7 ml of solvent. Exchange broadened spectra were analysed on a pentium computer using a PC version of the iterative multisite exchange program INMR.¹⁰ Component lines of first-order spin coupled multiplets were treated as separate sites with the appropriate relative intensity.

Acknowledgements - We thank M^o Education y Ciencia, Spain (DGICYT) for supporting this work (project PB95-1076A) and University College Cork for providing a College Scholarship to Suzanne Twomey.

REFERENCES

1. González-Rosende, M.E.; Lozano-Lucia, O; Zaballos-García, E. Sepúlveda-Arques, J. *J. Chem. Res.*, **1995**, (S) 260.
2. Alder, K.; T. Noble, T. *Ber. Disch. Chem. Ges.*, **1943**, 54; Huisgen, R.; Jacob, F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1954**, 590, 37.
3. Jones, R.A.; Aznar Saliente, T.; Sepúlveda-Arques, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2541.
4. Sternhell, S.; *Quart. Rev.*, **1969**, 23, 236.
5. Kitahara, Y.; Murata, I.; Nitta, T. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3003.
6. Gregory, B.; Hinz, W.; Jones, R.A.; Sepúlveda-Arques, J. *J. Chem. Res.*, **1984**, (M) 2801, (S) 311.
7. Okazawa, N.; Sorensen, T.S. *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 2737.
8. For reviews of hydrazide stereodynamics see, Nelsen, S.F. in *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics*; Lambert, J.B.; Takeuchi, Y., Eds.; VCH, New York, 1992, ch. 3; Sutherland, I.O. *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, **1971**, 4, 71.
9. Anderson, J.E.; Lehn, J.M. *Tetrahedron*, **1968**, 24, 123.
10. Burdon, J.; Hotchkiss, J.C.; Jennings, W.B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1052.

(Received in UK 10 March 1997; revised 19 May 1997; accepted 22 May 1997)