



**UNIVERSITAT JAUME I**

Escola Superior de Tecnologia i Ciències Experimentals

Departament de Química Inorgànica i Orgànica

**ADICIÓN DE REACTIVOS ORGANOMETÁLICOS Y  
REACCIONES 1,3-DIPOLARES SOBRE NITRONAS  
QUIRALES DERIVADAS DE L-ERITRULOSA**

Tesis Doctoral

**Raul Portolés García**

Castellón 2005



D. Alberto Marco Ventura, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y D. Juan Murga Clausell, profesor asociado de la Universitat Jaume I, certifican que:

D. Raul Portolés García ha realizado bajo su dirección el trabajo que se recoge e esta memoria para optar al grado de Doctor .

Asimismo, autorizan la presentación del trabajo ante la Universitat Jaume I de Castelló para que se cumplan los tramites correspondientes.

Y para que así conste a los efectos legales presentamos dicha Tesis y firmamos este certificado en Castelló a de dos mil cinco.

D. Alberto Marco Ventura

D. Juan Murga Clausell



## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado en el Departament de Química Inorgànica i Orgànica de l'Escola Superior de Tecnologia i Ciències Experimentals de la Universitat Jaume I de Castelló, bajo la direcció del Dr. D. Alberto Marco Ventura y el Dr. D. Juan Murga Clausell, a quienes quiero manifestar mi agradecimiento por sus enseñanzas, apoyo y ayuda prestados en todo momento.

Asimismo quiero expresar mi agradecimiento:

Al Dr. D. Miguel Carda Usó por su colaboración en el desarrollo del presente trabajo.

Al Dr. D. Luis R. Domingo Asensi por los cálculos realizados en las reacciones de cicloadición.

Al Dr. D. Santiago Uriel Rubio por su ayuda en la resolución de estructuras mediante difracción de rayos X.

A Santiago y Floren compañeros de laboratorio por su amistad y apoyo. En especial, a Eva, por su ayuda y colaboración en todo momento.

A Isaac y Elena amigos y compañeros por los momentos de ocio y discusiones tan gratificantes.

A mis padres y hermano, por su constante estímulo y apoyo y por la confianza que siempre han depositado en mí.

Y, finalmente y sobre todo, a Esther, que ha sido capaz de soportarme durante todo el tiempo, siendo el apoyo más importante desde el principio del camino.



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

AcOEt	Acetato de etilo
aq.	acuoso
AcOH	Ácido acético
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	Tri fluoruo de boro eterato
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -butanol
CDI	Carbonidiimidazol
col.	colaborador/res
Cu(OAc) <sub>2</sub>	Acetato d Cobre (II)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et <sub>2</sub> AlCl	Dietilaluminio cloruro
eq.	equivalentes
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
<i>J</i>	constante de acoplamiento (RMN)
MeOH	metanol
min.	minutos
n.O.e.	Nuclear Overhauser Enhancement
Nu	nucleófilo
p.f.	punto de fusión
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBSCl	Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
TMSOTf	trifluorometansulfonato de trimetilsililo
TPSCl	Cloruro de <i>t</i> -butildifenilsililo
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<i>p</i> -TsNHNH <sub>2</sub>	<i>p</i> -toluensulfonilhidrazina

## Índice

<b>1</b>	Introducción	1
<b>2</b>	Objetivos	37
<b>3</b>	Síntesis de derivados nitrogenados de eritrosa	45
<b>3.1</b>	Síntesis de derivados nitrogenados de eritrosa	45
<b>3.2</b>	Adición de reactivos organometálicos a la dioxazina <b>3.2</b>	51
<b>3.3</b>	Adición de reactivos organometálicos a la nitrona <b>3.5</b>	54
<b>3.4</b>	Determinación estructural de los productos de adición a la nitrona <b>3.5</b>	56
<b>3.5</b>	Consideraciones mecanísticas	58
<b>3.6</b>	Manipulaciones sintéticas de los productos de adición a la nitrona <b>3.5</b>	65
<b>3.7</b>	Parte experimental	67
<b>4</b>	Nitronas acíclicas derivadas de eritrosa	85
<b>4.1</b>	Nitronas acíclicas derivadas de eritrosa	85
<b>4.2</b>	Adición de reactivos organometálicos a la nitrona <b>4.2</b>	87
<b>4.3</b>	Determinación estructural de los productos de adición a la nitrona <b>4.2</b>	90
<b>4.4</b>	Modelos estereoquímicos	98
<b>4.5</b>	Síntesis de <i>N</i> -acetoxi serinas $\alpha$ -ramificadas	99
<b>4.6</b>	Parte experimental	101
<b>5</b>	Reacciones de cicloadición	143
<b>5.1</b>	Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de nitronas	143
<b>5.2</b>	Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona <b>3.5</b> con olefinas electrónicamente deficientes	147
<b>5.2.1</b>	Reacción con acetilendicarboxilato de metilo	147
<b>5.2.2</b>	Reacción con propiolato de etilo	148



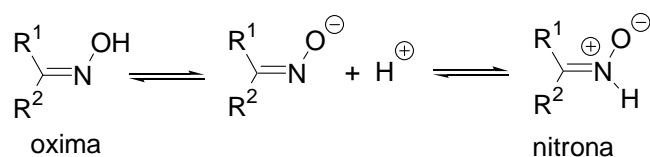
<b>5.2.3</b>	Reacción con acrilato de etilo	149
<b>5.2.4</b>	Reacción con fumarodinitrilo, ( <i>E</i> )- $NC-CH=CH-CN$	150
<b>5.2.5</b>	Reacción con acrilonitrilo	153
<b>5.3</b>	Reacciones de cicloadición de la nitrona <b>3.5</b> con olefinas electrónicamente ricas	158
<b>5.4</b>	Estudios teóricos sobre las reacciones de cicloadición de la nitrona <b>3.5</b>	159
<b>5.4.1</b>	Introducción y antecedentes del tema	159
<b>5.4.2</b>	Métodos de cálculo	162
<b>5.4.3</b>	Resultados	163
<b>5.4.3.1</b>	1,3-CD de <b>N1</b> con propiolato de metilo	166
<b>5.4.3.2</b>	1,3-CD de <b>N1</b> con acrilonitrilo	173
<b>5.5</b>	Parte experimental	179
<b>6</b>	Resumen y conclusiones	191
<b>7</b>	Espectros seleccionados	195

La demanda de nuevas moléculas de pequeño y mediano tamaño con elevada diversidad funcional exige disponer de metodologías que permitan la síntesis estereo y enantioselectiva de esta clase de compuestos. La síntesis de sistemas nitrogenados es un área de enorme importancia en la Química Orgánica debido a sus evidentes aplicaciones biológicas, lo que conlleva el estudio y desarrollo de nuevas metodologías que permitan la síntesis estereocontrolada de compuestos nitrogenados. Una de las metodologías sintéticas que permiten abordar la síntesis estereocontrolada de moléculas nitrogenadas es la que hace uso de reacciones de adición nucleófila a enlaces múltiples C=N de iminas, hidrazonas, oximas, nitronas, etc. De entre esta clase de compuestos, las nitronas ofrecen interesantes ventajas respecto de las iminas, hidrazonas y oximas porque presentan un doble enlace C=N altamente polarizado que es el responsable de su elevada reactividad electrofílica. Por otro lado, la presencia de un átomo de oxígeno fuertemente coordinante facilita la formación de complejos con metales lo que permite conseguir elevados niveles de estereocontrol en el proceso de adición nucleofílica.

Las nitronas son compuestos bastante estables y fáciles de manipular al aire, aunque bajo una prolongada exposición a la luz pueden experimentar diversas modificaciones estructurales (isomerizaciones *E-Z*, transposiciones, etc.). Las nitronas se obtienen mediante reacción de un compuesto carbonílico y una hidroxilamina *N*-sustituida. En condiciones de catálisis ácida, se ha observado que dos nitronas pueden intercambiar el componente carbonílico.<sup>1</sup> Estructuralmente, una nitrona es un tautómero de una oxima. La tautomería puede ser bloqueada por *N*- u *O*-alquilación, proceso que genera mezclas *E/Z* de nitronas y éteres de oxima (esquema 1.1).

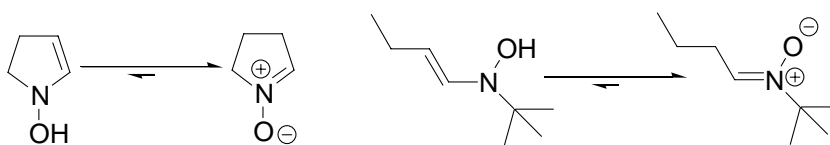
---

<sup>1</sup> a) W. Rundel; Houben-Weyl "*Methoden der Organischen Chemie*" **1968**, 309. Ed. Müller G. Thieme Verlag, Stuttgart; b) E. Breuer "*The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives*" Ed. Wiley, Chichester, **1982**, 459.



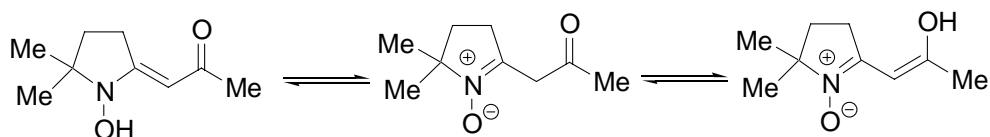
Esquema 1.1

Por analogía con el tautomerismo ceto-enólico se puede concebir un tautomerismo nitrona-hidroxienamina. En compuestos como los que se indican en el esquema 1.2, el equilibrio tautomérico está completamente desplazado hacia la nitrona.<sup>2</sup>



Esquema 1.2

Sin embargo, la presencia de un grupo carbonilo provoca la formación de un equilibrio tautomérico en el que coexiste la nitrona junto con la hidroxienamina (Esquema 1.3).



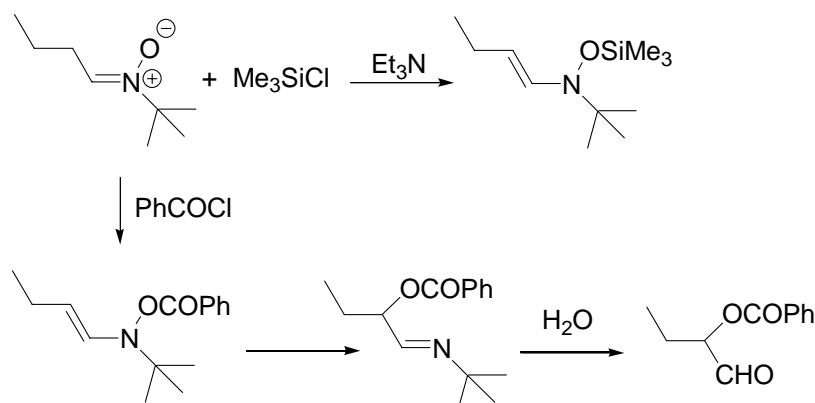
Esquema 1.3

La forma tautomérica hidroxienamina del compuesto puede ser fijada por siliación como se muestra en el esquema 1.4, mientras que la benzoilación provoca transposición a una  $\alpha$ -benzoiloxiimina, cuya hidrólisis posterior genera el correspondiente  $\alpha$ -benzoiloxialdehído.<sup>3</sup> Este proceso constituye un método suave y eficiente de  $\alpha$ -hidroxilación de compuestos

<sup>2</sup> F. Barrow; E.J. Thorneycroft, *J. Chem. Soc.* **1939**, 773.

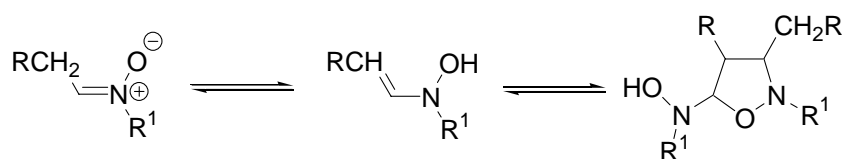
<sup>3</sup> C. H. Cummins; R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2070.

carbonílicos.<sup>4</sup>



Esquema 1.4

Las nitronas alifáticas experimentan una lenta dimerización vía *N*-hidroxienamina para dar lugar a la formación de isoxazolidinas (esquema 1.5).<sup>5</sup>



Esquema 1.5

### Adiciones nucleofílicas a enlaces dobles C=N.

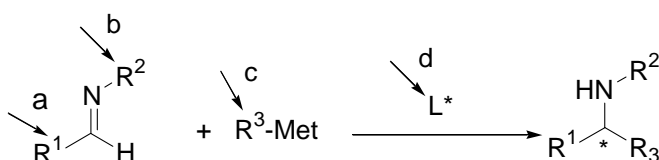
Las aminas ópticamente activas juegan un papel fundamental como muchos compuestos farmacológicamente activos. El desarrollo de métodos de síntesis que permitan la obtención diastereo- y enantioselectiva de

<sup>4</sup> a) D.H.R. Barton; N.J.G. Gutteridge; R.H. Hesse; M.M. Pechet, *J. Org. Chem.* **1968**, *34*, 1473; b) N.J.G. Gutteridge; J.R.M. Dales *J. Chem. Soc.* **1971**, 122; c) J.P. Alazard; B. Khemis; X. Lusinchi, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1427.

<sup>5</sup> R. Foster, J. Iball, R. Nash, *Chem. Commun.* **1968**, 1414 y *J. Chem. Soc. Perkin II* **1974**, 1210.

aminas es uno de los objetivos prioritarios de la síntesis orgánica. De entre las estrategias que se pueden diseñar para la síntesis de aminas y compuestos nitrogenados homocirales, cabe destacar la formación estereocontrolada de enlaces C–N mediante la adición de especies nucleofílicas al doble enlace C=N de iminas, hidrazonas, éteres de oxima y nitronas. En comparación con los enlaces dobles C=O, los aza-análogos son menos reactivos en procesos de adición nucleofílica, lo que provoca la aparición de reacciones colaterales indeseadas, tales como la abstracción de protones ácidos, cuando el agente nucleofílico es relativamente básico, o la formación de productos de acoplamiento reductor.

En los procesos de adición nucleofílica a enlaces dobles C=N, la información quiral se puede incorporar a la parte carbonílica del sustrato, a la parte nitrogenada, al reactivo nucleofílico o a ligandos quirales externos, tal y como se indica en el esquema 1.6.



a = incorporación de quiralidad en el compuesto carbonílico

b = incorporación de quiralidad en la parte nitrogenada

c = incorporación de quiralidad en el reactivo nucleofílico

d = incorporación de quiralidad en ligandos externos

**Esquema 1.6**

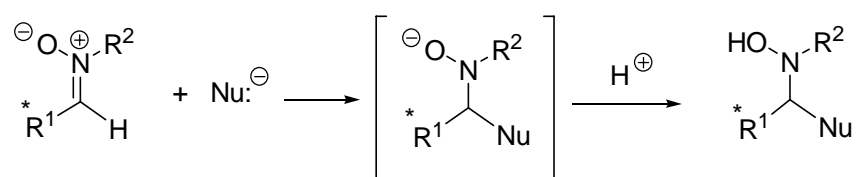
La adición de reactivos nucleofílicos a iminas quirales portadoras de quiralidad en la parte carbonílica o en la parte nitrogenada ha sido la estrategia más investigada para la síntesis de aminas mediante adiciones nucleofílicas 1,2,<sup>6</sup> aunque un inconveniente de esta metodología está relacionado con la baja reactividad del enlace C=N de las iminas. En este sentido las nitronas presentan la ventaja, en comparación con las iminas, de una mayor reactividad del dicho enlace C=N, debido a la mayor

<sup>6</sup> D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.

polarización del mismo.

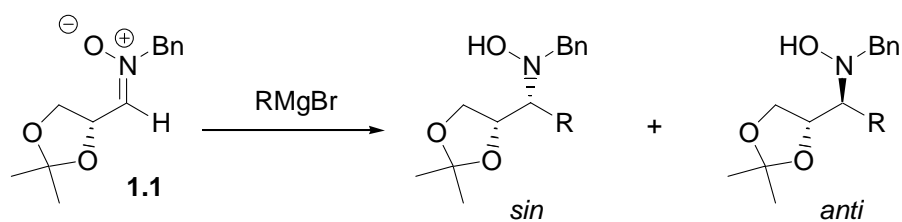
a) *Adiciones nucleofílicas a nitronas portadoras de quiralidad en la parte carbonílica*

Las nitronas poseen un marcado carácter electrófilo gracias al cual son capaces de reaccionar con un gran número de especies nucleofílicas. La adición origina *N*-hidroxilaminas, que pueden ser empleadas como intermedios sintéticos en la preparación de un amplio número de compuestos.



Una de las nitronas quirales más estudiadas en los procesos de adición nucleofílica es la que se prepara por reacción del *D*-isopropilidengliceraldehído con *N*-bencilhidroxilamina. La adición de especies organometálicas a esta  $\alpha$ -alcoxinitrona (compuesto **1.1**, esquema 1.7) está restringida a los reactivos de tipo Grignard, pues los reactivos organolíticos son demasiado básicos y provocan la desprotonación de la posición  $\alpha$  de la nitrona con la consiguiente pérdida de pureza óptica. La adición de bromuro de metil- etil- y fenilmagnesio puede ser estereodivergente según se lleve a cabo ésta en presencia de un ácido de Lewis quelante (bidentado), como  $\text{ZnBr}_2$ , o en presencia de un ácido de Lewis monodentado como  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ <sup>7</sup> (esquema 1.7 y tabla 1.1).

<sup>7</sup> a) P. Merino, E. Castillo, F. L. Merchán, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1887. b) P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F. L. Merchán, T. Tejero, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12301.

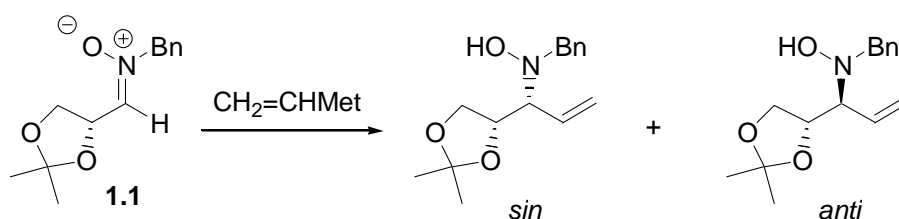


Esquema 1.7

Tabla 1.1

R	Disolv.	Temp (°C)	tiempo	aditivo	Rto(%)	<i>sin/anti</i>
Me	Et <sub>2</sub> O	-60	6 horas	ZnBr <sub>2</sub>	82	91:9
Me	Et <sub>2</sub> O	-60	6 horas	Et <sub>2</sub> AlCl	77	18:82
Et	Et <sub>2</sub> O	-60	6 horas	ZnBr <sub>2</sub>	72	78:22
Et	Et <sub>2</sub> O	-60	6 horas	Et <sub>2</sub> AlCl	72	30:70
Ph	THF	-60	6 horas	-	84	80:20
Ph	Et <sub>2</sub> O	-60	6 horas	ZnBr <sub>2</sub>	86	90:10
Ph	Et <sub>2</sub> O	-60	6 horas	Et <sub>2</sub> AlCl	86	5:95

La adición de especies vinil-metálicas a la nitrona **1.1** no es muy estereoselectiva aunque, si ésta se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis no quelante como Et<sub>2</sub>AlCl, se pueden obtener elevados niveles de estereocontrol en favor del isómero *anti*<sup>7a</sup> (esquema 1.8 y tabla 1.2):

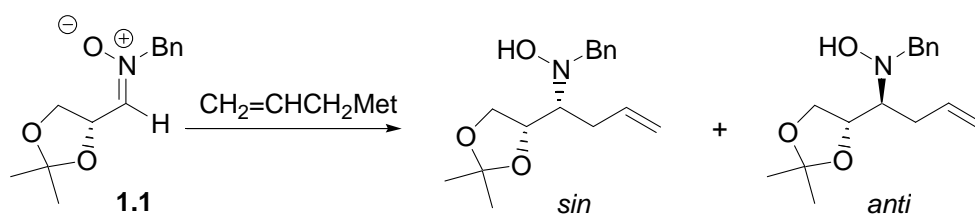


Esquema 1.8

Tabla 1.2

Met	Disolv.	Temp (°C)	tiempo	aditivo	Rto(%)	sin/anti
Li	THF	-80	15 min	-	90	35:65
Li	Et <sub>2</sub> O	-80	15 min	Et <sub>2</sub> AlCl	92	4:96
MgBr	THF	0	1 hora	-	86	76:24
MgBr	Et <sub>2</sub> O	0	1 hora	ZnBr <sub>2</sub>	84	53:47
MgBr	Et <sub>2</sub> O	0	1 hora	Et <sub>2</sub> AlCl	86	8:92
AlEt <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O	-40	2 hora	-	86	52:48

La adición de reactivos alilmetálicos a la nitrona **1.1** proporciona mezclas en las que predomina el producto *sin*, si bien la reacción no es sintéticamente muy útil por los bajos niveles de estereocontrol del proceso<sup>8</sup> (esquema 1.9 y tabla 1.3).



Esquema 1.9

Tabla 1.3

Met	Disolv.	Temp (°C)	Tiempo	aditivo	Rto(%)	sin/anti
MgCl	THF	-30	2 horas	-	90	44:56
ZnBr	THF	0	1 hora	-	92	25:75
ZnBr	THF	-40	0.5 hora	Et <sub>2</sub> AlCl	80	65:35

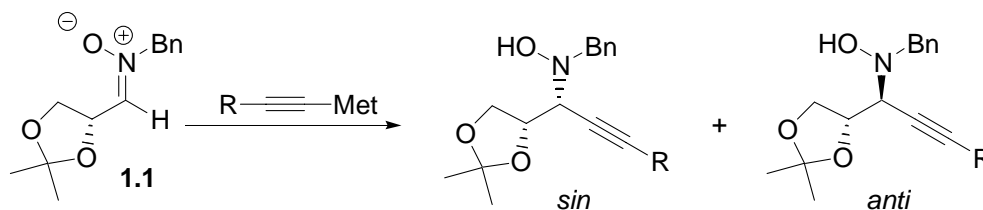
Al contrario que las adiciones de reactivos vinil- y alilmetálicos, las adiciones de acetiluros metálicos a la nitrona **1.1** tiene lugar con excelentes rendimientos y con muy buena estereoselectividad<sup>9</sup> (esquema 1.10 y tabla

<sup>8</sup> a) D. D. Dhavale, L. Gentilucci, M. G. Piazza, C. Trombini, *Liebigs Ann. Chem.* 1289. b) A. Fiumana, M. Lombardo, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5623.

<sup>9</sup> P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F. L. Merchán, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1759.



1.4).

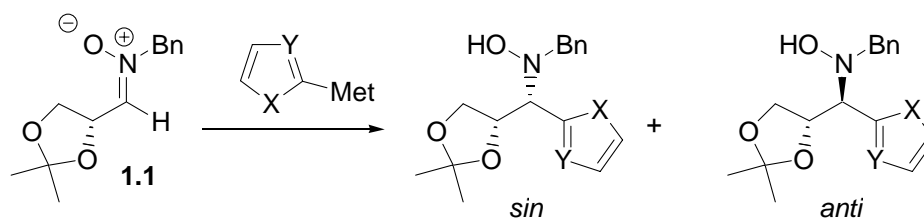


Esquema 1.10

Tabla 1.4

Met	R	Dis.	T (°C)	tiempo	aditivo	Rto(%)	sin/anti
Li	COOMe	THF	-80	15 min	-	100	>95:5
Li	COOMe	THF	-80	1 hora	ZnBr <sub>2</sub>	98	>95:5
Li	COOMe	Et <sub>2</sub> O	-80	1 hora	Et <sub>2</sub> AlCl	92	30:70
MgBr	COOMe	THF	-60	1 hora	-	86	85:15
MgBr	COOMe	Et <sub>2</sub> O	-60	2 hora	Et <sub>2</sub> AlCl	88	34:66
Li	SiMe <sub>3</sub>	THF	-80	1 hora	-	100	>95:5
Li	SiMe <sub>3</sub>	THF	-80	1 hora	Et <sub>2</sub> AlCl	96	29:71

También se ha estudiado el comportamiento de la nitrona quiral derivada de D-isopropilidengliceraldehído en las reacciones de adición de heterociclos metalados, cuyos resultados se resumen en la tabla 1.5:



Esquema 1.11

Tabla 1.5

Met	X,Y	Dis.	T (°C)	t (h)	aditivo	Rto(%)	sin/anti
Li	X=S, Y=N	THF	-80	1	-	82	92:8 <sup>10</sup>
Li	X=S, Y=N	Et <sub>2</sub> O	-80	1	ZnBr <sub>2</sub>	78	44:56 <sup>10</sup>
Li	X=S, Y=N	Et <sub>2</sub> O	-80	1	Et <sub>2</sub> AlCl	84	3:97 <sup>10</sup>
MgBr	X=S, Y=N	Et <sub>2</sub> O	-50	1	-	40	45:55 <sup>10</sup>
MgBr	X=S, Y=N	Et <sub>2</sub> O	-50	1	MgBr <sub>2</sub>	40	89:11 <sup>10</sup>
AlEt <sub>2</sub>	X=S, Y=N	Et <sub>2</sub> O	-20	1	Et <sub>2</sub> AlCl	70	57:43 <sup>10</sup>
Li	X=O, Y=CH	THF	-80	0.5	-	92	96:4 <sup>5,11</sup>
Li	X=O, Y=CH	THF	-80	6	Et <sub>2</sub> AlCl	92	5:95 <sup>10,11</sup>
AlEt <sub>2</sub>	X=O, Y=CH	THF	-20	1	-	68	70:30 <sup>10,11</sup>
OTMS	X=O, Y=CH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-80	1	TMSOTf	88	75:25 <sup>12</sup>
OTMS	X=O, Y=CH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	1	BF <sub>3</sub>	40	>1:99 <sup>12</sup>
OTMS	X=O, Y=CH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	8	Et <sub>2</sub> AlCl	10	16:84 <sup>12</sup>
Li	X=O, Y=CH	THF	-80	1	-	90	>5:95 <sup>13</sup>
Li	X=O, Y=CH	Et <sub>2</sub> O	-80	2	Et <sub>2</sub> AlCl	90	22:78 <sup>13</sup>
Li	X=NMe, Y=N	THF	-80	1	-	81	88:12 <sup>13</sup>
Li	X=Nme, Y=N	Et <sub>2</sub> O	-80	2	Et <sub>2</sub> AlCl	76	21:79 <sup>13</sup>

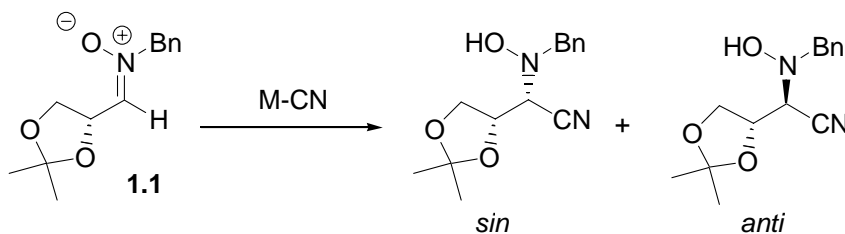
<sup>10</sup> a) A. Dondoni, S. Franco, F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5479. b) A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero, V. Bertolasi, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 505.

<sup>11</sup> A. Dondoni, F. Junquera, F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero *Synthesis* **1994**, 1450.

<sup>12</sup> F. DeGiorgis, M. Lombardo, C. Trombini *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11721.

<sup>13</sup> A. Dondoni, S. Franco, F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5475.

En el esquema 1.12 se representa la adición de cianuro a la nitrona derivada de gliceraldehído. Como se observa en la tabla 1.6, la adición de TMSCN es altamente estereoselectiva a favor del estereoisómero *sin* si la reacción se lleva a cabo en presencia de Et<sub>2</sub>AlCl.<sup>14</sup>



Esquema 1.12

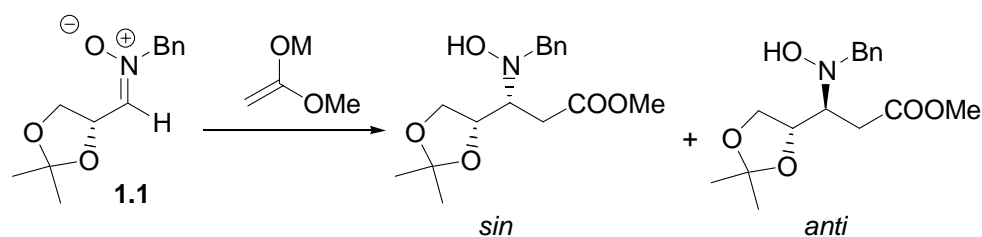
Tabla 1.6

M	Dis.	T (°C)	Tiempo	aditivo	Rto(%)	<i>sin/anti</i>
AlEt <sub>2</sub>	THF	0	2 horas	-	91	86:14
Li	THF	-60	2 horas	-	82	86:14
SiMe <sub>3</sub>	MeOH	20	48 horas	-	100	81:19
SiMe <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	4 horas	Et <sub>2</sub> AlCl	68	>95:5

Las adiciones de enolatos metálicos derivados de ésteres del ácido acético sobre la nitrona **1.1** también pueden ser muy estereoselectivas. Tal es el caso de la adición del enolato sódico del acetato de metilo, que proporciona casi de forma exclusiva el estereoisómero *sin*, o la del correspondiente sililenoéter en presencia de trifluoruro de boro, que da lugar de forma muy mayoritaria al estereoisómero *anti*<sup>15</sup> (esquema 1.13 y tabla 1.7).

<sup>14</sup> a) F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6949. b) P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchán, T. Tejero *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9028.

<sup>15</sup> a) Y. Kita, F. Itoh, O. Yamura, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1431. b) Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Kishino, T. Miki, M. Cono, Y. Yamura, *Chem. Commun.* **1988**, 761. c) P. Merino, S. Franco, N. Garcés, F. L. Merchán, T. Tejero, *Chem. Commun.* **1998**, 493.



Esquema 1.13

Tabla 1.7

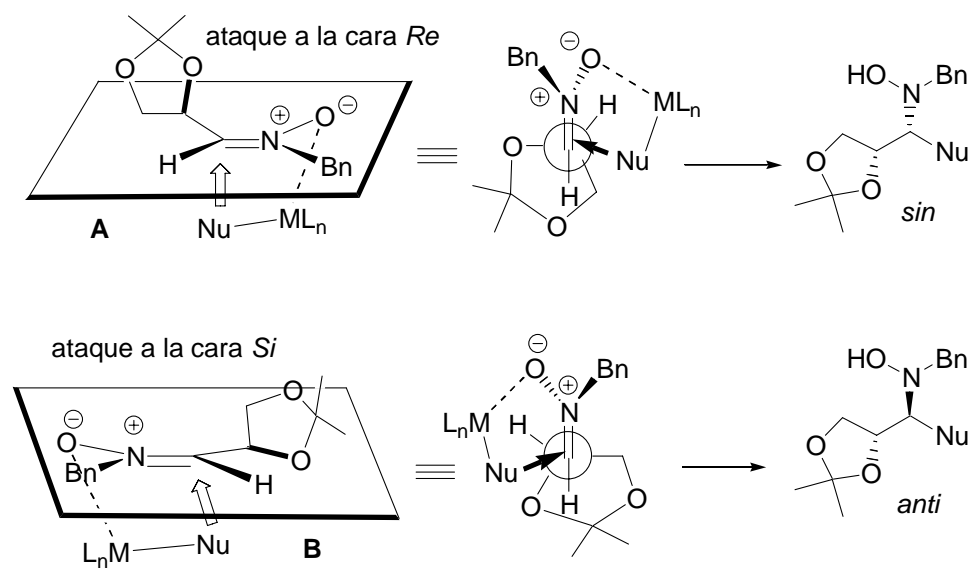
M	Dis.	T (°C)	tiempo	aditivo	Rto(%)	<i>sin/anti</i>
Li	THF	-80	1 hora	-	68	86:14
Na	THF	-80	1 hora	-	100	>95:5
Na	Et <sub>2</sub> O	-80	1 hora	Et <sub>2</sub> AlCl	25	30:70
SiMe <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	48 horas	-	-	-
SiMe <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-80	1 hora	ZnI <sub>2</sub>	100	85:15
SiMe <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-80	12 horas	Et <sub>2</sub> AlCl	70	30:70
SiMe <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-80	0.5 horas	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	91	7:93

La tendencia general que se observa en las adiciones a  $\alpha$ -alcoxinitronas derivadas de D-isopropilidengliceraldehído es la formación preferente del aducto *sin* cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de agentes complejantes. Esta selectividad  $\pi$ -facial se invierte sin embargo cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos de Lewis monodentados como el Et<sub>2</sub>AlCl. En las adiciones de organometálicos a la nitrona **1.1** en presencia de éstos últimos, aquélla adopta probablemente las conformaciones A y B que se indican en el esquema 1.14.

El modelo A está de acuerdo con los modelos de Houk<sup>16</sup> y Felkin-Anh.<sup>17</sup> El modelo A está favorecido con respecto al B por seguir la conocida tendencia a atacar en anti al enlace del estereocentro que exhiba la menor energía del orbital  $\sigma^*_{C-X}$ , que en este caso es el enlace C–O.

<sup>16</sup> M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162.

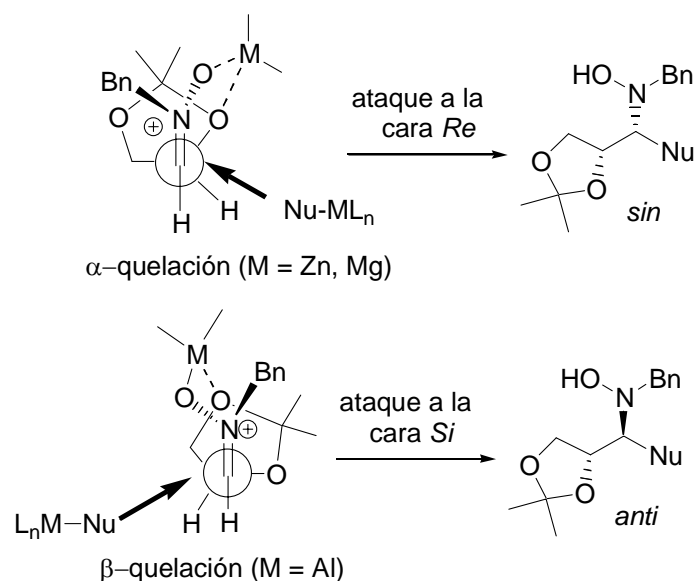
<sup>17</sup> a) N. T. Anh, O. Eisenstein, *O. Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 161. b) N. T. Anh *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.



Esquema 1.14

La selectividad  $\pi$ -facial a favor del estereoisómero *sin* se puede aumentar mediante la precomplejación de la nitrona **1.1** con ácidos de Lewis bidentados (quelantes) tales como ZnBr<sub>2</sub> o MgBr<sub>2</sub>. Por otro lado, la precomplejación de la nitrona **1.1** con ácidos de Lewis monodentados, tales como Et<sub>2</sub>AlCl o BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, puede provocar una inversión de la selectividad diastereofacial, lo que lleva en algunas adiciones a la formación muy mayoritaria del estereoisómero *anti*.

El ataque preferente a la cara *Re* en presencia de MgBr<sub>2</sub> o ZnBr<sub>2</sub> se puede explicar admitiendo la formación de un  $\alpha$ -quelato por coordinación del átomo metálico con el oxígeno de la nitrona y el oxígeno del estereocentro (esquema 1.15). Por el contrario, el ataque a la cara *Si* en presencia de Et<sub>2</sub>AlCl se podría explicar mediante la participación de un estado de transición de tipo  $\beta$ -quelado, que se generaría por coordinación del átomo de aluminio con el átomo de oxígeno de la nitrona y el átomo de oxígeno  $\beta$  del anillo dioxolánico (esquema 1.15).



Esquema 1.15

En los modelos A y B del esquema 1.14, los átomos de oxígeno del anillo dioxolánico disminuyen las interacciones electrónicas desfavorables con el átomo de oxígeno de la nitrona colocándose en una situación de máxima separación con respecto a éste.

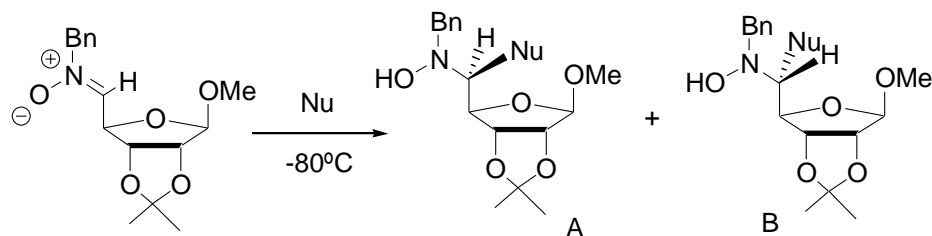
En los modelos estereoquímicos del esquema 1.15, la presencia del átomo metálico provoca una disminución de la densidad electrónica de los átomos a los que se encuentra coordinado, contribuyendo de esta forma a estabilizar las interacciones electrónicas desfavorables que se generan por el acercamiento de los átomos de oxígeno.<sup>18</sup>

Aunque el modelo estereoquímico de  $\beta$ -quelación con  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  explica la formación preferente del estereoisómero *anti*, se hace difícil aplicar este mismo modelo para explicar también la formación de este estereoisómero cuando se emplea el  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , máxime si se tiene en cuenta que este ácido de Lewis no puede actuar como ligando bidentado.

Dondoni y col. han estudiado también la adición de reactivos organometálicos a  $\alpha$ -alcoxinitronas quirales derivadas de carbohidratos y han demostrado que la adición de 2-furil-litio y de 2-litiotiazol a esta clase

<sup>18</sup> Para una afirmación similar ver E. Castillo, Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, 1999.

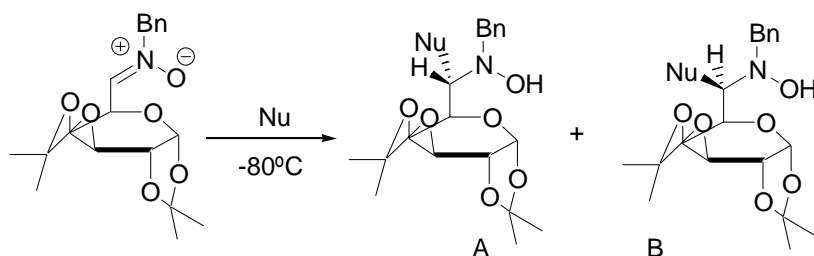
de nitronas proporciona mayoritariamente el producto de ataque a la cara *Si* de la nitrona. Si la adición se lleva a cabo en presencia de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ , se invierte la estereoselectividad y se ataca la cara *Re* (esquemas 1.16 y 1.17 y tablas 1.8 y 1.9).<sup>19</sup>



Esquema 1.16

Tabla 1.8

Un	Aditivo	Rto (%)	A/B
2-litiofurano	-	88	95:5
2-litiotiazol	-	77	84:16
2-litiofurano	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	85	18:82
2-litiotiazol	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	90	35:65



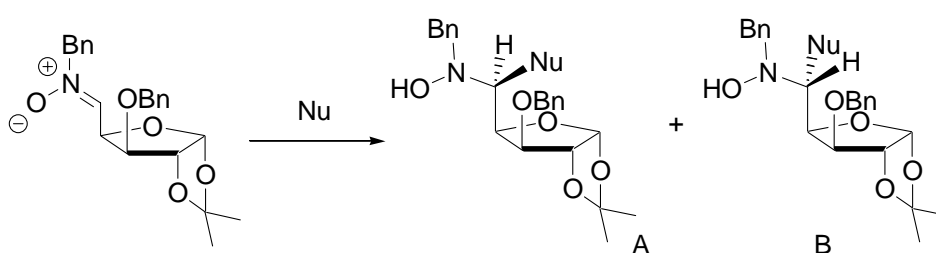
Esquema 1.17

<sup>19</sup> A. Dondoni, F. Junquera, F. L. Merchán, P. Merino, M-C. Scherrmann, T. Tejero, *J Org. Chem.* **1997**, *62*, 5484.

Tabla 1.9

Nu	Aditivo	Rto (%)	A/B
2-litiofurano	-	64	82:18
2-litiofurano	Et <sub>2</sub> AlCl	88	6:94
2-litiotiazol	-	86	58:42
2-litiotiazol	Et <sub>2</sub> AlCl	90	9:91

La adición a la nitrona derivada de L-idosa ha sido investigada por los grupos de Dondoni<sup>18</sup> y Dhavale (esquema 1.18, tabla 1.10).<sup>20</sup>



Esquema 1.18

Tabla 1.10

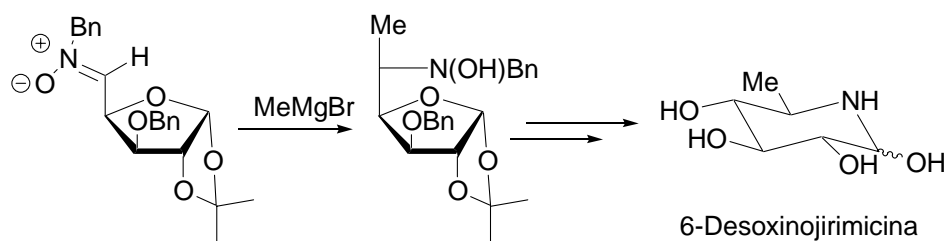
Ent.	Nu	t(°C)	Aditivo	Rto (%)	A/B
1	2-litiofurano	-80	-	90	97:3
2	2-litiofurano	-80	Et <sub>2</sub> AlCl	86	3:97
3	2-litiotiazol	-80	-	90	90:10
4	2-litiotiazol	-80	Et <sub>2</sub> AlCl	90	4:96
5	MeMgCl	-30	-	91	64:36
6	MeMgCl	-78	TMSOTf	90	88:12

Aunque la adición de 2-furil-litio y 2-litiotiazol transcurre con muy buen estereocontrol, no cabe decir lo mismo de la adición de cloruro de metilmagnesio. Si la adición de este reactivo se lleva a cabo en presencia del ácido de Lewis monodentado TMSOTf, no se provoca la inversión de estereoselectividad esperable con esta clase de aditivos, sino que se

<sup>20</sup> D. D. Dhavale, V. N. Desai, M. D. Sindkhedkar, R. S. Mali, C. Castellari, C. Trombini *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, 8, 1475.

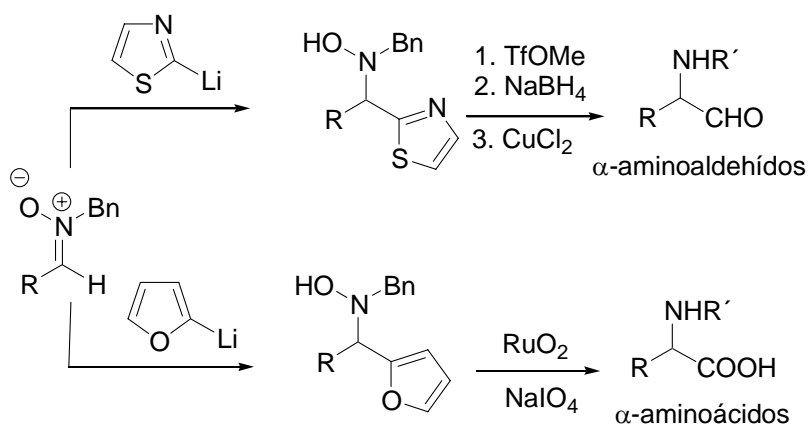


aumenta la selectividad  $\pi$ -facial original hasta un nivel sintéticamente útil (entrada 6 de la tabla 1.10),<sup>19</sup> lo que ha sido aprovechado por el grupo de C. Trombini para conseguir una síntesis muy eficiente de 6-desoxinojirimicina (esquema 1.19).



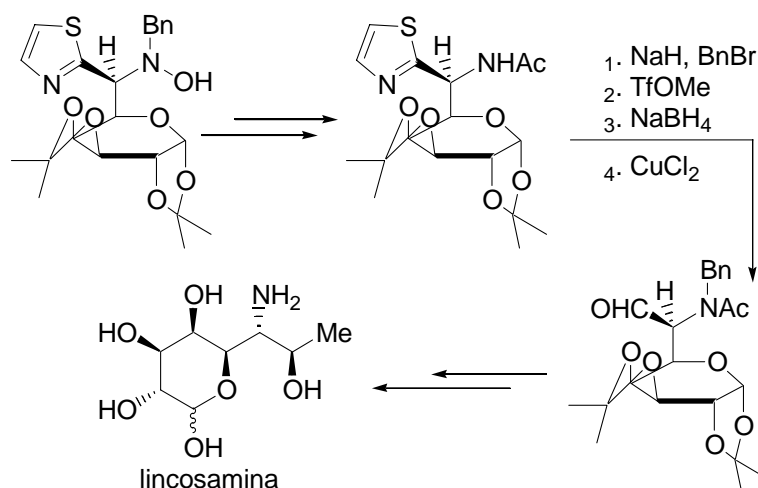
**Esquema 1.19**

La adición de derivados organometálicos de tiazol y furano ha permitido la síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -aminoaldehídos y  $\alpha$ -aminoácidos (esquema 1.20).<sup>10b, 11, 18</sup>



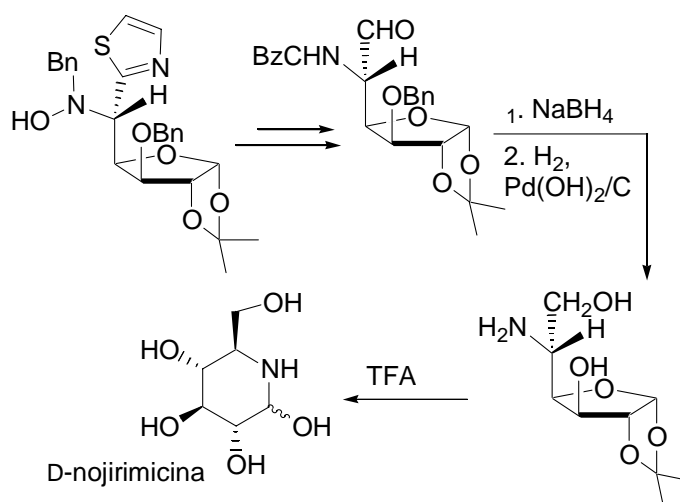
**Esquema 1.20**

La metodología de aminohomologación oxidante ha sido empleado por los grupos de Dondoni y Merino en la síntesis de varios productos naturales de importancia. Por ejemplo, a partir del producto de adición de 2-litiotiazol a la nitrona derivada del diacetonido de galactosa se obtuvo la lincosamina (esquema 1.21).<sup>10b</sup>



Esquema 1.21

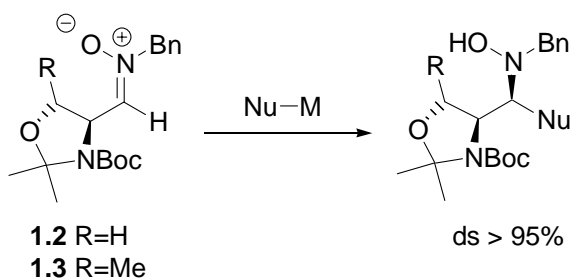
Para la síntesis del azaazúcar D-nojirimicina (esquema 1.22) se partió del producto de adición de 2-litiotiazol a la nitrona derivada de L-idosa (entrada 4 de la tabla 1.10).



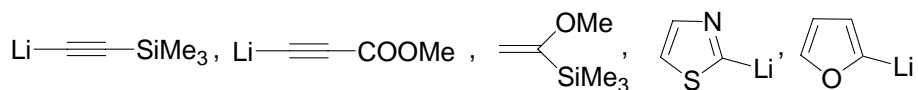
Esquema 1.22

Las  $\alpha$ -aminonitronas ópticamente activas son también sustratos muy interesantes porque los correspondientes productos de adición nucleofílica permiten un rápido acceso a compuestos con dos átomos de nitrógeno contiguos en diferentes grados de oxidación. Las  $\alpha$ -aminonitronas más

estudiadas son las derivadas de L-serina (compuesto **1.2**) y de L-treonina (compuesto **1.3**). Estas dos nitronas reaccionan con una gran variedad de nucleófilos proporcionando de forma casi exclusiva el estereoisómero *sin* (esquema 1.23).

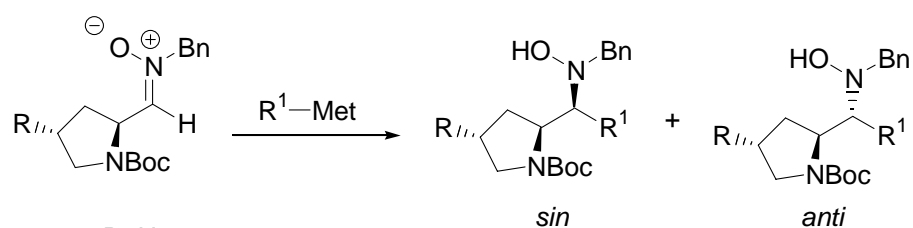


Nu-M = MeMgBr, PhMgBr, EtMgBr, TMSiCN, CH<sub>2</sub>=CHMgBr



**Esquema 1.23**

Las nitronas **1.4** y **1.5** derivadas de prolina proporcionan también de forma prácticamente exclusiva el estereoisómero *sin* en la adición de reactivos de Grignard y de acetiluros líticos. Solo en la adición de bromuro de vinil- y alilmagnesio a estas dos nitronas se pudo detectar la formación minoritaria del estereoisómero *anti* (esquema 1.24).



1.4 R=H

1.5 R=<sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiO

	<i>sin / anti</i>
R <sup>1</sup> -Met = MeMgBr, EtMgBr, PhMgBr, BnMgBr	> 95:5
Li—≡—COOMe, Li—≡—SiMe <sub>3</sub>	> 95:5
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> MgBr	90:10
CH <sub>2</sub> =CHMgBr	75:25

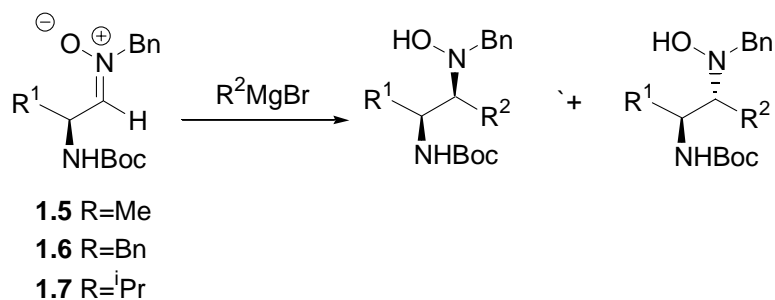
Esquema 1.24

La selectividad  $\pi$ -facial de las  $\alpha$ -aminonitronas **1.2**, **1.3**, **1.4** y **1.5** es mucho mayor que la de la  $\alpha$ -alcoxinitrona **1.1**, hecho que se puede explicar por la presencia del grupo carbamato en  $\alpha$ , que permite la formación de un quelato entre el átomo de oxígeno de la nitrona y el oxígeno carbonílico del grupo *t*-butoxicarbonilo. Ello provoca un bloqueo de la movilidad conformacional con el consiguiente aumento de la estereoselectividad.<sup>21</sup>

El transcurso estereoquímico de las adiciones de reactivos de Grignard a las  $\alpha$ -aminonitronas monoprotegidas **1.6**, **1.7** y **1.8** depende de la naturaleza del reactivo organometálico, puesto que si bien la adición de bromuro de fenilmagnesio proporciona de manera prácticamente exclusiva el estereoisómero *sin*, la adición de bromuro de metilmagnesio transcurre con bajo nivel de estereocontrol (esquema 1.25, tabla 1.11).<sup>22</sup>

<sup>21</sup> P. Merino, S. Franco, J. M. Gascón, F. L. Merchán, T. Tejero *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1867.

<sup>22</sup> P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchán, T. Tejero *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2381.

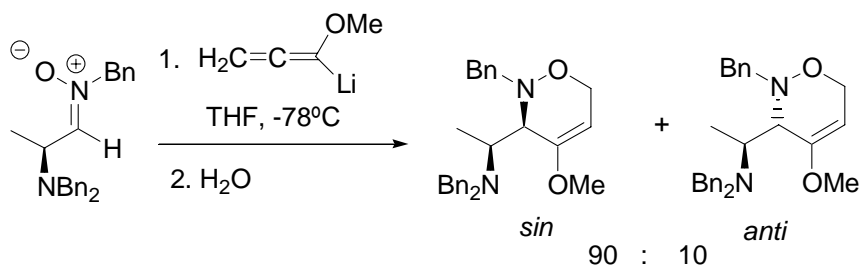


Esquema 1.25

Tabla 1.11

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>sin/anti</i>
Me	Me	66:34
Me	Ph	>95:5
Bn	Me	62:38
Bn	Ph	>95:5
<sup>i</sup> Pr	Me	60:40
<sup>i</sup> Pr	Ph	>95:5

La selectividad  $\pi$ -facial a favor del estereoisómero *sin* no es privativa de las  $\alpha$ -aminonitronas protegidas con un grupo N-Boc. Reissin y col. han demostrado que las  $\alpha$ -(N,N-dibencilamino)nitronas reaccionan con 1-litio-1-metoxialeno proporcionando mayoritariamente el producto de adición *sin* (esquema 1.26).<sup>23</sup>

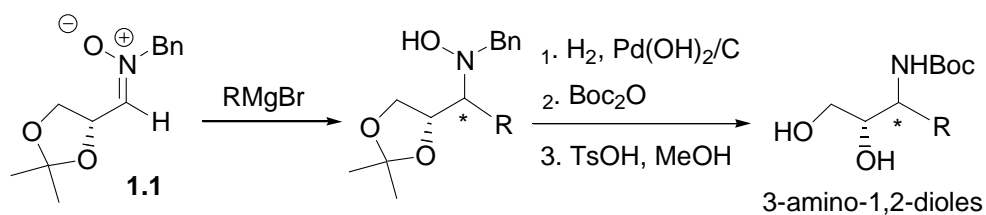


Esquema 1.26

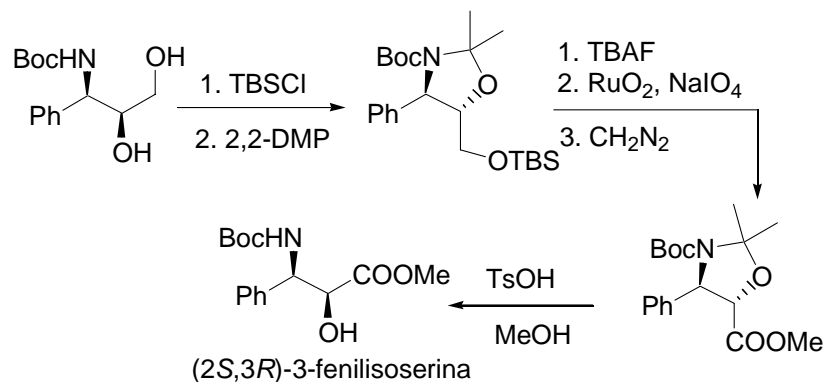
Las elevadas estereoselectividades conseguidas en algunas adiciones

<sup>23</sup> W. Schade, H.-U. Reissig, *Synlett* 1999, 632.

nucleofílicas a las nitronas antes comentadas se han aprovechado en la síntesis de diversos compuestos nitrogenados de interés farmacológico. Por ejemplo, los productos de adición de reactivos de Grignard a la nitrona **1.1** se han transformado en 3-amino-1,2-dioles por hidrogenólisis del enlace N–O de la función hidroxiamino, seguida de N-protección y eliminación de la función acetónido (esquema 1.27).<sup>24</sup>



El *sin*-3-amino-1,2-diol que procede de la adición de bromuro de fenilmagnesio a la nitrona **1.1** se ha transformado en (2*S*,3*R*)-3-fenilisoserina, enantiómero del aminoácido que constituye la cadena lateral del Taxotere (esquema 1.28).<sup>25</sup>

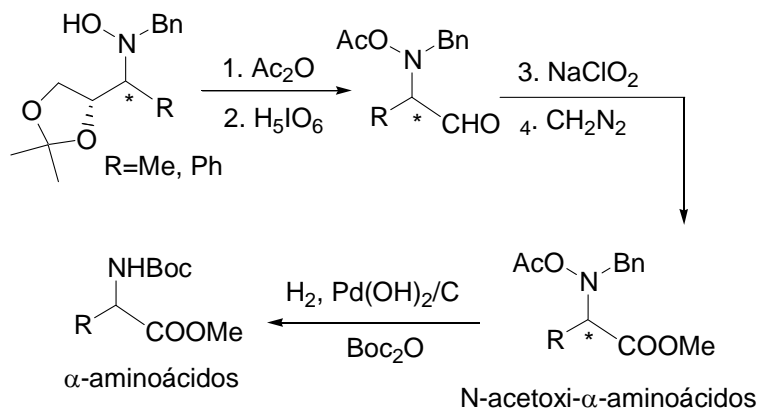


Los productos de adición de reactivos de Grignard a la nitrona **1.2**

<sup>24</sup> P. Merino, E. Castillo, F. L. Merchán, T. Tejero, *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, 8, 1725.

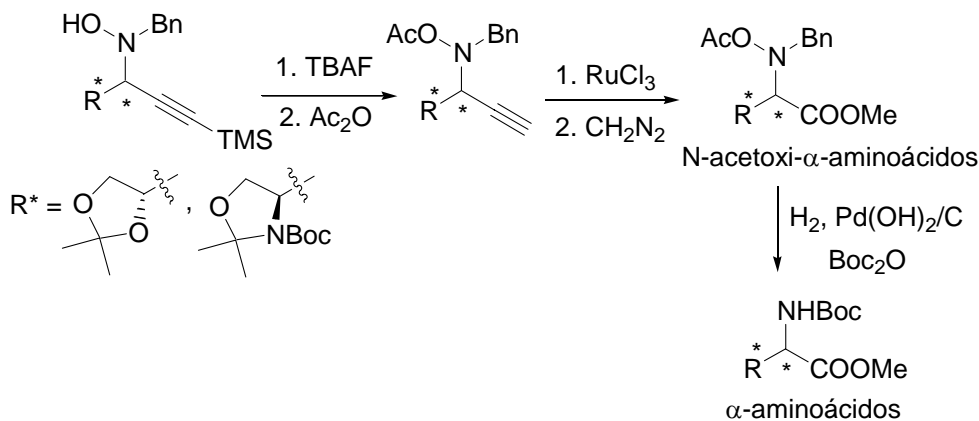
<sup>25</sup> P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F. L. Merchán, T. Tejero, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12301.

han permitido también la síntesis enantiodivergente de N-acetoxi- $\alpha$ -aminoácidos y los correspondientes  $\alpha$ -aminoácidos mediante las secuencias sintéticas que se indican en el esquema 1.29.<sup>26</sup>



**Esquema 1.29**

La adición altamente estereoselectiva de trimetilsililacetiluro de litio a las nitronas **1.1** y **1.2** se ha empleado en la síntesis de N-acetoxi- $\alpha$ -aminoácidos y  $\alpha$ -aminoácidos mediante una ruta sintética que implica la ruptura oxidante del triple enlace C $\equiv$ C (esquema 1.30).<sup>27</sup>

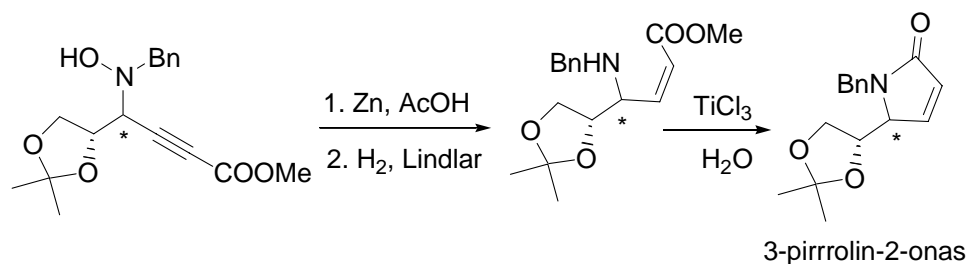


**Esquema 1.30**

<sup>26</sup> P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F. L. Merchán, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2371.

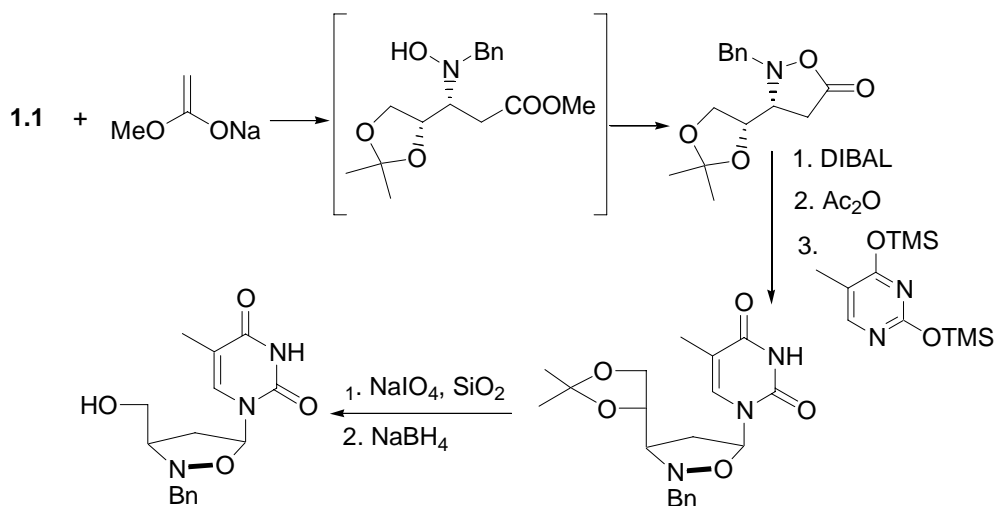
<sup>27</sup> P. Merino, S. Franco, F. L. Merchán, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5627.

La adición enantiodivergente de 3-litiopropiolato de metilo a la nitrona **1.1** ha sido empleado por el grupo de P. Merino en la síntesis de 3-pirrolin-2-onas, aplicando una secuencia sintética que implica la ruptura reductiva del enlace N–O seguida de hidrogenación parcial del triple enlace y ciclación inducida por  $\text{TiCl}_3$  (esquema 1.31).<sup>28</sup>



Esquema 1.31

La manipulación sintética de los aductos obtenidos en las adiciones de enolatos de acetato de metilo a la nitrona **1.1** ha permitido la síntesis de análogos de nucleósidos mediante la aplicación de la secuencia sintética indicada en el esquema 1.32.<sup>29</sup>



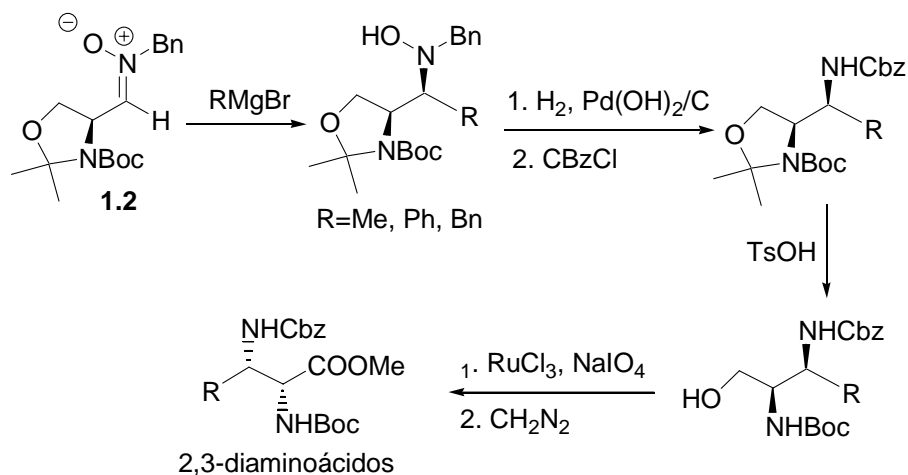
Esquema 1.32

<sup>28</sup> P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F. L. Merchán, T. Tejero, *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, 9, 1759.

<sup>29</sup> P. Merino, S. Franco, N. Garcés, F. L. Merchán, T. Tejero, *Chem. Commun.* **1998**, 493.



Otro ejemplo de aplicación sintética de las adiciones nucleofílicas a nitronas quirales lo constituye la síntesis de 2,3-diaminoácidos, una interesante clase de aminoácidos no proteinogénicos que se han obtenido a partir de los productos de adición de reactivos de Grignard a la  $\alpha$ -aminonitrona **1.2** (esquema 1.33).<sup>30</sup>



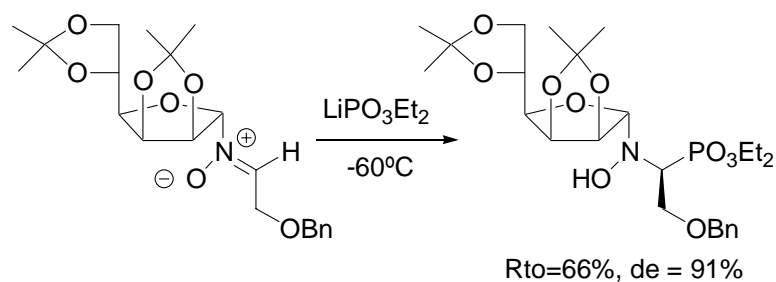
**Esquema 1.33**

*b) Adiciones nucleofílica a nitronas derivadas de hidroxilaminas quirales*

El grupo de Vasella fue el primero en investigar las adiciones de nucleófilos fosforados a una serie de N-glicosilnitronas. Por ejemplo, la adición de dietilfosfito de litio a la nitrona derivada de D-mannosa proporciona  $\alpha$ -aminofosfonatos con excelente estereocontrol (esquema 1.34).<sup>31</sup>

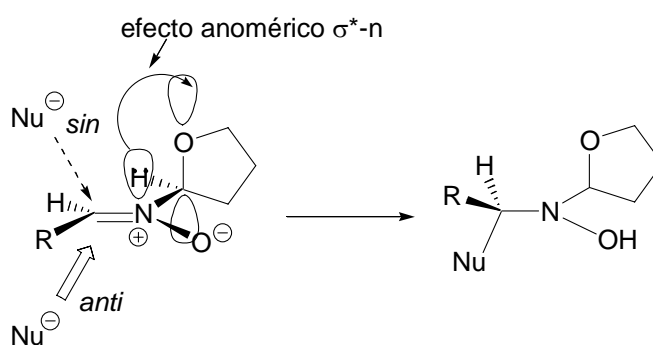
<sup>30</sup> P. Merino, A. Lanaspa, F. L. Merchán, T. Tejero, *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 629.

<sup>31</sup> R. Huber, A. Knierzinger, J. P. Obrecht, A. Vasella *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1730.



Esquema 1.34

El transcurso estereoquímico de esta reacción se ha explicado mediante la participación simultánea de dos efectos: el efecto estérico, que favorece la adición del nucleófilo en *anti* con respecto al enlace C–O endocíclico, asumiendo el estado de mínima energía que se dibuja en el esquema 1.34, y el efecto anomérico que ejerce el orbital  $\sigma^*$  del enlace C–O sobre el orbital no enlazante del átomo de nitrógeno, que provoca la estabilización del estado de transición (esquema 1.35).<sup>32</sup>

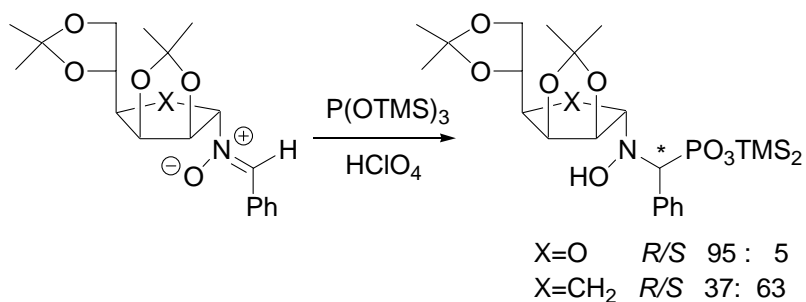


Esquema 1.35

El papel que juega el efecto anomérico en la reacción anterior se ha puesto de manifiesto en el bajo nivel de selectividad  $\pi$ -facial obtenido en la adición de tris(trimetilsilil)fosfito a una *N*-pseudoglicosilnitrona derivada de la D-mannosa (esquema 1.36).<sup>33</sup>

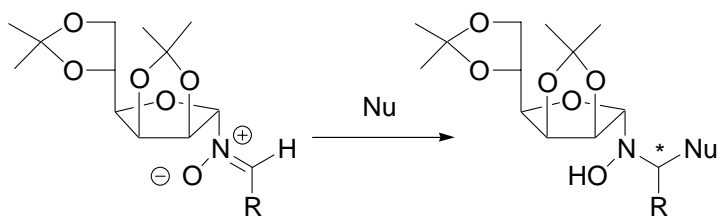
<sup>32</sup> M. Lombardo, C. Trombini *Synthesis* **2000**, 759.

<sup>33</sup> R. Huber, A. Vasella *Tetrahedron* **1990**, 46, 33.



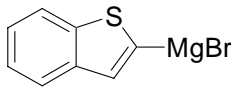
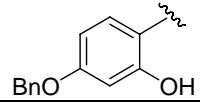
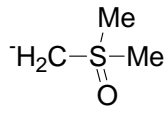
Esquema 1.36

En la tabla 1.12 se detallan los rendimientos y las relaciones diastereoisoméricas obtenidas en la adición de reactivos de Grignard y de metiluro de dimetilsulfoxonio a *N*-D-mannosil nitronas (esquema 1.37). Los reactivos de Grignard se adicionan preferentemente a la cara *Si* de esta clase de nitronas, mientras que el iluro se adiciona mayoritariamente a la cara *Re*.

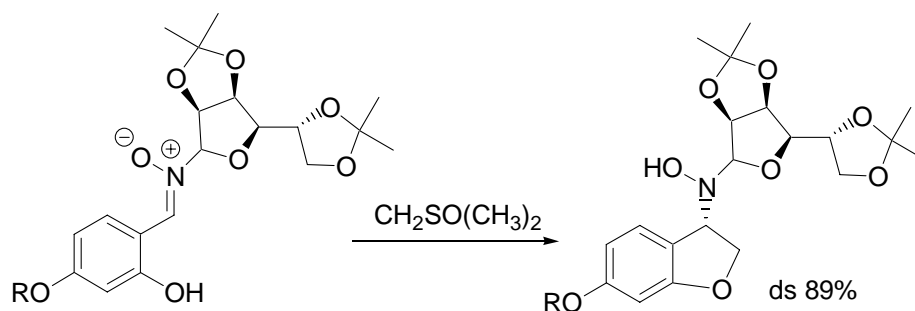


Esquema 1.37

Tabla 1.12

R	Un	Rto(%)	R/S
Ph	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> MgCl	60	40:60 <sup>34</sup>
Me		73	10:90 <sup>35</sup>
		67	87.5:12.5 <sup>36</sup>

Lantos y col. han preparado inhibidores enzimáticos empleando como paso clave la adición estereocontrolada de un iluro de azufre a una nitrona quiral derivada de D-mannosa (esquema 1.38).<sup>37</sup>



Esquema 1.38

La adición de silil enol éteres a  $\alpha$ -alcoxi nitronas quirales proporciona  $\beta$ -(siloxiamino)ésteres con buen estereocontrol, lo que ha permitido al grupo de Kita y col. la síntesis de aminoazúcares.<sup>38</sup>

En todos los casos estudiados se obtuvieron  $\beta$ -(siloxiamino)ésteres

<sup>34</sup> F. Manzini, M. G. Piazza, C. Trombini *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4246.

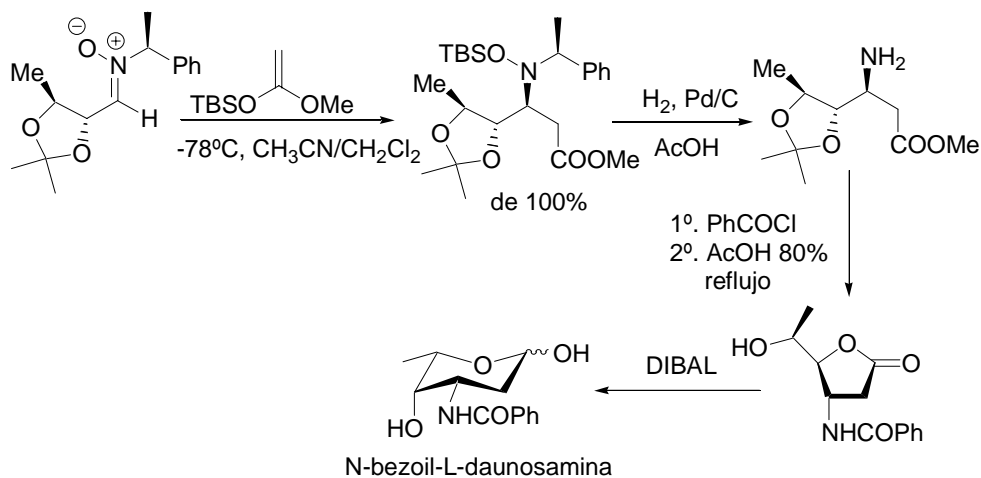
<sup>35</sup> A. Basha, R. Henry, M. A. MacLaughlin, J. D. Ratajczyk, S. Wittenberger *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6103.

<sup>36</sup> I. Lantos, J. Flisak, L. Liu, R. Matsuoka, W. Mendelson, D. Stevenson, K. Tumban, L. Tucker, W.-Y. Zhang, J. Adams, M. Sorenson, R. Garigipati, K. Erhardt, S. Ross *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5385.

<sup>37</sup> Y. Lantos, J. Flisak, L. Liu, R. Matsuoka, W. Mendelson, D. Stevenson, K. Tubman, L. Tucker, W. Y. Zhang, J. Adams, M. Sorenson, R. Garigipati, K. Erhardt, S. Ross *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5385

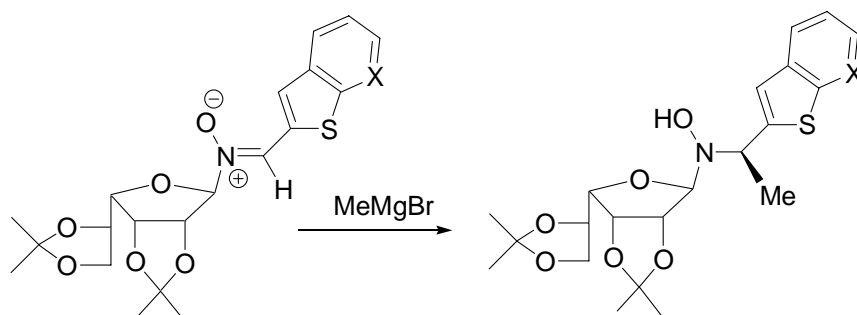
<sup>38</sup> a) Y. Kita, F. Itoh, O. Tamura, Y. Y. Ke, Y. Tamura *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1431. b) Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Kishino, T. Miki, M. Kohno, Y. Tamura *Chem. Commun.* **1988**, 761.

como productos mayoritarios. Uno de los aductos se empleó en la síntesis del aminoazúcar L-daunosamina (esquema 1.39).



**Esquema 1.39**

La selectividad  $\pi$ -facial de las nitronas derivadas de azúcares es función muchas veces de sutiles variaciones en la estructura de esta clase de nitronas. Por ejemplo, las *N*-gulofuranosilnitronas del esquema 1.40, que difieren en la naturaleza del sustituyente aromático, son atacadas por el bromuro de metilmagnesio desde la misma cara pero con una acusada diferencia en los niveles de estereoselectividad.<sup>39</sup>

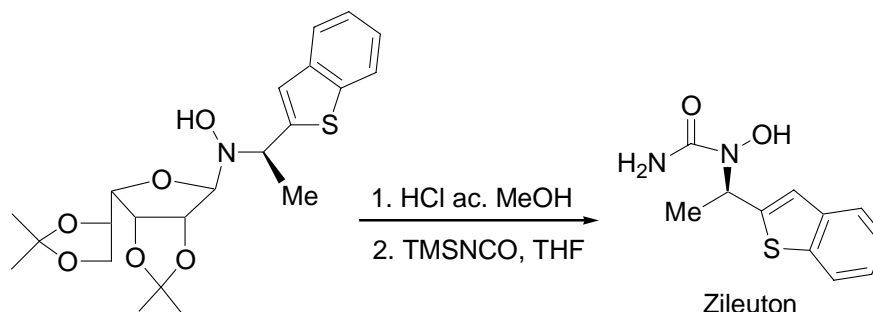


X	Rto(%)	d.e. (%)
CH	61	99
N	64	30

**Esquema 1.40**

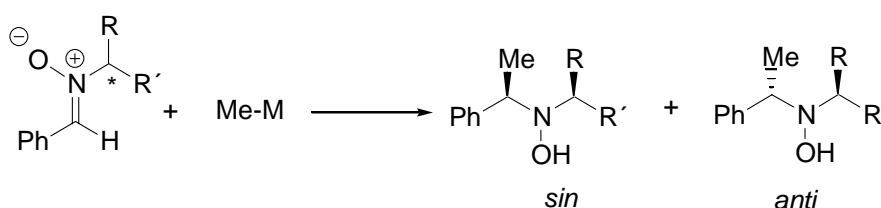
<sup>39</sup> J. C. Rohloff, T. V. Alfredson, M. A. Schwartz *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1011.

El aducto obtenido en la adición de MeMgBr (X=CH) se convirtió en Zileuton, un inhibidor de 5-lipooxigenasa, por hidrólisis ácida de la parte del carbohidrato, seguida de carbamoilación (esquema 1.41).<sup>28</sup>



Esquema 1.41

La selectividad  $\pi$ -facial en la adición de reactivos metil-metálicos a nitronas derivadas de aminoalcoholes quirales ha sido estudiada por Zhang y Coates.<sup>40</sup> En el esquema 1.42 y tabla 1.13 se indica una selección de los resultados obtenidos en la metilación de una serie de  $\alpha$ -fenil nitronas. La adición a  $\alpha$ -aril etil cetonas transcurre con bajos niveles de estereocontrol (entradas 1, 2 y 3 de la tabla 1.13). Los mejores resultados se obtenían en la adición de reactivos de Grignard a *N*-( $\beta$ -alcoxilalquil)nitronas que contenían grupos potencialmente quelantes en el oxígeno. La estereoselectividad se puede invertir cambiando el grupo O-protector en la parte quiral (entradas 6 y 8) o cambiando el metal del reactivo nucleofílico (entradas 8 y 9 de la tabla 1.13).



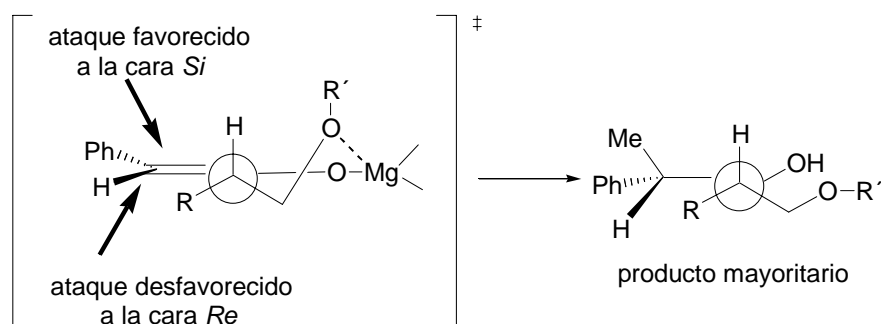
Esquema 1.42

<sup>40</sup> a) Z.-Y. Chang, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464. a) Z.-Y. Chang, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475.

Tabla 1.13

Ent.	R	R'	Me-M	Rto(%)	sin/anti
1	Ph	Me	MeMgBr	81	54:46
2	1-naftilo	Me	MeMgBr	71	58:42
3	2-piridilo	Me	MeMgBr	36	15:85
4	Ph	CH <sub>2</sub> Ome	MeMgBr	96	5:95
5	Ph	CH <sub>2</sub> Obn	MeMgBr	90	10:90
6	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> OMe	MeMgBr	61	34:64
7	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> OMe	MeLi	60	3:97
8	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> OTBS	MeMgBr	88	80:20
9	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> OTBS	MeLi	48	24:76

El estereoisómero mayoritario obtenido en la adición a las *N*-(β-alcoxilalquil)nitronas con grupos quelantes en el oxígeno se puede explicar mediante un estado de transición quelado de seis eslabones en el que el reactivo de Grignard se aproxima al doble enlace C=N de la nitrona desde la cara estéricamente menos impedida, que es la *anti* respecto del grupo fenilo o isopropilo (esquema 1.43).

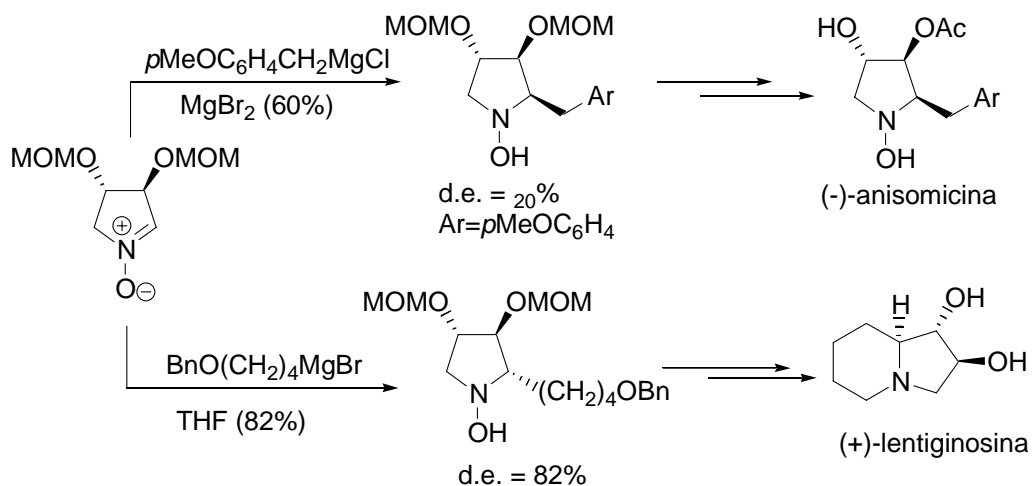


Esquema 1.43

Un tipo particular de nitronas quirales son las nitronas cíclicas obtenidas a partir del ácido tartárico. Petrini y col. han conseguido la síntesis de dos productos naturales, la (-)-anisomicina<sup>41</sup> y la (-)-

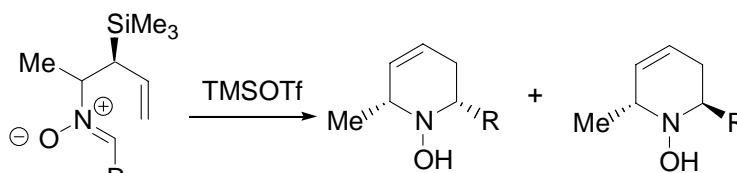
<sup>41</sup> R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316.

lentiginosina,<sup>42</sup> empleando como paso clave la adición de reactivos de Grignard a una nitrona cíclica de cinco eslabones derivada del ácido tartárico (esquema 1.44).



**Esquema 1.44**

El empleo de grupos quirales sobre el nitrógeno de la nitrona permite también llevar a cabo reacciones de adición intramolecular. Un ejemplo de este tipo de reacción lo constituye la adición intramolecular de aliilsilanos catalizada por trimetilsilil triflato (esquema 1.45).<sup>43</sup>



**Esquema 1.45**

*c) Adiciones de reactivos nucleofílicos quirales.*

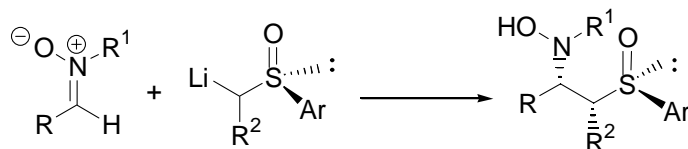
El grupo de Murahashi ha investigado la adición de carbaniones derivados de aril alquil sulfóxidos quirales a nitronas proquirales. El

<sup>42</sup> R. Giovannini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5706.

<sup>43</sup> P. G. M. Wuts, Y. W. Jung *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1957.



estereocontrol de estas adiciones depende del sustituyente Ar en el sulfóxido. Además, Murahashi ha demostrado que la selectividad  $\pi$ -facial de estas reacciones se puede incrementar de manera importante si la adición se lleva a cabo en presencia de la sal lítica de quinidina (esquema 1.46, tabla 1.14).<sup>44</sup>



Esquema 1.46

Tabla 1.14

R <sup>2</sup>	Ar	Aditivo	Rto(%)	d.e. (%)
H	Ph	-	73	34 <sup>45</sup>
H	Tol	-	78	28 <sup>30</sup>
H	Tol	sal lítica de quinidina	68	84 <sup>30</sup>
Ph	2-metoxi-2-naftilo	-	63	92 <sup>46</sup>

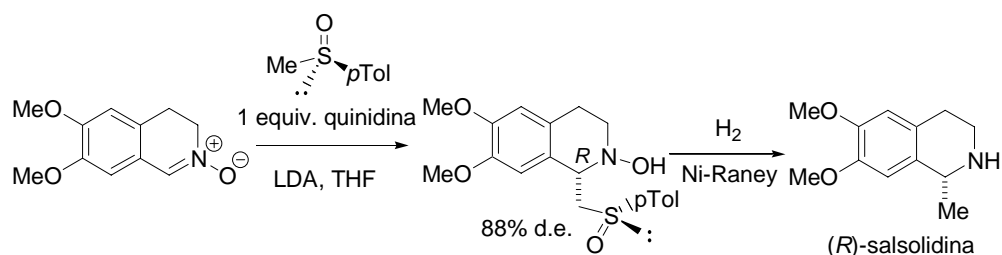
La adición estereoselectiva de aniones de sulfóxidos quirales ha sido empleada por el grupo de Murahashi en la síntesis del alcaloide (*R*)-salsolidina. Esta síntesis se inició con la adición del anión lítico derivado de metil *p*-tolil sulfóxido al *N*-óxido de 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinoleina. El producto de adición, que se obtuvo de forma altamente estereoselectiva en presencia de la sal lítica de quinidina, se convirtió en el alcaloide por eliminación reductora del grupo sulfóxido y ruptura reductora paralela del enlace N–O (esquema 1.47).<sup>47</sup>

<sup>44</sup> S-I. Murahashi, J. Sun, T. Tsuda *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2645.

<sup>45</sup> S. G. Pyne, A. R. Hajipour *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9385.

<sup>46</sup> S. G. Pyne, A. R. Hajipour, K. Prabakaran *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 645.

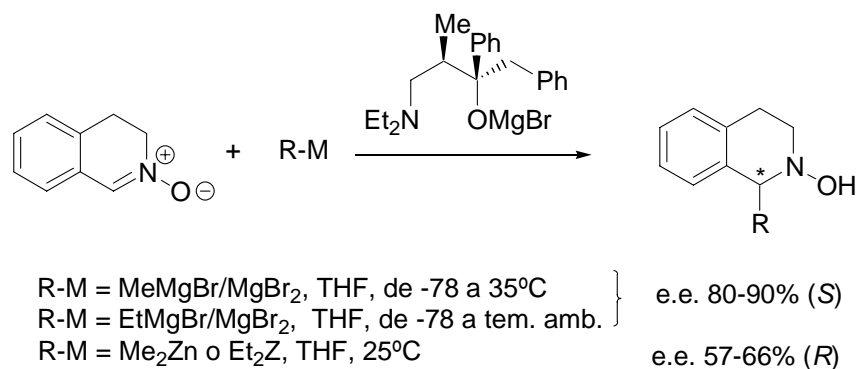
<sup>47</sup> S-I. Murahashi, J. Sun, T. Tsuda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1313.



Esquema 1.47

d) Adiciones de reactivos nucleofílicos en presencia de auxiliares quirales externos

Ukaji y col. han estudiado la adición de reactivos de Grignard a *N*-óxidos derivados de 3,4-dihidroisoquinoleina en presencia de una sal bromomagnésica quiral generada *in situ* por reacción de (2*S*,3*R*)-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol con un bromuro de alquilmagnesio. La reacción transcurre con excesos enantioméricos de hasta el 90% y proporciona el producto de adición de configuración *R*. La adición de reactivos alquil-zíncicos conduce a los productos de configuración opuesta aunque con excesos enantioselectivos sensiblemente menores (esquema 1.48).<sup>48</sup>

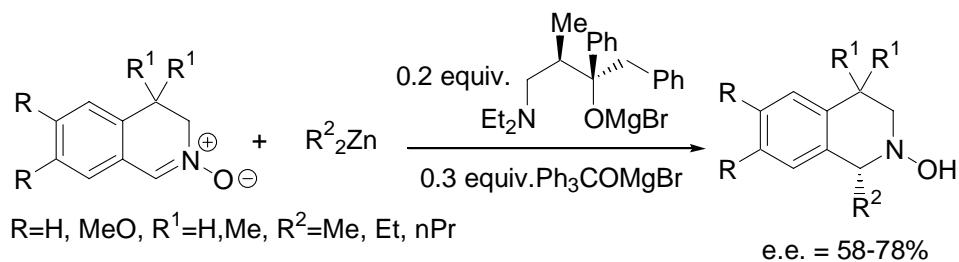


Esquema 1.48

Ukaji y col. han publicado una versión de la reacción anterior que utiliza cantidades catalíticas del ligando quiral en presencia de

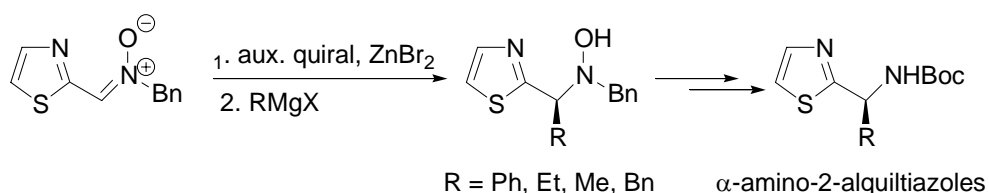
<sup>48</sup> Y. Ukaji, T. Hatanaka, A. Ahmed, K. Inomata, *Chem. Lett.* **1993**, 1313.

trifenilmetóxido de bromomagnesio. La adición transcurre con buenos rendimientos y con excesos enantioméricos de hasta el 78% (esquema 1.49). Parece ser que el papel que juega el alcóxido aquiral es el de un coligando que acelera el ciclo catalítico y permite una mayor discriminación  $\pi$ -facial.<sup>49</sup>



**Esquema 1.49**

Dondoni y col. han estudiado la adición enantioselectiva de reactivos de Grignard a *N*-bencil-*C*-(2-tiazolil)-nitrona en presencia de auxiliares quirales (esquema 1.50 y tabla 1.15). Las reacciones proporcionaron las hidroxilaminas correspondientes, de configuración *S*, con excesos enantioméricos aceptables, que fueron mejorados con el uso de  $ZnBr_2$  como ácido de Lewis. La posterior reducción de las hidroxilaminas obtenidas permitió preparar  $\alpha$ -amino-2-alkiltiazoles con una pureza enantiomérica superior al 90% (esquema 1.50 y tabla 1.15).<sup>50</sup>



**Esquema 1.50**

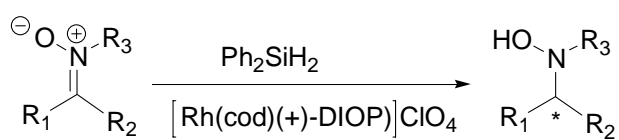
<sup>49</sup> Y. Ukaji, Y. Kenmoku, K. Inomata, *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, 7, 53.

<sup>50</sup> F. L. Merchán, P. Merino, I. Rojo, T. Tejero, A. Dondoni, *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, 7, 667.

Tabla 1.15

Auxiliar quiral	Rto(%)	e.e. (%)
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-(+)-mentol	74	33
Diacetona-D-glucosa	75	68
(1 <i>S</i> )-(-)-2,10-Camforsultamana	68	49
(-)-Espaceina	69	45

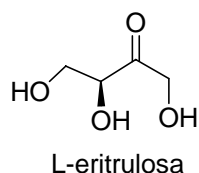
A partir de nitronas aquirales ha sido posible preparar hidroxilaminas quirales mediante un proceso de hidrogenación asimétrica, metodología que puede clasificarse como adición nucleófila de hidruro al enlace C=N en presencia de un ligando quiral (esquema 1.51):<sup>51</sup>



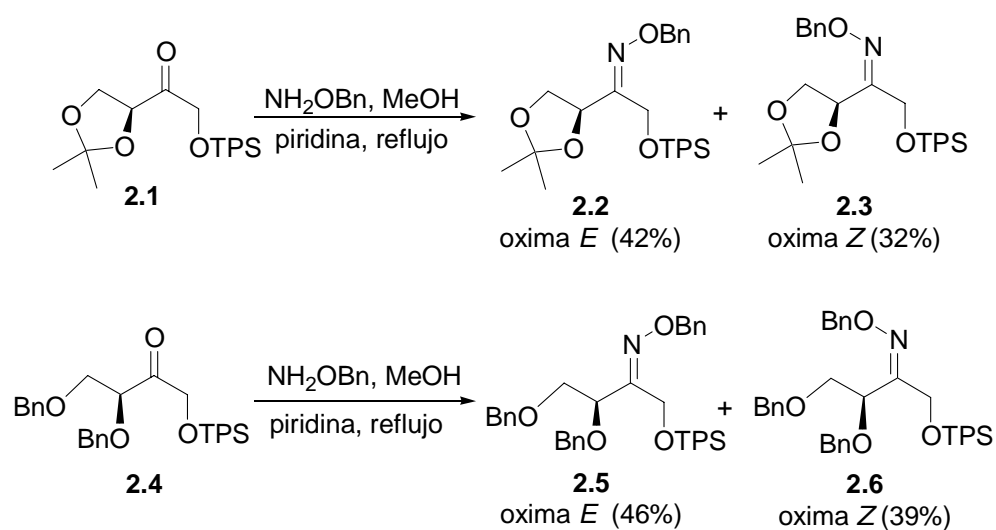
Esquema 1.51

<sup>51</sup> S. L. Murahashi, S. Watanabe, T. Shiota, *Chem. Commun.* **1994**, 725.

En los últimos años, el grupo de investigación de Síntesis Orgánica de la Universidad Jaume I ha venido estudiando la reactividad de derivados nitrogenados de L-eritrosa, un monosacárido de cuatro átomos de carbono que contiene un único estereocentro y un elevado grado de funcionalización.



Los primeros sustratos que se estudiaron fueron éteres de oxima obtenidos por reacción de la O-bencilhidroxilamina con el acetónido de eritrosa **2.1** y con el correspondiente derivado dibencilado **2.4**. Las reacciones de oximación dieron lugar a mezclas de oximas *E/Z* en la proporción que se indica en el esquema 2.1.<sup>1</sup>



<sup>1</sup>J. A. Marco, M. Carda, J. Murga, F. Gonzalez, E. Falomir, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38,1841

Las oximas del esquema anterior, una vez separadas mediante cromatografía de columna, se estudiaron desde el punto de vista de su reactividad frente a compuestos organometálicos. Cabe señalar en este punto que las cuatro oximas resultaron ser muy poco reactivas; los reactivos de tipo Grignard fueron incapaces de adicionarse al doble enlace C=N, consiguiéndose la adición sólo cuando se emplearon reactivos organolíticos. En la tabla 2.1 se indican las proporciones de diastereoisómeros obtenidas en las adiciones a las oximas derivadas del acetónido **2.1**.<sup>2</sup>

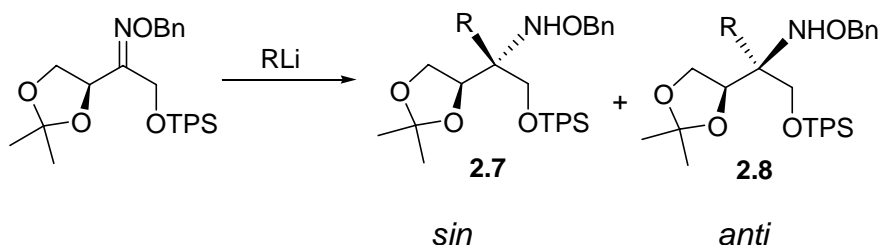


Tabla 2.1

Reactivo	oxima <i>E</i> (2.7/2.8)	oxima <i>Z</i> (2.7/2.8)
MeLi	93:7	25:75
<i>n</i> -BuLi	93:7	20:70
<i>t</i> -BuLi	>95:5	Descomp.
PhLi	>95:5	75:25
Alil Li	80:20	33:67

Las oximas de configuración *E* reaccionaron de forma completa con 1 equivalente del reactivo organolítico después de 5 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ , siendo además el proceso de adición muy estereoselectivo a favor del estereoisómero *sin*. Las oximas *Z* eran bastante menos reactivas que las oximas *E*, pues necesitaban 1 hora de reacción a  $0^{\circ}\text{C}$  para que la adición

<sup>2</sup> J.A. Marco, M. Carda, J. Murga, S. Rodríguez, E. Falomir, M. Oliva, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, 9, 1679.

fuese completa. Además de menos reactivas, las oximas *Z* eran también menos estereoselectivas, observándose en la mayoría de los casos un ligero predominio del estereoisómero *anti*.

El comportamiento de las oximas dibenciladas era muy similar al de las oximas derivadas de los acetónidos. La adición de reactivos organolíticos a las oximas *E* era muy estereoselectiva y en favor del isómero *sin*, mientras que las oximas *Z* eran menos reactivas y menos estereoselectivas, dando lugar, en la mayoría de los casos, a mezclas en las que predominaba el estereoisómero *anti* (ver tabla 2.2).<sup>1</sup>

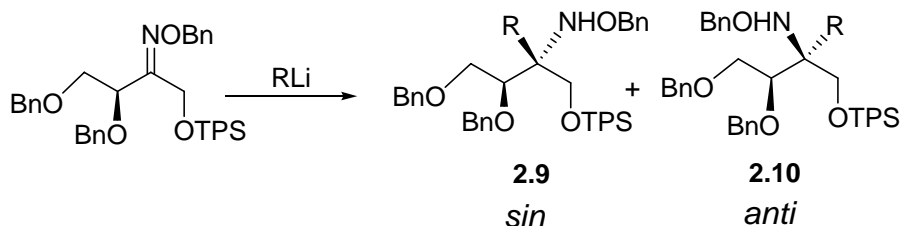
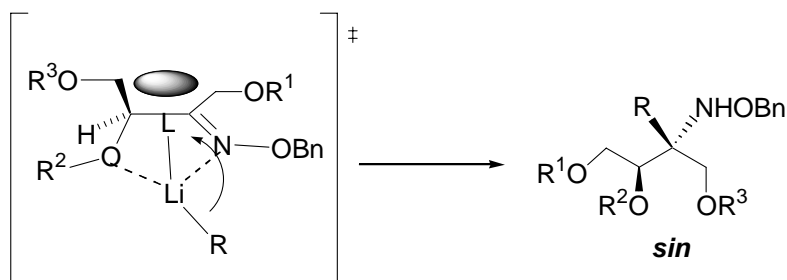


Tabla 2.2

Reactivo	Oxima <i>E</i> (2.9/2.10)	Oxima <i>Z</i> (2.9/2.10)
MeLi	>95:5	23:77
<i>n</i> -BuLi	>95:5	Descomp.
<i>t</i> -BuLi	Descomp.	Descomp.
PhLi	>95:5	98:32
Alil Li	>95:5	13:87

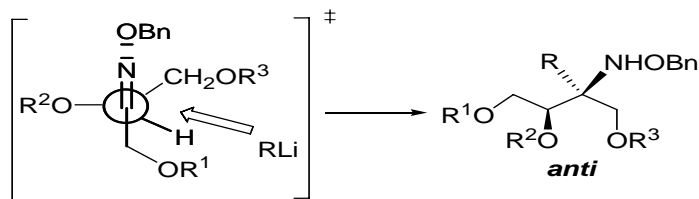
La elevada reactividad de las oximas *E* unida a su elevada estereoselectividad apoya firmemente la formación del estereoisómero *sin* mediante un estado de transición  $\alpha$ -quelado con transferencia intramolecular del resto hidrocarbonado al doble enlace C=N.

Estado de transición  $\alpha$ -quelado en oximas *E*

Esquema 2.2

Por tanto, en las oximas de configuración *E*, la coordinación del átomo de nitrógeno y del átomo de oxígeno del estereocentro con el átomo de litio debe generar un quelato rígido de cinco eslabones, que bloquea la cara *Re* del doble enlace C=N produciéndose la transferencia intramolecular del resto hidrocarbonado a la cara *Si* de éste.

Como se ha descrito anteriormente, las oximas *Z* son menos reactivas y menos estereoselectivas que las *E* y proporcionan mezclas con predominancia, en la mayoría de los casos, del estereoisómero *anti*. La adición a las oximas *Z* podría estar controlada, aunque no de un modo eficaz, mediante un estado de transición de tipo Felkin-Anh. En este estado de transición, el grupo alcoxi del estereocentro se colocaría perpendicular al doble enlace C=N, de manera que la aproximación del nucleófilo por la cara *Re* del doble enlace daría lugar al isómero *anti* (ver esquema 2.3).

Estado de transición Felkin-Anh en oximas *Z*  
Estado de transición Felkin-Anh en oximas *Z*

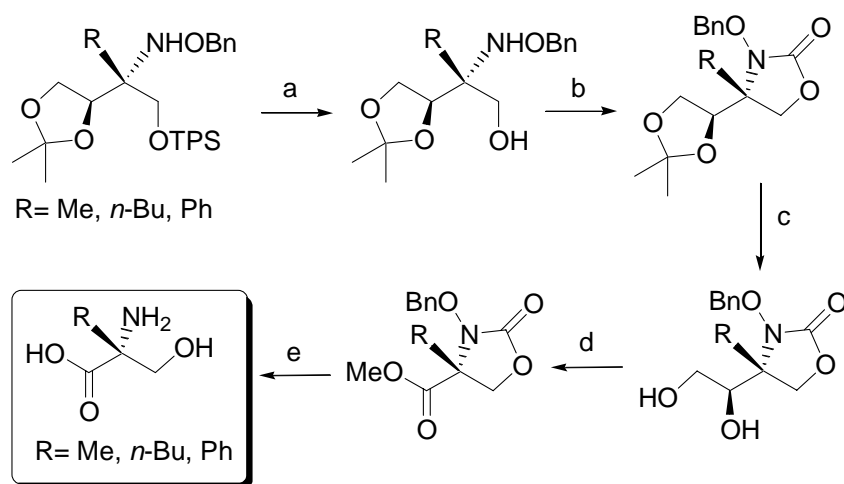
Esquema 2.2

Esquema 2.3

Las adiciones a los éteres de oxima se aplicaron en la síntesis de aminoácidos no proteinogénicos (ver esquema 2.4). Para ello, se



sometieron a un proceso de desililación que proporcionó una serie de aminoalcoholes que se transformaron en oxazolidinonas por reacción con carbonildiimidazol. La eliminación del grupo acetónido, escisión oxidante del enlace C–C, oxidación a ácido carboxílico y esterificación proporcionó una serie de ésteres metílicos, que por saponificación e hidrogenólisis se convirtieron en  $\alpha$ -metilserina,  $\alpha$ -butilserina y  $\alpha$ -fenilserina. Hay que señalar que ésta era la primera síntesis publicada en la literatura de  $\alpha$ -butilserina, así como la primera síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -fenilserina.<sup>3</sup>



Esquema 2.4

**Reactivos y condiciones:** a) TBAF, THF, temp. amb., 18 h; b) CDI, benceno, reflujo, 4h; c) PPTS, MeOH acuoso, 70 °C, 12 h; d) i. NaIO<sub>4</sub>, THF acuoso, temp. amb., 2h; ii. NaClO<sub>2</sub>, 2-metil-2-buteno, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, *t*-BuOH, temp. amb., 18h; iii. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; e) NaOH 2M, EtOH, temp. amb., 24 h; f) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, temp. amb., 48h.

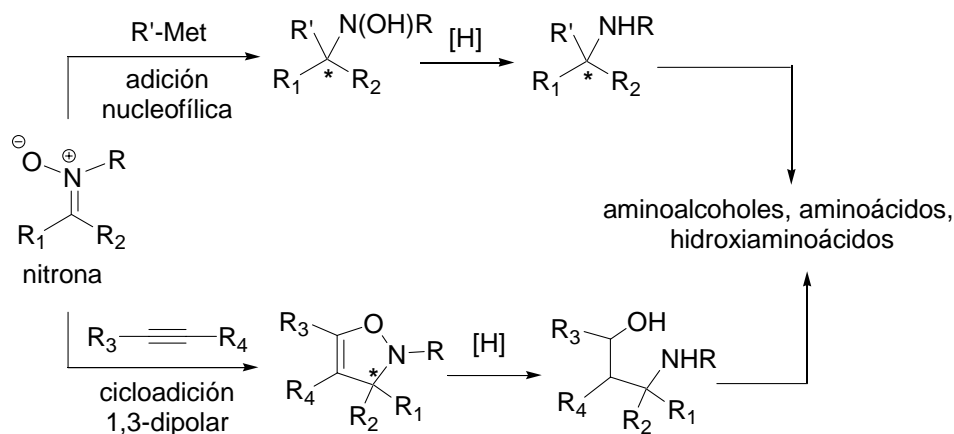
El alto grado de estereocontrol en las adiciones de reactivos organolíticos a oximas de configuración *E* permitió la síntesis estereoselectiva de serinas  $\alpha$ -ramificadas. Sin embargo, las oximas *Z*, por su bajo nivel de estereocontrol, no se pudieron aprovechar eficazmente para su transformación en aminoácidos no proteinogénicos. Ello hacía poco eficiente esta metodología puesto que aproximadamente la mitad del

<sup>3</sup> M. Carda, J. Murga, S. Rodríguez, F. González, E. Castillo, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 1703

derivado de eritrosa se malgastaba al convertirse en la oxima Z, poco aprovechable desde el punto de vista sintético.

A la vista de estos datos, los objetivos que se plantean en esta Tesis son en una primera aproximación la preparación de otros derivados nitrogenados de eritrosa, diferentes de las oximas, y el estudio subsiguiente de su reactividad y estereoselectividad con el fin de conseguir un acceso eficiente a aminoácidos no proteínogénicos.

De entre los derivados nitrogenados existentes de compuestos carbonílicos, las nitronas ofrecen interesantes ventajas puesto que poseen un doble enlace C=N altamente polarizado, responsable de su elevada reactividad electrofílica. Asimismo, la presencia de un átomo de oxígeno negativamente cargado puede facilitar el estereocontrol en los procesos de adición nucleofílica debido a su participación en procesos de quelación. Además, las nitronas pueden participar en procesos de cicloadición 1,3-dipolar a enlaces múltiples carbono-carbono, dándose lugar a la formación de dihidro o tetrahidroisoxazoles. La existencia de un buen número de métodos para la ruptura reductora del enlace N-O puede permitir la manipulación sintética de los productos de adición o cicloadición de nitronas, así como su conversión en compuestos nitrogenados de interés. Todo ello se resume en el siguiente esquema:



Esquema 2.5

Así pues, los objetivos que se plantean en la presente Tesis Doctoral son:

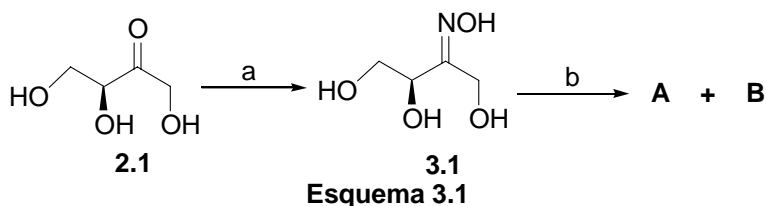
**1º.** La síntesis de nitronas derivadas de eritrulosa y el estudio de su reactividad frente a especies organometálicas.

**2º.** La transformación de los productos obtenidos en el proceso de adición nucleofílica a las nitronas en aminoácidos no proteinogénicos u otros productos nitrogenados ópticamente activos.

**3º.** El estudio de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas derivadas de eritrulosa.

### 3.1. Síntesis de derivados nitrogenados de eritrosulosa

La síntesis de derivados nitrogenados de eritrosulosa se inició con la transformación de ésta en una mezcla de oximas, que se sometió luego a acetalización por reacción con 2,2-dimetoxipropano en acetona en presencia de cantidades catalíticas de ácido canfosulfónico. Operando en estas condiciones, se obtuvo una mezcla de dos compuestos que denominaremos **A** y **B** (esquema 3.1).

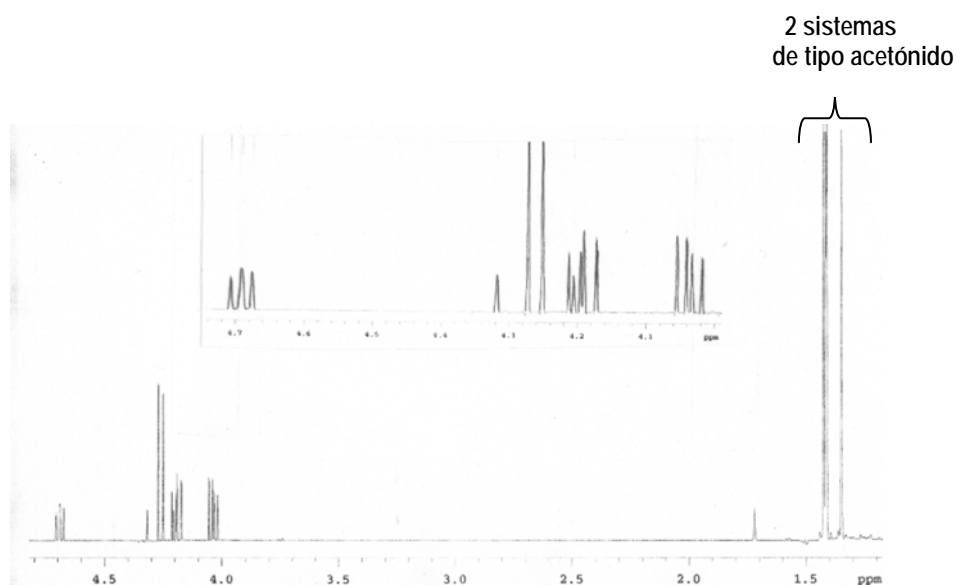


**Reactivos y condiciones:** a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{MeOH}$ , temp. amb., 2 h, 80%; b) acetona, 2,2-DMP, *p*-TsOH, 24 h, **A** 9% y **B** 8%.

El compuesto **A**, menos polar, era un sólido amarillo que fundía a 44-46 °C y presentaba un  $R_f$  de 0.70 en Hexano-AcOEt (1:1). El compuesto **B** tenía un  $R_f$  de 0.13 en la misma mezcla de disolventes y fundía a 55-57 °C. Por otra parte, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **A** mostraba la presencia de un sistema ABX (tres dobles dobletes a 4.69, 4.19 y 4.04 ppm) y de un sistema AB (dos dobletes a 4.29 ppm y 4.23 ppm), y de cuatro singuletes asignables a cuatro metilos de sistemas de tipo acetónido.

**<sup>1</sup>H RMN: Compuesto A**

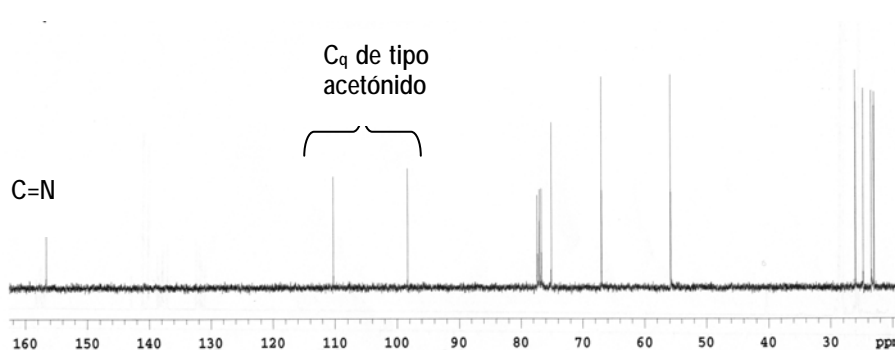
$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración
4.69	dd (J=6.9, 6.0 Hz)	1 H
4.29	d (J=18.1 Hz)	1 H
4.23	d (J=18.1 Hz)	1 H
4.19	dd (J=9.1, 6.9 Hz)	1 H
4.04	dd (J=9.1, 6.0 Hz)	1 H
1.43	s	3 H
1.42	s	3 H
1.41	s	3 H
1.35	s	3 H

**<sup>1</sup>H RMN del compuesto A**

El espectro de <sup>13</sup>C-RMN de **A** presentaba una señal a 155.1 ppm, asignable a un carbono cuaternario de doble enlace C=N, dos señales a 109.7 y 97.7 ppm, explicables por la presencia de dos carbonos cuaternarios acetálicos, tres señales situadas a 74.7 (CH), a 66.5 y 55.4 (CH<sub>2</sub>) y cuatro señales entre 25.6 y 22.7 ppm, asignables a metilos de sistemas acetálicos.

$^{13}\text{C}$  RMN: Compuesto **A**

$\delta$ (ppm)	Tipo de carbono
155.1	C
109.7	C
97.7	C
74.7	CH
66.5	CH <sub>2</sub>
55.4	CH <sub>2</sub>
25.6	CH <sub>3</sub>
24.4	CH <sub>3</sub>
22.9	CH <sub>3</sub>
22.7	CH <sub>3</sub>

 $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto **A**

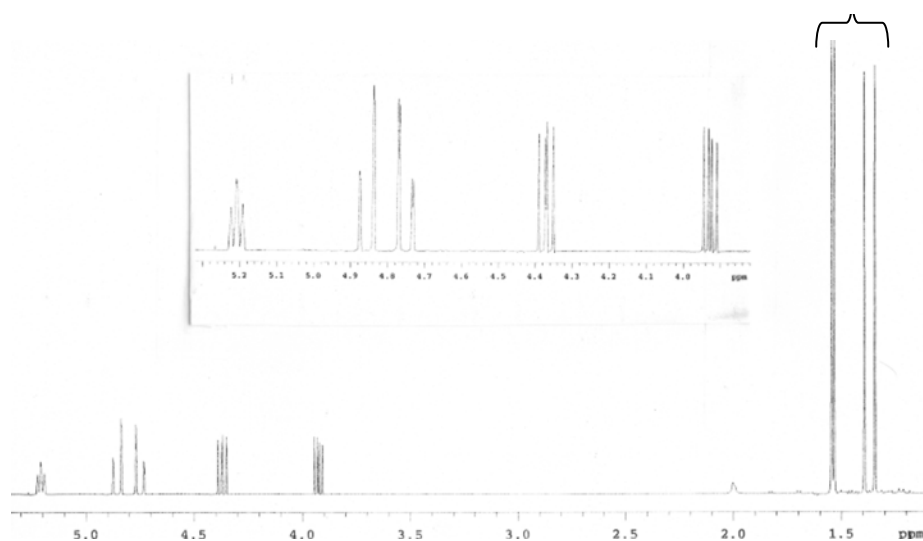
El espectro del  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **B** presentaba, al igual que **A**, un sistema ABX (tres dobles dobles a 5.23, 4.39 y 3.94 ppm) y un sistema AB (dos dobles a 4.87 y 4.85 ppm), así como cuatro singuletes asignables a cuatro metilos de sistemas de tipo acetónido.

**<sup>1</sup>H RMN: Compuesto B**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración
5.23	dd (J=6.9, 5.5 Hz)	1 H
4.87	d (J=14.8 Hz)	1 H
4.85	d (J=14.8 Hz)	1 H
4.39	dd (J=9.0, 6.9 Hz)	1 H
3.94	dd (J=9.0, 5.5 Hz)	1 H
1.57	s	3 H
1.56	s	3 H
1.42	s	3 H
1.37	s	3 H

**<sup>1</sup>H RMN del compuesto B**

2 sistemas de tipo acetónido

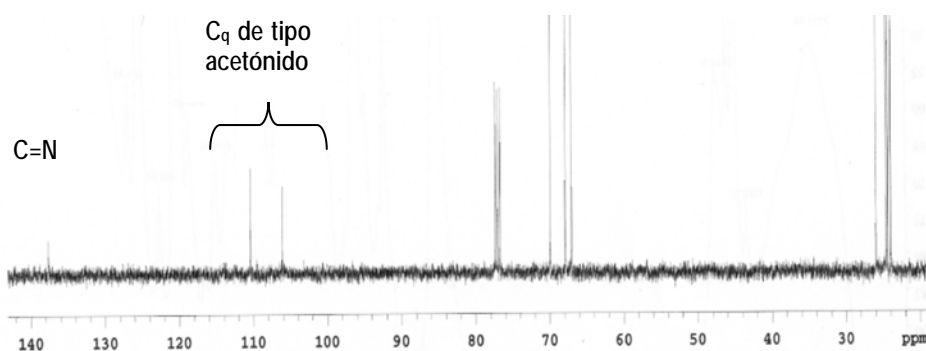


El espectro de <sup>13</sup>C-RMN de **B** presentaba una señal a 155.1 ppm, asignable a un carbono cuaternario del doble enlace C=N, dos señales a 109.7 y 105.5 ppm, que podrían corresponder a dos carbonos cuaternarios acetálicos, una señal de CH a 69.3, dos señales de CH<sub>2</sub> a 67.3 y 66.4, y finalmente cuatro señales entre 25.4 y 23.4 ppm, asignables a metilos de sistemas acetálicos.

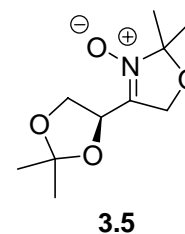
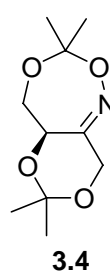
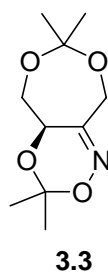
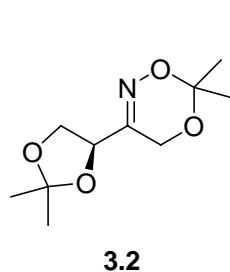
<sup>13</sup>C RMN: Compuesto B

δ (ppm)	Tipo de carbono
137.9	C
109.7	C
105.5	C
69.3	CH
67.3	CH <sub>2</sub>
66.4	CH <sub>2</sub>
25.4	CH <sub>3</sub>
24.0	CH <sub>3</sub>
23.7	CH <sub>3</sub>
23.4	CH <sub>3</sub>

<sup>13</sup>C RMN del compuesto B



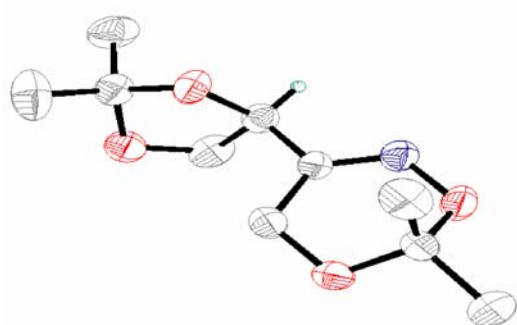
Con estos datos las estructuras que podrían explicar los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN de **A** y de **B** se indican a continuación:



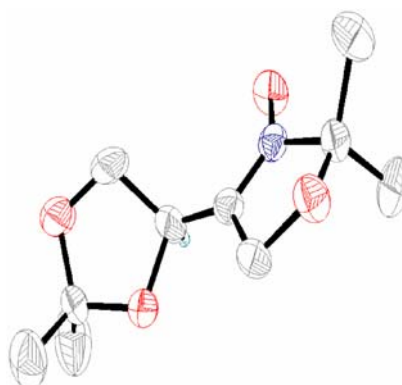


Por un lado, no cabía descartar *a priori* ninguna estructura de las cuatro anteriores y por otro, los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN no podían suministrar información adicional que permitiese su diferenciación. Afortunadamente, los compuestos **A** y **B** eran sólidos y se pudieron cristalizar adecuadamente para su estudio mediante difracción de rayos X. A continuación se indican las representaciones ORTEP obtenidas para los compuestos A y B:

**Representación ORTEP  
del compuesto A**

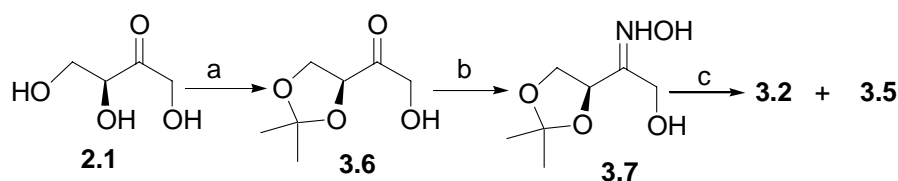


**Representación ORTEP  
del compuesto B**



De este modo, el compuesto **A** se corresponde con la estructura **3.2** mientras que el compuesto **B** es la nitrona **3.5**.

En las condiciones de reacción del esquema 3.1, los rendimientos con los que se obtenían la dioxazina **3.2** y la nitrona **3.5** eran muy bajos, del orden del 9% y 8%, respectivamente. Por ello, modificamos el método de preparación de estos compuestos de acuerdo con lo que se muestra en el esquema 3.2.



Esquema 3.2

**Reactivos y condiciones:** a) acetona, tamices 3Å, ác. canfosulfónico, temp. amb., 24 h, 90%; b) MeOH, NH<sub>2</sub>OH·HCl, NaOAc, temp. amb., 2 h, 85%; c) acetona, 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH, temp. amb., 24 h, **3.2** 35% y **3.5** 30%.

En esta nueva secuencia sintética se obtenía una mezcla de los compuestos **3.2** y **3.5** en relación aproximada 6:4, con rendimientos de 35% y 30%, respectivamente.

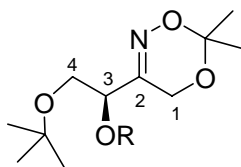
### 3.2. Adición de reactivos organometálicos a la dioxazina 3.2

Una vez caracterizados los compuestos nitrogenados obtenidos de L-eritruosa, se procedió a investigar su comportamiento en reacciones de adición nucleofílica al doble enlace C=N. El primer sustrato que se estudió fue la dioxazina **3.2**. En la tabla 3.1 se resumen todos los ensayos de adición nucleofílica efectuados sobre este compuesto. A este respecto cabe señalar, como se desprende de la tabla 3.2, que no se consiguió adicionar en ningún caso ninguna especie organometálica al doble enlace C=N de la dioxazina **3.2**, ni siquiera cuando se emplearon reactivos organolíticos. En el caso de los reactivos de Grignard, se recuperaba el material de partida mientras que, cuando se utilizaron reactivos organolíticos, se observó descomposición de la mezcla de reacción.

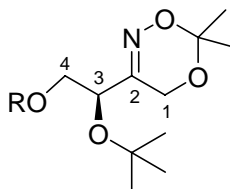
Tabla 3.1. Ensayos de adición nucleofílica a la dioxazina 3.2

Entrada	RM	T(°C)/t(h)	Resultado
1	MeMgCl	-78/1	produc. partida
2	MeMgCl	0/1	produc. partida
3	MeMgCl/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-78/1	produc. partida
4	PhLi	-78/1	descomp.
5	<i>n</i> -BuLi	-78/1.5	descomp.
6	<i>n</i> -BuLi/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-78/2	produc. partida
7	<i>n</i> -BuLi/BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	0/2	produc. partida
8	<i>n</i> -BuLi/Et <sub>2</sub> AlCl	-78/2	descomp.
9	<i>n</i> -BuLi/Et <sub>2</sub> AlCl	0/2	descomp.
10	Me <sub>3</sub> Al/tolueno	25/2	apertura acetónido

El único ensayo que proporcionó un producto definido tuvo lugar cuando la dioxazina **3.2** se hizo reaccionar con Me<sub>3</sub>Al en tolueno. En este caso se obtuvo, con un 80% de rendimiento, un compuesto cuyas características espectroscópicas más relevantes se indican a continuación. En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN de este compuesto habían desaparecido la señal a 109.7 ppm, que es la correspondiente al carbono cuaternario del anillo de dioxolano, y dos de las señales de los metilos de acetónido. En su lugar aparecía una señal a 27.1 ppm. Por otra parte, en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN aparecía un singulete a 1.12 ppm, de intensidad correspondiente a 9H. Con estos datos pensamos que las estructuras que podían justificar estos cambios en los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN eran las de los compuestos **3.8** ó **3.9**, representados a continuación:



**3.8** R=H  
**3.10** R=OAc

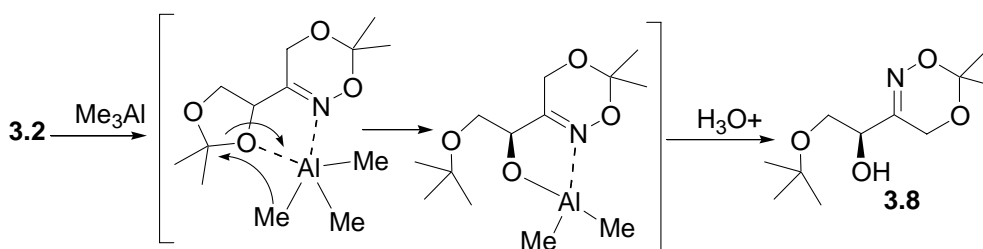


**3.9** R=H  
**3.11** R=OAc

Para conocer cuál de estas estructuras era la correcta, decidimos llevar a cabo una acetilación del producto obtenido en la reacción, lo que debería proporcionar los compuestos **3.10** ó **3.11**. El producto de la reacción de esterificación presentaba en su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN la señal de C-3 a 72.3 ppm y la señal de C-4 a 57.7 ppm. Las señales de los carbonos C-3 y C-4 en el producto de partida aparecían a 57.0 ppm y a 70.7 ppm. La señal a 57.0 ppm no sufría apenas desplazamiento mientras que la señal a 70.7 ppm experimentaba un significativo desplazamiento a campo bajo. Como esta señal es la del C-3, se puede deducir que éste carbono es el unido al grupo hidroxilo libre, cuya esterificación explica el desplazamiento a campo bajo de esta señal. Por tanto la estructura del producto de la reacción con  $\text{Me}_3\text{Al}$  tiene que ser **3.8**. A continuación se resumen estos cambios en la tabla que sigue:

	Compuesto <b>3.8</b>	Compuesto <b>3.10</b>
C-3	70.7 ppm	72.7 ppm
C-4	57.0 ppm	57.7 ppm

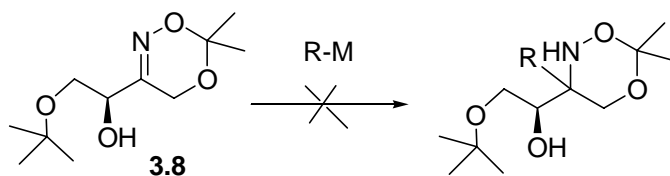
La formación del compuesto **3.8** se puede explicar, como se muestra en el esquema 3.3, mediante una quelación inicial del ácido de Lewis  $\text{Me}_3\text{Al}$  con el oxígeno dioxolánico y el nitrógeno del heterociclo, seguida del ataque nucleofílico al carbono acetálico.



Esquema 3.3

Ante este resultado decidimos aprovechar la formación del compuesto **3.10** y estudiar el comportamiento del doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  de este sustrato, ya que la existencia de un grupo hidroxilo libre en  $\alpha$  al doble

enlace podría favorecer el ataque de compuestos nucleofílicos. Desafortunadamente, el sustrato **3.10** también se mostró inerte frente a al ataque de reactivos organometálicos, como se indica en la tabla 3.2.



**Tabla 3.2.** Ensayos de adición nucleofílica al compuesto **3.8**

Entrada	R-M	T(°C)/t(h)	Resultado
1	MeLi	-78/1	produc. partida
2	MeLi	0/1	produc. partida
3	<i>n</i> -BuLi	-78/1	produc. partida
4	<i>n</i> -BuLi	25/1	descomp.
5	MeMgCl	0/1	produc. partida

### 3.3. Adición de reactivos organometálicos a la nitrona **3.5**

Después de investigar la reactividad de la dioxazina **3.2**, se pasaron a estudiar las reacciones de adición nucleofílica al doble enlace C=N de la nitrona **3.5**. A diferencia del comportamiento observado con el compuesto **3.2**, la nitrona **3.5** reaccionó tanto con reactivos organolíticos como con reactivos de tipo Grignard. En la tabla 3.3 se reflejan los resultados obtenidos en la adición de especies organometálicas a dicho compuesto.

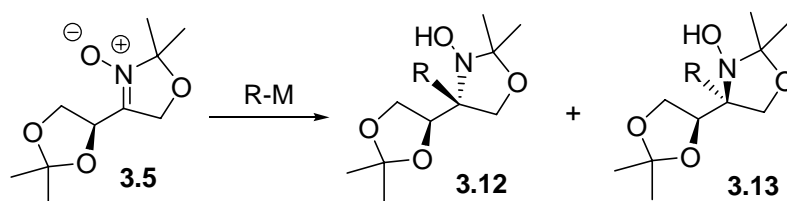


Tabla 3.3. Adiciones nucleófilas a la nitrona 3.5

Entrada	R-M	T(°C)/t(h)	Rto. (%)	3.12/3.13
1	MeMgCl	-78/1	70	75:25
2	<i>n</i> -BuMgCl	-78/1	75	83:17
3	<i>t</i> -BuMgCl	-78/1	Produc. partida	-
4	<i>t</i> -BuMgCl	0/1	Produc. partida.	-
5	<i>t</i> -BuMgCl	25/1	Produc. partida	-
6	EtMgBr	-78/1	79	87:13
7	VinilMgBr	-78/1	68	90:10
8	VinilMgBr	0/1	25	90:10
9	EtinilMgBr	-78/1	Produc. partida.	-
10	EtinilMgBr	0/1	72	90:10
11	AlilMgBr	-78/1	50	70:30
12	PhMgCl	-78/1	76	>95:5
13	MeLi	-78/1	80	91:9
14	MeLi	0/1	78	91:9
15	<i>n</i> -BuLi	-78/1	74	90:10
16	<i>t</i> -BuLi	-78/1	Descomp.	-
17	PhLi	-78/1	75	85:15
18	AlilLi	-78/1	60	70:30
19	AlilLi	0/1	37	50:50

La adición de reactivos de tipo Grignard pudo efectuarse en la mayoría de los casos a  $-78^{\circ}\text{C}$ , excepto cuando se empleó bromuro de etinilmagnesio, que requirió de una temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$  para adicionarse. Las diastereoselectividades observadas fueron moderadas en el caso del MeMgCl, *n*-BuMgBr y el  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$ , buenas para el EtMgCl,

$\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$  y  $\text{HC}\equiv\text{CMgCl}$  y excelentes en el caso del  $\text{PhMgCl}$ . El  $t\text{-BuMgBr}$  se mostró inerte, incluso a temperatura ambiente.

La adición de especies organolíticas se pudo efectuar a  $-78^\circ\text{C}$ , excepto en el caso del  $t\text{-BuLi}$ , que dio lugar a descomposición de la mezcla de reacción. Con  $\text{MeLi}$ ,  $n\text{-BuLi}$  y  $\text{PhLi}$  se observaron buenas estereoselectividades mientras que con alil-litio no hubo estereoselectividad.

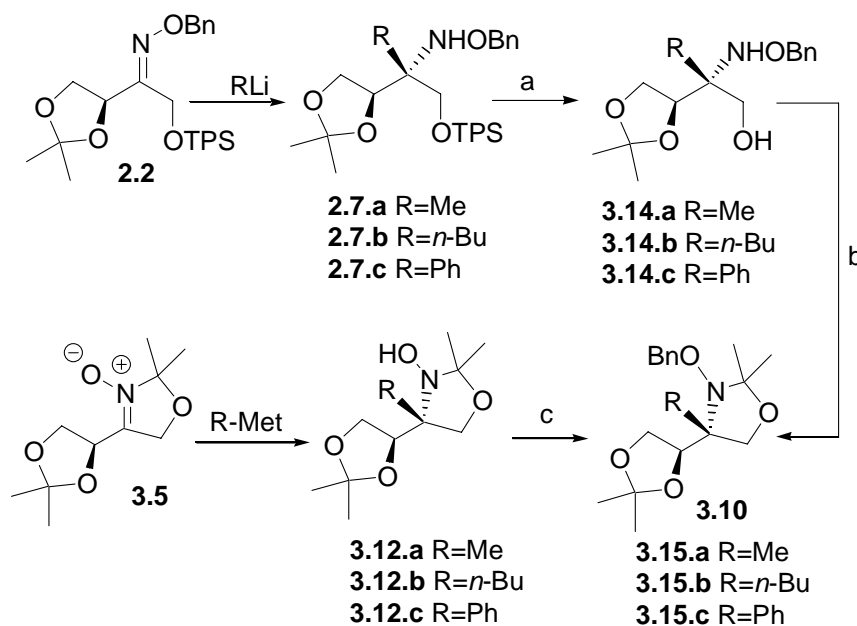
### 3.4. Determinación estructural de los productos de adición a la nitrona 3.5

La determinación de la configuración del nuevo estereocentro generado en la adición a la nitrona **3.5** se realizó mediante correlaciones químicas con compuestos cuya estructura ya había sido asignada con anterioridad en nuestro grupo de investigación. La adición de reactivos organolíticos  $\text{RLi}$  ( $\text{R}=\text{Me}$ ,  $n\text{-Bu}$ ,  $\text{Ph}$ ) a la  $E$ -oxima derivada del acetónido de eritrosa (ver capítulo 1) había proporcionado los compuestos con estructura general **2.7**<sup>1</sup> (ver esquema 3.4). La desililación de estos compuestos condujo a los aminoalcoholes **3.14**, cuya acetalización proporcionó los acetónidos **3.15**.

Por otro lado, los productos obtenidos en la adición de  $\text{MeLi}$ ,  $n\text{-BuLi}$  y  $\text{PhMgCl}$  a la nitrona **3.5** se sometieron a  $O$ -bencilación, proporcionando una serie de diacetónidos cuyas características espectroscópicas eran coincidentes con las de los compuestos obtenidos a partir de la oxima **2.2** (ver esquema 3.4).

---

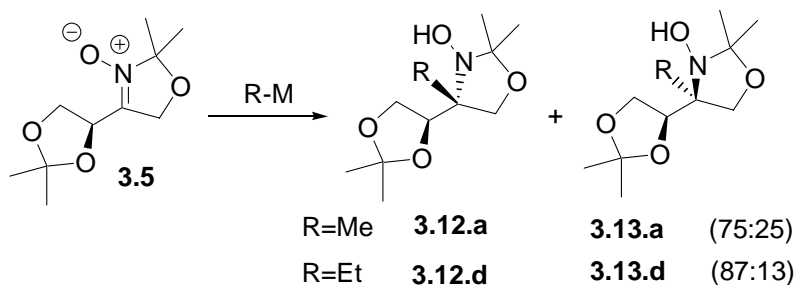
<sup>1</sup> J. A. Marco, M. Carda, J. Murga, S. Rodríguez, E. Falomir y M. Oliva, *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, 9, 1679-1701.



Esquema 3.4

**Reactivos y condiciones:** a) TBAF, THF, temp. amb., 18h; b) acetona, 2,2-DMP, *p*-TsOH, temp. amb., 18h; c) NaH, TBAI, BnBr, THF.

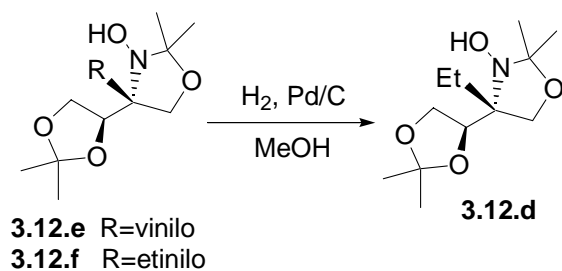
La estructura del producto de adición de EtMgBr a la nitrona **3.5** no se pudo determinar mediante correlación química puesto que no se disponía del análogo etilado en la adición a la oxima **2.2**. No obstante, la gran similitud entre el reactivo CH<sub>3</sub>MgBr y el EtMgBr nos lleva a proponer, por extensión, que la configuración del estereoisómero mayoritario generado en el proceso de adición de estas dos especies nucleofílicas es la misma para ambos reactivos.



Esquema 3.5



Por otra parte, la hidrogenación de los productos de adición de bromuro de vinilo y etinilmagnesio a la nitrona **3.5** proporcionó una mezcla cuyo producto mayoritario era idéntico al producto **3.12.d**, compuesto mayoritario obtenido en la adición de EtMgBr a la nitrona **3.5**, de lo que se puede deducir que la configuración de estos compuestos es la que se indica en el esquema 3.6.



Esquema 3.6

### 3.5. Consideraciones mecanísticas

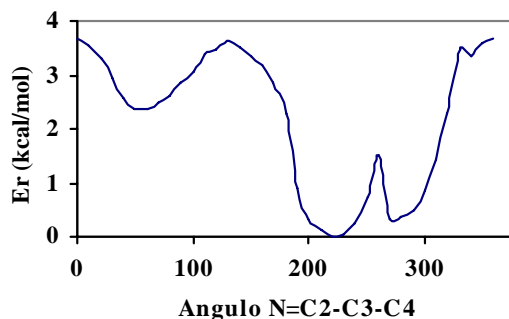
La racionalización de la estereoselectividad en la adición nucleófila a un sistema insaturado no es fácil debido al gran número de variables que entran en juego en dicho fenómeno. Por ello se hace necesario realizar en la mayoría de los casos determinadas simplificaciones que, si bien permiten abordar el estudio de forma más simple, también hacen que los resultados obtenidos sean en ocasiones especulativos.

Para efectuar un estudio preliminar del mecanismo implicado en la adición de reactivos organometálicos a la nitrona **3.5**, decidimos llevar cabo cálculos computacionales empleando métodos semiempíricos. Estos métodos han experimentado un notable avance en los últimos años y se ha conseguido dotarles de un elevado grado de fiabilidad, a pesar de las aproximaciones que este tipo de cálculos implican. El empleo de estos métodos en el estudio de la adición de reactivos organomagnésicos a cetonas y aldehídos indica que pueden tomarse como una buena aproximación de partida.

Los métodos de cálculo *ab initio*, a pesar de su mayor precisión, tienen el inconveniente de necesitar largos tiempos de cálculo. Por esta

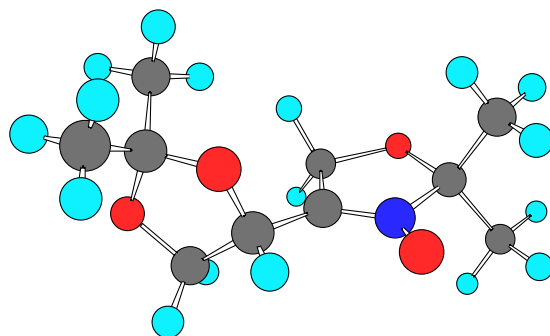
razón se han desarrollado métodos que emplean diferentes aproximaciones para simplificar la resolución de las integrales de interacción electrónica. Así, en los métodos semiempíricos se reemplazan la mayor parte de las integrales de interacción electrónica por parámetros experimentales. Nuestro estudio se ha efectuado empleando el método semiempírico PM3 del programa MOPAC93. Los cálculos han sido realizados en la Silicon Graphics Power Challenge L del Servei d'Informàtica de la Universitat Jaume I. Para localizar las estructuras de los estados de transición se ha empleado como coordenada de reacción la formación del enlace C–C. Los estados de transición se han caracterizado mediante análisis de frecuencias y se ha trazado la coordenada intrínseca de reacción que ha conectado los ET con los reactivos y los productos.

En primer lugar decidimos estudiar la adición de organometálicos mediante mecanismos que no implicaran procesos de quelación (modelos de Felkin-Anh y Houk). Para ello efectuamos un análisis conformacional de la nitrona **3.5**, tomando como coordenada el ángulo diedro N=C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. Los resultados obtenidos se representan en la figura 3.1.



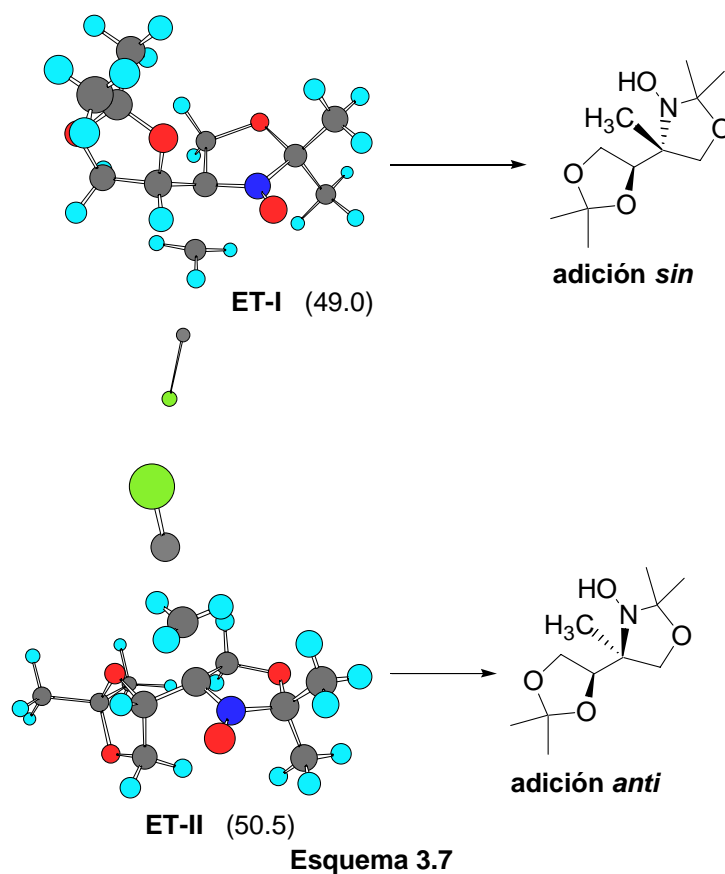
**Figura 3.1**

La estructura **3.16** representa el mínimo absoluto (ángulo 220°) obtenido en el análisis conformacional:



3.16

La adición de MeMgCl a dicho confórmero puede generar dos diastereoisómeros según sea la cara del doble enlace que resulte atacada. En el esquema 3.7 se indican las dos estructuras de transición localizadas y el diastereoisómero al que conducen. Las barreras energéticas y los parámetros más importantes de los ET se indican en la tabla 3.4.

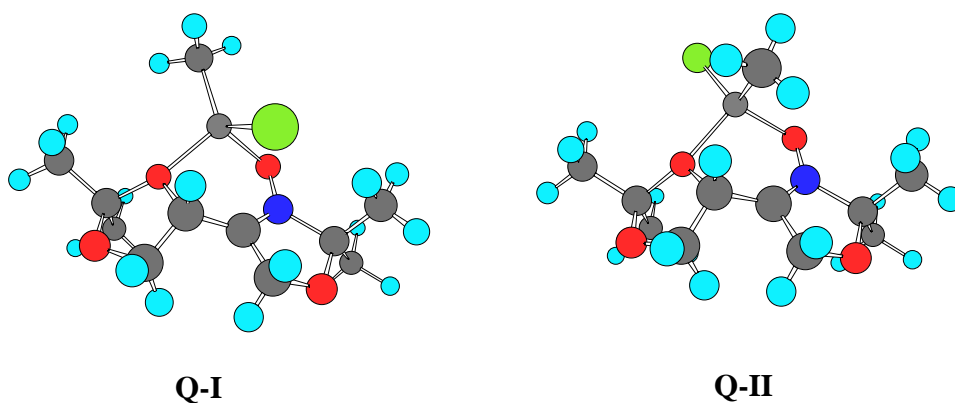


**Tabla 3.4.** Energía de los ET I y II y principales parámetros geométricos en Å

	ET-I	ET-II
Energía <sup>a</sup>	-109.1	-107.6
Barrera energética <sup>a,b</sup>	49.0	50.5
C <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> Mg	1.87	1.88
C <sub>2</sub> -N	1.42	1.41
Mg-CH <sub>3</sub>	2.44	2.43

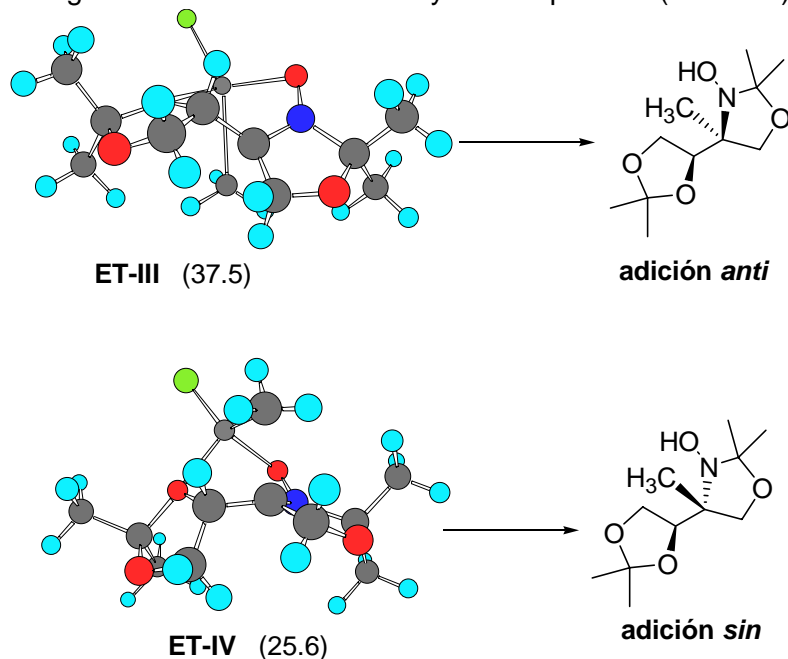
<sup>a</sup>Energía expresada en kcal/mol. <sup>b</sup>Energía de los reactivos: -158.1 kcal/mol (calculada por separado).

Como se observa en la tabla 3.4, el **ET-I** posee una menor barrera energética y conduce al producto de adición *sin*, que es el que se obtiene experimentalmente. Sin embargo, son posibles otros mecanismos de reacción en los que están implicados procesos de quelación. Fueron detectados dos quelatos, con menor energía que los reactivos de partida y sin barrera energética. Los quelatos que se obtuvieron a partir de la nitrona **3.5** y una molécula de MeMgCl se representan en el esquema 3.8:

**Esquema 3.8**

A partir de estos quelatos son posibles dos vías mecanísticas: la que implica la transferencia intramolecular del grupo metilo y la que implica adición intermolecular, con participación por tanto de una segunda molécula de MeMgCl. En primer lugar determinamos las estructuras de

transición del posible mecanismo de adición intramolecular. Las dos estructuras de transición obtenidas se indican a continuación (esquema 3.9), así como las barreras energéticas de éstas y los principales parámetros geométricos de las mismas y de los quelatos (tabla 3.5).



Esquema 3.9

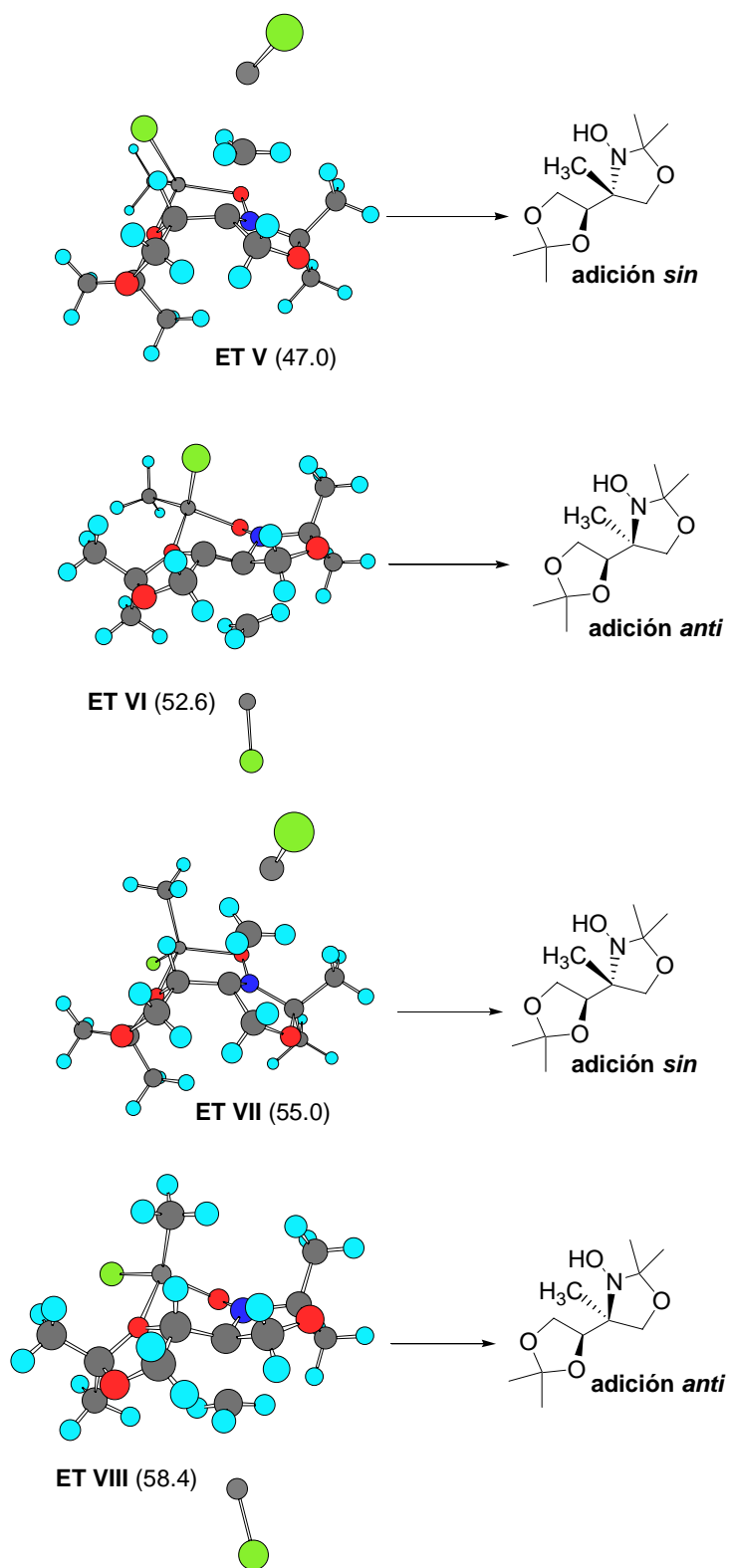
Tabla 3.5. Energía de los ET III y IV y principales parámetros geométricos en Å

	Q-I	ET-III	Q-II	ET-IV
Energía <sup>a</sup>	-182.9	-145.4	-174.6	-149.0
Barrera energética		37.5		25.6
O3-Mg	1.89	1.90	1.91	1.91
O <sub>nitrona</sub> -Mg	1.86	1.85	1.87	1.85
CH <sub>3</sub> -C3	4.48	2.39	3.34	2.22
Mg-CH <sub>3</sub>	1.89	2.34	1.90	1.97
C3-N	1.32	1.36	1.32	1.38

<sup>a</sup>Energía expresada en kcal/mol

Los resultados obtenidos indican que la estructura de transición más favorable (ET-III) en un mecanismo intramolecular es la que conduciría al producto de adición *sin*.

Asimismo, examinamos la adición de una segunda molécula de MeMgCl a cada uno de los quelatos obtenidos. En este caso son posibles cuatro estructuras de transición, dos para cada uno de los quelatos, correspondientes al ataque del organometálico por cada una de las dos caras del doble enlace. Se detectaron las cuatro estructuras de transición que se indican en el esquema 3.10 y que conducen a los productos indicados en el mismo. Las energías correspondientes a estos estados de transición se indican en la tabla 3.6.



Esquema 3.10

**Tabla 3.6.** Energías de los ET V, VI, VII VIII y principales parámetros geométricos en Å

	ET-V	ET-VI	ET-VII	ET-VIII
Energía <sup>a</sup>	-168.0	-162.4	-151.6	-148.2
Barrera energética <sup>b</sup>	47.0	52.6	55.0	58.4
O3-Mg	1.90	1.90	1.91	1.90
O <sub>nitrona</sub> -Mg	1.84	1.84	1.85	1.86
CH <sub>3</sub> -C3 <sup>c</sup>	2.01	1.84	1.86	1.85
Mg-CH <sub>3</sub> <sup>c</sup>	2.35	2.43	2.42	2.43
C3-N	1.41	1.42	1.42	1.41

<sup>a</sup>Energía expresada en kcal/mol. <sup>b</sup>Energía de los reactivos (calculada por separado): para TS-V y VI E=-215.0 kcal/mol; para TS-VII y VIII E=-206.6 kcal/mol.

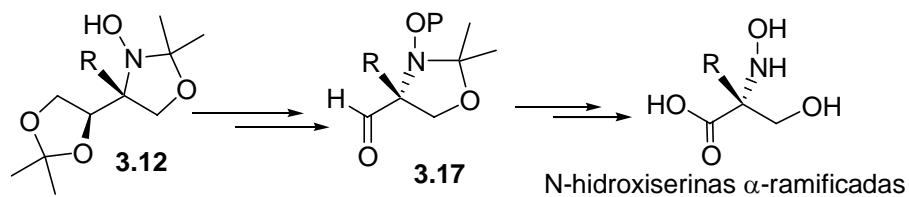
<sup>c</sup>Referido a la segunda molécula de MeMgCl.

Al igual que en los otros mecanismos analizados anteriormente, el estado de transición que posee menor barrera energética es el ET-V y conduce a un producto de adición *sin*, el obtenido experimentalmente. Naturalmente, los resultados obtenidos con el empleo de métodos semiempíricos son únicamente unas primeras aproximaciones que no permiten optar inequívocamente por uno u otro mecanismo. En este caso, la adición intramolecular de una molécula de MeMgCl posee la menor barrera energética y cabría esperar que fuera el mecanismo más favorable para este proceso.

### 3.6. Manipulaciones sintéticas de los productos de adición a la nitrona 3.5

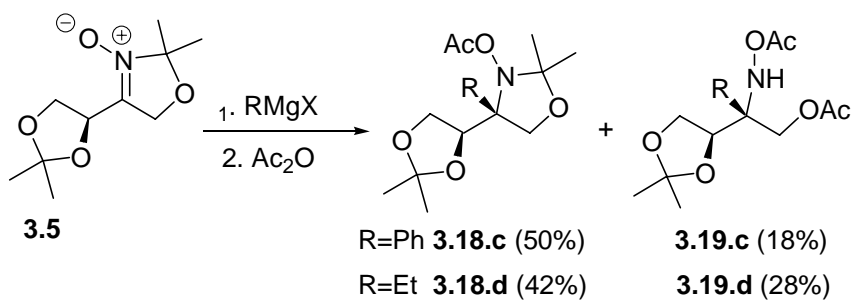
Una vez determinada la configuración de los productos de adición a la nitrona 3.5 nos planteamos su conversión en N-hidroxiácidos  $\alpha$ -ramificados, mediante una secuencia sintética que implicaba como paso clave la degradación oxidante del anillo dioxolánico (ver esquema 3.11).





Esquema 3.11

A fin de evitar posibles interferencias del grupo N-hidroxi libre en las etapas de oxidación del acetónido, se decidió efectuar un *quench* de la mezcla de reacción con anhídrido acético, lo cual debería dar lugar a los correspondientes N-acetoxi derivados. Este proceso se probó en la mezcla de reacción que se generaba en la adición de cloruro de fenilmagnesio y bromuro de etilmagnesio. En ambos casos se obtuvo una mezcla constituida por el esperado producto de O-acetilación (compuesto **3.18**, esquema 3.12) y pequeñas cantidades del diacetato **3.19**.

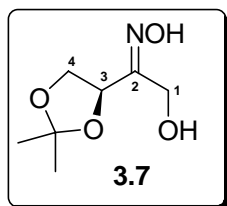


Esquema 3.12

Sobre los compuestos **3.18** se ensayó la transformación en los aldehídos **3.17** (P=Ac, esquema 3.11) por reacción con ácido periódico. Sin embargo, todas las condiciones de reacción ensayadas, que abarcaban el empleo de éter o acetato de etilo como disolventes, y con temperaturas desde 0°C a temperatura ambiente, provocaron la descomposición de la mezcla de reacción.

### 3.7 Parte Experimental

#### Síntesis de las oximas de 3,4-O-isopropiliden-L-eritrosa, 3.7



A una disolución de 3,4-O-isopropiliden (L)-eritrosa (5.0 g, 31.3 mmol) en metanol (95 mL) se le adicionó NaOAc (5.1 g, 62.2 mmol) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (2.2 g, 31.6 mmol). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 g, 30 mmol). La disolución resultante se filtró y el

disolvente se evaporó en rotavapor. El residuo generado se cromatografió sobre silicagel con hexano-acetato de etilo (1:1), obteniéndose 4.7 g (85%) de la mezcla de oximas como aceite incoloro.

**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ):

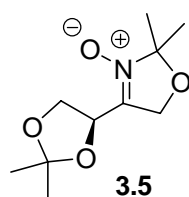
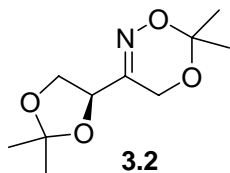
3346 (banda ancha), 2990, 2938, 2253, 1713, 1456, 1375, 1218, 1069, 914, 856, 734.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 5.26 (s, 1H,  $\text{OH}$ ), 4.73 (m, 1H, H-3), 4.4 (s, 1H,  $\text{OH}$ ), 4.35 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.7 (m, 2H, H-1, H-1'), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido).

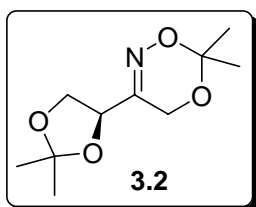
$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 159.1 (q $\underline{\text{C}}$ , C=N), 109.7 (q $\underline{\text{C}}$ , acetónido), 71.9 (C-3), 67.9 (C-1), 60.5 (C-4), 26.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido), 25.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido).

**Síntesis de la dioxazina 3.2 (nitrona de 1,2,3,4-di-O-isopropiliden-L-eritruulosa) y de la nitrona 3.5 (nitrona de 1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-L-eritruulosa)**



A una disolución de la mezcla de oximas anteriores (4.5 g, 30.3 mmol) en acetona seca (80 mL), se le añadió 2,2-dimetoxipropano (20 mL) y ácido *p*-toluensulfónico en cantidad catalítica (190 mg, 1 mmol). La disolución resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, se evaporó el disolvente y el aceite resultante se cromatografió utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo (7:3) y acetato de etilo. De esta forma se obtuvieron 1.1 g (35%) de la dioxazina **3.2** como sólido amarillento y 1.0 g (30%) de la nitrona **3.5** como sólido anaranjado.

**Dioxazina 3.2:**



$$[\alpha]_D^{20} = +4.9 \text{ (c=2.1, CHCl}_3\text{)}$$

$$\text{P.f.} = 44\text{-}46^\circ\text{C}$$

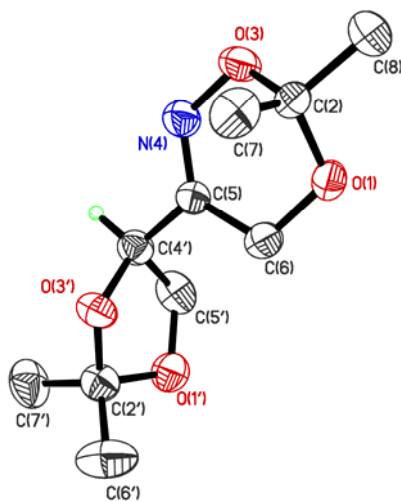
**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2991, 2942, 2894, 1726, 1634, 1456, 1375, 1216, 1153, 1068, 839, 738.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 4.69 (dd,  $J=6.9, 6.0$  Hz, 1H, H-3), 4.29 (d,  $J=18.1$  Hz, 1H, H-1), 4.23 (d,  $J=18.1$  Hz, 1H, H-1'), 4.19 (dd,  $J=9.1, 6.9$  Hz, 1H, H-4), 4.04 (dd,  $J=9.1, 6.0$  Hz, 1H, H-4'), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido).

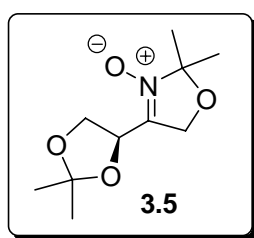
$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 155.1 (qC, C=N), 109.7 (qC, acetónido), 97.7 (qC, acetónido), 74.7 (C-3), 66.5 (C-1), 55.4 (C-4), 25.6 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 24.4 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 22.9 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 22.7 (CH<sub>3</sub>, acetónido).

Representación ORTEP de rayos X de la dioxazina **3.1** y tablas de información. Cristales obtenidos de hexano-éter.



**Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento**

Fórmula	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	Coeficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0.096
Masa molecular	215.25	F (0,0,0)	232
Temperatura (K)	293	Tamaño del cristal	0.25 x 0.15 x 0.15 mm <sup>3</sup>
(Å)	0.71069	Límites h, k, l	0 ≤ h ≤ 12
Sistema cristalino	monoclínico		0 ≤ k ≤ 7
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> (Nº 4)		14 ≤ l ≤ 13
a (Å)	9.768(2)	Método de barrido	
b (Å)	5.695(1)	Límites 2θ (°)	
c (Å)	11.020(4)	Nº de reflexiones registradas	1450
α (°)	90	Nº de reflexiones independientes	1379
β (°)	110.30(3)	G. O. F.	1.143
γ (°)	90	R1	0.0491
Volumen (Å <sup>3</sup> )	575.0(3)	wR2	0.0960
ρ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.243	Z	2

**Nitrona 3.5:**

$$[\alpha]_D^{20} = -1.8 \text{ (c=1.3, CHCl}_3\text{)}$$

$$\text{P.f.} = 55\text{-}57^\circ\text{C}$$

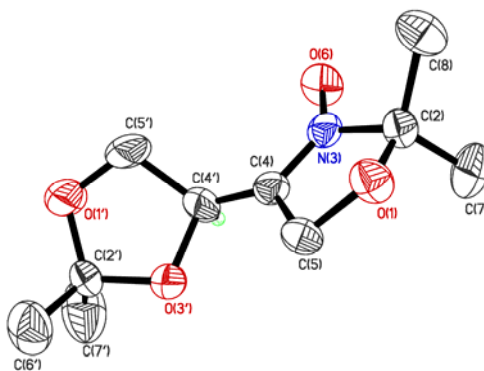
IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 2990, 2939, 2874, 1615, 1458, 1374, 1251, 1218, 1061, 842, 735.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 5.23 (dd,  $J=6.9, 5.5$  Hz, 1H, H-3), 4.87 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H, H-1), 4.85 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H, H-1'), 4.39 (dd,  $J=9.0, 6.9$  Hz, 1H, H-4), 3.94 (dd,  $J=9.0, 5.5$  Hz, 1H, H-4'), 1.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónico), 1.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónico), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónico), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónico).

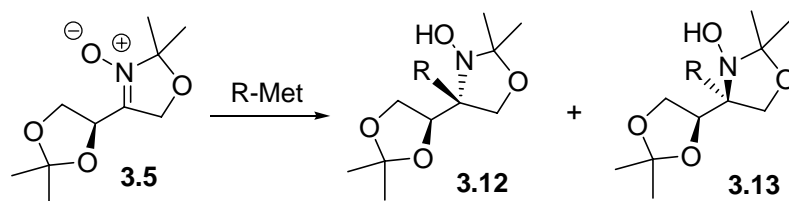
$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 137.9 (qC, C=N), 109.7 (qC, acetónico), 105.5 (qC, aminal), 69.3 (C-3), 67.3 (C-1), 66.4 (C-4), 25.4 ( $\text{CH}_3$ , acetónico), 24.0 ( $\text{CH}_3$ , acetónico), 23.7 ( $\text{CH}_3$ , acetónico), 23.4 ( $\text{CH}_3$ , acetónico).

Representación ORTEP de rayos X de la nitrona **3.5** y tablas de información. Cristales obtenidos de hexano-éter.



**Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento**

Fórmula	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0.095
Masa molecular	430.49	F (0,0,0)	928
Temperatura (K)	293	Tamaño del cristal	0.20 x 0.12 x 0.10 mm <sup>3</sup>
λ (Å)	0.71069	Límites h, k, l	0 ≤ h ≤ 5
Sistema cristalino	ortorrómbico		0 ≤ k ≤ 11
Grupo espacial	C2 <sub>2</sub> 2 <sub>1</sub> (Nº 20)		0 ≤ l ≤ 49
a (Å)	6.509(2)	Método de barrido	
b (Å)	9.129(3)	Límites 2θ (°)	
c (Å)	39.148(12)	Nº de reflexiones registradas	1181
α (°)	90	Nº de reflexiones independientes	1157
β (°)	90	G. O. F.	1.119
γ (°)	90	R1	0.0717
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2326.2(13)	wR2	0.1860
ρ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.229	Z	4

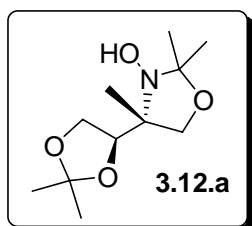
**Procedimiento general para la adición de reactivos organometálicos a la nitrona 3.5**

A una disolución de la nitrona **3.5** (1 mmol) en éter (4 mL) se le adicionó, en las condiciones de reacción indicadas en la tabla 3.3 (pág. 51), el compuesto organometálico correspondiente (2 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, luego se añadió 1 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla resultante se vertió sobre salmuera y se extrajo con AcOEt. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y evaporar el disolvente el

residuo resultante se cromatografió en columna sobre silica-gel usando mezclas Hexano-AcOEt (7:3) como eluyente.

Los productos que se describen a continuación son los diastereoisómeros mayoritarios obtenidos en cada una de las reacciones de adición.

**a) (2*R*,3*R*)-1,2-*N*,*O*-isopropiliden-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-hidroxiamino)-2-metilbutano-1,3,4-triol ( 3.12.a)**



Este compuesto se obtuvo en las condiciones experimentales expuestas en el procedimiento general utilizando como reactivo organometálico MeLi a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La reacción tuvo lugar con un rendimiento del 80% siendo la proporción de

diastereoisómeros **3.12.a/3.13.a** de 91:9.

**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3406 (banda ancha), 2985, 2960, 2906, 2888, 1485, 1368, 1208, 1158, 1073, 1016, 862.

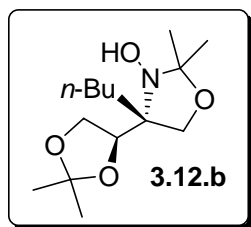
**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 5.35 (s ancho, 1H, OH), 4.10 (t,  $J=6.3$  Hz, 1H, H-3), 4.04 (d,  $J=6.3$  Hz, 2H, H-4, H-4'), 3.88 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H, H-1), 3.68 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H, H-1'), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.35 (s, 9H,  $3\text{CH}_3$  acetónido), 1.24 (s, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 108.9 (qC, acetónido), 98.3 (qC, aminal), 79.9 (C-3), 72.0 (C-1), 66.4 (qC, (C-2)), 65.9 (C-4), 27.0 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 26.3 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 25.0 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 22.6 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 15.4 ( $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ).



**b) (2R,3R)-2-n-butil-1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-2-(N-hidroxiamino)-butano-1,3,4-triol (3.12.b)**



Este compuesto se obtuvo en las condiciones experimentales expuestas en el procedimiento general utilizando como reactivo organometálico *n*-BuLi a  $-78^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento de la reacción fue del 74%. La proporción de diastereoisómeros **3.12.b/3.13.b** fue de 90:10.

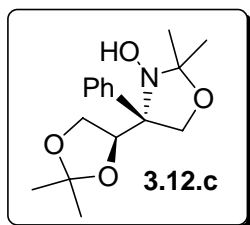
IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3428 (banda ancha), 2958, 1637, 1459, 1375, 1211, 1159, 1066, 859.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 5.0 (s ancho, 1H, OH), 4.30 (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-3), 3.90 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.76 (s, 2H, H-1, H-1'), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.38-1.35 (s ancho, 15H,  $3\text{CH}_3$  acetónido,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.90 (s ancho, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 108.6 (qC, acetónido), 98.0 (qC, aminal), 77.9 (C-3), 69.4 (C-1), 67.7 (qC, (C-2)), 66.0 (C-4), 32.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 25.2 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 24.6 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 23.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 14.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**c) (2R,3R)-2-fenil-1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-2-(N-hidroxi-amino)-butano-1,3,4-triol (3.12.c)**



Este compuesto se obtuvo según las condiciones experimentales expuestas en el procedimiento general utilizando como reactivo organometálico PhMgCl a  $-78^{\circ}\text{C}$ , en una proporción **3.12.c/3.13.c** de  $>95:5$  y con un rendimiento del 76%.

$$[\alpha]_D^{20} = -49.8 \text{ (c = 1.2, CHCl}_3\text{)}$$

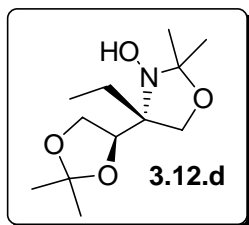
**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3418 (banda ancha), 2987, 2938, 2117, 1641, 1372, 1209, 1058.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.50 (m, 2H, aromáticos), 7.15 (m, 3H, aromáticos), 5.50 (s ancho, 1H, OH), 4.73 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H, H-3), 4.62 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H-1), 4.08 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H-1'), 3.98 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H, H-4), 3.56 (t,  $J=6.2$ , 1H, H-4'), 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 140.6 (qC, aromático), 128.0 (CH, aromático), 127.3 (CH, aromático), 127.1 (CH, aromático), 108.1 (qC, acetónido), 100.0 (qC, aminal), 77.0 (C-3), 74.9 (qC, (C-2)), 71.3 (C-1), 66.7 (C-4), 25.9 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 25.6 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 24.8 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 23.4 (CH<sub>3</sub>, acetónido).

**d) (2*R*,3*R*)-2-etil-1,2-*N*,*O*-isopropiliden-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-hidroxiamino)-butano-1,3,4-triol (3.10.d)**



Este compuesto se obtuvo según las condiciones experimentales expuestas en el procedimiento general utilizando como reactivo organometálico EtMgBr a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La proporción de diastereoisómeros **3.12.d/3.13.d** fue de 87:13 y el rendimiento fue del 79%.

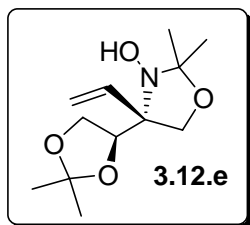
IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420 (banda ancha), 2986, 2938, 2888, 1723, 1639, 1459, 1376, 1212, 1058, 855.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 5.0 (s ancho, 1H, OH), 4.34 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H, H-3), 3.93 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.78 (s, 2H, H-1, H-1'), 1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 0.99 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 107.9 (qC, acetónido), 97.3 (qC, aminal), 77.0 (C-3), 68.3 (C-1), 67.4 (qC, (C-2)), 65.3 (C-4), 25.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 24.1 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 23.9 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 23.1 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 8.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**e) (2R,3R)-1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-2-(N-hidroxi-amino)-2-vinilbutano-1,3,4-triol (3.12.e)**



Este compuesto se obtuvo según las condiciones experimentales expuestas en el procedimiento general utilizando como reactivo organometálico  $\text{vinilMgBr}$  a  $-78^\circ\text{C}$ , lo que proporcionó una mezcla **3.12.e/3.12.e** en relación 90:10 con un rendimiento del 68%

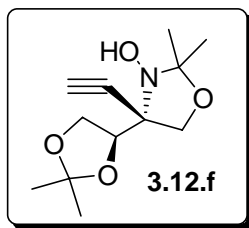
**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3408 (banda ancha), 2987, 2937, 2888, 1997, 1860, 1639, 1457, 1373, 1211, 1159, 1065, 927, 850.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 6.22 (dd,  $J=17.3, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.42 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.35 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 4.40 (s ancho, 1H, OH), 4.08 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H-1), 3.96 (m, 1H, H-3), 3.90 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, H-1'), 3.84 (s ancho, 2H, H-4, H-4'), 1.43 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$  acetónido), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 135.23 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 116.6 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 108.4 (qC, acetónido), 98.1 (qC, aminal), 77.7 (C-3), 70.4 (qC, (C-2)), 69.5 (C-1), 66.1 (C-4), 25.8 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 25.0 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 24.5 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 23.6 ( $\text{CH}_3$ , acetónido).

**f) (2R,3R)-2-etinil-1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-2-(N-hidroxiamino)-butano-1,3,4-triol (3.12.f)**



Este compuesto se obtuvo según las condiciones experimentales expuestas en el procedimiento general utilizando como reactivo organometálico EtinilMgBr a 0°C, lo que proporcionó una mezcla de diastereoisómeros **3.12.f/3.13.f** en relación 90:10 con un rendimiento del 72%.

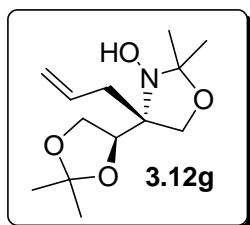
**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3405 (banda ancha), 3280, 2988, 2938, 2894, 2113, 1630, 1372, 1248, 1215, 1070, 846.

**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 5.0 (s ancho, 1H, OH), 4.18 (t, J=6.3 Hz, 1H, H-3), 4.14 (d, J=9.1 Hz, 1H, H-1), 4.06 (d, J=9.1 Hz, 1H, H-1'), 4.04 (d, J=6.3 Hz, 2H, H-4, H-4'), 2.6 (s, 1H, CH=C), 1.4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub> acetónido), 1.3 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub> acetónido).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 109.8 (qC, acetónido), 98.1 (qC, aminal), 79.2 (C-3), 77.8 (qC, (C-2)), 76.8 (CH=C), 71.2 (C-1), 66.6 (C-4), 66.2 (CH=C), 27.0 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 26.2 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 25.4 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 20.7 (CH<sub>3</sub>, acetónido).

**g) (2R,3R)-2-alil-1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-2-(N-hidroxi-amino)-butano-1,3,4-triol (3.12.g)**



El alil-litio se generó del siguiente modo: sobre Li metal (2.4 mmol) en THF seco (4 mL) se añadió, bajo Ar y a 0°C, alil fenil éter (2.0 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora.

A esta disolución, enfriada a -78°C, se le adicionó la nitrona **3.5** disuelta en éter y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. La reacción se sometió a continuación al protocolo que se describe en el procedimiento general, obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros **3.12.g/3.13.g** en relación 70:30 y con un rendimiento del 60%.

**IR** [NaCl] ( cm<sup>-1</sup>): 3555 (banda ancha), 1594, 1499, 1474, 1373, 1230, 1071, 811.

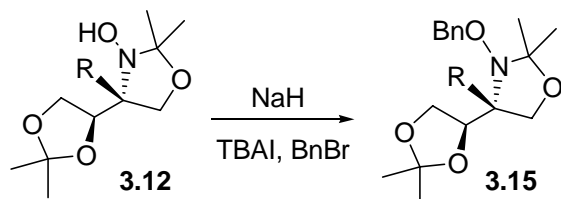
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 6.0 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 5.4 (s ancho, 1H, OH), 5.2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 4.3 (m, 1H, H-3), 4.0 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.8 (m, 2H, H-1, H-1'), 2.5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 1.5 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.4 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> acetónido).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 118.6 (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 115.9 (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 108.9 (qC, acetónido), 98.2 (qC, aminal), 78.5 ( C-3), 69.0 (C-1), 68.1 (qC, (C-2)), 65.7 (C-4), 36.4 (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 25.0 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 24.9 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 23.0 (CH<sub>3</sub>, acetónido).

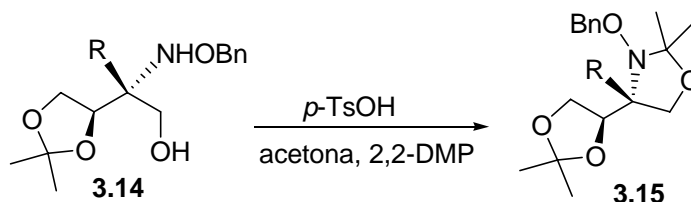
**Correlación química de los productos mayoritarios de la adición a la nitrona 3.5: obtención de los compuestos 3.12 a través de dos vías sintéticas**

a) *Procedimiento experimental general para la bencilación de los productos de adición 3.12:*



A una suspensión de NaH (36.0 mg, 1.5 mmol) en THF seco (1 mL) se le adicionó el correspondiente compuesto **3.12** (1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se adicionó yoduro de tetra-*n*-butilamonio (33 mg, 0.09 mmol) y bromuro de bencilo (179  $\mu$ L, 1.5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, se adicionó una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 5% y la mezcla se extrajo con AcOEt. Después de lavar los extractos orgánicos con salmuera, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y evaporar, el residuo se cromatógrafió con una mezcla Hexano-éter (95:5). Esta reacción funcionó con rendimientos del 80-87%.

b) Procedimiento general para la acetalización de los aminoalcoholes con estructura general **3.14**.<sup>1</sup>

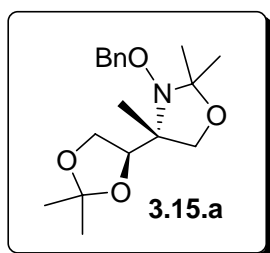


A una disolución del aminoalcohol **3.14** (200 mg, 1.1 mmol) en acetona (2.5 mL) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (0.3 mL) y ácido *p*-toluensulfónico en cantidad catalítica (50 mg, 0.26 mmol). La disolución resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió usando una mezcla de Hexano-éter (95:5). Esta reacción funcionó con rendimientos del 67-79%.

<sup>1</sup> La síntesis de los aminoalcoholes **3.14**, cuya configuración absoluta es la representada en el esquema de reacción, se describe en la Tesis Doctoral de J. Murga. Universidad Jaime I. Diciembre 1998.



1) Síntesis de (2R,3R)- 1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-2-(N-benciloxiamino)-2-metilbutano-1,3,4-triol (3.15.a)



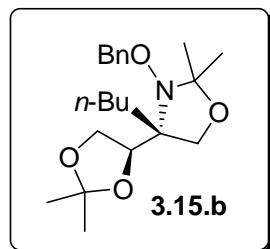
IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2987, 2936, 2875, 1608, 1454, 1369, 1248, 1211, 1158, 1070, 861, 751.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.3 (m, 5H, aromáticos), 4.68 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.40 (t,  $J=6.8$  Hz, 1H, H-3), 3.98 (t,  $J=6.8$ , 1H, H-4), 3.90 (m, 1H, H-4'), 3.80 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H, H-1), 3.62 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H, H-1'), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.06 (s, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 137.0 (qC, aromático), 129.0 (CH, aromático), 128.3 (CH, aromático), 128.0 (CH, aromático), 109.0 (qC, acetónido), 98.9 (qC, aminal), 80.2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 77.6 (C-3), 72.4 (C-1), 69.6 (qC, (C-2)), 65.6 (C-4), 28.9 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 26.5 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 24.9 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 22.2 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 14.5 ( $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ).

**2) (2R,3R)-2-n-butil-1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-2-(N-benciloxiamino)-butano-1,3,4-triol (3.15.b)**



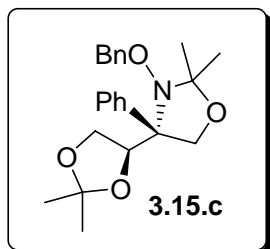
IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2986, 2959, 2935, 2874, 2306, 1954, 1712, 1455, 1368, 1255, 1211, 1161, 1054, 862, 733, 701.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.35 (s, 5H, aromáticos), 4.90 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.40 (m, 1H, H-3), 4.0 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.80 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, H-1), 3.6 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, H-1'), 1.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.4 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.31 (s ancho, 12H,  $\text{CH}_3$  acetónido,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.90 (s ancho, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 138.0 (qC, aromático), 129.2 (CH, aromático), 128.4 (CH, aromático), 128.0 (CH, aromático), 108.6 (qC, acetónido), 98.5 (qC, aminal), 78.4 (C-3), 77.6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70.9 (C-1), 68.0 (qC, (C-2)), 65.8 (C-4), 31.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27.6 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 27.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 25.2 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 23.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 14.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**3) (2R,3R)-2-fenil-1,2-N,O-isopropiliden-3,4-O-isopropiliden-2-(N-benciloxiamino)-butano-1,3,4-triol (3.15.c)**



IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3056, 2988, 2938, 2252, 1602, 1454, 1372, 1266, 1209, 1160, 1072, 910, 737, 704.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.7 (m, 5H, aromáticos), 7.3 (m, 5H, aromáticos), 4.92 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.84 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.76 (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-3), 4.65 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H, H-1), 4.05 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H, H-1'), 3.91 (t,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-4), 3.59 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, H-4'), 1.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 140.7 (qC, aromático), 136.1 (qC, aromático), 128.8 (CH, aromático), 128.6 (CH, aromático), 128.5 (CH, aromático), 128.4 (CH, aromático), 128.3 (CH, aromático), 127.4 (CH, aromático), 127.2 (CH, aromático), 107.8 (qC, acetónido), 100.6 (qC, aminal), 77.1 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 76.8 (C-3), 76.5 (qC, (C-2)), 72.8 (C-1), 66.6 (C-4), 27.1 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 25.7 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 24.6 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 23.3 ( $\text{CH}_3$ , acetónido).

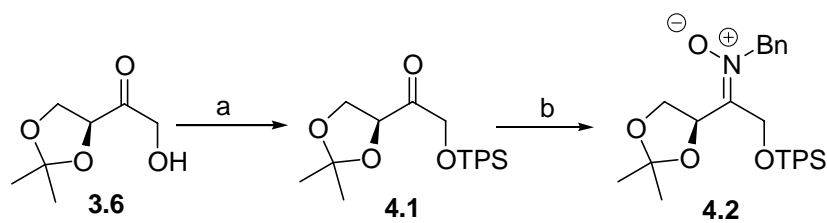
#### 4.1. Nitronas acíclicas derivadas de eritrolusa

En el capítulo anterior se ha explicado que la reacción de la oxima derivada del acetónido de L-eritrolusa con 2,2-dimetoxipropano conduce a la nitrona cíclica **3.5**. Además, la reacción de esta nitrona con compuestos organolíticos y organomagnesianos permite la creación estereocontrolada de centros estereogénicos cuaternarios. Nuestra intención última era aprovechar los productos de adición a la nitrona **3.5** como punto de partida para la obtención de N-hidroxiaminoácidos  $\alpha$ -ramificados. Sin embargo, este planteamiento se demostró poco eficaz debido a que, como se ha visto antes:

a) la nitrona se obtenía con bajo rendimiento y además mezclada con una dioxazina que no reaccionó en ningún proceso de adición nucleofílica.

b) no se pudieron obtener los N-hidroxiaminoácidos  $\alpha$ -ramificados debido a nuestra incapacidad en la manipulación sintética de los productos de adición a la nitrona.

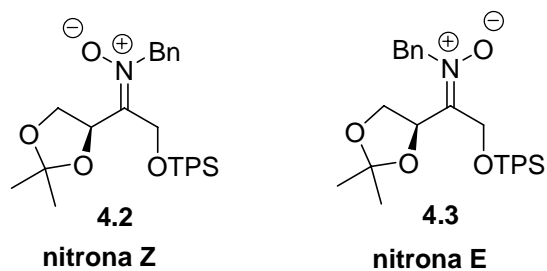
A la vista de estos resultados decidimos obtener otro tipo de nitronas por reacción de acetónido de L-eritrolusa 1-O-sililado con N-bencilhidroxilamina, tal y como se indica en el esquema 4.1.



Esquema 4.1

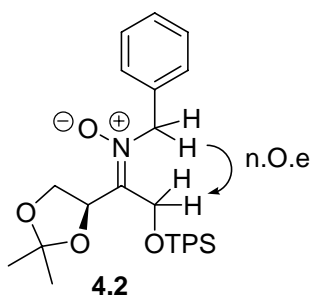
**Reactivos y condiciones:** a) TPSCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb., 18 h.; b) BnNHOH, MgSO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb., 48 h, 85%.

Es conveniente recordar en este punto que la reacción del acetónido **4.1** con N-bencilhidroxilamina puede proporcionar en principio la mezcla de nitronas *E* y *Z* que se indican a continuación:



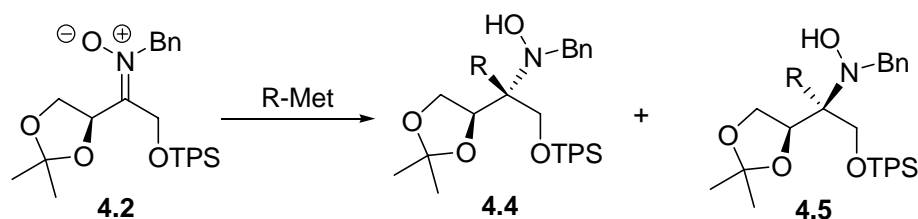
La configuración de la nitrona obtenida realmente en las condiciones descritas en el esquema 4.1 se determinó mediante medidas de n.O.e. El compuesto **4.2** presentaba n.O.e. entre los protones de C-1 y los protones bencílicos, así como ausencia de n.O.e. entre dichos protones bencílicos y el hidrógeno de C-3. Ello llevó a concluir que la configuración del enlace C=N era Z.

#### n. O.e. en la nitrona Z



#### 4.2. Adición de reactivos organometálicos a la nitrona 4.2

Una vez asignada inequívocamente la configuración de la nitrona **4.2**, se procedió a estudiar la adición de especies organometálicas a dicho compuesto, reacción que puede generar la mezcla de diastereoisómeros que se indica a continuación:



Los resultados obtenidos en estas adiciones se muestran en la tabla 4.1.

**Tabla 4.1.** Adiciones de reactivos organometálicos a la nitrona **4.2**.

Entrada	RM	Éter		THF	
		Rto(%)	4.4/4.5	Rto(%)	4.4/4.5
1	MeMgCl	65	78:22	63	85:15
2	<i>n</i> -BuMgCl	65	87:13	65	83:17
3	<i>t</i> -BuMgCl	Prod. part.	-	Prod. part.	-
4	EtMgBr	60	85:15	62	85:15
5	VinilMgBr	63	55:45	70	80:20
6	EtinilMgBr <sup>b</sup>	90	40:60	82	33:67
7	AlilMgBr	92	50:50	89	<5:95
8	PhMgCl	85	85:15	90	>95:5
9	MeLi	55	13:87	Desc.	-
10	<i>n</i> -BuLi	Desc.	-	-	-
11	<i>t</i> -BuLi	Desc.	-	-	-
12	PhLi	63	80:20	Desc.	-

<sup>a</sup> Las reacciones se efectuaron a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 5 horas empleando 5 equivalentes del correspondiente organometálico. <sup>b</sup> La temperatura se elevó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$

En primer lugar se ensayó la adición de reactivos de tipo Grignard. Cuando la adición se efectuó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  empleando 2 equivalentes del reactivo organometálico, se observó un escaso grado de conversión, incluso tras periodos de reacción de 5 h. Agregando un total de 5 equivalentes se consiguió finalmente que la adición fuera completa.

Como se puede observar en la tabla 4.1, la adición de organomagnesianos resultó en algunos casos altamente estereoselectiva a temperaturas de  $-78^{\circ}\text{C}$ . Los mejores resultados se obtuvieron utilizando THF como disolvente. Se consiguieron diastereoselectividades moderadas con  $\text{MeMgCl}$ ,  $n\text{-BuMgCl}$ ,  $\text{EtMgBr}$  y  $\text{vinilMgBr}$  (entradas 1, 2, 4 y 5) y excelentes con  $\text{alilMgBr}$  y  $\text{PhMgCl}$  (entrada 7 y 8). El producto mayoritario en todos los casos era el producto **4.4**, excepto en la adición de bromuro de alilmagnesio en la que se obtuvo, con muy alta estereoselectividad, el isomero opuesto **4.5**.

A fin de aumentar la proporción del isómero *sin* la adición se efectuó en presencia del ácido de Lewis  $\text{ZnBr}_2$ ,<sup>7 cap.1</sup> que favorece la adición de especies nucleofílicas a nitronas a través de estados de transición quelados. Los resultados obtenidos en presencia de este ácido de Lewis se muestran en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Adiciones a la nitrona 4.2 en presencia de ZnBr<sub>2</sub><sup>a</sup>

Entrada	RM	Éter		THF	
		Rto(%)	4.4/4.5	Rto(%)	4.4/4.5
1	MeMgCl	78	88:12	72	>95:5
2	<i>n</i> -BuMgCl	72	>95:5	65	88:12
3	<i>t</i> -BuMgCl	-	-	-	-
4	EtMgBr	75	89:11	75	93:7
5	VinilMgBr	80	64:36	80	85:15
6	EtinilMgBr <sup>b</sup>	85	40:60	80	52:48
7	AlilMgBr	86	90:10	83	80:20
8	PhMgCl	82	80:20	-	>95:5
9	MeLi	77	10:90	-	-
10	<i>n</i> -BuLi	-	-	-	-
11	<i>t</i> -BuLi	-	-	-	-
12	PhLi	65	70:30	-	-

<sup>a</sup> Las reacciones se efectuaron a  $-78$  °C durante 5 horas empleando 5 equivalentes del correspondiente organometálico. <sup>b</sup> La reacción se llevó a cabo a 0 °C.

Como se ve en la tabla anterior, se observó en todos los casos un aumento en la proporción del isómero *sin*, sobre todo en la adición de cloruro de metilmagnesio y de bromuro de etilmagnesio en THF.

La reacción de nitronas con reactivos organometálicos en presencia de Et<sub>2</sub>AlCl proporciona muy a menudo los diastereoisómeros opuestos a los que se obtienen en presencia de ZnBr<sub>2</sub>.<sup>7 cap.1</sup> Por ello, se ensayaron también las adiciones nucleofílicas a la nitrona 4.2 en presencia de dicho ácido de Lewis. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 4.3.



**Tabla 4.3.** Adiciones a la nitrona **4.2** en presencia de Et<sub>2</sub>AlCl<sup>a</sup>

Entrada	RM	Éter		THF	
		% Rend.	4.4/4.5	% Rend.	4.4/4.5
1	MeMgCl	66	67:33	69	54:46
2	<i>n</i> -BuMgCl	78	31:69	74	50:50
3	<i>t</i> -BuMgCl	-	-	-	-
4	EtMgBr	55	65:35	85	47:53
5	VinilMgBr	87	<5:95	60	<5:95
6	EtinilMgBr <sup>b</sup>	80	28:72	75	19:81
7	AlilMgBr	87	20:80	81	15:85
8	PhMgCl	67	39:61	60	70:30
9	MeLi	80	13:87	-	-
10	<i>n</i> -BuLi	-	-	-	-
11	<i>t</i> -BuLi	-	-	-	-
12	PhLi	92	23:77	-	-

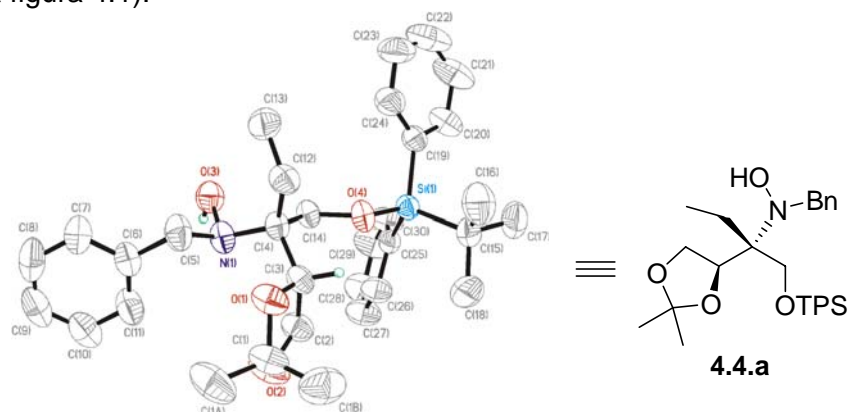
<sup>a</sup> Las reacciones se efectuaron a -78 °C durante 5 horas empleando 5 equivalentes del correspondiente organometálico. <sup>b</sup> La reacción se llevó a cabo a 0 °C.

Las adiciones en presencia de cloruro de dietilaluminio provocaron en todos los casos un aumento en la proporción del isómero *anti*, aunque la reacción sólo fue altamente estereoselectiva en la adición de bromuro de vinilmagnesio.

### 4.3. Determinación estructural de los productos de adición a la nitrona 4.2

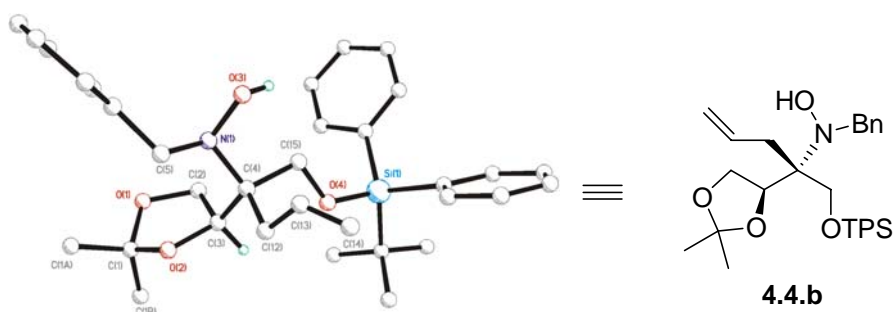
La adición de bromuro de etilmagnesio en THF en presencia de ZnBr<sub>2</sub> había dado lugar a una mezcla de estereoisómeros en relación 93:7 (entrada 4, tabla 4.2). La cristalización de esta mezcla proporcionó cristales del producto mayoritario puro que se analizaron mediante difracción de rayos X. La representación ORTEP de este compuesto demuestra que su

estructura se corresponde con la estructura general **4.4** (estructura **4.4.a** de la figura 4.1).



**Figura 4.1**

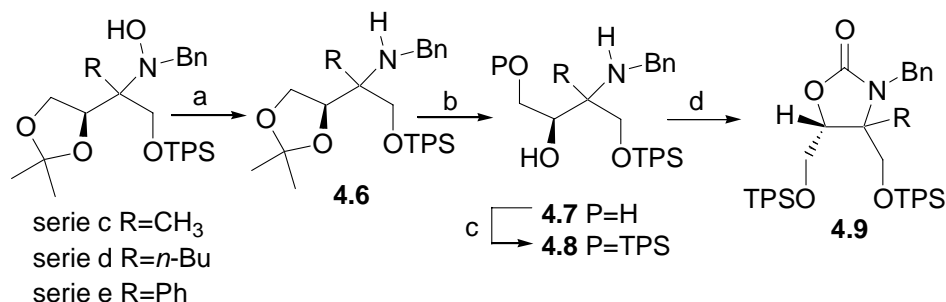
Por otro lado, la adición de cloruro de alilmagnesio en THF en presencia de  $\text{ZnBr}_2$  daba lugar a una mezcla de estereoisómeros en relación 90:10. La cristalización de esta mezcla proporcionó cristales del producto mayoritario puro que se analizaron también mediante difracción de rayos X, lo que permitió asignar la configuración *R* al estereocentro cuaternario (estructura **4.4.b** de la figura 4.2).



**Figura 4.2**

El resto de los compuestos de adición a la nitrona **4.2** eran aceites por lo que la determinación de la configuración del estereocentro cuaternario se llevó a cabo mediante medidas de n.O.e. en oxazolidinonas

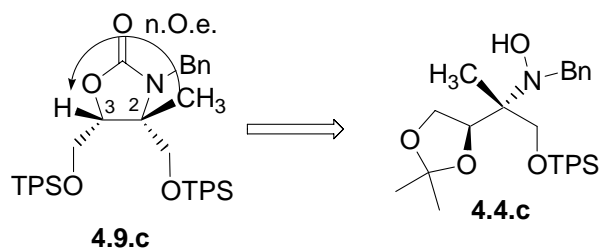
derivadas de los mismos. La ruta sintética que se siguió para dicho fin se muestra en el esquema 4.2.



Esquema 4.2

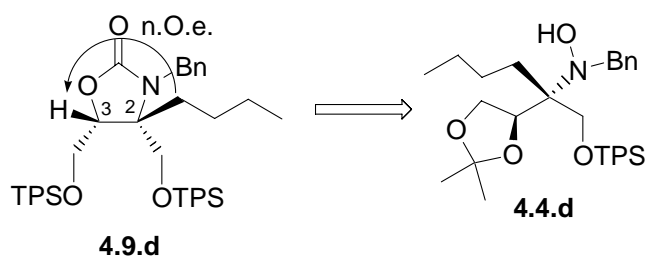
**Reactivos y condiciones:** a) Zn/Cu(OAc)<sub>2</sub>, AcOH, temp. amb., 15 min, luego 70°C, 35 min, 63-72%; b) HCl 2M, MeOH, 70°C, 30 min, luego temp. amb., 30 min, 80-85%; c) TPSCI, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb., 18 h, 60-72%; d) trifosgeno, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb., 48 h, 63-80%.

La anterior ruta sintética permitió la determinación estructural de los productos mayoritarios obtenidos en la adición de MeMgCl y *n*-BuMgCl. Así, el N-hidroxicompuesto **4.4.c** (R=CH<sub>3</sub>), obtenido en la adición de MeMgCl a la nitrona en THF en presencia de ZnBr<sub>2</sub>, se transformó por desoxigenación reductora con Zn y Cu(OAc)<sub>2</sub> en el aminocompuesto **4.6.c** (R=CH<sub>3</sub>). Por tratamiento de éste último con HCl en metanol se convirtió en el aminodiol **4.7.c** (R=CH<sub>3</sub>). Finalmente, la sililación selectiva del hidroxilo primario seguida de reacción con trifosgeno proporcionó la oxazolidinona **4.9.c** (R=CH<sub>3</sub>), que se estudió a continuación por RMN. La presencia de n.O.e. entre el hidrógeno de C-3 y los hidrógenos del metilo del estereocentro cuaternario permitió asignar la configuración *R* a dicho estereocentro. La estructura de la oxazolidinona **4.9.c** es por consiguiente la que se indica en el esquema 4.3, de lo que se deduce a su vez que la estructura del producto mayoritario obtenido en la adición de cloruro de metilmagnesio en THF en presencia de ZnBr<sub>2</sub> es la indicada como **4.4.c** en dicho esquema.



Esquema 4.3

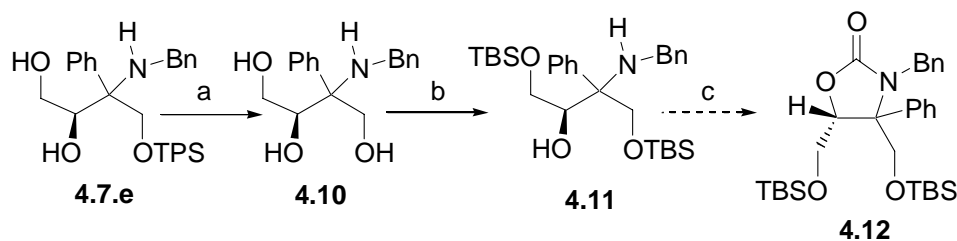
A partir del producto mayoritario obtenido en la adición de cloruro de *n*-butilmagnesio en THF en presencia de  $ZnBr_2$  se obtuvo, mediante la aplicación de la ruta sintética del esquema 4.2, una oxazolidinona que mostró también n.O.e. entre el hidrógeno en C-3 y los hidrógenos metilénicos de la cadena de *n*-butilo (Esquema 4.4). Se deduce, por tanto, de ello que la estructura del producto mayoritario en la adición de cloruro de *n*-butilmagnesio en THF en presencia de  $ZnBr_2$  es **4.4.d**.



Esquema 4.4

El producto obtenido en la adición de  $PhMgCl$  en THF se convirtió, mediante la secuencia de reacciones del esquema 4.2, en la oxazolidinona **4.9.c** (R=fenilo, ver esquema 4.2). En este caso, la presencia de las agrupaciones *t*-butildifenilsililo impedía las medidas de n.O.e. entre los protones del grupo fenilo y el protón de C-3. La irradiación de los protones metilénicos tampoco dio resultados concluyentes. Por ello, se decidió preparar una oxazolidinona con grupos protectores *t*-butildimetilsililo a fin de conseguir la irradiación selectiva de los protones del grupo fenilo. Con este fin, se empleó como producto de partida el diol **4.7.e**, obtenido en la secuencia de síntesis de la oxazolidinona **4.9.e** (esquema 4.2). La desililación de **4.7.e** condujo a un triol el cual, por reacción selectiva de los

hidroxilos primarios con TBSCl, proporcionó el compuesto disililado **4.11**. (esquema 4.5).



**Reactivos y condiciones:** a) TBAF, THF, temp. amb., 2h; b) TBSCl, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb., 18 h, 60%; c) trifosgeno, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. amb., 48 h.

Cuando el compuesto **4.11** se hizo reaccionar con trifosgeno en las condiciones de reacción que habían servido para preparar las oxazolidinonas anteriores, se obtuvo una mezcla formada por dos compuestos en relación aproximada 3:2. El espectro de <sup>13</sup>C-RMN de la mezcla no mostraba ninguna señal en la zona hacia 160 ppm, en la que cabía esperar la resonancia del carbonilo del anillo de oxazolidinona (en **4.9.e**, por ejemplo, esta señal aparece a 158.8 ppm). En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN tampoco aparecía la señal del protón de C-3, que resuena en la zona comprendida entre 4.2-4.5 ppm. Sin embargo, aparecía un doble doblete a campo relativamente alto (2.28 ppm) que no podía ser explicado de ninguna manera con la estructura de la oxazolidinona (en **4.9.e** la señal a campo más alto es un doblete a 3.61 ppm). Por otro lado, el espectro de masas mostraba una masa de 497 para el ión molecular, cuando la masa que cabría esperar para el ión molecular, de haberse formado la oxazolidinona **4.12**, sería de 541. La diferencia de 44 uma, entre la masa esperada para la oxazolidinona y la masa del compuesto realmente formado en la reacción encajaría bien con un fragmento CO<sub>2</sub>. Las estructuras que explicarían todos estos datos espectroscópicos son las de las dos aziridinas que se indican en la figura 4.3, epiméricas en el átomo de nitrógeno.

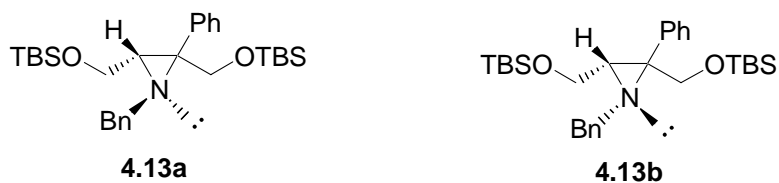
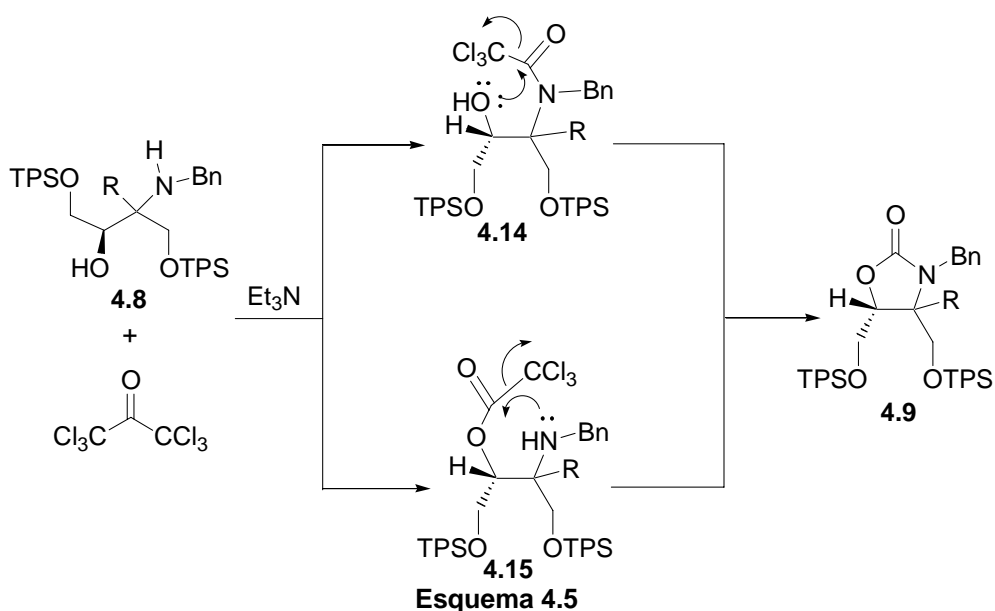


Figura 4.3

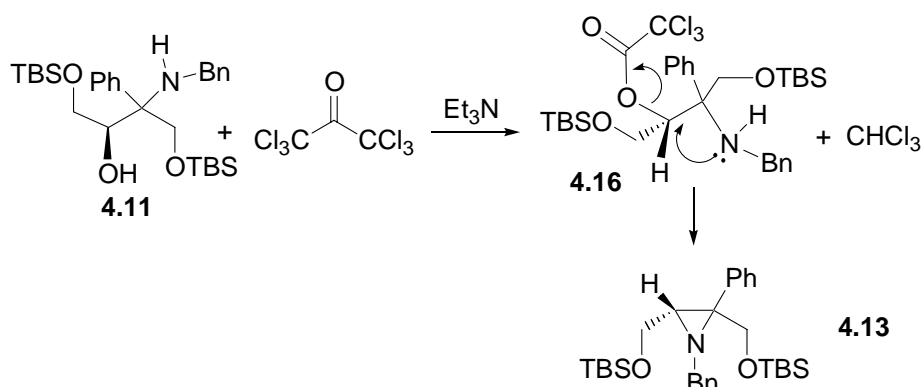
La formación de las oxazolidinonas **4.9** a partir de los aminoalcoholes **4.8** (esquema 4.2) se puede explicar mediante una reacción inicial en la que el átomo de nitrógeno amínico y/o el átomo de oxígeno hidroxílico, atacan nucleofílicamente al grupo carbonilo del trifosgeno para formar el intermedio **4.14** y/o **4.15** del esquema 4.5. A continuación, el ataque nucleofílico intramolecular del átomo de oxígeno, o bien del nitrógeno, sobre los intermedios **4.14** y **4.15** forma el anillo de oxazolidinona.



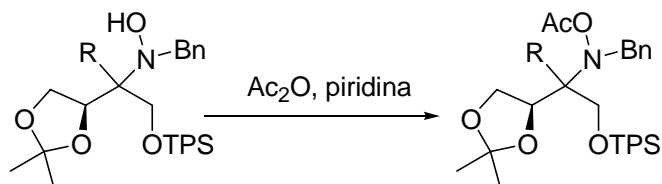
Esquema 4.5

Sin embargo, cuando el sustrato de partida es el aminoalcohol **4.11** el átomo de oxígeno, probablemente por motivos estéricos, reacciona con trifosgeno con más rapidez que el átomo de nitrógeno, dando lugar inicialmente al intermedio **4.16**. A continuación, el átomo de nitrógeno, en lugar de atacar al carbono carbonílico, ataca al carbono vecinal mediante

una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular, dando lugar a las dos aziridinas **4.13** (esquema 4.6).



La formación inesperada de las aziridinas nos impidió, en este punto de la Tesis, determinar la estructura del producto mayoritario obtenido en la adición de cloruro de fenilmagnesio. Como se explicará más adelante en este mismo capítulo, los productos de adición a la nitrona se transformaron en  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha$ -ramificados mediante una secuencia que se inicia con la acetilación del grupo hidroxilo del producto de adición.



Cuando la acetilación se llevó a cabo sobre el producto obtenido en la adición de cloruro de fenilmagnesio se consiguió un N-acetoxicompuesto sólido, cuyo análisis mediante difracción de rayos X (figura 4.4) permitió establecer la configuración *R* para el estereocentro cuaternario. En consecuencia, la estructura del producto mayoritario obtenido en la adición de cloruro de fenilmagnesio es la que se indica como **4.4.e** en la figura 4.4.

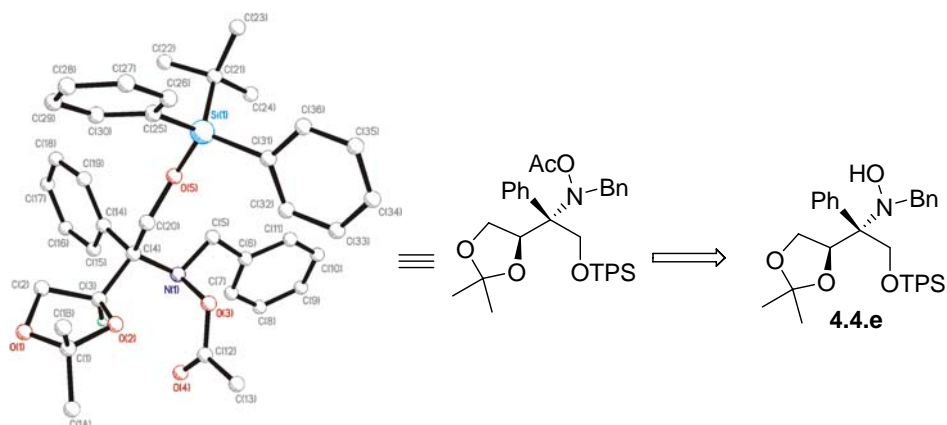
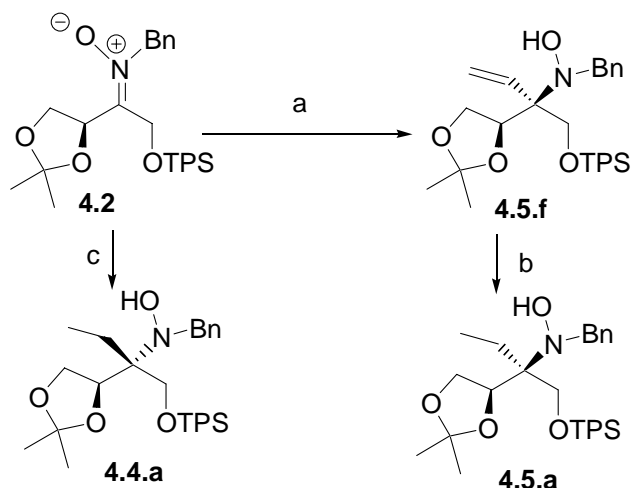


Figura 4.4

La configuración del producto mayoritario obtenido en la adición de bromuro de vinilmagnesio en THF en presencia de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  (entrada 5, tabla 4.3) se determinó por correlación química, mediante hidrogenación y comparación con el producto mayoritario obtenido en la adición de bromuro de etilmagnesio en THF en presencia de  $\text{ZnBr}_2$ , cuya estructura de había determinado de modo inequívoco mediante difracción de rayos X. Los desplazamientos químicos de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto obtenido en la secuencia de vinilación-hidrogenación coincidían con las del producto minoritario que se formaba en la adición en bromuro de etilmagnesio en THF en presencia de  $\text{ZnBr}_2$  (ver esquema 4.7). Por tanto, la estructura del isómero mayoritario formado en la adición de bromuro de vinilmagnesio en THF en presencia de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  es la indicada en el esquema 4.7 como **4.5.f**.



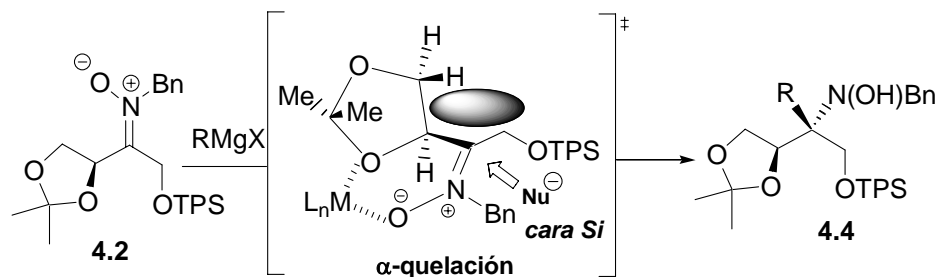


Esquema 4.7

**Reactivos y condiciones:** a) VinilMgBr, Et<sub>2</sub>AlCl, THF, -78°C: 4.4.f/4.5.f = <5:95; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, temp. amb. 48 h; c) EtMgBr, ZnBr<sub>2</sub>, THF, -78°C: 4.4.a/4.5.a = 93:7.

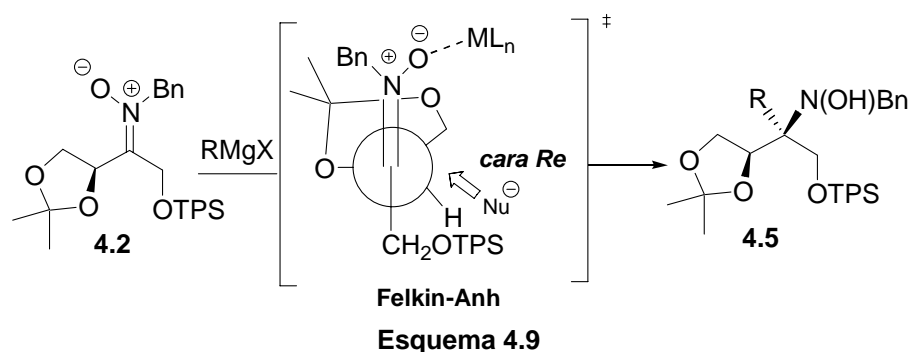
#### 4.4. Modelos estereoquímicos

La formación de los isómeros de estructura 4.4 en las adiciones nucleofílicas a la nitrona 4.2 se puede explicar admitiendo la participación de un estado de transición  $\alpha$ -quelado, en el que la coordinación del átomo metálico, ya sea del reactivo de Grignard o del ácido de Lewis ZnBr<sub>2</sub>, con el átomo de nitrógeno y con el átomo de oxígeno del estereocentro genera un quelato cíclico rígido de seis eslabones que presenta bloqueada la cara *Re* del doble enlace C=N. En esta situación, el estado de transición favorecido se produce cuando el reactivo nucleofílico ataca la cara *Si* del doble enlace C=N de la nitrona (esquema 4.8).



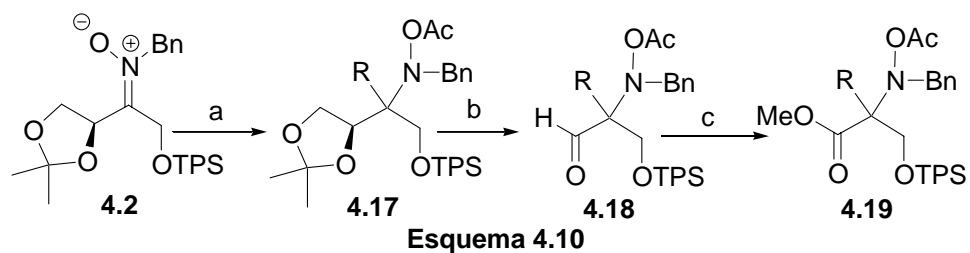
Esquema 4.8

Por otro lado, la formación mayoritaria del isómero **4.5** se podría explicar admitiendo la intervención de un estado de transición de tipo Felkin-Anh, en el que el átomo de oxígeno del estereocentro se colocaría perpendicular al doble enlace C=N de la nitrona, con ataque del nucleófilo a la cara estéricamente más accesible, en este caso la *Re* (esquema 4.9).



#### 4.5. Síntesis de N-acetoxi serinas $\alpha$ -ramificadas

Los productos obtenidos en las adiciones a la nitrona **4.2** se convirtieron en N-acetoxi serinas  $\alpha$ -ramificadas mediante la secuencia de reacciones que se indica en el esquema 4.10.

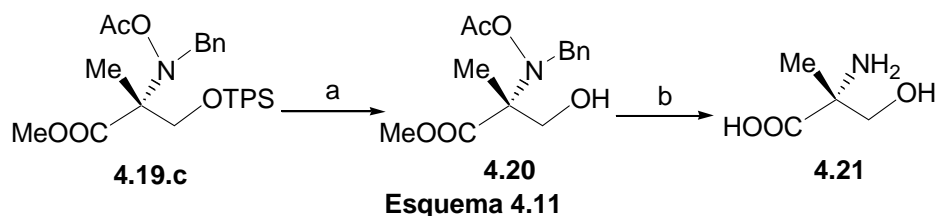


**Reactivos y condiciones:** a) RMgX,  $-78^{\circ}\text{C}$ , luego adición de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 50-96%; b)  $\text{H}_5\text{IO}_6$ , éter, tem. amb.; c) (i)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; (ii)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ . serie a R=etilo, serie b R=alilo, serie c R=metilo, serie d R=*n*-butilo, serie e R=fenilo.

Para la síntesis de cada uno de los N-acetoxiaminoésteres **4.19** se eligió la reacción de adición del correspondiente reactivo organometálico

que proporcionaba una mayor estereoselectividad. La mezcla generada en la reacción de adición se sometió a un *quench* con anhídrido acético, lo que proporcionaba N-acetoxicompuestos, más estables y más fáciles de cromatografiar y de manipular que los N-hidroxicompuestos obtenidos en el *quench* acuoso. A continuación, la reacción con ácido periódico provocaba la hidrólisis de la función acetónido seguida de escisión oxidante del sistema de diol, formándose así los N-acetoxialdehídos **4.18**. Por último, la oxidación a ácido carboxílico seguida de esterificación con diazometano dio lugar a los N-acetoxiaminoésteres **4.19**.

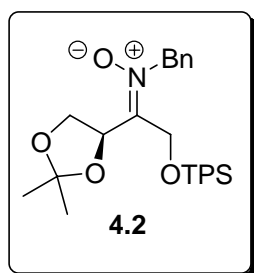
Los compuestos **4.19** pueden servir como productos de partida para la síntesis de serinas  $\alpha$ -ramificadas. Esta conversión se demuestra para el caso del compuesto **4.19.c**, que se ha transformado en  $\alpha$ -metilserina mediante la secuencia de reacciones que se indica en el esquema 4.11. El tratamiento con fluoruro de tetra *n*-butilamonio condujo al compuesto desililado **4.20**, que se convirtió en el  $\alpha$ -metilserinato de metilo por hidrogenólisis. La saponificación de este último compuesto con hidróxido sódico en metanol dio lugar al aminoácido (*R*)- $\alpha$ -metilserina, **4.21**.



**Reactivos y condiciones:** a) TBAF, THF, temp. amb. 87%; b) (i) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, 70 psi; (ii) NaOH, EtOH, 64% global.

#### 4.6 Parte Experimental.

##### **Síntesis de la nitrona de *N*-bencil-1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-*L*-eritrosa (4.2)**



A una disolución de acetónido de eritrosa sililado **4.1** (19.9 g, 50 mmol) en diclorometano (150 mL) se le añadió MgSO<sub>4</sub> anhidro (9 g, 75 mmol) y *N*-bencilhidroxilamina (6.15 g, 50 mmol). Esta disolución se mantuvo bajo atmósfera inerte y con agitación continua durante 48 horas. Posteriormente se filtró sobre celite lavándose el filtro repetidas veces

con diclorometano. Después de evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se cromatógrafa sobre sílica gel con Hexano-AcOEt (9:1), lo que permitió recuperar 10.6 g de producto de partida, y luego con Hexano-AcOEt (1:1), lo que proporcionó 10 g de la nitrona **4.2**. El rendimiento de la reacción fue de un 40% en términos absolutos, y de un 85% con respecto a producto de partida recuperado.

$$[\alpha]_D^{20} = -20.61 \text{ (c=3.75, CHCl}_3\text{)}$$

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3053, 2987, 2934, 2893, 2860, 1963, 1737, 1577, 1472, 1455, 1428, 1383, 1266, 1212, 1112, 1058, 851, 823, 739, 704, 611.

**RMN:**

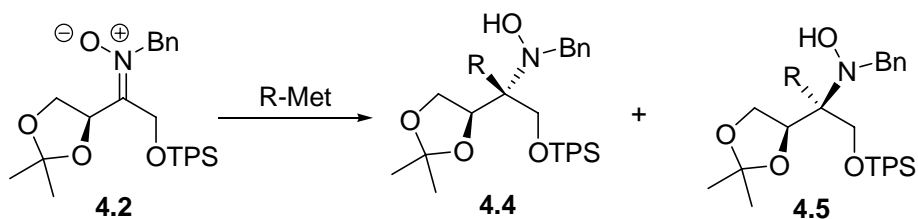
$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.7-7.1 (m, 15H, aromáticos); 5.26 (dd,  $J= 7.14, 6.96$  Hz, 1H, H-3); 5.06 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.52 (dd,  $J= 9.7, 6.23$  Hz, 1H, H-4); 4.48 (d,  $J= 12.63$  Hz, 1H, H-1); 4.44 (d,  $J= 12.63$  Hz, 1H, H-1'); 3.77 (dd,  $J= 8.61, 6.96$  Hz, 1H, H-4'); 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.10 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 148.2 (qC,  $\text{C}=\text{N}$ ); 135.8 ( $\text{CH}$ , aromático); 135.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 135.6 ( $\text{CH}$ , aromático); 135.5 ( $\text{CH}$ , aromático); 134.8 ( $\text{CH}$ , aromático); 133.4 (qC, aromático); 132.5 (qC, aromático); 132.4 (qC, aromático); 130.1-127.6 ( $\text{CH}$ , aromático); 109.7 (qC, acetónido); 73.2 ( $\text{CH}$ , C-3); 68.3 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 64.5 ( $\text{CH}_2$ , C-1); 56.4 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 26.7 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 25.8 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 24.6 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 19.3 (qC *t*-butilo).

**MS** (q/z): 503.25; 488.25; 446.18; 388.13; 341.13; 311.06; 283.09; 252.98; 225.07; 199.01; 135.04; 101.06; 91.03.

**Adición de reactivos organometálicos a la nitrona 4.2**

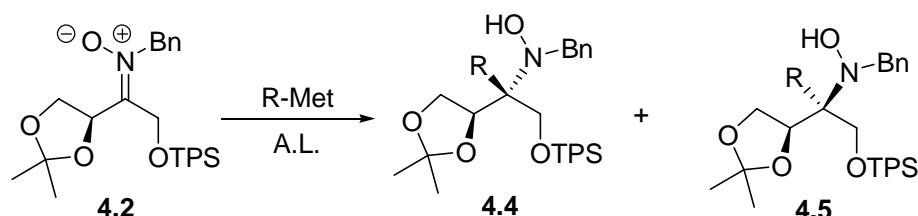
a) Procedimiento general para la adición de reactivos organometálicos en ausencia de ácidos de Lewis:



A una disolución de la nitrona **4.2** (503 mmol, 1 mmol) en THF, o éter, (5 mL) se le adicionó, en las condiciones de reacción indicadas en la tabla 3.7, el reactivo organometálico correspondiente (5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y luego se adicionó una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). La mezcla resultante se extrajo a fondo con éter y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera. Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y evaporar, se obtuvo un residuo

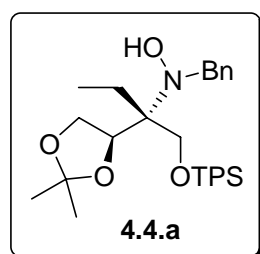
que se cromatógrafió en columna sobre sílica gel utilizando como eluyente una mezcla hexano-AcOEt (8:2).

*b) Procedimiento general para la adición de reactivos organometálicos a la nitrona 4.2 en presencia de ácidos de Lewis:*



A una disolución de la nitrona **4.2** (503 mmol, 1 mmol) en THF, o éter, (5 mL) se le adicionó el ácido de Lewis correspondiente,  $\text{ZnBr}_2$  o  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  (1mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (excepto en la adición de etinilMgCl, que se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) y se añadió el reactivo organometálico correspondiente (5 mmol), manteniéndose la agitación durante 5 horas a  $-78^\circ\text{C}$ . Transcurrido este tiempo se paró la reacción adicionando una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). La mezcla resultante se extrajo a fondo con éter y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera. Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y evaporar, se obtuvo un residuo que se cromatógrafió en columna sobre sílica gel utilizando como eluyente una mezcla hexano-AcOEt (8:2).

**a) Síntesis de (2R,3R)-1-O-t-butildifenilsilil-2-etil-3,4-O-isopropiliden-2-(N-bencil-N-hidroxi-amino)-butano-1,3,4-triol (4.4.a)**



Este producto se obtuvo de forma altamente diastereoselectiva (93:7) siguiendo el procedimiento general *b)* utilizando THF como disolvente y  $\text{ZnBr}_2$  como ácido de Lewis. El rendimiento de la reacción fue del 75%.

Sólido blanco con punto de fusión  $67\text{-}69^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20} = -1.56$  (c=0.46,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>):**

3561, 3414, 3053, 2934, 2891, 2859, 1962, 1893, 1736, 1589, 1471, 1428, 1381, 1266, 1211, 1157, 1111, 909, 863, 823, 738, 704, 611.

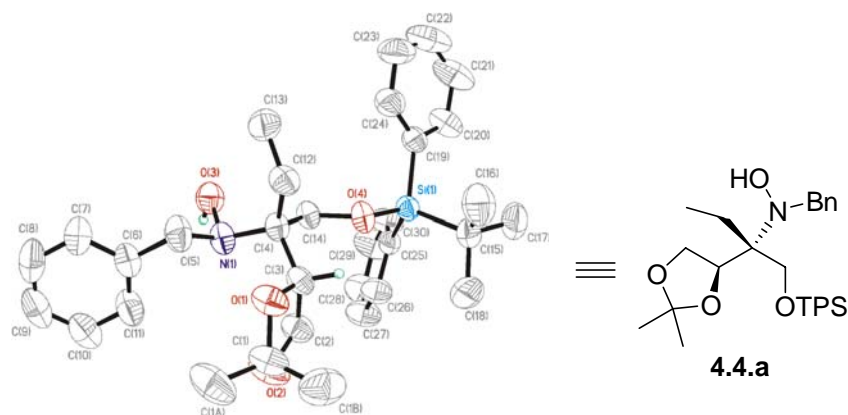
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8 (m, H, aromáticos); 7.5-7.3 (m, H, aromáticos); 4.95 (s ancho, 1H, NOH); 4.72 (t, J= 7.32 Hz, 1H, H-3); 4.35 (t, J= 8.24 Hz, 1H, H-4); 4.25 (d, J=14.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.12 (dd, J= 8.24, 6.96 Hz, 1H, H-4'); 4.09 (d, J=14.28 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.04 (d, J= 10.62 Hz, 1H, H-1); 3.99 (d, J= 10.8 Hz, 1H, H-1'); 1.86 (sext., J= 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> etilo); 1.76 (sext., J= 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> etilo); 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.17 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 1.03 (t, J= 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> etilo).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 139.6 (qC, aromático); 135.8 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.6 (CH, aromático); 135.5 (CH, aromático); 135.4 (CH, aromático); 133.0 (qC, aromático); 132.7 (qC, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 128.7 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 126.7 (CH, aromático); 108.0 (qC, acetónido); 77.0 (CH, C-3); 66.1 (qC, C-2); 65.2 (CH<sub>2</sub>, C-4); 64.9 (CH<sub>2</sub>, C-1); 57.7 (NCH<sub>2</sub>Ph); 26.9 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 26.3 (CH<sub>3</sub> acetónido); 24.9 (CH<sub>3</sub> acetónido); 22.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> etilo); 19.1 (qC *t*-butilo); 7.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> etilo).

**MS (q/z):** 5.34, 533, 5.16, 475, 432, 414, 374, 354, 284, 264, 239, 206, 183, 165, 135

Representación ORTEP de rayos X de **4.4a** y tablas de información. Cristales obtenidos de hexano-éter.

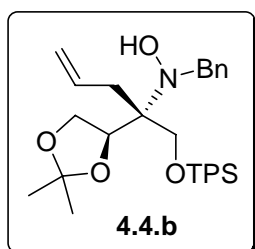


#### Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento

Fórmula	$C_{32}H_{43}NO_4Si$	Coefficiente de absorción ( $mm^{-1}$ )	0.096
Sistema cristalino	ortorrómbico	F (0,0,0)	1152
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	$\mu$ ( $mm^{-1}$ )	0.111
a (Å)	10.0595(6)	Nº de reflexiones independientes	4410
b (Å)	16.2099(9)	G. O. F.	0.961
c (Å)	18.8116(11)	R1	0.0454
		wR2	0.0972
$\theta$ intervalo	1.66-23.26	Flack	0.00(16)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3067.5(3)	$\rho$ e <sup>-</sup> resid. ( $e$ Å <sup>3</sup> )	0.249 y -0.190
$\rho$ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.156	Z	4



**b.1) Síntesis de (2*R*,3*R*)-2-*alil*-1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-bencil-*N*-hidroxiamino)-butano-1,3,4-triol (4.4.b)**



Este producto se obtuvo utilizando éter como disolvente y  $\text{ZnBr}_2$  como ácido de Lewis. El rendimiento de la reacción fue del 86%, mientras que la relación de diastereoisómeros **4.4.b/4.5.b** fue 90:10. Sólido blanco con punto de fusión 65-67°C.

**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 3053, 2985, 2933, 2893, 2859, 1736, 1639, 1589, 1428, 1382, 1266, 1112, 911, 823, 704.

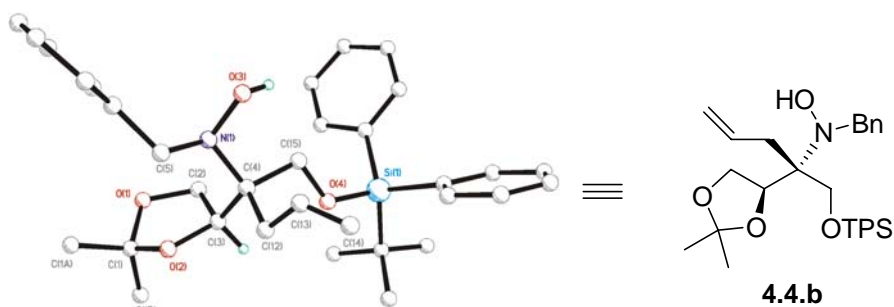
**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.79 (m, H, aromáticos); 7.53-7.32 (m, H, aromáticos); 6.05 (ddt,  $J=17.03, 10.07, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  aliilo); 5.14 (d,  $J=17.03$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  aliilo); 5.09 (d,  $J=10.07$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  aliilo); 4.84 (s ancho, 1H,  $\text{NOH}$ ); 4.73 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-3); 4.35 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.15 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H, H-4/H-4'); 4.07 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.03 (d,  $J=10.81$  Hz, 1H, H-1); 3.99 (d,  $J=10.81$  Hz, 1H, H-1'); 2.65 (dd,  $J=14.6, 6.41$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  aliilo); 2.56 (dd,  $J=14.6, 6.41$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  aliilo); 1.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.18 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 139.6 (qC, aromático); 135.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 135.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 134.6 ( $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$  aliilo); 133.1 (qC, aromático); 132.8 (qC, aromático); 129.85 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 129.80 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 128.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 128.19 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 128.18 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 127.77 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 127.73 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 127.69 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 117.2 ( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  aliilo); 108.0 (qC, acetónido); 76.74 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C-3); 66.66 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C-4); 65.53 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C-1); 65.32 (qC, C-2); 57.9 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 33.9 ( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  aliilo); 27.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  *t*-butilo); 26.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido); 24.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido); 19.2 (qC *t*-butilo).

**MS (q/z):** 546, 545, 504, 486, 446, 426, 386, 366, 276, 239, 218, 199, 166, 135

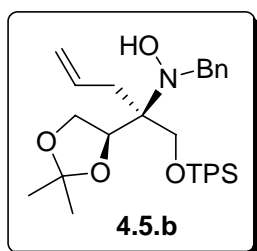
Representación ORTEP de rayos X de **4.4b** y tablas de información. Cristales obtenidos de hexano-éter.



### Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento

Fórmula		Coefficiente de absorción ( $\text{mm}^{-1}$ )	0.096
Sistema cristalino	ortorrómbico	F (0,0,0)	1176
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	$\theta$ intervalo	1.65-26.36
a (Å)	10.2973(5)	Nº de reflexiones independientes	6517
b (Å)	16.1728(7)	G. O. F.	0.924
c (Å)	19.1855(11)	R1	0.0422
$\mu$ ( $\text{mm}^{-1}$ )	0.108	wR2	0.0896
		Flack	0.01(12)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3195.1(3)	$\rho$ e <sup>-</sup> resid. ( $\text{e} \text{Å}^3$ )	0.174 y -0.166
$\rho$ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.135	Z	4

**b.2) Síntesis de (2S,3R)-2-alil-1-O-t-butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-2-(N-bencil-N-hidroxi-amino)-butano-1,3,4-triol (4.5.b)**



Este producto se obtuvo como único diastereoisómero utilizando THF como disolvente en ausencia de ácido de Lewis. El rendimiento de la reacción fue del 86%.

**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 3053, 2985, 2933, 2893, 2859, 1736, 1639, 1589, 1428, 1382, 1266, 1112, 911, 823, 704.

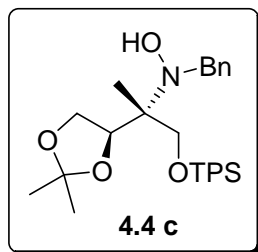
**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.76 (m, H, aromáticos); 7.53-7.30 (m, H, aromáticos); 6.06 (ddt,  $J=17.20, 10.07, 7.32$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  alilo); 5.19 (d,  $J=17.03$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  alilo); 5.13 (d,  $J=10.07$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  alilo); 4.85 (s ancho, 1H,  $\text{NOH}$ ); 4.55 (t,  $J=7.51$  Hz, 1H, H-3); 4.20 (dd,  $J=17.40, 14.10$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.10 (dd,  $J=10.67, 10.62$  Hz, 2H, H-4/H-4'); 4.05 (dd,  $J=15.2, 7.32$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 3.93 (t,  $J=10.62$  Hz, 1H, H-1); 3.76 (t ancho,  $J=6.04$  Hz, 1H, H-1'); 2.69 (d,  $J=7.14$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  alilo); 1.82 (s ancho, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  alilo); 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.17 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 139.6 (qC, aromático); 135.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 134.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 134.4 ( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  alilo); 133.1 (qC, aromático); 129.8 ( $\text{CH}$ , aromático); 129.5 (qC, aromático); 128.9 ( $\text{CH}$ , aromático); 128.1 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.8 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.6 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 126.8 ( $\text{CH}$ , aromático); 117.3 ( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  alilo); 107.9 (qC, acetónido); 77.7 ( $\text{CH}$ , C-3); 67.1 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 65.8 ( $\text{CH}_2$ , C-1); 63.7 (qC, C-2); 57.8 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 34.6 ( $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  alilo); 27.0 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 26.3 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 25.0 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 19.2 (qC *t*-butilo).

**MS** (q/z): 546, 545, 504, 486, 446, 426, 386, 366, 276, 239, 218, 199, 166, 135

**c) Síntesis de (2R,3R)-1-O-t-butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-2-(N-bencil-N-hidroxi-amino)-2-metilbutano-1,3,4-triol (4.4 c)**



Este producto se obtuvo de forma altamente diastereoselectiva (>95:5) siguiendo el procedimiento general *b*) utilizando THF como disolvente y  $ZnBr_2$  como ácido de Lewis. El rendimiento de la reacción fue del 72%.

Sólido blanco con punto de fusión 81-83°C.

$$[\alpha]_D^{20} = + 17.78 \text{ (c=0.50, } CHCl_3)$$

IR [NaCl] ( $cm^{-1}$ ): 3407, 3054, 2987, 1590, 1427, 1382, 1266, 1112, 896, 705.

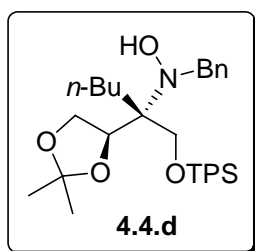
**RMN:**

$^1H$  [ $\delta$ , ppm]: 7.8 (m, H, aromáticos); 7.5-7.3 (m, H, aromáticos); 5.14 (s ancho, 1H, NOH); 4.76 (t,  $J = 7.14$  Hz, 1H, H-3); 4.26 (d,  $J = 13.92$  Hz, 1H, H-1); 4.21 (dd,  $J = 8.24$ , Hz, 1H, H-4); (dd,  $J =$  Hz, 1H, H-4'); 4.11 (d,  $J = 13.92$  Hz, 1H, H-1'); 4.07 (d,  $J = 10.98$  Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ); 3.99 (d,  $J = 10.98$  Hz, 1H,  $NCH_2Ph$ ); 1.48 (s, 3H,  $CH_3$  acetónido); 1.44 (s, 3H,  $CH_3$  acetónido); 1.19 (s, 9H,  $CH_3$  *t*-butilo); 1.17 (s, 3H,  $CH_3$  metilo).

$^{13}C$  [ $\delta$ , ppm]: 140.0 (qC, aromático); 135.6 ( $\underline{C}H$ , aromático); 135.5 ( $\underline{C}H$ , aromático); 135.4 ( $\underline{C}H$ , aromático); 132.6 (qC, aromático); 129.6 ( $\underline{C}H$ , aromático); 129.5 ( $\underline{C}H$ , aromático); 128.7 ( $\underline{C}H$ , aromático); 128.0 ( $\underline{C}H$ , aromático); 127.6 ( $\underline{C}H$ , aromático); 127.5 ( $\underline{C}H$ , aromático); 127.4 ( $\underline{C}H$ , aromático); 126.7 ( $\underline{C}H$ , aromático); 108.2 (qC, acetónido); 76.0 ( $\underline{C}H$ , C-3); 65.9 (qC, C-2); 65.3 ( $\underline{C}H_2$ , C-4); 65.2 ( $\underline{C}H_2$ , C-1); 58.0 ( $NCH_2Ph$ ); 26.7 ( $\underline{C}H_3$  *t*-butilo); 26.1 ( $\underline{C}H_3$  acetónido); 24.8 ( $\underline{C}H_3$  acetónido); 19.0 (qC *t*-butilo); 13.6 ( $\underline{C}H_3$  metilo).

MS (q/z): 520, 519, 502, 461, 418, 360, 340, 250, 192, 135.

**d) Síntesis de (2*R*,3*R*)-2-*n*-butil-1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-bencil-*N*-hidroxiamino)-butano-1,3,4-triol (4.4.d)**



Este producto se obtuvo como único diastereoisómero (>95:5) siguiendo el procedimiento general *b*) utilizando éter como disolvente y ZnBr<sub>2</sub> como ácido de Lewis. El rendimiento de la reacción fue del 72%.

$$[\alpha]_D^{20} = -4.10 \text{ (c=0.52, CHCl}_3\text{)}$$

IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3411, 3054, 2933, 2859, 1735, 1590, 1428, 1381, 1266, 1112, 909, 824, 740, 705.

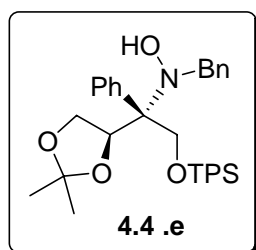
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.75 (m, H, aromáticos); 7.50-7.20 (m, H, aromáticos); 4.94 (s ancho, 1H, NOH); 4.68 (dd, J= 7.69, 6.87 Hz, 1H, H-3); 4.32 (t, J= 8.24, 7.97 Hz, 1H, H-4); 4.20 (d, J=14.01 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.08 (dd, J= 8.24, 6.87 Hz, 1H, H-4'); 4.04 (d, J=14.28 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.00 (d, J= 10.71 Hz, 1H, H-1); 3.95 (d, J= 10.71 Hz, 1H, H-1'); 1.70 (m., 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> butilo); 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.40-1.30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> butilo); 1.14 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 0.93 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> butilo).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 139.7 (qC, aromático); 135.9 (CH, aromático); 135.8 (CH, aromático); 133.1 (qC, aromático); 132.8 (qC, aromático); 129.9 (CH, aromático); 129.9 (CH, aromático); 128.8 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 126.9 (CH, aromático); 108.2 (qC, acetónido); 77.3 (CH, C-3); 66.2 (qC, C-2); 65.7 (CH<sub>2</sub>, C-4); 65.2 (CH<sub>2</sub>, C-1); 57.9 (NCH<sub>2</sub>Ph); 29.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> butilo); 27.0 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 26.4 (CH<sub>3</sub> acetónido); 25.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> butilo); 25.0 (CH<sub>3</sub> acetónido); 23.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> butilo); 19.2 (qC *t*-butilo); 14.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> butilo).

**MS** (q/z): 562, 502, 482, 460, 426, 402, 382, 312, 292, 234, 199, 147, 135.

**e) Síntesis de (2R,3R)-1-O-t-butildifenilsilil-2-fenil-3,4-O-isopropiliden-2-(N-bencil-N-hidroxi-amino)-butano-1,3,4-triol (4.4.e)**



Este producto se obtuvo de forma altamente estereoselectiva (>95:5) siguiendo el procedimiento general a) utilizando THF como disolvente. El rendimiento de la reacción fue del 86%.

P.f.: 52-54°C

$[\alpha]_D^{20} = +4.2$  (c=0.60, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3408, 3019, 2931, 2858, 1722, 1602, 1428, 1265, 1216, 1114, 928, 896, 742, 703, 669.

**RMN:**

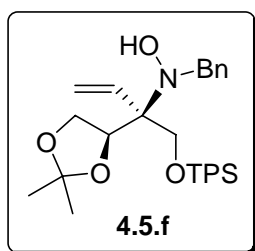
<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8(m, H, aromáticos); 7.5-7.2 (m, H, aromáticos); 6.1 (s ancho, 1H, NOH); 5.2 (t, J= 6.96 Hz, 1H, H-3); 4.82 (d, J= 10.62 Hz, 1H, H-1); 4.41 (d, J= 10.62 Hz, 1H, H-1'); 4.22 (dd, J= 8.61, 6.96 Hz, 1H, H-4); 4.17 (dd, J= 8.61, 6.96 Hz, 1H, H-4'); 4.14 (d, J=14.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.08 (d, J=14.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.13 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 138.9 (qC, aromático); 138.2 (qC, aromático); 135.8 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.6 (CH, aromático); 132.4 (qC, aromático); 132.1 (qC, aromático); 130.12 (CH, aromático); 129.99 (CH, aromático); 128.78 (CH, aromático); 128.69 (CH, aromático); 128.51 (CH, aromático); 128.47 (CH, aromático); 128.31 (CH, aromático); 128.10 (CH, aromático); 127.94 (CH, aromático); 127.84 (CH, aromático); 127.70 (CH, aromático); 127.61 (CH, aromático); 127.28 (CH, aromático); 126.97 (CH, aromático); 108.9 (qC, acetónido); 76.1 (CH, C-3); 69.2 (qC, C-2); 66.6

( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C-4); 65.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C-1); 58.5 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ); 26.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  *t*-butilo); 25.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido); 19.1 (qC *t*-butilo).

**MS** (q/z): 604, 582, 581, 524, 480, 402, 312, 254, 224, 199, 135

**f) Síntesis de (2*S*,3*R*)-1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-bencil-*N*-hidroxiamino)-2-vinilbutano-1,3,4-triol (4.5.f)**



Este producto se obtuvo como único diastereoisómero (>95:5) siguiendo el procedimiento general *b*) utilizando éter como disolvente y  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  como ácido de Lewis. El rendimiento de la reacción fue del 87%.

$[\alpha]_D^{20} = -13.13$  (c=1.06,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** [ $\text{NaCl}$ ] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3408, 3055, 2987, 1603, 1424, 1266, 1113, 909, 739, 706.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.8 (m, H, aromáticos); 7.5-7.3 (m, H, aromáticos); 6.1 (dd, J= 17.9, 11.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$  vinilo); 5.45 (dd, J= 11.8, 1.1 Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$  vinilo); 5.45 (dd, J= 17.9, 1.1 Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$  vinilo); 4.78 (s ancho, 1H,  $\text{NO}\underline{\text{H}}$ ); 4.64 (dd, J= 7.7, 6.9 Hz, 1H, H-3); 4.17 (d, J=14.01 Hz, 1H,  $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ); 4.09 (m, 4H, H-4/H-4', H-1/H-1'); 4.03 (d, J=14.01 Hz, 1H,  $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ); 1.43 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido); 1.41 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido); 1.17 (s, 9H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  *t*-butilo).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 139.8 (qC, aromático); 135.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 135.2 ( $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$  vinilo); 133.0 (qC, aromático); 129.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 128.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 128.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 127.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 127.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 126.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 118.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$  vinilo); 108.6 (qC, acetónido); 77.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C-3); 68.8 (qC, C-2); 66.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C-4); 63.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C-

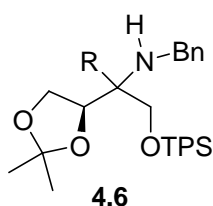
1); 58.1 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 27.1 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 26.4 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 25.3 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 19.3 (qC *t*-butilo).

**MS** (q/z): 532, 531, 473, 430, 409, 372, 352, 262, 239, 204, 147, 135

### **Determinación estructural de los compuestos de adición a la nitrona**

#### **4.2**

#### **Procedimiento general para la síntesis de 4.6**

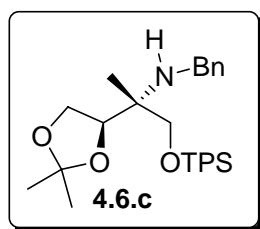


serie c R=CH<sub>3</sub>  
 serie d R=*n*-Bu  
 serie e R=Ph

A una disolución de Cu(OAc)<sub>2</sub> (36 mg, 0.2 mmol) en AcOH (3 mL) se le adicionó, en atmósfera inerte, (667 mg, 10.2 mmol) de Zn en polvo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego se adicionó una disolución de la correspondiente *N*-hidroxilamina **4.4** (2 mmol) en ácido acético (3 mL). La disolución resultante se agitó durante 35 minutos a 70 °C. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar (5 minutos aproximadamente) se añadió Na<sub>4</sub>EDTA (2g, 5.4 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Posteriormente se modificó la acidez del medio añadiendo NaOH 3M hasta alcanzar un pH>10. La disolución básica se extrajo a fondo con AcOEt, los extractos orgánicos se lavaron dos veces con 50 mL de una disolución acuosa saturada de Na<sub>4</sub>EDTA y una última vez con salmuera. La disolución orgánica resultante se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que originó un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente Hexano-AcOEt (9:1). En estas condiciones se obtenían las aminas **4.6** con rendimiento entre 63-72%.



**a) Síntesis de (2R,3R)-2-(N-bencilamino)-1-O-t-butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-2-metilbutano-1,3,4-triol (4.6.c)**



Rendimiento: 70%

$[\alpha]_D^{20} = +5.92$  (c= 0.72, CHCl<sub>3</sub>)

IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3407, 2931, 2858, 1590, 1427, 1380, 1210, 1109, 860, 823, 739, 701.

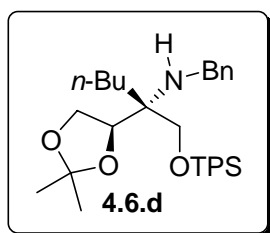
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8-7.2 (m, 15H, aromáticos); 4.30 (t, J= 6.95 Hz, 1H, H-3); 4.08 (m, 2H, H-4/H-4'); 3.7 (m, 4H, H-1/H-1', NHCH<sub>2</sub>Ph); 1.72 (s ancho, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.11 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 141.5 (qC, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.6 (CH, aromático); 133.6 (qC, aromático); 133.4 (qC, aromático); 129.7 (CH, aromático); 129.6 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 126.8 (CH, aromático); 108.7 (qC, acetónido); 77.8 (CH, C-3); 65.5 (CH<sub>2</sub>, C-4); 65.1 (CH<sub>2</sub>, C-1); 58.0 (qC, C-2); 46.3 (NHCH<sub>2</sub>Ph); 27.0 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 26.4 (CH<sub>3</sub> acetónido); 25.0 (CH<sub>3</sub> acetónido); 19.4 (qC t-butilo); 15.6 (CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>).

MS (q/z): 504, 503, 464, 426, 402, 368, 344, 324, 234, 197, 176, 150, 135

**b) Síntesis de (2R,3R)-2-(N-bencilamino)-2-n-butil-1-O-t-butildifenilsilil-3,4-O-isopropilidenbutano-1,3,4-triol (4.6.d)**



Rendimiento: 69%

$[\alpha]_D^{20} = -8.23$  (c=1.46, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3424, 3070, 2932, 2859, 1959, 1892, 1823, 1722, 1589, 1470, 1428, 1379, 1262, 1210, 1157, 1110, 863, 739, 702.

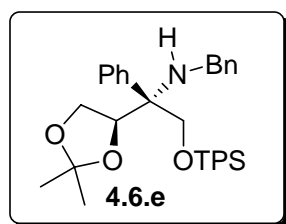
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8-7.3 (m, 15H, aromáticos); 4.33 (t, J= 7.69 Hz, 1H, H-3); 4.20 (t, 1H, J= 7.88 Hz, 1H, H-4); 3.98 (t, J= 7.51 Hz, 1H, H-4'); 3.89 (d, J= 12.45 Hz, 1H, H-1); 3.76 (d, J= 12.45 Hz, 1H, H-1'); 3.64 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 1.70 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 1.53 (s ancho, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.36 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 1.12 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 0.95 (t, J= 6.23 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 141.7 (qC, aromático); 135.8 (CH, aromático); 133.24 (qC, aromático); 133.21 /qC, aromático); 129.7 (CH, aromático); 128.2 (CH, aromático); 127.9 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 126.7 (CH, aromático); 108.2 (qC, acetónido); 79.4 (CH, C-3); 66.1 (CH<sub>2</sub>, C-4); 65.3 (CH<sub>2</sub>, C-1); 58.9 (qC, C-2); 46.6 (NHCH<sub>2</sub>Ph); 31.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 27.0 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 26.5 (CH<sub>3</sub> acetónido); 25.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 24.9 (CH<sub>3</sub> acetónido); 23.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 19.3 (qC t-butilo); 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>).

**MS** (q/z): 546; 545; 488; 444; 366; 276; 197; 135.

**c) Síntesis de (2R,3R)-2-(N-bencilamino)-1-O-t-butildifenilsilil-2-fenil-3,4-O-isopropilidenbutano-1,3,4-triol (4.6.e)**



Rendimiento: 72%

$[\alpha]_D^{20} = -9.6$  (c= 1.34, CHCl<sub>3</sub>)

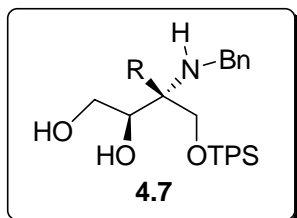
**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3450; 3019; 2987; 2961; 2933; 2890; 2859; 1961; 1893; 1730; 1604; 1590; 1472; 1427; 1381; 1372; 1265; 1216; 1112; 909; 705; 669.

**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 8.6-7.4 (m, 20H, aromáticos); 4.87 (t, J= 7.15 Hz, 1H, H-3); 4.80 (d, J= 10.07 Hz, 1H, H-1); 4.35 (dd, J= 8.43, 6.78 Hz, 1H, H-4); 4.23 (d, J= 10.07 Hz, 1H, H-1); 4.16 (t, J= 8.05 Hz, 1H, H-4'); 4.02 (d, J= 12.81 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 3.95 (d, J= 12.81 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 2.38 (s ancho, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido); 1.41 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido).

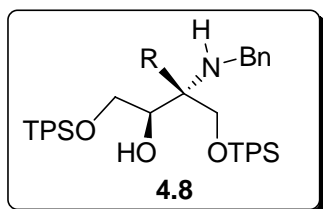
<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 141.0 (qC, aromático); 138.0 (qC, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.5 (CH, aromático); 133.2 (qC, aromático); 133.1 (qC, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.6 (CH, aromático); 128.4 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 127.9 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 127.5 (CH, aromático); 127.0 (CH, aromático); 126.8 (CH, aromático); 108.5 (qC, acetónido); 77.4 (CH, C-3); 65.4 (CH<sub>2</sub>, C-4); 64.0 (CH<sub>2</sub>, C-1); 63.8 (qC, C-2); 46.0 (NHCH<sub>2</sub>Ph); 26.9 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 25.7 (CH<sub>3</sub> acetónido); 25.5 (CH<sub>3</sub> acetónido); 19.3 (qC t-butilo).

**MS** (q/z): 66, 565, 508, 488, 464, 406, 386, 317, 296, 239, 197, 165, 135

**Procedimiento general para la síntesis de compuestos con estructura general 4.7**

La amina 4.6 (1.4 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) y se añadió HCl (10 mL, 2M). La disolución resultante se reflujo durante 30 minutos y luego se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos más.

Transcurrido este tiempo se adicionó metanol (20 mL) y se neutralizó el ácido mediante adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido hasta que cesó el desprendimiento de  $\text{CO}_2$ . La disolución se filtró a través de celite y el filtrado se lavó tres veces con metanol (3 x10 mL). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla hexano-AcOEt (1:1). En estas condiciones se obtenían los compuestos 4.7 con rendimientos entre 80-85%.

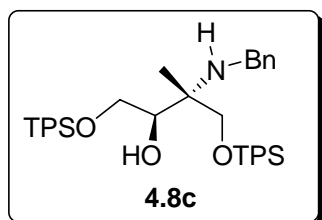
**Procedimiento general para la síntesis de los compuestos con estructura general 4.8**

A una disolución del diol 4.7 (1 mmol) en diclorometano (3 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, una cantidad catalítica de DMAP (6 mg, 0.05 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (154  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) y TBDPSCI (234  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 18 horas. Luego se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con una disolución acuosa de HCl 5% (20 mL) y con salmuera. Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y evaporar el residuo se cromatografió en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla hexano-AcOEt (9:1) como eluyente. En estas condiciones se obtenían los aminoalcoholes 4.8 con rendimientos entre 60-72%. La formación de estos productos intermedios

en la etapa de correlación química se comprobó por resonancia magnética nuclear.

**a) Síntesis de (2*R*,3*R*)-2-(*N*-bencilamino)-1,4-*O*-dit-butildifenilsilil-2-metilbutano-1,3,4-triol (4.8.c)**



Rendimiento 60%

$[\alpha]_D^{20} = -1.65$  (c=0.2, CHCl<sub>3</sub>)

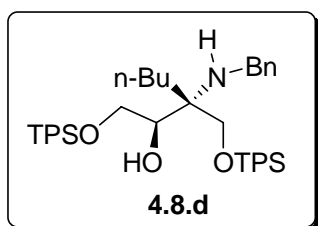
IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3400; 3071; 3051; 2958, 2959; 2858, 1959; 1888; 1822; 1590; 14711428; 1391; 1361; 1262; 1188; 1114; 999; 909; 822; 738

**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8-7.3 (m, 25H, aromáticos); 4.06 (dd, J= 10.62, 3.3 Hz, 1H, H-4); 3.98 (dd, J= 10.62, 6.78 Hz, 1H, H-4'); 3.90 (d, J= 9.88 Hz, 1H, H-I); 3.89 (dd, J= 9.89, 6.22 Hz, 1H, H-3); 3.77 (d, J= 9.89 Hz, 1H, H-I'); 3.76 (d, J= 12.27 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 3.70 (d, J= 12.27 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 1.23 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>Ph, C<sub>3</sub>-OH); 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>); 1.17 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 1.15 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 141.1 (qC, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.6 (CH, aromático); 135.5 (CH, aromático); 134.8 (CH, aromático); 133.4 (qC, aromático); 133.3 (qC, aromático); 133.2 (qC, aromático); 129.7 (CH, aromático); 129.6 (CH, aromático); 129.5 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 126.7 (CH, aromático); 74.0 (CH, C-3); 66.4 (CH<sub>2</sub>, C-I); 65.0 (CH<sub>2</sub>, C-4); 58.9 (qC, C-2); 46.1 (NHCH<sub>2</sub>Ph); 27.0 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 26.9 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 19.3 (qC *t*-butilo); 19.2 (qC *t*-butilo); 17.8 (CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>).

**b) Síntesis de (2R,3R)-2-(N-bencilamino)-2-n-butil-1,4-O-dit-butildifeniilsililbutano-1,3,4-triol (4.8.d)**



Rendimiento 72%

$[\alpha]_D^{20} = -2.68$  (c=0.22, CHCl<sub>3</sub>)

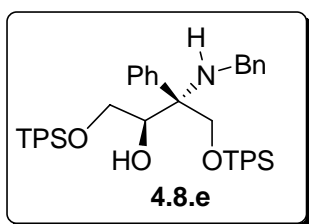
**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3352; 3071; 3051; 2932; 2858; 1960; 1892; 1824; 1657; 1590; 1471; 1428; 1391; 1362; 1265; 1112; 1007; 823; 739; 703; 611.

**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8-7.3 (m, 25H, aromáticos); 4.06 (dd, J= 10.62, 3.3 Hz, 1H, H-4); 3.98 (dd, J= 10.62, 6.78 Hz, 1H, H-4'); 3.90 (d, J= 9.88 Hz, 1H, H-I); 3.89 (dd, J= 9.89, 6.22 Hz, 1H, H-3); 3.77 (d, J= 9.89 Hz, 1H, H-I'); 3.76 (d, J= 12.27 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 3.70 (d, J= 12.27 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>Ph); 1.23 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>Ph, C<sub>3</sub>-OH); 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>); 1.17 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 1.15 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 141.0 (qC, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.6 (CH, aromático); 134.8 (CH, aromático); 133.4 (qC, aromático); 133.0 (qC, aromático); 129.7 (CH, aromático); 129.6 (CH, aromático); 129.5 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.9 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 127.5 (CH, aromático); 126.8 (CH, aromático); 74.4 (CH, C-3); 66.0 (CH<sub>2</sub>, C-I); 65.7 (CH<sub>2</sub>, C-4); 60.5 (qC, C-2); 45.9 (NHCH<sub>2</sub>Ph); 31.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 27.0 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 26.9 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 25.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 23.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 19.1 (qC t-butilo); 14.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>).

**c) Síntesis de (2*R*,3*R*)-2-(*N*-bencilamino)-1,4-*O*-dit-butildifenilsilil-2-fenilbutano-1,3,4-triol (4.8.e)**

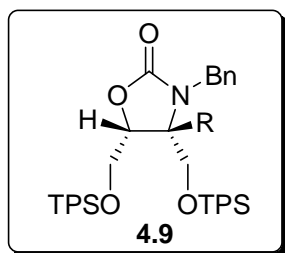


Rendimiento 65%

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.9-7.7 (m, 30H, aromáticos); 4.66 (d,  $J= 9.89$  Hz, 1H, H-I); 4.26-4.20 (m, 2H, H-3, H-4); 4.01 (d,  $J= 10.0$  Hz, 1H, H-I'); 3.67 (d,  $J= 13.0$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 3.65 (dd,  $J= 10.44, 8.24$  Hz, 1H, H-4'); 3.59 (d,  $J= 13.0$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 2.80 (d,  $J= 3.11$  Hz, 1H, OH); 2.04 (s ancho, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 1.22 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 1.16 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo).

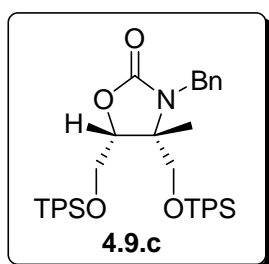
$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 141.1 (qC, aromático); 139.1 (qC, aromático); 135.8 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.5 (CH, aromático); 135.4 (CH, aromático); 133.4 (qC, aromático); 133.3 (qC, aromático); 133.2 (qC, aromático); 133.1 (qC, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 129.6 (CH, aromático); 129.5 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.9 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 74.6 (CH, C-3); 65.3 ( $\text{CH}_2$ , C-I); 64.2 (qC, C-2); 63.2 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 45.8 ( $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 27.0 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 26.8 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 19.3 (qC *t*-butilo); 19.1 (qC *t*-butilo).

**Síntesis de las oxazolidinonas 4.9**

El aminoalcohol **4.8** (0,54 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y luego se añadió Et<sub>3</sub>N (259 μL, 1.8 mmol) y trifosgeno (178 mg, 0.6 mmol), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano.

Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y evaporar se obtuvo un residuo que se cromatografió en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano-AcOEt (9:1) como eluyente. En estas condiciones se obtenían las oxazolidinonas **4.9** con rendimientos entre 63-80%.

**a) Síntesis de (4R,5R)-3-bencil-4-metil-4,5-bis-[O-t-butildifenilsilioximetil]-1,3-oxazolidin-2-ona (4.9.c)**



sólido blanco con punto de fusión 135-137°C.

Rendimiento 63%

$[\alpha]_D^{20} = -43.0$  (c=0.03, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3071; 3050; 2932; 2892; 2858; 1960; 1893; 1756; 1589; 1471; 1428; 1395; 1361; 1267; 1110; 939; 823; 740; 703; 612.

**RMN:**

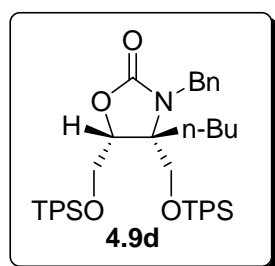
<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8-7.1 (m, 25H, aromáticos); 4.61 (d, J= 15.93 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.33 (t, J= 6.23 Hz, 1H, H-3); 4.22 (d, J= 6.23 Hz, 2H, H-4/H-4'); 3.79 (d, J= 11.54 Hz, 1H, H-1); 3.66 (d, J= 11.35 Hz, 1H, H-1'); 3.57 (d, J= 15.93 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 1.12 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 1.09 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 1.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>).



$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 158.2 (qC, C=O); 138.4 (qC, aromático); 136.0 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.5 (CH, aromático); 134.8 (CH, aromático); 132.9 (qC, aromático); 132.7 (qC, aromático); 132.6 (qC, aromático); 132.3 (qC, aromático); 130.1 (CH, aromático); 129.9 (CH, aromático); 129.5 (CH, aromático); 128.4 (CH, aromático); 127.9 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 127.5 (CH, aromático); 127.2 (CH, aromático); 83.0 (CH, C-3); 63.8 (CH<sub>2</sub>, C-1); 63.4 (qC, C-2); 61.9 (CH<sub>2</sub>, C-4); 44.1 (NCH<sub>2</sub>Ph); 26.8 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 26.7 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 21.7 (CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>); 19.9 (qC *t*-butilo); 19.1 (qC *t*-butilo).

**MS** (q/z): 728; 727; 670; 650; 221; 197; 163; 135.

**b) Síntesis de (4*R*,5*R*)-3-bencil-4-*n*-butil-4,5-bis-[*O*-*t*-butil-difenilsililoximetil]-1,3-oxazolidin-2-ona (4.9.d)**



Rendimiento 78%

$[\alpha]_D^{20} = -14.58$  (c= 0.12, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3070; 2956; 2932; 2859; 1960; 1893; 1754; 1589; 1470; 1428; 1404; 1361; 1111; 822; 740.

**RMN:**

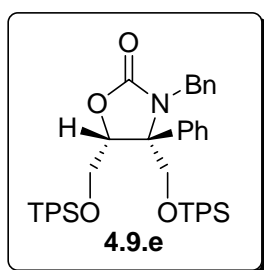
$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.7-7.0 (m, 25H, aromáticos); 4.49 (d, J= 15.66 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.33 (dd, J= 6.05, 5.76 Hz, 1H, H-3); 4.11 (m, 2H, H-4/H-4'); 3.73 (d, J= 11.53 Hz, 1H, H-1); 3.58 (d, J=11.53 Hz, 1H, H-1'); 3.49 (d, J= 15.66 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 1.30 (m, 2H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.03 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 1.01 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 0.90 (m, 4H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.62 (t, J= 7.14 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 158.8 (qC, C=O); 138.2 (qC, aromático); 136.1 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.6 (CH, aromático); 135.5 (CH, aromático); 132.9 (qC, aromático); 132.8 (qC, aromático); 132.6 (qC,

aromático); 132.3 (qC, aromático); 130.1 (CH, aromático); 129.9 (CH, aromático); 128.4 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 127.9 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.3 (CH, aromático); 79.4 (CH, C-3); 66.6 (qC, C-2); 63.5 (CH<sub>2</sub>, C-1); 62.4 (CH<sub>2</sub>, C-4); 44.5 (NCH<sub>2</sub>Ph); 33.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 26.8 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 26.7 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 24.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 22.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>); 19.1 (qC *t*-butilo); 18.9 (qC *t*-butilo); 14.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>).

**MS** (q/z): 770; 769; 712; 692; 500; 470; 319; 241; 221; 197; 163; 135.

**c) Síntesis de (4*R*,5*R*)-3-bencil-4,5-bis-[O-*t*-butildifenil-sililoximetil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (4.9.e)**



Rendimiento 70%

$[\alpha]_D^{20} = -7.47$  (c= 0.32, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3020; 2929; 1720; 1639; 1428; 1216; 1112; 928; 669.

**RMN:**

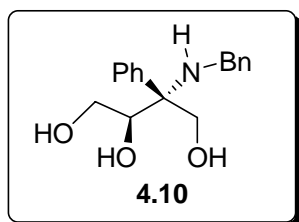
<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.7-7.0 (m, 30H, aromáticos); 4.56 (d, J= 15.2 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.56 (t, J= 6.41 Hz, 1H, H-3); 4.53 (d, J= 11.2 Hz, 1H, H-1); 4.22 (d, J= 11.2 Hz, 1H, H-1'); 4.13 (dd, J= 6.4, 4.2 Hz, 2H, H-4/H-4'); 3.6 (d, J= 15.2 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 1.08 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 0.92 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 158.9 (qC, C=O); 138.6 (qC, aromático); 137.5 (qC, aromático); 136.1 (CH, aromático); 135.8 (CH, aromático); 135.4 (CH, aromático); 132.7 (qC, aromático); 132.6 (qC, aromático); 132.4 (qC, aromático); 132.1 (qC, aromático); 130.1 (CH, aromático); 129.9 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 128.0 (CH, aromático); 127.9 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 126.8 (CH, aromático); 84.5 (CH, C-3);

69.0 (qC, C-2); 61.9 (CH<sub>2</sub>, C-1); 61.9 (CH<sub>2</sub>, C-4); 45.7 (NCH<sub>2</sub>Ph); 26.8 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 26.6 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 18.9 (qC *t*-butilo).

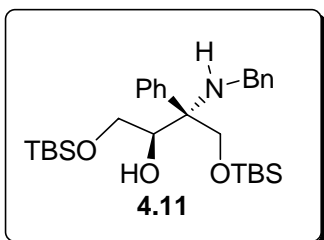
**MS** (q/z): 790; 789; 732; 712; 520; 464; 221; 197; 135.

#### **Síntesis de (2*R*,3*R*)-2-(*N*-bencilamino)-2-fenilbutano-1,3,4-triol (4.10)**



La amina 4.7e (1.4 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y se añadió TBAF (4.7 g, 14 mmol). La disolución resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (1 mL) y el disolvente se eliminó. El residuo crudo se sometió a la siguiente reacción.

#### **Síntesis de (2*R*,3*R*)-2-(*N*-bencilamino)-1,4-bis-[*O*-*t*-butildimetilsililoximetil]-2-fenilbutano-1,3,4-triol (4.11)**



A una disolución del triol crudo **4.10** (1.4 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, una cantidad catalítica de DMAP (6 mg, 0.05 mmol), Et<sub>3</sub>N (532 μL, 3 mmol) y TBDMSCI (380 mg, 2.5 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

Luego se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con una disolución acuosa de HCl 5% (20 mL) y con salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y evaporar el residuo se cromatografió en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla hexano-AcOEt (9:1) como eluyente. En estas condiciones se obtuvieron 433 mg de producto deseado consiguiendo un rendimiento global en dos pasos del 60%.

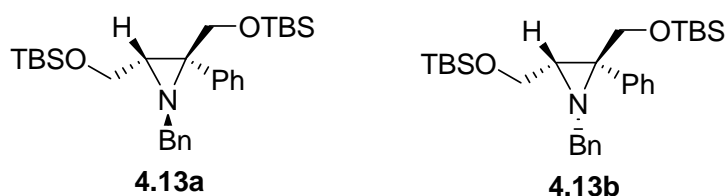
IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3423, 3064, 2930, 2885, 2857, 1603, 1469, 1428, 1361, 1255, 1110, 836, 777

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.8-7.2 (m, 10H, aromáticos); 4.60 (d,  $J= 10.1$  Hz, 1H, H-1); 4.54 (d,  $J= 10.7$  Hz, 1H, H-4); 4.03 (d,  $J= 10.7$  Hz, 1H, H-4'); 4.02 (dd,  $J= 13.7, 3.1$  Hz, 1H, H-3); 3.68 (d,  $J= 12.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 3.55 (dd,  $J= 12.6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 1.02 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 0.86 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 0.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Si); 0.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Si); 0.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Si); 0.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Si)

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 141.4 (qC, aromático); 140.1 (qC, aromático); 135.9 (CH, aromático); 135.8 (CH, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 128.0 (CH, aromático); 127.9 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 126.9 (CH, aromático); 126.7 (CH, aromático); 75.6 (CH, C-3); 64.2 ( $\text{CH}_2$ , C-1); 63.9 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 63.5 (qC, C-2); 46.0 ( $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 25.92 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 25.8 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 19.3 (qC *t*-butilo); 19.2 (qC *t*-butilo); -5.3 ( $\text{CH}_3$ -Si); -5.4 ( $\text{CH}_3$ -Si); -5.5 ( $\text{CH}_3$ -Si)

**Síntesis de (2*R*,3*R*)-2-(*N*-bencilamino)-1,4-bis-[*O*-*t*-butildimetilsililoximetil]-2-fenilbutano-1,3,4-triol las aziridinas 4.13**



El aminoalcohol **4.11** (0,54 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) y luego se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (259  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol) y trifosgeno (178 mg, 0.6 mmol), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y evaporar se obtuvo un residuo que se cromatografió en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano-AcOEt (9:1) como eluyente.

En estas condiciones se obtuvieron las aziridinas 4.13a y 4.13b en relación (3:2) respectivamente con un rendimiento del 75%.

**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3063; 3029; 2930; 2857; 1762; 1603; 1495; 1470; 1429; 1389; 1361; 1255; 1111; 1007; 939; 838; 777; 737; 699; 667.

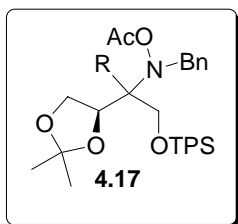
**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.6-7.2 (m, 10H, aromáticos); 4.38 (d,  $J=13.73$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$  (isóm. A)); 4.27 (d,  $J=12.09$  Hz, 2H, H-I (isóm. A+B)); 4.23 (d,  $J=14.28$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$  (isóm. B)); 4.05 (d,  $J=12.09$  Hz, 1H, H-I' (isóm. A)); 4.02 (d,  $J=12.09$  Hz, 1H, H-I' (isóm. B)); 3.84 (d,  $J=13.73$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$  (isóm. B)); 3.79 (d,  $J=13.73$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$  (isóm. A)); 3.42 (dd,  $J=10.81, 4.95$  Hz, 1H, H-4 (isóm. B)); 3.39 (dd,  $J=10.98, 5.21$  Hz, 1H, H-4 (isóm. A)); 3.08 (dd,  $J=10.72, 6.86$  Hz, 1H, H-4' (isóm. A)); 3.08 (dd,  $J=10.71, 7.14$  Hz, 1H, H-4' (isóm. B)); 2.28 (dd,  $J=7.14, 4.94$  Hz, 2H, H-3 (isóm. A+B)); 0.98 (s, 6H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 0.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 0.83 (s, 6H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 0.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); -0.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Si); -0.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Si); -0.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Si); -0.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Si).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 140.7 (qC, aromático); 140.6 (qC, aromático); 139.5 (qC, aromático); 139.4 (qC, aromático); 135.6 (CH, aromático); 135.5 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 129.6 (CH, aromático); 129.3 (CH, aromático); 129.2 (CH, aromático); 128.3 (CH, aromático); 128.2 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 127.5 (CH, aromático); 126.7 (CH, aromático); 126.6 (CH, aromático); 65.2 ( $\text{CH}_2$ , C-I (isóm. A)); 64.4 ( $\text{CH}_2$ , C-I (isóm. B)); 62.9 ( $\text{CH}_2$ , C-4 (isóm. A+B)); 56.3 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$  (isóm. A)); 55.9 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$  (isóm. B)); 52.2 (qC, C-2 (isóm. B)); 52.0 (qC, C-2 (isóm. A)); 48.8 (CH, C-3 (isóm. A)); 48.3 (CH, C-3 (isóm. B)); 25.8 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 25.7 ( $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 18.2 (qC, *t*-butilo); 18.1 (qC, *t*-butilo); -5.4 ( $\text{CH}_3$ -Si); -5.5 ( $\text{CH}_3$ -Si); -5.6 ( $\text{CH}_3$ -Si); -5.7 ( $\text{CH}_3$ -Si).

**MS** (q/z): 497; 406; 274; 206; 147; 115; 91; 73.

**Procedimiento general para la adición de reactivos organometálicos a la nitrona 4.2 y acetilación directa de los productos de adición.**

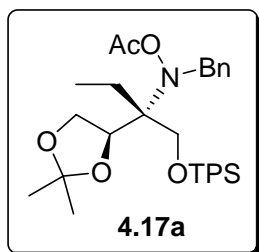


A una disolución de la nitrona **4.2** (503 mmol, 1 mmol) en THF, o éter, (5 mL) se le adicionó, en las condiciones de reacción indicadas en la tabla 3.7, el reactivo organometálico correspondiente (5 mmol).

La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y luego se adicionó a la mezcla reactiva  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2 mmol), a  $-78^\circ\text{C}$  dejándolo a temperatura ambiente con agitación constante por un periodo de 30 minutos.

La reacción se detuvo añadiendo una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). La mezcla resultante se extrajo a fondo con éter y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera. Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y evaporar, se obtuvo un residuo que se cromatografió en columna sobre sílica gel utilizando como eluyente una mezcla hexano-éter (9:1).

**a) Síntesis de (2R,3R)-1-O-t-butildifenilsilil-2-etil-3,4-O-isopropiliden-2-(N-acetoxiamino-N-bencil-)butano-1,3,4-triol (4.17a).**



Rendimiento: 60%

$[\alpha]_D^{20} = +9.70$  (c=1.09,  $\text{CHCl}_3$ )

IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3053; 2985; 2933; 2890; 2859; 2305; 1963; 1766; 1589; 1472; 1455; 1428; 1381; 1370; 1266; 1207; 1113; 999; 910; 864; 824; 703.

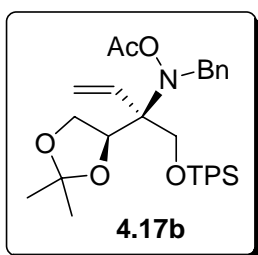
**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.8-7.2 (m, 15H, aromáticos); 4.58 (dd,  $J= 8.24, 6.87$  Hz, 1H, H-3); 4.46 (d,  $J= 14.0$  Hz, 1H  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.17 (d,  $J= 14.2$  Hz, 1H  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.00 (m, 3H, H-1, H-4/4'); 3.78 (d,  $J= 10.98$  Hz, 1H, H-1'); 1.92 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.63 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.61 (m, 3H,  $\text{NOCOCH}_3$ ); 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.09 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 1.00 (t,  $J= 7.41$  Hz,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 169.5 (qC, C=O); 137.6 (qC, aromático); 135.8 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 134.8 (qC, aromático); 132.9 (qC, aromático); 132.9 (qC, aromático); 129.9 (CH, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.4 (CH, aromático); 128.0 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.2 (CH, aromático); 108.2 (qC, acetónido); 77.3 (CH, C-3); 67.8 (qC, C-2); 65.5 (CH<sub>2</sub>, C-4); 63.3 (CH<sub>2</sub>, C-1); 57.9 (NCH<sub>2</sub>Ph); 27.0 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 26.3 (CH<sub>3</sub> acetónido); 24.9 (CH<sub>3</sub> acetónido); 23.0 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19.2 (qC *t*-butilo); 19.0 (NOCOCH<sub>3</sub>); 7.7 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (q/z): 576; 575; 516; 474; 416; 306; 239; 197; 135.

**b) Síntesis de (2*R*,3*R*)-1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-acetoxiamino-*N*-bencil)-2-vinilbutano-1,3,4-triol (4.17b)**



Rendimiento: 45%

$[\alpha]_D^{20} = +17.40$  (c=0.25,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3070; 2933; 2892; 2852; 2859; 1766; 1458; 1428; 1368; 1195; 1111; 999; 930; 860; 823; 740; 702.

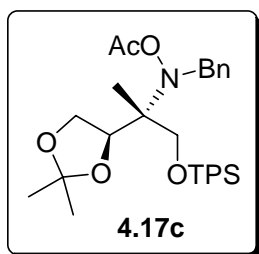
**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.8-7.2 (m, 15H, aromáticos); 6.08 (dd,  $J= 18.31, 11.17$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 5.46 (d,  $J= 16.66$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 5.46 (d,  $J= 12.45$  Hz, 1H,  $\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 169.5 (qC, C=O); 137.5 (qC, aromático); 135.9 (CH, aromático); 135.8 (CH, aromático); 134.6 ( $\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 132.8 (qC, aromático); 132.7 (qC, aromático); 130.0 (CH, aromático); 129.9 (CH, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.4 (CH, aromático); 119.1 ( $\text{C}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 108.6 (qC, acetónido); 77.5 (CH, C-3); 69.9 (qC, C-2); 65.9 (CH<sub>2</sub>, C-4); 63.4 (CH<sub>2</sub>, C-1); 58.2 (NCH<sub>2</sub>Ph); 27.0 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 26.2 (CH<sub>3</sub> acetónido); 24.8 (CH<sub>3</sub> acetónido); 19.3 (qC *t*-butilo); 19.2 (NOCOCH<sub>3</sub>).

**MS** ( $q/z$ ): 596; 574; 573; 514; 472; 426; 304; 197; 135.

**c) Síntesis de (2R,3R)-1-O-*t*-butildifenilsilil-3,4-O-isopropiliden-2-(*N*-acetoxiamino-*N*-bencil)-2-metilbutano-1,3,4-triol (4.17c)**



Rendimiento: 74%

$[\alpha]_D^{20} = +10.53$  ( $c=5.75$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3016; 2934; 2893; 2859; 1765; 1590; 1456; 1428; 1369; 1265; 1216; 1157; 1111; 1001; 939; 912; 859; 824; 758; 703; 668.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.86-7.26 (m, 15H, aromáticos); 4.46 (d,  $J= 13.73$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.35 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph, H-3); 4.23 (dd,  $J= 8.61, 6.96$  Hz, 1H, H-4); 4.09 (dd,  $J= 8.79, 6.96$  Hz, 1H, H-4'); 4.03 (d,  $J= 11.17$  Hz, 1H, H-1); 3.94 (d,  $J= 11.17$  Hz, 1H, H-1'); 1.70 (s, 3H, NOCOCH<sub>3</sub>); 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>

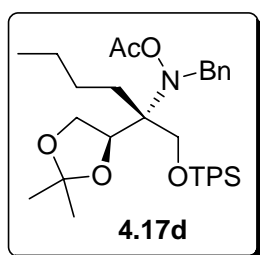


acetónido); 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.22 (s, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ); 1.16 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 169.6 (qC,  $\text{C}=\text{O}$ ); 137.6 (qC, aromático); 135.8 ( $\text{CH}$ , aromático); 135.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 135.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 133.2. (qC, aromático); 133.1 (qC, aromático); 129.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 129.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 129.3 ( $\text{CH}$ , aromático); 128.0 ( $\text{CH}$ , aromático); 128.0 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.6 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.3 ( $\text{CH}$ , aromático); 108.8 (qC, acetónido); 75.9 ( $\text{CH}$ , C-3); 67.1 ( $\text{CH}_2$ , C-); 65.6 (qC, C-2); 64.9 ( $\text{CH}_2$ , C-); 58.3 ( $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ); 26.9 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 26.2 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 24.7 ( $\text{CH}_3$ , acetónido); 19.3 (qC *t*-butilo); 18.9 ( $\text{NOCOCH}_3$ ); 14.3 ( $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ).

**MS** (q/z): 584; 562; 561; 502; 460; 418; 402; 344; 292; 197; 135.

**d) Síntesis de (2*R*,3*R*)-2-*n*-butil-1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-acetoxiamino-*N*-bencil-)-butano-1,3,4-triol (4.17d)**



Rendimiento: 80%

$[\alpha]_D^{20} = +7.56$  (c=1.28,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** [ $\text{NaCl}$ ] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3070; 3031; 2958; 2933; 2859; 1960; 1892; 1770; 1589; 1457; 1428; 1367; 1264; 1196; 1111; 998; 933; 863; 824; 740; 702.

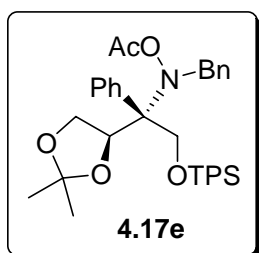
**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.8-7.2 (m, 15H, aromáticos); 4.59 (dd,  $J = 7.87, 6.96$  Hz, 1H, H-3); 4.48 (d,  $J = 14.46$  Hz, 1H  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.19 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.06 (t,  $J = 8.24$  Hz, 1H, H-4); 4.05 (d,  $J = 11.35$  Hz, 1H, H-1); 3.97 (dd,  $J = 8.24, 7.87$  Hz, 1H, H-4'); 3.79 (d,  $J = 11.17$  Hz, 1H, H-1'); 1.87 (m, 2H,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.63 (s, 3H,  $\text{NOCOCH}_3$ ); 1.54 (m, 4H,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido); 1.13 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *t*-butilo); 0.92 (t,  $J = 7.32$  Hz,  $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 169.5 (qC, C=O); 137.7 (qC, aromático); 135.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 135.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 133.1 (qC, aromático); 129.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 129.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 129.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 128.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 127.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 127.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 127.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , aromático); 108.3 (qC, acetónido); 77.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C-3); 67.9 (qC, C-2); 65.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C-1); 63.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C-4); 58.0 (N $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ph); 30.2 (C<sub>2</sub>- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 27.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  *t*-butilo); 26.4 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 24.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido); 24.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido); 23.7 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ); 19.3 (qC *t*-butilo); 19.0 (NOCO $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 13.9 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

**MS** (q/z): 584; 562; 561; 502; 444; 382; 292; 250; 213; 197; 135.

**e) Síntesis de (2*R*,3*R*)-1-*O*-*t*-butildifenilsilil-2-fenil-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-acetoxiamino-*N*-bencil)-butano-1,3,4-triol (4.17e)**



sólido blanco con punto de fusión de 103-105°C.

Rendimiento: 96%

$[\alpha]_D^{20} = +0.18$  (c=0.6, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3055; 2986; 2934; 2892; 2859; 1962; 1768; 1686; 1590; 1496; 1472; 1428; 1381; 1370; 1266; 1196; 1112; 999; 936; 861; 824; 739; 703.

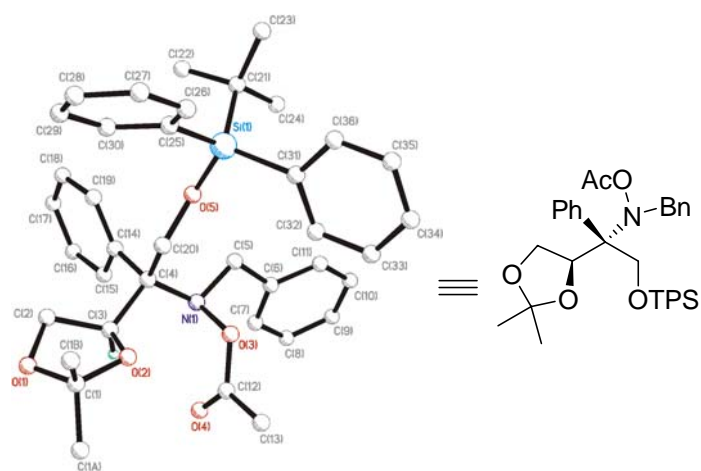
**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm] 8.0-7.2 (m, 20H, aromáticos); 4.84 (m, 1H, H-3); 4.82 (d, J= 11.72 Hz, 1H, H-1); 4.33 (d, J= 15.0 Hz, 1H, N $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ph); 4.27 (d, J= 11.72 Hz, 1H, H-1'); 4.19 (d, J= 15.01 Hz, 1H, N $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ph); 3.66 (m, 1H, H-4); 3.44 (m, 1H, H-4'); 1.79 (s, 3H, NOCO $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 1.26 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido); 1.15 (s, 9H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  *t*-butilo); 1.13 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  acetónido).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm] 169.4 (qC,  $\text{C}=\text{O}$ ); 138.1 (qC, aromático); 137.8 (qC, aromático); 135.8 ( $\text{CH}$ , aromático); 135.8 ( $\text{CH}$ , aromático); 133.0 (qC, aromático); 132.8 (qC, aromático); 129.9 ( $\text{CH}$ , aromático); 129.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 128.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 128.4 ( $\text{CH}$ , aromático); 128.2 ( $\text{CH}$ , aromático); 128.0 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.9 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.7 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.6 ( $\text{CH}$ , aromático); 127.0 ( $\text{CH}$ , aromático); 109.2 (qC, acetónido); 79.9 ( $\text{CH}$ , C-3); 71.5 (qC, C-2); 66.4 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 61.3 ( $\text{CH}_2$ , C-1); 58.4 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 27.0 ( $\text{CH}_3$ , *t*-butilo); 25.9 ( $\text{CH}_3$  acetónido); 24.9 ( $\text{CH}_3$ , acetónido); 19.2 (qC *t*-butilo); 19.1 ( $\text{NOCOCH}_3$ ).

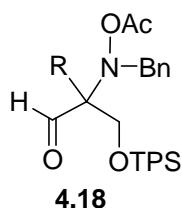
**MS** (q/z): 624; 623; 564; 522; 464; 372; 354; 296; 254; 197; 135

Representación ORTEP de rayos X de **4.17e** y tablas de información.  
Cristales obtenidos de hexano-éter.



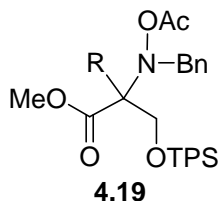
**Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento**

Fórmula	C <sub>38</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>5</sub> Si	Coeficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0.105
Sistema cristalino	monoclínico	F (0,0,0)	668
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>	μ (mm <sup>-1</sup> )	0.105
a (Å)	9.9072(5)	Nº de reflexiones independientes	9424
b (Å)	11.1016(5)	G. O. F.	0.850
c (Å)	17.2207(8)	R1	0.0423
		wR2	0.0810
θ intervalo	1.23 a 30.52	Flack	-0.03(10)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1819.84(15)	ρ e <sup>-</sup> resid. (e Å <sup>3</sup> )	0.197 y -0.189
ρ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.138	Z	2

**Procedimiento general para la obtención de los aminoaldehídos con estructura general 4.18:**

A una disolución de la *N*-acetoxiamina **4.17** (1.7 mmol), obtenida en la reacción anterior, en éter (20 mL), se le añadió ácido peryódico (912 mg, 4 mmol). Esta reacción se mantuvo en agitación bajo atmósfera de inerte durante 4 horas.

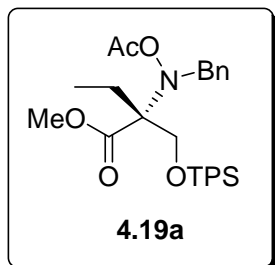
A continuación la mezcla de reacción se filtró a través de celite lavándola con éter (5 mL x 3). Las fases orgánicas se unieron y se concentraron obteniéndose así el α-*N*-acetoxiaminoaldehído. El producto crudo se sometió a la siguiente reacción sin purificar.

**Procedimiento general para la obtención de los aminoésteres con estructura general 4.19:**

El  $\alpha$ -*N*-acetoxiaminoaldehído crudo (1.5 mmol), obtenido en la reacción anterior, se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se añadió lentamente una disolución de  $\text{NaClO}_2$  (ml, 2.6 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se trató de manera secuencial con una disolución de dihidrogeno fosfato de sodio (50 mg, 0.417 mmol) en agua (2 mL), y peróxido de hidrógeno al 30% (140  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) manteniéndose esta reacción, con agitación constante durante 4 horas, a una temperatura inferior a  $10^\circ\text{C}$ . A continuación se añadió sulfito sódico (15 mg, 0.12 mmol) y se acidificó a  $\text{pH} < 3$  con una disolución de HCl al 10%, se añadió diclorometano (5 mL), finalmente, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el *N*-acetoxi- $\alpha$ -aminoácido crudo resultante se sometió a la siguiente reacción de esterificación.

El *N*-acetoxi- $\alpha$ -aminoácido crudo se trató con una disolución etérea de diazometano durante 10 minutos, posteriormente el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna utilizando hexano-éter (9:1). Esta reacción proporcionó los *N*-acetoxi- $\alpha$ -aminoésteres con rendimientos del 50 al 70%, según el resto alquílico adicionado.

**a) Síntesis de (2R,3R)-1-O-t-butildifenilsilil-2-etil-3,4-hidroxi-3,4-O-isopropiliden-2-(N-acetoxiamino-N-bencil-)butanoato de metilo (4.19a)**



Rendimiento: 52%

$[\alpha]_D^{20} = -4.33$  (c=0.54, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3071; 3032; 2953; 2933; 2892; 2859; 2253; 1770; 1732; 1456; 1429; 1364; 1240; 1191; 1113; 998; 910; 824; 702; 648.

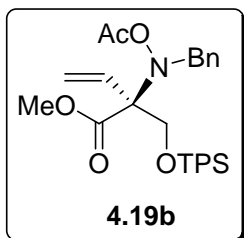
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8-7.2 (m, 15H, aromáticos); 4.35 (d, J= 14.10 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.06 (d, J= 14.10 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.09 (d, J= 10.44 Hz, 1H, H-3); 4.05 (d, J= 10.44 Hz, 1H, H-3'); 3.72 (s, 3H, C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 2.11 (p, J= 7.2 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.05 (p, J= 7.2 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.66 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 1.22 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 1.02 (t, J= 7.33 Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 171.4 (qC, C-1); 169.4 (qC, C=O); 136.8 (qC, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 132.9. (qC, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.5 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.4 (CH, aromático); 74.4 (qC, C-2); 62.6 (CH<sub>2</sub>, C-3); 58.0 (NCH<sub>2</sub>Ph); 51.7 (C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 26.8 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 24.1 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19.3 (qC t-butilo); 18.7 (OCOCH<sub>3</sub>); 7.9 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (q/z): 556; 534; 533; 474; 448; 416; 354; 264; 239; 222; 213; 197; 135.

**b) Síntesis de (2R,3S)-1-O-*t*-butildifenilsilil-3,4-dihidroxi-3,4-O-isopropiliden-2-(*N*-acetoxiamino-*N*-bencil)-2-vinilbutananoato de metilo (4.19b)**



Rendimiento: 50%

$[\alpha]_D^{20} = +0.65$  (c=0.2, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3070; 3032, 2933; 2892; 2852; 2859; 1768; 1458; 1428; 1368; 1195; 1110; 999; 930; 860; 823; 745; 702.

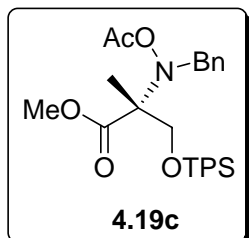
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.7-7.2 (m, 15H, aromáticos); 6.20 (dd, J= 17.76, 11.17 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.53 (d, J= 17.76 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.46 (d, J= 10.99 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4.32 (d, J= 14.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.24 (d, J= 9.89 Hz, 1H, H-3); 4.18 (d, J= 13.9 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.07 (d, J= 9.88 Hz, 1H, H-3'); 3.80 (s, 3H, C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 1.67 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 1.07 (s, 9H, CH<sub>3</sub> *t*-butilo).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 170.1 (qC, C=O); 136.8 (qC, aromático); 135.8 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 134.2 (C<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 133.0 (qC, aromático); 132.9 (qC, aromático); 129.9 (CH, aromático); 129.6 (CH, aromático); 128.2 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.5 (CH, aromático); 119.3 (C<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 75.8 (qC, C-2); 66.3 (CH<sub>2</sub>, C-3); 58.6 (NCH<sub>2</sub>Ph); 52.0 (C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 26.8 (CH<sub>3</sub> *t*-butilo); 19.3 (qC, *t*-butilo); 18.9 (OCOCH<sub>3</sub>).

**MS** (q/z): 554; 532; 531; 472; 442; 384; 312; 270; 239; 213; 197; 135.

**c) Síntesis de (2R,3R)-1-O-t-butildifenilsilil-3,4-dihidroxi-3,4-O-isopropiliden-2-(N-acetoxiamino-N-bencil)-2-metilbutanoato de metilo (4.19c)**



Rendimiento: 70%

$[\alpha]_D^{20} = -1.93$  (c=0.42, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3070; 3031; 2999; 2953; 2891; 2858; 1961; 1894; 1774; 1743; 1589; 1458; 1429; 1364; 1307; 1239; 1188; 1111; 997; 937; 910; 877; 823; 741; 702.

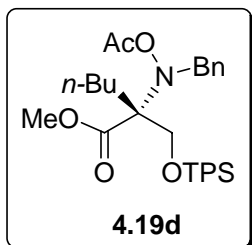
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.7-7.2 (m, 15H, aromáticos); 4.21 (d, J= 13.73 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.11 (d, J= 9.61 Hz, 1H, H-3); 4.02 (d, J= 13.73 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 3.78 (d, J= 9.61 Hz, 1H, H-3'); 3.75 (s, 3H, C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 1.64 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 1.56 (s, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.04 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 171.5 (qC, C-1); 169.7 (qC, C=O); 136.4 (qC, aromático); 135.6 (CH, aromático); 135.6 (CH, aromático); 132.8. (qC, aromático); 132.7 (qC, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.8 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 72.1 (qC, C-2); 66.1 (CH<sub>2</sub>, C-3); 58.2 (NCH<sub>2</sub>Ph); 52.0 (C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 26.7 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 19.2 (qC t-butilo); 18.7 (OCOCH<sub>3</sub>); 17.3 (C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).



**d) Síntesis de (2R,3R)-2-n-butil-1-O-t-butildifenilsilil-3,4-dihidroxi-3,4-O-isopropiliden-2-(N-acetoxiamino-N-bencil-)butanoato de metilo (4.19d)**



Rendimiento: 63%

$[\alpha]_D^{20} = -3.63$  (c=0.38, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3070; 2957; 2932; 2859; 1775; 1735; 1589; 1460; 1428; 1363; 1191; 1111; 997; 823; 740; 702.

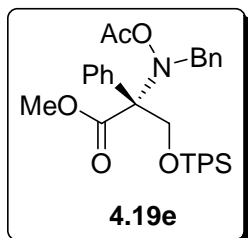
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.8-7.2 (m, 15H, aromáticos); 4.33 (d, J= 13.92 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.10 (d, J= 14.29 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.07 (d, J= 10.62 Hz, 1H, H-3); 4.04 (d, J= 10.62 Hz, 1H, H-3'); 3.75 (s, 3H, C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 2.09 (dt, J= 12.82, 4.40 Hz, 1H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.92 (dt, J= 12.82, 4.40, 1H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.47 (m, 1H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.34 (m, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.64 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 1.11 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo); 0.99 (t, J= Hz, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 171.5 (qC, C=O); 136.9 (qC, aromático); 135.8 (CH, aromático); 135.7 (CH, aromático); 134.8. (CH, aromático); 133.1 (qC, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.6 (CH, aromático); 129.5 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.5 (CH, aromático); 74.2 (qC, C-2); 63.1 (CH<sub>2</sub>, C-3); 58.0 (NCH<sub>2</sub>Ph); 51.7 (C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 31.0 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26.9 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 25.4 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23.2 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19.3 (qC, t-butilo); 18.7 (OCOCH<sub>3</sub>); 14.0 (C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (q/z): 584; 562; 561; 502; 444; 382; 292; 250; 213; 197; 135.

**e) Síntesis de (2R,3R)-1-O-t-butildifenilsilil-3,4-dihidroxi-2-fenil-3,4-O-isopropiliden-2-(N-acetoxiamino-N-bencil)-butananoato de metilo (4.19e)**



Rendimiento: 60%

$[\alpha]_D^{20} = +12.28$  (c=1.32, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3054; 2954; 2933; 2859; 1771; 1732; 1497; 1473; 1428; 1364; 1266; 1190; 1114; 739; 704.

**RMN:**

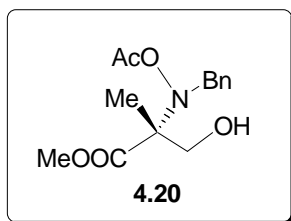
<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.7-7.2 (m, 20H, aromáticos); 4.54 (d, J= 10.16 Hz, 1H, H-3); 4.35 (d, J= 14.47 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 4.29 (d, J= 10.16 Hz, 1H, H-3'); 4.22 (d, J= 14.47 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph); 3.89 (s, 3H, C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 1.60 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 1.03 (s, 9H, CH<sub>3</sub> t-butilo).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 170.1 (qC, C=O); 137.6 (qC, aromático); 137.0 (qC, aromático); 135.7 (CH, aromático); 135.6 (CH, aromático); 132.9. (qC, aromático); 132.7 (qC, aromático); 129.9 (CH, aromático); 129.8 (CH, aromático); 129.7 (CH, aromático); 129.5 (CH, aromático); 128.4 (CH, aromático); 128.2 (CH, aromático); 128.1 (CH, aromático); 127.7 (CH, aromático); 127.6 (CH, aromático); 127.4 (CH, aromático); 78.0 (qC, C-2); 67.1 (CH<sub>2</sub>, C-3); 58.6 (NCH<sub>2</sub>Ph); 51.9 (C<sub>1</sub>-OCH<sub>3</sub>); 26.7 (CH<sub>3</sub> t-butilo); 19.1 (qC, t-butilo); 18.8 (OCOCH<sub>3</sub>).

**MS** (q/z): 604; 582; 581; 522; 496; 464; 402; 360; 340; 312; 270; 239; 213; 197; 135.

### Síntesis de $\alpha$ -metilserina

**a) Síntesis de *N*-acetoxi- $\alpha$ -metilserinato de metilo (4.20) por desililación de (2*R*,3*R*)-1-*O*-*t*-butildifenilsilil-3,4-dihidroxi-3,4-*O*-isopropiliden-2-(*N*-acetoxiamino-*N*-bencil-)-2-metilbutanoato de metilo (4.19c)**



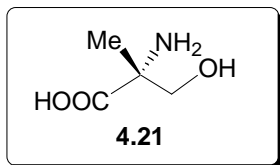
El éster 4.19c (727 mg, 1.4 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y se añadió TBAF (705 mg, 2.1 mmol). La disolución resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (1mL)

y el disolvente se eliminó. El residuo crudo pesó 340 mg (87% de rendimiento) y se analizó por resonancia magnética nuclear para comprobar la formación del producto deseado y, a continuación, se sometió a las siguientes reacciones de desprotección.

#### RMN:

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 7.3-7.2 (m, 5H, aromáticos); 5.67 (s ancho, 1H, OH); 4.79 (d,  $J= 11.54$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.23 (d,  $J= 11.54$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 4.02 (dd,  $J= 14.1, 6.0$  Hz, 2H, H-3 y H-3'); 3.80 (s, 3H,  $\text{C}_1\text{-OCH}_3$ ); 2.13 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ); 1.50 (s, 3H,  $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 172.2 (qC, C-1); 171.5 (qC,  $\text{C}=\text{O}$ ); 138.8 (qC, aromático); 128.5 ( $\text{CH}$ , aromático); 128.2 ( $\text{CH}$ , aromático); 126.9. ( $\text{CH}$ , aromático); 69.0 (qC, C-2); 66.0 ( $\text{CH}_2$ , C-3); 56.8 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ); 52.0 ( $\text{C}_1\text{-OCH}_3$ ); 20.9 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 17.8 ( $\text{C}_2\text{-CH}_3$ ).

**b) Obtención de  $\alpha$ -metilserina (4.21) por hidrogenólisis y saponificación de de N-acetoxi- $\alpha$ -metilserinato de metilo (4.20)**

Se suspendió Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 5% (60 mg) en etanol (3mL) y se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 10 minutos. A continuación se inyectó el residuo crudo anterior (1.2 mmol) disuelto en etanol (15 mL). La reacción se agitó

bajo H<sub>2</sub> durante 48 horas a temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla de reacción se filtró, lavándose con etanol. A continuación, al filtrado anterior se le añadió una disolución acuosa de NaOH 2 M (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se evaporó el etanol y la disolución acuosa se acidificó a pH=1 con una disolución acuosa de HCl 1M. La disolución se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna empleando una resina de intercambio iónico Dowex 50WX8-400 (Aldrich) obteniéndose 92 mg de  $\alpha$ -metilserina como un sólido blanco.

$$[\alpha]_D^{20} = -6.3 \text{ (c=1.10, H}_2\text{O)}$$

Punto de fusión = 238-240°C

IR [KBr] (cm<sup>-1</sup>): 3318; 2929; 1593; 1414; 1093; 700

**RMN** en D<sub>2</sub>O

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 3.93 (d, J= 12.0 Hz, 1H, H-3); 3.68 (d, J= 12.0 Hz, 1H, H-3); 1.44 (s, 3H, C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 177.2 (qC, C=O); 66.3 (CH<sub>2</sub>, C-3); 63.1 (qC, C-2); 19.9 (C<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

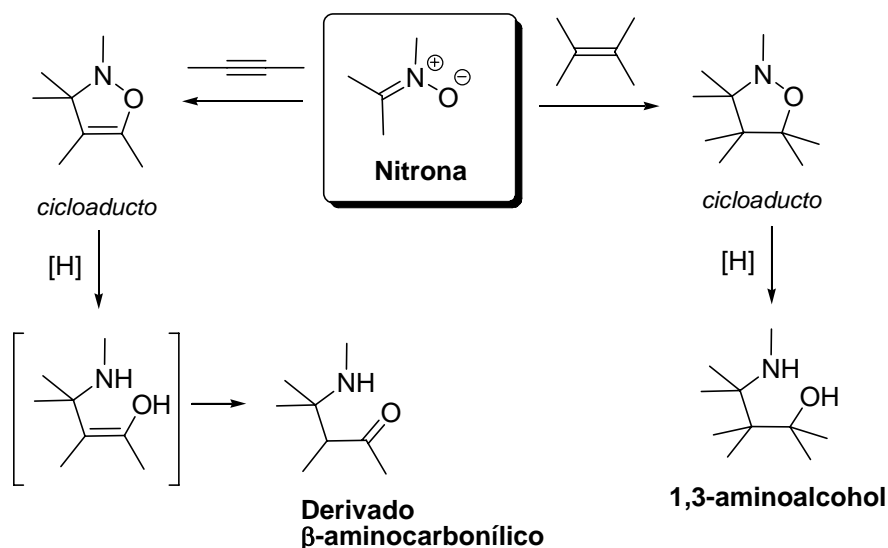
### 5.1. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de nitronas.

En capítulos anteriores se ha hablado acerca de la reactividad de las nitronas referida a la marcada polaridad de su enlace C=N, causa de la adición de diversas especies nucleofílicas al mismo. No se agotan con esto las capacidades reactivas de esta interesante clase de compuestos. A diferencia de iminas u oximas, las nitronas son compuestos marcadamente dipolares, motivo por el cual pueden participar en una importante y, desde el punto de vista sintético, sumamente útil clase de reacciones: las cicloadiciones 1,3-dipolares (abreviadas en adelante como 1,3-CD).<sup>1</sup> Estas cicloadiciones dan lugar a la formación de anillos heterocíclicos pentagonales y son por ello designadas a menudo como cicloadiciones [3+2]. En realidad son más bien cicloadiciones [4+2], pues en ellas un sistema de **tres** átomos con **4** electrones  $\pi$  experimenta cicloadición a un sistema de dos electrones  $\pi$  (el *dipolarófilo*), usualmente una olefina o un alquino. En el caso de las nitronas, el cicloaducto resultante puede experimentar posteriormente con facilidad escisión reductora del enlace N-O, dándose lugar así, según la estructura de aquél, a sistemas de tipo 1,3-aminoalcohol o  $\beta$ -aminocarbonilo (Esquema 5.1), convertibles luego en diversos tipos de compuestos naturales de interés biológico. Ello justifica la importancia y utilidad sintética de este tipo de procesos.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 1990; Cap. 6.

<sup>2</sup> Torssell, K.B.G.. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, 1988.

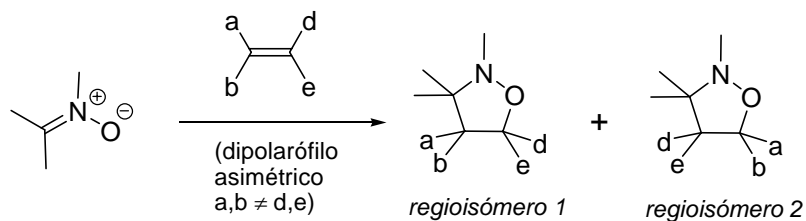


**Esquema 5.1.** 1,3-CDs de nitronas y posibles aplicaciones sintéticas.

Las reacciones de cicloadición alcanzan verdadera utilidad sintética cuando exhiben un alto grado de regio- y estereoselectividad. La primera viene regida fundamentalmente por factores de tipo orbital, al menos cuando no hay congestiones estéricas muy dominantes. Cuando se llevan a cabo 1,3-CD con nitronas, que son dipolos asimétricos, y dipolarófilos que sean asimismo asimétricos, la regioselectividad no siempre es fácil de predecir con seguridad mediante reglas sencillas, siendo más difícil de anticipar el producto final que en el caso de las cicloadiciones [4+2] de tipo Diels-Alder. No solamente esto, sino que además existen en la bibliografía bastante menos estudios de tipo teórico-computacional sobre las 1,3-CD<sup>3</sup> que sobre las cicloadiciones Diels-Alder.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> (a) Tanaka, K.; Imase, T.; Iwata, S. *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1996**, *69*, 2243-2248. (b) Raimondi, L. *Gazz.Chim.Ital.* **1997**, *127*, 167-175. (c) Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K.N. *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 1064-1073. (d) Yeung, M.L.; Li, W.K.; Liu, H.J.; Wang, Y.; Chan, K.S. *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 7670-7673. (e) Magnuson, E.C.; Pranata, J. *J.Comput.Chem.* **1998**, *19*, 1795-1804. (f) Cossío, F.P.; Morao, I.; Jiao, H.; Schleyer, P. von R. *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, *121*, 6737-6746. (g) Domingo, L.R. *Eur.J.Org.Chem.* **2000**, 2265-2272.

<sup>4</sup> (a) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1980**, *19*, 778-807. (b) Houk, K.N.; González, J.; Li, Y. *Acc.Chem.Res.* **1995**, *28*, 81-90.



Esquema 5.2

En lo referente a la estereoselectividad, y dado que se trata de procesos pericíclicos, suele observarse casi siempre un elevado grado de inducción interna, resultado de los particulares requerimientos orbitales del proceso en cuestión (por ejemplo, ataque *endo* frente a *exo*, etc.).<sup>5</sup> Otro aspecto importante en relación a la estereoquímica es el si la reacción es intermolecular o intramolecular.<sup>6,7</sup> Sin embargo, cuando al menos uno de los elementos participantes en el proceso, ya sea reactivo o catalizador, es quiral, aparecen nuevos aspectos estereoquímicos a tener en cuenta.<sup>8</sup> Por ejemplo, si el dipolarófilo está sustituido de manera simétrica y tanto él como el dipolo son aquirales, se formará una mezcla de enantiómeros en proporción 50:50. Sin embargo, la adición de un catalizador quiral al medio

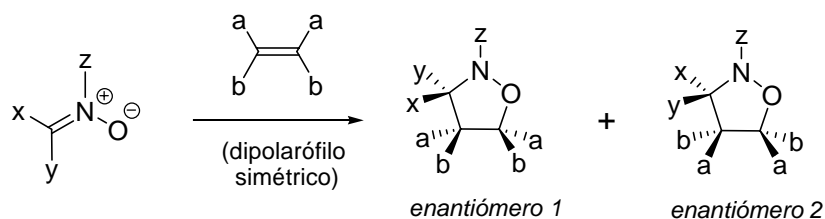
<sup>5</sup> (a) Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, 1970. (b) Anh, N.T. *Las reglas de Woodward-Hoffmann*, Editorial Reverté, Barcelona, 1974. (c) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, Chichester, 1876; Cap. 4. (d) Rauk, A. *Interaction Theory of Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, N. York, 1994; Cap. 12.

<sup>6</sup> Para ejemplos recientes de 1,3-CDs intermoleculares en los que participan nitronas, ver: (a) Xu, Z.; Johannes, C.W.; La, D.S.; Hofilena, G.E.; Hoveyda, A.H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16377-16390. (b) Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Soria, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16803-16816. (c) Kobayashi, S.; Kawamura, M. *J.Am.Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840-5841. (d) Aggarwal, V.K.; Grainger, R.S.; Adams, H.; Spargo, P.L. *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 3481-3485. (e) Gothelf, K.V.; Hazell, R.G.; Jørgensen, K.A., *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 5483-5488. (f) Borrachero, P.; Cabrera, F.; Diánez, M.J.; Estrada, M.D.; Gómez-Guillén, M.; López-Castro, A.; Moreno, J.M.; de Paz, J.L.; Pérez-Garrido, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 77-98. (g) Simonsen, K. B.; Bayón, P.; Hazell, R. G.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A.; *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, *121*, 3845-3853.

<sup>7</sup> Para ejemplos recientes de 1,3-CDs intramoleculares en los que participan nitronas, ver: (a) Bar, N.C.; Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S.B. *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 8948-8951. (b) Arnone, A.; Brogini, G.; Passarella, D.; Terraneo, A.; Zecchi, G. *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 9279-9284.

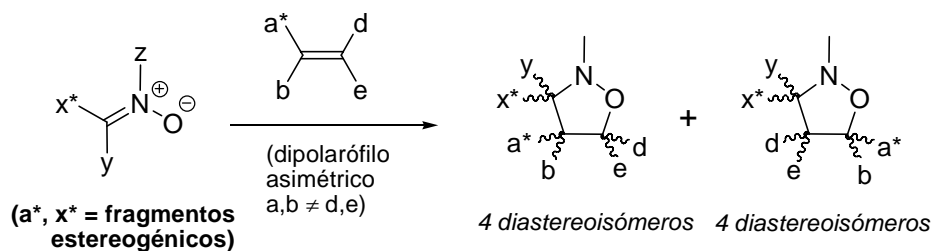
<sup>8</sup> Para revisiones generales sobre cicloadiciones estereoselectivas en las que se usan nitronas, alquenos o catalizadores quirales, ver: (a) Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403. (b) Gothelf, K.V.; Jørgensen, K.A. *Chem.Rev.* **1998**, *98*, 863. (c) Gothelf, K.V.; Jørgensen, K.A. *Chem.Comm.* **2000**, 1449.

de reacción puede hacer que la proporción relativa de ambos enantiómeros difiera bastante de dicho valor (esquema 5.3).



**Esquema 5.3**

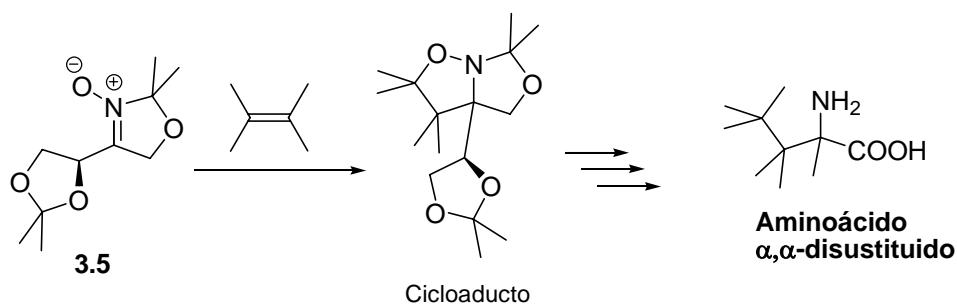
En el caso más general (dipolarófilo no simétrico) puede llegar a formarse hasta un total de 8 estereoisómeros, agrupados en cuatro parejas enantioméricas (esquema 5.4), cuyas proporciones relativas no diferirán probablemente mucho entre sí. Ahora bien, si al menos uno de los dos componentes participantes, ya sea el dipolo o el dipolarófilo, es quiral, el porcentaje relativo de alguno o algunos de los aductos diastereoisoméricos aumentará en un grado que dependerá de los componentes en cuestión.



**Esquema 5.4**

El tipo de situación que vamos a estudiar en el presente capítulo corresponde al de las 1,3-CD de la nitrona quiral **3.5** con varios dipolarófilos olefínicos o acetilénicos aquirales. Al igual que en las reacciones de **3.5** con especies nucleofílicas, discutidas en capítulos anteriores, la razón de nuestro interés en estudiar sus 1,3-CD reside en la posibilidad de conversión de los cicloadductos obtenidos en aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituídos, tal como muestra el esquema 5.5.



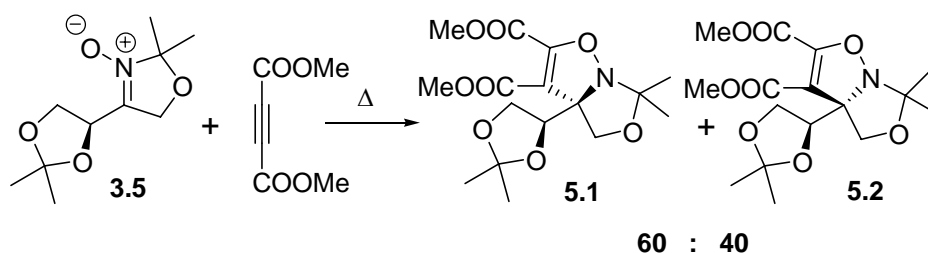


**Esquema 5.5.** Posibles aplicaciones sintéticas de cicloaductos de **3.5**.

## 5.2. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona **3.5** con olefinas electrónicamente deficientes

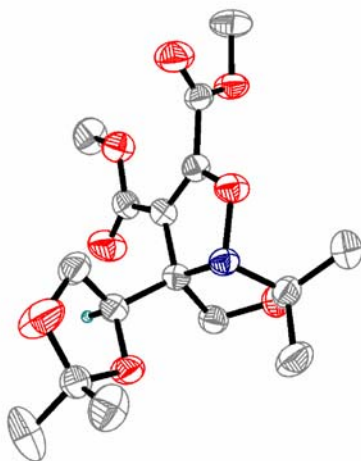
### 5.2.1. Reacción con acetilendicarboxilato de metilo

Se estudió en primer lugar la 1,3-CD de **3.5** con un dipolarófilo simétrico acetilénico para separar así las cuestiones de regioselectividad y las de estereoselectividad. En tal situación solamente se crea un nuevo estereocentro, con lo que la proporción de los dos diastereoisómeros deberá reflejar únicamente la preferencia estereofacial propia del dipolo **3.5**. Así por ejemplo, en la reacción de **3.5** con acetilendicarboxilato de dimetilo se generó con un rendimiento químico de 82% una mezcla de dos diastereoisómeros en proporción relativa 60:40. La reacción fue por tanto escasamente estereoselectiva en este caso y de poco valor sintético (esquema 5.6).



**Esquema 5.6.** 1,3-CD de **3.5** con acetilendicarboxilato de dietilo

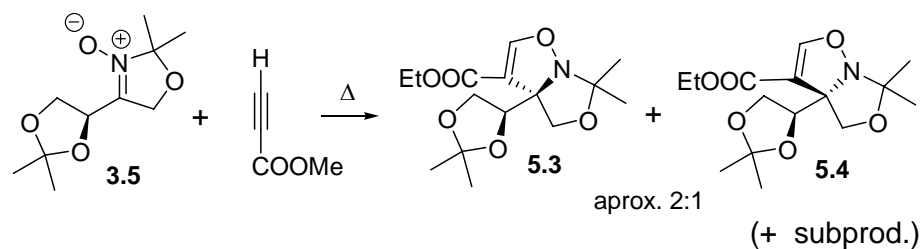
La asignación estructural definitiva de ambos cicloaductos, que pudieron separarse por cromatografía en columna de gel de sílice, se llevó a cabo mediante difracción de rayos X de cristales del producto mayoritario **5.1**, cuya representación ORTEP se muestra a continuación (figura 5.1).



**Figura 5.1.** Representación ORTEP del cicloaducto **5.1**.

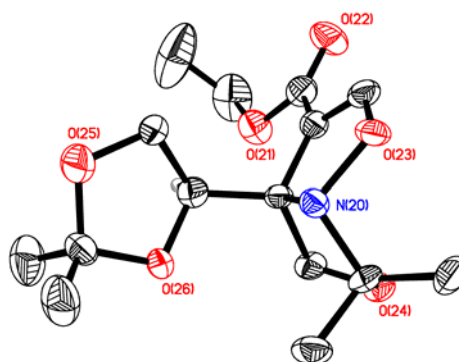
#### 5.2.2. Reacción con propiolato de etilo

Se ensayó a continuación la 1,3-CD de **3.5** con propiolato de etilo, un dipolarófilo no simétrico, por lo cual aparecen además aspectos de regioselectividad, siendo posible por tanto la formación de hasta cuatro cicloaductos isoméricos. En la práctica, la reacción dio lugar a tres cicloaductos en proporción relativa 58:30:12, de los cuales los dos mayoritarios pudieron ser aislados por cromatografía en columna (rendimiento global en estos dos, 73%). Ambos mostraban en sus espectros de RMN un señal olefínica alrededor de 7.4 ppm. Ésta es claramente asignable a un segmento de tipo O-CH=C, solo compatible con un cicloaducto en el que el oxígeno se une al carbono terminal del propiolato de etilo. Por tanto, sólo entran aquí en consideración los dos estereoisómeros **5.3** y **5.4**, cuyas estructuras se indican a continuación (esquema 5.7).



**Esquema 5.7.** 1,3-CD de **3.5** con propiolato de etilo.

La estructura del aducto mayoritario **5.3** pudo establecerse mediante un análisis por difracción de rayos X. La reacción muestra pues en este caso una buena regioselectividad pero, al igual que antes, una mediocre estereoselectividad.

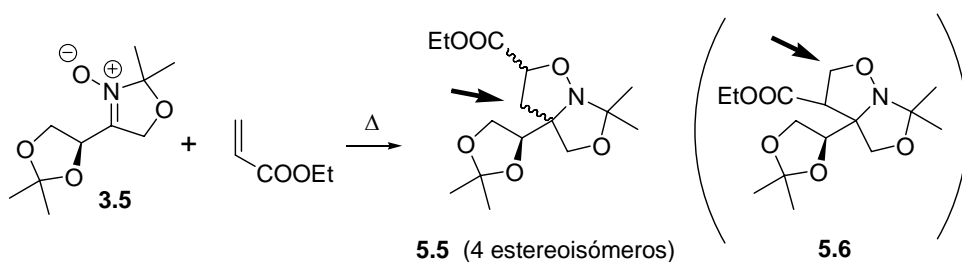


**Figura 5.2.** Representación ORTEP del cicloaducto **5.3**.

### 5.2.3. Reacción con acrilato de etilo

A continuación se investigó la 1,3-CD de **3.5** con acrilato de etilo, asimismo un dipolarófilo asimétrico, como en el caso anterior. En este caso pudo observarse la formación de cuatro cicloaductos en proporción relativa 41:34:17:8. El análisis de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla de dichos cicloaductos puso de manifiesto un grupo de cuatro señales metilénicas en la zona de 40 a 45 ppm. Esto sólo era compatible con la formación de un único tipo de

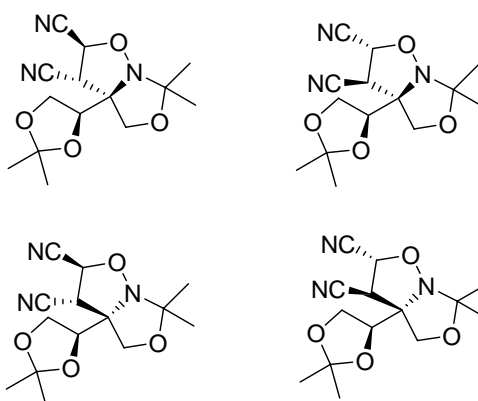
regioisómero de estructura general **5.5**, siendo dichas señales atribuibles al metileno señalado con la flecha. El cicloaducto de estructura alternativa **5.6** no hubiese exhibido tales señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN y sí en cambio nuevas señales de metilenos en la zona de carbonos oxigenados, hacia 65-70 ppm. Por tanto, y también como en el caso del propiolato de etilo, la reacción fue completamente regioselectiva pero muy poco estereoselectiva (esquema 5.8). No se invirtió por consiguiente ningún esfuerzo en la separación e identificación individual de los cicloaductos.



**Esquema 5.8.** 1,3-CD de **3.5** con acrilato de etilo.

#### 5.2.4. Reacción con fumarodinitrilo, $(E)\text{-NC-CH=CH-CN}$

Al igual que el acetilendicarboxilato de dimetilo, el fumarodinitrilo es un dipolarófilo simétrico por lo que no se plantean en principio cuestiones de regioselectividad. Teniendo en cuenta que las 1,3-CDs tienen lugar del modo *supra-supra*, los dos restos nitrilo deben terminar orientados en *trans*, por lo que deberían generarse en teoría cuatro cicloaductos isoméricos de estructuras indicadas a continuación en la figura 5.3:



**Figura 5.3.** Cicloaductos teóricos de la 1,3-CD de **3.5** con fumarodinitrilo

En la práctica, la reacción generó una mezcla de dos cicloaductos en proporción relativa 82:18. Mediante cromatografía de columna se pudo separar parcialmente el producto mayoritario de la reacción. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  este compuesto se indican a continuación:

**Tabla 5.1.**  $^1\text{H}$  RMN del cicloaducto mayoritario de la reacción de **3.5** con fumarodinitrilo

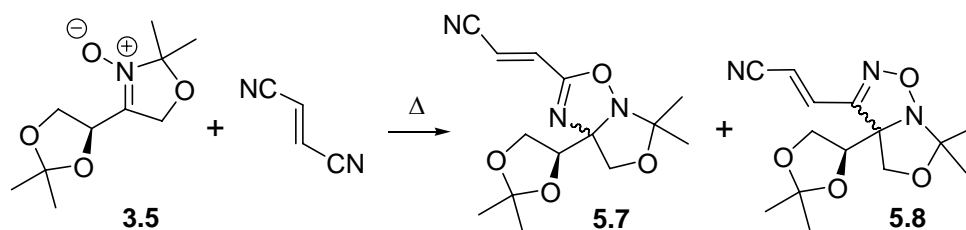
$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración
6.81	d (J=16.6 Hz)	1 H
6.17	d (J=16.6 Hz)	1 H
4.25	dd (J=6.3, 7.2 Hz)	1 H
4.12	dd (J=7.2, 9.0 Hz)	1H
4.10	d (J=9.6 Hz)	1 H
3.95	d (J=9.6 Hz)	1 H
3.82	dd (J=6.3, 9.0 Hz)	1 H
1.46	s	3 H
1.44	s	3 H
1.38	s	3 H
1.34	s	3 H

**Tabla 5.2.**  $^{13}\text{C}$  RMN del cicloaducto mayoritario de la reacción de **3.5** con fumarodinitrilo.

$\delta$ (ppm)	Asignación
157.3	qC
133.3	CH
115.3	qC
110.5	qC
110.0	CH
102.5	qC
101.8	qC
78.7	CH
68.9	CH <sub>2</sub>
66.0	CH <sub>2</sub>
25.8	CH <sub>3</sub>
24.7	CH <sub>3</sub>
23.5	CH <sub>3</sub>
22.7	CH <sub>3</sub>

Los desplazamientos químicos de algunas de las señales de  $^1\text{H}$ -RMN señales no son explicables con las estructuras representadas en la figura 5.3. Muy particularmente, los dos dobletes a 6.81 y 6.17 ppm son necesariamente de tipo olefínico y por tanto incompatibles con dichas estructuras. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto tampoco se puede explicar correctamente con ninguna de las estructuras de la figura 5.2. Por ejemplo, la señal de carbono cuaternario a 115.3 ppm solamente puede asignarse al carbono de un grupo nitrilo, siendo así que debería haber *dos* señales de este tipo. Por otro lado, la señal de carbono cuaternario a 157.3 ppm no es explicable de ninguna manera con dichas estructuras. Finalmente, la consideración de todos los datos espectrales presentes nos llevó a proponer las estructuras alternativas representadas a continuación en el esquema 5.9. Como puede verse, la cicloadición ha tenido lugar pero sobre el enlace  $\text{C}\equiv\text{N}$ , no sobre el enlace  $\text{C}=\text{C}$ . Los dos cicloaductos **5.7** y **5.8** son regioisoméricos pero, al tratarse de productos sin ningún interés

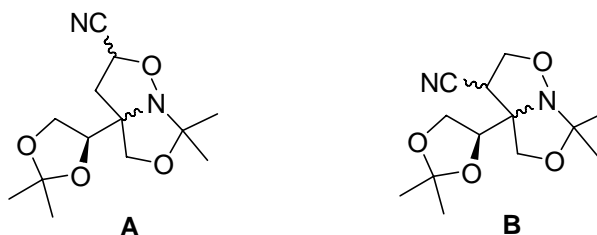
sintético, no se ha hecho ningún esfuerzo por aclarar sus configuraciones absolutas.



**Esquema 5.9.** Cicloaductos reales de la 1,3-CD de **3.5** con fumarodinitrilo.

### 5.2.5. Reacción con acrilonitrilo

La 1,3-CD de la nitrona **3.5** con acrilonitrilo puede generar en principio dos regioisómeros de estructuras genéricas **A** y **B** (figura 5.4). Como cada regioisómero contiene a su vez dos nuevos estereocentros, son posibles un total de cuatro estereoisómeros para cada regioisómero.

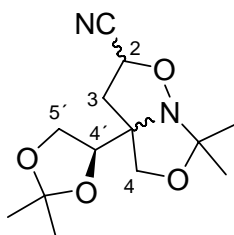


**Figura 5.4.** Posibles cicloaductos de la reacción de **3.5** con acrilonitrilo.

En la práctica, la reacción de la nitrona **3.5** con acrilonitrilo en tolueno a reflujo resultó ser bastante más selectiva que todas las cicloadiciones anteriores. De los ocho diastereoisómeros que se pueden formar en teoría, la reacción dió lugar muy fundamentalmente a dos, **5.9** y **5.10**, el primero de ellos claramente predominante. Mediante la cromatografía en columna de la mezcla de reacción se aisló primero el producto minoritario, **5.10**, que constituía el 12% de la mezcla de reacción, y luego el producto mayoritario, **5.9**, que constituía el 73% de la misma. Se aisló además una mezcla

inseparable de otros dos estereoisómeros que constituía menos del 10% de la mezcla de reacción.

Al igual que se observó en el caso de la reacción con acrilato de etilo, el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla cruda de cicloaductos mostró un conjunto de 4 señales en la zona de 40-45 ppm, así como la ausencia de nuevas señales de carbonos metilénicos oxigenados. Ello permite afirmar que la reacción ha sido completamente regioselectiva y ha dado únicamente compuestos de tipo **A** (figura 5.4), es decir, con la estructura genérica que se muestra en la figura 5.5.



**Figura 5.5.** Cicloaductos formados en la reacción de **3.5** con acrilonitrilo.

Los compuestos **5.9** y **5.10** se analizaron entonces con mayor detalle mediante espectroscopía de RMN. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto con  $R_f$  menor, que corresponde al cicloaducto mayoritario **5.9**, se da a continuación en la tabla 5.3.



**Tabla 5.3.** Datos de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **5.9**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
4.79	dd (J = 8, 7 Hz)	1 H	H-2
4.34	t (J = 7 Hz)	1 H	H-4'
4.12	dd (J = 8.5, 7 Hz)	1 H	H-5'
3.85	sistema AB (J = 10 Hz)	2 H	H-4
3.77	dd (J = 8.5, 7 Hz)	1 H	H-5'
2.74	dd (J = 12.5, 8 Hz)	1 H	H-3
2.55	dd (J = 12.5, 7 Hz)	1 H	H-3
1.49	s	3 H	Acetónido Me
1.47	s	3 H	Acetónido Me
1.37	s	3 H	Acetónido Me
1.34	s	3 H	Acetónido Me

Por su parte, el compuesto **5.10** dio lugar al espectro de  $^1\text{H}$ -RMN que se tabula a continuación:

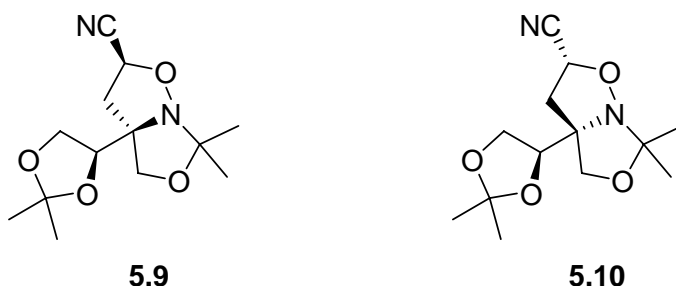
**Tabla 5.4.** Datos de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **5.10**

$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
4.70	dd (J = 9.6, 6.2 Hz)	1 H	H-2
4.36	dd (J = 7, 5.2 Hz)	1 H	H-4'
4.15	dd (J = 9.6, 7 Hz)	1 H	H-5'
3.97	sa	2 H	H-4
3.95	dd (J = 9.6, 5.2 Hz)	1 H	H-5'
2.68	dd (J = 12.5, 9.6 Hz)	1 H	H-3
2.55	dd (J = 12.5, 6.2 Hz)	1 H	H-3
1.46	s	3 H	Acetónido Me
1.45	s	3 H	Acetónido Me
1.33	s	3 H	Acetónido Me
1.27	s	3 H	Acetónido Me

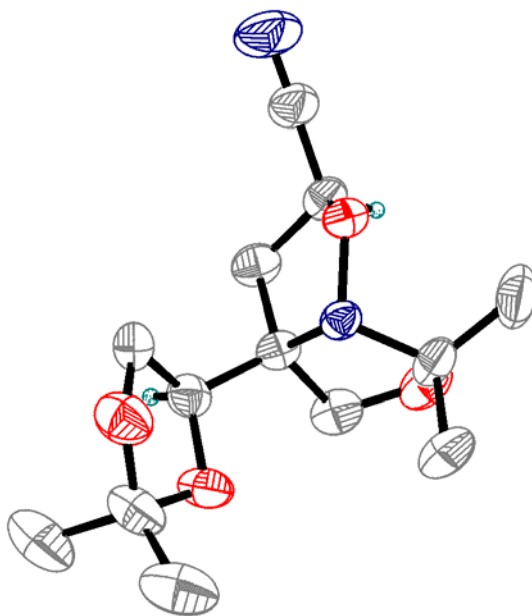
Lo primero que se hizo fue una asignación individual de las señales de hidrógeno y carbono a los respectivos átomos de la estructura. Dicha asignación se llevó a cabo acudiendo a técnicas de desacoplamiento de

hidrógeno y a mediciones de correlaciones bidimensionales C-H a través de un enlace (HMQC) y de dos o tres enlaces (HMBC). Ello permitió establecer las asignaciones que se detallan en las tablas anteriores (para los valores de los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ , véase el apartado experimental).

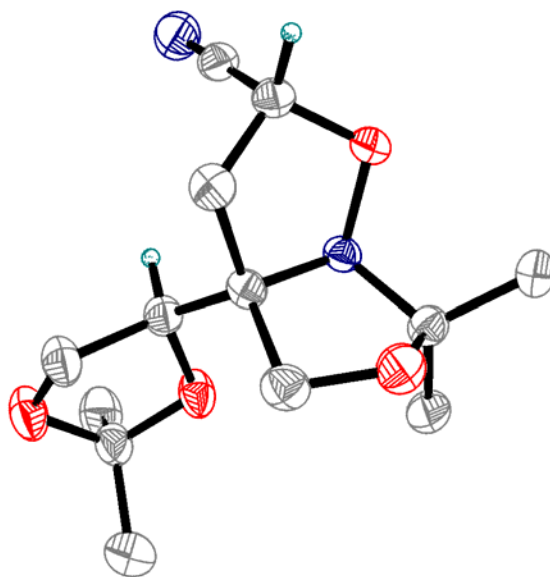
El estudio de los efectos nucleares Overhauser (n.O.e.) en estos dos compuestos permitió aclarar algunos aspectos estereoquímicos, si bien no todos. Por ejemplo, al irradiar la señal a  $\delta$  4.70 ppm en el espectro del aducto minoritario **5.10**, que corresponde al hidrógeno H-2, se observó un NOE, como cabía esperar, con uno de los hidrógenos en C-3 y también otro con uno de los metilos del anillo de oxazol, pero no se detectó ningún NOE con los hidrógenos ni con los metilos del anillo de dioxolano. En el caso del aducto mayoritario **5.9** se observaron los mismos tipos de NOE al irradiar la señal a  $\delta$  4.79, asimismo debida a H-2. Ello indica que, en ambos compuestos, el fragmento de dioxolano y el hidrógeno H-2 tienen que encontrarse en lados opuestos con respecto al anillo de isoxazol. Esto nos lleva a descartar dos de las cuatro posibles estructuras diastereoisoméricas y a afirmar que los cicloaductos **5.9** y **5.10** muestran en conjunto las dos estructuras que se indican a continuación en la figura 5.5. No obstante, no fue posible asignar individualmente las dos estructuras basándose únicamente en datos de RMN. Afortunadamente, ambos aductos resultaron ser sólidos cristalinos, que dieron además cristales de la calidad adecuada para su estudio por difracción de rayos X. Las estructuras tridimensionales (representaciones ORTEP) son las representadas en las figuras 5.7 y 5.8.



**Figura 5.6.** Cicloaductos principales de la reacción de **3.5** con acrilonitrilo.



**Figura 5.7.** Estructura ORTEP del cicloaducto mayoritario **5.9**.



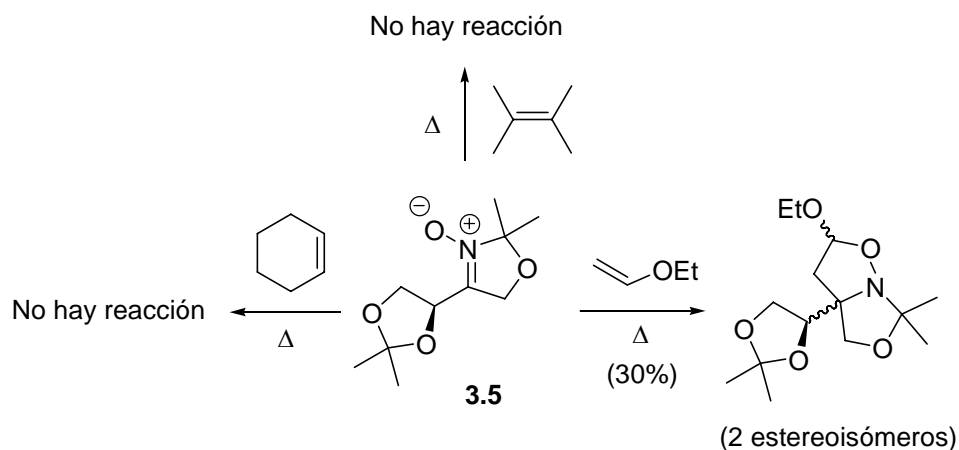
**Figura 5.8.** Estructura ORTEP del cicloaducto minoritario **5.10**.

Una vez determinadas las estructuras de los cicloaductos obtenidos en la 1,3-CD de **3.5** con acrilonitrilo, y a la vista de la elevada selectividad

obtenida en esta reacción, nos planteamos estudiar el efecto que el disolvente podía ejercer en la misma, por si ello pudiera llevar a un aumento en la estereoselectividad. La reacción se repitió entonces con un disolvente marcadamente más polar que el tolueno, concretamente DMF (dimetilformamida). El resultado observado fue un marcado descenso en la estereoselectividad de la reacción, en la que se forma ahora una mezcla de compuestos en relación 32:36:16:16. En este caso, el compuesto **5.9**, que era mayoritario en la reacción con tolueno, constituía ahora sólo el 32% de la mezcla de reacción, mientras que el cicloadducto **5.10**, minoritario en tolueno, era ahora mayoritario en DMF (36% de la mezcla de reacción). Dado que estos resultados, aunque quizá de algún interés teórico, carecían por completo de valor sintético, no fueron investigados con mayor detención.

### **5.3. Reacciones de cicloadición de la nitrona 3.5 con olefinas electrónicamente ricas**

Tras los resultados observados con las olefinas electrónicamente deficientes que acaban de comentarse, se ensayaron las reacciones de la nitrona **3.5** con algunas olefinas electrónicamente ricas. Los resultados fueron, sin embargo, decepcionantes desde el punto de vista sintético. Con dos olefinas no funcionalizadas, ciclohexeno y 2,3-dimetil-2-buteno, no hubo reacción en proporción perceptible, ni siquiera tras calentamiento en un reactor a presión a 150°C durante 18 horas. Con etil viniléter se formó con bajo rendimiento (30%) una mezcla de dos diastereoisómeros cuya configuración no se investigó, vista la poca utilidad práctica del resultado (esquema 5.10).



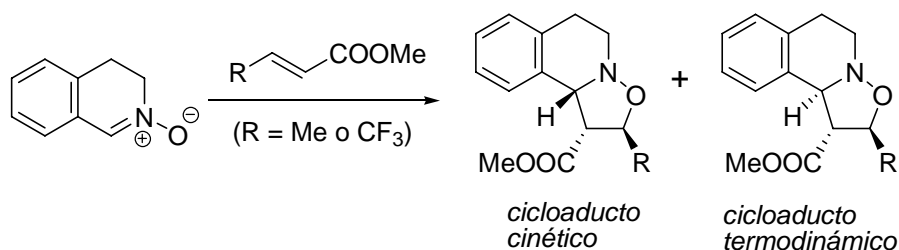
**Esquema 5.10.** Cicloaductos de **3.5** con olefinas electrónicamente ricas.

#### 5.4. Estudios teóricos sobre las reacciones de cicloadición de la nitrona **3.5**

##### 5.4.1. Introducción y antecedentes del tema

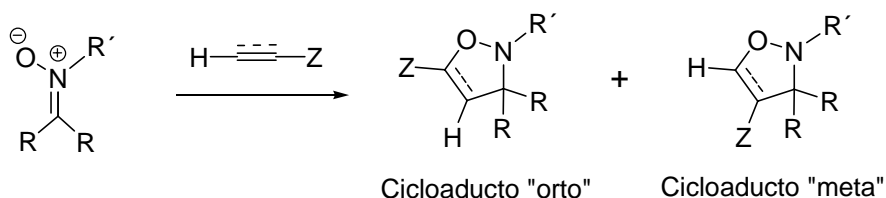
Como se ha dicho antes en este capítulo, existen en la bibliografía comparativamente pocos estudios de tipo teórico-computacional sobre las 1,3-CDs.<sup>3</sup> En uno de dichos estudios, Tanaka y colaboradores<sup>3a</sup> utilizaron métodos semiempíricos (PM3) para examinar las cicloadiciones del N-óxido de 3,4-dihidroisoquinoleina con crotonato de metilo y con su  $\gamma,\gamma,\gamma$ -trifluorometil análogo, en las que se forman de manera predominante (trifluorocrotonato) o exclusiva (crotonato) los cicloaductos cinéticos (figura 5.11). Los autores propusieron un mecanismo concertado con una estructura de transición (TS) asincrónica en la que el enlace C–O está formado con un grado de avance mayor que el C–C. La formación exclusiva del aducto *endo* en el caso del crotonato de metilo fue atribuida a una interacción orbital secundaria estabilizante del carbonilo del éster con el anillo bencénico y el lóbulo del HOMO en el átomo de nitrógeno. Más recientemente, Houk y colaboradores<sup>3c</sup> han llevado a cabo estudios de tipo DFT a nivel B3LYP/6-31G\* de la 1,3-CD del modelo simplificado de nitrona  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{H}-\text{O}^-$  (MSN) con diversos dipolarófilos que llevaban sustituyentes donadores de electrones. Al igual que en el caso anterior, la aproximación

*endo* estaba cinéticamente favorecida a causa de interacciones orbitales secundarias estabilizantes.



**Esquema 5.11**

La regioselectividad de estas últimas 1,3-CDs ha sido recientemente investigada por Magnuson y Pranata<sup>3e</sup> utilizando asimismo métodos de tipo DFT a nivel B3LYP/6-31G\*. Estos cálculos predicen que las 1,3-CDs entre MSN y olefinas ricas en densidad electrónica, como por ejemplo, vinilamina CH<sub>2</sub>=CHNH<sub>2</sub>, deben dar una proporción mayoritaria de regioisómeros de tipo "orto" (esquema 5.12) mientras que con dipolarófilos electrónicamente pobres como el acrilonitrilo, la reacción debe ser poco regioselectiva y dar proporciones similares de regioisómeros "orto y "meta".

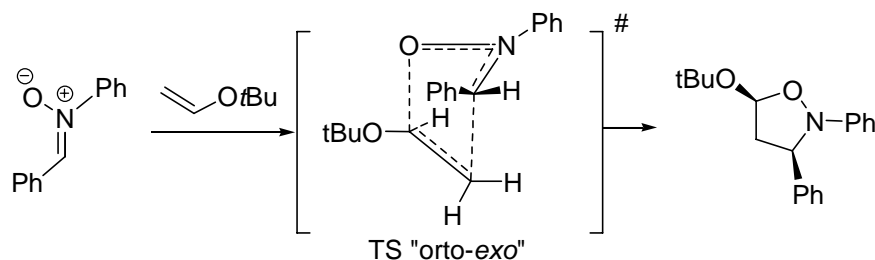


**Esquema 5.12.** Definición de regioisómeros en 1,3-CDs de nitronas.

Por otra parte, Cossio y colaboradores<sup>3f</sup> han estudiado las 1,3-CDs de MSN y nitroetileno, un dipolarófilo pobre en electrones, con métodos de tipo DFT a nivel B3LYP/6-31+G\*. Estos autores llegaron a la conclusión de que las características electrónicas del dipolarófilo son las que controlan la asincronicidad en la formación de enlaces de las TSs de las dos posibles aproximaciones regioisoméricas, siendo el enlace en  $\beta$  del nitroetileno el

formado en mayor proporción (el más corto) en dicha TS. Los cálculos de estos autores predicen una aproximación *endo*, en buen acuerdo con los hechos experimentales, pero también predicen la formación preferente del cicloaducto "meta", en contraposición a los mismos. Los autores sugieren en consecuencia que la regioselectividad de estas cicloadiciones no puede ser predicha mediante argumentos electrónicos simples, siendo preciso tomar en cuenta efectos tanto polares como estéricos, incluyendo también el papel del disolvente.

Mediante métodos DFT a nivel B3LYP/6-31G<sup>\*39</sup> se ha estudiado recientemente la 1,3-CD del N-óxido de bencilidenanilina al *t*-butil viniléter, una olefina rica en electrones. La predicción de la formación predominante del aducto orto-*exo* coincide bien con los hechos experimentales. La estereoselectividad *exo* es debida a una repulsión estérica entre el grupo N-fenilo y el resto *t*-butilo que se va apareciendo progresivamente en la TS *endo*. La inclusión en los cálculos del efecto del disolvente da lugar a un ligero descenso de la estereoselectividad, debido a que se produce una pequeña estabilización preferente de la TS *endo*.



**Esquema 5.13.** 1,3-CD del N-óxido de bencilidenanilina al *t*-butil viniléter.

Los resultados de todos estos estudios indican que las predicciones de regio- y estereoselectividad en 1,3-CDs dependen en buena medida del modelo computacional elegido. Dicho con otras palabras, este tipo de reacciones requiere para su estudio de una elección realista de modelos y de métodos de cálculo de nivel comparativamente elevado.

### 5.4.2. Métodos de cálculo

En los últimos años se ha venido demostrando que los métodos de cálculo basados en la denominada *teoría de funcionales de densidad* (“density functional theory”, DFT)<sup>9</sup> constituyen una alternativa poderosa a los métodos tradicionales *ab initio* a la hora de estudiar estructuras y reactividades de moléculas orgánicas. Estudios de tipo DFT sobre las cicloadiciones Diels-Alder y procesos relacionados han puesto de manifiesto que la inclusión de correcciones de gradientes y funcionales híbridos tales como B3LYP<sup>10</sup> y el uso del conjunto de base 6-31G\*<sup>11</sup>, da lugar a estimaciones de barreras de energía potencial (“potential energy barriers”, PEB) en bastante buena concordancia con los valores experimentales.<sup>12</sup> Además de esto, los estudios antes mencionados<sup>3</sup> han evidenciado que dichas herramientas computacionales proporcionan también buenos resultados en el caso de las 1,3-CDs.

Al emprender el presente estudio computacional, las anteriores razones nos han llevado a efectuar las optimizaciones geométricas con la ayuda del funcional B3LYP, además del conjunto de bases 6-31G\*. Los puntos estacionarios fueron caracterizados mediante cálculos de frecuencia, verificando que los mínimos no tuvieran ninguna frecuencia negativa y los TSs, una única frecuencia imaginaria. Las optimizaciones fueron llevadas a cabo con el método de Berny de optimización analítica de gradientes.<sup>13</sup> Ha sido asimismo caracterizado el vector de transición, es decir, el vector propio asociado con el valor negativo único de la matriz de

<sup>9</sup> (a) Parr, R.G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989. (b) Ziegler, T. *Chem.Rev.* **1991**, *91*, 651-667.

<sup>10</sup> (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys.Rev. B* **1988**, *37*, 785-789. (b) Becke, A.D. *J.Chem.Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.

<sup>11</sup> Hehre, W.J.; Radom, L.; Schleyer, P. von R.; Pople, J.A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.

<sup>12</sup> (a) Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K.N. *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, *118*, 6036-6043. (b) Sbai, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R.M.; Oliva, A. *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 3049-3054. (c) Branchadell, V.; Font, J.; Moglioni, A.G.; Ochoa de Echaguen, C.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; Veciana, J.; Vidal Gancedo, J. *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 9992-10003. (d) García, J.I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J.A.; Salvatella, L. *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, *120*, 2415-2420. (e) Domingo, L.R.; Arnó, M.; Andrés, J. *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, *120*, 1617-1618. (f) Domingo, L.R.; Picher, M.T.; Zaragoza, R. J. *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 9183-9189. (g) Tietze, L.F.; Pfeiffer, T.; Schuffenhauer, A. *Eur.J.Org.Chem.* **1998**, 2773-2741.

<sup>13</sup> Schlegel, H.B. “*Geometry Optimization on Potential Energy Surface*,” in *Modern Electronic Structure Theory*; Ed. Yarkony, D.R.: Singapore, 1994.



constantes de fuerza.<sup>14</sup> Dado que cabía esperar que algo de carga negativa estuviera localizada en algunos puntos estacionarios, se utilizó también el conjunto de bases 6-31+G\*,<sup>9</sup> debido a su mayor capacidad para acomodar cargas negativas. Todos los cálculos han sido llevados a cabo con el paquete de programas Gaussian 98.<sup>15</sup> Las estructuras electrónicas de los puntos estacionarios fueron analizadas con el método NBO ("natural bond orbital").<sup>16</sup>

Los efectos del disolvente fueron estimados mediante cálculos puntuales (B3LYP/6-31G\*) en las geometrías optimizadas de los puntos estacionarios en fase gaseosa, usándose para dicho fin un método de campo de reacción autoconsistente<sup>17</sup> basado en el modelo de Tomasi del continuo polarizable.<sup>18</sup> Aquí, el disolvente viene caracterizado por su constante dieléctrica  $\epsilon$  y es representado por un medio continuo que envuelve a una cavidad en la que se aloja el soluto. Al igual que en el trabajo experimental, el disolvente modelo utilizado es tolueno, para el cual  $\epsilon = 2.24$ .

#### 5.4.3. Resultados

Son dos las cicloadiciones de la nitrona **3.5** que se han estudiado mediante métodos computacionales, más concretamente las reacciones con propiolato de metilo y con acrilonitrilo. Como se ha comentado antes, un aspecto clave en el estudio de estas reacciones es una elección realista

<sup>14</sup> McIver, J.W.J.; Komornicki, A. *J.Am.Chem.Soc.* **1972**, *94*, 2625-2633.

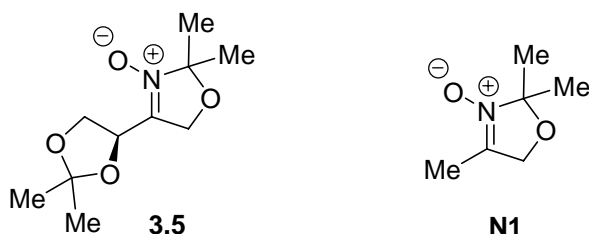
<sup>15</sup> Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseris, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Zakrzewski, V.G.; Montgomery, J.A.; Stratmann, R.E.; Burant, J.C.; Dapprich, S.; Millam, J.M.; Daniels, A.D.; Kudin, K.N.; Strain, M.C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Peterson, G.A.; Ayala, P.Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D.K.; Rabuck, A.D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J.V.; Stefanov, B.B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, R.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C.Y.; Nanayakkara, A.; González, C.; Challacombe, M.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E.S.; Pople, J.A., *Gaussian 98* (Revision A.1); Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

<sup>16</sup> (a) Reed, A.E.; Weinstock, R.B.; Weinhold, F. *J.Chem.Phys.* **1985**, *83*, 735-735. (b) Reed, A.E.; Curtiss, L.A.; Weinhold, F. *Chem.Rev.* **1988**, *88*, 899-926.

<sup>17</sup> (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem.Rev.* **1994**, *94*, 2027-2094. (b) Simkin, B.Y.; Sheikhet, I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions-A Computational Approach*; Ellis Horwood: London, 1995.

<sup>18</sup> (a) Cancès, M.T.; Mennucci, V.; Tomasi, J. *J.Chem.Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041. (b) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *J.Chem.Phys.Lett.*, **1996**, *255*, 327-335. (c) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J.Comp.Chem.* **1998**, *19*, 404-417.

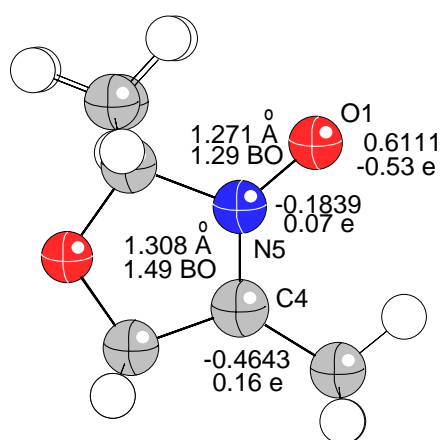
de los modelos. Al tratarse aquí de un dipolo asimétrico y de dipolarófilos asimismo asimétricos, pueden llegar a formarse en teoría un total de cuatro (propiolato de metilo) u ocho cicloaductos (acrilonitrilo), como se ha dicho anteriormente. En efecto, los aspectos a considerar aquí son de dos tipos: regioselectividad y estereoselectividad. A su vez, ésta última no sólo incluye la selectividad *endo/exo* (en el caso de dipolarófilos olefínicos) sino también la selectividad  $\pi$ -facial, surgida del hecho de que uno de los átomos de sistema C–N–O del dipolo lleva un sustituyente estereogénico. Debido a esto, un estudio riguroso del proceso debería incluir todas las diferentes conformaciones que puede llegar a adoptar dicho sustituyente por rotación del enlace C–C pertinente. A cualquier nivel de cálculo de tipo DFT, esto representaría un consumo inasumible de tiempo de ordenador. Por tal motivo, se ha decidido prescindir para los cálculos de este aspecto de la estereoselectividad. En la nitrona modelo, que llamaremos **N1** (figura 5.8), se ha sustituido el resto de dioxolano responsable de la quiralidad de **3.5** por un simple resto metilo. En consecuencia, el estudio computacional se centrará de modo exclusivo, en lo referente al acrilonitrilo, en la estereoselectividad *endo/exo*. Para el propiolato de metilo, un dipolarófilo acetilénico, no hay ni siquiera cuestiones de estereoselectividad sino sólo de regioselectividad.



**Figura 5.9.** Nitrona modelo **N1** usada en los cálculos computacionales.

Antes de proceder al estudio computacional de las cicloadiciones propiamente dichas, se llevó a cabo una optimización B3LYP/6-31G\* de la geometría de la nitrona modelo **N1**. La figura 5.10 muestra el resultado de dicha optimización, juntamente con una serie de aspectos electrónicos y estructurales de la molécula de **N1** (longitudes de enlace, cargas naturales,

algunos de los coeficientes HOMO y órdenes de enlace). Como se ve en dicha figura, las longitudes de enlace O1–N5 y C4–N5 son de 1.271 y 1.308 Å, respectivamente. Aunque el primero de ellos resulta ser más corto que el segundo, el análisis del orden de enlace (“bond order”, BO)<sup>19</sup> muestra que el enlace O1–N5 (1.29 BO) tiene mayor carácter de enlace simple que el C4–N5 (1.49 BO). Ello es debido a que un enlace N–O es intrínsecamente más corto que un enlace C–N. El análisis de población natural para **N1** revela que el átomo de oxígeno O1 soporta una carga negativa de –0.5 e mientras que el carbono C4 soporta, por el contrario, una pequeña carga positiva (0.2 e).



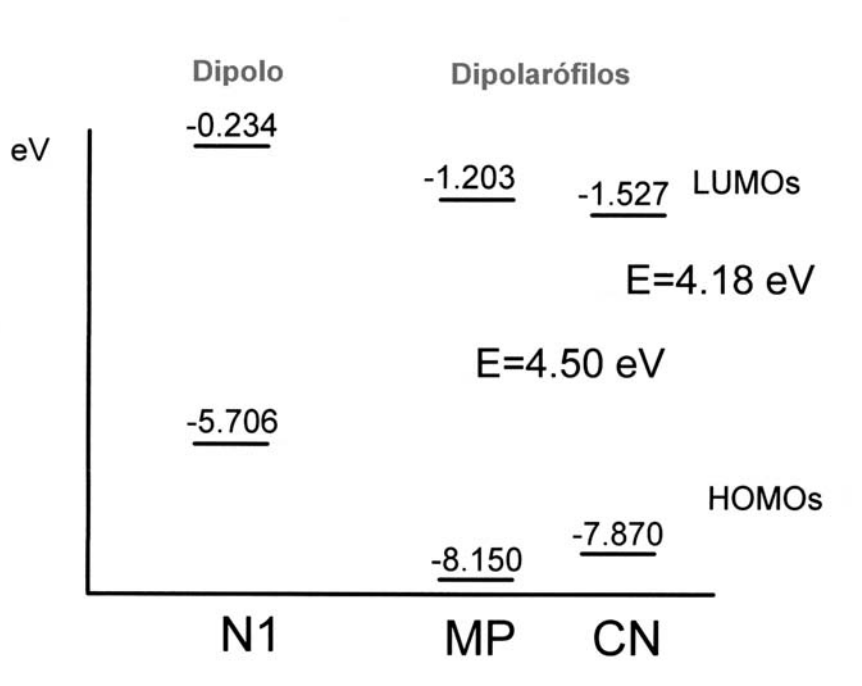
**Figura 5.10.** Geometría optimizada de la nitrona modelo **N1**.

Es frecuente observar en las 1,3-CDs una regio y estereoselectividad inferiores a las que suelen caracterizar a las reacciones de Diels-Alder.<sup>20</sup> Esto se atribuye a que tanto la interacción HOMO<sub>dipolo</sub>-LUMO<sub>dipolarófilo</sub> como la HOMO<sub>dipolarófilo</sub>-LUMO<sub>dipolo</sub> exhiben contribuciones comparables.<sup>6b,8d</sup> Sin embargo, el análisis de los orbitales moleculares frontera (FMO, “frontier molecular orbitals”) para las 1,3-CDs que aquí se estudian indica, como muestra la figura 5.11, que la interacción principal es la que se da entre el HOMO<sub>dipolo</sub> (–5.706 eV para la nitrona modelo) y el LUMO<sub>dipolarófilo</sub> (–1.203 eV para propiolato de metilo, MP y –1.527 eV para acrilonitrilo, CN). En

<sup>19</sup> Wiberg, K. B. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083-1096.

<sup>20</sup> Domingo, L. R. *Theor.Chem.Acc.* **2000**, *104*, 240-246.

principio, podría explicarse la regioselectividad considerando que la interacción más favorable es la que se da entre los átomos con el mayor valor de los coeficientes de los FMO. Sin embargo, un análisis del HOMO de **N1** revela que el átomo de oxígeno O1 y el carbono C4 muestran coeficientes muy similares (0.61 y  $-0.46$ , respectivamente). Además, los dos dipolarófilos modelo exhiben coeficientes muy similares en sus LUMO. Resulta pues sumamente difícil hacer predicciones de regioselectividad en estas dos cicloadiciones, lo que está en consonancia con la a menudo no demasiado alta regioselectividad de las 1,3-CDs.<sup>20</sup>

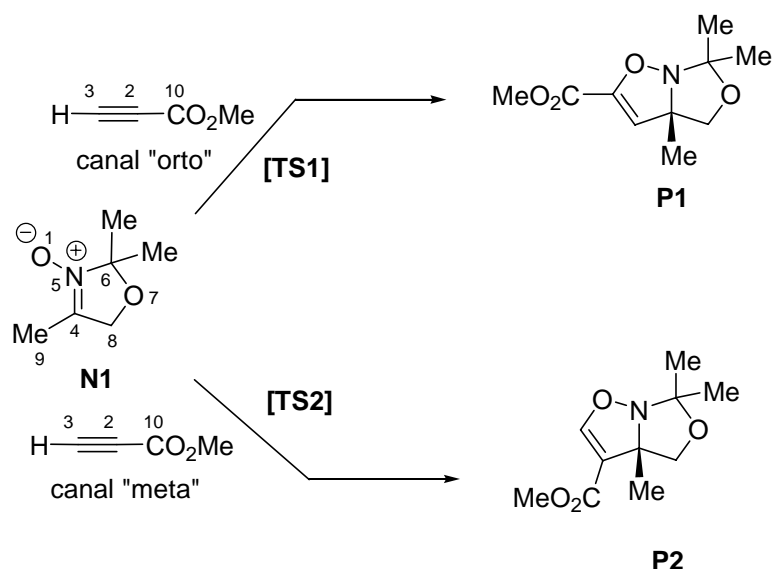


**Figura 5.11.** Interacciones entre los FMO de **N1** y de los dos dipolarófilos.

#### 5.4.3.1. 1,3-CD de **N1** con propiolato de metilo

*Cálculos de energía.* Para simplificar los cálculos, se utilizó como dipolarófilo modelo el propiolato de metilo, en vez del de etilo, que fue el realmente utilizado en los experimentos (esquema 5.14). Tal simplificación no afecta a los resultados experimentales, que cabe suponer idénticos esencialmente para ambos productos, y reduce visiblemente el tiempo de

cálculo (se indica también en el esquema la numeración atómica que se empleó en los cálculos). Para este proceso son posibles dos canales de reacción, "orto" y "meta" (para la definición de estos descriptores, ver el esquema 5.12), correspondientes a los dos modos posibles de aproximación regioselectiva del dipolo **N1** al dipolarófilo. A estos dos canales alternativos de reacción les corresponden otros tantos TSs, denominados **TS1** y **TS2** en el esquema 5.14. Estos últimos conducen a los productos finales del proceso, los cicloaductos **P1** y **P2**. Como recordaremos (esquema 5.7), se forman en la práctica dos cicloaductos de tipo **P2**. Aquí, al haber simplificado la nitrona quiral **3.5** al modelo aquiral **N1**, no entran en cuestión los aspectos de estereoselectividad (la reacción da lugar aquí a dos enantiómeros, uno de los cuales es el representado en el esquema) sino sólo los de regioselectividad, es decir, la competencia de **P1** frente a **P2**.



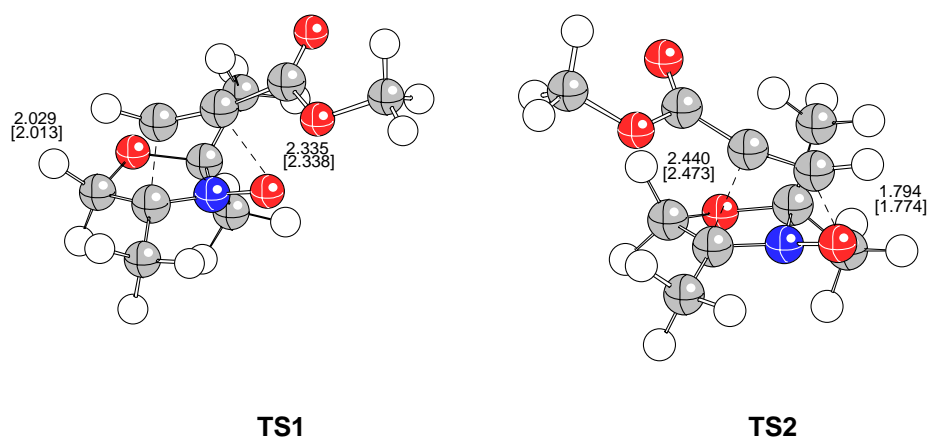
**Esquema 5.14.** Cicloadiciones de **N1** con propiolato de metilo.

La figura 5.12 representa las características geométricas de las dos TSs alternativas, **TS1** y **TS2**. Los valores numéricos que en ellas se ven corresponden a las longitudes de los dos enlaces que se están formando,

calculados a nivel B3LYP/6-31G\* (en corchetes, los mismos valores calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*). La tabla 5.5 proporciona los valores de la energías totales y relativas de los diferentes puntos estacionarios a lo largo de la trayectoria de reacción respectiva. A partir de estas dos TSs, se han obtenido los mínimos relacionados asociados con los cicloaductos respectivos, **P1** y **P2**. Ambas cicloadiciones son notablemente exotérmicas, liberándose en ellas energías del orden de 45 kcal/mol (valor calculado con B3LYP/6-31G\*). La mayor estabilidad relativa (es decir, menor contenido energético) del producto **P2** es atribuible en términos cualitativos a la favorable deslocalización electrónica del par libre del oxígeno O1 en el sistema de éster conjugado, deslocalización que no se da en el caso de **P1**. La barrera de energía calculada para el proceso más favorable (canal "meta") via **TS2** es de unas 10.6 kcal/mol, mientras que la barrera de energía a través de **TS1** es unas 3.1 kcal/mol más elevada, diferencia que justifica sobradamente la formación muy preferente de **P2**, en buena concordancia con los hechos experimentales. El examen de la tabla 5.5 pone además de manifiesto que los cálculos a nivel B3LYP/6-31G\* y B3LYP/6-31+G\* dan resultados muy similares. La inclusión de funciones difusas produce unos incrementos de alrededor de 3-4 kcal/mol en las PEBs, hecho debido por una parte a una mayor estabilización de la nitrona **N1** y por otra, a una disminución en el error de superposición de los conjuntos de base durante los TSs.<sup>21</sup>

---

<sup>21</sup> Domingo, L.R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3922-3929.



**Figura 5.12.** TSs de la reacción de **N1** con propiolato de metilo.

Como puede verse, la tabla 5.5 incluye también los efectos del disolvente (tolueno en el presenta caso) sobre los valores de las PEBs. Con respecto a los valores calculados en fase gaseosa, la inclusión del disolvente lleva a un aumento aproximado de 1 kcal/mol en las PEBs, debido fundamentalmente a una mayor estabilización del dipolo **N1**.<sup>3f,g</sup> Este resultado está en consonancia con la pequeña aunque mensurable transferencia de carga que se encuentra en la TS respectiva (ver más adelante). En cualquier caso, la inclusión del efecto del disolvente sólo lleva a cambios cuantitativamente pequeños en la diferencia de las PEBs (una disminución de unas 0.4 kcal/mol), por lo que la regioselectividad predicha no se ve prácticamente modificada.

**Tabla 5.5.** Energías totales (a.u.) y relativas<sup>a</sup> (kcal/mol, in paréntesis) para los puntos estacionarios de las 1,3-CDs de **N1** al propiolato de metilo (**MP**) y al acrilonitrilo (**CN**).

	B3LYP/6-31G*		B3LYP/6-31+G*		B3LYP/6-31G* (tolueno)	
<b>N1</b>	-440.3965635		-440.415402		-440.399092	
<b>CN</b>	-170.8290724		-170.840302		-170.833987	
<b>MP</b>	-305.200924		-305.216830		-305.202858	
<b>TS1</b>	-745.575580	(13.7)	-745.605624	(16.7)	-745.579103	(14.3)
<b>TS2</b>	-745.580599	(10.6)	-745.609670	(14.2)	-745.583390	(11.6)
<b>P1</b>	-745.665595	(-42.7)	-745.693012	(-38.1)	-745.668689	(-41.9)
<b>P2</b>	-745.677305	(-50.1)	-745.703872	(-45.0)	-745.679565	(-48.7)
<b>TS3-en</b>	-611.201801	(15.0)	-611.224142	(19.8)	-611.206621	(16.6)
<b>TS3-ex</b>	-611.203034	(14.2)	-611.226015	(18.6)	-611.207752	(15.9)
<b>TS4-en</b>	-611.203410	(13.9)	-611.225838	(18.7)	-611.207510	(16.0)
<b>TS4-ex</b>	-611.202202	(14.7)	-611.225128	(19.2)	-611.206599	(16.6)
<b>P3-en</b>	-611.250795	(-15.8)	-611.270831	(-9.5)	-611.255034	(-13.8)
<b>P3-ex</b>	-611.251397	(-16.2)	-611.272503	(-10.5)	-611.255379	(-14.0)
<b>P4-en</b>	-611.254348	(-18.0)	-611.275019	(-12.1)	-611.257767	(-15.5)
<b>P4-ex</b>	-611.251486	(-16.2)	-611.272190	(-10.3)	-611.255568	(-14.1)

<sup>a</sup>Relativa a **N1+CN** o **N1+MP**

*Parámetros geométricos y análisis de frecuencias.* Como se ve en la figura 5.12 la comparación de los parámetros geométricos de las TSs a los niveles de cálculo B3LYP/6-31G\* y B3LYP/6-31+G\* no dan diferencias significativas. Para la **TS1**, el enlace O1–C2 es más largo que el C3–C4, siendo la diferencia de longitudes de unos 0.3 Å. La **TS2** es, sin embargo, menos sincrónica aparentemente, pues la diferencia de las longitudes de los enlaces pertinentes, aquí O1–C3 y C2–C4, es de unos 0.7 Å, siendo el primero de ellos el más corto. Sin embargo, no podemos tomar estos valores como una medida adecuada del grado de asincronicidad del



proceso, pues los enlaces C–O son intrínsecamente más cortos que los C–C.

Los ángulos de enlace H3–C3–C2 y C3–C2–C10 están relacionados con el cambio de hibridación de los carbonos acetilénicos del dipolarófilo a lo largo del proceso de cicloadición (de  $sp$  hacia  $sp^2$ ). De estos dos ángulos, el primero tiene valores marcadamente menores para ambas TSs, lo que indica que el grado de formación del enlace C3–C4 (o O1–C3) en la TS es mayor que el del enlace O1–C2 (o C2–C4). Como se ha comentado antes, no cabía deducir inequívocamente esto de la comparación de las longitudes de los enlaces respectivos en las TSs.

Los vectores de transición (TVs) en ambas TSs tienen componentes muy similares. En el caso de **TS1**, los componentes dominantes están asociados con las distancias de enlace C3–C4 (0.8) y O1–C2 (0.4), los dos enlaces que se están formando durante dicha TS. Hay también una pequeña participación del enlace C4=N5, lo cual indica que dicho enlace, formalmente doble, está ya empezando a convertirse en simple en medida perceptible en la TS respectiva. De manera similar, los componentes dominantes del TV en **TS2** están asociados con las distancias de enlace C2–C4 (0.5) y O1–C3 (0.7), que son los dos enlaces que se están formando a lo largo de la cicloadición. Las demás consideraciones son similares a las antes comentadas para TS1.

Finalmente, el valor de frecuencia imaginaria de **TS1** ( $394i\text{ cm}^{-1}$ ) es algo mayor que el correspondiente de **TS2** ( $388i\text{ cm}^{-1}$ ). El bajo valor de estas dos magnitudes indica que los procesos en cuestión están asociados con movimientos de átomos pesados.

*Análisis de cargas y de órdenes de enlace.* Una medida más equilibrada del grado de formación o ruptura de enlaces a lo largo de una TS viene dada por el orden de enlace (BO).<sup>16</sup> Este concepto teórico ha sido usado como una herramienta útil a la hora de estudiar mecanismos de reacciones químicas.<sup>22</sup> Para entender bien los detalles mecanísticos de los procesos que aquí se estudian, se han computado los índices de enlace de

<sup>22</sup> (a) Lendvay, G. *J. Phys. Chem.* **1989**, 93, 4422-4429. (b) Lendvay, G. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 6098-6104.

Wiberg<sup>19</sup> utilizando el análisis de órdenes naturales de enlace (NBO),<sup>16</sup> tal como están implementados en el paquete de programas Gaussian 98. Los resultados de esos cálculos se dan en la tabla 5.6. El análisis de los BOs para estos TSs permiten una visión más precisa de la asincronicidad en la formación de enlaces. Para **TS1**, el BO del enlace C3–C4 (0.42) es mayor que el del enlace O1–C2 (0.22). En cambio, el BO del enlace C2–C4 de **TS2** (0.22) es menor que el del enlace O1–C3 (0.49). Estos datos indican un cambio en la asincronicidad de la formación de enlaces para ambos procesos regioisoméricos: la **TS2**, la más favorable, es algo más asincrónica que **TS1**. La causa de dicho cambio hay que buscarla en el dipolarófilo asimétrico propiolato de metilo, para el cual el carbono  $\beta$  (C3) es más electrofílico que el  $\alpha$  (C2). Todo esto está en buena concordancia con la regla empírica, puesta de manifiesto en una amplia variedad de cicloadiciones, de que “*en procesos en los que están implicados dienófilos o dipolarófilos asimétricos, el proceso más asíncrono es también el de menor energía*”.<sup>20,23</sup> Asimismo, cabe establecer un paralelismo entre mayor asincronicidad en la TS y menor frecuencia imaginaria.<sup>21</sup>

**Tabla 5.6.** Órdenes de enlace de Wiberg en las estructuras de transición **TS1**, **TS2**, **TS3-en**, **TS3-ex**, **TS4-en** y **TS4-ex**.

<i>ortho</i> TSs	<b>TS1</b>	<b>TS3-en</b>	<b>TS3-ex</b>	<i>meta</i> TSs	<b>TS2</b>	<b>TS4-en</b>	<b>TS4-ex</b>
O1-C2	0.23	0.27	0.29	O1-C3	0.49	0.53	0.50
C2-C3	2.44	1.44	1.43	C2-C3	2.33	1.35	1.37
C3-C4	0.42	0.48	0.48	C4-C2	0.22	0.32	0.32
C4-N5	1.25	1.22	1.22	C4-N5	1.39	1.33	1.32
O1-N5	1.30	1.30	1.29	O1-N5	1.14	1.14	1.15

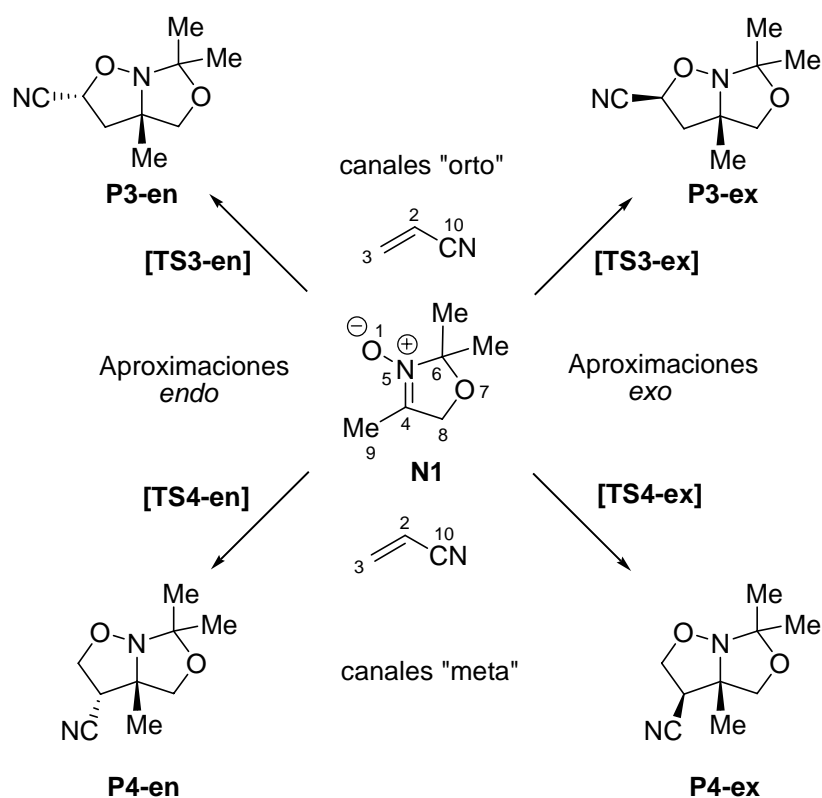
El análisis de poblaciones naturales para estas dos TSs predice una ligera transferencia de carga en ambos casos, 0.11 e para **TS1** y 0.12 e para **TS2**. Esta pequeña transferencia de carga puede deberse a la

<sup>23</sup> (a) Jorgensen, W. L.; Lim, D.; Blake, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2936-2942. (b) Froese, R. D. J.; Organ, M. G.; Goddard, J. D.; Stack, T. D. P.; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10931-10938.

presencia del átomo de oxígeno en el sistema atómico del dipolo. La alta electronegatividad de este átomo se opone a una transferencia de carga más sustancial desde el dipolo hacia el dipolarófilo a lo largo de la TS.

#### 5.4.3.2. 1,3-CD de **N1** con acrilonitrilo

*Cálculos de energía.* En el caso del acrilonitrilo, un dipolarófilo olefínico, puede haber cuatro trayectorias de reacción, correspondientes a los productos de tipo "orto" y "meta" en lo referente a la regioselectividad, y a los de tipo *exo* y *endo*, en lo referente a la estereoselectividad. Estos cuatro canales de reacción llevan a otros tantos cicloaductos finales **P3-en**, **P3-ex**, **P4-en** y **P4-ex**, del modo que ejemplifica el esquema 5.15 (al igual que en el caso anterior, sólo se representa uno de los dos componentes de cada par enantiomérico). Las cuatro correspondientes TSs reciben las denominaciones que se ven en dicho esquema.



Esquema 5.15. Cicloadiciones de **N1** con acrilonitrilo.

Las geometrías optimizadas de las cuatro TSs se representan en la figura 5.13. Como en el caso anterior, los valores numéricos corresponden a las longitudes de los dos enlaces que se están formando, calculados a nivel B3LYP/6-31G\* (en corchetes, los mismos valores calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*). La tabla 5.5 proporciona además los valores de la energías totales y relativas de los diferentes puntos estacionarios a lo largo de la trayectoria de reacción respectiva.

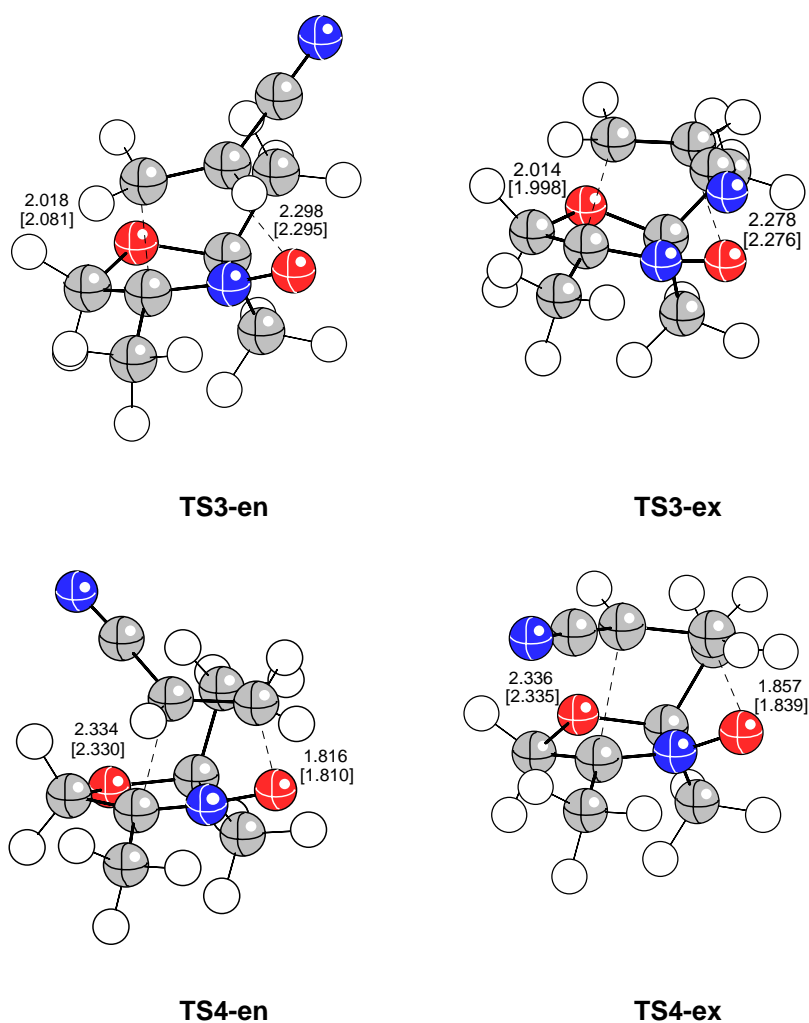


Figura 5.13. TSs de la reacción de N1 con acrilonitrilo.

A partir de estas TSs, y como en el caso del propiolato de metilo, se han obtenido los mínimos asociados con los cicloaductos respectivos. Las cuatro cicloadiciones son también bastante exotérmicas en este caso, si bien las energías que se liberan, del orden de 16-18 kcal/mol (B3LYP/6-31G\*), son marcadamente menores. La PEB calculada para el proceso más favorable (canal meta-*endo*) via **TS4-en**, con formación del cicloaducto **P4-en**, es de unas 13.9 kcal/mol, mientras que la siguiente barrera de energía a través de **TS3-ex** (canal orto-*exo* con formación de **P3-ex**) es ligeramente más elevada (unas 0.3 kcal/mol). Este resultado no está en concordancia con los hechos experimentales. Como se ha visto anteriormente (figura 5.6), los dos cicloaductos que se forman mayoritariamente son de tipo **P3-ex**, habiendo además otros dos de tipo **P3-en** en proporción muy minoritaria (<10% del total). Todos ellos se forman además a través de trayectorias de aproximación “orto”, siendo casi indetectable la formación de productos “meta”. Cabe pues concluir que los cálculos de tipo DFT, al menos al nivel B3LYP/6-31G\*, no se muestran capaces de predecir correctamente la regioselectividad de las 1,3-CDs de la nitrona **3.5** (en su versión simplificada **N1**) al acrilonitrilo.

Cuando se llevan de nuevo los cálculos al nivel B3LYP/6-31+G\*, no se observan cambios excesivamente relevantes en los valores de las PEBs (tabla 5.5). Como en el caso del propiolato de metilo, la inclusión de funciones difusas produce unos incrementos de alrededor de 4 kcal/mol en las PEBs y por los mismo motivos expuestos entonces. Ahora, y en algo mejor concordancia con los hechos experimentales, es la trayectoria via **TS3-ex** la más favorecida. Sin embargo, sólo lo es en una muy pequeña medida (0.1 kcal/mol) sobre la **TS4-en**. Esta pequeña diferencia de energía no es capaz de justificar la prácticamente nula formación de productos de tipo “meta”.

La inclusión del efecto del disolvente incrementa los valores calculados de las PEBs en alrededor de 3 kcal/mol (tabla 5.5). Las causas de este cambio son las mismas que las discutidas en el caso del propiolato de metilo, es decir, la estabilización de la nitrona **N1** en fase líquida. La trayectoria **TS3-ex** vuelve a ser ahora la más favorecida pero la diferencia con la **TS4-en** es nuevamente muy pequeña, de sólo 0.1 kcal/mol.

Como resumen de lo anterior, es preciso concluir que estos métodos de cálculo no son capaces de predecir fiablemente la regioselectividad de la 1,3-CD de la nitrona **N1** al acrilonitrilo. Lo único que llegan a predecir es que, en la formación de los productos “orto”, la aproximación *exo* está favorecida sobre la *endo* en alrededor de 0.7 kcal/mol (tabla 5.5), tal y como se observa en la práctica. Cabe relacionar esta preferencia *exo* con una repulsión estérica entre el grupo nitrilo y uno de los dos metilos acetálicos que se va desarrollando progresivamente a lo largo de la aproximación *endo*.

*Parámetros geométricos y análisis de frecuencias.* Como se ve en la figura 5.12, la comparación de los parámetros geométricos de las TSs a los niveles de cálculo B3LYP/6-31G\* y B3LYP/6-31+G\* no dan diferencias muy relevantes. Para los productos de tipo “orto”, el enlace O1–C2 es más largo en la TS correspondiente que el enlace C3–C4. El enlace O1–C2 es además algo más largo en la TS de aproximación *endo* (**TS3-en**), debido nuevamente a la antes mencionada repulsión estérica entre el metilo acetálico y el nitrilo. Como en el caso anterior, la asincronía de formación de los enlaces en estas TSs está también relacionada con la naturaleza electronegativa del grupo nitrilo.

Los TVs en las cuatro TSs tienen componentes muy similares. En los TSs de tipo “orto”, que corresponden a los productos realmente formados, los componentes dominantes están asociados con las distancias de enlace C3–C4 (0.8) y O1–C2 (0.4), los dos enlaces que se están formando durante dichas TSs. Nuevamente hay una pequeña participación del enlace C4=N5, indicando que dicho enlace está ya empezando visiblemente a convertirse en simple en la TS respectiva. De manera similar, en los TSs de tipo “meta”, que corresponden a productos no formados en proporción detectable, los componentes dominantes están asociados con las distancias de enlace C2–C4 y O1–C3, en este caso con valores casi idénticos (0.6). Las demás consideraciones son similares a las comentadas antes.

Los valores de frecuencia imaginaria de **TS3-ex** ( $413i\text{ cm}^{-1}$ ) y de **TS3-en** ( $407i\text{ cm}^{-1}$ ) son algo menores que los correspondientes a **TS4-ex** ( $427i$

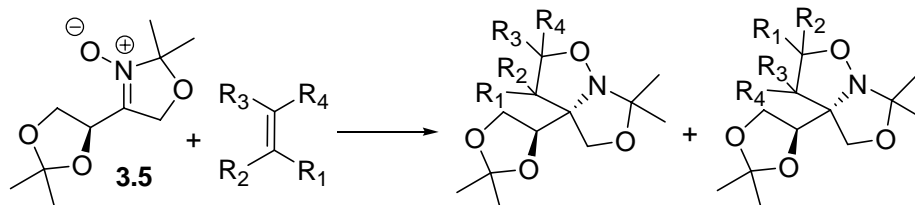
$\text{cm}^{-1}$ ) y **TS4-en** ( $421\text{i cm}^{-1}$ ). El bajo valor de estas dos magnitudes indica nuevamente que los procesos en cuestión están asociados con movimientos de átomos pesados. Como se ha comentado antes, cabe asumir que las TSs de menor frecuencia imaginaria son asimismo las más asincrónicas.<sup>21</sup>

*Análisis de cargas y de órdenes de enlace.* Los resultados pertinentes se dan en la tabla 5.6. El análisis de los BOs para estos TSs permiten una visión más precisa de la asincronicidad en la formación de enlaces. En los TSs de tipo “orto”, los BOs del enlace C3–C4 (0.48 para **TS3-en** y **TS3-ex**) son mayores que los del enlace O1–C2 (0.27 para **TS3-en** y 0.29 para **TS3-ex**). En cambio, los BOs del enlace C2–C4 en los TSs de tipo “meta” (0.32 para **TS4-en** y **TS4-ex**) son claramente menores que los del enlace O1–C3 (0.53 para **TS4-en** y 0.50 para **TS4-ex**). Como antes, estos datos indican un cambio en la asincronicidad de la formación de enlaces para ambos procesos regioisoméricos: las TSs de tipo “orto” son más asincrónicas que los de tipo “meta”. Al igual que en el propiolato de metilo, el carbono  $\beta$  (C3) del dipolarófilo asimétrico acrilonitrilo es más electrofílico que el  $\alpha$  (C2). Asimismo, muestra nuevamente su validez la antes mencionada regla acerca de la mayor asincronicidad en los procesos más favorables.

El análisis de poblaciones naturales para estas dos TSs predice una muy pequeña transferencia de carga en estas TSs, alrededor de 0.1 e. Nuevamente, este pequeño valor se debe probablemente a la presencia del átomo de oxígeno en el dipolo, cuya alta electronegatividad se opone a una transferencia de carga más sustancial hacia el dipolarófilo.

## 5.5 Parte Experimental.

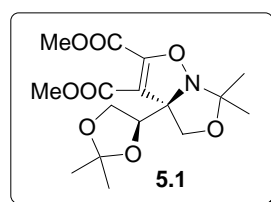
### Procedimiento general para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.



A una disolución de la nitrona **3.5** (1 mmol) en tolueno (6 mL) se le añadió la olefina correspondiente (1 mmol). Esta disolución se agitó durante 2 horas a reflujo en atmósfera inerte. A continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió con la mezcla de disolventes adecuada para el aislamiento de los diferentes cicloaductos.

#### a) Reacción con acetilendicarboxilato de metilo

La reacción de cicloadición del acetilendicarboxilato de dimetilo proporcionó una mezcla diastereoisomérica **5.1/5.2** de 60:40. La purificación y separación de los dos diastereoisómeros se realizó mediante cromatografía de columna sobre sílica-gel con hexano-AcOEt (9:1).



se aisló como un sólido blanco.

Rendimiento del 50%

$[\alpha]_D^{20} = +54.7$  (c = 0.06, CHCl<sub>3</sub>)

P.f.= 82-84°C

IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3055, 2988, 2686, 2306, 1756, 1712, 1656, 1439, 1422, 1266, 1212, 1072, 896, 739.

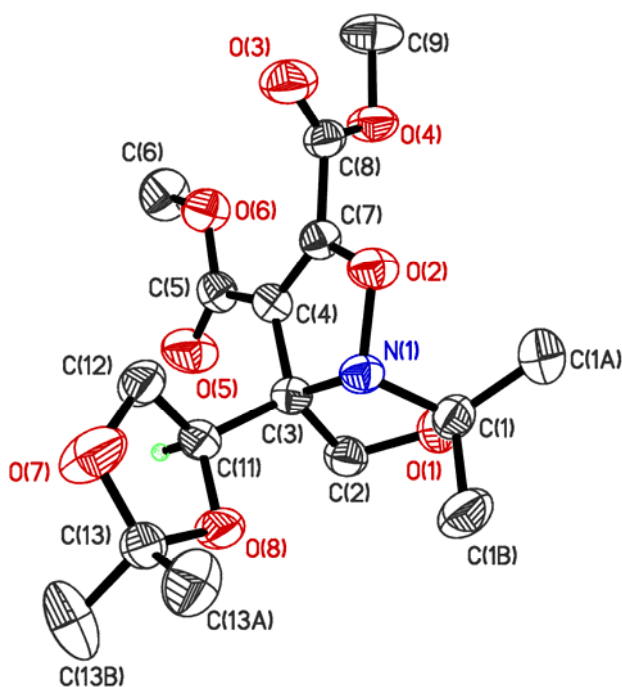


**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 4.58 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H, H-3), 4.40 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H, H-1'), 4.07 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H, H-1), 4.05 (dd,  $J=8.2, 6.87$  Hz, 1H, H-4), 3.10 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-4'), 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC}$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC}$ ), 1.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido)

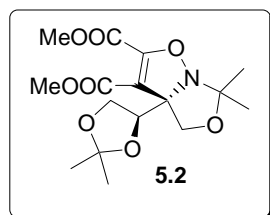
$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 162.2 (qC,  $\text{COOMe}$ ), 158.9 (qC,  $\text{COOMe}$ ), 154.3 (qC,  $\text{C}=\text{C}$ ), 110.2 (qC, acetónido), 105.5 (qC,  $\text{C}=\text{C}$ ), 103.5 (qC, aminal), 81.0 (qC, C-2), 74.1 (C-3), 68.8 (C-1), 66.2 (C-4), 53.4 ( $\text{CH}_3$ , éster), 52.0 ( $\text{CH}_3$ , éster), 25.9 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 25.7 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 24.2 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 22.8 ( $\text{CH}_3$ , acetónido).

Representación ORTEP de rayos X del cicloaducto **5.2** y tablas de información.



**Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento**

Fórmula	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>8</sub>	Coeficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0.109
Masa molecular	369.85	F (0,0,0)	389
Temperatura (K)	290	Tamaño del cristal	0.25x0.25x0.15 mm <sup>3</sup>
λ (Å)	0.71073	Límites h, k, l	-11≤h≤10
Sistema cristalino	monoclínico		-5≤k≤8
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>		-13≤l≤12
a (Å)	10.3280(12)	Método de barrido	
b (Å)	7.4864(8)	Límites 2θ (°)	
c (Å)	12.2107(14)	Nº de reflexiones registradas	4073
α (°)	90	Nº de reflexiones independientes	2318
β (°)	108.294(2)	G. O. F.	1.141
γ (°)	90	R1	0.0389
Volumen (Å <sup>3</sup> )	896.41(17)	wR2	0.1127
ρ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.363	Z	2



Se aisló como un aceite incoloro.

Rendimiento: 33%

$$[\alpha]_D^{20} = -73.9 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3055, 2989, 2956, 2894, 2686, 2306, 1754, 1716, 1659, 1439, 1384, 1372, 1312, 1266, 1210, 1171, 1105, 1063, 896, 737.

**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 4.50 (d, J=9.9 Hz, 1H, H-1), 4.35 (t, J=7.0 Hz, 1H, H-3), 4.05 (dd, J=6.3, 8.5 Hz, 1H, H-4), 3.92 (d, J=9.9 Hz, 1H, H-1'), 3.88 (dd, J= 7.0,

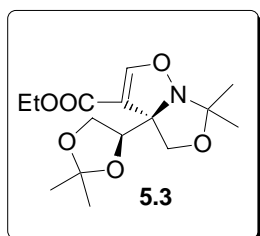
8.5 Hz, 1H, H-4'), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OOC), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OOC), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 162.5 (qC, COOMe), 158.6 (qC, COOMe), 152.7 (qC, C=C), 109.7 (qC, acetónido), 107.0 (qC, C=C), 103.1 (qC, aminal), 80.9 (qC, C-2), 78.1 (C-3), 69.3 (C-1), 66.0 (C-4), 53.2 (CH<sub>3</sub>, éster), 52.0 (CH<sub>3</sub>, éster), 25.8 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 25.2 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 24.8 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 22.0 (CH<sub>3</sub>, acetónido).

*b) Reacción con propiolato de etilo.*

La separación y purificación de los productos de reacción se realizó mediante el uso de cromatografía sobre silica-gel con H-AcOEt (9:1) como eluyente. El primer producto en eluir, en este caso, fue el que resultaba mayoritario en la reacción.

La reacción de cicloadición del propiolato de etilo proporcionó una mezcla diastereoisomérica 57:28:15. La purificación de esta mezcla por cromatografía de columna sobre silica-gel con hexano-AcOEt (9:1) permitió aislar los dos cicloaductos mayoritarios cuyos datos físicos y espectroscópicos se describen a continuación:



Rendimiento: 49%

$[\alpha]_D^{20} = +73.6$  (c = 0.08, CHCl<sub>3</sub>)

IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3055, 2988, 2939, 1702, 1631, 1373, 1266, 1188, 1134, 1067, 738, 704.

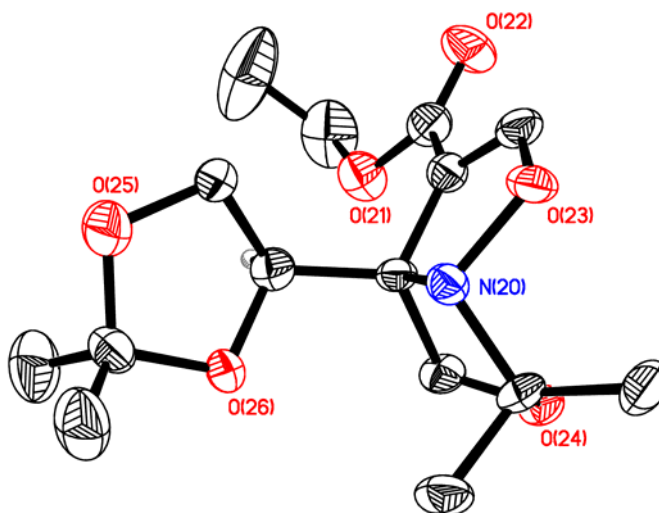
**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.40 (s, 1H, CH=CCOOEt), 4.67 (dd, J=7.2, 7.5 Hz, 1H, H-3), 4.18 (d, J=9.0 Hz, 1H, H-1), 4.16 (c, J=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> etilo), 4.06 (d, J=9.0 Hz, 1H, H-1'), 3.98 (dd, J=8.1, 6.9 Hz, 1H, H-4'), 3.88 (dd, J=8.1, 6.9 Hz, 1H, H-4), 1.50 (s, 3H, acetónido), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.42 (s, 3H,

$\text{CH}_3$  acetónido), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  etilo).

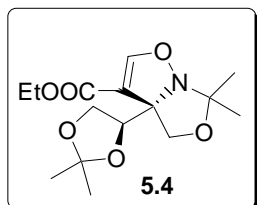
$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 163.1 (qC,  $\text{C}=\text{O}$ ), 154.4 ( $\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ ), 110.1 (qC, acetónido), 107.4 (qC,  $\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ ), 102.9 (qC, aminal), 79.2 (qC, C-2), 74.0 (C-3), 68.8 (C-1), 66.4 (C-4), 60.3 ( $\text{CH}_2$ , etilo), 26.0 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 25.7 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 24.1 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 23.1 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 14.3 ( $\text{CH}_3$ , etilo).

Representación ORTEP de rayos X del cicloaducto **5.3** y tablas de información.



**Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento**

Fórmula	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0.098
Masa molecular	313.35	F (0,0,0)	676
Temperatura (K)	292	Tamaño del cristal	
λ (Å)		Límites h, k, l	
Sistema cristalino	monoclínico		
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>		
a (Å)	6.5197(18)	Método de barrido	
b (Å)	16.955(5)	Límites 2θ (°)	
c (Å)	15.047(4)	Nº de reflexiones registradas	
α (°)		Nº de reflexiones independientes	3931
β (°)	98.195(7)	G. O. F.	0.876
γ (°)		R1	0.0640
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1646.3(8)	wR2	0.1182
ρ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.268	Z	4



Rendimiento: 24%

$$[\alpha]_D^{20} = -87.1 \text{ (c = 1.6, CHCl}_3\text{)}$$

IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3059, 2986, 2938, 1706, 1630, 1374, 1264, 1105, 1063, 737, 702.

**RMN:**

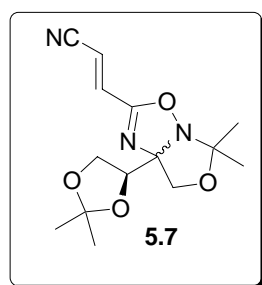
<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 7.43 (s, 1H, CH=CCOOEt), 4.38 (dd, J=7.8, 6.8 Hz, 1H, H-3), 4.30 (d, J=9.3 Hz, 1H, H-1), 4.14 (c, J=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> etilo), 4.03 (dd, J=9.0, 6.8 Hz, 1H, H-4), 3.92 (d, J=9.3 Hz, 1H, H-1'), 3.91 (dd, J=9.0, 7.8 Hz, 1H, H-4'), 1.45 (s, 3H, acetónido), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.40 (s,

3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  etilo).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 163.1 (qC,  $\text{COOEt}$ ), 155.0 ( $\text{CH}=\text{CCOOEt}$ ), 109.2 (qC, acetónido), 107.3 (qC,  $\text{CH}=\text{CCOOEt}$ ), 102.7 (qC, aminal), 78.8 (qC, C-2), 77.9 (C-3), 67.6 (C-1), 66.1 (C-4), 60.2 ( $\text{CH}_2$ , etilo), 26.0 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 25.4 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 24.5 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 22.6 ( $\text{CH}_3$ , acetónido), 14.3 ( $\text{CH}_3$ , etilo).

c) *Reacción con el (E)-fumarodinitrilo.*

La reacción de cicloadición del fumarodinitrilo proporcionó una mezcla diastereoisomérica **5.7/5.8** de 82:18. La purificación y separación de los dos diastereoisómeros se realizó mediante cromatografía de columna sobre sílica-gel con hexano-AcOEt (9:1).



Rendimiento: 25%

IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 2990, 2307, 2230, 1668, 1604, 1385, 1374, 1266, 1210, 1070, 959, 738, 705.

**RMN:**

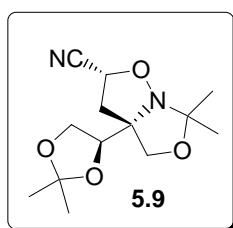
$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 6.81 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCN}$ ), 6.17 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCN}$ ), 4.25 (dd,  $J=6.3, 7.2$  Hz, 1H, H-3), 4.12 (dd,  $J=7.2, 9.0$  Hz, 1H, H-4), 4.10 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, H-1), 3.95 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, H-1'), 3.82 (dd,  $J=9.0, 6.3$  Hz, 1H, H-4'), 1.46 (s, 3H, acetónido), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 157.3 (qC,  $\text{N}=\text{C}$ ), 133.3 ( $\text{CH}=\text{CHCN}$ ), 115.3 (qC,  $\text{CN}$ ), 110.5 (qC, acetónido), 110.0 ( $\text{CH}=\text{CHCN}$ ), 102.5 (qC, aminal), 101.8 (qC, C-2),

78.7 (C-3), 68.9 (C-1), 66.0 (C-4), 2.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido), 24.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido), 23.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido), 22.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido).

d) *Reacción con acrilonitrilo*

La reacción de cicloadición del acrilonitrilo proporcionó una mezcla 60:23 de dos diastereoisómeros claramente mayoritarios. La purificación y separación de los dos diastereoisómeros se realizó mediante cromatografía de columna sobre sílica-gel con hexano-AcOEt (9:1, 7:3).



Rendimiento: 12%

$[\alpha]_D^{20} = -37.4$  (c = 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )

P.f. = 82-84°C

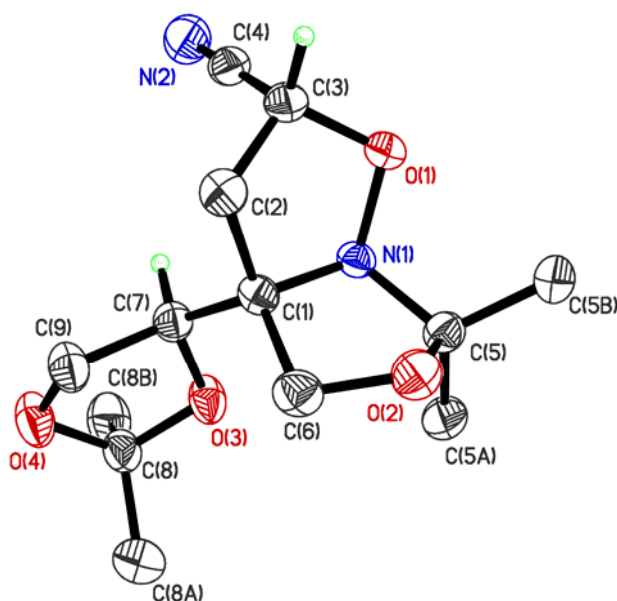
IR [NaCl] ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 2988, 2686, 2306, 1374, 1266, 1069, 738, 705.

**RMN:**

$^1\text{H}$  [ $\delta$ , ppm]: 4.7 (dd, J=9.7, 6.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 4.35 (dd, J=7.1, 5.2 Hz, H-3), 4.15 (dd, J=9.6, 7.1 Hz, 1H, H-4), 3.97 (s, 2H, H-1, H-1'), 3.95 (dd, J=9.6, 5.2 Hz, 1H, H-4'), 2.85 (dd, J=12.9, 9.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 2.55 (dd, J=12.9, 6.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido), 1.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetónido).

$^{13}\text{C}$  [ $\delta$ , ppm]: 115.8 (q $\underline{\text{C}}$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 110.3 (q $\underline{\text{C}}$ , acetónido), 101.9 (q $\underline{\text{C}}$ , aminal), 79.1 (C-3), 76.5 (q $\underline{\text{C}}$ , C-2), 73.9 (C-1), 66.0 (C-4), 65.9 ( $\text{CH}_2\text{CHCN}$ ), 43.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHCN}$ ), 26.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido), 24.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido), 24.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido), 22.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , acetónido).

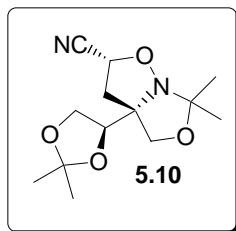
Representación ORTEP de rayos X del producto **5.15** y tablas de información.



#### Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento

Fórmula	$C_{13}H_{20}N_2O_4$	Coeficiente de absorción ( $mm^{-1}$ )	0.096
Masa molecular	268.31	F (0,0,0)	576
Temperatura (K)	298	Tamaño del cristal	0.70 x 0.15 x 0.10 $mm^3$
$\lambda$ (Å)	0.71073	Límites h, k, l	$-6 \leq h \leq 7$
Sistema cristalino	ortorrómbico		$-11 \leq k \leq 10$
Grupo espacial	$P2_12_12_1$		$-38 \leq l \leq 20$
a (Å)	5.7869(10)	Método de barrido	
b (Å)	8.3038(10)	Límites $2\theta$ (°)	
c (Å)	28.8487(7)	Nº de reflexiones registradas	9610
$\alpha$ (°)	90	Nº de reflexiones independientes	3431
$\beta$ (°)	90	G. O. F.	1.067
$\gamma$ (°)	90	R1	0.0435
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1386.27(4)	wR2	0.0981
$\rho$ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.286	Z	4





Rendimiento: 72%

$[\alpha]_D^{20} = +46.2$  (c = 3.1, CHCl<sub>3</sub>)

P.f. = 94-96°C

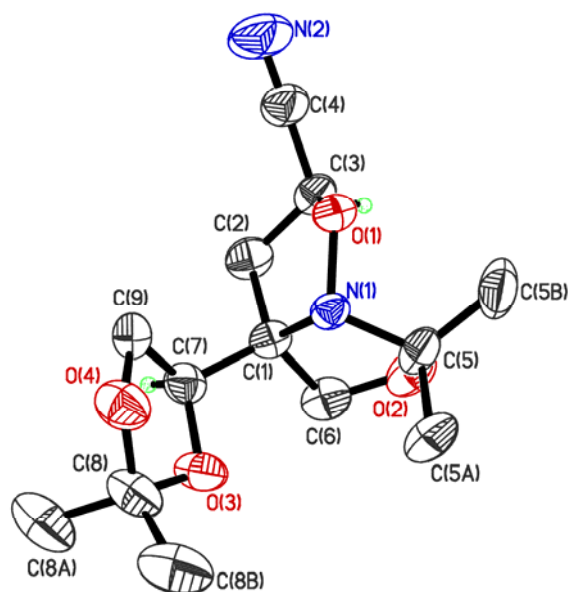
IR [NaCl] (cm<sup>-1</sup>): 3055, 2989, 2686, 2306, 1385, 1374, 1266, 1211, 1157, 1069, 738, 705.

**RMN:**

<sup>1</sup>H [δ, ppm]: 4.79 (dd, J=8.0, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCN), 4.34 (t, J=6.9 Hz, H-3), 4.12 (dd, J=8.5, 6.9 Hz, 1H, H-4), 3.85 (s, 2H, H-1, H-1'), 3.77 (dd, J=8.5, 6.9 Hz, 1H, H-4'), 2.74 (dd, J=12.5, 8.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCN), 2.55 (dd, J=12.5, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCN), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetónido).

<sup>13</sup>C [δ, ppm]: 116.3 (qC, C≡N), 110.4 (qC, acetónido), 102.1 (qC, aminal), 77.0 (C-3), 76.7 (qC, C-2), 71.1 (C-1), 66.1 (CH<sub>2</sub>CHCN), 66.1 (C-4), 44.1 (CH<sub>2</sub>CHCN), 26.1 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 24.8 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 24.79 (CH<sub>3</sub>, acetónido), 22.6 (CH<sub>3</sub>, acetónido).

Representación ORTEP de rayos X del producto **5.16** y tablas de información.



#### Parámetros cristalográficos, condiciones de registro y refinamiento

Fórmula	$C_{13}H_{20}N_2O_4$	Coefficiente de absorción ( $mm^{-1}$ )	0.091
Masa molecular	268.31	F (0,0,0)	576
Temperatura (K)	293	Tamaño del cristal	
$\lambda$ (Å)	0.71073	Límites h, k, l	$0 \leq h \leq 10$
Sistema cristalino	ortorrómbico		$-11 \leq k \leq 11$
Grupo espacial	$P2_12_12_1$		$-14 \leq l \leq 14$
a (Å)	10.1007(7)	Método de barrido	
b (Å)	10.4780(7)	Límites $2\theta$ (°)	
c (Å)	13.7007(8)	Nº de reflexiones registradas	3764
$\alpha$ (°)	90	Nº de reflexiones independientes	1904
$\beta$ (°)	90	G. O. F.	1.069
$\gamma$ (°)	90	R1	0.0521
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1450.0(2)	wR2	0.1102
$\rho$ (calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.229	Z	4

## 6. Resumen y Conclusiones.

El trabajo realizado en la presente Memoria nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

1. Se han sintetizado de manera efectiva y sencilla 3 derivados nitrogenados de eritrosa que se han podido caracterizar y manipular para el estudio de su reactividad.

2.- Se han obtenido dos compuestos cíclicos, una dioxazina y una nitrona, en las que se ha estudiado su reactividad frente a reacciones de adición nucleofílica, con compuestos de tipo organolítico y organomagnesiano.

- El estudio de la reactividad de la dioxazina nos permitió concluir que se trataba de un compuesto altamente estable y muy poco reactivo frente a reacciones de adición nucleofílica.

- La adición de especies nucleofílicas sobre la nitrona cíclica se produjo de forma satisfactoria e incluso en algunos casos con elevada selectividad.

- El resultado de estos estudios ha dado lugar a una publicación en el *Tetrahedron Letters: Diastereoselective Additions of Organolithium and Organomagnesium Reagents to the C=N Bond of A Chiral, Cyclic Nitrona Derived from Erythrose*. J. A. Marco, M. Carda, J. Murga, Raul Portolés, Eva Falomir y Johann Lex. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3237-3240.

3- La nitrona acíclica obtenida como tercer material de partida derivado de eritrosa también se ha mostrado altamente reactiva frente a la reacción de adición nucleofílica, presentando en algunos casos una elevada selectividad.

- La adición de especies nucleofílicas sobre esta nitrona en presencia de un ácido de Lewis quelante ( $ZnBr_2$ ) ha proporcionado un aumento de la selectividad de la adición, generando de manera preferencial e incluso única el diastereoisómero *anti*.

- Cuando la adición se llevó a cabo en presencia de un ácido de Lewis no quelante o  $\beta$ -quelante ( $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ) se observó un aumento de la proporción de isómero *sin* llegando en algún caso a generarse de forma única.
- Los productos de adición se han podido manipular y transformar de forma altamente eficiente en derivados de N-hidroxi- $\alpha$ -aminoácidos, en particular N-acetoxi- $\alpha$ -aminoésteres.
- El N-acetoxi derivado de metilo se ha transformado en el correspondiente  $\alpha$ -aminoácido
- Este estudio ha permitido la publicación de un artículo en la revista *Synlett: Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acid Derivates in Enantiopure Form via Stereoselective Addition of Grignard Reagents to a Chiral Acyclic Nitrona Derived from L-Erythrulose*. Raul Portolés, Juan Murga, Eva Falomir, Miguel Carda, Santiago Uriel, J. Alberto Marco. *Synlett*, **2002**, 5, 711-714.

3- Se han estudiado las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, entre las nitronas, utilizadas como dipolarofilo, frente a electrofilos de diferente naturaleza, ricos y deficientes en electrones.

- Se han investigado las 1,3-CDs de la nitrona quiral **3.5** con el objetivo principal de comprobar si su grado de regio y estereoselectividad daba lugar a procesos de interés sintético. Las posibles aplicaciones que pudieran derivarse de ello estarían encaminadas a la síntesis eficiente de diversos tipos de compuestos nitrogenados en forma enantiopura, tales como alcaloides, aminoácidos no proteinogénicos, aminoalcoholes, aminoazúcares, etc.

-Salvo en el caso particular de la reacción con acrilonitrilo, estas reacciones han mostrado bajos grados tanto de regioselectividad como de estereoselectividad.

- Dos de estos procesos de cicloadición han sido estudiados con herramientas teórico-computacionales de tipo DFT con el objetivo de ver hasta qué punto cabía predecir los resultados con ayuda de aquéllas.

---

- Este trabajo se ha visto reflejado en una publicación en el Journal Organic Chemistry: *Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of a Chiral Nitronone Derived from Erythrulose. An Experimental and DFT Theoretical Study*. Miguel Carda, Raul Portolés, Juan Murga, Santiago Uriel, J. Alberto Marco, Luis R. Domingo, Ramón J. Zaragoza and Harald Röper. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7000-7009.

## Diastereoselective Additions of Organolithium and Organomagnesium Reagents to the C=N Bond of A Chiral, Cyclic Nitronne Derived from Erythrulose

J. Alberto Marco,\*<sup>a</sup> Miguel Carda,\*<sup>b</sup> Juan Murga,<sup>b</sup> Raul Portolés,<sup>b</sup> Eva Falomir<sup>b</sup> and Johann Lex<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Depart. de Q. Orgánica, Univ. de Valencia, E-46100 Burjassot, Valencia, Spain.

<sup>b</sup>Depart. de Q. Inorgánica y Orgánica, Univ. Jaume I, Castellón, E-12080 Castellón, Spain.

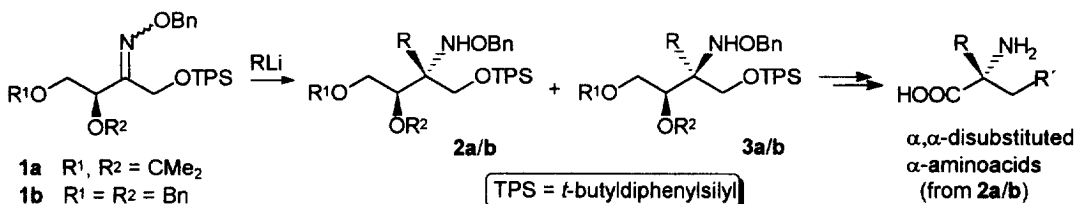
<sup>c</sup>Institut für Organische Chemie der Universität Köln, Greinstr. 4, D-50939 Köln, Germany.

Received 19 January 1998; revised 16 February 1998; accepted 19 February 1998

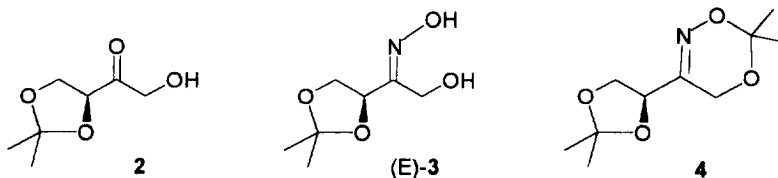
**Abstract:** The reaction of the 3,4-O-isopropylidene-L-(S)-erythrulose with hydroxylamine, followed by treatment of the resulting mixture of (E)- and (Z)-oximes with acetone and an acid catalyst, afforded two crystalline chiral compounds. Through X-ray diffraction analysis, these products were identified as a double acetonide derived from the (E)-oxime and a cyclic nitronne derived from the (Z)-oxime. The additions of organolithium and organomagnesium reagents to the C=N bond of the nitronne were found to be diastereoselective. The addition products are useful intermediates for the preparation of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -aminoacids and other nitrogen-containing compounds in enantiopure form.

© 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

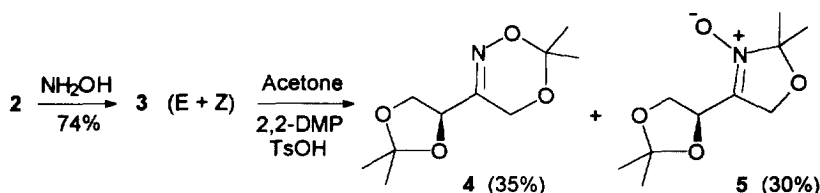
The addition of carbon nucleophiles to C=N bonds<sup>1</sup> is a synthetically important method of preparing various types of compounds of pharmacological utility. Among these, amino polyols<sup>2</sup> and non-proteinaceous amino acids<sup>3</sup> have attracted a particular interest. The latter, for example, are needed for the synthesis of enzyme inhibitors and peptidomimetics.<sup>4</sup> We have recently reported on the diastereoselective addition of organolithium reagents to the C=N bond of chiral ketoxime ethers **1a/b**, where the differentially protected amino polyols **2a/b** and/or **3a/b** are formed.<sup>5</sup> We have then shown that these can be converted into enantiopure  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids,<sup>6</sup> a particularly interesting type within the non-proteinaceous amino acids.



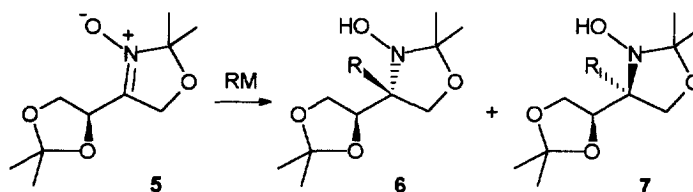
In search of an alternative way of obtaining compounds of this structural type, we wondered whether oxime (E)-**3**, to be prepared from erythrulose acetonide **2**,<sup>7</sup> would react with acetone to yield dioxazine **4**, which is a formal double acetonide of erythrulose (E)-oxime. This compound might be a cheaper surrogate of the somewhat expensive O-benzyl oximes (E)-**1a** or (E)-**1b**.



In fact, acetoneide **2** was treated with hydroxylamine to yield oxime **3** as a mixture of (*E*) and (*Z*) stereoisomers. Reaction of this mixture with acetone/2,2-dimethoxypropane in the presence of an acid catalyst and chromatographic separation furnished two crystalline compounds, **4** and **5**, with the molecular formula  $C_{10}H_{17}NO_4$ . As a result of X-ray diffraction analyses,<sup>8</sup> the less polar compound was shown to be the expected dioxazine **4**, obviously derived from oxime (*E*)-**3** by formation of a second O,O-acetal ring. The more polar compound was nitrone **5**, the formation of which is explained by formation of a N,O-acetal ring in oxime (*Z*)-**3**.

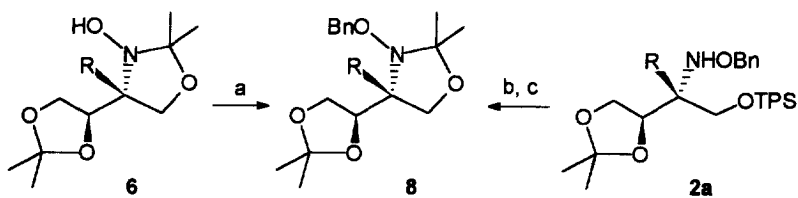


We then investigated the reactivity of the imino carbon atom of these compounds towards organometallic reagents. In contrast with our expectations, the cyclic oxime **4** proved completely unreactive towards all organometallic reagents we assayed, either in the presence or absence of Lewis acids. Fortunately, nitrone **5** displayed a synthetically useful reactivity. Not only organolithium but also organomagnesium reagents reacted with the C=N bond of **5** to yield mixtures of the heterocyclic derivatives **6** and **7**. Table 1 shows the results of these organometallic additions. The hindered reagent *tert*-butylmagnesium bromide did not react with **5**. *Tert*-butyllithium caused decomposition, in contrast with that observed with oxime (*E*)-**1a**.<sup>5</sup> It is noteworthy that stereoisomer **6** is the major or exclusive isomer formed in all cases.



The configuration of the newly formed stereocentre was deduced from the chemical correlations depicted in Scheme 1. Benzoylation of the N-hydroxy group of **6** afforded compounds of general formula **8**. The same compounds were also obtained from products **2a** of known configuration<sup>5</sup> by desilylation followed by N,O-acetal ring formation.

Scheme 1



**Reaction conditions.** a) NaH, THF, then BnBr, TBAI, RT, 12 h. b) TBAF, THF, RT, 12 h. c)  $Me_2CO$ , 2,2-dimethoxypropane, TsOH, RT, 12h.

**Table 1.** Stereoisomer Distribution in the Addition of Organometallic Reagents to Nitron 5.<sup>a</sup>

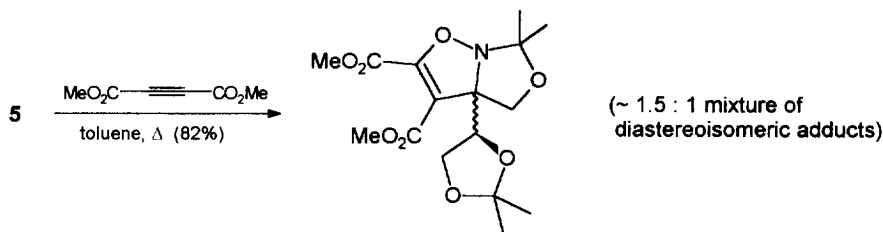
Entry	RM	T <sup>b</sup>	Yield <sup>c</sup>	6 / 7 <sup>d</sup>
1	MeLi	-78	80	91 : 9
2	MeLi	0	78	91 : 9
3	<i>n</i> BuLi	-78	74	90 : 10
4	<i>t</i> BuLi	-78	Dec.	
5	PhLi	-78	75	85 : 15
6	allylLi	-78	60	70 : 30
7	MeMgCl	-78	70	75 : 25
8	EtMgCl	-78	79	87 : 13
9	vinylMgCl	-78	68	90 : 10
10	HC≡CMgCl	0	72	90 : 10
11	HC≡CMgCl	-78	No r.	
12	allylMgBr	-78	50	70 : 30
13	PhMgBr	-78	76	>95 : 5
14	BuMgBr	-78	75	83 : 17
15	<i>t</i> BuMgBr	25	No r.	

<sup>a</sup>All reactions were performed in Et<sub>2</sub>O. The reaction time was 1 hour in all cases. <sup>b</sup>In degrees (°C). <sup>c</sup>Overall yield (%) of both stereoisomers. <sup>d</sup>Determined by <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C NMR.

It turns out therefore that the nucleophilic additions of either organolithium or Grignard reagents to the C=N bond of **5** take place with the same steric course as that observed in the reactions of (E)-**1a** with organolithium derivatives. As a matter of fact, nucleophilic additions to chiral nitrones have often been used for the synthesis of many types of nitrogen-containing compounds.<sup>9</sup> Various mechanistic models have been proposed to explain the stereochemical outcome of such additions, which have in most cases been performed on *nitrones derived from α- and/or β-oxygenated aldehydes*. It has been suggested that the mechanistic models developed for stereoselective reactions in alkenes and enolates are more suitable than those normally used for carbonyl additions.<sup>9</sup> Some of these models involve chelation of the metal with the nitron oxygen and a proximal oxygen atom. A similar chelation mechanism might also be invoked here in order to account for the observed results in nucleophilic additions to **5**, a *nitron formally derived from a ketone*. However, we cannot provide any sound experimental proof to support this or any other mechanistic proposal. Computational studies on nucleophilic additions to **5** are currently being performed in order to ascertain the origin of the stereoselectivity.

Nitron **5** can be expected to undergo 1,3-dipolar cycloadditions to suitable dipolarophiles.<sup>10</sup>

Although only preliminary results are available as yet, **5** has been found to react with dimethyl acetylene dicarboxylate in refluxing toluene to yield a mixture of both possible cycloadducts (see next scheme). The process displayed, however, a low stereoselectivity, as both stereoisomeric adducts were obtained in a 1.5:1 ratio. The configurations of the individual adducts have not yet been assigned. Further cycloadditions of **5** to other dipolarophiles are being currently investigated. Their results will be published in due course, together with the corresponding theoretical calculations.





The methodology we describe in this communication represents an useful alternative to our previous protocol<sup>5</sup> for the preparation of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids and related chiral, nitrogen-containing compounds. Work in this direction is now underway.

*Acknowledgements* - This research has been financially supported by the Spanish Ministry of Education and Science (Projects PB95-1089 and PB96-0760) and by BANCAJA (Project P1B95-21). E.F. thanks the Conselleria de Educació de la Generalitat Valenciana for a pre-doctoral fellowship.

#### REFERENCES AND NOTES

- (a) Harada, K. in *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Patai, S., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1970; Chapt. 6, pp 255-298. (b) Tennant, G. in *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.H.R., Ollis, W.D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979; Vol. 2, pp 385-590. (c) Yamaguchi, M. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1, pp 325-353. (d) Volkmann, R.A. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1, pp 355-396. (e) Kleinman, E.F. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 893-951. (f) Kleinman, E.F. and Volkmann, R.A. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 975-1006. (g) Risch, N.; Arend, M. in *Houben-Weyl's Methods of Organic Chemistry. Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G., Hoffmann, R.W., Mulzer, J., Schaumann E., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1996; Vol. 3, pp. 1833-1929.
- a) Jäger, V.; Hümmer, W.; Stahl, U.; Gracza, T. *Synthesis* **1991**, 769-776, and references cited therein. (b) Ohfuné, Y. *Acc.Chem.Res.* **1992**, *25*, 360-366.
- (a) Williams, R.M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Aminoacids*; Pergamon Press: Oxford, 1989. (b) Williams, R.M.; Hendrix, J.A. *Chem.Rev.* **1992**, *92*, 889-917. (c) Duthaler, R.O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650.
- Gante, J. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720.
- Murga, J., Ph.D. Thesis, Universitat Jaume I, 1996. Part of the work described in this Ph.D. Thesis has been recently published as a preliminary communication: Marco, J.A.; Carda, M.; Murga, J.; González, F.; Falomir, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1841-1844. A full account of this work has recently been sent to publication.
- For a recent, short review on the topic of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -aminoacids, see: Wirth, T. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1997**, *36*, 225-227.
- Dequeker, E.; Compennolle, F.; Toppet, S.; Hoornaert, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5877-5890.
- Crystallographic data of compounds **4** and **5** have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K., and may be requested from the Director of this Centre.
- See, for example: (a) Chang, Z.-Y.; Coates, R.M. *J.Org.Chem.* **1990**, *55*, 3464-3474. (b) Basha, A.; Henry, R.; McLaughlin, M.A.; Ratajczyk, J.D.; Wittenberger, S.J. *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 6103-6106. (c) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F.L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem.Eur.J.* **1995**, *1*, 505-520. (d) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchán, F.L.; Tejero, T. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 9028-9032. (e) Castellari, C.; Lombardo, M.; Pietropaolo, G.; Trombini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1059-1068.
- (a) Torszell, K.B.G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, 1988. (b) Confalone, P.N.; Huie, E.M., *Org.React.* **1988**, *36*, 1-173.

# Synthesis of $\alpha,\alpha$ -Disubstituted $\alpha$ -Amino Acid Derivatives in Enantiopure Form via Stereoselective Addition of Grignard Reagents to a Chiral Acyclic Nitronne Derived from L-Erythrulose

Raul Portolés,<sup>a</sup> Juan Murga,<sup>a</sup> Eva Falomir,<sup>a</sup> Miguel Carda,<sup>\*a</sup> Santiago Uriel,<sup>a</sup> J. Alberto Marco<sup>\*b</sup>

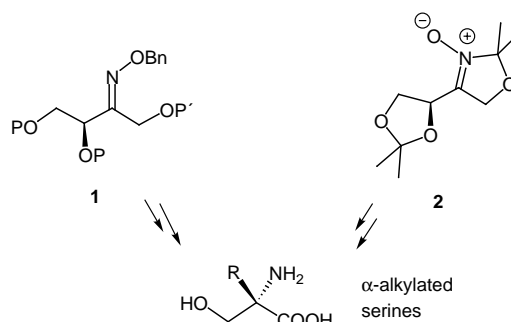
<sup>a</sup> Depart. de Q. Inorgánica y Orgánica, Univ. Jaume I, Castellón, Spain  
Fax +34(964)728214; E-mail: mcarda@qio.uji.es

<sup>b</sup> Depart. de Q. Orgánica, Univ. de Valencia, c/D. Moliner, 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain  
Fax +34(96)3864328; E-mail: alberto.marco@uv.es

Received 18 February 2002

**Abstract:** The additions of various Grignard reagents to a chiral nitronne prepared from L-erythrulose take place with variable diastereoselectivity. The degree and strength of the facial selectivity can be modified if the reaction is performed in the presence of Lewis acidic additives: zinc bromide enhances attack to the *si* face whereas diethyl aluminum chloride promotes attack to the *re* side. The obtained adducts can be then efficiently transformed into protected *N*-hydroxy  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid derivatives as well as into the corresponding  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids.

**Key words:** Grignard reagents, chiral nitronne, erythrulose,  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids, *N*-hydroxy amino acids



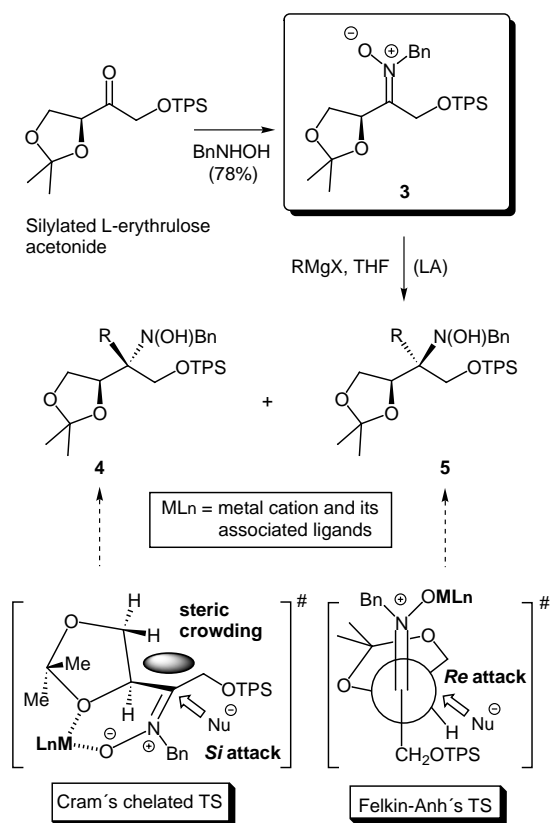
Scheme 1

The addition of carbon nucleophiles to C=N bonds<sup>1</sup> is a synthetically important method of preparing many types of biologically relevant nitrogen-containing compounds, among them non-proteinogenic amino acids. These are used, for example, for the synthesis of non-natural peptides.<sup>2</sup> One important class of non-proteinogenic amino acids are  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino carboxylic acids.<sup>3</sup> Another class, also interesting as synthetic targets, are *N*-hydroxy amino acids.<sup>4</sup> In relation with these synthetic goals, we described a few years ago the stereoselective additions of organolithium reagents to the C=N bond of chiral *E* oximes **1** (P, P' = protecting groups),<sup>5</sup> prepared from the four-carbon monosaccharide L-erythrulose<sup>6</sup> (Scheme 1). The obtained adducts were then transformed into various  $\alpha$ -substituted serine derivatives. As an alternative approach to the same targets, we later reported on the stereoselective additions of lithium and magnesium organometallics to the C=N bond of the chiral keto nitronne<sup>7</sup> **2**, also prepared from L-erythrulose.<sup>8</sup>

Even though the nucleophilic additions to the C=N bond took place in both cases with an excellent diastereoselectivity (diastereomeric ratios, dr, > 95:5 in many cases), the overall efficiency of the process suffered from unsatisfactory yields in the preparation of precursors **1** and **2**.<sup>9</sup> We thus looked for another chiral nitronne which should be obtained from L-erythrulose with a good yield and show a good diastereoselectivity in its reactions with carbon nucleophiles. After due experimentation, we found that the

reaction of a known silylated erythrulose derivative<sup>6</sup> with *N*-benzyl hydroxyl amine gave rise to nitronne **3** in a good yield (Scheme 2). The compound was an oil and thus not amenable to X-ray diffraction analysis but NOE measurements permitted us to assign the configuration of the C=N bond as *Z*.<sup>10,11</sup>

The results of the reactions of nitronne **3**<sup>12</sup> with several Grignard reagents in THF to yield a mixture of the diastereoisomeric adducts **4** and **5** (Scheme 2) are indicated in the Table.<sup>13</sup> Various mechanistic models have been proposed to explain the stereochemical outcome of such additions, which have in most cases been performed on functionalized nitronnes derived from aldehydes.<sup>14</sup> For instance, the formation of either **4** or **5** can be rationalized within the mechanistic frame of Cram's  $\alpha$ -chelated ( $\rightarrow$  **4**) vs. Felkin-Anh's nonchelated ( $\rightarrow$  **5**) transition states<sup>5a</sup> (MLn = MgBr in Scheme 2). According to our experience with organometallic additions to various types of erythrulose derivatives<sup>5a,15</sup> a  $\beta$ -chelated TS, which should also lead to stereoisomer **5**, seems less likely here (see also below). Variable dr were observed in THF,<sup>13</sup> with the additions of allyl and phenyl Grignard reagents being particularly stereoselective (entries 5 and 6). Stereoisomer **4** was the major or almost exclusive component of the mixture except in the case of allylmagnesium bromide, where **5** was the only isomer detected. Whether this differential behavior of the allyl reagent may be related to a different aggregation state of the reagent, to an intrinsic



Scheme 2

preference for a non-chelated cyclic transition state of the metallo-ene type<sup>16</sup> or to another cause is unclear.

Interestingly, addition in the presence of ZnBr<sub>2</sub> (1 equiv) led to an increase in the proportion of **4**, in some cases to synthetically useful values (entries 1 and 2). The addition of the phenyl Grignard reagent was already very stereose-

**Table** Dr (ratio **4**:**5**) in the Reactions of **3** with Grignard Reagents RMgCl in THF<sup>a</sup>

En-try	R	Lewis Acid Additive (LA, 1 equiv added)		
		None	ZnBr <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> AlCl <sup>c</sup>
1	Me	85:15 (63%)	> <b>95:5</b> (72%)	54:46 (69%)
2	Et <sup>b</sup>	85:15 (74%)	<b>93:7</b> (79%)	47:53 (85%)
3	<i>n</i> -Bu	83:17 (75%)	88:12 (75%)	50:50 (74%)
4	vinyl <sup>b</sup>	80:20 (75%)	85:15 (80%)	< <b>5:95</b> (78%)
5	allyl <sup>b</sup>	< <b>5:95</b> (84%)	80:20 (80%)	15:85 (80%)
6	Ph	> <b>95:5</b> (90%)	> <b>95:5</b> (85%)	70:30 (60%)

<sup>a</sup> Dr values (measured by high field <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR) are followed by chemical yields in parentheses (dr > 95:5 or < 5:95 means that the minor stereoisomer was not detected). When the same reactions were performed in Et<sub>2</sub>O, the dr were markedly lower.

<sup>b</sup> RMgBr instead of RMgCl.

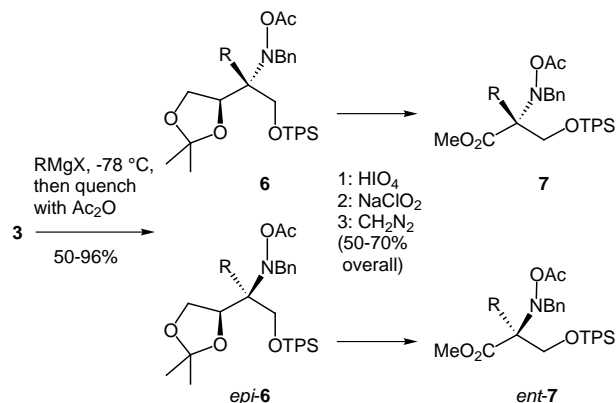
<sup>c</sup> With 2.5 equiv of Et<sub>2</sub>AlCl the results changed only slightly.

lective without Lewis acid additive (entry 6) and remained so after adding ZnBr<sub>2</sub>. These results may be explained if we assume that the bidentate Lewis acid ZnBr<sub>2</sub> binds to the substrate as the chelating species (MLn = ZnBr in Scheme 2) more tightly than the magnesium salt present in the reaction mixture. In contrast with this, addition of Et<sub>2</sub>AlCl (1 equiv) to the reaction mixture caused consistently a marked increase in the proportion of the Felkin-Anh isomer **5** (except for entry 5). However, the stereochemical bias imposed by this Lewis acid was not strong enough to cause a complete reversal of the stereoselectivity except in the case of vinyl magnesium bromide, which proved highly stereoselective in the presence of Et<sub>2</sub>AlCl (entry 4) and yielded only **5**.

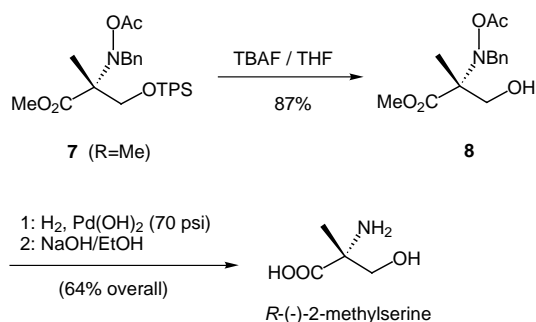
Findings of this type have previously been observed in the additions of organometallics to  $\alpha$ -oxygenated nitrones.<sup>4d,14b</sup> In order to explain such results, it has been proposed that Et<sub>2</sub>AlCl acts as monodentate Lewis acid which coordinates only with the negatively charged oxygen atom of the nitron, thus leading to a Felkin-Anh-type transition state. It is worth mentioning here that Evans and co-workers have shown that Me<sub>2</sub>AlCl and MeAlCl<sub>2</sub> are exceptionally strong chelating species if added in an excess of 2–2.5 equivalents.<sup>17</sup> However, the results presented in the Table were essentially the same, no matter whether 1 or 2.5 equivalents of Et<sub>2</sub>AlCl were added to the reaction mixture. This and the preferential formation of stereoisomer **5** do not lend support to the idea that chelates are formed here in the presence of this Lewis acid. Perhaps the negatively charged oxygen atom of the nitron displaces the chlorine atom and forms a C=N<sup>+</sup>-OAlEt<sub>2</sub> species, where the aluminum atom is possibly not enough Lewis acidic to coordinate with the ketal oxygen atom.

We have also investigated the conversion of the obtained adducts into derivatives of non-proteinogenic amino acids of the type mentioned in the introduction. For synthetic purposes, it proved better to quench the Grignard reaction mixture with acetic anhydride at –78 °C instead of the aqueous work-up.<sup>13</sup> This yielded N-acetoxy derivatives **6** (and/or their epimers *epi-6*) which were both more stable and easier to purify by means of chromatography (Scheme 3). Subsequent functional manipulations transformed **6** (*epi-6*) into the *N*-acetoxy  $\alpha$ -amino esters **7** (*ent-7*), which constitute a protected form of *N*-hydroxy  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids.

The  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids themselves can also be made available by means of this methodology, as shown in Scheme 4 in the case of 2-methyl serine. Compound **7** (R = Me) was first desilylated with TBAF in THF and then subjected to hydrogenolysis in the presence of Pearlman's catalyst. This caused both debenzylation and reductive cleavage of the N–O bond to yield 2-methyl serine methyl ester, which was then uneventfully hydrolyzed to *R*-(–)-2-methyl serine.<sup>5b</sup> Further amino acids with other  $\alpha$ -substituents may also be prepared through desilylation of the TPS group and nucleophilic substitution of the hydroxyl function.



Scheme 3



Scheme 4

In summary, we have reported a convenient method for the preparation of two types of non-proteinogenic amino acids in enantiopure form. Application of this method to the synthesis not only of amino acids but also of various nitrogenated natural products of pharmacological interest is being currently developed within our group and will be reported in due course.

### Acknowledgement

Financial support has been granted by the Spanish Ministry of Science and Technology (project PB98-1438) and by BANCAJA (project P1B99-18). One of the authors (J. M.) further thanks the Spanish Ministry of Science and Technology for a Ramón y Cajal fellowship. The authors also thank Dr. Harald Roeper, from Eridania Béghin-Say, R&D Center, Vilvoorde, Belgium, for his very generous gift of erythrose.

### References

- (1) (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (c) Adams, J. P.; Box, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 749.
- (2) Gante, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699.
- (3) (a) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225. (b) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517. (c) Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645.

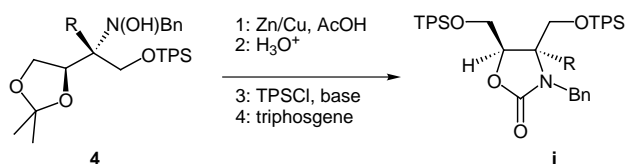
- (4) For a general review on this class of compounds, see: (a) Ottenheijm, H. C. J.; Herscheid, J. D. M. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 697. (b) See also: Kolasa, T.; Sharma, S. K.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5431. (c) Jin, Y.; Kim, D. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3699. (d) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchán, S. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2371. (e) *N*-Hydroxy amino acids have been found as components of depsipeptide antibiotics: Lorca, M.; Kurosu, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 2431. (f) Another *N*-hydroxy compound which displays useful pharmacological properties is the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton: Brooks, D. W.; Bell, R. L.; Carter, G. W.; Dube, L. M.; Rubin, P. D. *Drugs Future* **1993**, *18*, 616.
- (5) (a) Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Rodríguez, S.; Falomir, E.; Oliva, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1679. (b) Carda, M.; Murga, J.; Rodríguez, S.; González, F.; Castillo, E.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1703.
- (6) (a) Marco, J. A.; Carda, M.; González, F.; Rodríguez, S.; Murga, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1801. (b) Carda, M.; Rodríguez, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Marco, J. A.; Röper, H. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2601.
- (7) (a) Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: **1988**. (b) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, *36*, 1. (c) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.
- (8) (a) Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Portolés, R.; Falomir, E.; Lex, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3237. (b) 1,3-Dipolar cycloadditions of this nitronone have also been investigated: Carda, M.; Portolés, R.; Murga, J.; Uriel, S.; Marco, J. A.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J.; Röper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7000.
- (9) The oximes **1** were obtained as *E/Z* mixtures,<sup>5</sup> from which only the *E* isomers showed a good stereoselectivity. Moreover, nitronone **2** was obtained together with a structurally close dioxazine,<sup>8</sup> which was, however, unreactive towards organometallics.
- (10) A distinct NOE was detected between the *N*-benzyl hydrogens and the methylene protons of the CH<sub>2</sub>OTPS group.
- (11) We have studied the formation of the nitronone with the aid of quantum-mechanical ab initio methods. The non-isolated *E* nitronone was found to be more stable than the *Z* isomer by more than 3 kcal/mol. This indicates that the formation of the *Z* nitronone is subjected to kinetic control. Preliminary results of studies on possible transition states suggest that that leading to the isolated *Z* nitronone is lower in energy than the alternative transition state leading to the *E* isomer (unpublished results with S. Safont).
- (12) **Preparation of Nitronone 3.** 1-*O*-*t*-butyldiphenylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene-L-erythrose<sup>6</sup> (19.93 g, 50 mmol) and *N*-benzyl hydroxylamine (6.16 g, 50 mmol) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL). Anhyd MgSO<sub>4</sub> (10 g) was added to the mixture and the suspension was stirred under Ar for 48 h at r.t. The reaction mixture was then filtered through Celite, and the Celite pad was subsequently washed twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 30 mL). After complete solvent removal in vacuo, the oily residue was chromatographed on silica gel (hexanes–EtOAc, 7:3). This furnished nitronone **3** as a dense oil (19.65 g, 78%), which could not be induced to crystallize: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> –20.6 (CHCl<sub>3</sub>, *c* 3.7). IR  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3052, 2986, 2934, 2892, 2860, 1577, 1472, 1455, 1428, 1382, 1266, 1212, 1181, 1154, 1112, 1058, 738, 704 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): *m/z* (rel. int.) = 503.2504 (0.5) [M<sup>+</sup>], 488(10) [M<sup>+</sup> – Me], 446(16) [M<sup>+</sup> – *t*-Bu], 388(45), 341(88), 199(100), 101(96). Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Si, *M* = 503.2492. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 7.80–7.20 (15 H, m), 5.27 (1 H, t, *J* = 7 Hz), 5.06 (2 H,

AB system,  $J = 11$  Hz), 4.53 (1 H, dd,  $J = 8.5$  and 7 Hz), 4.46 (2 H, AB system,  $J = 12.5$  Hz), 3.77 (1 H, dd,  $J = 8.5$  and 7 Hz), 1.35 (3 H, s), 1.29 (3 H, s), 1.10 (9 H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta = 148.1, 133.2, 132.3, 132.2, 109.7, 19.3$  (C), 135.7, 135.6, 135.5, 130.0, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 73.2 (CH), 68.3, 64.5, 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0, 26.0, 24.7 ( $\text{CH}_3$ ).

(13) **General Reaction Conditions for Grignard Additions to Nitrone 3 with Aqueous Work-up.**

A solution of **3** (1 mmol) in THF (5 mL) was cooled under Ar to  $-78^\circ\text{C}$  and treated with the appropriate Grignard reagent (5 mmol of a commercial solution in THF). After stirring for 5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched with sat. aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL); the reaction mixture was stirred for further 5 min, poured into brine and extracted with EtOAc. The organic layers were then dried on anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated in vacuo. Column chromatography of the oily residue on silica gel (hexane–EtOAc mixtures) afforded the corresponding adducts (Table). Additions in the presence of Lewis acid additives were performed in the same way except that the Lewis acid (1 mmol) was added to an ice-cooled solution of **3**; the solution was then stirred for 15 min and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ , prior to addition of the Grignard reagent. **Grignard Additions to Nitrone 3 with acetylating Work-up.** For the preparation of amino acid derivatives, the reaction was performed as above except that acetic anhydride (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) was added dropwise at  $-78^\circ\text{C}$  to the reaction mixture. The cooling bath was removed and the mixture was stirred for 30 min at r.t. After quenching with sat. aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL), the reaction mixture was stirred for further 15 min, poured into brine and worked up as above.

The configuration of the newly formed stereogenic center was determined by straightforward conversion of adducts **4** into oxazolidinones **i** (Scheme 5) and observation of suitable NOE's in the latter. Additional support was given by X-ray diffraction analyses of **4** ( $\text{R} = \text{Et}$ ), **4** ( $\text{R} = \text{allyl}$ ) and **6** ( $\text{R} = \text{Ph}$ ). The crystallographic data of these three compounds have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (deposition numbers, CCDC-177985 to CCDC-177987).



Scheme 5

- (14) See, for example: (a) Chang, Z.-Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464. (b) Dondoni, A.; Franco, S.; Merchán, S. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synlett* **1993**, 78. (c) Basha, A.; Henry, R.; McLaughlin, M. A.; Ratajczyk, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6103. (d) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem.–Eur. J.* **1995**, *1*, 505. (e) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchán, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9028. (f) Dhavale, D. D.; Desai, V. N.; Sindkhedkar, M. D.; Mali, R. S.; Castellari, C.; Trombini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1475. (15) (a) Marco, J. A.; Carda, M.; González, F.; Rodríguez, S.; Castillo, E.; Murga, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 698. (b) Carda, M.; Castillo, E.; Rodríguez, S.; González, F.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1417. (16) Oppolzer, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Chap. 1.2. (17) (a) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840. (b) The strong chelating ability of  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  is attributed to a bimolecular interchange where the anion  $(\text{Me}_2\text{AlCl}_2)^-$  is formed together with formal transfer of the chelating, highly Lewis acidic species  $\text{Me}_2\text{Al}^+$  to the substrate. Obviously, two equivalents of  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  are required.

# Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of a Chiral Nitronone Derived from Erythrose. An Experimental and DFT Theoretical Study

Miguel Carda,<sup>†</sup> Raul Portolés,<sup>†</sup> Juan Murga,<sup>†</sup> Santiago Uriel,<sup>†</sup> J. Alberto Marco,<sup>‡,\*</sup> Luis R. Domingo,<sup>‡,\*</sup> Ramón J. Zaragoza,<sup>‡</sup> and Harald Röper<sup>§</sup>

U. P. de Química Inorgánica y Orgánica, Universidad Jaume I, E-12080 Castellón, Spain; Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, E-46100 Burjassot, Valencia, Spain; and Eridania Béghin-Say, R&D Centre, Havenstraat 84, B-1800 Vilvoorde, Belgium

alberto.marco@uv.es

Received June 26, 2000

We have investigated several 1,3-dipolar cycloadditions of a chiral nitronone prepared from L-erythrose. While cycloadditions to carbon–carbon multiple bonds of dipolarophiles such as ethyl acrylate, ethyl propiolate, or dimethyl acetylenedicarboxylate were poorly stereoselective, reaction with acrylonitrile provided predominantly one diastereomeric adduct. Furthermore, the regioselectivity exhibited by the two structurally similar dipolarophiles ethyl acrylate and ethyl propiolate was found to be opposite. The molecular mechanisms of these cycloadditions have thus been investigated by means of density functional theory (DFT) methods with the B3LYP functional and the 6-31G\* and 6-31+G\* basis sets. A simplified achiral version of nitronone **1** as the dipole, and methyl propiolate or acrylonitrile as the dipolarophiles, were chosen as computational models. The cycloadditions have been shown to take place through one-step pathways in which the C–C and C–O  $\sigma$  bonds are formed in a nonsynchronous way. For the reaction with methyl propiolate, DFT calculations predict the experimentally observed *meta* regioselectivity. For the reaction with acrylonitrile, however, the predicted regioselectivity has been found to depend on the computational level used. The calculations further indicate the *exo* approach to be energetically favored in the case of the latter dipolarophile, in agreement with experimental findings. The main reason for this is the steric repulsion between the nitrile function and one of the methyl groups on the nitronone that progressively develops in the alternative *endo* approach.

## Introduction

Nitronones are compounds with a broad synthetic potential. The highly polar C=N bond, for instance, is appreciably reactive toward the addition of many types of nucleophilic reagents.<sup>1</sup> In such reactions, a new C–C bond is created with the formation of substituted N-hydroxy amines. After reductive cleavage of the N–O bond in the latter, many types of nitrogenated compounds such as *sec*- and *tert*-alkylamines, amino acids, amino alcohols, amino sugars, etc., can be made available through suitable synthetic manipulations. In addition, nitronones are able to undergo 1,3-dipolar cycloadditions (1,3-DCs) to various types of multiple bonds, most usually C=C or C $\equiv$ C bonds.<sup>2–4</sup> In this case, a new C–C bond is created and either dihydro or tetrahydro isoxazoles are formed. Here again, reductive cleavage of the N–O bond opens the way to further types of nitrogenated compounds (Scheme 1).

As part of our research on the synthesis of enantiopure nonproteinogenic amino acids, most particularly  $\alpha$ , $\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids,<sup>5</sup> we have recently reported on the stereoselective additions of various organometallics to the C=N bond of the chiral, erythrose-derived nitronone **1**,<sup>6</sup> prepared as depicted in Scheme 2. As a potentially useful alternative to this reaction type, we have considered the formation of a C–C bond via 1,3-DCs of **1** to olefins (Scheme 3). Should this process display a sufficiently high degree of stereoselectivity, this would

\* To whom correspondence should be addressed: J. Alberto Marco (experimental aspects) or Luis R. Domingo (theoretical questions). Phone no.: 34-96-3864337. Fax no.: 34-96-3864328. e-mail (L.R.D.): domingo@utopia.uv.es.

<sup>†</sup> Universidad Jaume I.

<sup>‡</sup> Universidad de Valencia.

<sup>§</sup> Eridania Béghin-Say.

(1) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438. See also: Adams, J. P.; Box, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 749–764.

(2) For two recent reviews with numerous references to previous literature, see: (a) Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403–425. (b) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A., *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–909.

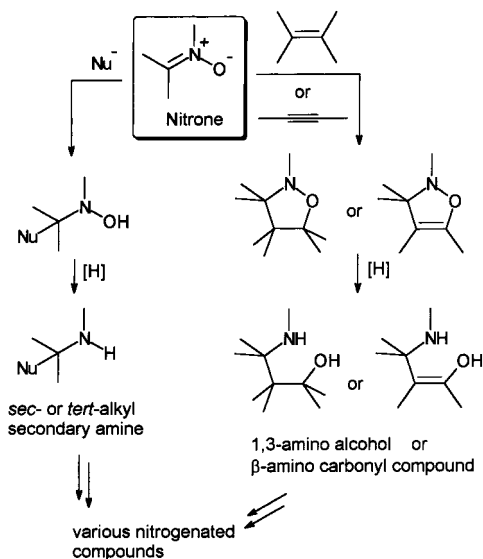
(3) For recent examples of intermolecular nitronone-olefin cycloadditions, see: (a) Xu, Z.; Johannes, C. W.; La, D. S.; Hofilena, G. E.; Hoveyda, A. H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16377–16390. (b) Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Soria, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16803–16816. (c) Kobayashi, S.; Kawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840–5841. (d) Aggarwal, V. K.; Grainger, R. S.; Adams, H.; Spargo, P. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3481–3485. (e) Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5483–5488. (f) Borrachero, P.; Cabrera, F.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; Gómez-Guillén, M.; López-Castro, A.; Moreno, J. M.; de Paz, J. L.; Pérez-Garrido, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 77–98. (g) Simonsen, K. B.; Bayón, P.; Hazell, R. G.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845–3853.

(4) For recent examples of intramolecular cycloadditions of unsaturated nitronones, see: (a) Bar, N. C.; Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8948–8951. (b) Arnone, A.; Brogini, G.; Passarella, D.; Terraneo, A.; Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9279–9284.

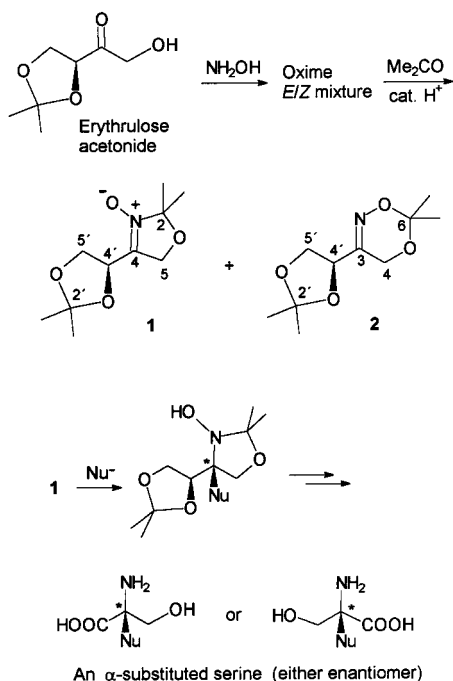
(5) (a) Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Rodríguez, S.; Falomir, E.; Oliva, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1679–1701. (b) Carda, M.; Murga, J.; Rodríguez, S.; González, F.; Castillo, E.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1703–1712.

(6) Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Portolés, R.; Falomir, E.; Lex, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3237–3240.

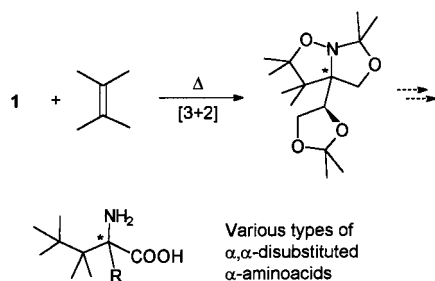
Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3



be another useful approach to chiral, nitrogen-containing adducts which, after the requisite manipulation, should then be amenable to conversion into various types of  $\alpha, \alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids.

When nitrones and other unsymmetrical 1,3-dipoles are allowed to react with multiple carbon-carbon bonds of either olefins or acetylenes, issues of both regioselectivity and stereoselectivity are of concern. To delimit these two aspects in the particular case of nitronium 1, we have investigated its 1,3-DCs to several dipolarophiles. Since a mechanistic interpretation of the observed results, both in terms of regioselectivity and stereoselectivity, was not possible by relying on simple qualitative considerations, we have performed *ab initio* studies on some of these reactions. The discussion of these experimental and theoretical findings is the object of the present paper.

In contrast to the Diels-Alder reaction, which has received a great deal of theoretical attention,<sup>7</sup> there are not many computational studies of 1,3-DCs of nitrones to multiple carbon-carbon bonds.<sup>8</sup> In one study, Tanaka et al.<sup>8a</sup> used semiempirical methods to examine the 1,3-DC of a 3,4-dihydroisoquinoline to methyl 2-butenate. These authors proposed a concerted mechanism with a nonsymmetric transition structure (TS) in which the C-O bond is formed to a greater degree than the C-C bond. The exclusive formation of the *endo* adduct was attributed to the stabilizing secondary orbital interactions of the ester carbonyl group with both the phenyl ring and the HOMO lobe on the nitrogen atom. More recently, Houk et al.<sup>8c</sup> have performed *ab initio* calculations at the B3LYP/6-31G\* level on the 1,3-DC of the simple unsubstituted nitronium (UN,  $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{H}-\text{O}^-$ ) to dipolarophiles containing electron-releasing substituents. Here again, the *endo* approach is kinetically favored because of stabilizing secondary orbital interactions.

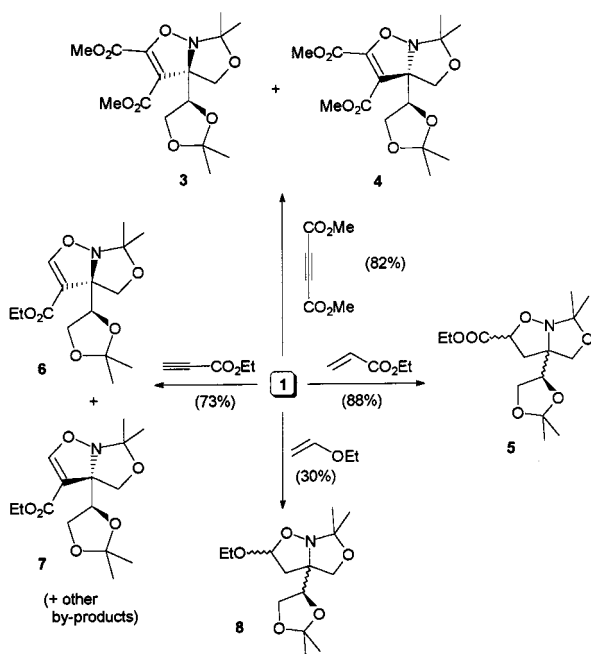
The regioselectivity of these 1,3-DCs has been recently studied by Magnuson and Pranata using *ab initio* methods (B3LYP/6-31G\*<sup>8e</sup>). While in the 1,3-DCs between UN and electron-rich alkenes (e.g., aminoethylene), the *ortho* regioisomers are predicted to be formed in a higher proportion than the *meta* regioisomers (see Scheme 6 for these regiochemical descriptors), calculations predict that the reactions with electron-poor alkenes such as acrylonitrile will be nonregioselective; UN exhibits a preferred *endo* selectivity because of stabilizing secondary orbital interactions. Recently, Cossio et al.<sup>8f</sup> have used B3LYP/6-31+G\* calculations to study the 1,3-DC of UN with nitroethylene. The asynchronicity in the bond formation process in the two regioisomeric approaches of nitroethylene to the nitronium is controlled by the electron-poor dipolarophile; the forming bond at the  $\beta$ -position of nitroethylene is shorter than that at the  $\alpha$ -position. Their calculations predict an *endo* stereoselectivity, but the predicted *meta* regioselectivity does not agree with experimental findings. These authors suggest that the regioselectivity of these reactions cannot be predicted by means of simple electronic arguments. Steric and polar effects, including those due to the solvent, must be taken into consideration to account for both the regio- and the stereochemical outcome.<sup>8f</sup>

One of us has recently studied the 1,3-DC of *N*-benzylidene aniline *N*-oxide to the electron-rich olefin

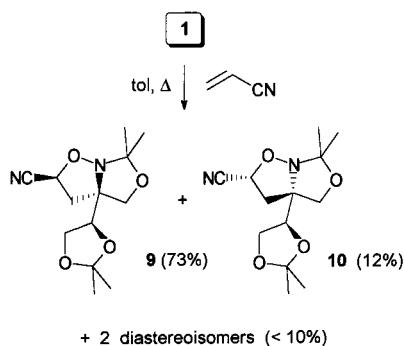
(7) (a) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 778-807. (b) Houk, K. N.; González, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81-90.

(8) (a) Tanaka, K.; Imase, T.; Iwata, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2243-2248. (b) Raimondi, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 167-175. (c) Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064-1073. (d) Yeung, M. L.; Li, W. K.; Liu, H. J.; Wang, Y.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7670-7673. (e) Magnuson, E. C.; Pranata, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1795-1804. (f) Cossio, F. P.; Morao, I.; Jiao, H.; Schleyer, P. von R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6737-6746. (g) Domingo, L. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2273-2284.

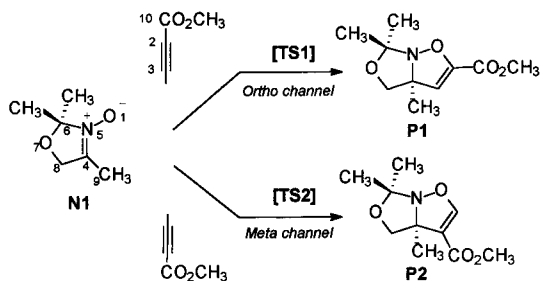
Scheme 4



Scheme 5



Scheme 6



*tert*-butyl vinyl ether.<sup>8g</sup> B3LYP/6-31G\* calculations predict an *exo* stereoselectivity together with an *ortho* regioselectivity in agreement with experimental findings.<sup>8g</sup> The *exo* selectivity is due to a steric hindrance that progressively develops along the *endo* approach between a phenyl group on the N atom and the *tert*-butyl group of the vinyl ether. Inclusion of solvent effects increases the activation energies and decreases the exothermic character of the process because of a greater solvation of the polar nitronone than that of the TSs and cycloadducts.<sup>8f,g</sup> Solvents also cause a higher stabilization of the *endo* TS and therefore a slight decrease in the stereoselectivity.

These studies indicate that the predicted regio- and stereochemical results depend on the computational model. As a matter of fact, the *endo* stereoselectivity

Table 1. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitronone **1** to Dipolarophiles<sup>a</sup>

Dipolarophile	Yield (%)	Diastereomeric ratio <sup>b</sup>
MeO <sub>2</sub> C-C≡C-CO <sub>2</sub> Me	82	60 : 40
≡C-CO <sub>2</sub> Et	73	65 : 35
CH=CH-CO <sub>2</sub> Et	88	41 : 34 : 17 : 8
CH=CH-OEt	30 <sup>c</sup>	75 : 25
CH=CH-CN	95	77 : 13 : 5 : 5

<sup>a</sup> The reagents were heated at reflux in toluene for 2 h (see Experimental Section). <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR. <sup>c</sup> The reaction was performed under pressure in a closed system with the dipolarophile as the solvent.

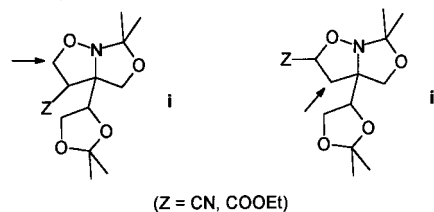
predicted for the structurally simple UN is not in agreement with experimental findings for more complex nitrones. These results suggest the necessity of using more realistic models and much higher computational levels in order to reproduce the chemical outcome of these 1,3-DCs.

## Results and Discussion

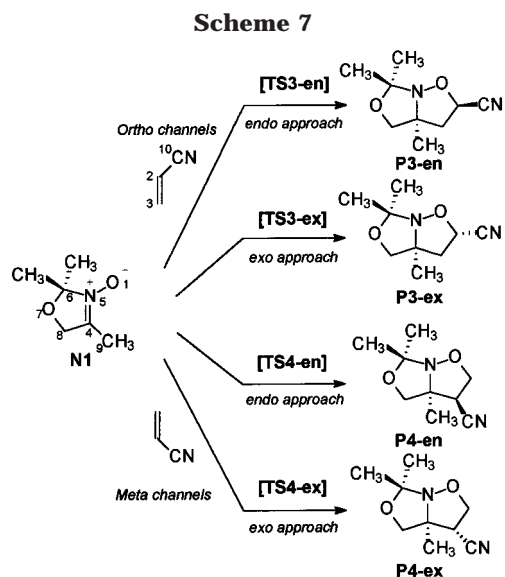
**1. Cycloaddition Reactions and Stereochemical Assignments.** As mentioned above, 1,3-DCs may present both regioselectivity and stereoselectivity issues. To investigate both aspects separately, we first heated a mixture of **1** and dimethyl acetylenedicarboxylate which, due to its symmetry and acetylenic nature, could only give rise to two stereoisomeric cycloadducts. The reaction did not prove useful from the preparative point of view, as both stereoisomers, **3** and **4**, were formed in a similar proportion (see Scheme 4 and Table 1). Their structures were established via an X-ray diffraction analysis of the major cycloadduct **3**.<sup>9</sup> We then turned our attention to other dipolarophiles, both electron-poor, such as ethyl acrylate, ethyl propiolate, and acrylonitrile, and electron-rich olefins, such as cyclohexene, 2,3-dimethyl-2-butene, and ethyl vinyl ether. With ethyl acrylate, the reaction was completely regioselective and only cycloadducts of gross structure **5** (Scheme 4) were formed.<sup>10</sup> Unfortunately, the reaction displayed a low stereoselectivity and yielded all four possible stereoisomers in a ca. 5:4:2:1 ratio. In view of the lack of synthetic utility of this

(9) Crystallographic data of compounds **3**, **6**, **9**, and **10** have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K., and may be requested from the Director of this Centre.

(10) This was deduced from an examination of the methylene signals in the <sup>13</sup>C NMR spectrum of the reaction mixture. No new signals from oxygenated methylenes, expected for regioisomers **i**, were found. Instead, four new methylene signals appeared in the range 44–40 ppm, which were only possible for regioisomers **ii** (see arrows in the structures below).



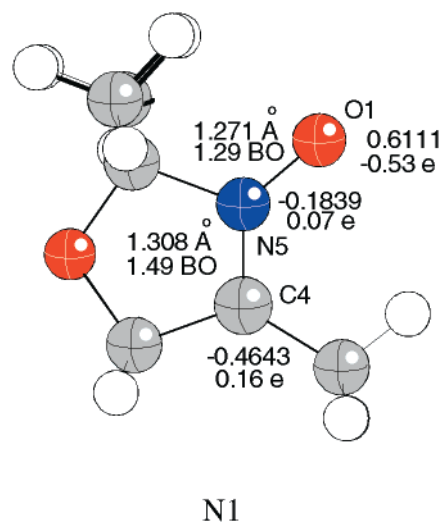




process, the compounds were not isolated. The reaction with ethyl propiolate was also disappointing from the preparative point of view. The reaction displayed a good regioselectivity but a poor stereoselectivity. Two stereoisomers **6** (major) and **7** were formed together with other undefined byproducts.<sup>9</sup> No reaction at all was observed with cyclohexene or 2,3-dimethyl-2-butene, even after 18 h at 150 °C under pressure in a closed system. Under the same conditions, ethyl vinyl ether gave a mixture of two diastereomers with gross structure **8** in a low overall yield (30%). As in the case of **5**, the stereoisomers were not isolated.

With acrylonitrile, we were pleased to find a synthetically useful process. When the reaction was conducted at reflux in toluene, two cycloadducts, **9** and **10** (Scheme 5), were isolated in 73 and 12% yield, respectively, by means of column chromatography. Their structures were established with the aid of X-ray diffraction studies.<sup>9</sup> No other compounds were isolated in a pure state from the chromatographic column, but an NMR examination of the crude reaction mixture revealed that the cycloaddition was totally regioselective, with the nitrone oxygen bonded exclusively to the nitrile-bearing carbon.<sup>10</sup> All four possible stereoisomeric adducts were formed but the two minor adducts (less than 10% overall as estimated by means of NMR) were not isolated.

To account for the aforementioned experimental results, a theoretical study of some of these 1,3-DCs has been carried out (see Experimental Section for details of the computing methods). In 1,3-DCs involving nonsymmetric dipoles, such as **1**, and nonsymmetric olefinic dipolarophiles, such as acrylonitrile or ethyl acrylate, three types of selectivity have to be taken into account: regioselectivity, *endo/exo* stereoselectivity, and  $\pi$ -facial stereoselectivity. Consequently, a total of up to eight isomeric cycloadducts may be formed along eight reaction channels. Unfortunately, if the nitrone contains a bulky chiral substituent (as is the case in **1**), which is responsible for the  $\pi$ -facial selectivity of the reaction, the various conformations of the chiral pendant must also be taken into account for the study. At any DFT level, such a theoretical study may become extremely time-consuming. For this reason, a reduced nitrone model **N1** (Schemes 6 and 7) was used in which the chiral acetal moiety of **1** has been replaced by a methyl group. While this reduced



**Figure 1.** B3LYP/6-31G\* optimized geometry of nitrone **N1**. Bond lengths, Wiberg bond orders, natural charges, and HOMO coefficients for the O1, C4, and N5 atoms are included.

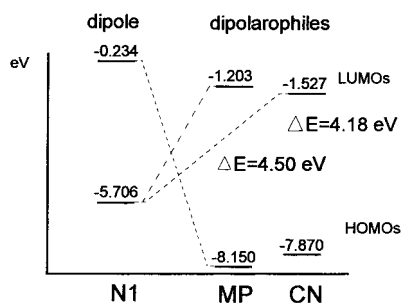
model lacks any  $\pi$ -facial selectivity, it makes the study of the regioselectivity and the *endo/exo* stereoselectivity of the reaction computationally feasible.

**2. Theoretical Study of the Molecular Structure of Nitrone N1.** Before proceeding to the study of the molecular mechanism of the aforementioned 1,3-DCs, the geometry of nitrone **N1** was optimized. Figure 1 shows the geometry of **N1**, including several electronic and structural parameters. The O1–N5 and C4–N5 bond lengths are 1.271 and 1.308 Å, respectively. Although the O1–N5 bond turns out to be shorter than the C4–N5 bond, the bond order analysis<sup>11</sup> shows that the former (1.29 BO) has more of a single bond character than the latter (1.49 BO). This geometrical feature is due to the fact that an N–O bond is shorter than an N–C bond. The natural population analysis for this nitrone indicates that the O1 oxygen atom supports a negative charge (–0.5 e), while the C4 carbon atom supports a small positive charge (0.2 e).

When compared with Diels–Alder reactions, 1,3-DCs of nitrones to olefins usually exhibit lower levels of both regioselectivity and stereoselectivity. This is a consequence of the significant contribution of  $\text{HOMO}_{\text{dipole}}-\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$  as well as  $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}-\text{LUMO}_{\text{dipole}}$  interactions.<sup>2b,3d</sup> However, the frontier molecular orbital (FMO) analysis for the cycloadditions under study shows that the main interactions occur here between the  $\text{HOMO}_{\text{dipole}}$  of the nitrone (–5.706 eV) and the  $\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$  of the electron-poor alkenes, either methyl propiolate or acrylonitrile (–1.203 eV and –1.527 eV, respectively) (Figure 2). These two dipolarophiles have similar FMO energies.

In principle, the regioselectivity could be rationalized in terms of a more favorable FMO interaction between the largest coefficient centers of the dipole and dipolarophile. However, an analysis of the HOMO of **N1** shows that both the O1 oxygen and the C4 carbon display similar molecular coefficient values (0.6 and –0.5, respectively). Furthermore, both dipolarophiles exhibit similar LUMO coefficients at the acetylenic and ethylenic systems. It is thus difficult to predict the regioselectivity

(11) Wiberg, K. B. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083–1096.



**Figure 2.** Frontier molecular orbital interactions (B3LYP/6-31G\*) in the 1,3-DCs of nitrone **N1** to methyl propiolate (**MP**) or acrylonitrile (**CN**).

of the process, a circumstance which is in agreement with the lower regioselectivity often found for 1,3-DCs, as compared with [4 + 2] cycloadditions.<sup>12</sup>

**3. 1,3-DC of N1 to Methyl Propiolate. (a) Energies.** To simplify the calculations, methyl propiolate, instead of ethyl propiolate, was taken as the model dipolarophile. Two reaction channels, *ortho* and *meta*, corresponding to the two regioisomeric possibilities of approach of the dipolarophile to dipole **N1** have been considered (Scheme 6). The *ortho* reaction channel corresponds to the O1–C2 and C3–C4 bond-forming processes, whereas the *meta* channel corresponds to the O1–C3 and C2–C4 bond-forming processes. We have thus considered two TSs: **TS1** and **TS2**, which correspond to the approach of the dipolarophile to the dipole along the *ortho* and *meta* pathways, respectively. A schematic representation of the stationary points in the two regioisomeric attacks of methyl propiolate to **N1** is presented in Scheme 6, together with the atom numbering.

The geometries of the TSs are displayed in Figure 3, while Table 2 reports the values of total and relative energies for the different stationary points along the two reaction channels.

Starting from these TSs, the related minima associated with the final cycloadducts, **P1** and **P2**, have been obtained. The two possible cycloadditions are very exothermic, in the range of about –43 to –50 kcal/mol (B3LYP/6-31G\* results). The greater stability of **P2** relative to **P1** can be attributed to a favorable delocalization of a lone pair of the O1 oxygen atom along the conjugated ester moiety present in **P2**. This delocalization is not possible in **P1**.

The potential energy barrier (PEB) for the more favorable *meta* reaction channel via **TS2** is 10.6 kcal/mol. An analysis of the PEBs for this 1,3-DC shows that the B3LYP/6-31G\* calculations predict a neat *meta* regioselectivity, in agreement with experimental results. Thus, the energy of **TS1** is approximately 3.1 kcal/mol higher than that of **TS2**, which thus justifies the preferential formation of **P2**. A comparative analysis of the energy values presented in Table 2 shows that B3LYP/6-31+G\* and B3LYP/6-31G\* calculations give a similar regioselectivity. Inclusion of diffuse functions increases the PEBs by ca. 3–4 kcal/mol because of both a larger stabilization of **N1** and a decrease of the basis set superposition error at the TSs.<sup>13</sup>

Solvent effects in the activation barriers and selectivity have also been taken into account (Table 2). This leads

to an increase of ca. 1 kcal/mol in the PEBs relative to the gas-phase calculations, due to a higher stabilization of the polar nitrone in the liquid phase.<sup>8f,g</sup> These results are in agreement with the small charge-transfer found at the TSs (see later). Moreover, inclusion of solvent effects does not lead to noticeable changes in the regioselectivity, as **TS2** is still predicted to have an energy 2.7 kcal/mol lower than that of **TS1**.

**(b) Geometrical Parameters and Analysis of Frequencies.** Comparison of the geometrical parameters obtained at the B3LYP/6-31G\* and B3LYP/6-31+G\* levels shows that there are no significant geometrical differences (Figure 3). For the *ortho* **TS1**, the O1–C2 forming bond is longer than the C3–C4 bond. The difference between the lengths of both forming bonds,  $\Delta r_0 = d(\text{O1–C2}) - d(\text{C3–C4})$ , is 0.3 Å. The *meta* **TS2** is less symmetric than **TS1**; the difference in lengths of the two bonds being formed,  $\Delta r_m = d(\text{C2–C4}) - d(\text{O1–C3})$ , is 0.7 Å. In **TS2** the forming O1–C3 bond is shorter than the C2–C4 bond. For these 1,3-DCs, however, the value of  $\Delta r$  cannot be taken as a measure of the asynchronicity of the process, since C–O bonds are shorter than C–C bonds.

The H3–C3–C2 and C3–C4–C10 bond angles are 144° and 171° at **TS1**, and 148° and 164° at **TS2**, respectively. These bond angles indicate the change of hybridization on the C2 and C3 acetylenic centers throughout the cycloaddition process (from  $sp$  to  $sp^2$ ). Moreover, the circumstance that the H3–C3–C2 bond angles are smaller than the C3–C4–C10 bond angles at both TSs is in agreement with the greater extent of bond formation at the  $\beta$  position in the methoxycarbonyl-substituted dipolarophile.

The presence of the electron-withdrawing CO<sub>2</sub>Me group in the dipolarophile increases the lack of symmetry of the two bonds being formed in the TSs. The bond in the  $\alpha$  position to the CO<sub>2</sub>Me group is longer than the bond in position  $\beta$ . For this dipolarophile, the  $\beta$  carbon is more electrophilic than the  $\alpha$  carbon. Consequently, there is a stronger degree of bond formation and a shorter bond length at the  $\beta$  carbon in the TSs.

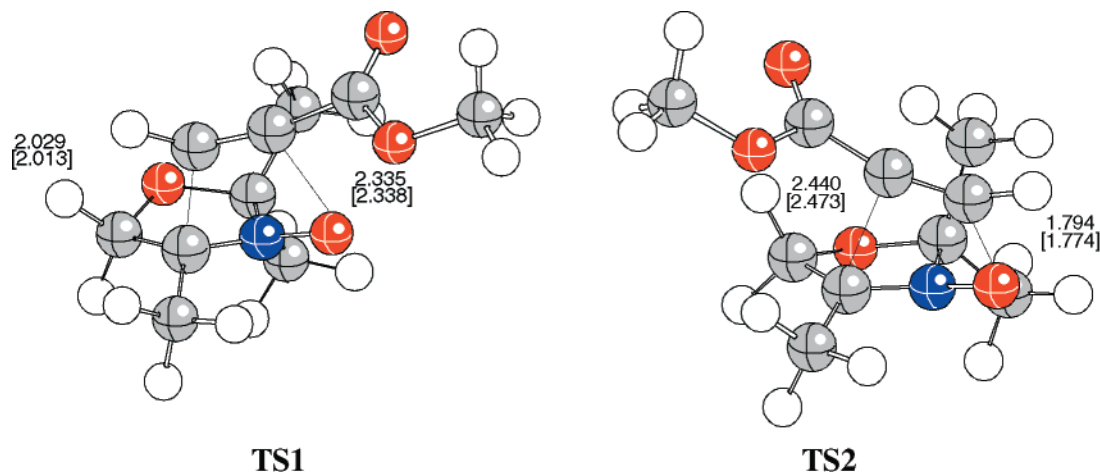
The transition vectors (TVs)<sup>14</sup> for the two aforementioned TSs have similar components. For **TS1**, the dominant TV components are associated with the C3–C4 and O1–C2 bond distances, which correspond to the two single bonds being formed along this 1,3-DC. The value of the C3–C4 component (0.8) is greater than that for the O1–C2 component (0.4). The component associated with the C4–N5 bond length also has a small participation, which indicates the change toward a single bond. Several bond and dihedral angles participate in this TV, which indicates the hybridization changes developing at C3 and N5 (from  $sp^2$  to  $sp^3$ ). For **TS2**, the dominant TV components are associated with the O1–C3 and C2–C4 bond distances, which correspond to the two single bonds being formed. At these TSs, the TV components have more similar values (0.7 and 0.5, respectively). As in **TS1**, several bond and dihedral angles participate in the TV.

The imaginary frequency value for **TS1** (394i  $\text{cm}^{-1}$ ) is slightly greater than that for **TS2** (388i  $\text{cm}^{-1}$ ). These low values indicate that the processes are associated with the movements of heavy atoms.

(12) Domingo, L. R. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *104*, 240–246.

(13) Domingo, L. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3922–3929.

(14) McIver, J. W. J.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625–2633.



**Figure 3.** Selected geometrical parameters for transition structures corresponding to the 1,3-DC of nitrone **N1** to methyl propiolate. The values of the lengths of bonds directly involved in the reaction (calculated at the B3LYP/6-31G\* and B3LYP/6-31+G\* levels [in brackets]) are given in angstroms.

**Table 2.** Total Energies (au) and Relative Energies<sup>a</sup> (kcal/mol, in parentheses) for the Stationary Points of the 1,3-DCs of Nitron Model **N1** to Methyl Propiolate (MP) or Acrylonitrile (CN)

	B3LYP/6-31G*	B3LYP/6-31+G*	B3LYP/6-31G* (in toluene)
<b>N1</b>	-440.3965635	-440.415402	-440.399092
<b>CN</b>	-170.8290724	-170.840302	-170.833987
<b>MP</b>	-305.200924	-305.216830	-305.202858
<b>TS1</b>	-745.575580 (13.7)	-745.605624 (16.7)	-745.579103 (14.3)
<b>TS2</b>	-745.580599 (10.6)	-745.609670 (14.2)	-745.583390 (11.6)
<b>P1</b>	-745.665595 (-42.7)	-745.693012 (-38.1)	-745.668689 (-41.9)
<b>P2</b>	-745.677305 (-50.1)	-745.703872 (-45.0)	-745.679565 (-48.7)
<b>TS3-en</b>	-611.201801 (15.0)	-611.224142 (19.8)	-611.206621 (16.6)
<b>TS3-ex</b>	-611.203034 (14.2)	-611.226015 (18.6)	-611.207752 (15.9)
<b>TS4-en</b>	-611.203410 (13.9)	-611.225838 (18.7)	-611.207510 (16.0)
<b>TS4-ex</b>	-611.202202 (14.7)	-611.225128 (19.2)	-611.206599 (16.6)
<b>P3-en</b>	-611.250795 (-15.8)	-611.270831 (-9.5)	-611.255034 (-13.8)
<b>P3-ex</b>	-611.251397 (-16.2)	-611.272503 (-10.5)	-611.255379 (-14.0)
<b>P4-en</b>	-611.254348 (-18.0)	-611.275019 (-12.1)	-611.257767 (-15.5)
<b>P4-ex</b>	-611.251486 (-16.2)	-611.272190 (-10.3)	-611.255568 (-14.1)

<sup>a</sup> Relative to **N1**+**CN** or **N1**+**MP**.

**Table 3.** Wiberg Bond Orders at Transition Structures **TS1**, **TS2**, **TS3-en**, **TS3-ex**, **TS4-en**, and **TS4-ex**

	<i>ortho</i> TSs			<i>meta</i> TSs		
	<b>TS1</b>	<b>TS3-en</b>	<b>TS3-ex</b>	<b>TS2</b>	<b>TS4-en</b>	<b>TS4-ex</b>
O1–C2	0.23	0.27	0.29	O1–C3	0.49	0.53
C2–C3	2.44	1.44	1.43	C2–C3	2.33	1.35
C3–C4	0.42	0.48	0.48	C4–C2	0.22	0.32
C4–N5	1.25	1.22	1.22	C4–N5	1.39	1.33
O1–N5	1.30	1.30	1.29	O1–N5	1.14	1.15

**(c) Bond Order and Charge Analysis.** A more-balanced measure of the extent of bond formation or bond breaking along a reaction pathway is provided by the concept of bond order (BO).<sup>15</sup> This theoretical tool has previously been used to study the molecular mechanism of chemical reactions.<sup>16</sup> To understand the nature of these processes in the case of our substrates, the Wiberg bond indices<sup>11</sup> have been computed by using the natural bond orbital (NBO) analysis<sup>15</sup> as implemented in Gaussian98. The results are included in Table 3.

Analysis of the BOs for these TSs allows for the study of the asynchronicity for the bond formation processes along the two reaction channels (Table 3). For **TS1**, the BO for the forming C3–C4 bond (0.42) has a greater

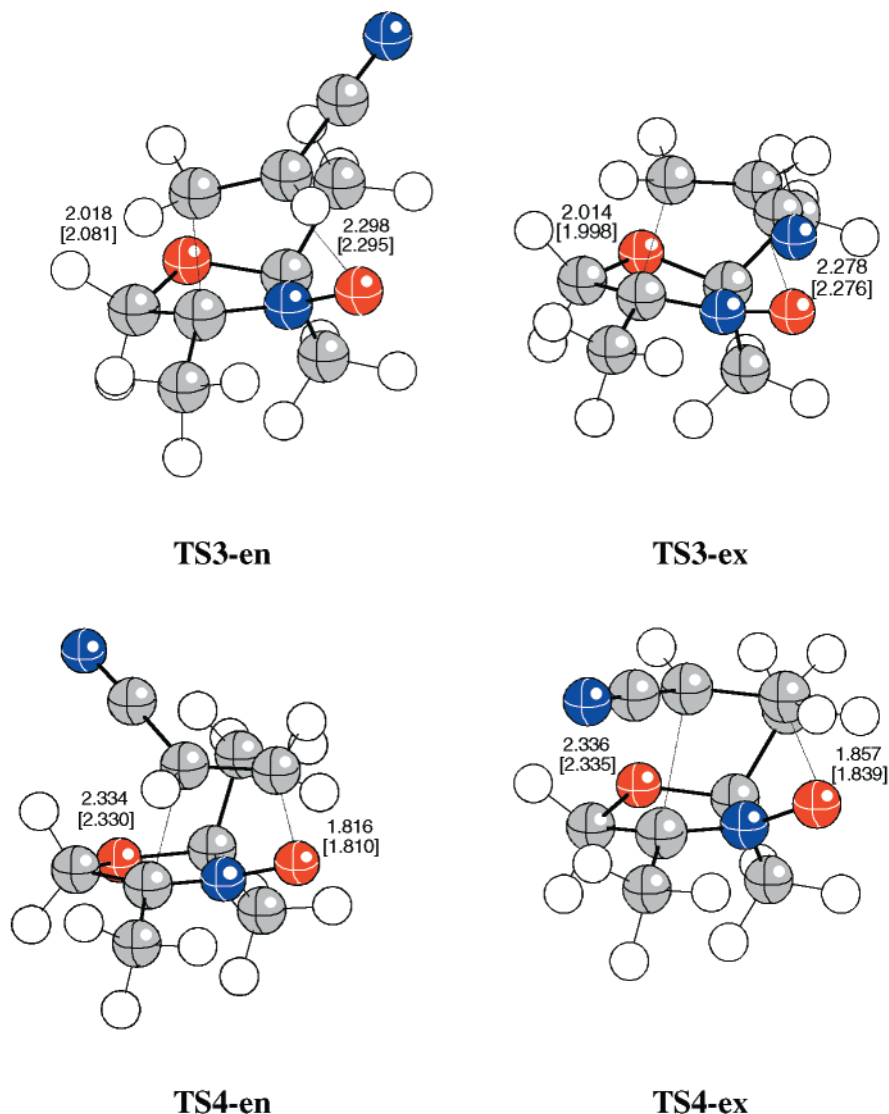
value than that for the forming O1–C2 bond (0.22). For **TS2**, however, the BO for the forming C2–C4 bond (0.22) has a lesser value than that for the forming O1–C3 bond (0.49). These data show a change of the asynchronicity on the bond formation process for the two regioisomeric pathways. The change is controlled by the nonsymmetric dipolarophile, for which the  $\beta$  carbon is more electrophilic than the  $\alpha$  carbon. Moreover, the more favorable **TS2** is slightly more asynchronous than **TS1**. This fact is in agreement with the empirical rule which holds for a variety of related cycloadditions that “for dissymmetrically substituted dienophiles or dipolarophiles, the more asynchronous process has the lower energy”.<sup>13,17</sup> A comparative study of the BOs and frequency analysis also corroborates the observation that the more asynchronous TS presents the lower imaginary frequency.<sup>13</sup>

The natural population analysis for these TSs predicts a small charge transfer, which is only slightly greater for **TS2** (0.12 e) than for **TS1** (0.11 e). This low charge transfer may be due to the presence of the electronegative O1 oxygen atom in the dipole system, which prevents a substantial charge transfer from the dipole to the dipolarophile along the cycloaddition process.

(15) (a) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735–735. (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.

(16) (a) Lendvay, G. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 4422–4429. (b) Lendvay, G. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 6098–6104.

(17) (a) Jorgensen, W. L.; Lim, D.; Blake, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2936–2942. (b) Froese, R. D. J.; Organ, M. G.; Goddard, J. D.; Stack, T. D. P.; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10931–10938.



**Figure 4.** Selected geometrical parameters for transition structures corresponding to the 1,3-DC of nitron **N1** to acrylonitrile. The values of the lengths of bonds directly involved in the reaction (calculated at the B3LYP/6-31G\* and B3LYP/6-31+G\* levels [in brackets]) are given in Ångstroms.

**4. 1,3-DC of N1 to Acrylonitrile. (a) Energies.** Four reaction channels corresponding to the *endo* and *exo* approaches of acrylonitrile (dipolarophile) to **N1** (dipole) on the two regioisomeric pathways, *ortho* and *meta*, have been considered (Scheme 7). The stereoisomeric channels along the *ortho* pathways correspond to the O1–C2 and C3–C4 bond-forming processes, whereas the *meta* pathways correspond to the O1–C3 and C2–C4 bond-forming processes. We have thus considered four TSs: **TS3-en**, **TS3-ex**, **TS4-en**, and **TS4-ex**, which correspond to the *endo* and *exo* approach of the polarophile to the dipole along the *ortho* and *meta* pathways, respectively. A schematic representation of the stationary points along the *endo/exo* attacks of acrylonitrile to **N1** in the two regioisomeric pathways is presented in Scheme 7, together with the atom numbering.

The geometries of the TSs are displayed in Figure 4. Table 1 reports the values of total and relative energies for the different stationary points along the four reaction channels.

From these TSs, the related minima associated with the final cycloadducts, **P3-en**, **P3-ex**, **P4-en**, and **P4-ex**, have been obtained. **P3** and **P4** are two pairs of diaster-

eomeric cycloadducts. All four possible cycloadditions are exothermic, with the predicted values in the range of –16 to –18 kcal/mol.

B3LYP/6-31G\* calculations give a PEB value for the more favorable reaction channel via **TS4-en** of 13.9 kcal/mol. The two regioisomeric *ortho* and *meta* pathways each present a different *endo/exo* stereoselectivity. Along the *ortho* pathway, the *exo* approach is favored in relation to the *endo* approach, with **TS3-en** having an energy 0.8 kcal/mol higher than that of **TS3-ex**. The reverse, however, is true for the *meta* pathway, with **TS4-en** having an energy 0.8 kcal/mol lower than that of **TS4-ex**. The *exo* stereoselectivity found along the *ortho* pathway can be explained by a steric hindrance that progressively develops in **TS3-en** between the nitrile group and one of the methyl groups at C6 (Figure 4). On the other hand, the *endo* stereoselectivity predicted for the *meta* pathway, which was not observed experimentally, is explained by a hyperconjugative delocalization in **TS4-en** between the CN group and the neighboring H8 hydrogen atom (2.759 Å). This leads to a stabilization of this TS relative to **TS4-ex**. It is worth mentioning that the experimentally observed *endo* stereoselectivity in the

1,3-DC of an azomethine ylide to acrylonitrile<sup>18</sup> has recently been explained theoretically by invoking this type of hyperconjugative delocalization.<sup>13</sup>

An analysis of the relative energies presented in Table 2 indicates that B3LYP calculations do not clearly predict the regioselectivity of this 1,3-DC. Thus, while B3LYP/6-31G\* calculations predict that the *meta* reaction channel via **TS4-en** will be slightly more favorable than the *ortho* channel via **TS3-ex**, B3LYP/6-31+G\* calculations suggest the opposite. This inability to predict the regioselectivity of 1,3-DCs reliably has also come up in the study of other related reactions<sup>8f</sup> and can be explained by the FMO analysis for nitrene **N1**, which exhibits similar HOMO coefficient values at the O1 and C4 centers.

Comparative study of the relative energies of the TSs at different computational levels makes clear that regioselectivity predictions are highly dependent on the computational level used (see Supporting Information). As a matter of fact, whereas HF calculations distinctly predict a *meta* regioselectivity in disagreement with experimental results, inclusion of electron correlation and the use of a larger basis set predicts the *ortho* regioselectivity as that favored. Moreover, all computational levels predict an *exo* stereoselectivity for the *ortho* pathway.

As in the reaction with methyl propiolate (see above), inclusion of solvent effects gives rise to an increase of ca. 1.5 kcal/mol in the PEBs relative to gas-phase calculations (Table 2). Once again, the reason is the appreciable stabilization of the polar nitrene in the liquid phase.<sup>8f,g</sup> One aspect is worth mentioning here. When solvent effects are included, the *ortho* pathway is predicted to be slightly more favorable than the *meta* pathway. In the absence of solvent, however, the contrary is true. These results are in agreement with those for related 1,3-DCs of nitrenes found by Cossio et al.,<sup>8f</sup> who stated that the regioselectivity could not be predicted with the aid of simple electronic arguments, and that the polarization of the solute had to be taken into account.

**(b) Geometrical Parameters and Analysis of Frequencies.** A comparison of the geometrical parameters obtained at the B3LYP/6-31G\* and B3LYP/6-31+G\* levels shows that there are no significant geometrical differences (Figure 4). For the regioisomeric *ortho* pathways, the O1–C2 forming bonds are longer at the TSs than the C3–C4 bonds. The differences in length between both forming bonds,  $\Delta r_0 = d(\text{O1–C2}) - d(\text{C3–C4})$  are about 0.3 Å and are thus slightly greater for **TS3-en** than for **TS3-ex**. This is due to the steric hindrance that progressively develops along the *endo* approach, with a subsequent increase of the O1–C2 distance.

In *meta* pathways, the TSs are still less symmetric than in *ortho* pathways; the length differences of the two forming bonds,  $\Delta r_m = d(\text{C2–C4}) - d(\text{O1–C3})$  are approximately 0.4 Å. In these TSs, the O1–C3 forming bonds are shorter than the C2–C4 bonds; moreover, the O1–C3 bond in **TS4-en** is slightly shorter than in **TS4-ex**. Again, this is due to the favorable hyperconjugative interaction that progressively develops along the *endo* TS and which increases the asynchronicity of the process.<sup>13</sup>

The presence of the electron-withdrawing C≡N group in the dipolarophile increases the lack of symmetry of

the two bonds being formed in these TSs. The bond in position  $\alpha$  to the nitrile group is longer than that in  $\beta$  position; for this dipolarophile, the  $\beta$  carbon is more electrophilic than the  $\alpha$  carbon. Consequently, there is a stronger degree of bond formation and a shorter bond length at the  $\beta$  carbons in these TSs.

The TVs for the four aforementioned TSs have similar components. For the *ortho* TSs, the dominant TV components are associated with the C3–C4 and O1–C2 bond distances, which correspond to the two single bonds being formed along these 1,3-DC reactions. The values for the C3–C4 component (0.8) are larger than those for the O1–C2 component (0.4). In these TSs, the component associated with the C4–N5 bond length also has a small participation, which indicates the change toward a single bond. Several bond and dihedral angles participate in these TVs, a fact which points to the hybridization changes developing at C3 and N5 (from  $sp^2$  to  $sp^3$ ). For *meta* TSs, the dominant TV components are associated with the O1–C3 and C2–C4 bond distances, which correspond to the two single bonds being formed; these components have similar values (approximately 0.6). Like the *ortho* TSs, the fact that several bond and dihedral angles participate in the TV indicates the hybridization changes developing at C3 and N5 (from  $sp^2$  to  $sp^3$ ).

The imaginary frequency values for **TS3-en** and **TS3-ex** (407i and 413i  $\text{cm}^{-1}$ , respectively) are slightly lower than those for **TS4-en** and **TS4-ex** (421i and 427i  $\text{cm}^{-1}$ , respectively). Again, these low values indicate that these processes are associated with motions of heavy atoms.

**(c) Bond Order and Charge Analysis.** Analysis of the BOs for these TSs allows for the study of the asynchronicity for the bond formation processes along the four reaction channels. For the *ortho* pathways, the BOs for the bonds forming at C3–C4 (0.48 for **TS3-en** and **TS3-ex**) have higher values than for the O1–C2 bonds (0.27 and 0.29 for **TS3-en** and **TS3-ex**, respectively). In the *meta* pathways, however, the BOs for the bonds forming at C2–C4 (0.32 for **TS4-en** and **TS4-ex**) have lesser values than for the O1–C3 bonds (0.53 and 0.50 for **TS4-en** and **TS4-ex**, respectively). As was the case for the reaction with methyl propiolate, these data show a change of the asynchronicity for the two regioisomeric pathways. The change is controlled by the nonsymmetric dipolarophile, in which the  $\beta$  carbon is more electrophilic than the  $\alpha$  carbon. For acrylonitrile, the *ortho* TSs are slightly more asynchronous than the *meta* TSs. Furthermore, a comparative study of the BOs and frequency analysis indicates that the more asynchronous TS has the lower imaginary frequency.<sup>13</sup>

The natural population analysis for these TSs predicts a small charge transfer (about 0.1 e). As in the reaction with methyl propiolate, this low charge transfer is likely related to the presence of the electronegative O1 oxygen atom in dipole **N1**, which prevents a substantial charge transfer toward the dipolarophile.

## Concluding Remarks

We have investigated 1,3-DCs of the chiral nitrene **1** to several dipolarophiles. The final purpose was to be able to use the cycloadducts in the synthesis of various types of chiral, nitrogenated compounds such as nonproteinogenic amino acids, amino alcohols, amino sugars, etc. From all of these cycloadditions, that with acrylonitrile displayed a complete regioselectivity, as well as a

(18) Laduron, F.; Ates, C.; Viehe, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5515–5518.

marked stereoselectivity, which makes the process attractive for the mentioned synthetic purposes.

We have used B3LYP calculations with the 6-31G\* and 6-31+G\* basis sets for the study of the mechanism of the 1,3-DCs of a reduced nitrone model **N1** to both methyl propiolate and acrylonitrile. The different reaction pathways have been mapped out, and the reactants, TSs, and cycloadducts have been located and properly characterized. Relative rates, regioselectivity, and *endo/exo* stereoselectivity have been analyzed and discussed as a function of the substituents on the dipolarophiles. These *ab initio* methods predict one-step cycloaddition processes via asynchronous transition structures. For the 1,3-DC with methyl propiolate, calculations at these levels suggest a neat *meta* regioselectivity, in agreement with experimental results. For the 1,3-DC with acrylonitrile, the predicted regioselectivity proves to be dependent on the computational level; in fact, electron correlation and diffuse functions have to be included in order to explain the experimentally observed *ortho* regioselectivity. Furthermore, the reaction displays an *exo* stereoselectivity; the *endo* approach is disfavored because of a steric hindrance that appears between the CN group in the dipolarophile and a proximal methyl group at C6 in the dipole.

### Experimental Section

**General.** NMR spectra were measured at 22 °C. The signals of the deuterated solvent (CDCl<sub>3</sub>) were taken as the reference. Unambiguous assignments of signals were made with a combination of spin decoupling, DEPT, and HMQC experiments. High-resolution mass spectra were run either by the electron impact (EIMS, 70 eV), chemical ionization (CIMS, CH<sub>4</sub>), or fast atom bombardment mode (FABMS, *m*-nitrobenzyl alcohol matrix). Samples for IR spectral measurements were prepared as oily films on NaCl plates (oils) or KBr pellets (solids). Optical rotations were measured at 22 °C. Column chromatography (CC) was performed on silica gel Süd-Chemie AG (50–200 μm) with the solvent mixture indicated in each case. Toluene was freshly distilled from sodium wire and was transferred via syringe. Commercially available reagents (Aldrich or Fluka) were used as received.

**Computing Methods.** In recent years, theoretical methods based on the DFT<sup>19</sup> have emerged as an alternative to traditional *ab initio* methods in the study of structure and reactivity of chemical systems. Density functional studies on Diels–Alder and related reactions have shown that functionals including gradient corrections and hybrid functionals, such as B3LYP,<sup>20</sup> together with the 6-31G\* basis set,<sup>21</sup> give PEBs in good agreement with experimental results.<sup>22</sup> Recently, several DFT studies devoted to 1,3-DCs carried out with the B3LYP functionals, together with the 6-31G\* and 6-31+G\* basis sets, have shown that this computational level also yields accurate PEBs for this type of cycloadditions.<sup>8c–g</sup> We have therefore

carried out geometrical optimizations with the aid of the gradient corrected functional of Becke, Lee, Yang, and Parr (B3LYP) for exchange and correlation, together with the standard 6-31G\* basis set. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that minima and transition structures have zero and one imaginary frequency, respectively. The optimizations were carried out using the Bery analytical gradient optimization method.<sup>23</sup> The transition vector,<sup>14</sup> i.e., the eigenvector associated with the unique negative eigenvalue of the force constants matrix, has been characterized. Since it was expected that some negative charge may be located in some stationary points, the 6-31+G\* basis set<sup>21</sup> was also used because of its superior ability to accommodate negative charges. All calculations were carried out with the Gaussian 98 suite of programs.<sup>24</sup> Optimized geometries of all the structures are available from one of the authors (L.R.D.). The electronic structures of stationary points were analyzed by the NBO method.<sup>15</sup>

Solvent effects on these 1,3-DC reactions were considered by means of B3LYP/6-31G\* single point calculations at the gas phase stationary points. A relatively simple self-consistent reaction field (SCRF)<sup>25</sup> method based on the polarizable continuum model (PCM) of Tomasi's group<sup>26</sup> was used for this purpose. In this procedure, the solvent, which is characterized by its dielectric constant ( $\epsilon$ ), is assimilated into a continuous medium, which surrounds a molecular-shaped cavity in which the solute is placed. In the experimental work described here, toluene (dielectric constant,  $\epsilon = 2.24$ ) was used as the solvent in most cases.

**(R)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-1,3-oxazole N-oxide, (1)** and **(R)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6,6-dimethyl-4H-1,5,2-dioxazine (2).** Erythrulose 3,4-acetonide<sup>27</sup> (8 g, ca. 50 mmol) was dissolved in dry MeOH (125 mL) and treated with hydroxylamine hydrochloride (3.50 g, ca. 50 mmol) and NaOAc (8.20 g, ca. 100 mmol). After stirring for 2 h at room temp, the creamy reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) and treated with small portions of solid Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (until bubbling of CO<sub>2</sub> ceases). The mixture was then filtered through Celite and evaporated in vacuo. Column chromatography of the residue on silica gel (hexanes–EtOAc 1:1) afforded erythrulose 3,4-acetonide oxime as a mixture of *syn/anti* stereoisomers (7.33 g).

The oxime mixture obtained above and *p*-toluenesulfonic acid (170 mg, ca. 1 mmol) were dissolved in a 4:1 mixture of acetone and 2,2-dimethoxypropane (150 mL). The resulting mixture was stirred at room temp for 18 h. After solvent removal in vacuo, the oily residue was chromatographed on silica gel (hexanes–EtOAc 7:3) to yield, first dioxazine **2** (3.23 g, 30% overall from erythrulose acetonide) and then nitrone **1** (2.80 g, 26% overall from erythrulose acetonide).

(23) Schlegel, H. B. Geometry Optimization on Potential Energy Surface. In *Modern Electronic Structure Theory*; Yarkony, D. R., Ed.; World Scientific Publishing: Singapore, 1994.

(24) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Peterson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, R.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; González, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A., *Gaussian 98* (Revision A.1); Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

(25) (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094. (b) Simkin, B. Y.; Sheikhet, I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions—A Computational Approach*; Ellis Horwood: London, 1995.

(26) (a) Cancès, M. T.; Mennucci, V.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032–3041. (b) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327–335. (c) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404–417.

(27) Carda, M.; Rodríguez, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Marco, J. A.; Röper, H. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2601–2610.

(19) (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989. (b) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651–667.

(20) (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.

(21) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. von R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.

(22) (a) Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6036–6043. (b) Sbai, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M.; Oliva, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3049–3054. (c) Branchadell, V.; Font, J.; Moglioni, A. G.; Ochoa de Echaguen, C.; Oliva, A.; Ortuño, R. M.; Veciana, J.; Vidal Gancedo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9992–10003. (d) García, J. I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2415–2420. (e) Domingo, L. R.; Arnó, M.; Andrés, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1617–1618. (f) Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Zaragoza, R. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9183–9189. (g) Tietze, L. F.; Pfeiffer, T.; Schuffenhauer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2773–2741.

