



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**Adición estereoselectiva de enolatos de
[1,3]-dioxolan-4-onas a iminas para la
preparación de 2-hidroxi-3-aminoésteres
ópticamente puros**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN QUÍMICA

P R E S E N T A

Q. LIZBETH JUÁREZ GUERRA

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SUSANA ROJAS LIMA**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE CONTROL ESCOLAR
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
P R E S E N T E**

Por este conducto le comunico que el jurado asignado a la pasante de Maestría en Química Lizbeth Juárez Guerra, quien presenta el trabajo de titulación "Adición estereoselectiva de enolatos de [1,3]-dioxolan-4-onas a iminas para la preparación de 2-hidroxi-3-aminoésteres ópticamente puros", después de revisar el trabajo en reunión de sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

PRESIDENTE: Dr. Heraclio López Ruiz

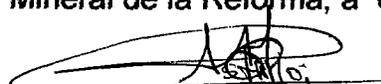
SECRETARIO: Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia

VOCAL: Dra. Susana Rojas Lima

SUPLENTE: Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"
Mineral de la Reforma, a 6 de diciembre de 2010


M. en C. Octavio Castillo Acosta
Director del ICBI

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE HIDALGO**



**CENTRO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICAS**

Dedicado a

Díos

A mi hijo

Jaíme Sayíd

A mi papito

Jaíme

A mi esposo

Beto

A mi mamíta

Lolí

A mi hermana

Nancy

Los amo...

Agradezco de todo corazón...

A tí Dios mío primero por permitirme vivir esta bella vida con toda mi familia y amigos, por estar siempre a mi lado y no abandonarme jamás, por permitirme concluir este sueño que por mucho tiempo pareció inalcanzable pero finalmente lo logramos...

A Jaimito por llenar de alegría mi vida y sobre todo porque cada día me enseñas algo nuevo con tu inocencia y ternura, porque cada mañana me das ánimo para seguir adelante, porque tus besos y tus "te amo" son un impulso cuando creo que ya no puedo. Perdóname por todos los momentos que me he perdido de estar contigo por estar en este proyecto, todo tiene una recompensa. Te amo chaparrito hermoso...

Papito, hoy no veo que estés a mi lado pero te siento pues se que lo estás, porque un día tú me pediste que siguiera adelante pasara lo que pasara, y me costó mucho lo sabes, pero aquí estoy cumpliendo una meta que trazamos juntos, gracias por tu impulso y apoyo desde el cielo. Te amo y te extraño...

A tí amor, por todos los momentos que hemos pasado juntos, han sido alegrías y tristezas, pero siempre has estado a mi lado apoyándome, gracias por confiar en mí y en mis decisiones que no siempre han sido acertadas, por enseñarme que aun en momentos difíciles siempre se puede salir adelante solo es cuestión de tener fe y no ser negativos. Te amo muchotototote...

A tí mamita, porque en ningún momento me has dado la espalda, por continuar sacrificándote por mí, por tener fuerza para seguir adelante pasara lo que pasara; eres un gran ejemplo a seguir. Gracias por ser mi mamá y al mismo tiempo mi mejor amiga, por confiar en mí y apoyarme en todo. Te amo...

A tí hermana por apoyarme y por ser mi cómplice en muchas cosas, por mostrarme el lado sencillo y amable de la vida, por animarme y tranquilizarme cuando me acelero. Y sobre todo mil gracias por ser feliz. Te quiero un montón...

A mí Ezequiel por tu apoyo sin condiciones y por ser parte de mi familia, sin tu ayuda me hubiera costado más trabajo terminar a tiempo...

A mis tíos Mary y Zenón por el cariño y apoyo que me han brindado incondicionalmente durante toda mi vida, gracias por aceptarme tal como soy. Los quiero mucho...

A mis suegros Rosy y Beto, por apoyarme en todo momento y además por el cariño que me han brindado desde que formé parte de su familia...

A Indira, gracias por tu ayuda, comprensión y complicidad...

A la Dra. Susana Rojas Lima, por permitirme formar parte de su grupo de trabajo, por confiar en mí nuevamente y permitirme aprender un poco más...

Al Dr. Heraclio López Ruiz, por sus consejos, paciencia y por hacerme ver mis errores. Gracias por la confianza...

A la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez y al Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia por sus valiosos comentarios y aportes en la revisión de este trabajo...

A la Dra. Maricruz Sánchez Zavala, por su apoyo en la realización de los trámites para mi titulación...

A Miss Doris, porque siempre tuvo palabras de aliento y apoyo...

A todos mis compañeros del laboratorio: Mayra, Imelda, Horacio, Emilio, César, Ana, Alejandro. Aunque no convivimos mucho les agradezco su apoyo cuando lo necesité.

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de Química Orgánica del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Susana Rojas Lima (Profesor Investigador, UAEH).

El presente trabajo se realizó gracias a la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) para estudios de Maestría con **No. Reg.: 186028** y con apoyo financiero del proyecto CONACyT “*Aplicaciones de las oxazolidinonas quirales en la preparación de alfa-beta-dialquil-alfa-beta-diaminoésteres ópticamente puros.*” **Ref.: 91338.**

Los resultados de este trabajo fueron presentados en el siguiente congreso:

XLI Congreso Mexicano de Química, Sociedad Química de México. México, D.F., México del 24 al 28 de septiembre de 2006. *J. Mex. Chem. Soc.* (special issue 2), **50**, 128 (2006). ISSN 1870-249X.

Si no nos esforzamos, nunca alcanzaremos la cima de la montaña. No pierdas los ánimos a mitad de camino: sigue hacia adelante, que los horizontes se volverán amplios y maravillosos, en la medida que subes...

*Señor, concédeme **serenidad** para aceptar las cosas que no puedo cambiar, **valor** para cambiar aquellas que sí puedo y, **sabiduría** para reconocer la diferencia entre estas dos cosas.*

Índice

Abreviaturas, símbolos y acrónimos	i
Índice de compuestos sintetizados	iv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	
II.1 Síntesis de β -aminoácidos- α -sustituidos.	7
II.2 Síntesis de 2-metil isoserinas.	10
II.3 Síntesis de 1'-azido- y 1'-amino-[1,3]-dioxolan-4-onas.	12
II.4 Síntesis asimétrica de la cadena lateral del Paclitaxol y sus análogos.	16
II.5 Reacción de Mannich/Reordenamiento de Wittig.	19
III. OBJETIVOS	23
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24

IV.1	Síntesis de las 1,3-dioxolan-4-onas (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 1a , (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1b , (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 2a , (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 2b , (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 3a , (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 3b a partir de α -hidroxiácidos.	24
IV.2	Síntesis de la bencilbencilidenimina 4 y de la <i>p</i> -fluorobencilbencilidenimina 5 .	30
IV.3	Síntesis de 5-alquil-5-(bencilaminofenilmetil)-2- <i>t</i> -butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-onas (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 6a , (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 6b , (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 7a y (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 7b a partir de las [1,3]-dioxolan-4-onas.	31
IV.4	Síntesis de 5-bencil-2- <i>t</i> -butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 8a y (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 8b .	37
IV.5	Síntesis de 5-alquil-2- <i>t</i> -butil-5-(<i>p</i> -fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (9a , 9b , 10a y 10b).	40
IV.6	Síntesis de 3-amino-2, <i>N</i> -bencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 11 y de 1-bencil-3-hidroxi-3,4-difenil-azetidín-2-ona (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 12 .	41
V.	CONCLUSIONES	43
VI.	DESARROLLO EXPERIMENTAL	45
VI.1	Procedimiento general para la preparación de (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) y (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dialquil-1,3-dioxolan-4-onas 1a , 1b , 2a , 2b , 3a y 3b .	47
VI.2	Procedimiento general para la preparación de iminas 4 y 5 .	53
VI.3	Procedimiento general para la preparación de (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>) y (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>) 5-alquil-5-(bencilaminofenilmetil)-2- <i>t</i> -butil-2-metil- [1,3]-dioxolan-4-onas 6a , 6b , 7a y 7b .	55
VI.4	Preparación de 5-bencil-2- <i>t</i> -butil -5-(1'-fenil-1-hidroximetil)- 2-metil -[1,3]-dioxolan-4-ona (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 8a y (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 8b .	60
VI.5	Procedimiento general para la preparación de 5-alquil-2- <i>t</i> -butil-5-(<i>p</i> -fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-onas 9 y 10 .	61
VI.6	Preparación de 3-amino-2, <i>N</i> -dibencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 11 .	63
VI.7	Preparación de 1-bencil-3,4-difenil-3-hidroxi-azetidín-2-ona (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 12 .	66

VII.	APÉNDICE 1. Análisis y descripción de los espectros de RMN de los compuestos sintetizados.	
VII.1	5-bencil-2-isopropil-1,3-dioxolan-4-ona ((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 1a y (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1b).	67
VII.2	5-bencil-2- <i>t</i> -butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona ((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 2a y (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 2b).	78
VII.3	2- <i>t</i> -butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona ((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 3a y (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 3b).	83
VII.4	Bencilbencilidenimina (4) y de la <i>p</i> -fluorobencilidenbencilimina (5).	88
VII.5	5-(bencilaminofenilmetil)-2- <i>t</i> -butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 6a y (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 6b).	93
VII.6	5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2- <i>t</i> -butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 7a y (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 7b .	101
VII.7	5-bencil-2- <i>t</i> -butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 8a y (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 8b).	110
VII.8.	3-amino-2, <i>N</i> -dibencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 11 .	116
VII.9	1-bencil-3-hidroxi-3,4-difenil-azetidín-2-ona (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 12 .	119
VIII.	APÉNDICE 2. Descripción de los compuestos sintetizados 9 y 10.	122
IX.	APÉNDICE 3. Tablas de Rayos X.	126
X.	REFERENCIAS	133

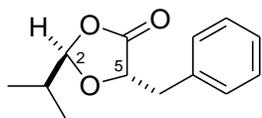
Símbolos, abreviaturas y acrónimos

Å	Angstrom
Ac	Grupo acetilo
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Bn	Grupo bencilo
BnO	Grupo benciloxi
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonil
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Grupo <i>i</i> -butilo
<i>t</i> -Bu	Grupo <i>t</i> -butilo
Bu ₂ BOTf	Triflato de dibutil boro
Bz	Grupo benzoilo
BzCl	Cloruro de benzoilo
<i>c</i>	Concentración
°C	Grados Celsius
C- <i>i</i>	Carbono aromático <i>ipso</i>
C- <i>m</i>	Carbono aromático <i>meta</i>
C- <i>o</i>	Carbono aromático <i>orto</i>
COSY	COrrrelation SpectroscopY
C- <i>p</i>	Carbono aromático <i>para</i>
Cy	Ciclohexilo
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de dobles
de	Exceso diastereomérico
DMAP	4-dimetil aminopiridina
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
<i>ds</i>	Diastereoselectividad
δ	Desplazamiento químico

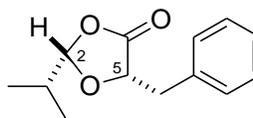
ee	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masa
Equiv.	Equivalentes
FLOCK	Secuencia de pulsos que incorpora tres pulsos “BIRD”
g	Gramos
h	Hora
HETCOR	HETeronuclear chemical shift CORrelation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexametilfosforamida
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LHMDS	Hexametildisilazida de litio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
m	Señal múltiple
Me	Grupo metilo
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OMe	Grupo metóxido
p.f.	Punto de fusión
Ph	Grupo fenilo
P.M.	Peso molecular
PMP	<i>p</i> -metoxifenil
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
<i>i</i> -Pr	Grupo isopropilo
R	Radical alquilo
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón

s	Señal simple
t	Señal triple
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Ts	<i>p</i> -toluensulfonil

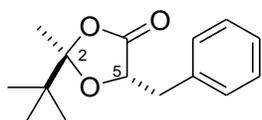
Índice de compuestos sintetizados



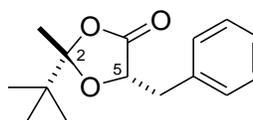
(2*R*,5*S*)-**1a**



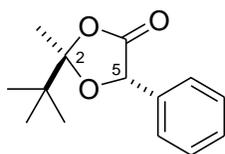
(2*S*,5*S*)-**1b**



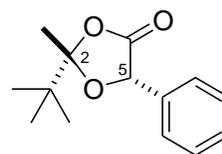
(2*R*,5*S*)-**2a**



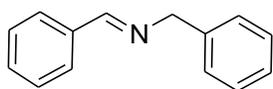
(2*S*,5*S*)-**2b**



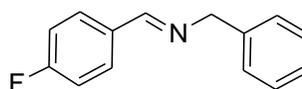
(2*R*,5*S*)-**3a**



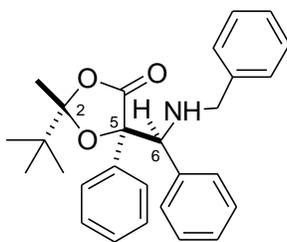
(2*S*,5*S*)-**3b**



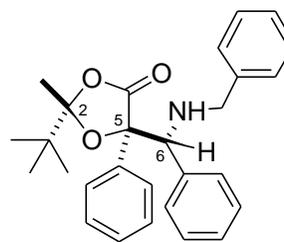
4



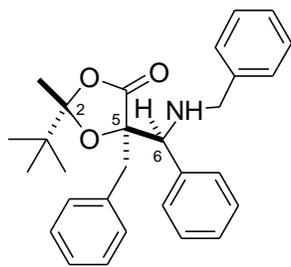
5



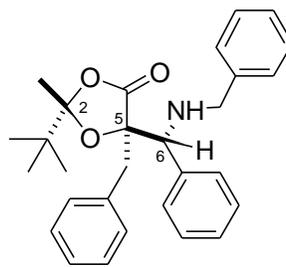
(2*S*,5*R*,6*S*)-**6a**



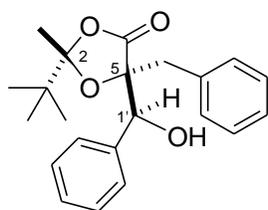
(2*S*,5*R*,6*R*)-**6b**



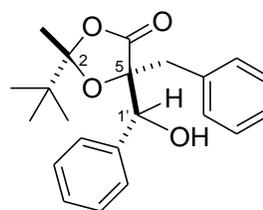
(2*S*,5*R*,6*S*)-7a



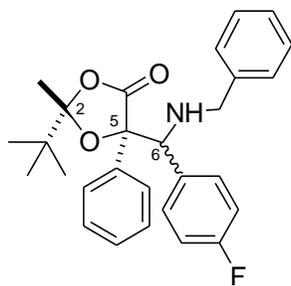
(2*S*,5*R*,6*R*)-7b



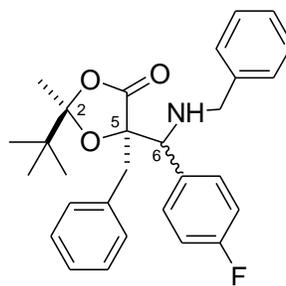
(2*S*,5*R*,1'*S*)-8a



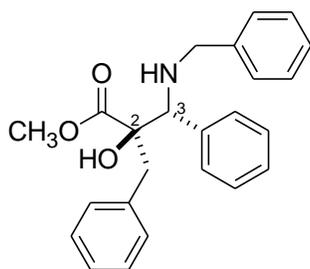
(2*S*,5*R*,1'*R*)-8b



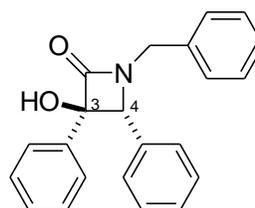
9



10



(2*R*,3*R*)-11



(3*R*,4*R*)-12

I. Introducción

Los aminoácidos desempeñan un papel fundamental en los procesos bioquímicos y fisiológicos esenciales para la vida. Además, son importantes en la nutrición de los seres humanos y los animales y son componentes de muchos agentes terapéuticos, agroquímicos, cosméticos, etc.¹

Como resultado de la amplia gama de aplicaciones de los aminoácidos, su impacto económico es muy significativo, lo que ha conducido al desarrollo de una serie de procedimientos para su extracción de fuentes naturales y para su síntesis química. Sin embargo, se ha establecido que la mayoría de los aminoácidos presentan actividad biológica en solo una de sus formas enantioméricas. Los aminoácidos de interés deben, por lo tanto, ser sintetizados como compuestos enantiopuros.²

Los β -aminoácidos sustituidos son de gran interés, particularmente los β -aminoácidos 2-sustituidos; ya que la presencia de un sustituyente alquilo en la posición 2 favorece la conformación *gauche*; esta conformación es requerida en los β -péptidos para adoptar una conformación doblada.³

Los α -hidroxi- β -aminoácidos, a pesar de ser menos abundantes que sus análogos α , se encuentran también presentes en péptidos y en su forma libre presentan efectos farmacológicos importantes, tales como el paclitaxol⁴ (**13**), la bestatina⁵ (**14**), la kinostatina⁶ (**15**), la escitonemina A⁷ (**16**), la microgonina⁸ (**17**), los cuales presentan diversas propiedades farmacológicas como antibióticos, fungicidas, citotóxicos, entre otras (Figura 1).⁹⁻¹³

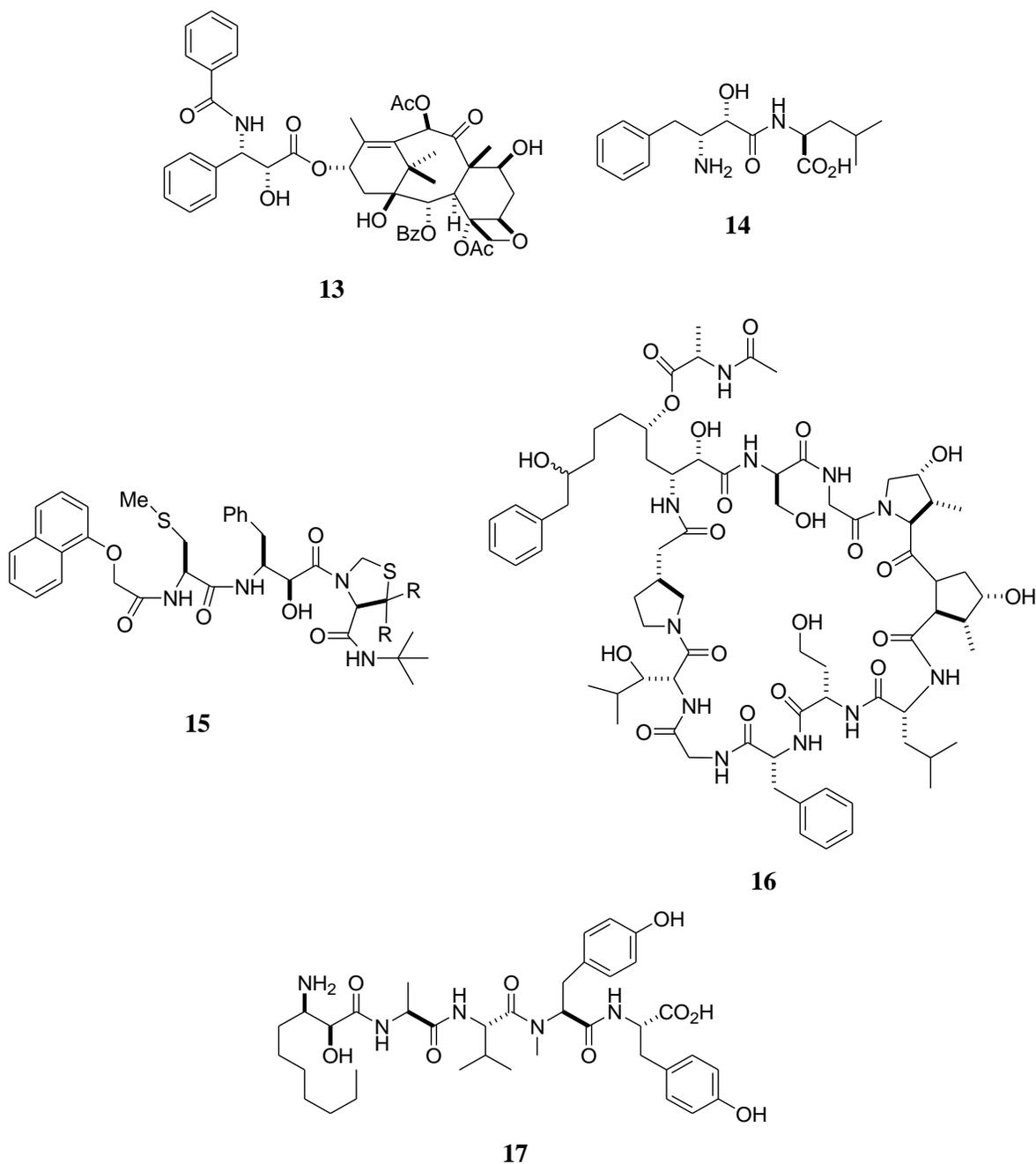


Figura 1

Dentro de esta familia de compuestos las isoserinas: estatina (**18**) y norestatina (**19**) (Figura 2),¹⁴ y sus análogos estructuralmente modificados, son probablemente los miembros más importantes ya que se encuentran en una gran variedad de productos naturales y sustancias farmacéuticas, que han sido extensamente utilizadas en el diseño de compuestos peptidomiméticos como inhibidores de proteasas.¹⁵

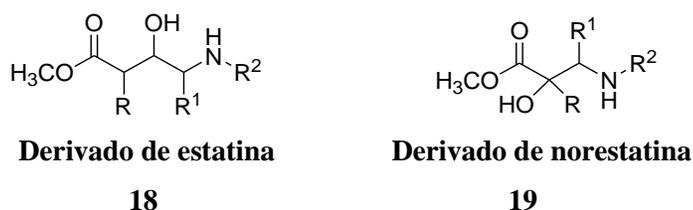


Figura 2

Los α -hidroxi- β -aminoácidos no proteinogénicos (derivados de isoserinas) son una parte esencial de un gran número de productos encontrados naturalmente que están dotados con actividad biológica.¹⁶ Cuando se agregan a péptidos, sus restricciones conformacionales provocan estructuras secundarias¹⁷ y terciarias¹⁸ estables, estos β -péptidos son capaces de adoptar una conformación helicoidal estable y cambiar a plana en solución.¹⁹ Estas propiedades conformacionales de los β -péptidos dependen de los ángulos de torsión θ de la cadena principal de las unidades de β -aminoácidos (Figura 3).²⁰

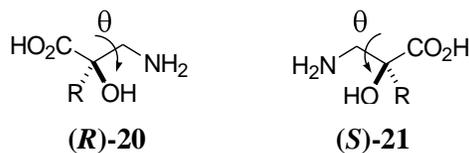


Figura 3

El estudio de fluoroalquil β -hidroxi- α -aminoácidos (**22**) y su regioisómero α -hidroxi- β -aminoácido (**23**) ha llegado a ser un área de gran interés y un objetivo importante en síntesis orgánica para llevar a cabo estudios de actividad biológica de inhibidores de enzimas (Figura 4). Estos compuestos han atraído gran atención debido a que pueden ser utilizados para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos humanos,²¹ funcionan como unidades peptidomiméticas y auxiliares quirales en síntesis orgánica,²² son precursores importantes de inhibidores efectivos de enzimas proteolíticas.²³

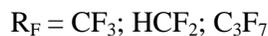


Figura 4

Por otro lado, oligómeros de β -aminoácidos, por ejemplo, β -péptidos,²⁴ han atraído la atención como peptidomiméticos debido a su relativa estabilidad proteolítica y a que son propensos a adoptar estructuras secundarias estables. Recientemente, se ha prestado gran atención a la síntesis asimétrica de β -aminoácidos conteniendo centros estereogénicos cuaternarios $\beta^{2,2}$ o $\beta^{3,3}$, debido a su resistencia a la degradación proteolítica que proporcionan estos compuestos cuando son utilizados en la síntesis de moléculas bioactivas (Figura 5).^{25,26}

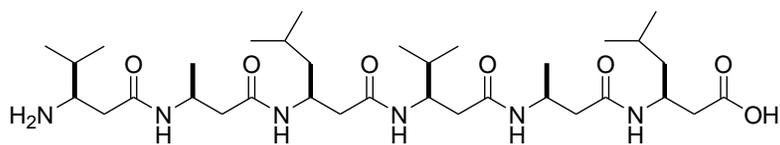
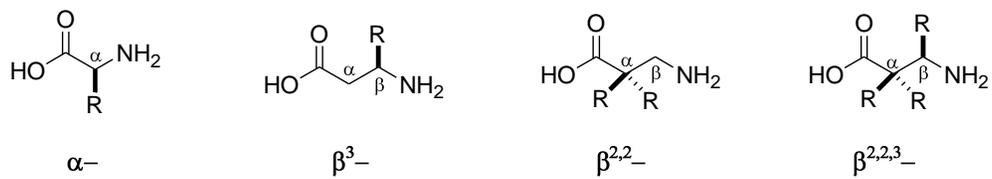
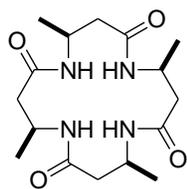
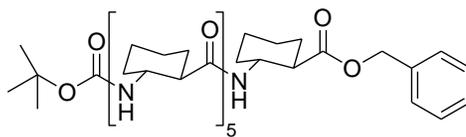
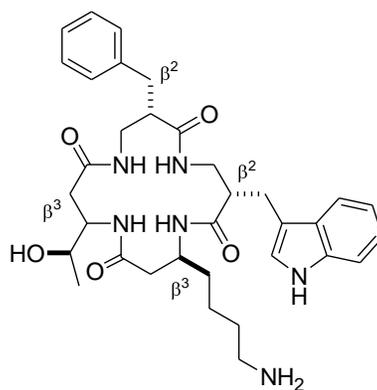
Hexa- β -péptidoTetra- β -péptidoHexámero de β -péptidoPéptido cíclico $\beta^{2,2,3,3}$

Figura 5

Los péptidos que contienen β -aminoácidos son generalmente más estables a la hidrólisis enzimática debido a la inhabilidad de peptidasas para romper los enlaces de amidas formados por β -aminoácidos.²⁷⁻²⁹ Desafortunadamente, los intentos para aprovechar el incremento en la estabilidad al intercambiar un α -aminoácido por un β -aminoácido usualmente resulta en una reducción de la actividad biológica, lo cual se debe a cambios conformacionales.²⁷⁻²⁹

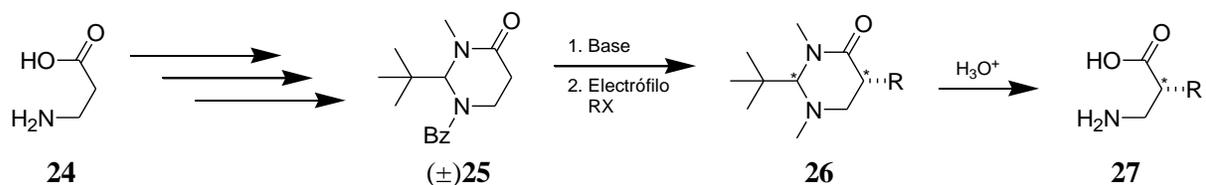
El diseño de péptidos recepto-selectivos y ligantes péptido-miméticos con propiedades biológicas, ha llegado a ser una de las áreas más importantes en química bio-orgánica, química medicinal, biología molecular y otras áreas de investigación relacionadas.³⁰ Actualmente existe un crecimiento rápido en el número de péptidos biológicamente activos que se encuentran en investigación; la mayoría de estos péptidos son moléculas con tiempos de vida cortos, fácilmente degradados por enzimas; con poco o sin uso terapéutico. Para convertirlos en medicamentos útiles, es necesario transformar estos compuestos en moléculas más resistentes. Los péptidos cíclicos pequeños muestran mayor resistencia a la degradación enzimática; además de mostrar flexibilidad restringida en comparación a sus análogos lineales, lo que conduce a un incremento a la resistencia de proteasas favoreciendo la formación de estructuras secundarias.³¹

II. Antecedentes

II.1. SÍNTESIS DE β -AMINOÁCIDOS- α -SUSTITUIDOS.

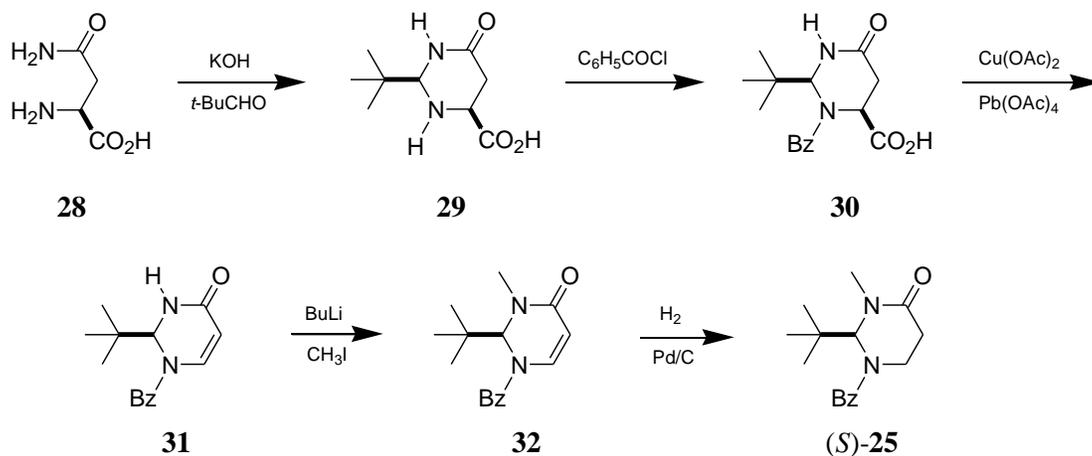
Como ya se mencionó los β -aminoácidos son menos abundantes que sus análogos α , también están presentes en péptidos, en varios productos naturales y en forma libre presentan efectos farmacológicos interesantes.⁵ Además los β -aminoácidos se pueden ciclar para dar β -lactamas, que son compuestos biológicamente activos de interés.^{30,32}

Juaristi y colaboradores,² llevaron a cabo la síntesis de β -aminoácidos α -sustituidos; en donde la β -alanina **24** (que es un β -aminoácido accesible) se pudo convertir en la pirimidinona **25**, que a su vez reaccionó con varios electrófilos de manera altamente estereoselectiva (Esquema 1). En esta etapa se generó un centro de quiralidad en la posición α del β -aminoácido. Posteriormente la hidrólisis de los derivados *trans*-**26** condujo a los β -aminoácidos α -sustituidos de interés **27**.



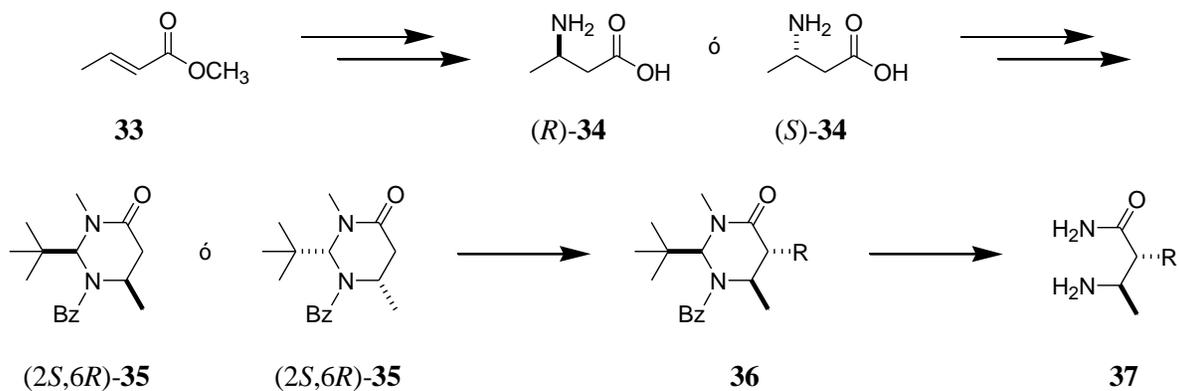
Esquema 1

Una vez demostrado que la alquilación de la pirimidinona racémica **25** procedió de manera estereoselectiva, Juaristi y colaboradores^{33,34} procedieron a la síntesis de la pirimidinona (*S*)-**25** que condujo a la preparación de β -aminoácidos α -sustituidos enantioméricamente puros. Así, la (*S*)-asparagina (**28**) se convirtió en la pirimidinona enantiopura (*S*)-**25**. El centro estereogénico presente en **28** indujo la formación selectiva del nuevo centro de quiralidad generado en la reacción de condensación con pivaldehído (Esquema 2).



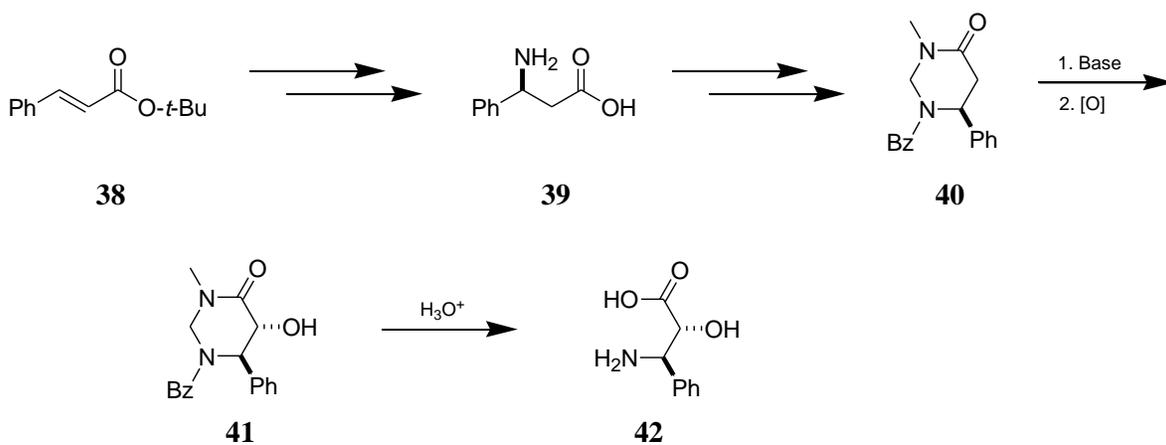
Esquema 2

Juaristi, Escalante y colaboradores^{35,36} partieron del crotonato de metilo (**33**) para obtener los ácidos (*R*)- y (*S*)-3-aminobutanoico (**34**) que fueron convertidos en las pirimidinonas **35**, que a su vez se alquilaron de manera diastereoselectiva (Esquema 3). La hidrólisis de los derivados **36** condujo a los β -aminoácidos α,β -disustituidos enantioméricamente puros **37**.



Esquema 3

Aplicando esta metodología Escalante y Juaristi³⁷ prepararon el α -hidroxi- β -aminoácido $(2R,3R)$ -**42**, componente del Taxol®. La síntesis tuvo como materia de partida el cinamato de *t*-butilo (**38**) (Esquema 4).



Esquema 4

II.2. SÍNTESIS DE 2-METIL ISOSERINAS.

Los β -péptidos son de gran importancia porque además de su estabilidad biológica,³⁸⁻⁴¹ son capaces de adoptar conformación helicoidal estable y cambiar a plana en solución y con base en estas propiedades han sido utilizados para mimetizar péptidos naturales y proteínas.³

En este sentido, β -aminoácidos sustituidos son de gran interés, particularmente β -aminoácidos que contienen un sustituyente alquilo en la posición 2, lo que favorece que estos compuestos adopten una conformación *gauche* respecto al ángulo de torsión θ , definido por el enlace C2-C3,⁴² tal conformación es requerida en β -péptidos para adoptar conformaciones dobladas (Figura 6).

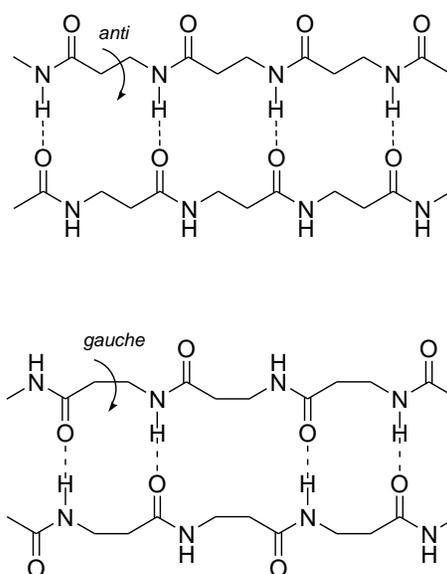
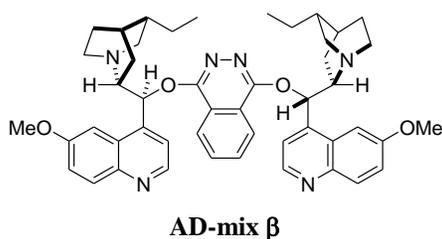
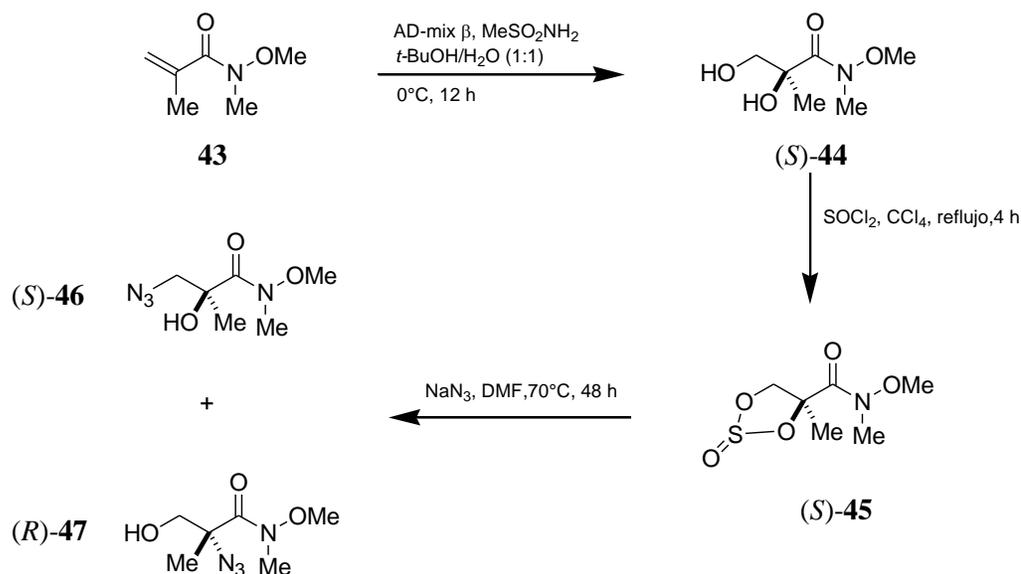


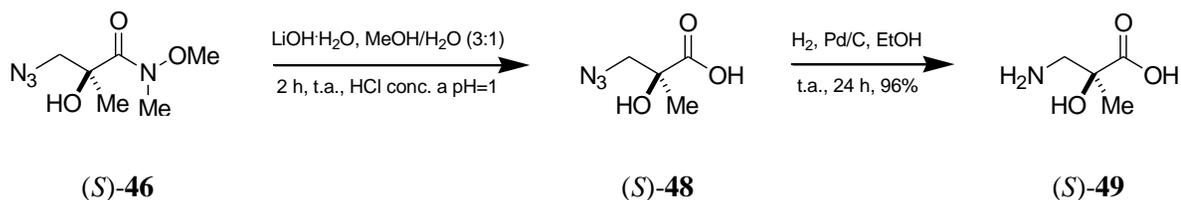
Figura 6

Un método para obtener 2-metil isoserinas enantioméricamente puras se basa en la aminohidroxilación asimétrica de Sharpless (AA)⁴³⁻⁴⁷ de derivados del ácido 2-metil-2-propenoico. Sin embargo, Avenzoza y colaboradores demostraron que estas reacciones dan buenos rendimientos y regioselectividades pero bajas enantioselectividades.⁴⁷ Considerando los resultados previos, y tomando en cuenta los excelentes resultados en la dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD)⁴⁸⁻⁵⁰ con la olefina **43** utilizando AD-mix α o β ,^{47,51} decidieron utilizar los dioles (*S*)-**44** y (*R*)-**44** como materiales de partida; así el diol (*S*)-**44** fue transformado en el sulfito 2,3-cíclico (*S*)-**45** usando cloruro de tionilo y tetracloruro de carbono.

La reacción de apertura del ciclo de (*S*)-**45** con azida de sodio a 70°C en DMF dio una mezcla de azido alcoholes (*S*)-**46** y (*R*)-**47** con una regioselectividad 4:1 a favor del β-azido-α-alcohol (*S*)-**46** (Esquema 5). Este compuesto se sometió a una hidrólisis en medio básico para dar su correspondiente derivado de ácido carboxílico (*S*)-**48**. La subsecuente hidrogenación de este compuesto usando etanol como disolvente en Pd/C como catalizador dio la esperada 2-metil isoserina (*S*)-**49** (Esquema 6).



Esquema 5



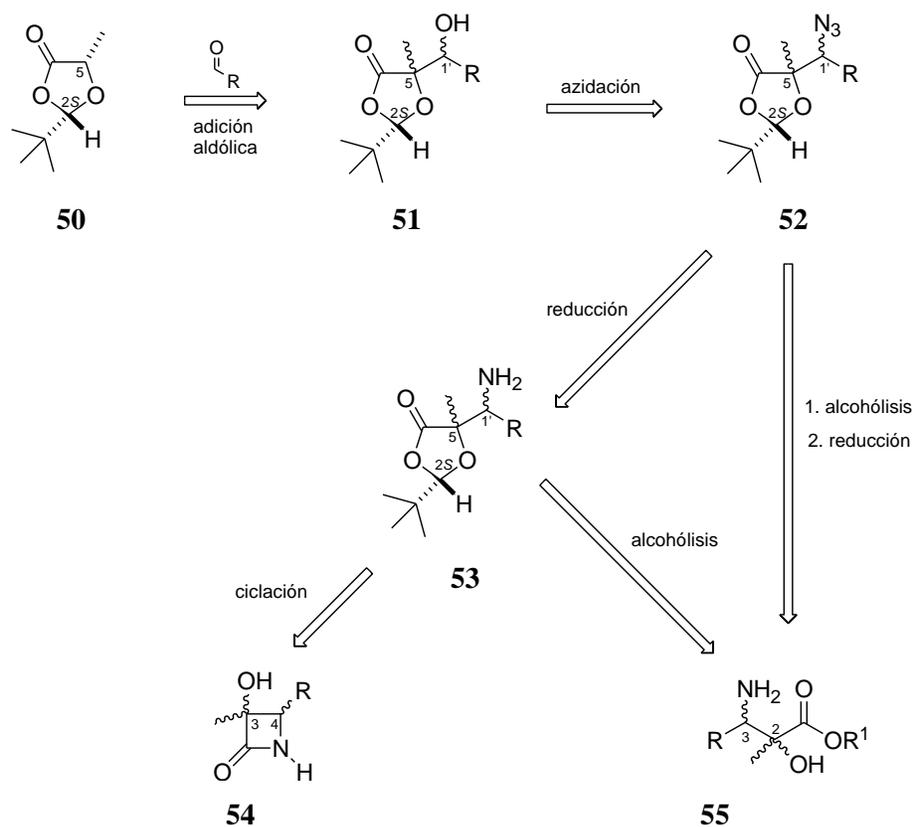
Esquema 6

II.3. SÍNTESIS DE 1'-AZIDO- Y 1'-AMINO-[1,3]-DIOXOLAN-4-ONAS.

Battaglia y colaboradores⁵² desarrollaron un protocolo para la síntesis de mezclas diastereoméricas de (4*S*,3*R*)/(4*R*,3*R*)-3-hidroxi- β -lactamas con un centro estereogénico cuaternario en C-(3), por adición de iminas a (2*S*)-enolatos de litio de (2*S*,5*S*)-1,3-dioxolan-4-onas en una mezcla de THF:HMPA (4:1) como disolvente. Desde el punto de vista práctico las (2*S*,5*S*)-1,3-dioxolan-4-onas como material de partida son preparadas fácilmente a partir de (2*S*)-hidroxiácidos comercialmente disponibles.

La principal dificultad de este protocolo fue que la baja reactividad de las iminas requirió el uso de co-disolventes como la HMPA y el DMPU. Por lo tanto, consideraron reemplazar las iminas por aldehídos que son muy reactivos, y que también representan una nueva alternativa para preparar isoserinas trisustituidas y 3-hidroxi- β -lactamas.

Estudios de diastereoselectividad realizados por Seebach⁵³ en las reacciones de adición de (2*S*)-enolatos de dioxolanonas a aldehídos, para generar los alcoholes dioxolanonas **51** fueron considerados por el grupo de Battaglia lo que les permitió explorar la metodología que se describe en el Esquema 7.



Esquema 7

Esta estrategia consistió en llevar a cabo la preparación de los alcoholes **56-58** (Figura 7), mediante la reacción de adición del 2-furilaldehído o del benzaldehído a los enolatos de Li **59** y **60** (Esquema 8).⁵⁴

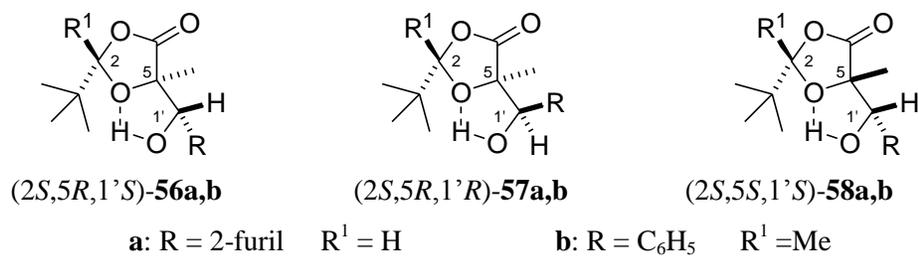
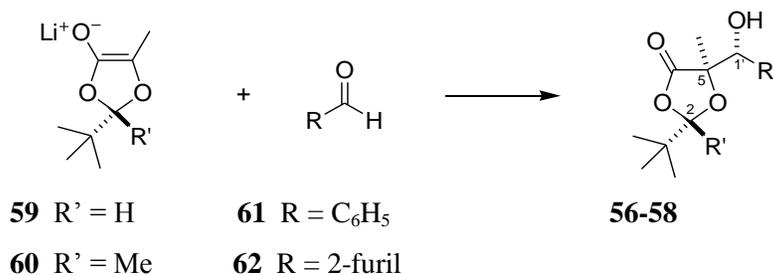
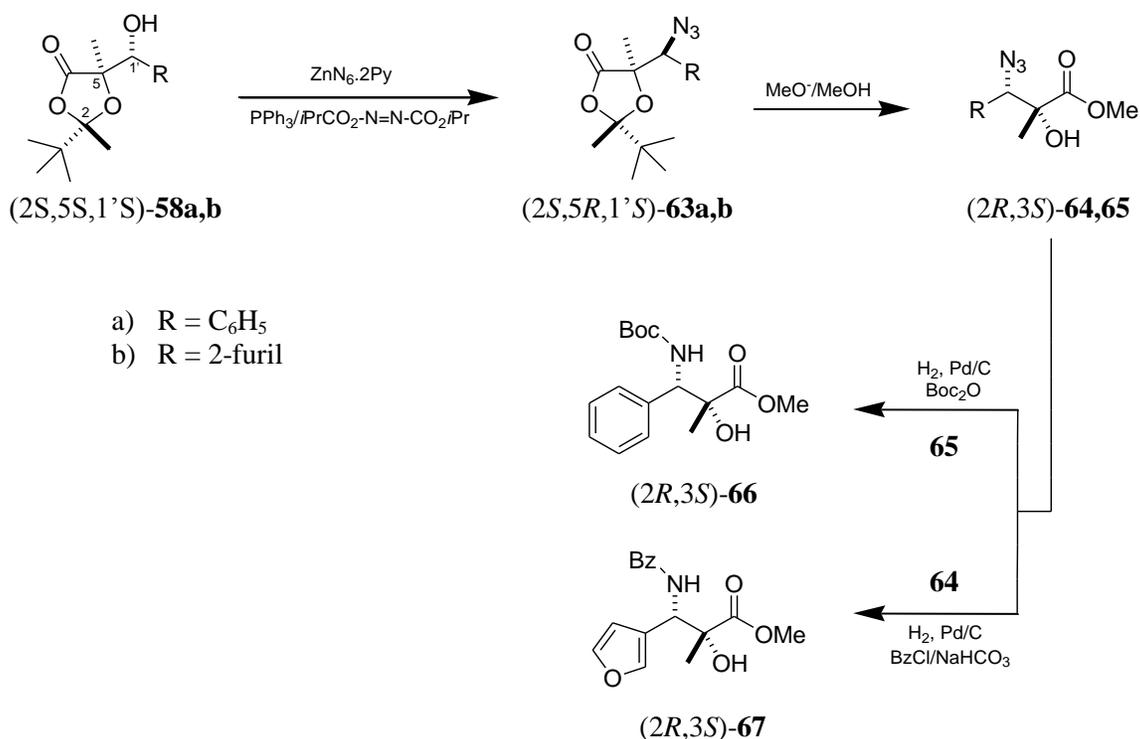


Figura 7



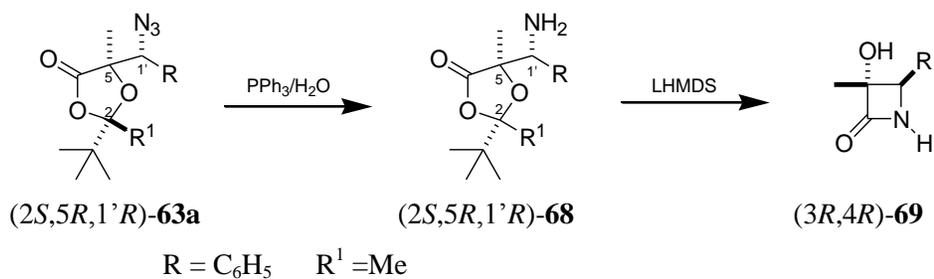
Esquema 8

Posteriormente estos alcoholes fueron transformados en sus azido derivados mediante condiciones de azidación de Mitsunobu⁵⁵ (utilizando azida de zinc (su forma más estable es con el complejo bis-piridina) y electrofílicamente activado por el sistema bis-*iso*-propilazodicarboxilato/PPh₃) para generar **63** que fue sometido a una metanólisis básica para obtener los compuestos **64** y **65**. La hidrogenación catalítica de **66** usando Pd/C en la presencia de Boc condujo a la formación de **66** mientras que la hidrogenación catalítica de **64** seguida de una *N*-benzoilación bajo condiciones de Schotten-Baumann condujo al *N*-benzoil isoserinato **67**. (Esquema 9).



Esquema 9

La 1'azido dioxolanona ($2S,5R,1'R$)-**63a** se redujo a su correspondiente 1'-amino dioxolanona ($2S,5R,1'R$)-**68** con Ph_3P y H_2O .⁵⁶ El tratamiento de **68** con base (LHMDS) causó la simultanea ciclización y la eliminación del centro acetálico con la formación de la correspondiente β -lactama **69** (Esquema 10).



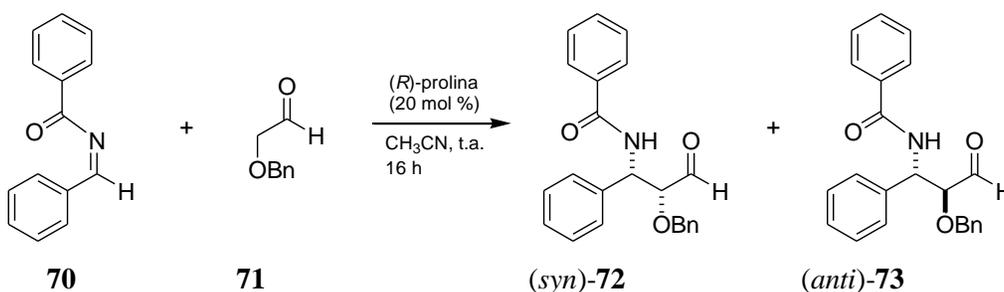
Esquema 10

II.4. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE LA CADENA LATERAL DEL PACLITAXOL Y SUS ANÁLOGOS.

La reacción de Mannich es una transformación química que ha sido utilizada exitosamente en la preparación de β -aminoácidos^{57,58} enantioméricamente enriquecidos^{59,60}. En algunos casos estas reacciones son efectivas para la generación de β -aminoácidos biológicamente significativos y sintéticamente útiles que contienen un estereocentro cuaternario sustituido con un heteroátomo,⁶¹ en donde algunos complejos organometálicos han sido utilizados exitosamente como catalizadores con alta enantioselectividad.⁶²

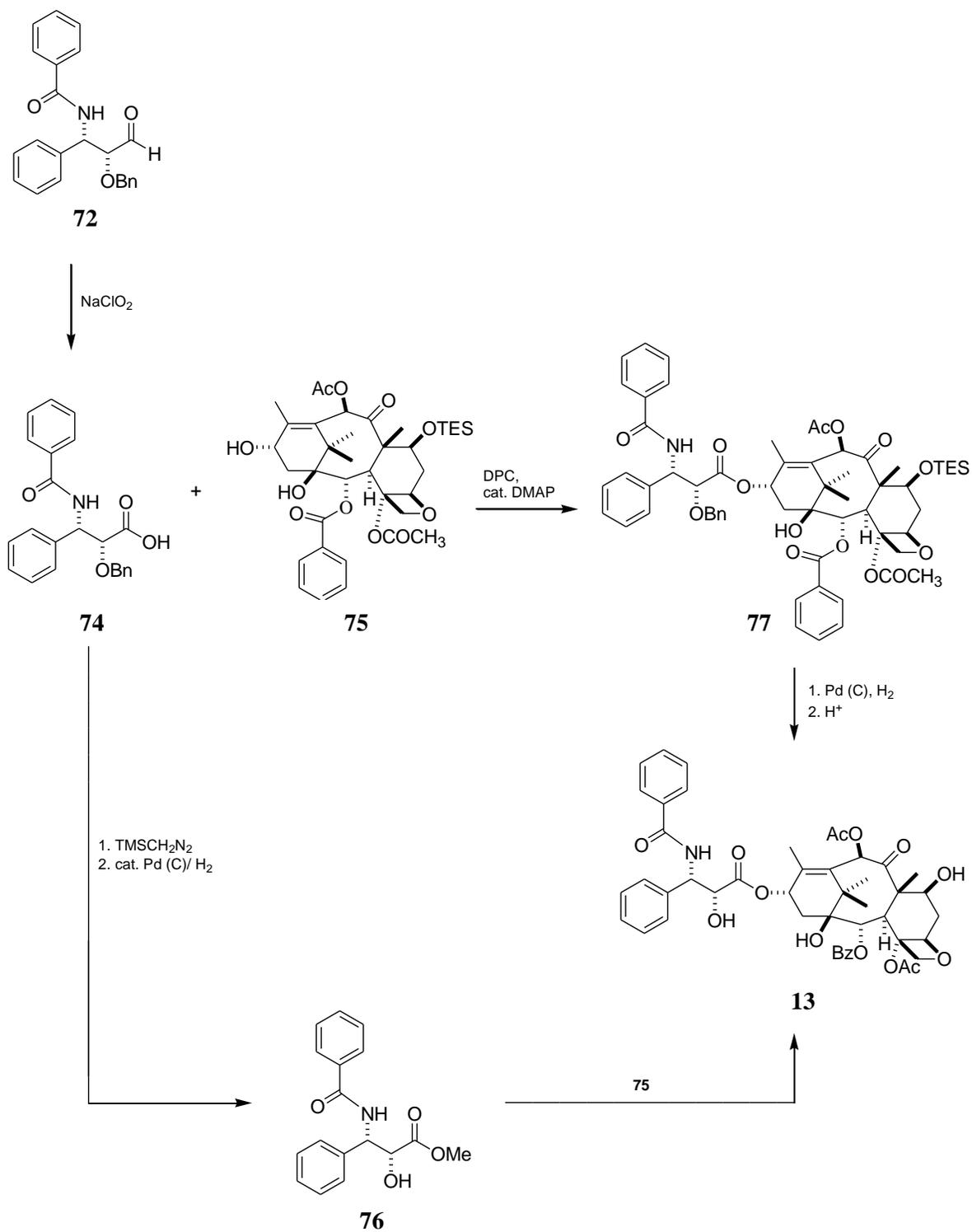
La adición organometálica enantioselectiva de aldehídos a *N*-(fenilmetil)benzamida es una transformación muy útil que provee un importante número de α -hidroxi- β -aminoácidos, que están presentes en productos naturales tal como el paclitaxol (taxol®).⁶³

Córdova y colaboradores⁶⁴ desarrollaron una síntesis asimétrica organocatalítica altamente enantioselectiva de aldehídos a *N*-(fenilmetil)benzamidias para sintetizar derivados de fenilisoserinas. Llevaron a cabo la reacción entre la *N*-(fenilmetil)benzamida (**70**) y α -benciloxiacetaldehído (**71**) para obtener los isómeros 2-benciloxi-3-benzoilamina-3-fenilpropanal (isómero *syn*-**72** e isómero *anti*-**73**). La (*R*)-prolina catalizó la formación de **72** y **73** en CH₃CN a temperatura ambiente (Esquema 11).



Esquema 11

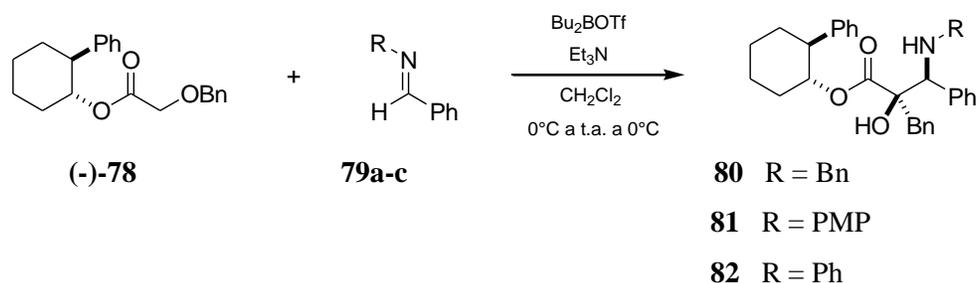
El α -hidroxi- β -aminoaldehído **73** se oxidó a su correspondiente cadena lateral del paclitaxol **74** (Esquema 12).^{65b} Posteriormente, continuaron con la semisíntesis del paclitaxol,⁶⁵ que actualmente es usado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, ovario, seno, cabeza, cuello, formas avanzadas de sarcoma de Kaposi y prevención de restenosis.⁶⁶ La esterificación de **74** con la 7-trietilsililbacatina III protegida **75**¹⁰ produjo **77**. Finalmente el paclitaxol se obtuvo después de la desprotección de **77**. El derivado de (2*R*,3*S*)-feniloserina **74** también fue convertido a su correspondiente metil éster **76**, que es un excelente precursor para el acoplamiento con **75** (Esquema 12).



Esquema 12

II.5. REACCIÓN DE MANNICH/REORDENAMIENTO DE WITTIG.

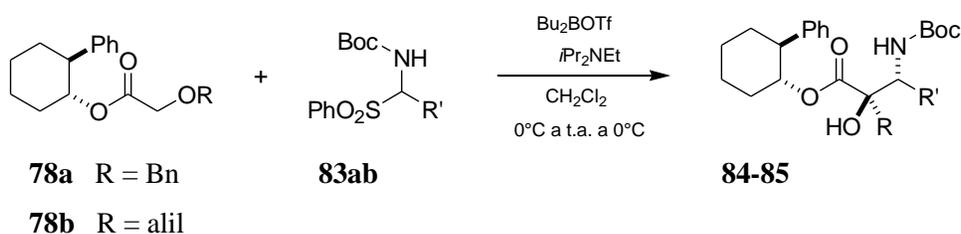
Giampietro y colaboradores⁶⁷ propusieron la síntesis de α -alquil- α -hidroxi- β -amino ésteres a través de la secuencia de reacciones que involucran la reacción de Mannich/reordenamiento de Wittig. Inicialmente examinaron el acoplamiento del éster *O*-alquil-2-fenilciclohexil glicolato ((-)-**78**) con varias iminas derivadas del benzaldehído (Esquema 13).



Entrada	R	Rendim. (%)	d.r.	e.e.
a	Bn (bencil)	71	>20:1	96 %
b	PMP (<i>p</i> -metoxifenil)	85	4:1	58 %
c	Ph	71	11:1	83 %

Esquema 13

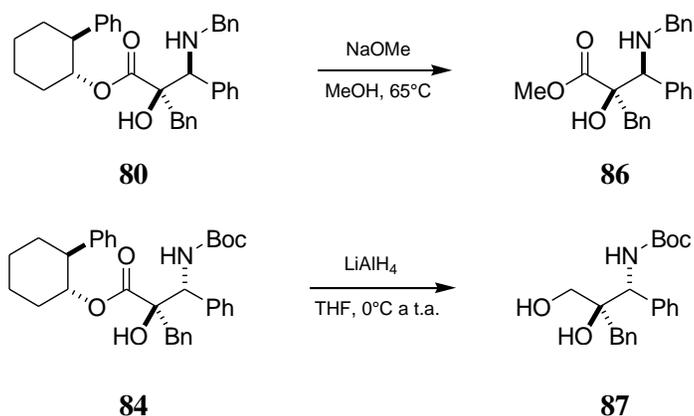
Reacciones de *N*-Boc iminas o enamidas derivadas de aldehídos alifáticos fallaron para proporcionar los aminoalcoholes deseados. Sin embargo, al utilizar *N*-Boc-2-(fenilsulfonil)aminas **83a-c** con grupos R' aromáticos o alifáticos se obtuvieron buenos rendimientos y excelente estereocontrol (Esquema 14).



entrada	R	R'	Producto	Rendim. (%)	d.r.	e.e.
1	Bn	Ph (83a)	84	58	>20:1	96 %
2	Bn	<i>i</i> Bu (83b)	85	75	20:1	91 %

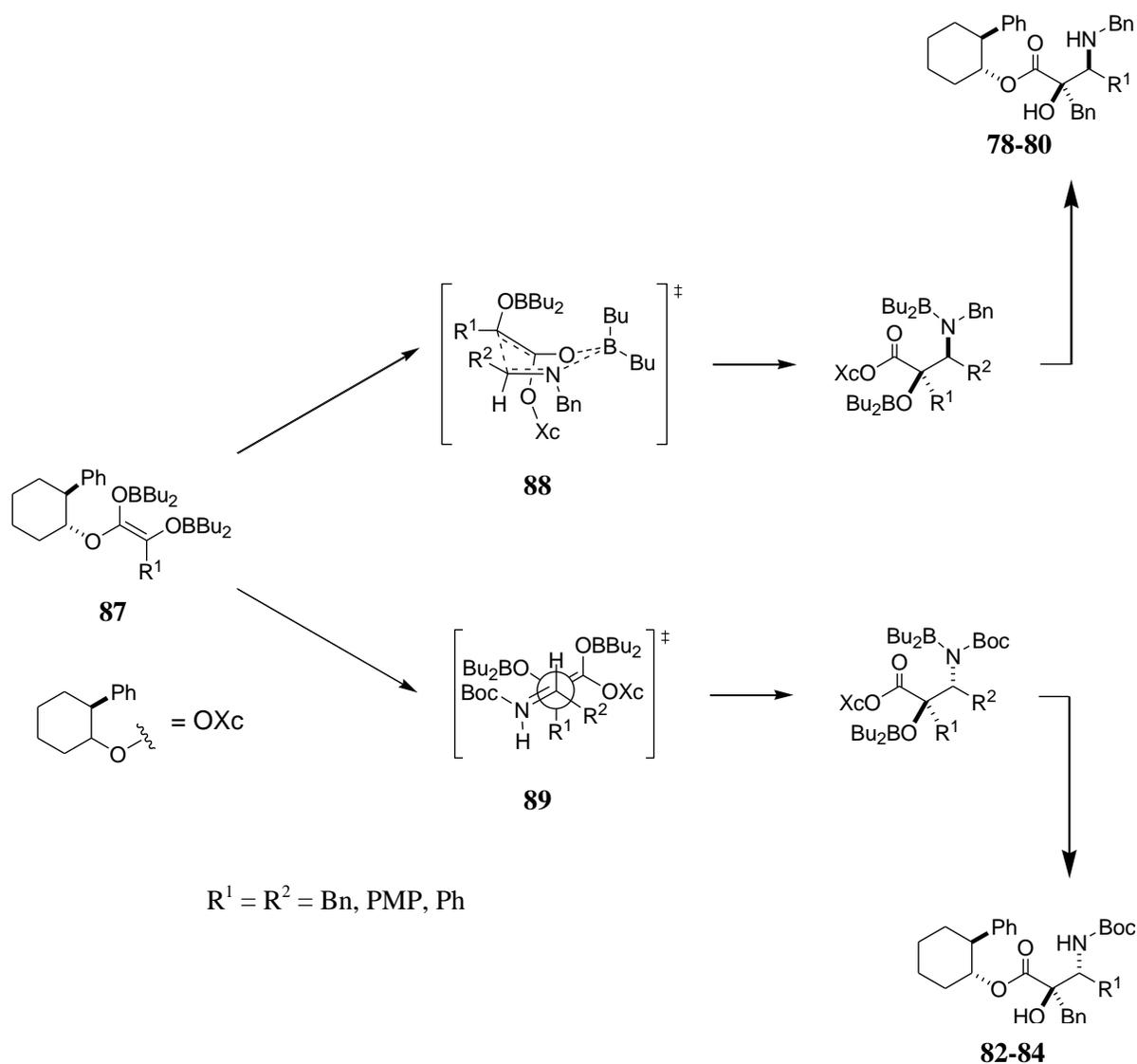
Esquema 14

La remoción del auxiliar quiral de los aminoalcoholes se realizó a través de metanólisis con NaOMe / MeOH o de reducción con LiAlH₄ (Esquema 15).



Esquema 15

El mecanismo para las reacciones ocurre a través de un reordenamiento de Wittig de un enolato de éster inicial seguido por una enolización para obtener **87**.⁶⁸⁻⁷⁰ La configuración relativa del aminoalcohol se genera durante la subsecuente reacción de Mannich y depende de la naturaleza del electrófilo. En reacciones que involucran electrófilos *N*-bencílicos la reacción de Mannich ocurre a través de un estado de transición de tipo “*bate*” **88** para dar los *syn*-aminoalcoholes **78-80**. En contraste, las reacciones con *N*-Boc-2-(fenilsulfonil-aminas **81a-c** probablemente incluyen iones intermediarios *N*-Boc iminio. La reacción de Mannich entre **87** y el ion iminio ocurre a través de estados de transición abiertos **89** en donde R² es posicionado lejos de los dos grupos voluminosos de boro. Esto da lugar a los *anti*-aminoalcoholes **82-84** (Esquema 16).



Esquema 16

En este trabajo se propone el desarrollo de una metodología que permita la síntesis de feniloserinas que incorporen en su estructura centros estereogénicos cuaternarios, en forma enantioméricamente pura y sin el uso de auxiliares quirales, a partir de α -hidroxiácidos ópticamente puros, los cuales son baratos y se pueden adquirir fácilmente, utilizando el principio de autorregeneración de un centro estereogénico desarrollado por Seebach.⁵³

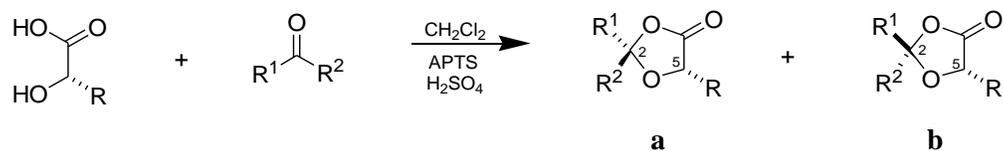
III. Objetivos

1. Contribuir al desarrollo de la síntesis asimétrica, mediante la aportación de una metodología que permita la síntesis de α -hidroxi- β -aminoésteres con potencial actividad farmacológica.
2. Preparar diferentes [1,3]-dioxolan-4-onas a partir de distintos α -hidroxiácidos quirales y compuestos carbonílicos proquirales.
3. Sintetizar iminas y activar el enlace doble carbono nitrógeno con diversos ácidos de Lewis para evaluar su influencia en cuanto a diastereoselectividad y rendimiento químicos en las reacciones de adición de enolatos de litio derivados de las [1,3]-dioxolan-4-onas.
4. Llevar a cabo la síntesis de precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres a partir de la adición de enolatos de litio a la imina activada con los diversos ácidos de Lewis.
5. Encontrar las condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo la metanólisis de los precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres.
6. Efectuar la caracterización estructural de los compuestos obtenidos por métodos espectroscópicos (RMN de ^1H y de ^{13}C , IR) espectrometría de masa MS y difracción de rayos-X de monocristal.

IV. Resultados y discusión

IV.1. Síntesis de las [1,3]-dioxolan-4-onas (*2R,5S*)-**1a**, (*2S,5S*)-**1b**, (*2R,5S*)-**2a**, (*2S,5S*)-**2b**, (*2R,5S*)-**3a**, (*2S,5S*)-**3b** a partir de α -hidroxiácidos.

La preparación de los pares diastereoméricos de las dioxolanonas (*2R,5S*)-**1a**, (*2S,5S*)-**1b**, (*2R,5S*)-**2a**, (*2S,5S*)-**2b**, (*2R,5S*)-**3a**, (*2S,5S*)-**3b**, se llevó a cabo mediante un proceso de condensación al tratar el ácido (*L*)-3-fenil-láctico o el ácido (*S*)-(+)-mandélico y una cantidad equimolar de isobutiraldehído o pinacolona, en presencia de APTS y H₂SO₄ como catalizadores utilizando CH₂Cl₂ seco y destilado como disolvente. Durante el tiempo de reacción se llevó a cabo una remoción azeotrópica de agua utilizando una trampa Dean Stark inversa.



Compuesto	R	R ¹	R ²
1	Bn	H	<i>i</i> -Pr
2	Bn	Me	<i>t</i> -Bu
3	Ph	Me	<i>t</i> -Bu

Esquema 17

Los isómeros se purificaron en cromatografía en columna utilizando fases móviles de hexano-AcOEt. Las propiedades físicas, así como los rendimientos químicos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de las 1,3-dioxolan-4-onas (2*R*,5*S*)-**1a**, (2*S*,5*S*)-**1b**, (2*R*,5*S*)-**2a**, (2*S*,5*S*)-**2b**, (2*R*,5*S*)-**3a**, (2*S*,5*S*)-**3b**.

Diastereoisómero	p.f. °C	$[\alpha]_D^{20}$ (<i>c</i> = 1.00, CHCl ₃)	Rendimiento ^b	Rendimiento ^c	Relación diastereomérica ^d
(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 1a	a	-77.8	96	47	2:1
(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 1b	a	+43.16		38	
(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 2a	79-80	+51.7 *	91	37	1:1.6
(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 2b	a	+75.4 *		44	
(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 3a	74-75	+51.88	97	37	1.2:1
(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 3b	87-88	+76.08		35	

^aLíquido viscoso

^bDel par diastereomérico

^cDel compuesto puro

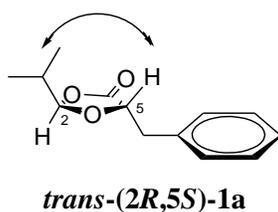
^dObtenida po RMN de ¹H

**c* = $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0.3, CHCl₃)

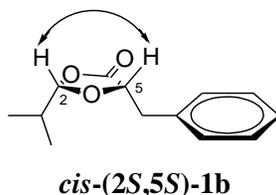
Todos los compuestos se caracterizaron mediante RMN; la asignación de los espectros se describe de manera detallada en el *Apéndice 1* (p 67).

La configuración absoluta de las 1,3-dioxolan-4-onas **1a** y **1b** se propuso a través del análisis de los espectros de RMN de ^1H ; en donde se observó que el protón H-2 se encuentra a frecuencias menores (5.01 ppm) para el isómero *trans* debido a que este cae dentro de la zona de protección del anillo aromático, mientras que para el isómero *cis* dicho protón se observó a frecuencias mayores (5.24 ppm); así como el desplazamiento químico de H-7 se encontró a frecuencias menores para el isómero *cis* (1.82 ppm) mientras que para el isómero *trans* se observó en 1.88 ppm. Y dado que se conoce la configuración en C-5 como *S*, es posible establecer para el diastereoisómero **1a** la configuración *2R,5S* y para el compuesto **1b** la configuración *2S,5S*.

Para confirmar la estereoquímica que presenta la 1,3-dioxolan-4-ona **1a** se recurrió a un experimento NOESY en el cual observaron interacciones en el espacio entre H-5 con los grupos metilo H-8 y H-9 del isopropilo, lo que permite proponer que tanto el grupo isopropilo como el bencilo se encuentran en una disposición relativa *trans*, y debido a que se conoce la configuración en C-5 se asigna la configuración *2R,5S* para el compuesto **1a**.



La estereoquímica para el compuesto **1b** se determinó igualmente mediante un experimento NOESY, en el cual se observó una interacción entre H-5 y H-2, lo que permitió proponer la configuración 2*S*,5*S*.



La asignación de la configuración absoluta de los centros estereogénicos para el compuesto (2*R*,5*S*)-**2a** también fue posible realizarla mediante el análisis de los desplazamientos químicos de RMN de ¹H (Apéndice 1 (p 78)); en donde se observó que el desplazamiento para los protones del grupo metilo en C-2 fue a frecuencias menores (1.09 ppm) para el isómero (2*S*,5*S*); mientras que para el isómero (2*R*,5*S*) el CH₃ se observó en 1.45 ppm. La asignación de la configuración absoluta se corroboró mediante un estudio de difracción de rayos-X de monocristal para el compuesto 2*R*,5*S*, observándose la disposición relativa *trans* entre el grupo *t*-butilo en C-2 y el bencilo en C-5. Debido a que se conoce la configuración en C-5 como *S*, fue posible establecer la configuración en C-2 como *R* (Figura 10). Así mismo, se pudo establecer la configuración para el diastereoisómero **2b** como 2*S*,5*S*.

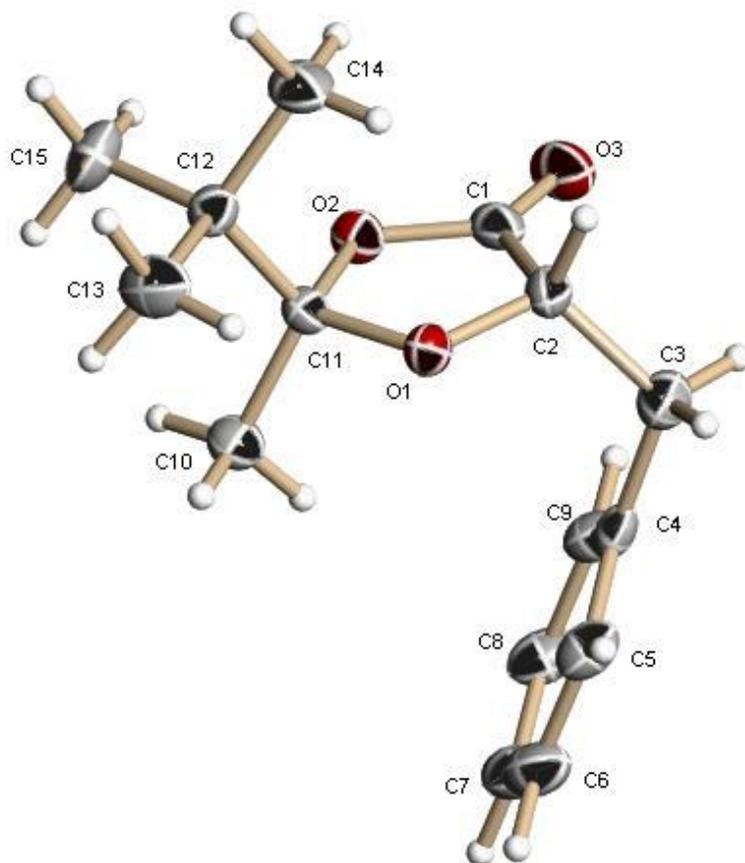


Figura 10. Perspectiva molecular obtenida mediante difracción de rayos-X de monocristal para el compuesto (2*R*,5*S*)-**2a**.

La configuración absoluta de las 1,3-dioxolan-4-onas (*2R,5S*)-**3a** y (*2S,5S*)-**3b** se estableció mediante difracción de rayos-X en un trabajo previo,⁷¹ por lo que no se discutirá en este trabajo y solo se presenta la perspectiva molecular del diastereoisómero (*2R,5S*)-**3a** (Figura 11).

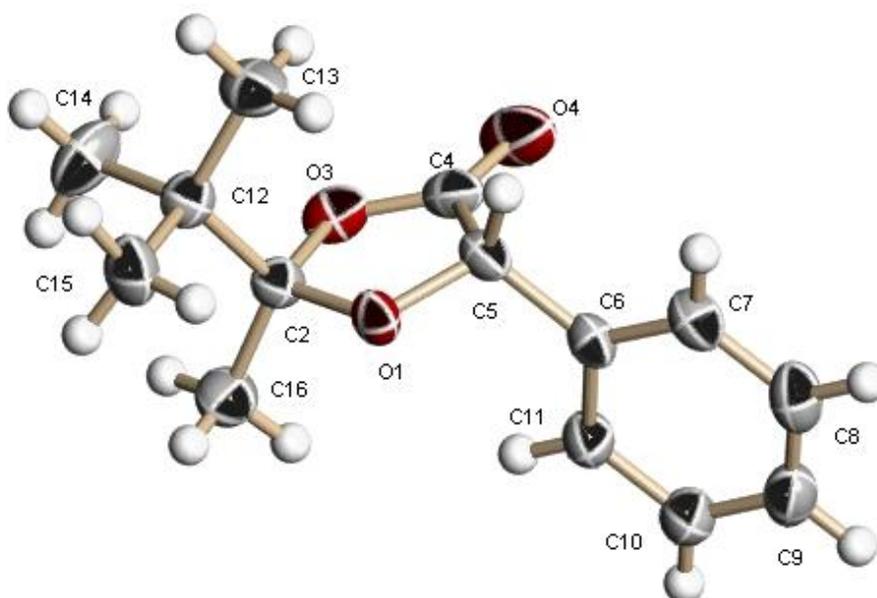
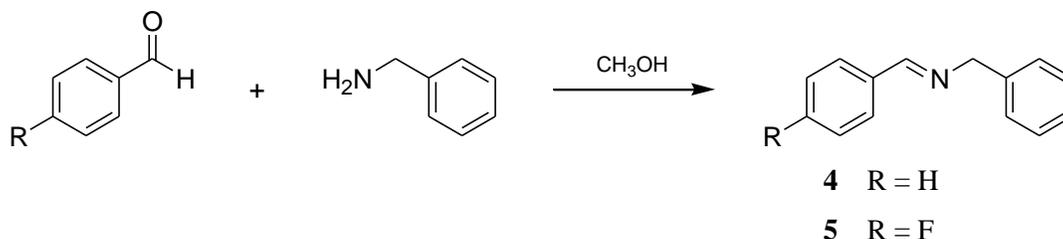


Figura 11. Perspectiva molecular obtenida mediante difracción de rayos-X de monocristal para el compuesto (*2R,5S*)-**3a**.

IV.2. Síntesis de la bencilbencilidenimina **4** y de la *p*-fluorobencilbencilidenimina **5**.



Esquema 18

Las iminas son sintones muy importantes debido a su uso como electrófilos en la reacción de Mannich. Una de las aplicaciones más comunes de los enlaces C=N es la adición reductiva para la formación de aminas.⁷²

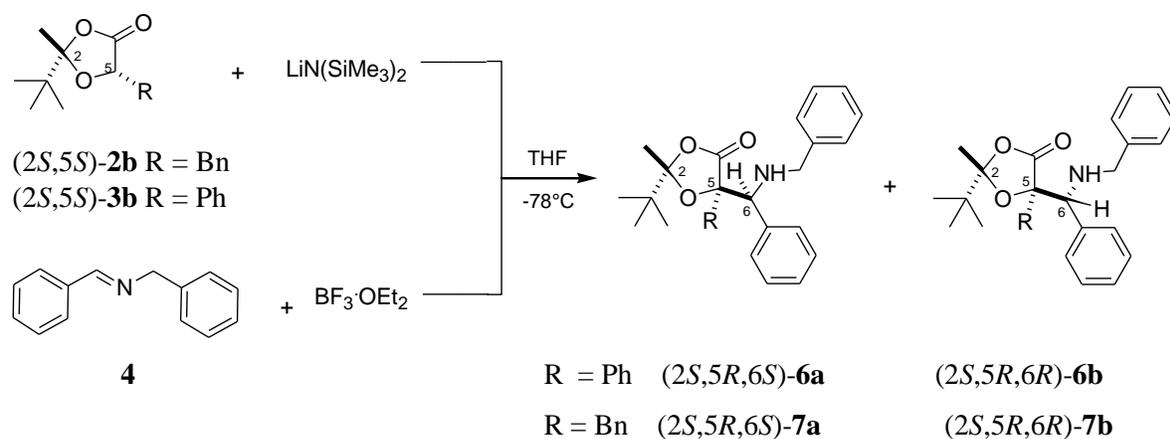
La bencilbencilidenimina (**4**) se preparó a partir de 1 equivalente de bencilamina y 1 equivalente de benzaldehído, utilizando metanol como disolvente y con remoción azeotrópica de agua utilizando una trampa Dean Stark a reflujo por 2 h., después de este tiempo se obtuvo la imina **4** como un aceite incoloro (Esquema 18). Cabe mencionar que en trabajos anteriores la reacción se llevó a cabo bajo reflujo de tolueno y con ácido *p*-toluensulfónico como catalizador,⁷¹ sin embargo, en estas condiciones los espectros de RMN siempre mostraron la presencia de benzaldehído sin reaccionar. Por lo que en este trabajo la imina **4** se preparó a menor temperatura y en ausencia de catalizador.

Así mismo, la *p*-fluorobencilbencilidenimina (**5**) se preparó a partir de 1 equivalente de bencilamina y 1 equivalente de *p*-fluorobenzaldehído, igualmente utilizando metanol como disolvente y con remoción azeotrópica de agua utilizando una trampa Dean Stark a reflujo por 2 h. Después de este tiempo se obtuvo la imina **5** como un aceite color amarillo claro.

Los compuestos se caracterizaron mediante RMN; la asignación de los espectros se describe de manera detallada en el *Apéndice 1* (p 88).

IV.3. Síntesis de 5-alkil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-onas (2*S*,5*R*,6*S*)-6a, (2*S*,5*R*,6*R*)-6b, (2*S*,5*R*,6*S*)-7a y (2*S*,5*R*,6*R*)-7b a partir de las 1,3-dioxolan-4-onas.

Se sabe que las iminas son electrófilos muy débiles para llevar a cabo reacciones de adición a enolatos, lo que generalmente conduce a bajos rendimientos, y a la formación de subproductos de reacción. Para incrementar la reactividad de las iminas se han utilizado co-disolventes tales como la HMPA y el DMPU, lo que disminuye los tiempos de reacción y aumenta los rendimientos químicos; así mismo, se han utilizado ácidos de Lewis que permiten una mayor polarización del enlace doble C=N; incrementando la $\delta(+)$ del átomo de carbono haciéndolo más electrofílico.⁷³ En este sentido, en este trabajo se llevó a cabo un estudio sobre la activación de la imina con diversos ácidos de Lewis, tales como $[(\text{CH}_3)_2\text{CHO}]_3\text{Al}$, AlCl_3 , $\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_4$, $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, para posteriormente tratarlas con los enolatos derivados de las 1,3-dioxolan-4-onas, desafortunadamente en la mayoría de los casos sólo se observó la epimerización de las 1,3-dioxolan-4-onas y la formación de varios subproductos en muy baja proporción, excepto al utilizar como ácido de Lewis el $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como activador del enlace doble C=N ya que en este caso se observó la formación de dos compuestos principales, así como la desaparición de la materia de partida tal como se había descrito anteriormente.⁷¹



Esquema 19

La preparación de los precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres se llevó a cabo al tratar una solución de la [1,3]-dioxolan-4-ona respectivamente en THF seco con 1 equivalente de LHMDs a -78°C y se formó un enolato quiral, el cual se adicionó lentamente a una solución del aducto formado por la imina **4** y el BF_3 en THF a -78°C y manteniéndolos en agitación a esta temperatura durante 20 h, tiempo en el cual se observó que la materia de partida se consumió en su totalidad. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, observándose la formación de 2 productos principales (Esquema 19). Los isómeros se purificaron por cromatografía en columna utilizando fases móviles de hexano-AcOEt. Las propiedades físicas, así como los rendimientos químicos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Propiedades físicas y químicas de los precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres (2*S*,5*R*,6*S*)-**6a**, (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b**, (2*S*,5*R*,6*S*)-**7a** y (2*S*,5*R*,6*R*)-**7b**.

Diastereoisómero	p.f. $^\circ\text{C}$	$[\alpha]_D^{20}$	Rendimiento ^b (%)	Rendimiento ^c (%)	Relación diastereomérica ^d
(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 6a	130.4- 132.7	+21.78 ($c =$ 0.74, CHCl_3)	79	11	3:2
(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 6b	124.0- 126.9	+10.78 ($c =$ 0.90, CHCl_3)		10	
(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 7a	a	+18.44 ($c =$ 0.12, CHCl_3)	68	20	2:1
(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 7b	a	+27.8 ($c =$ 0.1, CHCl_3)		15	

^aLíquido viscoso

^bDel par diastereomérico

^cDel compuesto puro

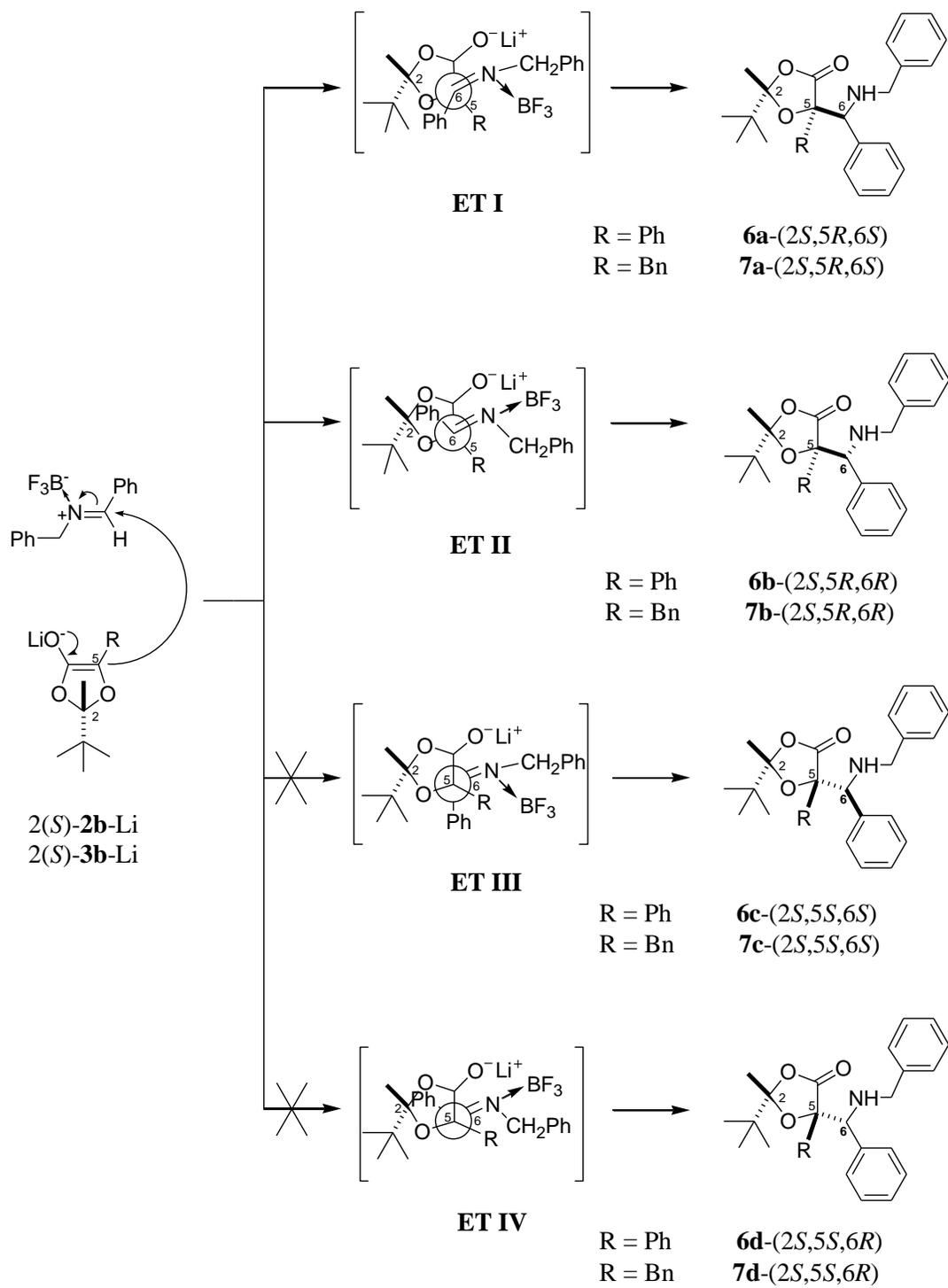
^dObtenida por RMN de ^1H

Todos los compuestos se caracterizaron mediante RMN; la asignación de los espectros se describe de manera detallada en el Apéndice 1 (p 93).

La reacción del enolato 2(*S*)-**2b**-Li o 2(*S*)-**3b**-Li con la imina conduciría en principio a la formación de 4 productos diastereoméricos; dos estereoisómeros son formados vía los estados de transición I y II (2*S*,5*R*,6*S* y 2*S*,5*R*,6*R*), los otros dos estereoisómeros se forman a través de los estados de transición III y IV (2*S*,5*S*,6*S* y 2*S*,5*S*,6*R*) (Esquema 20). Los estados de transición I y II son los favorecidos sobre los estados de transición III y IV, por lo que únicamente se forman los estereoisómeros 2*S*,5*R*,6*S* y 2*S*,5*R*,6*R*, debido a que la imina se aproxima al enolato por la cara diastereotópica menos impedida; cara *Re* (opuesta al grupo *t*-butilo). La proporción de los diastereómeros 2*S*,5*R*,6*S* (mayoritario) y 2*S*,5*R*,6*R* (minoritario) se explica en función a la forma en que la imina se aproxima al enolato. En el ET I se puede observar que cuando la imina se aproxima por la cara *Si* el fenilo queda alejado del anillo, mientras que si la imina reacciona por su cara *Re* (ET II), se genera una interacción desfavorable entre el grupo metilo de la posición 2 del enolato y el grupo fenilo de la imina (Esquema 20).

La configuración absoluta del compuesto **6b** se determinó por difracción de rayos-X de monocristal, la cual es (2*S*,5*R*,6*R*). A través de la estructura de rayos-X (Figura 12) se puede observar que la adición de la imina se llevó a cabo del lado opuesto al grupo *t*-butilo. Estos resultados y los modelos moleculares obtenidos indican que el centro estereogénico 5 se forma diastereoselectivamente con configuración *R* y como una mezcla en el centro estereogénico C6, el cual varía dependiendo de la forma en que la imina se aproxima al enolato; como se muestra en el esquema 20.

La configuración absoluta de los precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres **7a** y **7b** fue propuesta a través del modelado molecular mediante el método semiempírico AM1 implementado en el programa SPARTAN08 y del análisis de los espectros de RMN de ^1H (Apéndice 1 (p 101)); en donde se pudo observar que los protones del metilo H-9 se encuentra a frecuencias menores (0.44 ppm) para el isómero **7b** debido a que este cae dentro de la zona de protección del anillo aromático y de acuerdo al modelado molecular que se realizó se asignó la configuración *R* para C-6, mientras que para el isómero **7a** este se observa a frecuencias mayores (1.53 ppm) por lo que se asignó la configuración *S* para C-6 (Figura 13).



Esquema 20

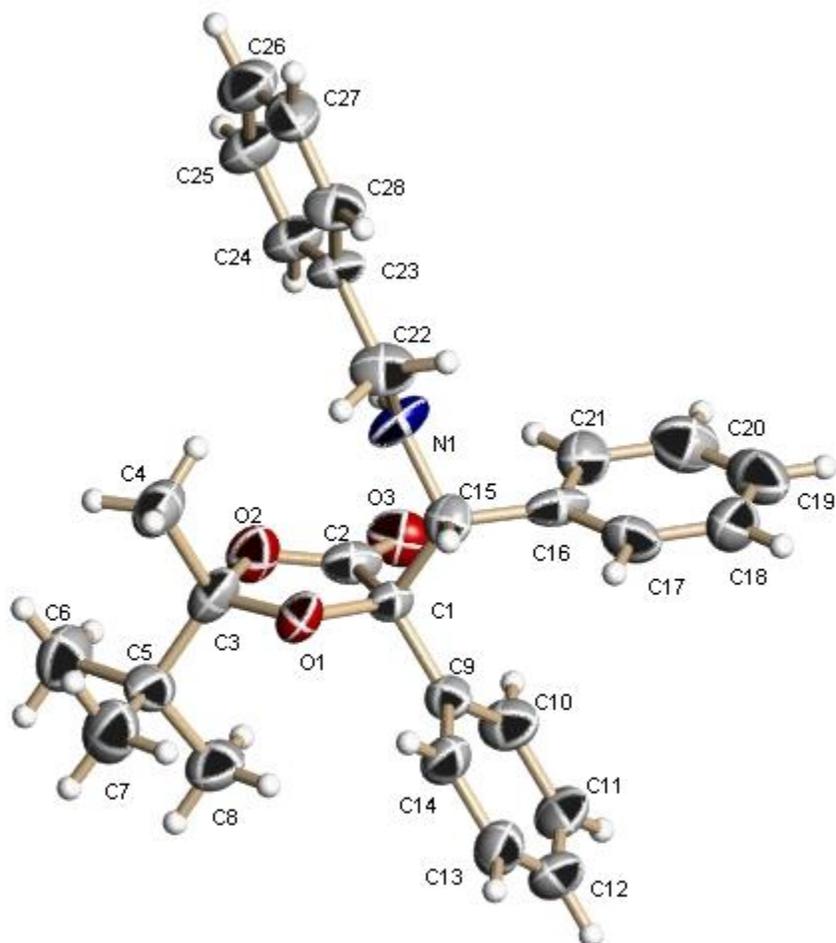
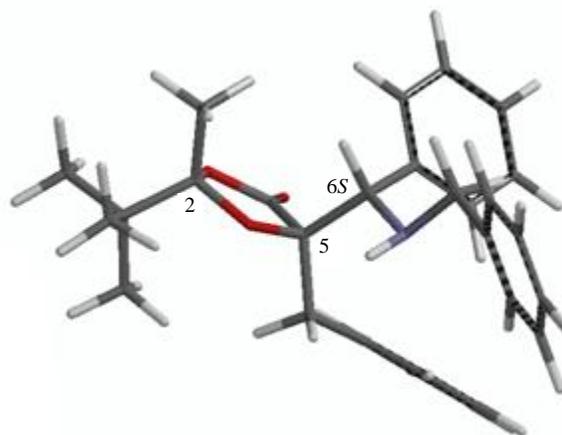
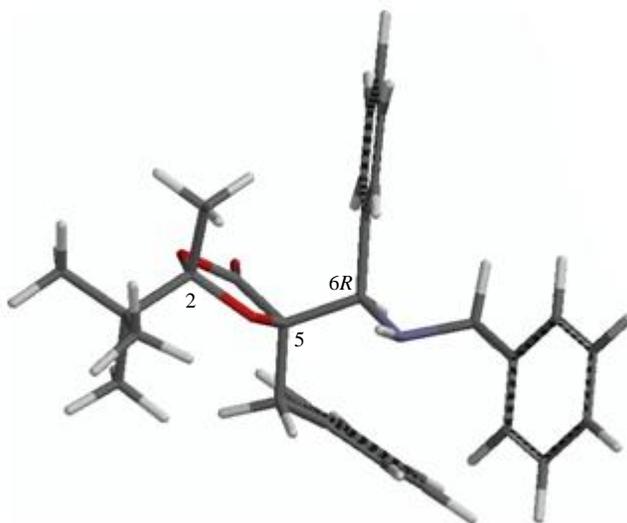


Figura 12. Perspectiva molecular obtenida mediante difracción de rayos-X de monocristal para el compuesto (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b**.



(2*S*,5*R*,6*S*)-7a

$E_{(AM1)} = -190.996$ kJ/mol

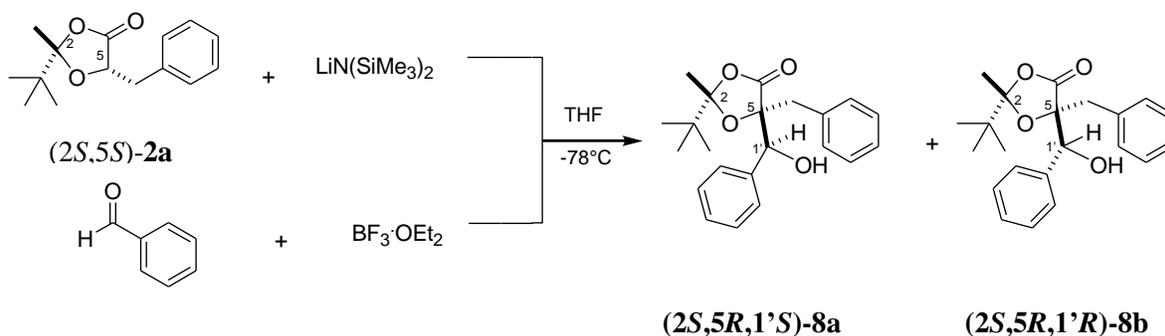


(2*S*,5*R*,6*R*)-7b

$E_{(AM1)} = -212.875$ kJ/mol

Figura 13

IV.4. Síntesis de 5-bencil-2-*t*-butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,1'*S*)-8a y (2*S*,5*R*,1'*R*)-8b.



Esquema 21

La preparación de los alcohol dioxolanonas se llevó a cabo al tratar una solución de la [1,3]-dioxolan-4-ona en THF seco con 1 equivalente de LHMDs a -78°C y se formó un enolato quiral el cual se adicionó lentamente a una solución de benzaldehído con BF_3 en THF a -78°C , manteniéndolos en agitación a esta temperatura durante 20 h, tiempo en el cual se observó que la materia de partida se consumió en su totalidad. La reacción se siguió en cromatografía en capa fina, observándose la formación de 2 productos principales (Esquema 21).

La asignación de la configuración en C-1' se realizó analizando en los espectros de RMN de ^1H de ambos diastereoisómeros los efectos en los desplazamientos químicos de los sustituyentes, cuando el centro estereogénico presenta configuración *R* se observa que el metilo de la posición 2 se protege, lo que origina que se observe a frecuencias menores (0.5 ppm), mientras que si la configuración es *S* el metilo se observa a frecuencias mayores (1.5 ppm). Adicionalmente al realizar el modelado molecular (Dreiding) se puede observar que los compuestos **8a** y **8b** forman un puente de hidrógeno intramolecular con el oxígeno de la posición O1⁷⁴, lo que fija la conformación, lo anterior se puede observar en la Figura 14. Igualmente se llevó a cabo el modelado molecular mediante el método semiempírico AM1 implementado en el programa SPARTAN08.

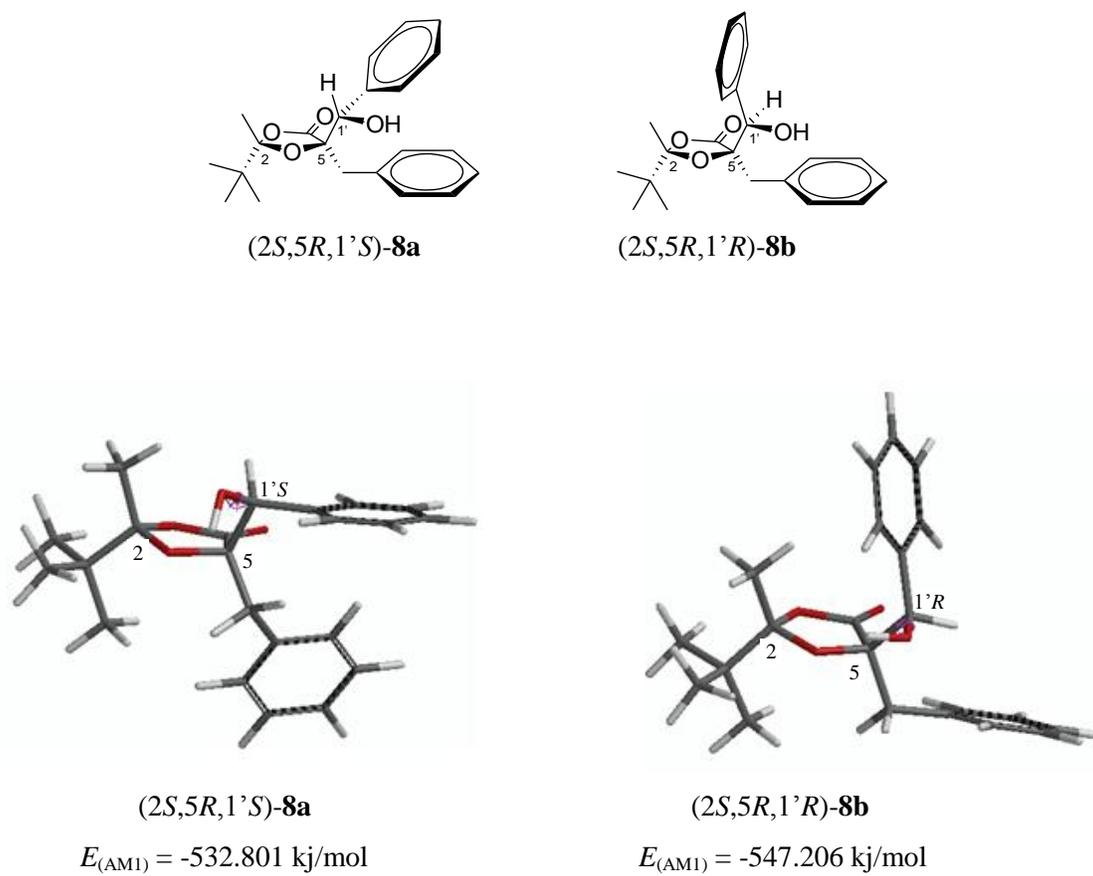


Figura 14

La purificación de estos compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre sílica gel con fase móvil de hexano-AcOEt. Las propiedades físicas, así como los rendimientos químicos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Propiedades físicas y rendimientos de los compuestos (2*S*,5*R*,1'*S*)-**8a** y (2*S*,5*R*,1'*R*)-**8b**.

Diastereoisómero	$[\alpha]_D^{20}$ (<i>c</i> = 0.3, CHCl ₃)	Rendimiento ^b	Rendimiento ^c	Relación diastereomérica ^d
(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 8a	+35.2	94	30	1.6:1
(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 8b	+49.5		18	

^aLíquido viscoso

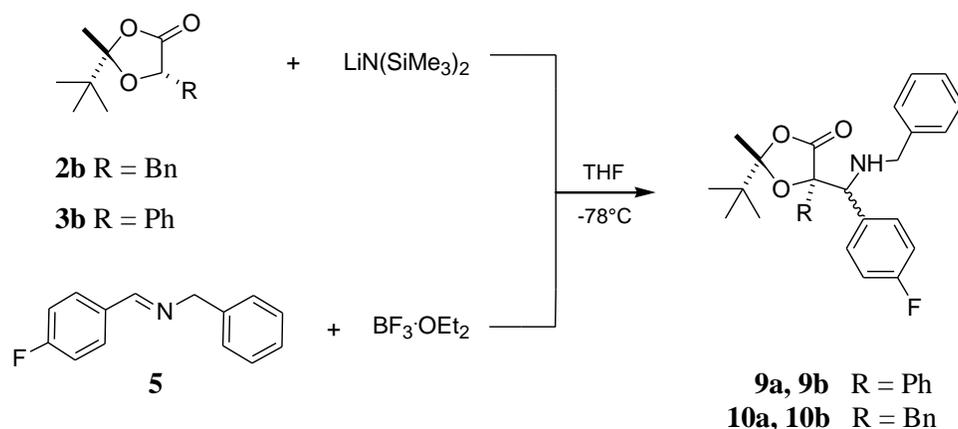
^bDel par diastereomérico

^cDel compuesto puro

^dObtenida por RMN de ¹H

Todos los compuestos fueron caracterizados mediante RMN; la asignación de los espectros se describe de manera detallada en el Apéndice 1 (p 110).

IV.5. Síntesis de 5-alkil-2-*t*-butil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (9a, 9b, 10a y 10b).



Esquema 22

Debido a los resultados obtenidos en trabajos previos,⁷¹ se llevó a cabo la síntesis de los precursores de β -aminoácidos utilizando la imina fluorada **5** y las [1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*S*)-**2b** y **3b** a -78°C ; para obtener **9** y **10** (Esquema 22).

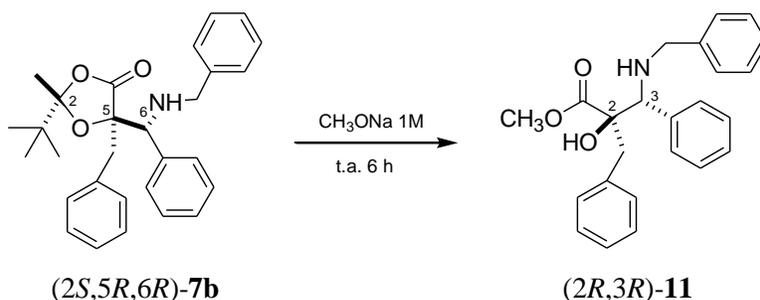
En el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción para obtener **9** se observaron las señales características de los productos esperados en una relación (2.5 a 1), esta relación se pudo determinar pues las señales se compararon con las de los compuestos anteriormente obtenidos **6a** y **6b**. Igualmente en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción para obtener **10** se observaron las señales características de los productos esperados y de otros subproductos en menor proporción. En ninguno de los 2 casos se logró la purificación debido a que solo se observó la descomposición de los productos.

En el *Apéndice 2* se presentan los espectros de los crudos de reacción de ambas reacciones (p 122).

IV.6. Síntesis de 3-amino-2,*N*-bencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (*2R,3R*)-**11** y de 1-bencil-3-hidroxi-3,4-difenil-azetidín-2-ona (*3R,4R*)-**12**.

La última etapa para la preparación de derivados de fenilisoserinas consistió en la metanólisis básica de los productos (*2S,5R,6R*)-**6b** y (*2S,5R,6R*)-**7b** a reflujo y a temperatura ambiente.

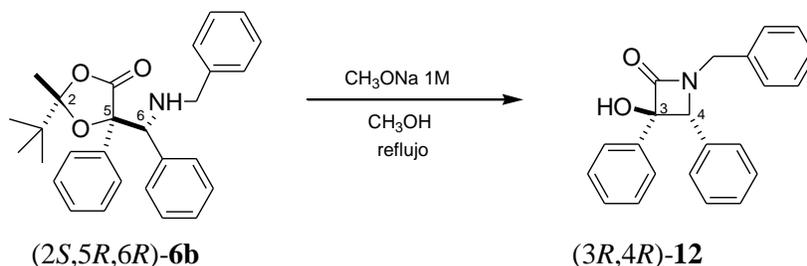
Cuando el compuesto (*2S,5R,6R*)-**7b** se trató con una solución de CH₃ONa recién preparado a temperatura ambiente durante 6 h, se observó la formación del compuesto (*2R,3R*)-**11** con un excelente rendimiento químico (100%) (Esquema 23).



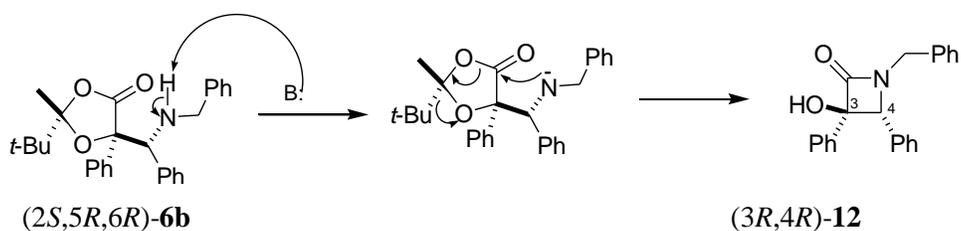
Esquema 23

El compuesto fue caracterizado mediante RMN; la asignación de los espectros se describe de manera detallada en el *Apéndice 1* (p 116).

Cuando el compuesto (*2S,5R,6R*)-**6b** se trató con CH₃ONa recién preparado a reflujo por 3 h se observó la formación de la β-lactama (*3R,4R*)-**12** con un rendimiento del 94% (Esquema 24). Concluyéndose que al elevar la temperatura de reacción se produce la apertura del anillo, lo que conduce a que se forme el aminuro y este se cicle a la β-lactama.



Esquema 24



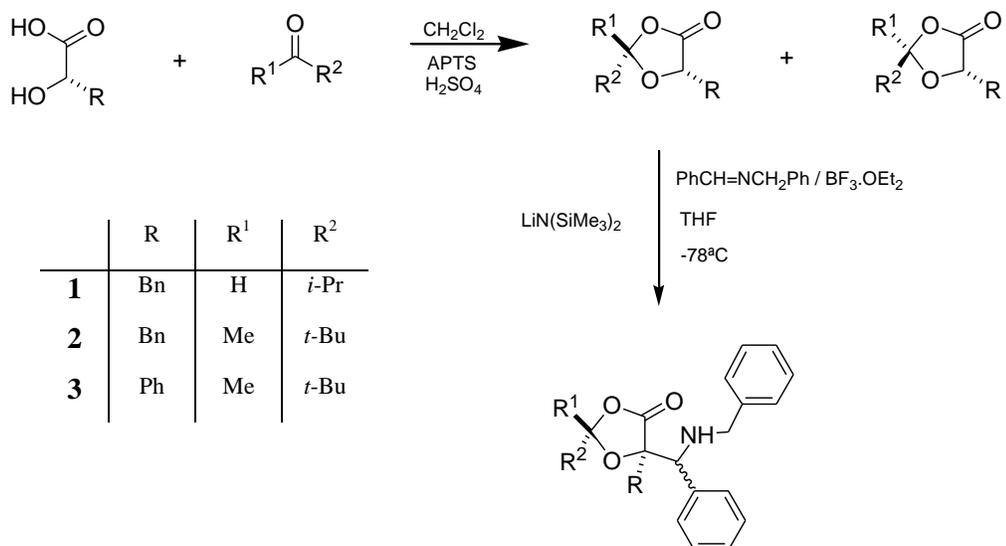
Esquema 25

El compuesto fue caracterizado mediante RMN; la asignación de los espectros se describe de manera detallada en el *Apéndice 1* (p 119).

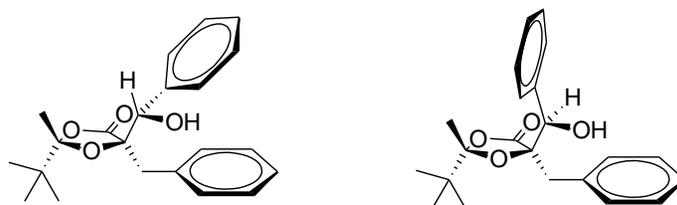
Con este último paso, se logró aplicar de una forma general el concepto de auto-regeneración de un centro estereogénico descrito por Seebach,⁵³ es decir, se partió de los α -hidroxiácidos (*S*)-(+)-mandélico y (*L*)-3-feniláctico que contienen un centro estereogénico y se condensó con isobutiraldehído y pinacolona para formar el cetal cíclico, obteniéndose preferentemente uno de los estereoisómeros posibles los cuales fueron purificados fácilmente. Se generó entonces el enolato correspondiente, el cual gracias al centro estereogénico temporal generado por el grupo isopropilo y *t*-butilo se adicionó a la imina con buena diastereoselectividad. Finalmente, el centro estereogénico acetálico temporal se removió por metanólisis básica, obteniéndose los ésteres derivados de los α -hidroxi- β -aminoácidos de interés enantioméricamente puros.

V. Conclusiones

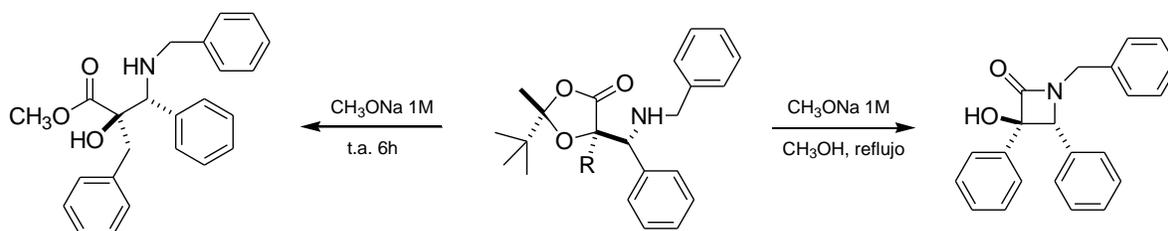
1. Se asignó la configuración absoluta de las [1,3]-dioxolan-4-onas mediante difracción de rayos-X de monocristal y mediante un análisis de los espectros de RMN de ^1H .
2. Se llevó a cabo un estudio de activación del enlace doble C=N de la bencilbencilidenimina con diversos ácidos de Lewis tales como $[(\text{CH}_3)_2\text{CHO}]_3\text{Al}$, AlCl_3 , $\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_4$, $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y posteriormente se trataron con los enolatos derivados de las [1,3]-dioxolan-4-onas. Observando que el $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ es el mejor ácido de Lewis para llevar a cabo reacciones de adición de enolatos a iminas.
3. Se encontraron las condiciones para llevar a cabo la síntesis de los (2*S*,5*R*,6*S*) y (2*S*,5*R*,6*R*)-5-alquil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-onas, precursores de α -hidroxi- β -aminoácidos, a partir de α -hidroxiácidos tales como el ácido (*S*)-(+)-mandélico y el ácido (*L*)-3-fenil-láctico.



4. Se desarrolló un método para la síntesis y purificación de los compuestos 5-bencil-2-*t*-butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona y se asignó su configuración mediante un análisis de los efectos en los desplazamientos químicos de los sustituyentes y difracción de Rayos-X.



5. Se encontraron las condiciones para llevar a cabo la metanólisis de los precursores de α -hidroxi- β -aminoácidos; observándose que al realizar la reacción utilizando condiciones suaves se obtiene un aminoéster y bajo condiciones más drásticas se promueve la formación de β -lactamas.



VI. Desarrollo experimental

El material de vidrio, jeringas, cánulas, barras de agitación, etc., usados para las reacciones bajo condiciones anhidras, fueron secados en una estufa a 100°C por 12 h antes de usarse.

El THF usado en reacciones anhidras se secó con pequeños trozos de sodio metálico y benzofenona como indicador. El disolvente seco se transfirió con jeringas y cánulas secas, bajo atmósfera de nitrógeno.

Para las reacciones a baja temperatura se utilizó un equipo ultraenfriador CRYO4-80 programado a temperatura de -78°C y agitación constante.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y bidimensionales se determinaron en un espectrómetro JEOL Eclipse +400 y Varian 400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se encuentran en partes por millón respecto al TMS, y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz).

La actividad óptica de las sustancias se determinó en soluciones de cloroformo en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 341 en la línea D de sodio (589 nm), las mediciones se realizaron a temperatura ambiente y la concentración de las muestras fue reportada en g/100 mL. La determinación estructural por difracción de Rayos-X de monocristal se realizó utilizando un difractómetro Smart 6000 CCD Bruker usando radiación de Mo ($\lambda = 0.7073 \text{ \AA}$), las estructuras se resolvieron usando métodos directos en el programa SHELXFL de la compañía Bruker 1999. Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron calculados geoméricamente.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer TF-IR System 2000, en pastillas de KBr y en la película de HART (Reflectancia Total Horizontal Atenuada). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Melting Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos. Los Análisis Elementales se obtuvieron en un equipo Perkin-Elmer Series II Analyzer 2400.

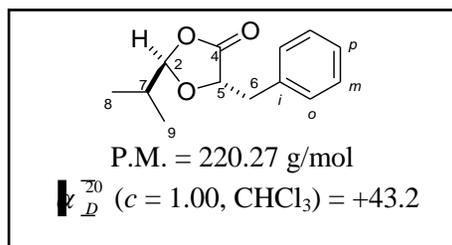
El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas comerciales de gel sílice 60 F₂₅₄, espesor de capa 0.2 mm, empleando como revelador una lámpara de UV. La purificación de los productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna utilizando columnas empacadas con gel de sílice Merk, tamaño de partícula 0.063-0.200 mm (70-230 ASTM).

VI.1. Procedimiento general para la preparación de (2R,5S) y (2S,5S)-2,5-dialquil-[1,3]-dioxolan-4-onas 1a, 1b, 2a, 2b, 3a y 3b.

En un matraz redondo de 500 mL provisto de una trampa de Dean-Stark inversa, condensador y agitador magnético se colocaron 2.0 g (1 equivalente) del α -hidroxiácido correspondiente disueltos en 300 mL de cloruro de metileno, a esta solución se adicionaron 1.1 equivalentes del aldehído o cetona; y finalmente una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico y unas gotas de H₂SO₄. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por espacio de 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el crudo de reacción se lavó con 2 porciones de aproximadamente 80 mL cada una de una solución de NaHCO₃ al 10%, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano-AcOEt).

VI.1.1. Preparación de (2R,5S) y (2S,5S)-5-bencil-2-isopropil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2R,5S)-1a y (2S,5S)-1b).

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de [1,3]-dioxolan-4-onas, con 2.0 g (12.04 mmol) de ácido (*L*)-3-feniláctico y 1.20 mL (13.25 mmol) de isobutiraldehído. La reacción se siguió por cromatografía en placa fina a través de la cual se observó la formación de dos productos en proporción 2:1 determinada por RMN de ¹H del crudo de reacción. Obteniéndose 2.56 g (96%) de un producto aceitoso color amarillo, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano-AcOEt 98:2). Obteniéndose 1.19 g (5.42 mmol) del producto (2R,5S)-**1a** como un aceite incoloro con un rendimiento del 47%, y 0.98 g (4.43 mmol) del producto (2S,5S)-**1b** también como un aceite incoloro con un rendimiento del 38%.

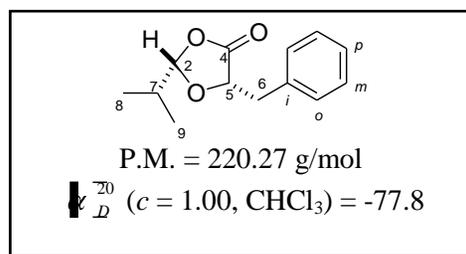
(2*R*,5*S*)-1a

RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.25-7.33 (m, 5H, H-aromáticos); 5.01 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H, H-2); 4.62 (ddd, $J = 6.0, 4.4, 1.2$ Hz, 1H, H-5); 3.14 (dd, $J = 14.3, 4.4$ Hz, 1H, H-6a); 3.06 (dd, $J = 14.3, 6.0$ Hz, 1H, H-6b); 1.88 (m, 1H, H-7); 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8); 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-9).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 172.9 (C-4); 135.6 (C-*i*); 129.7 (C-*m*); 128.7 (C-*o*); 127.3 (C-*p*); 108.9 (C-2); 75.4 (C-5); 37.2 (C-6); 33.0 (C-7); 15.7 (C-8); 15.5 (C-9).

Análisis elemental

Valor	C	H
Cal. (%)	70.89	7.32
Exp. (%)	70.88	7.31

(2*S*,5*S*)-1b

RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.22 y 7.33 (m, 5H, H-aromáticos); 5.24 (dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H, H-2); 4.49 (ddd, $J = 7.3, 3.9, 1.2$ Hz, 1H, H-5); 3.23 (dd, $J = 14.7, 3.9$ Hz, 1H, H-6a); 3.05 (dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H, H-6b); 1.82 (m, 1H, H-7); 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-8); 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-9).

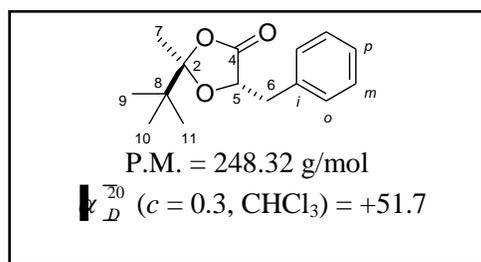
RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 174.1 (C-4); 137.0 (C-*i*); 131.0 (C-*m*); 129.8 (C-*o*); 127.0 (C-*p*); 108.4 (C-2); 76.9 (C-5); 36.5 (C-6); 32.1 (C-7); 16.7 (C-8); 16.6 (C-9).

Análisis elemental

Valor	C	H
Cal. (%)	70.89	7.32
Exp. (%)	70.75	7.28

VI.1.2. Preparación de (2*R*,5*S*) y (2*S*,5*S*)-5-bencil-2-*t*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona ((2*R*,5*S*)-2a y (2*S*,5*S*)-2b).

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de 1,3-dioxolan-4-onas, con 2.0 g (12.04 mmol) de ácido (*L*)-3-fenil-láctico y 1.65 mL (13.25 mmol) de pinacolona. La reacción se siguió por cromatografía en placa fina a través de la cual se observó la formación de dos productos en proporción 1:1.6 determinada por RMN de ¹H del crudo de reacción. Obteniéndose 2.73 g (91%) de un producto aceitoso color blanco, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano:AcOEt 99:1). Obteniéndose 0.99 g (4.02 mmol) del producto (2*R*,5*S*)-2a como un sólido cristalino color blanco con un rendimiento del 37%, y 1.20 g (4.85 mmol) del producto (2*S*,5*S*)-2b como un aceite incoloro con un rendimiento del 44%.

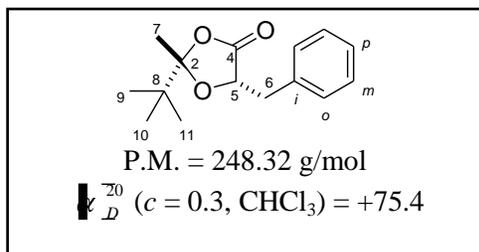
(2*R*,5*S*)-2a

RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.23-7.32 (m, 5H, H-aromáticos); 4.66 (dd, *J* = 7.52, 4.8 Hz, 1H, H-5); 3.14 (dd, *J* = 14.4, 5.3 Hz, 1H, H-6a); 3.08 (dd, *J* = 14.4, 5.3 Hz, 1H, H-6b); 1.04 (s, 3H, H-7); 0.94 (s, 9H, H-9, H-10, H-11).

RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃) 173.0 (C-4); 135.9 (C-*i*); 130.2 (C-*m*); 128.4 (C-*o*); 127.1 (C-*p*); 116.8 (C-2); 77.1 (C-5); 40.3 (C-8); 38.7 (C-6); 24.5 (C-9, C-10, C-11); 22.0 (C-7).

IR (ν, cm⁻¹ CH₂Cl₂) 3036 (C-H arom), 2975 (C-H alif), 1796 (O-C=O), 1602 (C-O), 1399 (O.C.O), 1384 (C=C arom), 1257 (COC).

Análisis elemental	Valor	C	H
	Cal. (%)	72.55	8.12
	Exp. (%)	72.59	8.05

(2*S*,5*S*)-2b

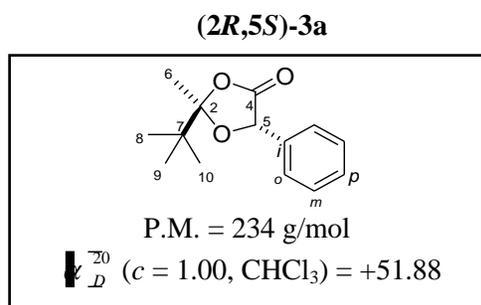
RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.23-7.33 (m, 5H, H-aromáticos); 4.58 (dd, $J = 8.3, 3.7$ Hz 1H, H-5); 3.20 (dd, $J = 14.3, 3.7$ Hz, 1H, H-6a); 3.03 (dd, $J = 14.3, 8.3$ Hz, 1H, H-6b); 1.45 (s, 3H, H-7); 0.95 (s, 9H, H-9, H-10, H-11).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 172.8 (C-4); 136.6 (C-*i*); 129.6 (C-*m*); 128.6 (C-*o*); 127.0 (C-*p*); 112.7 (C-2); 74.8 (C-5); 38.0 (C-8), 37.3 (C-6); 24.5 (C-9, C-10, C-11); 19.5 (C-7).

Análisis elemental	Valor	C	H
	Cal. (%)	72.55	8.12
	Exp. (%)	72.59	8.05

VI.1.3. Preparación de (2*R*,5*S*) y (2*S*,5*S*)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona ((2*R*,5*S*)-**3a** y (2*S*,5*S*)-**3b**).

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de 1,3-dioxolan-4-onas, con 2.0 g (13.14 mmol) de ácido (*S*)-(+)-mandélico y 1.80 mL (14.46 mmol) de pinacolona. La reacción se siguió por cromatografía en placa fina a través de la cual se observó la formación de dos productos en proporción 1.2:1 determinada por RMN de ¹H del crudo de reacción. Obteniéndose 2.97 g (97%) de un producto aceitoso color blanco, el cual se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano:AcOEt 99:1). Obteniéndose 1.1 g (4.7 mmol) del producto (2*R*,5*S*)-**3a** como un sólido cristalino color blanco con un rendimiento del 37%, y 1.04 g (4.44 mmol) del producto (2*S*,5*S*)-**3b** igualmente como un sólido cristalino con un rendimiento del 35%.

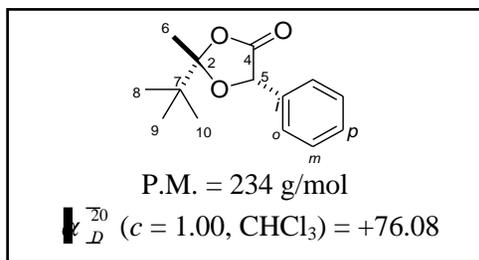


RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.33-7.50 (m, 5H, aromáticos); 5.41 (s, 1H, H-5); 1.63 (s, 3H, H-6); 1.09 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃) 171.8 (C-4); 135.6 (C-*i*); 128.8 (C-*o* y C-*p*); 125.9 (C-*m*); 117.0 (C-2); 77.4 (C-5); 40.4 (C-7); 24.7 (C-8, C-9, C-10); 22.7 (C-6).

IR (ν, cm⁻¹ CH₂Cl₂) 3034.56 (C-H arom); 1796.24 (COO); 1604.91, 1397.56 (OCO); 1253.33 (COC).

Análisis elemental	Valor	C	H
	Cal. (%)	71.77	7.74
	Exp. (%)	71.18	7.94

(2*S*,5*S*)-3b

RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.34-7.51 (m, 5H, aromáticos); 5.38 (s, 1H, H-5); 1.61 (s, 3H, H-6); 1.10 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 171.8 (C-4); 133.8 (C-*i*); 129.0 (C-*p*); 128.7 (C-*o*); 127.0 (C-*m*); 115.6 (C-2); 75.6 (C-5); 38.5 (C-7); 24.8 (C-8, C-9, C-10); 19.4 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3036.38 (C-H arom); 1789.41 (COO); 1604.44, 1397.96 (OCO); 1210.03 (COC).

Análisis elemental

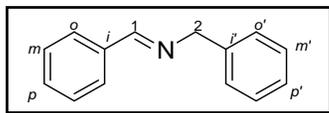
Valor	C	H
Cal. (%)	71.77	7.74
Exp. (%)	71.18	7.94

VI.2. Procedimiento general para la preparación de iminas 4 y 5.

En un matraz redondo de 250 mL provisto de una trampa de Dean-Stark, condensador y agitador magnético se colocaron 1 equivalente de bencilamina y 1 equivalente del aldehído correspondiente utilizando metanol como disolvente. La reacción se llevó a reflujo por 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. Estos compuestos se utilizaron sin purificar.

VI.2.1. Preparación de la bencilbencilidenimina (4).

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, con 1.04 mL (9.84 mmol) de benzaldehído y 1.07 mL (9.84 mmol) de bencilamina. Se obtuvieron 1.92 g (9.84 mmol) del crudo de la reacción (100%).

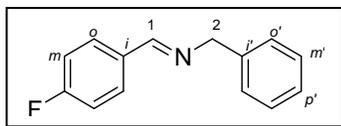


RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 8.43 (s, 1H, H-1); 7.90-7.20 (m, 10H, H-aromáticos); 4.87 (s, 2H, H-2).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 162.1 (C-1); 139.4 (C- i'); 136.3 (C- i); 130.9 (C- p); 128.8 (C- o); 128.6 (C- m); 128.4 (C- m'); 128.1 (C- o'); 127.1 (C- p'); 65.2 (C-2).

VI.2.2. Preparación de la *p*-fluoro bencilbencilidenimina (5).

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, con 1.25 mL (11.66 mmol) de *p*-fluoro benzaldehído y 1.27 mL (11.66 mmol) de bencilamina. Se obtuvieron 2.48 g (11.66 mmol) del crudo de la reacción (100%).



RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 8.43 (s, 1H, H-1); 7.90-7.20 (m, 10H, H-aromáticos); 4.87 (s, 2H, H-2).

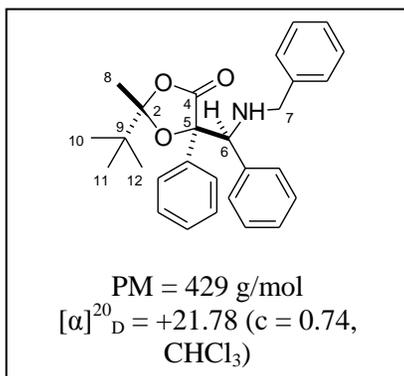
RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 160.5 (C-1); 139.2 (C- i'); 132.5 (C- i); 130.2 (C- o); 130.1 (C- m); 128.6 (C- m'); 128.0 (C- o'); 127.1 (C- p'); 64.7 (C-2).

VI.3. Procedimiento general para la preparación de (2*S*,5*R*,6*S*) y (2*S*,5*R*,6*R*) 5-alkuil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil- [1,3]-dioxolan-4-onas **6a**, **6b**, **7a** y **7b**.

En un tubo provisto de un agitador magnético se colocaron 1 equivalente de la [1,3]-dioxolan-4-ona correspondiente y mediante una cánula, 25 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Este tubo se sumergió en el equipo ultraenfriador a -78°C y se adicionaron mediante jeringa 1.1 equivalentes de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LHMDS), se dejó reaccionar por 20 minutos para la formación del enolato. Simultáneamente en un segundo tubo con las mismas características del anterior, se colocaron 1 equivalente de la imina **4** (sin purificar) y mediante cánula, se adicionaron 25 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Este matraz se sumergió en el equipo ultraenfriador a -78°C y se adicionaron mediante jeringa 2 equivalentes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$; se dejó reaccionar por espacio de 20 minutos. La disolución final del primer tubo se adicionó lentamente al segundo tubo vía cánula. La mezcla se dejó reaccionando por 20 h a -78°C , después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, posteriormente se adicionaron 15 mL de una solución saturada de cloruro de amonio (NH_4Cl). Se evaporó el THF a presión reducida en el rotavapor. La mezcla de reacción resultante se colocó en un embudo de separación y se extrajo con cloruro de metileno (CH_2Cl_2), los extractos orgánicos se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida.

VI.3.1. Preparación de 5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2*S*,5*R*,6*S*)-**6a** y (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b**).

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres, 0.30 g (1.28 mmol) de (2*S*,5*S*)-**3b** sedisolvió en 25 mL de THF para adicionar 1.97 mL (1.97 mmol) de LHMDS y en otro tubo 0.25 g (1.28 mmol) de la imina **4** disueltos en 25 mL de THF para adicionar 0.32 mL (2.56 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. La disolución final del primer tubo se adicionó lentamente al segundo. Obteniéndose 0.43 g (79%) de un producto aceitoso color amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano:AcOEt 95:5) y por TLC (hexano:AcOEt 9:1), obteniéndose 0.06 g (0.13 mmol) del producto (2*S*,5*R*,6*S*)-**6a** como un sólido cristalino color blanco con un rendimiento del 11%, y 0.05 g (0.13 mmol) del producto (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b** también como un sólido cristalino color blanco con un rendimiento del 10%.

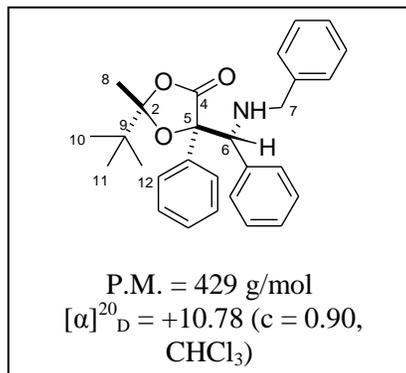
(2*S*,5*R*,6*S*)-6a

RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 6.97-7.28 (m, 15H, H-aromáticos); 3.96 (s, 1H, H-6); 3.67 (d, $J_A = 13.2$ Hz, 1H, H-7a); 3.59 (d, $J_B = 13.2$ Hz, 1H, H-7b); 1.67 (s, 3H, H-8); 0.81 (s, 9H, H-10, H-11, H-12).

RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃) 172.9 (C-4); 139.9 (C-*i*); 138.1 (C-*i*); 138.0 (C-*i*); 128.8 (C-H arom); 128.3 (C-H arom); 128.2 (C-H arom); 127.9 (C-H arom); 127.6 (C-*p*); 127.53 (C-H arom); 127.48 (C-H arom); 127.0 (C-*p*); 125.8 (C-*p*); 116.2 (C-2); 87.2 (C-5); 70.5 (C-6); 52.1 (C-7); 39.6 (C-9); 25.3 (C-10, C-11, C-12); 22.4 (C-8).

HMRS (FAB+) calculado 430.2382
para C₂₈H₃₂NO₃ (MH⁺)

encontrado 430.2368

(2*S*,5*R*,6*R*)-6b

RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.52-6.94 (m, 15H, H-aromáticos); 4.10 (s, 1H, H-6); 3.64 (d, $J_A = 13.5$ Hz, 1H, H-7a); 3.32 (d, $J_B = 13.5$ Hz, 1H, H-7b); 1.24 (s, 3H, H-8); 0.78 (s, 9H, H-10, H-11, H-12).

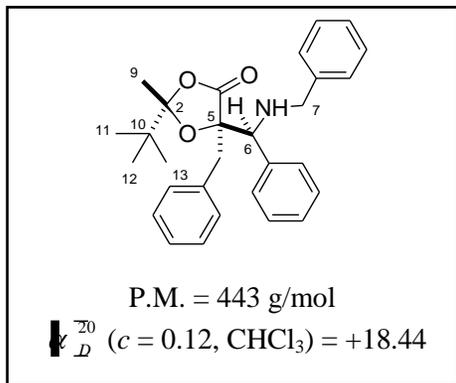
RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃) 172.3 (C-4); 139.7 (C-*i*); 136.9 (C-*i*); 136.8 (C-*i*); 128.6 (C-H arom); 128.3 (C-H arom); 128.0 (C-H arom); 127.92 (C-H arom); 127.88 (C-H arom); 127.7 (C-H arom); 126.9 (C-H arom); 126.3 (C-H arom); 116.4 (C-2); 85.7 (C-5); 69.5 (C-6); 51.2 (C-7); 39.6 (C-9); 25.2 (C-10, C-11, C-12); 22.4 (C-8).

HMRS (FAB+) calculado 430.2382
para C₂₈H₃₂NO₃ (MH⁺)

encontrado 430.2368

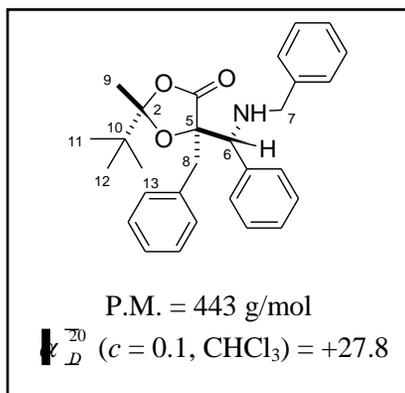
VI.3.2. Preparación de 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-7a y (2*S*,5*R*,6*R*)-7b.

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres, 0.16 g (0.65 mmol) de (2*S*,5*S*)-2b se disolvieron en 25 mL de THF para adicionar 1.06 mL (1.06 mmol) de LHMDS y en otro tubo 0.13 g (0.65 mmol) de la imina 4 disueltos en 25 mL de THF para adicionar 0.17 mL (1.31 mmol) de BF₃·OEt₂. La disolución final del primer tubo se adicionó lentamente al segundo. Obteniéndose 0.20 g (68%) de un producto aceitoso color amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano:AcOEt 98:2) y por TLC (hexano:AcOEt 99:1 y 95:5). Obteniéndose 0.04 g (0.10 mmol) del producto (2*S*,5*R*,6*S*)-7a como un aceite amarillo y 0.03 g (0.07 mmol) del producto (2*S*,5*R*,6*R*)-7b también como un aceite amarillo.

(2*S*,5*R*,6*S*)-7a

RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.10-7.42 (m, 15H-aromáticos); 3.96 (s, 1H, H-6); 3.59 (d, $J_A = 12.8$ Hz, 1H, H-7a); 3.43 (d, $J_B = 12.8$ Hz, 1H, H-7b); 3.51 (d, $J_A = 14.7$ Hz, 1H, H-8a); 2.95 (d, $J_B = 14.7$ Hz, 1H, H-8b); 1.53 (s, 3H, H-9); 0.90 (s, 9H, H-11, H-12 y H-13).

RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃) 176.1 (C-4); 116.1 (C-2); 86.6 (C-5); 66.6 (C-6); 51.7 (C-7); 40.1 (C-10); 39.0 (C-8); 25.2 (C-11, C-12 y C-13); 22.7 (C-9).

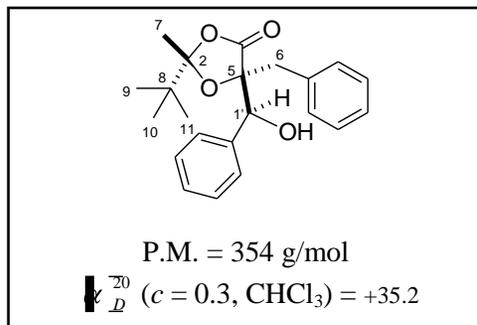
(2*S*,5*R*,6*R*)-7b

RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.04-7.63 (m, 15H-aromáticos); 4.26 (s, 1H, H-6); 3.77 (d, $J_A = 13.6$ Hz, 1H, H-7a); 3.43 (d, $J_B = 13.6$ Hz, 1H, H-7b); 3.69 (d, $J_A = 14.5$ Hz, 1H, H-8a); 2.73 (d, $J_B = 14.5$ Hz, 1H, H-8b); 0.94 (s, 9H, H-11, H-12 y H-13); 0.44 (s, 3H, H-9).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 174.9 (C-4); 127.1-140.0 (C-aromáticos); 116.0 (C-2); 85.1 (C-5); 65.3 (C-6); 51.2 (C-7); 39.3 (C-10); 38.2 (C-8); 25.5 (C-11, C-12 y C-13); 21.9 (C-9).

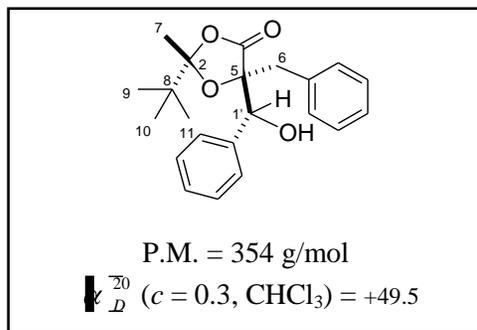
VI.4. Preparación de 5-bencil-2-*t*-butil -5-(1'-fenil-1-hidroximetil)- 2-metil -[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,1'*S*)-8a y (2*S*,5*R*,1'*R*)-8b.

En un tubo provisto de un agitador magnético se colocaron 0.12 g (0.47 mmol) del compuesto (2*S*,5*S*)-**2a** y mediante una cánula, 25 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Este tubo se sumergió en el equipo ultraenfriador a -78°C y se adicionaron mediante jeringa 0.76 mL (0.76 mmol) de bis(trimetilsilil)amiduro de litio ($\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$), se dejó reaccionar por 20 minutos para la formación del enolato. Simultáneamente en un segundo tubo con las mismas características del anterior, se colocaron 0.05 mL (0.47 mmol) de benzaldehído y mediante cánula, se adicionaron 25 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Este matraz se sumergió en el equipo ultraenfriador a -78°C y se adicionó mediante jeringa 0.12 mL (0.93 mmol) de ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$); se dejó reaccionar por espacio de 20 minutos. La disolución final del primer tubo se adicionó lentamente al segundo tubo vía cánula. La mezcla se dejó reaccionando por 20 h a -78°C , la reacción se siguió por cromatografía en capa fina a través de la cual se observó la formación de dos productos en proporción 1.6:1. Después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, posteriormente se adicionaron 15 mL de una solución saturada de cloruro de amonio (NH_4Cl). Se evaporó el THF a presión reducida en el rotavapor. La mezcla de reacción resultante se colocó en un embudo de separación y se extrajo con cloruro de metileno (CH_2Cl_2), los extractos orgánicos se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida, obteniéndose 0.15 g (94%) de un producto aceitoso color amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano:AcOEt 98:2). Obteniéndose 0.06 g (0.18 mmol) del producto (2*S*,5*R*,1'*S*)-**8a** como un aceite amarillo con un rendimiento del 40%, y 0.04 g (0.11 mmol) del producto (2*S*,5*R*,1'*R*)-**8b** también como un aceite amarillo con un rendimiento del 25%.

(2*S*,5*R*,1'*S*)-8a

RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.07-7.63 (m, H-aromáticos); 5.26 (s, 1H, H-1'); 3.55 (d, $J_A = 14.7$ Hz, 1H, H-6a); 2.54 (d, $J_B = 14.7$ Hz, 1H, H-6b); 1.06 (s, 9H, H-9, H-10 y H-11); 0.53 (s, 3H, H-7).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 176.1 (C-4); 127.3-137.3 (C-aromáticos); 117.1 (C-2); 85.1 (C-5); 74.4 (C-1'); 39.4 (C-8); 36.8 (C-6); 25.5 (C-9, C-10 y C-11); 21.7 (C-7).

(2*S*,5*R*,1'*R*)-8b

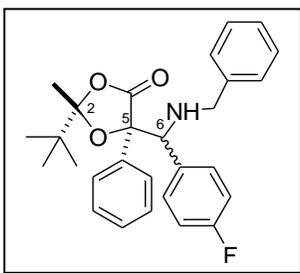
RMN de ^1H (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.14-7.35 (m, H-aromáticos); 4.98 (s, 1H, H-1'); 3.39 (d, $J_A = 15.0$ Hz, 1H, H-6a); 2.85 (d, $J_B = 15.0$ Hz, 1H, H-6b); 1.50 (s, 3H, H-7); 0.92 (s, 9H, H-9, H-10 y H-11).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, CDCl_3) 173.4 (C-4); 127.0-138.5 (C-aromáticos); 116.2 (C-2); 86.1 (C-5); 76.4 (C-1'); 39.4 (C-8); 39.1 (C-6); 25.1 (C-9, C-10 y C-11); 22.4 (C-7).

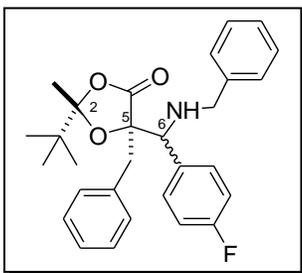
VI.5. Procedimiento general para la preparación de 5-alkil-2-*t*-butil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-onas 9 y 10.

En un tubo provisto de un agitador magnético se colocaron 1 equivalente de [1,3]-dioxolan-4-ona y mediante una cánula, 25 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Este tubo se sumergió en el equipo ultraenfriador -78°C y se adicionaron mediante jeringa 1.1 equivalentes de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LHMDS), se dejó reaccionar por 20 minutos para la formación del enolato. Simultáneamente en un segundo tubo con las mismas características del anterior, se colocaron 1 equivalente de la imina **5** (sin purificar) y mediante cánula, se adicionaron 25 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Este matraz se sumergió en el equipo ultraenfriador a -78°C y se adicionaron mediante jeringa 2 equivalentes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$; se dejó reaccionar por espacio de 20 minutos. La disolución final del primer tubo se adicionó lentamente al segundo tubo vía cánula. La mezcla se dejó reaccionando por 20 h a -78°C , después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, posteriormente se adicionaron 15 mL de una solución saturada de cloruro de amonio (NH_4Cl). Se evaporó el THF a presión reducida en el rotavapor. La mezcla de reacción resultante se colocó en un embudo de separación y se extrajo con cloruro de metileno (CH_2Cl_2), los extractos orgánicos se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida.

VI.5.1. Preparación de 2-*t*-butil-5-fenil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (9a y 9b).



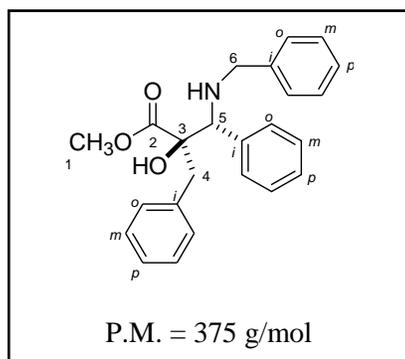
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres fluorados, 0.17 g (0.73 mmol) de (2*S*,5*S*)-**3b** disolvieron en 25 mL de THF para adicionar 1.12 mL (1.12 mmol) de LHMDS y en otro tubo 0.15 g (0.73 mmol) de imina **5** disueltos en 25 mL de THF para adicionar 0.18 mL (1.45 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La disolución final del primer tubo se adicionó lentamente al segundo. Obteniéndose 0.28 g (88%) de un producto aceitoso color amarillo. El cual no se logró purificar y solo se observó la descomposición del mismo.

VI.5.2. Síntesis de 5-bencil-2-*t*-butil-5-(*p*-fluoro bencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (10a y 10b).

Seguindo con el procedimiento general para la preparación de precursores de α -hidroxi- β -aminoésteres fluorados, 0.17 g (0.68 mmol) de (2*S*,5*S*)-**2b** disolvieron en 25 mL de THF para adicionar 1.12 mL (1.12 mmol) de LHMDS y en otro tubo 0.15 g (0.69 mmol) de imina **5** disueltos en 25 mL de THF para adicionar 0.17 mL (1.37 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La disolución final del primer tubo se adicionó lentamente al segundo. Obteniéndose 0.30 g (94%) de un producto aceitoso color amarillo. El cual no se logró purificar y solo se observó la descomposición del mismo.

VI.6. Preparación de 3-amino-2,*N*-dibencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (2*R*,3*R*)-11.

En un matraz redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético se colocó 0.03 g (0.07 mmol) del compuesto (2*S*,5*R*,6*R*)-**7b** con 6 mL de CH₃ONa (1 M). La mezcla de reacción se dejó agitando por 6 h a temperatura ambiente. Posteriormente se evaporó el MeOH a presión reducida en el rotavapor, la mezcla de reacción resultante se colocó en un embudo de separación y se extrajo con cloruro de metileno (CH₂Cl₂) y agua, los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida, obteniéndose 0.026 g (100%) de un aceite muy denso color amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano:AcOEt 9:1). Obteniéndose 0.018 g (0.05 mmol) del producto (2*R*,3*R*)-**11** como un sólido blanco.

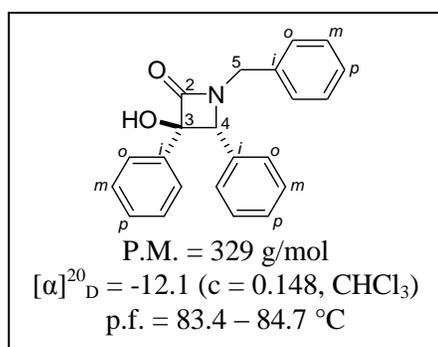


RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 6.95-7.59 (m, H-aromáticos); 4.35 (s, 1H, H-5); 3.49 (d, *J*_A = 16.0 Hz, 1H, H-6a); 3.11 (d, *J*_B = 16.0 Hz, 1H, H-6b); 3.30 (s, 3H, H-1); 3.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-4a); 2.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-4b).

RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃) 172.8 (C-2); 124.6-138.9 (C-aromáticos); 80.8 (C-3); 64.5 (C-5); 52.6 (C-1) 51.3 (C-6); 38.7 (C-4).

VI.7. Preparación de 1-bencil-3,4-difenil-3-hidroxi-azetidín-2-ona (3*R*,4*R*)-12.

En un matraz redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 0.01 g (0.02 mmol) del compuesto (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b** con 2 mL de MeOH, la mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo, posteriormente se adicionó 0.02 mL (0.02 mmol) de CH₃ONa (1M). La mezcla de reacción se dejó agitando en un baño a reflujo por 3 h. Posteriormente se evaporó el MeOH a presión reducida en el rotavapor, la mezcla de reacción resultante se colocó en un embudo de separación y se extrajo con CH₂Cl₂ y agua, los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor a presión reducida, obteniéndose 0.0072 g (0.02 mmol) (94%) de un sólido cristalino color amarillo-café.



RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.32-6.83 (m, 15H, H-arom); 4.98 (d, *J*_A = 15.0 Hz, 1H, H-5a); 3.87 (d, *J*_B = 15.0 Hz, 1H, H-5b); 4.72 (s, 1H, H-4), 4.05 (ancha, 1H, OH).

RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃) 170.2 (C-2); 136.1 (C-*i*); 134.9 (C-*i*); 134.2 (C-*i*); 128.9 (C-H arom); 128.7 (C-H arom); 128.4 (C-H arom); 128.2 (C-H arom); 128.1 (C-H arom); 127.9 (C-H arom); 127.6 (C-H arom); 127.5 (C-H arom); 91.4 (C-3); 69.6 (C-4); 44.4 (C-5).

Análisis elemental	Valor	C	H
	Cal. (%)	80.22	5.81
	Exp. (%)	80.23	5.84

IR (ν, cm⁻¹ CH₂Cl₂) 2925 (C-Harom); 1724 (NCO); 1644 (C=Carom)

VII. Apéndice 1

VII.1. 5-bencil-2-isopropil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2*R*,5*S*)-1a y (2*S*,5*S*)-1b).

Para el isómero (2*R*,5*S*)-1a el espectro de RMN de ^1H (Figura 15) presentó en 0.91 ppm una señal doble con $J = 7.0$ Hz que correspondió a H-9, en 0.92 ppm otra señal doble con $J = 7.0$ Hz que se asignó a H-8, una señal múltiple en 1.88 ppm que se asignó a H-7, en 3.06 ppm una señal doble de dobles con $J = 14.3, 6.0$ Hz que se asignó a H-6b, en 3.14 ppm otra señal doble de dobles con $J = 14.3, 4.4$ Hz que se asignó a H-6a, en 4.62 ppm una señal doble de doble dobles con $J = 6.0, 4.4, 1.2$ Hz que correspondió a H-5, en 5.01 ppm una señal doble de dobles con $J = 4.8, 1.2$ Hz que se asignó a H-2, y finalmente entre 7.25 y 7.33 ppm una señal múltiple para los 5-H aromáticos de la molécula.

El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (2*R*,5*S*)-1a (Figura 16) presentó la señal correspondiente a C-9 en 15.5 ppm, y para el grupo metilo C-8 una señal en 15.7 ppm, en 33.0 ppm la señal de C-7, en 37.2 ppm la señal correspondiente a C-6, en 75.4 ppm se observó la señal de C-5, en 108.9 ppm la señal que correspondió a C-2, la señal para el C-*p* en 127.3 ppm, en 128.7 ppm la señal del C-*o*, en 129.7 ppm se observó la señal del C-*m*, en 135.6 ppm la señal para el C-*i*, y finalmente en 172.9 ppm la señal correspondiente al carbonilo C-4.

Para asignar la estereoquímica que presenta este compuesto se recurrió a un experimento NOESY (Figura 17), en el cual se observaron interacciones en el espacio entre H-5 con los grupos metilo H-8 y H-9 del isopropilo, lo que permite proponer la configuración relativa *trans* para el compuesto (2*R*,5*S*)-**1a**.

El espectro de RMN de ^1H para la [1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*S*)-**1b** (Figura 18) presentó en 0.89 ppm una señal doble con $J = 6.8$ Hz que correspondió a H-9, otra señal doble en 0.91 ppm con $J = 6.8$ Hz que correspondió a H-8, en 1.82 ppm una señal múltiple que integra para 1H y es para H-7, en 3.05 ppm una señal doble de dobles con $J = 14.7, 7.3$ Hz para H-6b, en 3.23 ppm otra señal doble de dobles con $J = 14.7, 3.9$ Hz para H-6a, en 4.49 ppm una señal doble de doble de dobles con $J = 7.3, 3.9, 1.2$ Hz que se asignó a H-5, en 5.24 ppm una señal doble de dobles con $J = 4.6, 1.2$ Hz que se asignó a H-2, y finalmente entre 7.22 y 7.33 ppm una señal múltiple que integró para 5-H del anillo aromático. Estas asignaciones se corroboraron con el experimento COSY (Figura 21).

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado con ayuda del diagrama HMQC (Figura 22). Así en la Figura 19 se puede observar la señal correspondiente a C-9 en 16.6 ppm, y para el grupo metilo C-8 una señal en 16.7 ppm, en 32.1 ppm la señal de C-7, en 36.5 ppm la señal correspondiente a C-6, en 76.9 ppm se observó la señal de C-5, en 108.4 ppm la señal que correspondió a C-2, la señal para el C-*p* en 127.0 ppm, en 129.8 ppm la señal del C-*o*, en 131.0 ppm se observó la señal del C-*m*, en 137.0 ppm la señal para el C-*i*, y finalmente en 174.1 ppm la señal correspondiente al carbonilo C-4.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 20). La señal en 174.1 ppm se asignó al carbonilo de la dioxlanona, ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 4.49 ppm que correspondió al hidrógeno en C-5, y a tres enlaces con las señales en 3.05 y 3.23 ppm asignadas a los hidrógenos en C-6. La señal en 137.0 ppm se asignó al C-*i*, ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.05 y 3.23 ppm correspondientes a H-6 y a tres enlaces con la señal en 4.49 correspondiente a H-5.

La estereoquímica para este compuesto se determinó mediante un experimento NOESY (Figura 23), en el cual se observó una interacción entre H-5 y H-2, lo que permitió proponer la configuración (2*S*,5*S*).

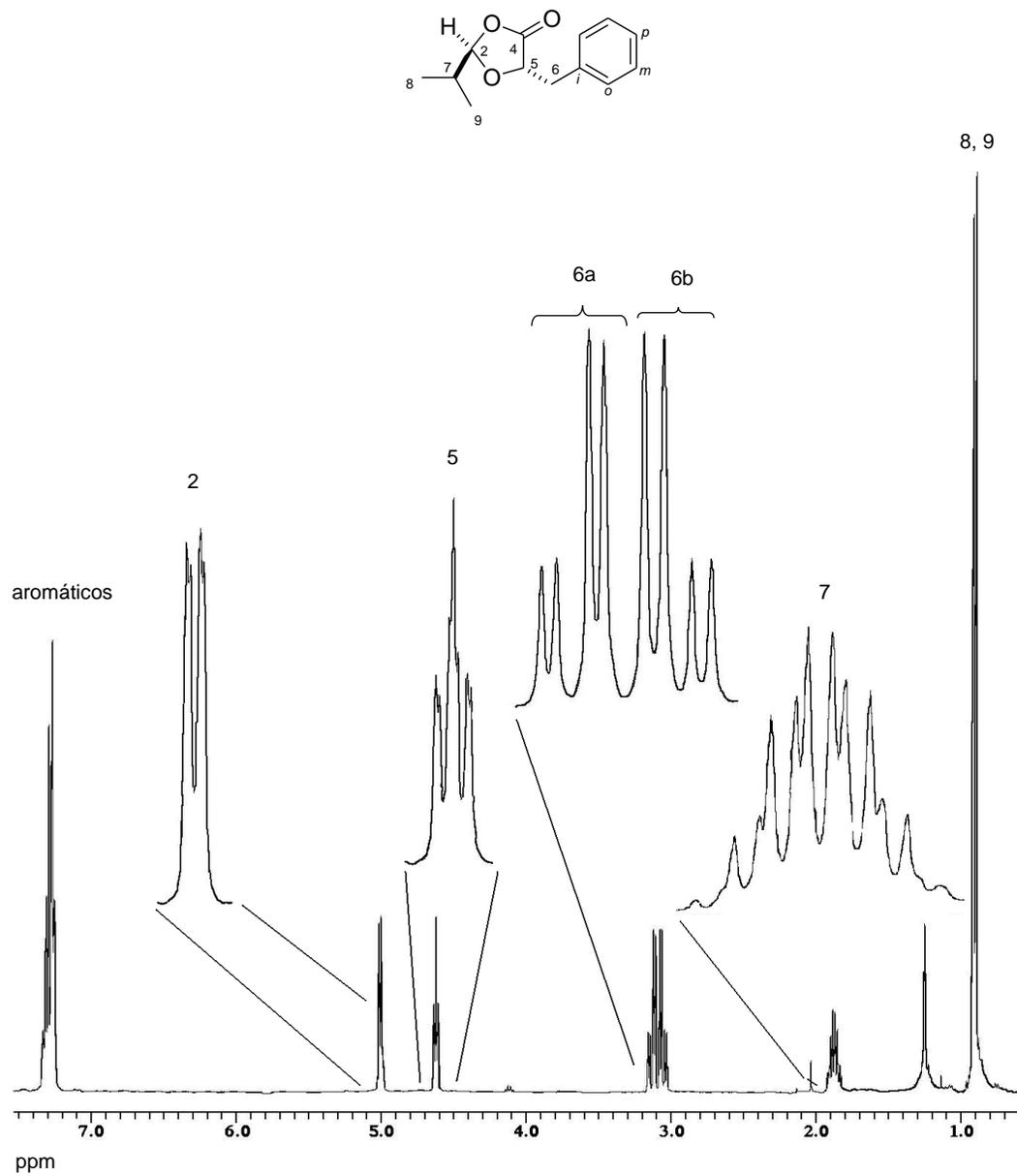


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de $(2R,5S)$ -**1a** en CDCl_3 .

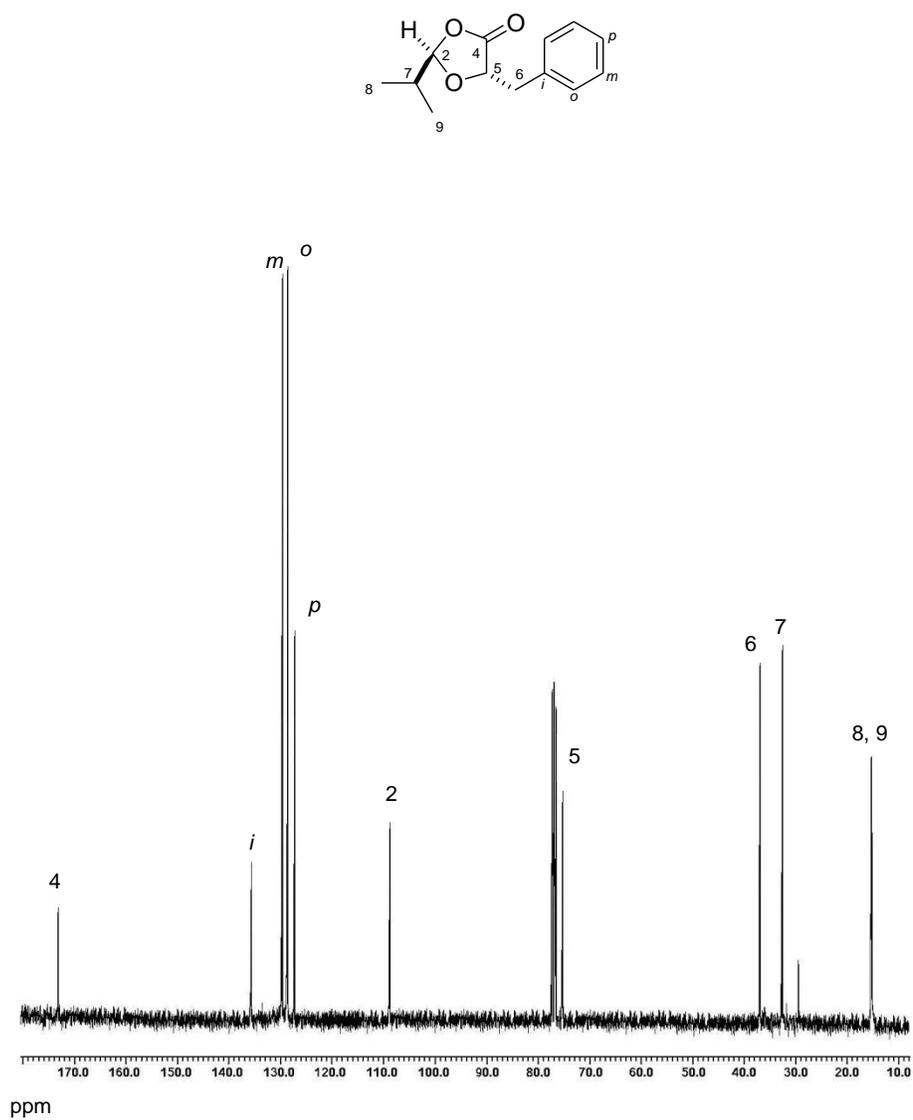


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de (2R,5S)-1a en CDCl_3

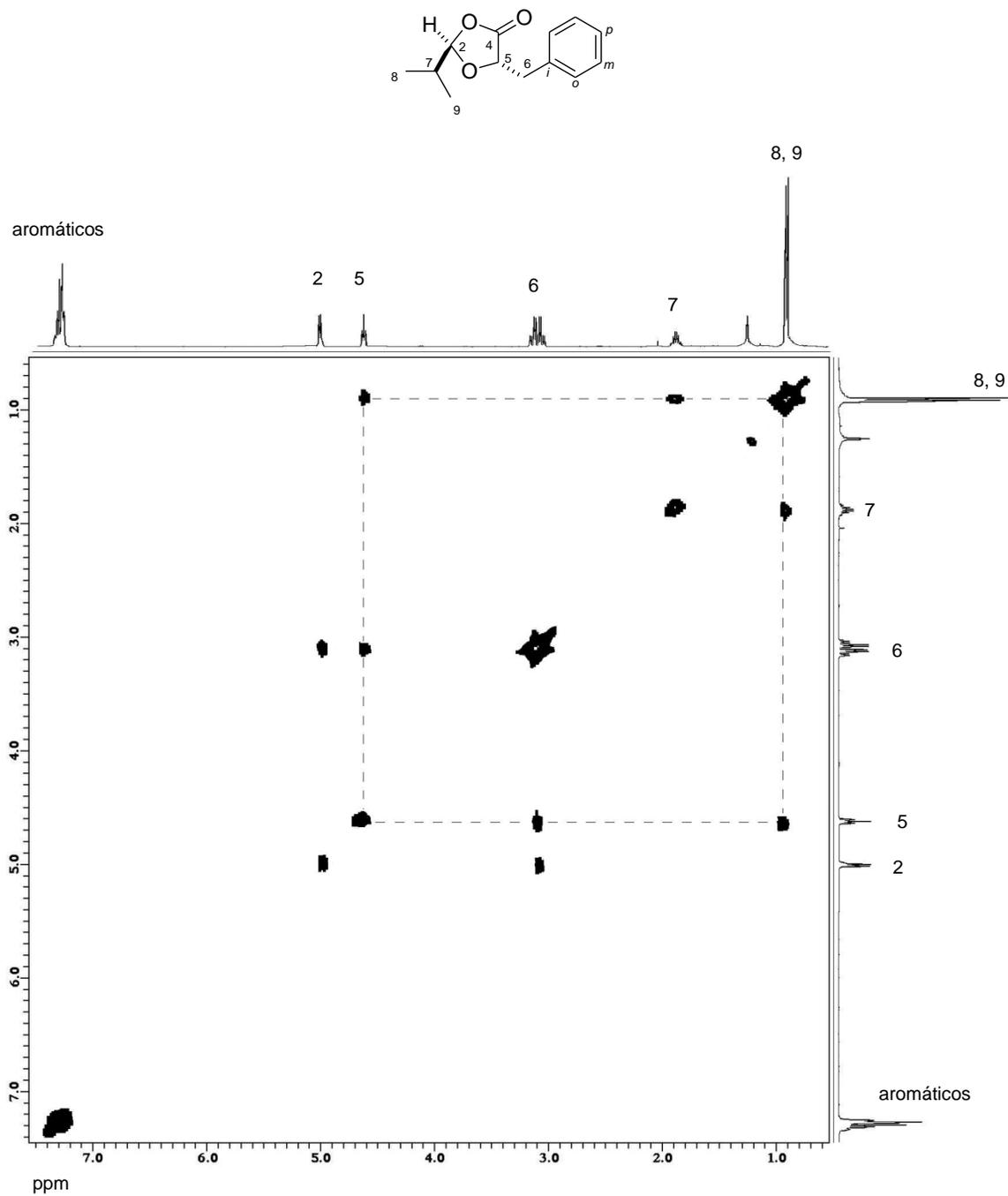


Figura 17. Espectro NOESY de (2R,5S)-1a en CDCl₃.

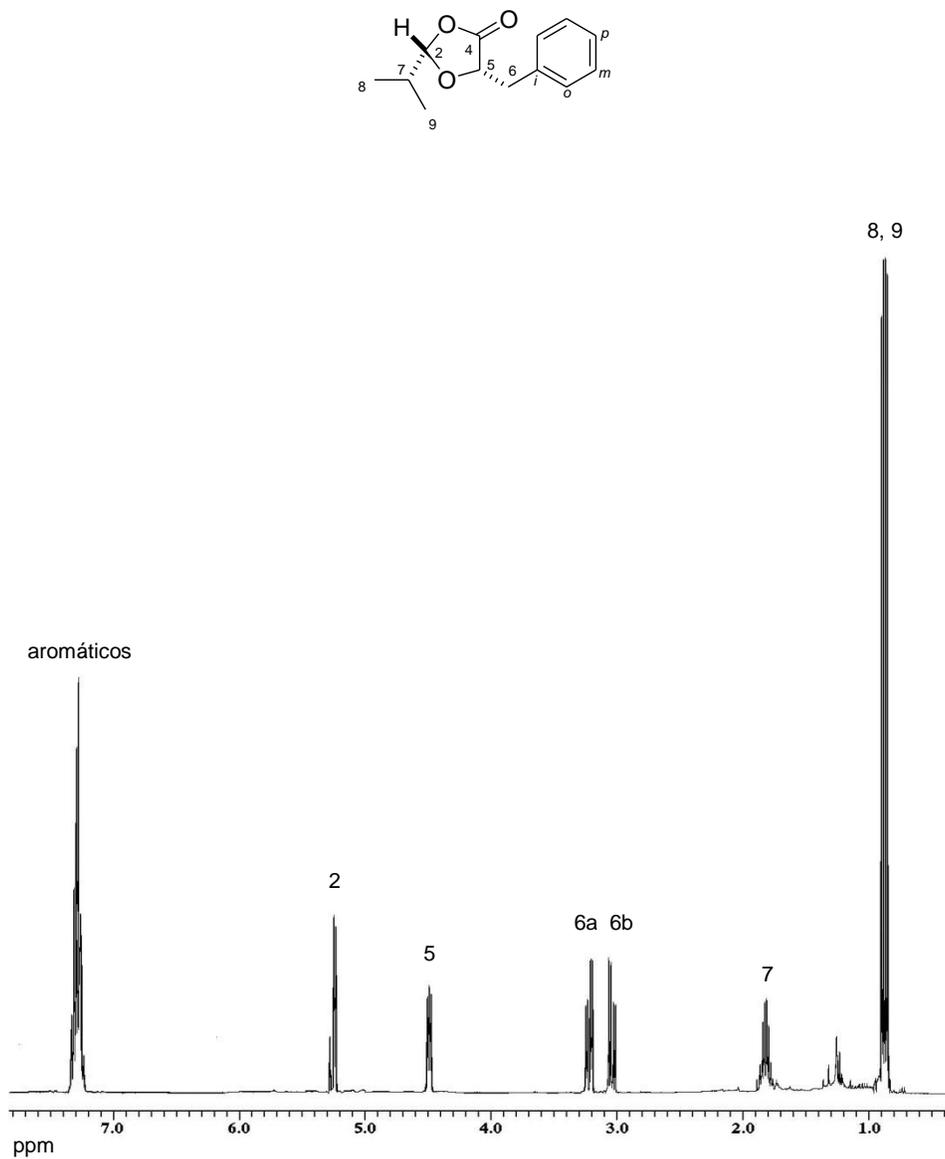


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2S,5S)-**1b** en CDCl₃.

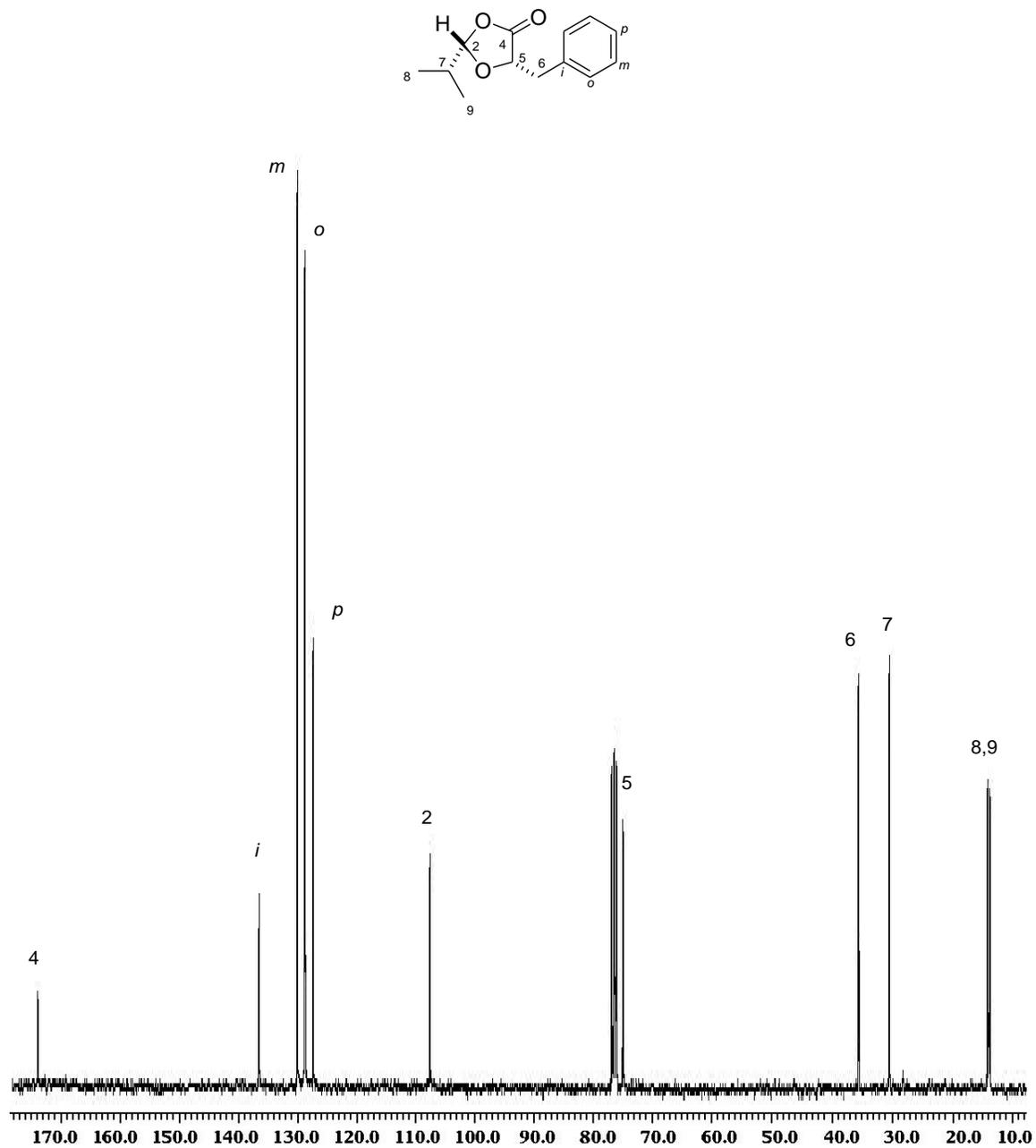


Figura 19. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2*S*,5*S*)-**1b** en CDCl₃

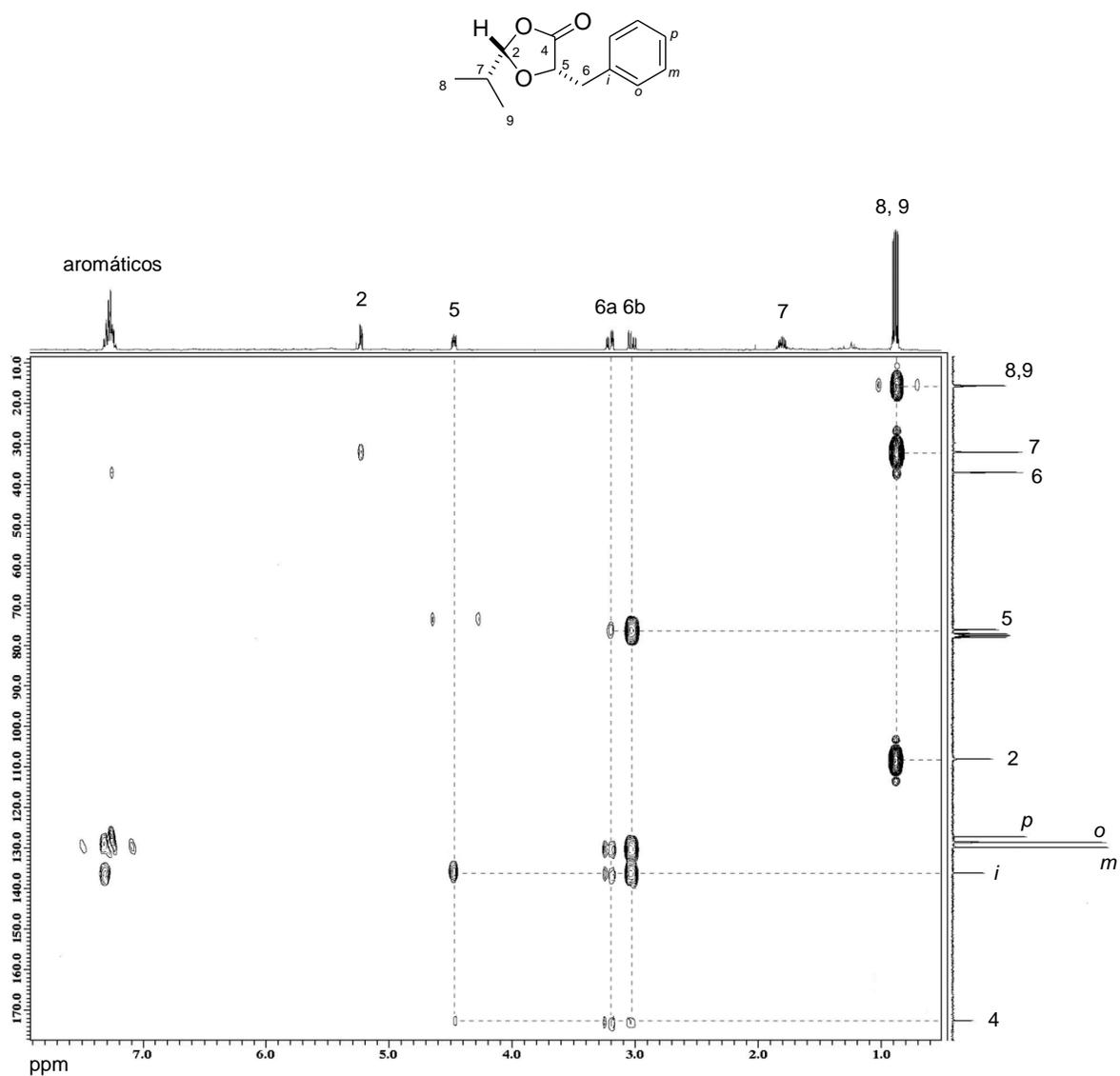


Figura 20. Espectro HMBC para (2*S*,5*S*)-1b en CDCl₃.

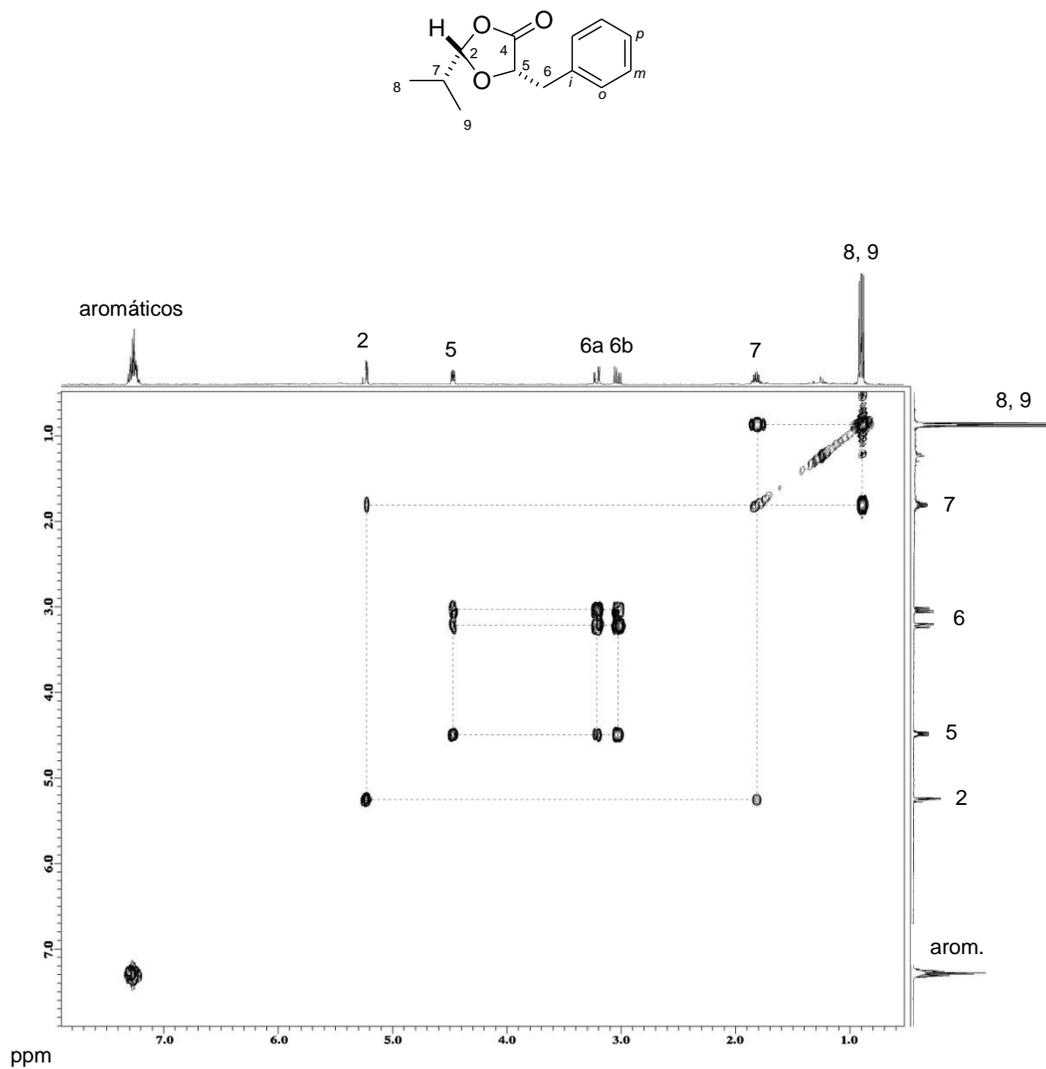


Figura 21. Espectro de COSY para (2*S*,5*S*)-**1b** en CDCl₃.

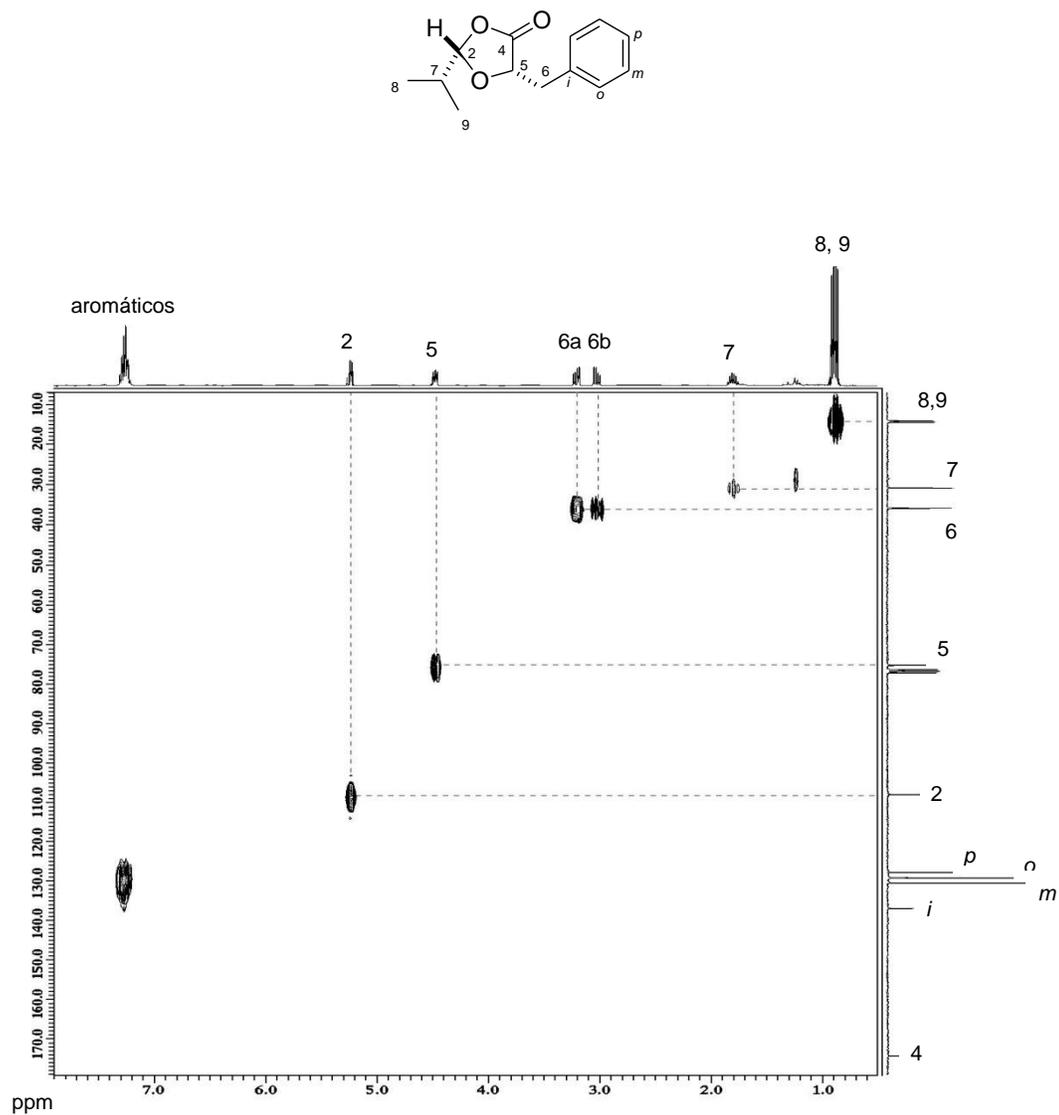


Figura 22. Espectro HMQC para (2*S*,5*S*)-**1b** en CDCl₃.

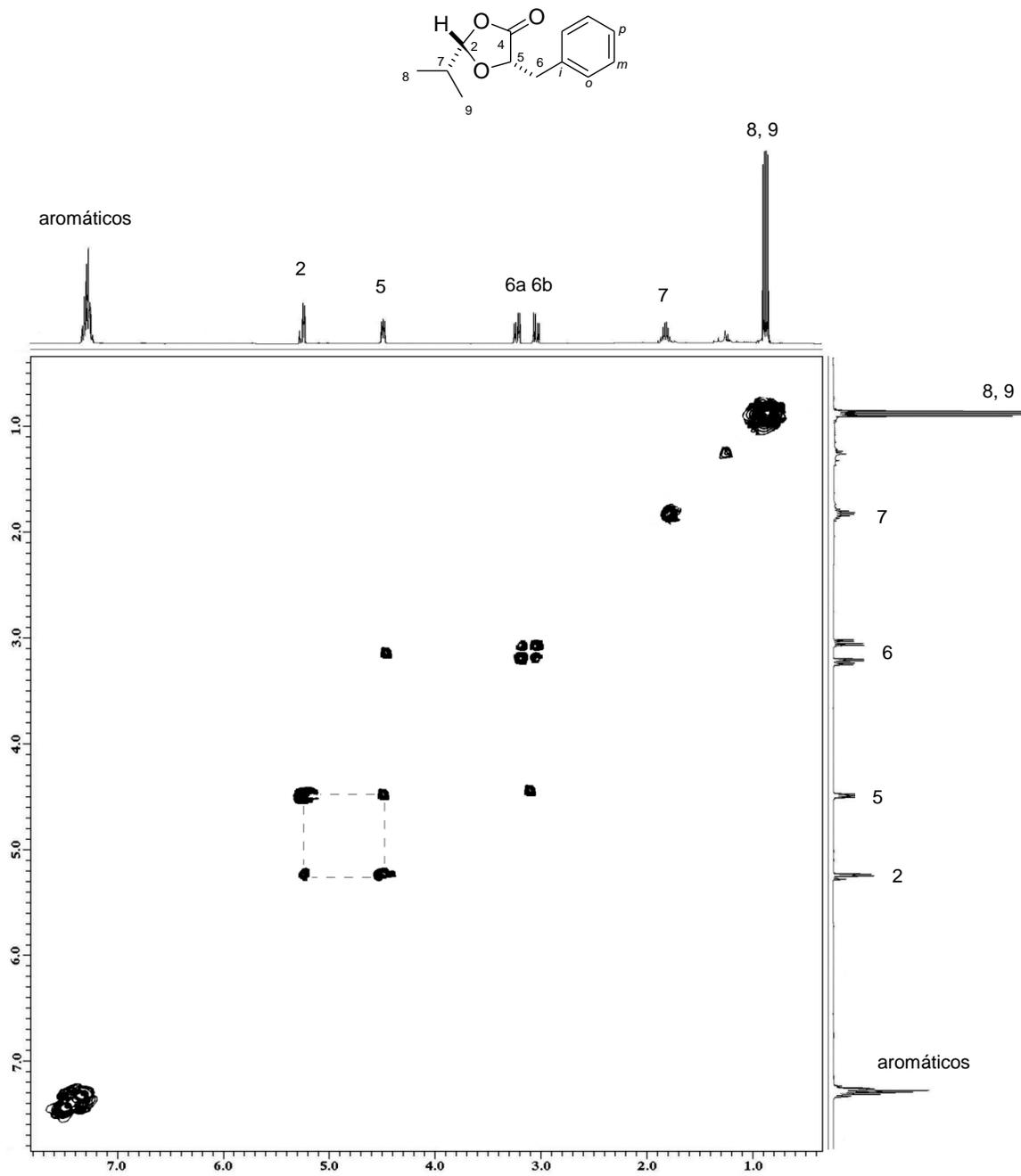


Figura 23. Espectro NOESY de $(2S,5S)$ -**1b** en CDCl_3 .

VII.2. 5-bencil-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2*R*,5*S*)-2a y (2*S*,5*S*)-2b).

Para el isómero (2*R*,5*S*)-2a el espectro de RMN de ^1H (Figura 24) se observó en 0.94 ppm la señal simple que integra para 9H característica del grupo *t*-butilo para H-9, H-10 y H-11, en 1.04 ppm otra señal simple que integró para 3H que se asignó para H-7, en 3.08 ppm una señal doble de dobles con $J = 14.4, 5.3$ Hz que corresponde a H-6b, en 3.14 ppm otra señal doble de dobles con $J = 14.4, 5.3$ Hz que corresponde a H-6a, en 4.66 ppm una señal doble de dobles con $J = 7.52, 4.8$ Hz para H-5 y finalmente entre 7.23 y 7.32 ppm una señal múltiple que integró para cinco protones del anillo aromático.

El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (2*R*,5*S*)-2a (Figura 25) se observó las señales correspondientes al grupo metilo C-7 en 22.0 ppm, para los átomos C-9, C-10 y C-11 del grupo *t*-butilo se observó una señal en 24.5 ppm, en 38.7 ppm una señal para C-6, en 40.3 ppm se observó una señal para C-8, en 77.1 ppm una señal para C-5, en 116.8 ppm la señal correspondiente a C-2, en 127.1 ppm una señal que se asignó al C-*p*, en 128.4 ppm una señal para el C-*o*, para el C-*m* una señal en 130.2 ppm, en 135.9 ppm la señal de C-*i*, y finalmente en 173.0 ppm se observó la señal del carbonilo C-4.

Para el isómero (2*S*,5*S*)-2b el espectro de RMN de ^1H (Figura 26) se observó en 0.95 ppm una señal simple característica del grupo *t*-butilo H-9, H-10 y H-11, en 1.45 ppm otra señal simple que integró para 3H que se asignó para H-7, en 3.03 ppm una señal doble de dobles con $J = 14.3, 8.3$ Hz que se asignó a H-6b, en 3.20 ppm otra señal doble de dobles con $J = 14.3, 3.7$ Hz que se asignó a H-6a, una señal doble de dobles en 4.58 ppm con $J = 8.3, 3.7$ Hz para H-5 y finalmente una señal múltiple entre 7.23 y 7.33 ppm que se asignó a los H-aromáticos.

El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (2*S*,5*S*)-2b (Figura 27) presentó las señales correspondientes al grupo metilo C-7 en 19.5 ppm, para los átomos C-9, C-10 y C-11 del grupo *tert*-butilo se observó una señal en 24.5 ppm, en 37.3 ppm la señal de C-6, en 38.0 ppm una señal que se asignó a C-8, en 74.8 ppm la señal correspondiente a C-5, en 112.7 ppm la señal para C-2, en 127.0 ppm la señal que se asignó al C-*p*, para el C-*o* una señal en 128.6 ppm, en 129.6 ppm la señal del C-*m*, en 136.6 ppm una señal que se asignó al C-*i*, y finalmente en 172.8 ppm se observó la señal del carbonilo C-4.

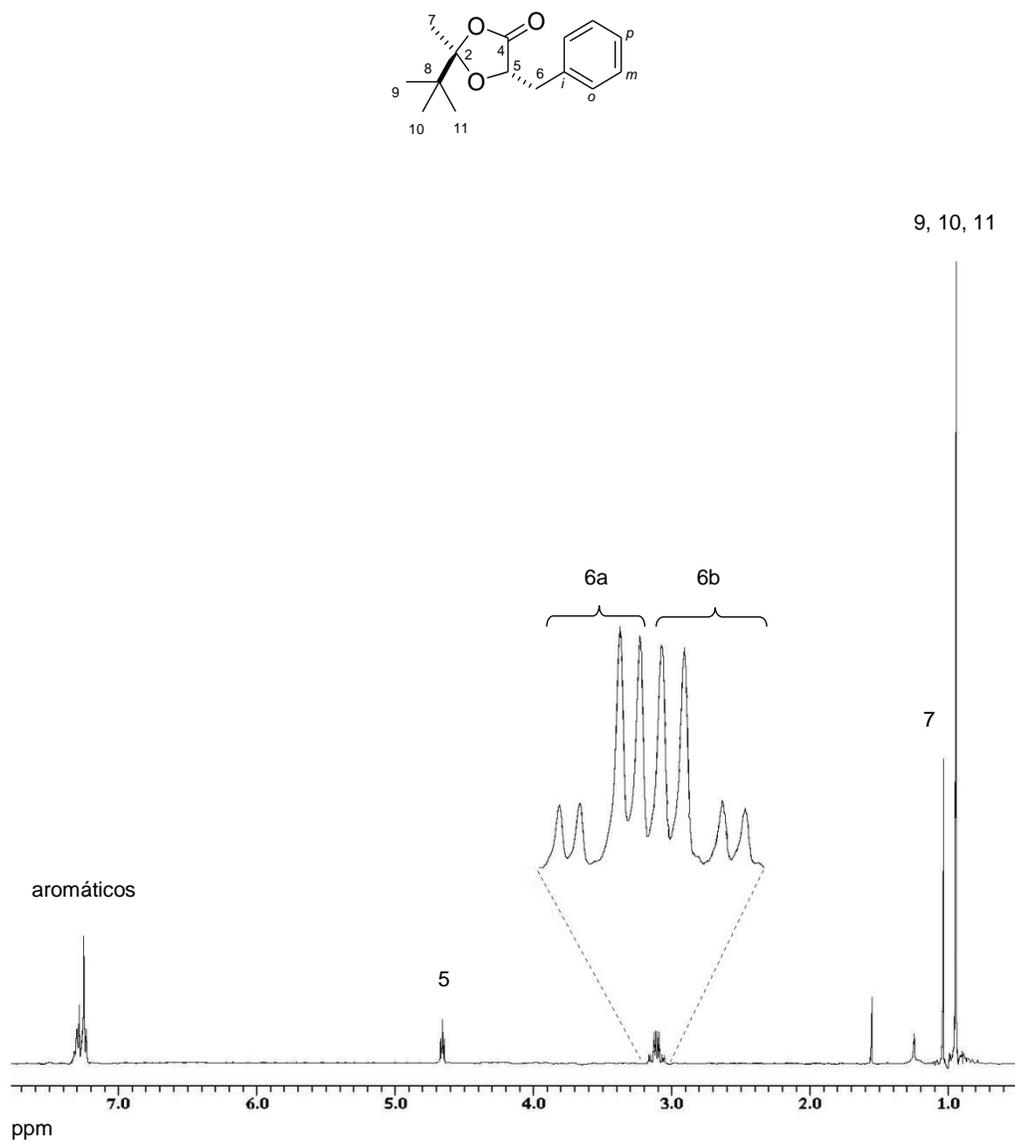


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2R,5S)-2a en CDCl₃.

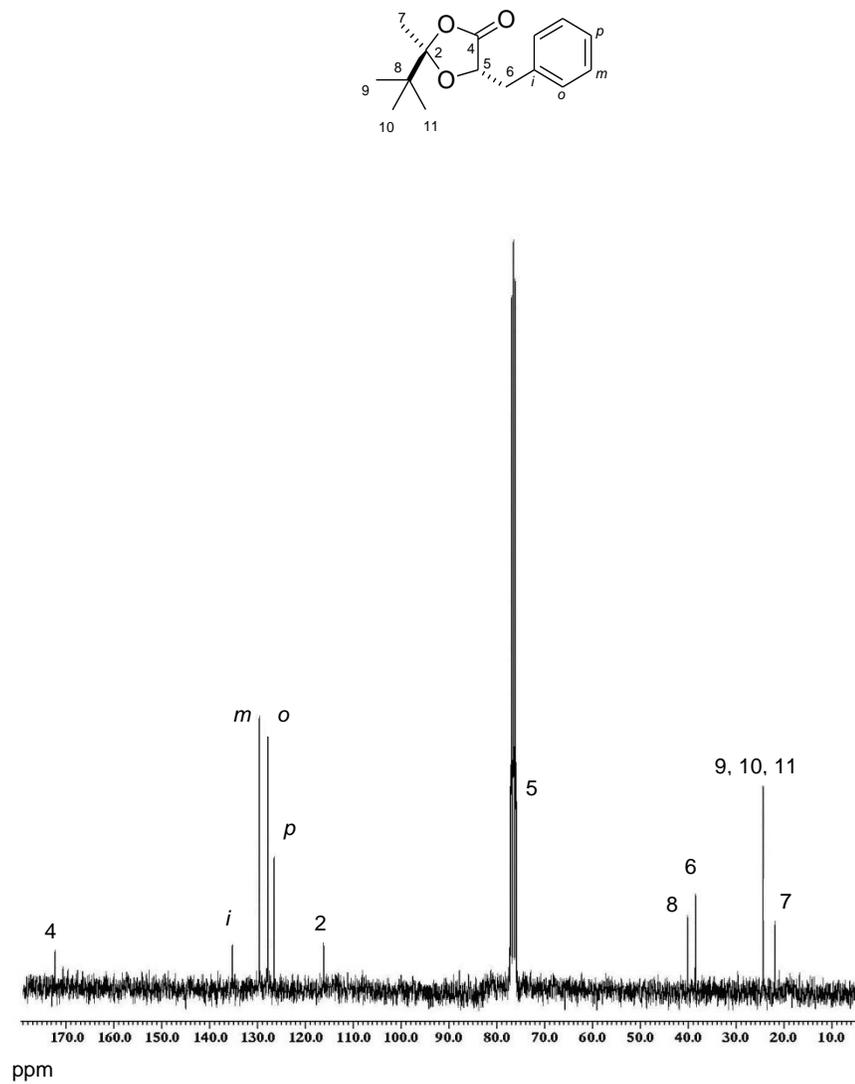


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de (2R,5S)-**2a** en CDCl_3 .

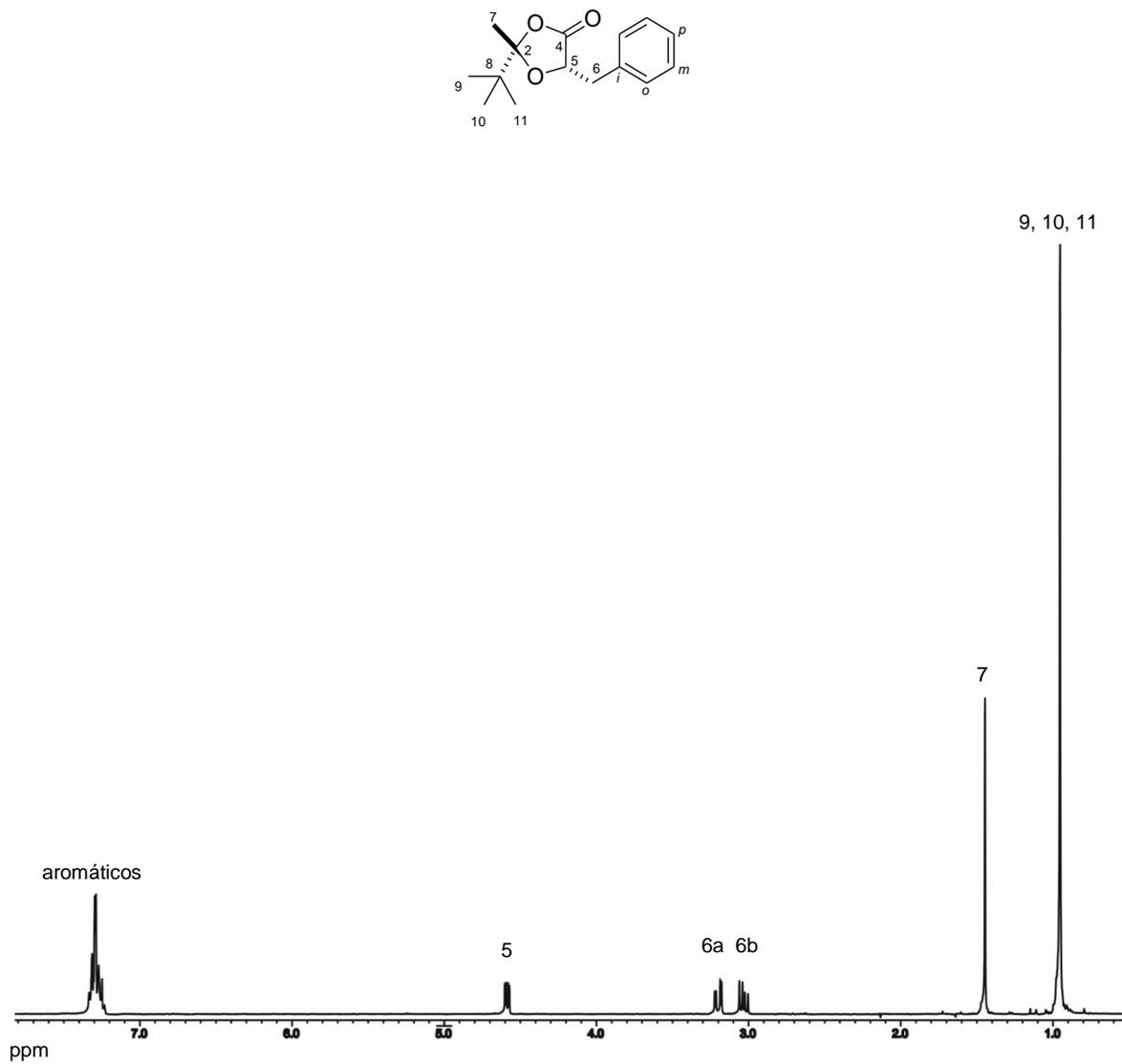


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2*S*,5*S*)-**2b** en CDCl₃.

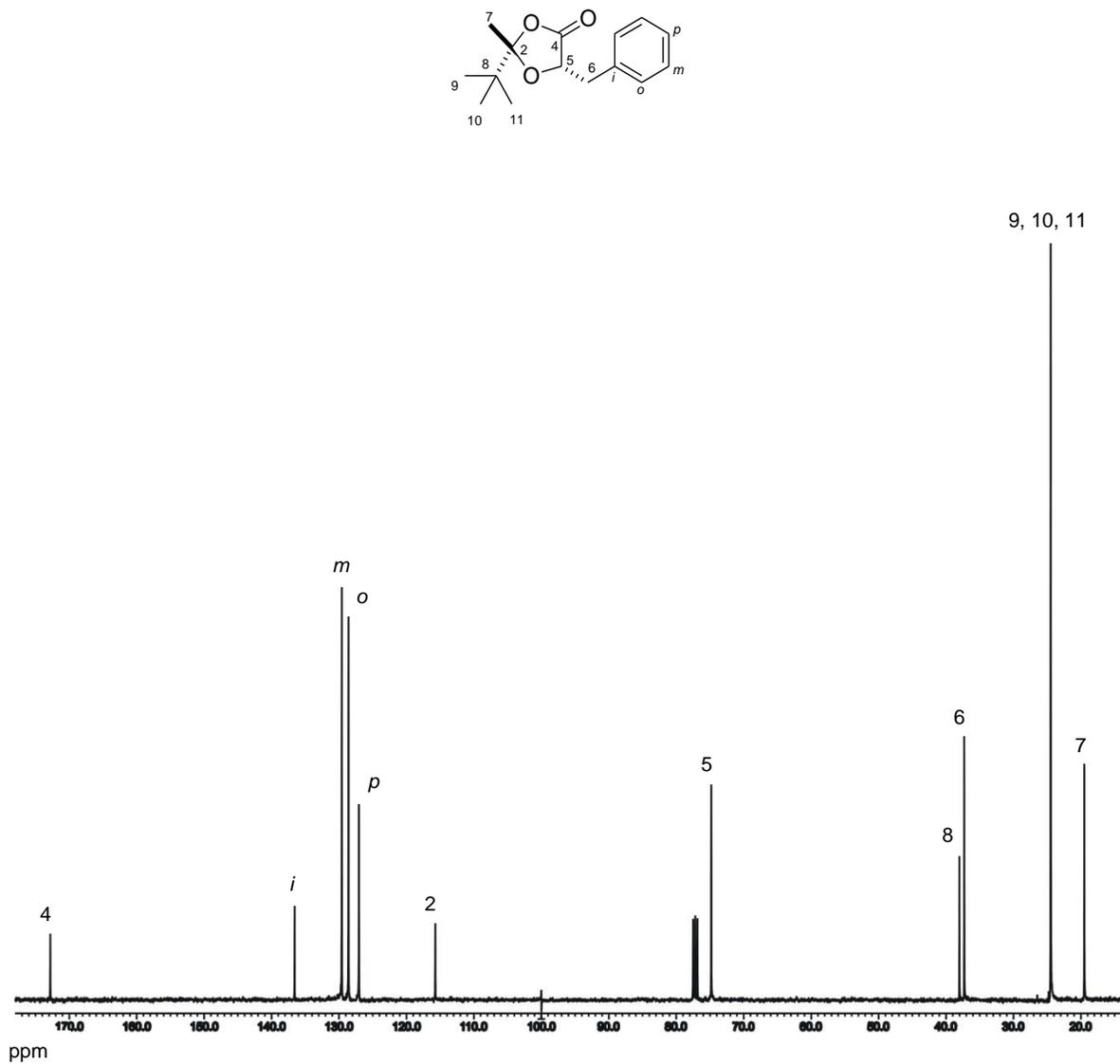


Figura 27. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2*S*,5*S*)-**2b** en CDCl₃.

VII.3. 2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2*R*,5*S*)-3a** y (2*S*,5*S*)-**3b**).**

Las [1,3]-dioxolan-4-onas (2*R*,5*S*)-**3a** y (2*S*,5*S*)-**3b** ya han sido descritas⁸⁰ se presentan los espectros de RMN de ¹H y ¹³C con el fin de confirmar los de desplazamientos en ambos compuestos con los datos espectroscópicos ya reportados.

Para el isómero (2*R*,5*S*)-**3a** el espectro de RMN de ¹H (Figura 28) presentó en 1.09 ppm la señal simple característica del grupo *terc*-butilo para H-8, H-9 y H-10, en 1.63 ppm otra señal simple que integró para 3H que se asignó para H-6, otra señal simple en 5.41 ppm asignada a H-5 y finalmente entre 7.33 y 7.50 ppm una señal múltiple que integró para cinco protones del anillo aromático.

El espectro de RMN de ¹³C para el compuesto (2*R*,5*S*)-**3a** (Figura 29) presentó las señales correspondientes a C-6 en 22.7 ppm, para los átomos C-8, C-9 y C-10 se observó una señal en 24.7 ppm, en 40.4 ppm una señal para C-7, en 77.4 ppm se observó una señal que se asignó a C-5, en 117.0 ppm una señal para C-2, para C-*m* se observó una señal en 125.9 ppm, para los átomos C-*o* y C-*p* las señales se traslaparon y se observó solo una en 128.8 ppm, en 135.6 y 171.8 ppm se observaron las señales del C-*i* y C-4 respectivamente.

El espectro de RMN de ¹H para el isómero (2*S*,5*S*)-**3b** (Figura 30) presentó en 1.10 ppm una señal simple que integró para 9H y se asignó a H-8, H-9 y H-10, en 1.61 ppm una señal simple que se asignó a H-6, otra señal simple en 5.38 ppm asignada a H-5 y por último entre 7.34 y 7.51 ppm una señal múltiple que se asignó a lo H-aromáticos.

El espectro de RMN de ¹³C presentó una señal en 19.4 ppm asignada a C-6, en 24.8 ppm una señal para C-8, C-9 y C-10, en 38.5 ppm una señal que se asignó a C-7, en 75.6 ppm una señal para C-5, en 115.6 ppm una señal para C-2 y a frecuencias altas en 127.0, 128.7, 129.0 y 133.8 ppm las señales que corresponden a los átomos de C del grupo fenilo C-*m*, C-*o*, C-*p* y C-*i* y en 171.8 ppm la señal asignada al carbono del grupo carbonilo C-4 como se observa en la Figura 31.

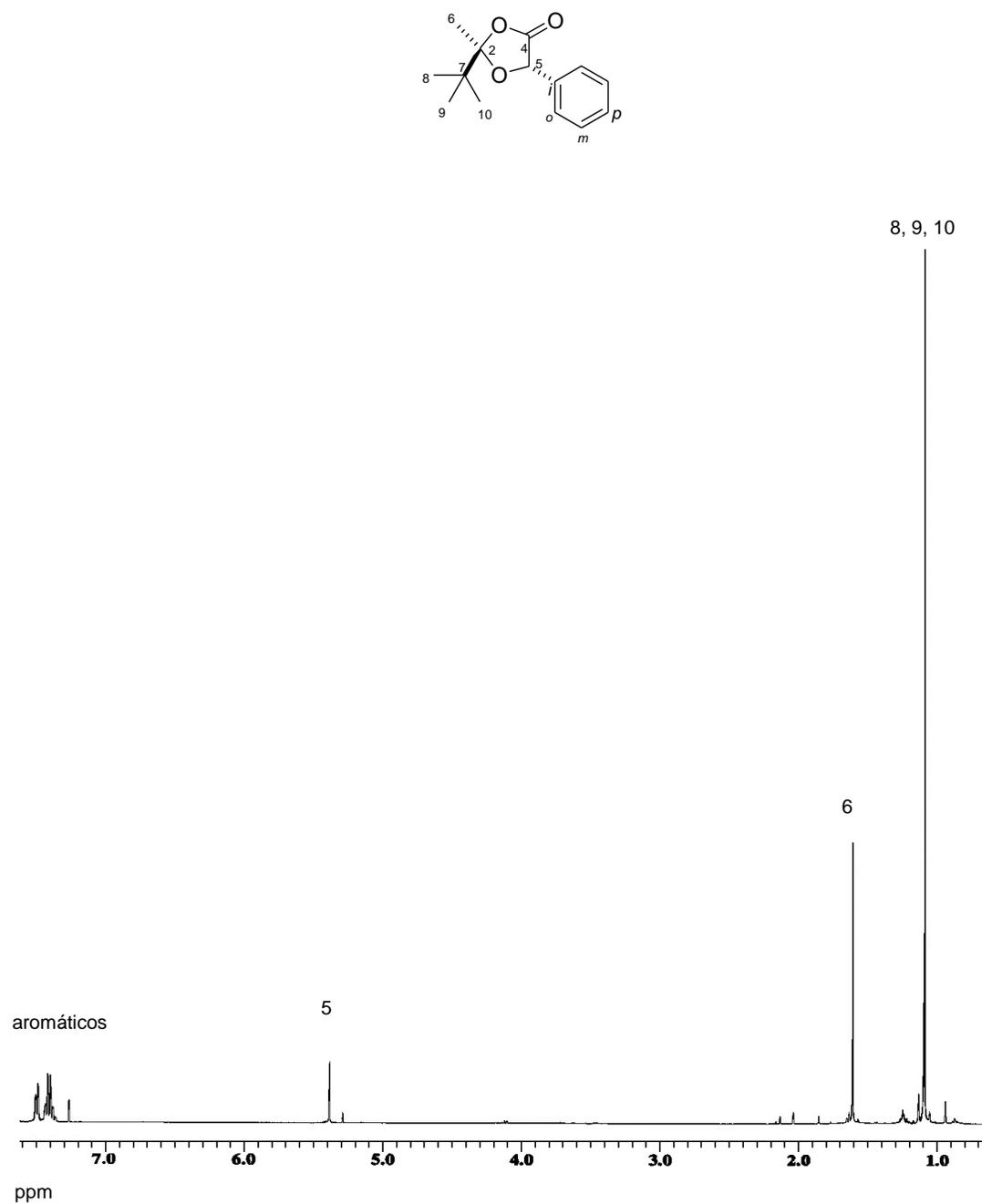


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2R,5S)-3a en CDCl₃.

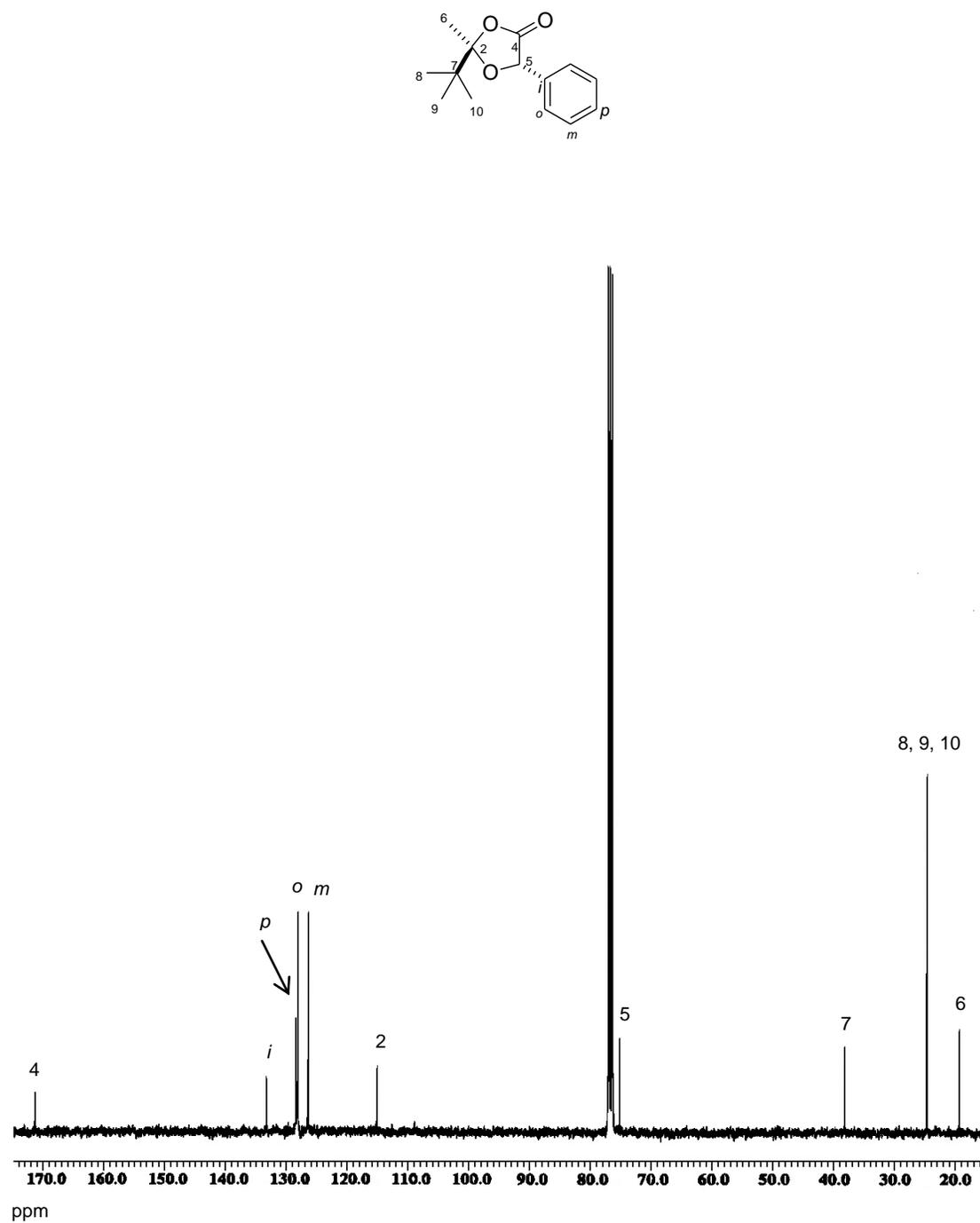


Figura 29. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2*R*,5*S*)-**3a** en CDCl₃.

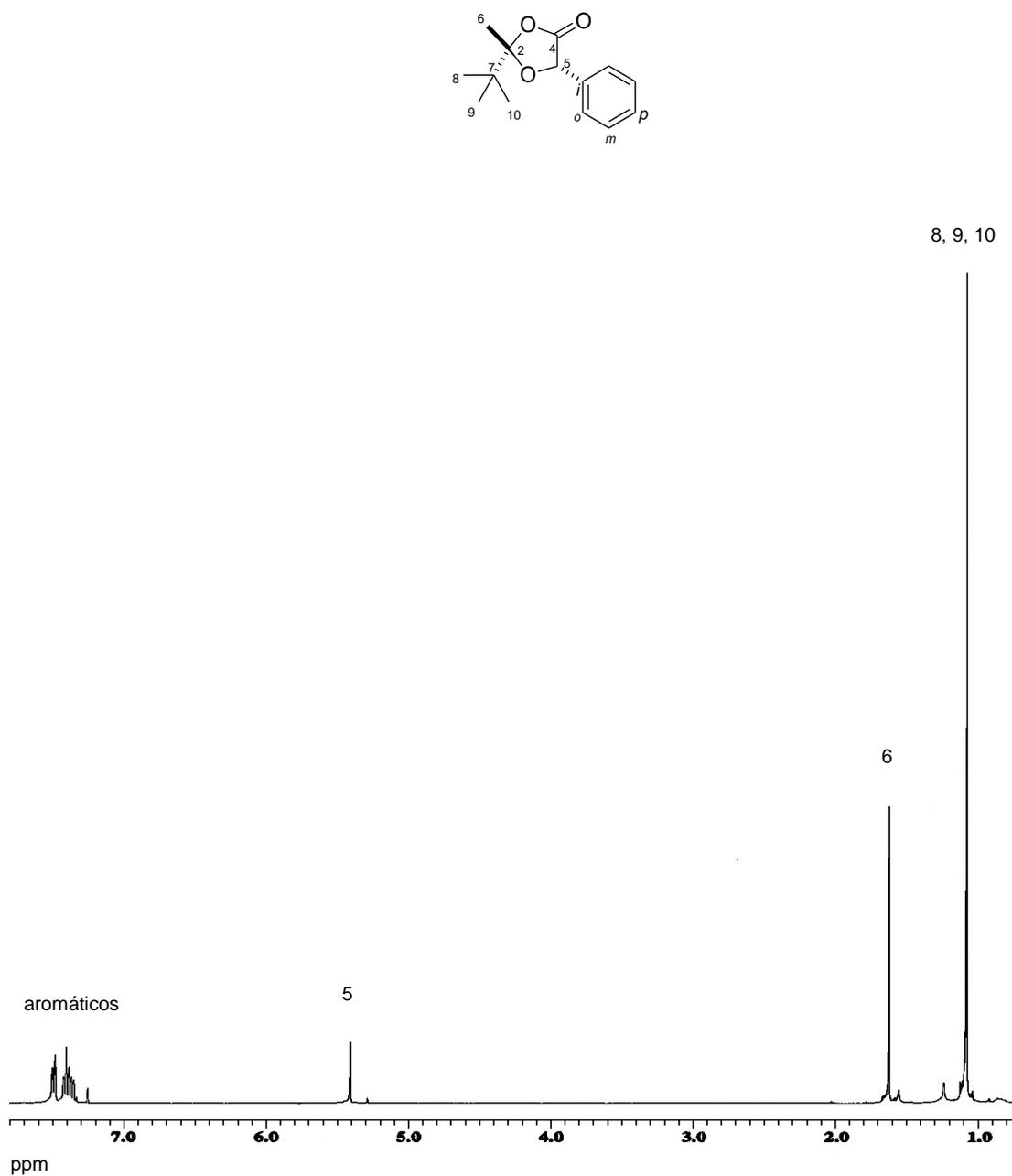


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2*S*,5*S*)-**3b** en CDCl₃.

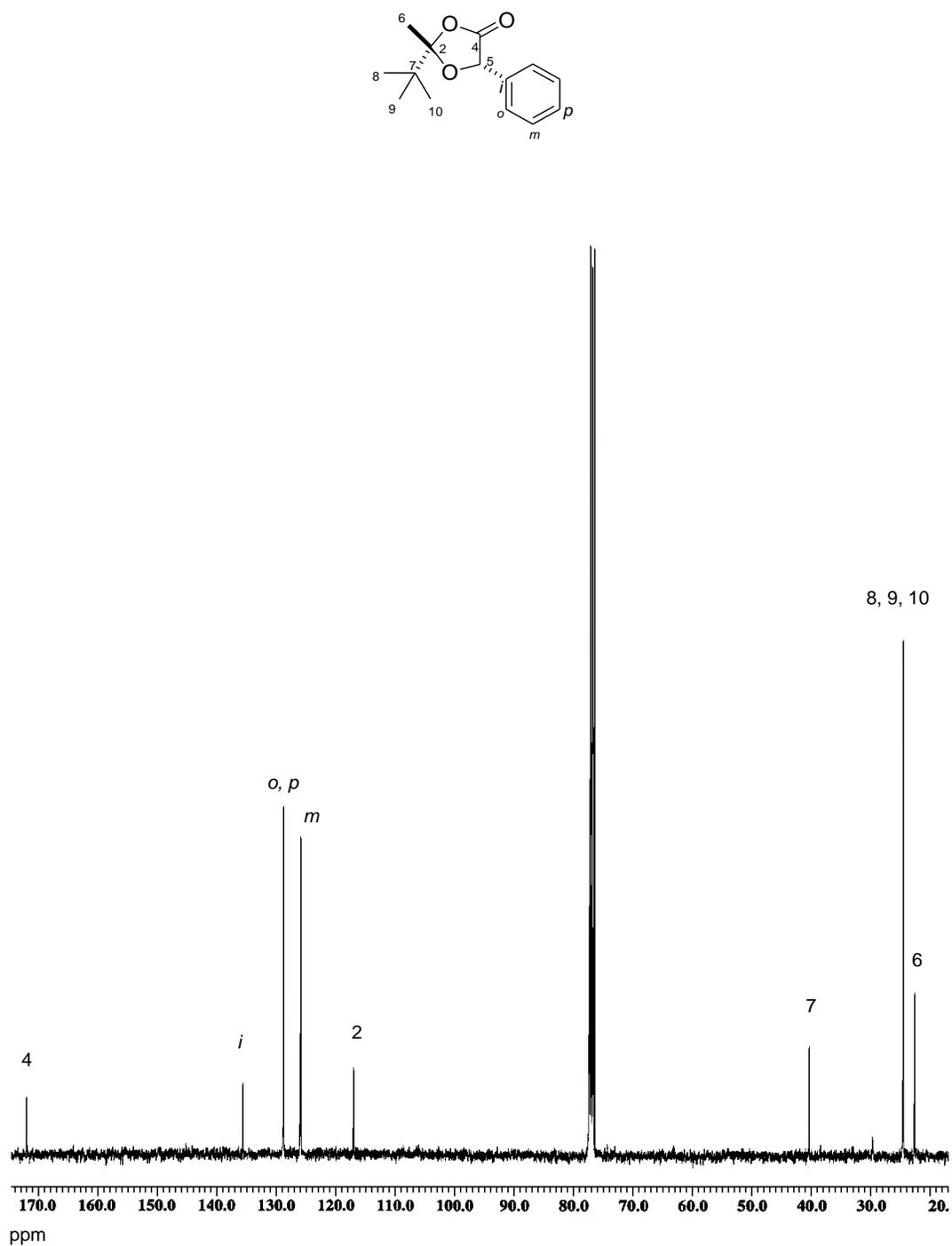


Figura 31. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2*S*,5*S*)-**3b** en CDCl₃.

VII.4. Bencilbencilidenimina (4) y de la *p*-fluorobencilidenbencilimina (5).

El espectro de RMN de ^1H para la bencilbencilidenimina **4** (Figura 32) mostró en 4.87 ppm una señal simple que integró para 2H y se asignó a H-2, entre 7.20 y 7.90 ppm se observó una señal múltiple que correspondió a los 10 H-aromáticos, y finalmente en 8.43 ppm una señal simple que se asignó a H-1.

En el espectro de RMN de ^{13}C de la bencilbencilidenimina **4** (Figura 33) se mostró en 65.2 ppm la señal para C-2, en 127.1 ppm la señal que se asignó al C-*p'*, en 128.1 ppm la señal que corresponde al C-*o'*, en 128.4 ppm la señal del C-*m'*, en 128.6 ppm la señal correspondiente al C-*m*, en 128.8 ppm la señal para el C-*o*, para el C-*p* se observó una señal en 130.9 ppm, en 136.3 ppm una señal que se asignó al C-*i*, en 139.4 ppm la señal para C-*i'*, y finalmente en 162.1 ppm la señal correspondiente a C-1.

El espectro de RMN de ^1H para la *p*-fluorobencilidenbencilimina **5** (Figura 34) presentó en 4.87 ppm una señal simple que integró para 2-H y se asignó a H-2, entre 7.20 y 7.90 ppm se observó una señal múltiple que corresponde a los 10 H-aromáticos, y finalmente en 8.43 ppm una señal simple que se asignó a H-1.

En el espectro de RMN de ^{13}C de la *p*-fluorobencilbencilidenimina **5** (Figura 35) se observó en 64.9 ppm la señal para C-2, en 127.1 ppm la señal que se asignó al C-*p'*, en 128.0 ppm la señal que corresponde al C-*o'*, en 128.6 ppm la señal del C-*m'*, en 130.1 ppm la señal correspondiente al C-*m*, en 130.2 ppm la señal para el C-*o*, en 132.5 ppm una señal que se asignó al C-*i*, en 139.2 ppm la señal para C-*i'*, y finalmente en 160.5 ppm la señal correspondiente a C-1.

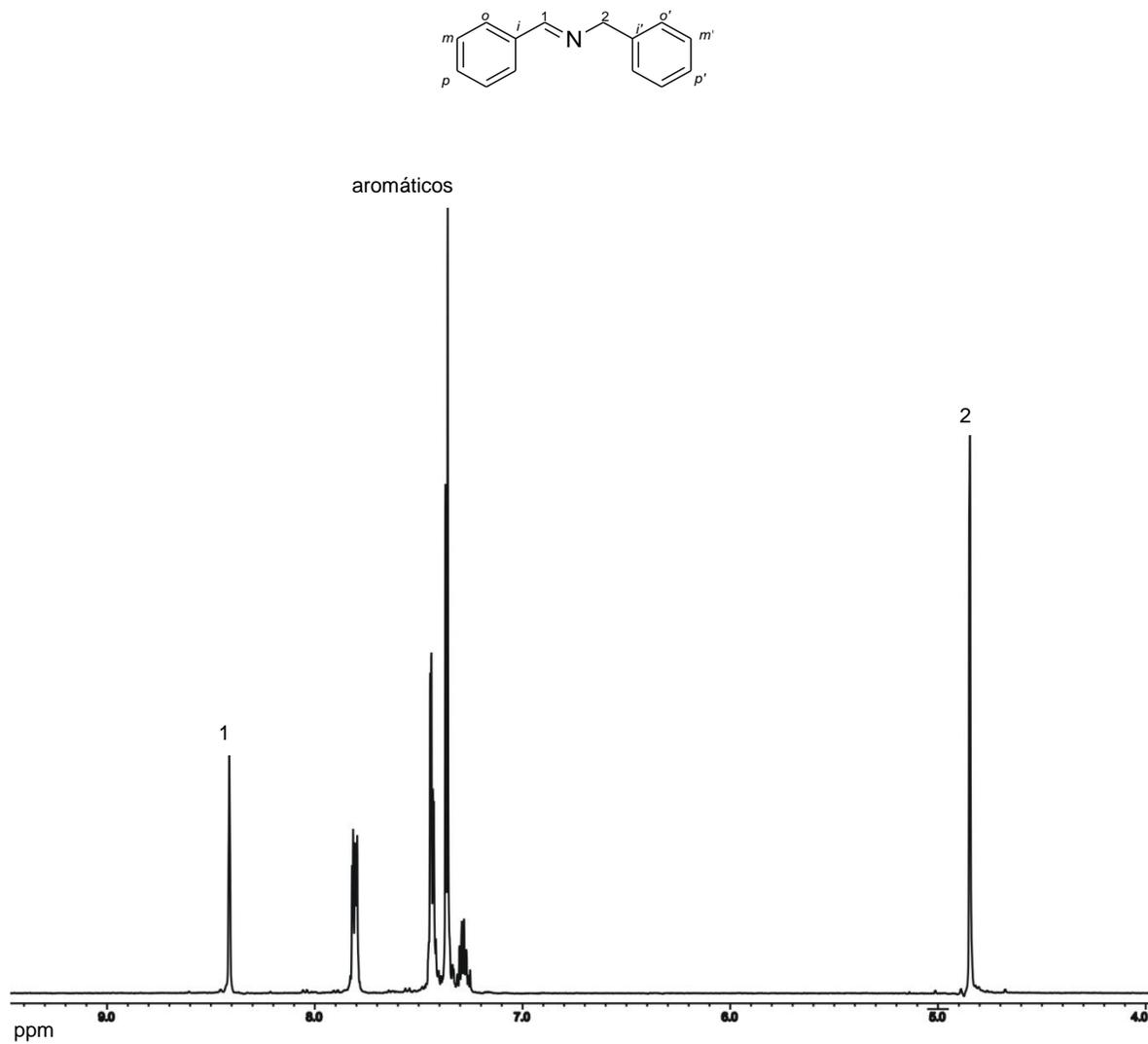


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la bencilbencilidenimina **4** en CDCl_3 .

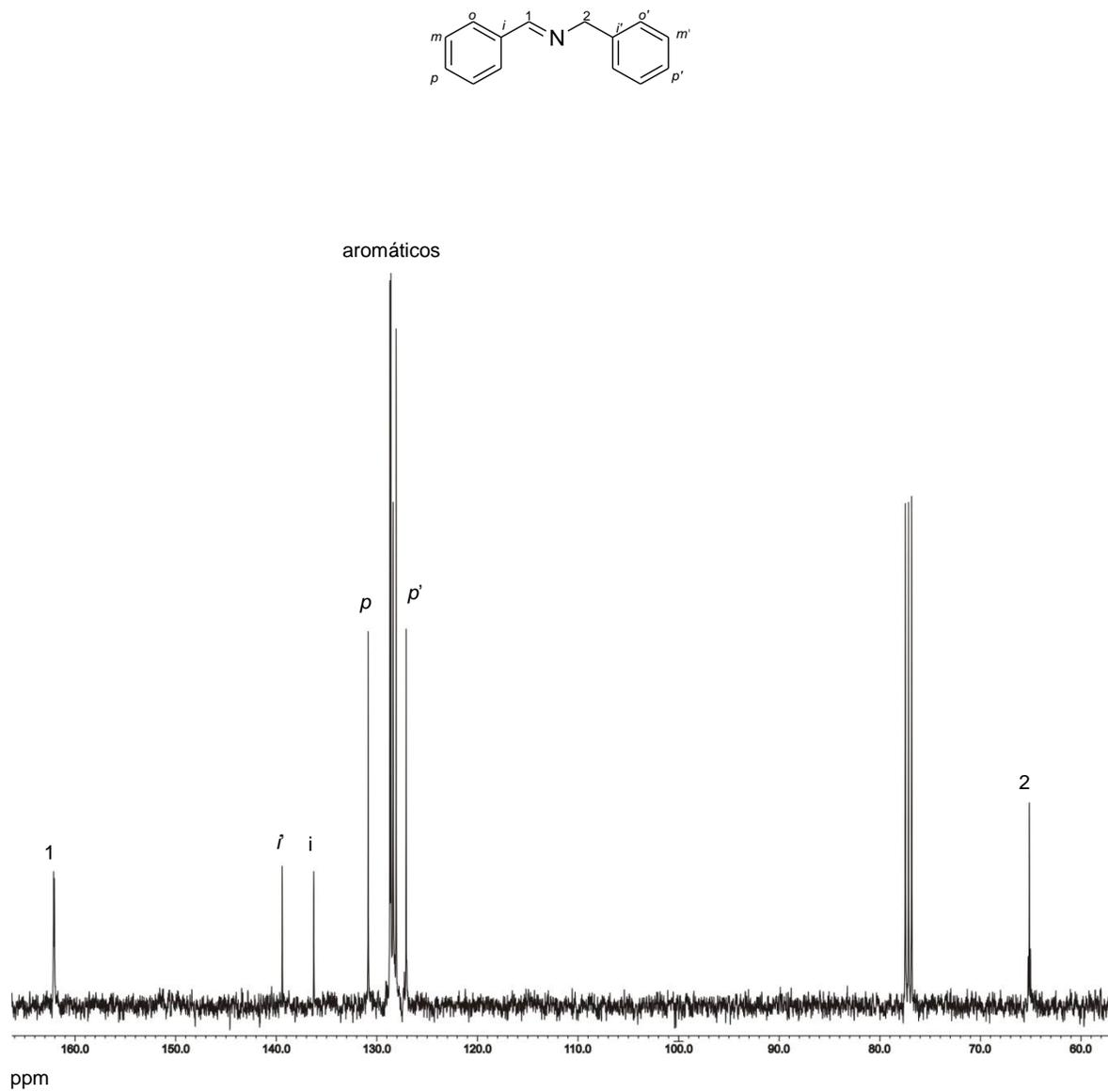


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la bencilbencilidenimina **4** en CDCl_3 .

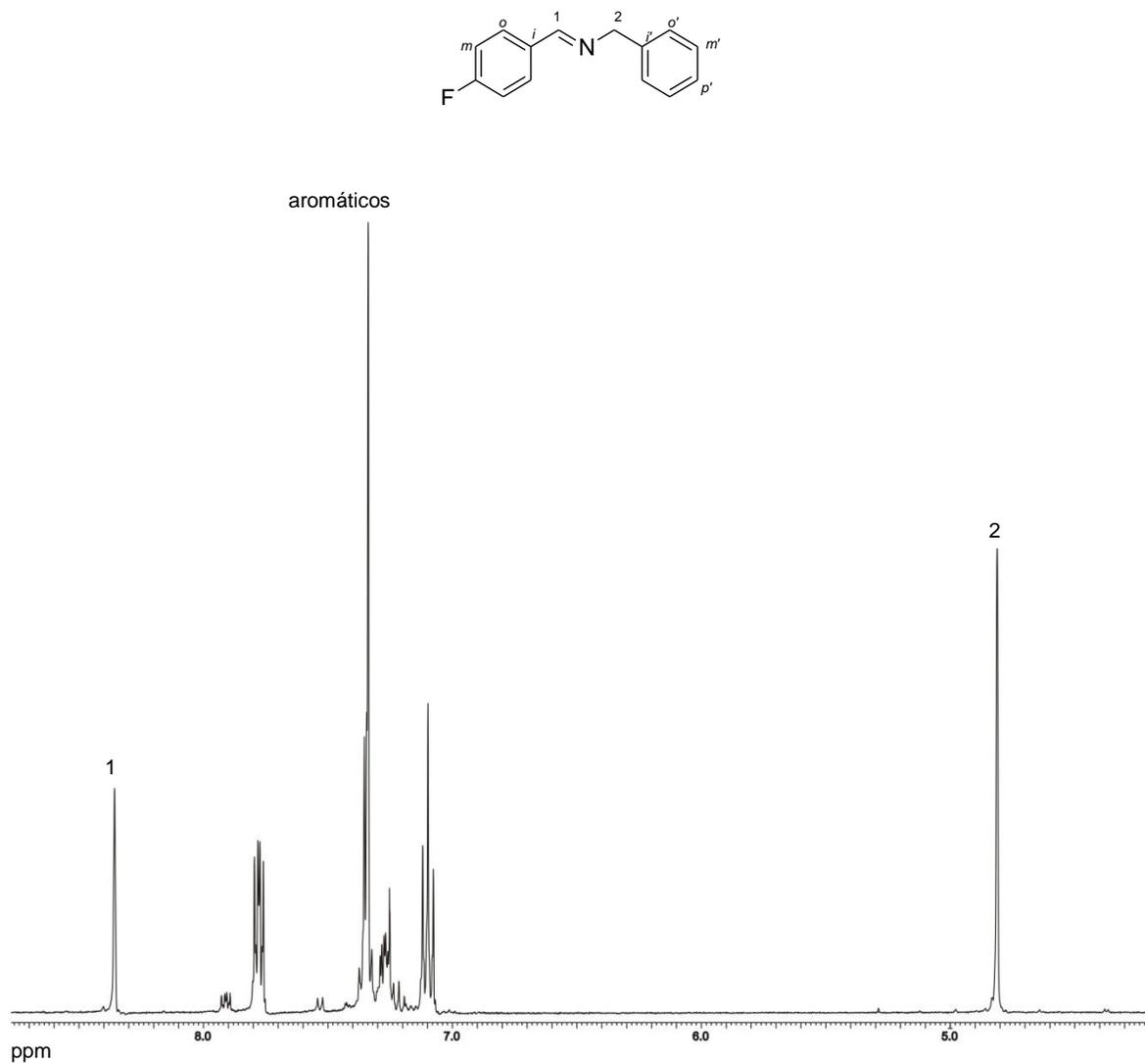


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la *p*-fluorobencilidenbenzilimina **5** en CDCl₃.

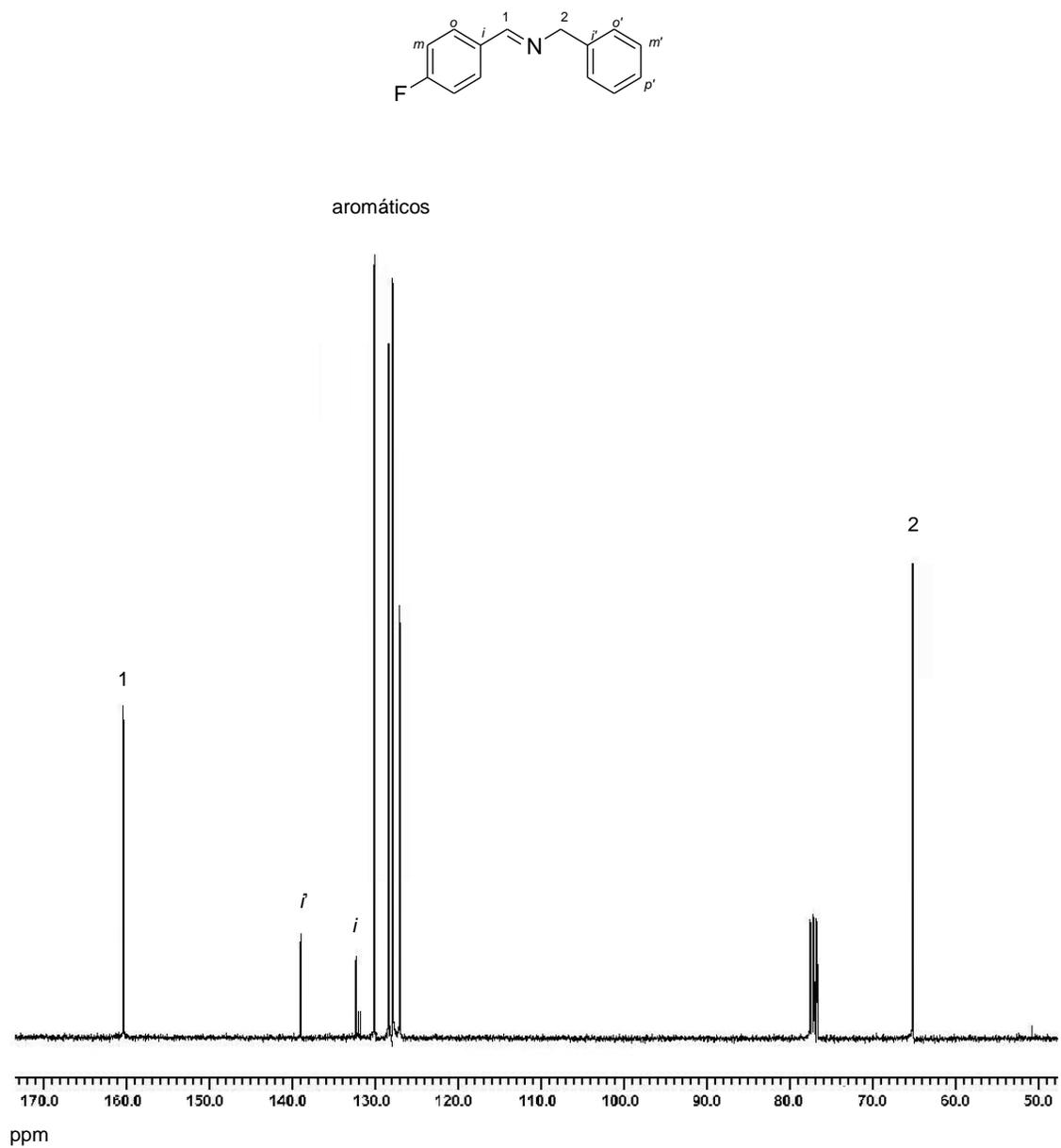


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz) de la *p*-fluorobencilidenbenzilimina **5** en CDCl_3 .

VII.5. 5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2*S*,5*R*,6*S*)-6a** y (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b**).**

El espectro de RMN de ^1H del compuesto (2*S*,5*R*,6*S*)-**6a** mostró una señal simple en 0.81 ppm asignada a los grupos metilo H-10, H-11 y H-12, en 1.67 ppm una señal simple asignada a H-8, en 3.59 ppm una señal doble con $J_B = 13.2$ Hz que se asignó a H-7b, otra señal doble en 3.67 ppm con $J_A = 13.2$ Hz que correspondió a H-7a, en 3.96 ppm una señal simple que se asignó a H-6 y para los protones aromáticos se observaron señales entre 6.97 y 7.28 ppm (Figura 36).

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (2*S*,5*R*,6*S*)-**6a** (Figura 37) mostró la señal del grupo metilo C-8 en 22.4 ppm, en 25.3 ppm una señal que se asignó a C-10, C-11 y C-12, en 39.6 ppm una señal para C-9, en 52.1, 70.5, 87.2 116.2 ppm las señales que se asignaron a C-7, C-6, C-5 y C-2 respectivamente; en la región de los aromáticos se observaron 12 señales en 125.8, 127.0, 127.48, 127.53, 127.6, 127.9, 128.2, 128.3, 128.8, 138.0, 138.1 y 139.9 ppm; y para el C del carbonilo C-4 se asignó la señal en 172.9 ppm. El espectro de RMN de ^{13}C se asignó por correlación heteronuclear HMBC y HMQC.

En el espectro de HMQC para el compuesto (2*S*,5*R*,6*S*)-**6a** (Figura 38) se puede observar que la señal simple en 0.81 ppm presenta una correlación con la señal en 25.3 ppm correspondiente a los metilos C-10, C-11 y C-12; la señal simple en 1.67 ppm presentó una correlación con la señal en 22.4 ppm correspondiente a C-8, las señales dobles en 3.59 y 3.67 ppm presentan correlación con la señal en 52.1 ppm asignada a C-7, mientras que la señal simple en 3.96 ppm presenta una correlación con la señal en 70.5 ppm asignándose a C-6.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 39), la señal en 172.9 ppm se asignó al carbonilo de la dioxolanona, ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.96 ppm que corresponde al hidrógeno de C-6. La señal en 87.2 ppm se asignó a C-5, ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 3.96 ppm correspondiente al hidrógeno de C-6.

El espectro de RMN de ^1H del compuesto (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b** mostró una señal simple en 0.78 ppm asignada a H-10, H-11 y H-12, en 1.24 ppm se observó una señal simple asignada a H-8, en 3.32 ppm una señal doble con $J_B = 13.5$ Hz que correspondió a H-7b, en 3.64 ppm se observó otra señal doble con $J_A = 13.5$ Hz que se asignó a H-7a; en 4.10 ppm una señal simple que se asignó a H-6 y entre 7.52 y 7.94 ppm las señales que corresponden a los H-aromáticos (Figura 40).

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b** (Figura 41) mostró una señal en 22.4 ppm que se asignó a C-8, en 25.2 ppm la señal que corresponde a C-10, C-11 y C-12; en 39.6 ppm se observó la señal para C-9, en 51.2, 69.5, 85.7 y 116.4 ppm las señales que se asignaron a C-7, C-6, C-5 y C-2 respectivamente; en la región de los aromáticos se observaron señales en 126.3, 126.9, 127.7, 127.88, 127.92, 128.0, 128.3, 128.6, 136.8, 136.9, 139.7 ppm y en 172.3 ppm la señal que se asignó C-4.

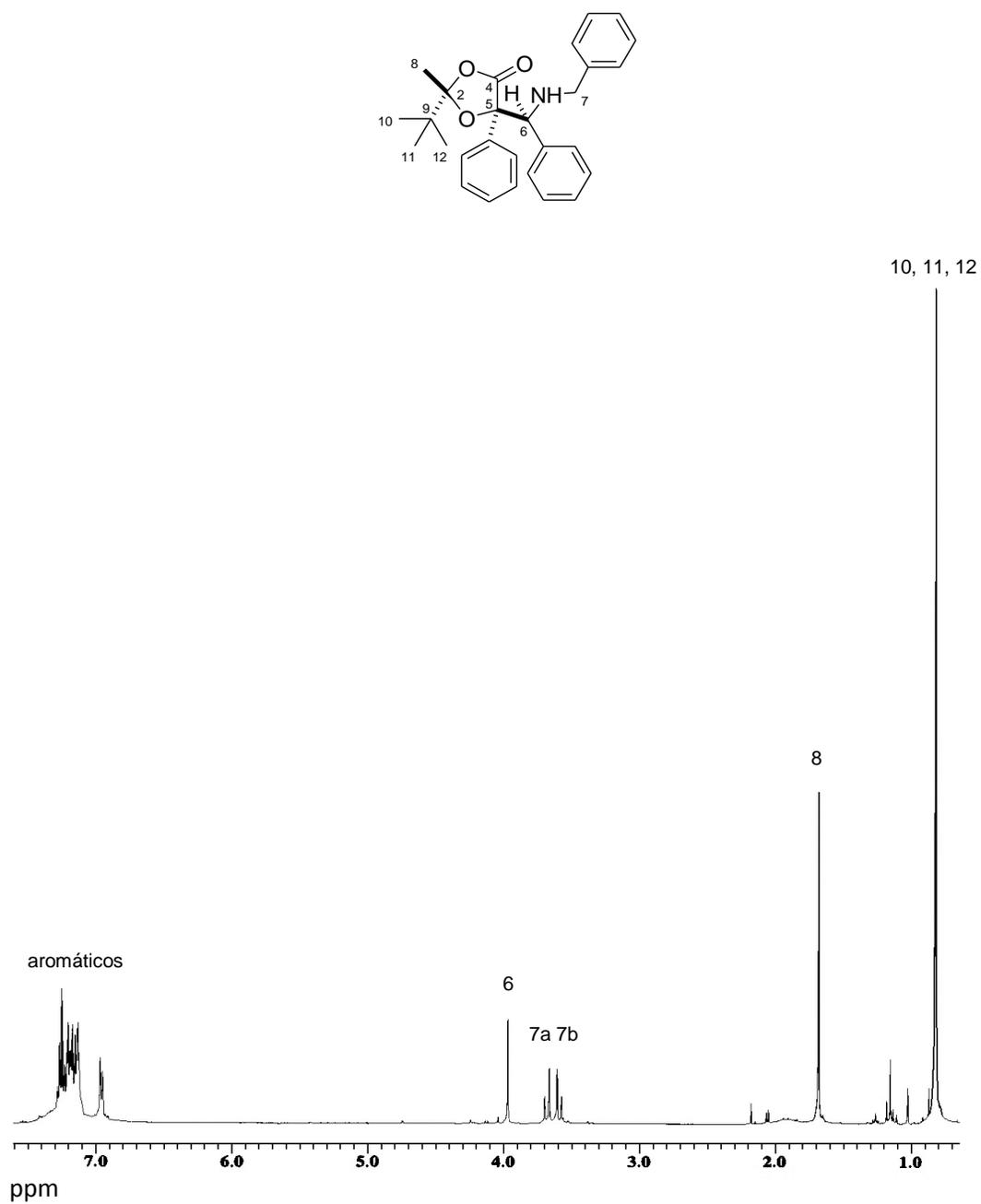


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de 5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-**6a** en CDCl₃.

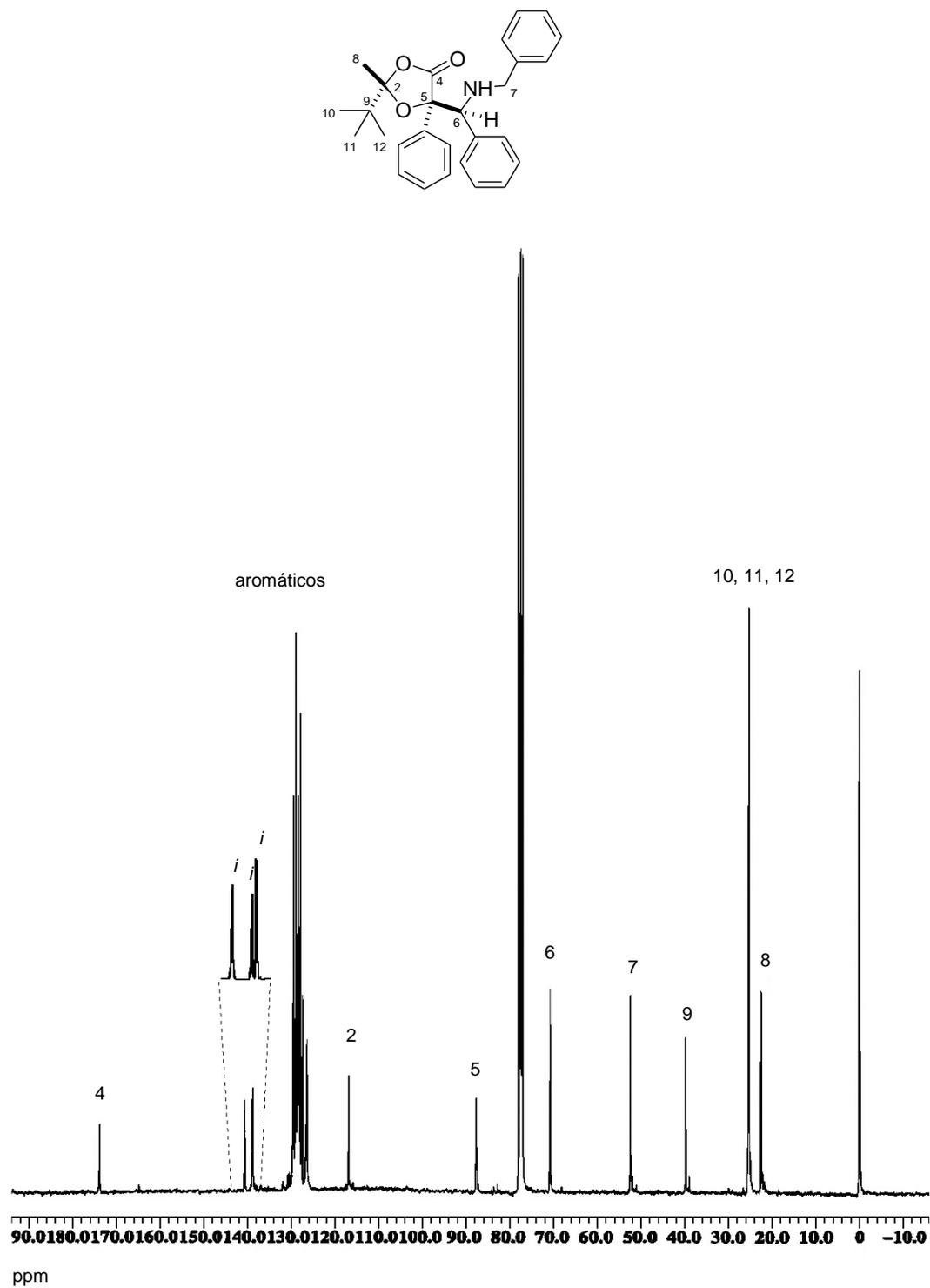


Figura 37. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de 5-(benzilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (*2S,5R,6S*)-**6a** en CDCl₃.

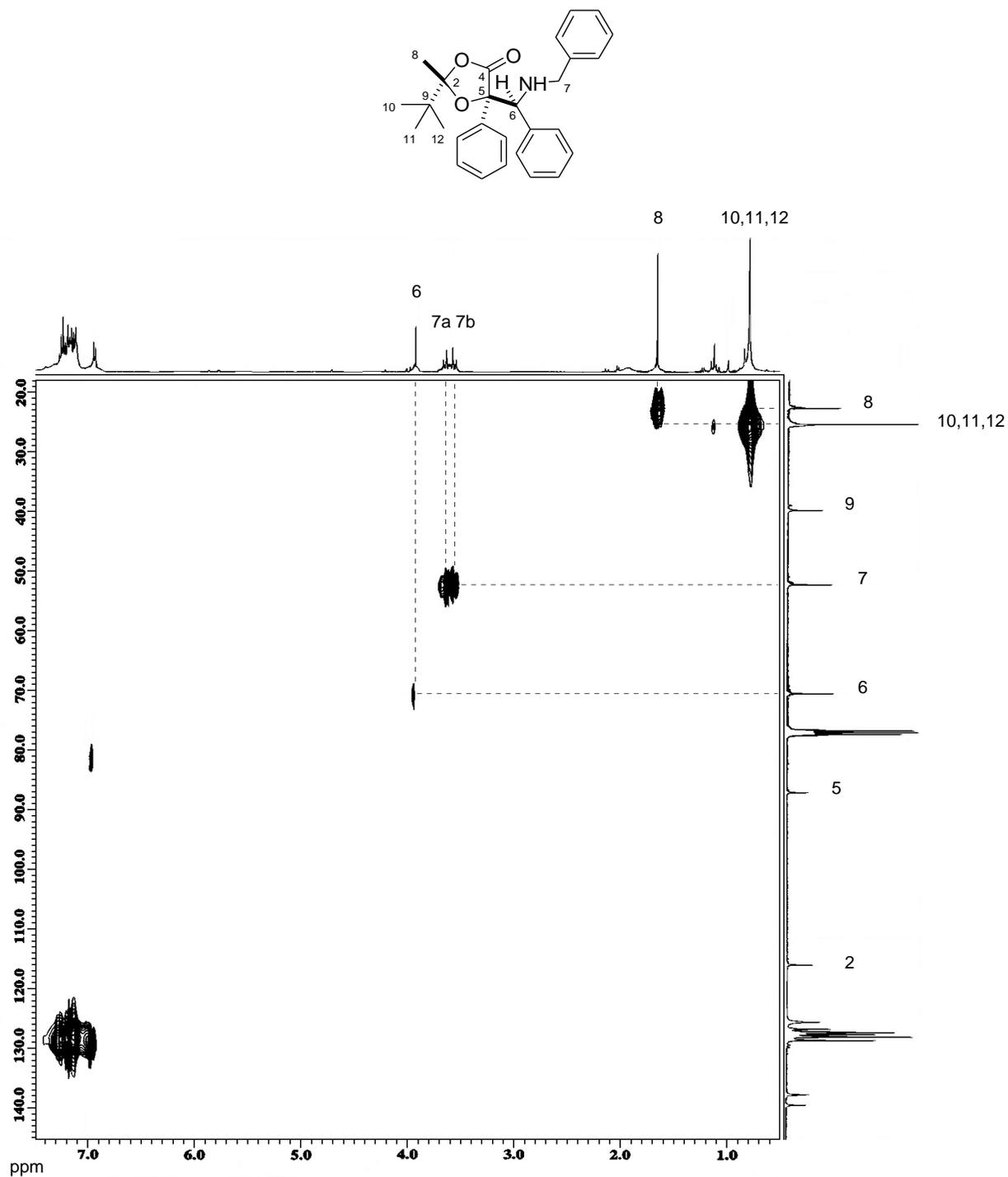


Figura 38. Espectro HMBC de 5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-**6a** en CDCl₃.

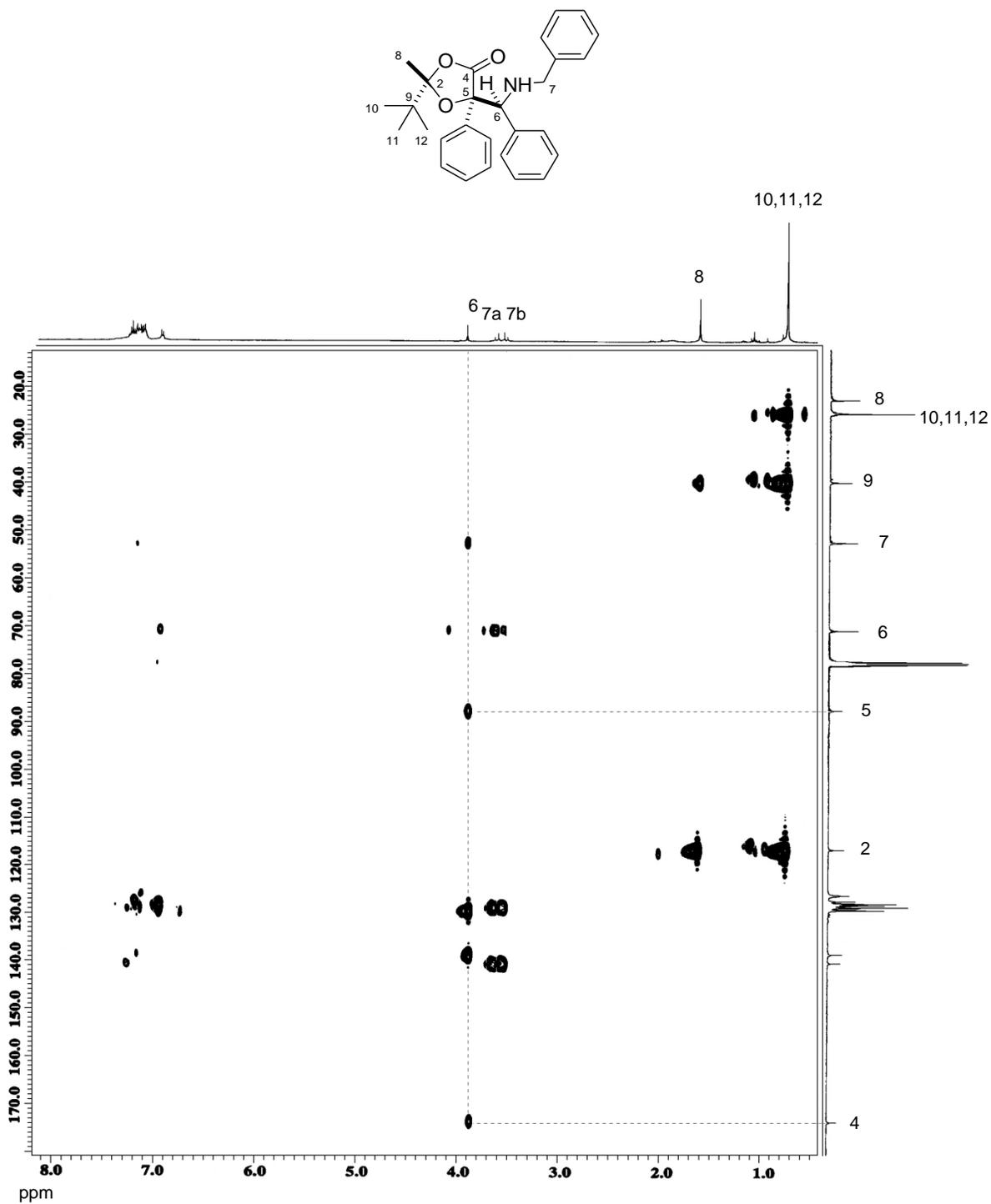


Figura 39. Espectro HMBC de 5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-**6a** en CDCl₃.

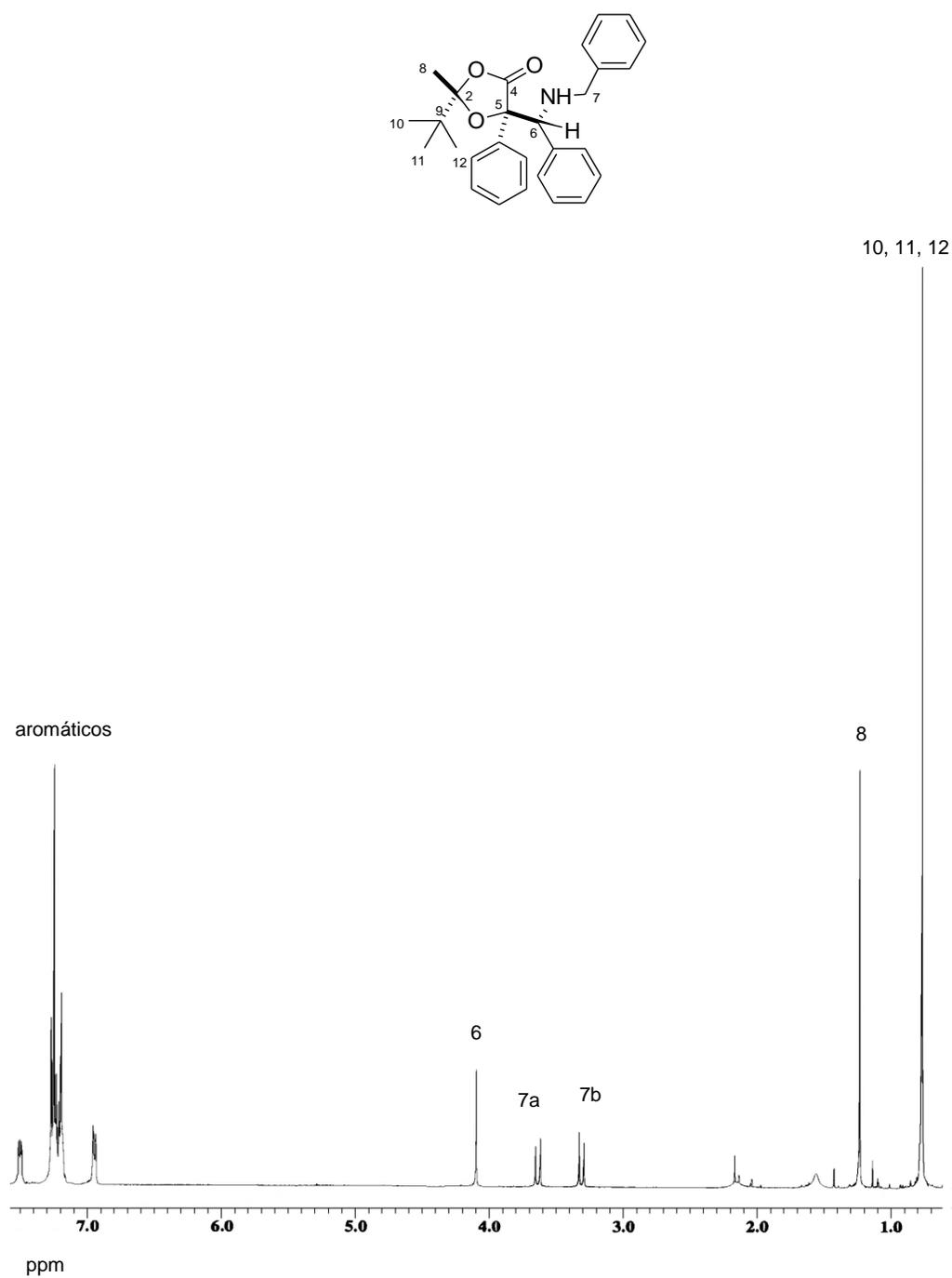


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de 5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (*2S,5R,6R*)-**6b** en CDCl₃.

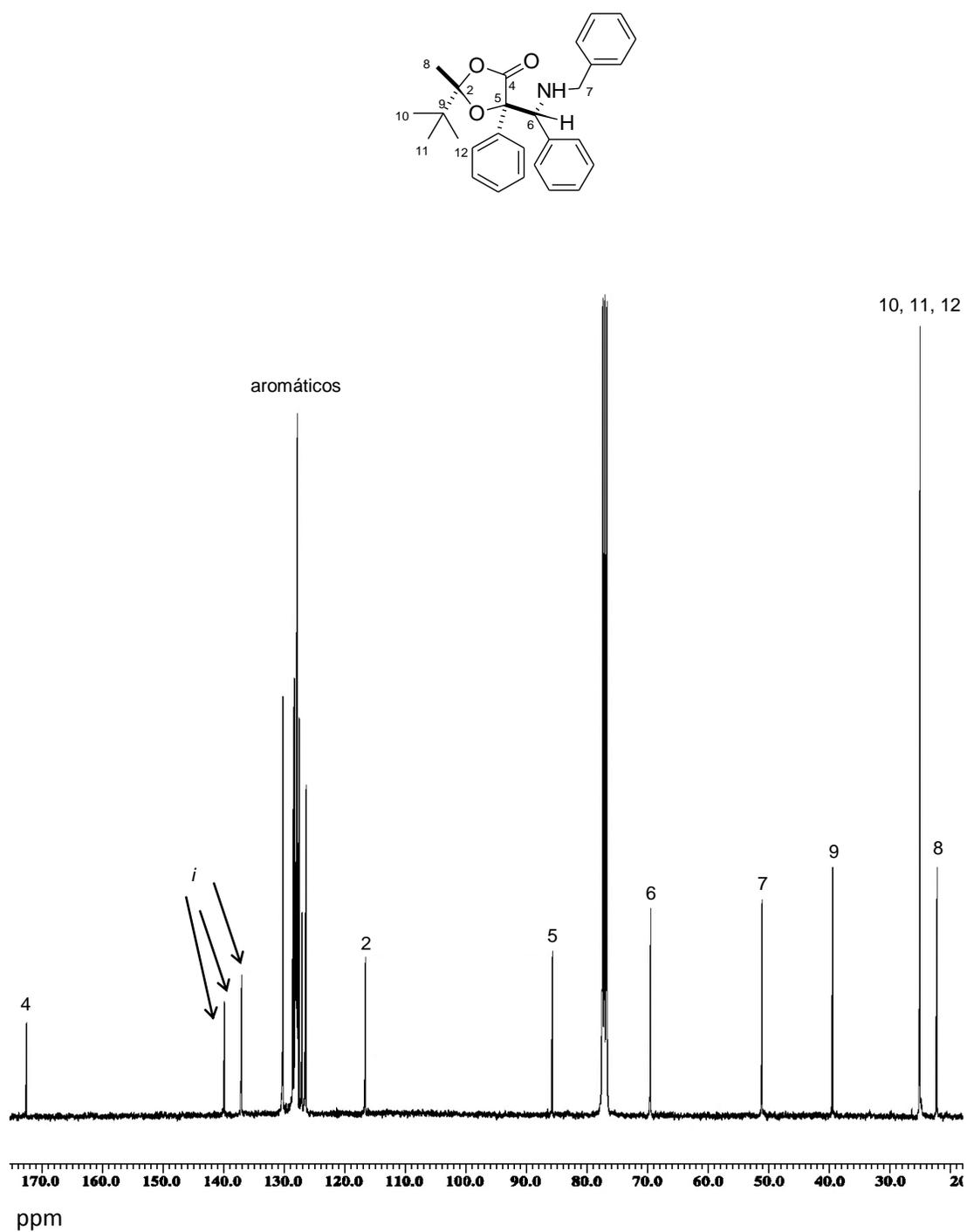


Figura 41. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de 5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-5-fenil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*R*)-**6b** en CDCl₃.

VII.6. 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-7a y (2*S*,5*R*,6*R*)-7b.

El espectro de RMN de ^1H para el compuesto 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-7a (Figura 42) presentó en 0.90 ppm la señal característica del grupo *t*-butilo para H-11, H-12 y H-13; en 1.53 una señal simple que integró para 3H que se asignó a H-9; en 2.95 ppm una señal doble con $J_B = 14.7$ Hz que corresponde a H-8b; en 3.51 ppm otra señal doble con $J_A = 14.7$ Hz para H-8a; en 3.43 ppm una señal doble con $J_B = 12.8$ Hz que se asignó a H-7b; en 3.59 ppm una señal doble con $J_A = 12.8$ Hz para H-7a; una señal simple en 3.96 ppm que corresponde a H-6; y finalmente entre 7.10 y 7.42 ppm una señal múltiple para los H-aromáticos.

En el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-7a (Figura 43) en 22.7 ppm una señal que se asignó a C-9; en 25.2 ppm la señal que corresponde a C-11, C-12 y C-13; en 39.0 ppm una señal asignada a C-8; en 40.1 ppm la señal correspondiente a C-10; en 51.7 ppm una señal que se asignó a C-7; en 66.6 ppm la señal que corresponde a C-6; en 86.6 ppm una señal que se asignó a C-5; en 116.1 ppm una señal que se asignó a C-2; y finalmente en 176.1 ppm una señal asignada a C-4.

El espectro de RMN de ^1H para el compuesto 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*R*)-7b (Figura 44) presentó en 0.44 ppm una señal simple que integró para 3H que se asignó a H-9; en 0.94 ppm la señal característica del grupo *t*-butilo para H-11, H-12 y H-13; en 2.73 ppm una señal doble con $J_B = 14.5$ Hz que corresponde a H-8b; en 3.69 ppm otra señal doble con $J_A = 14.5$ Hz para H-8a; en 3.43 ppm una señal doble con $J_B = 13.6$ Hz que se asignó a H-7b; en 3.77 ppm una señal doble con $J_A = 13.6$ Hz para H-7a; una señal simple en 4.26 ppm que corresponde a H-6; y finalmente entre 7.04 y 7.63 ppm una señal múltiple para los H-aromáticos.

En el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*R*)-**7b** (Figura 45) se observó en 21.9 ppm una señal para C-9; en 25.5 ppm una señal que se asignó a C-11, C-12 y C-13; en 38.2 ppm una señal que se asignó a C-8, en 39.3 ppm una señal que corresponde a C-10; en 51.2 ppm una señal asignada a C-7; en 65.3 ppm una señal que corresponde a C-6; en 85.1 ppm una señal que se asignó a C-5, en 116.0 ppm una señal asignada a C-2; entre 127.1 y 140.0 ppm las señales que corresponden a los C-aromáticos; y finalmente en 174.9 ppm la señal asignada a C-4.

Para asignar inequívocamente los sistemas AB en el espectro de RMN de ^1H del compuesto (2*S*,5*R*,6*R*)-**7b**, se llevó a cabo el experimento de correlación ^1H - ^1H COSY (Figura 46), en el cual se observó que la señal doble en 2.73 ppm de H-8b correlacionó con la señal doble en 3.69 ppm que corresponde a H-8a; y la señal doble en 3.43 ppm asignada a H-7b tuvo correlación con la señal doble en 3.77 ppm de H-7a.

Para asignar inequívocamente las señales de los C de los sistemas AB del compuesto (2*S*,5*R*,6*R*)-**7b** se llevó a cabo el experimento de correlación ^1H - ^{13}C FLOCK (Figura 47), observándose que la señal doble en 2.73 ppm que corresponde a H-8b correlacionó con los C-cuaternarios en 85.08 y 174.88 ppm asignados a C-5 y C-4 respectivamente, también se observó correlación entre la señal en 4.26 ppm de H-6 y la señal en 85.08 ppm que se asignó a C-5.

Así mismo se llevó a cabo un espectro de correlación bidimensional ^{13}C - ^1H , HETCOR (Figura 48) en donde se observó que la señal en 0.44 ppm de H-9 correlacionó con la señal en 21.9 ppm asignada a C-9; la señal simple en 0.94 ppm correspondiente a H-11, H-12 y H-13 correlacionó con la señal en 25.5 ppm; la señal doble en 2.73 ppm que se asignó a H-8b correlacionó con la señal en 38.2 ppm; las señales dobles en 3.43 y 3.77 ppm de H-7b y H-7a correlacionaron con la señal en 51.2 ppm que corresponde a C-7; y finalmente la señal en 4.26 ppm de H-6 correlacionó con la señal en 65.3 ppm.

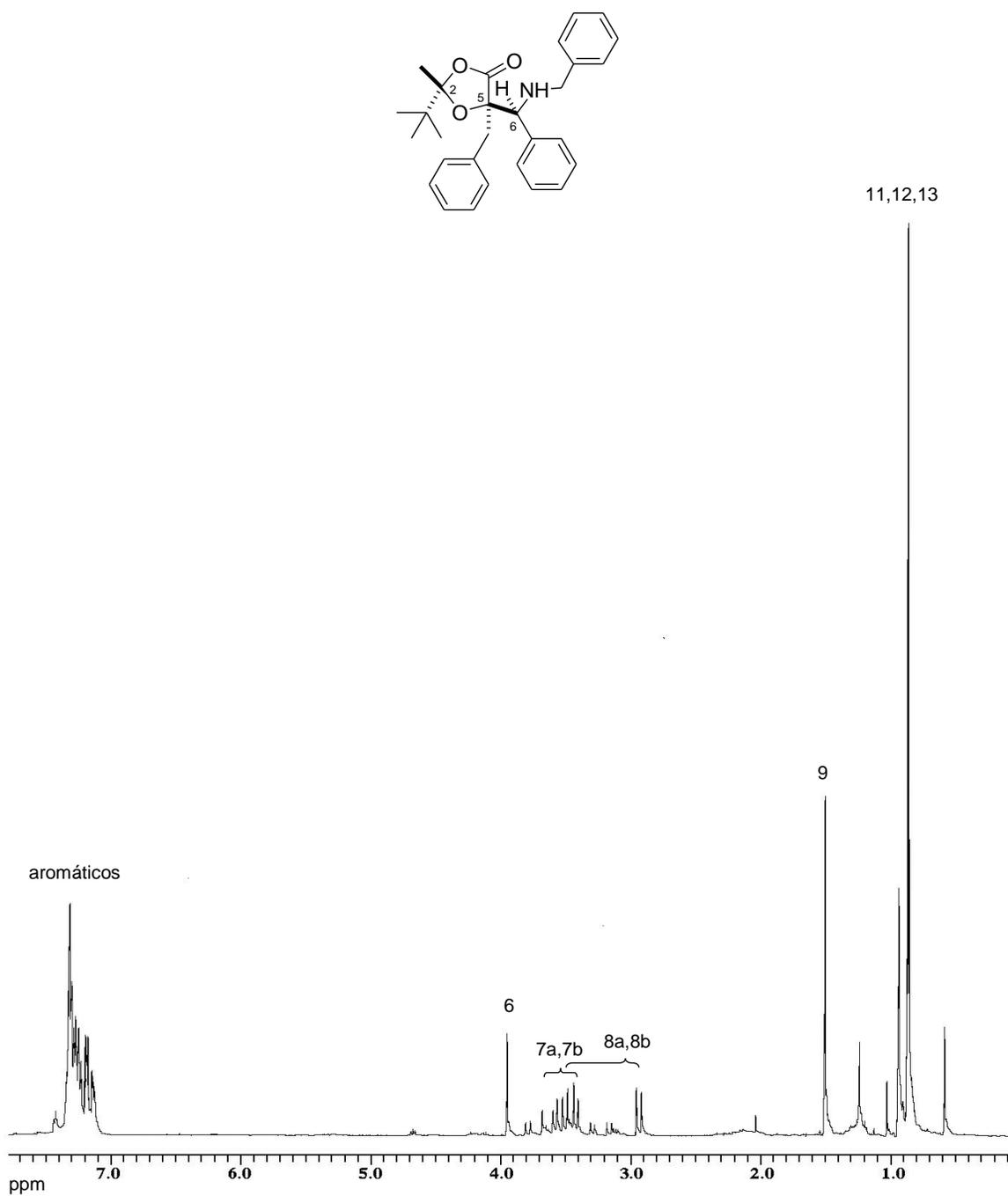


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-**7a** en CDCl₃.

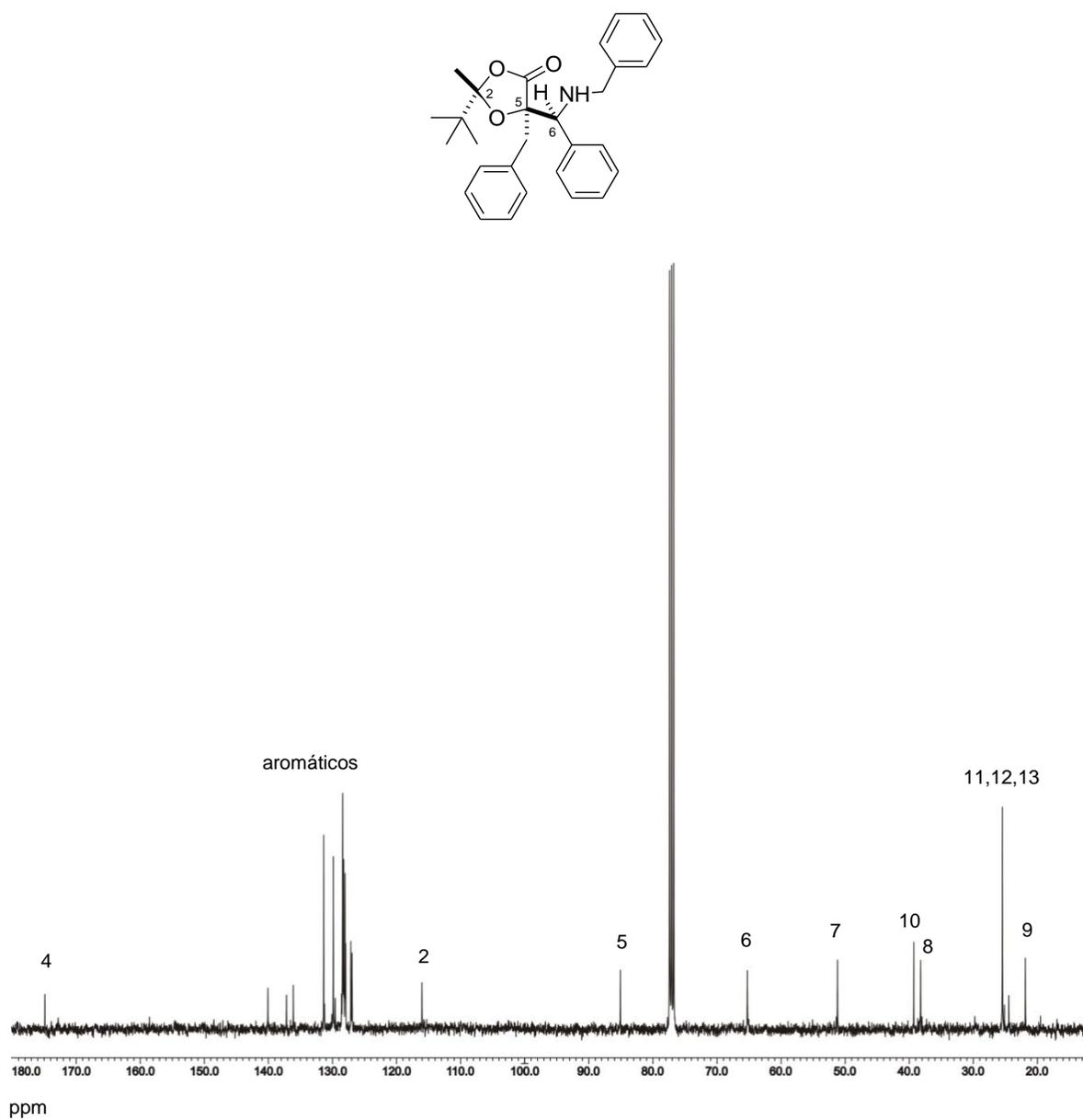


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil- [1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*S*)-**7a** en CDCl_3 .

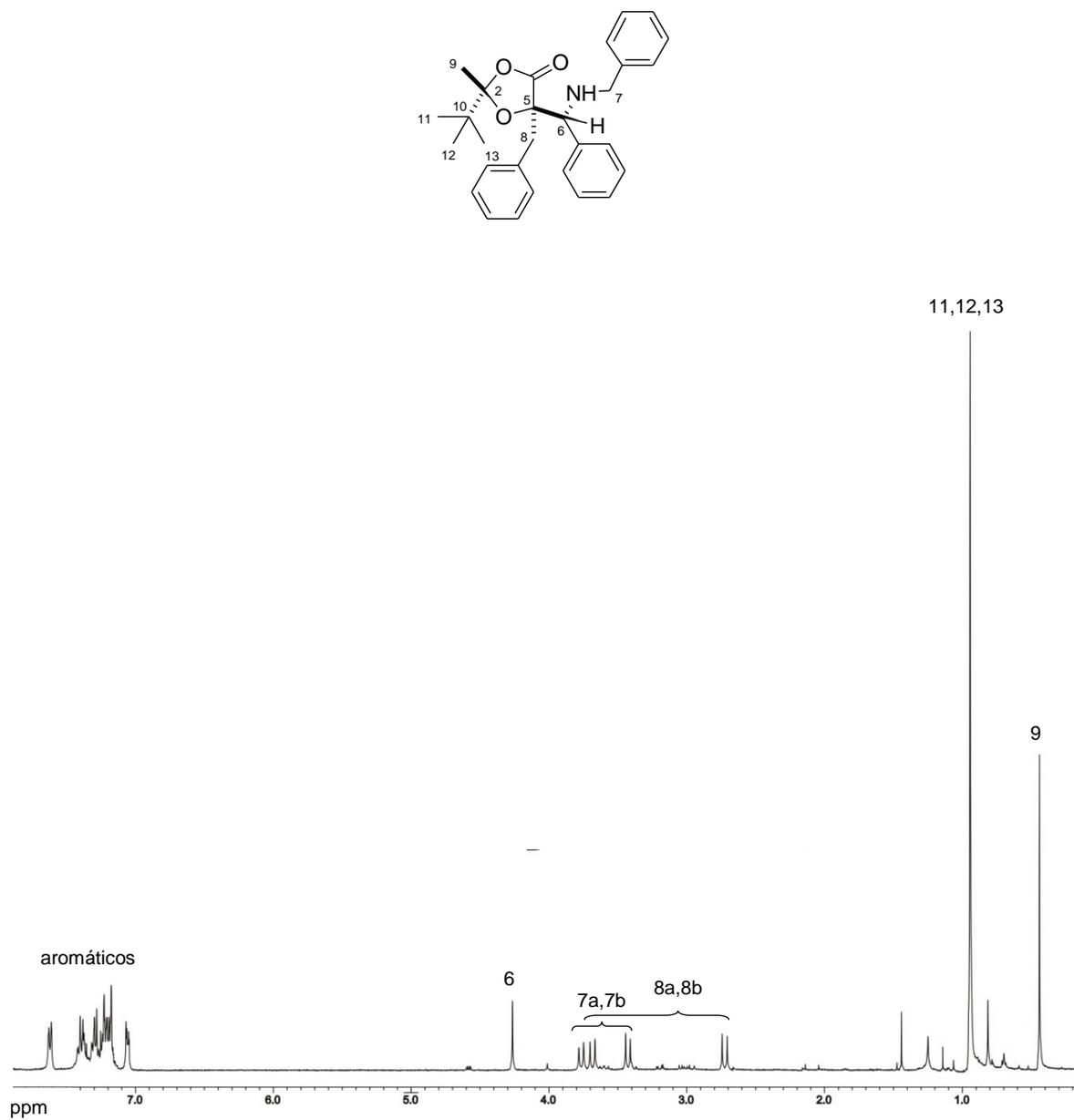


Figura 44. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (*2S,5R,6R*)-**7b** en CDCl₃.

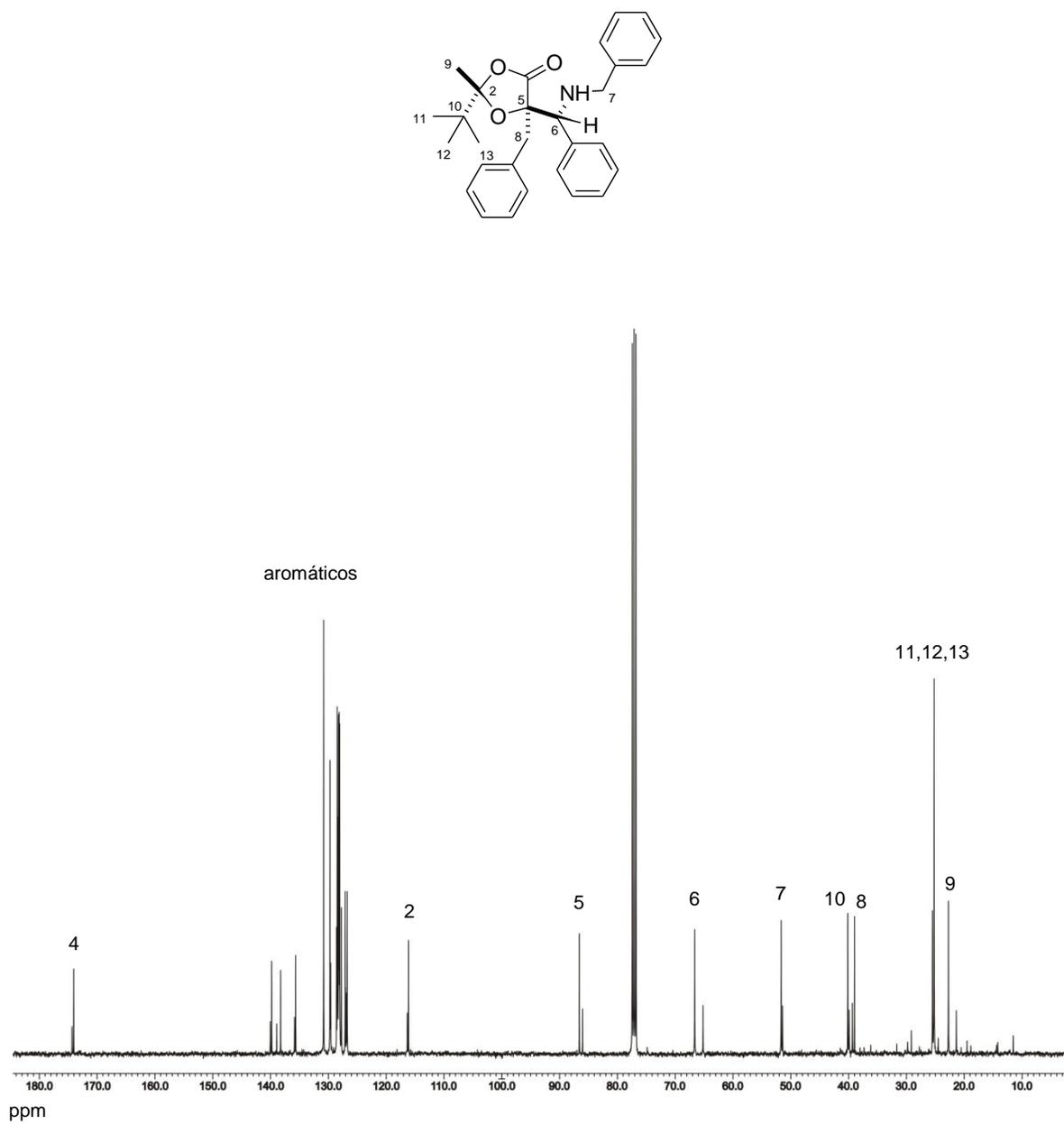


Figura 45. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*R*)-**7b** en CDCl₃.

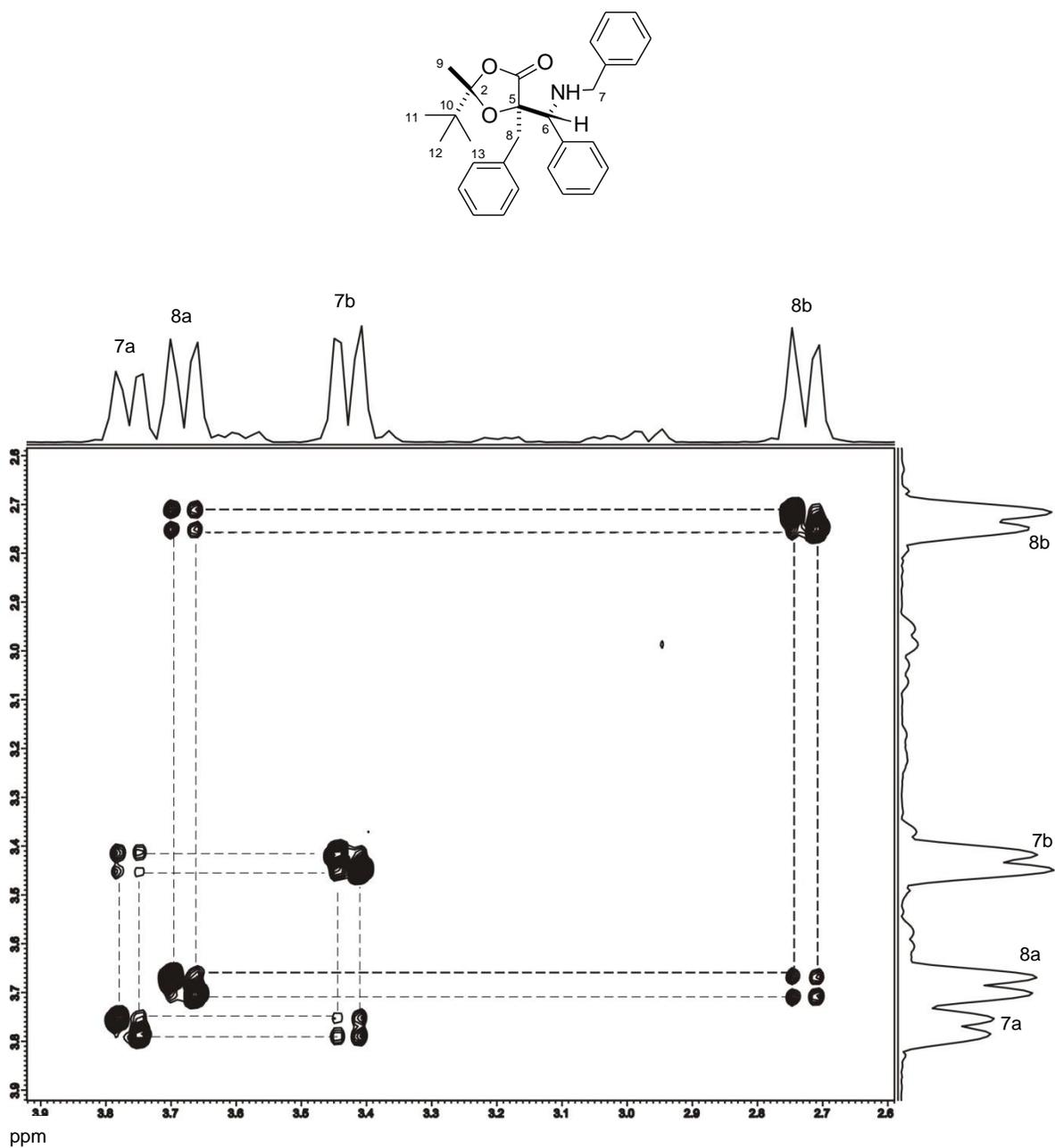


Figura 46. Espectro COSY de 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,6*R*)-**7b** en CDCl₃.

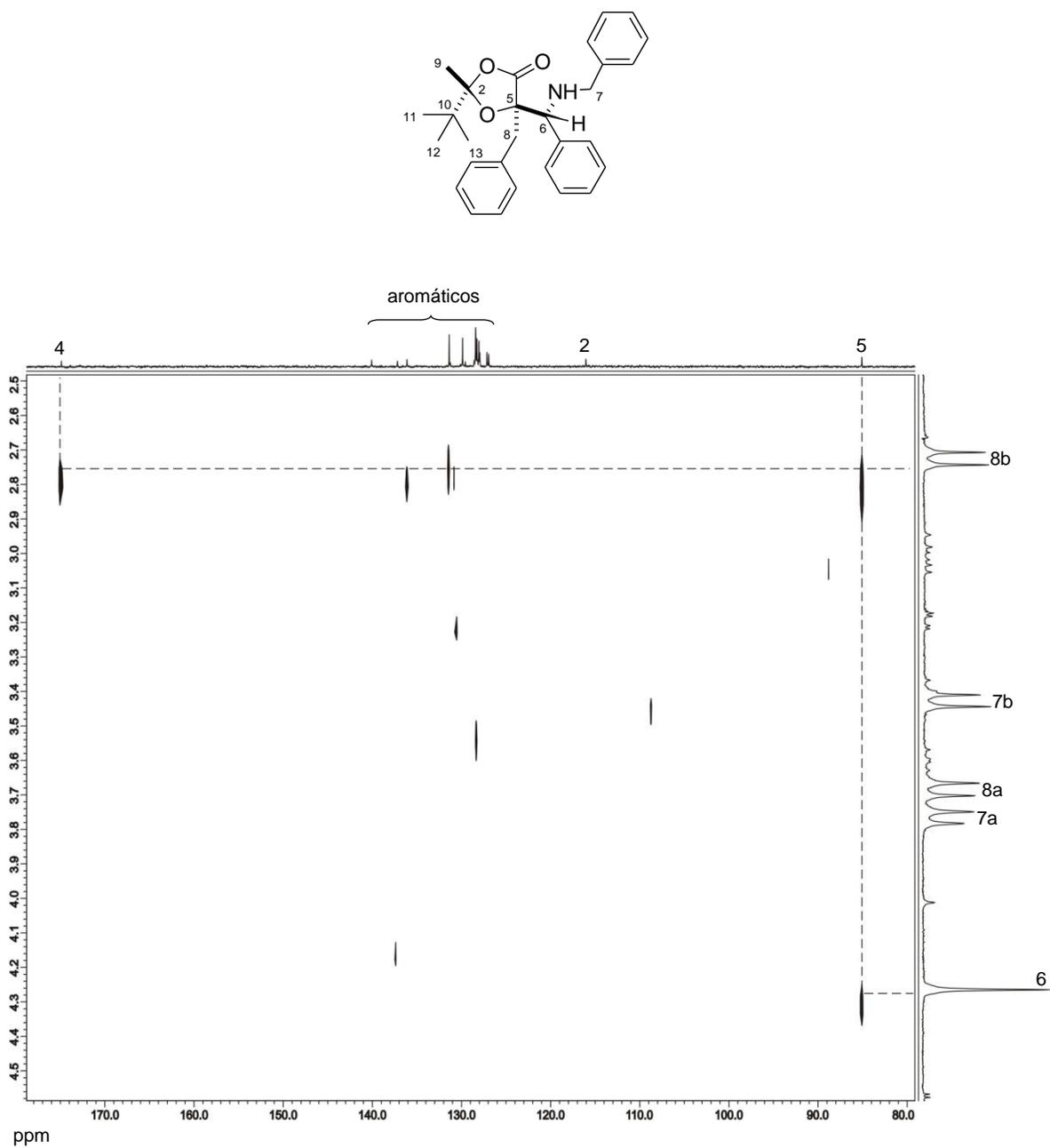


Figura 47. Espectro FLOCK de 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (*2S,5R,6R*)-**7b** en CDCl_3 .

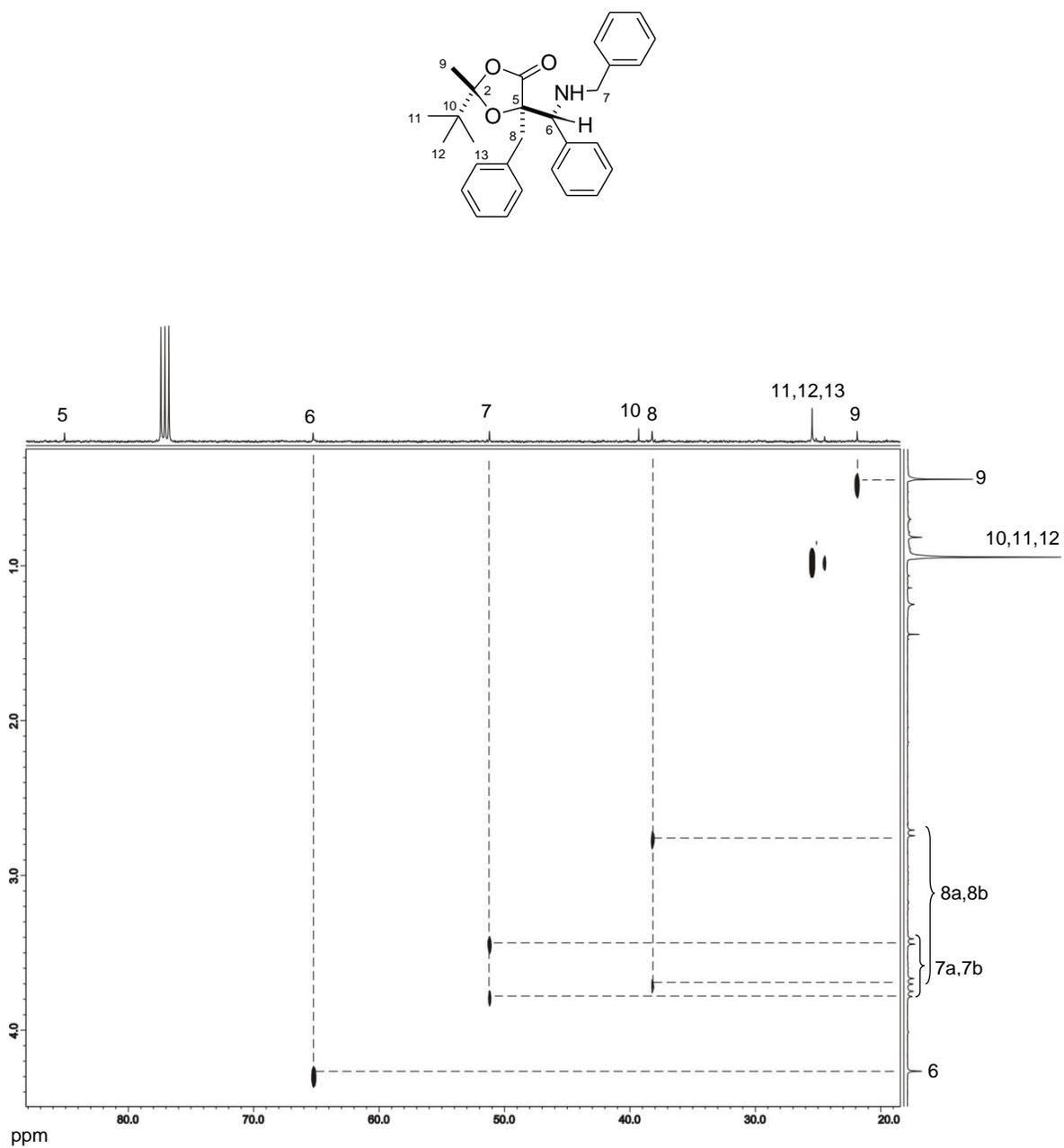


Figura 48. Espectro HETCOR de 5-bencil-5-(bencilaminofenilmetil)-2-*t*-butil-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (*2S,5R,6R*)-**7b** en CDCl₃.

VII.7. 5-bencil-2-*t*-butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona ((2*S*,5*R*,1'*S*)-8a** y (2*S*,5*R*,1'*R*)-**8b**).**

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*S*,5*R*,1'*S*)-**8a** (Figura 49) se observó en 0.53 ppm una señal simple que integró para 3H y se asignó a H-7, en 1.06 ppm una señal simple característica del grupo *t*-butilo que corresponde a H-9, H-10 y H-11, en 2.54 ppm una señal doble $J_B = 14.7$ Hz para H-6b, en 3.55 ppm otra señal doble con $J_A = 14.7$ Hz que se asignó a H-6a, en 5.26 ppm una señal simple asignada a H-1', y finalmente entre 7.07 y 7.63 ppm una señal múltiple que corresponde a los H-aromáticos.

En el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (2*S*,5*R*,1'*S*)-**8a** (Figura 50) se observó en 21.7 ppm una señal que se asignó a C-7, para C-9, C-10 y C-11 se observa una señal en 25.5 ppm, en 36.8 ppm una señal para C-6, en 39.4 ppm una señal para C-8, en 74.4 ppm una señal para C-1', en 85.1 ppm una señal para C-5, en 117.1 ppm una señal para C-2, para los C-aromáticos las señales entre 127.3 y 137.3 ppm, y finalmente en 176.1 ppm una señal que se asignó a C-4.

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto (2*S*,5*R*,1'*S*)-**8a** se comprobó mediante un experimento de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HETCOR (Figura 51), observándose que la señal en 0.53 ppm asignada a H-7 correlaciona con la señal en 21.7 ppm correspondiente a C-7; la señal en 1.06 ppm asignada a H-9, H-10 y H-11 presenta una correlación con la señal en 25.5 ppm asignada a C-9, C-10 y C-11; la señal en 36.8 ppm que corresponde a C-6 correlaciona con las señales del sistema AB en 2.54 y 3.55 ppm; y finalmente la señal en 5.26 ppm asignada a H-1' correlaciona con la señal en 74.4 ppm asignada a C-1'.

El espectro de RMN DE ^1H para el compuesto (2*S*,5*R*,1'*R*)-**8b** (Figura 52) presentó en 0.92 ppm una señal simple que integró para 9H y se asignó a H-9, H-10 y H-11, en 1.50 ppm otra señal simple que integró para 3H y se asignó a H-7, en 2.85 ppm una señal doble $J_B = 15.0$ Hz para H-6b, en 3.39 ppm otra señal doble con $J_A = 15.0$ Hz que se asignó a H-6a, en 4.98 ppm una señal simple asignada a H-1', y finalmente entre 7.14 y 7.35 ppm una señal múltiple que corresponde a los H-aromáticos.

El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (2*S*,5*R*,1'*R*)-**8b** (Figura 53) presentó en 22.4 ppm una señal que se asignó a C-7, para C-9, C-10 y C-11 se observa una señal en 25.1 ppm, en 39.1 ppm una señal para C-6, en 39.4 ppm una señal para C-8, en 76.4 ppm una señal para C-1', en 86.1 ppm

una señal para C-5, en 116.2 ppm una señal para C-2, para los C-aromáticos las señales entre 127.0 y 138.5 ppm, y finalmente en 173.4 ppm una señal que se asignó a C-4.

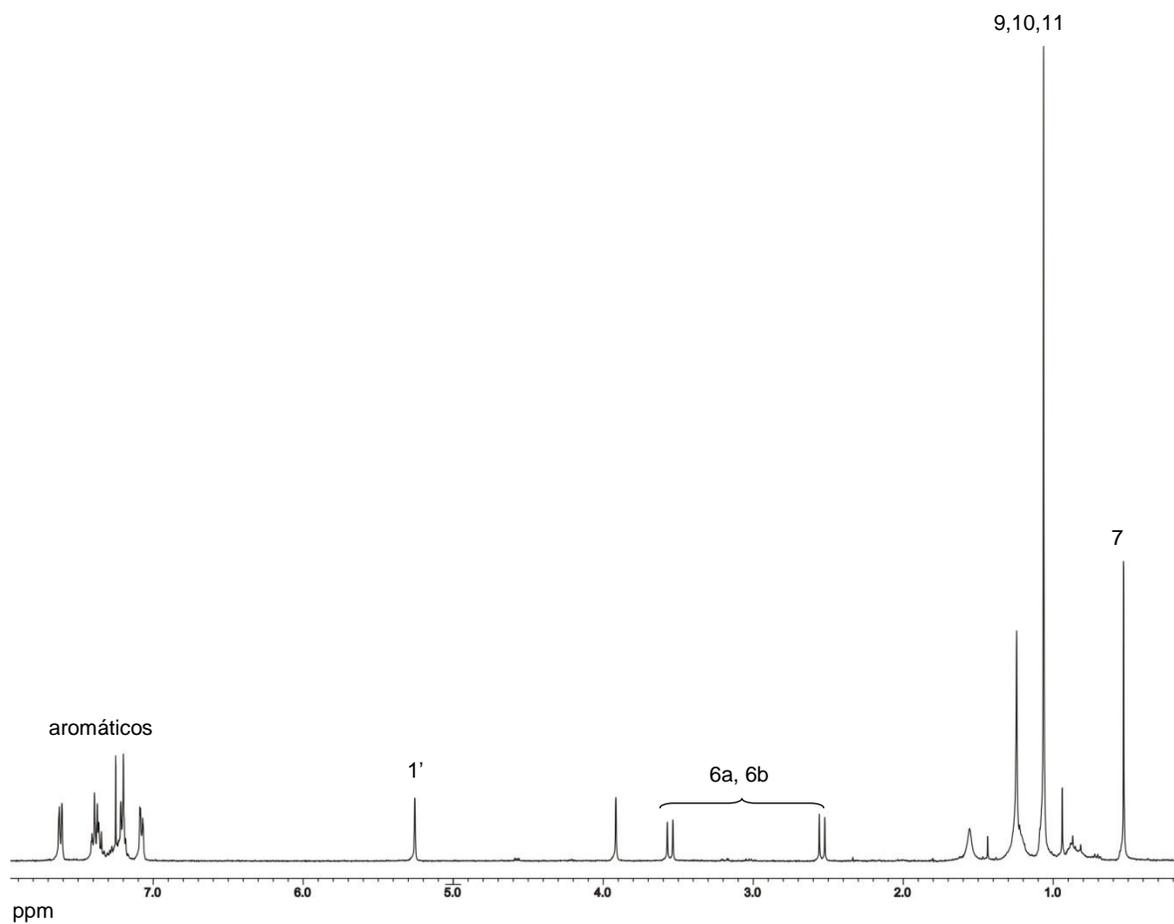
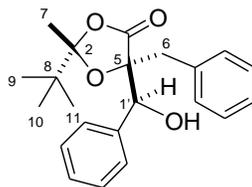


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 5-bencil-2-*t*-butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,1'*S*)-**8a** en CDCl_3 .

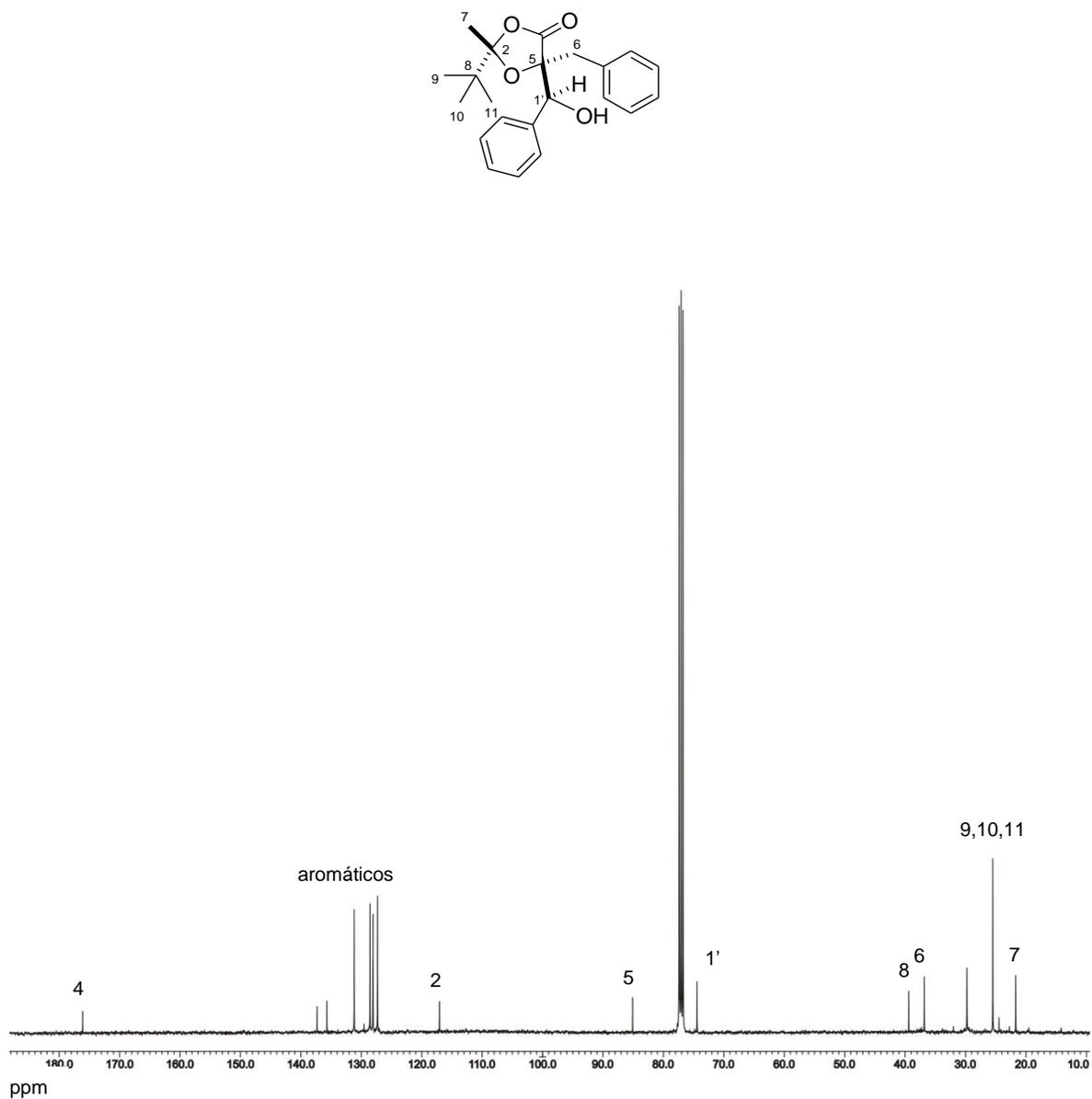


Figura 50. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de 5-bencil-2-*t*-butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,1'*S*)-**8a** en CDCl₃.

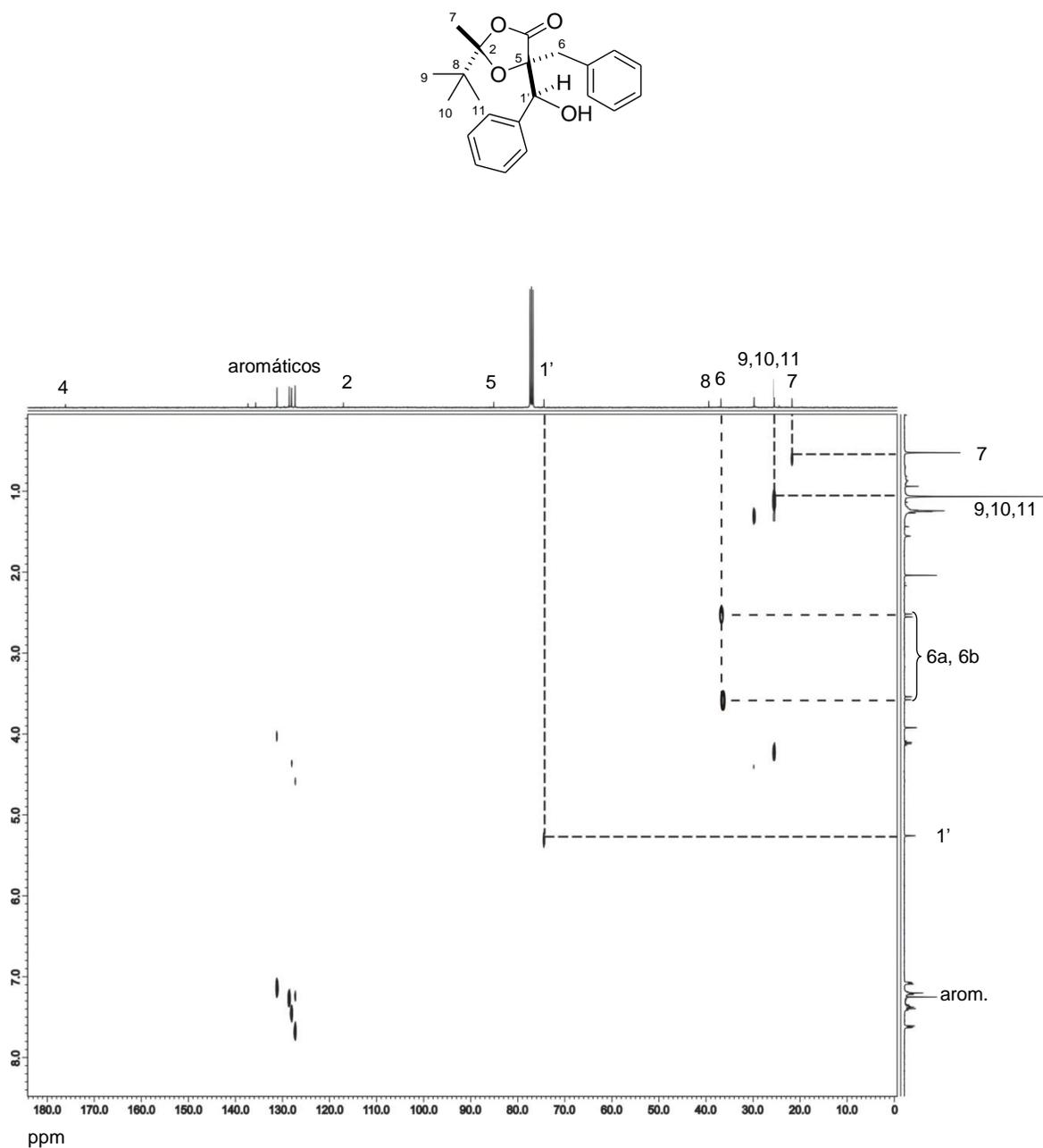


Figura 51. Espectro HETCOR de 5-bencil-2-*t*-butil-5-(1'-fenil-1-hidroxi metil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (*2S,5R,1'S*)-**8a** en CDCl₃.

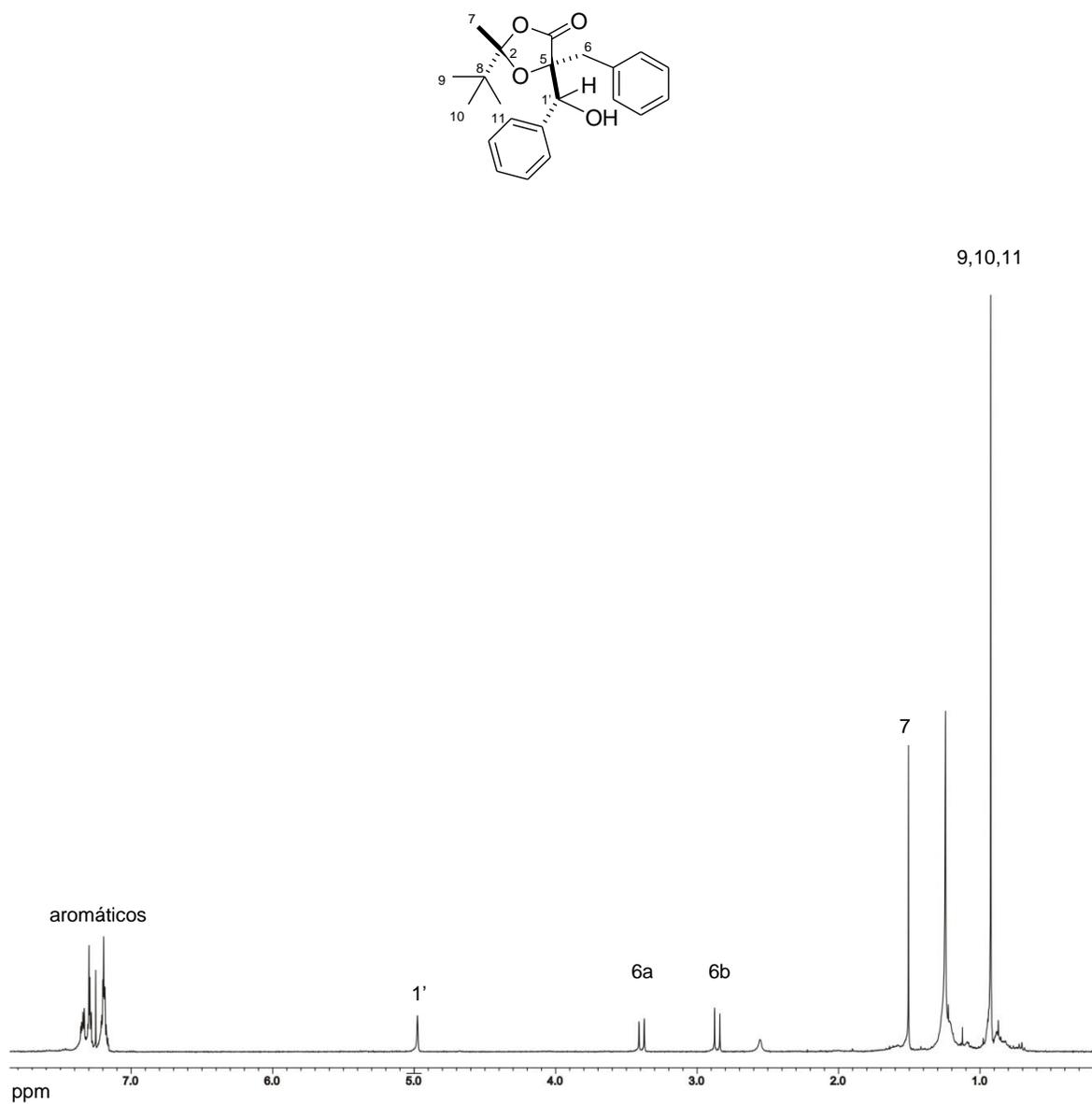


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de 5-bencil-2-*t*-butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (2*S*,5*R*,1'*R*)-**8b** en CDCl₃.

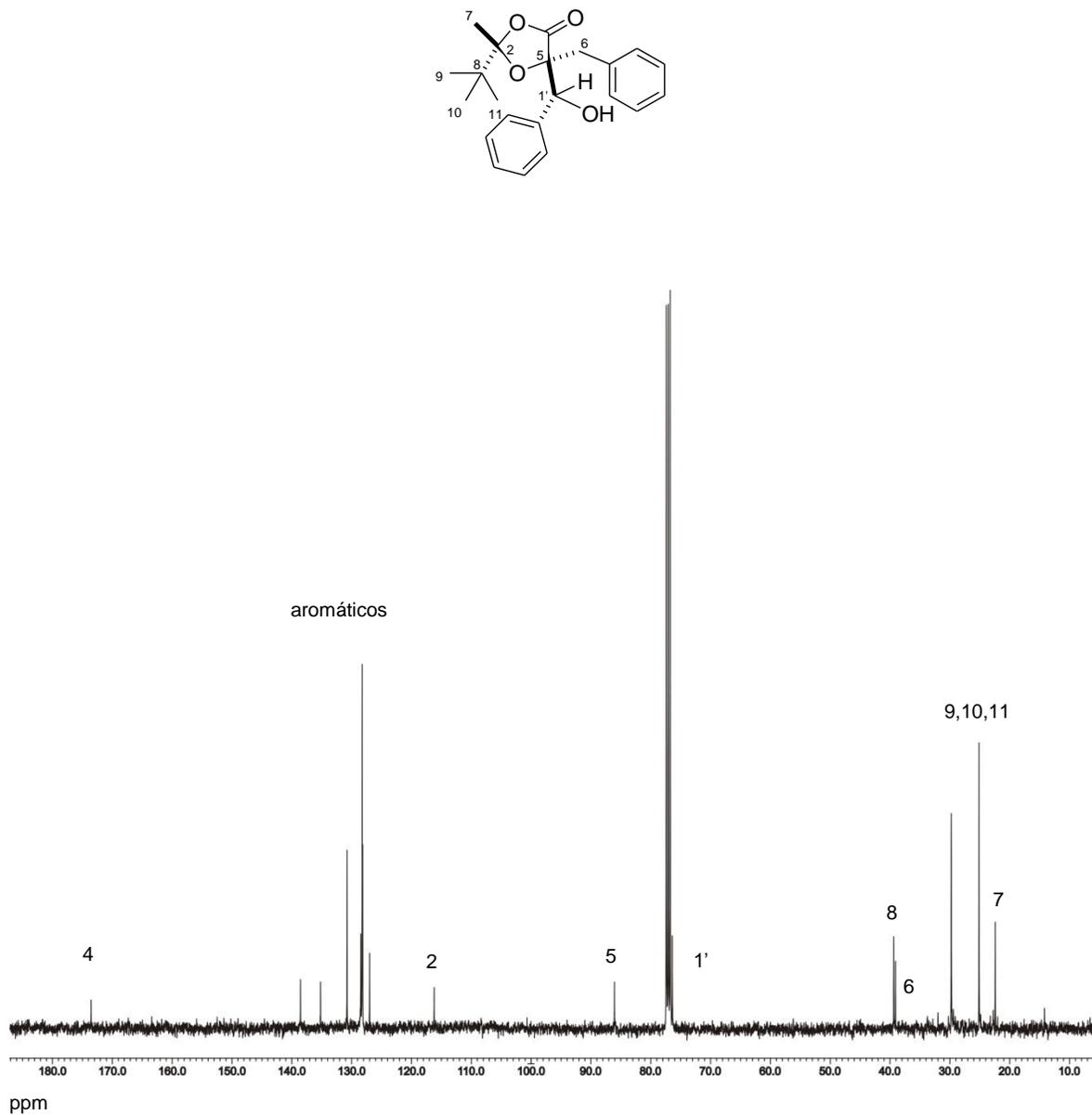


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de 5-bencil-2-*t*-butil-5-(1'-fenil-1-hidroximetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona ($2S,5R,1'R$)-**8b** en CDCl_3 .

VII.8. 3-amino-2,*N*-dibencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (2*R*,3*R*)-11.

El espectro de RMN de ^1H para el compuesto 3-amino-*N*-bencil-2-bencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (**11**) (Figura 54) presentó en 2.90 ppm una señal doble con $J_B = 12.0$ Hz que corresponde a H-4b, en 3.25 ppm una señal doble con $J_A = 12.0$ Hz que corresponde a H-4a, en 3.30 ppm una señal simple que es característica del OCH_3 y por lo tanto se asignó a H-1, en 3.11 ppm una señal doble con $J_B = 16.0$ Hz que corresponde a H-6b, en 3.49 ppm una señal doble con $J_A = 16.0$ Hz que se asignó a H-6a, en 4.35 ppm una señal simple que corresponde a H-5, y finalmente entre 6.95 y 7.59 ppm una señal múltiple para los H-aromáticos.

En el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 3-amino-*N*-bencil-2-bencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (**11**) (Figura 55) se observó en 38.7 ppm una señal para C-4; en 51.3 ppm una señal que se asignó a C-6; en 52.6 ppm una señal que se asignó a C-1, en 64.5 ppm una señal que corresponde a C-5; en 80.8 ppm una señal asignada a C-3; entre 124.6 y 138.9 ppm las señales que corresponden a los C-aromáticos; y finalmente en 172.8 ppm la señal asignada a C-2.

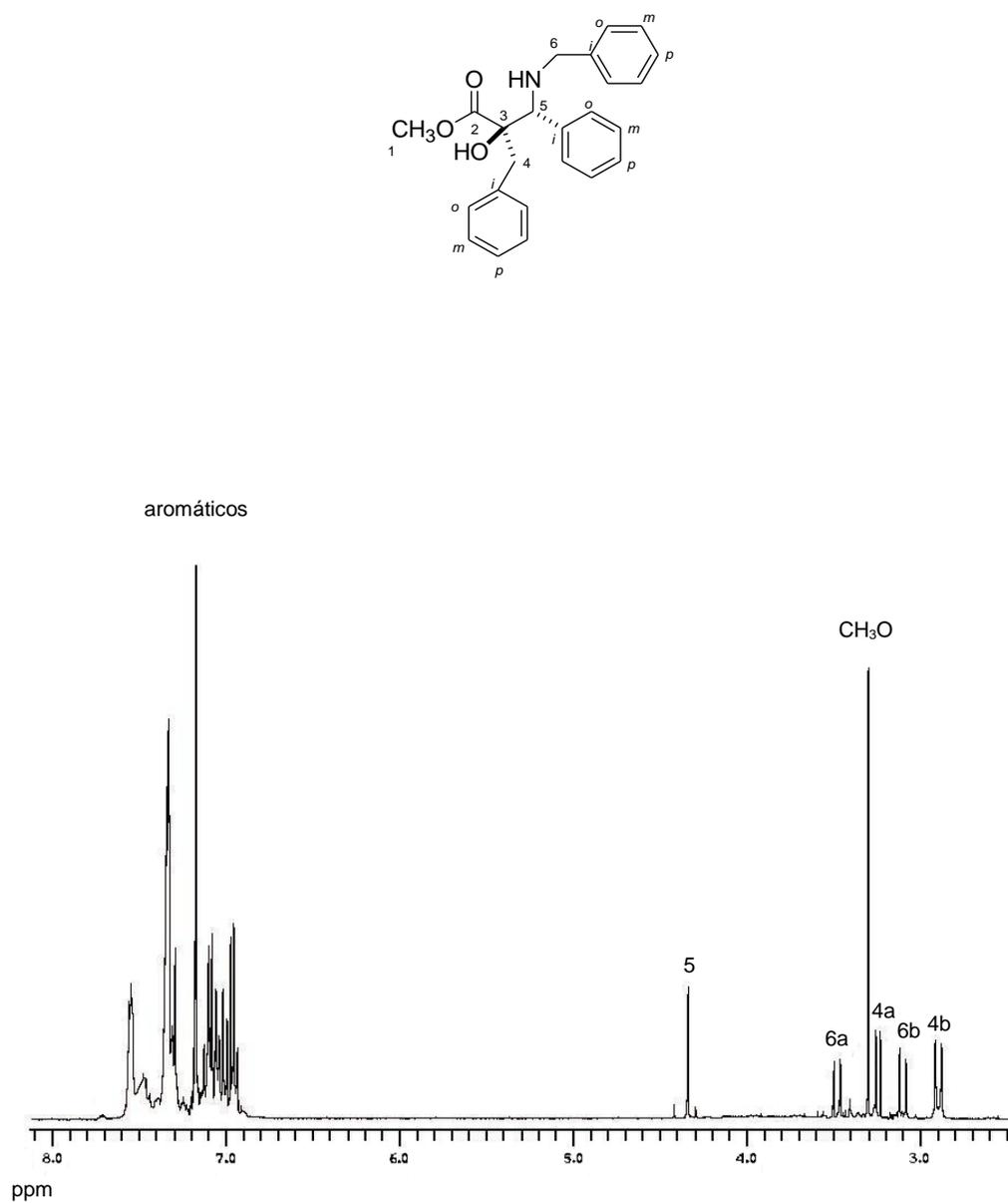


Figura 54. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de 3-amino-2,*N*-dibencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (2*R*,3*R*)-**11** en CDCl₃.

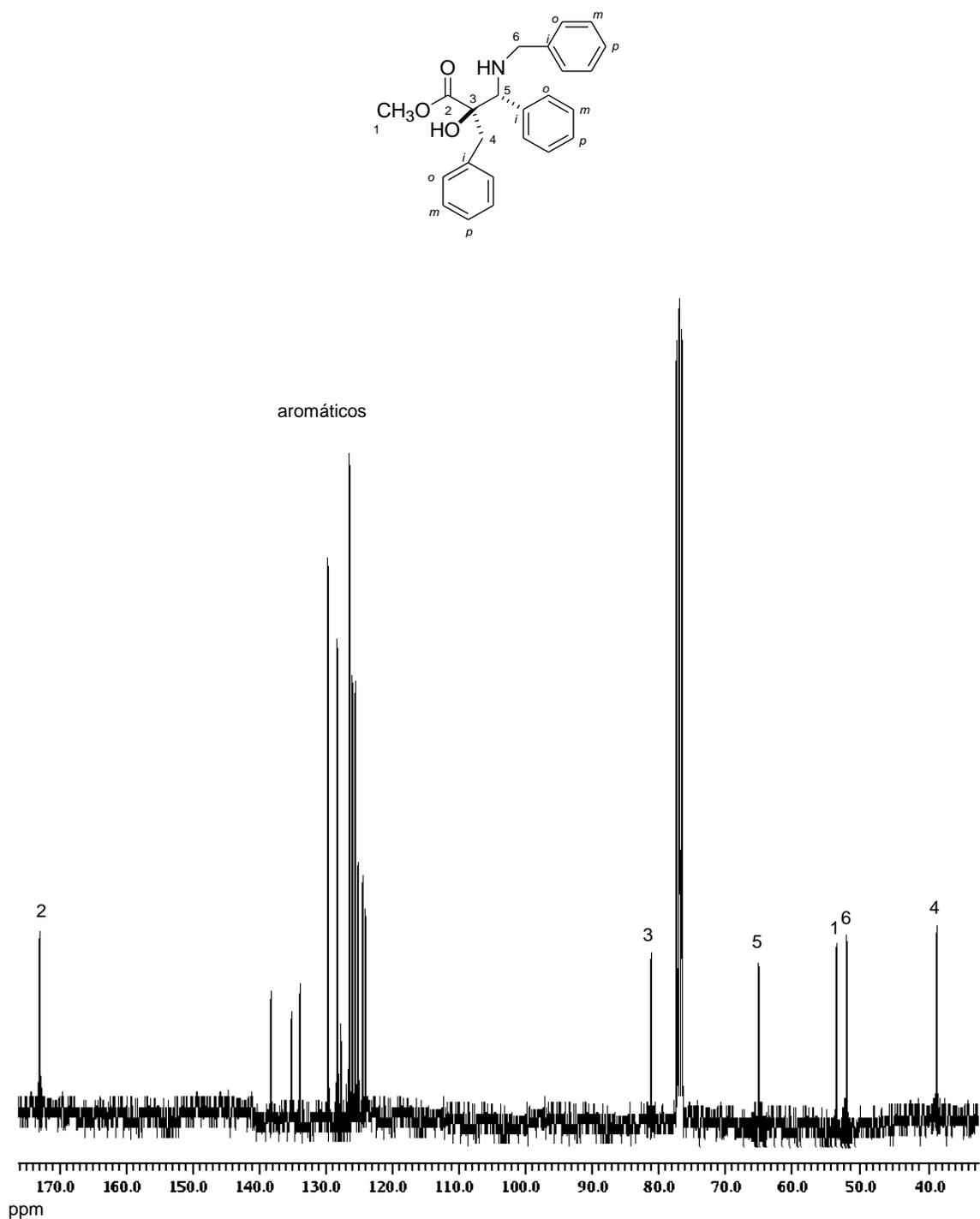


Figura 55. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de 3-amino-2,N-dibencil-3-fenil-2-hidroxi-propanoato de metilo (2R,3R)-**11** en CDCl₃.

VII.9. 1-bencil-3,4-difenil-3-hidroxi-azetidín-2-ona (3R,4R)-12.

El espectro de RMN de ^1H para el compuesto 1-bencil-3,4-difenil-3-hidroxi-azetidín-2-ona (3R,4R)-**12** (Figura 56) mostró en 4.05 ppm una señal ancha asignada al OH, en 4.72 ppm una señal simple asignada a H-4, en 3.87 una señal doble con $J_B = 15.0$ Hz que correspondió a H-5b, en 4.98 ppm otra señal doble con $J_A = 15.0$ Hz que se asignó a H-5a; y en el intervalo de 6.83 a 7.32 ppm se observaron las señales correspondientes a los H-aromáticos.

El espectro de RMN de ^{13}C para este mismo compuesto 1-bencil-3-hidroxi-3,4-difenil-azetidín-2-ona (3R,4R)-**12** (Figura 57) mostró una señal en 44.4 ppm para C-5, en 69.3 ppm para C-4, en 91.4 ppm para C-3; en la región de los carbonos aromáticos se observaron 12 señales en 127.5, 127.5, 127.9, 128.1, 128.1, 128.2, 128.4, 128.7, 128.9, 134.2, 134.9 y 136.1 ppm; y en 170.2 ppm se observó la señal que se asignó al grupo carbono del carbonilo C-2.

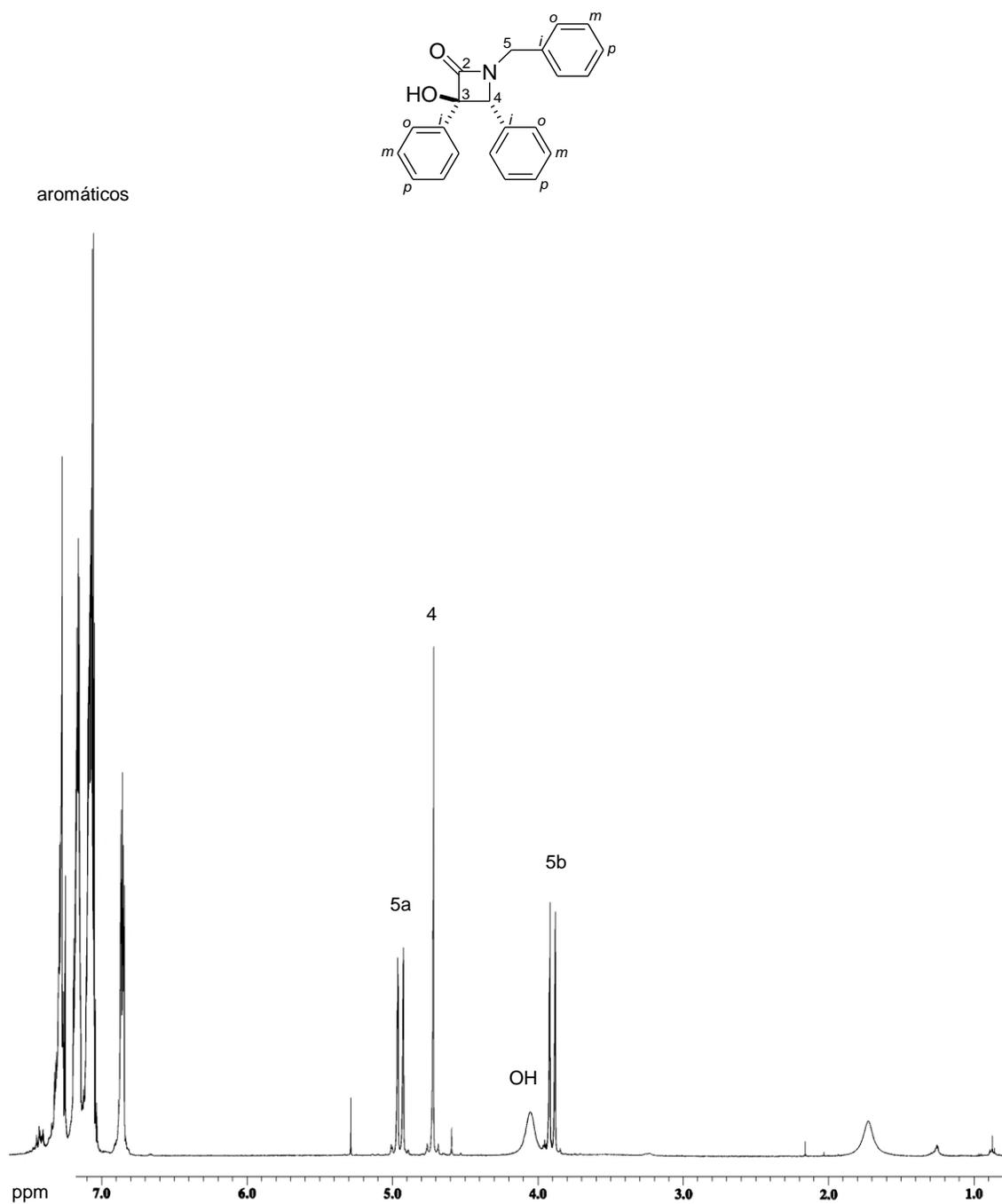


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de 1-bencil-3,4-difenil-3-hidroxi-azetidín-2-ona (3*R*,4*R*)-**12** en CDCl_3 .

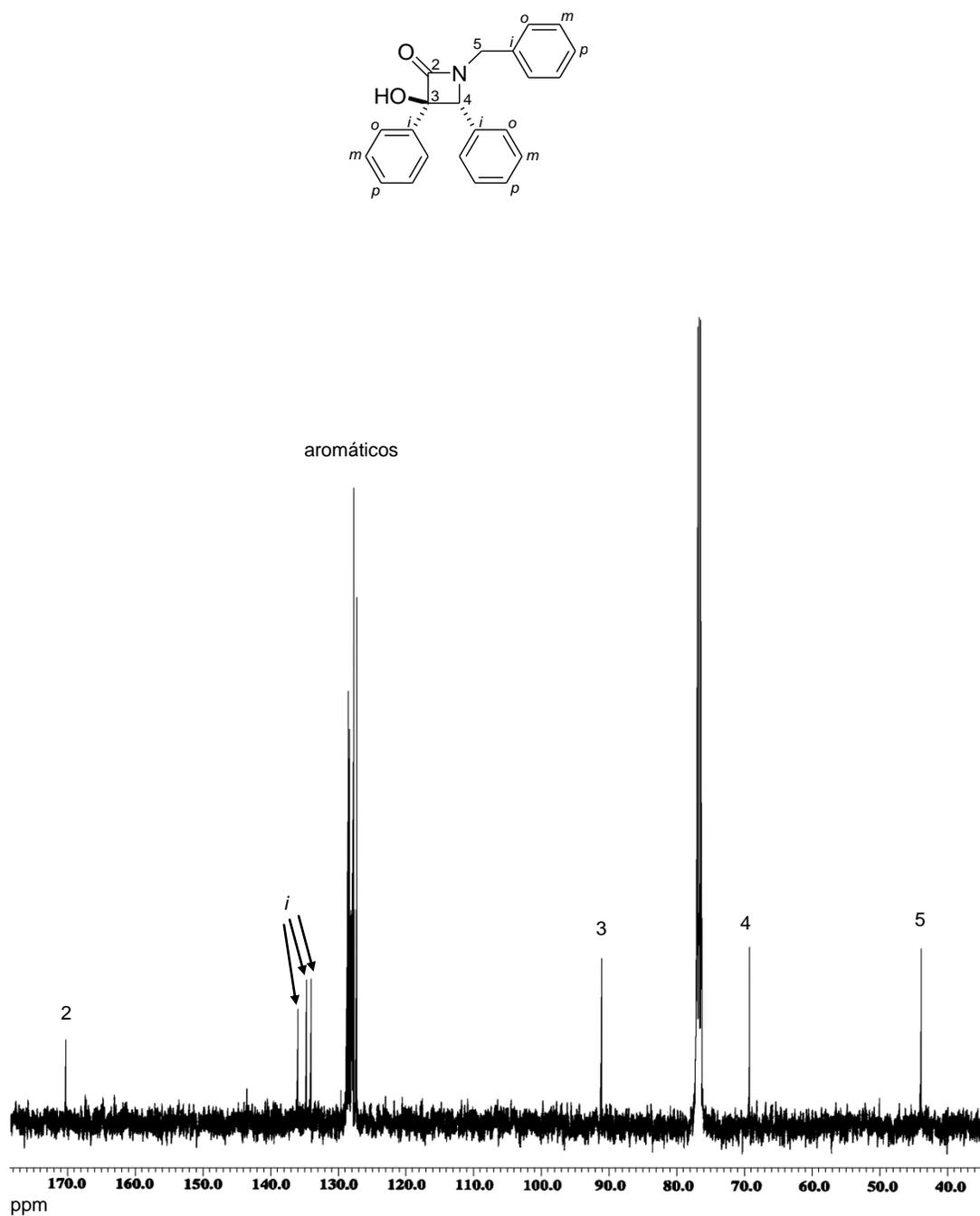


Figura 57. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de 1-bencil-3,4-difenil-3-hidroxi-azetidín-2-ona (3*R*,4*R*)-**12** en CDCl₃.

VIII. Apéndice 2

VIII.1. 5-alkil-2-*t*-butil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona.

VII.1.1. 2-*t*-butil-5-fenil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona (**9a** y **9b**).

En el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción se observó la mezcla de los diastereoisómeros 2-*t*-butil-5-fenil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-[1,3]-dioxolan-4-ona **9a** y **9b** (Figura 58) en una relación (2.5:1). En 0.78 ppm se observó una señal simple que se asignó a H-10, H-11 y H-12, en 0.82 ppm otra señal simple que se asignó a H-10', H-11' y H-12', en 1.34 ppm una señal simple que corresponde a H-8, en 1.70 ppm otra señal simple correspondiente a H-8', entre 3.29 y 3.65 ppm una señal doble de dobles que corresponde a H-7a' y H-7b', entre 3.58 y 3.69 ppm otra señal doble de dobles que corresponde a H-7a y H-7b, en 3.96 ppm una señal simple que se asignó a H-6, en 4.08 ppm otra señal simple que se asignó a H-6', entre 6.82 y 7.46 ppm una señal múltiple que se asignó a los H-aromáticos.

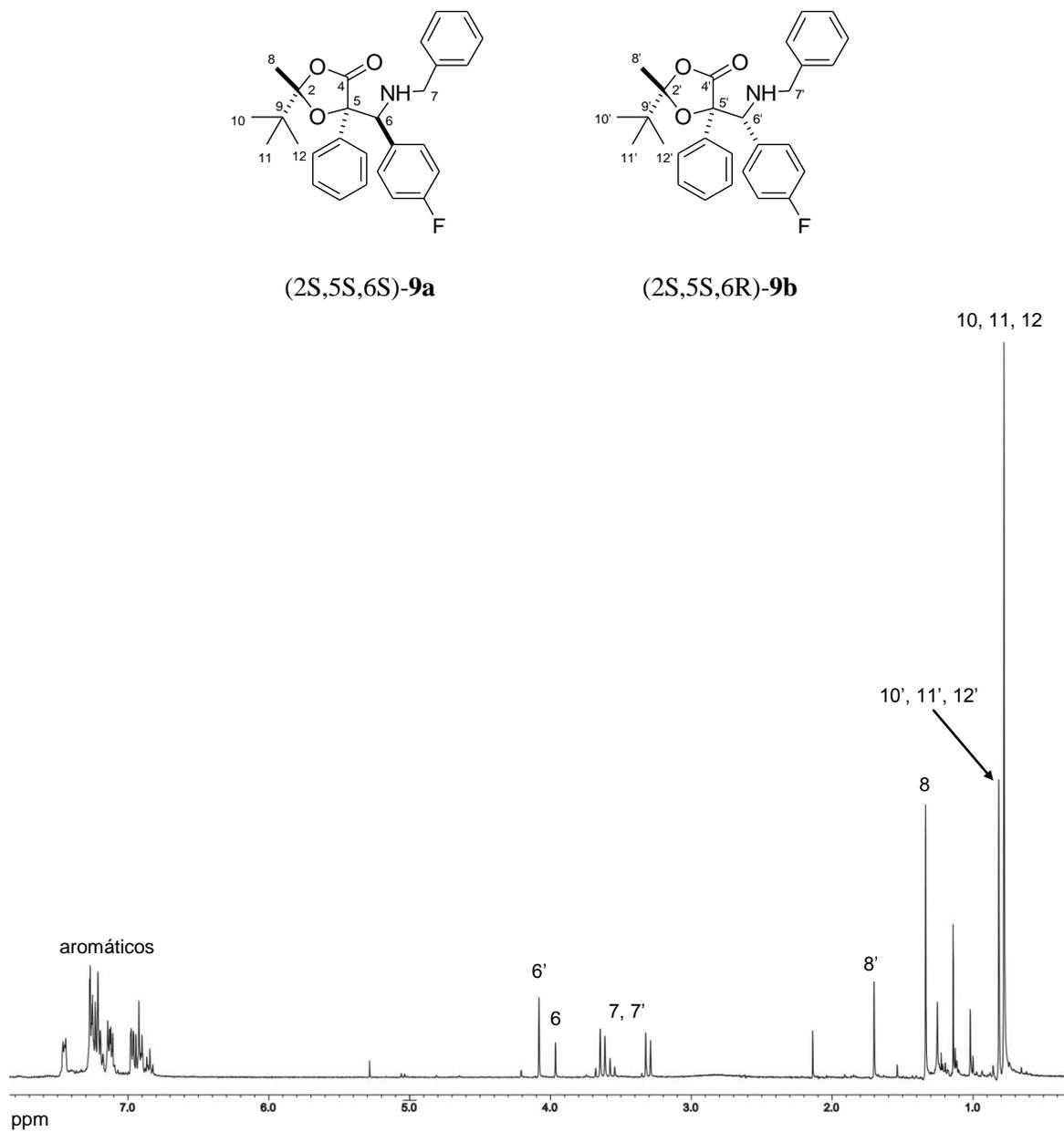


Figura 58. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de los diastereoisómeros 5-fenil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-2-*t*-butil-[1,3]-dioxolan-4-ona **9a** y **9b** en CDCl₃.

VIII.1.2. 5-bencil-2-*t*-butil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil-1,3]-dioxolan-4-ona (10a y 10b).

En la Figura 59 se presenta el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción en donde se observan las señales características de los compuestos esperados, y de otros subproductos de la reacción, así como materia prima, que al intentar purificar solo se observó la descomposición de los mismos.

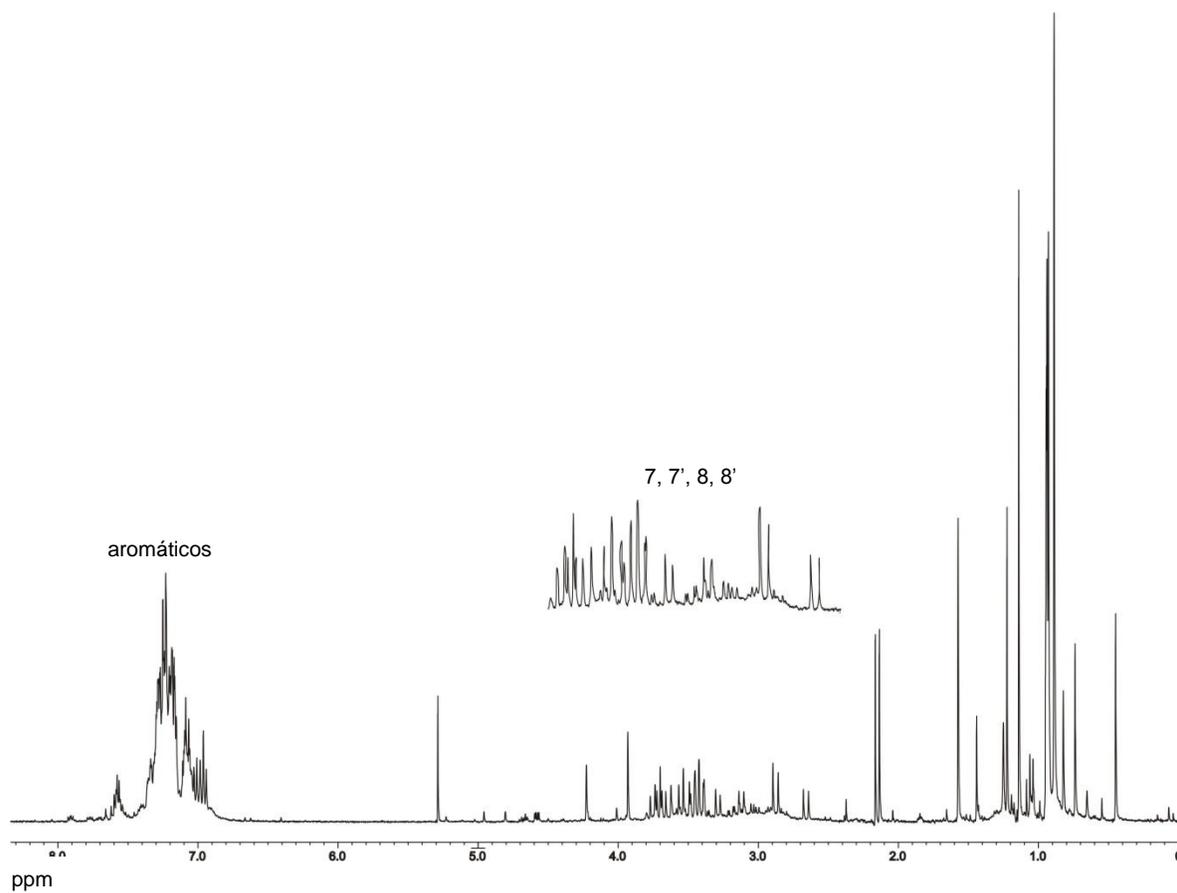
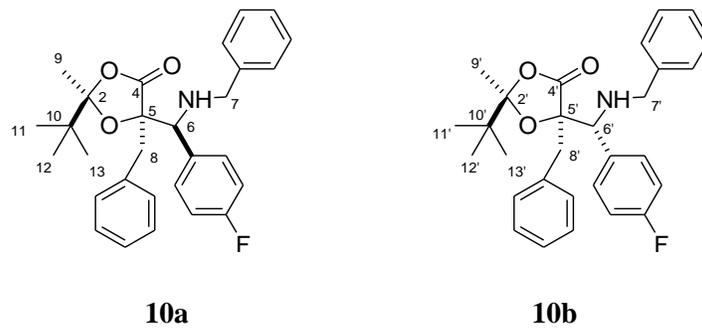


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de los diastereoisómeros 5-bencil-2-*t*-butil-5-(*p*-fluorobencilaminofenilmetil)-2-metil- [1,3]-dioxolan-4-ona **10a** y **10b** en CDCl_3 .

IX. Apéndice 3. (Tablas de Rayos X).

5-bencil-2-*t*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona ((2*R*,5*S*)-2a).

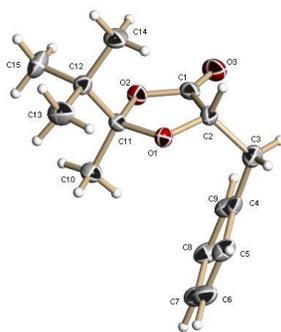


Tabla 4. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para (2*R*,5*S*)-2a.

Fórmula empírica	$C_{15} H_{20} O_3$	
Peso molecular	248.31	
Temperatura	293 (2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2 (1)2(1)2(1)	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.532(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 11.521(3) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 11.954(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1450.4(6) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.137 Mg / m ³	
Coefficiente de absorción	0.078 mm ⁻¹	
F (000)	536	
Tamaño del cristal	0.52 x 0.24 x 0.13 mm ³	
Intervalo θ	2.46 a 25.04°	
Intervalos de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 11	
Reflexiones colectadas	8977	
Reflexiones independientes	2570 [R(int) = 0.1190]	
Porcentaje de reflexiones $\theta = 25.04^\circ$	99.8 %	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados F ²	
Datos / restricciones / parámetros	2570 / 0 / 167	
Bondad de ajuste	0.702	
Final R índices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0459, wR ₂ = 0.0727	
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1659, wR ₂ = 0.0935	
Parámetros de estructura absoluta	0.00	
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.104 y -0.120 e.Å ⁻³	

Tabla 5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y desplazamiento equivalente de los parámetros isotópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para (2*R*,5*S*)-**2a**.

	x	y	z	U (eq)
O(1)	-601(2)	5048(2)	5525(2)	62(1)
O(2)	1457(2)	5523(2)	5072(2)	67(1)
O(3)	2392(3)	5352(3)	6731(3)	102(1)
C(1)	1437(5)	5320(4)	6177(4)	70(1)
C(2)	103(4)	5063(4)	6532(3)	68(1)
C(3)	-21(4)	3931(4)	7199(3)	91(1)
C(4)	203(5)	2850(4)	6516(3)	68(1)
C(5)	-805(5)	2212(5)	6113(4)	86(2)
C(6)	-617(5)	1248(5)	5443(5)	103(2)
C(7)	576(6)	900(4)	5178(4)	103(2)
C(8)	1598(5)	1504(5)	5576(5)	97(2)
C(9)	1423(5)	2472(4)	6247(4)	81(1)
C(10)	246(3)	4411(3)	3771(3)	81(1)
C(11)	185(4)	5405(3)	4610(3)	56(1)
C(12)	-237(4)	6585(3)	4143(3)	64(1)
C(13)	-1564(4)	6476(4)	3630(4)	106(2)
C(14)	-303(4)	7470(3)	5102(4)	97(2)
C(15)	712(4)	7011(4)	3267(3)	115(2)

Tabla 6. Longitudes [Å] y ángulos [°] de enlace para (2*R*,5*S*)-**2a**.

O(1)-C(2)	1.414(4)
O(1)-C(11)	1.432(4)
O(2)-C(1)	1.341(4)
O(2)-C(11)	1.456(4)
O(3)-C(1)	1.205(4)
C(1)-C(2)	1.498(5)
C(2)-C(3)	1.534(5)
C(3)-C(4)	1.508(5)
C(4)-C(5)	1.378(5)
C(4)-C(9)	1.394(5)
C(5)-C(6)	1.384(6)
C(6)-C(7)	1.356(6)
C(7)-C(8)	1.367(5)
C(8)-C(9)	1.386(5)
C(10)-C(11)	1.524(4)
C(11)-C(12)	1.535(5)
C(12)-C(15)	1.529(5)
C(12)-C(13)	1.532(4)
C(12)-C(14)	1.536(5)
C(2)-O(1)-C(11)	110.1(3)
C(1)-O(2)-C(11)	110.1(3)
O(3)-C(1)-O(2)	121.5(5)
O(3)-C(1)-C(2)	129.3(5)
O(2)-C(1)-C(2)	109.2(4)
O(1)-C(2)-C(1)	104.7(3)
O(1)-C(2)-C(3)	112.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)	113.3(4)
C(4)-C(3)-C(2)	114.1(3)
C(5)-C(4)-C(9)	117.6(4)
C(5)-C(4)-C(3)	120.6(5)
C(9)-C(4)-C(3)	121.8(5)
C(4)-C(5)-C(6)	121.3(5)
C(7)-C(6)-C(5)	120.4(5)
C(6)-C(7)-C(8)	119.8(5)
C(7)-C(8)-C(9)	120.4(5)
C(8)-C(9)-C(4)	120.5(5)
O(1)-C(11)-O(2)	105.6(3)
O(1)-C(11)-C(10)	108.1(3)
O(2)-C(11)-C(10)	106.3(3)
O(1)-C(11)-C(12)	111.4(3)
O(2)-C(11)-C(12)	108.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)	116.0(3)
C(15)-C(12)-C(13)	110.4(3)
C(15)-C(12)-C(11)	110.2(3)
C(13)-C(12)-C(11)	109.7(3)
C(15)-C(12)-C(14)	109.1(3)
C(13)-C(12)-C(14)	108.2(3)
C(11)-C(12)-C(14)	109.3(3)

Tabla 7. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para (2*R*,5*S*)-**2a**.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	64(2)	68(2)	55(2)	3(2)	9(2)	-3(1)
O(2)	58(2)	74(2)	69(2)	2(2)	-7(2)	0(2)
O(3)	106(2)	94(3)	104(3)	0(2)	-49(2)	-4(2)
C(1)	89(4)	50(3)	72(4)	-5(3)	-20(3)	5(3)
C(2)	94(4)	61(3)	50(3)	0(3)	4(3)	1(3)
C(3)	119(4)	76(3)	78(3)	8(3)	11(3)	4(3)
C(4)	75(3)	67(3)	61(3)	31(3)	-4(3)	-3(3)
C(5)	69(3)	77(4)	113(4)	27(3)	3(3)	1(3)
C(6)	99(4)	77(4)	133(5)	17(4)	-40(4)	-19(4)
C(7)	133(5)	61(4)	116(4)	4(3)	-13(5)	-1(4)
C(8)	82(4)	66(4)	142(5)	12(4)	9(4)	6(3)
C(9)	72(4)	64(3)	105(4)	15(3)	-16(3)	-11(3)
C(10)	97(3)	72(3)	75(3)	-13(2)	7(3)	3(3)
C(11)	58(3)	57(3)	53(3)	-5(2)	-2(2)	1(2)
C(12)	65(3)	61(3)	66(3)	8(2)	-4(2)	3(3)
C(13)	89(3)	94(4)	134(4)	7(3)	-47(3)	9(3)
C(14)	127(4)	54(3)	109(4)	-7(3)	-17(3)	16(3)
C(15)	138(5)	106(4)	102(4)	50(3)	14(4)	-6(4)

Tabla 8. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para (2*R*,5*S*)-**2a**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	-203	5705	6997	82
H(3A)	583	3946	7811	109
H3(B)	-866	3894	7520	109
H(5)	-1629	2434	6295	104
H(6)	-1311	836	5173	123
H(7)	699	253	4726	124
H(8)	2416	1264	5396	116
H(9)	2124	2871	6521	97
H(10A)	518	3716	4145	122
H(10B)	839	4600	3189	122
H(10C)	-579	4289	3451	122
H(13A)	-2133	6141	4168	159
H(13B)	-1525	5986	2980	159
H(13C)	-1866	7231	3418	159
H(14A)	525	7565	5424	145
H(14B)	-882	7198	5664	145
H(14C)	-594	8203	4817	145
H(15A)	714	6488	2642	173
H(15B)	1545	7042	3590	173
H(15C)	471	7773	3018	173

Tabla 9. Ángulos de torsión [°] para (2*R*,5*S*)-2a.

C(11)-O(2)-C(1)-O(3)	178.9(4)
C(11)-O(2)-C(1)-C(2)	-0.8(5)
C(11)-O(1)-C(2)-C(1)	-6.5(4)
C(11)-O(1)-C(2)-C(3)	-130.1(3)
O(3)-C(1)-C(2)-O(1)	-175.2(4)
O(2)-C(1)-C(2)-O(1)	4.5(4)
O(3)-C(1)-C(2)-C(3)	-51.9(6)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	127.8(4)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	49.5(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-69.2(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-99.5(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	79.1(5)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.6(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	177.0(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.8(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.1(8)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.2(8)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-0.7(7)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	1.6(6)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-177.1(4)
C(2)-O(1)-C(11)-O(2)	6.1(4)
C(2)-O(1)-C(11)-C(10)	119.5(3)
C(2)-O(1)-C(11)-C(12)	-111.8(3)
C(1)-O(2)-C(11)-O(1)	-3.1(4)
C(1)-O(2)-C(11)-C(10)	-117.8(3)
C(1)-O(2)-C(11)-C(12)	116.5(3)
O(1)-C(11)-C(12)-C(15)	173.1(3)
O(2)-C(11)-C(12)-C(15)	57.1(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(15)	-62.6(4)
O(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-65.2(4)
O(2)-C(11)-C(12)-C(13)	178.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	59.1(4)
O(1)-C(11)-C(12)-C(14)	53.3(4)
O(2)-C(11)-C(12)-C(14)	-62.7(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(14)	177.5(3)

Referencias

1. Kleemann, A.; Leuchtenberger, W.; Hoppe, B.; Tanner, H. "Amino Acids", en *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH Publishers: Weinheim, 57 (1985).
2. Juaristi, E.; Quintana, D.; Lamatsch; Seebach, D. *J. Org. Chem.*, **56**, 2553 (1991).
3. Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.*, **101**, 3219 (2001).
4. Nicobu, K. C.; Dai, W. -M. and Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 15 (1994) y referencias citadas en este artículo.
5. Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Suda, H.; Hamada, M. and Takeuchi, T. *J. Antibiot.*, **29**, 97 (1976).
6. Mimoto, T.; Imai, J.; Kisanuki, S.; Enomoto, H.; Hattori, N.; Akaji, K. and Kiso, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2251(1992).
7. Helms, G. L.; Moore, R. E.; Niemczura, W. P.; Patterson, G. M. L.; Tomer, K. B. and Gross, M. L. *J. Org. Chem.*, **53**, 1298 (1988).
8. Okino, T.; Matsuda, H.; Murakami, M. and Yamaguchi, K. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 501 (1993).
9. Juaristi, E.; Quintana, D.; Escalante, J. *Aldrichim. Acta* **27**, 3 (1994).
10. Cole, D. C. *Tetrahedron* **50**, 9517 (1994).
11. Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **60**, 1177 (1995).
12. Trimurtulu, G.; Ohtani, I.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; Corbett, T. H.; Demchik, F. *A. J. Am. Chem. Soc.* **116**, 4729 (1994).
13. Helms, G. L.; Moore, R. E.; Niemczura, W. P.; Patterson, G. M. L. *J. Org. Chem.* **60**, 1177 (1988).
14. Veerasha, G.; Datta, A. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5223 (1997).
15. Sakurai; Sugano, M.; Handa, H.; Komai, T.; Yiagi, R.; Nishigaki, T.; Yabe, Y. *chem. Pharm Bull.*, **41**, 1369 (1993).
16. a) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **25**, 117 (1996).
b) Frackenhohl, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. V.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2**, 445 (2001).
17. Seebach, D.; Abele, S.; Sifferlen, T.; Hanggi, M.; Gruner, S.; Seiler, P. *Helv. Chim. Acta* **81**, 2218 (1998).

18. Shirlin, D.; Gerhart, F.; Hornsperger, J. M.; Harmon, M.; Wagner, I.; Jung, M. *J. Med. Chem.* **31**, 30 (1998).
19. Battaglia, A.; Guerrini, A.; Bertucci, C. *J. Org. Chem.* **69**, 9055 (2004).
20. Banerjee, A.; Baralam, P. *Curr. Sci.* **73**, 1067 (1997).
21. Grayson, M.; Ed. *Krik-Othnme Encycl. Chem. Techno.* **17**, 311 (1982).
22. Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30**, 49 (1991).
23. Imperiali, B. *Synthetic Peptides in Biotechnology*; A. R. Liss, 97 (1988).
24. Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K. *Chem. Soc. Rev.* **35**, 323 (2006).
25. a) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1** (2000).
b) Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Juan, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **38**, 1595 (1999).
c) Chung, Y. J.; Huck, B. R.; Christianson, L. A.; Stanger, H. E.; Krauthäuser, S.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 3995 (2000).
26. a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 8180 (2000).
b) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **67**, 7819 (2002).
c) Fuller, A. A.; Chen, B.; Minter, A. R.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 5376 (2005).
d) Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 500 (2007).
27. Drey, C. N. C. in *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, G. C. Barrett, Ed. (Chapman and Hall, London, 1985), p. 25.
28. Drey, C. N. C. in *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Peptides and Proteins*, B. Weinstein, Ed. (Marcel Dekker, New York, 1977), vol. 4, p. 242.
29. Spatola, A. F. in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids and Proteins*, B. Weinstein, Ed. (Marcel Dekker, New York, 1983), p. 268.
30. Juaristi, E.; López-Ruiz, H. *Current Medicinal Chemistry*, **6**, 983 (1999).
31. Plattner, J. J., in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, J. A. Bristol, Ed. (Academic Press, San Diego, 1994), Vol. 29, pp. 113.
32. Georg, G. I., Ed., *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Verlag Chemie: New York (1993).
33. Juaristi, E.; Quintana, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **3**, 723 (1992).
34. Juaristi, E.; Quintana, D.; Balderas, M.; García-Pérez, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **7**, 2233 (1996).
35. Juaristi, E.; Escalante, J.; Lamatsch, B.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **57**, 2396 (1992).
36. Juaristi, E.; Escalante, J. *J. Org. Chem.* **58**, 2282 (1993).
37. Escalante, J.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **36**, 4397 (1995).
38. Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* 2015 (1997).
39. Hintermann, T.; Seebach, D. *Chimia* **50**, 244 (1997).

40. Seebach, D.; Abele, S.; Schreiber, J. V.; Martinoni, B.; Nussbaum, A. K.; Schila, H.; Schulz, H.; Hennecke, H.; Woessner, R.; Bitsch, F. *Chimia* **52**, 734 (1998).
41. Seebach, D.; Overhand, M.; Kuhnle, F. N. H.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **79**, 913 (1996).
42. Seebach, D.; Abele, S.; Gadermann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L. Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **81**, 932 (1998).
43. Sharpless, K. B.; Bruncko, M.; Schlingloff, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **36**, 1483 (1997).
44. Sharpless, K. B.; Tao, B.; Schligloff, G. *Tetrahedron Lett.* **39**, 2507 (1998).
45. Song, C. E.; Oh, C. R.; Roh, E. J.; Lee, S.; Choi, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **10**, 671 (1999).
46. O'Brien, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **38**, 326 (1999).
47. Avenoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 949 (2001).
48. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **94**, 2483 (1994).
49. Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **34**, 1059 (1995).
50. Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 227 (1993).
51. Bennani, Y. L.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **34**, 2079 (1993).
52. a) Battaglia, A.; Barbaro, G.; Guerrini, A.; Bertucci, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **8**, 2527 (1997).
b) Battaglia, A.; Barbaro, G.; Guerrini, A.; Bertucci, C.; Geremia, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **9**, 3401 (1998).
c) Battaglia, A.; Barbaro, G.; Guerrini, A.; Bertucci, C. *J. Org. Chem.* **64**, 4643 (1999).
d) Battaglia, A.; Barbaro, G.; DiGiuseppe, F.; Giorgianni, P.; Guerrini, A.; Bertucci, C.; Geremia, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **10**, 2765 (1999).
53. a) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **35**, 2708 (1996).
b) Seebach, D.; Naef, R.; Calderari, G. *Tetrahedron* **40**, 1313 (1984).
54. Battaglia, A.; Barbaro, G.; Giorgianni, P.; Guerrini, A.; Pepe, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 1015 (2001).
55. Viaud, M. C.; Rollin, P. *Synthesis* 130 (1990).
56. Staundiger, H. *Helv. Chim. Acta* **2**, 635 (1919).
57. Mannich, C.; Kręsche, W. *Arch. Pharm.* **250**, 647 (1912).

58. Kleinmann E. F. in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, New York, Chapter 4.1 (1991); b) Arend, M.; Westerman, B.; Risch, N.; *Angew. Chem.* **110**, 1096 (1998); *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, 1044 (1998); c) Denmark, S.; Nicaise O. J.-C. in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 2* (Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.), Springer, Berlin, , p. 93 (1999).
59. a) Galatsis, P. in *Name Reactions for Homologations Part II* (Ed.: J. J. Li), Wiley, Hoboken, p. 653 (2009); b) Arend, M., Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem.* **110**, 1096 (1998); *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, 1044 (1998).
60. a) Ma, J. A. *Angew. Chem.* **115**, 4426 (2003); *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 4290 (2003); b) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **58**, 7991 (2002).
61. a) Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1940 (2009); b) Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 29 (2008); c) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* 5797 (2007).
62. a) Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **40**,307 (1999); b) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 4712 (2003); c) Trost, B. M.; Terrell, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 338 (2003); d) Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem.* **113**, 3083 (2001); *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2995 (2001); e) Marigo, M.; Kjaersgaard, A.; Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **9**, 2359 (2003); f) Harada, S.; Handa, S., Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **117**, 4439 (2005); *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 4365 (2005); g) Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **117**, 3536 (2005); *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 3470 (2005); h) Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, U. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 2778 (2006).
63. a) Goodman, J.; Walsh, V. *The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anticancer Drug*, Cambridge University Press, New York (2001); b) Suffness, M.; M. E. Wall in *Taxol: Science and Applications* (Ed.: M. Suffness), CRC Press, Boca Raton p. 3 (1995). McCoy, M. *Chem. Eng. News* **82**, 12 (2004).
64. Córdova, A.; Schyman, P.; Dziedzic, P.; Kullberg, M. *Chem. Eur. J.* **15**, 4044 (2009).
65. a) Nicolau, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **367**, 630 (1994); b) Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 1599 (1994); c) Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 1597 (1994); d) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K., Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 2843 (1996); e) Wender, P.

- A. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 2755 (1997); f) Wender, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 2757 (1997); g) Morihira, K.; Ryoma, H.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 12980 (1998); h) Mukaiyama, T.; Shiina, I., Iwadare, H.; Saitoh, M., Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K., Saitoh, K. *Chem. Eur. J.* **5**, 121 (1999).
66. a) Gelmon, K. *Lancet* **344**, 1267 (1994); b) Rowinsky, E.; Donehower, R. N. *Engl. J. Med.* **332**, 1004 (1995); c) Arbuck, S. G.; Dorr, A.; Friedman, M. A. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **8**, 121 (1994); d) Saville, M.W. *Lancet* **346**, 26 (1995); e) Francis, P. A.; Kris, M. G.; Rigas, J. R.; Grant, S. C.; Miller, V. A. *Lung Cancer* **12**, S163 (1995).
67. Giampietro, N. C.; Wolfe, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 2922 (2010).
68. a) Giampietro, N. C.; Kampf, J. W.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 12556 (2009); b) Bertrand, M. B.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **8**, 4661 (2006).
69. a) Wolfe, J. P.; Guthrie, N. J. in *Name Reactions for Homologations Part II* (Ed. J. J. Li), Wiley Hoboken p. 226 (2009). b) Tomooka K. in *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Vol. 2 (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, London p. 749 (2004); c) Tomooka, K.; Yamamoto, H., Nakai, T. *Liebigs Ann.* 1275 (1997).
70. a) Curtin, D. Y.; Proops, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 494 (1954); b) Paquette, L. A.; Zeng, Q. *Tetrahedron Lett.* **40**, 3823 (1999); c) Vilotijevic, I.; Yang, J.; Hilmey, D.; Paquette, L. A. *Synthesis* 1872 (2003); d) Garbi, A.; Allain, L.; Chorki, F.; Ourevitch, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Nakai, T.; Begue, J. P. *Org. Lett.* **3**, 2529 (2001); e) Hameury, T.; Guillemont, J.; Van Hijfte, L.; Bellosta, V. Cossy, J. *Synlett* 2345 (2008).
71. Juárez-Guerra, L. Síntesis diastereoselectiva de derivados de fenilioserinas, *Tesis de Licenciatura UAEH* (2004).
72. Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1940 (2009).
73. Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **8**, 1895 (1997).
74. Battaglia, A.; Barbaro, G.; Giorgianni, P.; Guerrini, A.; Bertucci, C.; Geremia, S. *Chem. Eur. J.* **6**, No. 19, 3551 (2000).