



Síntesis enantioselectiva de oxazolidinonas mediante resolución cinética con catalizadores tipo amidina

Emma Fernández-Llamazares Aragón

Universitat Rovira i Virgili

Junio de 2019

Tarragona

Supervisado por

Prof. Sergio Castellón Miranda y Dra. M. Yolanda Díaz Giménez

Trabajo final de grado en Química

Índice

1. Resumen.....	2
2. Introducción	3
2.1. Esfingolípidos y esfingosina como objetivo para tratamientos de cáncer.....	3
2.2. Metodología sintética	4
3. Objetivos	10
4. Resultados y discusión	11
4.1. Síntesis de materiales de partida	11
4.1.1. Síntesis de PhIO.....	11
4.1.2. Síntesis de dienil carbamato	11
4.1.3. Aziridinación intramolecular con apertura regioselectiva del anillo	12
4.2. Protección del alcohol.....	12
4.2.1. Protección con cloruro de benzoilo	12
4.2.2. Protección con cloroformiato de bencilo.....	13
4.2.3. Protección con cloroformiato de isopropilo	14
4.2.4. Protección con cloruro de diisopropilcarbamoílo.....	15
4.3. Acilación racémica de la oxazolidinona sin catalizador quiral	16
4.4. Resolución cinética.....	17
5. Conclusiones y futuro trabajo	25
6. Sección experimental	27
6.1. Métodos generales.....	27
6.2. Procedimientos generals.....	27
6.3 Caracterización de compuestos	28
7. Bibliografía	36
8. Anexos.....	37

1. Resumen

El presente TFG tiene como objetivo el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas de análogos de esfingosina enantioméricamente enriquecidos. La estrategia consiste en la aziridinación a partir de dienilcarbamatos con posterior apertura del anillo, seguida de resolución cinética (RC) organocatalizada de oxazolidinonas racémicas obtenidas.

La RC había sido optimizada previamente y se había encontrado que era función del grupo protector del hidroxilo exocíclico, siendo el benzoato el más apropiado debido a interacciones catión- π con el catalizador. Con el objetivo de mejorar la RC se han introducido grupos protectores más ricos en densidad de carga, así, se sintetizaron tres sustratos con dos grupos carbonato y uno carbamato. El mejor resultado se obtuvo con el carbonato de bencilo pero la enantioselectividad obtenida era similar a la del grupo benzoato. El diisopropil carbamato proporcionó valores próximos a los anteriores y mejores que el isopropil carbonato.

Abstract

The present project aims at developing new methodologies for the synthesis of enantioenriched sphingosine analogues. The proposed retrosynthetic pathway involved a sequential aziridination/ring-opening of dienyl carbamates followed by an organocatalysed kinetic resolution (KR) of the so obtained racemic oxazolidinones.

Previous optimisation of the KR has demonstrated the key role of the exocyclic hydroxy protecting group, with the highest enantiocontrol obtained for benzoylated starting material due to cation- π interactions with the catalyst. In order to improve KR results, three different substrates bearing more electron-rich carbonyl groups such as carbonate and carbamate moieties were synthesised and subsequently tested. Thus, benzyl carbonate and diisopropyl carbamate rendered enantioenriched products in high selectivities similar to those obtained for benzoyl group whereas isopropyl carbonate proved to be slightly less effective.

2. Introducción

2.1. Esfingolípidos y esfingosina como objetivo para tratamientos de cáncer

Los esfingolípidos son lípidos complejos derivados de la esfingosina, un amino alcohol insaturado de 18 átomos de carbono (Figura 1). Todos ellos son moléculas anfipáticas, con una cabeza polar en donde se encuentran los grupos funcionales hidroxílicos y amino, y una región hidrófoba consistente en una o más cadenas alifáticas de cadena larga. Ello les confiere propiedades anfipáticas, muy útil en la formación de membranas celulares, de las cuales son importantes componentes estructurales. Además de su función estructural, los esfingolípidos desempeñan un papel fundamental como señalizadores celulares, regulando diferentes procesos de la actividad celular relacionados con la proliferación, diferenciación y transporte celular y están relacionados con enfermedades degenerativas o el cáncer.¹

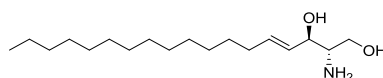


Figura 1 Estructura de la esfingosina.

El complejo metabolismo de los esfingolípidos (Figura 2) se lleva a cabo mediante una serie de reacciones que se distribuyen en diferentes compartimentos celulares y que están catalizadas por una serie de enzimas. Los esfingolípidos son interconvertibles en un equilibrio lipídico dinámico, catalizado por enzimas que regulan este metabolismo. El cual incluye la desacilación de la ceramida (Cer), catalizada por la ceramidasa, para generar la esfingosina que a su vez sufre una fosforilación para dar la esfingosina 1-fosfato (S1P), esta reacción es catalizada por la esfingosina quinasa (SphK). La S1P se une a una familia de cinco receptores acoplados de proteína G, de esta manera puede ser transportado fuera de la célula para actuar como molécula diana e inducir a la proliferación celular.

Siendo este metabolismo un equilibrio, la S1P puede reaccionar de nuevo para dar la esfingosina, que a su vez puede acilarse con ayuda de la enzima ceramida sintasa para dar de nuevo la ceramida, que también es una molécula diana, pero en contraposición de la S1P, ésta produce apoptosis celular.²



Figura 2 Esquema del metabolismo de los esfingolípidos.

La modulación de este complejo metabolismo se ha elegido como una estrategia terapéutica muy buscada en los últimos años en la lucha contra el cáncer. Por este motivo, inhibir la actividad de la SphK es una novedosa estrategia, de esa manera el equilibrio dinámico se desplaza hacia la formación de ceramida y produce la apoptosis celular.

La esfingosina quinasa existe en dos isoformas, la SphK1 y la SphK2 están presentes con distribución celular diferenciada y funciones fisiológicas no del todo claras y en algunos casos antagónicas. Así, a la SphK2 le han atribuido funciones antagónicas (pro- y antiapoptóticas) en diferentes estudios, mientras que la SphK1 responde a la activación por factores de crecimiento y de supervivencia y está relacionada con, procesos metastáticos y de cánceres

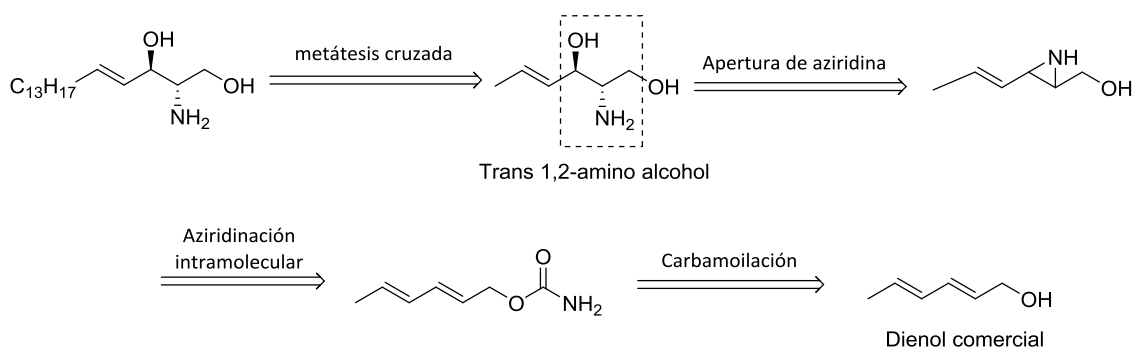
resistentes a la quimioterapia. De hecho, su expresión está aumentada en muchas células malignas.²

Diferentes estructuras se han propuesto para actuar como inhibidores de la esfingosina quinasa, las cuales se encuentran dentro de tres familias de compuestos: análogos de esfingolípidos, productos naturales y moléculas pequeñas no lipídicas.

Para sintetizar análogos de esfingosina; en primer lugar, hay que analizar correctamente su estructura. Como se ha comentado anteriormente (Figura 1), la esfingosina contiene dos regiones químicas diferenciadas. En primer lugar, posee una cabeza polar formada por el grupo 1,2,3-aminodiol y en segundo lugar una cadena lipofílica formada por una larga cadena de hidrocarburos. Su modificación puede dividirse en dos grupos, el primero no sufre alteración de la cabeza polar y el segundo sí tiene modificación de dicho grupo funcional.²

2.2. Metodología sintética

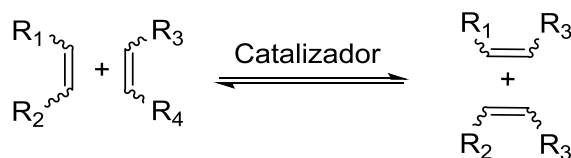
Para poder sintetizar análogos de esfingosina se debe hacer primero un análisis retrosintético (Esquema 1) de la propia esfingosina.



Esquema 1 Análisis retrosintético de la formación de esfingosina.

Las reacciones clave en esta retrosíntesis son la reacción de metátesis cruzada y la aziridinación de dienos.

La metátesis cruzada es la reacción catalizada por un metal entre dos alquenos que implica la redistribución de los fragmentos olefínicos por escisión y regeneración de los dobles enlaces C. (Esquema 2).



Esquema 2 Representación general de la reacción de metátesis cruzada.

Estas reacciones de metátesis de alquenos dan acceso a moléculas y polímeros que serían difíciles de obtener con los métodos tradicionales. El modelo de catalizador general $L(L')X_2Ru=CHR$ es altamente activo y tiene bastante tolerancia a los grupos funcionales. No obstante, sufre problemas de incompatibilidad con grupos funcionales básicos (como nitrilos o aminas), se pueden dar metátesis cruzadas entre cada uno de los reactivos para dar homoacoplamiento y la estereoselectividad no suele ser completa.³

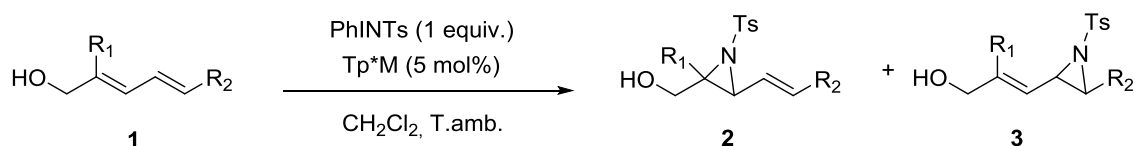
En el caso que no ocupa, la metátesis cruzada permite instalar la cadena alifática de cadena larga a partir de un intermedio sintético olefínico más sencillo.

La segunda etapa clave es la obtención de vinilaziridinas y su posterior apertura debido a las propiedades que las aziridinas. Dichas moléculas son buenos precursores de amino-alcoholes como el presente en la esfingosina, entre otros grupos funcionales. Debido a su estructura de anillo de tres eslabones muy tensionado y al efecto electronatrayente del átomo de nitrógeno, las aziridinas son reactivas bajo condiciones nucleófilas, susceptibles a la apertura del anillo.

En el caso de las vinilaziridinas, el doble enlace le da mayor versatilidad sintética cuando el objetivo es realizar una apertura del anillo, ya que el carbono en posición alílica es más reactivo.

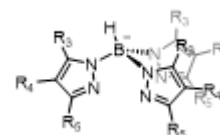
Hay diversos métodos de síntesis de vinilaziridinas, algunos de ellos con metales y otras libres de metales. Estudios previos del grupo han desarrollado metodología sintética de vinilaziridinas de ambas formas.

En 2010 se desarrolló un método de aziridinación intermolecular regio y estereoselectiva de dienoles catalizada por plata (Esquema 3). El objetivo de este estudio era el uso de dienios no simétricos **1** y el control de la regioselectividad, ya que estudios previos se habían realizado con dienios simétricos, así como el control de la estereoselectividad de tal manera que se pudiera obtener *cis* o *trans* vinilaziridinas. También fue objeto de estudio el adaptar la metodología sintética que manera que fuera compatible con la presencia de otros grupos funcionales. Utilizando PhINTs como fuente de nitreno de forma estequiométrica respecto el sustrato; los catalizadores, complejos de cobre o plata con ligandos trispirazoliboratos (Tp^*M , $\text{M}=\text{Cu}$, Ag), catalizan la aziridinación de dienios con un grupo hidroxilo terminal **1**. En concreto, el catalizador $[\text{Tp}^*\text{BrAg}]$ tiene una regioselectividad muy elevada hacia la formación de la aziridina en el doble enlace próximo al grupo hidroxílico del sustrato **3**. También presenta una alta estereoselectividad con diferentes dienios.⁴



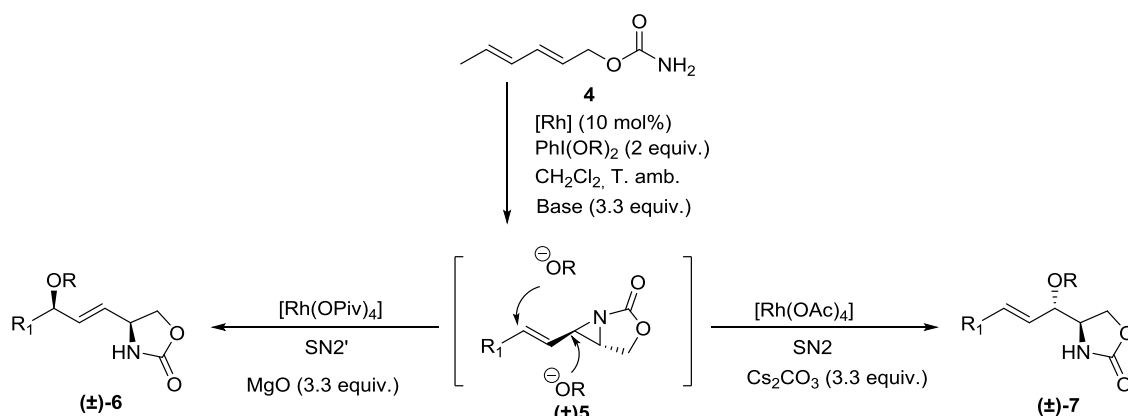
Esquema 3 Aziridinación regio y estereoespecífica de dienoles catalizada por plata.

Figura 3 Ligando Tp^*



A pesar de tener una regioselectividad elevada (90:10), nuestro grupo decidió considerar la opción de mejorarla realizando una versión intramolecular de la reacción.

Por ello, en el 2014, desarrollaron la primera reacción *tándem* de aziridinación intramolecular en dienil carbamatos **4** seguida de la apertura regioselectiva de la aziridina catalizada por rodio (Esquema 4). El carboxilato presente en el agente oxidante de yodo (III) es el que actúa como nucleófilo, promoviendo la apertura *in situ* de la aziridina intermedia **5**. Todo ello se consigue en condiciones suaves de reacción como la temperatura ambiente.



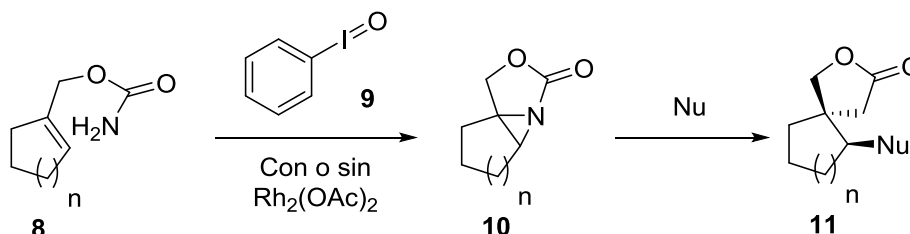
Esquema 4 Oxiaminación regio- y estereoselectiva de dienil carbamatos **4** catalizada por Rh.

El proceso transcurre con elevado control de la regio y de la estereoselectividad, en función del catalizador de Rh utilizado. En la formación del producto en *anti* **(±)-7**, el catalizador metálico actúa como agente estabilizante del nitreno promoviendo la transferencia de nitreno al alqueno y en una segunda etapa como ácido de Lewis activando la apertura intermolecular de la aziridina por parte de un carboxilato.

Por el contrario, la formación del producto *sin* **(±)-6** se puede justificar a través de la aziridinación catalizada por el catalizador de Rh, que dado su gran volumen estérico no permanece coordinado al N de la aziridina sino que es reemplazado por un átomo de Mg procedente de la base, que es capaz de coordinar un grupo carboxilato promoviendo de esta manera la transferencia intramolecular y por la misma cara donde se encuentra la aziridina.

Dichas reacciones tienen la desventaja que no es posible seleccionar el nucleófilo, ya que al formarse la aziridina **(±)-5**, ésta es automáticamente abierta por el carboxilato del reactivo de yodo (III).⁵

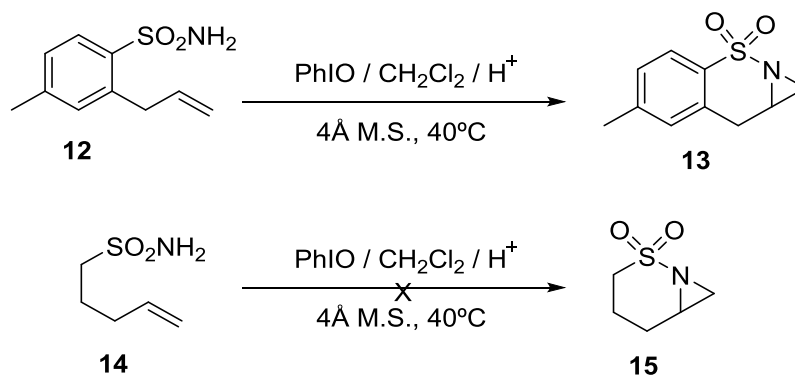
En 2002, como parte de un estudio de aziridinaciones intramoleculares de cicloalquénil carbamatos **8** con catalizadores de Rh (II) (Esquema 5), donde utilizaba yodosobenceno (PhIO) **9** como oxidante. Se observó que la reacción se completaba hacia el producto deseado con o sin la presencia del catalizador. En primer lugar, se formaba la aziridina **10**, seguido de apertura por diferentes nucleófilos, para dar compuestos con una estereoselectividad en *anti* **11** y buenos rendimientos.⁶



Esquema 5 Aziridinación de cicloalquénil carbamatos **8** con I(III).

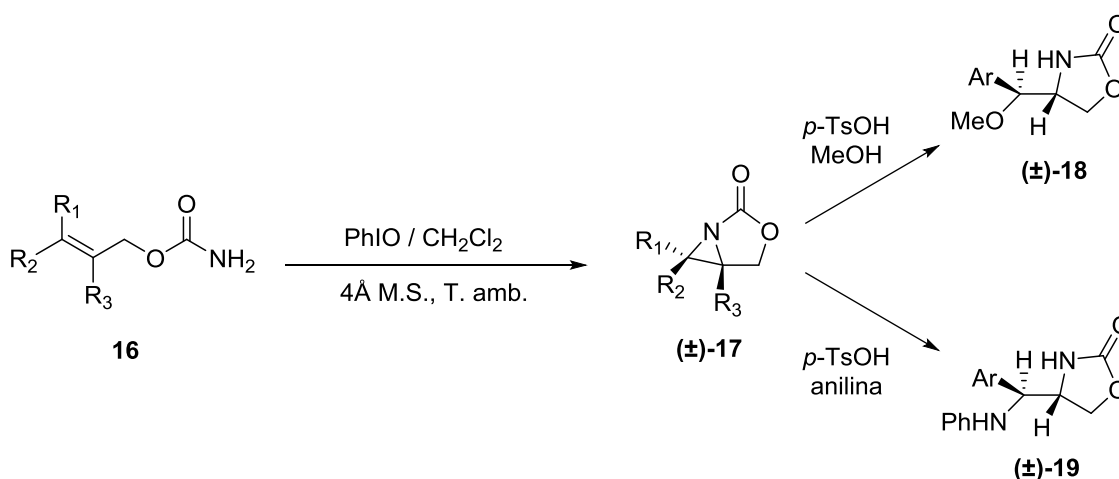
Dichos sustratos tienen una cierta rigidez conformacional. Estudios previos comentaban que era necesaria esta característica en la estructura para que se diera la aziridinación intramolecular sin necesidad de catálisis metálica, para así asegurar la proximidad intramolecular del iminoyodano con la olefina.

Además, en 2010 se publicó la sulfonilaziridinación de alquenos **12** utilizando reactivos hipervalentes de yodo sin la necesidad de la catálisis metálica (Esquema 6) donde se pone en manifiesto la importancia de la rigidez conformacional, ya que el producto **13** se obtiene con elevados rendimientos a diferencia del producto **15**, que no se puede obtener en las condiciones indicadas.⁷



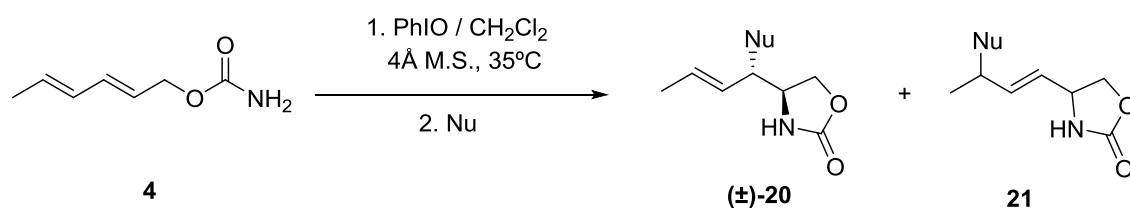
Esquema 6 Sulfonilaziridinación de alquenos **12** con reactivos de yodo (III).

En 2011, se publicó la aziridinación intramolecular de carbamatos alílicos **16** utilizando también reactivos hipervalentes de yodo, demostrando así, que no es un problema la restricción conformacional (Esquema 7). Puede inducirse la apertura de la aziridina generada ($\pm$)-**17**, en presencia de ácido paratoluensulfónico (p -TsOH) como activante del anillo y metanol o anilina como nucleófilos, para dar derivados de 1,2-aminoalcohol ($\pm$)-**18** y compuestos diamínicos ($\pm$)-**19**, respectivamente.⁸



Esquema 7 Aziridinación de carbamatos alílicos **16** con reactivos hipervalentes de yodo.

Recientes trabajos en el grupo han desarrollado reacciones de aziridinación intramolecular de dienil carbamatos **4** (Esquema 8). Este sustrato reacciona con PhIO para dar el intermedio imidoyodano **22**.



Esquema 8 Aziridinación intramolecular de dienil carbamatos **19**.

El estudio de DFT (Figura 4) de la reacción de oxiaminación de dienil carbamatos realizado en colaboración con el grup del profesor Maseras determina que la formación del iminoyodano es un proceso endotérmico, desplazado por la captación del agua por el tamiz molecular. Asimismo, la formación de la aziridina **(±)-5** parece ser un proceso concertado aunque anisócrono en lo que respecta a la formación de los enlaces C-N.⁹

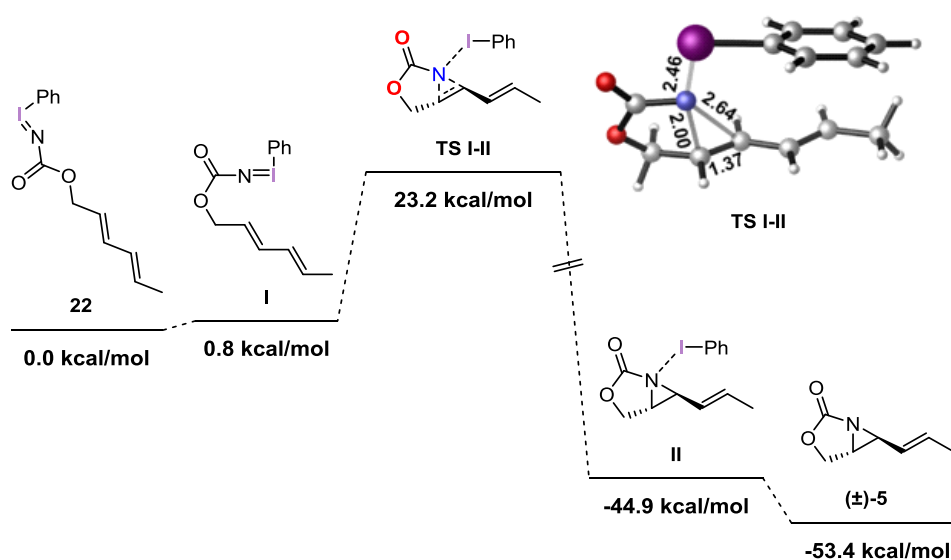
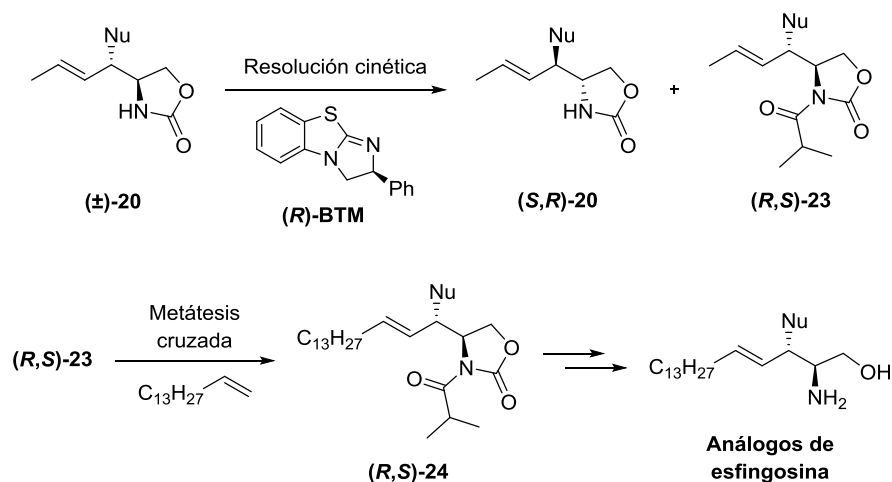


Figura 4 Estudio DFT de la reacción de oxiaminación de dienil carbamatos.

Una vez formada la aziridina intermedia, este procedimiento tiene la ventaja que, en el medio de reacción pueden adicionarse diversos tipos de nucleófilos con el objetivo de conseguir oxazolidinonas diferentemente heterosustituidas produciendo los compuestos **(±)-20** (mayoritario) y **21** (minoritario) como resultado de S_N2 and S_N2' , respectivamente. Dichos nucleófilos pueden ser derivados oxigenados, nitrogenados y sulfurados.⁹

Actualmente no hay versión asimétrica de la reacción de vinilaziridinación con reactivos de yodo hipervalente. Con el fin de poder realizar estudios de inhibición de la SphK1, es necesario disponer de cantidades sintéticas de compuestos enantioméricamente enriquecidos. Con las oxazolidinonas racémicas resultado del proceso de oxiaminación libre de metal, la resolución cinética de los compuestos racémicos se planteó como una vía natural para la obtención de derivados de esfingosinas enantioenriquecidas.

Con el uso de un catalizador o reactivo quiral, se puede conseguir que una reacción que daría la formación de un compuesto racémico, produzca uno enantioméricamente enriquecido (Esquema 9). Esto se consigue creando estados de transición diastereoméricos con energías del estado de transición diferentes, de tal manera que uno de ellos es más favorable y reacciona más rápidamente.



Esquema 9 Resolución cinética de oxazolidinonas racémicas.

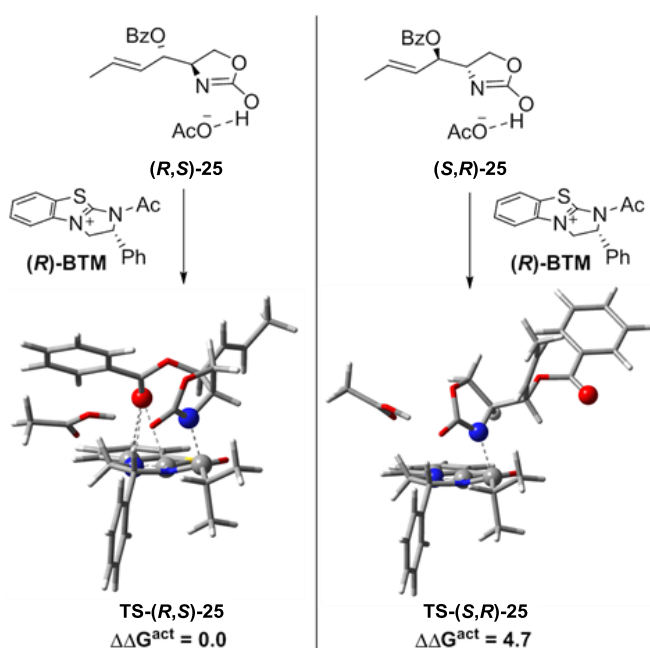
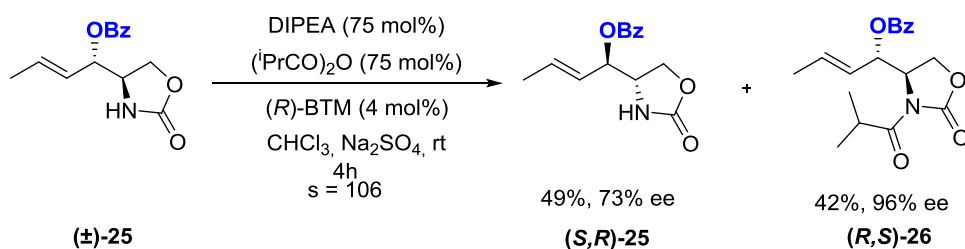


Figura 5 Estudio DFT de la reacción de resolución cinética.

Estudios previos en el grupo desarrollaron la reacción de resolución cinética a través de una reacción de *N*-acilación de las oxazolidinonas racémicas, previa protección del grupo hidroxilo presente, como resultado de la apertura con agua de la aziridina intermedia. El estudio de los grupos protectores utilizados así como con estudios de DFT se evidenciaron que la interacción catión- π entre el catión del catalizador activado y el orbital π del carbonilo presente en el grupo protector es determinante para que se dé correctamente la reacción (Figura 5).⁹

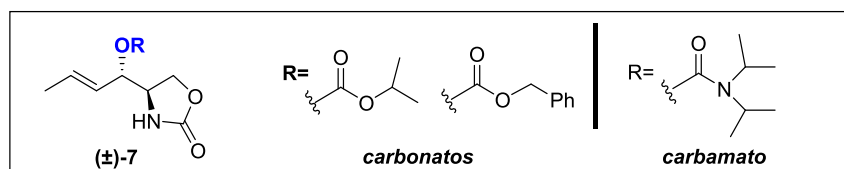
3. Objetivos

En un trabajo previo realizado en el grupo se observó que la eficiencia de la resolución cinética de oxazolidinonas mediante acilación catalizada por organocatalizadores tipo BTM, dependía del grupo protector del hidroxilo exocíclico. En concreto, mediante cálculos teóricos se determinó que la interacción del carbonilo con la parte electropositiva del catalizador era clave para conseguir una mejor resolución cinética, siendo el grupo protector benzoilo el que proporcionó mejores resultados.



En este contexto se realizó la hipótesis de que una mayor densidad electrónica presente en el grupo carbonilo podría proporcionar una mejor interacción con el catalizador. De esta forma se podría estabilizar un estado de transición y aumentar la diferencia energética entre los estados de transición enantioméricos, y así mejorar la eficacia de la resolución cinética y como consecuencia el exceso enantiomérico de los compuestos resultantes.

En consecuencia **el objetivo de este trabajo** es preparar derivados de oxazolidinonas con grupos protectores tipo carbonato y carbamato que proporcionen una mayor densidad de carga en el carbonilo, debido a la conjugación de éste con los heteroátomos vecinos, y el estudio de la resolución cinética.



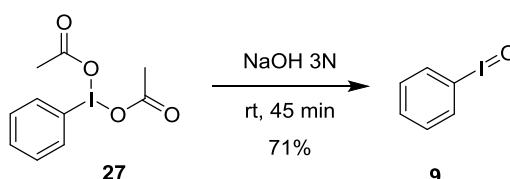
Un objetivo adicional derivado de este estudio es seleccionar el sustrato adecuado para ensayar la reacción de resolución cinética en flow.

4. Resultados y discusión

4.1. Síntesis de materiales de partida

4.1.1. Síntesis de PhIO

Este reactivo hipervalente de yodo **9** se sintetiza a partir del diacetato yodosobenceno **27**, reactivo comercial. La reacción consiste en un tratamiento básico con una disolución de hidróxido de sodio en la cual el hidróxido realiza la sustitución nucleófila acílica (hidrólisis) de uno de los dos acetatos para generar el alcóxido, que desplaza al carboxilato contiguo para generar el compuesto **9** con el doble enlace I=O, dando como producto secundario el ácido acético. El rendimiento es del 71% (Esquema 10).

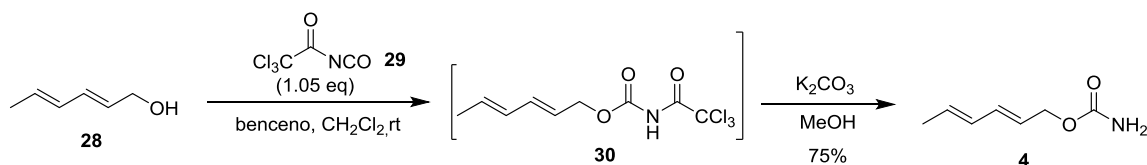


Esquema 10 Preparación de yodosobenceno **9** a partir del reactivo comercial diacetato yodosobenceno **27**.

Mediante la técnica de espectroscopia de ^1H RMN de protón se puede observar como en el producto formado no se observa la señal de los metilos (suelen aparecer a 2 ppm de desplazamiento) y en ^{13}C RMN no se observan las señales de carbonilo a 174 ppm ni los metilos alifáticos a 20 ppm. En ambos casos se observan las señales de protones y carbonos aromáticos.

4.1.2. Síntesis de dienil carbamato

El dienil carbamato **4**, se sintetiza tratando el dienol comercial **28** con tricloroacetil isocianato (TAI) **29**, para dar el intermedio **30** mediante una reacción de acilación, que posteriormente sufre una metanolisis con metóxido de sodio en metanol, con un rendimiento del 75% (Esquema 11). La metanolisis del intermedio **30** se produce en el carbonilo de la tricloroacetamida ya que es un centro más electrófilo debido al desapantallamiento electrónico producido por los tres halógenos del grupo- CCl_3 .

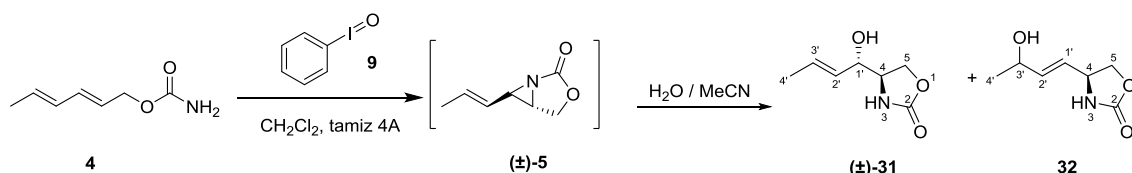


Esquema 11 Formación del dienilcarbamato **4** a partir del dienol comercial **28**.

Para confirmar la formación del producto deseado hay que observar ciertos cambios en los espectros de RMN de protón y de carbono. En el espectro de ^1H RMN es difícil diferenciar la señal del protón del grupo hidroxilo y los protones del carbamato aunque en el caso del carbamato, dicha señal debe integrar dos protones en vez de uno. Dentro de este espectro, la señal del $-\text{CH}_2$ directamente enlazado al oxígeno aumenta su desplazamiento de 4.18 ppm a 4.55 ppm debido a que el grupo carbamato retira mayor densidad electrónica. Respecto al espectro de ^{13}C RMN se observa la aparición de la señal del grupo carbonilo a 157.0 ppm.

4.1.3. Aziridinación intramolecular con apertura regioselectiva del anillo

La oxazolidinona (**±**)-**31** se obtiene a partir del tratamiento del carbamato (**±**)-**5**, previamente sintetizado, con yodosobenceno (PhIO) **9** en presencia de tamiz molecular de 4Å para dar la azirdina (**±**)-**5**, seguido de la apertura con agua del anillo de aziridina para dar los compuestos (**±**)-**31** y **32**, con un rendimiento del 60% para las dos etapas (Esquema 12).



Esquema 12 Formación de la oxazolidinona (**±**)-**31** a partir del carbamato **4**.

En dicha reacción se utiliza agua como nucleófilo para realizar la apertura del anillo de la aziridina. Se añade en una mezcla de agua en acetonitrilo para favorecer la disolución del agua a la disolución orgánica de diclorometano.

El espectro de ^1H RMN mostraba la pérdida de dos señales que protones de doble enlace, y los dos restantes aparecen a menores desplazamientos. Además, debido a la presencia de la oxazolidinona los protones 5 en los productos, pasan a ser diastereotópicos y ya no aparecen como una única señal a 4.55 ppm, apareciendo también a menores desplazamientos.

Una vez separados por cromatografía, los productos (**±**)-**31** y **32** se puede diferenciar mediante señales características en ^1H RMN.

- El protón 1' en ambos compuestos es un doble doblete; no obstante, tienen desplazamientos químicos muy diferenciados ya que en (**±**)-**31** es un protón próximo a un grupo hidroxilo (4.10 ppm) y en **32** es un protón de doble enlace (5.68 ppm).
- De igual manera ocurre para el protón 3', en ambos casos aparece como doble cuatruplete pero con desplazamiento de 5.85 ppm para (**±**)-**31** (característico de doble enlace) y 4.43 ppm para **32** (vecino a un grupo hidroxilo).
- El protón H-4 sobre el carbono unido al nitrógeno, en (**±**)-**31** se acopla con el H-1' unido a un C-OH, mientras que en **32** se acopla con protón de doble enlace.

4.2. Protección del alcohol

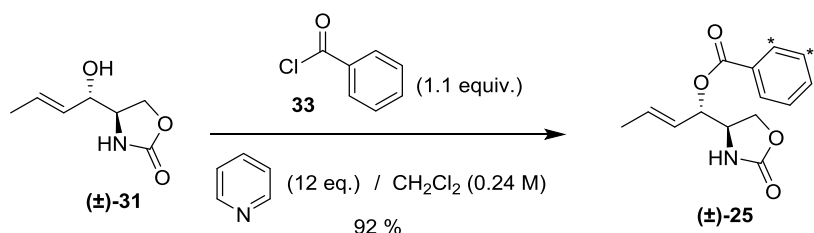
Como bien se ha explicado en el objetivo de este proyecto, la idea es proteger el grupo hidroxilo para posteriormente acilar el nitrógeno de la oxazolidinona en presencia de un catalizador quiral y de esa manera separar los dos enantiómeros.

Por ello se han elegido cuatro grupos protectores, la obtención del primero de ellos (Bz) ya había sido optimizada previamente para este mismo sustrato.

4.2.1. Protección con cloruro de benzoilo

El grupo hidroxilo libre en (**±**)-**31** se protege con cloruro de benzoilo **33** en una mezcla de piridina y diclorometano a temperatura ambiente para obtener el compuesto (**±**)-**25** con un rendimiento del 92% (Esquema 13). La piridina reacciona con el haluro de ácido para dar una reacción de adición/eliminación generando un intermedio de reacción llamado acilpiridinio, el cual hace el carbono del grupo carbonilo más electrófilo y así mismo, más susceptible de un

ataque nucleófilo realizado por el grupo hidroxilo libre. Este intermedio, también se forma en las reacciones de protección que se explican a continuación.



Esquema 13 Benzoilación del alcohol en (±)-31.

Los datos principales en la determinación estructural del producto deseado son:

- La aparición de señales en la zona de aromáticos, tanto en el espectro de protón (3 señales) como en el de carbono (4 señales).
- El protón H-1' aumenta considerablemente su desplazamiento, de 4.10 ppm a 5.45 ppm, como consecuencia de la acilación del hidroxilo.
- Aparece una nueva señal asignada al carbonilo a 165.6 ppm.

4.2.2. Protección con cloroformiato de bencilo

Para la optimización de esta protección se realiza una prueba de temperaturas de reacción (Tabla 1), manteniendo el resto de condiciones utilizadas en la reacción anterior.

El estudio de la evolución de la reacción con la temperatura se realizó extrayendo una alícuota a distintos tiempos y realizando un espectro ^1H RMN. En una temperatura inferior a 0°C no se observa formación de producto. Se puede observar que a partir de los 0°C ya se forma el producto deseado con una conversión del 25% en solamente 15 minutos desde el aumento de la temperatura. Cabría esperar que en el total una hora la conversión fuera cercana al 100% pero no fue así, por lo que se decidió aumentar la temperatura, pero la conversión no evolucionó.

Tabla 1 Prueba de condiciones de temperatura para la protección con cloroformiato de bencilo.

T ($^\circ\text{C}$)	Tiempo	Conv (%)*	selectividad
-10	1h	0	-
0	1h 15min	25	100
0	2h	25	100
10	4h	25	100
T. amb.	6h	25	100

*Conversión por RMN

El comportamiento fue similar en los diferentes ensayos realizados. En los espectros de protón del crudo de reacción se observan desplazamientos químicos similares, pero no idénticos, a los del producto de partida. Sin embargo, que una vez aislado y purificado el producto se observó era el material de partida.

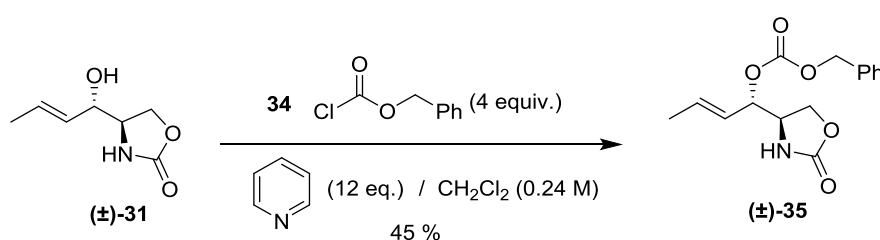
Se ensayó de nuevo la reacción, con las condiciones de temperatura iniciales, pero añadiendo diferentes equivalentes del cloroformiato de bencilo disponible. (Tabla 2).

Tabla 2 Prueba de condiciones de equivalentes del agente acilante para la protección con cloroformiato de bencilo.

Equiv.	Tiempo (h)	Conv (%)*
1	6	25
2	24	50
4	48	50

* Conversión por RMN

Como se observa en la Tabla 2, la reacción no supera el 50% de conversión, a pesar de aumentar el número de equivalentes de agente acilante. Como alternativa a esta problemática, en el momento en que se escala la reacción, es necesario recalcular y poner en marcha la reacción doblando los mmol de material de partida, recuperando posteriormente el material de partida para poder ser reutilizado. De tal manera, finalmente, las condiciones de reacción son las detalladas en el Esquema 14.

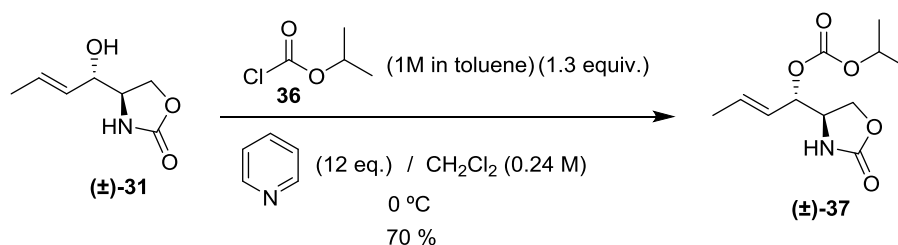
**Esquema 14** Carbonatación del alcohol en (±)-31 con cloroformiato de isopropilo.

Para la determinación estructural del compuesto (±)-35 en el espectro de ^1H RMN se observa la aparición (como en el caso anterior) de los protones aromáticos del grupo bencilo y el desplazamiento del protón H-1' de 4.10 ppm a 5.01 ppm, además aparece una señal a 5.15 ppm correspondiente al $-\text{CH}_2$ del grupo Bn. En el espectro de ^{13}C RMN se observa la aparición de una nueva señal de carbonilo.

4.2.3. Protección con cloroformiato de isopropilo

A diferencia del sustrato anterior, este sustrato se sintetiza sin contratiempos.

El grupo hidroxilo libre en (±)-31 se protege con cloroformiato de isopropilo **36** (1M en tolueno) (1.3 equiv.) en una mezcla de piridina y diclorometano a una temperatura de 0°C para conseguir el compuesto (±)-37 con un rendimiento del 70% (Esquema 15).

**Esquema 15** Carbonatación del alcohol en (±)-33 con cloroformiato de isopropilo.

Además del desplazamiento del protón H-1' y la nueva formación de un grupo carbonilo como en los casos anteriores, en este caso se detecta la aparición de una señal en la zona alifática (1.29 ppm) con una integración de 6 protones debida a los protones equivalentes de los grupos metilo del isopropilo. Aparece también la señal del -CH del isopropilo como un heptuplete a 4.01 ppm.

4.2.4. Protección con cloruro de diisopropilcarbamoilo

En este caso, se probaron diferentes condiciones de temperatura, base y equivalentes de reactivos. La reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (TLC).

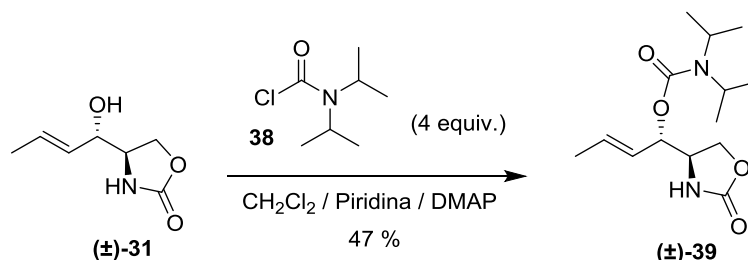
Se probaron en primer lugar con las condiciones descritas anteriormente para el compuesto benzoylado, una mezcla de piridina (12 equiv.) y diclorometano (0.24M) y 1.1 equiv. de reactivo. Se observó que no hay formación de producto ni a 0°C ni a temperatura ambiente.

Haciendo una comparación en la reactividad del agente acilante con los reactivos utilizados previamente, se observa que en este caso se ve disminuida a causa de la mayor deslocalización de carga del nitrógeno hacia el grupo carbonilo, haciéndolo así menos electropositivo. Por lo tanto, el uso de una base más nucleófila permitirá generar más fácilmente el intermedio acilpiridinio.

Con la finalidad de seleccionar la mejor opción, se ponen dos reacciones en paralelo. Ambas se realizaron con las mismas condiciones antes mencionadas, pero en la primera se adiciona al medio de reacción dimetilaminopiridina (DMAP) en cantidad estequiométrica (1.1 equiv.) y en la segunda trietilamina (Et₃N).

En ambos casos se obtienen los mismos resultados. A 0°C no hay formación de producto y a temperatura ambiente solamente se observa una ligera formación de producto. Posteriormente se aumentan en una unidad los equivalentes del agente acilante, a la vez que se aumenta la temperatura para conseguir el reflujo de la mezcla de reacción.¹⁰ Se observa una conversión aproximada del 50%. Se añaden 2 equiv. más pero la reacción se mantiene en la misma conversión. Como en ambos casos se obtienen los mismos resultados se decide utilizar Py/DMAP.

Se sigue la misma dinámica a la hora de escalar la reacción que con la protección con cloroformiato de bencilo. Así mismo, las condiciones finales son las mostradas en el Esquema 16.



Esquema 16 Carbamoilación del alcohol en (±)-31 con cloruro de diisopropilcarbamoilo.

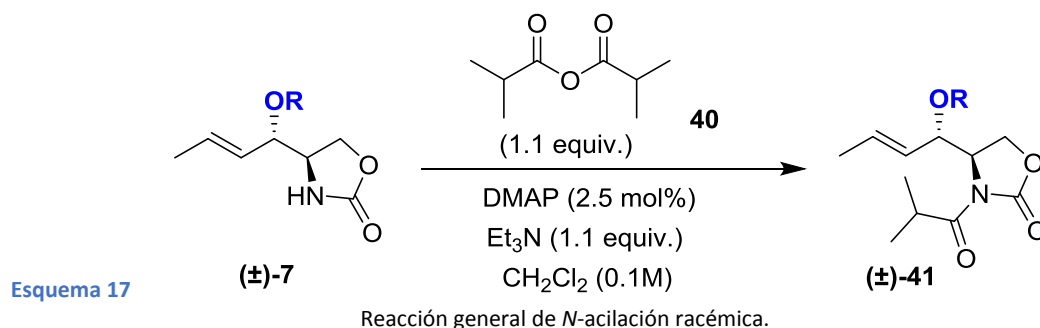
Su determinación estructural se llevó a cabo mediante espectro de ¹H RMN. En este caso, además de la variación del desplazamiento del protón H-1' aparecen nuevas señales en la

zona alifática (1.18 ppm, 12H). Asimismo, aparece una señal a 3.88 ppm de desplazamiento correspondiente a los dos protones –CH de los grupos isopropilo. La señal es parecida a la de un NH/OH, pero se confirma mediante la técnica HSQC (espectro bidimensional que correlaciona las señales de protón y carbono de enlace directo). Este tipo de señal puede ser debida a la diferenciación entre ambos grupos isopropilo a causa de la resonancia del grupo amida.

4.3. Acilación racémica de la oxazolidinona sin catalizador quiral

Como se explicará más adelante, una vez realizadas las reacciones de resolución cinética, y para poder calcular el exceso enantiomérico de los compuestos obtenidos mediante HPLC sobre fase estacionaria quiral, se necesita como referencia conocer donde aparecen las señales de los dos enantiómeros de los compuestos acilados. Luego previo a la resolución, es necesario sintetizar dichos compuestos de forma racémica para así optimizar los métodos de separación de los dos enantiómeros.

La reacción de acilación se llevó a cabo con el anhídrido isobutírico 40, que es el que se había utilizado en los estudios previos en el grupo de trabajo. Todos los compuestos acilados se obtienen en las mismas condiciones de reacción (Esquemq 17) con rendimientos superiores al 80%, excepto para el compuesto (±)-44 que fue del 55%. Así, la DMAP se añade en condiciones catalíticas para reaccionar con el anhídrido isobutírico y así formar un intermedio donde el carbono del grupo carbonilo es más electrófilo. En el momento que se produce la acilación del nitrógeno se recupera la DMAP. Por otro lado, la trietilamina neutraliza el ácido isobutírico que se forma como producto secundario.



En la Tabla 3 se muestran los tiempos de reacción y rendimientos obtenidos para dichas reacciones.

Tabla 3 Resultados obtenidos en las reacciones de acilación racémica.

Entrada	R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Prod. Acilado
1	(±)-25	48	85	(±)-26
2	(±)-35	48	80	(±)-42
3	(±)-37	24	87	(±)-43
4	(±)-39	72	55	(±)-44

Para la determinación estructural de dichos compuestos, mediante espectro ^1H RMN se observa que en todos los casos se produce un aumento del desplazamiento de las señales de los protones H-4 y H-1' debido a la acilación del nitrógeno de la oxazolidinona. Aparecen también las señales de los protones de los dos carbonos ($-\text{CH}_3$) de los isopropilos en la zona de alifáticos y las señales del $-\text{CH}$ entre 3.6-3.7 ppm. Además de una nueva señal de carbonilo en espectro ^{13}C RMN.

Una vez sintetizados los compuestos, como bien se ha dicho debe optimizarse su separación por HPLC, en este caso se utilizan una serie de columnas quirales para probar dicha optimización. Las presentes columnas contienen diferentes azúcares quirales soportados sobre un polímero. Los grupos quirales interaccionan de diferente forma con un enantiómero y otro, permitiendo así su separación.

4.4. Resolución cinética

De entre las alternativas para realizar la resolución cinética, se había elegido la realización de una acilación enantioselectiva utilizando como catalizador una base quiral.

Para este tipo de reacción también se pueden utilizar enzimas naturales como catalizadores con muy buenos resultados, no obstante, debido a la gran especificidad de los enzimas, sus aplicaciones se ven limitadas.¹¹

En 2006 y 2012, Birman y su grupo realizaron las primeras resoluciones cinéticas en 2-oxazolidinonas y lactamas y tiolactamas, respectivamente. Se probaron diversos catalizadores (Figura 6) con diversos sustratos observando que los alcoholes bencílicos eran los que daban mejores resultados.

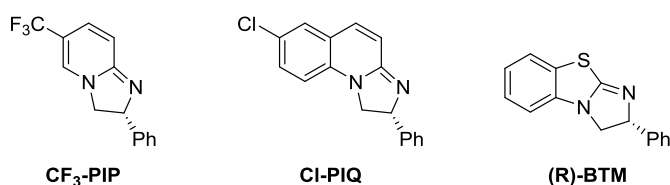
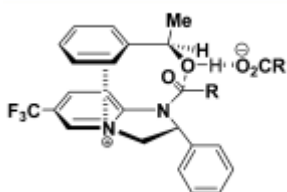


Figura 6 Organo-catalizadores desarrollados por Birman

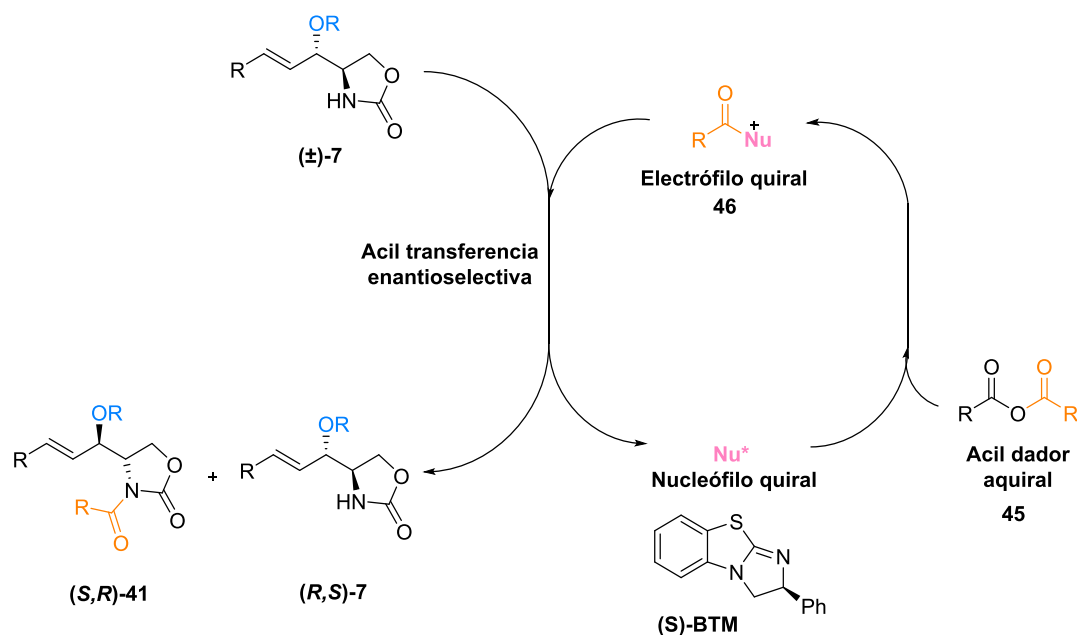


Birman demostró, mediante cálculos computacionales la importancia de las interacciones π - π y catión- π en el reconocimiento de dichos alcoholes, dando mejores resultados en esos casos (Figura 7). Se concluyen que el mejor catalizador para la resolución cinética de oxazolidinonas es el BTM mostrado en la figura 6.¹²

Figura 7 Propuesta de estado de transición en la acilación enantioselectiva de alcoholes bencílicos.

Más recientemente, en 2018, nuestro grupo realizó la acilación enantioselectiva con un sustrato diferente, donde la resolución cinética se dio en el carbono enlazado a la oxazolidinona.

El mecanismo de dicha reacción es el mostrado en la Esquema 18. El nitrógeno con mayor nucleofilia del catalizador (BTM) interacciona con el agente alquilante **45** para generar un intermedio acílico quiral (electrófilo quiral) **46**. Después, los dos enantiómeros del compuesto racémico reaccionan con diferente velocidad con el intermedio acílico quiral para dar los compuestos acilados, y recuperando el catalizador inicial que queda disponible para comenzar el ciclo de nuevo.



Esquema 18 Mecanismo de acilación enantioselectiva con el catalizador (S)-BTM.

Se habían ensayado diferentes grupos protectores resultando que el que el que ofreció mejores resultados es el grupo benzoato (Tabla 4).⁹

Tabla 4 Estudio de grupos protectores testados previamente.

Entrada	R	Conv (%)	ee (PR/PP)	(s)
1	Bz	43	96/73	108
2	<i>p</i> -MeOBz	46	91/79	50
3	Ac	46	92/79	60
4	Piv	42	89/65	35
5	Me	-	-	-

PR: Producto de reacción / PP: Producto de partida

Las reacciones de resolución cinética realizadas en este trabajo se pusieron en marcha con los compuestos antes preparados (Figura 8).

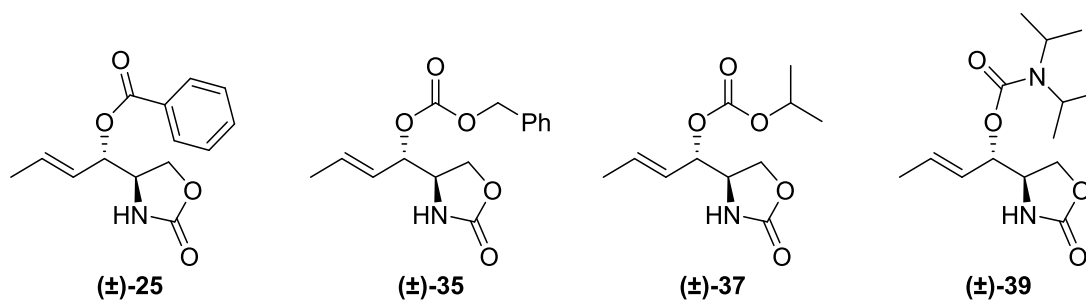
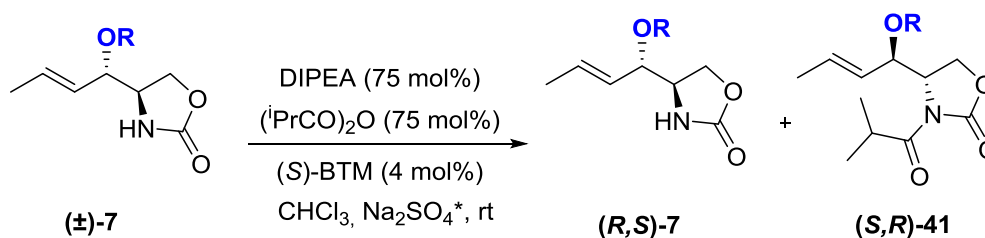


Figura 8 Lista de compuestos a estudiar.

Se llevaron a cabo en las condiciones ya optimizadas. (Esquema 19)



Esquema 19 Condiciones de reacción de la resolución cinética.

*En los casos de las reacciones con los sustratos (±)-25 y (±)-37 (que fueron las primeras realizarse) el desecante (Na_2SO_4) no fue activado previamente. En las reacciones (±)-35 y (±)-39, realizadas unos días después, ya se tuvo la precaución de preactivar el desecante.

Es necesario el uso de una base neutralice el ácido isobutírico formado como producto secundario en la adición/eliminación del anhídrido, debe una base estéricamente impedida para evitar la posible acilación racémica de la oxazolidinona, por ello se utiliza la diisopropiletilamina (DIPEA).

A parte de este detalle experimental, otra diferencia que fue el uso del catalizador de configuración S, ya que se había determinado que el compuesto acilado formado con el isómero R, tras la metátesis cruzada y posterior desprotección, proporcionaba la configuración absoluta del enantiómero de la esfingosina natural.

El enriquecimiento enantiomérico de ambos compuestos (sustrato y producto) depende, entre otros factores de la conversión, ya que ésta no debe sobrepasar el 50%. En un caso ideal, uno de ambos enantiómeros es transformado en el producto deseado con un 50% de conversión mientras que el otro enantiómero permanece sin reaccionar.

Es por ello que, con cada sustrato se ponen en marcha dos reacciones de resolución cinética.

La primera reacción se utiliza como referencia, de la cual se cogen alícuotas para así calcular la conversión por ^1H RMN y comprobar que esta no sobrepase en ningún momento el 50%.

Como previamente ambos compuestos (material de partida y compuesto N-acilado, racémicos) han sido previamente caracterizados y su espectro de ^1H RMN detalladamente estudiado, ya se tienen las señales de uno y otro claramente definidas. Para la observación de los espectros realizados de cada alícuota se deben seleccionar dos señales de protón (una del

material de partida y una del producto) para ver su relación y hacer así el cálculo de la conversión.

El cálculo se realiza de la siguiente manera: Integral H producto/suma de las dos integrales (H producto + H material de partida). El resultado es más apropiado si seleccionamos el mismo protón en ambos compuestos, ya que así se observa la evolución de único protón. Dos ejemplos de protones seleccionados son el H-4 o H-1' que son los dos que sufren un cambio mayor. Hay que tener en cuenta que dichos resultados tienen un 5% de error, que es el error presente en la integración manual realizada.

La segunda reacción que se pone en marcha en paralelo, es la que se purifica posteriormente con la finalidad de calcular el rendimiento de la reacción y realizar un análisis de HPLC para así calcular el exceso enantiomérico. Como con esta reacción se generan isómeros estructurales, los cuales tienen propiedades físicas diferentes, son fácilmente separables.

Cuando se ha realizado el análisis de HPLC (Anexo), se debe comparar dicho análisis con el realizado previamente del compuesto racémico, para así saber con certeza las señales de cada uno de los enantiómeros y que no confundirlas con la señal de alguna impureza no apreciable por RMN (ya que previo a este análisis se comprueba la pureza de los compuestos con esta técnica, no tan sensible como la técnica HPLC-DAD). Una vez seleccionados los picos de cada enantiómero y realizada la integración, se calcula el exceso enantiomérico (ee), una relación entre ambos enantiómeros en un compuesto, se puede calcular de dos maneras. Utilizando el Área en mAU*s (1) en Ecuación 1 o el % de Área (2) en Ecuación 1. Es necesario comprobar que ambos resultados son iguales, para evitar errores de integración.

$$ee = (A-A')/(A+A')*100 \quad (1)$$

$$ee = \%A - \%A' \quad (2)$$

Donde A es el área del pico mayoritario y A' del minoritario.

Ecuación 1 Cálculo del exceso enantiomérico.

La eficiencia de la resolución cinética generalmente viene dada por el factor “s” (selectividad). Conversión y selectividad deben calcularse a partir de las ecuaciones siguientes (Ecuación 2).

$$s = \ln[(1-C)(1-ee')]/\ln[(1-C)(1+ee')] \quad (1)$$

$$C = [(ee/(ee+ee'))]*100 \quad (2)$$

Donde C = conversión, ee = ee del sustrato recuperado y ee' = ee del producto.

Ecuación 2 Cálculo de selectividad y conversión.

A continuación, se muestran los gráficos de la variación de conversión respecto el tiempo de cada reacción puesta en marcha (Gráfico 1, Gráfico 2, Gráfico 3 y Gráfico 4) y los resultados de rendimiento y exceso enantiomérico de cada compuesto, además de la selectividad.

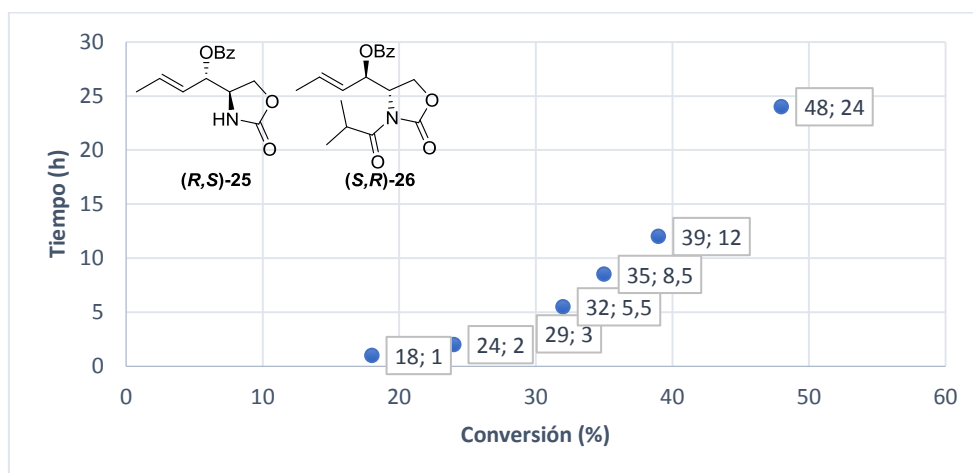
Resolución cinética del compuesto ($\pm$)-27.

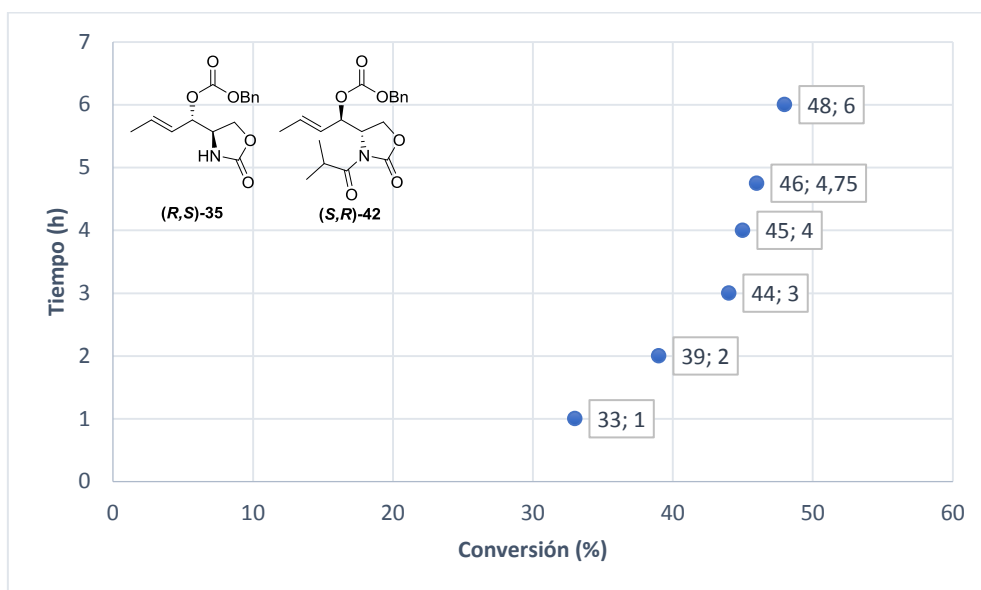
Gráfico 1 Relación conversión vs tiempo para la resolución cinética del sustrato ($\pm$)-25.

Los resultados obtenidos en la resolución cinética del compuesto ($\pm$)-25 son 45% de rendimiento y 79% ee para el compuesto (*R,S*)-25 y un 40% de rendimiento y 95% ee para (*S,R*)-26, con un tiempo de reacción de 48h y una selectividad de 95.

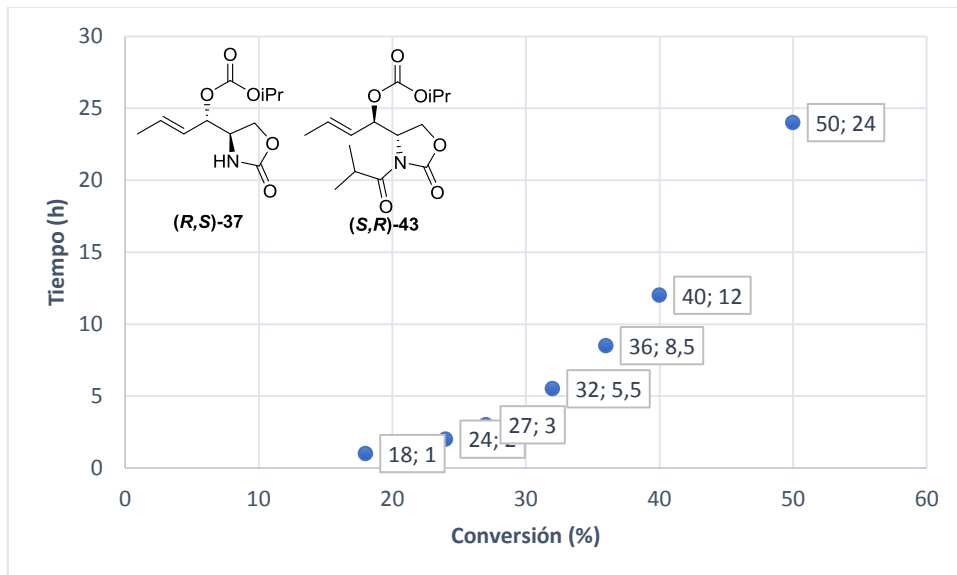
Los resultados previos en el grupo para este compuesto con 49% de rendimiento fueron 73% ee para el compuesto (*R,S*)-25 y un 42% de rendimiento y 96% ee para (*S,R*)-26. Tiempo de reacción de 4h y una selectividad de 106.

Se puede afirmar que se han reproducido resultados para dicho compuesto, ya que los excesos enantioméricos están dentro del error que tiene el equipo de HPLC, del 5%. Además, el rendimiento también es reproducible. Se puede comentar que la selectividad, está dentro del rango estimado, ya que siendo un cálculo de una ecuación con tantas variables es razonable que pueda variar del orden de 10.

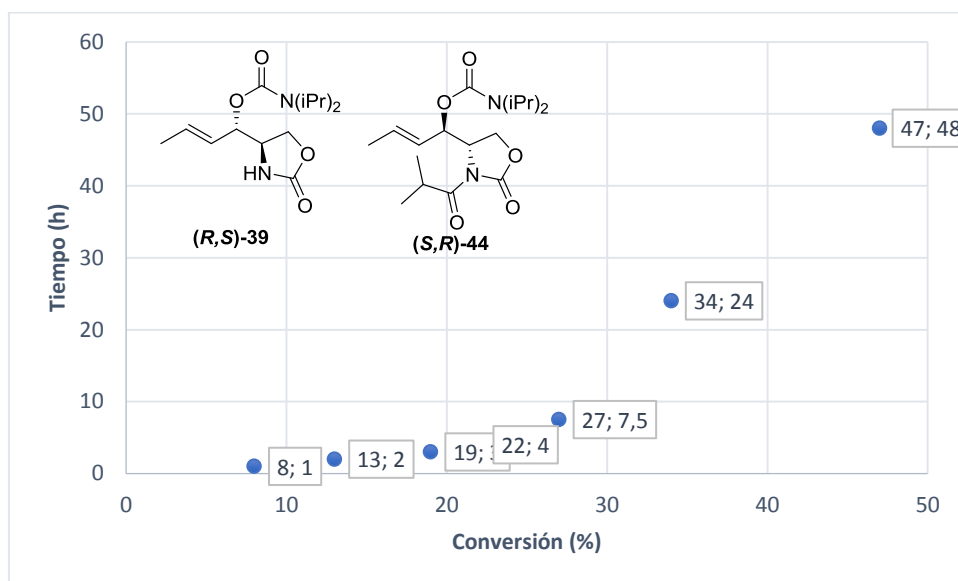
En cuanto a la posible justificación del tiempo de reacción, el único dato diferente entre los datos descritos y los experimentalmente realizados en este trabajo, es la no preactivación del desecante; en este caso, la reacción puede tener mayores trazas de agua. Una posible conclusión en dicho efecto sería que las trazas de agua en la reacción no hacen variar la enantioselectividad de la reacción, pero sí el tiempo de reacción. Si bien es cierto, para confirmar dicha afirmación sería necesario realizar más ensayos al respecto y con más sustratos.

Resolución cinética del compuesto ($\pm$)-35.Gráfico 2 Relación conversión vs tiempo para la resolución cinética del sustrato ($\pm$)-35.

Los resultados obtenidos para la resolución cinética del compuesto ($\pm$)-35 son 45% de rendimiento y 80% ee para el compuesto (*R,S*)-35 y un 41% de rendimiento y 95% ee para (*S,R*)-42. Con un tiempo de reacción de 6h y una selectividad de 91.

Resolución cinética del compuesto ($\pm$)-37.Gráfico 3 Relación conversión vs tiempo para la resolución cinética del sustrato ($\pm$)-37.

Los resultados obtenidos para la resolución cinética del compuesto ($\pm$)-37 son 42% de rendimiento y 82% ee para el compuesto (*R,S*)-37 y un 47% de rendimiento y 87% ee para (*S,R*)-43. Con un tiempo de reacción de 24h y una selectividad de 35.

Resolución cinética del compuesto ($\pm$)-39.Gráfico 4 Relación conversión vs tiempo para la resolución cinética del sustrato ($\pm$)-39.

Los resultados obtenidos para la resolución cinética del compuesto ($\pm$)-39 son 42% de rendimiento y 75% ee para el compuesto (*R,S*)-39 y un 47% de rendimiento y 92% ee para (*S,R*)-44. Con un tiempo de reacción de 48h y una selectividad de 53.

Como ya se ha explicado, una de las reacciones puestas en paralelo se utiliza para hacer el cálculo de la conversión y el control del avance de la reacción. Pero es necesario asegurarse que la conversión de la reacción en paralelo coincide con la conversión calculada en la ecuación (3) (Mostrados en la tabla siguiente) y así comprobar que no ha habido error experimental en este punto tan importante de la reacción.

Los resultados obtenidos se pueden resumir en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5 Resultados de las reacciones de resolución cinética.

Entrada	R	Conv (%)	ee (PR/PP)	(s)	Tiempo (h)
1	(COPh)	45	95/79	95	24
2	(COOBn)	46	95/80	91	6
3	(COOiPr)	49	87/82	35	24
4	(CON(iPr) ₂)	45	92/75	53	48

PR: Producto de reacción / PP: Producto de partida

A continuación, se realiza una comparación entre la estructura de los sustratos y los resultados obtenidos.

Hay diversos factores a tener en cuenta:

- Densidad electrónica del carbonilo para dar la interacción catión- π entre el catalizador y el grupo carbonilo protector.
- Impedimentos estéricos que puedan aumentar la energía del estado de transición.
- Posibles interacciones π - π entre los grupos aromáticos de catalizador y sustrato.

Comparando las entradas 1 y 2, la diferencia estructural, benzoato frente carbonato, observamos que no cambia la enantioselectividad, puede que haya un equilibrio entre la mayor densidad electrónica de la entrada 2 con su posible mayor impedimento estérico, ya que tiene un C sp^3 que permite una mayor rotación.

En comparación, en las entradas 2 y 3, ambos grupos son carbonatos y deberían tener una densidad de carga de carbonilo no muy diferente. Pero, la enantioselectividad en este caso si se ve disminuida para el compuesto que no tiene grupo aromático. De esta manera, no se puede descartar una posible interacción π - π .

Si comparamos las entradas 3 y 4, en este caso sí observamos que el factor de tener una mayor densidad sí afecta positivamente, ya que ambos sustratos difieren en el átomo directamente unido al carbonilo (O y N, respectivamente). Este segundo tiene mayores impedimentos estéricos (ya que tiene dos grupos isopropilos, en vez de uno), este factor puede ser el motivo de la disminución de la enantioselectividad respecto las entradas 1 y 2.

5. Conclusiones y futuro trabajo

El objetivo del trabajo ha sido ensayar diversos grupos protectores del grupo hidroxilo de la oxazolidinona con mayor riqueza electrónica, para así tener una interacción más fuerte y diferenciar en mayor cantidad la energía de los estados de transición de ambos enantiómeros y así, mejorar la resolución cinética.

Se han sintetizado 4 sustratos con diferentes grupos adyacentes al anillo de oxazolidinona, siendo estos grupos el benzoilo, carbonato de bencilo, carbonato de isopropilo y carbamato de diisopropilo; se han tratado en las condiciones descritas de resolución cinética. El benzoilo, el carbonato de bencilo y el carbamato de diisopropilo dieron lugar a productos con una enantioselectividad elevada, mientras que el carbonato de isopropilo produjo una efectividad menor ante la resolución cinética.

De los resultados obtenidos no se puede concluir que la interacción catión- π sea el único factor influyente, ya que otros factores como el impedimento estérico podrían influir en esta interacción. Así, por ejemplo, el sustrato con el grupo protector carbamato debería proporcionar mejores resultados que el carbonato en la resolución cinética, ya que es el más rico en densidad electrónica, sin embargo, no es así.

Tampoco se puede descartar una interacción π - π entre los orbitales p de los anillos aromáticos, ya que los dos sustratos con dicho grupo funcional son los que ofrecen una mejor resolución. Deberían hacerse más pruebas de reacción para confirmar la presencia de interacciones π - π entre los grupos aromáticos presentes en el sustrato y catalizador.

Finalmente, en base a los mejores resultados obtenidos para el sustrato benzoilado, este compuesto se ha escalado con la finalidad de iniciar ensayos en “flow” mediante una colaboración.

Como futuro trabajo, sería conveniente explorar la resolución cinética con el sustrato protegido en forma de *N,N*-dibencilcarbamato, ya que la investigación realizada apunta a que este grupo reúne las condiciones de densidad electrónica, potenciales e interacciones π - π deseados para una eficiente resolución cinética.

Conclusions and future directions

The main objective of the present work was to test several protecting groups with increased electronic density for model hydroxy-substituted oxazolidinone in order to enhance the interactions between the carbonyl moiety and the acylated catalyst leading to larger energy differences for the corresponding diastereomeric transition states favouring the kinetic resolution of both enantiomers.

Four different substrates bearing benzoyl, benzyl carbonate, isopropyl carbonate and diisopropyl carbamate protecting groups adjacent to the oxazolidinone ring have been synthesised and reacted under optimised kinetic resolution conditions. Among them, benzoyl, benzyl carbonate and diisopropyl carbamate containing starting materials rendered acylated products in high selectivities whereas diisopropyl substituted carbamate proved to be less effective for the present organocatalysed kinetic resolution.

In the light of former results, we cannot discard that order factors such as the steric clash could also influence the final outcome of the kinetic resolution apart from the previously mentioned cation- π interactions. In fact, the more electron-rich racemic oxazolidinone bearing a diisopropyl carbamate protecting group was expected to furnish the corresponding acylated product with the highest values of enantioselectivity. However, this was not the case.

On the other hand, even though a wider reaction scope should be studied to confirm the presence of π - π interactions between aromatic groups in the substrate and the catalyst, this option cannot be dismissed since the best results for the present kinetic resolution were obtained for aryl containing starting materials.

Moreover, based on the highest performance of the benzoyl substrate, this compound was prepared in big scale in order to develop a new protocol for the kinetic resolution of racemic oxazolidinones under flow conditions as part of a collaboration.

Finally, according to the results obtained during this project, the preparation and subsequent study of a starting material containing a dibenzyl substituted carbamate group was envisioned to further improve the final outcome of the present kinetic resolution.

6. Sección experimental

6.1. Métodos generales

Todos los productos químicos usados, son de elevada pureza, en el caso contrario será especificado. Disolventes como diclorometano, cloroformo, benceno y trietilamina fueron purificados usando procedimientos estándar.¹³

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron realizados con un Varian Mercury VX400 o un Varian NMR System 400 spectrometers (400 MHz y 100 MHz respectivamente) en CDCl_3 como disolvente, con los desplazamientos químicos (δ) referenciados a partir del patrón interno en el CDCl_3 (7.26 ppm ^1H , 77.16 ppm ^{13}C). Los espectros de correlación en dos dimensiones (gCOSY y gHSQC) fueron visualizados usando el programa VNMR de Varian. ESI-TOF HRMS fueron registrados en un cromatógrafo de líquidos Agilent 1200 acoplado con un espectrómetro de masas 6210 Time of Flight (TOF) de Agilent Technologies con un instrumento de interfase ESI. Los espectros de HPLC-DAD fueron registrados con un cromatógrafo de líquidos Agilent 1200 acoplado con un detector de Diodo G1315D de Agilent Technologies. Los espectros de IR fueron registrados en un Espectrómetro ATR Specac Golden Gate con transformada de Fourier de JASCO FT/IR-680. Las rotaciones ópticas fueron medidas a temperatura ambiente en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC con celdas de 10 cm. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de medida de puntos de fusión Griffin.

Las reacciones fueron controladas por TLC en placas de sílica gel de 0.25 mm de Merck® 60 F254 aluminium. Las placas de TLC obtenidas fueron visualizadas con una lámpara UV en una longitud de onda de 254 nm y aplicando calor a las placas de TLC previamente sumergidas en una disolución de p-anisaldehído en etanol/ H_2SO_4 /AcOH (90:3:1). Se utilizó columna cromatográfica utilizando como eluyente los disolventes mencionados con Merck® sílica gel 60 (0.040-0.063 mm).

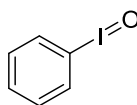
6.2. Procedimientos generales

Procedimiento para la resolución cinética de oxazolidinonas con anhídrido isobutírico catalizada con BTM.

Las reacciones se ponen en marcha en la caja seca. Se prepara una disolución del catalizador disolviendo (S)-BTM (10.1 mg, 0.04 mmol) y DIPEA (131 μl , 0.75 mmol) en cloroformo seco (4.9 ml). Se pesa el sustrato (oxazolidinona) (0.10 mmol) y se añaden 0.5 ml de la disolución de catalizador. Después se añaden 100 mg de Na_2SO_4 y se agita durante 5 min, posteriormente se añade el anhídrido isobutírico (12.4 μl , 0.075 mmol). La reacción se mantiene en agitación y se sigue por ^1H RMN. Para finalizar la reacción se añade metanol.

6.3 Caracterización de compuestos

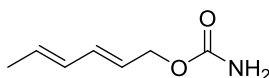
Yodoso benceno (PhIO) (9).



9

EL reactivo comercial diacetato yodosobenceno (4.0 g, 12.4 mmol) debe ser previamente recristalizado en una disolución de ácido acético 5M. Posteriormente, una disolución de hidróxido (3N, 20 ml) es añadida gota a gota en un vaso de precipitados de 100 ml bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente 45 minutos, tiempo suficiente para que se termine la reacción. Pasado este tiempo, se añade agua (15 ml) al crudo y se filtra con un embudo Büchner. El sólido húmedo se tritura con agua (25 ml) y se filtra de nuevo en un embudo Büchner, se lava con agua y se deja bajo vacío durante toda la noche. La purificación final se consigue triturando el sólido seco en un vaso con cloroformo (10 ml), se separa de nuevo por filtración y se seca bajo vacío para conseguir 1.9 g (71% de rendimiento) del yodosobenceno **9** como un sólido en polvo amarillo.¹⁴

(2E,4E)-Hexa-2,4-dien-1-il carbamato (4).



4

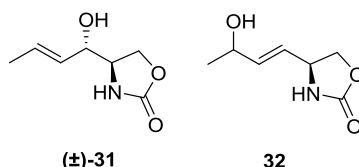
Este compuesto se sintetiza a partir del procedimiento general de carbamoylación a partir de los reactivos comerciales (2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-ol (1.65 mL, 15.0 mmol) y tricloroacetil isocianato (TAI) (1.8 mL, 15.75 mmol). Una disolución de TAI en benceno seco (1.0 ml / mmol dienol) se añade a la disolución de dienol en diclorometano seco (2.0 ml / mmol dienol), la reacción se realiza en un matraz en atmosfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente hasta que se observe mediante TLC que todo el material de partida se ha consumido. Después, se añade una disolución de K₂CO₃ (20 mol%) en metanol (3.0 mL / mmol dienol), la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente se evapora la mezcla de disolventes. El residuo se disuelve en una mezcla 1:1 de diclorometano y agua. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Se juntan las fases orgánicas y se concentra a presión reducida.

El crudo de reacción se purifica mediante la técnica de columna cromatográfica con gradiente de elución (AcOEt/hexano desde 3:7 hasta 5:5). El compuesto **4** debe recristalizarse por difusión lenta de pentano en una disolución de tetrahydrofurano (THF). Se consiguen 1.6 g (rendimiento del 75%) de carbamato puro en forma de polvo blanco.

R_f = 0.20 (30:70 AcOEt/Hexano). Mp = 93-95 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.24 (dd, J = 15.2, 10.5 Hz, 1H, H-3), 6.04 (ddd, J = 14.2, 10.5, 1.3 Hz, 1H, H-4), 5.74 (dq, J = 14.2, 6.7 Hz, 1H, H-5), 5.62 (dt, J = 15.2, 6.6 Hz, 1H, H-2), 4.85 (brs, 2H, NH₂), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H-1), 1.75

(dd, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 3H, H-6). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.0$ (C=O), 134.7 (C-3), 131.3 (C-5), 130.5 (C-4), 124.1 (C-2), 65.7 (C-1), 18.3 (C-6). ESI-TOF $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NNaO}_2$: 164.0682, encontrado: 164.0682. FT-IR (ATR) ν in cm^{-1} : 3426 (νNH_2), 3296 (νNH_2), 3213, 2911, 2851, 1652 ($\nu\text{C}=\text{C}$) ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1616, 1429, 1344, 1314, 1108 ($\nu\text{C}-\text{O}$), 1054, 990.

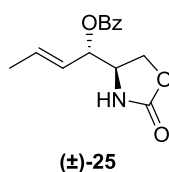
***u*-4-[(*E*)-1-Hidroxibut-2-en-1-il]oxazolidin-2-ona (($\pm$)-31) y 4-[(*E*)-3-Hidroxibut-1-en-1-il]oxazolidin-2-ona (32).**



La reacción debe realizarse en un matraz Schlenk en atmósfera de argón. Primero debe cargarse el matraz con un imán y tamiz molecular de 4Å (100 mg / 0.1 mmol carbamato). Posteriormente se añaden los reactivos, el carbamato (141.2 mg, 1 mmol) y PhIO (440.0 mg, 2 mmol), como disolvente se utiliza diclorometano previamente destilado (0.04M). La mezcla de reacción, heterogénea, se mantiene a 35°C con agitación hasta que se observa el consumo total del material de partida por TLC. Posteriormente se añade el nucleófilo, mezcla de 5 ml en acetonitrilo (15 ml), la mezcla de reacción se mantiene a la misma temperatura en agitación durante toda la noche. Se consigue la mezcla de compuestos ($\pm$)-31 y 32. El crudo de reacción se filtra sobre celita, se lava con metanol y se concentra a presión reducida. Finalmente se purifica con columna cromatográfica con gradiente de elución (des de 8:2 AcOEt/hexano hasta AcOEt puro). Se consiguen 84.7mg (rendimiento del 60%) de la oxazolidinona ($\pm$)-31 como un sólido blanco y el regioisomero 32 como un aceite amarillento.

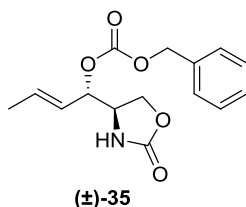
Compuesto ($\pm$)-33: $R_f = 0.26$ (AcOEt). Mp = 110-115 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.03$ (brs, 1H, NH/OH), 5.85 (dq, $J = 15.3, 6.5$ Hz, 1H, H-3'), 5.40 (ddq, $J = 15.3, 7.0, 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 4.40 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-5_a), 4.33 (dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz, 1H, H-5_b), 4.13-4.09 (m, 1H, H-1'), 3.88-3.83 (m, 1H, H-4), 2.88 (brs, 1H, NH/OH), 1.73 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 3H, H-4'). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.5$ (C=O), 131.4 (C-3'), 128.0 (C-2'), 73.3 (C-1'), 66.5 (C-5), 56.4 (C-4), 18.1 (C-4'). ESI-TOF $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NNaO}_3$: 180.0631, encontrado: 180.0627. FT-IR (ATR) ν in cm^{-1} : 3389 (νOH), 2918 (νNH), 1716 ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1478 ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1233 (νCO), 1089, 1020, 966.

Compuesto 34: $R_f = 0.13$ (AcOEt). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.83$ (ddd, $J = 15.4, 5.5, 1.2$ Hz, 1H, H-2'), 5.68 (ddd, $J = 15.4, 7.6, 2.1$ Hz, 1H, H-1'), 5.11 (brs, 1H, NH/OH), 4.54 (td, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H, H-5_a), 4.43-4.33 (m, 2H, H-4, H-3'), 4.07 (ddd, $J = 8.5, 6.7, 4.0$ Hz, 1H, H-5_b), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-4'). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (C=O), 138.9 (C-2'), 127.0 (C-1'), 70.2 (C-5), 67.7 (C-3'), 54.5 (C-4), 23.5 (C-4'). ESI-TOF $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NNaO}_3$: 180.0631, encontrado: 180.0628. FT-IR (ATR) ν in cm^{-1} : 3296 (νOH), 2967 (νNH), 2921 (νCH), 2852 (νCH), 1728 ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1403 (νCN), 1237 (νCO), 1063, 1022, 971.

***u*-4-[(*E*)-1-Benzoiloxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((±)-25).**

Se prepara una disolución del alcohol (±)-31 (564.6 mg, 3.6 mmol) en piridina anhidra (10.6 ml) y diclorometano (31.8 ml) en un matraz en atmósfera de argón. La disolución se lleva a 0°C y posteriormente se añade el cloruro de benzoilo (1.45 ml). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente 16 horas. Pasado este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica por columna cromatográfica (AcOEt/Hexano desde 3:7 a 5:5) para conseguir 863.5mg del compuesto benzoilado (±)-25 como un sirope incoloro con un rendimiento del 92%.

R_f = 0.20 (50:50 AcOEt/Hexano). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 8.02 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H, Ar), 7.56 (tt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 6.37 (brs, 1H, NH), 6.02-5.91 (m, 1H, H-3'), 5.51-5.43 (m, 2H, H-2'/H-1'), 4.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H-5a), 4.34 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H, H-5b), 4.11-4.07 (m, 1H, H-4), 1.74 (dd, J = 6.6, 1.1 Hz, 3H, H-4'). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 165.6 (C=O), 160.1 (C=O), 134.1 (C3'), 133.5 (Ar), 129.8 (Ar), 128.6 (Ar), 128.5 (Ar), 123.5 (C2'), 75.4 (C1'), 66.4 (C5), 54.9 (C4), 18.1 (C4'). **ESI-TOF** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$: 284.0893, encontrada: 284.0845. **FT-IR (ATR)** ν en cm^{-1} : 3292 (νNH), 2922 (νCH), 2853 (νCH), 1754 ($\nu\text{C=O}$), 1720 ($\nu\text{C=O}$), 1267 (νCN), 1109 (νCO).

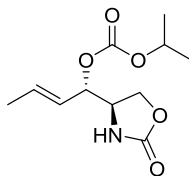
***u*-4-[(*E*)-1-Benzilcarbonatobut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((±)-35).**

Se prepara una disolución del alcohol (±)-35 (400 mg, 2.55 mmol) en piridina anhidra (2.45 ml) y diclorometano (10.6 ml) en un matraz en atmósfera de argón. La disolución se lleva a 0°C y posteriormente se añade el cloroformiato de bencilo (0.75 ml). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica por columna cromatográfica (AcOEt/Hexano desde 2:8 a 5:5), para conseguir 335mg de un sirope incoloro con un rendimiento del 45%. Para recuperar el material de partida (AcOEt/Hexano desde 5:5 a 8:2).

R_f = 0.22 (50:50 AcOEt/Hexano). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.37 (m, 5H, Ar), 5.98 (dq, J = 13.9, 6.6, 0.7 Hz, 1H, H-3'), 5.40 (m, 2H, H-2'/NH), 5.15 (d, J = 0.7 Hz, 2H, CH_2 Bn), 5.01 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H, H-1'), 4.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H-5a), 4.21 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H, H-5b), 4.04-3.98 (m, 1H, H-4), 1.76 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 3H, H-4'). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 158.9 (C=O), 154.2 (C=O), 135.7 (C3'), 134.8 (Ar), 128.9 (Ar), 128.8 (Ar), 128.5 (Ar), 123.0 (C2'), 79.1 (C1'), 70.3 (C Bn), 66.4 (C5), 54.4 (C4), 18.2 (C4'). **ESI-TOF** $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ calculada para

$C_{30}H_{34}N_2NaO_{10}$: 605.2106, encontrada: 605.2114. **FT-IR (ATR)** ν en cm^{-1} : 3328 (νNH), 2913(νCH), 2895 (νCH), 1738 ($\nu C=O$), 1718 ($\nu C=O$), 1314 (νCN), 924 (νCO).

***u*-4-[(*E*)-1-Isopropilcarbonatoxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona (($\pm$)-37).**

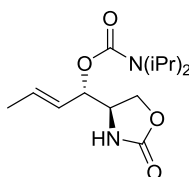


(($\pm$)-37)

Se prepara una disolución del alcohol (($\pm$)-31 (204.32 mg, 1.3 mmol) en piridina anhidra (1.0 ml) y diclorometano (5.5 ml) en un matraz en atmósfera de argón. La disolución se lleva a 0°C y posteriormente se añade el cloroformiato de isopropilo (1.7 ml). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura 0°C 16 horas. Pasado este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica por columna cromatográfica (AcOEt/Hexano desde 3:7 a 5:5) para conseguir 258.8 mg del compuesto deseado (($\pm$)-37) como un sirope incoloro con un rendimiento del 70%.

R_f = 0.22 (50:50 AcOEt/Hexano). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 5.96 (dq, J = 15.3, 6.5, 0.8 Hz, 1H, H-3'), 5.58 (brs, 1H, NH), 5.4 (ddq, J = 15.4, 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-2'), 4.99 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H, H-1'), 4.86 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, CH iPr), 4.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H-5a), 4.23 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H, H-5b), 4.01 (dtd, J = 8.7, 5.3, 0.9 Hz, 1H, H-4), 1.76 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 3H, H-4'), 1.29 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 6H, CH_3 iPr). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm): 159.1 (C=O), 153.8 (C=O), 135.1 (C3'), 123.4 (C2'), 78.5 (C1'), 72.9 (CH iPr), 66.5 (C5), 54.6 (C4), 21.9 (CH_3 iPr), 21.8 (CH_3 iPr), 18.1 (C4'). **ESI-TOF** $[2M+Na]^+$ calculada para $C_{22}H_{34}N_2NaO_{10}$: 509.2106, encontrada: 509.2115. **FT-IR (ATR)** ν en cm^{-1} : 3280 (νNH), 2918(νCH), 2857 (νCH), 1749 ($\nu C=O$), 1715 ($\nu C=O$), 1267 (νCN), 1109 (νCO).

***u*-4-[(*E*)-1-Diisopropilcarbamoiloxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona (($\pm$)-39).**

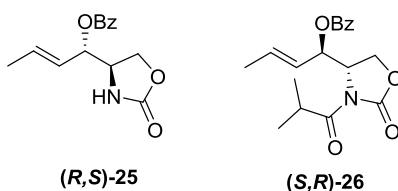


(($\pm$)-39)

La reacción se pone en marcha en un matraz en atmósfera de argón. Se prepara una disolución del alcohol (($\pm$)-33 (400 mg, 2.55 mmol) en piridina anhidra (2.45 ml) y diclorometano (10.6 ml), seguidamente se añade dimetilaminopiridina (DMAP) (345.7mg, 2.8 mmol). La disolución se lleva a 0°C y se añade el cloruro de diisopropilcarbamoil (1.836g, 11.2 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas. Pasado este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica por columna cromatográfica (AcOEt/Hexano desde 2:8 a 5:5), para conseguir 341.2mg de un sirope amarillento (($\pm$)-39) con un rendimiento del 47%. Para recuperar el material de partida (AcOEt/Hexano desde 5:5 a 8:2).

R_f = 0.16 (50:50 AcOEt/Hexano). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.84 (m, 2H, (H-3'/NH), 5.38 (ddq, J = 15.3, 7.1, 1.5 Hz, 1H, H-2'), 5.24 (dd, J = 7.1, 4.5 Hz, 1H, H-1'), 4.39 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H-5a), 4.25 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H, H-5b), 4.03-3.96 (m, 1H, H-4), 3.88 (s, 2H, $\text{CH N}^i\text{Pr}$), 1.72 (dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 3H, H-4'), 1.18 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{N}^i\text{Pr}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 159.4 (C=O), 154.3 (C=O), 132.5 (C3'), 124.6 (C2'), 74.7 (C1'), 66.2 (C5), 55.1 (C4), 46.5 ($\text{CH N}^i\text{Pr}$), 45.8 ($\text{CH N}^i\text{Pr}$), 21.5 ($\text{CH}_3\text{N}^i\text{Pr}$), 20.6 ($\text{CH}_3\text{N}^i\text{Pr}$), 18.1 (C4'). **ESI-TOF** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 307.1628, encontrada: 307.1627. **FT-IR (ATR)** ν en cm^{-1} : 3330 (νNH), 2945 (νCH), 2824 (νCH), 1723 ($\nu\text{C=O}$), 1713 ($\nu\text{C=O}$), 1254 (νCN), 1114 (νCO).

(R)-4-[(1S,2E)-1-Benzoiloxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((R,S)-25) y **(S)-4-[(1R,2E)-1-benzoiloxibut-2-en-1-il]-3-isobutiriloxazolidin-2-ona ((S,R)-26)**.



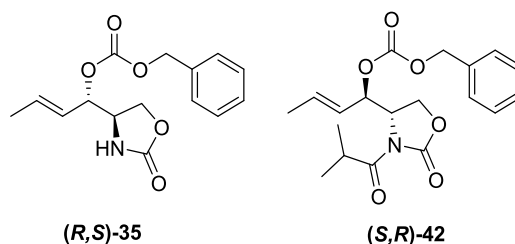
Las oxazolidinonas **(R,S)-25** y **(S,R)-26** se sintetizan a partir del compuesto ($\pm$)-**25** (26.13 mg, 0.1 mmol) siguiendo el método general de resolución cinética de oxazolidinonas catalizada por BTM. La mezcla de reacción se agita durante 4 h y se purifica por columna cromatográfica (AcOEt:Hexano desde 2:8 a 5:5) para conseguir 8 mg (31% de rendimiento y 79% de ee) del compuesto **(R,S)-25** y 11.3 mg (34% de rendimiento y 95% de ee) del compuesto **(S,R)-26** como aceites incoloros.

Compuesto (R,S)-25: HPLC: Columna IC Chiralpak (80:20 hexano:etanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario t_r = 16.55 min, enantiómero minoritario t_r = 18.51 min, 79% ee.

Compuesto (S,R)-26: R_f = 0.23 (20:80 AcOEt/Hexano). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 8.00 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H, Ar), 7.58 (tt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 5.99-5.89 (m, 2H, H-3'/H-1'), 5.46 (ddq, J = 15.2, 6.2, 1.6 Hz, 1H, H-2'), 4.71 (ddd, J = 8.8, 2.9, 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.61 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H, H-5a), 4.40 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-5b), 3.66 (hept, J = 6.8 Hz, 1H, $\text{CH N}^i\text{Pr}$), 1.74 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 3H, H-4'), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{N}^i\text{Pr}$), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{N}^i\text{Pr}$). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 177.6 (C=O), 165.4 (C=O), 153.1 (C=O), 133.6 (C3'), 132.1 (C2'), 129.8 (Ar), 129.4 (Ar), 128.8 (Ar), 124.0 (Ar), 72.1 (C1'), 62.8 (C5), 56.4 (C4), 32.7 ($\text{CH N}^i\text{Pr}$), 19.4 (C4'), 18.4 ($\text{CH}_3\text{N}^i\text{Pr}$), 18.1 ($\text{CH}_3\text{N}^i\text{Pr}$). **ESI-TOF** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$: 354.1312, encontrado: 354.1321. **FT-IR (ATR)** ν en cm^{-1} : 2919 (νCH), 1780 ($\nu\text{C=O}$), 1724 ($\nu\text{C=O}$), 1701 ($\nu\text{C=O}$), 1388 (νCO), 1266 (νCN) 1097 (CO).

HPLC: Columna OD-H Chiralpak (90:10 hexano:etanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario t_r = 9.34 min, enantiómero minoritario t_r = 11.43 min, 95% ee.

(R)-4-[(1S,2E)-1-Benzilcarbonatoxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((R,S)-35) y (S)-4-[(1R,2E)-1-Benzilcarbonatoxibut-2-en-1-il]-3-isobutiriloxazolidin-2-ona ((S,R)-42).

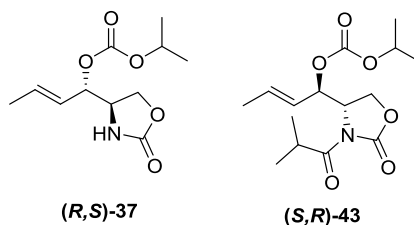


Las oxazolidinonas **(R,S)-35** y **(S,R)-42** se sintetizan a partir del compuesto **(±)-35** (29.1 mg, 0.1 mmol) siguiendo el método general de resolución cinética de oxazolidinonas catalizada por BTM. La mezcla de reacción se agita durante 24 h y se purifica por columna cromatográfica (AcOEt:Hexano desde 2:8 a 5:5) para conseguir 13.1 mg (45% de rendimiento y 80% de ee) del compuesto **(R,S)-35** y 14.9 mg (41% de rendimiento y 95% de ee) del compuesto **(S,R)-52** como aceites incoloros.

Compuesto (R,S)-35: $[\alpha]_D^{25}$: -11.0 ($c=0.70$, CHCl_3). **HPLC:** Columna IA Chiralpak (80:20 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario t_r = 10.58 min, enantiómero minoritario t_r = 9.41 min, 80% ee.

Compuesto (S,R)-42: R_f = 0.23 (20:80 AcOEt/Hexano). $[\alpha]_D^{25}$: -87.4 ($c=1.02$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.35 (m, 5H, Ar), 5.91 (dq, J = 14.4, 6.6, 1.3 Hz, 1H, H-3'), 5.62 (ddt, J = 6.4, 2.3, 1.1 Hz, 1H, H-1'), 5.36 (ddq, J = 15.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H, H-2'), 5.12 (d, J = 1.7 Hz, 2H, CH_2 Bn), 4.59 (ddd, J = 9.0, 3.4, 2.6 Hz, 1H, H-4), 4.41 (dd, J = 9.1, 3.5 Hz, 1H, H-5a), 4.29 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H-5b), 3.66 (hept, J = 6.8 Hz, 1H, CH N^iPr), 1.72 (m, 3H, H-4'), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3 N^iPr), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3 N^iPr). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 177.7 (C=O), 154.4 (C=O), 153.0 (C=O), 135.0 (Ar), 132.7 (C_3'), 128.7 (Ar), 128.4 (Ar), 123.6 (C_2'), 75.4 (C_1'), 70.2 (CH_2 Bn), 62.4 (C_5), 56.3 (C_4), 32.7 (CH N^iPr), 19.3 (C_4'), 18.3 (CH_3 N^iPr), 18.0 (CH_3 N^iPr). **ESI-TOF** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_6$: 384.1418, encontrada: 384.1423. **FT-IR (ATR)** ν en cm^{-1} : 2925 (νCH), 1795 ($\nu\text{C=O}$), 1733 ($\nu\text{C=O}$), 1715 ($\nu\text{C=O}$), 1401 (νCO), 1289 (νCN), 1112 (CO). **HPLC:** Columna OD-H Chiralpak (80:20 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario t_r = 10.74 min, enantiómero minoritario t_r = 12.33 min, 95% ee.

(R)-4-[(1S,2E)-1-Isopropilcarbonatoxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((R,S)-37) y (S)-4-[(1R,2E)-1-Isopropilcarbonatoxibut-2-en-1-il]-3-isobutiriloxazolidin-2-ona ((S,R)-43).



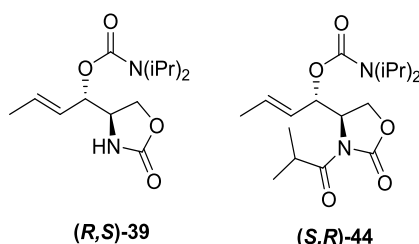
Las oxazolidinonas **(R,S)-37** y **(S,R)-43** se sintetizan a partir del compuesto **(±)-37** (24.32 mg, 0.1 mmol) siguiendo el método general de resolución cinética de oxazolidinonas catalizada por BTM. La mezcla de reacción se agita durante 24 h y se purifica por columna cromatográfica (AcOEt:Hexano desde 2:8 a 5:5) para conseguir 10.2 mg (42% de rendimiento y 82% de ee) del

compuesto **(R,S)-37** y 14.6 mg (46% de rendimiento y 87% de ee) del compuesto **(S,R)-43** como aceites incoloros.

Compuesto (R,S)-37: $[\alpha]_D^{25}$: -22.8 ($c=0.20$, CHCl_3). **HPLC:** Columna ADH Chiralpak (80:20 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario $t_r = 7.05$, enantiómero minoritario $t_r = 5.86$ min, 82% ee.

Compuesto (S,R)-43: $R_f = 0.29$ (20:80 AcOEt/Hexano). $[\alpha]_D^{25}$: -75.7 ($c=0.74$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.91 (dq, $J = 14.5, 6.6, 1.3$ Hz, 1H, H-3'), 5.61 (ddt, $J = 6.3, 2.4, 1.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.36 (ddq, $J = 15.4, 6.4, 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 4.82 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH OⁱPr), 4.59 (ddd, $J = 9.0, 3.4, 2.5$ Hz, 1H, H-4), 4.43 (dd, $J = 9.1, 3.4$ Hz, 1H, H-5a), 4.29 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-5b), 3.71 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH NⁱPr), 1.73 (ddd, $J = 6.6, 1.6, 1.1$ Hz, 3H, H-4'), 1.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 6H, CH₃ NⁱPr), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃ OⁱPr), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃ OⁱPr). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 177.7 (C=O), 154.0 (C=O), 153.1 (C=O), 132.4 (C3'), 123.8 (C2'), 74.2 (C1'), 72.8 (CH OⁱPr), 62.5 (C5), 56.4 (C4), 32.8 (CH NⁱPr), 21.8 (CH₃ NⁱPr), 21.7 (CH₃ NⁱPr), 19.4 (CH₃ OⁱPr), 18.4 (CH₃ OⁱPr), 18.1 (C4'). **ESI-TOF** $[\text{M}+\text{K}]^+$ calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NKO}_6$: 352.1157, encontrada: 352.1157. **FT-IR (ATR)** ν en cm^{-1} : 2933 (νCH), 1796 ($\nu\text{C=O}$), 1744 ($\nu\text{C=O}$), 1718 ($\nu\text{C=O}$), 1362 ($\nu\text{C=O}$), 1265 (νCN) 1046 (νCO). **HPLC:** Columna OD-H Chiralpak (80:20 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 220 nm); enantiómero mayoritario $t_r = 6.63$ min, enantiómero minoritario $t_r = 7.99$ min, 87% ee.

(R)-4-[(1S,2E)-1-Diisopropilcarbamoiloxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((R,S)-39) y (S)-4-[(1R,2E)-1-Diisopropilcarbamoiloxibut-2-en-1-il]-3-isobutiriloxazolidin-2-ona ((S,R)-44).



Las oxazolidinonas **(R,S)-39** y **(S,R)-44** se sintetizan a partir del compuesto **(±)-39** (28.4 mg, 0.1 mmol) siguiendo el método general de resolución cinética de oxazolidinonas catalizada por BTM. La mezcla de reacción se agita durante 48 h y se purifica por columna cromatográfica (AcOEt:Hexano desde 2:8 a 5:5) para conseguir 8.7 mg (31% de rendimiento y 75% de ee) del compuesto **(R,S)-39** y 10.8 mg (31% de rendimiento y 92% de ee) del compuesto **(S,R)-44** como aceites amarillentos.

Compuesto (R,S)-39: $[\alpha]_D^{25}$: -53.0 ($c=0.26$, CHCl_3). **HPLC:** Columna IA Chiralpak (70:30 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario $t_r = 6.10$ min, enantiómero minoritario $t_r = 5.12$ min, 75% ee.

Compuesto (S,R)-44: $R_f = 0.20$ (50:50 AcOEt/Hexano). $[\alpha]_D^{25}$: -28.9 ($c=1.03$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 5.87-5.74 (m, 2H, H-1'/H-3'), 5.37 (ddd, $J = 15.5, 5.7, 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 4.58 (dt, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H, H-4), 4.41 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5a), 4.28 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-5b), 4.01 (s, 1H, CH NⁱPr₁), 3.67 (m, 2H, CH₃ NⁱPr₁/CH NⁱPr₂), 1.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-4'), 1.28-1.08 (m, 18H, CH₃ NⁱPr). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 177.4 (C=O), 153.4 (C=O), 153.2 (C=O), 130.6 (C3'), 125.2 (C2'), 71.1 (C1'), 62.8 (C5), 56.6 (C4), 46.4 (CH NⁱPr), 46.1 (CH

N^iPr_1), 32.7 ($\text{CH N}^i\text{Pr}_2$), 21.2 ($\text{CH}_3 \text{N}^i\text{Pr}$), 20.7 ($\text{CH}_3 \text{N}^i\text{Pr}$), 19.3 ($\text{CH}_3 \text{N}^i\text{Pr}$), 18.5 ($\text{CH}_3 \text{N}^i\text{Pr}$), 18.2 ($\text{CH}_3 \text{N}^i\text{Pr}$). **ESI-TOF** $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{NaO}_{10}$: 731.4202, encontrada: 731.4214. **FT-IR (ATR)** ν en cm^{-1} : 2893 (νCH), 1765 ($\nu\text{C=O}$), 1745 ($\nu\text{C=O}$), 1733 ($\nu\text{C=O}$), 1345 ($\nu\text{C=O}$), 1225 (νCN) 1033 (νCO). **HPLC**: Columna OD-H Chiralpak (90:10 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario t_r = 11.02 min, enantiómero minoritario t_r = 7.96 min, 92% ee

7. Bibliografía

- ¹ Hannun, Y. A.; Obeid, L. M. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9* (2), 139–150.
- ² Plano, D.; Amin, S.; Sharma, A. K. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5509–5524.
- ³ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms*; Elsevier Academic Press: Amsterdam [etc.] ; 2005.
- ⁴ J. Llaveria, Á. Beltrán, M. M. Díaz-Requejo, M. I. Matheu, S. Castellón, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092–7095.
- ⁵ J. Guasch, Y. Díaz, M. I. Matheu, S. Castellón, *Chem Commun* **2014**, *50*, 7344–7347.
- ⁶ A. Padwa, T. Stengel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2137–2139.
- ⁷ R. M. Moriarty, S. Tyagi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 364–366.
- ⁸ Q.-H. Deng, J.-C. Wang, Z.-J. Xu, C.-Y. Zhou, C.-M. Che, *Synthesis* **2011**, 2959–2967.
- ⁹ Guasch, J.; Giménez-Nueno, I.; Funes-Ardoiz, I.; Bernús, M.; Matheu, M.I.; Maseras, F.; Castellón, S.; Díaz, Y. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4635–4642.
- ¹⁰ Millán, A.; Grigol Martinez, P. D.; Aggarwal, V. K.; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 730.
- ¹¹ Schmid, R. D.; Verger, R. *Angew. Chem. Ed.* **1998**, *37*, 1608–1633
- ¹² Yang, X.; Bumbu, V. D.; Liu, P; Li, X.; Jiang, H; Uffman, E. W.; Guo, L.; Zhang, W.; Jiang, X.; Houk, K. N.; Birman, V. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17605–17612.
- ¹³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Oxford, 1989.
- ¹⁴ H. Saltzman, J. G. S. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 60.

8. Anexos

PELIGROSIDAD DE LOS REACTIVOS UTILIZADOS

Diisopropiletilamina: H225, H301, H314, H411.

Cloroformo: H302, H315, H319, H331, H351, H361d, H372.

Anhídrido isobutírico: H314.

Metanol: H225, H331, H311, H301, H370.

Ácido acético: H226, H314.

Hidróxido de sodio: H290, H314.

Trans, trans-2,4-hexadien-1-ol: H311, H315, H319

Tricloroacetilisocianato: H311, H 314, H331, H334.

Diclorometano: H315, H319, H336, H351.

Acetato de etilo: H225, H319, H336.

Hexano: H225, H304, H315, H336, H361, H373, H411.

Piridina: H225, H302, H312, H332, H315, H319.

Cloruro de benzoilo: H302, H312, H332, H314, H317.

Cloroformiato de bencilo: H314, H335, H350, H410.

Cloroformiato de isopropilo: H225, H304, H314, H317, H330, H336, H361d, H373.

Dimetilaminopiridina: H301, H310, H315, H319.

Cloruro de diisopropilcarbamoilo: H314.

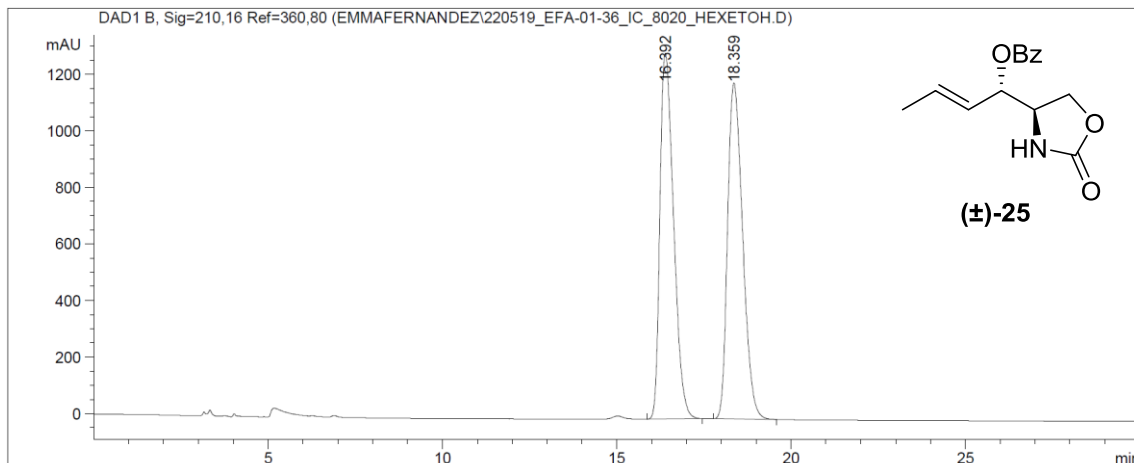
Listado de Frases H

- **H225:** Líquidos inflamables, categoría 2. Líquido y vapores muy inflamables.
- **H226:** Líquidos inflamables, categoría 3. Líquidos y vapores inflamables.
- **H290:** Corrosivos para los metales, categoría 1. Puede ser corrosivo para los metales.
- **H314:** Irritación o corrosión cutáneas, categorías 1A,1B y 1C. Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
- **H301:** Toxicidad aguda (oral), categoría 3. Tóxico en caso de ingestión.
- **H310:** Toxicidad aguda (cutánea) categorías 1 y 2. Mortal en contacto con la piel.
- **H311:** Toxicidad aguda (cutánea), categoría 3. Tóxico en contacto con la piel.
- **H330:** Toxicidad aguda (por inhalación), categoría 1 y 2. Mortal en caso de inhalación.
- **H331:** Toxicidad aguda (por inhalación), categoría 3. Tóxico en caso de inhalación.
- **H302:** Toxicidad aguda (oral), categoría 4. Nocivo en caso de ingestión.
- **H312:** Toxicidad aguda (cutánea), categoría 4. Nocivo en contacto con la piel.
- **H317:** Sensibilización cutánea, categoría 1. Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
- **H319:** Lesiones oculares graves o irritación ocular, categoría 2. Provoca irritación ocular grave.
- **H332:** Toxicidad aguda (por inhalación), categoría 4. Nocivo en caso de inhalación.
- **H334:** Sensibilización respiratoria, categoría 1. Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.
- **H335:** Toxicidad específica en determinados órganos-Exposición única, categoría 3, irritación de las vías respiratorias. Puede irritar las vías respiratorias.
- **H336:** Toxicidad específica en determinados órganos-Exposición única, categoría 3, narcosis. Puede provocar somnolencia o vértigo.
- **H304:** Peligro por aspiración, categoría 1. Puede ser mortal en caso de ingestión y penetración en las vías respiratorias.
- **H350:** Carcinogenicidad, categorías 1A y 1B. Puede provocar cáncer.
- **H351:** Carcinogenicidad, categoría 2. Se sospecha que provoca cáncer.
- **H361:** Toxicidad para la reproducción, categoría 2. Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña al feto.
- **H370:** Toxicidad específica en determinados órganos-Exposición única, categoría 1. Provoca daños en los órganos.
- **H372:** Toxicidad específica en determinado órganos-Exposiciones repetidas, categoría 1. Provoca daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas.
- **H373:** Toxicidad específica en determinados órganos-Exposiciones repetidas, categoría 2. Provoca daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas.
- **H410:** Peligroso para el medio ambiente acuático-Peligro crónico, categoría 1. Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
- **H411:** Peligroso para el medio ambiente acuático. Peligro crónico categoría 2. Tóxico para los organismos acuáticos; con efectos nocivos duraderos.

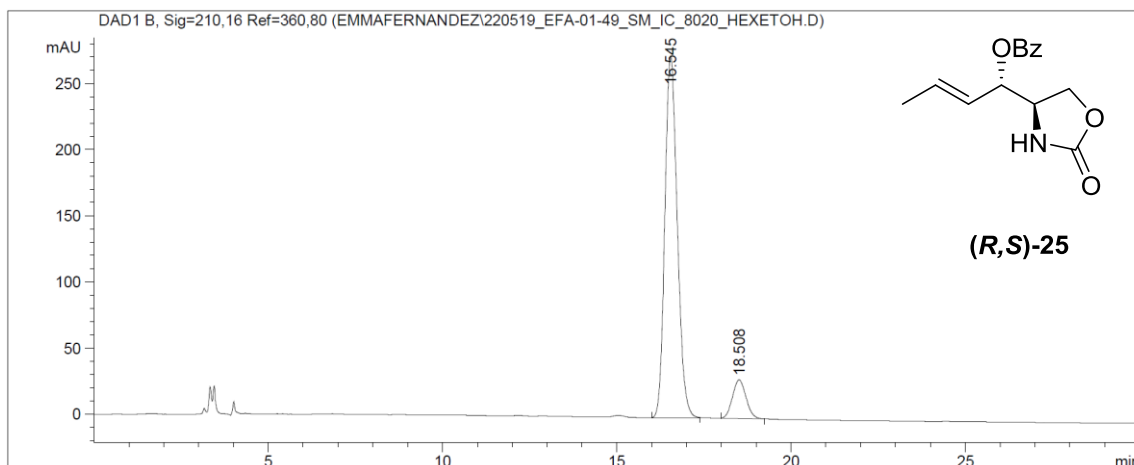
TRAZAS HPLC

(R)-4-[(1S,2E)-1-Benzoiloxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((R,S)-25) .

HPLC: Columna IC Chiralpak (80:20 hexano:etanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario tr = 16.55 min, enantiómero minoritario tr = 18.51 min, 79% ee.



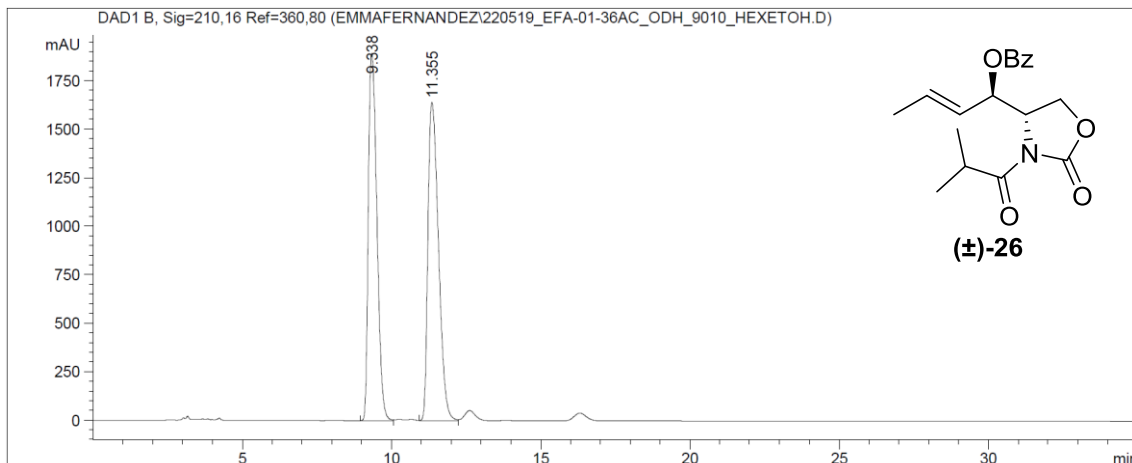
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.392	BB	0.4271	3.51477e4	1293.10193	49.6163
2	18.359	BB	0.4724	3.56913e4	1188.48267	50.3837



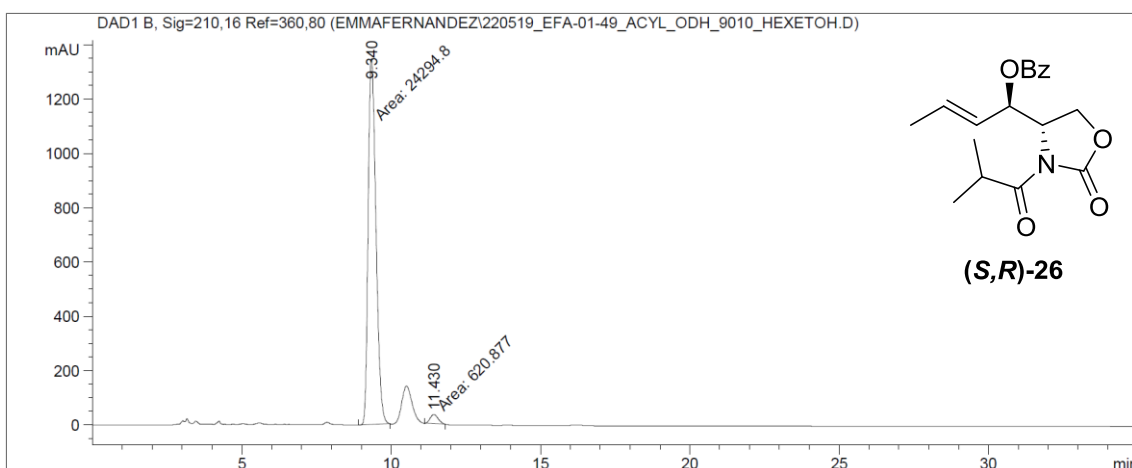
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.545	BB	0.3845	6763.80078	273.54483	89.5026
2	18.508	BB	0.4188	793.29657	29.39577	10.4974

(S)-4-[(1R,2E)-1-benzoiloxibut-2-en-1-il]-3-isobutiriloxazolidin-2-ona ((S,R)-26)

HPLC: Column OD-H Chiralpak (90:10 hexano:etanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario tr = 9.34 min, enantiómero minoritario tr = 11.43 min, 95% ee.



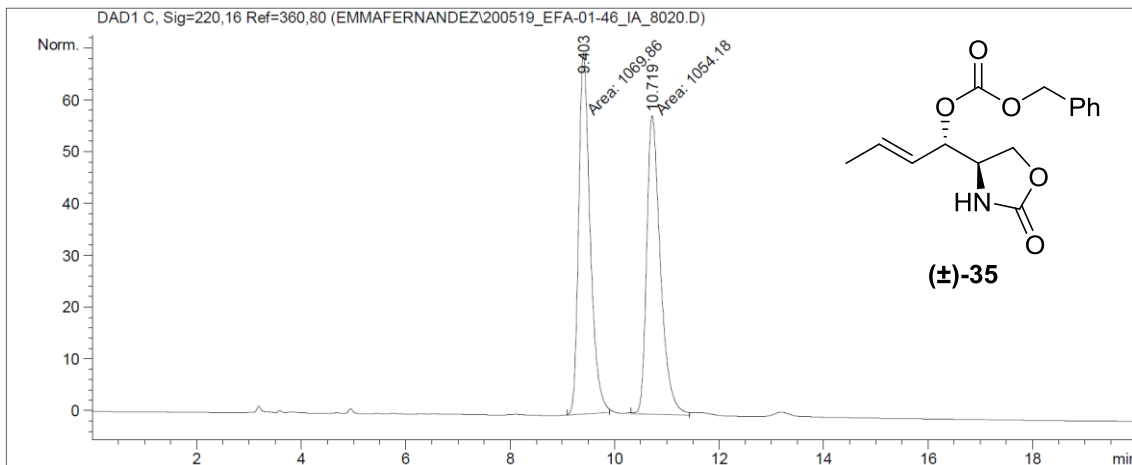
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.338	BV	0.3155	3.75560e4	1892.33398	48.3255
2	11.355	VV	0.3896	4.01587e4	1640.24463	51.6745



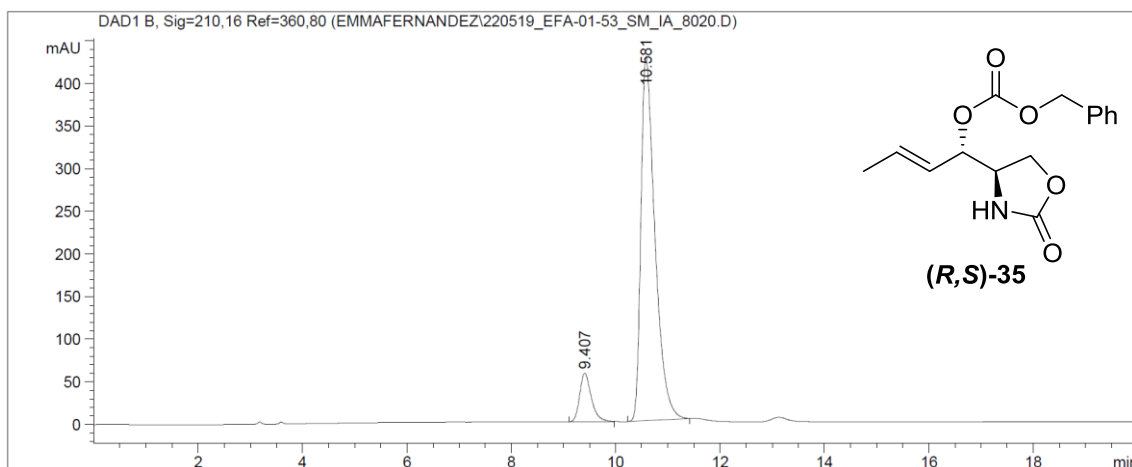
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.340	MM	0.3005	2.42948e4	1347.56970	97.5081
2	11.430	MM	0.3078	620.87689	33.61383	2.4919

(R)-4-[(1S,2E)-1-Benzilcarbonatoxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((R,S)-35)

HPLC: Column IA Chiralpak (80:20 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario tr = 10.58 min, enantiómero minoritario tr = 9.41 min, 80% ee.



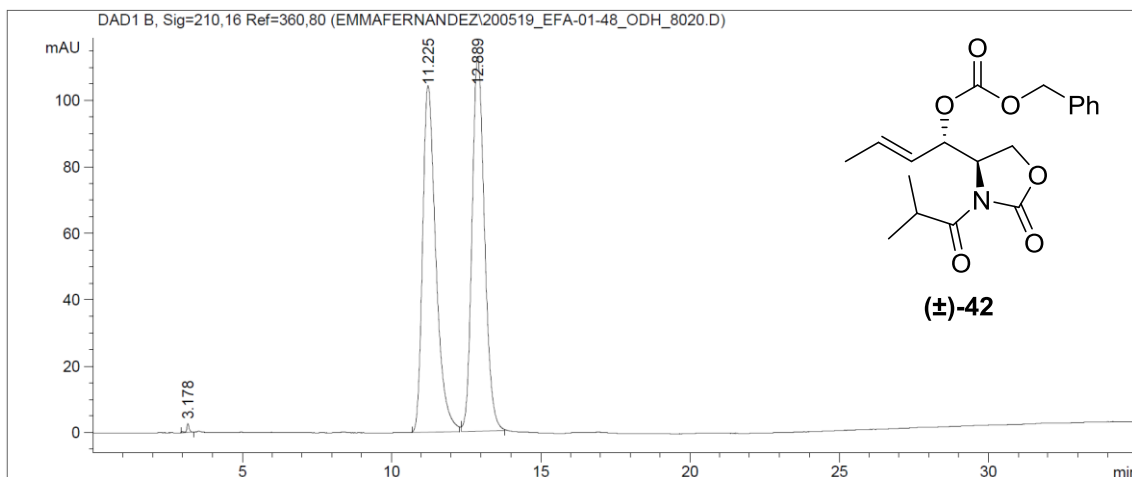
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.403	MM	0.2558	1069.85840	69.69792	50.3690
2	10.719	MM	0.3048	1054.18274	57.64656	49.6310



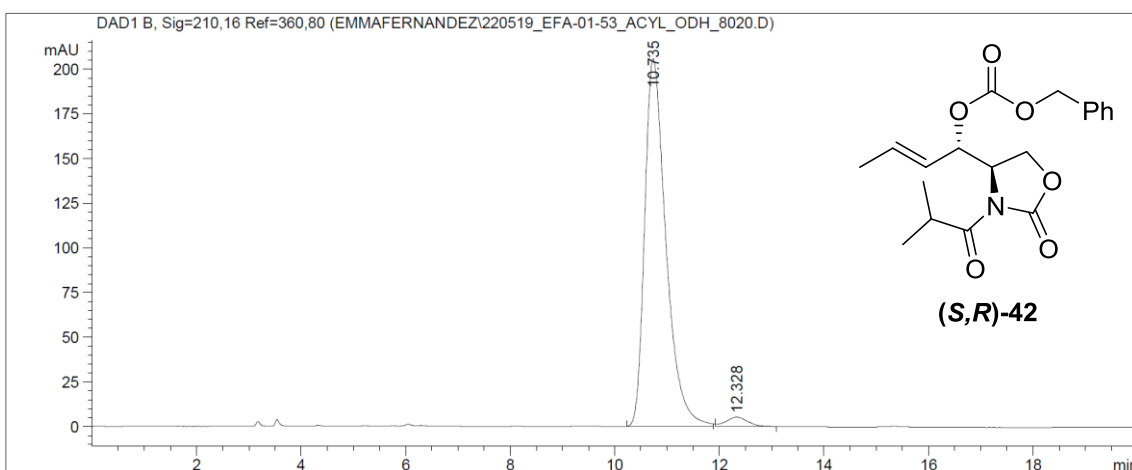
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.407	BB	0.2358	893.04456	57.30546	10.0870
2	10.581	BB	0.2796	7960.33691	426.75882	89.9130

(S)-4-[(1R,2E)- 1-Benzilcarbonatoxibut-2-en-1-il]-3-isobutiriloxazolidin-2-ona ((S,R)-42).

HPLC: Column OD-H Chiralpak (80:20 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario tr = 10.74 min, enantiómero minoritario tr = 12.33 min, 95% ee.



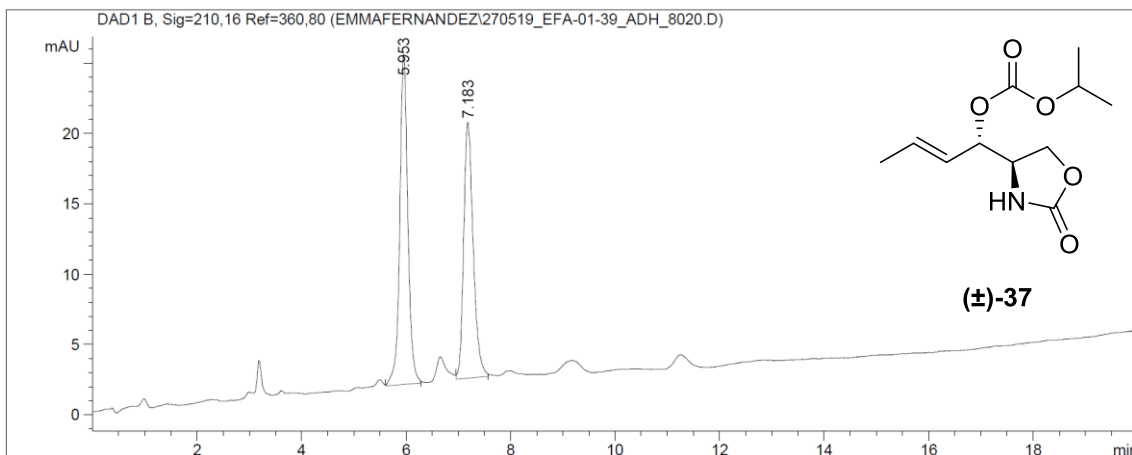
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.178	BB	0.0928	16.64566	2.66862	0.2548
2	11.225	BB	0.4667	3227.26953	104.37952	49.3985
3	12.889	BB	0.4501	3289.22119	112.82545	50.3467



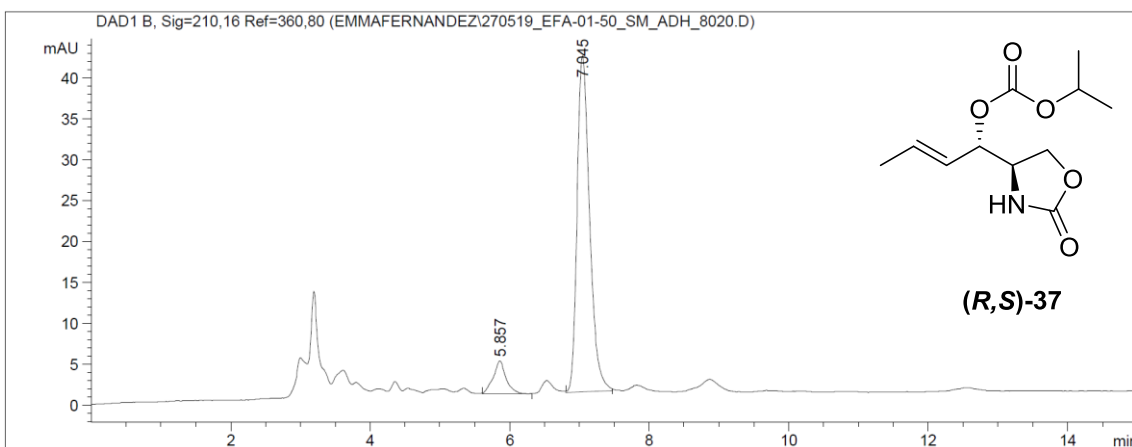
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.735	BB	0.4305	5832.52344	205.89996	97.3672
2	12.328	BB	0.3969	157.70786	5.33509	2.6328

(R)-4-[(1S,2E)-1-Isopropylcarbonatoxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((R,S)-37)

HPLC: Column ADH Chiralpak (80:20 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario tr = 7.05, enantiómero minoritario tr = 5.86 min, 82% ee.



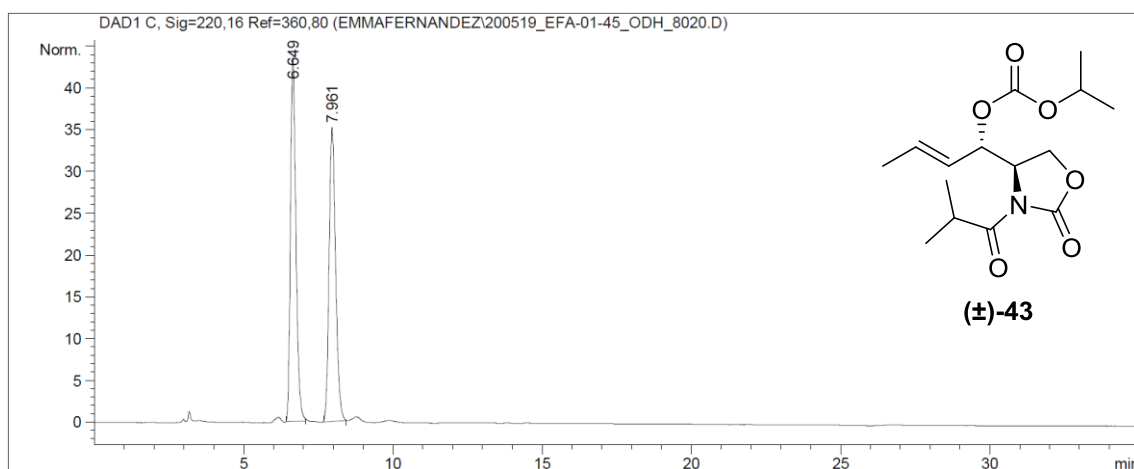
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.953	VB	0.1635	252.01405	23.43281	52.2955
2	7.183	BB	0.1933	229.88954	18.20551	47.7045



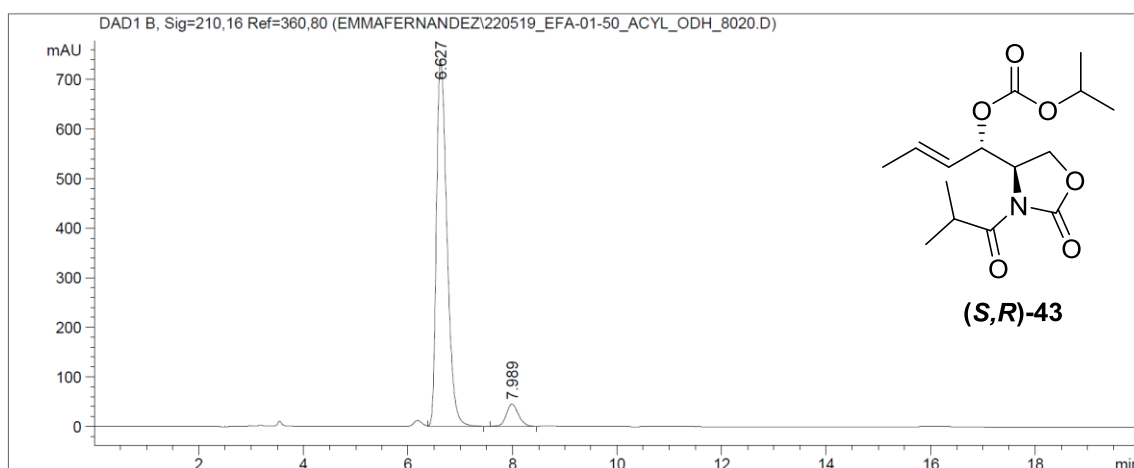
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.857	BB	0.1786	49.92144	3.97209	8.9009
2	7.045	VB	0.1912	510.93546	41.04797	91.0991

(S)-4-[(1R,2E)- 1-Isopropylcarbonatobut-2-en-1-il]-3-isobutiriloxazolidin-2-ona ((S,R)-43).

HPLC: Column OD-H Chiralpak (80:20 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 220 nm); enantiómero mayoritario tr = 6.63 min, enantiómero minoritario tr = 7.99 min, 87% ee.



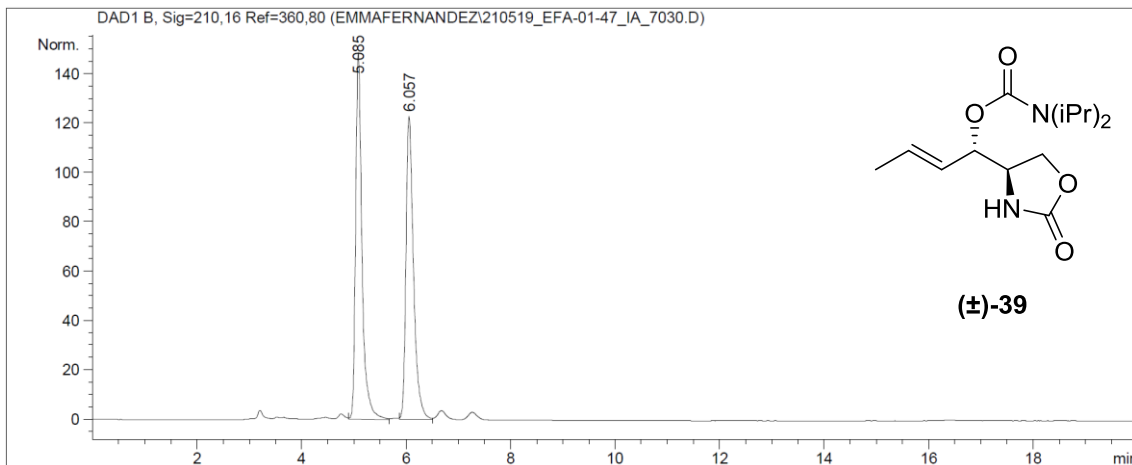
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.649	BB	0.1934	548.49951	43.42711	50.4381
2	7.961	BB	0.2348	538.97034	35.16501	49.5619



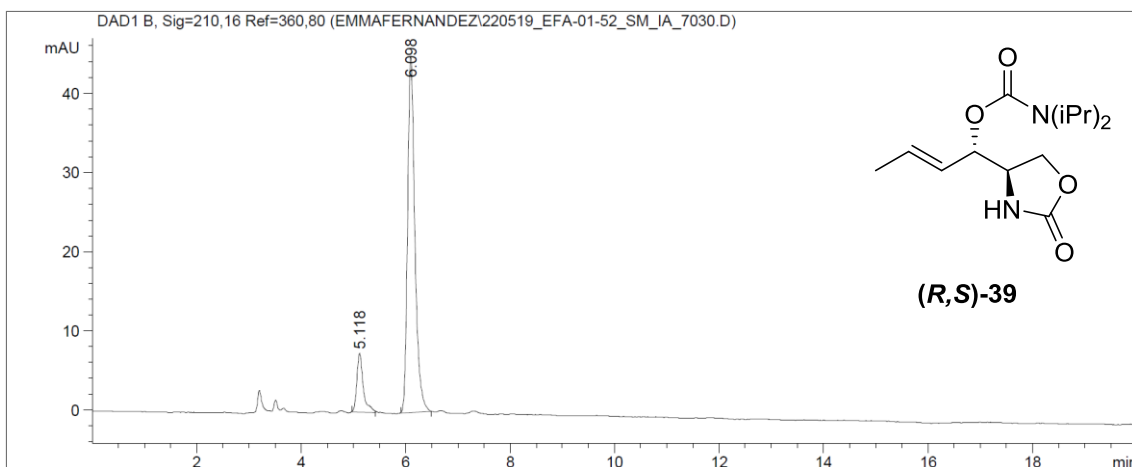
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.627	VB	0.2174	1.03877e4	741.75092	93.2719
2	7.989	BB	0.2535	749.31104	45.18250	6.7281

(R)-4-[(1S,2E)-1-Diisopropylcarbamoiloxibut-2-en-1-il]-oxazolidin-2-ona ((R,S)-39)

HPLC: Column IA Chiralpak (70:30 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario tr =6.10 min, enantiómero minoritario tr = 5.12 min, 75% ee.



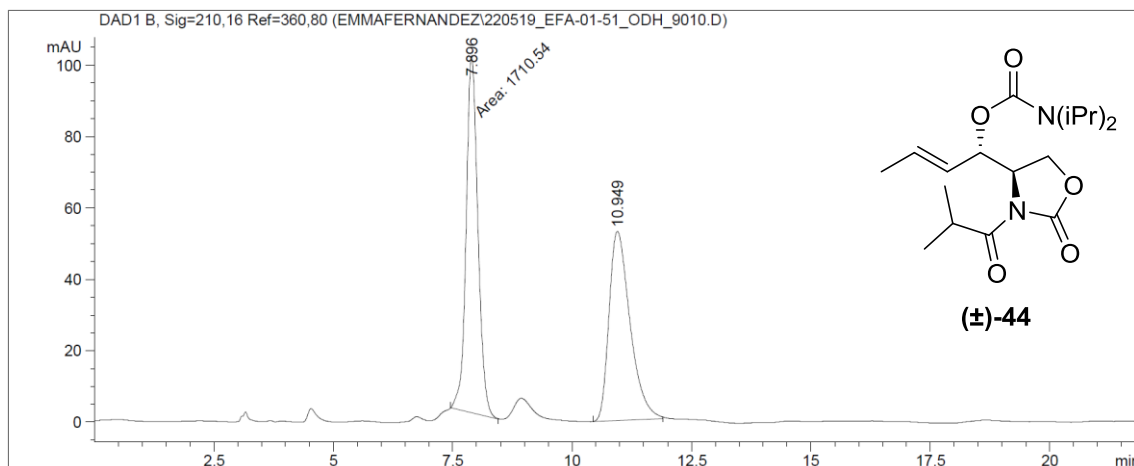
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.085	VB	0.1271	1260.82861	148.49165	50.4766
2	6.057	BB	0.1532	1237.01807	123.14737	49.5234



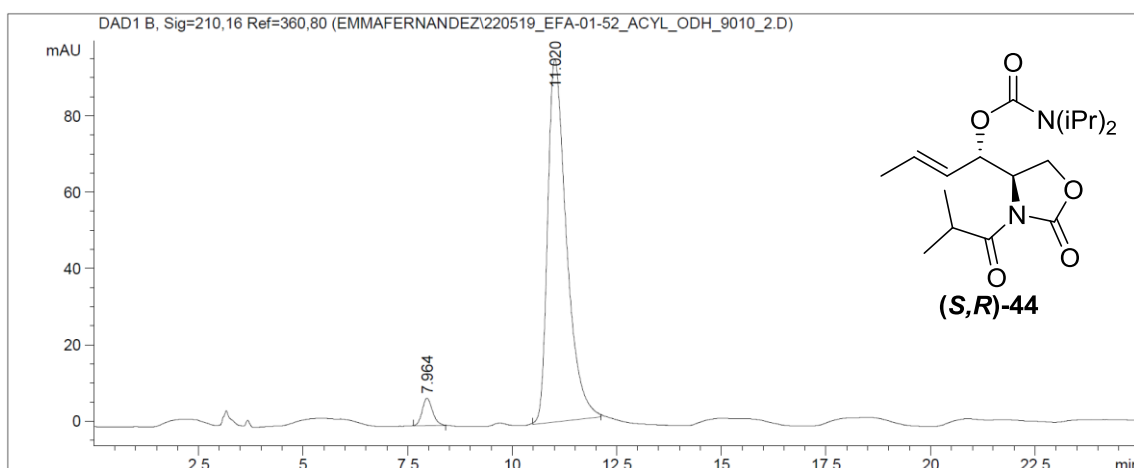
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.118	BB	0.1273	63.23353	7.42560	12.6114
2	6.098	BB	0.1476	438.16675	44.99823	87.3886

(S)-4-[(1R,2E)- 1-Diisopropylcarbamoiloxibut-2-en-1-il]-3-isobutiriloxazolidin-2-ona ((S,R)-44).

HPLC: Column OD-H Chiralpak (90:10 hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 210 nm); enantiómero mayoritario tr = 11.02 min, enantiómero minoritario tr = 7.96 min, 92% ee.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.896	MM	0.2852	1710.53870	99.94579	51.4483
2	10.949	BB	0.4657	1614.23621	52.95049	48.5517



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.964	BB	0.2689	125.49490	7.21681	4.0566
2	11.020	BB	0.4722	2968.10840	95.08447	95.9434