(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
1 de noviembre de 2012 (01.11.2012) WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/146810 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 263/20 (2006.01) *A61K 31/42* (2006.01)
C07D 263/52 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2012/070183

(22) Fecha de presentación internacional:
21 de marzo de 2012 (21.03.2012)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201130678 29 de abril de 2011 (29.04.2011) ES

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **BOTO CASTRO, Alicia** [ES/ES]; Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Avenida Astrof F. Sánchez, 3, E-38205 LA LAGUNA (Tenerife) (ES). **ROMERO ESTUDILLO, Iván Omar** [MX/ES]; Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Avenida Astrof F. Sánchez, 3, E-38205 LA LAGUNA (Tenerife) (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

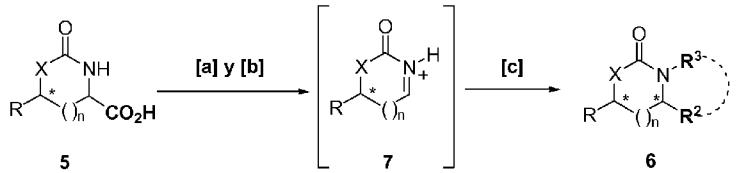
(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

(54) **Title**: METHOD FOR OBTAINING AMINO ALCOHOLS AND CHIRAL DIAMINES

(54) **Título** : PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE AMINO ALCOHOLES Y DIAMINAS QUIRALES



(57) **Abstract**: The present invention relates to a sequential method for converting a substrate with general formula (5), where X = O or NH, R = alkyl or aryl and n = 0 or 1, into a product with general formula (6), where R^2 = alkyl, alyl, aryl or heteroaryl, and R^3 = H, alkyl; or R^2 and R^3 can be connected forming a cycle, characterised in that said method includes the steps of: [a] radical decarboxylation of the substrate (5); [b] oxidation of the intermediate formed in step [a] to produce an intermediate (7); and [c] stereoselective addition of a nucleophile to the acyliminium ion (7) formed in step [b]; obtaining products (6) having high optical purity. (F). The present invention also relates to the use of the described method for preparing libraries of novel derivatives of the compounds with formula (6), which could be used as such or derivatised in order to obtain bioactive products such as alkaloids or imino sugars, or to obtain chiral ligands.

(57) **Resumen**: La presente invención se refiere a un procedimiento secuencial de conversión de un sustrato de fórmula general (5), donde X = O ó NH, R = alquilo o arilo y n = 0 ó 1, en un producto de fórmula general (6), donde R^2 = alquilo, alilo, arilo o heteroarilo, y R^3 = H, alquilo; o R^2 y R^3 pueden estar conectados formando un ciclo, caracterizado porque dicho procedimiento comprende las etapas de: [a] descarboxilación radicalaria del sustrato (5); [b] oxidación del intermedio formado en la etapa [a] para dar un intermedio (7); y [c] adición estereoselectiva de un nucleófilo al ión aciliminio (7) formado en la etapa [b]; obteniéndose productos (6) que tienen una alta pureza óptica. (F). La presente invención también se refiere a la utilización del procedimiento descrito para preparar bibliotecas de derivados nuevos de los compuestos de fórmula (6), que podrían usarse como tales o derivatizarse para obtener productos bioactivos como alcaloides o iminoazúcares, o bien para obtener ligandos quirales.

WO 2012/146810 A1

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE AMINO ALCOHOLES Y DIAMINAS QUIRALES

Sector de la Técnica

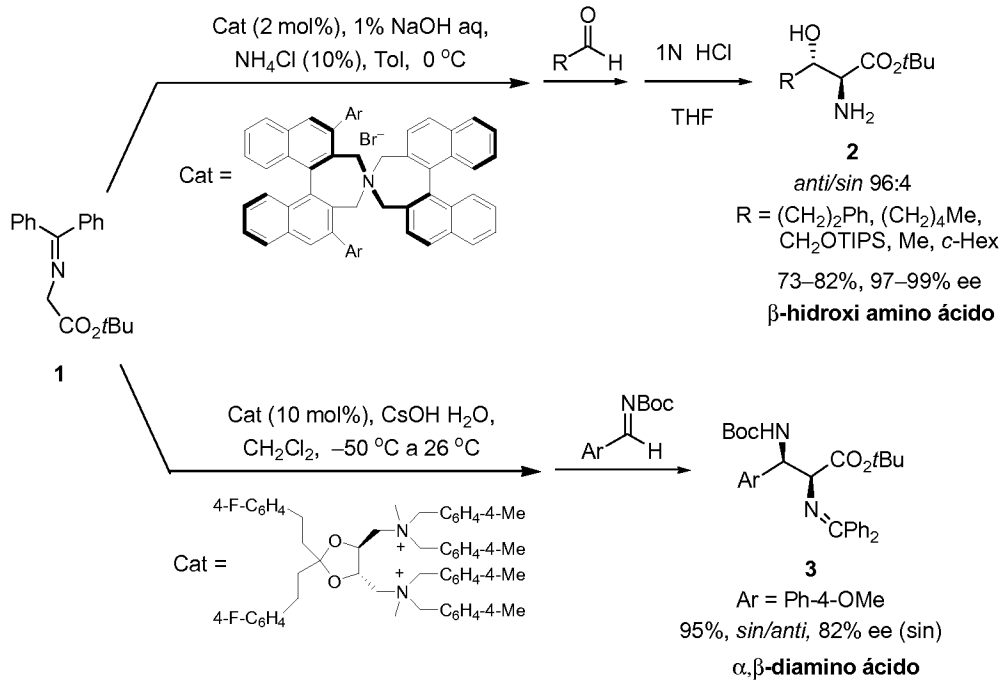
La síntesis de amino alcoholes y diaminas quirales ha despertado mucho interés, ya que estos compuestos se encuentran en productos bioactivos, como alcaloides e iminoazúcares, en fármacos sintéticos y en ligandos quirales (catalizador de Corey, ligandos salen, etc). En la industria química, muchas hidroxi aminas y diaminas quirales son reactivos comerciales de alto valor; sus aplicaciones en la industria farmacéutica son también muy importantes.

Estado de la técnica

Entre los métodos para la síntesis de amino alcoholes y diaminas quirales, se encuentran la hidroxiaminación asimétrica de dobles enlaces, la reducción selectiva de amino cetonas o hidroxiiminas, la adición asimétrica de nucleófilos a aldehidos o iminas, etc. *(Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, en *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*, Ed: Leo A. Paquette, 2003, Wiley-VCH, Chichester).

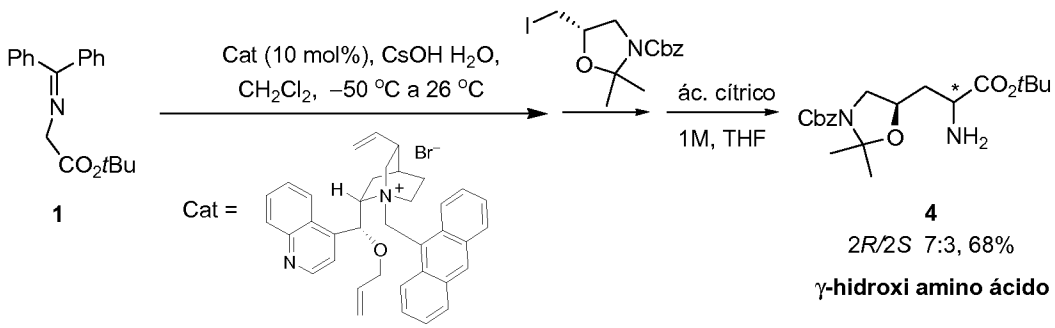
Dentro de la adición asimétrica, uno de los métodos más empleados es la adición de enolatos de glicina a aldehidos en condiciones de transferencia de fase (conversión 1→2, Esq. 1). Este método permite obtener β-hidroxi-amino ácidos con buenos rendimientos y alta pureza óptica. Este procedimiento está descrito, por ejemplo, en T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* 2007, *107*, 5656-5682. B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* 2004, *37*, 518–525. T. Ooi, M. Kameda, M. Taniguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 9685-9694.

De forma similar, la adición de los enolatos de glicina a iminas (conversión 1→3) da α,β-diamino ácidos, también con muy buenos rendimientos y buena estereoselectividad.



Esquema 1.

La alquilación de enolatos de glicina es una reacción versátil que ha permitido obtener también γ-hidroxi amino ácidos (conversión 1→4, Esquema 2) y α,γ-diamino ácidos. Todos estos procedimientos están descritos, por ejemplo, en R. Lépine, A.-C. Carbonnelle, J. Zhu, *Synlett* 2003, 1455-1458. A. Okada, T. Shibuguchi, T. Ohshima, H. Masu, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, *44*, 4564-4567.

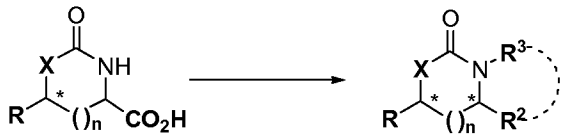


Esquema 2

Los hidroxi amino ácidos o diamino ácidos quirales, como los compuestos 2–4, pueden ser transformados fácilmente en derivados cíclicos de fórmula general 5 (ver esquema

3). Estos derivados cíclicos servirán como sustratos para el proceso secuencial descrito en la presente invención, compuesto de descarboxilación radicalaria acoplada a oxidación y a la adición de un nucleófilo, que reemplaza el grupo carboxilo CO_2H por otras cadenas laterales R^2.

Distintas variantes de dicho procedimiento secuencial ya se han descrito anteriormente. Sin embargo, en los documentos del estado de la técnica el procedimiento se aplica a sustratos diferentes, los derivados ciclicos (5), para dar productos diferentes (6). Asimismo, en los procesos secuenciales ya descritos hay pocos ejemplos de procesos estereoselectivos, y no se había determinado la influencia del sustituyente R en la estereoselectividad del proceso.



5
X = O ó NH
R = alquil, aril
n = 0, 1

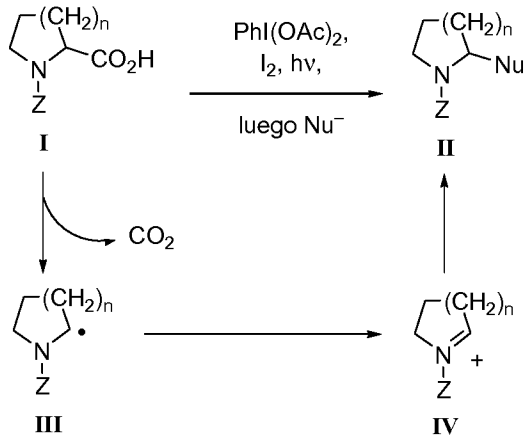
6
R^2, = alquil, alil, aril, heteroaril
R^3 = H, alquilo

Esquema 3: Procedimiento secuencial para la conversión directa de (5) en (6).

En los precedentes (Esquema 4), el documento A. Boto, Y. de León, J. A. Gallardo, R. Hernández, *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 3461-3468 divulga la transformación de α-aminoácido (I), donde Z = acilo o carbamoilo y n = 1–2, en un heterociclo α-sustituido (II), donde Nu = OH, O-alquilo, N-acilo y alquilo, por reacción de descarboxilación/oxidación y posterior alquilación del intermedio iminio (IV) con un nucleófilo. La reacción tiene lugar “one pot”, sin aislamiento de intermedios, y da lugar a una mezcla racémica.

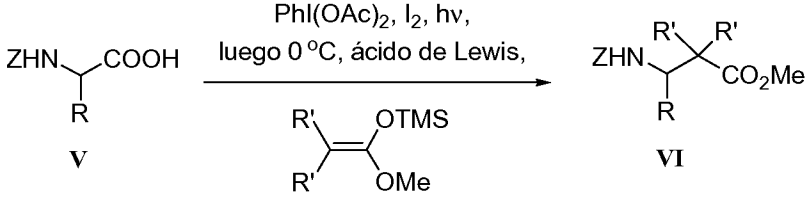
También describe una variante del procedimiento para obtener un sistema policíclico combinando la reacción de descarboxilación/oxidación con la reacción de aza-Diels-Alder, como en el caso anterior sin aislamiento de intermedios. [Para otros ejemplos de aza-Diels-Alder: P. Buonora, J. C. Olsen, T. Oh, *Tetrahedron* 2001, *57*, 6099–6138; K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, *39*, 3558–3588]. Los procesos descritos

en el documento de Boto, Hernández *et al* no son estereoselectivos, y dan mezclas de los dos posibles isómeros. En cambio, en la invención el proceso es estereoselectivo, y se obtienen productos ópticamente puros, lo que es clave para su interés comercial. Además, los productos en el documento y en la invención son distintos: en el documento son pirrolidinas y piperidinas no quirales, mientras que en la invención son aminoalcoholes o diaminas quirales.



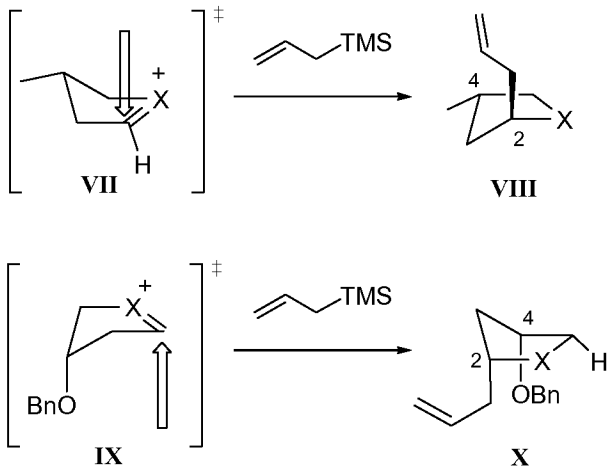
Esquema 4

Por otro lado, C. Saavedra, R. Hernandez, A. Boto, E. Alvarez, *J. Org. Chem.* 2009, *74*, 4655–4665 divulga la transformación de un α-aminoácido (V) en un β-aminoéster (VI) por reacción de descarboxilación-oxidación y posterior reacción del intermedio aciliminio con una silil cetena. La reacción tiene lugar "one-pot", sin aislamiento de intermedios. En el caso que Z sea una cadena peptídica, ésta puede actuar como auxiliar quiral, dando lugar a una reacción estereoselectiva (ver Esquema 5). Sin embargo, en el documento la estereoselectividad es moderada, mientras que en la invención es muy alta, debido a que en vez de usar un auxiliar quiral sobre el nitrógeno, se parte de derivados cíclicos de los aminoácidos de partida.



Esquema 5

C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 12208–12209 y C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, D. M. Smith, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10879–10884 describen la adición de un nucleófilo al doble enlace de un ión oxicarbenio, donde X = O, o iminio cíclico, donde X = N-acilo, con sustituyentes (R) en posición 4 (Esquema 6). La adición es estereoselectiva, y la estereoquímica depende de la naturaleza del sustituyente (R): si es alquilo, el producto será trans, y si es alcoxi o aciloxi, el producto será cis (ver Esquema 6). El proceso por el que se generan estos iones iminio es distinto al proceso secuencial descrito en la invención.



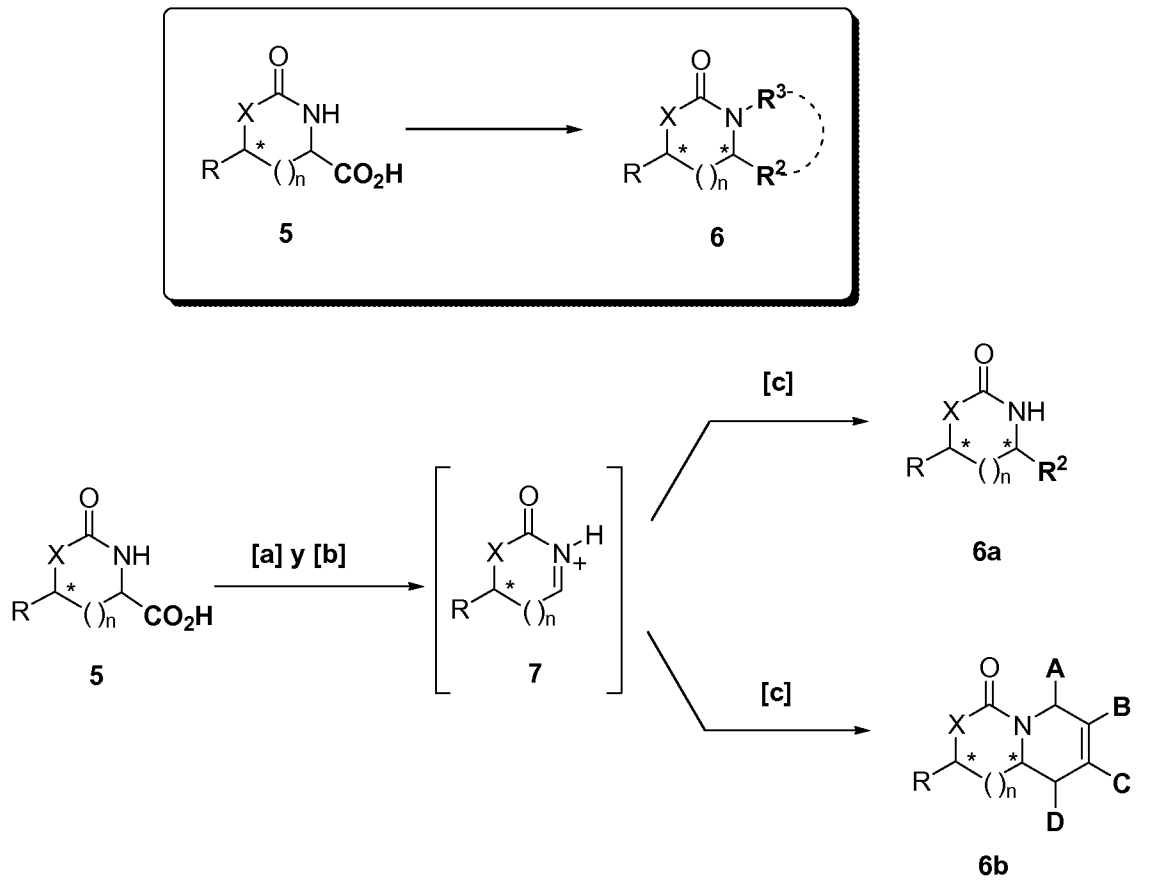
Esquema 6

Posteriormente, A. Boto, D. Hernández, R. Hernández, *Tetrahedron Lett.* 2009, *50*, 3974−3977 aplican el proceso secuencial para obtener un ión iminio de tipo (IX), y utilizan el efecto estereoelectrónico descrito por Woerpel para obtener productos 2,4-cis similares a (X).

Por tanto, la función oxigenada en posición 4 daría un producto cis. Si lo que se desea es el trans, conservando la función oxigenada, hay que utilizar una estrategia distinta para generar estereocontrol. Así, mientras en el documento el ión iminio se forma en una pirrolidina, y la función oxigenada en posición 4 es externa al ciclo, en la presente invención, el ión iminio se forma en una oxazolidina, en que la función oxigenada forma parte de un ciclo, con un grupo (R) alquilo en posición 3 o 4.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es un nuevo procedimiento secuencial (Esquema 7), en que un sustrato cíclico de fórmula general (5), donde X = O ó NH, R = alquilo o arilo, n = 0 ó 1, se convierte en un producto de fórmula general (6), donde R^2 = alquilo, alilo, arilo o heteroarilo, y R^3 = H, alquilo; en ocasiones R^2 y R^3 pueden estar conectados formando un ciclo. Por tanto, este procedimiento permite reemplazar el grupo carboxilo por una gran variedad de sustituyentes alquilo, alilo, arilo, o bien generar un sistema bi- o policíclico. El procedimiento tiene una alta estereoselectividad y los productos se obtienen con alta pureza óptica (>99%).



Esquema 7. Los hidroxi amino ácidos o diaminoácidos (5) se convierten en otras hidroxiaminas o diaminas (6) con alta pureza óptica. Etapas [a] y [b]: descarboxilación radicalaria–oxidación. Etapa [c]: Adición para dar (6a) o cicloadición para dar (6b).

En un modo de realización preferente, se obtiene un compuesto de fórmula general (6a) [Esquema 7], donde X = O ó NH, R = alquilo o arilo, n = 0 ó 1 y R^2 = alquilo, alilo, arilo o heteroarilo, mediante un procedimiento que comprende las etapas de: a) descarboxilación radicalaria de un compuesto de fórmula (5), b) oxidación del intermedio formado en la etapa a), y c) adición estereoselectiva de un nucleófilo al ión aciliminio (7) formado en la etapa b). La rigidez conformacional del intermedio cíclico (7), y la existencia del centro estereogénico en posición β o γ, dan como resultado la adición estereoselectiva del nucleófilo.

En una variante de este procedimiento, la etapa c) es una cicloadición estereoselectiva de un nucleófilo tipo dieno al ión aciliminio formado en la etapa b), generando un compuesto de fórmula general (6b), donde A, B, C, D pueden ser independientemente H, alquilo, arilo, etc.

Preferentemente X = O, n = 0, R = alquilo C1-C20 y R^2 = alquilo C1-C20 o cicloalquilo C3-C10, alilo, arilo tales como Ph-Y o heteroarilo tal como derivados del furano o pirrol, y A, B, C, D son preferentemente e independientemente H o alquilo.

El procedimiento de la presente invención permite la transformación de productos de partida fácilmente asequibles, derivados de hidroxi- y diaminoácidos, en una mayor variedad de amino alcoholes y diaminas quirales, algunos con una elevada complejidad estructural, y con alta pureza óptica, del 99% o superior. Esta transformación transcurre en condiciones muy suaves, usando reactivos compatibles con la mayor parte de los grupos funcionales, sin calentar a altas temperaturas, y usando preferentemente luz visible como energia de activación del proceso.

En un modo de realización preferente, el procedimiento secuencial de la presente invención tiene lugar de forma directa, sin aislamiento de intermedios. El uso de este proceso secuencial puede considerarse “química verde”, ya que al no ser necesario aislar los intermedios, se ahorran materiales como disolventes y material para cromatografía, se ahorra tiempo, y se disminuye la cantidad de residuos generados.

Según un modo de realización preferente, las etapas de descarboxilación radicalaria y oxidación se realiza con el sistema (diacetoxiyodo)benceno-yodo, en presencia de

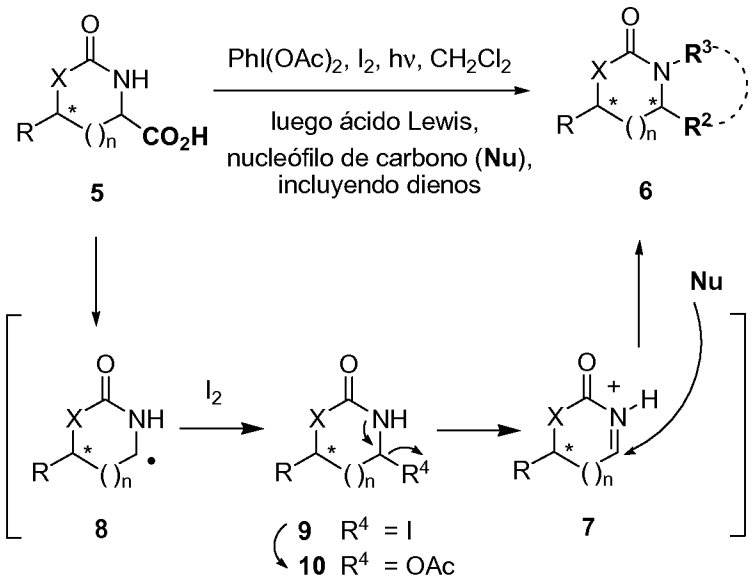
radiación u otras fuentes de energia. Para el conocedor del tema, también pueden utilizarse otros reactivos de escisión radicalaria, como tetraacetato de plomo, óxido de mercurio-yodo, etc.

Preferentemente, la energia de activación de la escisión es luz visible; para el conocedor del tema también podría ser luz de mayor energia, por ejemplo UV, calor, o microondas. Aunque basta la luz solar para efectuar la descarboxilación, para asegurar la reproducibilidad de la reacción se prefiere utilizar como fuente de luz una lámpara con filamento de tungsteno de 80 W, disponible en ferreterías.

Los tiempos de descarboxilación radicalaria–oxidación pueden variar entre 10 min y 6 h, pero son preferentemente de 30 min a 3 h.

En la etapa de adición, la temperatura puede variar entre –100 °C a 70 °C según el nucleófilo y el ácido de Lewis empleado, pero preferentemente es de –78 °C a 0 °C. Para el conocedor del tema, se pueden utilizar una gran variedad de ácidos, inclusive ácidos organocatalíticos, o ciertos ácidos de Bronsted. Los tiempos de adición pueden variar de minutos a dias, pero preferentemente son de 2–6 h.

En el modo de realización preferente (Esquema 8), el sustrato (5) es tratado con (diacetoxiyodo)benceno y yodo, lo que genera un acilhipoyodito que en presencia de luz visible se escinde generando el *C*-radical (8).



Esquema 8

Éste reacciona con yodo para dar la α-yodoamida (9), que es inestable y se convierte en el *N,O*-acetal (10). Con el tiempo, o en presencia de un ácido de Lewis, el acetal (10) da lugar al ión aciliminio (7), que puede ser atrapado por nucleófilos de carbono para dar lugar a las aminas (6), donde R^2 = alquilo, alilo, arilo, heteroarilo, R^3 = H, alquilo; cuando la etapa final es una cicloadición, R^2 y R^3 están conectados formando un anillo.

Los compuestos de fórmula (5) de la presente invención, carbamatos o ureas cíclicas, se pueden obtener respectivamente a partir de hidroxi amino ácidos o diamino ácidos comerciales siguiendo el procedimiento similar al utilizado en el ejemplo 1 para obtener el derivado de treonina (5a).

Los amino alcoholes o diaminas quirales de fórmula (6) pueden funcionalizarse, por ejemplo mediante dihidroxilación, aminohidroxilación, epoxidación, etc, para dar lugar a nuevos derivados. En la industria química, muchas hidroxi aminas y diaminas quirales son reactivos comerciales de alto valor; sus aplicaciones en la industria farmacéutica son también muy importantes.

Así, estos compuestos se encuentran en productos bioactivos, como alcaloides [R. W. Bates, K. Sa-Ei, *Tetrahedron* 2002, *58*, 5957–5978; F-X. Felpin, J. Lebreton,

Tetrahedron 2004, *60*, 10127–10153] e iminoazúcares [B. G. Davis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, *20*, 652–671; V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Laing, M. Bols, *Chem. Rev.* 2002, *102*, 515–553; N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, *11*, 1645–1680]. También se encuentran en fármacos sintéticos [S. Källström, R. Leino, *Bioorg. Med. Chem.* 2008, *16*, 601–635; G. Beck, *Synlett* 2002, 837–850] y en ligandos quirales (catalizador de Corey, ligandos salen, etc) [E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 1650–1667; F. Fache, E. Schultz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* 2000, *100*, 2159–2231; B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1595–1601; M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* 2000, *56*, 8033–8061].

Para aquellos casos en que los productos (6) presentan R^2 = furilo, dicho heteroarilo puede ser transformado fácilmente, por ejemplo por reducción, oxidación, Diels-Alder y otras cicloadiciones, pudiendo dar lugar a bibliotecas de 1,2-amino alcoholes (A. Boto, L. Alvarez, *Furan and its derivatives*, en *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Eds. K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, 2011, Capítulo 4, Wiley-VCH, ISBN: 978-3-527-32706-5).

Como ilustran los ejemplos, el proceso secuencial de descarboxilación-oxidación-adición y su variante, la reacción de descarboxilación-oxidación-cicloadición (aza-Diels-Alder), permiten convertir carbamatos cíclicos de hidroxi amino ácidos en amino alcoholes disustituidos trans. Para el entendido en la materia, el proceso también permite la conversión de ureas de diamino ácidos en diaminas disustituidas trans.

Puesto que los isómeros trans pueden ser transformados fácilmente en diastereómeros cis usando la reacción de Mitsunobo o metodologías relacionadas [T. Y. S. But, P. H. Toy, *Chem. Asian J.* 2007, *2*, 1340 –1355; K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. Pavan Kumar, *Chem. Rev.* 2009, *109,* 2551–2651], este proceso serviría para preparar ambos isómeros, lo que es muy interesante de cara a su comercialización.

Así, un objeto adicional de la presente invención es la utilización del procedimiento descrito para preparar bibliotecas de derivados nuevos de los compuestos de fórmula

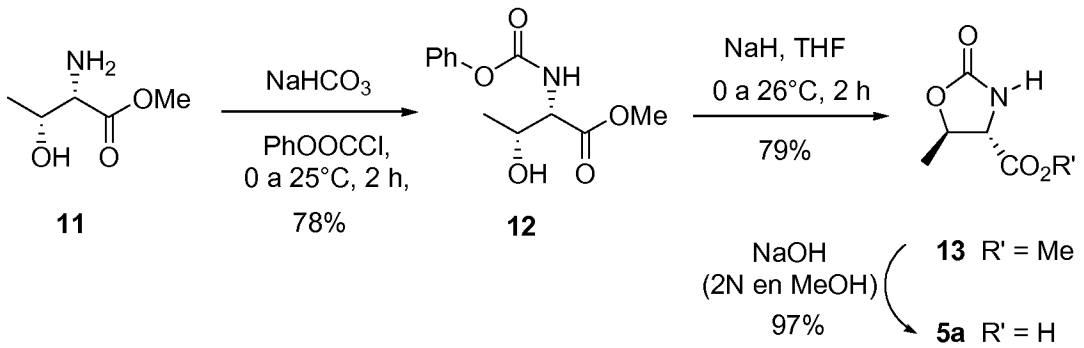
(6a) y (6b), que podrían usarse como tales o derivatizarse para obtener productos bioactivos como alcaloides o iminoazúcares, o bien para obtener ligandos quirales.

Ejemplos:

Como modelo para estudiar este proceso, se toma el derivado de treonina (5a), donde X = O, n = 0, R = Me. Dado que el grupo R del sustrato (5a) es de pequeño tamaño, se puede determinar hasta qué punto R es capaz de inducir estereocontrol durante la adición del nucleófilo al intermedio (10).

Ejemplo 1: Preparación de *N,O*-carbonil L-treonina (5a)

El producto (5a) se prepara a partir de ésteres de treonina comerciales (11) (Esquema 9).



Esquema 9

Preparación de N-fenoxicarbonil L-treonina de metilo (12):

El hidrocloruro del éster metílico de la L-treonina (11) (902 mg, 5.33 mmol) se disolvió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 mL), y tras enfriar a 0 °C, se añadió una disolución de cloroformiato de fenilo (0.73 mL, 5.82 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 2 h y luego se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentro a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/AcOEt, 8:2), obteniéndose el carbamato (12) (1.05 g, 78%) como un aceite amarillento. $[\alpha]_D$ = -28.6 (*c* 0.86, $CHCl_3$);

IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3430, 3015, 2956, 1739 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.32 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.98 (1H, b.a.), 3.81 (3H, s), 4.38-4.42 (2H, m), 5.90 (1H, d. a., *J* = 7.6 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 7.35 (2H, dd, *J* = 6.0, 6.4 Hz); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C 19.8 (CH_3), 52.5 (CH_3), 59.0 (CH), 67.8 (CH), 121.3 (2 x CH), 125.3 (CH), 129.1 (2 x CH), 150.7 (C), 154.9 (C), 171.2 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 254 (M^+ + H, 7), 194 (M^+ - COOMe, 14), 94 ($[PhOH]^+$, 100); EMAR Calculado para $C_{12}H_{15}NO_5$, 254.1028, encontrado 254.1037; calculado para $C_{10}H_{12}NO_3$, 194.0817, encontrado 194.0811; calculado para C_6H_6O, 94.0419, encontrado 94.0423. Análisis elemental: Calculado para $C_{12}H_{15}NO_5$: C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53; encontrado C, 56.82; H, 5.92; N, 5.59.

Preparación de N,O-carbonil L-treonina de metilo (13):

A una suspensión de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 96 mg, 2.4 mmol) en THF seco (5 mL), enfriada a 0°C, se le añadió lentamente una disolución del carbamato (12) (387 mg, 1.53 mmol) en THF seco (4 mL). Terminada la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C, se le añadió lentamente una disolución acuosa al 2% de ácido clorhídrico, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/AcOEt, 75:25), obteniéndose el carbamato (13) (192 mg, 79%) como un aceite amarillento. $[\alpha]_D$ = +14.3 (*c* 0.7, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3455, 3289, 1761 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.50 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.74 (3H, s), 3.99 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.67 (1H, dddd, *J* = 5.6, 6.2, 6.2, 6.2 Hz), 6.82 (1H, b.a.); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ_C 20.9 (CH_3), 52.9 (CH_3), 60.4 (CH), 75.6 (CH), 158.6 (C), 170.4 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 159 (M^+, 4), 100 (M^+ - CO_2Me, 100); EMAR Calculado para $C_6H_9NO_4$, 159.0532, encontrado 159.0527; calculado para $C_4H_6NO_2$, 100.0399, encontrado 100.0397. Análisis elemental: Calculado para $C_6H_9NO_4$: C, 45.28; H, 5.70; N, 8.80; encontrado C, 45.33; H, 5.82; N, 8.83.

Preparación de *N,O*-carbonil L-treonina (5a).

A una disolución del éster (13) (98 mg, 0.62 mmol) en metanol (4 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (5 mL). Tras permitir que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente, se agitó durante 3 h y luego se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de HCl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 20 mL). La fase orgánica se secó y concentró de la forma usual, dando lugar al ácido (5a) (86 mg, 97%). $[\alpha]_D$ = +35.8 (*c* 0.68, MeOH); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3306, 2984, 1745, 1233 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ_H 1.51 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.05 (1H, d, *J* = 5.3 Hz), 4.71 (1H, dddd, *J* = 5.4, 6.2, 6.3, 6.3 Hz); ^{13}C NMR (127.5 MHz, CD_3OD) δ_C 21.3 (CH_3), 61.7 (CH), 77.6 (CH), 161.0 (C), 173.3 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 146 (M^+ + H, 3), 145 (M^+, 2), 100 (M^+ - COOH, 100).

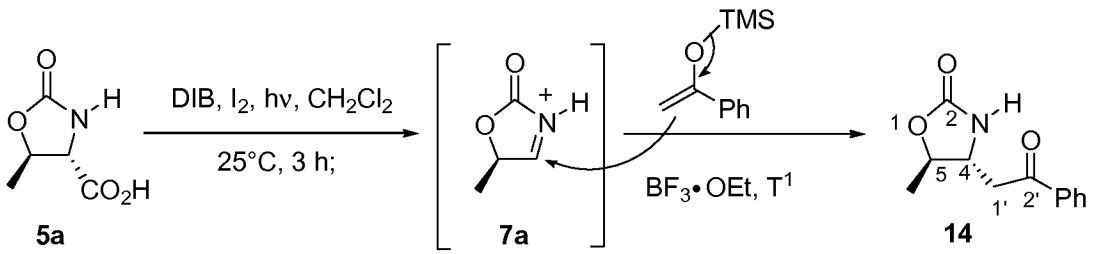
Ejemplo 2: Estudio del procedimiento descarboxilación-oxidación-alquilación

Una vez obtenido el sustrato (5a), se disolvió en diclorometano seco y se trató con una mezcla de (diacetoxiyodo)benceno (DIB, 2 equiv) y yodo (1 ó 0.5 equiv, ver Tabla 1), irradiando con luz visible a temperatura ambiente (25 °C). Aunque basta la luz solar para efectuar la descarboxilación, para asegurar la reproducibilidad de la reacción se usó como fuente de luz una lámpara de filamento de tungsteno de 80 W, disponible en ferreterías.

La descarboxilación radicalaria, seguida de oxidación, dió lugar al ión aciliminio (7a) [Esquema 10]. La reacción se enfrió a la temperatura T^1 y se añadieron el nucleófilo, 1-fenil-1-(trimetilsiloxi)etileno, y el ácido de Lewis, trifluoruro de boro eterato. Tras la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 h. Luego se extrajo y se purificó por cromatografía, dando lugar al producto (14).

Para establecer las mejores condiciones de reacción, se variaron distintos factores, como la cantidad de yodo, de nucleófilo, la temperatura T^1 y el orden de adición del nucleófilo y el ácido de Lewis (Tabla 1). De los resultados obtenidos, se concluyó que en las mejores condiciones se usaban 0.5 equivalentes de yodo con respecto al sustrato y se añadía el nucleófilo (5 equiv) a 0 °C, seguido por el ácido de Lewis.

Es de destacar que se obtuvo un único diastereómero con estereoquímica 4,5-*trans*, debido a que el nucleófilo se adicionó por la cara menos impedida, que es la cara *re*, opuesta al grupo 5-Me. La estereoquímica trans se estableció en base a las constantes de acoplamiento del espectro de RMN ^{1}H ($J_{4,5}$ = 6.0 Hz) y a los experimentos bidimensionales NOESY [interacciones espaciales entre 5-H (δ_H 4.39) y 1'-H_2 (δ_H 3.24/3.30) y entre 4-H (δ_H 3.94) y 5-Me (δ_H 1.47)].



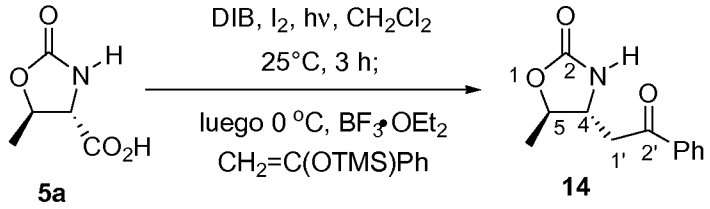
Esquema 10

Entrada	Reactivos (Equiv)	$T^1 \rightarrow T^2$ (°C)	Nucleófilo (Equiv)	Rendimiento (%)[a]
1	DIB (2), I_2 (1.0)	0 a 25	3	35
2	DIB (2), I_2 (1.0)	-78 a - 10	3	36
3	DIB (2), I_2 (0.5)	0 a 25	3	51
4	DIB (2), I_2 (0.5)	0 a 25	3[b]	42
5	DIB (2), I_2 (0.5)	0 a 25	5	78

[a]DIB, I_2, hv, CH_2Cl_2, 25 °C, 3h; luego T^1, nucleófilo y luego BF_3•OEt_2 (2 equiv), $T^1 \rightarrow$26 °C. [b]El ácido de Lewis se añadió antes que el nucleófilo.

Tabla 1. Estudio de la reacción de escisión radicalaria-oxidación-alquilación.

Procedimiento experimental del Ejemplo 2: Preparación de (4*R*,5*R*)-5-metil-4-(2-oxo-2-feniletil)oxazolidin-2-ona (14).

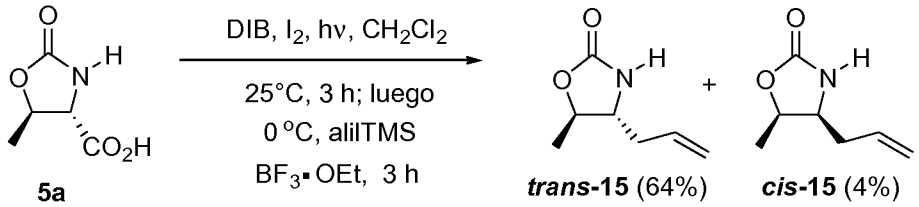


5a **14**

Una solución del sustrato (5a) (81 mg, 0.55 mmol) en diclorometano seco (3 mL) se trató con (diacetoxiyodo)benceno (DIB, 363 mg, 1.1 mmol) y yodo (36 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, bajo irradiación con luz visible (lámpara de filamento de tungsteno de 80 W). Luego se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota el nucleófilo (1-fenil-1-(trimetilsiloxi)eteno, 0.58 mL, 2.83 mmol) y trifluoruro de boro eterato (0.14 mL, 1.1 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara 26 °C y se agitó durante 3 h. Luego se vertió sobre una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexanos/AcOEt, 7:3), aislándose la fenilcetona (14) (95 mg, 78%).

Compuesto (14): Sólido gomoso amarillo $[\alpha]_D$ +105.2 (*c* 0.40, $CHCl_3$); IR (film) $\nu_{max.}$ 3458, 3017, 1756, 1682 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.47 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.24 (1H, dd, *J* = 7.9, 18.0 Hz), 3.30 (1H, dd, *J* = 5.0, 18.0 Hz), 3.94 (1H, ddd, *J* = 5.4, 5.8, 7.6 Hz), 4.39 (1H, dddd, *J* = 6.0, 6.0, 6.0, 6.3 Hz), 6.05 (1H, b. a.), 7.46 (2H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.5, 8.8 Hz), 7.91 (2H, d, *J* = 7.3 Hz); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C 19.9 (CH_3), 43.5 (CH_2), 55.4 (CH), 78.3 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 133.8 (CH), 136.0 (C), 158.6 (C), 197.5 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 219 (M^+, 4), 175 (M^+ – COO, 21), 105 ($[PhCO]^+$, 100), 77 ($[Ph]^+$, 49); EMAR calculado para $C_{12}H_{13}NO_3$, 219.0895; encontrado, 219.0900; calculado para $C_{11}H_{13}NO$, 175.0997; encontrado, 175.0989; calculado para C_7H_5O, 105.0340; encontrado, 105.0338; calculado para C_6H_5, 77.0391; encontrado, 77.0393. Análisis elemental: Calculado para $C_{12}H_{13}NO_3$: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Encontrado: C, 65.95; H, 5.85; N, 6.00.

Ejemplo 3: Ejemplo de escisión–oxidación–alilación y aplicación a la síntesis de heterociclos. El sustrato (5a) (Esquema 11) se trató con (diacetoxiyodo)benceno y yodo en presencia de luz visible. Tras comprobar por CCF que el producto de partida había sido transformado completamente, se enfrió a 0°C, se añadió el nucleófilo (alil trimetilsilano) y finalmente, el ácido de Lewis (trifluoruro de boro eterato).

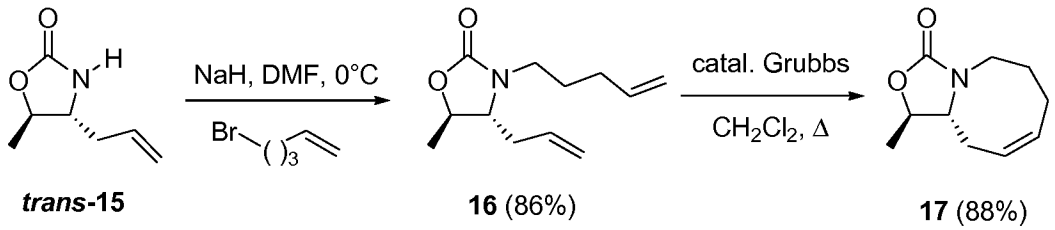


Esquema 11

Tras dejar que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y agitar durante 3 h, se extrajo y purificó, dando lugar a dos derivados alilados trans-(15) y cis-(15). El producto 4,5-*trans*, resultante de la adición por la cara menos impedida, fue el mayoritario (trans:cis, 16:1). El que en esta ocasión se forme también el producto 4,5-*cis* puede deberse al menor volumen del nucleófilo, lo que haría posible su adición por la cara más impedida. De nuevo, los experimentos NOESY permitieron determinar que el isómero mayoritario era el 4,5-*trans* [interacciones espaciales entre 5-H (δ_H 4.31) y 1'-H_2 (δ_H 2.29) y entre 4-H (δ_H 3.44) y 5-Me (δ_H 1.47). Estas interacciones no se observaron en el isómero minoritario 4,5-*cis*].

Para mostrar la utilidad de estos derivados quirales en la síntesis de heterociclos ópticamente puros, el compuesto trans-(15) fue transformado en una azocina sustituida en sólo dos pasos (Esquema 12).

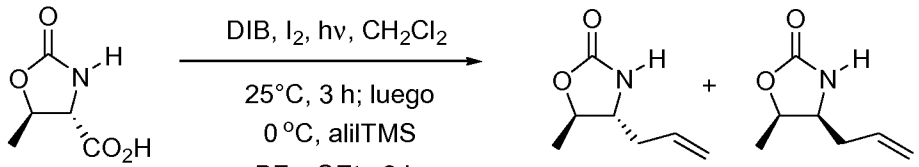
En primer lugar se llevó a cabo la *N*-alquilación del compuesto trans-(15), dando lugar a la diolefina (16) con buen rendimiento (86%). A continuación se realizó una reacción de metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs de primera generación, obteniéndose el derivado de azocina (17). Estos heterociclos pueden a su vez funcionalizarse, por ejemplo por dihidroxilación, aminohidroxilación, o epoxidación, para dar lugar a una biblioteca de compuestos tales como análogos de alcaloides o iminoazúcares.



trans-15 **16** (86%) **17** (88%)

Esquema 12

Procedimientos experimentales del Ejemplo 3: (4*R*,5*R*)-4-allil-5-(metil)oxazolidin-2-ona (*trans*-15) y (4*S*,5*R*)-4-alil-5-(metil)oxazolidin-2-ona (*cis*-15).



5a ***trans*-15** (64%) ***cis*-15** (4%)

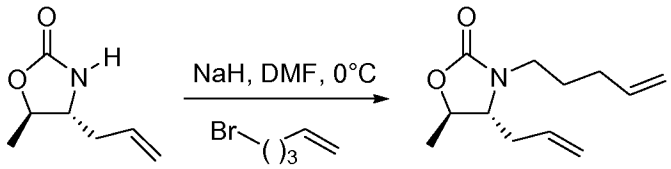
Una solución del sustrato (5a) (220 mg, 1.52 mmol) en diclorometano (3 mL) se trató con (diacetoxiyodo)benceno (DIB, 977 mg, 3.03 mmol) y yodo (96 mg, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, bajo irradiación con luz visible (lámpara de filamento de tungsteno de 80 W). Luego se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota aliltrimetilsilano (1.21 mL, 7.6 mmol) y trifluoruro de boro eterato (0.38 mL, 3.1 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara 26 °C y se agitó durante 3 h. Luego se vertió sobre una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexanos/AcOEt, 8:2), aislándose los derivados alilados trans-(15) (137 mg, 64%) y cis-(15) (7.2 mg, 4%).

El compuesto trans-(15) se aisló como un sólido gomoso amarillo. $[\alpha]_D$ +36.5 (*c* 0.40, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3459, 3015, 1752 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.38 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.29 (2H, dd, *J* = 6.3, 6.5 Hz), 3.44 (1H, ddd, *J* = 6.2, 6.2, 6.3 Hz), 4.31 (1H, dddd, *J* = 6.1, 6.3, 6.3, 6.3 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 17 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 10 Hz), 5.70 (1 H, m), 6.45 (1 H, b. a.); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C 20.1 (CH_3), 38.9 (CH_2), 58.8 (CH), 78.2 (CH), 119.2 (CH_2), 132.1 (CH), 159.3 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 141 (M^+, >1), 100 (M^+ – alilo, 100), 56 (M^+ – alilo – COO, 62); EMAR calculado para $C_7H_{11}NO_2$, 141.0790; encontrado, 141.0790; calculado para

$C_4H_6NO_2$, 100.0399; encontrado, 100.0402; calculado para C_3H_6N, 56.0500; encontrado, 56.0502.

El compuesto cis-(15) se aisló como un sólido gomoso amarillo que no pudo separarse del todo del isómero mayoritario. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.38 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.18 (1H, ddd, *J* = 9.1, 9.1, 13.9 Hz), 2.33 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.81 (1H, dddd, *J* = 6.1, 6.1, 6.3, 6.4 Hz), 5.12 (1H, b.a.), 5.19 (1H, d, *J* = 17 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 10 Hz), 5.70 (1 H, m).

Procedimientos experimentales del Ejemplo 3: Preparación de (4*R*,5*R*)-4-alil-5-metil-3-(pent-4-enil)oxazolidin-2-ona (16).



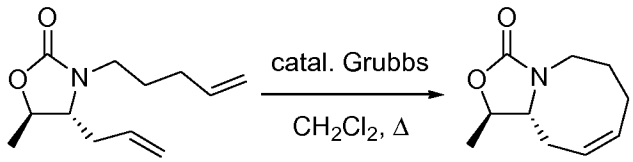
***trans*-15** **16** (86%)

Una solución del producto trans-(15) (160 mg, 1.14 mmol) en DMF seca (3 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 98 mg, 2.5 mmol) a 0 °C. A la mezcla de reacción se le permitió alcanzar 26 °C y se agitó durante 30 min. Luego se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente 5-bromo-1-penteno (0.2 mL, 1.7 mmol). Tras permitir que la mezcla alcanzase 26 °C, se agitó durante 3 h y luego se vertió sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó y se concentró de la forma habitual, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/AcOEt, 9:1), dando lugar al compuesto (16) (203 mg, 86%).

Compuesto (16): Líquido amarillento. $[\alpha]_D$ –7.81 (*c* 2.5, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3017, 1736 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.30 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.57 (1H, m), 1.63 (1H, m), 2.03 (2H, dddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.8 Hz), 2.22 (1H, ddd, *J* = 7.0, 7.2, 14.2 Hz), 2.38 (1H, m), 3.00 (1H, ddd, *J* = 5.2, 8.7, 14.1 Hz), 3.32 (1H, ddd, *J* = 3.9, 5.2, 7.6 Hz), 3.40 (1H, ddd, *J* = 7.0, 8.9, 14.2 Hz), 4.20 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3, 6.3 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 11 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 17 Hz), 5.12 (1H, d, *J* = 17 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 10 Hz), 5.63 (1H, m), 5.74 (1H, m); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C 20.4 (CH_3), 26.3 (CH_2), 30.6 (CH_2), 36.0 (CH_2), 41.0 (CH_2), 60.9 (CH), 74.3 (CH), 115.2 (CH_2), 119.5

(CH_2), 131.3 (CH), 137.3 (CH), 157.3 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 209 (M^+, 2), 168 (M^+ – alilo, 100), 124 (M^+ – alilo – COO, 39); EMAR calculado para $C_{12}H_{19}NO_2$, 209.1416; encontrado, 209.1414; calculado para $C_9H_{14}NO_2$, 168.1025; encontrado, 168.1032; calculado para $C_8H_{14}N$, 124.1126; encontrado, 124.1125. Análisis elemental: Calculado para $C_{12}H_{19}NO_2$: C, 68.87; H, 9.15; N, 6.69. Encontrado: C, 66.94; H, 8.89; N, 7.04.

Procedimientos experimentales del Ejemplo 3: (1*R*,10a*R*,*Z*)-1-metil-6,7,10,10a-tetrahidro-1*H*-oxazolo[3,4a]azocin-3(5*H*)-ona (17).

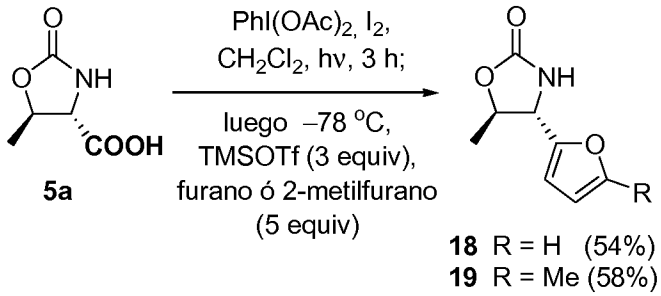


17 (88%)

Una solución del producto (16) (199 mg, 0.95 mmol) en diclorometano seco (3 mL) se trató con $[P(Cy)_3]_2Ru(Cl)_2$=CHPh (catalizador de Grubbs, 57 mg, 0.06 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y luego se agitó a reflujo durante 6 h y posteriormente se agitó a 26 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/AcOEt, 8:2), dando lugar al compuesto bicíclico (17) (151 mg, 88%).

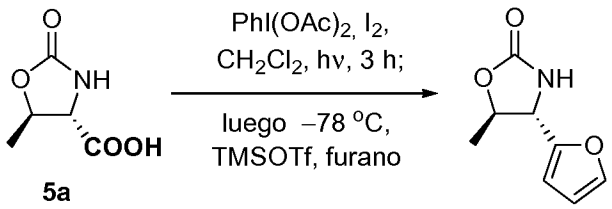
Compuesto (17): Sirupo, $[\alpha]_D$ +35.7 (*c* 0.70, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3017, 1729 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.35 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.46 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.28 (2H, dd, *J* = 5.0, 7.9 Hz), 2.75 (1H, ddd, *J* = 3.8, 12.6, 14.4 Hz), 3.19 (1H, ddd, *J* = 5.0, 6.2, 6.2 Hz), 3.75 (1H, ddd, *J* = 2.2, 4.6, 14.4 Hz), 4.15 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3, 6.4 Hz), 5.65 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.9, 10.5 Hz), 5.83 (1H, ddd, *J* = 7.0, 9.9, 10.2 Hz); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C 20.0 (CH_3), 23.9 (CH_2), 26.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 43.4 (CH_2), 65.6 (CH), 75.0 (CH), 124.6 (CH), 133.7 (CH), 158.0 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 182 (M^+ + H, 63), 138 (M^+ + H – COO, 100); EMAR calculado para $C_{10}H_{15}NO_2$, 181.1103; encontrado, 181.1098; calculado para $C_9H_{16}N$, 138.1283; encontrado, 138.1284. Análisis elemental: Calculado para $C_{10}H_{15}NO_2$: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Encontrado: C, 66.30; H, 8.65; N, 7.67.

Ejemplo 4: Ejemplo de escisión–oxidación–arilación. El proceso también puede aplicarse a anillos aromáticos ricos en electrones, como los derivados de furano (Esquema 13). En este caso se requirió una temperatura menor (–78 °C) y un ácido de Lewis diferente (TMSOTf) para obtener los productos (18) y (19).



Esquema 13

Procedimientos experimentales del Ejemplo 4: (4*S*,5*R*)-4-(furan-2-il)-5-metiloxazolidin-2-ona (18).

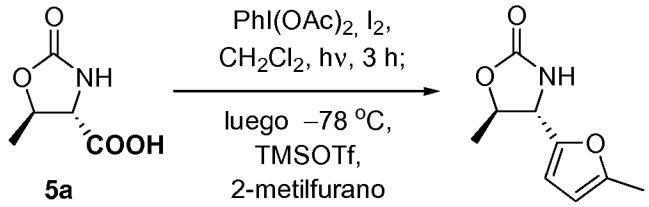


Una solución del compuesto (5a) (160 mg, 1.1 mmol) en diclorometano seco (5 mL) se trató con (diacetoxiyodo)benceno (DIB, 708 mg, 2.2 mmol) y yodo (80 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, bajo irradiación con luz visible (lámpara de filamento de tungsteno de 80 W). Luego se enfrió a –78 °C y se añadieron gota a gota el nucleófilo (furano, 0.33 mL, 4.4 mmol) y el ácido de Lewis (TMSOTf, 0.6 mL, 3.3 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara 26 °C y se agitó durante 3 h. Luego se extrajo y concentró de la forma habitual. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/AcOEt, 7:3), dando lugar al derivado de furano (18) (99 mg, 54%).

Compuesto (18): Sólido cristalino; pf 145–146 °C (neto). $[\alpha]_D$ +41.6 (*c* 0.7, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3457, 3020, 1759 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.50 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.68 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.4, 6.4 Hz), 6.25 (1H, s. a.), 6.3̃26.35 (2H, m), 7.40 (1H, s. a.); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C 20.0 (CH_3), 57.4

(CH), 78.5 (CH), 108.0 (CH), 110.8 (CH), 143.5 (CH), 151.3 (C), 159.0 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 167 (M^+, 18), 95 ([NH=CH-furilo]$^+$, 100); EMAR calculado para $C_8H_9NO_3$, 167.0582; encontrado, 167.0578; calculado para C_5H_4NO, 94.0293; encontrado, 94.0292. Análisis elemental: Calculado para $C_8H_9NO_3$: C, 57.48; H, 5.43; N, 8.38. Encontrado: C, 57.51; H, 5.70; N, 8.16.

Procedimientos experimentales del Ejemplo 4: (4*S*,5*R*)-5-metil-4-(5-metilfuran-2-yl)oxazolidin-2-ona (19).

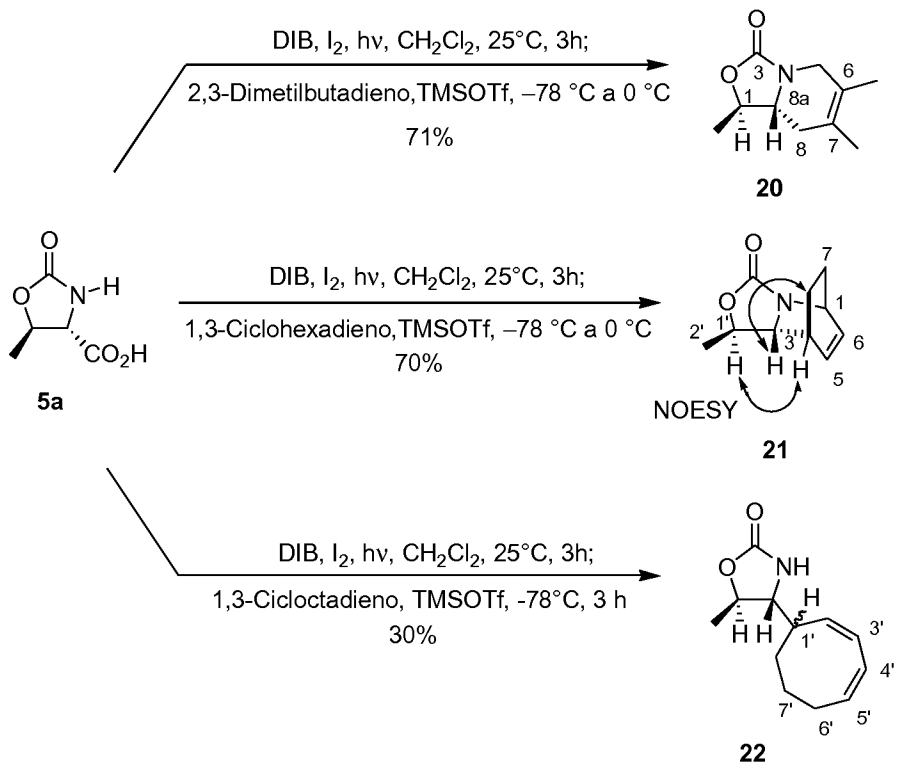


19 (58%)

Se obtuvo del compuesto (5a) (160 mg, 1.1 mmol) según las condiciones del Procedimiento General de Escisión-Arilación, usando 2-metilfurano como el nucleófilo (0.4 mL, 4.4 mmol) y TMSOTf como el ácido de Lewis (0.6 mL, 3.3 mmol), y añadiendolos a una temperatura de –78 °C. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/AcOEt,7:3), dando lugar al derivado de furano (19) (116 mg, 58%).

Compuesto (19): Sólido cristalino; pf 93–94 °C (neto). $[\alpha]_D$ +33.5 (*c* 0.4, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3458, 3269, 1756, 1389 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.49 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.27 (3H, s), 4.44 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.68 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.4, 6.5, 6.5 Hz), 5.91 (1H, b. a.), 5.92 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 6.19 (1H, d, *J* = 3.0 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C 13.7 (CH_3), 19.9 (CH_3), 57.5 (CH), 78.5 (CH), 106.7 (CH), 109.1 (CH), 149.2 (C), 153.5 (C), 158.8 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 181 (M^+, 19), 109 ([NH=CH-(5-metil-2-furilo)]$^+$, 100); EMAR calculado para $C_9H_{11}NO_3$, 181.0739; encontrado, 181.0704; calculado para C_6H_7NO, 109.0528; encontrado, 109.0530. Análisis elemental: Calculado para $C_9H_{11}NO_3$: C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73. Encontrado: C, 59.31; H, 6.16; N, 7.38.

Ejemplo 5: Ejemplos de escisión–oxidación–aza Diels-Alder. En este caso, la descarboxilación se acopló a una reacción de aza-Diels-Alder, permitiendo obtener derivados bi- o policíclicos (Esquema 14). Se ensayaron distintas condiciones, variando la temperatura de adición del dieno (–78 °C o 0 °C), el ácido de Lewis (BF_3•OEt_2, TMSOTf, $Cu(OTf)_2$ o $TiCl_4$) y las cantidades de reactivos. Las mejores óptimas se obtuvieron con T^1 = –78 °C y con TMSOTf como el ácido de Lewis. Usando 2,3-dimetilbutadieno como dieno se obtuvo el producto (20) con una diastereoselectividad excelente (de >99%). De forma similar, la adición del 1,3-ciclohexadieno dio lugar al compuesto policíclico (21) con buenos rendimientos (70%) y estereoselectividades (de >99%). La estereoquímica de ambos compuestos se determinó en base a las interacciones espaciales observadas en el experimento NOESY.

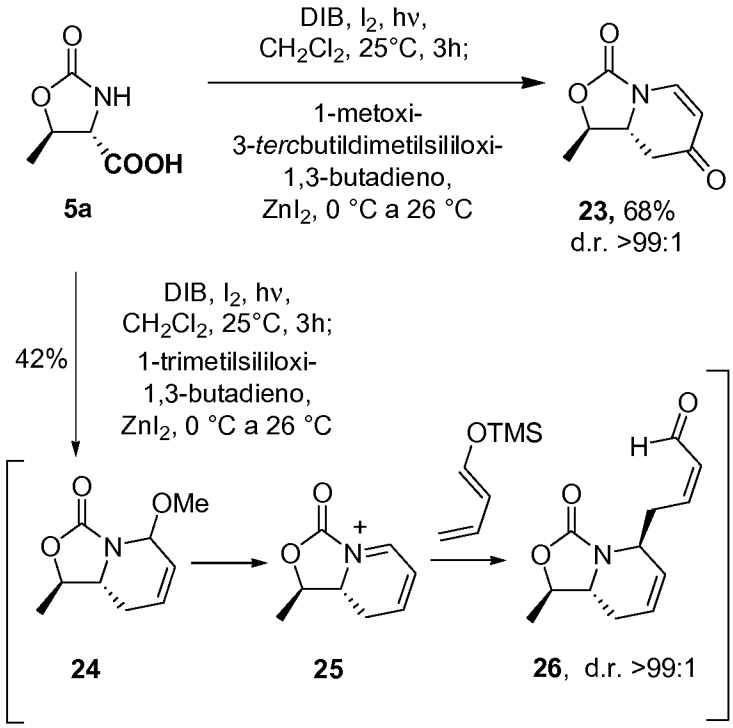


Esquema 14

Al usar un dieno cíclico de mayor tamaño, el 1,3-ciclooctadieno, no se obtuvo el aducto Diels-Alder, sino el producto de alquilación (22) como una mezcla de epímeros (dr 1.6:1). Sin embargo, este producto es muy interesante, ya que el dieno puede servir

para generar nuevos ciclos por medio de otras cicloadiciones o bien introducir distintos grupos funcionales en el sistema.

Las mejores condiciones de reacción pueden variar según el tipo de dieno. En el caso de dienos ricos en electrones como el dieno de Danishefsky o el 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno (Esquema 15), los mejores resultados se obtuvieron con ZnI_2 a 0 °C.

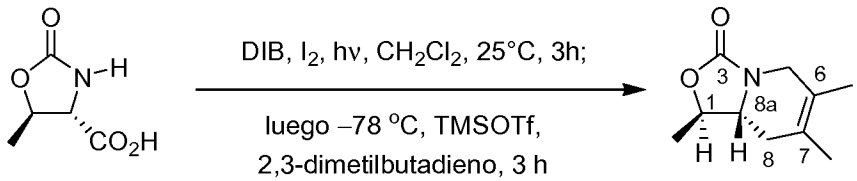


Esquema 15

Cuando se utilizó el dieno de Danishefsky, se obtuvo exclusivamente la piperidona (23), en buenos rendimientos. En el caso del 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno, el producto de cicloadición inicial (24) se convirtió in situ en el ión aciliminio (25), que reaccionó con el exceso de dieno para dar el compuesto de adición (26). Este compuesto es notable, considerando la complejidad de su estructura y la alta pureza óptica conseguida. Además, considerando el número de pasos implicados en la formación de (26), cada uno tuvo que realizarse en altos rendimientos para justificar el rendimiento global. Como se indicó antes, los productos bicíclicos obtenidos durante la escisión-

aza-Diels-Alder pueden ser funcionalizados para dar iminoazúcares, compuestos policíclicos, etc, originando colecciones de compuestos de interés farmacológico.

Procedimientos experimentales del Ejemplo 5: (1*R*,8a*R*)-1,6,7-trimetil-8,8a-dihidro-1*H*-oxazolo [3,4-a]piridin-3(5*H*)-ona (20). Procedimiento general de Escisión–Diels-Alder.

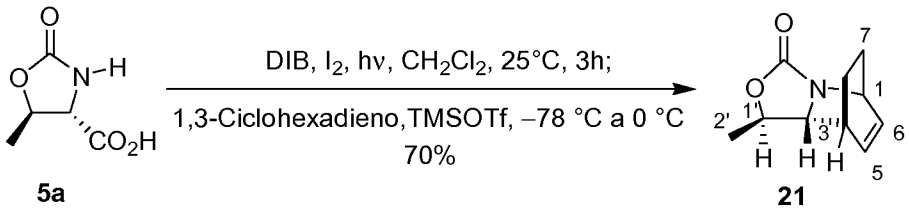


A una solución del sustrato (5a) (150 mg, 1.0 mmol) en diclorometano seco (2 mL) se trató con (diacetoxiyodo)benceno (DIB, 644 mg, 2.0 mmol) y yodo (64 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 3h, bajo irradiación con luz visible (lámpara de filamento de tungsteno de 80 W). Luego se enfrió a T^2 (en este caso –78 °C) y se añadieron lentamente el dieno (2,3-dimetil-1,3-butadieno, 0.57 mL, 5.0 mmol) y el ácido de Lewis (TMSOTf, 0.6 mL, 3.3 mmol). Tras permitir que la mezcla de reacción alcanzase 0 °C, se agitó durante 3 h; luego se extrajo y se concentró como se ha descrito anteriormente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre silica gel (hexanos/AcOEt,7:3), dando lugar al compuesto bicíclico (20) (133 mg, 71%).

Compuesto (20): Aceite amarillento. $[\alpha]_D$ +59.5 (*c* 1.01, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3017, 1798, 1747 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.40 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.61 (3H, s. a.), 1.65 (3H, s. a.), 2.08 (2H, m), 3.31 (1H, ddd, *J* = 5.6, 5.8, 9.4 Hz), 3.47 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.24 (dddd, *J* = 6.0, 6.1, 6.3, 6.3 Hz); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C 15.5 (CH_3), 18.7 (CH_3), 19.4 (CH_3), 34.8 (CH_2), 44.5 (CH_2), 57.1 (CH), 77.2 (CH), 122.2 (C), 122.4 (C), 156.4 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 181 (M^+, 16), 82 ($[CH_2=C(Me)-C(Me)=CH_2]^+$, 87), 67 ($[CH_2=C(Me)-C(Me)=CH_2-Me]^+$, 100); EMAR calculado para $C_{10}H_{15}NO_2$, 181.1103; encontrado, 181.1106; calculado para C_6H_{10}, 82.0783; encontrado, 82.0785; calculado para C_5H_7, 67.0548; encontrado, 67.0550.

Análisis elemental: Calculado para $C_{10}H_{15}NO_2$: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Encontrado: C, 66.23; H, 8.28; N, 7.48.

Procedimientos experimentales del Ejemplo 5: *N,O*-carbonil (*R*)-1-([1*R*,3*R*,4*R*]-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-en-3-il)-1-etanol (21)

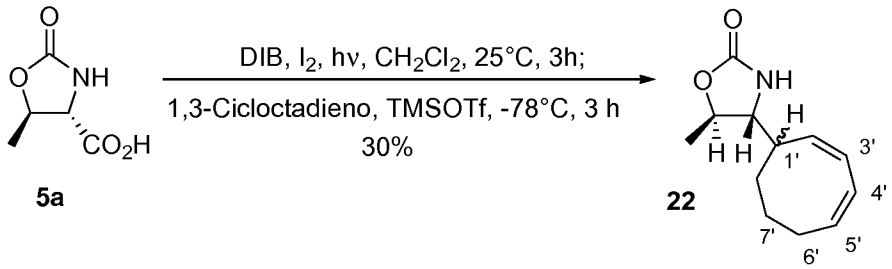


5a **21**

Obtenido a partir del sustrato (5a) de acuerdo al Procedimiento General de Escisión-Diels-Alder, usando usando 1,3-ciclohexadieno como el dieno (0.5 mL, 5.2 mmol) y el TMSOTf como el ácido de Lewis (0.6 mL, 3.3 mmol), y añadiendolos a una temperatura de –78 °C. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre silica gel (hexanos/AcOEt, 8:2), dando lugar al compuesto policíclico (21) (130 mg, 70%).

Compuesto (21): Aceite amarillento. $[\alpha]_D$ –138.2 (*c* 0.72, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3017, 2946, 1726 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.33 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.33–1.35 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.43 (1H, d. a., *J* = 8.0 Hz), 4.00 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3, 6.4 Hz), 4.29 (1H, m), 6.14 (1H, dd, *J* = 7.0, 7.5 Hz), 6.63 (1H, m); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C 19.7 (CH_3), 22.9 (CH_2), 23.2 (CH_2), 33.0 (CH), 47.5 (CH), 64.5 (CH), 77.7 (CH), 131.0 (CH), 137.8 (CH), 162.2 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 179 (M^+, 3), 80 ([cyclohexadieno]$^+$, 100); EMAR calculado para $C_{10}H_{13}NO_2$, 179.0946; encontrado, 179.0940; calculado para C_6H_8, 80.0626; encontrado, 80.0623. Análisis elemental: Calculado para $C_{10}H_{13}NO_2$: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Encontrado: C, 67.19; H, 7.35; N, 7.54.

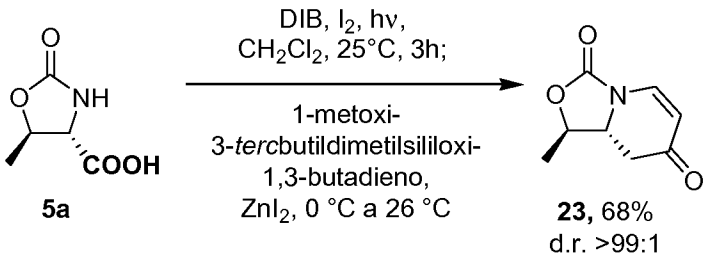
Procedimientos experimentales del Ejemplo 5: (4*R*,5*R*)-4-[(1*R/S*,2*Z*,4*Z*)-cicloocta-2,4-dienil]-5-(metil)oxazolidin-2-ona (22).



Obtenido a partir del sustrato (5a) (153 mg, 1.05 mmol) de acuerdo al Procedimiento General de Escisión-Diels-Alder, usando usando 1,3-ciclooctadieno como el dieno/nucleófilo (0.65 mL, 5.2 mmol) y el TMSOTf como el ácido de Lewis (0.55 mL, 3.0 mmol), y añadiendolos a una temperatura de –78 °C. El producto se purificó por ctomatografía en columna sobre silica gel (hexanos/AcOEt, 8:2), dando lugar al compuesto policíclico (22) (62 mg, 30%, d.r. 1.6:1).

Compuesto (22): Aceite amarillento. $[\alpha]_D$ +3.6 (*c* 2.1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3020, 1749, 1406, 1290 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H isómero mayoritario: 1.16 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.41 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.46 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.53 (1H, m), 3.37 (1H, dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz), 4.36 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3, 6.4 Hz), 5.35 (1H, dd, *J* = 8.2, 11.1 Hz), 5.62 (1H, m), 5.72 (1H, m), 6.06 (1H, dd, *J* = 4.1, 11.1 Hz), 6.45 (1H, b.a.); isómero minoritario: 1.20 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.41 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.60 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.29 (1H, dd, *J* = 4.9, 8.0 Hz), 4.34 (1H, m), 5.18 (1H, dd, *J* = 8.2, 11.2 Hz), 5.59 (1H, m), 5.71 (1H, m), 6.02 (1H, dd, *J* = 4.5, 11.1 Hz), 6.76 (1H, b. a.); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C isómero mayoritario: 21.2 (CH_3), 22.1 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 41.7 (CH), 64.1 (CH), 77.0 (CH), 125.1 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 132.4 (CH), 159.7 (C); isómero minoritario: 21.4 (CH_3), 21.9 (CH_2), 27.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 43.2 (CH), 63.8 (CH), 77.6 (CH), 124.8 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 132.7 (CH), 159.6 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 207 (M^+, 3), 100 ([(*R*)-5-metiloxazol-2(5*H*)-ona + H]$^+$, 100); EMAR calculado para $C_{12}H_{17}NO_2$, 207.1259; encontrado, 207.1256; calculado para $C_4H_6NO_2$, 100.0399; encontrado, 100.0403. Análisis elemental: Calculado para $C_{12}H_{17}NO_2$: C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76. Encontrado: C, 69.40; H, 8.36; N, 6.45.

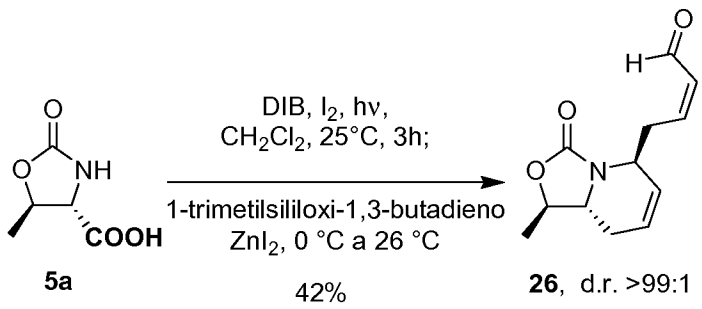
Procedimientos experimentales del Ejemplo 5: (1*R*,8a*R*)-1-metil-8,8a-dihidro-1H-oxazolo[3,4-a]piridina-3,7-diona (23).



Obtenido a partir del compuesto (5a) usando el Procedimiento General de Escisión–Diels-Alder, con *trans*-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-1-metoxi-1,3-butadieno (0.99 mL, 4.1 mmol) como el nucleófilo y ZnI_2 (663 mg, 2.1 mmol) como el ácido de Lewis, y añadiendolos a una temperatura de 0 °C. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt, 8:2), dando lugar al producto (23) (118 mg, 68%).

Compuesto (23): Sólido cristalino: pf 165–166 °C (neto). $[\alpha]_D$ –250 (*c* 0.6, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3026, 1777, 1673, 1599, 1439 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.57 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 2.53 (1H, dd, *J* = 15.0, 15.8 Hz), 2.68 (1H, dd, *J* = 4.6, 15.8 Hz), 3.95 (1H, ddd, *J* = 4.6, 9.9, 15.0 Hz), 4.47 (1H, dddd, *J* = 6.2, 6.3, 6.3, 9.4 Hz), 5.48 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 7.9 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C 17.8 (CH_3), 39.2 (CH_2), 59.1 (CH), 78.6 (CH), 108.6 (CH), 138.4 (CH), 151.8 (C), 190.7 (C); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 167 (M^+, 100); EMAR calculado para $C_8H_9NO_3$, 167.0582; encontrado, 167.0584. Análisis elemental: Calculado para $C_8H_9NO_3$: C, 57.48; H, 5.43; N, 8.38. Encontrado: C, 57.60; H, 5.74; N, 8.04.

Procedimientos experimentales del Ejemplo 5: (Z)-4-((1R,5S,8aR)-1-metil-3-oxo-3,5,8,8a-tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]piridin-5-il)but-2-enal (26).

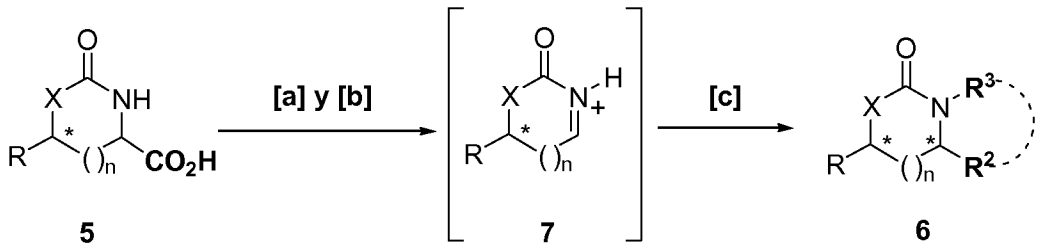


Obtenido a partir del compuesto (5a) usando el Procedimiento General de Escisión–Diels-Alder, con 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno como dieno (0.7 mL, 4.0 mmol) y ZnI_2 como el ácido de Lewis (670 mg, 2.1 mmol), y añadiendolos a una temperatura de 0 °C. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt, 6:4), dando lugar al producto (26) (97 mg, 42%).

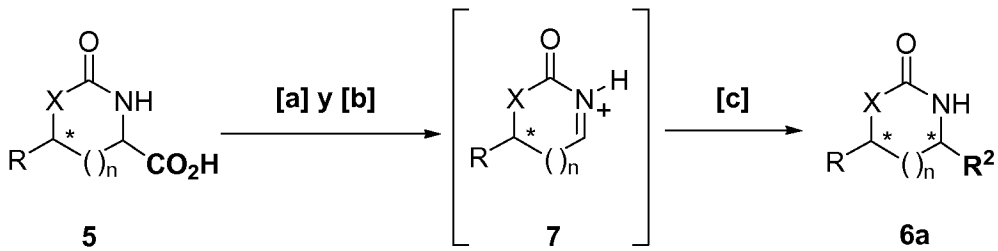
Compuesto (26): Aceite amarillo. $[\alpha]_D$ +470 (*c* 0.1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) $\nu_{max.}$ 3021, 1742, 1690, 1420, 1384 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.41 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.12 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.60–2.72 (2H, m), 3.33 (1H, ddd, *J* = 4.6, 5.1, 9.8 Hz), 4.29 (1H, m), 4.42 (1H, m), 5.72 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.15 (1H, dd, *J* = 7.8, 15.1 Hz), 6.84 (1H, ddd, *J* = 7.5, 7.8, 15.1 Hz), 9.41 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C 20.3 (CH_3), 29.0 (CH_2), 37.7 (CH_2), 49.5 (CH), 54.8 (CH), 77.5 (CH), 124.5 (CH), 127.0 (CH), 135.5 (CH), 152.5 (CH), 193.4 (CH); EM (IE) m/z (intensidad relativa) 152 (M^+ – CH_2CH=CH-C(O)H, 100), 108 (M^+ – CH_2CH=CH-C(O)H – CO_2, 75); EMAR calculado para $C_8H_{10}NO_2$, 152.0712; encontrado, 152.0714. Análisis elemental: Calculado para $C_{12}H_{15}NO_3$: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33. Encontrado: C, 65.31; H, 6.83; N, 6.20.

REIVINDICACIONES:

1.- Procedimiento secuencial de conversión de un sustrato de fórmula general (5), donde X = O ó NH, R = alquilo o arilo y n = 0 ó 1, en un producto de fórmula general (6), donde R^2 = alquilo, alilo, arilo o heteroarilo, y R^3 = H, alquilo; o R^2 y R^3 pueden estar conectados formando un ciclo, caracterizado porque dicho procedimiento comprende las etapas de: [a] descarboxilación radicalaria del sustrato (5); [b] oxidación del intermedio formado en la etapa [a] para dar un intermedio (7); y [c] adición estereoselectiva de un nucleófilo al ión aciliminio (7) formado en la etapa [b]; obteniéndose productos (6) que tienen una alta pureza óptica.



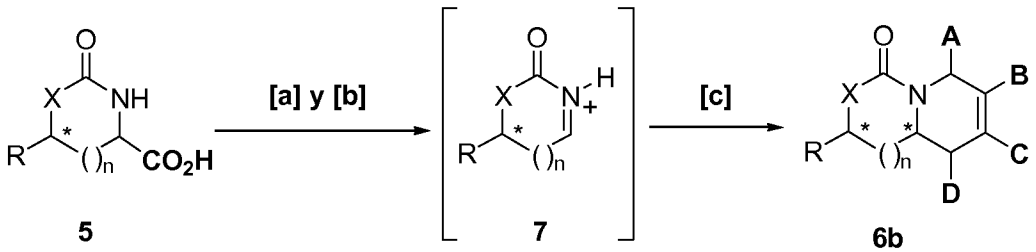
2.- Procedimiento de conversión de un sustrato de fórmula general (5) según la reivindicación 1, en el que la etapa [c] comprende la reacción del intermedio aciliminio con un núcleofilo, obteniéndose un compuesto de fórmula general (6a) donde X = O ó NH, R = alquilo o arilo, n = 0 ó 1, R^2 = alquilo, alilo, arilo o heteroarilo y R^3 = H.



3.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que X es O, n es 0, R es alquilo C1-C20, R^3 = H y R^2 se elige entre alquilo C1-C20, cicloalquilo C3-C10, alilo, arilo de fórmula Ph-Y o heteroarilo.

4.- Procedimiento según la reividicación 3, en el que el heteroarilo es un derivado de furano o pirrol.

5.- Procedimiento de conversión de un sustrato de fórmula general (5) según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa [c] comprende una cicloadición en que el intermedio aciliminio reacciona con un dieno, obteniéndose un compuesto de fórmula general (6b) donde X = O ó NH, R = alquilo o arilo, n = 0 ó 1 y A, B, C y D son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.



5 7 6b

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque X es O, n es 0, R es alquilo C1-C20, y A, B, C y D se eligen independientemente entre hidrógeno o alquilo.

7.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el procedimiento secuencial tiene lugar sin aislamiento de intermedios.

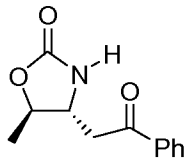
8.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la formación del ión aciliminio (7) tiene lugar por reacción del compuesto de fórmula (5) con (diacetoxiyodo)benceno y yodo en presencia de una fuente de energía.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque dicho aporte de energía se elige entre energía térmica, radiación luminosa o de microondas.

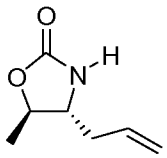
10.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, caracterizado porque la radiación luminosa es radiación visible.

11.- Uso del procedimiento definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 10, para obtener bibliotecas de derivados de los compuestos (6a).

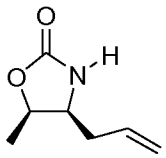
12.- Uso del procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el compuesto de fórmula (6a) se elige entre (14), trans-(15), cis-(15), (19) y (22).



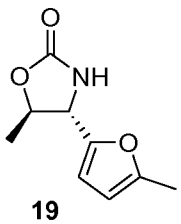
14



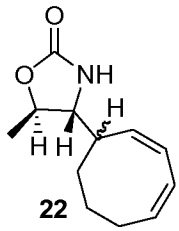
***trans*-15**



***cis*-15**



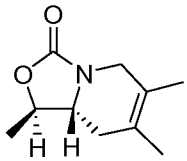
19



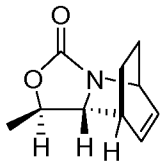
22

13.- Uso del procedimiento definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y de 5 a 10, para obtener bibliotecas de derivados de los compuestos (6b).

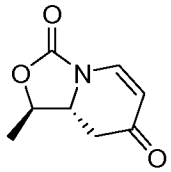
14.- Uso del procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque el compuesto de fórmula (6b) se elige entre (20), (21), (23) y (26).



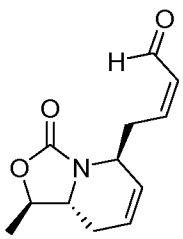
20



21



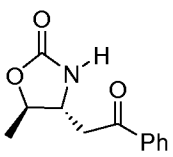
23



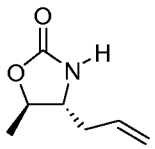
26

15.- Uso de las bibliotecas definidas en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, para identificar productos de interés biológico, como alcaloides e iminoazúcares bioactivos, o de interés como ligandos quirales.

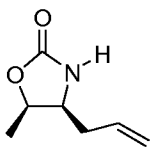
16. Compuesto de fórmula general (6) tal como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (6) se elige entre los compuestos (14), trans-(15) y cis-(15), (17), (19), (20), (21), (22), (23) y (26).



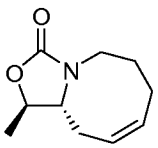
14



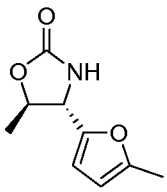
***trans*-15**



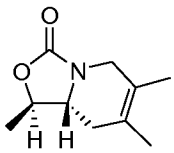
***cis*-15**



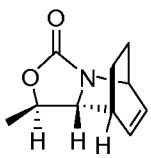
17



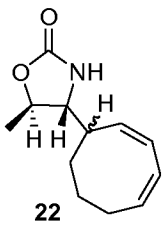
19



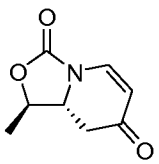
20



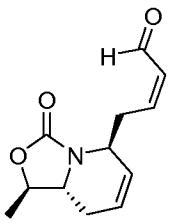
21



22



23



26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/070183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, REGISTRY, CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	A. BOTO et al., "One-pot stereoselective synthesis of 1,2-amino alcohol derivatives", Organic Letters, 2011 [accessible online 26.05.2011], vol. 13, nº 13, pages 3426-3429	1-16
X	K. SCHIERLE-ARNDT et al., "Electrogenerated chiral 4-methoxy-2-oxazolidinones as diastereoselective amidoalkylation reagents for the synthesis of β-aminoalcohol precursors", Eur. J. Org. Chem., 2001, nº 13, pages 2425-2433, see compounds 8a and 13, Scheme 6, pages 2430 and 2432	16
X	G. CAINELLI et al., "Preparation of 1,2-aminols from cyanohydrins via N-diisobutyl aluminium imines", Tetrahedron, 1993, vol. 49, nº 18, pages 3809-3826, see compounds 10g and 11g, Scheme 3, Table 2	16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21/06/2012	**(27/06/2012)**
Name and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsimile No.: 91 349 53 04	Authorized officer E. Davila Muro Telephone No. 91 3495545

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/070183

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A. BOTO et al., "Enantiopure alkaloid analogues and iminosugars from proline derivatives: Stereocontrol in sequential processes", Tetrahedron Letters, 2009,vol. 50, pages 3974-3977, see Scheme 3 and page 3977	1-16
A	A. BOTO et al., "Tandem radical decarboxylation-oxidation of amino acids: A mild and efficient method for the generation of N-acyliminium ions and their nucleophilic trapping", Journal Organic Chemistry, 2000, vol. 65, nº 16, pages 4930-4937	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070183

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D263/20 (2006.01)
C07D263/52 (2006.01)
A61K31/42 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2012/070183

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, REGISTRY, CAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
P,X	A. BOTO et al., "One-pot stereoselective synthesis of 1,2-amino alcohol derivatives", Organic Letters, 2011 [accesible en línea 26.05.2011], vol. 13, nº 13, páginas 3426-3429	1-16
X	K. SCHIERLE-ARNDT et al., "Electrogenerated chiral4-methoxy-2-oxazolidinones as diastereoselective amidoalkylation reagents for the synthesis of β-amino alcohol precursors", Eur. J. Org. Chem., 2001, nº 13, páginas 2425-2433, ver compuestos 8a y 13, Esquema 6, páginas 2430 y 2432	16
X	G. CAINELLI et al., "Preparation of 1,2-aminols from cyanohydrins via N-diisobutyl aluminium imines", Tetrahedron, 1993, vol. 49, nº 18, páginas 3809-3826,ver compuestos 10g y 11g, Esquema 3, Tabla 2	16

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
21/06/2012	**27 de junio de 2012 (27/06/2012)**
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado E. Davila Muro Nº de teléfono 91 3495545

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2012/070183

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	A. BOTO et al., "Enantiopure alkaloid analogues and iminosugars from proline derivatives: Stereocontrol in sequential processes", Tetrahedron Letters, 2009,vol. 50, páginas 3974-3977, ver Esquema 3 y página3977	1-16
A	A. BOTO et al., "Tandem radical decarboxylation-oxidation of amino acids: A mild and efficient method for thegeneration of N-acyliminium ions and their nucleophilic trapping", Journal Organic Chemistry, 2000, vol. 65,nº 16, páginas 4930-4937	1-16

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070183

CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN

C07D263/20 (2006.01)
C07D263/52 (2006.01)
A61K31/42 (2006.01)