



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis de fosfinamidas quirales y su aplicación como inductor quiral”

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN QUÍMICA

Presenta:

Rodrigo Chico Merino

Dirección

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dra. Leticia Quintero Cortés

Febrero 2016

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTOR QUIRAL”

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Silvano Cruz Gregorio y de la Dra. Leticia Quintero Cortés, y con el apoyo económico de CONACyT.

Número de beca: 22269

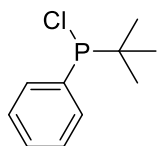
Proyecto: 151611

ABREVIATURAS	
AcOEt	Acetato de etilo
Hex	Hexano
CH ₂ Cl ₂	Dicloro metano
THF	Tetrahidrofurano
ppm	Partes por millón
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Doble
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>J</i> _{CP}	Constante de acoplamiento carbono-fósforo
m	Múltiple
MHz	Megahertz
NaBH ₄	Borohidruro de Sodio
NEt ₃	Trietilamina
NMO	Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN ³¹ P	Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo
s	Simple

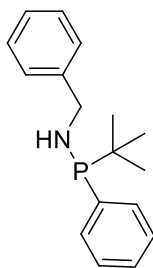
“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTOR QUIRAL”

<i>R</i>	Configuración absoluta <i>R</i> sobre el átomo de carbono
<i>S</i>	Configuración absoluta <i>S</i> sobre el átomo de carbono
<i>(R)</i>_P	Configuración absoluta <i>R</i> sobre el átomo de fósforo
<i>(S)</i>_P	Configuración absoluta <i>S</i> sobre el átomo de fósforo
<i>E</i>	Configuración <i>E</i> de un doble enlace
<i>Z</i>	Configuración <i>Z</i> de un doble enlace
EtOH	Etanol
Pd⁰	Paladio
TMS	Tetrametilsilano
Na₂SO₄	Sulfato de Sodio
H	Hidrógeno
<i>t</i>-BuOK	<i>t</i>-butóxido de potasio

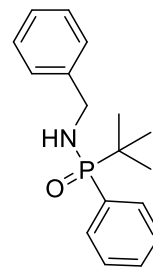
ÍNDICE DE COMPUESTOS



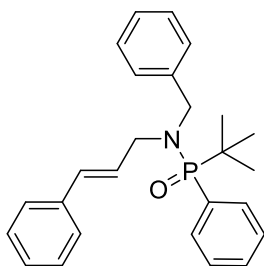
40



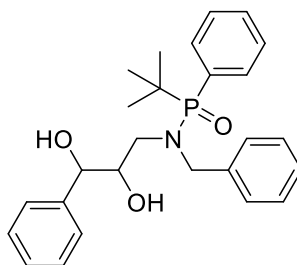
41



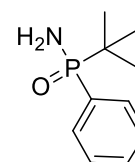
42



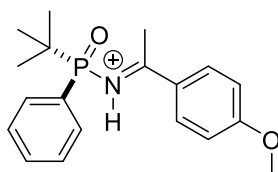
38



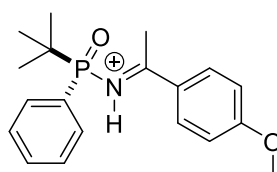
39



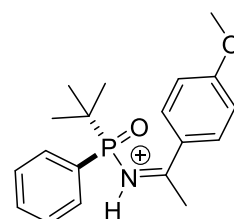
36



43(R) E

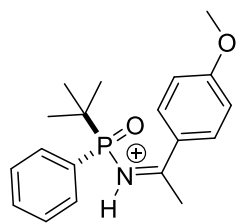


43(S) E

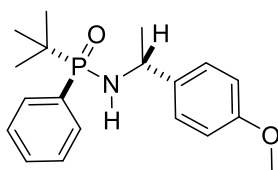


43(R) Z

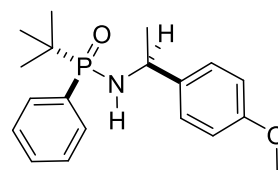
“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTOR QUIRAL”



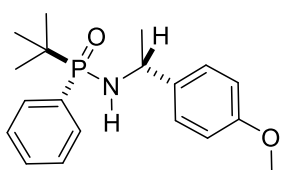
43(S) Z



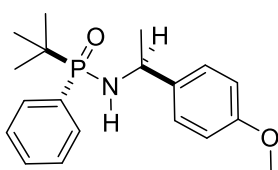
37(R)_P-(R)



37(R)_P-(S)



37(S)_P-(R)



37(S)_P-(S)

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
2	ANTECEDENTES	3
2.1	INICIOS DE LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA.....	3
2.2	IMPORTANCIA DE LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA	5
2.3	CONSIDERACIONES ENERGÉTICAS DE UNA SÍNTESIS ASIMÉTRICA	7
2.4	SÍNTESIS ASIMÉTRICA MEDIANTE USO DE AUXILIARES QUIRALES	9
2.5	LA REACCION DE AMINACIÓN REDUCTIVA	13
3	OBJETIVOS	16
3.1	Objetivo general.....	16
3.2	Objetivos específicos.....	16
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
5	CONCLUSIONES	37
6	DISEÑO EXPERIMENTAL	38
6.1	Generalidades	38
6.2	Preparación de la <i>N</i> -bencil-1-(<i>tert</i> -butil)-1-fenil fosfinamida 42	39
6.3	Preparación de la <i>N</i> -bencil- <i>P</i> -(<i>tert</i> -butil)- <i>N</i> -cinamil- <i>P</i> -fenil fosfinamida 38	40
6.4	Preparación de la <i>N</i> -bencil- <i>P</i> -(<i>tert</i> -butil)- <i>N</i> -(2,3-dihidroxi-3-fenilpropil)- <i>P</i> -fenil fosfinamida 39	42
6.5	Preparación de la <i>P</i> - <i>tert</i> -butil- <i>P</i> -fenil fosfinamida 36	43
6.6	Reacción de aminación reductiva para la obtención del compuesto 43	45
7	BIBLIOGRAFÍA	50

1 INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de nuestro planeta la naturaleza ha sido selectiva en la quiralidad correspondiente para la vida dentro este, un gran ejemplo es que en la naturaleza solo existen L-aminoácidos y D-carbohidratos, por el contrario los D-aminoácidos y L-carbohidratos practicamente no existen en nuestro mundo.

El ¿por qué? de esta selectividad quiral en la naturaleza aún es un enigma desde el descubrimiento de la quiralidad por Louis Pasteur hace más de 150 años.¹

Desde mediados del siglo XIX ya se conocían varios ejemplos de moléculas con la misma composición y conectividad entre sus átomos y a pesar de ello, distintas. Por ejemplo, el ácido α -hidroxipropiónico de la leche presenta una rotación óptica de signo opuesto a la que presenta el ácido α -hidroxipropiónico de tejidos musculares. Le Bel y van't Hoff propusieron que si los cuatro sustituyentes en el átomo de carbono se orientan en las esquinas del carbono tetraédrico, entonces, la molécula del ácido α -hidroxipropiónico es asimétrica, y puede apreciarse que genera dos estructuras isoméricas, que guardan una relación de imágenes en un espejo.²

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

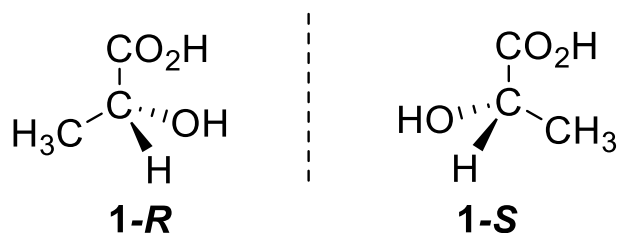


Figura 1. Moléculas asimétricas como el ácido α -hidroxipropiónico existen como 2 isómeros que difieren en su configuración.

Como se muestra en la Figura 1, las dos estructuras isoméricas del ácido α -hidroxipropiónico difieren en su configuración (*R*) o (*S*), y se dice que constituyen un par de enantiómeros. Una analogía de los enantiómeros son nuestras manos ya que a pesar de que son muy similares no son iguales ya que una es la imagen de espejo de la otra y no se pueden superponer entre ellas. Las moléculas enantioméricas se conocen también como moléculas quirales.

A nivel biológico los sustratos quirales son reconocidos de forma específica por los receptores sensoriales, enzimáticos, etc. Esto se debe a que dichos receptores también están constituidos por moléculas quirales (aminoácidos, proteínas y carbohidratos, etc.) y tiene como consecuencia que los enantiómeros generalmente presentan diferencia en su actividad biológica. Por ejemplo, nuestros receptores nasales distinguen al (*R*)-limoneno, que huele a naranja, del (*S*)-limoneno, que tiene olor a limón (Figura 2)

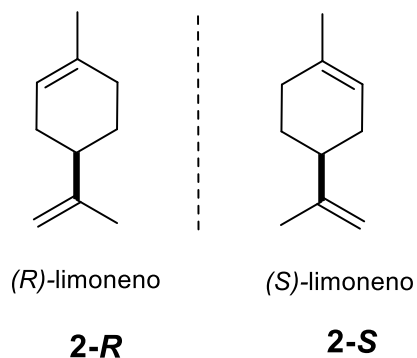


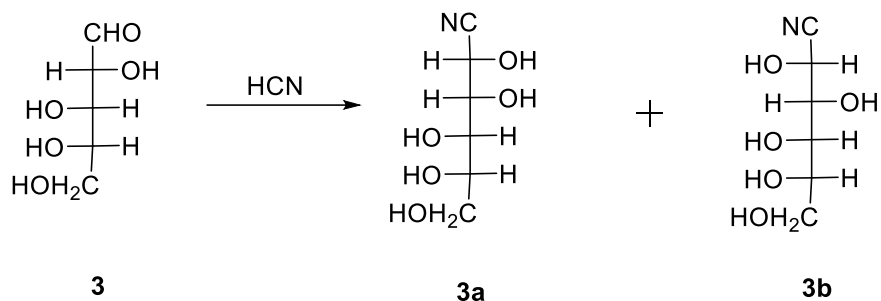
Figura 2. El (*R*)-limoneno **2-R** presenta un olor a naranja, mientras que su enantiómero (*S*) **2-S** huele a limón.

2 ANTECEDENTES

2.1 INICIOS DE LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA

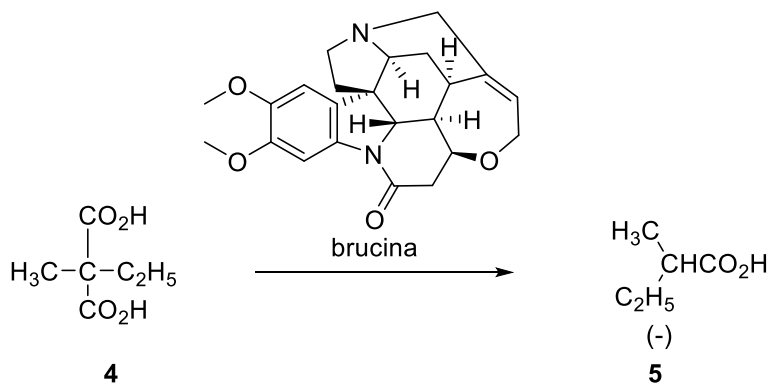
En 1890 Emile Fisher trató la *L*-arabinosa **3** con ácido cianhídrico y observó la formación de una mezcla 2:1 de las dos posibles cianohidrinas **3a** y **3b** (Esquema 1). Con este experimento al observar que se obtuvo una proporción diferente a 50:50 de los productos posibles, Fisher se convirtió en el padre de la síntesis asimétrica. En 1894 dijo “hasta donde sé, estas primeras observaciones son evidencia definitiva de que las reacciones de sistemas asimétricos proceden de manera asimétrica”.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”



Esquema 1. Reacción de Emile Fisher en la *L*-arabinosa

Diez años más tarde, Marckwald realizó la descarboxilación del diácido α -carboxi- α -metil-butanoico en presencia de un reactivo quiral y encontró que el producto que obtuvo era ópticamente activo (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de Marckwald

Después de observar este fenómeno, Marckwald definió la síntesis asimétrica como “una reacción que produce sustancias ópticamente activas a partir de inactivas”. Esta definición no es del todo correcta ya que excluiría la reacción

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

hecha por Fisher ya que la materia prima que el utilizó, la *L*-arabinosa, posee actividad óptica.

En 1971 Morrison y Mosher propusieron una definición más amplia y apropiada la cual es: “la síntesis asimétrica es una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas”.³

2.2 IMPORTANCIA DE LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA

La síntesis asimétrica ha sido un tema de gran importancia en los últimos años ya que gracias a esta es posible obtener mayoritariamente el estereoisómero deseado. Este hecho, en campos como la medicina y la biología, es de gran utilidad en la producción de fármacos ya que con este tipo de síntesis es posible obtener en mayor proporción el eutómero que es el estereoisómero con actividad biológica. Este efecto es el resultado de la interacción de las moléculas de un fármaco y un sitio específico de la superficie celular; es decir, un biorreceptor.

Dichos receptores poseen características estructurales específicas que actúan en conjunto con el fármaco para iniciar series de eventos que conducen a una respuesta biológica.

Las investigaciones sobre la relación estructura/actividad sugieren una analogía con la manera que una llave debe complementarse con su cerradura para poder abrir una puerta (Figura 3). Son muchos los ejemplos en donde un estereoisómero es activo, pero su enantiómero no lo es.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

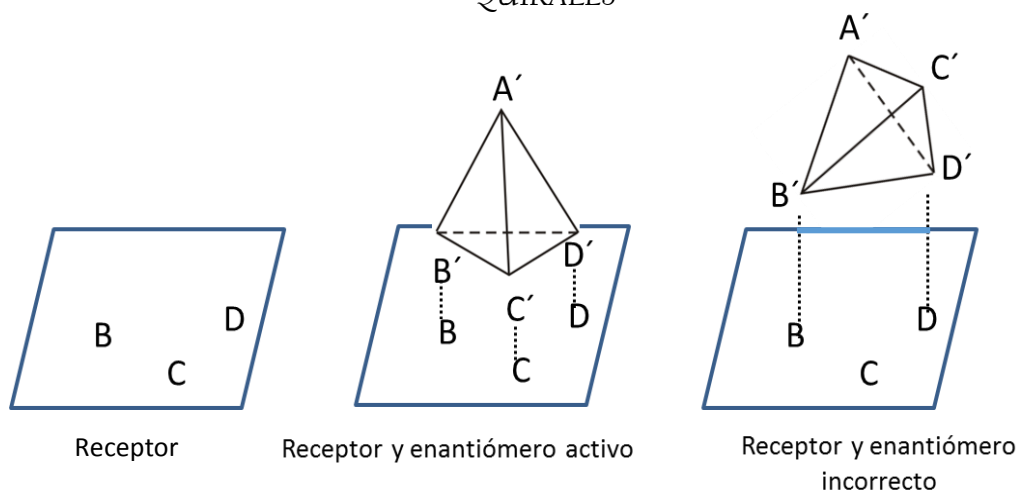


Figura 3. Ejemplo de como un receptor biológico únicamente encaja con el enantiómero correcto.⁴

Por ejemplo el monoglutamato de sodio **6-S** es un agente químico usado para dar sabor a la carne pero, por otra parte su enantiómero **6-R** no es un agente que de sabor a la carne. Otro ejemplo es el (*R*)-1-cloro-2,3-propanadiol **7-R** que es un compuesto venenoso en cambio su enantiómero **7-S** se utiliza como fármaco (Figura 4).

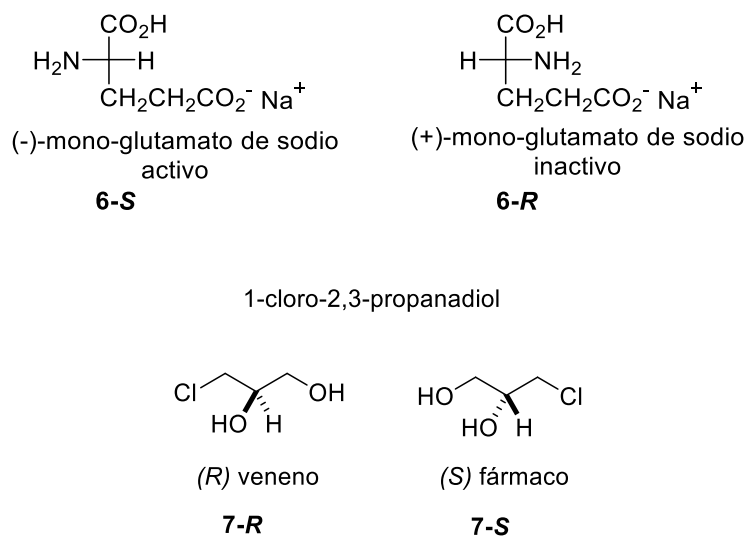


Figura 4. Ejemplos de diferencias entre enantiómeros.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

Por tal motivo, día con día se buscan nuevas rutas sintéticas para obtener mayores rendimientos en dichas síntesis.⁴

2.3 CONSIDERACIONES ENERGÉTICAS DE UNA SÍNTESIS ASIMÉTRICA

Las reacciones realizadas por Fisher y Marckwald son ejemplos típicos de síntesis asimétrica que presentan por lo general, una de las siguientes características.

1.- Desplazamiento selectivo de un sustituyente enantiotópico.

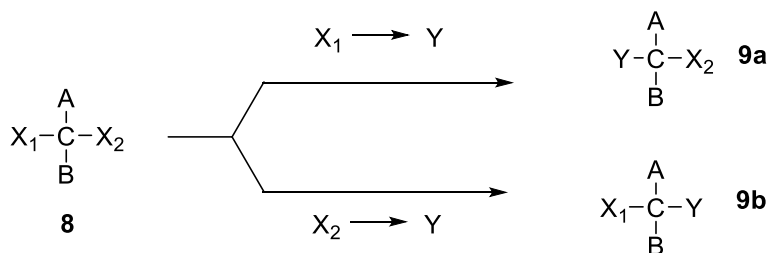


Figura 5. Ejemplo de cómo puede desplazarse selectivamente un sustituyente enantiotópico.

2.- La adición selectiva de un nucleófilo a la cara **Re** o a la cara **Si** de un centro estereogénico de un doble enlace.

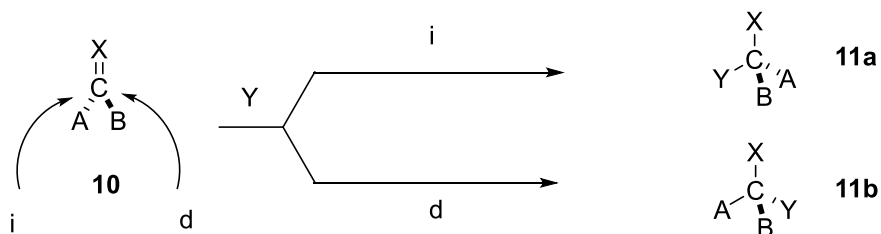


Figura 6. Ejemplo de la adición selectiva de un nucleófilo a un centro estereogénico de un doble enlace.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

El experimento de Marckwald en la ausencia de la brucina y el experimento de Fisher con un aldehído aquiral; hubiesen producido cantidades iguales a los reactivos ya que el perfil energético en dichas reacciones es el mismo para ambos productos.

Como los estados de transición R^\ddagger y S^\ddagger son enantioméricos, poseen igual energía y por lo tanto la velocidad de formación de isómero (R) es igual a la de formación del enantiómero (S) y por consiguiente se obtiene una mezcla racémica de la reacción (Figura 7).

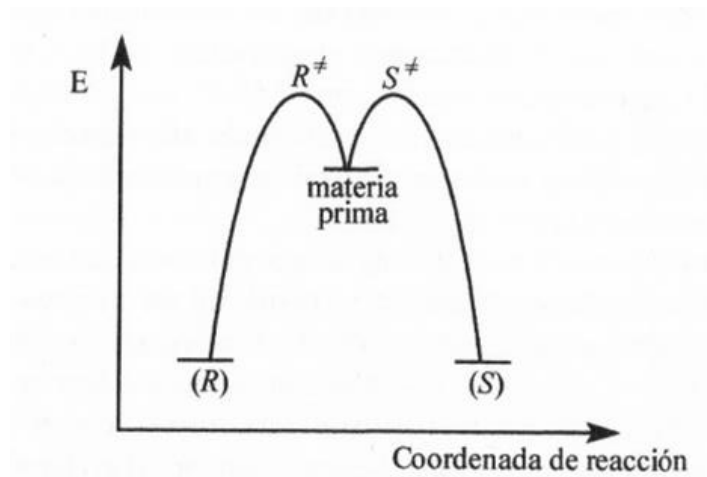


Figura 7. Diagrama energético de la formación de una síntesis no estereoselectiva.

Para lograr una síntesis asimétrica, los estados de transición deben ser diastereoisoméricos es decir; diferentes en contenido energético y así los dos productos se forman a velocidades distintas (Figura 8).

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

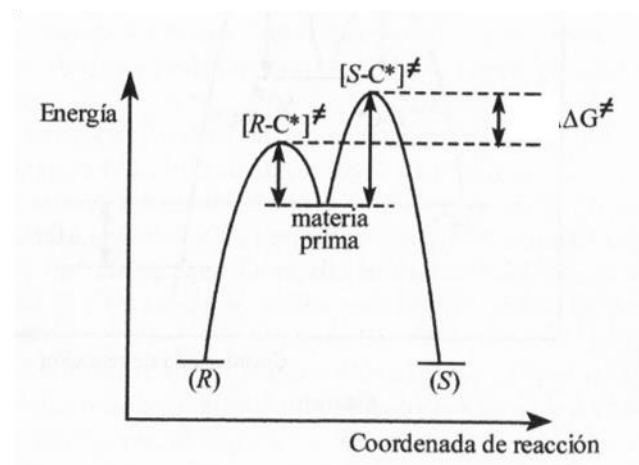


Figura 8. Diagrama energético de una síntesis enantioselectiva.

La selectividad observada en reacciones apegadas a este perfil energético dependerá de la diferencia en las energías de activación, (ΔG^\ddagger), ya que operan bajo control cinético: el producto más abundante es el que proviene de la energía de activación más baja, y por lo tanto se forma más rápidamente.

Los estados de transición diastereoisoméricos resultan de la reacción entre:

- A) caras o sustituyentes diastereotópicos y reactivos aquirales.
- B) caras o sustituyentes enantiotópicos y reactivos quirales.
- C) caras o sustituyentes diastereotópicos y reactivos quirales.

2.4 SÍNTESIS ASIMÉTRICA MEDIANTE USO DE AUXILIARES QUIRALES

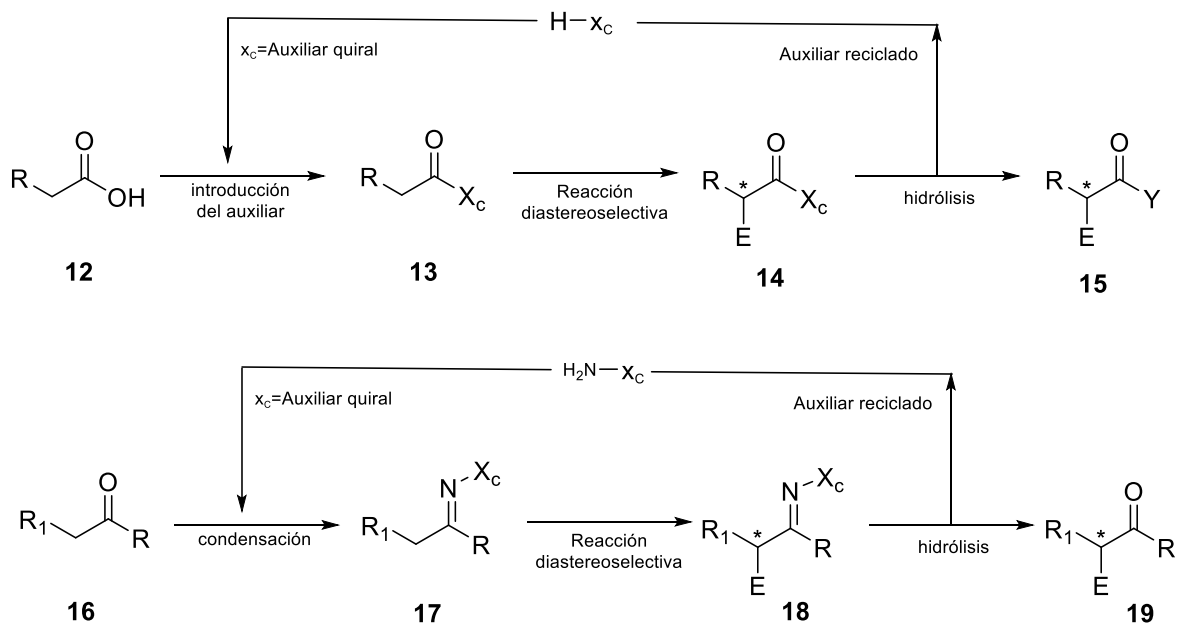
El control de la estereoquímica de las moléculas mediante el uso de auxiliares y catalizadores quirales es la metodología de mayor impacto en la actualidad.

La síntesis y aplicación de auxiliares quirales se ha demostrado desde hace aproximadamente tres décadas con los trabajos de Eliel y colaboradores al

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

sintetizarlos a partir de un compuesto ópticamente puro como la pulegona y desde entonces se despertó gran interés en la síntesis de nuevos auxiliares quirales en el campo de la síntesis asimétrica.

Los auxiliares quirales son moléculas enantioméricamente puras y están asociadas a sustratos que influyen directamente en la estereoquímica durante el curso de una reacción. Tanto el sustrato proquiral como el auxiliar quiral deben poseer grupos funcionales reactivos entre sí de tal forma que sea posible formar el complejo sustrato-auxiliar quiral para posteriormente lograr que la transformación química sea estereocontrolada.⁵



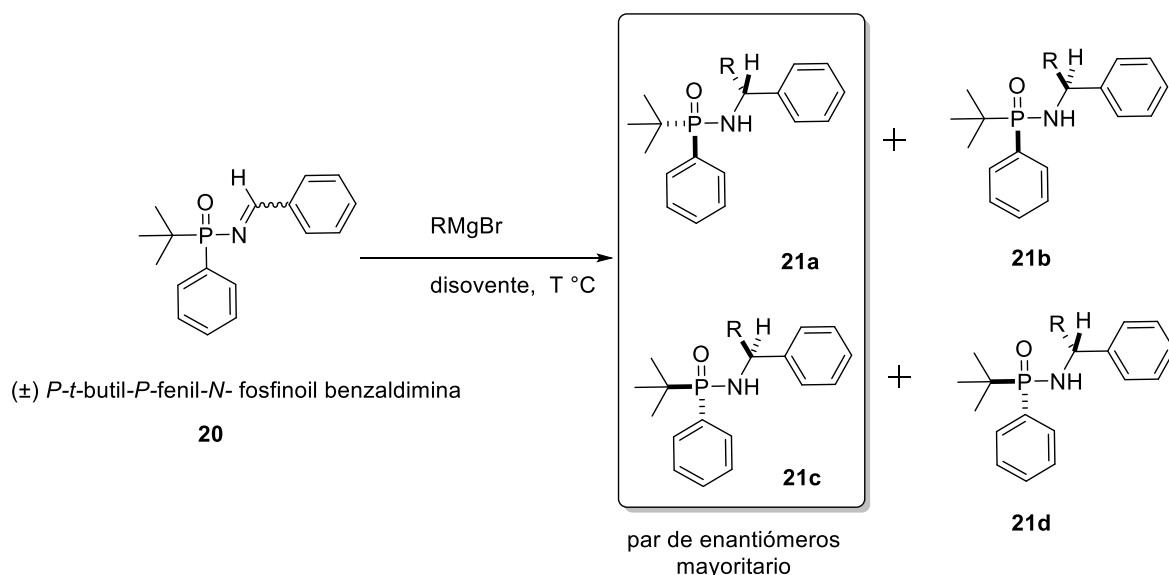
Esquema 3. Síntesis diastereoselectiva de auxiliares quirales, siendo X_c el auxiliar quiral.

Los auxiliares quirales X_c , son entidades químicas que se unen covalentemente a un sustrato proquiral **12** de manera temporal **13**, induciendo estereoselectivamente la creación de un nuevo centro estereogénico sobre **15**. Los auxiliares quirales

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

pueden ser productos naturales derivados del “chiral pool” (terpenos, aminoácidos y carbohidratos)⁶ o sintéticos. Existen en la literatura diversos reportes de inductores quirales de fósforo por ejemplo.

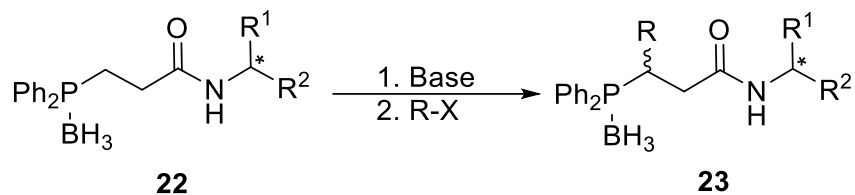
Notar, Wagner y Colobert sintetizaron en el año 2009 el auxiliar quiral (\pm) *P*-*t*-butil-*P*-fenil-*N*- fosfinoil benzaldimina **20** la cual hicieron reaccionar con diferentes reactivos de Grignard para obtener compuestos quirales en excelentes rendimientos y buenos excesos diastereoisoméricos (Esquema 4).⁷



Esquema 4. Adición de reactivo de Grignard diastereoselectiva de Notar y Wegner.

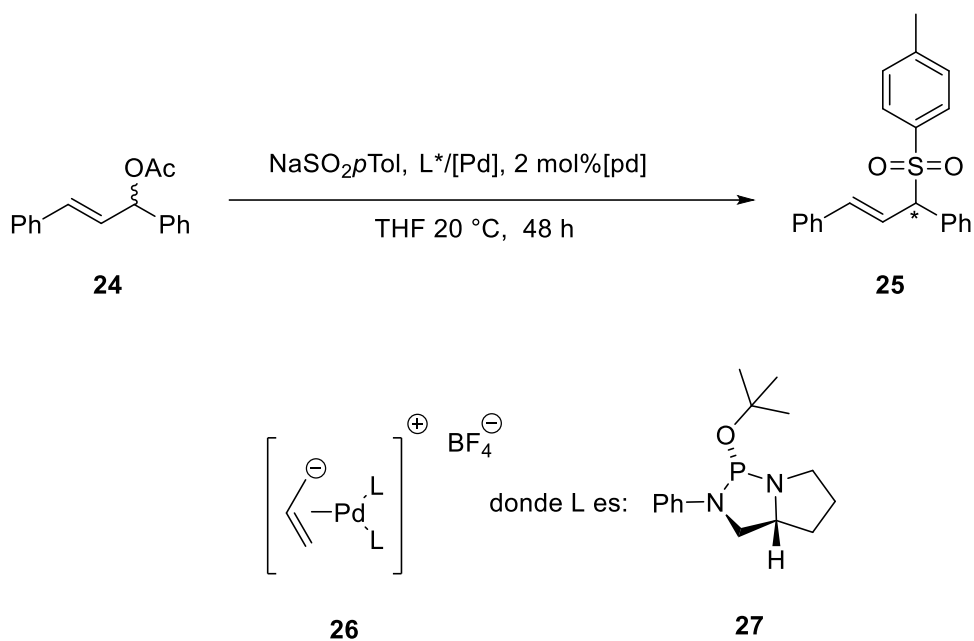
En el año 2001 Léautey y colaboradores sintetizaron un inductor quiral de fósforo **22** en el cual lograban una alquilación diastereoselectiva en la posición β al carbonilo de la molécula y generaron de esta manera el compuesto **23** (Esquema 5).⁸

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”



Esquema 5. Reacción de Léauté.

Otro ejemplo es un ligante diamidofosfita monodentado **27** sintetizado por Konstantin N. Gavrilov, que es un excelente inductor quiral para reacciones de alilación catalizadas por paladio (Esquema 6).



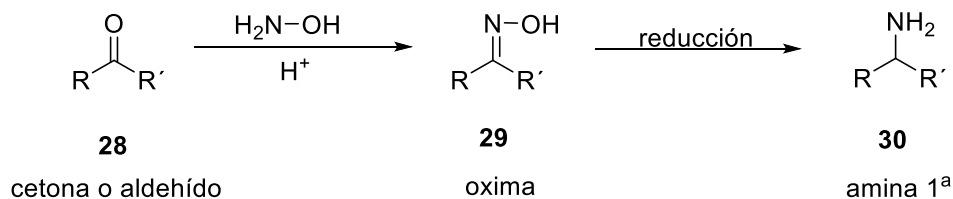
Esquema 6. Reacción de Garavilov utilizando el ligante diamidofosfita monodentado.

Los rendimientos de esta reacción fueron del 44% en un e.e del 97%(S).⁹

2.5 LA REACCIÓN DE AMINACIÓN REDUCTIVA

La aminación reductiva es la síntesis más general de aminas y permite adicionar un grupo alquilo primario o secundario a una amina. Es un proceso de dos pasos; primero se forma un derivado de imina u oxima de una cetona o aldehído, y después se reduce a la amina. El producto puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria, dependiendo de cuantos grupos alquilo estén unidos a las aminas.¹⁰

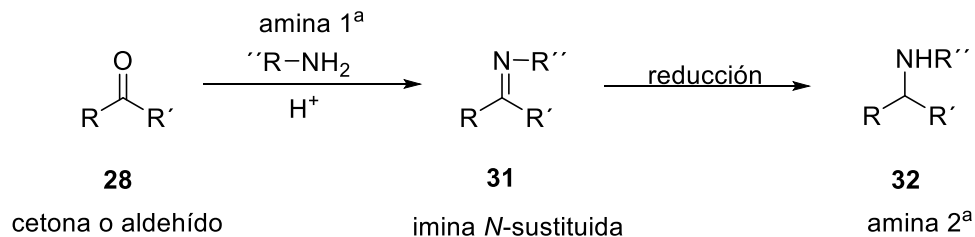
Las aminas primarias **30** resultan de la condensación de la hidroxilamina (sin grupos alquilo) con una cetona o aldehído **28**, seguida por la reducción de la oxima **29**. Se utiliza la hidroxilamina en vez de amoníaco debido a que la mayoría de las oximas son compuestos estables fáciles de aislar. La oxima se reduce utilizando una reducción catalítica, con hidruro de litio y aluminio o zinc y HCl (Esquema 7).



Esquema 7. Formación de una amina primaria mediante una reacción de aminación reductiva.

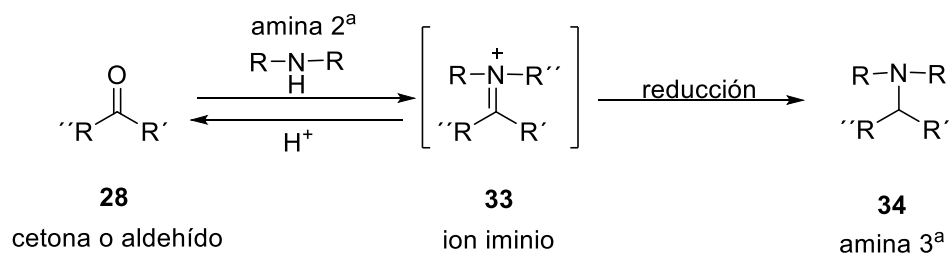
“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

Las aminas secundarias **32** se pueden formar de la condensación de una amina primaria con una cetona o aldehído para dar una imina *N*-sustituída (base de Schiff) **31**. La reducción de la imina forma una amina secundaria **32** (Esquema 8).



Esquema 8. Formación de una amina secundaria mediante una reacción de aminación reductiva.

Las aminas terciarias **34** se podrían obtener a partir de la condensación de una amina secundaria con una cetona o aldehído genera un ion iminio **33**, estos con frecuencia son inestables, por lo que raramente se aíslan. Un agente reductor presente en la disolución (como el borohidruro de sodio) reduce al ion iminio a una amina terciaria (Esquema 9).

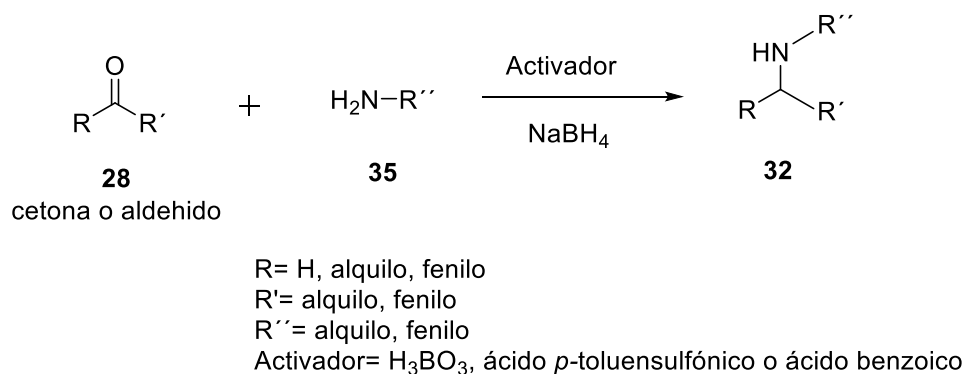


Esquema 9. Formación de una amina terciaria mediante una reacción de aminación reductiva.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

En el año 2005 Tae Cho y Kyu Kang lograron realizar una reacción de aminación reductiva libre de disolvente en la cual únicamente utilizaron una amina **35**, una cetona o aldehído **28**, un activador el cual podía ser ácido bórico, ácido *p*-toluensulfónico o ácido benzoico, y borohidruro de sodio como agente reductor.¹¹

En esta síntesis sus rendimientos fueron excelentes en su mayoría por arriba del 90% (Esquema 11).



Esquema 11. Reacción de Tae Cho y Kyu Kang

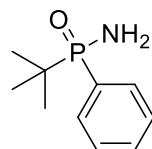
3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Síntetizar fosfinamidas asimétricas y estudiar su aplicación como inductores de quiralidad.

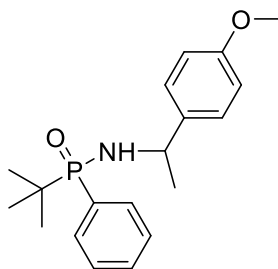
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Obtención de la (R_P/S_P) - P -(*tert*-butil)- P -fenilfosfinamida **36** que funcione como inductor de quiralidad en la reacción de aminación reductiva.



36

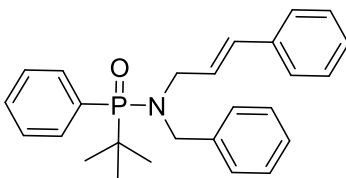
Realizar la aminación reductiva usando como inductor de quiralidad a la fosfinamida **36** para la obtención de **37**.



37

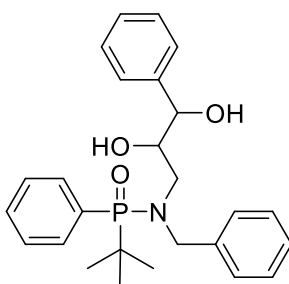
“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

Obtener la (*R,S*)-*N*-bencil-*P*-(*tert*-butil)-*N*-cinnamil-*P*-fenilfosfinamida **38** que se estudiará como inductor de quiralidad en la reacción de dihidroxilación de olefinas.



38

Llevar a cabo una reacción de dihidroxilación de la olefina **38** para la obtención de **39**.



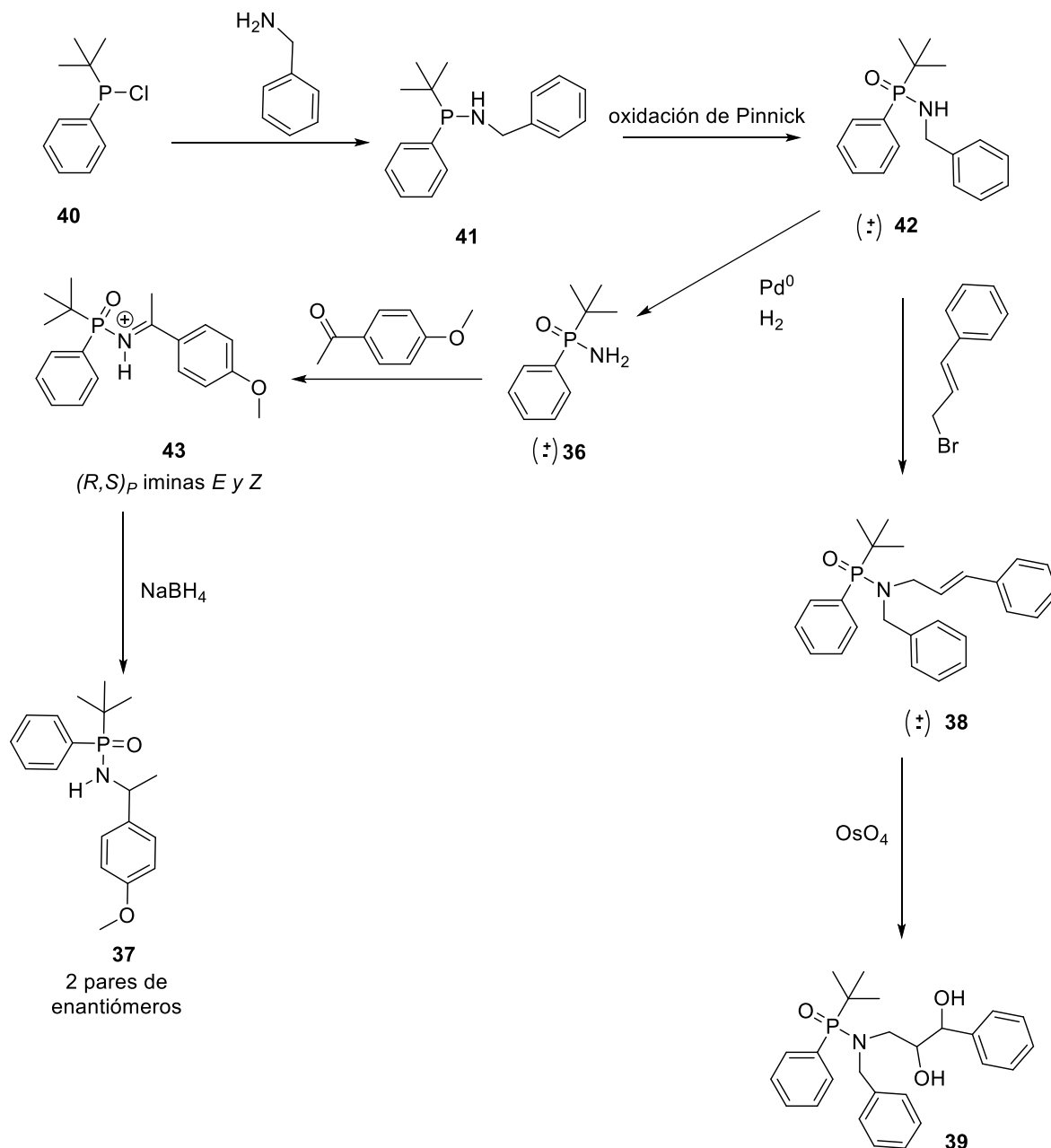
39

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para cumplir nuestros objetivos la materia prima de partida para la síntesis de los inductores quirales es la cloro(*tert*-butil)fenilfosfina **40**. Este compuesto nos proporcionará el átomo de fósforo. Al obtener el producto **37** y **39** presentarán cuatro sustituyentes diferentes unidos al átomo de fósforo. Esta característica hará que se obtenga como mezcla racémica (par de enantiómeros) R_p/S_p .

Para sintetizar este par de moléculas se propuso el siguiente esquema sintético (Esquema 14).

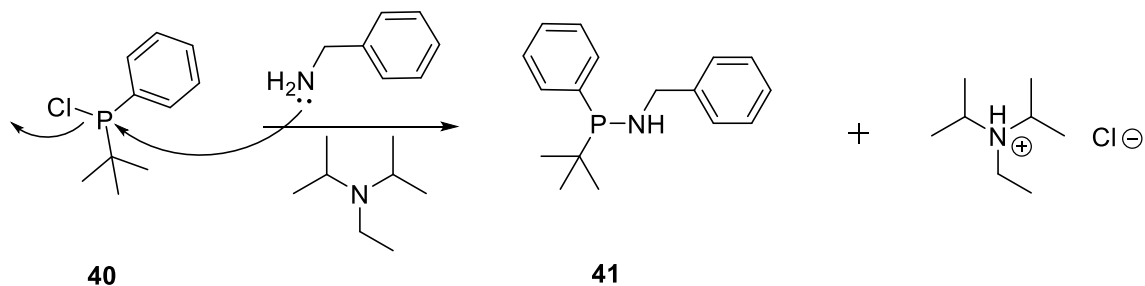
“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”



Esquema 14. Esquema general de la síntesis de los inductores quirales así como las pruebas de su eficacia.

Para la síntesis de la *N*-bencil-1-(*tert*-butil)-1-fenilfosfanamina **41** se utilizó como materia prima a la cloro(*tert*-butil)fenilfosfina **40** que se hizo reaccionar con la bencilamina mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular S_N2.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”



Esquema 15. Mecanismo de reacción de la síntesis del compuesto **41**

Se comprobó el acoplamiento de la bencilamina con el átomo de fósforo mediante el espectro de hidrógeno de RMN en el cual se observan nuevas señales respecto a la materia prima, estas señales aparecen entre 7.2 y 7.4 ppm que corresponden a señales aromáticas así como señales entre 3.8 y 4.2 ppm, estas señales presentan una multiplicidad doble de dobles y pertenecen a los hidrógenos bencilícos.

Los hidrógenos bencilícos presentan diferentes desplazamientos debido a que el átomo de fósforo es asimétrico ocasionando que los hidrógenos presenten diferente ambiente químico y magnético haciéndolos hidrógenos diastereotópicos.

Ambos hidrógenos presentan multiplicidad dobles de doble debido al acoplamiento geminal H-H y al acoplamiento a tres enlaces con el átomo de fósforo.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

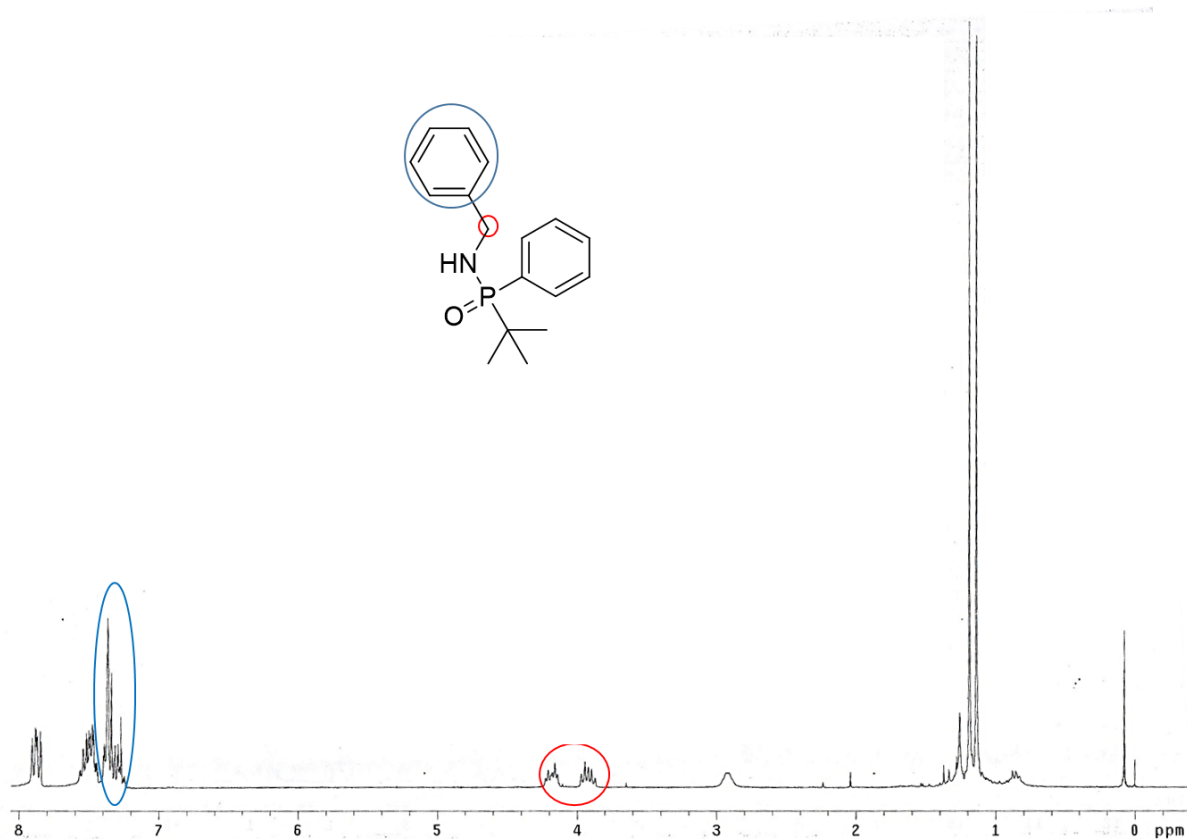
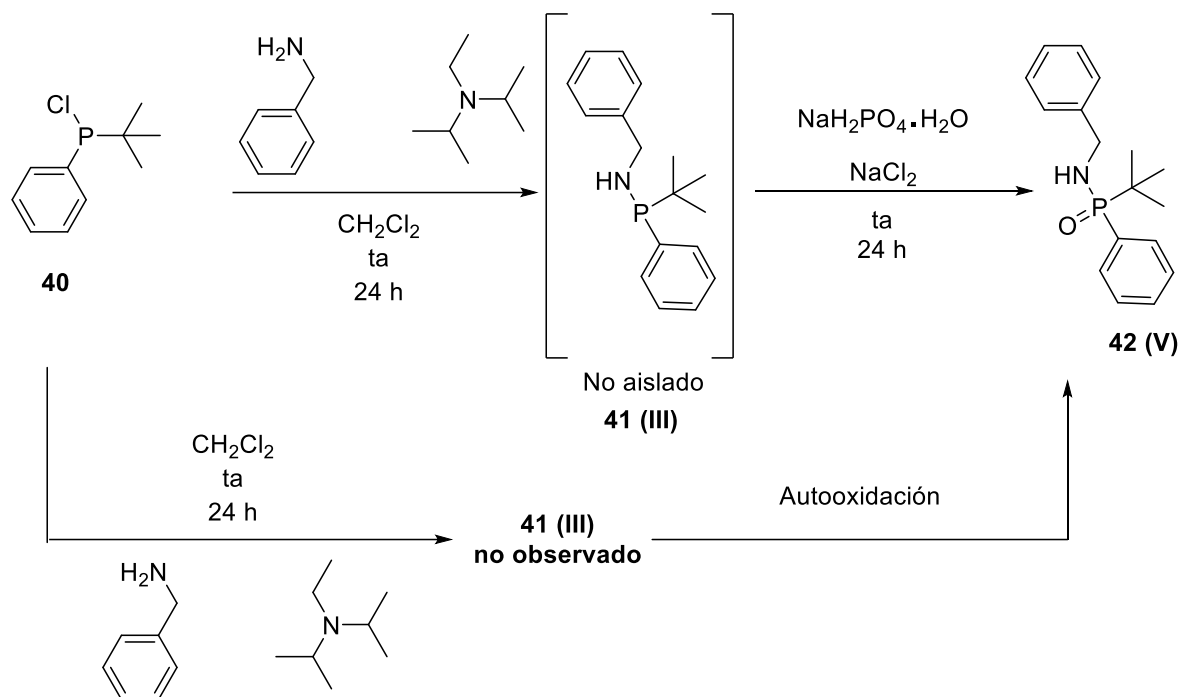


Figura 12. Espectro de ^1H del *N*-bencil-*P*-(*tert*-butil)-*P*-fenilfosfinamida **41**

Posteriormente el crudo de reacción se sometió a las condiciones de oxidación de Pinnick sin embargo se observó un detalle interesante; el producto no sufrió ningún cambio. Las características cromatográficas y espectroscópicas (RMN- ^1H , RMN- ^{13}C y RMN- ^{31}P) fueron las mismas que las obtenidas en la reacción anterior por lo que se propone que este compuesto sufre un proceso de autooxidación formando directamente el producto **42** (esquema 16).

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

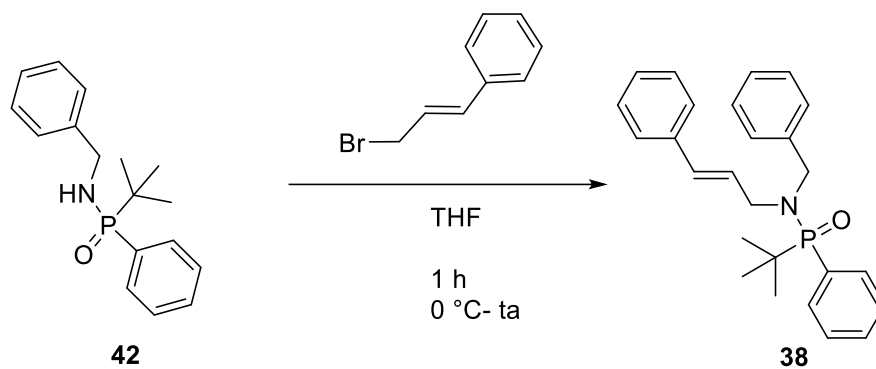


Esquema 16. Proceso de autooxidación de **41**

Una vez obtenido el compuesto **42**, se hizo reaccionar con bromuro de cinnamilo mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular $\text{S}_{\text{N}}2$ para obtener la *N*-bencil-*P*-(*tert*-butil)-*N*-cinnamil-*P*-fenilfosfinamida **38**.

La reacción se realizó en THF como disolvente y *tert*-butóxido de potasio como base a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y posteriormente se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y después de una hora se dio por terminada. El compuesto **38** se obtuvo como un líquido amarillo viscoso en un rendimiento del 83% después de su purificación cromatográfica.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”



Esquema 17. Condiciones de reacción para la obtención de **44**

El compuesto obtenido **38** se caracterizó por RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P .

En el espectro de RMN de ^1H se observa a 3.7 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos y pertenecen a los hidrógenos alílicos. También se observa otra señal múltiple a 6.2 ppm que integra para dos hidrógenos y que pertenecen a los hidrógenos vinílicos. Así como se ve el incremento en la integral de las señales pertenecientes a los hidrógenos aromáticos.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

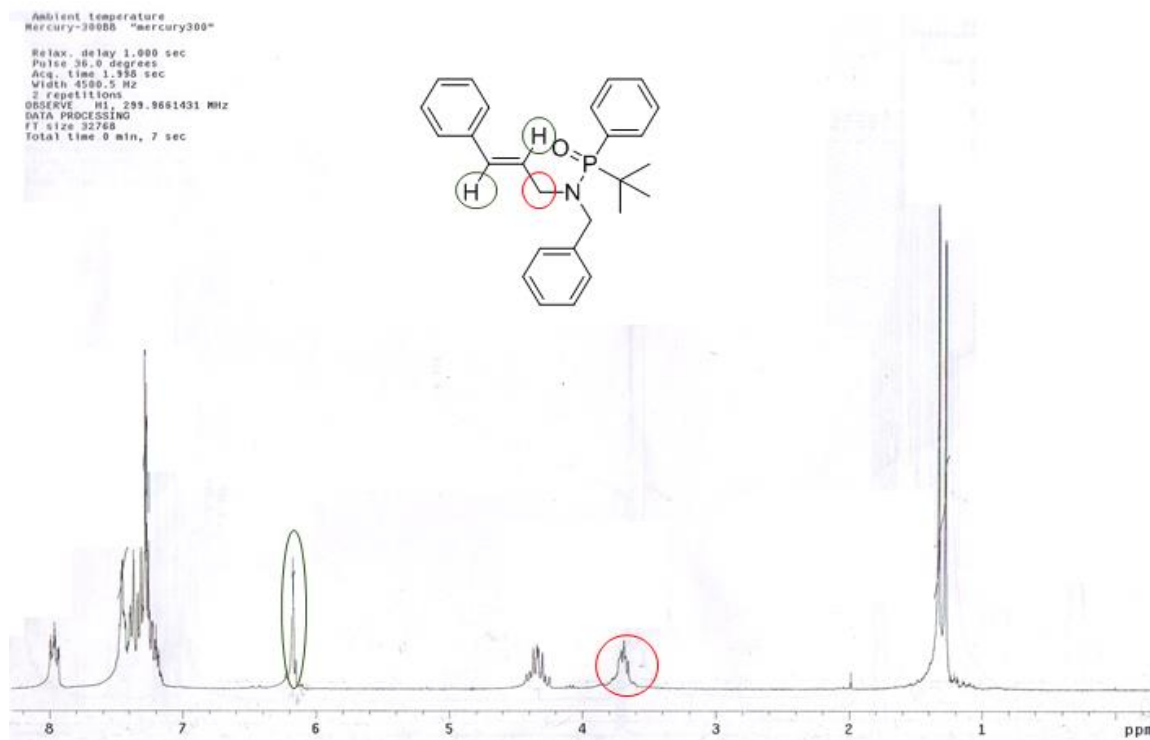
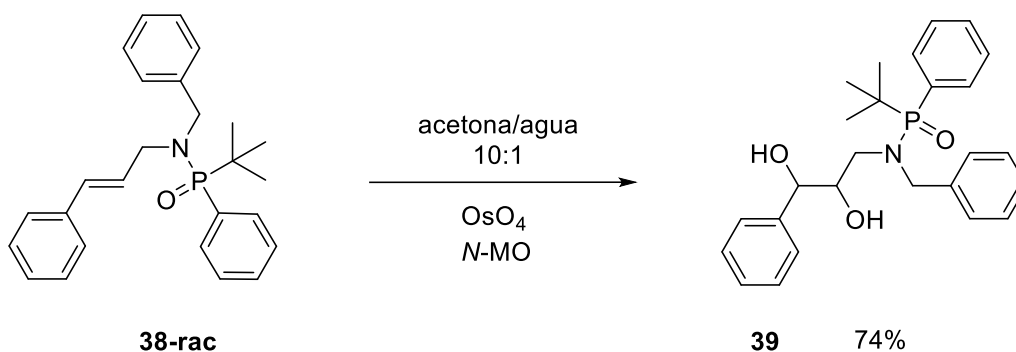


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H del *N*-bencil-*P*-(*tert*-butil)-*N*-cinnamil-*P*-fenilfosfinamida **38**.

Posteriormente el compuesto **38** se hizo reaccionar con tetraóxido de osmio y *N*-MO en una mezcla acetona-agua como disolvente (condiciones de dihidroxilación de Upjhon) para obtener el compuesto dihidroxilado **39** en un rendimiento del 74% después de su purificación cromatográfica.



Esquema 18. Síntesis de la *N*-bencil-*P*-(*tert*-butil)-*N*-(2,3-dihidroxi-3-fenilpropil)-*P*-fenil fosfinamida **39**.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

Se comprobó la obtención del compuesto **39** mediante RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P .

En el espectro de hidrógeno se observa la desaparición de la señal en 6.17 ppm que corresponde a los hidrógenos vinílicos del compuesto **38**, así como la aparición de dos nuevas señales en 4.60 y 4.26 ppm que corresponden a los hidrógenos enlazados a los carbonos con grupos hidroxilos.

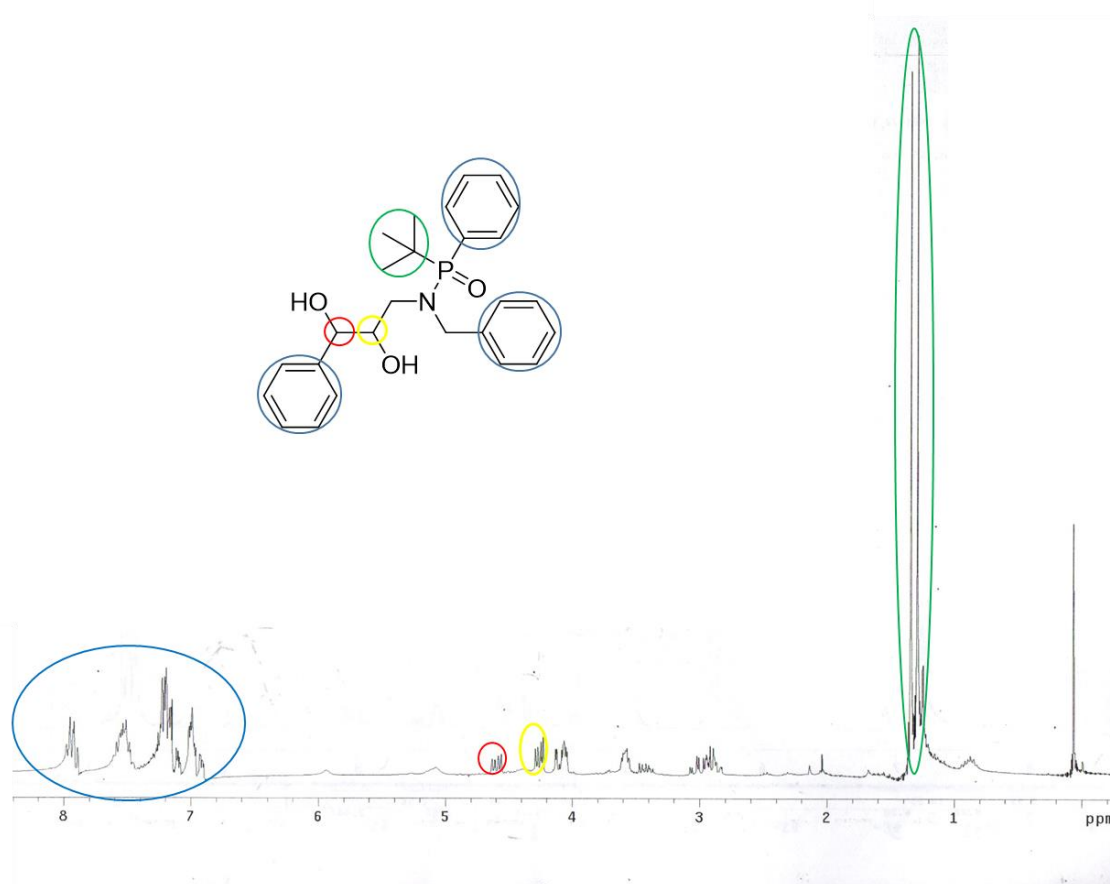
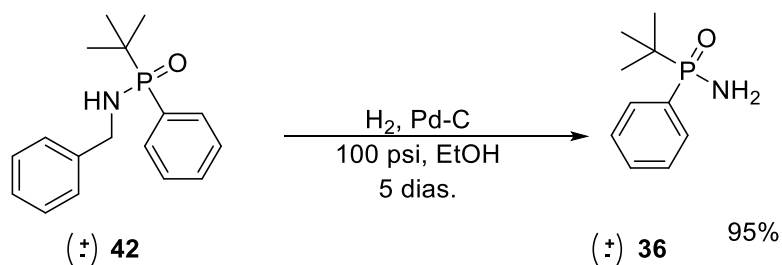


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **39**.

Sin embargo el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción mostró una mezcla de diastereoisómeros en cantidades equimolares, razón por la cual se concluyó que la reacción no es diastereoselectiva.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

Por otro lado se realizó la reacción de desbencilación del compuesto **42** con el fin de obtener la fosfinamida **36** que será utilizada como auxiliar quiral. El compuesto **42** se hizo reaccionar en una atmosfera de hidrógeno molecular (H_2) a una presión de 100 psi en etanol como disolvente y Pd^0 soportado sobre carbono (catalizador). La reacción se mantuvo en agitación magnética por 5 días. La mezcla de reacción se filtró sobre celita, el filtrado se evaporó en el rotavapor y se generó el compuesto **36**. Este compuesto no requirió purificación y se obtuvo como un líquido café en un rendimiento del 95%.



Esquema 19. Desbencilación del compuesto **42**.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

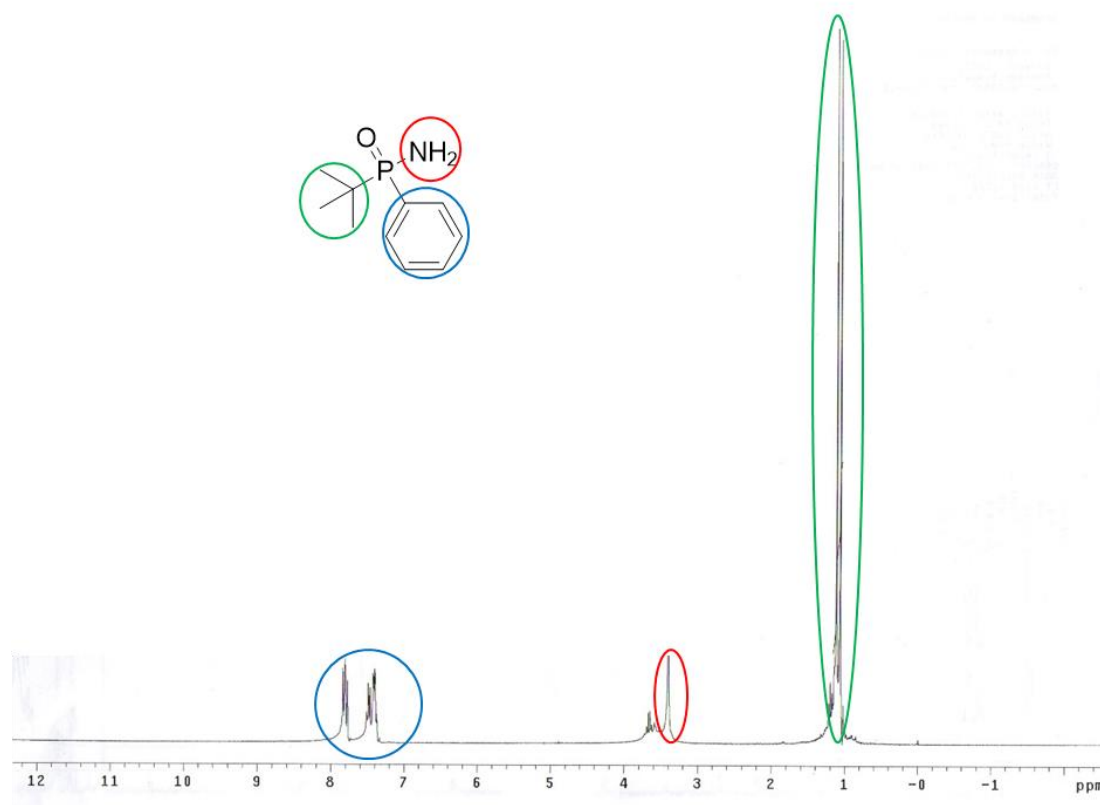


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **36**.

El compuesto **36** se caracterizó por RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P.

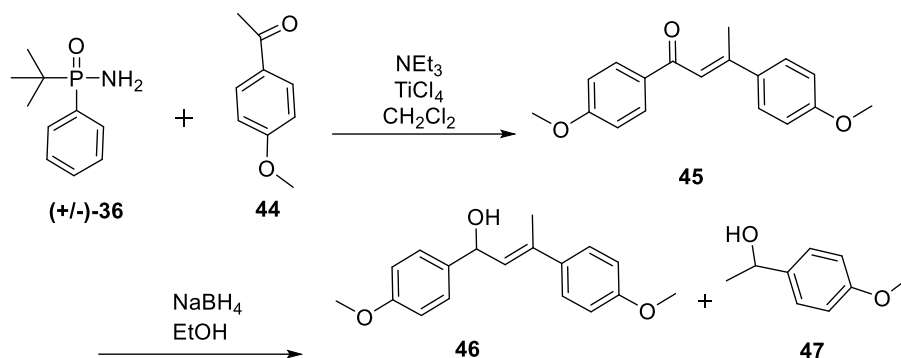
En el espectro de RMN de ¹H se puede observar la desaparición de los hidrógenos bencílicos en 3.8 y 4.2 ppm así como cinco hidrógenos aromáticos.

El compuesto **36** se hizo reaccionar con *p*-metoxi acetofenona **44** mediante una reacción de aminación reductiva para generar el compuesto **37**.

El compuesto (+/-)-**36** se hizo reaccionar con *p*-metoxi acetofenona, NEt₃, TiCl₄ y diclorometano como disolvente. Posteriormente, el crudo de reacción se sometió a condiciones reductivas con borohidruro de sodio con el objetivo de obtener el

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

compuesto **37**. Sin embargo, los productos de reacción recuperados fueron el de la condensación aldólica **45** y los productos de reducción **46**, **47**.

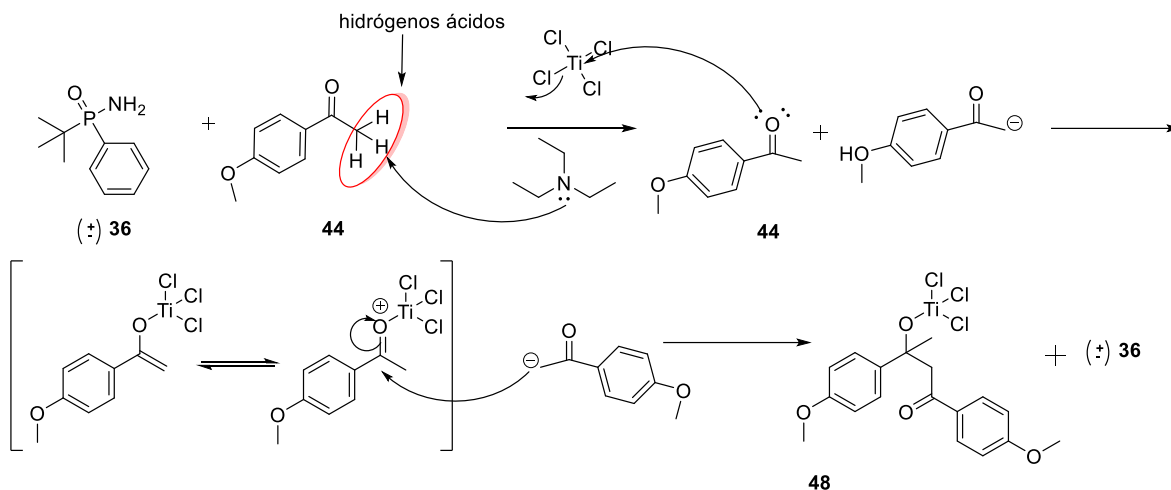


Esquema 20. Productos obtenidos con la metodología de Notar y Wegner.

La propuesta para explicar el por qué no funcionó la metodología de Notar y Wegner es que en su metodología el aldehído utilizado no posee hidrógenos ácidos y la trietilamina no afecta en lo absoluto al aldehído, únicamente cumple la función de neutralizar el ácido clorhídrico que se libera de la reacción.

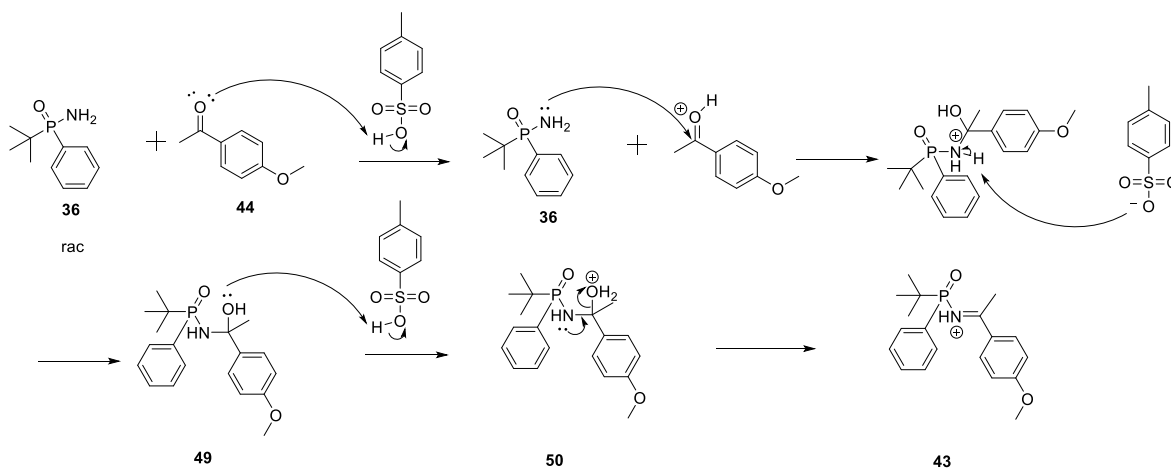
Sin embargo nuestra cetona si posee hidrógenos ácidos los cuales pueden ser extraídos por la trietilamina y por otro lado, el cloruro de titanio (IV) está activando el carbono del grupo carbonilo en otra molécula de cetona lo cual favorece bastante la reacción de condensación aldólica.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”



Esquema 21. Propuesta de mecanismo de reacción del producto de condensación aldólica obtenido.

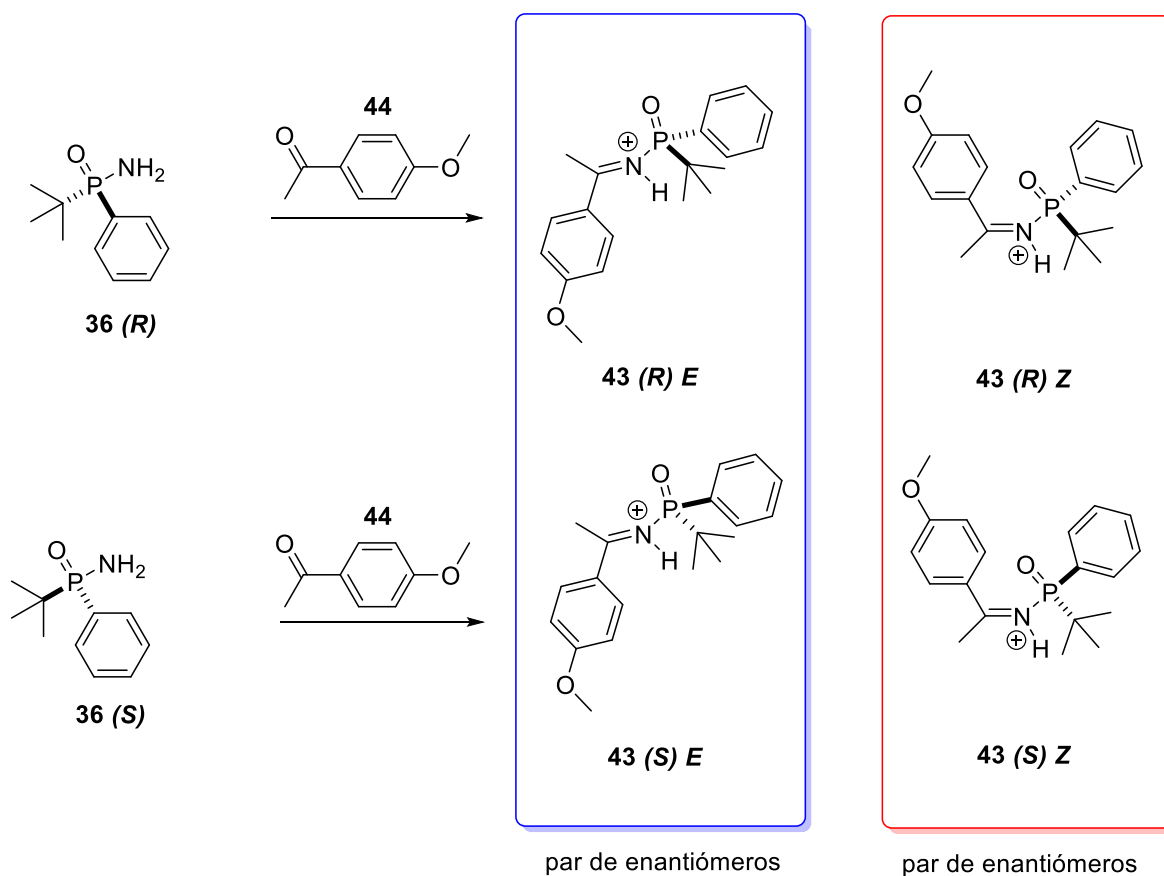
Después de estos resultados no satisfactorios se decidió llevar a cabo la metodología utilizada fue la reportada por Tae Cho y Kyu Kang, para esto se mezclan los compuestos **36** y **44** durante 15 minutos para homogeneizar el sistema y posteriormente se agrega el ácido *p*-toluensulfónico como activador del grupo carbonilo de **44** para hacer más efectivo el ataque nucleofílico de **36**.



Esquema 22. Mecanismo de la reacción de aminación reductiva con la metodología de Cho y Kang.¹¹

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

A partir del intermediario **50** es posible obtener cuatro diferentes iminas como dos pares de enantiómeros. Los pares de enantiómeros correspondientes son: ***R_P-E*** / ***S_P-E*** y ***R_P-Z*** / ***S_P-Z***. Esto se debe a la mezcla racémica ***R_P*** / ***S_P*** que se usa como materia prima y de cada enantiómero se generan dos iminas (***E*** y ***Z***).



Esquema 23. Iones iminio posibles obtenidos de la reacción.

Posteriormente se adicionó borohidruro de sodio, obteniéndose una mezcla de pares de enantiómeros de las correspondientes fosfinamidas.

El análisis de RMN de ^{13}P del crudo de reacción mostró la presencia de materia prima así como dos señales nuevas (43.05 y 41.13 ppm en una relación 10:2.8

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

respectivamente) pertenecientes a los dos pares de enantiómeros. R_P - S / S_P - R y R_P - R / S_P - S .

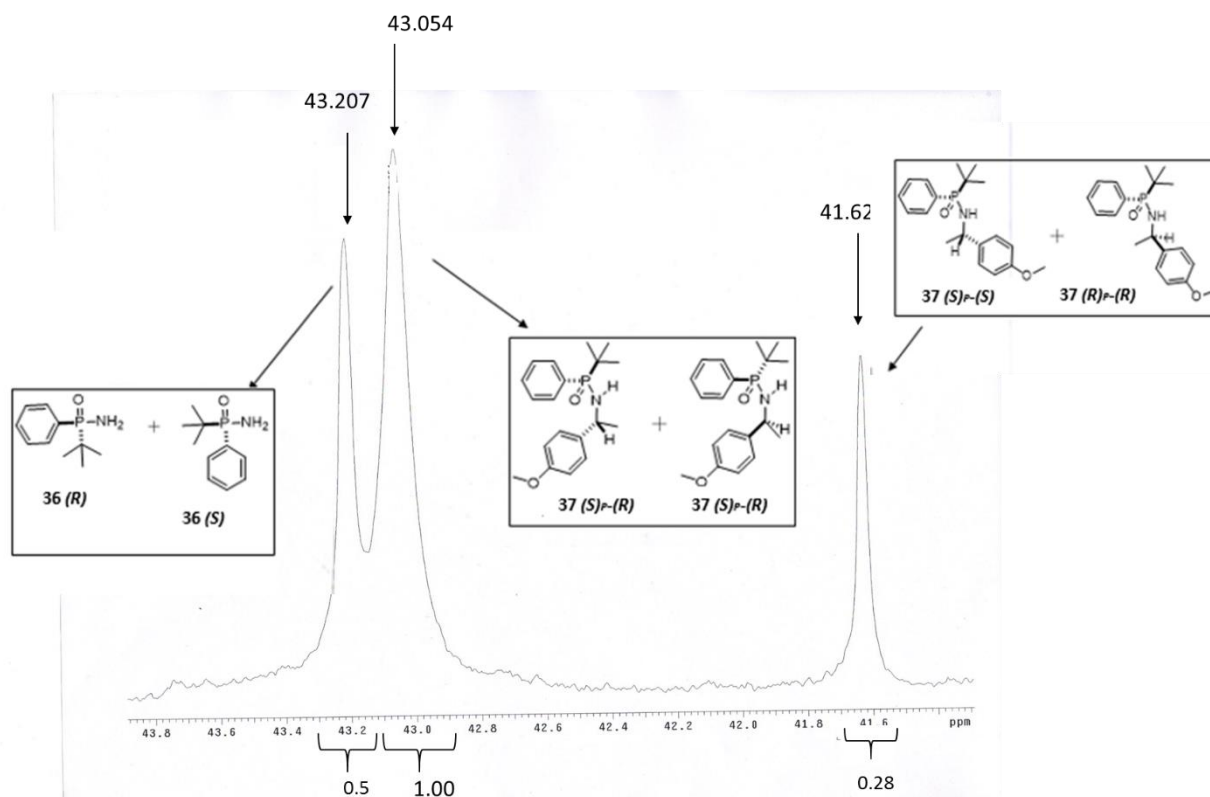


Figura 16. Espectro de RMN de ^{31}P del crudo de la reacción de aminación reductiva.

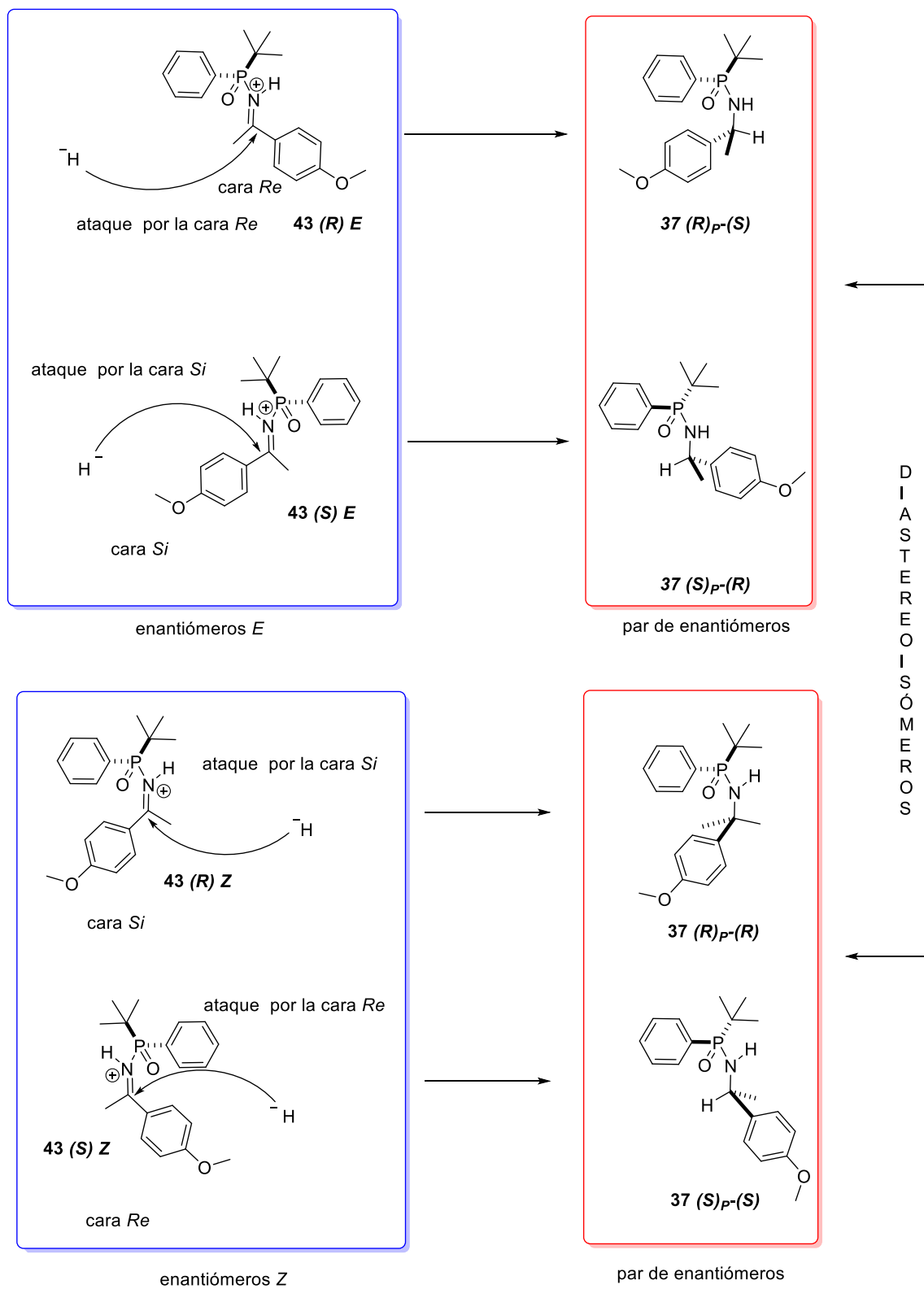
Para determinar que par de enantiómeros son los productos mayoritarios, nos basamos en los resultados obtenidos por Notar, Wagner y Colobert, donde se observa que los grupos fenilo y *tert*-butilo unidos al átomo de fósforo son los que induce la selectividad de la reacción.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES
QUIRALES”

En nuestro caso el hidruro puede atacar por la cara *Re* o la cara *Si* del carbono del ion iminio de los intermediarios **43**. Realizando el análisis conformacional y basándonos en los resultados de Notar, Wagner y Colobert se propone lo siguiente:

Para los enantiómeros *E*, si el átomo de fósforo tiene configuración (*R*), entonces obtendremos el producto **37** (*R_P-R*). Por el contrario si el átomo de fósforo posee la configuración (*S*), entonces obtendremos el producto **37** (*S_P-S*).

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”



Esquema 25. Posibles adiciones del grupo hidruro a los compuestos **43 (R) E**, **43 (S)**, **43(R) Z**,

43(S) Z.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

Para los enantiómeros *Z*, si el átomo de fósforo tiene configuración (*R*), entonces obtendremos el producto **37** (*R*)_P-(*S*). Por el contrario si el átomo de fósforo posee configuración (*S*), entonces obtendremos el producto **37** (*S*)_P-(*R*).

Recordando que los iminios *E* son más estables y que generan los compuestos mayoritarios, se propone que la señal mayoritaria (43.05 ppm) pertenece al par de enantiómeros con mayor integración (*R*)_P-*S* / *S*_P-(*R*) y por el contrario los productos minoritarios son los compuestos que presentan el desplazamiento a 41.6 ppm y corresponden a los enantiómeros (*R*)_P-(*R*) / (*S*)_P-(*S*).

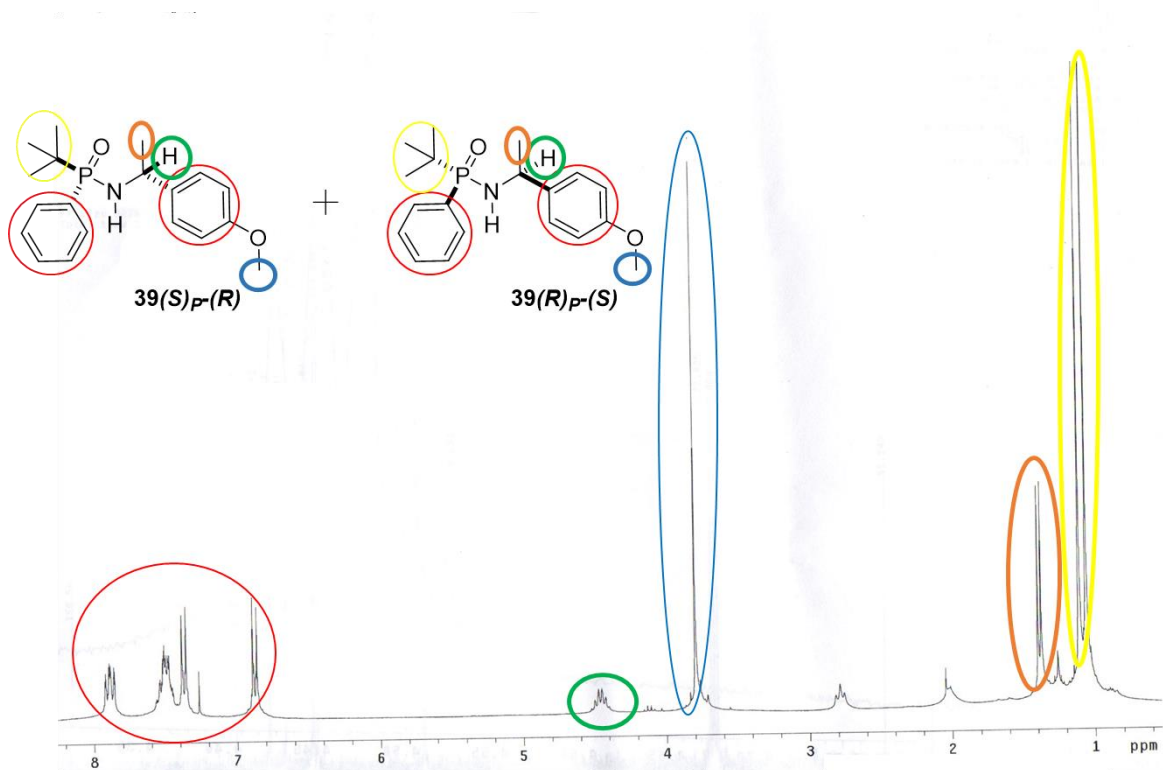


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de los enantiómeros (*R*)-*P*-(*tert*-butil)-*P*-fenil-*N*-((*R*)-1-(*p*-tolil)etil)fosfinamida **37** (*R*)_P-(*S*). y (*S*)-*P*-(*tert*-butil)-*P*-fenil-*N*-((*S*)-1-(*p*-tolil)etil)fosfinamida **37** (*S*)_P-(*R*).

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

Se comprobó que se obtuvo el producto mediante espectroscopia de RMN de hidrógeno, en la que se observan claramente para los compuestos mayoritarios la señal del hidrógeno (bencílico) del nuevo centro quiral formado a 4.42 ppm como una señal múltiple debido al acoplamiento con el metilo y el átomo de fósforo. Lo anterior nos indica que el ion iminio se redujo satisfactoriamente. Otra señal clave es la señal doble que aparece en 1.4 ppm, esta pertenece al metilo del nuevo centro quiral, de no haberse reducido el ion iminio esta sería una señal simple.

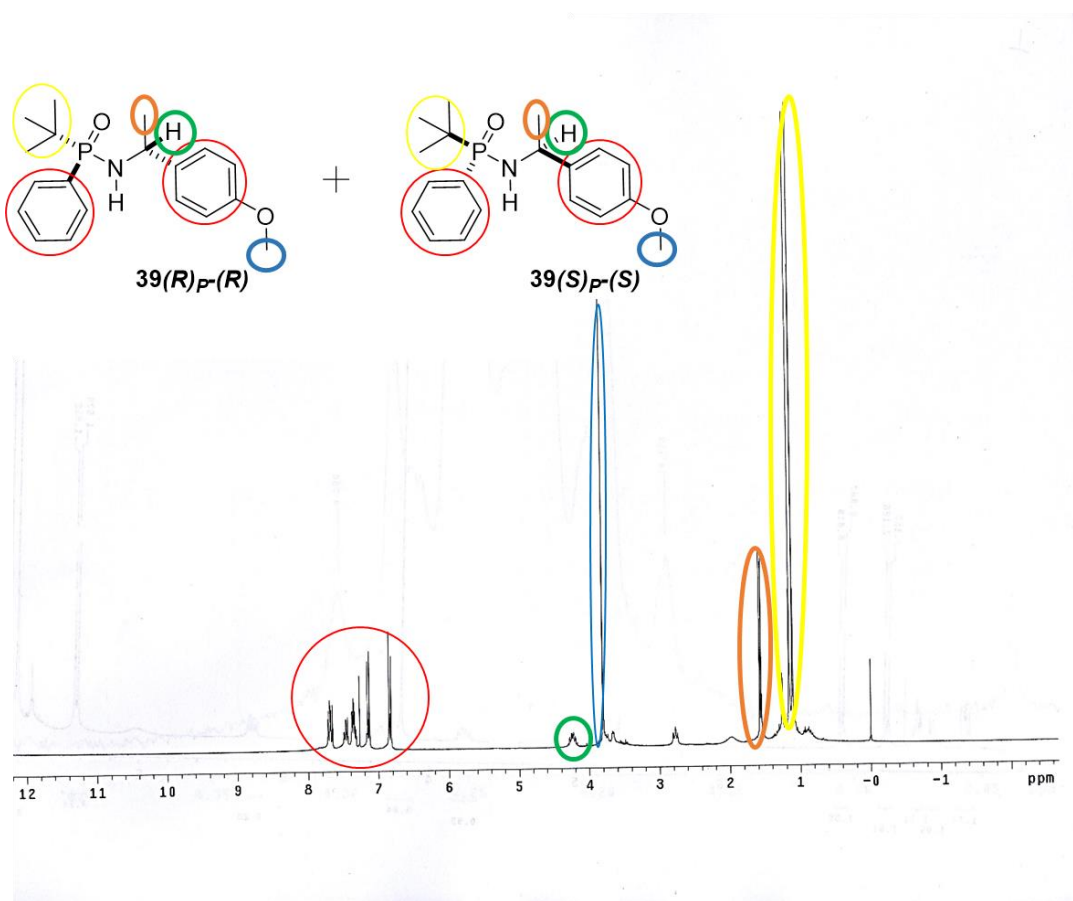


Figura 18. Espectro de los enantiómeros *(R)*-*P*-(*tert*-butil)-*P*-fenil-*N*-((*S*)-1-(*p*-tolil)etil)fosfinamida **37** *(R)*-*P*-*(R)* y *(S)*-*P*-(*tert*-butil)-*P*-fenil-*N*-((*R*)-1-(*p*-tolil)etil)fosfinamida **37** *(S)*-*P*-*(S)*.

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES
QUIRALES”

De la misma forma, para los compuestos **37-(R)_P-(R)** y **37-(S)_P-(S)** se puede observar una gran similitud con el espectro anterior. Sin embargo los desplazamientos de las señales del hidrógeno y del grupo metilo del nuevo centro quiral, se desplazan a 4.2 ppm y 1.6 ppm respectivamente.

Por último se calculó el exceso diastereoisomérico que hay entre ambos productos, con base en la integral de las señales en el espectro de RMN de ³¹P del crudo de reacción. Este se calculó mediante la siguiente expresión.

$$e. d. = |\% \text{ par de enantiómeros 1} - \% \text{ par de enantiómeros 2}|$$

Entonces:

$$e. d. = |80\% - 20\%| = 60\%$$

El exceso diastereoisomérico del par de enantiómeros **37 (R)_P-(S)** y **37 (R)_P-(S)** es de 60% respecto al par de enantiómeros **37 (R)_P-(R)** y **37 (S)_P-(S)**.

5 CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología para sintetizar el compuesto de fósforo **36** con inducción quiral.

Se estudió la capacidad del inductor quiral la *P-tert*-butil-*P*-fenil fosfinamida **36** en la reacción de aminación reductiva en diferentes condiciones encontrando que presenta un exceso diastereoisomérico del 60%.

La reacción de aminación reductiva se ve afectada por la presencia de hidrógenos ácidos α al carbonilo obteniendo productos de condensación aldólica.

6 DISEÑO EXPERIMENTAL

6.1 GENERALIDADES

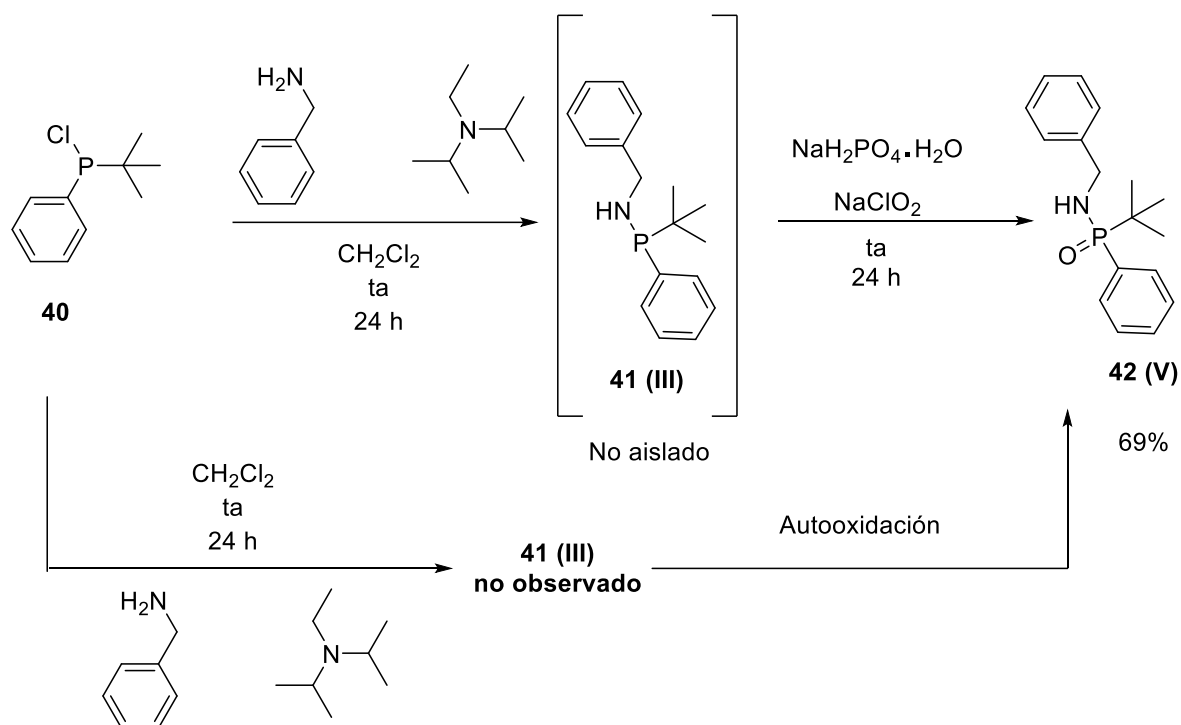
Todas las reacciones se realizaron dentro de campanas de extracción en atmósfera de argón y con disolventes anhidros. Para monitorear las reacciones se utilizó cromatografía en placa fina y lámpara de UV para observar la formación de nuestros productos, además de molibdato de amonio como revelador.

Para la purificación de los crudos de reacción se utilizó la técnica de cromatografía en columna, utilizando sistemas de hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones para aislar el producto deseado.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{31}P se obtuvieron mediante un espectrómetro de RMN de 300 MHz y utilizando como disolvente cloroformo deuterado, en donde el TMS fungió como referencia interna del equipo.

Las constantes de acoplamiento se expresan como J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales se expresan en ppm para un espectro de RMN de ^1H , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (t) triple y (m) múltiple.¹²

6.2 PREPARACIÓN DE LA *N*-BENCIL-1-(*tert*-BUTIL)-1-FENIL FOSFINAMIDA **42**



En un matraz redondo seco provisto de una barra magnética y bajo atmósfera de argón se agrega 0.1 mL (0.99 mmol) de bencilamina y se diluye con 1 mL de diclorometano anhidro. El matraz se coloca sobre una parrilla de agitación y se añaden 0.21 mL (1.24 mmol) de DIPEA y se deja en agitación durante 15 minutos, posteriormente en baño de hielo se agregan 0.093 mL (4.98 mmol) de cloro *tert*-butilfenilfosfina **40**. El baño de hielo se retira a los 10 minutos y se deja a temperatura ambiente, la reacción se monitorea mediante cromatografía en capa fina a las 24 horas de reacción. Posteriormente se añaden 0.152 g (1.1 mmol) de

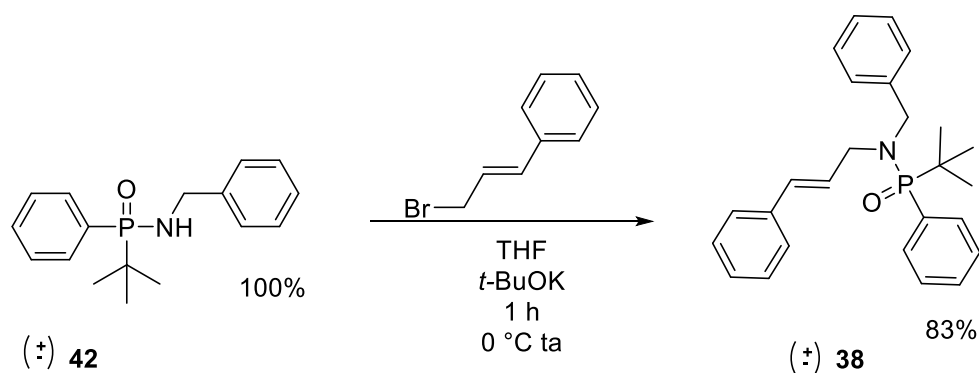
“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

NaH₂O₂·H₂O y 0.09 g (1.1 mmol) de NaClO₂ y se deja durante 2 días pero al final se observa por medio de cromatografía en capa fina que se obtiene lo mismo que para la obtención del producto **42** por lo que se propone que este compuesto sufre un proceso de autooxidación durante su formación, obteniendo de forma directa el compuesto **42** a partir del compuesto **40** en un rendimiento del 69%. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (d, *J* = 14.7 Hz, 9H), 3.17 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.49 (m, 3H), 7.87 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ: 24.9, 44.31, 44.34, 127.3, 127.6, 128.1, 128.2, 128.5, 131.7, 133.7, 133.8.

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ: 44.32.

6.3 PREPARACIÓN DE LA *N*-BENCIL-*P*-(*tert*-BUTIL)-*N*-CINAMIL-*P*-FENIL FOSFINAMIDA **38**



En un matraz redondo de 50 mL limpio y seco provisto de una barra magnética se añaden 0.250 g (0.87 mmol) de **42** y se hace pasar con gas argón. Se añaden 3 mL de THF anhidro y se coloca en una parrilla de agitación con un baño de hielo y se le agregan 1.31 mL de solución de *tert*-butoxido de potasio 1M (1.31 mmol).

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES
QUIRALES”

En otro matraz redondo de 25 mL limpio y seco se agregan 0.258 g (1.31 mmol) de bromuro de cinamilo y se hace pasar con gas argón. Una vez inertizado se le agrega 1 mL de THF anhidro y se traspasa el contenido de este matraz, al matraz que se encuentra en agitación a través de una cánula.

La reacción se deja en agitación durante 1 hora y se monitorea mediante cromatografía en capa fina, se suspende al paso de 1 hora al observar ausencia de materia prima.

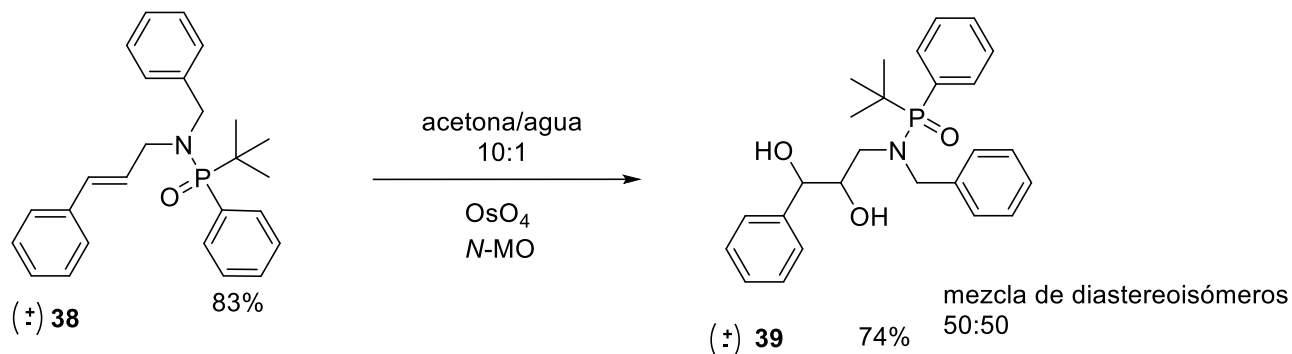
Se extrae la fase orgánica con acetato de etilo y agua, se realizan 3 lavados con acetato de etilo a la fase acuosa.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, se utiliza un sistema 4:1 hexano/acetato de etilo para obtener un primer producto, posteriormente un sistema 2:1 para obtener un segundo producto la *N*-bencil-*P*-(*tert*-butil)-*N*-cinamil-*P*-fenil fosfinamida como un líquido amarillo canario, en un rendimiento del 83%. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.29 (d, *J* = 14.7 Hz, 9H), 3.72 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.34 (m, 15H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 26.2, 33.4, 34.6, 47.9, 49.2, 125.5, 126.0, 126.8, 127.2, 127.8, 127.9, 128.1, 129.9, 131.2, 131.4, 132.2, 132.5, 133.3, 136.1, 136.9, 137.0

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ: 48.18

6.4 PREPARACIÓN DE LA *N*-BENCIL-*P*-(*tert*-BUTIL)-*N*-(2,3-DIHIIDROXI-3-FENILPROPI)-*P*-FENIL FOSFINAMIDA 39



En un matraz redondo de 25 mL limpio provisto de una barra magnética se añaden 0.050 g (0.123 mmol) de **38**, se le agregan 5 mL de acetona y 0.5 mL de agua, se coloca el matraz en una parrilla de agitación y se añaden 0.021 g (0.185 mmol) de *N*-MO dejándolo en agitación durante 10 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se agregan 0.074 mL (7.43×10^{-3} mmol) de OsO₄. Se deja en agitación durante 3 días y se retira al observar ausencia de materia prima mediante cromatografía en placa fina.

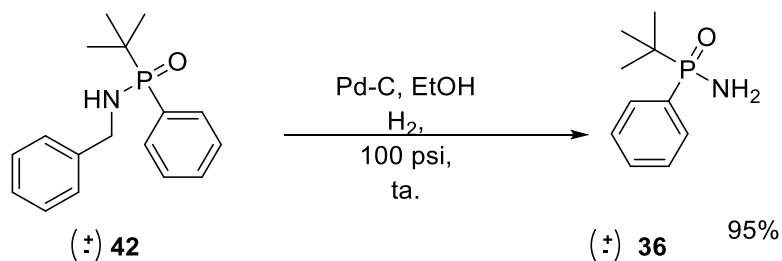
Se extrae la fase orgánica con acetato de etilo y agua realizando 3 lavados de acetato de etilo. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en sistema 1:1 hexano/ acetato de etilo, se obtiene el producto en un rendimiento del 74%. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (d, $J = 15.3$ Hz, 9H), 2.94 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.21 (m, 6H), 7.52 (m, 3H), 7.96 (m, 2H).

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES
QUIRALES”

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 26.5, 26.6, 34.6, 47.9, 49.2, 125.5, 126.0, 126.8, 127.2, 127.8, 127.9, 128.1, 129.9, 131.2, 131.4, 132.2, 132.5, 133.3, 136.1, 136.9, 137.0

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ: 52.28

6.5 PREPARACIÓN DE LA *P*-TERT-BUTIL-*P*-FENIL FOSFINAMIDA 36



Experimento 1

En un matraz redondo de 35 mL limpio y seco provisto con una barra magnética, se agregan 0.320 g (1.11 mmol) del compuesto **42** y 0.064 g (0.22 mmol) de hidróxido de paladio previamente activado durante media hora en una estufa a 150 °C. Se agregan 5 mL de etanol y se coloca dentro de un hidrogenador, este se satura de gas H₂ a una presión de 100 psi y posteriormente se coloca en una parrilla de agitación. La reacción se monitorea por cromatografía en placa fina, al quinto día se observa que el avance de la reacción no era bueno por lo que se procedió a agregar 2 gotas de ácido acético durante los días 5, 6 y 7, se da por terminada la reacción 10 días después de iniciada. El contenido del matraz se

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES
QUIRALES”

hace pasar sobre una pipeta con algodón y celita y se lava con etanol repetidas veces, esto con el fin de retener el hidróxido de paladio en la celita.

El etanol se evapora a presión reducida y posteriormente se purifica el crudo de reacción obtenido por cromatografía en columna, usando como fase móvil únicamente acetato de etilo. Se obtuvo *P-terbutil-P-fenil fosfinamida* como un líquido café oscuro en un 90% de rendimiento.

Experimento 2

En un matraz redondo de 50 mL limpio y seco provisto de una barra magnética se añaden 0.5 g (1.74 mmol) del compuesto **42** y 0.25 g (0.435 mmol) paladio soportado en carbono previamente activado durante media hora en una estufa a 150°C. Se agregan 5 mL de etanol se tapa con un tapón y se conecta al vacío con ayuda de una aguja y una jeringa con el fin de eliminar la mayor parte posible de aire del matraz, después se le colocan 4 globos con gas H₂ y se coloca en agitación la reacción. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina, 5 días después se observa ausencia de materia prima por lo que se da por terminada la reacción. El contenido del matraz se hace pasar sobre una pipeta con algodón y celita y se lava con etanol repetidas veces, esto con el fin de retener el hidróxido de paladio en la celita.

El etanol se evapora a presión reducida y posteriormente se purifica el crudo de reacción obtenido por cromatografía en columna, usando como fase móvil únicamente acetato de etilo. Se obtiene el *P-tert-butil-P-fenil fosfinamida* como un

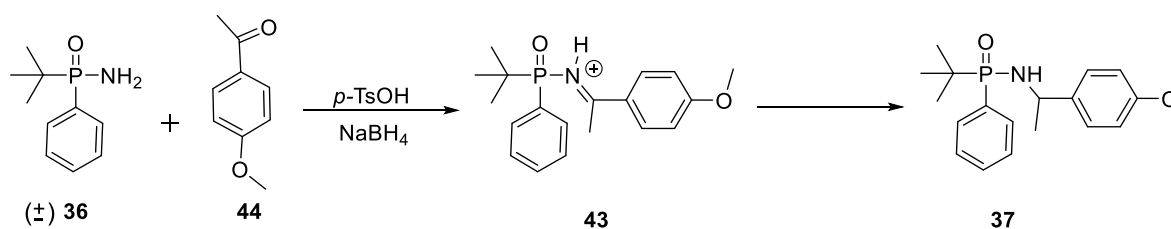
“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

líquido café oscuro en un 95% de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.08 (d, *J* = 15.6Hz, 9H), 3.40 (s, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.80 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 24.4, 32.5, 127.7, 127.9, 131.4, 131.5, 132.9, 133.1.

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ: 43.5.

6.6 REACCIÓN DE AMINACIÓN REDUCTIVA PARA LA OBTENCIÓN DEL PRODUCTO 43



Experimento 1

En un matraz redondo de 10 mL limpio y seco provisto de una barra magnética se añaden 0.034 g (0.226 mmol) de *p*-metoxi acetofenona **44** y se hace pasar con gas argón. Posteriormente se disuelve con 0.5 mL de diclorometano anhidro y se coloca en una parrilla de agitación en un baño de hielo y se le añade 0.114 mL (0.126 mmol) de TiCl₄ y se deja en agitación durante 15 minutos.

En otro matraz se añaden 0.045 g (0.228 mmol) del compuesto **36** y se purga con gas argón, se disuelve con 0.5 mL de diclorometano anhidro y 0.1 mL (0.751 mmol) de NEt₃. El contenido de este matraz se traspara al matraz en la parrilla de agitación con ayuda de una cánula y se deja en agitación durante 2 horas. Una vez pasado este tiempo se evapora el contenido del matraz y se le adiciona 0.025

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES
QUIRALES”

g (0.660 mmol) de NaBH_4 , se deja en agitación durante media hora. Posteriormente se extrae la fase orgánica con acetato de etilo y agua, el disolvente se evapora a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna en un sistema 4:1 hexano/acetato de etilo, sin embargo únicamente se obtiene el alcohol proveniente de la reducción de la *p*-metoxi acetofenona.

Experimento 2

En un matraz redondo de 10 mL limpio y seco provisto de una barra magnética se añaden 0.034 g (0.226 mmol) de *p*-metoxi acetofenona **44** y se hace pasar con gas argón. Posteriormente se disuelve con 0.5 mL de diclorometano anhidro y se coloca en un ultraenfriador a -75°C y se le añade 0.114 mL (0.114 mmol) de TiCl_4 y se deja en agitación durante 15 minutos.

En otro matraz redondo se añaden 0.045 g (0.228 mmol) del compuesto **36** y se hace pasar con gas argón, se disuelve con medio mL de diclorometano anhidro y 0.1 mL (0.684 mmol) de NEt_3 . El contenido de este matraz se traspasa al matraz en el ultraenfriador con ayuda de una cánula y se deja en agitación durante 2 horas. transcurrido este tiempo se evapora el disolvente del matraz y se le adicionan 0.025 g (0.660 mmol) de NaBH_4 y EtOH, se deja en agitación durante media hora. Posteriormente se extrae la fase orgánica con acetato de etilo y agua, el disolvente se evapora a presión reducida y el crudo de reacción se purifica

“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”

mediante cromatografía en columna en un sistema 4:1 hexano/acetato de etilo. En esta reacción se obtiene el producto de condensación aldólica de la *p*-metoxi acetofenona y el alcohol proveniente del mismo compuesto.

Experimento 3

En un mortero se añaden 100 mg (0.507 mmol) de **36** y 144 mg (0.958 mmol) de *p*-metoxi acetofenona **44** y con un pistilo se mezclan los reactivos durante 15 minutos.

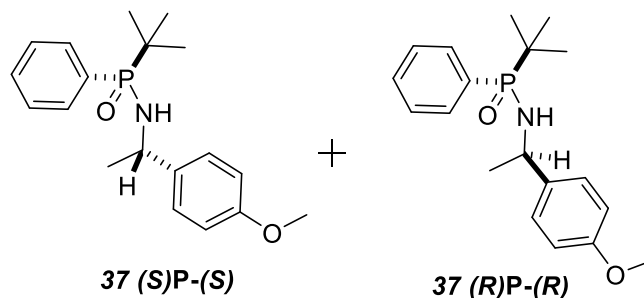
Posteriormente se añaden al mortero 72 mg (1.9 mmol) de borohidruro de sodio y 366 mg (1.92 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico y se mezclan con el pistilo durante 1 hora y media.

La reacción se extrae con diclorometano y agua con ayuda de un embudo de separación, realizando 3 lavados. El crudo de reacción obtenido se purifica mediante cromatografía en columna usando como fase móvil únicamente acetato de etilo.

Se obtienen dos manchas diferentes en las cuales en cada una se encuentran dos productos (par de enantiómeros) por lo que los productos de una mancha son los diastereoisómeros de la otra mancha.

El rendimiento global del 95% en una proporción 80:20 del par de enantiómeros **37 (R)_P-(S)** y **37 (S)_P-(R)** con respecto al par de enantiómeros **37 (R)_P-(R)** y **37 (S)_P-(S)** ambos productos se presentan como sólidos blancos.

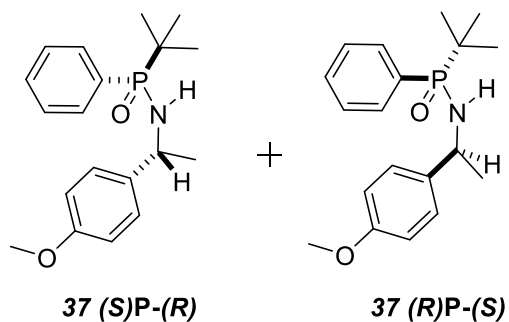
“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES QUIRALES”



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.08 (d, *J* = 14.7Hz, 9H), 1.38 (d, *J* = 6.9, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.46 (m, 1H), 6.877 (d, 2H, *J* = 8.4Hz), 7.37 (d, *J* = 8.7Hz, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.89 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 24.8, 32.7, 32.9, 49.2, 55.24, 113.8, 127.3, 127.8, 128.0, 131.4, 133.4, 133.5, 137.5, 158.5.

RMN ³¹P (121 MHz CDCl₃) δ: 41.5.



“SÍNTESIS DE FOSFINAMIDAS QUIRALES Y SU APLICACIÓN COMO INDUCTORES
QUIRALES”

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.13 (d, *J* = 15Hz, 9H), 3.12 (d, *J* = 6.9, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7Hz, 2H), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.7Hz), 7.35 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.68 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 24.9, 26.4, 50.1, 55.2, 113.8, 126.9, 127.7, 127.9, 131.5, 133.9, 134.0.

RMN ³¹P (121 MHz CDCl₃) δ: 43.08.

7 BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Brewer, A; Davis, A. *Chiral encoding may provide a simple solution to the origin of life*
- 2.- Juaristi, E. *La importancia de la síntesis asimétrica* **2001**, 7.
- 3.- Morrison, J. D; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions* **1971**, 1.
- 4.- Juaristi E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional* **2007**, 1, 119.
- 5.- Chistmann, M; Bräse S. *Asymmetric Synthesis-The essentials* **2008**, 2.
- 6.- Kim B. H; Curran D. P. *Tetrahedron* **1993**, 49, 293.
- 7- Notar, I; Wagner, A; Colobert, F. *Chem. Commun* **2010**, 46, 2139-2141.
- 8.- Léautey M; Jubault P; Pannecoucke X; Quirion J. *J. Org. Chem* **2001**, 66, 5566.
9. - Gavrilov, K.; Tsarev, V.; Liuvimov, S.; Shyryaev, A.; Zheglov, S.; Bondarev, O.; Davankov, V.; Kabro, A.; Moiseev, S.; Kalinin, V. *Mendeleev Commun* **2003**, 13 134-136.
- 10.- Wade, L. G. *Química Orgánica* Editorial: Pearson; 2ª Edición; **2010**, 912.
- 11.- Tae Cho, B; Kyu Kang, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5725.
- 12.- Perrin, D. D.; Amaratunga, W. L. F. *Purification of Laboratory* Pergamon Press. 3ª Edición; **1989**.