



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Centro de Química-Instituto de ciencias

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis asimétrica de amidas glicídicas a partir de iluros de azufre estabilizados derivados de la R-(+)-feniletilamina. Potenciales intermediarios para la síntesis de Fluoxetina y derivados”

TESIS

Para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

AARÓN COLOMOXCATL CRUZ

DIRECCIÓN DE TESIS

DR. DAVID MIGUEL APARICIO SOLANO

ASESOR DE TESIS

DR. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ

Puebla, Pue _Diciembre del 2019



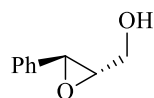
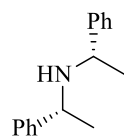
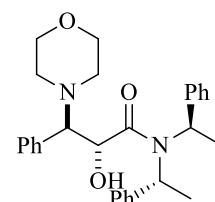
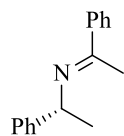
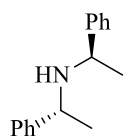
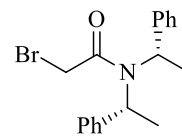
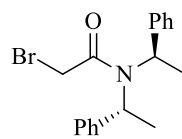
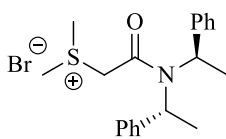
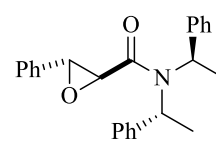
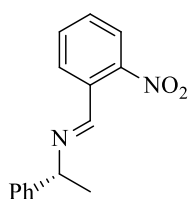
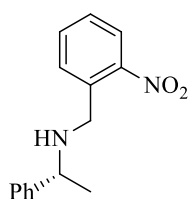
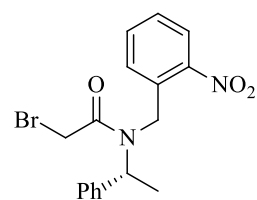
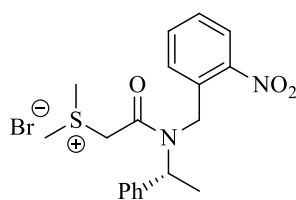
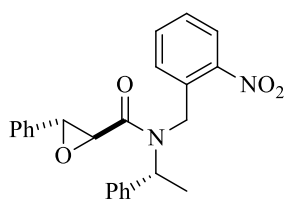
Este trabajo se realizó en el laboratorio de Química Orgánica Básica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección del Dr. David Miguel Aparicio Solano y bajo la asesoría del Dr. Joel Terán Vázquez, ambos profesores investigadores del Centro de Química de la BUAP. La realización de esta tesis se desarrolló con el apoyo económico recibido de la beca CONACYT.

CVU: 860873

ÍNDICE

<i>Índice de compuestos</i>	4
<i>Abreviaturas</i>	5
<i>INTRODUCCIÓN</i>	7
<i>ANTECEDENTES</i>	11
<i>OBJETIVOS</i>	20
<i>Objetivo general</i>	20
<i>Objetivos particulares</i>	21
<i>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</i>	22
<i>CONCLUSIÓN</i>	49
<i>SECCIÓN EXPERIMENTAL</i>	52
<i>ESPECTROS</i>	63

Índice de compuestos



Abreviaturas

KOH	<i>Hidróxido de potasio</i>
PhCHO	<i>Benzaldehído</i>
EtOH	<i>Etanol</i>
<i>tert</i> -BuOK	<i>tert-butóxido de potasio</i>
THF	<i>Tetrahidrofurano</i>
Tf ₂ O	<i>Anhídrido trifluorometansulfónico</i>
LiBH ₄	<i>Borohidruro de litio</i>
<i>p</i> -TsOH	<i>Ácido <i>p</i>-toluensulfónico</i>
NaBH ₄	<i>Borohidruro de sodio</i>
MeOH	<i>Metanol</i>
K ₂ CO ₃	<i>Carbonato de potasio</i>
CH ₂ Cl ₂	<i>Diclorometano</i>
°C	<i>Grados centígrados</i>
T.a.	<i>Temperatura ambiente</i>
mL	<i>Mililitros</i>
CCF	<i>Cromatografía de capa fina</i>
Rdto.	<i>Rendimiento</i>

<i>rd</i>	<i>Relación diastereoisomérica</i>
<i>ee</i>	<i>Exceso enantiomérico</i>
RMN	<i>Resonancia Magnética Nuclear</i>
RMN ¹³ C	<i>Resonancia Magnética Nuclear de carbono</i>
RMN ¹ H	<i>Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno</i>
CDCl ₃	<i>Cloroformo deuterado</i>
<i>J</i>	<i>Constante de acoplamiento</i>
Hz	<i>Hertz</i>
ppm	<i>Partes por millón</i>

INTRODUCCIÓN

La unidad estructural epoxiamida es encontrada frecuentemente en compuestos con actividad biológica, como ejemplo tenemos al (-)-SB204900 que es un alcaloide usado en el tratamiento de la pérdida de memoria¹ (**Figura 1**).

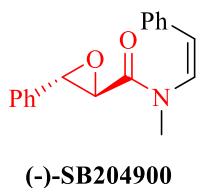
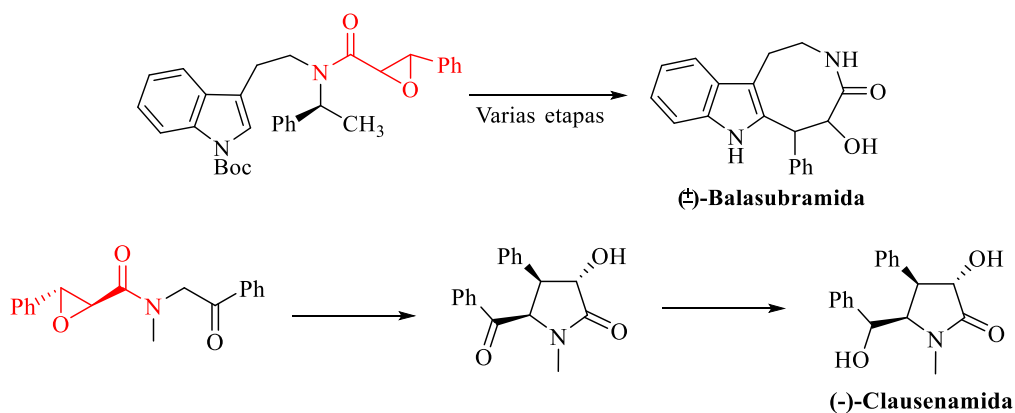


Figura 1. Alcaloide usado en el tratamiento de la pérdida de memoria.

Por otra parte, las epoxiamidas o amidas glicídicas son importantes intermediarios versátiles para la síntesis de compuestos con actividad farmacológica, por ejemplo, se han empleado en la síntesis de la (±)-balasubramida, un alcaloide usado como antimalárico o en la síntesis de la clausenamida un alcaloide con múltiples actividades donde la (-)-clausenamida es usado para el mejoramiento de la memoria (**Esquema 1**).²

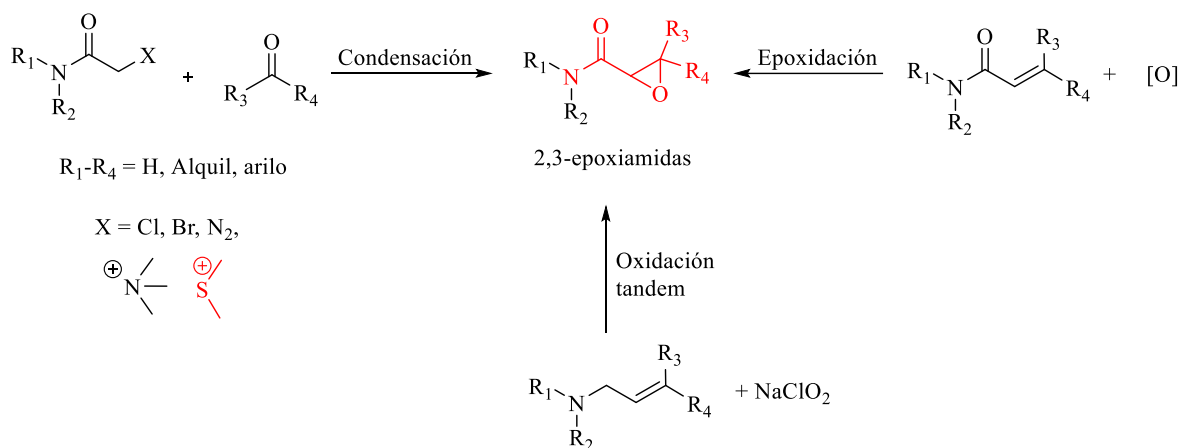


Esquema 1: Síntesis de la (±)-balasubramida y de la (-)-clausenamida a partir de diversas epoxiamidas.

¹ Yang, L.; Deng, G.; Wang, D.; Huang, Z.; Jie-Ping Zhu, J.; and Wang, M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1387.

² a) Fuentes, L.; Hernández-Juarez, M.; Terán, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett*, **2013**, *24*, 878, b) Xuan, Y.; Lin, H.; Yan, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1815.

Existen diferentes métodos para la preparación de las amidas glicídicas, entre ellos; *vía* oxidación de amidas α,β -insaturadas,³ por la oxidación directa de alilaminas terciarias,⁴ por la condensación de Darzens de una haloacetamida,⁵ β -diazacetamidas,⁶ imonioacetamidas⁷ con compuestos carbonílicos o por condensación de un iluro de azufre amídico estabilizado⁸ con un aldehído (**Esquema 2**).



Esquema 2: Métodos sintéticos para la preparación de 2,3-epoxiamidas (amidas glicídicas).

Específicamente, los iluros de azufre amídicos estabilizados han atraído gran atención por que reaccionan con aldehídos para dar amidas glicídicas con alta selectividad *trans*.⁹ Debido a esto es que en este trabajo se llevó a cabo el estudio de iluros de azufre estabilizados derivados de la (*R*)-feniletilamina con un eje de simetría C_2 o un pseudo eje de simetría C_2 en la síntesis de epoxiamidas.

³ Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesika, V.; Tosaki, S.-Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14544.

⁴ Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5515.

⁵ K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1845.

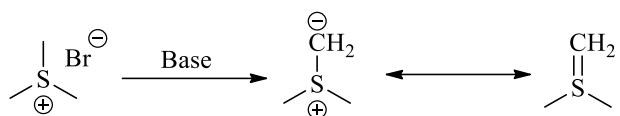
⁶ He, Li.; Liu, W. J.; Ren, L.; Lei, T.; Gong, L. *Z. Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1123; Doyle, M. P.; Mckerverve, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, NY, **1998**; Liu, W.-J.; Lv, B.-D.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int., Ed.* **2009**, *48*, 6503.

⁷ Herchl, R.; Stiftinger, M.; Waser, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 7021.

⁸ Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1828.

⁹ Valpuesta Fernandez, M.; Durante-Lanes, P.; Lopez-Herrera, F. *J. Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7911.

Los iluros de azufre son el resultado del tratamiento de una sal de sulfonio con una base, están compuestos de un carbono de tipo aniónico unido directamente a un átomo de azufre que generalmente presenta una deficiencia electrónica. Los iluros pueden ser representados por las siguientes estructuras resonantes (**Esquema 3**).



Esquema 3: Estructuras resonantes de un iluro de azufre.

Los iluros de azufre pueden clasificarse con respecto a su estabilidad en:

- a) **Iluros no estabilizados.**¹⁰ Estos iluros tienen sustituyentes alquílicos enlazados al carbanión, por lo que la carga negativa no es capaz de estabilizarse, esto incrementa su reactividad y disminuye su estabilidad (**Figura 2**).

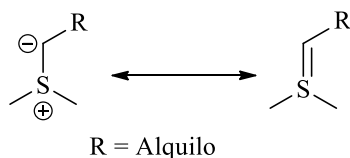


Figura 2: Iluros no estabilizados.

- b) **Iluros semi-estabilizados.**¹¹ En esta categoría se encuentran los iluros en los que el carbanión está unido a un grupo bencílico o alílico, estabilizándose por conjugación con el sistema π (**Figura 3**).

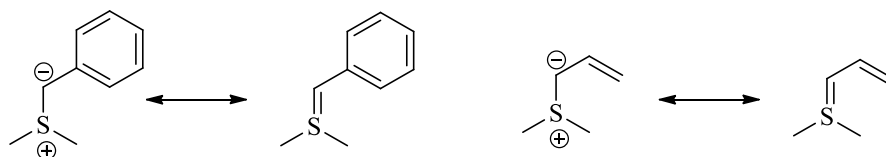


Figura 3: Iluros semi-estabilizados.

¹⁰ Trost, M.; Hammen, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 367.

¹¹ Aggarwal, V. K.; Richardson, J. J. *Chem. Commun.*, **2003**, 2644.

c) **Iluros estabilizados.**¹² Son los iluros en los cuales el carbanión se encuentra unido a sustituyentes electroattractores como amidas, cetonas, nitrilos, ésteres entre otros, que pueden estabilizar la carga negativa por deslocalización electrónica, lo que incrementa la estabilidad del iluro (**Figura 4**).

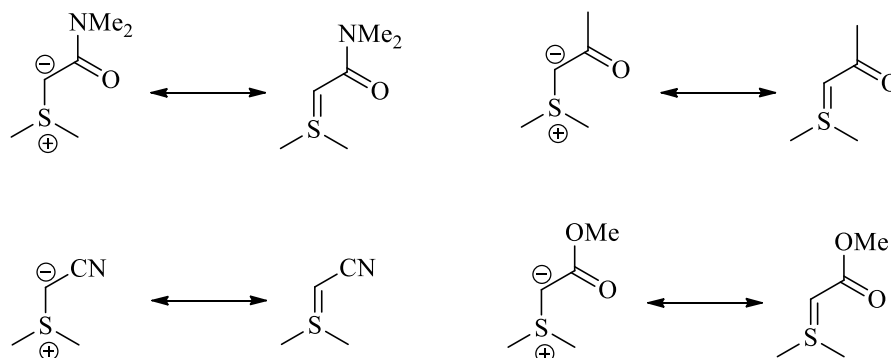


Figura 4: Iluros estabilizados.

A continuación, se describen los reportes más sobresalientes sobre el uso de iluros de azufre en la síntesis estereocontrolada de epoxiamidas y su uso en la síntesis de compuestos de interés. Cabe mencionar que no existe en la literatura un antecedente sobre el uso de iluros de azufre derivados de la (*R*)-feniletilamina con un eje de simetría C_2 o un pseudo eje de simetría C_2 para la síntesis de amidas glicídicas, este ordenamiento podría generar un alto control en la reacción de epoxidación asimétrica *Corey-Chaykovsky*.

¹² a) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3517. b) Borredon, E.; Clavellinas, F.; Delmas, M.; Gaset, A.; Sinisterra, J. V. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 501. c) Aggarwal, V. K.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8517. d) Zhou, YG.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, *1*, 77.

ANTECEDENTES

Johnson y colaboradores en 1958¹³ reportaron la primera síntesis de un epóxido a partir de un iluro de azufre. La reacción del 9-dimetilsulfonio fluoreniluro con nitrobenzaldehído no formó un alqueno el cual se había esperado con base a la analogía de los iluros de fosforo, en su lugar generó un epóxido. Varios años después, Corey y Chaykovsky desarrollaron iluros alternativos (iluro de dimetilsulfonio e iluro de dimetiloxosulfonio) los cuales han sido ampliamente usados, en síntesis.¹⁴ Desde entonces, la química de los iluros de azufre ha crecido rápidamente ya que son compuestos eficaces y versátiles en síntesis orgánica (**Figura 5**).

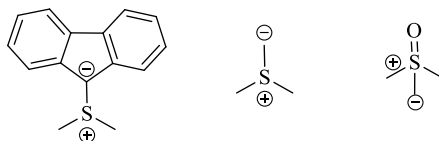


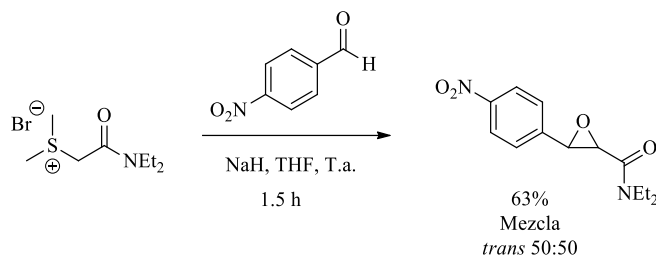
Figura 5: Primeros iluros de azufre utilizados en síntesis orgánica.

En 1966 Ratts y colaboradores¹⁵ reportaron el uso del primer iluro de azufre estabilizado en la síntesis de epoxiamidas. El tratamiento del bromuro de (2-(dietilamino)-2-oxoetil)dimetilsulfonio con hidruro de sodio suspendido en THF generó el correspondiente iluro, posteriormente adicionaron *p*-nitrobenzaldehído para acceder de esta manera exclusivamente a los epóxidos *trans* en una proporción 50:50 en un rendimiento del 63% (**Esquema 4**).

¹³ Johnson A. W. and LaCount, R.B. *Chem. & Ind.*, **1958**, 1440.

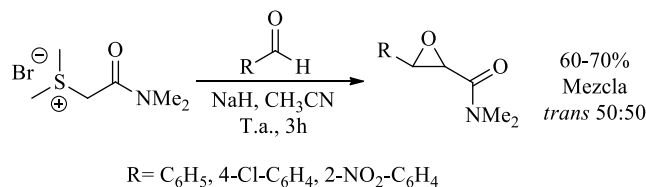
¹⁴ Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Lysenko, V. P.; Boldeskul, I. E. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2609.

¹⁵ Ratts, K. W.; Yao, A. N. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1689.



Esquema 4: Síntesis de epóxidos *trans* por la metodología de Ratts y colaboradores.

Valpuesta y colaboradores¹⁶ en 1990, reportaron la síntesis de *trans*-2,3-epoxiamidas al hacer reaccionar al bromuro de (2-(dimetilamino)-2-oxoetil)dimetilsulfonio con hidruro de sodio suspendido en acetonitrilo, una vez generado el correspondiente iluro adicionaron el aldehído aromático para generar exclusivamente las epoxiamidas *trans* en una proporción 50:50 en rendimientos que fueron del 60 al 70% (**Esquema 5**).



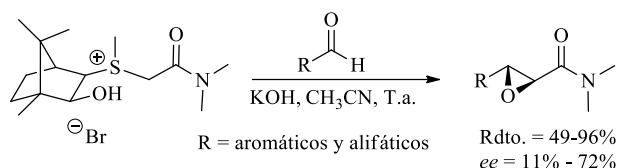
Esquema 5: Síntesis de epóxidos *trans* por la metodología de Valpuesta y colaboradores.

Dai y colaboradores en 1999,¹⁷ describieron la síntesis de *trans*-2,3-epoxiamidas, preparadas por la reacción de aldehídos con iluros de sulfonio amídicos quirales derivados del alcanfor. La correspondiente sal la hicieron reaccionar con diferentes aldehídos en un sistema de transferencia de fase sólido-líquido usando KOH y acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente. Después de 12 h de reacción obtuvieron las correspondientes *trans*-epoxiamidas ópticamente activas en rendimientos del 49-96% y *ee* moderados (10.9 - 71.4%). También llevaron a cabo la reacción en un sistema de transferencia de fase líquido-

¹⁶ Valpuesta, F. M.; Lopez, H. F. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7911.

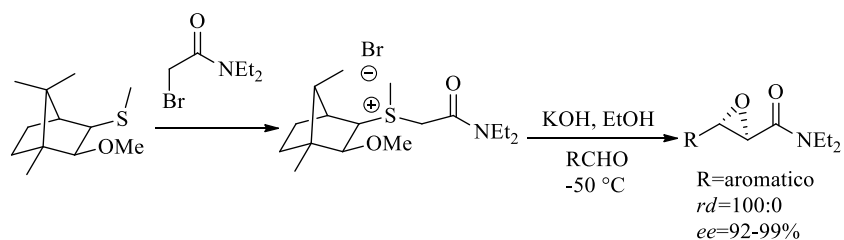
¹⁷ Zhou, Y.G.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc.*, **1999**, *1*, 77.

líquido CH₂Cl₂/H₂O utilizando NaOH al 10% a 0 °C, y obtuvieron las *trans*-2,3-epoxiamidas en rendimientos químicos superiores al 85% con *ee* nuevamente moderados (15 – 75%) (Esquema 6).

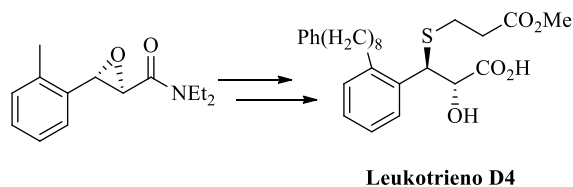


Esquema 6: Síntesis de *trans*-2,3-epoxiamidas por Dai y colaboradores.

En el año 2002 Aggarwal y colaboradores¹⁸ reportaron la síntesis de *trans*-2,3-epoxiamidas quirales a partir de una sal de sulfonio derivada del ácido alcanfor sulfónico. El primer paso de esta síntesis fue la condensación del derivado del ácido alcanfor sulfónico con la 2-bromo-*N,N*-dietilacetamida. Con esta reacción obtuvieron la sal de sulfonio correspondiente, la que posteriormente trataron con hidróxido de potasio en etanol a -50 °C y el correspondiente aldehído obteniendo el epóxido deseado con rendimientos del 56% hasta un 95% y excesos diastereoisoméricos hasta un 97%. La epoxiamida (*2R,3S*)-*N,N*-dietil-3-(*o*-tolil)oxirano-2-carboxamida fue utilizada en la síntesis del leukotrieno D4 antagónista SK&F 104353, el cual es un fármaco utilizado en el tratamiento del asma bronquial (Esquema 7).



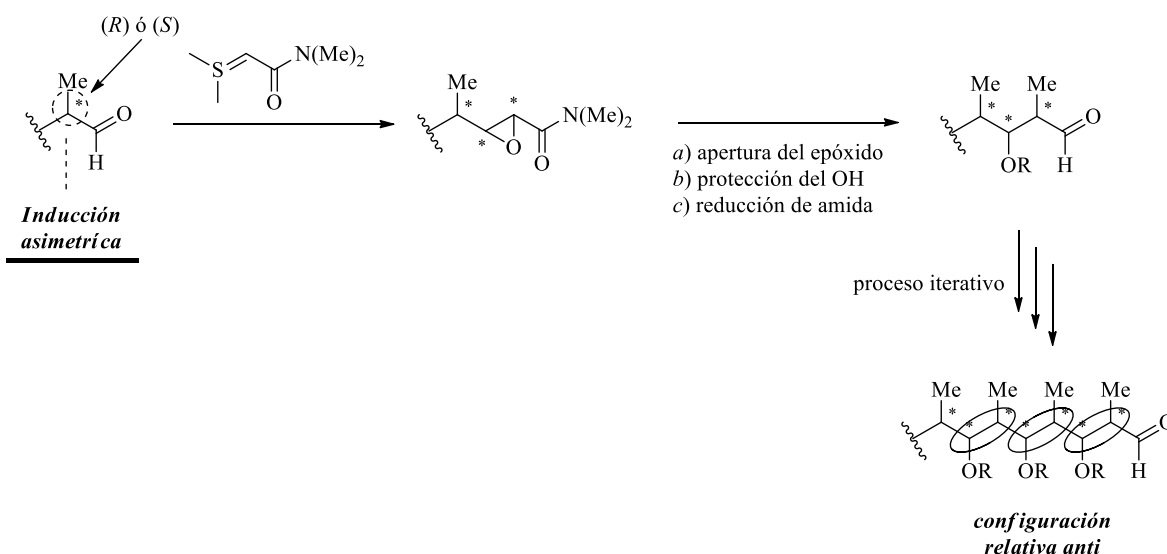
¹⁸ Aggarwal, V. K.; Coogan, M.P.; Stenson, R.A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Blacker, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 319.



Esquema 7: Síntesis del compuesto *Leukotrieno D4* a través de *trans*-2,3-epoxiamidas quirales.

Sarabia y colaboradores¹⁹ reportaron en el 2008 la síntesis estereoselectiva de fragmentos de compuestos tipo polipropionato, los cuales son utilizados en la síntesis de antibióticos macrólidos. Su estrategia sintética general consistió en emplear un aldehído quiral y hacerlo reaccionar con un iluro de azufre estabilizado aquiral, la estereoselectividad fue inducida por la presencia de un centro asimétrico en la posición alfa del aldehído. La *trans*-epoxíamida resultante se sometió a una secuencia sintética que implicó una reacción de apertura del epóxido con un reactivo organocuprato, seguida de la protección del alcohol resultante y la reducción de la amida a un aldehído, a su vez este aldehído fue tratado con un iluro de azufre estabilizado, dando al acceso a la cadena del polipropionato, cuya estereoquímica fue una consecuencia de la inducción asimétrica producida por el aldehído quiral de partida junto con la selectividad *trans* producida por el iluro de azufre estabilizado, proporcionando la configuración *anti* relativa entre los centros quirales de la cadena del polipropionato resultante (**Esquema 8**).

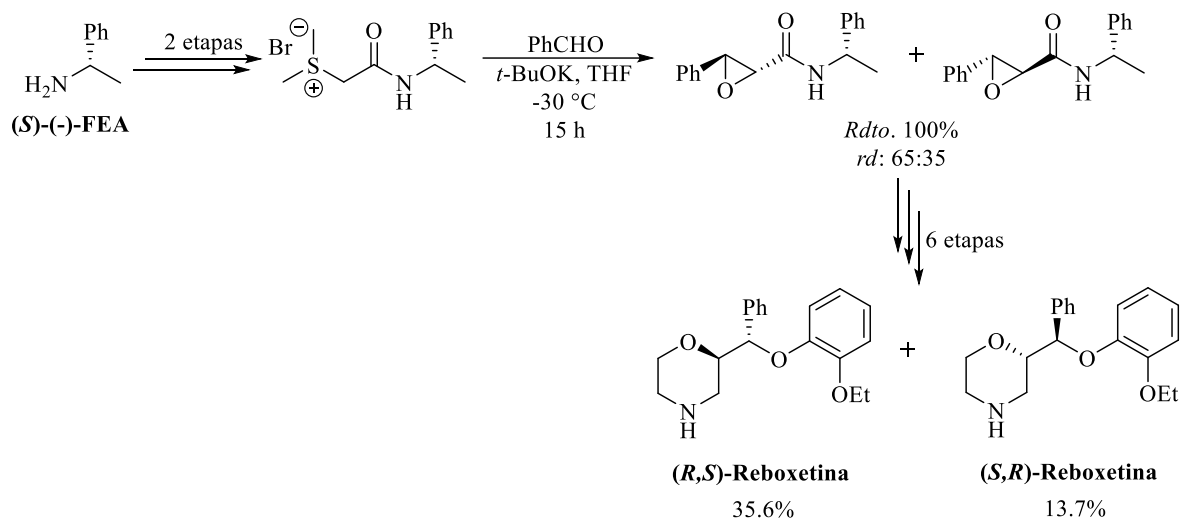
¹⁹ Sarabia F.; Marín-Gálvez F.; García-Castro M.; Chammaa S; Sánchez-Ruiz A.; Tejón-Blanco J. F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8979.



Esquema 8: Síntesis general de cadenas de polipropionato por la química de los iluros de azufre.

Nuestro grupo de investigación en el año 2009²⁰ reportó la síntesis de la (*R,S*) y (*S,R*)-Reboxetina partiendo de una sal de sulfonio quirral derivada de la (*S*)-(-)-feniletilamina, la reacción de epoxidación asimétrica se llevó a cabo con *t*-BuOK y benzaldehído obteniendo el producto deseado en un rendimiento químico de 100% y una relación diastereoisomérica de epóxiamidas de 65:35. Posteriormente, las *trans*-epoxiamidas fueron empleadas en la síntesis de la (*R,S*)-reboxetina en un rendimiento global del 35.6% y su enantiomero la (*S,R*)-reboxetina en un rendimiento del 13.7%, cabe mencionar que estas reboxetinas no habían sido sintetizadas anteriormente (**Esquema 9**).

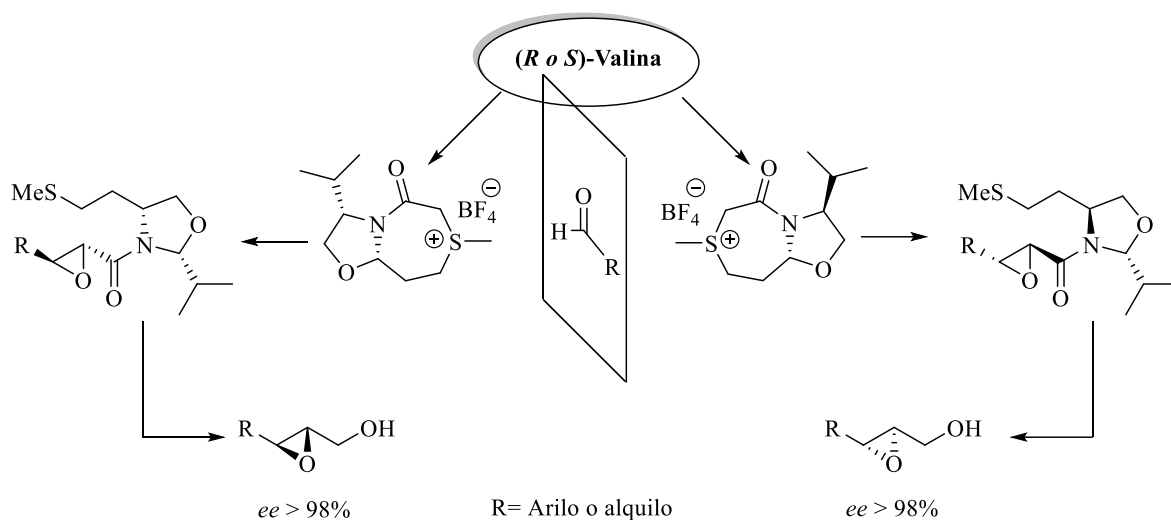
²⁰ Aparicio D. M.; Terán J. L.; Gnecco D.; Galindo A.; Juárez J. R.; Orea M. L.; Mendoza A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20*, 2764.



Esquema 9: Síntesis de la (*R,S*) y (*S,R*)-Reboxetina a partir de una sal de sulfonio derivada de la (*S*)-(-)-feniletilamina.

En el año 2011 Sarabia²¹ y colaboradores reportaron la síntesis de auxiliares quirales de tipo Gleason preparados a partir de *L*-aminoácidos (como *L*-valina o *L*-seriana), para la obtención de nuevas sales de sulfonio, por medio de la metilación del sulfuro con la sal de Meerwein. Las sales de azufre se hicieron reaccionar con aldehídos alifáticos y aromáticos en condiciones básicas para proporcionar amidas epoxídicas, los aldehídos aromáticos proporcionaron buenos rendimientos y diastereoselectividades, mientras que los aldehídos alifáticos dieron mezclas de amidas epoxídicas *cis/trans* con rendimientos combinados. Posteriormente, las amidas epoxídicas fueron reducidas a sus correspondientes alcoholes epoxídicos en excelentes excesos enantioméricos. También concluyeron que la estereoquímica del centro quiral ubicado en el grupo funcional aminorado del sistema bicíclico en la sal de sulfonio es el que controla el curso estereoquímico de la reacción (**Esquema 10**).

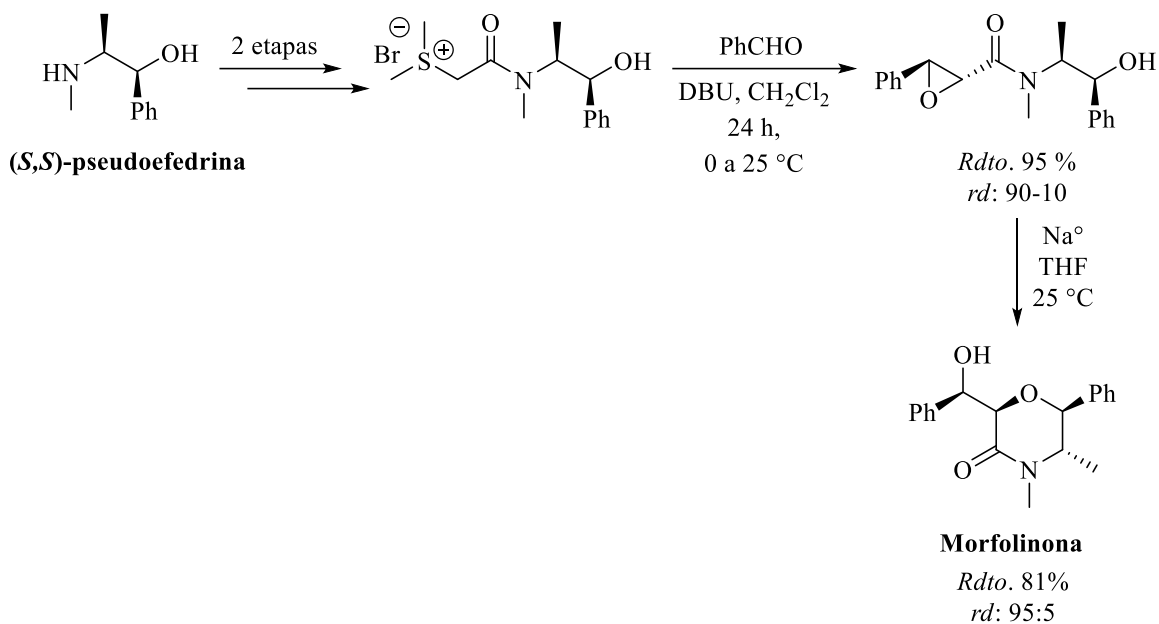
²¹ Sarabia F.; Viar-García C.; García-Castro M.; Martín-Ortiz J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3139-3150.



Esquema 10: Obtención de auxiliares quirales derivados de L-amino ácidos

En el año 2012²² Terán y colaboradores reportaron la síntesis altamente diastereoselectiva de amidas *trans*-glicídicas al utilizar iluros de azufre estabilizados derivados de la (*S,S*)-pseudofredrina en la reacción de epoxidación asimétrica empleando aldehídos aromáticos y alifáticos, donde obtuvieron el producto deseado con buenos excesos diastereoméricos superiores al 70%. Finalmente, a través de estas amidas glicídicas al hacerlas reaccionar con sodio metálico llevaron a cabo la ciclación intramolecular regioespecifica 6-*exo-tet* accediendo a las morfolin-3-onas densamente funcionalizadas con excelentes rendimientos químicos y estereoquímicos (**Esquema 11**).

²² Aparicio D. M.; Gnecco D.; Juárez J. R.; Orea M. L.; Mendoza A.; Waksmanb N.; Salazarb R.; Fores-Alamoc M.; Terán J. L. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 10252-10256

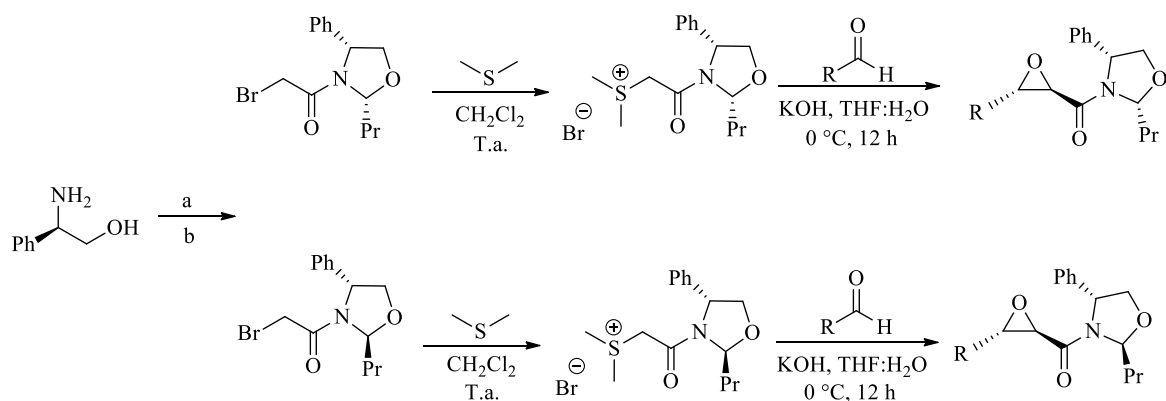


Esquema 11: Síntesis de sales de sulfonio quirales derivados de (*S,S*)-pseudoefedrina para la obtención de la Morfolinona

En el 2013 Terán y colaboradores,²³ publicaron la síntesis de nuevos iluros de azufre oxazolidínicos derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y su aplicación en la síntesis diastereoselectiva de aril o alquil *trans*-epoxiamidas. La primera etapa de su síntesis consistió en disolver al (*R*)-(-)-fenilglicinol en diclorometano y adicionar a temperatura de 10 °C butiraldehído, después de 30 minutos adicionaron a la mezcla de reacción carbonato de potasio disuelto en agua seguido de bromuro de bromoacetilo, con esto formaron las correspondientes bromo amidas oxazilidínicas *cis* y *trans* en una relación 85:15. Las bromoamidas oxazilidínicas las trataron con sulfuro de dimetilo para acceder a las correspondientes sales de sulfonio en un rendimiento cuantitativo. Con las sales de sulfonio en mano, la siguiente etapa fue la epoxidación asimétrica, la cual llevaron a cabo al disolver la sal de sulfonio en un sistema bifásico THF:H₂O 1:1, adicionar el correspondiente aldehído

²³ Gordillo, P. G.; Aparicio, D. M.; Flores, M.; Mendoza, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Teran, J. L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5561-5565.

alifático o aromático y finalmente adicionar a una temperatura de 0 °C hidróxido de potasio disuelto en agua, después de 12 horas de reacción accedieron a las correspondientes epoxiamidas *trans* en excesos diastereoméricos que fueron del 80 al 95% y rendimientos químicos del 70 al 90% (**Esquema 12**).



R = arilo o alquilo

a) butiraldehído, CH₂Cl₂, 10 °C, 30 min. b) bromuro de bromoacetilo, CH₂Cl₂:H₂O (1:1) K₂CO₃, 10 °C, 30 min.

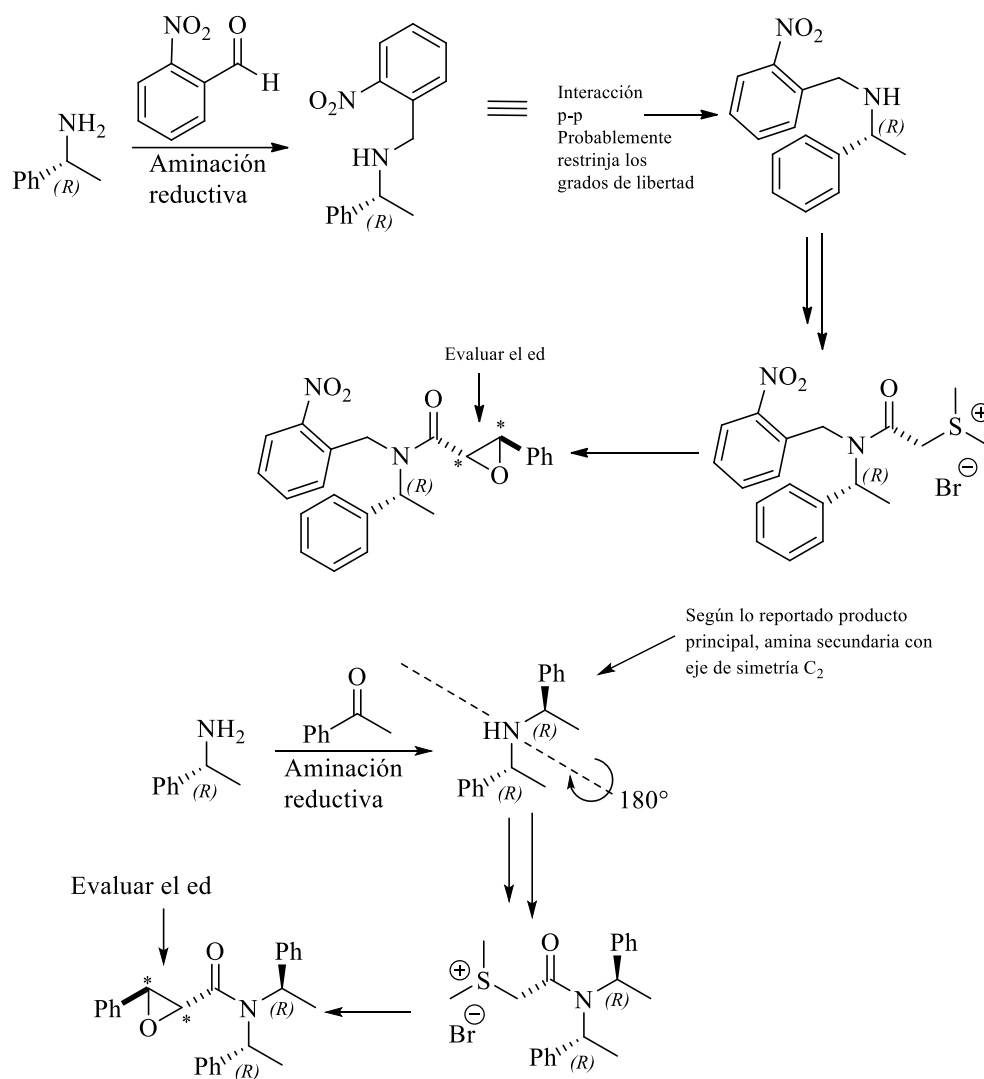
Esquema 12: Síntesis de nuevos iluros de azufre oxazolidínicos derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y su aplicación en la síntesis diastereoselectiva de aril o alquil *trans*-epoxiamidas.

Con base en estos antecedentes y debido a que en la literatura no se reporta el uso de un derivado de la (*R*)-(+)-feniletilamina con un eje de simetría C₂ o un pseudo eje de simetría C₂ como auxiliar quiral hacia la síntesis de *trans*-epoxiamidas a partir de iluros de azufre estabilizados nos propusimos los siguientes objetivos.

OBJETIVOS

Objetivo general

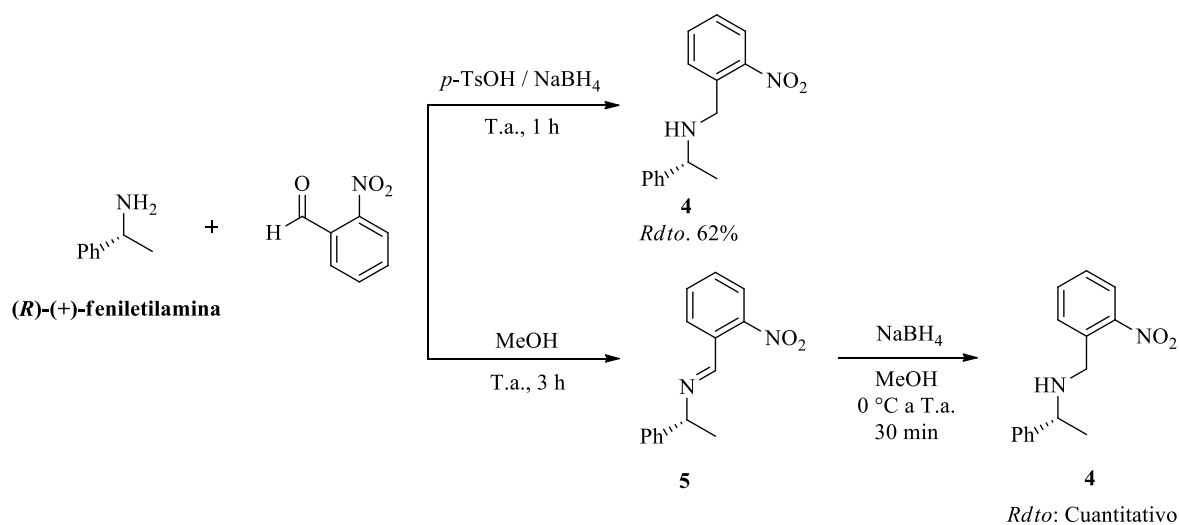
Sintetizar dos aminas secundarias derivadas de la (*R*)-(+)-feniletilamina con un pseudo eje de simetría C_2 ó un eje de simetría C_2 y usar a estas aminas para la formación de sales de sulfonio y evaluar su eficiencia en términos de rendimientos químicos y estereoquímicos en la epoxidación asimétrica *Corey-Chaykovsky*.



Objetivos particulares

- Determinar las condiciones de reacción óptimas para cada etapa de reacción.
- Elucidar por diferentes métodos espectroscópicos como RMN de ^1H , ^{13}C y de dos dimensiones o difracción de RX cada uno de los compuestos obtenidos.
- Determinar la configuración absoluta o relativa de los nuevos centros estereogénicos formados.
- En caso de obtener un alto exceso diastereomérico, proponer un mecanismo de reacción que explique el curso estereoquímico de la reacción.

del *o*-nitrobenzaldehído, por un proceso de trituración sin disolvente, utilizando 1 equivalente del ácido *p*-toluensulfónico como agente activador y 2 equivalentes de borohidruro de sodio, la mezcla fue triturada por una hora a temperatura ambiente, obteniendo la amina secundaria **4** en un rendimiento del 62%.²⁴ Debido al moderado rendimiento, se emplearon otras condiciones de reacción para la obtención de la amina secundaria **4**. Un equivalente de la (*R*)-(+)-feniletilamina y 1.1 equivalente del *o*-nitrobenzaldehído fueron disueltos en MeOH, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente por tres horas, una vez formada la imina **5** *in-situ*, se agregó 2 equivalentes del borohidruro de sodio, la reacción se dejó en agitación por treinta minutos, obteniendo la correspondiente amina secundaria **4** en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 14**).²⁵



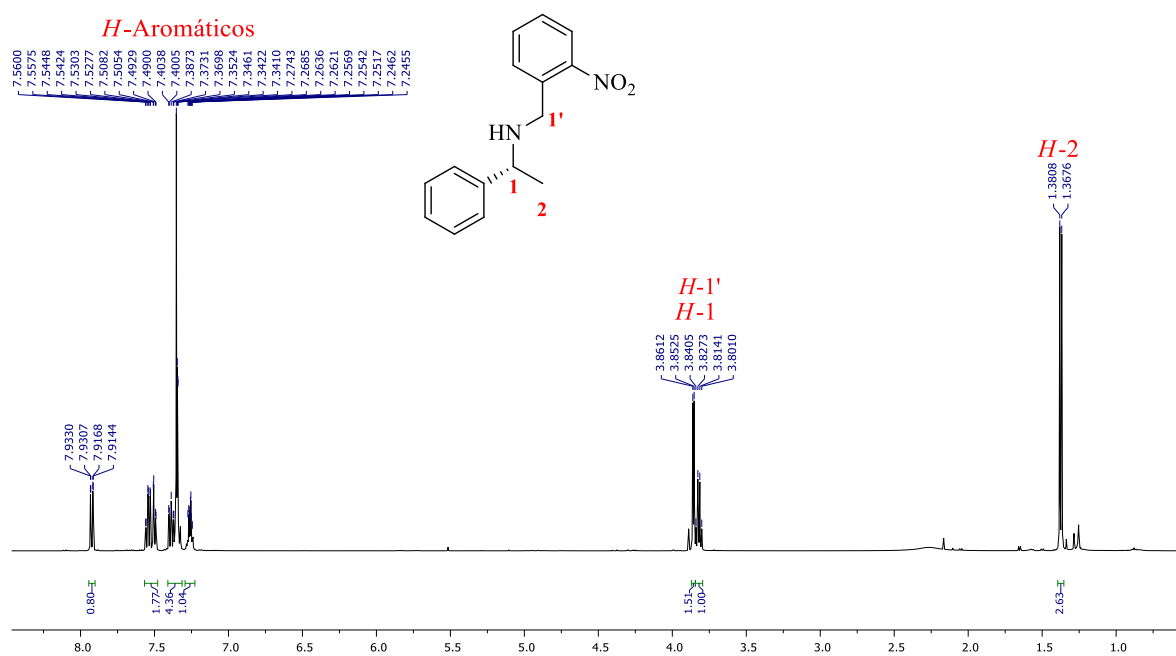
Esquema 12: Obtención de la amina secundaria **4** por un proceso de aminación reductiva

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **4** se observa la presencia de los hidrógenos metílicos *H*-2 en una señal doble en 1.37 ppm (*J* = 6.6 Hz) que integra para tres hidrógenos,

²⁴ Cho B. T.; Kang S. K. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 5725–5734

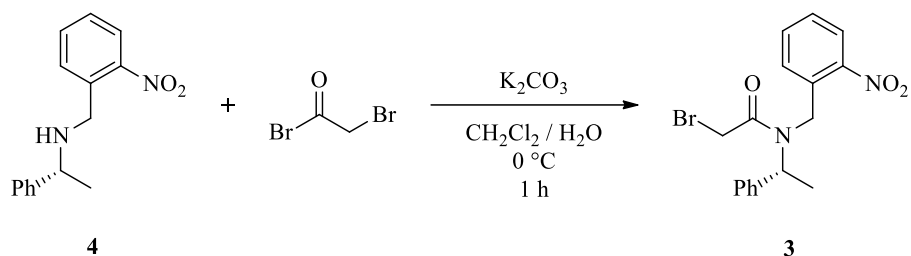
²⁵ Cabedo N.; Pannecoucke X.; Quirion J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1590–1596

la señal cuádruple en 3.82 ppm ($J = 6.6$ Hz) que integra para un hidrógeno pertenece al hidrógeno bencílico $H-1$, la señal doble en 3.86 ppm ($J = 4.4$ Hz) que integra para dos hidrógenos son asignados a los hidrógenos metilénicos $H-1'$. Finalmente, los hidrógenos aromáticos se observan en tres señales múltiples entre 7.26 a 7.92 ppm corroborando la obtención de la amina secundaria **4** (**Espectro 1**).



Espectro 1: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **4**

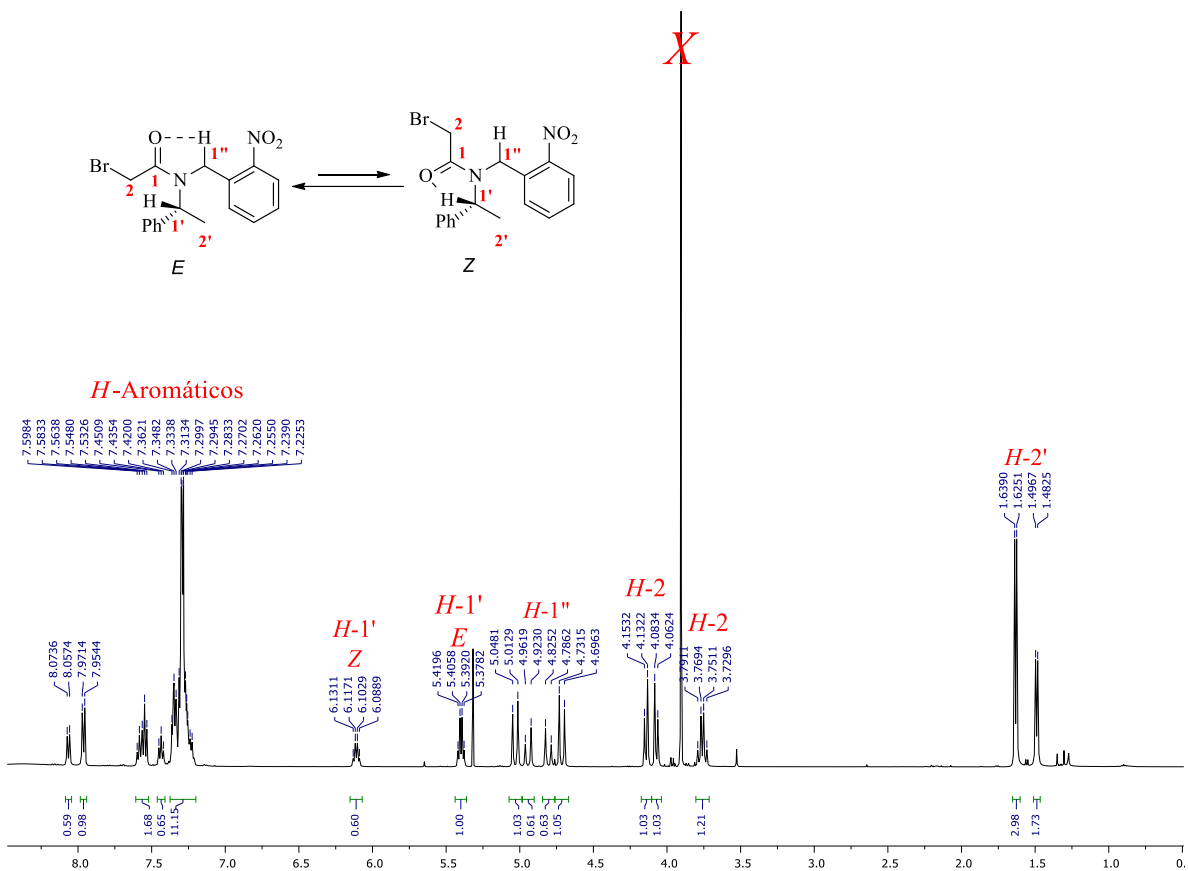
Continuando con nuestro protocolo sintético, la amina secundaria **4** fue condensada con 2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo empleando 2 equivalentes de carbonato de potasio, en una mezcla bifásica $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 a una temperatura de 0°C por una hora, obteniendo la haloamida **3** en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 15**).



Rdto: cuantitativo

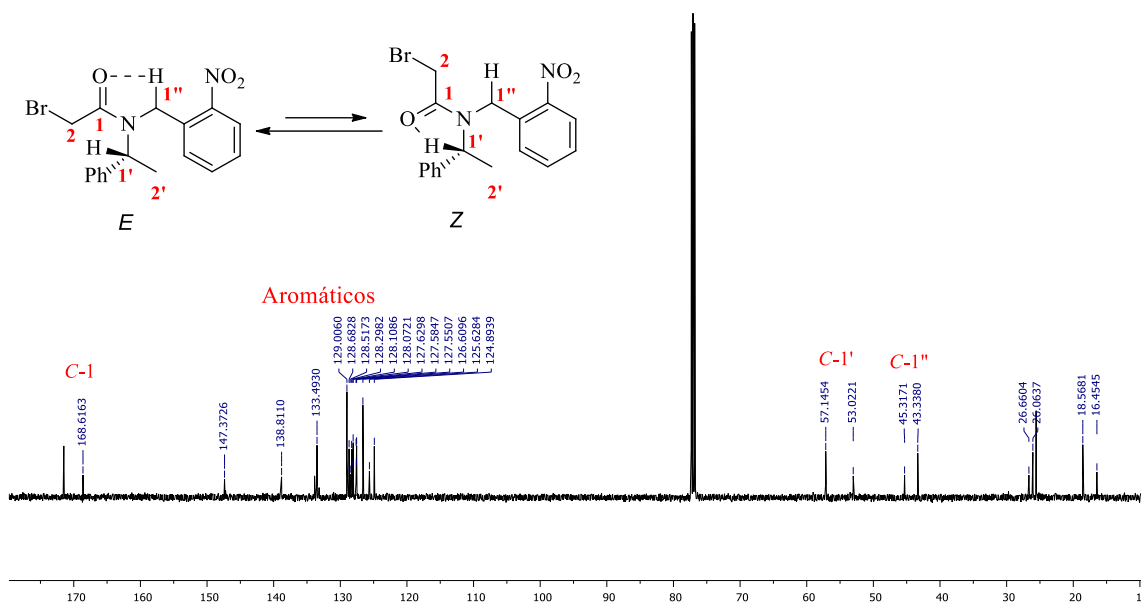
Esquema 13: Obtención de la haloamida 3

El espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción del compuesto **3** se observa como un espectro de segundo orden generado por un puente de hidrógeno entre el grupo carbonilo y el hidrógeno $H-1'$ o el hidrógeno $H-1''$, prevaleciendo el de mayor acidez que para este compuesto es el isómero *E*. Las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las dos señales cuádruples en 5.40 ppm ($J = 6.9$ Hz) y en 6.11 ppm ($J = 7.0$ Hz) pertenecientes a las contribuciones rotaméricas *E* y *Z* del hidrógeno bencílico $H-1'$. Cuatro señales dobles en 4.71 ($J = 17.5$ Hz), 4.81 ($J = 19.5$ Hz), 4.94 ($J = 19.5$ Hz) y 5.03 ppm ($J = 17.6$ Hz) que pertenecen a los hidrógenos metilénicos $H-1''$. Finalmente, en 4.14 y 4.07 ppm se observan dos señales dobles con constante de acoplamiento de $J = 10.5$ Hz correspondientes a $H-2$. Las demás señales corroboran la estructura propuesta (**Espectro 2**).



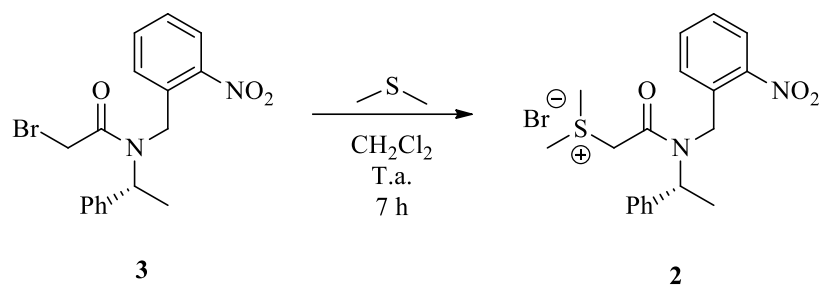
Espectro 2: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 3

En el espectro de RMN de ¹³C se corrobora la obtención de la haloamida mediante la señal en 168.6 ppm que corresponde a la señal del carbonilo de la amida, todas las demás señales corresponden con la estructura propuesta (**Espectro 3**).



Espectro 3: RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto 3

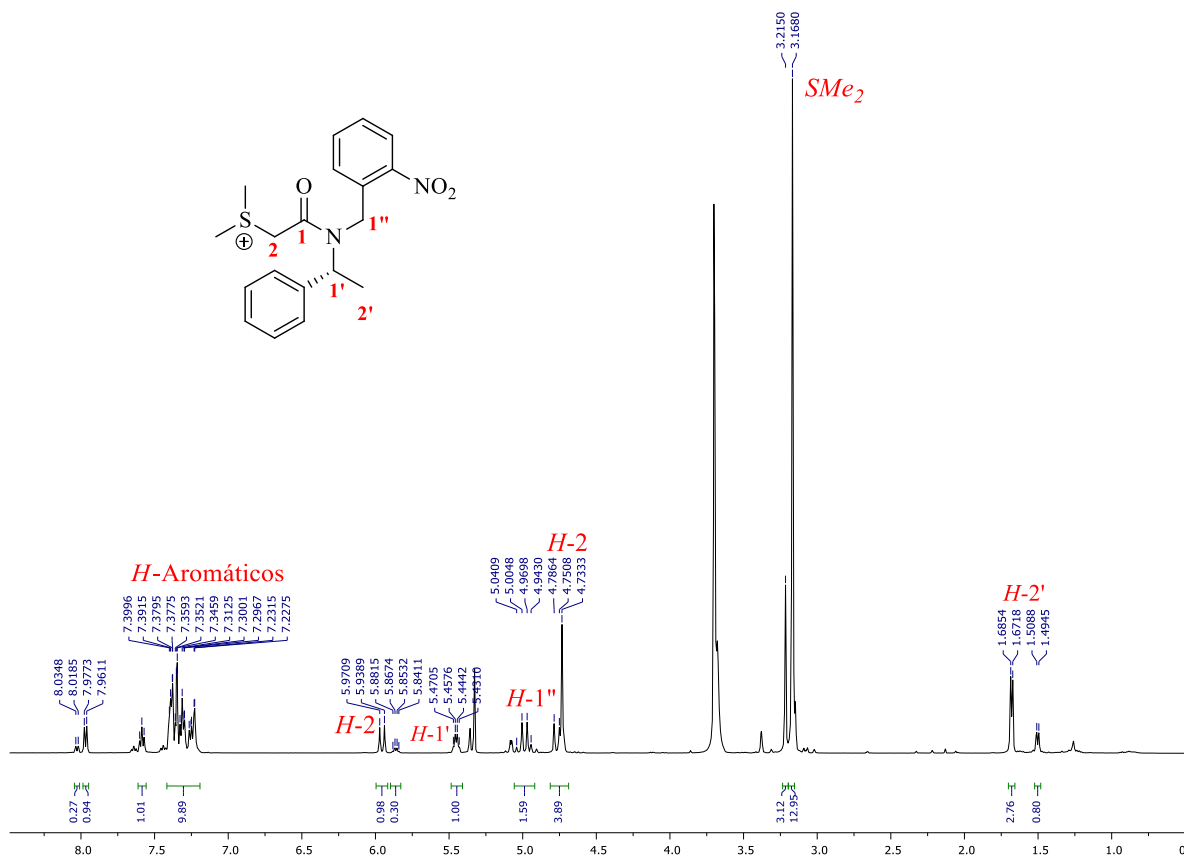
Siguiendo con el protocolo sintético, se procedió a obtener la sal de sulfonio **2**. Se disolvió 1 equivalente de la haloamida **3** en un 1 mL de CH₂Cl₂, posteriormente, se adicionaron 5 equivalentes de sulfuro de dimetilo y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por siete horas, tiempo en el cual no se observó por CCF la presencia de materia prima. La sal de sulfonio obtenida fue purificada por precipitación agregando bencina al matraz de reacción. Posteriormente, la bencina fue decantada y el precipitado obtenido fue lavado con pequeñas porciones de bencina, el rendimiento para esta reacción fue cuantitativo (**Esquema 16**).



Rdto: cuantitativo

Esquema 16: Obtención de la sal de azufre **2**

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **2** se observa como un espectro de segundo orden. Las señales que nos indicaron formación de la sal de sulfonio son: la presencia de dos señales simples que comienzan a traslaparse en 3.17 y 3.21 ppm, señales que integra para doce hidrógenos y tres hidrógenos que corresponden a los hidrógenos metílicos SMe_2 de la mezcla rotamérica del compuesto obtenido. Los hidrógenos metilénicos $H-2$ se encuentran en dos señales dobles en 4.76 ppm ($J = 26.6$ Hz) y en 5.95 ppm ($J = 16.0$ Hz). Las señales de los hidrógenos metilénicos $H-1''$ se traslapan en una señal doble en 4.76 ppm junto con un hidrógeno metilénico $H-2$ y en una señal cuádruple en 4.99 ppm ($J = 15.7$ Hz), las señales cuádruples que se observan en 5.45 ppm ($J = 6.5$ Hz) y 5.86 ppm ($J = 6.5$ Hz) corresponden al hidrógeno bencílico $H-1'$. Las demás señales corresponden a la estructura propuesta (**Espectro 4**).



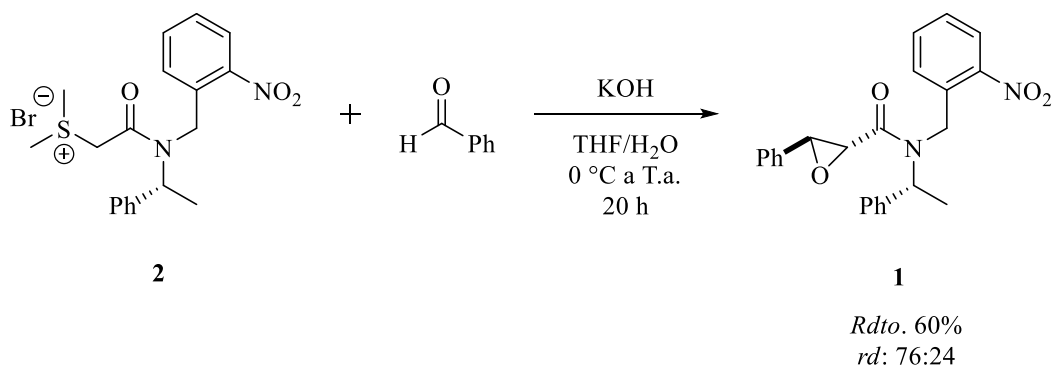
Espectro 4: RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **2**

La etapa clave de nuestro protocolo sintético es la síntesis de amidas glicídicas empleando un iluro de azufre estabilizado mediante la epoxidación asimétrica *Corey-Chaykovsky*.

Un equivalente de la sal de sulfonio **2** se hizo reaccionar con 2 equivalentes de benzaldehído, empleando 2 equivalentes de hidróxido de potasio, en una mezcla bifásica THF/ H_2O de una temperatura de cero grados centígrados a temperatura ambiente durante veinte horas, obteniendo de esta forma las correspondientes epoxiamidas **1**²⁶ en un rendimiento del 60% en una relación diastereómerica 76:24, esta relación diastereómerica

²⁶ Gordillo P. G.; Aparicio D. M.; Flores M.; Mendoza A.; Orea L.; Juárez J. R.; Huelgas G.; Gnecco D.; Terán J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561-5565

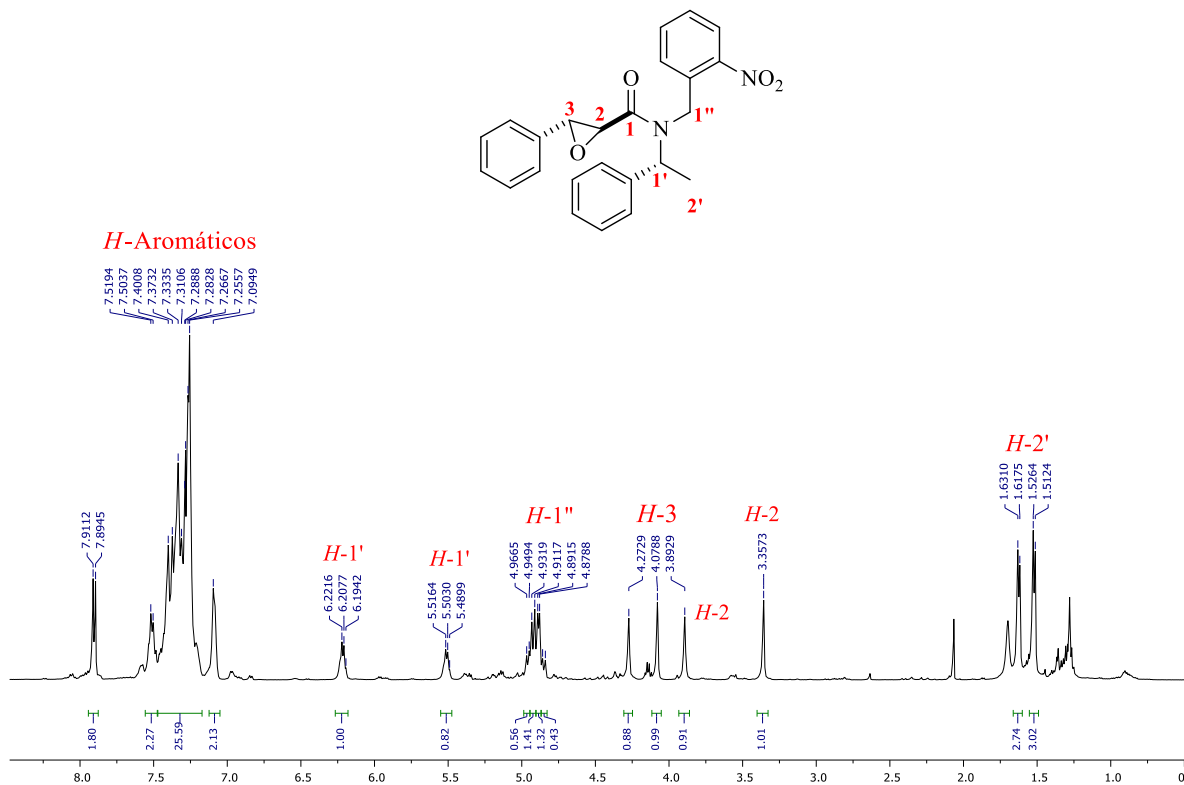
fue determinada al separar por cromatografía en columna cada uno de los diastereoisómeros. Cabe mencionar que no fue posible determinar el exceso diastereomérico por RMN de ^1H debido a que el espectro se observó como una mezcla rotamérica (**Esquema 17**).



Esquema 17: Epoxidación asimétrica Corey-Chaykovsky para la obtención de la amida glicídica **1**

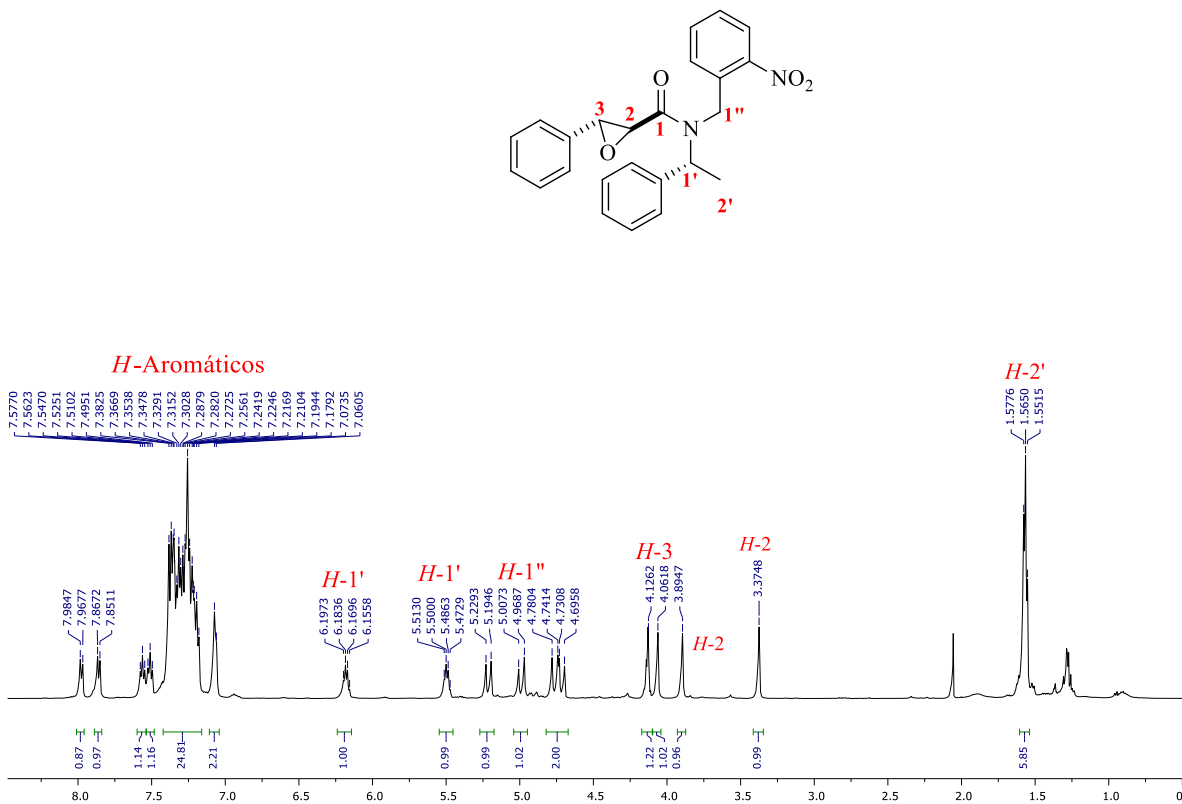
A continuación, se presentan los espectros de RMN ^1H de los dos diastereoisómeros obtenidos de la epoxiamida **1**.

En el espectro de RMN de ^1H del diastereoisómero minoritario, las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son: las cuatro señales simples que se encuentran en 3.36, 3.89, 4.08 y 4.27 ppm, que corresponden a los hidrógenos base de la función epoxidica *H-2* y *H-3* respectivamente. Cuatro señales dobles que se observan en 4.85 ($J = 9.3$ Hz), 4.89 ($J = 6.3$ Hz), 4.92 ($J = 10.1$ Hz) y 4.96 ppm ($J = 8.5$ Hz) corresponden a las señales de los hidrógenos metilénicos *H-1''*. Para el hidrógeno bencílico *H-1'* se asignaron las dos señales cuádruples que se observan en 5.51 ppm ($J = 7.0$ Hz) y en 6.21 ppm ($J = 7.2$ Hz). Las demás señales corresponden a la estructura propuesta (**Espectro 5**).



Espectro 5: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del diastereoisómero minoritario del compuesto **1**

Para el diastereoisómero mayoritario, en el espectro de RMN de ^1H las señales que nos indican la obtención del producto son las cuatro señales simples que se encuentran en 3.37, 3.89, 4.06 y 4.13 ppm, cada señal integra para un hidrógeno y son las señales de los hidrógenos base de la función epoxidica $H-2$ y $H-3$, los hidrógenos metilénicos $H-1''$ se observan como cuatro señales dobles en 4.71 ($J = 17.5$ Hz), 4.76 ($J = 19.5$ Hz), 4.99 ($J = 19.3$ Hz) y 5.21 ppm ($J = 17.4$ Hz). La señal del hidrógeno bencílico $H-1'$ se halla en dos señales cuádruples en 5.49 ppm ($J = 6.6$ Hz) y 6.18 ppm ($J = 6.9$ Hz). Las demás señales corresponden a la estructura propuesta (**Espectro 6**).

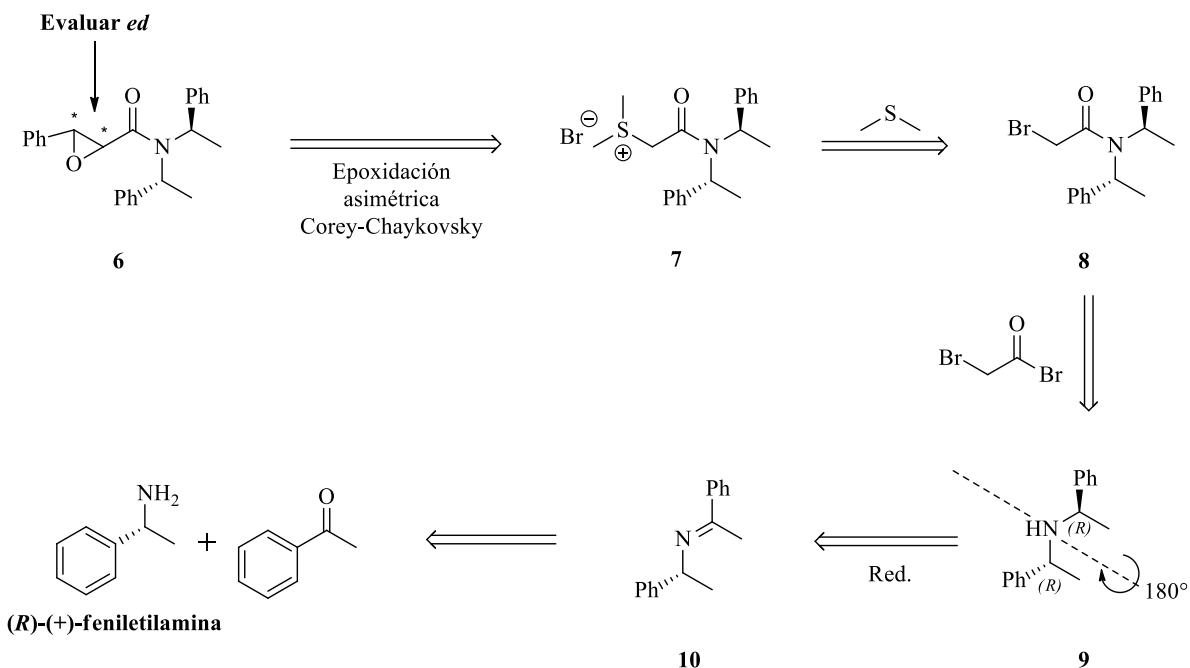


Espectro 6: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del diastereoisómero mayoritario del compuesto **1**

Teniendo en cuenta el moderado rendimiento estereoquímico decidimos realizar otro protocolo sintético empleando un inductor quiral que en su estructura se encontrara un eje de simetría C₂.

El nuevo plan retrosintético para la obtención de la *trans*-epoxiamida **6** se describe en el **Esquema 18**. La amida glicídica **6** se podría obtener mediante una reacción de epoxidación asimétrica *Corey-Chaykovsky* a partir de la sal de sulfonio **7**, misma que se puede preparar al hacer reaccionar la haloamida **8** con sulfuro de dimetilo. La condensación del bromuro de bromoacetilo con la amina secundaria **9**, nos podrá dar el acceso a la haloamida **8**. Finalmente, partiendo de la (*R*)-(+)-feniletilamina y la acetofenona se podría obtener la

correspondiente imina **10** que por un proceso de reducción se accedería a las aminas secundarias quirales (*R,R*) y (*R,S*)- donde el producto mayoritario es la amina (*R,R*)-**9** según lo reportado.²⁷

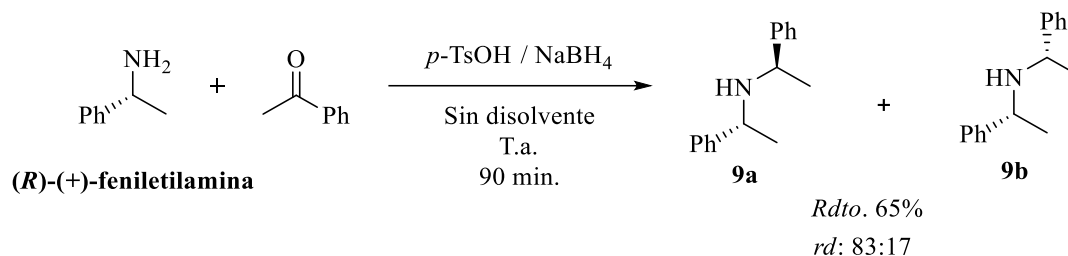


Esquema 18: Plan retrosintético para la obtención de la *trans*-epoxiamida **6**

El mejor resultado para obtención de la amina secundaria **9** se logró por un proceso de aminación reductiva.²⁴ Partiendo de 1 equivalente de la (*R*)-(+)-feniletilamina se hizo reaccionar con 1 equivalente de acetofenona utilizando 1 equivalente del ácido *p*-toluensulfónico como agente activador por un proceso de trituration sin disolvente durante 30 minutos, posteriormente, 2 equivalentes de borohidruro de sodio se adicionaron a la mezcla y esta fue nuevamente triturada por una hora a temperatura ambiente, tiempo en el cual no se observó por CCF la presencia de materia prima. La amina secundaria **9** se obtuvo

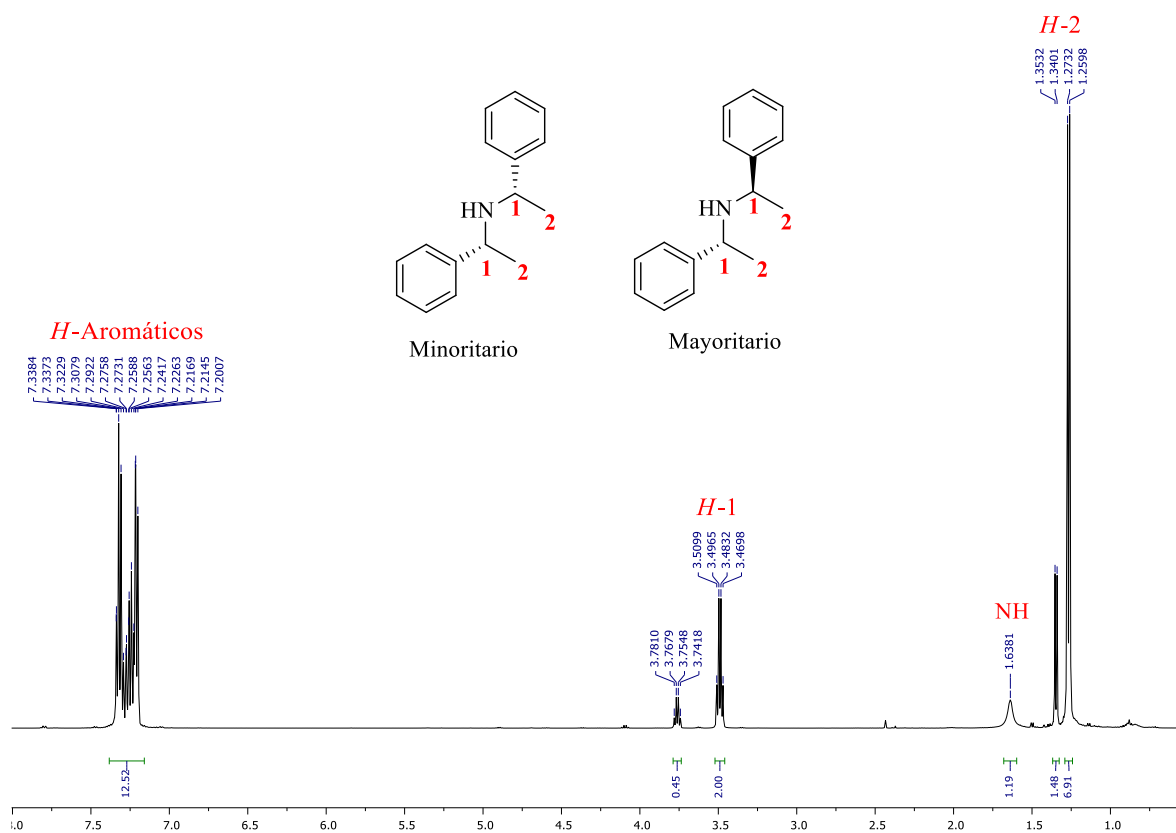
²⁷ Salmi, C.; Letourneux, Y.; Brunel, J. M. *Letters in Organic Chemistry*, **2006**, *3*, 384.

en un rendimiento del 65% como una mezcla diastereomérica inseparable 83:17, esta fue medida del espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción (**Esquema 19**).



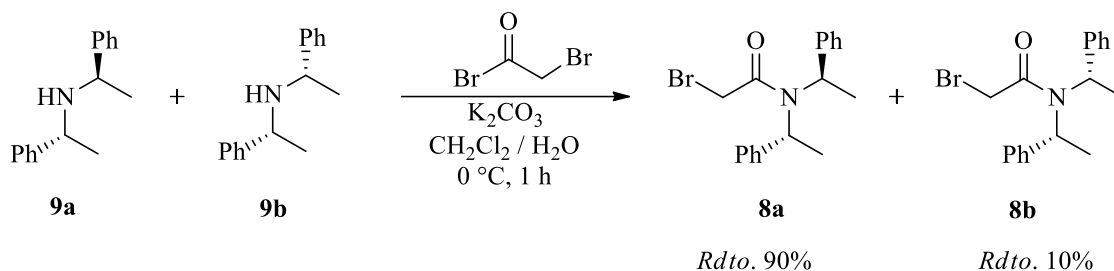
Esquema 19: Obtención de las aminas secundarias **9a** y **9b** por un procedimiento de aminación reductiva.

En la descripción espectroscópica de RMN de ^1H de los compuestos **9a** y **9b** sólo se describe para el diastereoisomero mayoritario. Las señales que nos indican que se formó la amina secundaria son: en 1.27 ppm una señal doble con $J = 6.7$ Hz que integra para 6 hidrógenos asignada a los hidrógenos metílicos $H\text{-2}$. Una señal ancha que integra para un hidrógeno en 1.63 ppm que pertenece al hidrógeno $N\text{-H}$. Alrededor de 3.49 ppm una señal cuádruple $J = 6.7$ Hz que integra para dos hidrógenos asignada a $H\text{-1}$. Los hidrógenos aromáticos se encuentran en una señal múltiple entre 7.35 - 7.18 ppm (**Espectro 7**).



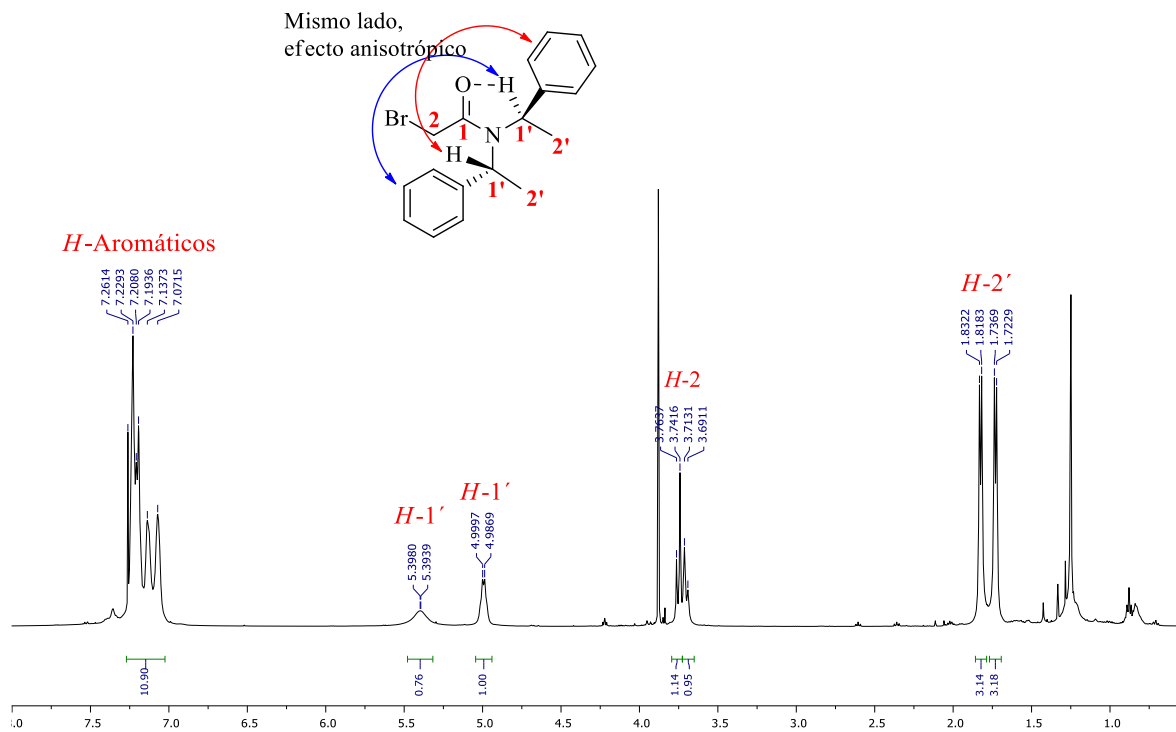
Espectro 7: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de la mezcla diastereomérica de los compuestos **9a** y **9b**

Una vez formadas las aminas secundarias **9a** y **9b**, se disolvieron en una mezcla bifásica $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1:1, la mezcla se llevó a una temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó 2 equivalentes de carbonato de potasio disuelto en agua, finalmente, se adicionó 2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo y la reacción se siguió por CCF hasta el consumo total de la materia prima accediendo de esta forma a las haloamidas **8a** y **8b**. Cabe mencionar, que, en este punto, se logró separar los diastereoisómeros obtenidos y únicamente se utilizó el diastereoisómero mayoritario para pruebas posteriores. El rendimiento químico fue del 100% (**Esquema 20**).



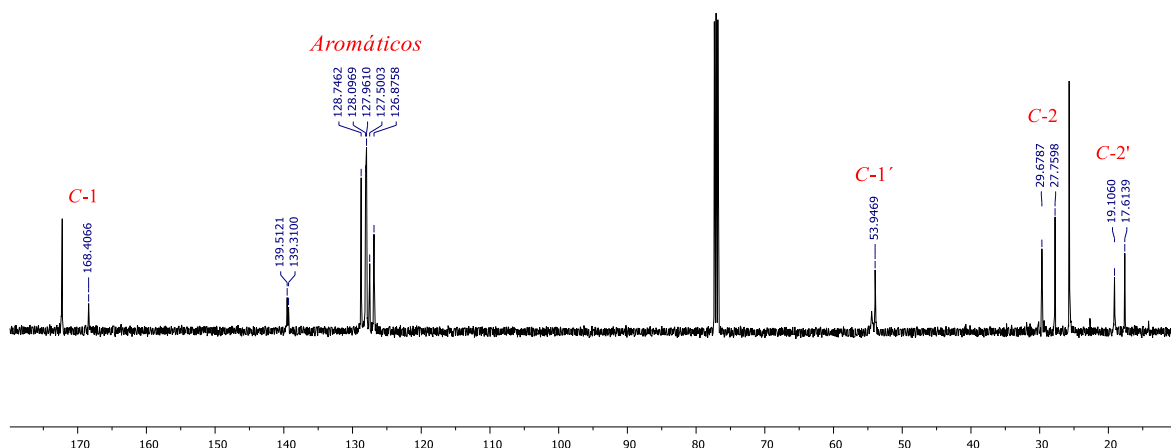
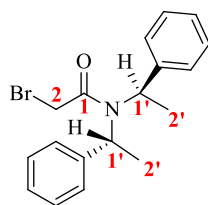
Esquema 20: Obtención de las haloamidas **8a** y **8b**

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **8a** se observa un efecto interesante en los hidrógenos benéficos $H-1'$, uno de los hidrógenos que aparece en 5.39 ppm podría estar formando un puente de hidrógeno con el grupo carbonilo, que hace que este se desplace a frecuencias más altas, por otra parte, el otro hidrógeno $H-1'$ al no tener este puente es desplazado a frecuencias más bajas, cabe mencionar que estas señales que se esperaban como dos señales cuádruples se observan como señales anchas, esto podría ser por un efecto anisotrópico de los grupos fenilos. Las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen como dos señales dobles que comienzan a traslaparse en 3.70 ppm con constante de acoplamiento de $J = 11.0$ Hz pertenecientes a los hidrógenos $H-2$. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (**Espectro 8**).



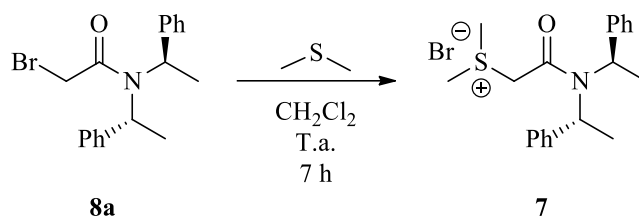
Espectro 8: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **8a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se corrobora la obtención de la haloamida **8a** mediante la señal en 168.4 ppm que corresponde a la señal del carbonilo de la amida, todas las demás señales corresponden con la estructura propuesta (**Espectro 9**).



Espectro 9: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **8a**

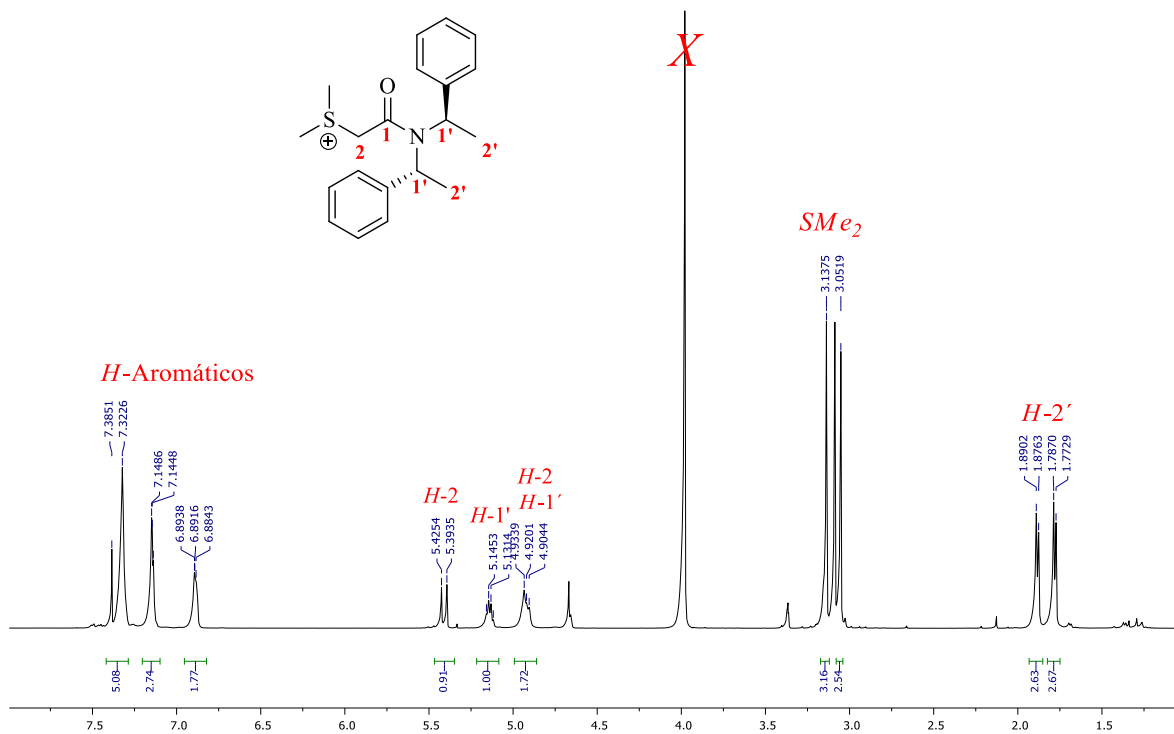
Una vez obtenida la haloamida se procedió a la formación de la sal de sulfonio, para ello se disolvió 1 equivalente de la haloamida **8a** en la mínima cantidad de CH_2Cl_2 y se adicionó 5 equivalentes de sulfuro de dimetilo dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente, la reacción se siguió por CCF y en un espacio de siete horas se observó el consumo total de la materia prima. Posteriormente, el exceso de sulfuro de dimetilo fue evaporado por destilación a presión reducida, la sal de sulfonio obtenida fue nuevamente disuelta en CH_2Cl_2 y precipitada agregando bencina. Posteriormente, el producto fue decantado obteniendo de esta forma la sal de sulfonio **7** en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 21**).



Rdto: cuantitativo

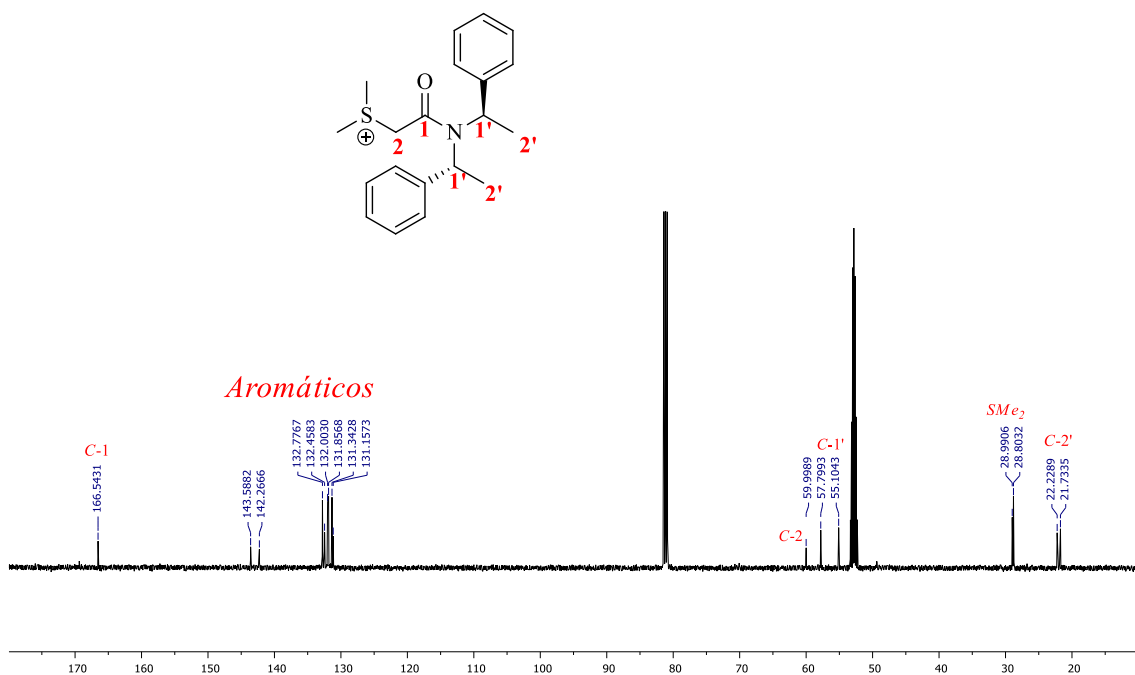
Esquema 21: Formación de la sal de sulfonio **7**

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **7** las señales que nos indican que se obtuvo la sal de sulfonio son: en 3.05 y 3.13 ppm dos señales simples que integran cada para tres hidrógenos asignados a los metilos unidos al átomo de azufre. En 4.92 se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignada a $H-2$ y a $H-1'$. Alrededor de 5.14 ppm se encuentra una señal cuádruple con constante de acoplamiento de $J = 7.1$ Hz que integra para un hidrógeno asignada al otro $H-1'$. En 5.41 ppm se localiza una señal doble con constante de acoplamiento de $J = 16.0$ Hz que integra para un hidrógeno asignada a $H-2$. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (**Espectro 10**).



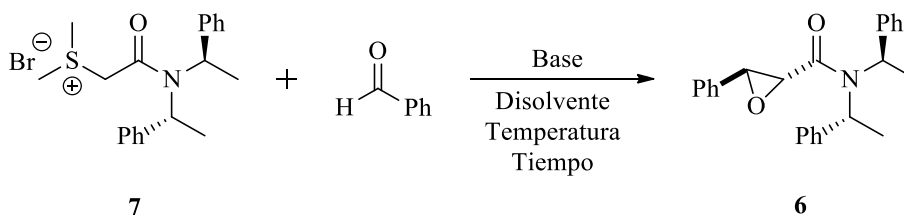
Espectro 10: RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **7**

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa en 166.5 ppm una señal que corresponde a la al carbonilo de la amida C-1, alrededor de 59.9 ppm la señal del carbono C-2 y finalmente en 28.8 y 28.9 ppm las señales que pertenecen a los carbonos metílicos C-2' de la sal de sulfonio **7**, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (**Espectro 11**).



Espectro 11: RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto **7**

Finalmente, una vez obtenida la sal de sulfonio **7**, se procedió a realizar la epoxidación asimétrica *Corey-Chaykovsky* empleando un iluro de azufre estabilizado. Cabe mencionar que, esta es la etapa clave de nuestro protocolo sintético (**Esquema 22**).



Esquema 22: Epoxidación asimétrica *Corey-Chaykovsky* para la obtención de la amida glicídica **6**

En la siguiente **Tabla 1**, se resumen las pruebas realizadas para la epoxidación asimétrica, cabe mencionar que no fue posible determinar el exceso diastereomérico para cada prueba debido a que en este punto no fue posible determinar si el espectro de RMN de

^1H se trataba de un espectro de segundo orden o de una mezcla diastereomérica por lo que sólo se optimizaron las condiciones de reacción con respecto al rendimiento químico:

Tabla 1: Optimización para la obtención de la amida glicídica 6

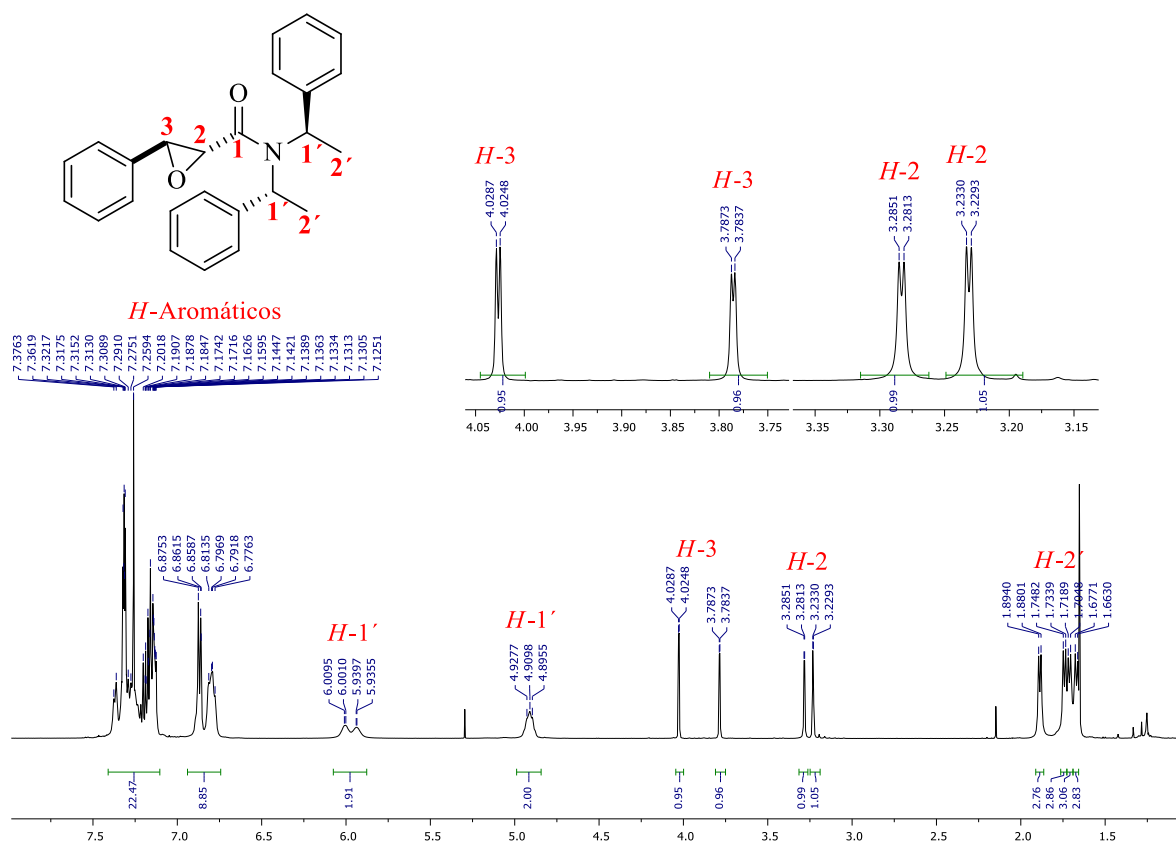
Exp.	Disolvente	Base 2 eq.	Temperatura °C	Tiempo h	Rdto. %
1	EtOH	KOH	-50	30	60
2	CH ₃ CN/H ₂ O	NaOH	0	15	50
3	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	KOH	0 a 25	15	55
4	THF/H₂O	KOH	0 a 25	4	80
5	CH ₂ Cl ₂	DBU	25	20	50

En el primer experimento se utilizaron las condiciones reportadas por Aggarwal,¹⁸ la sal de sulfonio **7**, se disolvió en EtOH, se llevó a una temperatura de -50 °C, se adicionó 2 equivalentes de KOH y finalmente, se adicionó 2 equivalentes de benzaldehído, después de 30 h de reacción se comprobó el consumo total de la materia prima por CCF. El rendimiento para este ensayo fue del 60%.

Con el objetivo de incrementar el rendimiento químico se realizaron diversos ensayos donde se utilizaron diversos disolventes, bases, a diferentes temperaturas, cada ensayo se siguió por CCF y se determinó el tiempo en el que se consumió la materia prima, se obtuvieron diversos resultados en cuanto al rendimiento químico, siendo el mejor el ensayo el experimento No. 4, donde se utilizó como disolvente una mezcla bifásica THF/H₂O 1:1, como base KOH a una temperatura inicial de 0 a 25 °C en un tiempo de 4 h se obtuvo la epoxiamida **6** en un rendimiento químico del 80% después de ser purificado por cromatografía en columna en un sistema acetato de etilo:bencina.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **6** se observan en 1.67, 1.71, 1.74 y 1.89 ppm cuatro señales dobles con una constante de acoplamiento de $J = 7.0$ Hz que integran

cada una para tres hidrógenos asignadas a los hidrógenos metílicos $H-2'$. En frecuencias más altas, 3.23, 3.28, 3.79 y en 4.03 ppm se encuentran cuatro señales dobles que integran para un hidrógeno cada una con una constante de acoplamiento menor a $J = 2$ Hz que confirman la obtención exclusiva de los epóxidos *trans*, cada una de estas corresponden a los hidrógenos base de la función epoxidica $H-2$ y $H-3$. Finalmente, en 4.91 ppm una señal cuádruple con $J = 9.2$ Hz y las dos señales anchas que se encuentra en 5.93 y 6.00 ppm corresponden a los hidrógenos bencílicos $H-1'$ ambas señales integran para dos hidrógenos (**Espectro 13**).

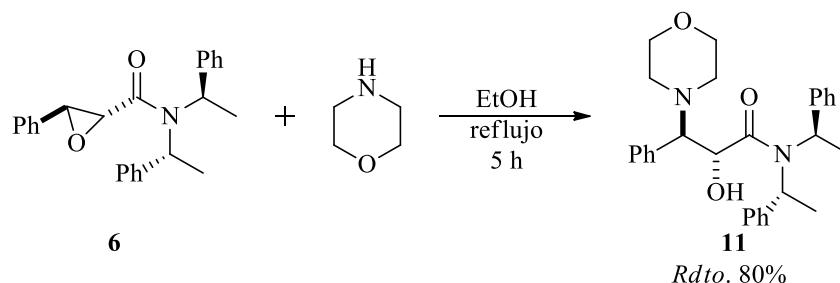


Espectro 13: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **6**

Posteriormente, con el fin de determinar si el compuesto **6** se trataba de un solo estereoisómero, decidimos llevar a cabo una apertura diastereoselectiva de la epoxiamida **6**

con morfolina, probablemente la modificación en la estructura permitiría la separación de los diastereoisómeros por cromatografía en columna.

Un equivalente de la epoxiamida **6** se hizo reaccionar con 1.2 equivalentes de morfolina en EtOH, la reacción se llevó a temperatura de reflujo y se siguió por CCF, después de cinco horas se observó el consumo total de la materia prima y la formación de exclusiva del compuesto **11** en un rendimiento del 80% después de ser purificado por cromatografía en columna (**Esquema 23**).



Esquema 23: Apertura diastereoselectiva de la amida glicídica **6**

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **11** continuaron observándose como una mezcla de probables rotámeros o diastereoisómeros. Después de llevar a cabo el análisis de los espectros de RMN de una y dos dimensiones del compuesto **11** se determinó que la apertura de la función epoxídica fue regioespecífica, llevándose a cabo en el carbono beta con relación al grupo carbonilo. En 1.86 ppm se observan los hidrógenos metílicos $H-2$ y $H-2'$ en tres señales dobles que se hallan en 1.51 ($J = 7.0$ Hz) ppm, 1.67 ppm ($J = 7.2$) y 1.86 ppm ($J = 6.9$ Hz). Los hidrógenos $H-2''$ se ubican en dos señales anchas en 2.25 y 2.46 ppm, el hidrógeno $H-3$ se puede detectar en dos señales anchas, una en 3.39 ppm y la otra en 3.61 ppm junto con los hidrógenos $H-1''$, mientras que los hidrógenos bencílicos $H-1'$ y $H-1'$ se encuentran cuatro señales anchas en 4.45, 4.74, 5.22 y 5.38 ppm, el hidrógeno $H-2$ se localiza

feniletil)propanamida. Para confirmar este resultado, la muestra que se llevó para análisis de difracción de RX nuevamente se realizó un estudio de RMN de ^1H , obteniendo el mismo espectro de RMN de ^1H .

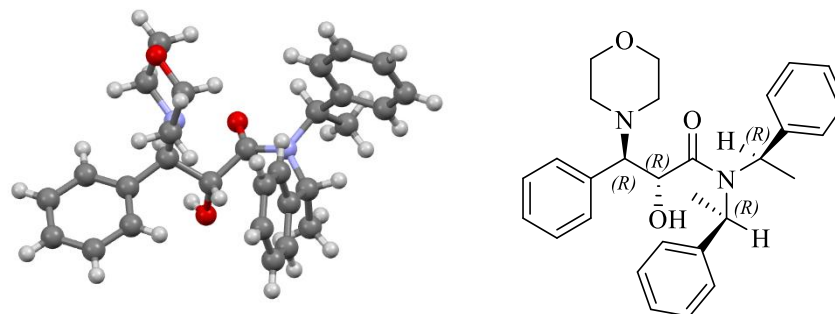
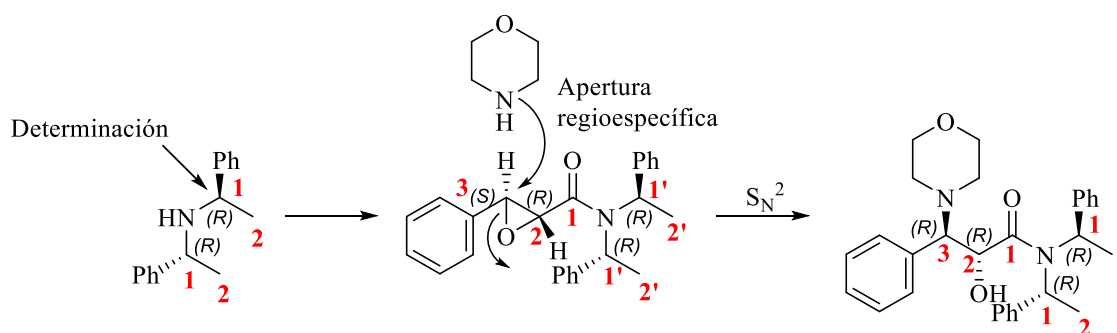


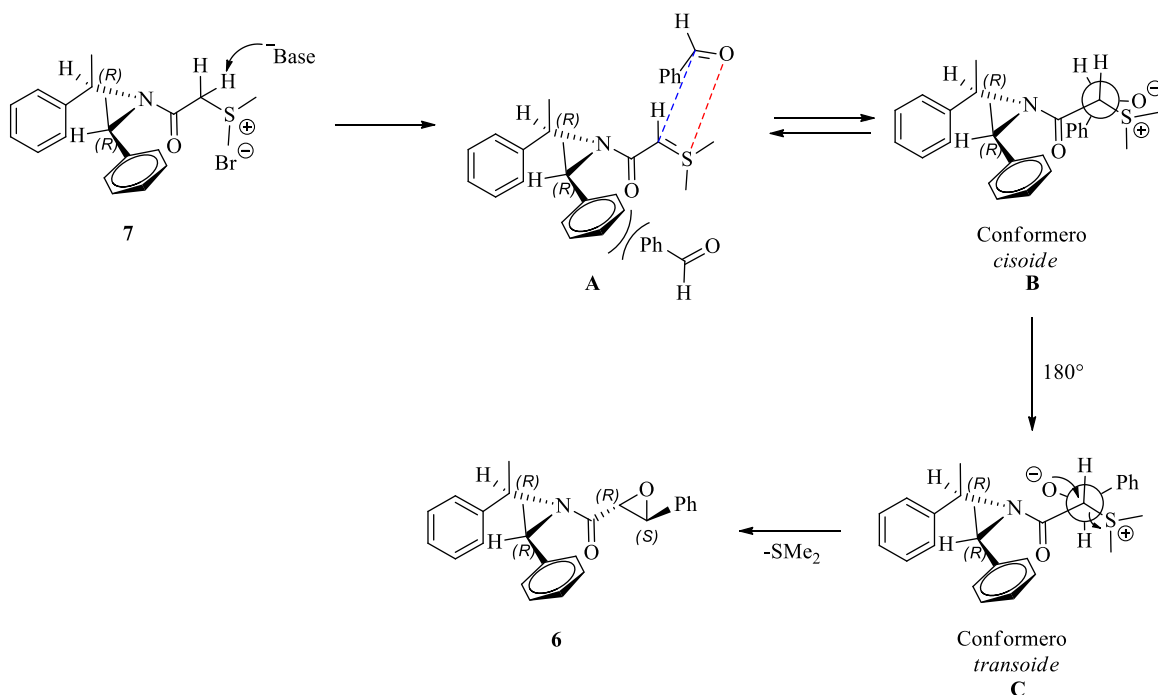
Figura 1: Difracción de RX del compuesto **11**

Con base en este resultado, se determinó la estereoquímica del compuesto **6** como (2*R*,3*S*)-3-fenil-*N,N*-bis((*R*)-1-feniletil)oxirano-2-carboxamida teniendo en cuenta que la apertura de la función epoxídica del compuesto **6** fue mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ en el carbono beta al carbonilo, C-3 tendría una estereoquímica $-(S)$. Finalmente, la obtención de estos resultados corrobora la estereoquímica de nuestro inductor quiral $-(1*R*,1*R*)$ (**Esquema 24**).



Esquema 24: Estereoquímica del epóxido y del inductor quiral obtenido

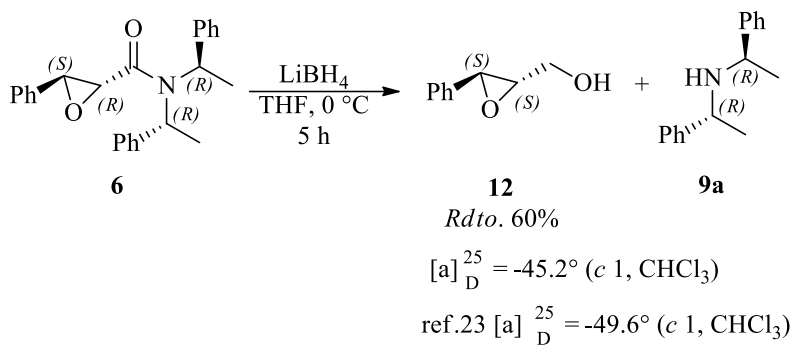
El posible mecanismo que explica la alta diastereoselectividad para la obtención de la epoxiamida **6** se presenta en el **Esquema 25**, uno de los grupos fenilos del inductor quiral obstruye la cara *Re* del iluro de azufre, de tal manera que la única posibilidad de acercamiento para el electrófilo es por la cara *Si*, intermediario **A**. La condensación del iluro azufre con el benzaldehído genera el conformero betaína *cisoides* **B**, el cual al realizar un giro de 180° da como resultado el conformero betaína *transoides* **C** que tiene la orientación adecuada para llevar a cabo la ciclación intramolecular y generar de esta forma la epoxiamida **6**.



Esquema 25: Mecanismo para la obtención del epóxido 6

Otra forma de comprobar el alto exceso diastereomérico obtenido fue por la remoción del inductor quiral, obtener el epoxialcohol correspondiente y comparar el alfa D de este compuesto enantiopuro con el obtenido de nuestro protocolo. La epoxiamida **6**, se disolvió en THF anhidro, se llevó a una temperatura de 0 °C y posteriormente se adicionó 5 equivalente de LiBH₄, al cabo de cinco horas se observó el consumo de la materia prima y la

aparición de dos productos, uno de ellos corresponde a la amina secundaria **9a** y el otro al epoxi alcohol **12** en un 60% de rendimiento después de ser purificado por cromatografía en columna (**Esquema 26**).



Esquema 26: Metodología para la obtención del epóxialcohol **12**

CONCLUSIONES

Se sintetizaron dos aminas quirales que posteriormente fueron usadas en la síntesis de sales de sulfonio y se probaron su eficacia en la síntesis de epoxiamidas en términos de rendimiento químico y estereoquímico, se determinó que la amina secundaria con simetría C_2 generó los mejores resultados.

Se determinaron las condiciones de reacción para cada etapa de reacción.

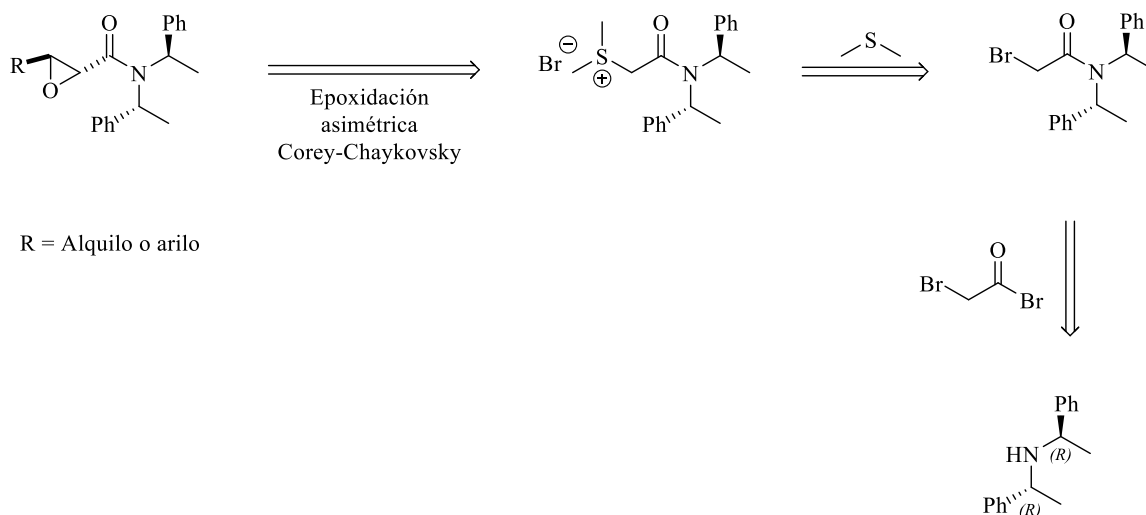
Se caracterizaron cada uno de los compuestos obtenidos por diversos métodos espectroscópicos (RMN de 1H , ^{13}C y de dos dimensiones COSY, HSQC, HMBC, polarimetría, difracción de RX).

Se determinó la configuración absoluta y relativa de los nuevos centros quirales formados.

Se propusieron los mecanismos que podrían explicar la formación y alta estereoselectividad de la epoxiamida y la apertura regioespecífica con morfolina de la epoxiamida.

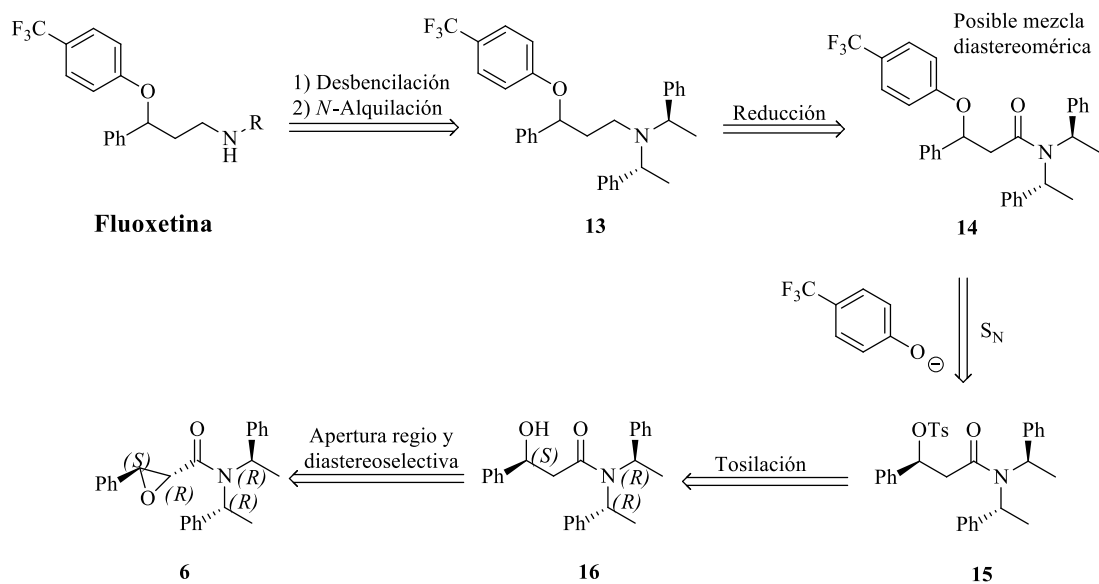
PERSPECTIVAS

Mediante esta ruta sintética se podrán sintetizar diversas amidas glicídicas a partir de la sal de sulfonio derivada de la (*R*)-bis((*R*)-1-fenyletil)amina empleando diferentes aldehídos alifáticos y aromáticos (**Esquema 27**).



Esquema 27: Síntesis de nuevas amidas glicídicas

Por otra parte, la obtención de estas amidas glicídicas nos permitirá continuar con el estudio de diversas rutas sintéticas para la obtención de compuestos con actividad biológica. Un ejemplo es la síntesis asimétrica de la fluoxetina y derivados, la cual se podría obtener mediante la apertura regio y diastereoselectiva del anillo epoxídico de la epoxiamida **6** con un agente reductor, la posterior tosilación del grupo hidroxilo y la sustitución del grupo hidróxido tosilado con el fenoxido del *p*-CF₃C₆H₄OH. Con el derivado obtenido, se llevará a cabo la reducción del grupo carbonilo de la amida **14** para obtener la correspondiente amina **13**. Luego se removerá el inductor quiral por desbencilación y finalmente se obtendrá la fluoxetina y derivados *N*-sustituídos. (**Esquema 28**).



Esquema 28: Plan retrosintético para la obtención de la **fluoxetina**

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Generalidades:

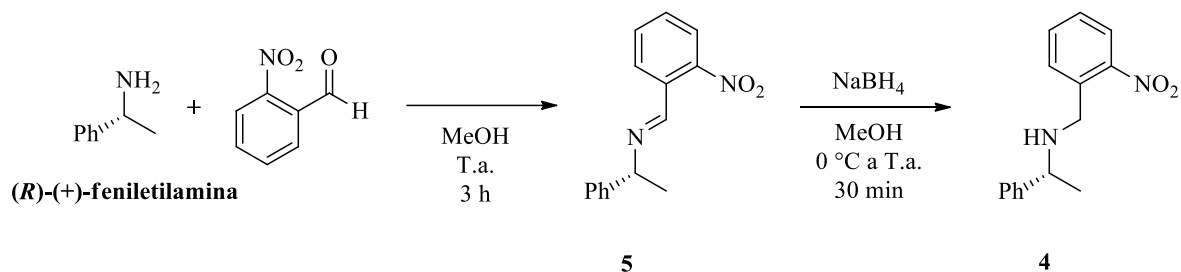
Las reacciones que requerían disolvente anhidro, se secaron y se trataron según los procedimientos estándares, cada reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60, utilizando una lámpara de luz ultravioleta, una solución de Dragendorff y una solución de permanganato de potasio como reveladores químicos.

Toda purificación de los productos obtenidos se realizó por cromatografía en columna flash, utilizando gel de sílice Merck 60 y alúmina.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron utilizando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker-500 MHz en CDCl_3 , empleando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al TMS. Las constantes de acoplamiento se expresan en J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales para un espectro de RMN de ^1H , se utilizan las abreviaturas: (a) ancha, (s) simple, (d) dobles, (t) triples, (c) cuádruples y (m) múltiples.

Se utilizó un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) para la obtención de la rotación óptica de cada producto, cada medición se llevó a cabo a temperatura ambiente y expresando cada concentración en g/100 mL.

Obtención de la (*R*)-*N*-(2-nitrobencil)-1-feniletilamina 4.



En un matraz se agregó 1.1 equivalentes (9.07 mmol) de *orto*-nitrobenzaldehído, se disolvió en 20 mL MeOH, se colocó en agitación a temperatura ambiente y posteriormente, se adicionó 1 equivalente (8.25 mmol) de la (*R*)-(+)-feniletilamina, la reacción se siguió por CCF y en un tiempo de tres horas se observó el consumo de la materia prima. Una vez formada la imina, la reacción se llevó a una temperatura de 0 °C, después, se adicionó lentamente 2 equivalentes (16.50 mmol) de NaBH₄ y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. En un tiempo de treinta minutos se observó por CCF el consumo de la materia prima. Una vez consumida la imina, la reacción se llevó a una temperatura de cero grados centígrados y posteriormente, se agregaron pequeñas porciones de una solución al 10% de bicarbonato de sodio hasta el consumo del exceso de borohidruro de sodio. Por último, se realizaron extracciones con diclorometano y una solución salina saturada, la fase orgánica fue separada, secada, filtrada y concentrada por destilación a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 95:05 (Bencina/AcOEt).

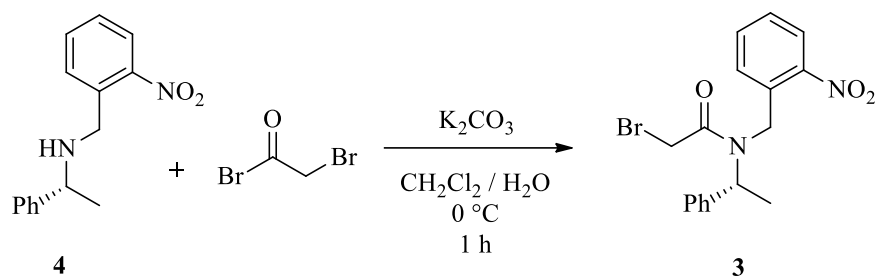
Producto: líquido viscoso amarillo.

Rendimiento: cuantitativo

RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-D) δ 7.92 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, Cloroformo-D) δ 149.1, 144.8, 135.5, 133.1, 131.8, 128.5, 128.0, 127.1, 126.7, 124.7, 57.9, 48.7, 24.5.

Obtención de la (*R*)-2-bromo-*N*-(2-nitrobenzil)-*N*-(1-feniletil)acetamida **3**.



En un matraz se agregó 1 equivalente (2.00 mmol) de la materia prima **4**, se disolvió en 8 mL de una mezcla bifásica 1:1 CH₂Cl₂/H₂O y fue colocada en agitación a una temperatura de 0 °C. Posteriormente, fue adicionado 2 equivalentes (4.01 mmol) de K₂CO₃ y, por último, se adicionó lentamente 2 equivalentes (4.01 mmol) de bromuro de bromoacetilo. La reacción se dejó en agitación a una temperatura de 0 °C y fue seguida por CCF por una hora. Una vez consumida la materia prima, se realizaron extracciones con diclorometano y una solución salina saturada, la fase orgánica fue evaporada. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 90:10 (Bencina/AcOEt).

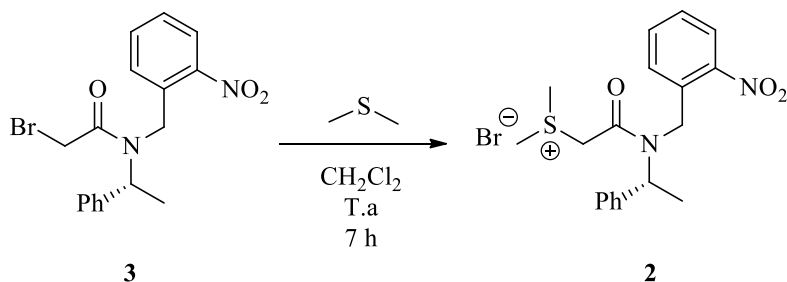
Producto: líquido viscoso naranja.

Rendimiento: cuantitativo

RMN ^1H (500 MHz, Cloroformo-*D*) δ 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J = 15.6, 7.6$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.37 – 7.19 (m, 14H), 6.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.76 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, Cloroformo-*D*) δ 168.6, 147.3, 138.8, 133.4, 129.0, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.5, 126.6, 125.6, 124.8, 57.1, 53.0, 45.3, 43.3, 26.6, 26.0, 18.5, 16.4.

Obtención del bromuro (*R*)-dimetil(2-((2-nitrobenzil)(1-feniletil)amino)-2-oxoetil)sulfonio **2.**



En un matraz se agregó 1 equivalente (0.63 mmol) de la materia prima **3**, se disolvió en 0.2 mL de CH₂Cl₂ y fue colocada en agitación a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó 5 equivalentes (3.15 mmol) del sulfuro de dimetilo y la reacción se dejó en agitación por siete horas, tiempo en el cual no se observó la presencia de materia prima por CCF. Una vez obtenida la sal de sulfonio **2**, esta fue purificada por precipitación agregando una porción

de bencina, el exceso de disolvente evaporado obteniendo de esta manera el producto deseado.

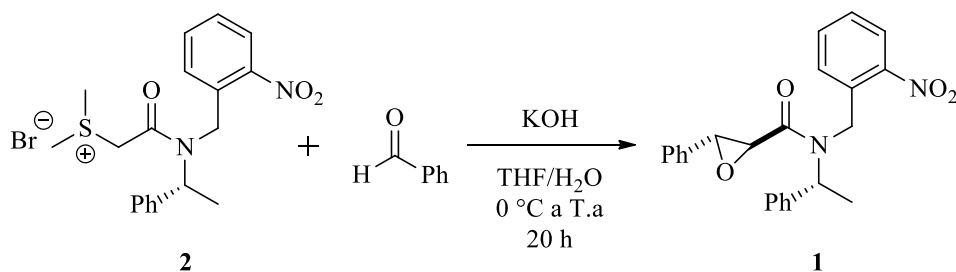
Producto: líquido viscoso rojo.

Rendimiento: cuantitativo.

RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-D) δ 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42 – 7.18 (m, 14H), 5.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.86 (q, *J* = 6.5, 6.0 Hz, 1H), 5.45 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.99 (q, *J* = 15.7, 13.4 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 26.6 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (s, 12H), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, Cloroformo-D) δ 165.4, 164.6, 138.3, 132.2, 128.9, 128.6, 128.4, 128.3, 127.7, 127.0, 124.8, 57.6, 49.9, 45.5, 43.8, 25.0, 24.9, 18.5.

Obtención del *N*-(2-nitrobencil)-3-fenil-*N*-((*R*)-1-feniletil)oxirano-2-carboxamida **1**.



En un matraz se adicionó 1 equivalente (0.63 mmol) de la sal de azufre **2**, se disolvió en 11 mL de una mezcla bifásica THF/H₂O 1:1 y fue colocada en agitación a una temperatura de 0 °C. Posteriormente, se adicionó 2 equivalentes (1.26 mmol) de benzaldehído y, por último, 2 equivalentes (1.26 mmol) de KOH disuelto en 1 mL de agua. La reacción se dejó tomar temperatura ambiente y se siguió por CCF por veinte horas, tiempo en el cual no se observó

la presencia de materia prima. Una vez consumida la materia prima, se realizaron extracciones con acetato de etilo y una solución salina saturada, la fase orgánica fue evaporada y purificada por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 85:15 (Bencina/AcOEt).

Producto: líquido viscoso naranja.

Rendimiento: 60%

rd: 76:24

Diastereoisomero minoritario: RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-D) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 – 7.16 (m, 22H), 7.09 (s, 2H), 6.21 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, Cloroformo-D) δ 167.8, 167.7, 147.7, 147.1, 139.2, 134.8, 133.6, 133.5, 133.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 127.0, 125.7, 125.6, 125.3, 124.7, 58.2, 57.9, 57.1, 55.6, 52.7, 43.7, 43.3, 18.6, 16.7.

Diastereoisómero mayoritario: RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-D) δ 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.16 (m, 22H), 7.07 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.49 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

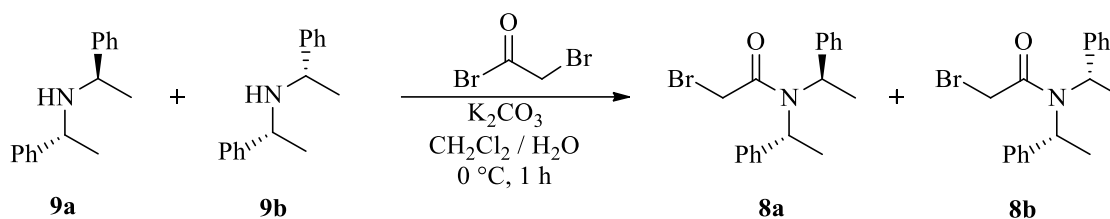
rd: 83:17

$[\alpha]_D^{25} = +115.5$ (c 1.0, $CHCl_3$)

RMN 1H (500 MHz, Cloroformo-*D*) δ 7.35 – 7.18 (m, 20H), 3.76 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.63 (a, 1H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C (126 MHz, Cloroformo-*D*) δ 145.8, 145.7, 128.4, 128.3, 126.8, 126.7, 126.6, 126.5, 55.0, 54.7, 24.9, 23.1.

Obtención de la (*R*)-2-bromo-*N,N*-bis(1-feniletil)acetamida **8a**.



En un matraz se adicionó 1 equivalente (0.29 mmol) de las aminas secundarias **9a** y **9b**, se disolvieron en 15 mL de una mezcla bifásica CH_2Cl_2/H_2O 1:1 y fue colocada en agitación a una temperatura de $0\text{ }^\circ C$. Posteriormente, se agregó 2 equivalentes (0.58 mmol) de K_2CO_3 disuelto en 1 mL de agua y, por último, fue adicionado 2 equivalentes (0.58 mmol) de bromuro de bromoacetilo, la reacción se dejó en agitación a una temperatura de $0\text{ }^\circ C$ y se siguió por CCF por una hora, tiempo en el cual se observó el consumo total de la materia prima. Consumida la materia prima, se realizaron extracciones con diclorometano y una solución salina saturada, la fase orgánica fue evaporada y el producto fue purificado por

cromatografía en columna soportada en gel de sílice, empleando un sistema 94:06 (Bencina/AcOEt).

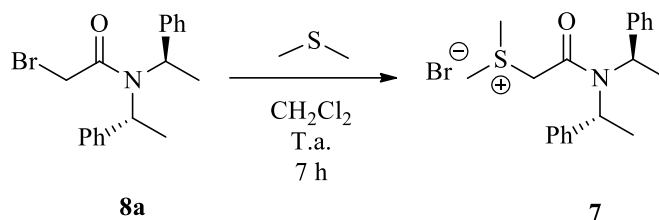
Producto: líquido viscoso amarillo.

Rendimiento: 90%

RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-D) δ 7.29 – 7.00 (m, 10H), 5.40 (a, 1H), 4.99 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, Cloroformo-D) δ 168.4, 139.5, 139.3, 128.7, 128.0, 127.9, 127.5, 126.8, 53.94, 29.6, 27.7, 19.1, 17.6.

Obtención del bromuro (*R*)-(2-bis(1-feniletil)amino)-2-oxoetil)dimetilsulfonio **7**.



En un matraz se agregó 1 equivalente (0.51 mmol) de la haloamida **8a**, se disolvió en 0.2 mL de CH₂Cl₂ y fue colocada en agitación a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó 5 equivalentes (2.57 mmol) de sulfuro de dimetilo, la reacción se dejó en agitación y se siguió por CCF hasta comprobar el consumo total de la materia prima. La sal de sulfonio **7** fue purificada por precipitación en una mezcla de disolventes diclorometano:bencina, por último, el exceso de disolvente fue evaporado obteniendo de esta forma el producto deseado.

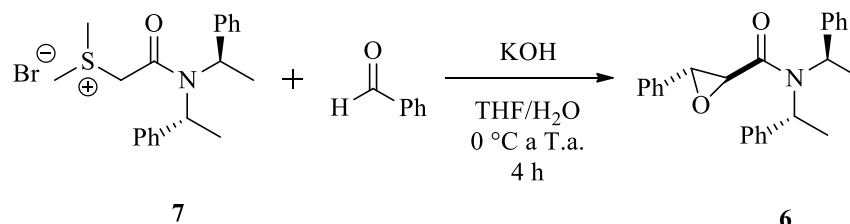
Producto: líquido viscoso naranja.

Rendimiento: cuantitativo

RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-D) δ 7.35 (m, 5H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.14 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.98 – 4.87 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, Cloroformo-D) δ 166.5, 143.5, 142.2, 132.7, 132.4, 132.0, 131.8, 131.3, 131.1, 59.9, 57.7, 55.1, 28.9, 28.8, 22.2, 21.7.

Obtención del 3-fenil-*N*-((*R*)-1-feniletil)-*N*-(1-feniletil)oxirano-2-carboxamida 12.



En un matraz se agregó 1 equivalente (0.47 mmol) de la sal de sulfonio **7**, se disolvió en 8 mL de una mezcla bifásica THF/H₂O 1:1 y fue colocada en agitación a una temperatura de 0 °C. Posteriormente, fue adicionado 2 equivalentes (0.95 mmol) de benzaldehído y, por último, 2 equivalentes (0.95 mmol) del KOH disuelto en 1 mL de agua. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y se siguió por CCF por cuatro horas, tiempo en el cual no se observó la presencia de materia prima. Una vez consumida la materia prima, se realizaron extracciones con acetato de etilo y una solución salina saturada, la fase orgánica

fue evaporada y el producto fue purificado por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 85:15 (Bencina/AcOEt).

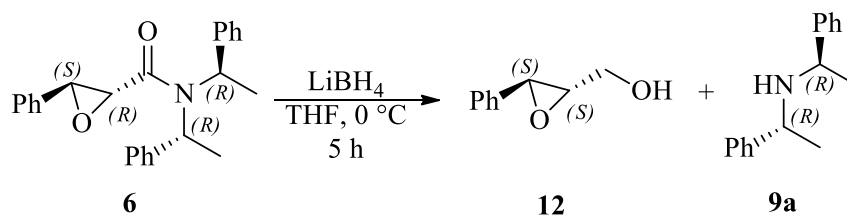
Producto: líquido viscoso amarillo.

Rendimiento: 80%

RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-D) δ 7.37 – 7.12 (m, 20H), 6.87 – 6.77 (m, 10H), 6.00 (a, 1H), 5.93 (a, 1H), 4.91 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, Cloroformo-D) δ 167.4, 167.3, 140.6, 140.4, 140.1, 140.0, 135.5, 135.1, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.8, 127.5, 127.1, 126.3, 125.8, 125.7, 125.7, 58.5, 58.4, 58.2, 58.1, 53.0, 52.9, 51.5, 51.2, 20.5, 20.2, 17.5, 17.3.

Síntesis de ((2*S*,3*S*)-3-feniloxiran-2-il)metanol **12**.



En un matraz se disolvió 1 equivalente de la epoxiamida **6** en THF anhidro, la mezcla se llevó a una temperatura de 0 °C y posteriormente se adicionó 5 equivalentes de LiBH₄, la reacción se finalizó después de cinco horas agregando una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue tratada con acetato de etilo. La fase orgánica

se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó por destilación a presión reducida. El producto fue purificado por CC usando como soporte sílica gel y CH₂Cl₂ como fase móvil obteniendo de esta forma el correspondiente epoxialcohol en un 60% de rendimiento.

Producto: líquido viscoso amarillo.

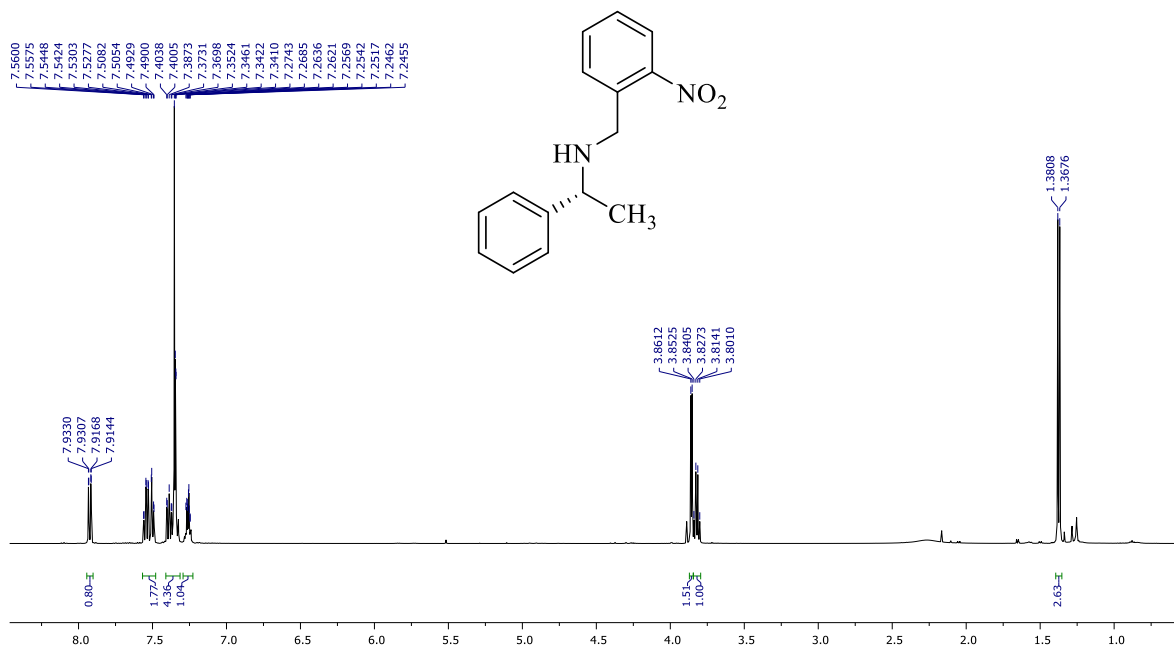
Rendimiento: 60%

$[\alpha]_D^{25} = -45.2^\circ$ (c 1, CHCl₃)

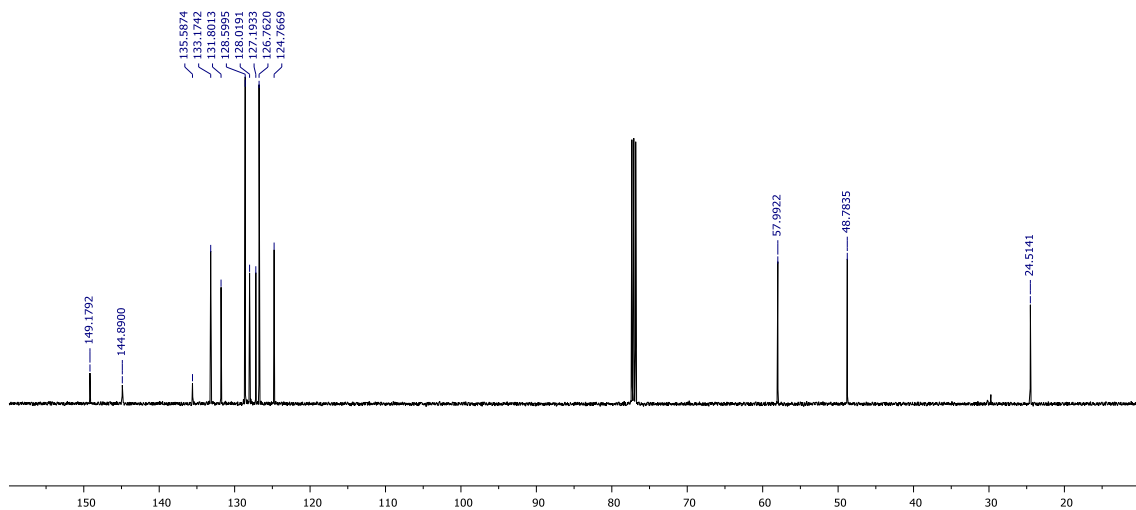
RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-D) δ 7.26 – 7.36 (m, 20H), 4.05 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.51 (sa, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, Cloroformo-D) δ 136.5, 128.4, 128.2, 125.6, 62.5, 61.1, 55.5.

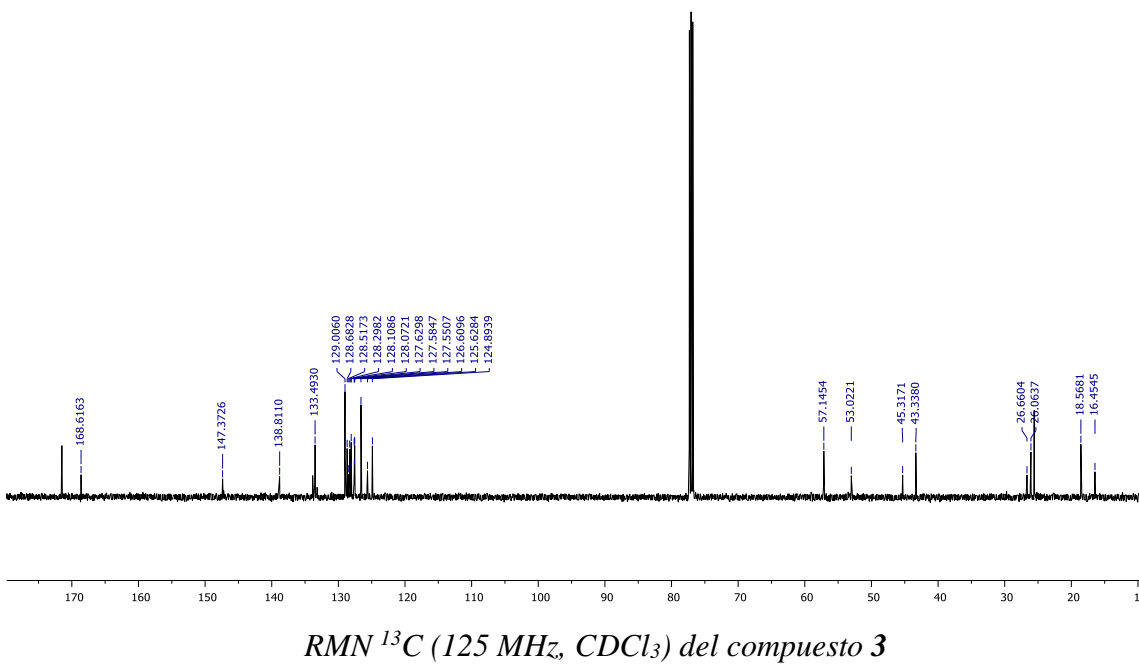
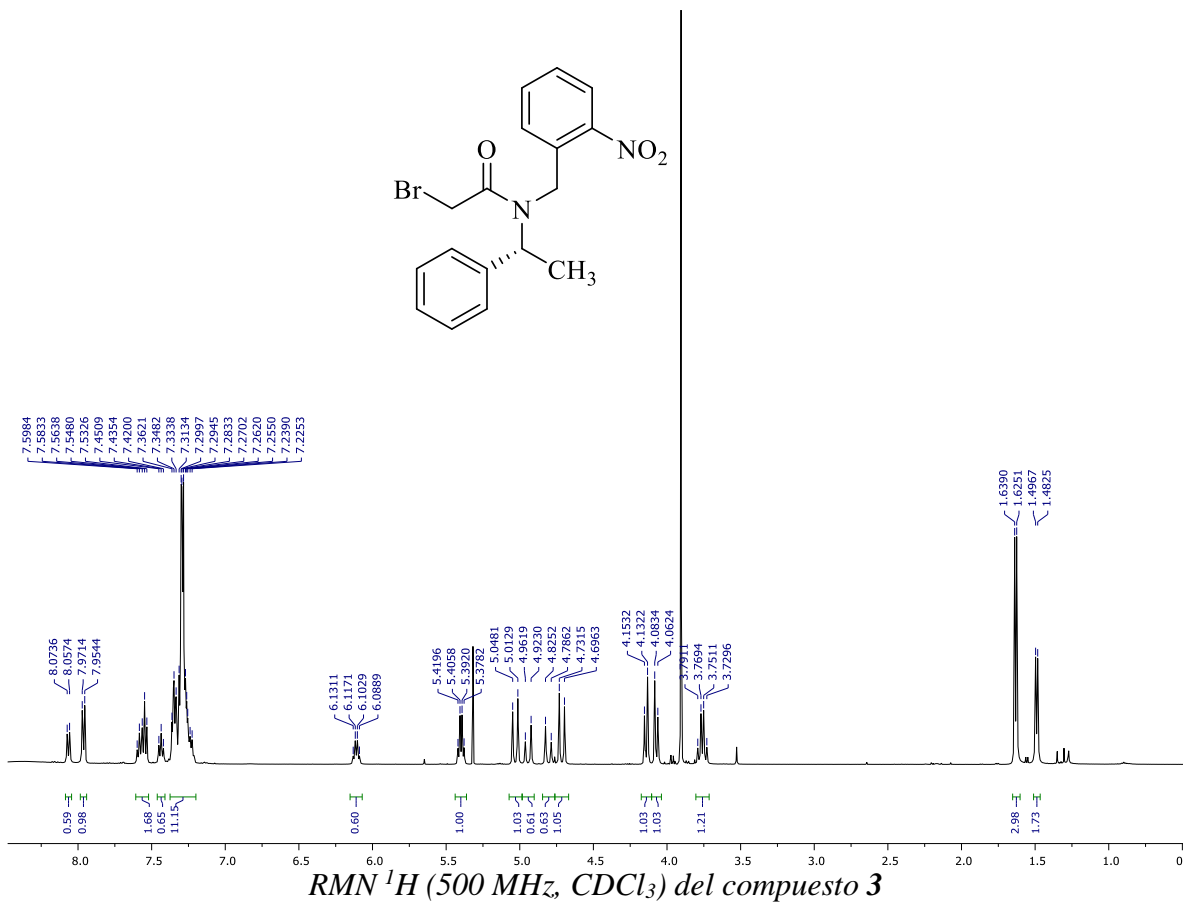
ESPECTROS

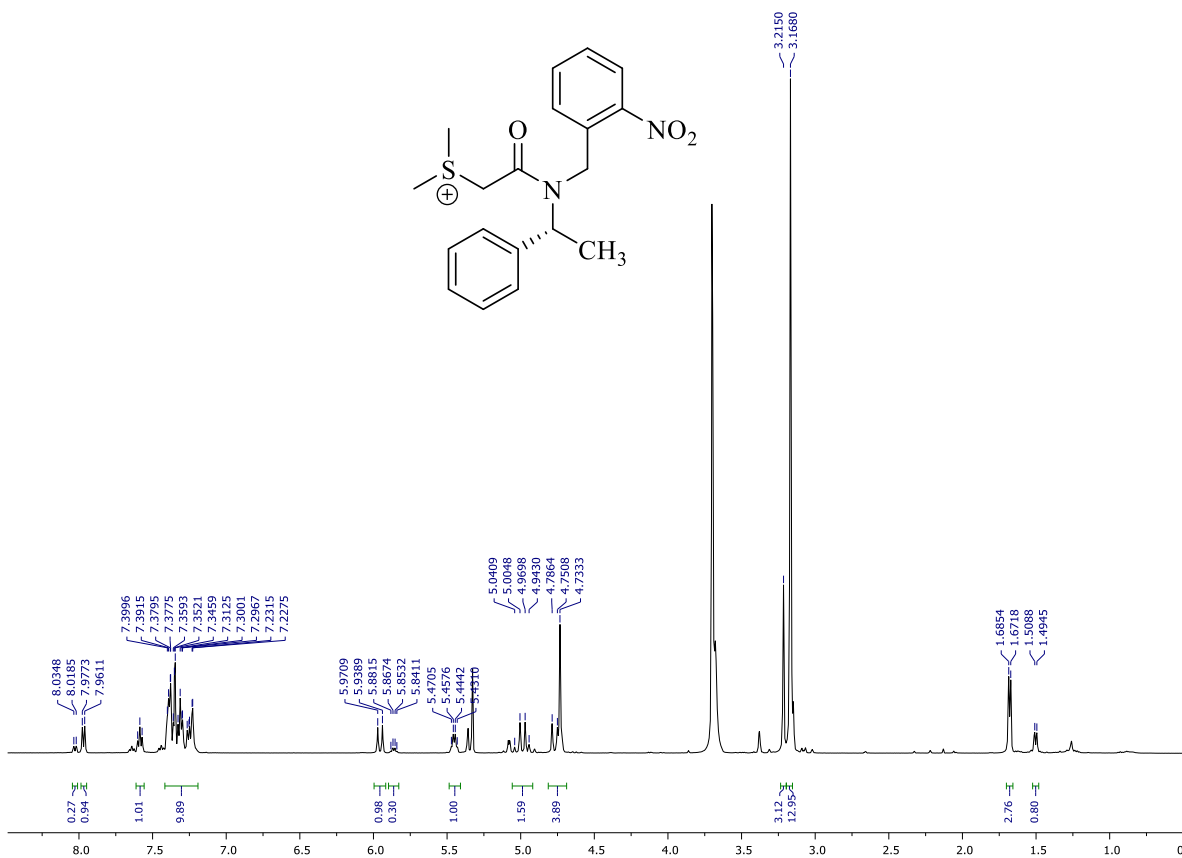


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 4

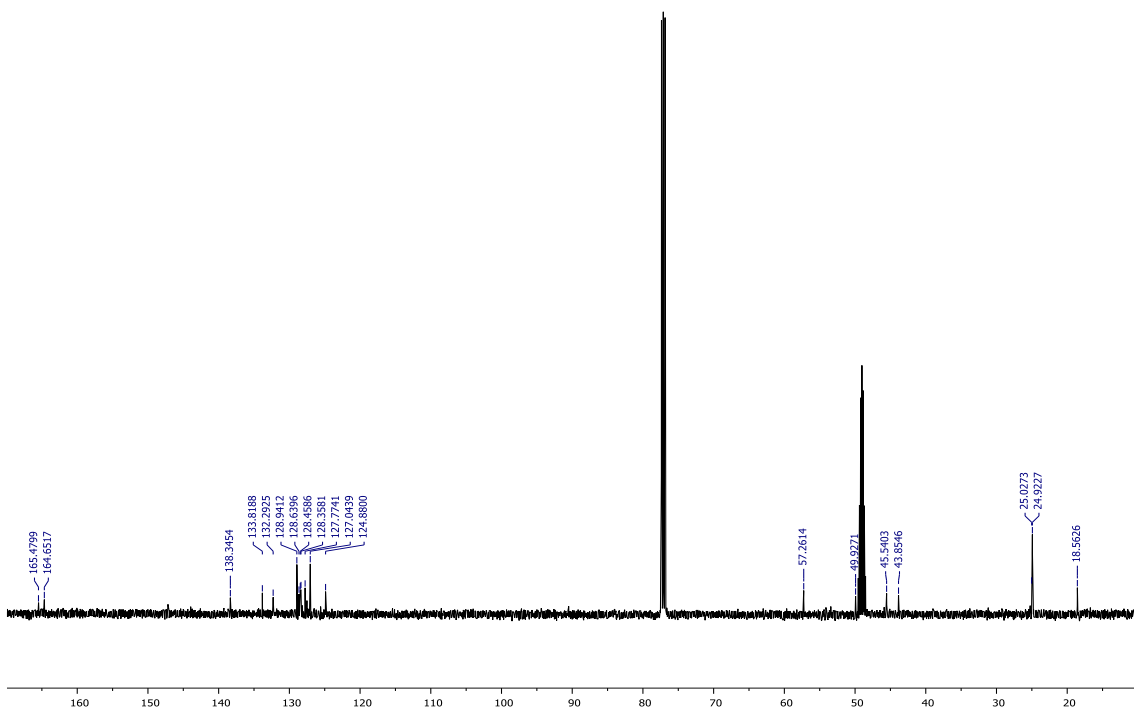


RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto 4

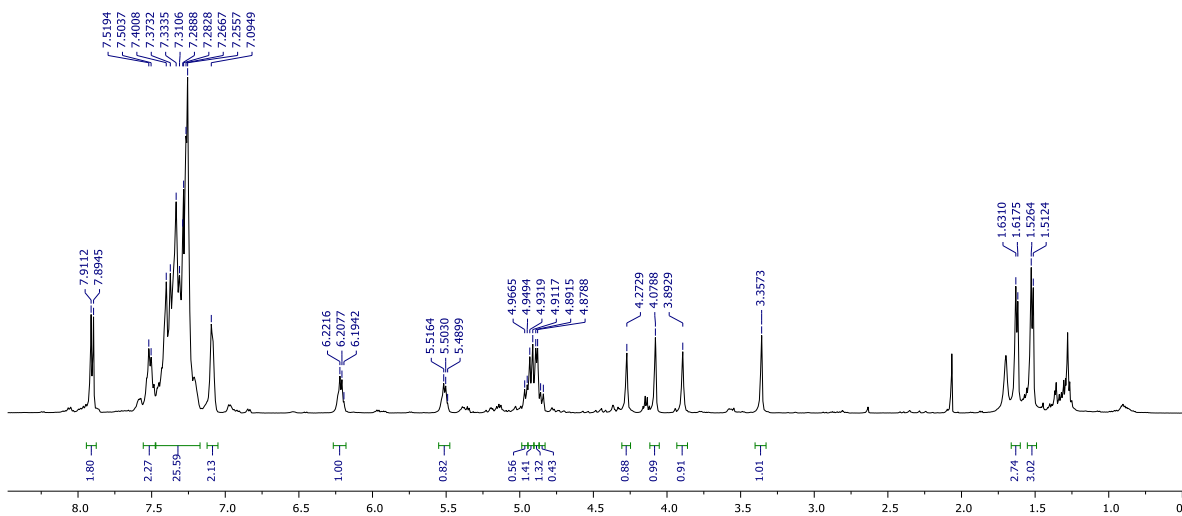
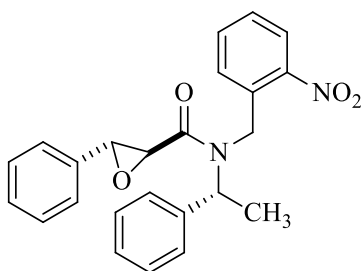




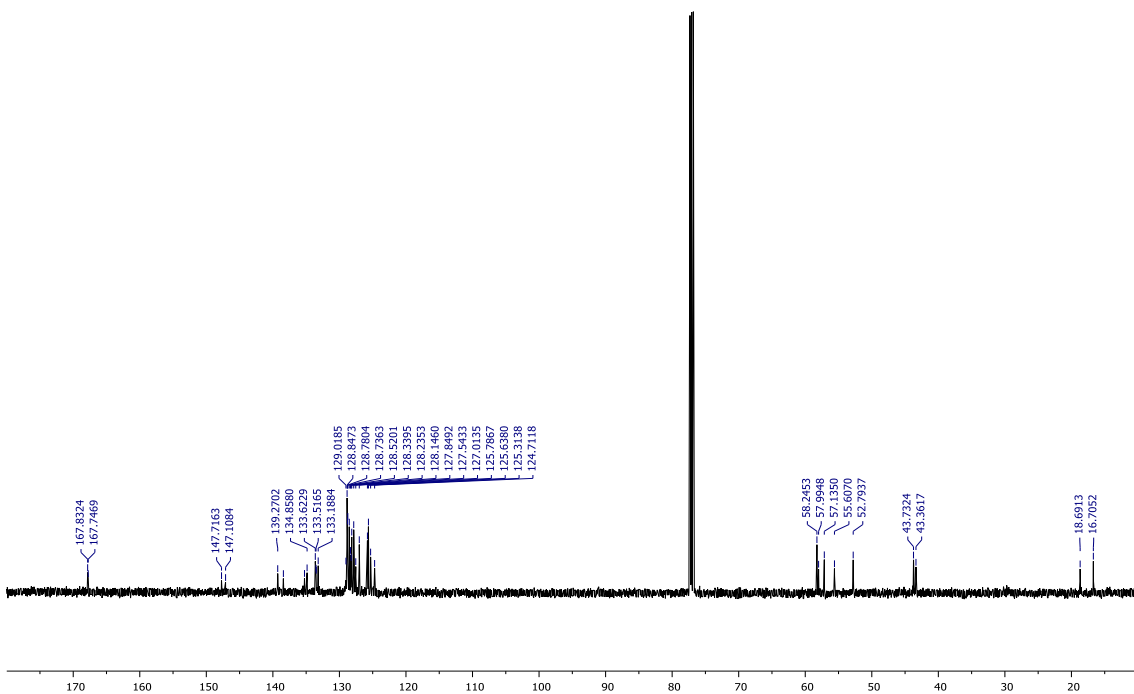
$\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 2



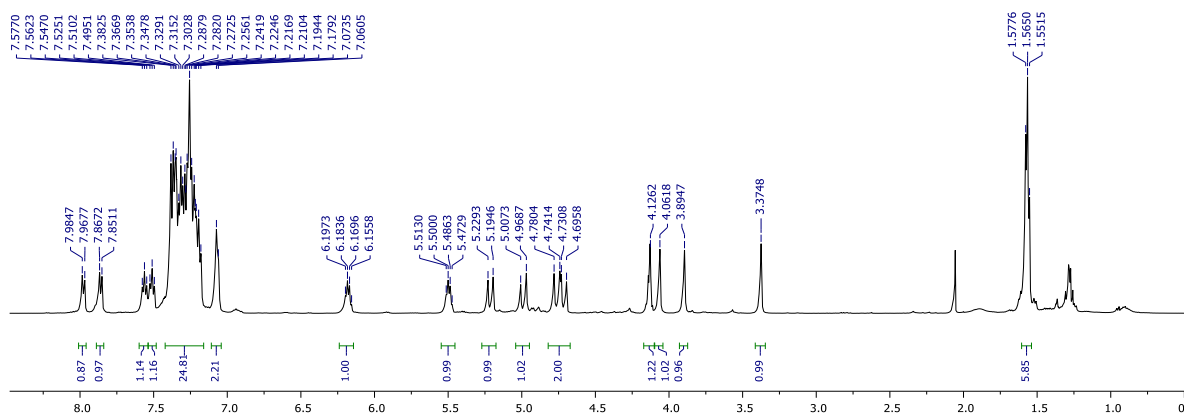
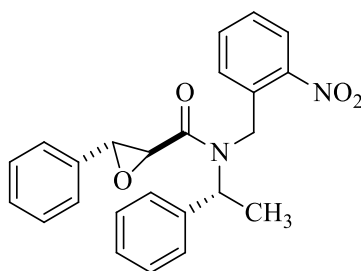
$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl_3) del compuesto 2



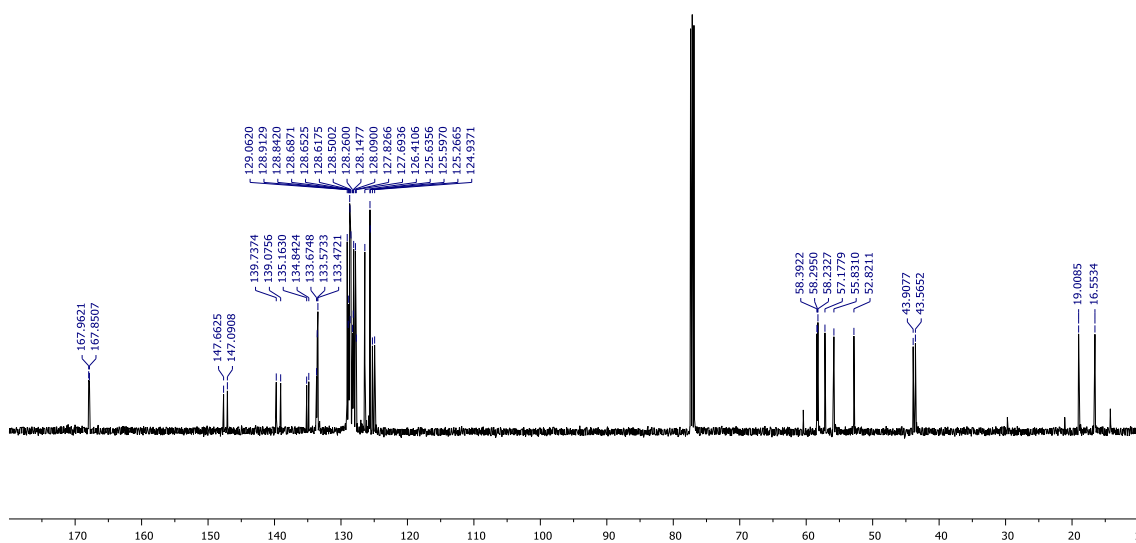
*RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del diastereoisómero minoritario del compuesto **1***



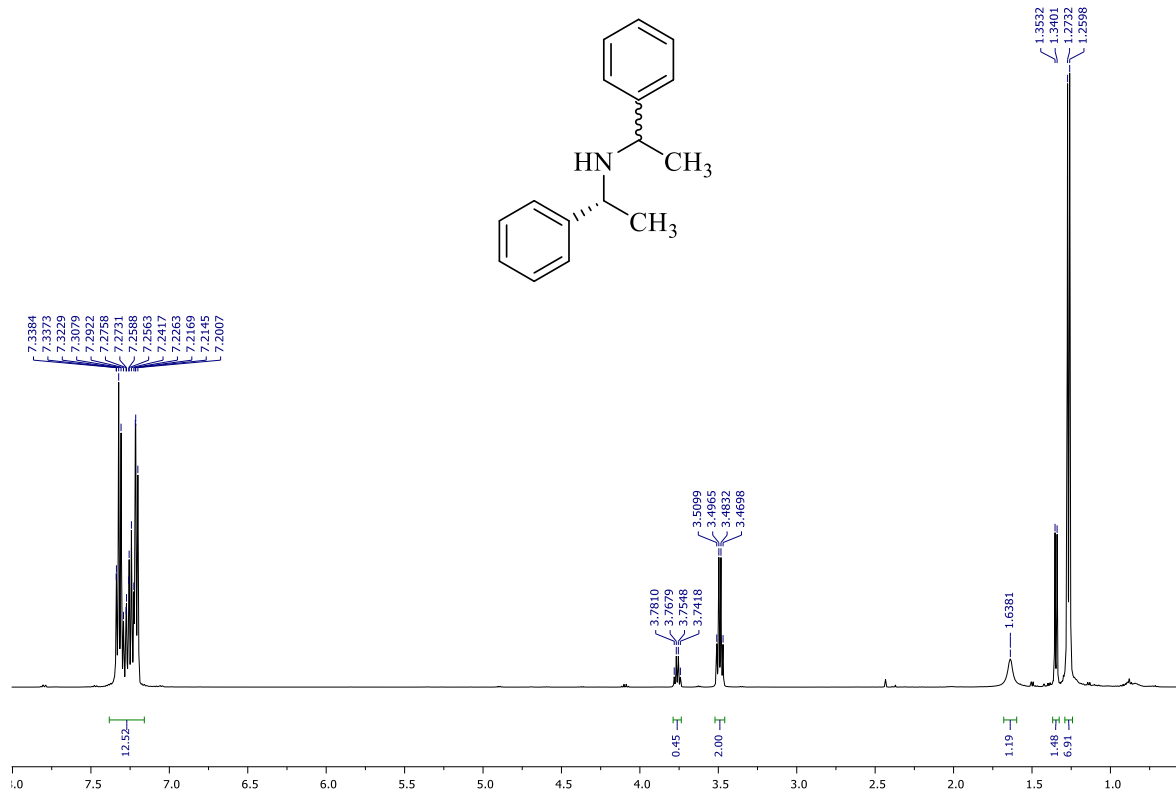
*RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del diastereoisómero minoritario del compuesto **1***



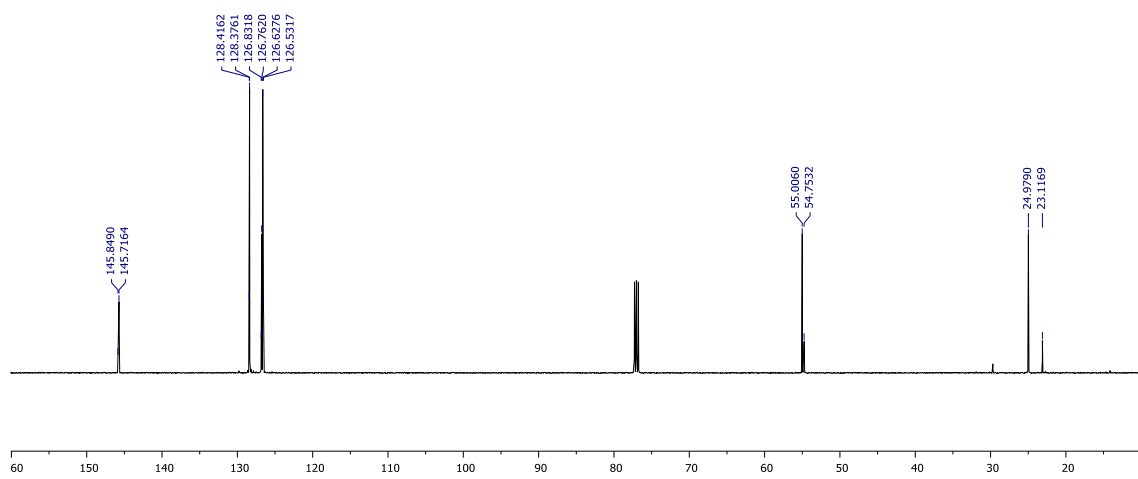
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del diastereoisómero mayoritario del compuesto 1



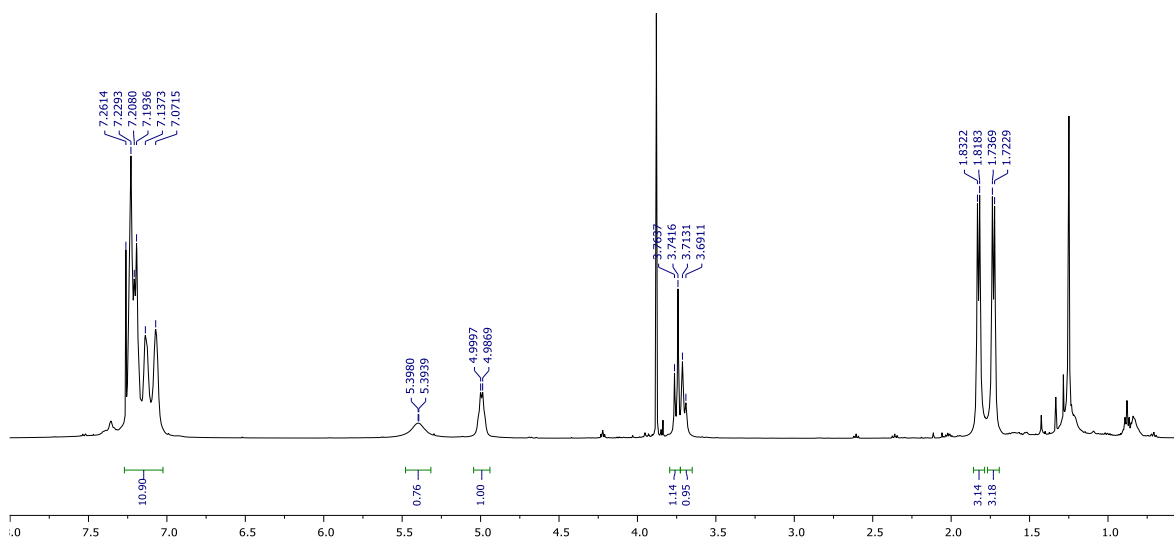
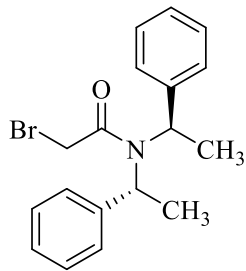
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del diastereoisómero mayoritario del compuesto 1



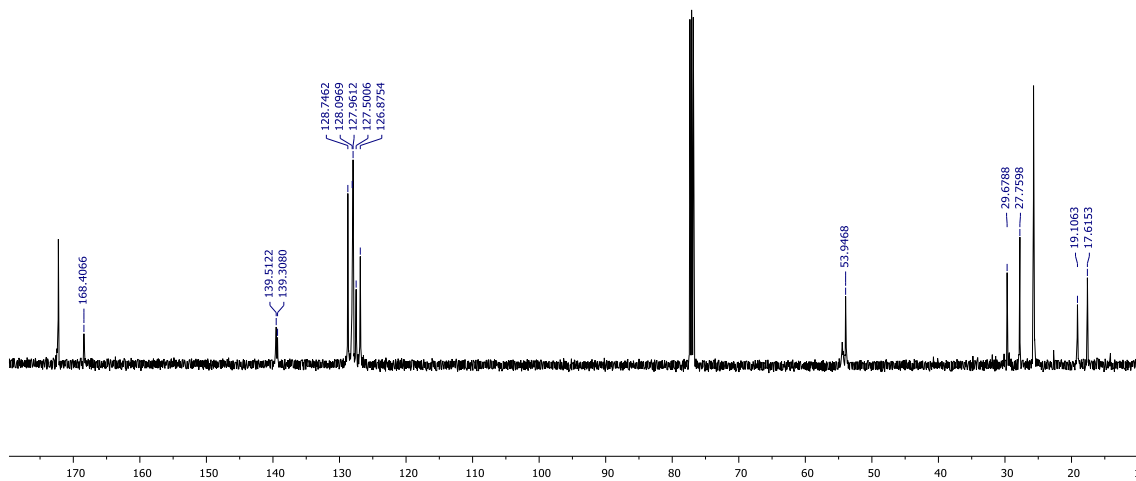
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 9



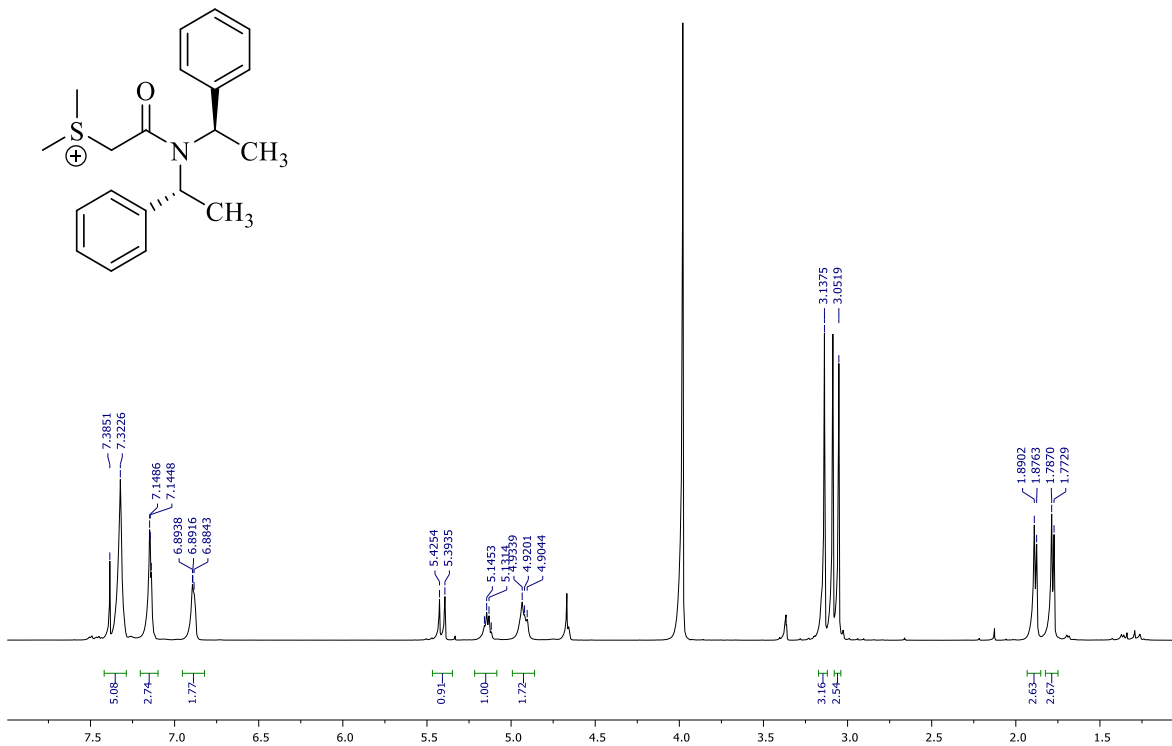
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto 9



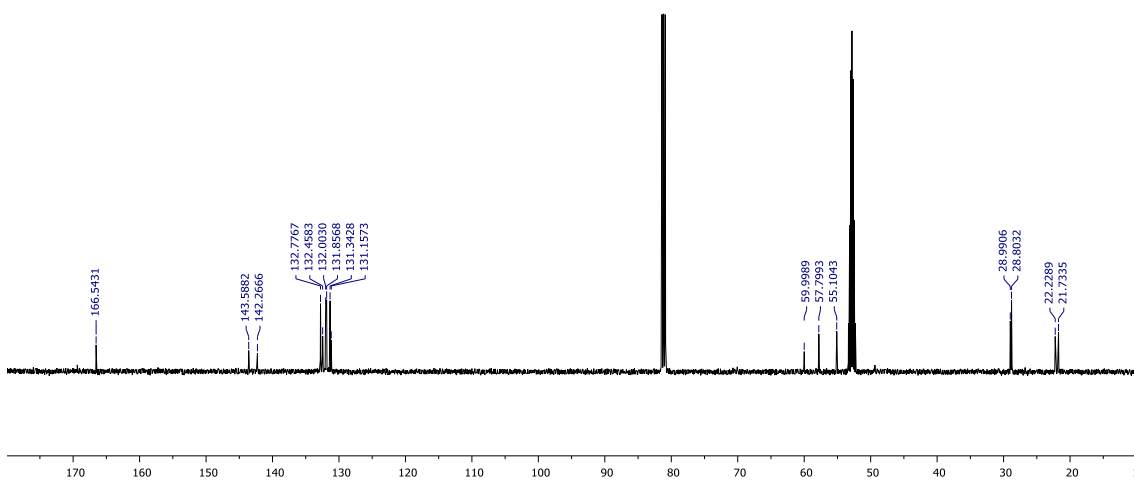
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **8a**



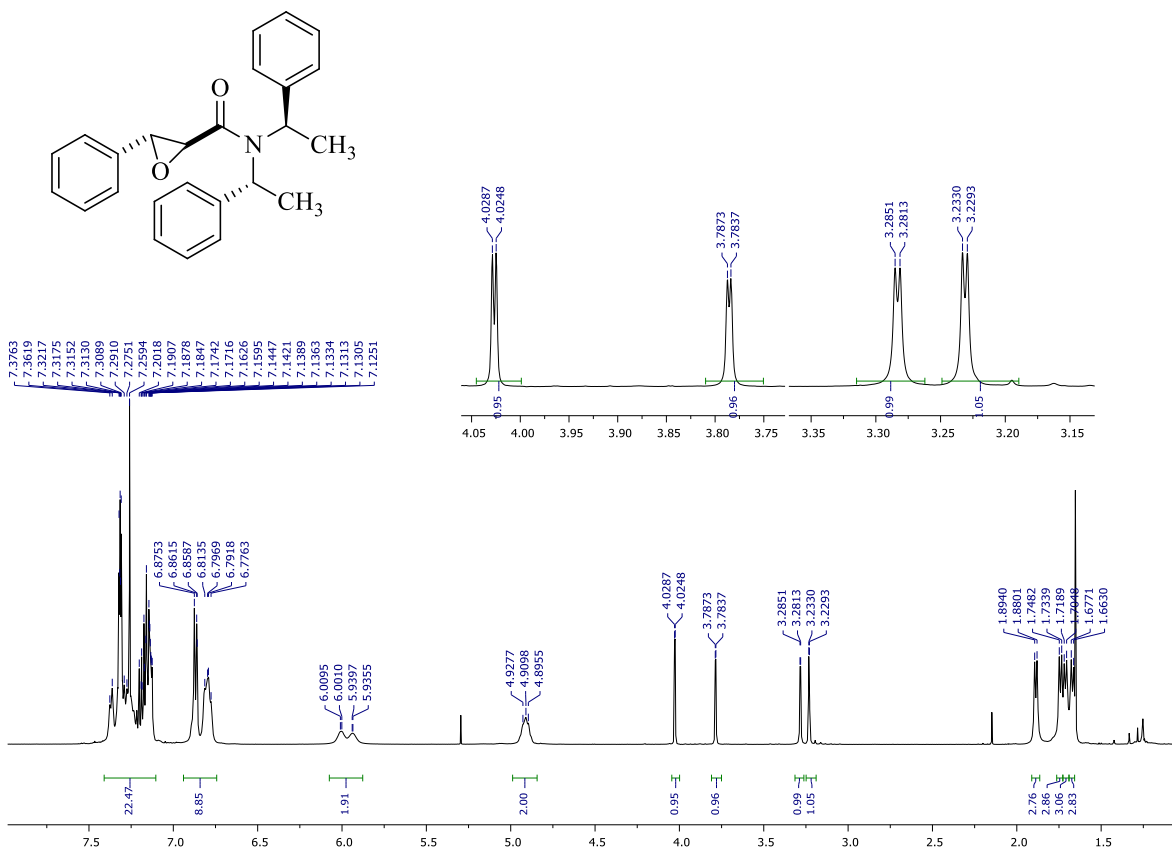
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **8a**



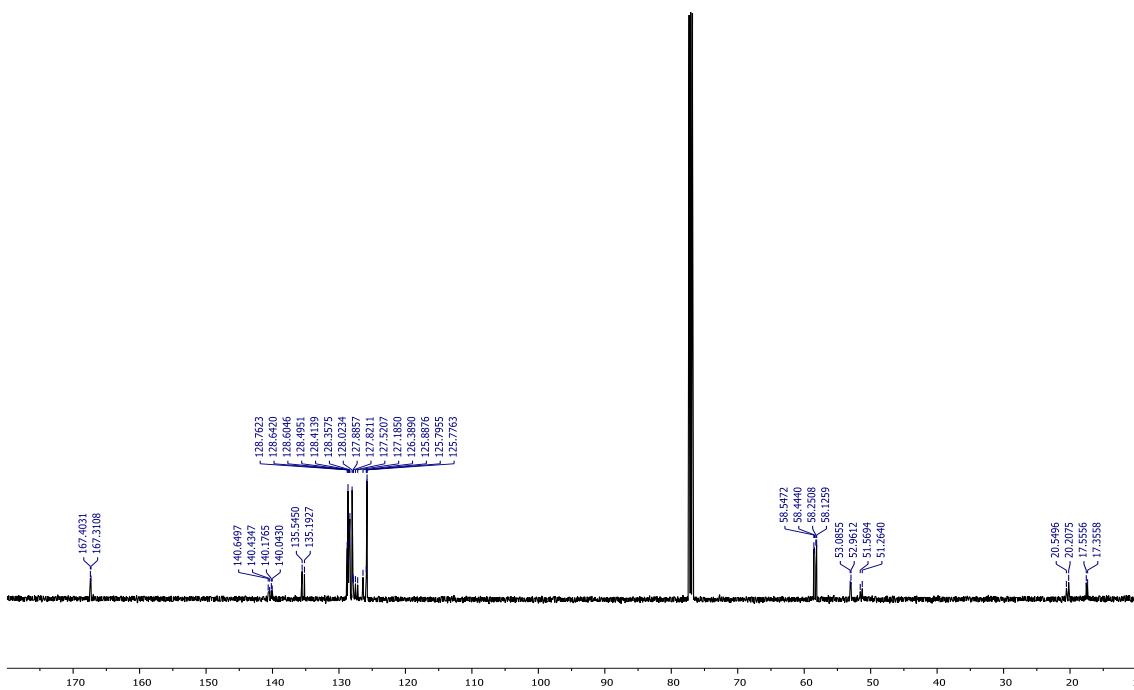
$\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) del compuesto 7



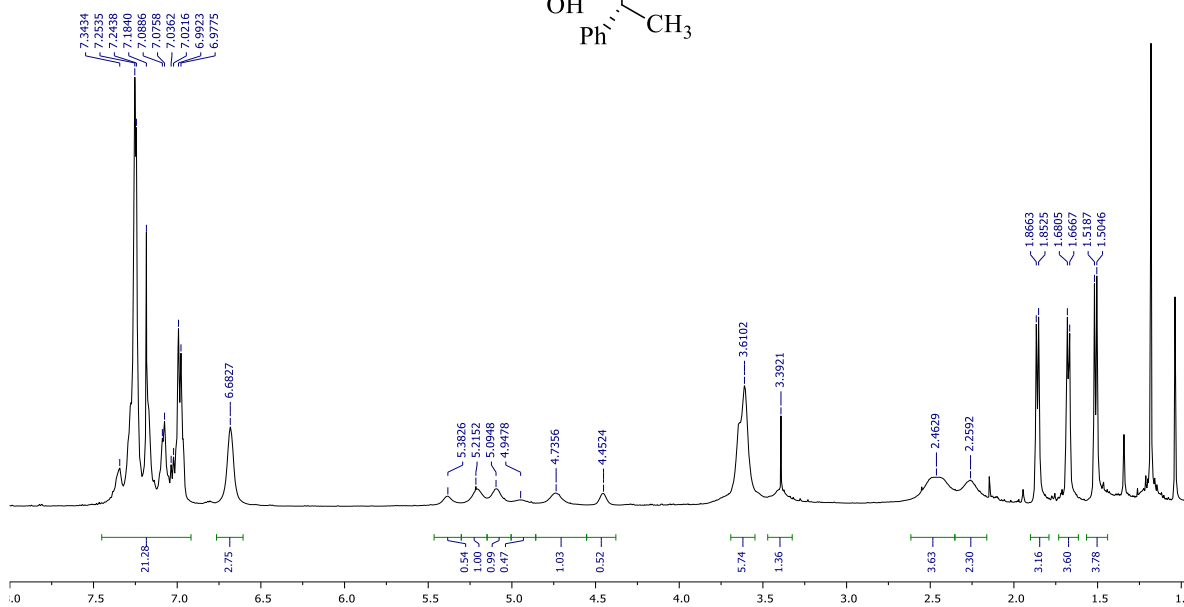
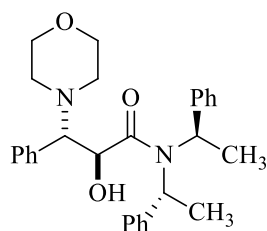
$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl_3) del compuesto 7



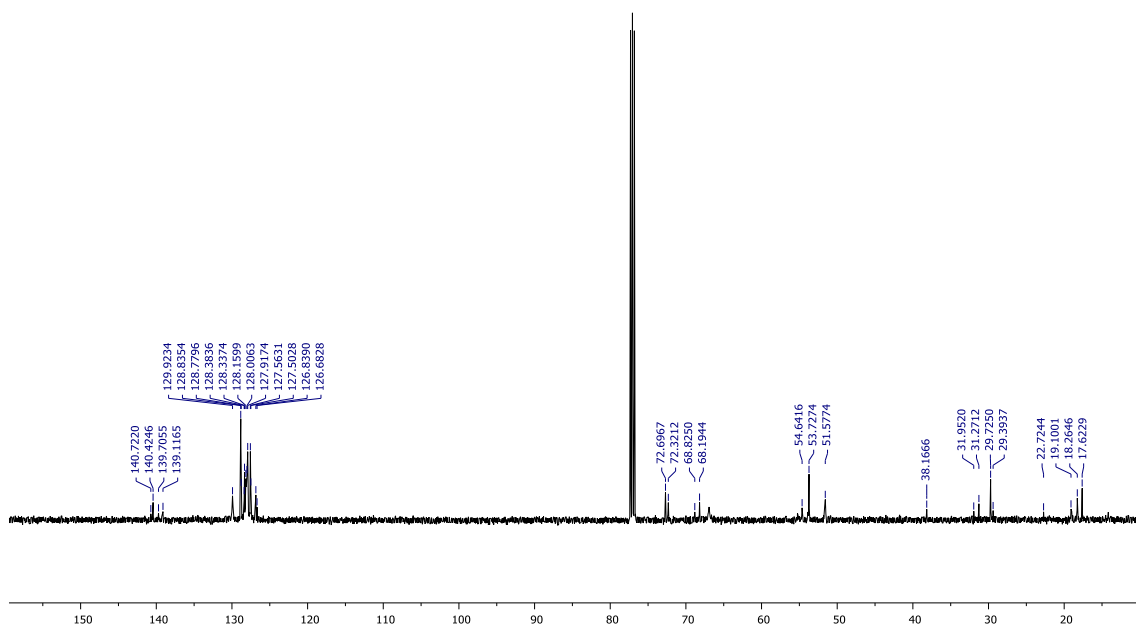
$\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 6



$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl_3) del compuesto 6



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 11



RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto 11

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Yang, L.; Deng, G.; Wang, D.; Huang, Z.; Jie-Ping Zhu, J.; and Wang, M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1387.
- [2]. Fuentes, L.; Hernández-Juarez, M.; Terán, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett*, **2013**, *24*, 878, Xuan, Y.; Lin, H.; Yan, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1815.
- [3]. Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesika, V.; Tosaki, S.-Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14544.
- [4]. Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5515.
- [5]. K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1845.
- [6]. He, Li.; Liu, W. J.; Ren, L.; Lei, T.; Gong, L. *Z. Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1123; Doyle, M. P.; Mckerverey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, NY, **1998**; Liu, W.-J.; Lv, B.-D.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int., Ed.* **2009**, *48*, 6503.
- [7]. Herchl, R.; Stiftinger, M.; Waser, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 7021.
- [8]. Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1828.
- [9]. Valpuesta Fernandez, M.; Durante-Lanes, P.; Lopez-Herrera, F. J. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7911.
- [10]. Trost, M.; Hammen, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 367.
- [11]. Aggarwal, V. K.; Richardson, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2003**, 2644.
- [12]. a) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3517. b) Borredon, E.; Clavellinas, F.; Delmas, M.; Gaset, A.; Sinisterra, J. V. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 501. c) Aggarwal, V. K.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron: Lett.*, **1998**, *39*, 8517. d) Zhou, YG.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, *1*, 77.
- [13]. Johnson A. W. and LaCount, R.B. *Chem. & Ind.*, **1958**, 1440.
- [14]. Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Lysenko, V. P.; Boldeskul, I. E. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2609.
- [15]. Ratts, K. W.; Yao, A. N. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1689.
- [16]. Valpuesta, F. M.; Lopez, H. F. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7911.
- [17]. Zhou, Y.G.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc.*, **1999**, *1*, 77.
- [18]. Aggarwal, V. K.; Coogan, M.P.; Stenson, R.A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Blacker, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 319.
- [19]. Sarabia F.; Marín-Gálvez F.; García-Castro M.; Chammaa S; Sánchez-Ruiz A.; Tejón-Blanco J. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8979.
- [20]. Aparicio D. M.; Terán J. L.; Gnecco D.; Galindo A.; Juárez J. R.; Orea M. L.; Mendoza A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20*, 2764.
- [21]. Sarabia F.; Viar-García C.; García-Castro M.; Martín-Ortiz J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3139-3150
- [22]. Aparicio D. M.; Gnecco D.; Juárez J. R.; Orea M. L.; Mendoza A.; Waksmanb N.; Salazarb R.; Fores-Alamoc M.; Terán J. L. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 10252-10256

- [23]. Gordillo, P. G.; Aparicio, D. M.; Flores, M.; Mendoza, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Teran, J. L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5561-5565.
- [24]. Cho B. T.; Kang S. K. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 5725-5734
- [25]. Cabedo N.; Pannecoucke X.; Quirion J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1590–1596
- [26]. Gordillo P. G.; Aparicio D. M.; Flores M.; Mendoza A.; Orea L.; Juárez J. R.; Huelgas G.; Gnecco D.; Terán J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561-5565
- [27]. Salmi, C.; Letourneux, Y.; Brunel, J. M. *Letters in Organic Chemistry*, **2006**, 3, 384.