



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

INSTITUTO DE CIENCIAS

TESIS DOCTORAL

**“Síntesis de *trans*-2,3-epoxiamidas,
trans y *cis*-2,3-aziridincarboxamidas a partir
de iluros de azufre oxazolidínicos
derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.
Ciclación regioespecífica 7-endo por reacción
intramolecular Friedel-Crafts”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

M.C PAOLA GUADALUPE GORDILLO GUERRA

DIRECTOR DE TESIS


DR. JOEL TERÁN VÁZQUEZ

ASESOR DE TESIS

DR. DINO GNECCO MEDINA

JULIO 2015





*Hay 3 sentidos
que no se enseñan
en ninguna universidad del
mundo:*

*El sentido común,
el sentido del humor y
el sentido del timing.*

-David Konzevik

Te has vestido de gloria y de magnificencia.

El que se cubre de luz como de vestidura,

Que extiende los cielos como una cortina..

Salmos 104: 2.

*Cada noche, cuando me duermo,
me muero. Ya la mañana siguiente,
cuando me despierto, renazco.*

-Mahatma Gandhi.



DEDICATORIAS

*A ti mi **Dios**, por estar al pendiente de mi camino, por guiarme y permitirme elegir, por levantarme y llenarme de fortaleza pero sobre todo por tu amor entregado e infinito.*

*A ti la más auténtica, que cuando me abraza, no existe el dolor, cuando me hablas, entró en razón, que con solo tu mirada, guías mis pasos allá donde voy, quien sabe lo difícil que soy y me ha cosido las alas, sin duda el pilar de mi vida eres tu **MI SEÑORA BONITA**, SIEMPRE serás el alma de mi corazón.*

*A ti que eres la fuerza, quien me ha inculcado la disciplina, el deporte, el disfrutar de la soledad, de una plática concreta muy provechosa, la libertad, sabes quizá la vida nos separe cada día más, nos aleje de la realidad, eres quien siempre la razón quiere llevar, hay tantas cosas que te quiero explicar y quizá no lo sepas, pero en el fondo tu y yo somos casi iguales. Te amo **PAPITO HERMOSO**.*

*A ti que agregaste alegría, entusiasmo, responsabilidad, a mi vida, porque también has sido una inspiración para continuar y tratar de ser mejor para darte un buen ejemplo, aunque el ejemplo has sido tú! Por tus consejos, por darme el soporte necesario en todo momento y tus cuidados. **HERMANITO** te adoro con todo el corazón. A ti cuñada de mi vida, por brindarme tu amistad incondicional y tu apoyo. Te quiero **REBE**.*

*A ti pedacito de cielo, que eres un motivo maravilloso para sonreír, para seguir viviendo, que eres un ángel que con solo su presencia ilumina todo camino, porque soy feliz desde tu llegada y eres el más puro y grande amor. Te amo **OSQUÍ TAR** mi **SOBRINO** hermoso.*

*A ustedes familia maravillosa, abuelos, tíos, sobrinos, primos, porque son parte elemental en mí, porque tengo algo de cada uno de ustedes, que forma mi esencia y por ustedes he podido seguir adelante, por sus consejos, risas, apoyo, regañones, aventuras, por su presencia y amor. Los adoro **FAMILIA**.*



AGRADECIMIENTOS

Todas las personas e instituciones que hicieron posible la realización de esta tesis.

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado.

Instituto de Ciencias. ICUAP-BUAP.

A todos los profesores y personal del Posgrado en Ciencias Químicas.

A todo el personal del Centro de Química del ICUAP.

Laboratorio de Investigación de Síntesis Orgánica del Instituto de Ciencias de la BUAP.

Al grupo de trabajo de Síntesis Selectiva y Organometálica del Instituto Pierre y Marie

Curie, Francia.

Un reconocimiento especial a mi director de tesis.

Dr. Joel Luis Terán Vázquez.

Le agradezco sinceramente por guiarme e impulsarme en la realización de esta tesis doctoral. Por sus iniciativa y esfuerzo para este trabajo, que han sido invaluable e hicieron que ésta tesis sea un éxito y por completar de manera esencial mi formación como investigador.

Dr. Dino Gneco Medina.

Por la asesoría, consejos y aportes en la realización de esta tesis. Por compartir sus conocimientos conmigo, y esas pláticas divertidas en las que aprendí mucho.





Dr. David Miguel Aparicio Solano.

A ti Dr. David porque has sido el predecesor en esta línea de investigación tanto en la formación de sales de sulfonio, síntesis de epóxidos, etcétera, porque con tu amplio conocimiento lograste una gran aportación a este trabajo, y eres parte esencial para que se alcanzará el éxito, en la que aún hay un largo camino por recorrer. Por tu paciencia y enseñanzas, por tu disponibilidad y apoyo incondicional. Gracias David por tu amistad, por transmitir tu pasión por la Química Orgánica, ser un gran ejemplo de un investigador y por ser un excelente director y asesor de tesis.

Dr. Alejandro Pérez Luna.

Por aceptarme en su laboratorio para la realización de la estancia doctoral en París, Francia, por ampliar mis conocimientos químicos, por guiarme en el uso de equipos y material de laboratorio, sobre todo por brindarme su amistad y apoyo.

A los integrantes de la H. Comisión Revisora:

Dr. José Aurelio Ortiz Márquez. (FQ-BUAP)

Dra. Blanca Martha Cabrera Vivas. (FQ-BUAP)

Dra. Gabriela Huelgas Saavedra. (UDLAP)

Dr. Alejandro Castro Corona. (UPT)

Dra. María Laura Asunción Orea Flores. (CQ-ICUAP)

Dr. Jorge Rigoberto Juárez Posadas. (CQ-ICUAP)

Dr. David Aparicio Solano. (CQ-ICUAP)

Por su tiempo y dedicación en la revisión de esta tesis, así como por sus valiosos comentarios y correcciones efectuadas.





Dr. Ángel Mendoza Martínez.

Por la realización de la difracción de Rayos X. Por tu amistad y apoyo.

A mis amigos:


Existen tantas personas que me han brindado su amistad sincera, apoyo, animo, en diferentes épocas de mi vida, algunas permanecen a mi lado, otras solo en la memoria y en el corazón. Donde quiera que estén, siempre los llevo conmigo. Los quiero siempre.

Por mencionar algunos:

Ángel, Hisami, Claudia, Oliver, Ariel, Cristina, Gerardo, Alejandro, Arturo, Carolina, Gonzalo, Alberto, Rubén, Sandra, Miguel, Valentín, Elise, Mathew, Vessan, Julio César, Javier, Gaby, Anita, Eloísa, Susana, Tomasa, Hugo, Enrique, Grace, Jonatán, Yoly, Gloria, Leonardo, etc.

A cada uno de mis compañeros del laboratorio de Síntesis Orgánica por los buenos momentos y porque me acompañaron en esta trayectoria de aprendizaje y conocimientos.





La realización de este trabajo se desarrolló en el Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección del Dr. Joel Luis Terán Vázquez investigador del Centro de Química de la BUAP y la estancia doctoral en la universidad “Pierre et Marie Curie” bajo la dirección del Dr. Alejandro Pérez Luna como asesor de estancia.

La realización de esta tesis se desarrolló con el apoyo económico recibido con la asignación de la beca por CONACyT con No. de registro 226571 y el proyecto de investigación CB-2010/154104, así como el proyecto VIEP TEVJ-NAT15-G.



ABREVIATURAS

[α]_D	Rotación específica
AB	Sistema AB
ac.	Acuoso(a)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
anh.	Anhidro
BF₃OEt₂	Trifluoruro de boro eterato
Bn	Bencilo
BnNH₂	Bencilamina
Bu	Butilo
Conv.	Conversión
DBU	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Cloruro de metileno
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-Dicianobenzoquinona
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
DHQH-PHAL	1,4-ptalazinedil dieter hidroquinina
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee.	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de Masas
equiv.	Equivalentes
Et	Etilo
Exp.	Experimento
FC	Friedel-Crafts
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
iBu	Isobutilo
iPr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
Me	Metilo
MHz	Megahertz
min.	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
mp	Materia prima



N-SES	Cloruro de 2-(Trimetilsilil)etanosulfonilo
Nu	Nucleófilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Pr	Propilo
q	Señal cuádruple
rd.	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
T	Temperatura
t (h)	Tiempo en horas
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMSCI	Cloruro de trimetilsilano



ÍNDICE

PAG.

Índice de compuetos	i
Oxazolidinas	i
Sales de sulfonio.....	ii
Epoxiamidas.....	iii
Epoxialcoholes	vi
Tosiliminas, beciliminas, <i>p</i> -anisidiniminas.....	vii
Aziridinas.....	viii
Tetrahidro-1-benzazepinas.....	ix
1. Introducción	1
2. Antecedentes	8
2.1 Síntesis enantioselectiva de 2,3-epoxiamidas a partir de iluros de azufre amídicos quirales y aldehído quirales.....	9
2.2 Síntesis diastereoselectiva de 2,3-epoxiamidas a partir de iluros de azufre amídicos aquirales y aldehídos quirales.....	14
2.3 Síntesis diastereoselectiva de 2,3-epoxiamidas a partir de iluros de azufre amídicos quirales y aldehídos quirales.....	16
2.4 Síntesis estereoselectiva de aziridinas a partir de iluros de azufre.....	22
2.5 Apertura intramolecular de epóxidos y aziridinas.....	28
2.6 Apertura Friedels Crafts de epoxiamidas y aziridinas.....	31
3. Objetivos	34



4. Discusión de resultados de síntesis de epoxiamidas a partir de iluros de azufre estabilizados tipo oxazolidínicos.....	37
4.1 Síntesis diastereoselectiva de oxazolidinas quirales.....	41
4.2 Síntesis diastereoselectiva de sales de sulfonio quirales tipo oxazolidinas...	46
4.3 Síntesis diastereoselectiva de <i>trans</i> -2,3-epoxiamidas.....	48
4.4 Remoción del auxiliar quiral. Síntesis de epoxialcoholes.....	59
4.5 Conclusiones.....	62
5. Discusión de resultados de síntesis de aziridincarboxamidas a partir de iluros de azufre estabilizados tipo oxazolidínicos.....	63
5.1 Síntesis de iminas.....	63
5.2 Determinación de las condiciones de reacción para la reacción de aziridinación.....	67
5.3 Estudio de la reactividad de los oxiranos y aziridinas obtenidas frente a ácidos de Lewis.....	80
5.4 Conclusiones.....	92

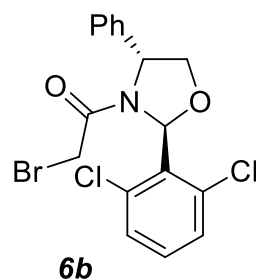
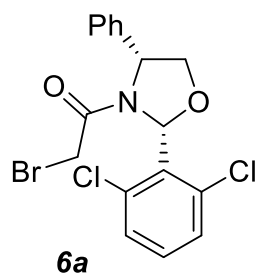
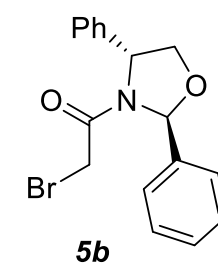
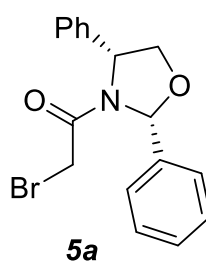
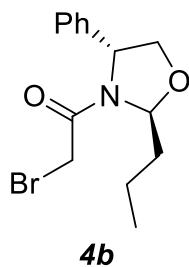
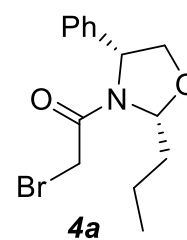
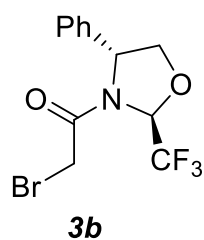
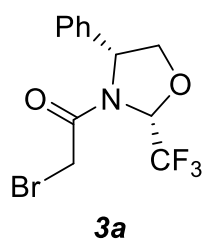
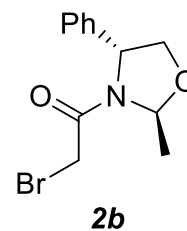
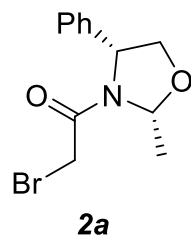
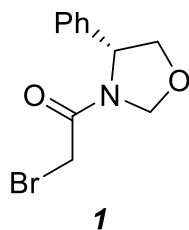


6. Parte experimental	93
6.1 Síntesis de α -bromo <i>N</i> -aciloxazolidinas, 1-6 (a+b)	95
6.2 Síntesis de las sales de sulfonio 7-10 (a+b)	100
6.3 Procedimiento general para la síntesis de epoxiamidas quirales: Síntesis de epoxiamidas quirales, 11-13 y 15-25 (a+b)	103
6.4 Procedimiento general para la síntesis de epoxialcoholes.....	113
6.5 Determinación del exceso diastereomérico y enantiomérico por HPLC.....	115
6.6 Síntesis de iminas a partir de <i>p</i> -Toluensulfonamida.....	120
6.7 Síntesis de aziridinas (compuestos: 49-52 (a+b)) a partir de iminas derivadas de <i>p</i> -Toluensulfonamida (iminas: 36 ,37, 38 y 40).....	123
6.8 Ciclación intramolecular <i>7-endo</i> Friedel-Crafts, a partir de la apertura de las aziridincarboxamidas.....	130

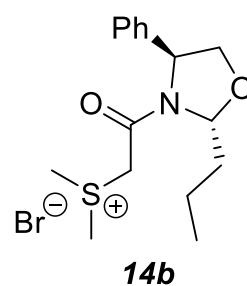
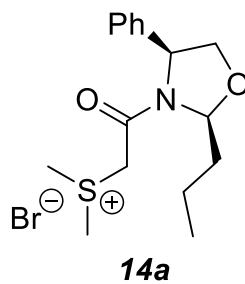
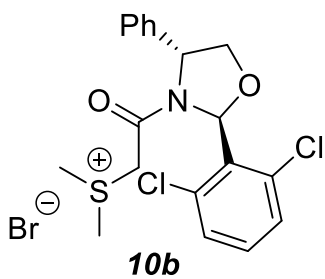
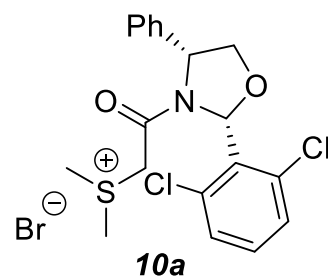
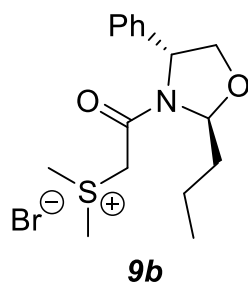
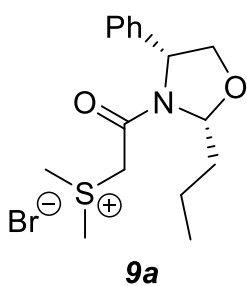
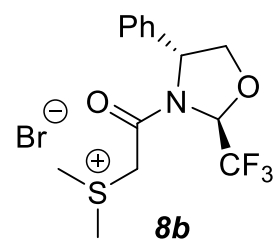
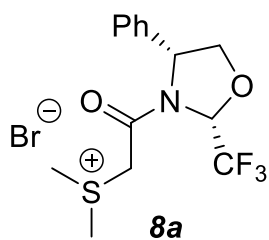
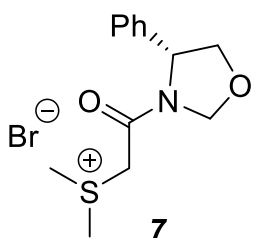


ÍNDICE DE COMPUESTOS

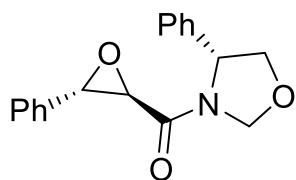
Oxazolidinas



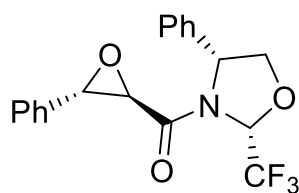
Sales de Sulfonio



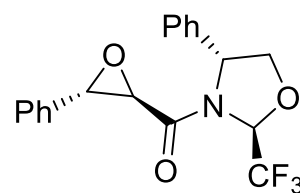
Epoxiamidas



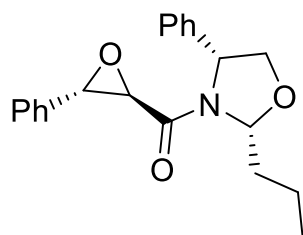
10



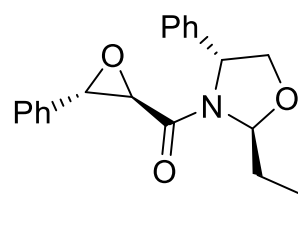
11a



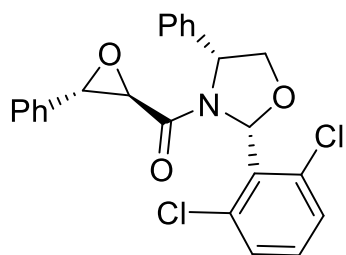
11b



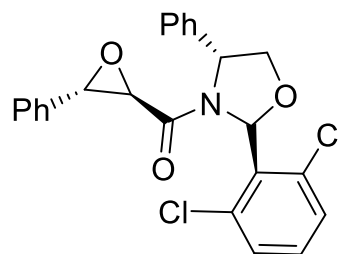
12a



12b



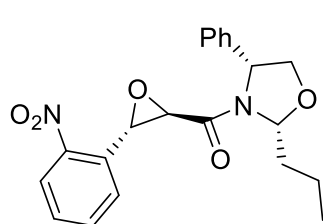
13a



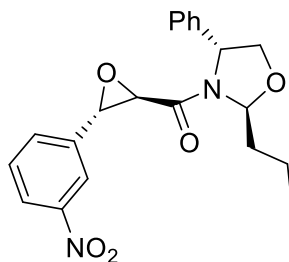
13b



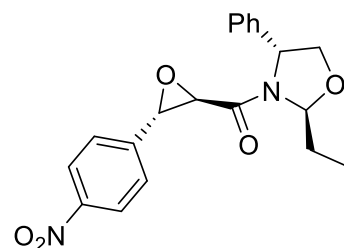
Epoxiamidas derivadas de aldehídos aromáticos.



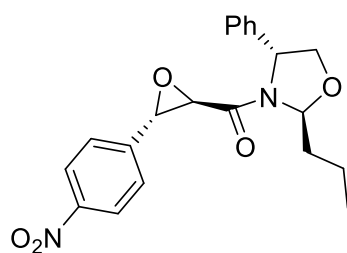
15a



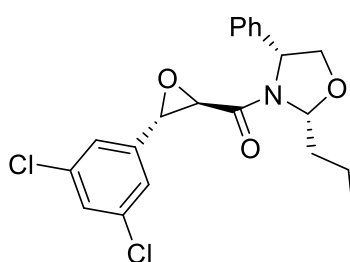
16a



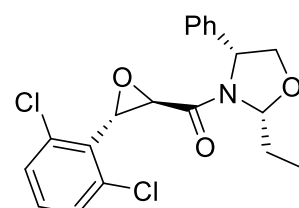
17a



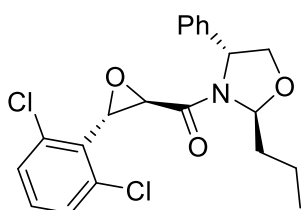
17b



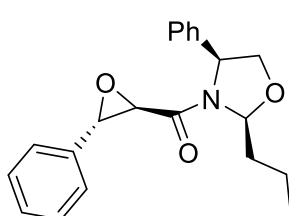
18a



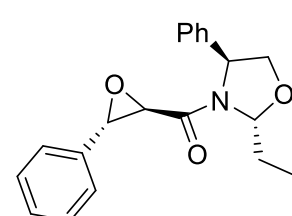
19a



19b



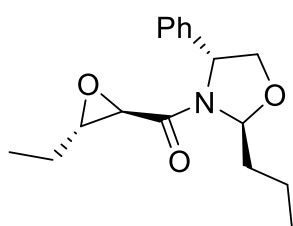
12a'



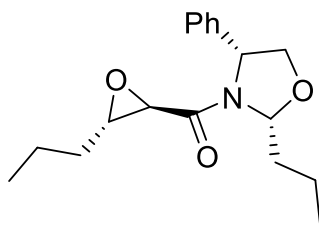
12b'



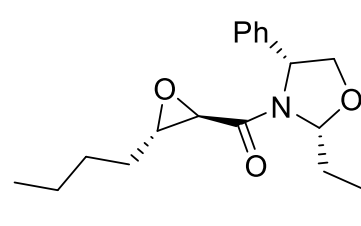
Epoxiamidas derivadas de aldehídos alifáticos.



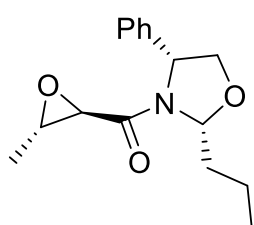
21b



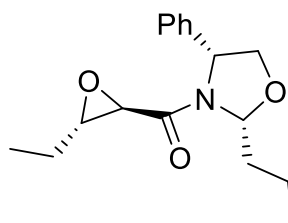
22a



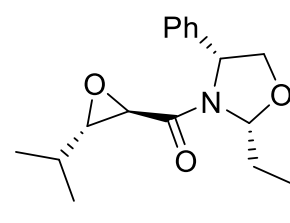
23a



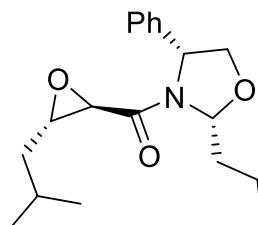
20a



21a



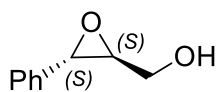
24a



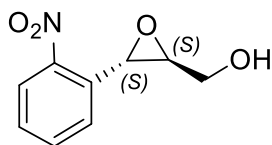
25a



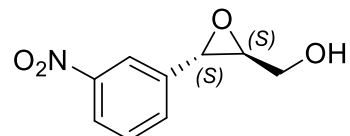
Epoxialcoholes



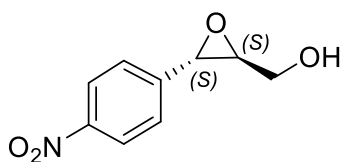
26a



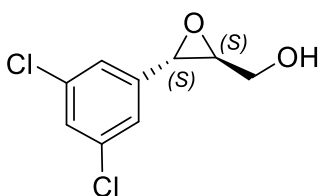
27a



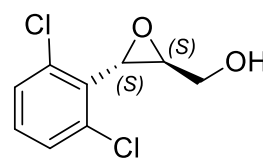
28a



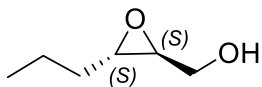
29a



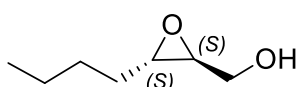
30a



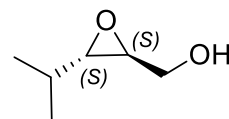
31a



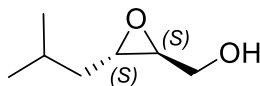
32a



33a



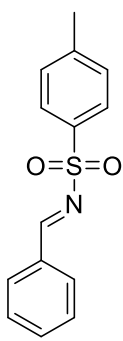
34a



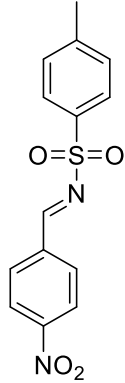
35a



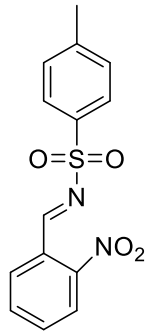
TOSILIMINAS



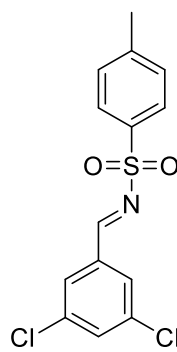
36



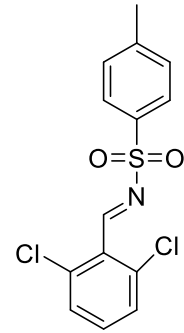
37



38

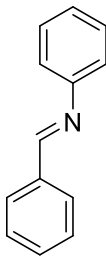


40

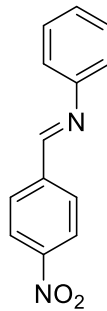


41

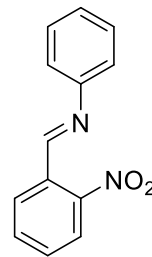
BENCILIMINAS



44

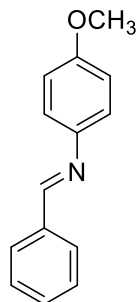


45

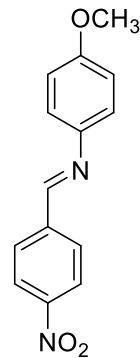


46

p-ANISIDINIMINAS



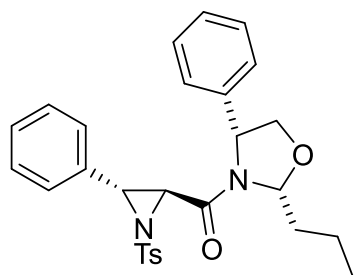
47



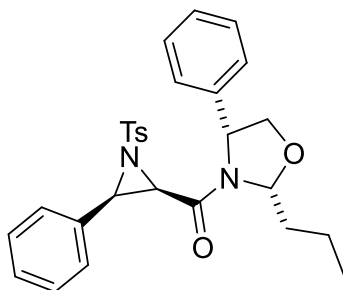
48



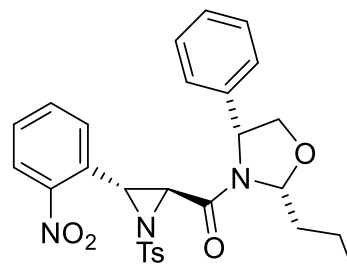
AZIRIDINAS



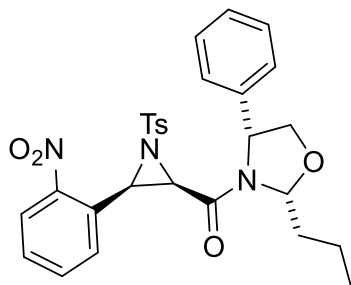
49a



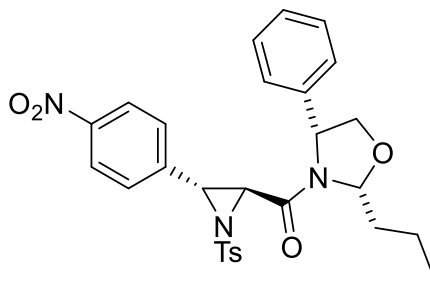
49b



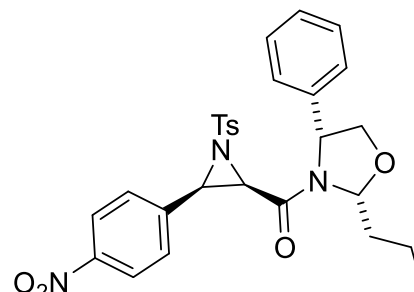
50a



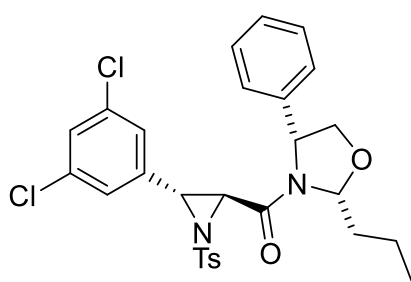
50b



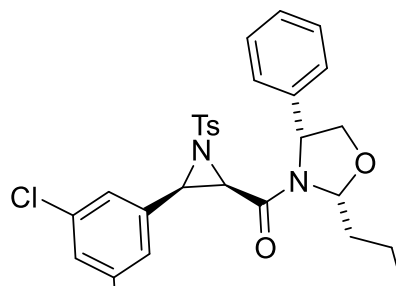
51a



51b



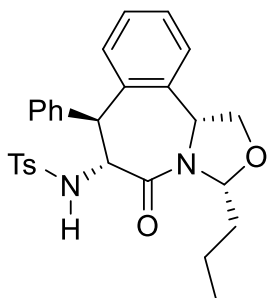
52a



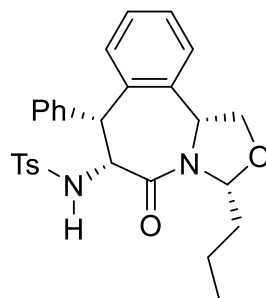
52b



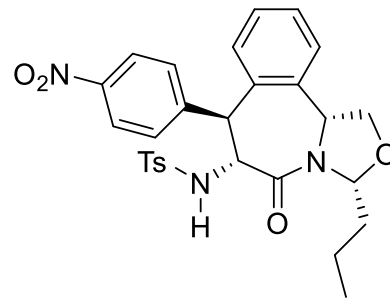
TETRAHIDRO-1-BENZAZEPINAS



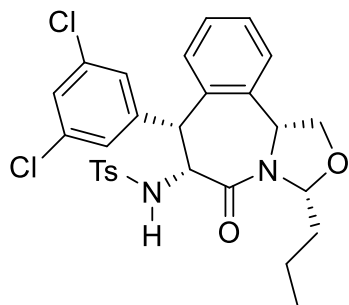
53a



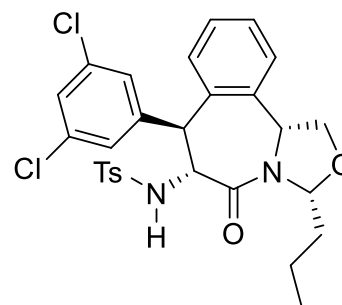
53b



55



56



59



La química penetra y condiciona nuestras vidas como ninguna otra ciencia. De hecho, somos "paquetes" de elementos químicos; pero no solo eso: la química se encuentra en los alimentos que comemos, en el aire que respiramos, en los medicamentos a los que recurrimos o en la ropa que vestimos. Y si hablamos de esa ciencia tan antigua como la humanidad- no importa que en el pasado fuese conocida con otro nombre, el de alquimia- y buscamos su corazón, este sin duda se halla en los elementos químicos y en la estructura que muestra cómo están ordenados: la tabla periódica de los elementos. Para los iniciados y los aficionados, la tabla periódica constituye una fuente de fascinación inagotable, y aprenderla de memoria es el bautismo de fuego para los aspirantes químicos. Sin embargo, para la gente corriente es algo más distante.

Lars Öhrström.



1. INTRODUCCIÓN

La química heterocíclica es una rama importante de la química orgánica que representa un número importante de publicaciones científicas. Si al menos un átomo distinto al carbono forma una parte del sistema de anillo, entonces se designa como *compuesto heterocíclico*.¹ Existe una gran cantidad de compuestos heterocíclicos, el nitrógeno, oxígeno y azufre son los heteroátomos más comunes en este tipo de compuestos.

Estos compuestos generalmente están constituidos por sistemas de anillos pequeños (de 3 a 4 miembros), pero los más comunes son los de 5 a 7 miembros. Los heterociclos están presentes en una gran variedad de estructuras complejas que conforman los fármacos, vitaminas, biomoléculas, y compuestos biológicamente activos, como: antitumorales, antibióticos, anti-inflamatorios, antidepresivos, antimaláricos, anti-VIH, antimicrobianos, antifúngicos, antivirales, antidiabéticos, herbicidas, fungicidas, e insecticidas.

En particular, los epóxidos y aziridinas son heterociclos de tres miembros cuya unidad estructural forma parte de una gran variedad de productos naturales. Algunos de los compuestos que contienen como unidad estructural este tipo de anillos de tres miembros pueden presentar propiedades antibióticas o antitumorales, por ejemplo la dinemicina,² epotilona,³ mitomicina⁴ y azinomicina,⁵ entre otros. La pentalenolactona P⁶ muestra actividad antineoplásica y antiviral,⁷ la escopolamina⁸ muestra un efecto muscarínico

¹ Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, New York: **1985**.

² Konichi, M.; Ohkuma, H.; Matusumoto, K.; Tsuno, T.; Kamei, H.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H.; Van Duyn, G. D.; Clardy, J. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449.

³ Hofle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567.

⁴ Tomasz, M.; Palom, Y. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *76*, 73. Rajska, S. R.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2723. Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2477. Tomasz, M.; Lipman, R.; Chowdary, D.; Pawlak, J.; Verdine, G. L.; Nakanishi, K. *Science* **1987**, *235*, 1204.

⁵ Salvati, M. E.; Nguyen, M.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3144. Hodgkinson, T. J.; Shipman, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4467. Casely-Hayford, M.; Searcey, M. *In DNA and RNA Binders, from Small Molecules to Drugs*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002, pp. 676.

⁶ Seto, H.; Sasaki, T.; Yonehara, H.; Takahashi, S.; Takeuchi, M.; Kuwano, H.; Arai, M. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1076. Cane, D. E.; Oliver, J. S.; Harrison, P. H. M.; Abell, C.; Hubbard, B. R.; Kane, C. T.; Lattman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4513.

⁷ Nakagawa, A.; Tomoda, H.; Hao, M. V.; Okano, K.; Iwai, Y.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1114.



antagonista en el sistema nervioso central, la azicemicina⁹ muestra actividad en bacterias Gram-negativas y micobacterias, y la ficelomicina¹⁰ muestra actividad inhibitoria hacia las bacterias Gram-positivas (Figura 1).

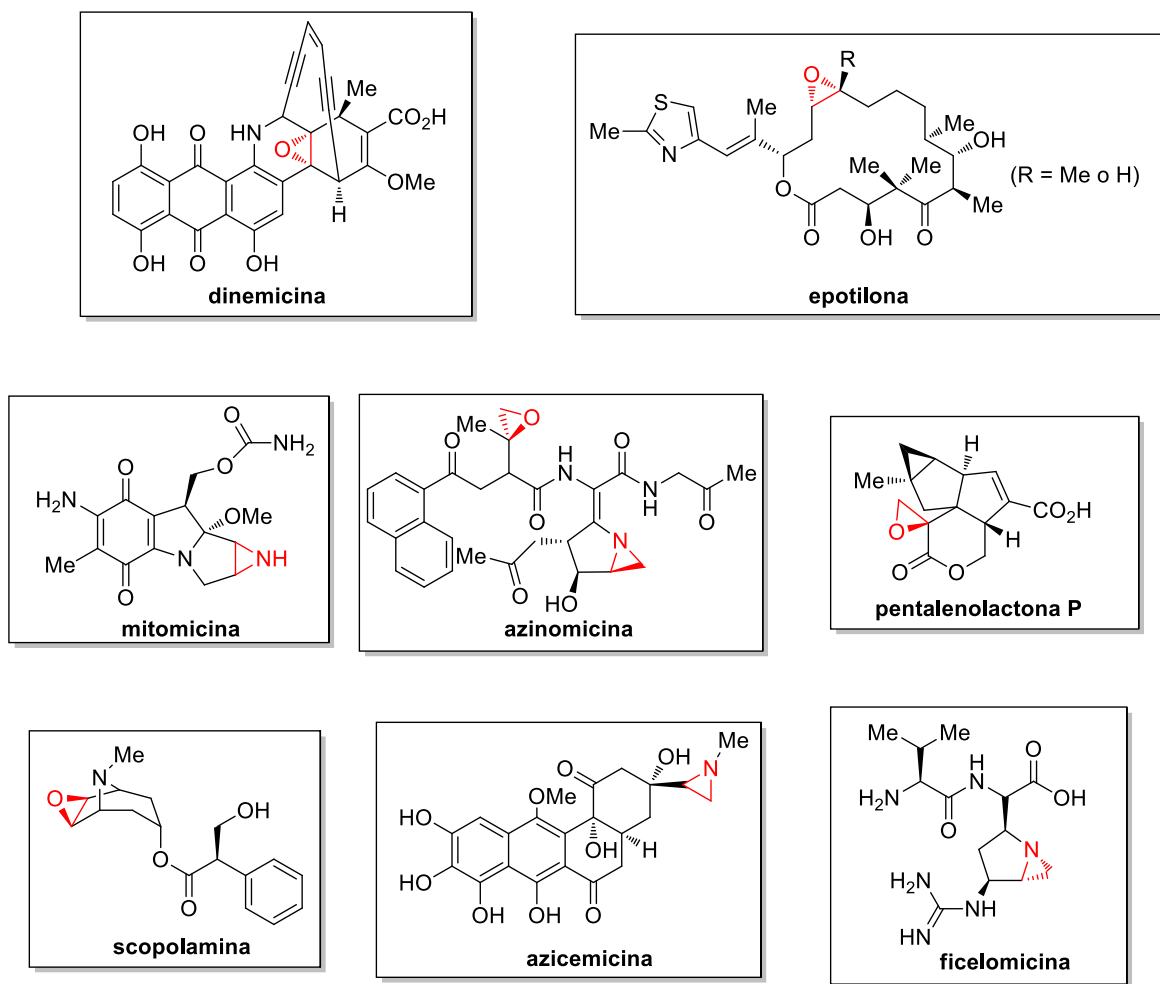


Figura 1. Productos naturales representativos que contienen anillos de tres miembros, oxiranos y aziridinas.

La tensión inherente del anillo de tres miembros presente es frecuentemente responsable de la actividad biológica de estos compuestos, muchos de los cuales son potentes agentes de

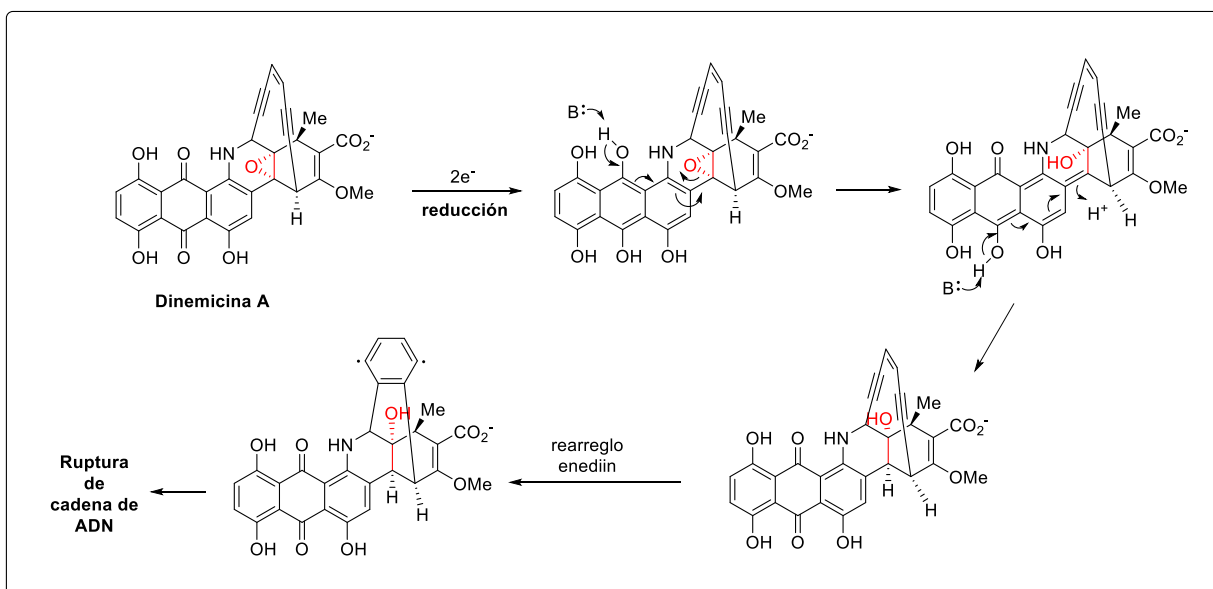
⁸ Foldor, G.; Dharanipragada, R. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 443.

⁹ Tsuchida, T.; Iinuma, H.; Kinoshita, N.; Ikeda, T.; Sawa, T.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 217.

¹⁰ Argoudelis, A. D.; Reusser, F.; Whaley, H. A.; Baczynskyj, L.; Mizesak, S. A.; Wnuk, R. J. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1001. Kuo, M.-S.; Yurek, D. A.; Mitsak, S. A. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 357.



alquilación.¹¹ Por ejemplo, la apertura del anillo de oxirano de la dinemicina A reducida es conocida que acciona el rearrreglo del grupo enediin a un biradical 1,4-dihidrobenceno.¹² (Esquema 1).



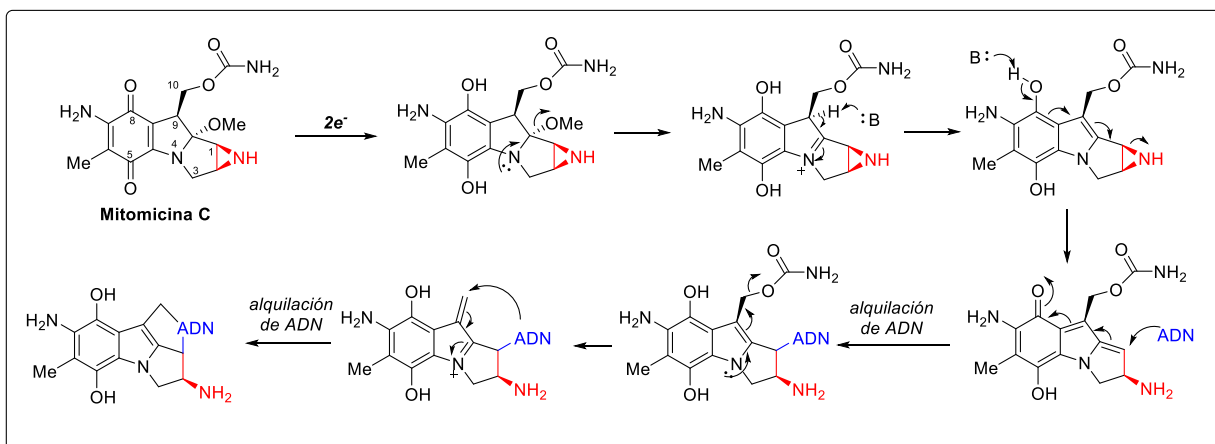
Esquema 1. Rearreglo del grupo enediin de la dinemicina A.

La activación reductiva de la mitomicina C, envuelve la apertura del anillo de aziridina, el cual desenmascara el sitio electrofílico en C-1 dando como consecuencia la alquilación del ADN⁴ (Esquema 2).

¹¹ Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, 207, 1. Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd ed.; Elsevier: London, 2004.

¹² Boger, D. L.; Garbaccio, R. M. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 1043. Searcey, M. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, 8, 1375.





Esquema 2. Alquilación de ADN promovida por la mitomicina C.

Por otro lado, los epóxidos y las aziridinas son muy utilizados como intermediarios sintéticos versátiles y son considerados como anillos resorte “spring-loaded”, por sufrir fácilmente reacciones de apertura nucleofílica del anillo.¹³ La reactividad de este tipo de heterociclos se debe a su naturaleza electrofílica, que generalmente envuelven la ruptura del anillo de tres miembros altamente tensionado. También, incluye un amplio rango de aperturas nucleofílicas del anillo para generar alcoholes y aminas β -sustituidas.¹⁴ Como resultado de su importancia en síntesis, su preparación ha sido considerada de gran interés y muchos métodos han sido desarrollados hasta ahora. Algunos de estos utilizan como precursores alquenos, que son subsecuentemente oxidados. Un método alternativo y complementario es el uso de aldehídos e iminas que reaccionan con α -haloacetamida,¹⁵ α -diazooacetamidas,¹⁶ o amonio acetamidas¹⁷ en presencia de una base. Las

¹³ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

¹⁴ Para epóxidos ver: Rao, A. S., in *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.; Trost, B. M.; Fleming, I.), Pergamon Press, Oxford, **1991**, vol. 7, 357. Para aziridinas, ver: Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701. Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247. McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347.

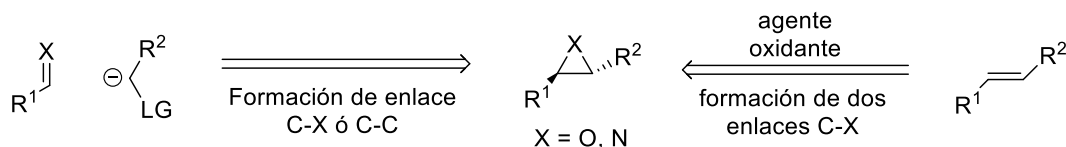
¹⁵ For a review, see: Rosen, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, p 409. For communications, see: Tung, C. C.; Speziale, A. J.; Frazier, H. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1514. Arai, S.; Tokumaru, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1845.

¹⁶ 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, 1998. Liu, W.-J.; Lv, B.-D.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6503. López-Herrera, F. J.; Sarabia-García, F.; Pino-González, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2933.

¹⁷ Waser, M.; Herchi, R.; Müller, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2170. Herchl, R.; Stifting, M.; Waser, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7021.



ventajas de estos métodos son: a) no se requiere el uso de agentes oxidantes peligrosos, y b) se forman tanto enlaces C-X como C-C, más que solo enlaces C-X (Esquema 3).



Esquema 3.

Debido a que los epóxidos y aziridinas contenidas en las moléculas biológicamente activas poseen una estereoquímica específica, surge la necesidad de sintetizar este tipo de anillos de tres miembros con la configuración requerida.

Es por ello que el área de síntesis asimétrica, se ha enfocado en el desarrollo de métodos dirigidos hacia la construcción estereoselectiva de anillos de oxirano debido a la versatilidad y utilidad de este grupo funcional.¹⁸

En la exploración de nuevos métodos de epoxidación asimétrica, el uso de iluros de azufre quirales¹⁹ ha emergido no únicamente como una eficiente herramienta sintética para la síntesis asimétrica de epóxidos,²⁰ también ha sido aplicado en la síntesis de aziridinas²¹ y

¹⁸ a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. b) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: Ojima, I.) Wiley-VCH, Weinheim, New York, **1993**, pp. 103-158.

¹⁹ Para revisiones de iluros de azufre ver: a) Aggarwal, V. K.; Badine, D. M.; Moorthie, V. A. in *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis* (Ed.: Yudin, A. K.), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Chapter 1, pp. 1-35; b) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341. c) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479. d) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841. f) Sun, X.-L.; Tang, Y. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 937.

²⁰ Algunas referencias relevantes: a) Aggarwal, V. K.; Abdel-Rahman, H.; Jones, R. V. H.; Lee, H. Y.; Reid, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5973. b) Aggarwal, V. K.; Kalomiri, M.; Thomas, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 723. c) Aggarwal, V. K.; Abdel-Rahman, H.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1731. d) Aggarwal, V. K.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2557. e) Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7004. f) Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Fonquerna, S.; Adams, H.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8328. g) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studley, J. R. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430.

²¹ a) Aggarwal, V. K.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8368. b) Aggarwal, V. K.; Ferrara, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc.*



ciclopropanos.²² En este sentido, la contribución del grupo de Aggarwal²³ ha dejado en evidencia el uso de este tipo de reactivos en la síntesis de productos naturales,²⁴ y compuestos de interés farmacológico.²⁵ En particular, los iluros de azufre amídicos estabilizados²⁶ son muy útiles debido principalmente a tres razones: 1) Requieren condiciones de reacción suaves y procesos simples para reaccionar con compuestos carbonílicos. 2) Muestran un elevado diastereocontrol a favor de epóxidos *trans*. 3) El potencial sintético de las amidas glicídicas resultantes, muestran un exquisito regiocontrol hacia la posición C2 en reacciones con nucleófilos.²⁷

A pesar que las reacciones de apertura nucleofílica intermolecular de epoxiamidas y aziridincarboxamidas en la posición C2 ha sido ampliamente estudiada, las reacciones de apertura intramolecular en este tipo de compuestos para la generación de heterociclos

Perkin Trans. 1 **2001**, 1635. c) Aggarwal, V. K.; Charmant, J. P. H.; Ciampi, C.; Hornby, J. M.; O'Brien, C. J.; Hynd, G.; Parsons, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3159. d) Aggarwal, V. K.; Vasse, J.-L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3987.

²² a) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *Chem. Commun.* **1997**, 1785. b) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Hynd, G.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Spey, S. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3267. c) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1482. d) Ye, S.; Hunag, Z.-Z.; Xia, C.-A.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432. e) Deng, X.-M.; Cai, P.; Ye, S.; Sun, X.-L.; Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, T.-D.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9730. f) Riches, S. L.; Saha, C.; Filgueira, N. F.; Grange, E.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7626.

²³ Para revisiones de Aggarwal en este campo de investigación ver: a) Badine, D. M.; Hebach, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 438. b) Aggarwal, V. K.; Richardson, J. *Chem. Commun.* **2003**, 2644.

²⁴ a) Unthank, M. G.; Hussain, N.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7224. b) Arshad, M.; Fernández, M. A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1771. c) Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1828.

²⁵ a) Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H.-Y.; Richardson, J.; Williams, D. T. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3396. b) Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H.-Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9725. c) Aggarwal, V. K.; Grange, E. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 568.

²⁶ a) Speziale, A. J.; Tung, C. C.; Ratts, K. W.; Yao, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3460. b) Ratts, K. W.; Yao, A. N. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1185. c) Valpuesta Fernández, M.; Durante-Lanes, P.; López-Herrera, F. *J. Tetrahedron* **1990**, *46*, 7911. d) Aggarwal, V. K.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8517. e) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964. f) Aggarwal, V. K.; Charmant, J. P. H.; Fuentes, D.; Harvey, J. N.; Hynd, G.; Ohara, D.; Picoul, W.; Robiette, R.; Smith, C.; Vasse, J.-L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2105. g) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; Martín-Ortiz, J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 3139.

²⁷ a) Cardellach, J.; Font, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2815. b) Martín-Ortiz, L.; Chammaa, S.; Pino-González, M. S.; Sánchez-Ruiz, A.; García-Castro, M.; Assiego, C.; Sarabia, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9069.



altamente funcionalizados no han mostrado grandes avances, a pesar de ser un método muy eficiente para la construcción de anillos de seis, siete y hasta ocho miembros.²⁸

Específicamente, la ciclación-apertura intramolecular Friedel-Crafts de 2,3-epoxiamidas y 2,3-aziridincarboxamidas es una metodología eficaz en la obtención de compuestos heterocíclicos altamente funcionalizados, sin embargo, actualmente sólo ha sido reportada la formación de anillos de 8 miembros promovida por este tipo de reacciones.²⁹

Esta tesis está enfocada en la búsqueda de un nuevo auxiliar quiral que pueda ser sintetizado en escala de multigramos, y que permita la obtención de 2,3-epoxiamidas y 2,3-aziridin carboxamidas en elevados excesos diastereoméricos. Además, estos nuevos intermediarios, puedan ser utilizados en reacciones de ciclación-apertura intramolecular tipo Friedel-Crafts, ya que hasta ahora este tipo de reacciones han sido poco documentadas y como mencionamos anteriormente, permiten el acceso a heterociclos altamente funcionalizados.

²⁸ Referencias representativas: Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Ruiz, C.; Martín-Ortiz, L.; Romero-Carrasco, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1328. López-Herrera, F. J.; Heras-López, A. M.; Pino-González, M. S.; Sarabia F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8839. Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Roa, L. F.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Flores-Alamo, M.; Micouin, L. *Synthesis* **2011**, *14*, 2310. Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Waksman, N.; Salazar, R.; Flores-Alamo, M.; Terán, J. L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10252

²⁹ Fuentes, L.; Hernández-Juarez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, *24*, 878. Juárez-Calderón, M.; Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, L.; Mendoza, A.; Sartillo-Piscil, F.; del Olmo, E.; Terán, J. L. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 2729.



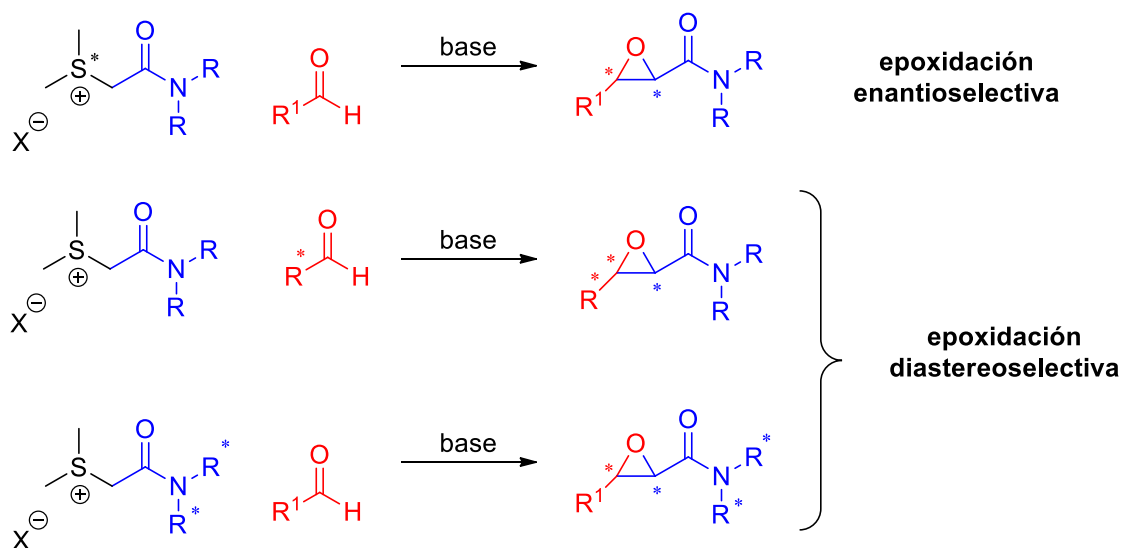
2. ANTECEDENTES

Como se mencionó en la introducción, la importancia de las epoxiamidas es basta tanto a nivel biológico y sintético por lo tanto existen diferentes métodos para la obtención de este tipo de compuestos.

La reacción de epoxidación utilizando iluros de azufre amídicos estabilizados quirales ocupa un lugar muy importante en la síntesis asimétrica de epóxidos, al poder predecir el control de la estereoquímica. Esto genera una mayor atracción de su uso en síntesis Orgánica.

Las *trans*-2,3-epoxiamidas se preparan por reacción de compuestos carbonílicos con iluros de azufre estabilizados por un grupo carboxiamido. La elección de este grupo funcional confiere al iluro la suficiente reactividad para hacer que esta reacción sea un método directo y eficaz de síntesis de este tipo de compuestos.

La epoxidación asimétrica utilizando este tipo de iluros se puede llevar a cabo de tres formas: en la primera, la fuente de quiralidad está contenida sobre el átomo de azufre, en cuyo caso son reacciones de epoxidación enantioselectivas. En la segunda, la fuente de quiralidad proviene de un aldehído quiral (epoxidación diastereoselectiva), y la tercera, en la cual la fuente de quiralidad se encuentra localizada sobre el átomo de nitrógeno (epoxidación diastereoselectiva) (Esquema 4).

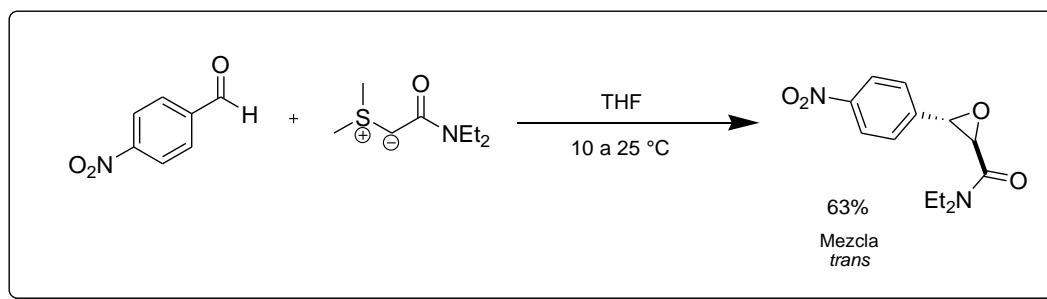


Esquema 4. Epoxidación asimétrica con iluros de azufre amídicos.



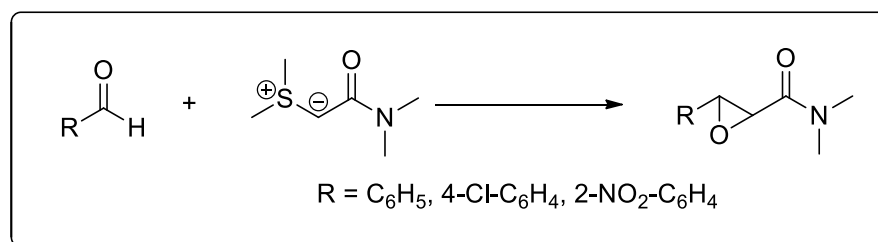
2.1 Síntesis enantioselectiva de 2,3-epoxiamidas a partir de iluros de azufre amídicos quirales y aldehídos aquirales.

El primer antecedente sobre la síntesis de epoxiamidas utilizando iluros de azufre amídicos fue reportada por Ratts y colaboradores en 1965. Estos autores reportaron que la reacción del iluro *N,N*-dietil-2-(dimetilsulfuraniluro) acetamida con *p*-nitrobenzaldehído genera la mezcla racémica de *trans*-epóxidos en un rendimiento del 63% (Esquema 5).³⁰



Esquema 5.

Luego, el grupo de Valpuesta³¹ reportó la síntesis de 2,3-epoxiamidas a partir de iluros estabilizados derivados de la *N,N*-dimetil-2-(dimetilsulfuranilideno)-acetamida con diferentes aldehídos aromáticos, probando que los iluros de azufre amídicos reaccionan con aldehídos generando exclusivamente epóxidos *trans* (Esquema 6).



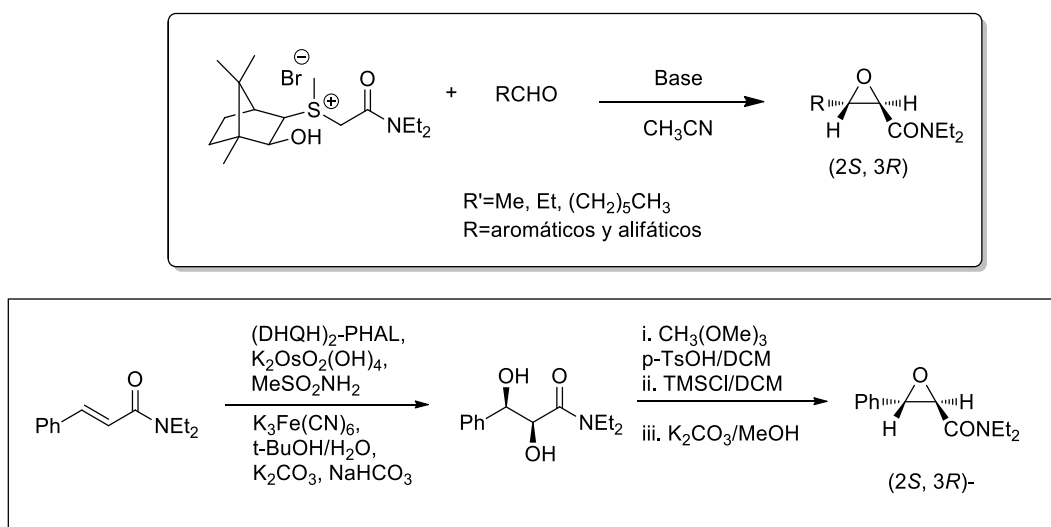
Esquema 6.

³⁰ Ratts, K. W.; Yao, A. N. *Chem. Resonance-Stabilized Sulfonium Ylids*, **1965**, 31, 168.

³¹ Valpuesta, F.M.; Duarte, L.P.; Lopez, H.F.; *Tetrahedron*, **1990**, 6, 7911.



Dai y colaboradores³² en 1999, reportaron la primera síntesis enantioselectiva de *trans*-2,3-epoxiamidas, las cuales fueron preparadas por la reacción de aldehídos con iluros de azufre amídicos quirales derivados del alcanfor. La correspondiente sal la hicieron reaccionar con aldehídos aromáticos y alifáticos, en un sistema de transferencia de fase sólido-líquido usando como base KOH y acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente obteniendo las correspondientes *trans* epoxiamidas ópticamente activas en rendimientos químicos del 49-96% y excesos enantioméricos de bajos a moderados (10.9% a 71.4%) La configuración absoluta como (2*R*,3*S*)- la determinaron por comparación de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless de la correspondiente amida α,β -insaturada (Esquema 7).



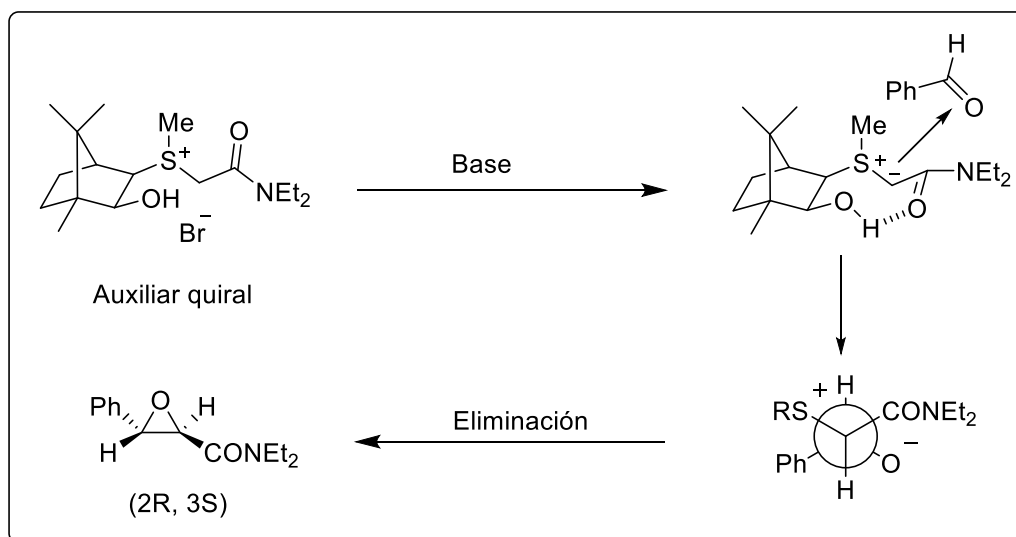
Esquema 7.

También evaluaron el uso de condiciones de transferencia de fase líquido-líquido y comprobaron que al usar aldehídos aromáticos con grupos desactivadores la reacción de epoxidación no brinda buenos resultados observando únicamente trazas del producto deseado y la presencia de los correspondientes alcoholes y ácidos carboxílicos que se forman como resultado de una competencia de la reacción de Cannizzaro.

³² Zhou, Y-G.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1, 77.



De acuerdo con este grupo de investigación, el mecanismo que explica el curso estereoquímico de la reacción de epoxidación es el siguiente: Debido a que el grupo hidroxilo y el grupo carbonilo de la función amida pueden formar un puente de hidrógeno, la sal de sulfonio quirral puede ser desprotonada de un solo lado generando un iluro de azufre cíclico quirral, que posteriormente se adiciona sobre la cara-*re* del aldehído para generar la betaína correspondiente que finalmente sufre una eliminación-*anti* que permite la formación de la 2,3-epoxiamida de configuración (2*R*,3*S*) (Esquema 8).



Esquema 8.

Una de las limitantes de este método es que la preparación del auxiliar quirral requiere de varias etapas de reacción dando como consecuencia rendimientos químicos muy pobres.³³

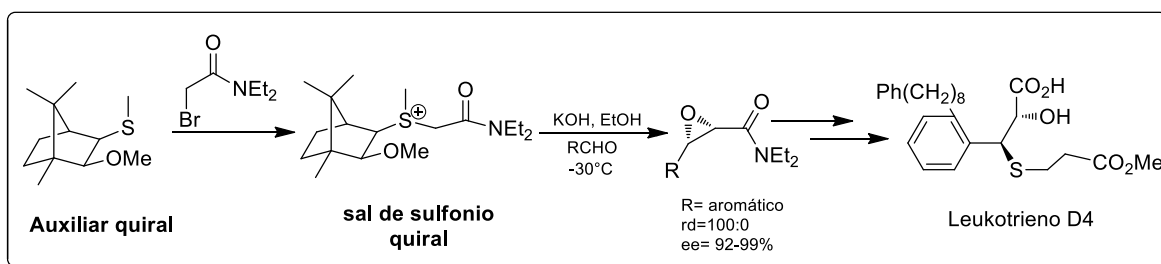
Años más tarde, el grupo de investigación de Aggarwal³⁴ describió la síntesis de *trans*-2,3-epoxiamidas quirales a partir de una sal de sulfonio derivada del ácido alcanfor sulfónico como inductor quirral. El primer paso de esta síntesis fue la condensación del

³³ a) R. J. Goodridge, T. W.; Hamley, R. K. Haynes, D. D. Ridley, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2881. b) Li, A. H.; Dai, L. X.; Hou, X. L.; Huang, Y. Z.; Li, F. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 489.

³⁴ a) Aggarwal V. K.; Hynd G.; Picoul W.; Vasse J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9964-9965. Para revisiones, ver: Li, A.H.; Dai, L.X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341. b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 867. c) Johnson, A. W.; Lacount, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 417.



derivado del ácido alcanfor sulfónico con una haloamida. Cabe mencionar que utilizaron amidas primarias, secundarias y terciarias obteniendo los mejores resultados con las amidas terciarias. Con esta reacción obtuvieron la sal de sulfonio quiral correspondiente, que posteriormente trataron con hidróxido de potasio en etanol a -50°C y un aldehído obteniendo el epóxido deseado con rendimientos químicos del 56% a 95% y excesos diastereoisoméricos de 2% hasta 97%. Uno de estos intermediarios fue utilizado en la síntesis del leukorieno D4 antagonista SK&F 104353, el cual es un fármaco utilizado en el tratamiento del asma bronquial (Esquema 9).



Esquema 9.

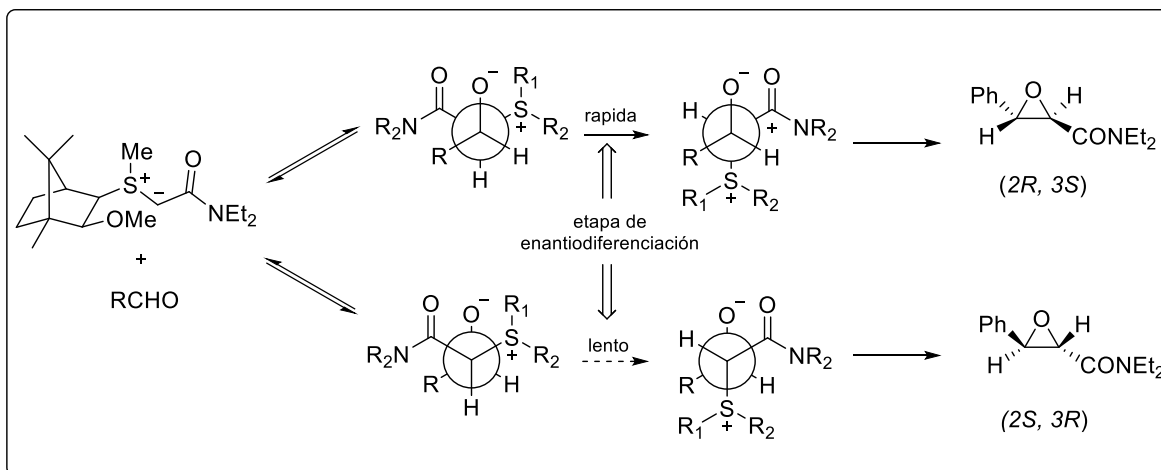
Aggarwal también describió, que con aldehídos aromáticos sólo se obtiene el epóxido *trans* y esta alta selectividad se debe a la formación irreversible de la betaína *anti*. Propone que dos factores controlan la enantioselectividad de la epoxidación: la conformación del iluro y la cara selectiva del iluro.

A pesar de que la reacción es general para aldehídos aromáticos, para aldehídos alifáticos se obtiene una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*.

Los esfuerzos por comprender el origen de esta alta enantioselectividad sólo han tenido un éxito parcial. Aggarwal, a diferencia del mecanismo propuesto por Dai y su grupo, propone que el puente de hidrógeno no es el responsable de la enantioselectividad de la epoxidación, ya que es conocido que los iluros de azufre amídicos estabilizados reaccionan con aldehídos para generar epóxidos vía la formación de un intermediario tipo betaína. A través de experimentos cruzados Aggarwal demuestra que la formación de la betaína es reversible. Por lo tanto, el enantiocontrol no se logra en la etapa de formación de la betaína, ni por los puentes de hidrógeno, ya que al cambiar el grupo OH por OMe, no hay manera



que se formen puentes de hidrógeno, entonces la enantioselectividad se lleva a cabo en la etapa en la que existe una rotación del enlace C-C el cual convierte a la betaína *sin* formada inicialmente en conformación *anti*, por lo que la alta enantioselectividad puede ser alcanzada por los altos grados de libertad conformacional en el enlace C-S (Esquema 10).



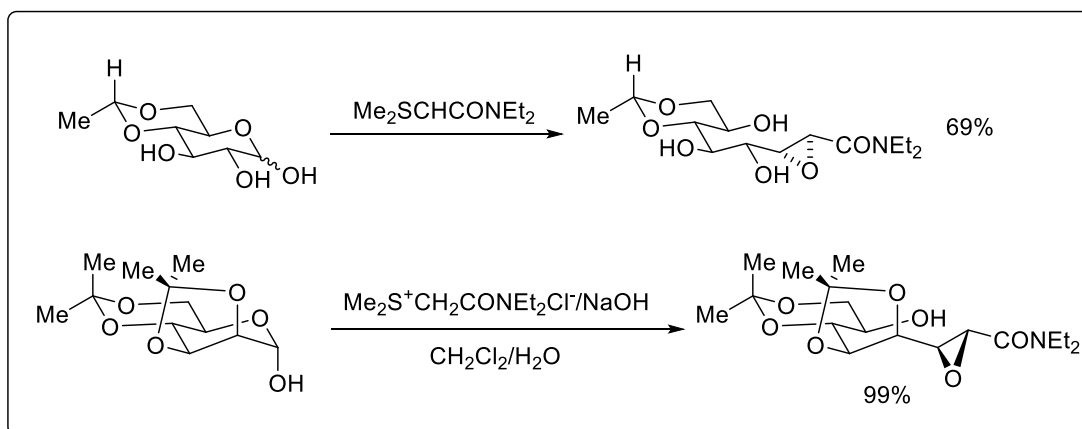
Esquema 10.

Como se mencionó antes, a pesar de ser un método que permite la obtención de epoxiamidas *trans* con un elevado control estereoquímico, tiene la gran desventaja de que la síntesis del auxiliar quiral requiere de varias etapas y la reacción se limita al uso de aldehídos aromáticos, ya que con aldehídos alifáticos se pierde la estereoselectividad.



2.2 Síntesis diastereoselectiva de 2,3-epoxiamidas a partir de iluros de azufre amídicos aquirales y aldehídos quirales.

El segundo método de epoxidación es utilizando aldehídos quirales que se condensan con iluros de azufre amídicos, en este sentido el grupo de López-Herrera ha reportado la condensación de iluros de azufre amídicos con aldehídos derivados de glicopiranosas protegidas para generar epoxiamidas en elevados rendimientos químicos y estereoquímicos (Esquema 11).³⁵



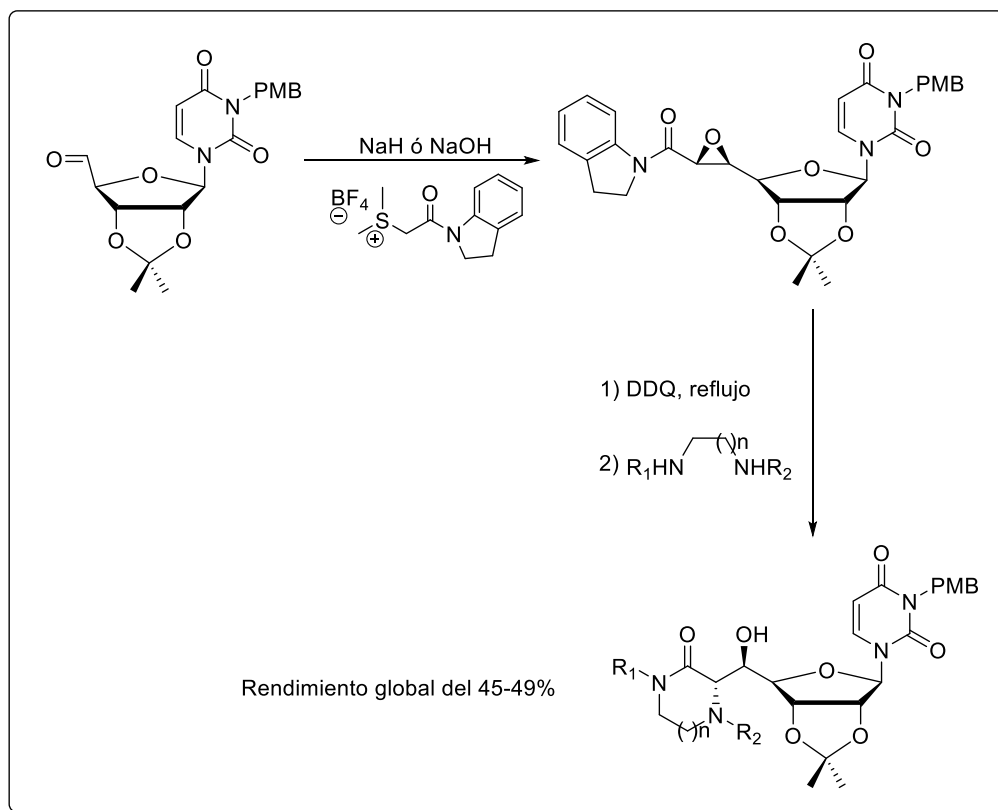
Esquema 11.

El mismo grupo de investigación,³⁶ más adelante reportó la síntesis de antibióticos del tipo liposidomicinas a partir de iluros de azufre estabilizados que condensaron con derivados del uridilaldehído generando la epoxiamida deseada en rendimientos del orden del 78%. Finalmente, al tratar la epoxiamida obtenida con DDQ a temperatura de reflujo y posteriormente con diaminas secundarias de diversos tamaños de cadena accedieron a derivados de antibióticos tipo liposidomicinas en rendimientos globales que van del 45 al 49% (Esquema 12).

³⁵ López-Herrera, F. J.; Heras-López, A.; Pino-González, M. S.; Sarabia-García, F. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 8839.

³⁶ Sarabia, F.; Martín-Ortiz, L.; López-Herrera, F. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3927. Sarabia F.; Vivar-García C.; García-Ruiz C.; Martín-Ortiz L.; Romero-Carrasco A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1328–1339.





Esquema 12.

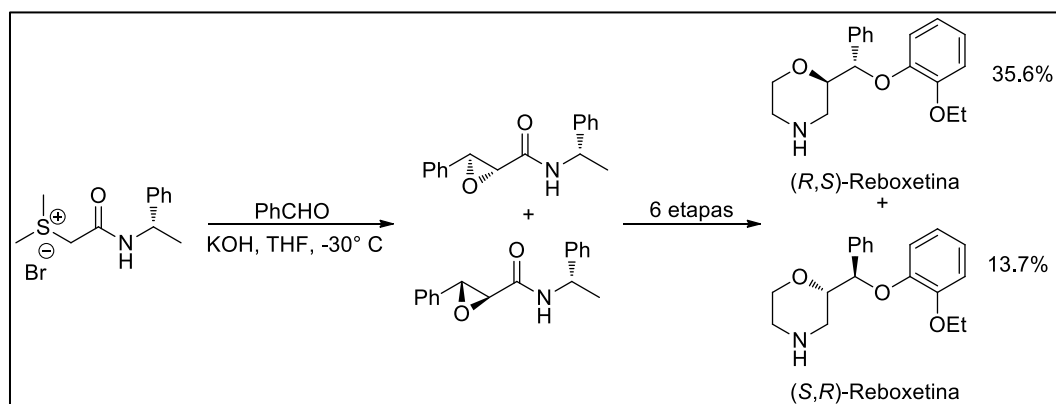
A pesar de que estos autores intentaron explicar el curso estereoquímico de la reacción utilizando cálculos de modulación molecular, los resultados teóricos no corresponden con los resultados experimentales.

Por otra parte, la principal desventaja de este método es que primero hay que sintetizar el aldehído quiral, que requiere de varias etapas de reacción.



2.3 Síntesis diastereoselectiva de 2,3-epoxiamidas a partir de iluros de azufre amídicos quirales y aldehídos quirales.

En el año 2009, nuestro grupo de investigación³⁷ reportó la primera síntesis específica y diastereoselectiva de *trans*-epoxiamidas utilizando iluros de azufre amídicos manejando como fuente de quiralidad aminas primarias quirales enantiopuras. Este método consistió en tratar una sal de sulfonio derivada de (*S*)-(-)-feniletilamina con *t*-BuOK a una temperatura de -30° C y benzaldehído, utilizando como disolvente THF, para generar la mezcla diastereomérica de epoxiamidas *trans* exclusivamente. En este punto, no fue posible determinar el exceso diastereomérico, ya que la mezcla diastereomérica fue inseparable y el espectro de RMN mostraba además de la mezcla diastereomérica, la mezcla rotamérica de cada diastereoisómero. Con el fin de determinar el exceso diastereomérico y la configuración absoluta de los dos centros estereogénicos, se llevó a cabo la síntesis total de la Reboxetina, obteniendo la (*R,S*) y (*S,R*)-Reboxetina en un rendimiento de 36.5% y 13.7% respectivamente, por consiguiente la relación diastereomérica en la reacción de epoxidación fue de 73:27. A pesar de que los rendimientos químicos fueron excelentes, los excesos diastereoméricos no fueron satisfactorios (Esquema 13).

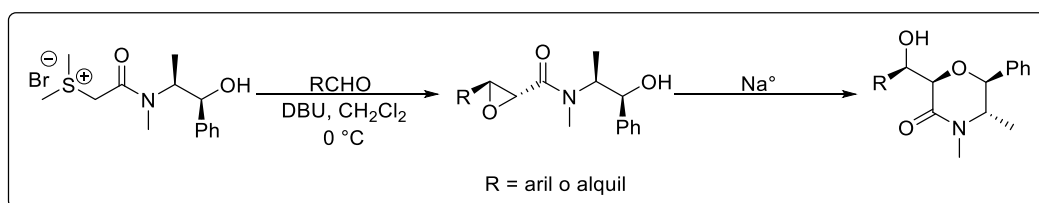


Esquema 13.

³⁷ Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A. *Tetrahedron: Asymm.*, **2009**, *20*, 2764.



Continuando con esta línea de investigación en el año 2012,³⁸ nuestro grupo de investigación reportó la síntesis específica y altamente diastereoselectiva de 2,3-epoxiamidas *trans*, utilizando el iluro de azufre amídico derivado de pseudoefedrina. A diferencia de otros iluros de azufre, este iluro quiral reacciona con aldehídos aromáticos o alifáticos generando exclusivamente las epoxiamidas *trans* en rendimientos químicos superiores al 75% y excesos diastereoméricos que van del 70 al 94%. Incluso cuando los aldehídos aromáticos poseen átomos de cloro en las posiciones *orto*, que podrían representar repulsiones estéricas y electrónicas desfavorables. Posteriormente, el tratamiento de estas amidas glicídicas con sodio metálico promovió la formación de diversas morfolininas quirales a través de una reacción de ciclación apertura intramolecular *6-exo-tet* (Esquema 14).

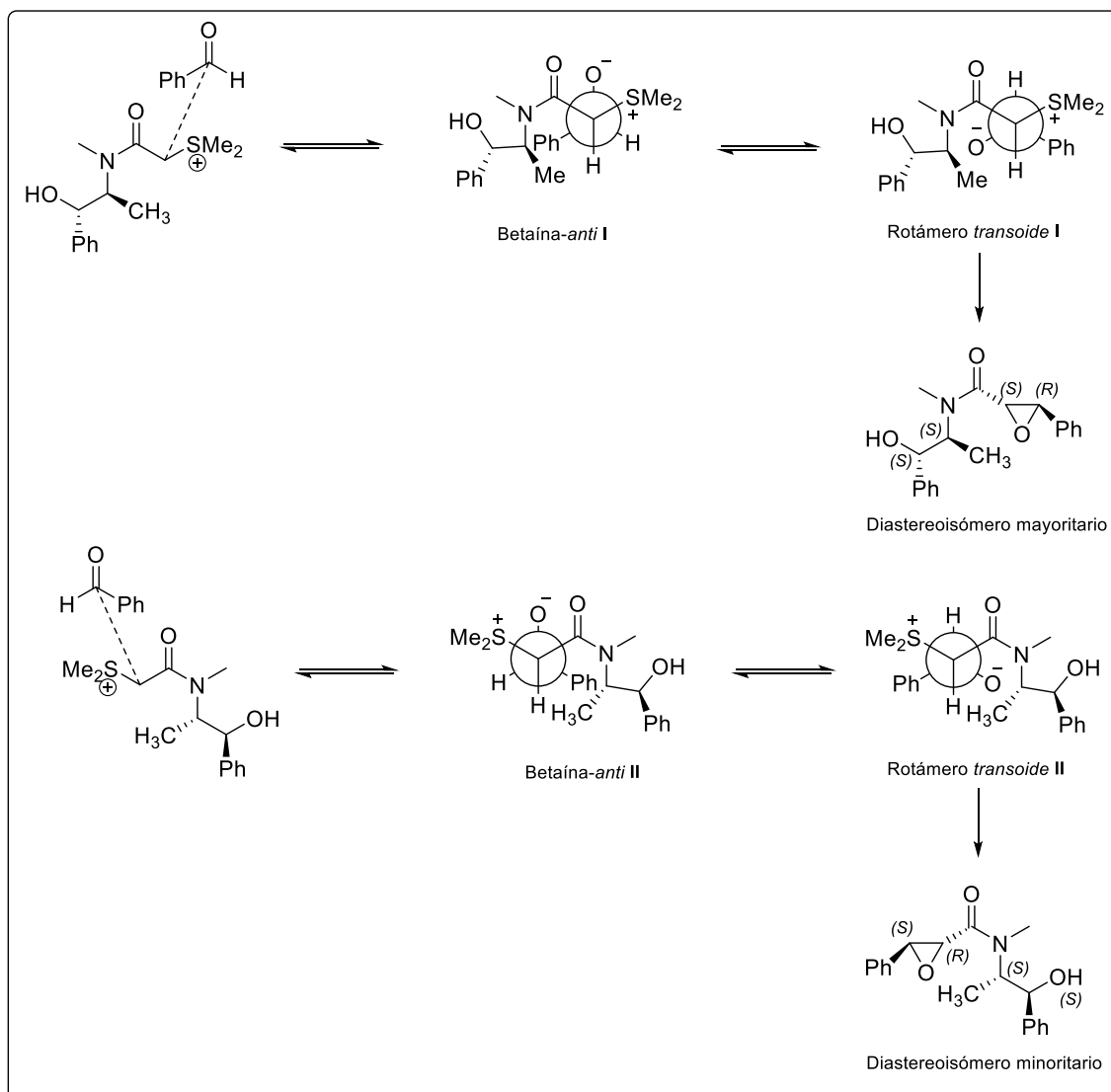


Esquema 14.

Finalmente, la diastereoselectividad observada fue explicada mediante el siguiente mecanismo. La adición de un iluro sobre el aldehído da lugar a la formación de dos posibles betaínas-*anti* reversibles (intermediarios **I** y **II**), seguida de una rotación reversible alrededor del nuevo enlace formado C-C dando lugar a los rotámeros *transoides* **I** y **II**, donde el *transoide* **II** muestra una repulsión estérica entre el grupo oxígeno y los grupos metilo lo cual desestabiliza a este rotámero, mientras que en el *transoide* **I** la disposición en el espacio hacia lados opuestos de los grupos oxígeno y metilo favorece este *transoide* permitiendo la formación de la *trans*-(*S,R*)-epoxiamida como diastereoisómero mayoritario (Esquema 15).

³⁸ Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Waksman, N.; Salazar, R.; Flores-Alamo, M.; Terán, J. L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10252.





Esquema 15.

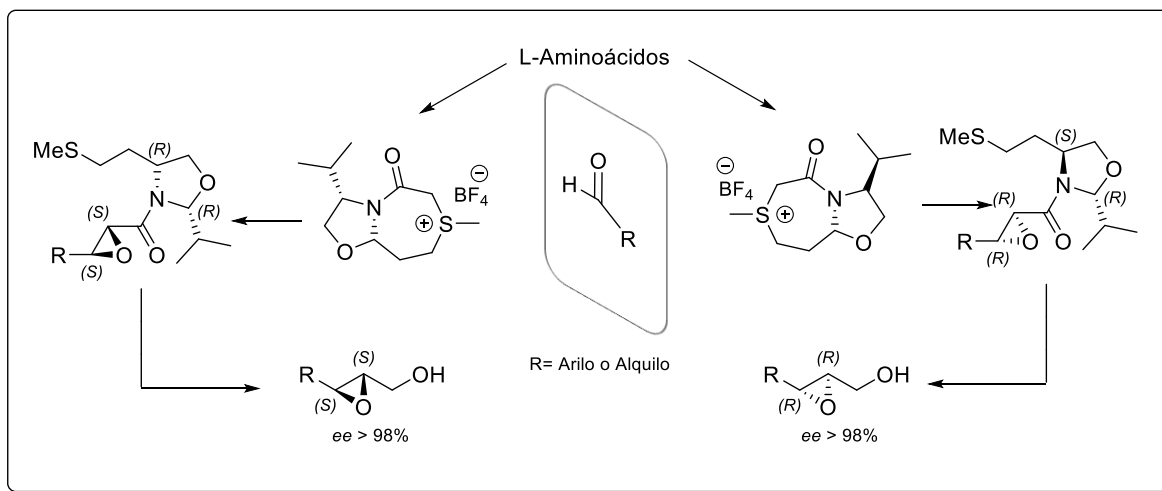
El gran inconveniente de este método, es que la venta de Pseudoefedrina está restringida en nuestro país, por lo que surge la necesidad de utilizar otro auxiliar quiral.

Recientemente Sarabia³⁹ y colaboradores, reportaron la síntesis y reactividad de nuevos iluros de azufre amídicos cíclicos quirales, usando auxiliares quirales tipo Gleason, derivados de *L*-aminoácidos como *L*-Valina o *L*-Serina para la formación de epoxiamidas, obteniendo excelentes rendimientos químicos y esteroquímicos cuando se utilizan

³⁹ Sarabia, F.; Vivar, C.; Castro M.; Ortíz J.; *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3139-3150.



aldehídos aromáticos, sin embargo para aldehídos alifáticos, también reportan la formación de mezclas de epoxiamidas *cis* y *trans*. Además, los autores concluyeron que la configuración del carbono en la posición hemiaminal es el responsable del curso estereoquímico de la epoxidación (Esquema 16).



Esquema 16.

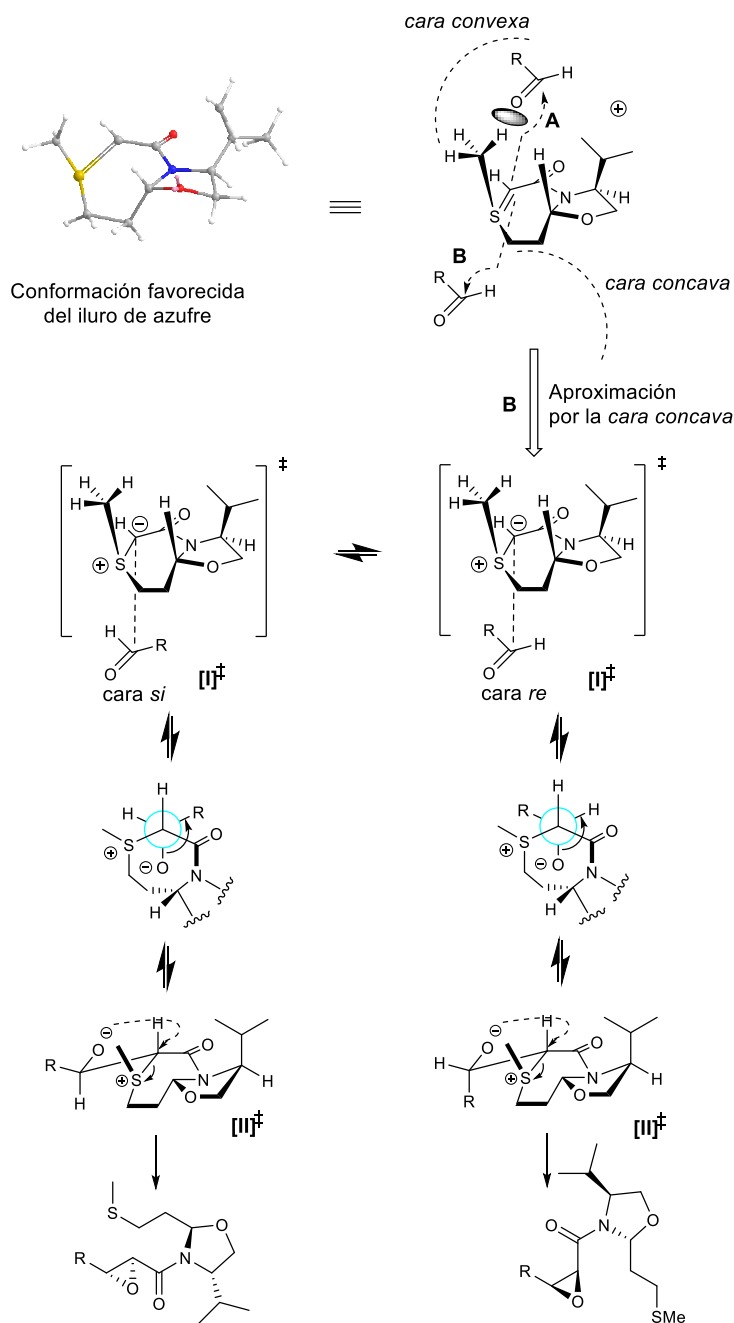
Sarabia realizó estudios teóricos para poder explicar el curso estereoquímico de la reacción de epoxidación al utilizar iluros de azufre quirales cíclicos tipo Gleason, basados en el análisis conformacional de este iluro. Éste muestra una preferencia sobre la conformación donde el grupo metilo sobre el átomo de azufre adopta una disposición pseudoaxial.⁴⁰ Luego, el aldehído puede aproximarse sólo por la cara opuesta al grupo metilo que soporta el azufre, permitiendo que el iluro se pueda adicionar sobre la cara *re* o *si* del aldehído dando lugar a la formación de la betaína (intermediario **I**) donde los dos grupos polares se encuentran del mismo lado.⁴¹

⁴⁰ Estudios de modulación molecular se realizaron utilizando el procedimiento con un valor de DFT Gaussian 03, usando B3LYP/6 31pG (d) el campo de fuerza para un sistema en solución es generado por PCM utilizando etanol como disolvente.

⁴¹ Esta orientación eclipsada para ambos grupos polares esta soportada por los estudios rigurosos y extensivos de esta reacción estudiada por Aggarwal et al.: Aggarwal, V. K.; Jeremy, J. N.; Richardson, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5747–5756.



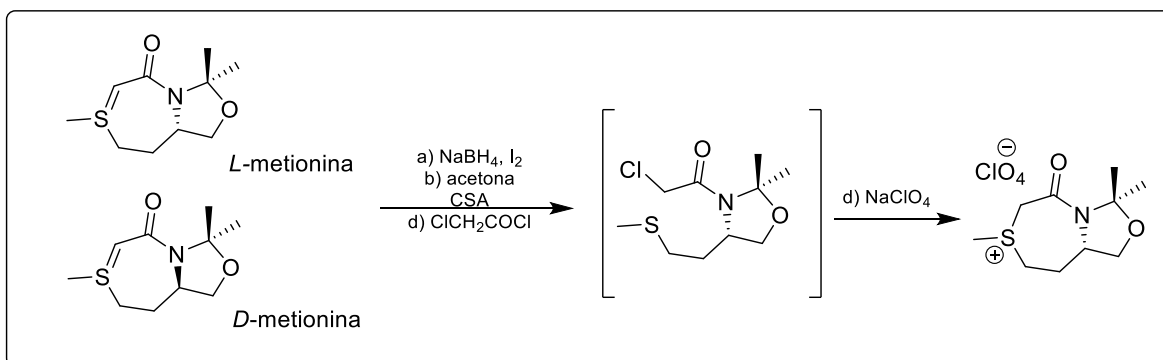
Una vez formada la betaína (intermediario **I**), la etapa siguiente involucra una rotación del enlace C-C para dar lugar a la betaína (intermediario **II**) donde el grupo alcoxi y el grupo sulfonio se encuentran en posición antiperiplanar, antes del ataque nucleofílico intramolecular del grupo alcoxi para formar la epoxiamida correspondiente (Esquema 17).



Esquema 17.



Es importante mencionar que para la síntesis del auxiliar quiral tipo Gleason utilizado en este trabajo, se requiere de un par de etapas a partir de la *L*- o *D*-metionina respectivamente (Esquema 18), la sal de sulfonio correspondiente se obtiene en un rendimiento global del 70% después de ser cristalizada. Actualmente, el auxiliar quiral Gleason ya es comercial y tiene un costo aproximado de \$1,500.00 pesos mexicanos, por cada gramo de producto. Por lo tanto podemos decir que la desventaja que tiene el uso de este auxiliar, es que su síntesis no es de fácil acceso y por otro lado si se desea adquirir comercialmente, su costo es elevado.



Esquema 18.

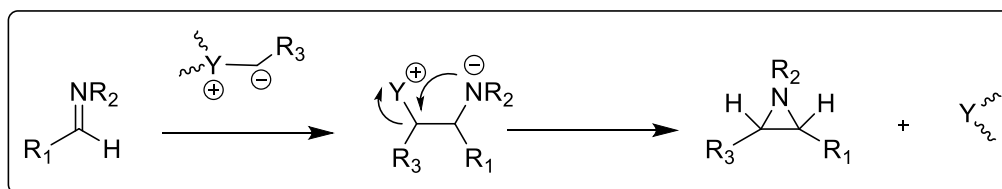
Como hemos visto, muchos esfuerzos se han enfocado en la síntesis estereoselectiva de epoxiamidas dando como resultado el desarrollo de principalmente tres métodos, sin embargo, como mencionamos en la parte introductoria, la síntesis de aziridinas también ha cobrado gran interés, debido a su gran utilidad ya sea a nivel sintético, farmacológico o industrial es por ello que a continuación se muestran algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre la síntesis estereoselectiva de aziridinas a partir de iluros de azufre.



2.4 Síntesis estereoselectiva de aziridinas a partir de iluros de azufre.

Las aziridinas se encuentran en diversos productos naturales, o bien son de gran interés debido a su alta reactividad como consecuencia de la fuerte tensión en el anillo lo que las convierte en útiles precursores para la obtención de moléculas más complejas.⁴² Tras la apertura del anillo se pueden obtener diversos compuestos de interés como son las aminas, aminoácidos, aminoalcoholes, entre otros⁴³.

Al igual que los aldehídos, la reacción entre un iluro y una imina da lugar a la formación de una aziridina a través de la formación de un intermediario tipo betaína, el cual permite la reacción de sustitución nucleofílica intramolecular. El grupo saliente derivado del iluro puede ser recuperado y reutilizado. El tipo de iluros más usado en síntesis asimétrica de aziridinas son los iluros de azufre (Esquema 19).



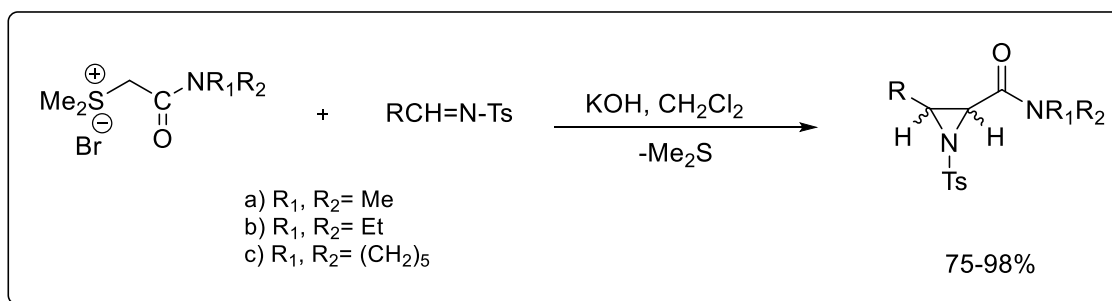
Esquema 19.

⁴² (a) Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Perez-Luna, A. *Aziridines in natural product synthesis*. In *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; **2011**; p 3. (b) Mitomycin C: *Current Status and New Developments*; Carter, S. K., Crooke, S. T., Eds.; Academic: New York, 1979; p 254. (c) Harada, K.; Tomita, K.; Fujii, K.; Masuda, K.; Mikami, Y.; Yazawa, K.; Komaki, H. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 125. (d) Tsuchida, T.; Iinuma, H.; Kinoshita, N.; Ikeda, T.; Sawa, T.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 217. (e) Tsuchida, T.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Iinuma, H.; Sawa, T.; Naganawa, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1148. (f) Ismail, F. M. D.; Levitsky, D. O.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3373. (g) Metzger, J. O.; Furmeier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *4*, 649-659. (h) Ballereau, S.; Andrieu-Abadie, N.; Saffon, N.; Genisson, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2570.

⁴³ (a) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347. (b) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701. (c) Pineschi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4979. (d) Hodgson, D. M.; Humphreys, P. G.; Hughes, S. R. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 269. (e) Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2082.



Hou Xue-Long y su grupo de investigación reportaron la síntesis de aziridinil carboxamidas a partir de la aziridinación de *N*-Tosiliminas con iluros de azufre amídicos estabilizados. Su metodología consiste en hacer reaccionar a la *N*-Tosilimina con la sal de sulfonio, utilizando como base KOH y CH₂Cl₂ como disolvente. Luego de una 1 hora de agitación a temperatura ambiente obtienen la aziridina correspondiente. Realizaron un estudio del efecto del disolvente y la base sobre la diastereoselectividad de la reacción, pero la variación de estos factores sólo afectó el rendimiento químico de la reacción no mostrando efecto sobre la selectividad. Ellos obtienen las correspondientes aziridinas amídicas en rendimientos químicos que van del 75 al 98% y en una relación *cis/trans* 75/25 en el mejor de los casos⁴⁴ (Esquema 20).



Esquema 20.

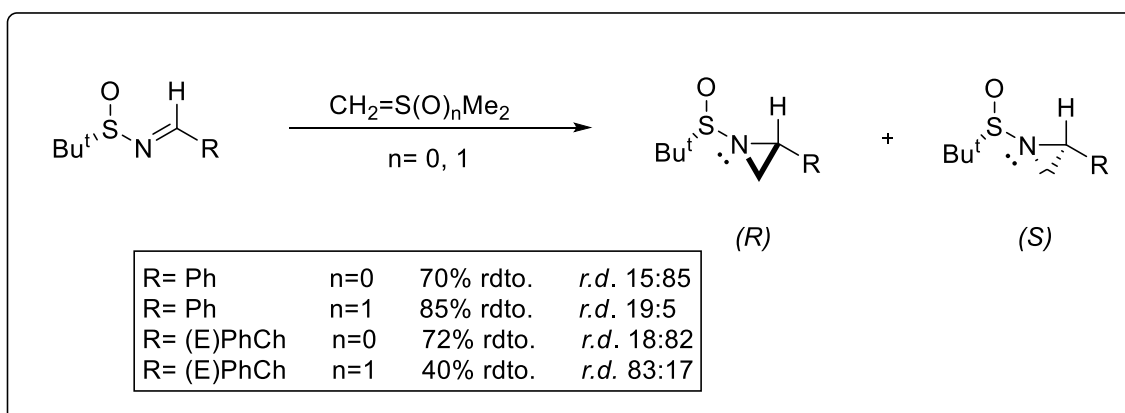
García-Ruano⁴⁵ reportó la síntesis asimétrica de aziridinas mediante el uso de iluros utilizando sulfiniliminas enantiopuras y hacerlas reaccionar con metiluro de dimetilo sulfonio mejor conocido como reactivo de Corey–Chaykousky para la formación de aziridinas terminales. El grupo quiral *tert*-butilsulfinilo demostró ser un buen auxiliar quiral ya que les permitió obtener las correspondientes aziridinas en altos rendimientos químicos y con una buena diastereoselectividad.

⁴⁴ Zhou Y.G.; Li A. H.; Hou X. L.; Dai L. X. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 7225-7228.

⁴⁵ J. L. G. Ruano, I. Fernandez, M. Catalina, A. A. Cruz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3407.

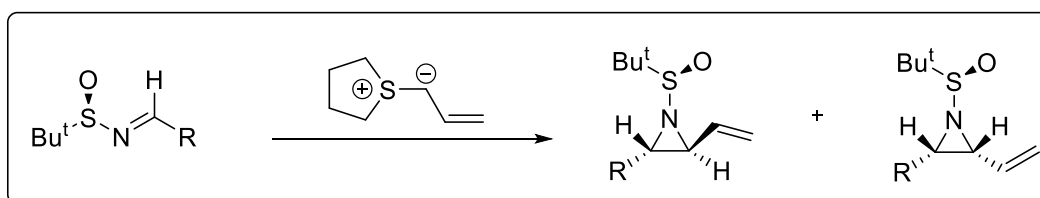


La diastereoselectividad puede ser controlada bajo condiciones termodinámicas o cinéticas. Cuando la reacción es bajo control cinético la diastereoselectividad es determinada por el ataque del iluro sobre la imina, en contraste cuando es bajo control termodinámico la diastereoselectividad depende de la estabilidad del intermediario (betaína) y la velocidad con la que se lleve a cabo el cierre del anillo (Esquema 21).



Esquema 21.

Stockman⁴⁶ reportó la preparación de alquil-, aril- y vinil- aziridinas con buena diastereoselectividad al utilizar *tert*-butilsulfiniliminas con iluros derivados del bromuro del (*S*)-aliltetrahidrotiofeno. La reacción es viable para sustratos heterocíclicos, aromáticos y alifáticos. Obtienen las *trans*-aziridinas en rendimientos químicos que van del 54-78% y en una relación diastereomérica 88:12 *trans*:*cis* en el mejor de los casos (Esquema 22).

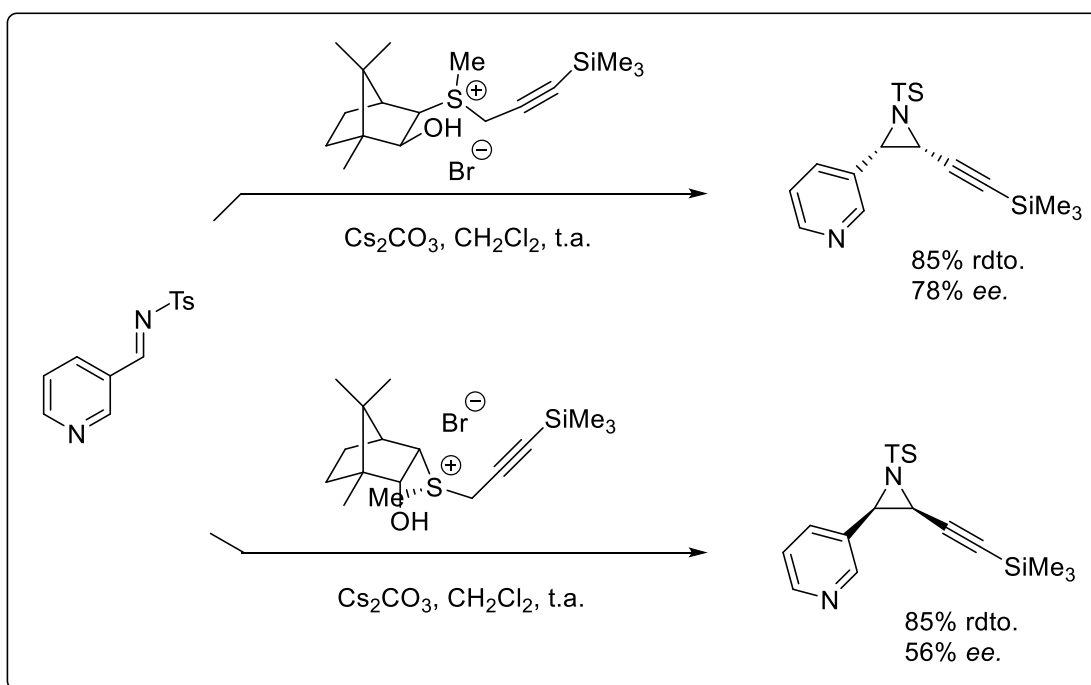


Esquema 22.

⁴⁶R. A. Stockman, D. Morton, D. Pearson, R. A. Field, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2377.



Dai⁴⁷ también ha estudiado la síntesis de aziridinas quirales a través de la reacción de iluros alílicos y *N*-tosil iminas pero la diastereoselectividad es muy baja. Con el fin de aumentar la diastereoselectividad, decidieron usar iluros propargílicos, los cuales son generados *in situ* a partir de la sal de sulfonio correspondiente en presencia de Cs₂CO₃ como base, ellos obtienen exclusivamente las *cis*-aziridinas en altos rendimientos químicos. Cuando usan la sal de sulfonio derivada del alcanfor sulfonio la enantioselectividad no es muy buena pero sí una completa diastereoselección *cis*, mientras que al usar el otro diastereoisómero de la sal de sulfonio la inducción asimétrica es la contraria. Esta metodología funciona para aldiminas aromáticas, heteroaromáticas, α,β -insaturadas y alifáticas con alta diastereoselectividad. La enantioselectividad varía considerablemente del 40-85% dependiendo del sustrato utilizado (Esquema 23).

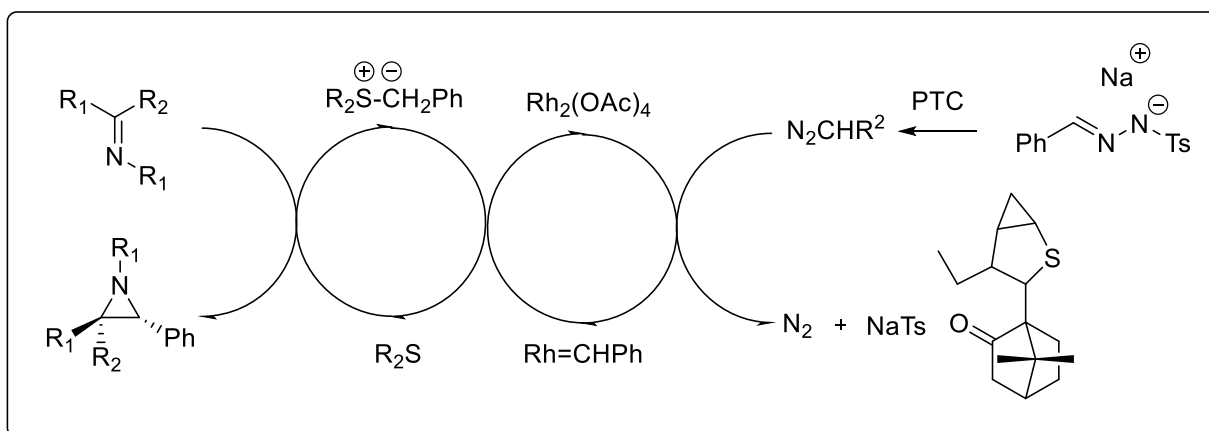


Esquema 23.

⁴⁷ L. Dai, A. Li, Y. Zhou, X. Hou, L. Xia, L. Lin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1317.



Aggarwal y colaboradores⁴⁸ reportaron la síntesis asimétrica de *trans*-aziridinas a partir de iminas y compuestos diazo o la correspondiente sal de tosilhidrazona. Un gran número de grupos electroattractores sobre el átomo de Nitrógeno por ejemplo, *N*-P(O)Ph₂, *N*-tosilo y *N*-SES fueron evaluados brindando resultados satisfactorios. Así también, las iminas aromáticas, heteroaromáticas, insaturadas e incluso iminas derivadas de aldehídos y cetonas alifáticas fueron empleadas proporcionando rendimientos químicos que van del 50-82%. En todos los casos obtuvieron una elevada enantioselectividad, mientras que la diastereoselectividad dependió del grupo activador en el átomo de nitrógeno, así como del sustituyente en la imina, con grupos carbamatos obtuvieron la mejor diastereoselectividad (Esquema 24).



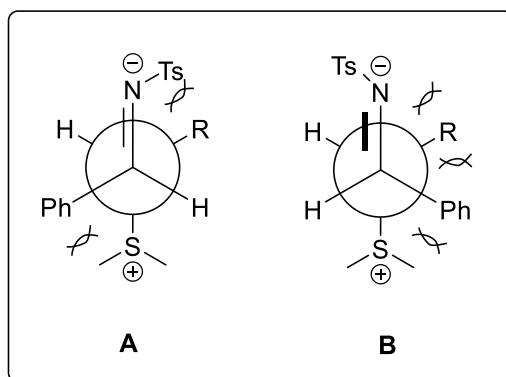
Esquema 24.

Además concluyeron que la diastereoselectividad es dirigida por el grupo que soporta el átomo de Nitrógeno y lo explican con el siguiente modelo. Un grupo voluminoso sobre el átomo de Nitrógeno provoca una repulsión estérica en el estado de transición **A**, lo que reduce la formación de las aziridinas *trans*. Sin embargo, grupos pequeños interactúan mejor en ese estado de transición lo que favorece la formación del isómero *trans*. La elevada enantioselectividad observada, es interpretada como en el caso de la

⁴⁸ V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, M. C. H. Standen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8368. V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433. V. K. Aggarwal, J. P. H. Charment, C. Ciampi, J. M. Hornby, C. J. O'Brian, G. Hynd, R. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *1*, 3159.



epoxidación, a través de la formación de una betaína, pero esta formación no es reversible dando como consecuencia altas enantioselectividades pero bajas diastereoselectividades (Esquema 25).



Esquema 25.

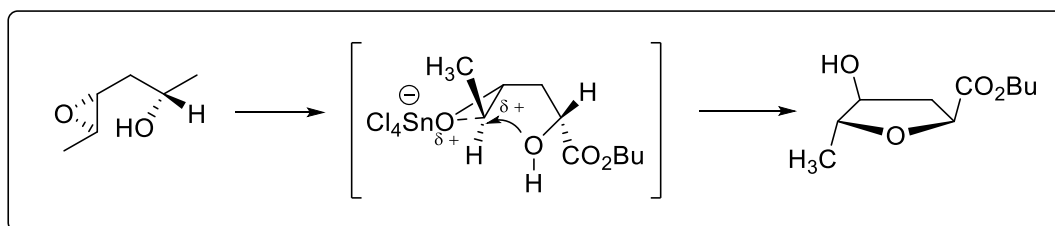
Los epóxidos y las aziridinas son altamente reactivos debido a la gran energía de tensión (de aproximadamente 25 kcal/mol) asociada al anillo de tres miembros. La tensión del anillo se libera cuando se da la formación de un nuevo producto a través de la apertura del ciclo de tres miembros. Es por eso que los epóxidos y aziridinas reaccionan fácilmente con diferentes nucleófilos, dando lugar a la formación de distintos compuestos. Si esta apertura se lleva a cabo de manera intramolecular, es posible acceder a compuestos heterocíclicos altamente funcionalizados. Dentro de estos compuestos heterocíclicos tenemos por ejemplo las tetrahidro-2-benzazepinas las cuales se encuentran presentes en productos naturales con actividad farmacológica.

A continuación se presentan los antecedentes más relevantes en cuanto a la apertura intramolecular de epóxidos y aziridinas.



2.5 Apertura intramolecular de epóxidos y aziridinas.

Uno de los primeros ejemplos de apertura-ciclación intramolecular de oxiranos fue reportado por Chmielewski y colaboradores.⁴⁹ El proceso de ciclación intramolecular involucra el uso de ácidos de Lewis, que causan la formación de una carga parcial positiva en el carbono base del anillo de oxirano, que rápidamente es atrapada por el grupo hidroxilo produciendo de manera estereoespecífica la formación del anillo de cinco miembros con inversión de configuración en el carbono que soportaba la carga parcial positiva, generando así la correspondiente lactona (Esquema 26).



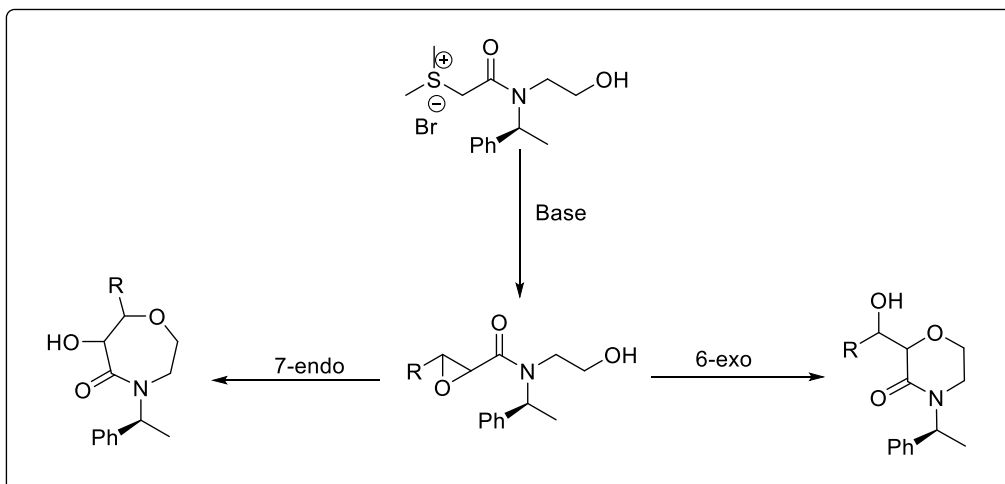
Esquema 26.

En este sentido, en el año 2011 nuestro grupo de investigación⁵⁰ reportó un método eficaz de síntesis quimio divergente de morfolinonas y oxazepanonas a partir de amidas glicídicas que contenían la función *N*-2-hidroxietil derivadas de la (*S*)-feniletilamina. Aprovechando la presencia de la función hidroxilo se llevó a cabo la apertura intramolecular regioespecífica de la función epoxídica, concluyendo que si la epoxiamida se trataba en un medio ácido se obtenía la correspondiente oxazepanona como resultado de una reacción de ciclación regioespecífica intramolecular *7-endo-tet*, mientras que si se trataba en un medio básico el resultado era la formación de una morfolinona como resultado de una ciclación intramolecular *6-exo-tet* (Esquema 27).

⁴⁹ Chmielewski, M.; Guzik, P.; Hintze, B.; Daniewski, W. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5360.

⁵⁰ Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Roa, L. F.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Flores-Alamo, M.; Micouin, L. *Synthesis* **2011**, *14*, 2310.

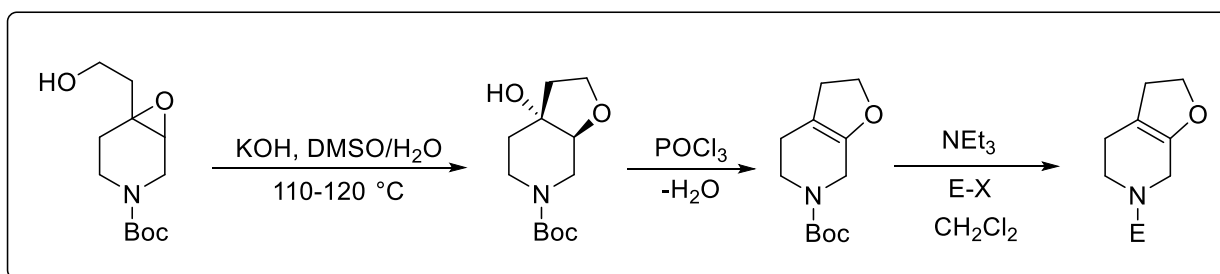




Esquema 27.

Ha sido documentado que el uso de ácidos o bases pueden promover reacciones de ciclación intramolecular-apertura de anillos de aziridinas y oxiranos.

En este sentido, recientemente Boev y colaboradores⁵¹ reportaron la síntesis de derivados piperidínicos fusionados al anillo de tetrahydrofurano, a través de la apertura nucleofílica intramolecular del anillo de oxirano localizado en compuestos del tipo oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano, promovida por la adición de un exceso de hidróxido de potasio en 75% de dimetilsulfóxido acuoso a 120 °C. Finalmente, el intermediario obtenido lo hicieron reaccionar con electrófilos en presencia de trietilamina para generar la correspondiente hexahidrofuro[2,3-*c*]piridina (Esquema 28).

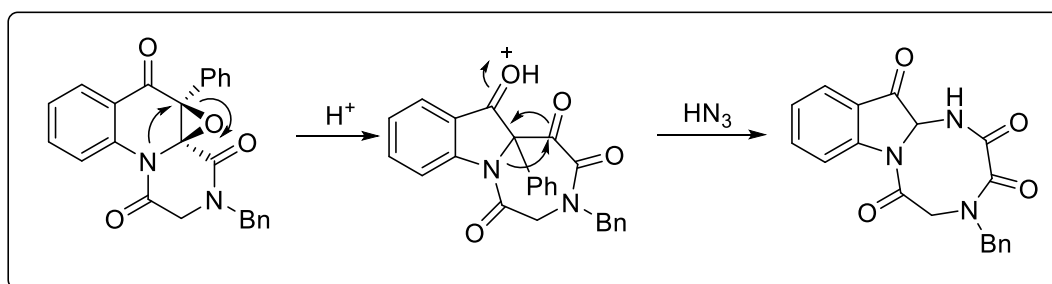


Esquema 28.

⁵¹ Moskalkenko, A. I.; Boev, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 54.



El grupo de Kutateladze⁵² reportó un método eficiente para la síntesis de cetopiperazinas. Probaron que el correspondiente cetopiperazinoquinolinol conteniendo la unidad oxirano fusionada con la unidad quinolinol son excelentes intermediarios que pueden derivatizarse bajo condiciones de apertura nucleofílica S_N1 o S_N2 del anillo de oxirano, para generar en elevados rendimientos la triazacanoindolinona requerida. Los autores proponen que la apertura del anillo de oxirano es promovida por una catálisis ácida, acompañada por la migración del átomo de nitrógeno del quinolinol para formar una diazepinoindolinona del tipo A. Luego, ocurre una reacción de Schmidt con un ataque del anión azida a la cetona alifática (no a la aromática), formando el compuesto deseado (Esquema 29)



Esquema 29.

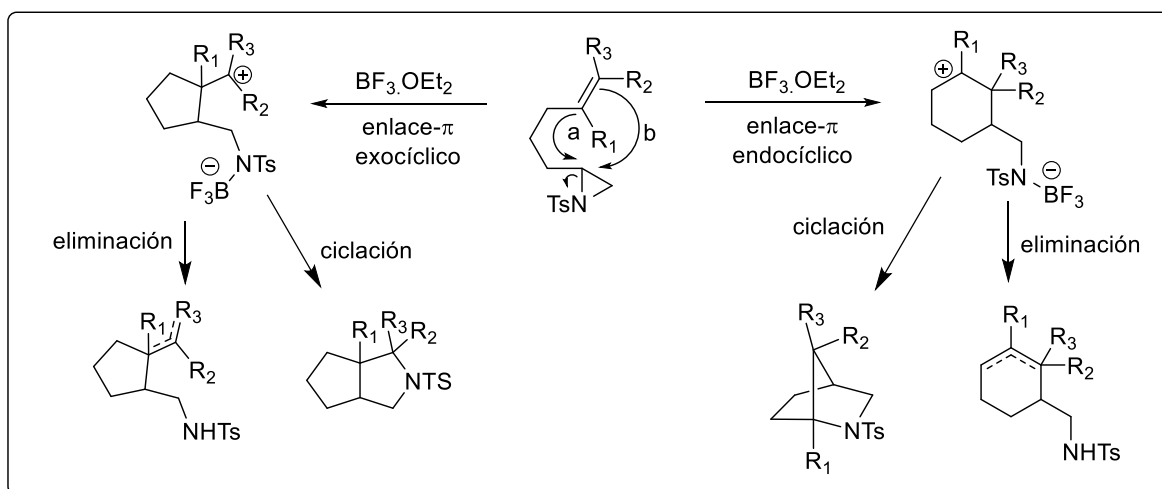
Como se ha visto las reacciones de apertura ciclación intramolecular de epóxidos y aziridinas han sido descritos en la literatura como una herramienta muy útil para la formación de heterociclos de diversos tamaños en la que un nuevo enlace carbono-heteroátomo es formado, sin embargo, como veremos a continuación, este tipo de reacciones se han empleado para la formación de un nuevo enlace carbono-carbono. Estos métodos normalmente implican una reacción de tipo Friedel Crafts, los ejemplos más representativos se mencionarán a continuación.

⁵² Kumar, N. N. B.; Kuznetsov, D. M.; Kutateladze, A. G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 438.



2.6 Apertura Friedels Crafts de epóxiamidas y aziridinas.

Bergmeier⁵³ y su grupo de investigación reportaron en el año 2004 por primera vez la reacción de ciclación intramolecular con aziridinas usando nucleófilos- π tales como olefinas y anillos aromáticos. Evaluaron el alcance de esta reacción variando los sustituyentes en los nucleófilos- π , prepararon diferentes tipos de productos dependiendo de los sustituyentes y de las condiciones de reacción. La reacción inicia con un ataque nucleófilico del sistema- π sobre la aziridina, con lo que se generará un intermediario catiónico que permite la regeneración del sistema- π a través de una eliminación. Las arilaziridinas fueron tratadas con 300 mol% de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2 a 0°C . Los rendimientos de la ciclación son generalmente altos. La formación del anillo de siete miembros fusionado sólo lo obtiene en un rendimiento del 6%. Mencionan que la formación de anillos de seis miembros ya sea usando arenos, olefinas endocíclicas u olefinas exocíclicas trisustituídas es un proceso que ofrece buenos rendimientos a través de una ciclación 6-*exo*. Para una ciclación 5-*exo* usando arenos u olefinas endocíclicas el proceso es muy desfavorecido, por lo tanto, obtienen únicamente el producto 6-*endo*. La formación de anillos de cinco miembros los obtiene sólo cuando usan olefinas exocíclicas (Esquema 30).

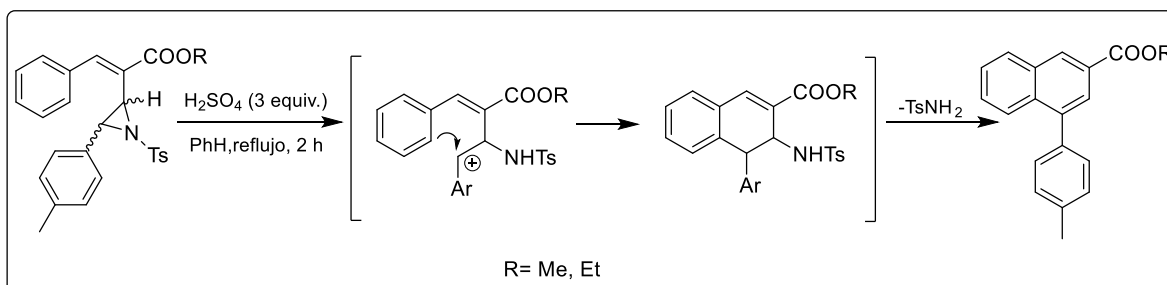


Esquema 30.

⁵³ Bergmeier S. C.; Katz S. J.; Huang J.; McPherson H.; Donoghue P. J.; Reed D. D. *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 5011-5014.

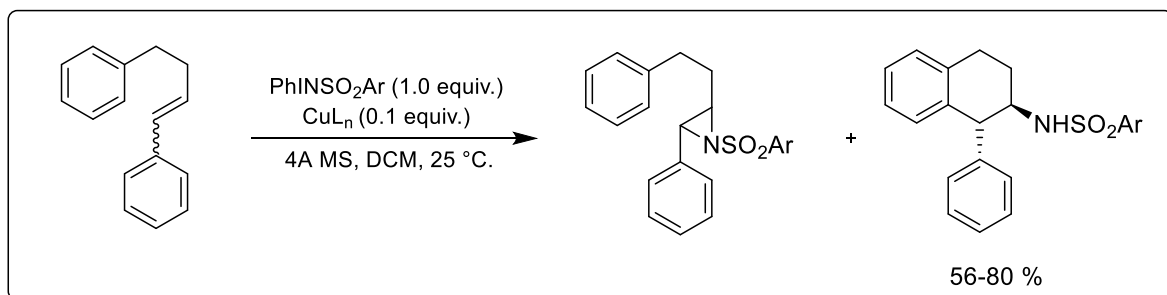


Otro ejemplo es el reportado por el grupo de investigación de Kim⁵⁴, en la que sintetizan 1-aryl-naftalenos a partir de aductos Baylis-Hillman. La etapa determinante de la síntesis es la reacción de apertura de aziridinas a través de la reacción de Friedel-Crafts bajo condiciones ácidas, utilizando como disolvente benceno y 3 equivalentes de H₂SO₄ después de dos horas a temperatura de reflujo se obtiene el compuesto deseado en un 85% de rendimiento (Esquema 31).



Esquema 31.

Hajra⁵⁵ junto con su grupo de investigación describió en el mismo año la síntesis de *trans*-1-aryl-2-aminotetralinas a partir de 2-ariletil estirenos, desarrollaron un protocolo eficiente one-pot para realizar la síntesis, utilizando como catalizador Cu(II) para llevar a cabo la reacción de aziridinación y la subsecuente regio y estereoselectiva arilación intramolecular generada *in situ* (Esquema 32).



Esquema 32.

⁵⁴ Lee Y. K.; Kim S. C.; Kim J. N. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 977-980.

⁵⁵ Hajra S.; Maji B.; Sinha D.; Bar S. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 4057-4059.






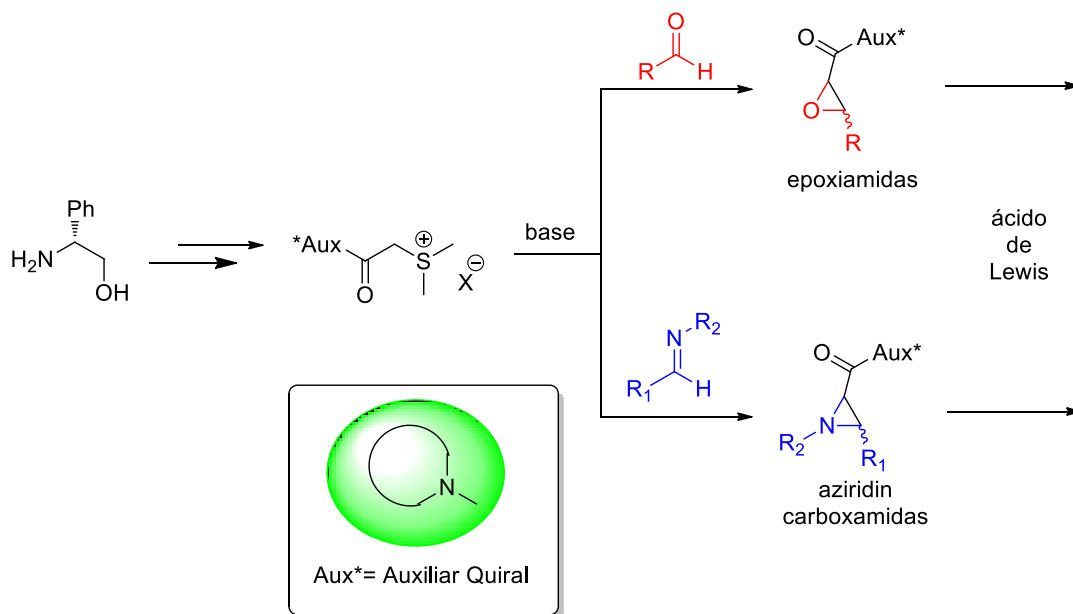
Por lo anteriormente mencionado, este trabajo se enfoca en la síntesis de una nueva sal de sulfonio amídica quiral de tipo oxazolidina, derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, que pueda ser obtenida en escala de multigramos y que permita mejorar los excesos diastereoisoméricos en la obtención de diversas amidas glicídicas utilizando tanto aldehídos alifáticos como aromáticos. Así mismo, evaluar su potencial en la reacción de aziridinación. Finalmente, aplicar estos intermediarios, en la síntesis de nuevos heterociclos altamente funcionalizados a través de reacciones de apertura-ciclación intramolecular del tipo Friedel-Crafts intramoleculares, por lo que se propusieron los siguientes objetivos.



3. OBJETIVOS

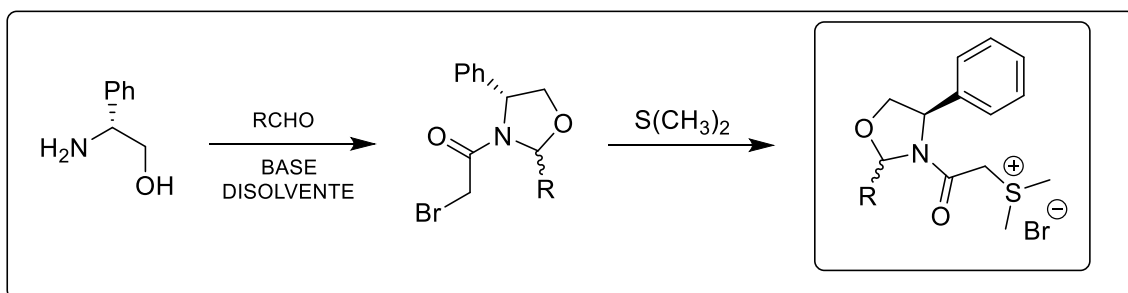
OBJETIVO GENERAL

-  Sintetizar una sal de sulfonio que contenga un auxiliar quiral derivado de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol que permita la síntesis de epoxiamidas con diversos aldehídos tanto alifáticos y aromáticos con buenos excesos diastereoisoméricos.
-  Utilizando esta sal de sulfonio quiral, sintetizar diferentes aziridincarboxamidas.
-  Estudiar su reactividad frente a ácidos de Lewis que promuevan la apertura del anillo de tres miembros.

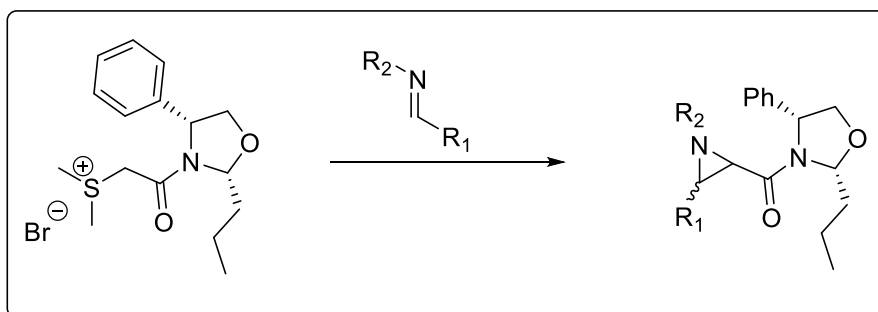


OBJETIVOS PARTICULARES

1. Establecer las condiciones de reacción para la formación de nuevas sales de sulfonio quirales tipo oxazolidina, a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y diferentes aldehídos.



2. Determinar las condiciones de reacción para la formación de las amidas glicídicas a partir de diferentes aldehídos tanto alifáticos como aromáticos y determinar su exceso diastereomérico.
3. Determinar la configuración relativa o absoluta de los nuevos centros estereogénicos formados.
4. Determinar las condiciones de reacción para la obtención de diversas aziridin-carboxamidas y determinar la relación diastereomérica de este proceso.



5. Estudiar la reactividad de los oxiranos y aziridinas obtenidas frente a diversos ácidos de Lewis.
6. Por diversos métodos espectroscópicos, determinar la configuración absoluta de los nuevos centros estereogénicos formados.



4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS DE LA SÍNTESIS DE EPOXIAMIDAS A PARTIR DE ILUROS DE AZUFRE ESTABILIZADOS TIPO OXAZOLIDÍNICOS.

En este capítulo se describen los resultados obtenidos derivados del desarrollo experimental del proyecto de tesis.

Como se menciona en los antecedentes, nuestro grupo de investigación ha enfocado su investigación en la síntesis de 2,3-epoxiamidas *trans* a partir de iluros de azufre amídicos quirales enantiopuros derivados de aminas quirales comercialmente disponibles.

En los primeros estudios de esta investigación, reportamos la síntesis de aril- y alquil-2,3-epoxiamidas-*trans* utilizando iluros de azufre amídicos derivados de (*S*)-feniletilamina, ³⁷ obteniendo excelentes rendimientos químicos pero muy pobres rendimientos estereoquímicos.

Intentando mejorar los rendimientos estereoquímicos, luego reportamos la síntesis específica y altamente diastereoselectiva de *trans* aril y alquil-2,3-epoxiamidas utilizando como auxiliar quiral la pseudoefedrina. ³⁸

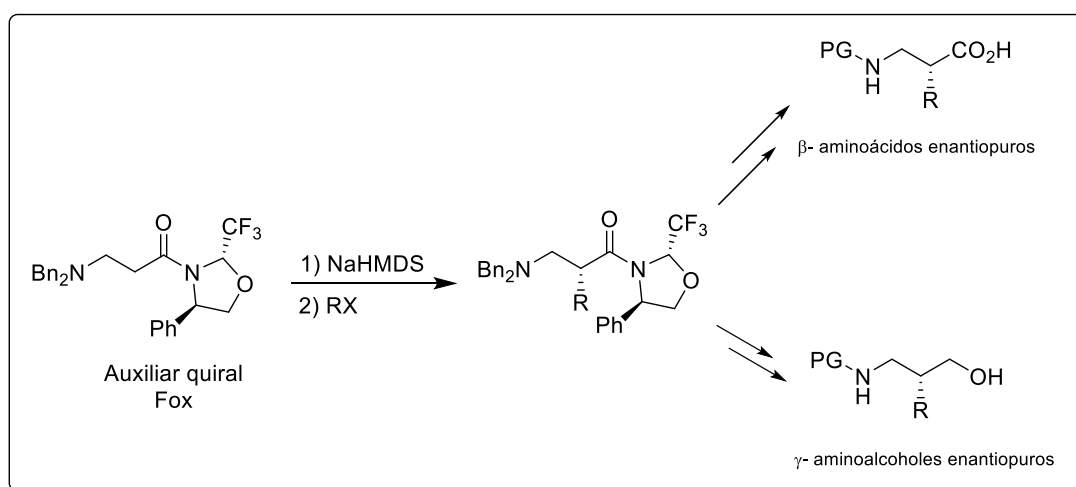
A pesar de obtener excelentes resultados, esta metodología presenta dos limitantes: Por un lado la libre venta de pseudoefedrina no está permitida en nuestro país, lo que impide que estos intermediarios puedan ser sintetizados en escala de multigramos.

Por otro lado, observamos que las epoxiamidas obtenidas presentan un equilibrio rotacional en solución, que se puede observar por RMN-¹H, lo que dificultó la determinación directa de la relación diastereomérica (Espectro 1).



Como resultado de estas limitantes, surge la necesidad de sintetizar un nuevo auxiliar quiral que fuera de fácil acceso y que permitiera obtener en elevados rendimientos químicos y estereoquímicos alquil y aril-2,3-epoxiamidas.

En este sentido, y luego de una intensa revisión bibliográfica, encontramos que el grupo de Brigaud ha reportado reacciones de alquilación altamente diastereoselectivas utilizando la oxazolidina quiral derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y trifluorometil acetaldehído, este auxiliar quiral mejor conocido como FOX ha sido utilizado en la síntesis de β -aminoácidos y γ -aminoalcoholes⁵⁶ (Esquema 34).



Esquema 34.

Uno de los detalles que captó nuestra atención es que ninguno de los precursores de Brigaud presenta un equilibrio rotamérico en solución, lo que facilita la determinación de la relación diastereomérica en la reacción de alquilación.

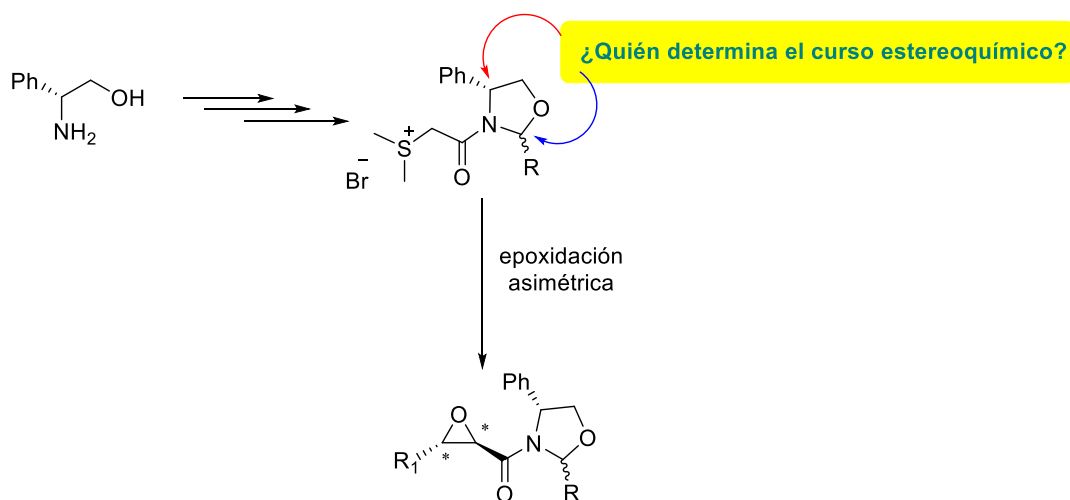
Con base en el trabajo desarrollado por el equipo de Brigaud, se planteó sintetizar una serie de sales de sulfonio tipo oxazolidinas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con el

⁵⁶ Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T., *Angew. Chem* **2006**, *45*, 3677. Tessier, A.; Lahmar, N.; Brigaud, T.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3970; Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T.; *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1140; Lubin, H.; Tessier, A.; Chaume, G.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1426; Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 122. Lubin, H.; Dupuis, C.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *78*, 3487.



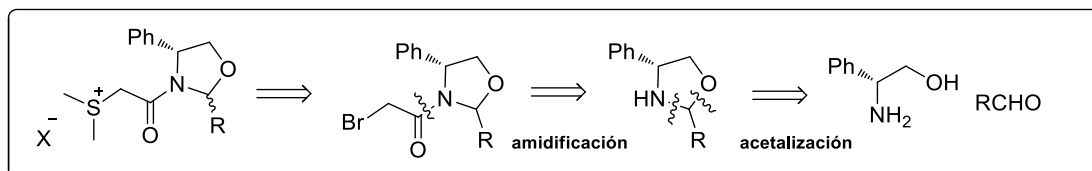
fin de investigar si el uso de este tipo de sales en reacciones de epoxidación permite la obtención de epoxiamidas con un elevado control estereoquímico.

Además, determinar cuál de los dos centros estereogénicos es el responsable del curso estereoquímico de esta reacción y finalmente si la naturaleza del sustituyente localizado sobre el carbono hemiaminal del anillo de oxazolidina participa en el curso estereoquímico de dicha reacción (Esquema 35).



Esquema 35.

La síntesis de las sales de sulfonio se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente análisis retrosintético (Esquema 36).

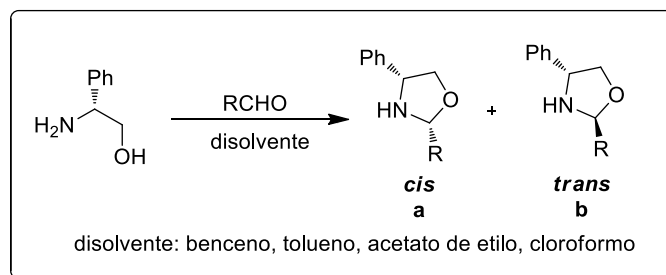


Esquema 36.



4.1 Síntesis diastereoselectiva de oxazolidinas quirales.

De acuerdo con el análisis retrosintético, la primera etapa consistió en llevar a cabo una reacción de acetalización entre el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y diversos aldehídos aromáticos y alifáticos para acceder a una serie de 4-feniloxazolidinas 2-sustituidas. Se seleccionaron los siguientes aldehídos: formaldehído, acetaldehído, trifluoroacetaldehído, butiraldehído, benzaldehído y 2,6-diclorobenzaldehído (Esquema 37).



Esquema 37.

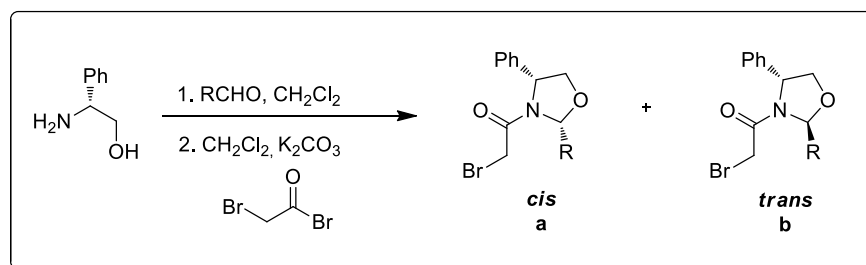
En el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción se observó la formación de la oxazolidina deseada, pero no fue posible purificar estos intermediarios y en todos los casos (excepto para el caso de trifluoro acetaldehído) el compuesto se degradó durante el proceso de purificación.

Por esta razón se decidió llevar a cabo la reacción de acetalización y amidificación en una sola etapa, así fue posible obtener las 4-fenil oxazolidinas 2-sustituidas. Los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos fueron obtenidos cuando el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol fue tratado con el correspondiente aldehído en CH₂Cl₂, seguido de la adición de una solución acuosa de K₂CO₃ y bromuro de bromo acetilo a 0°C, accediendo a la oxazolidina quiral.

Con aldehídos alifáticos, el mejor resultado fue obtenido con la oxazolidina derivada de butiraldehído, la cual se obtuvo en un rendimiento químico del 95% y en una relación diastereomérica 80:20 (Tabla 1, exp. 4), mientras que para aldehídos aromáticos, el mejor resultado fue obtenido con 2,6-diclorobenzaldehído, siendo el rendimiento químico del 60% y la relación diastereomérica 80:20 (Tabla 1, exp. 6).



Tabla 1. Determinación de las condiciones de reacción para la síntesis de oxazolidinas quirales.



Exp.	R	Tiempo	Producto	Rdto. (%)	r.d. ^(b)
(h)					
1	H	6	1	50	---
2	CH ₃	4	2(a+b)	10	7:3
3	CF ₃	24	3(a+b)	63	7:3
4	Pr	1	4(a+b)	95	8:2
5	C ₆ H ₅	5	5(a+b)	20	9:1
6	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	18	6(a+b)	60	8:2

Tabla 1. Todas las reacciones se llevaron a cabo de 0°C a t.a., excepto exp. 1 y 3 los cuales se realizaron de 25°C a 60°C. (b) la relación diastereomérica fue determinada directamente desde el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción.

La mezcla diastereoisomérica fue fácilmente separada por columna cromatográfica y se asumió que en todos los casos el diastereoisómero mayoritario fue el de configuración (*R*) en el C-2 y los hidrógenos bencílico y hemiaminal guardan una relación espacial *cis*, determinado por la diferencia en el desplazamiento del hidrógeno hemiaminal de los diastereoisómeros *cis* y *trans* (Figura 2).



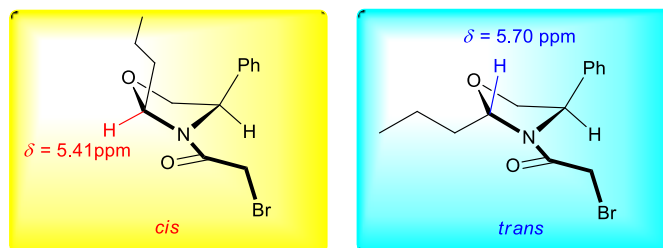


Figura 2.

Esta configuración fue corroborada por estudios de difracción de rayos X de monocristal de los compuestos **3a** (derivado de trifluoro acetaldehído) y **4b** (derivado del butiraldehído) (Figura 3).

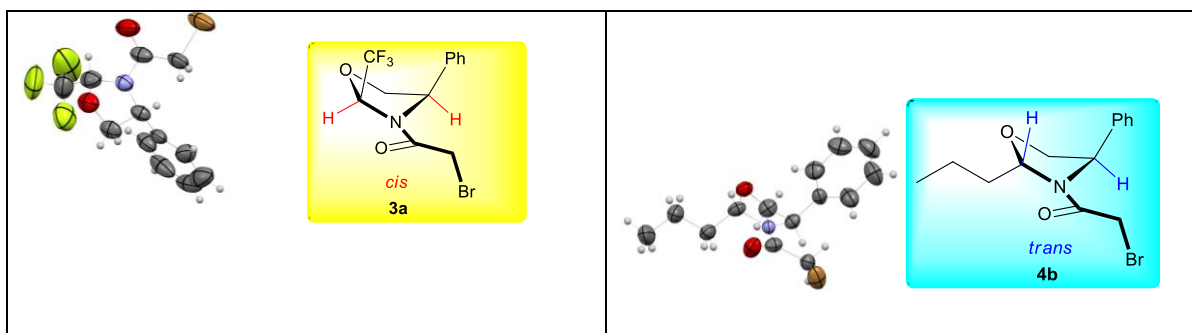
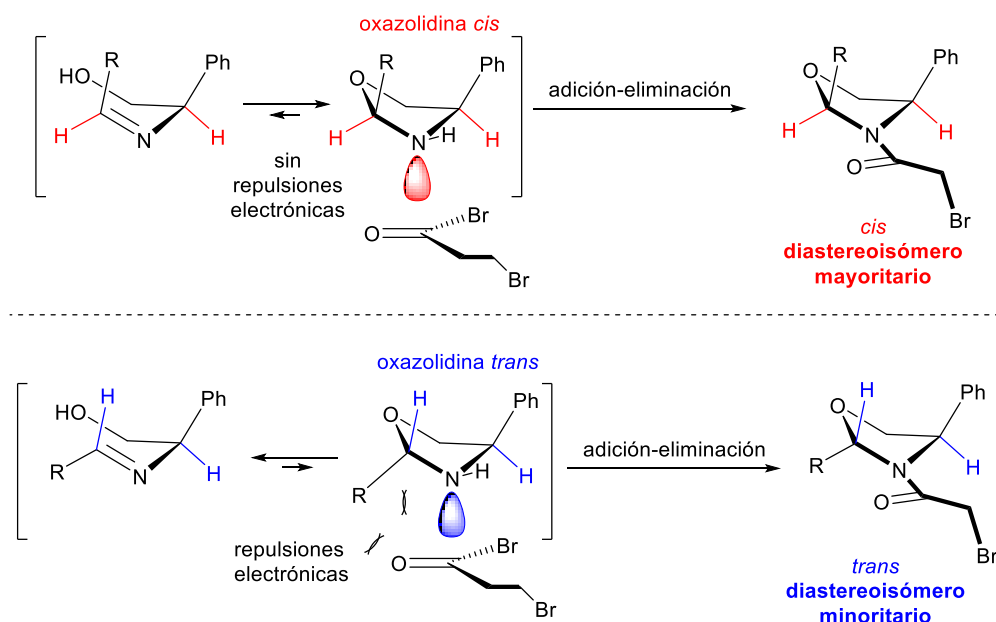


Figura 3.

La alta diastereoselectividad observada puede ser explicada en función del siguiente análisis mecanístico. Primero el aminoalcohol reacciona con el aldehído correspondiente para generar un equilibrio entre la imina y la oxazolidina en la que ambas *cis* y *trans* oxazolidinas pueden ser formadas. En este punto, se puede considerar que el par de electrones del nitrógeno de la *cis*-oxazolidina no presenta repulsiones electrónicas entre los sustituyentes de los carbonos adyacentes al átomo de nitrógeno al estar de lados opuestos, mientras que en la *trans*-oxazolidina el par de electrones del átomo de nitrógeno puede



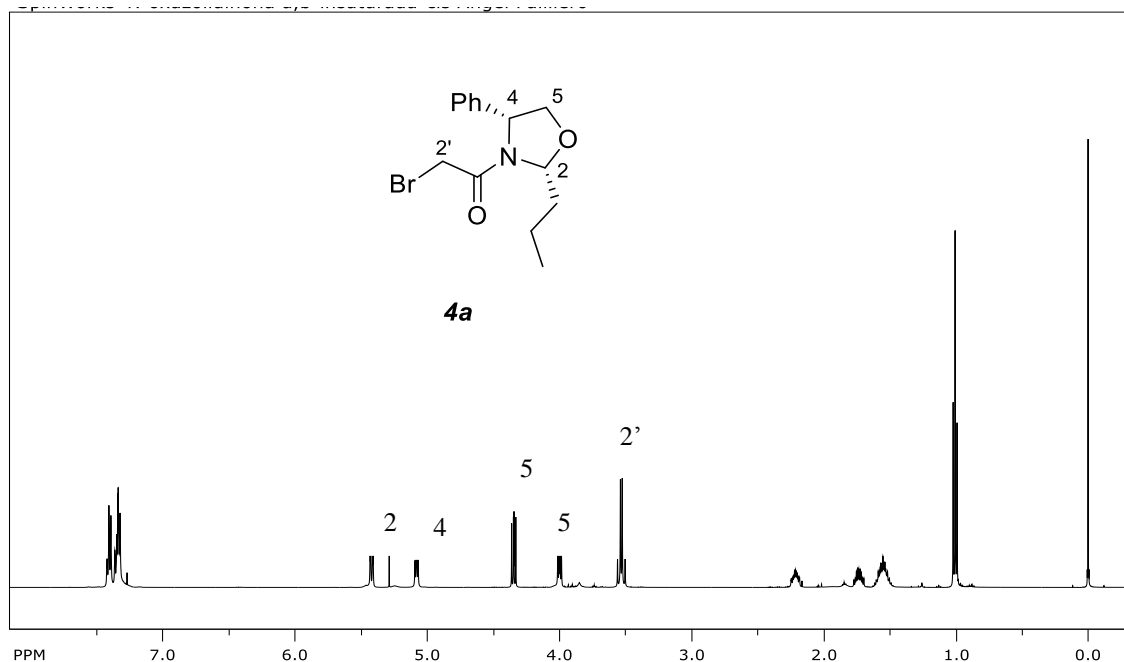
presentar estas repulsiones con cualquiera de los dos sustituyentes, desestabilizando esta oxazolidina. Además, en la reacción de adición-eliminación del átomo de nitrógeno al carbono de carbonilo del bromuro de acilo, el isómero *cis* no presenta repulsiones electrónicas con los sustituyentes del anillo de oxazolidina, mientras que el isómero *trans* sí puede presentar, favoreciendo en todos los casos la formación de la *cis*-oxazolidina (Esquema 38).



Esquema 38. Análisis mecanístico de la diastereoselectividad observada.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **4a**, las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado es la que aparece en 5.42 ppm, la cual se observa como una señal doble de dobles, que integra para un hidrógeno con $J = 2.4, 9.0$ Hz asignada al hidrógeno hemiaminal H-2. Y la señal que aparece en 5.0 ppm es un doble de dobles con una $J = 5.2, 6.4$ Hz asignada al hidrógeno bencílico H-4. En 4.34 y 3.99 ppm se observan dos señales doble de dobles que integran para un hidrógeno cada una asignada a los hidrógenos H-5. Todas las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (*Espectro 2*).





Espectro 2. RMN- ^1H (500 MHz) del compuesto *cis* **4a**.

Es importante mencionar que para estas oxazolidinas, en RMN no se observa un equilibrio rotacional a diferencia de otras haloamidas que han sido sintetizadas en nuestro laboratorio. La ausencia del equilibrio rotacional puede ser explicada como resultado de una interacción electrostática entre el oxígeno de la función amida y el carbono hemiaminal, debido a que éste se encuentra deficiente de densidad electrónica causada por la presencia de los dos átomos electronegativos (el Oxígeno y el Nitrógeno), restringiendo los grados de libertad de la molécula por lo que únicamente se observa un solo rotámero.⁵⁷ Esto se puede confirmar a través de los resultados de difracción de rayos-X en los que en todos los casos el oxígeno de la función amida y el carbono hemiaminal se encuentran del mismo lado sin importar si es la oxazolidina *cis* o *trans* (Figura 4).

⁵⁷ Pastor A.; Adam W.; Wirth T.; Tóth G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3075-3084.



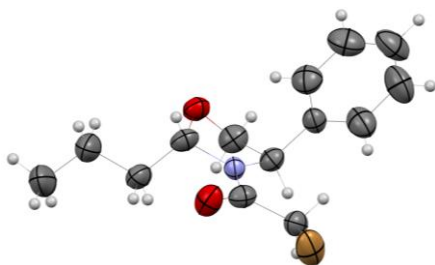
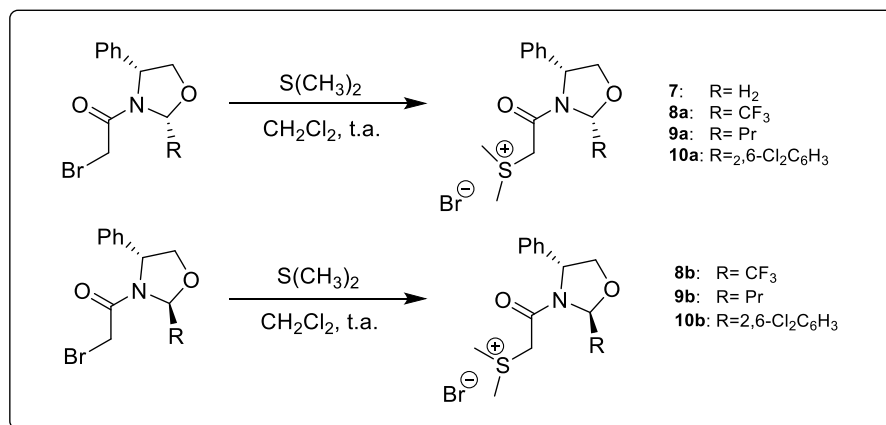


Figura 4. Diagrama ORTEP del compuesto **4b**.

4.2 Síntesis diastereoselectiva de sales de sulfonio quirales tipo oxazolidinas.

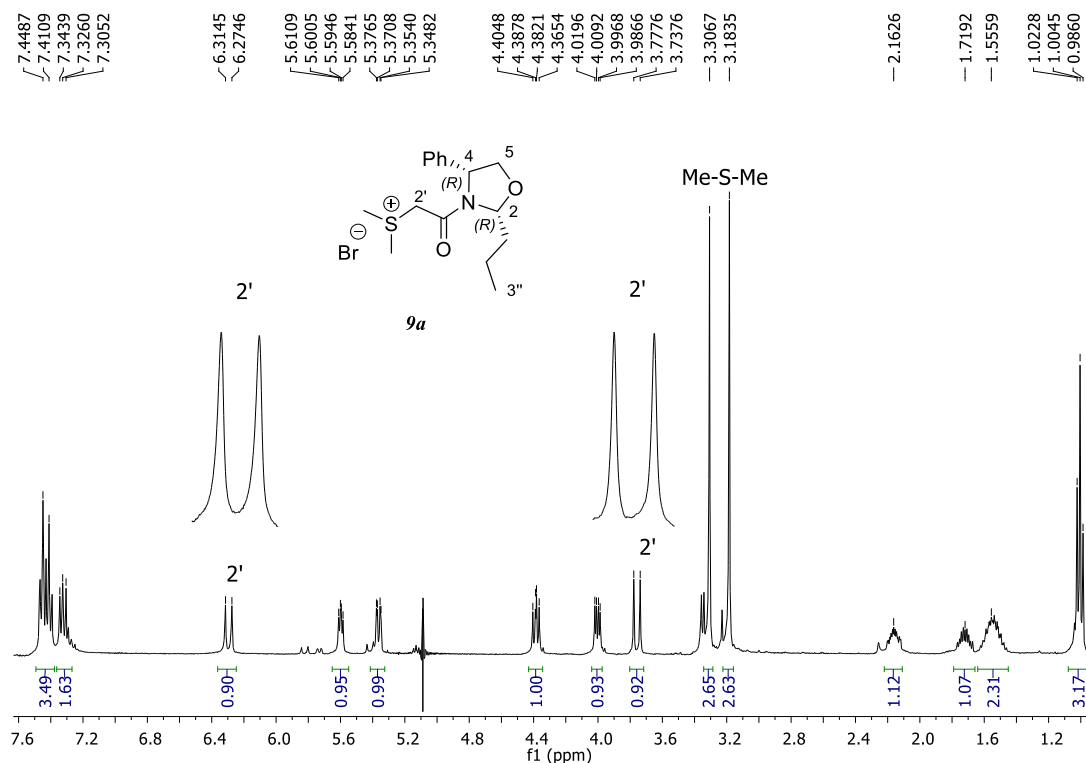
Con las haloamidas en nuestras manos, la siguiente etapa consistió en la formación de las sales de sulfonio. Las condiciones de reacción con las que se obtuvieron los mejores resultados fueron al utilizar como disolvente CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y dos equivalentes de $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ obteniéndose las sales de sulfonio correspondientes (**7**, **8a**, **8b**, **9a**, **9b**, **10a** y **10b**) en un rendimiento cuantitativo en todos los casos (Esquema 39).



Esquema 39. Obtención de sales de sulfonio quirales del tipo oxazolidinas.



En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **9a** las señales que indican que se obtuvo el producto deseado son las que están en 3.18 y 3.30 ppm como dos señales simples que integran para 3 hidrógenos cada una asignadas a los hidrógenos de los grupos metilo unidos directamente al átomo de azufre. Además, en 3.73 y 6.27 ppm se observan dos señales dobles que integran para un hidrógeno cada una, con una $J = 16.0$ Hz, asignadas a los hidrógenos H-2'. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 3).

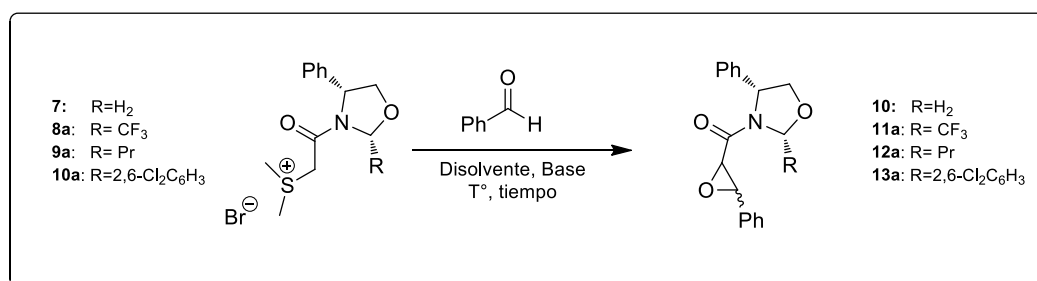


Espectro 3. RMN- ^1H (500 MHz) del compuesto *cis* **9a**.



4.3 Síntesis diastereoselectiva de *trans*-2,3-epoxiamidas.

Una vez que se obtuvieron las diferentes sales de sulfonio, y continuando con los objetivos, la siguiente etapa consistió en determinar las condiciones de reacción que permitieran la obtención de las 2,3-epoxiamidas deseadas, además de determinar cuál sal de sulfonio generaba los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos, para ello se llevó a cabo la reacción de epoxidación primero utilizando las sales de *cis*-sulfonio (**7**, **8a**, **9a** y **10a**) tratadas con benzaldehído (Esquema 40).



Esquema 40.

En la primera aproximación, la reacción se llevó a cabo utilizando CH₂Cl₂ como disolvente, *tert*-butóxido de potasio como base. Bajo estas condiciones de reacción la sal de sulfonio **9a** (derivada del butiraldehído) generó los mejores resultados, confirmando la formación exclusiva de la *trans*-epoxiamida **12a** por la magnitud de la constante de acoplamiento ($J= 2.0$ Hz.) en una relación diastereomérica de 99:1 que fue determinada directamente del crudo de reacción, sin embargo el rendimiento químico fue muy pobre (Tabla 2. Exp. 3).

Con la finalidad de elevar los rendimientos de reacción, se decidió llevar a cabo diversos experimentos con diferentes bases y disolventes. Luego de muchos experimentos, los mejores resultados se obtuvieron cuando la sal de sulfonio **9a** (derivada del butiraldehído), fue tratada con KOH como base, y una mezcla de THF/H₂O (1:1), de 0°C a 25 °C, accediendo a la *trans*-amida glúcídica **12a** en un rendimiento del 93% y no se vio afectada la relación diastereomérica (Tabla 2. Exp. 10).



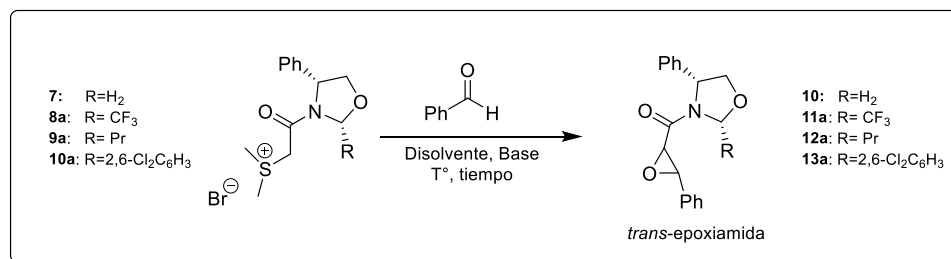
Cuando la sal de sulfonio **7** (derivada de formaldehído) fue tratada bajo las mismas condiciones de reacción, generó la *trans*-amida glicídica **10** en un 50% de rendimiento químico. A pesar del bajo rendimiento químico, nos llamó la atención que se obtuviera exclusivamente el *trans*-epóxido en una relación diastereomérica 95:5, lo cual nos hizo suponer que el curso estereoquímico de la reacción podría depender solamente de la configuración del carbono benílico localizado en C-4 del anillo de la oxazolidina ya que la posición hemiaminal C-2 no se encuentra sustituida (Tabla 2. Exp. 8).

La sal de sulfonio **8a** (derivada de trifluoro acetaldehído), permite la formación de la *trans*-epoxiamida **11a** en muy bajos rendimientos, lo que indica que posiblemente la presencia del grupo trifluoroacetil puede desfavorecer la condensación entre el iluro de azufre y el benzaldehído como resultado de repulsiones estéricas (Tabla 2. Exp. 9).

A partir de la sal de sulfonio **10a** (derivada de 2,6-diclorobenzaldehído), se obtiene la epoxiamida-*trans* **13a** en un rendimiento químico del 30% pero con una excelente diastereoselectividad. El bajo rendimiento puede ser atribuido a la presencia de los átomos de cloro que por efectos de repulsiones estereoelectrónicas desfavorece la condensación entre el iluro y el aldehído (Tabla 2. Exp. 11).



Tabla 2. Determinación de las condiciones de reacción para la epoxidación con benzaldehído.



Exp.	Sal de sulfonio	Disolvente	Base	T [°C]	t [min]	<i>trans</i> -Epoxiamida (rdto. % y <i>r.d.</i> %)
1	7	CH ₂ Cl ₂	<i>t</i> -BuOK	0 a t.a.	48	10a, trazas
2	8a	CH ₂ Cl ₂	<i>t</i> -BuOK	0 a t.a.	48	11a, --
3	9a	CH ₂ Cl ₂	<i>t</i> -BuOK	0 a t.a.	24	12a, (30, 99:1)
4	10a	CH ₂ Cl ₂	<i>t</i> -BuOK	0 a t.a.	48	13a, --
5	8a ^(a)	<i>t</i> -BuOH	NaOH	t.a.	120	11a, trazas
6	9a ^(a)	<i>t</i> -BuOH	NaOH	t.a.	24	12a, (20, 99:1)
7	10a ^(a)	<i>t</i> -BuOH	NaOH	t.a.	48	13a, trazas
8	7	THF/H ₂ O	KOH	0 a t.a.	24	10, (50, 95:5)
9	8a	THF/H ₂ O	KOH	0 a t.a.	36	11a, (10, --)
10	9a	THF/H ₂ O	KOH	0 a t.a.	12	12a, (93, 99:1)
11	10a	THF/H ₂ O	KOH	0 a t.a.	36	13a, (30, 99:1)

Tabla 2. Para todos los experimentos se utilizaron 2 equivalentes de benzaldehído. (a) Se realizaron siguiendo la metodología descrita por Sarabia et. al.⁵⁸

La configuración absoluta de los dos nuevos centros estereogénicos formados pudo ser determinada por análisis de difracción de rayos-X de monocristal de las epoxiamidas **10** y **12a**. Para ambas moléculas la configuración de los carbonos C-2 y C-3 fue (*R,S*)-respectivamente (Figura 5).

⁵⁸ F. Sarabia, C. Vivar-García, M. García-Castro, J. Martín-Ortiz, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3139–3150; F. Sarabia, C. Vivar-García, M. García-Castro, C. García-Ruiz, F. Martín-Gálvez, A. Sánchez-Ruiz, S. Chammaa, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15190–15201.



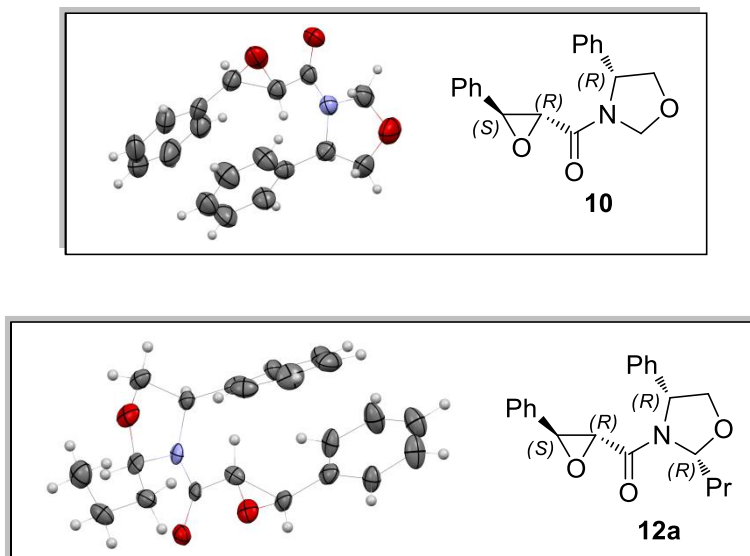
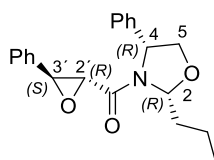
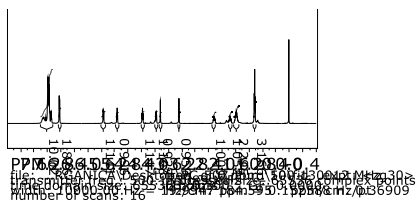


Figura 5. Diagrama ORTEP de los compuestos **10** y **12a**.

Por razones de simplificación, a continuación se muestra el espectro de RMN-¹H de la epóxiamida **12a** derivada del benzaldehído.

Las señales que indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 3.28 y 3.83 ppm con una $J = 2.0$ Hz. que se observan como dos señales dobles que integran cada una para un hidrógeno asignada a los hidrógenos base de la función epoxídica H-2' y H-3'. Todas las demás señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 4).





12a

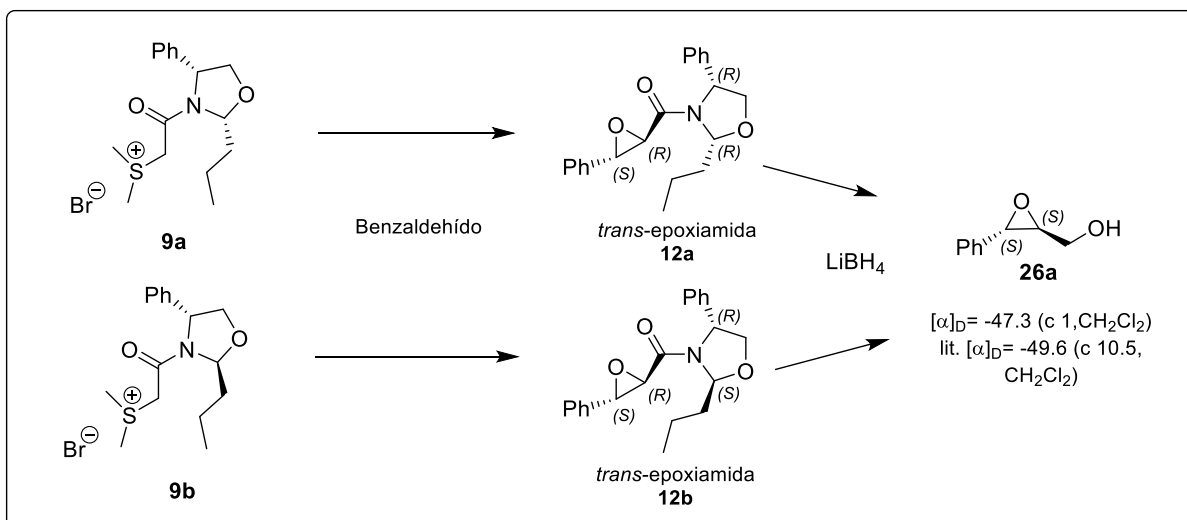
2 4 2' 3'

Espectro 4. RMN-¹H (500 MHz) de la trans-epoxiamida **12a**.

Con la finalidad de demostrar que el carbono que dirige el curso estereoquímico de la reacción es el carbono bencílico y no el carbono hemiaminal y que como se mencionó en los antecedentes el grupo de Sarabia reportó que para los iluros de azufre tipo Gleason el carbono estereogénico localizado en la posición hemiaminal es el que dirige la diastereoselectividad en las reacciones de epoxidación,¹⁰ se decidió trabajar con la sal de sulfonio-*trans* **9b**. Es importante mencionar que el grupo de Sarabia determina la configuración relativa de los centros estereogénicos formados de la función oxirano a través de la formación de los correspondientes epoxialcoholes, por lo que se decidió seguir la misma estrategia (Esquema 41).



oxirano es (2*R*,3*S*) y por lo tanto el responsable del curso estereoquímico de la reacción de epoxidación es el carbono C-4 del anillo de oxirano (Esquema 42).



Esquema 42.

Es importante mencionar que la configuración absoluta de los átomos de carbono de la función oxirano como (*R,S*)- de la *trans*-epoxiamida **12b**, fue confirmada por análisis de difracción de rayos-X de monocristal (Figura 6).

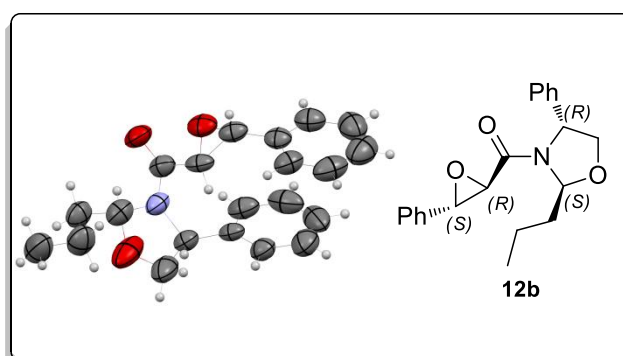
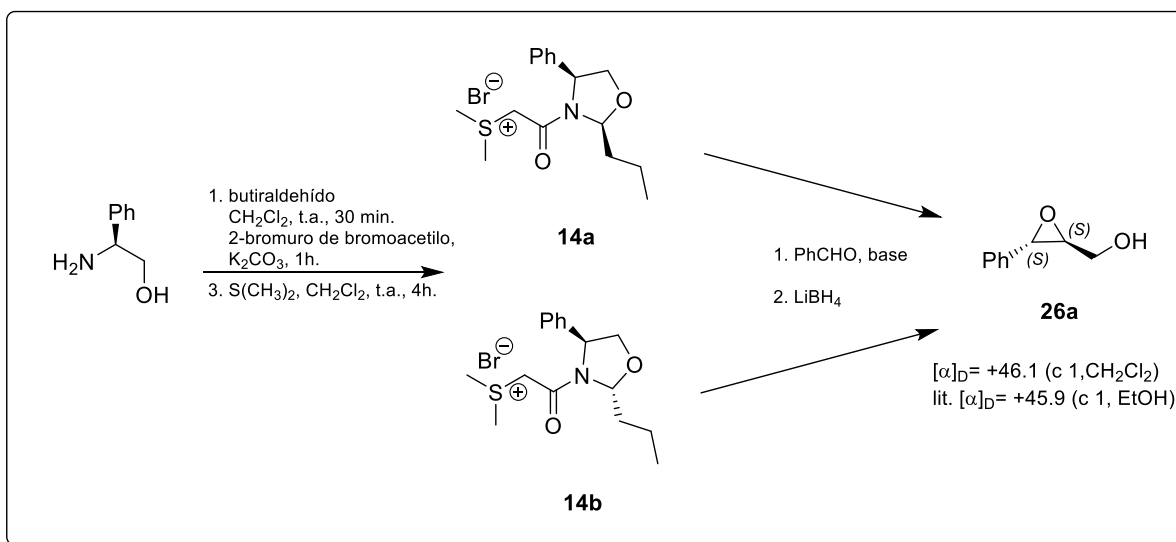


Figura 6. Diagrama ORTEP de la amida glicídica **12b**.



Para reafirmar que el grupo fenilo del aminoalcohol quiral, es el responsable de la diastereoselectividad, se decidió preparar las correspondientes sales de sulfonio a partir del (*S*)-(+)-fenilglicinol, siguiendo la metodología antes descrita.

En esta etapa, las sales de sulfonio *cis* y *trans* **14a** y **14b**, fueron tratadas por separado con benzaldehído bajo las condiciones arriba descritas, obteniendo como producto las correspondientes *trans*-epoxiamidas en altos rendimientos químicos y alta diastereoselectividad. Cada una de la epoxiamidas se hizo reaccionar con LiBH₄ generando en ambos casos el epoxialcohol con configuración (*S,S*), esto fue confirmado por comparación de los valores de rotación óptica reportados en la literatura (Esquema 43).⁶⁰



Esquema 43. Síntesis de ((2*S*,3*S*)-3-feniloxiran-2-il)metanol **26a** a partir del (*S*)-(+)-2-fenilglicinol.

⁶⁰ Para el enantiomero (*R,R*): [α]_D = +45.9 (c = 1, EtOH); reportado por: J. S. Yadav, A. K. Raju, P. P. Rao, G. Rajaiah, *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, *16*, 3283–3290.



Una vez establecido el curso estereoquímico de la reacción de epoxidación y los factores estructurales que dirigen este, se decidió estudiar los alcances y limitantes de las sales de sulfonio quirales, haciendo reaccionar las sales **9a** y **9b** con diferentes aldehídos tanto aromáticos como alifáticos. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Epoxidación de **9a** y **9b** con diferentes aldehídos aromáticos y alifáticos.

Exp.	Sal	R	Epoxiamida Rdto. (%) ^(a)	rd ^(c)
1	9a	2-O ₂ NC ₆ H ₄	15a (93)	95:5
2	9a	3-O ₂ NC ₆ H ₄	16a (90)	85:15
3	9a	4-O ₂ NC ₆ H ₄	17a ^(b) (97)	90:10
4	9b	4-O ₂ NC ₆ H ₄	17b ^(b) (85)	91:9
5	9a	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	18a (90)	88:12
6	9a	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	19a (75)	97:3
7	9b	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	19b (75)	97:3
8	9a	Me	20a (80)	90:10
9	9a	Et	21a (95)	86:14
10	9b	Et	21b (85)	88:12
11	9a	Pr	22a ^(b) (90)	98:2
12	9a	Bu	23a (90)	93:7
13	9a	<i>i</i> -Pr	24a (87)	98:2
14	9a	<i>i</i> -Bu	25a (80)	90:10

Tabla 3. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando 2 equivalentes del aldehído, en medio bifásico THF/H₂O, utilizando como base KOH, a una temperatura de 0°C a 25°C, por 24 horas. (a) Rendimiento luego de ser purificado por cromatografía en columna. (b) La configuración absoluta fue determinada por difracción de rayos-X. (c) La relación diastereoisomérica fue determinada por el análisis del espectro de RMN del crudo de reacción.



Con base en estos resultados se puede decir que en la epoxidación asimétrica de **9a** y **9b**, con aldehídos aromáticos, en general se obtienen específicamente *trans*-epoxiamidas en altos rendimientos químicos y estereoquímicos, aún en presencia de grupos desactivadores en el anillo aromático (Tabla 3. Exp. 1-4).

El uso de aldehídos aromáticos conteniendo átomos de cloro permite acceder a las correspondientes *trans*-epoxiamidas en buenos rendimientos a pesar de la presencia de los átomos de cloro que podrían representar una combinación de repulsiones estéricas y electrónicas (Tabla 3. Exp. 5-7).

Por otro lado, en la epoxidación con aldehídos alifáticos se obtienen exclusivamente las correspondientes *trans*-epoxiamidas en rendimientos químicos y estereoquímicos de buenos a excelentes lo cual fue confirmado por análisis de RMN del crudo de reacción.

Para confirmar las relaciones diastereoméricas calculadas a partir de los espectros de RMN de los crudos de reacción, se decidió corroborar estas relaciones diastereoméricas por HPLC,⁶¹ observando que las relaciones diastereoméricas son muy cercanas a las calculadas anteriormente. De esta forma se comprobó que las epoxiamidas son compuestos estables, que conservan su quiralidad y que no se degradan fácilmente.

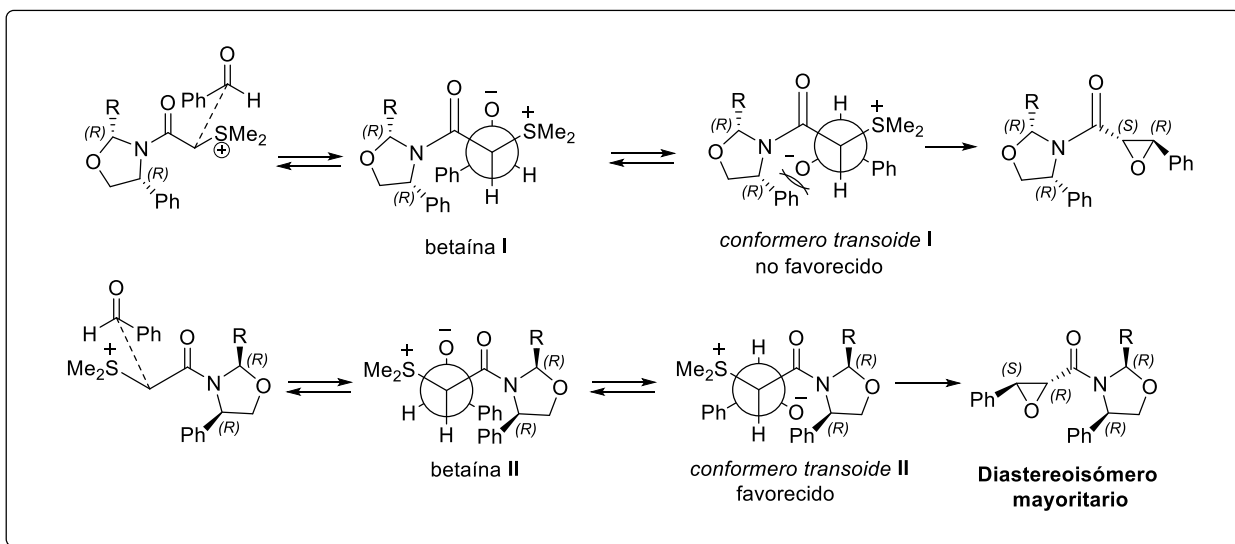
En base a los resultados obtenidos se propone el siguiente mecanismo de reacción para la formación de las *trans*-epoxiamidas. La primera etapa consiste en la formación del iluro de azufre (*cis*) y su adición al aldehído para generar dos intermediarios posibles, betaína **I** y betaína **II**, los cuales realizan una rotación reversible sobre el nuevo enlace C-C formado hacia los rotámeros *transoides I* y **II**, de acuerdo con el mecanismo propuesto por Aggarwal.⁶² En el rotámero *transoide I* existe una fuerte repulsión estérica entre los grupos fenilo y alcoxi por lo que este rotámero está desestabilizado, mientras que en el rotámero *transoide II* los grupos fenilo y alcoxi se encuentran orientados hacia lados opuestos favoreciendo la formación de este rotámero y permitiendo que se lleve a cabo la sustitución

⁶¹ Los cromatogramas se muestran en la parte experimental.

⁶² Aggarwal, V. K.; Charmant, J. P. H.; Fuentes, D.; Harvey, J. N.; Hynd, G.; Ohara, D.; Picoul, W.; Robiette, R.; Smith, C.; Vasse, J. L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 2105.



nucleofílica intramolecular para generar el distereoisómero *trans*-(*R,S*) como diastereoisómero mayoritario. Se presenta el mismo comportamiento en la reacción de epoxidación del iluro de azufre *trans* el cual permite acceder al diastereoisómero *trans*-(*R,S*). De esta forma se puede concluir que el responsable de la distereoselectividad de la reacción es el grupo fenilo localizado en la posición C-4 del anillo de oxazolidina (Esquema 44).

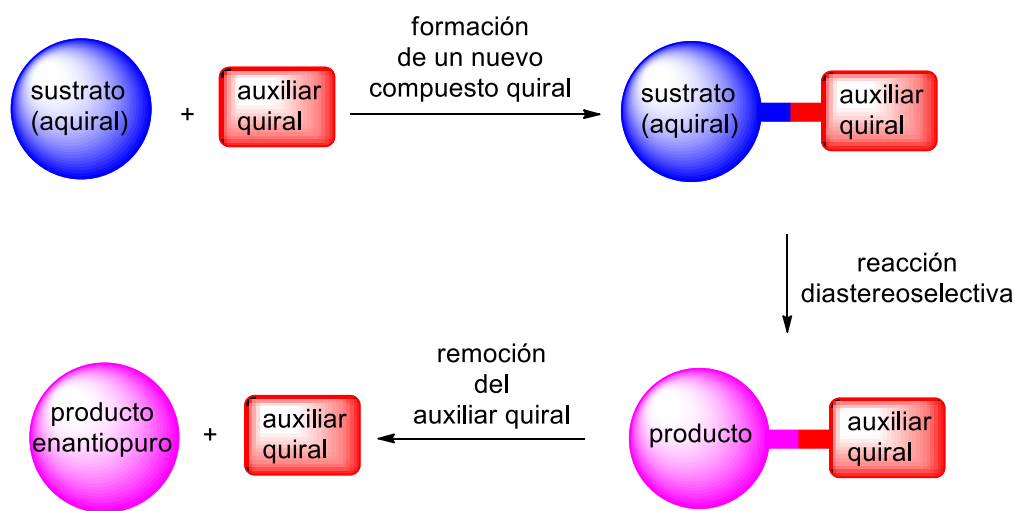


Esquema 44. Mecanismo de reacción propuesto para la epoxidación asimétrica de la sal de sulfonio cis-oxazolidina.



4.4 Remoción del auxiliar quiral. Síntesis de epoxialcoholes.

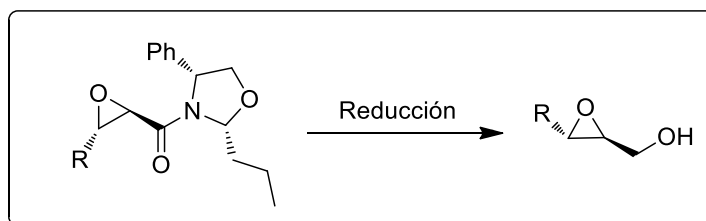
En una síntesis enantioselectiva que involucra una reacción diastereoselectiva es importante que el sustrato contenga un auxiliar quiral que controle la estereoselectividad de la reacción. Al final, es primordial que el auxiliar quiral pueda ser fácilmente removido, de lo contrario el método desarrollado no tiene mucha importancia (Esquema 45).



Esquema 45.

Es por ello que se decidió tratar las epoxiamidas obtenidas con diversos reductores, para acceder a los correspondientes epoxialcoholes y finalmente evaluar la pureza enantiomérica de cada uno de ellos (Esquema 46).





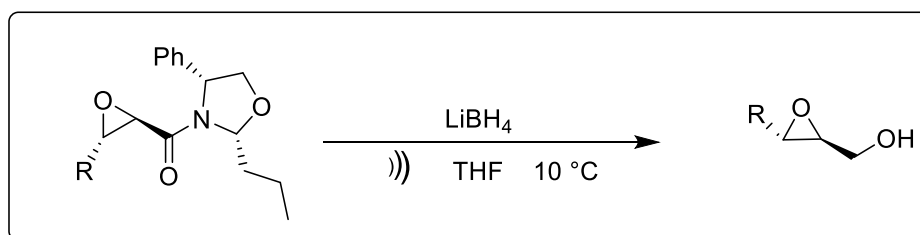
Esquema 46. Remoción del auxiliar quiral. Obtención de epoxialcoholes.

Las pruebas se realizaron utilizando la epoxiamida **12a** la cual fue tratada con Super-H³⁹ (triethylborohidruro de litio) obteniendo el producto deseado en un rendimiento del 69%. Con la finalidad de aumentar el rendimiento químico se probó utilizando Red-Al[®] seguida de NaBH₄ y se obtuvo el epoxialcohol deseado pero en muy bajo rendimiento, ya que se observa la presencia de subproductos. Por lo tanto, nuevamente se probó con Super-H, al tratar a la epoxiamida **12a** con 2.2 equivalentes de Super-H, THF como disolvente a temperatura ambiente luego de 24h de reacción se genera el epoxialcohol en un rendimiento del 85%. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se trataron a las epoxiamidas derivadas de aldehídos aromáticos, pero las condiciones antes mencionadas no eran favorables obteniendo únicamente trazas del producto. Así que nuevamente se probaron con otros agentes reductores como LiAlH₄⁶³, Borano sulfuro de dimetilo, cambiando disolvente y temperatura de reacción hasta lograr determinar las condiciones de reacción idóneas, siendo las siguientes: LiBH₄, utilizando THF anhidro como disolvente y como energía de activación ultrasonido. Los resultados se resumen en la siguiente tabla (Tabla 4).

⁶³ Tessier A.; Pytkowicz J.; Brigaud T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3766-3681.



Tabla 4. Reducción de epoxiamidas a epoxialcoholes.



Exp.	Epoxiamida	R	Equivalentes de LiBH ₄	Rdto. (%)	[α] _D ²⁰
1	12a	Ph	15	26a (80)	-47.3 vs -49.6 ⁶⁴
2	12b	Ph	15	26b (85)	-47.3 vs -49.6 ⁶⁵
3	15a	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	10	27a (85) ^a	-146.5 vs +122.64 ⁶⁵
4	16a	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	15	28a (40)	-43.7
5	17a	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	10	29a (93)	-36.6 vs -37.4 ⁶⁵
6	18a	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	10	30a (85)	-46.3
7	19a	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	20	31a (92) ^a	+42.7
8	22a	Pr	10	32a (45)	-37.4 vs -42.4 ⁶⁶
9	23a	Bu	20	33a (70)	-62.0 vs -44.4 ⁶⁷
10	24a	<i>i</i> Pr	20	34a (60)	-17.3 vs -14.0 ⁶⁸
11	25a	<i>i</i> Bu	20	35a (75)	-38.0 vs +36.5 ⁶⁸

a) La estructura fue confirmada por análisis de difracción de rayos-X.

⁶⁴Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

⁶⁵Deobald, A. M.; Corrúa, A. G.; Rivera, D. G.; Paixao, M. W. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 7681.

⁶⁶Sparr, C.; Schweizer, W. B.; Senn, H. M.; Gilmour, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3065.

⁶⁷Shekhar, V.; Reddy, D. K.; Venkateswarlu, Y. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 1593.

⁶⁸Berteli, L.; Fiaschi, R.; apolitano, E. *Gazz. Chim. Ital.*, **1993**, *123*, 521.



Para evaluar la enantioselectividad de la reacción, se calculó el *ee.* del epoxialcohol derivado de la epoxiamida **12a** mediante HPLC⁶⁹, el valor observado es de 99.35, el cual indica que el *ee.* es excelente, por lo que se puede decir que las epoxiamidas no epimerizan, incluso, al ser tratadas bajo condiciones extremas al ser reducidas a su correspondiente epoxialcohol, por lo tanto la metodología propuesta es eficiente para lograr remover el auxiliar quiral y brinda buenos rendimientos químicos y una excelente enantioselectividad.

4.5 CONCLUSIONES.

Se lograron sintetizar nuevas sales de sulfonio quirales del tipo oxazolidina a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y diferentes aldehídos en moderados rendimientos químicos. El mejor resultado se obtuvo con la sal de sulfonio derivada de butiraldehído, (compuesto **4(a+b)**) que se obtuvo en un 95% de rendimiento y en una relación 8:2 *cis:trans*.

Se sintetizaron 16 diferentes epoxiamidas derivadas de aldehídos alifáticos y aromáticos, en rendimientos químicos que van del 75-95%, y en excesos diastereoméricos del 70-98%. Estos resultados dejan como evidencia que la sal de sulfonio **12a** de tipo oxazolidina derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, es un excelente auxiliar quiral para la síntesis diastereoselectiva y regioespecífica de *trans*-epoxiamidas.

Afortunadamente fue posible cristalizar a varias epoxiamidas y a partir de su análisis por difracción de rayos-X determinar su configuración absoluta. Además, se llevó a cabo la remoción del auxiliar quiral, obteniendo el correspondiente epoxialcohol, cuya configuración relativa fue determinada por comparación del valor de $[\alpha]_D$ con el reportado en la literatura, y permitió conocer la configuración de la epoxiamida precursora. Así que se logró determinar la configuración de todas las *trans*-epoxiamidas sintetizadas siendo (*R,S*).

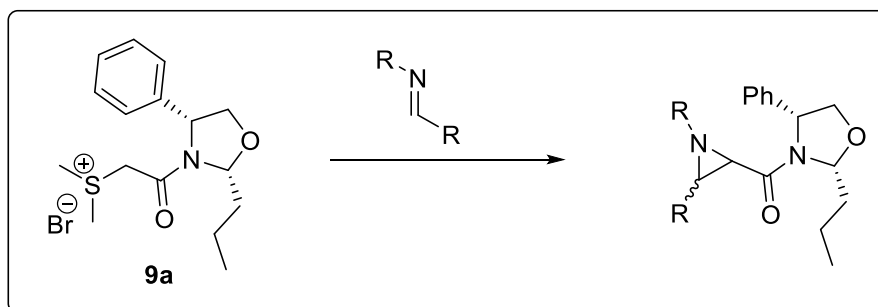
A partir de los resultados experimentales, se propuso un mecanismo de reacción, a través del cual es posible explicar el curso estereoquímico de la reacción de epoxidación.

⁶⁹ El cromatograma se muestra en la parte experimental.



5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS DE LA SÍNTESIS DE AZIRIDINCARBOXAMIDAS A PARTIR DE ILUROS DE AZUFRE ESTABILIZADOS TIPO OXAZOLIDÍNICOS.

De acuerdo con los antecedentes presentados, los iluros de azufre además de reaccionar con aldehídos para generar epóxidos, también reaccionan con iminas permitiendo la formación de aziridinas, es por ello que se estudió la reactividad de la sal de sulfonio quiral sintetizada frente a iminas para acceder a aziridincaboxamidas, además de evaluar la diastereoselectividad de esta reacción (Esquema 47).



Esquema 47.

5.1 SÍNTESIS DE IMINAS.

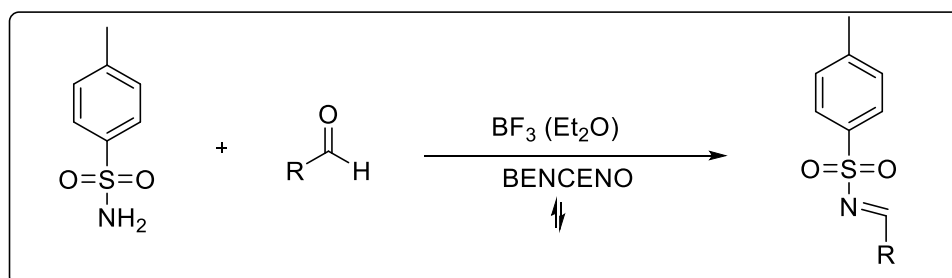
Por lo tanto, la primera etapa consistió en la síntesis de una serie de iminas, a partir de *p*-Toluensulfonamida⁷⁰, bencilamina, y *p*-anisidina. Estas aminas se hicieron reaccionar con los siguientes aldehídos aromáticos y alifáticos: benzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído, 3,5-diclorobenzaldehído, *p*-Nitrobenzaldehído, *o*-Nitrobenzaldehído, *m*-Nitrobenzaldehído, butiraldehído e isopropanaldehído, para producir las iminas correspondientes.

⁷⁰ Yoshida K.; Akashi N.; Yanagisawa A. *Tetrahedron:Asymmetry* **2011**, 22, 1225-1230.



Primero se abordó la síntesis de las iminas derivadas de *p*-Toluensulfonamida, los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla (Tabla 5).

Tabla 5. Síntesis de iminas a partir de *p*-Toluensulfonamida.



Exp.	R	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
1	Ph	19	36	100
2	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	20	37	99
3	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	18	38	99
4	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	24	39	---
5	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	20	40	100
5	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	18	41	100
7	Pr	18	42	---
8	<i>i</i> Pr	20	43	---

[a] En algunos casos no fue posible purificar los productos por cromatografía en columna, debido a que se degradan. Los crudos de reacción son bastante limpios, las iminas fueron recristalizadas en un sistema AcOEt:Hexano.



Como se puede observar la metodología utilizada para la síntesis de las tosyliminas brinda resultados satisfactorios, obteniendo únicamente las iminas de configuración *E*, pero en algunos casos (como en el experimento 4), no se logró obtener la imina derivada del *m*-Nitrobenzaldehído, a pesar de estar reportada su síntesis.⁷¹ Además, se comprobó que esta metodología no es eficiente para iminas derivadas de aldehídos alifáticos.

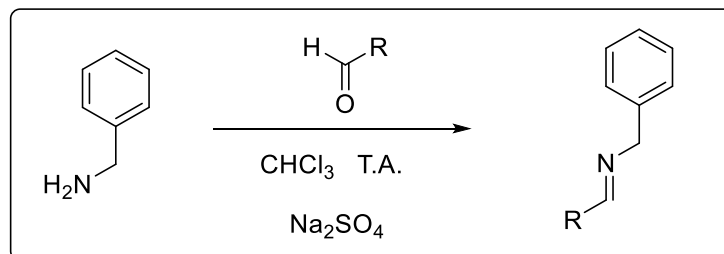
Por otro lado, se realizó la síntesis de iminas derivadas de la bencilamina y se siguió la metodología reportada por Shaw en el año 2007,⁷² que consiste en hacer reaccionar a la bencilamina con el aldehído, utilizando CH₂Cl₂ como disolvente y Sulfato de sodio a temperatura ambiente, luego de 6 horas aproximadamente se obtiene la imina correspondiente en excelentes rendimientos químicos, generando únicamente la imina de configuración *E* (Tabla 6).

⁷¹ Zare, A.; Bahrami, F.; Merajoddin, M.; Bandari, M.; Moosavi-Zare, A. R.; Zolfigol, M. A.; Hasaninejad, A.; Shekouhy, M.; Beyzavi, M. H.; Khakyzadeh, V.; Mokhlesi, M.; Asgari, Z. *Org. Prep. Proc. Int.* **2013**, *45*, 211.

⁷² Ng P. Y.; Tang Y.; Knosp W. M.; Stadfner H. S.; Shaw J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5352-53-55.



Tabla 6. Síntesis de iminas a partir de Bencilamina.



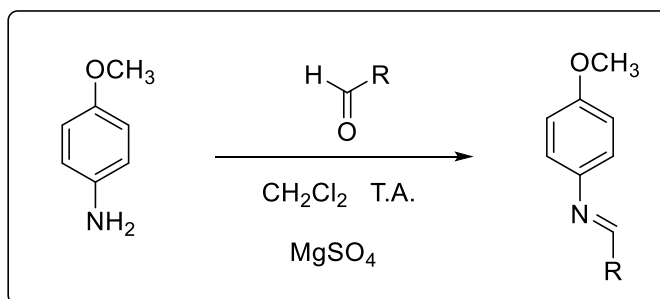
Exp.	R	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
1	Ph	6	44	100
2	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	8	45	100
3	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	8	46	100

Finalmente, se sintetizaron algunas iminas derivadas de la *p*-anisidina siguiendo la metodología reportada por Rodríguez-Solla.⁷³ Específicamente se sintetizó la derivada del benzaldehído y del *p*-Nitrobenzaldehído, las cuales se obtuvieron en excelentes rendimientos químicos (Tabla 7).

⁷³ Rodríguez-Solla H.; Concellón C.; Alvaredo N.; Soengas R. G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1736-1744.



Tabla 7. Síntesis de iminas a partir de *p*-anisidina.



Exp.	R	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
1	Ph	24	47	85
2	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	24	48	100

5.2 Determinación de las condiciones de reacción para la reacción de aziridinación.

La siguiente etapa de nuestra estrategia sintética consistió en obtener las aziridincarboxamidas utilizando la sal de sulfonio quirral al hacerla reaccionar con la imina correspondiente. Se iniciaron los experimentos utilizando la tosilimina derivada de benzaldehído **36** para determinar las condiciones de reacción para la síntesis de aziridincarboxamidas.

Como primer intento, se hizo reaccionar a la sal de sulfonio bajo las condiciones ya establecidas para la formación de las epoxiamidas, es decir, en un sistema bifásico THF: H₂O e KOH como base, obteniendo la mezcla de aziridinas *trans:cis* en un rendimiento químico del 65% y en una relación 77:23. Se determinó que se obtienen tanto la *cis*- y la *trans*-aziridina debido al valor de la constante de acoplamiento de los hidrógenos base de la



función aziridina (*trans* $J = 4.3$ Hz. y para la *cis* $J = 7.3$ Hz).⁷⁴ Aunque la relación diastereomérica no fue buena, nos llamó la atención que se obtuviera un diastereoisómero de aziridina *trans* y un diastereoisómero de aziridina *cis*.

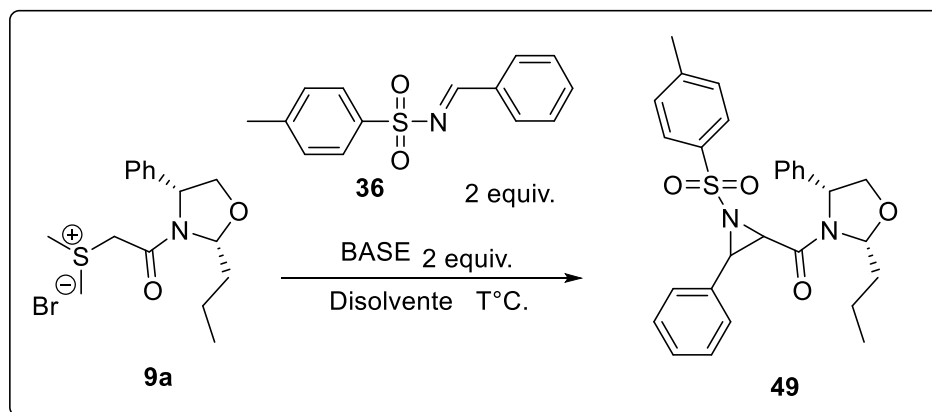
Como los excesos diastereoméricos y el rendimiento químico no fueron buenos, se cambió el disolvente y la base, en esta ocasión la reacción se llevó a cabo utilizando CH_2Cl_2 , DBU como base, a 0°C . Luego de 16 horas en agitación se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima, la mezcla de aziridinas *trans:cis* se obtuvo en un rendimiento del 30% y una relación diastereomérica 72:28. Se decidió repetir la reacción cambiando la base por KOH, en esta ocasión se mantuvo la mezcla de reacción a 0°C por un espacio de 3.5 h, tiempo en que se comprobó el consumo total de materia prima por CCF. A pesar de que mejoró el rendimiento químico la diastereoselectividad fue la misma. Utilizando estas condiciones de reacción pero a temperatura ambiente, se obtuvo el producto deseado en un 73% de rendimiento, sin cambios significativos en la diastereoselectividad.

En este punto, se analizó que la baja diastereoselectividad se debe al elevado carácter electrofílico del átomo de carbono de la imina, ocasionando que el iluro se adicione sobre cualquiera de las dos caras enantiotópicas de la imina. Con esta hipótesis, se dispuso a realizar la reacción a -50°C , sin embargo en este experimento los tiempos de reacción se prolongaron hasta 24 h, sin observar cambios significativos. Finalmente, se probó aumentando la energía de activación (Exp. 6, tabla 8), el experimento se realizó a temperatura de reflujo utilizando 1,2-dicloroetano como disolvente, en espacio de 1.5 h se consume la materia prima, se obtiene el producto deseado en moderado rendimiento químico pero muy baja diastereoselectividad (Tabla 8).

⁷⁴ Zhou Y. G.; Li A. H.; Hou X. L.; Dai L. X. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 7225.



Tabla 8. Determinación de las condiciones de reacción para la aziridinación de la tosylimina derivada de benzaldehído.

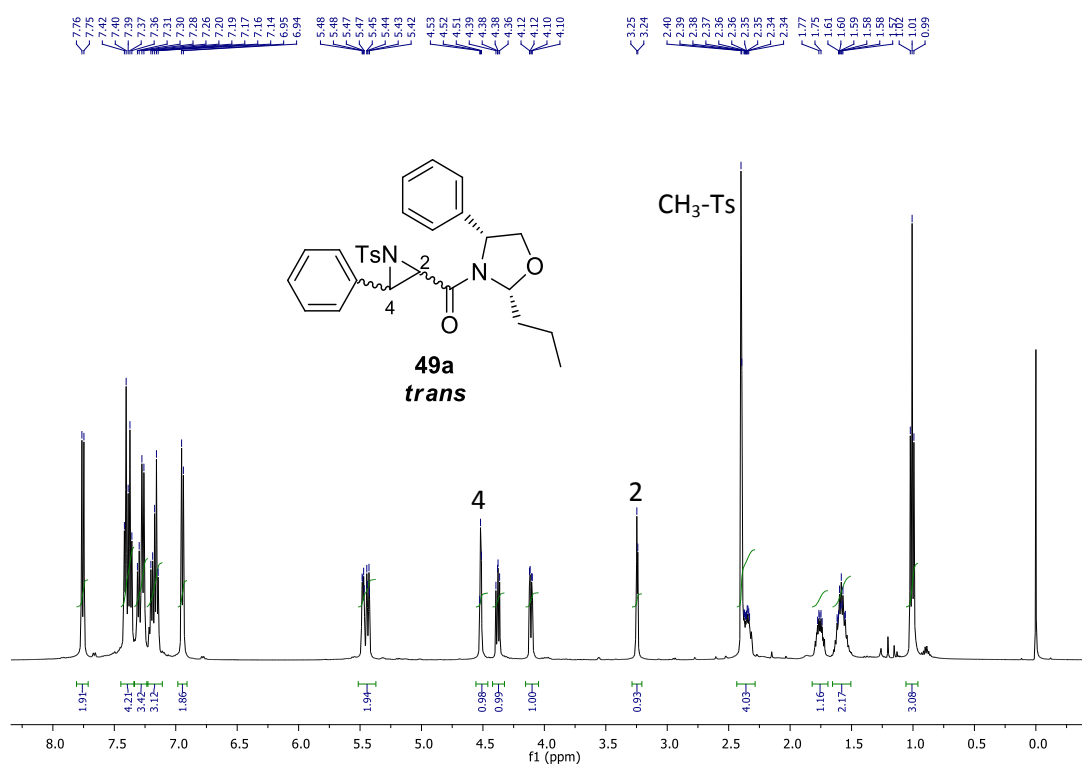


Exp	Disolvente	Base	T (°C)	t (h)	(rdto. % y r.d. <i>trans:cis</i>) ^[b]
1	THF:H ₂ O (8mL)	KOH	0 a t.a.	18	65% (77:23)
2	CH ₂ Cl ₂ (5mL)	DBU	0 a t.a.	16	30% (72:28)
3	CH ₂ Cl ₂ (2mL)	KOH	0°	3.5	73% (72:28)
4	CH ₂ Cl ₂ (1mL)	KOH	25°C	3.5	73% (76:26)
5	CH ₂ Cl ₂ (2mL)	KOH	-50	24	76% (65:35)
6	1,2-dicloroetano (2mL)	KOH	Reflujo	1.5	70% (59:41)

[a]Todas las reacciones fueron realizadas con 1.2 equiv. de base. [b] La relación diastereomérica fue determinada directamente del espectro de RMN-¹H del crudo de reacción.



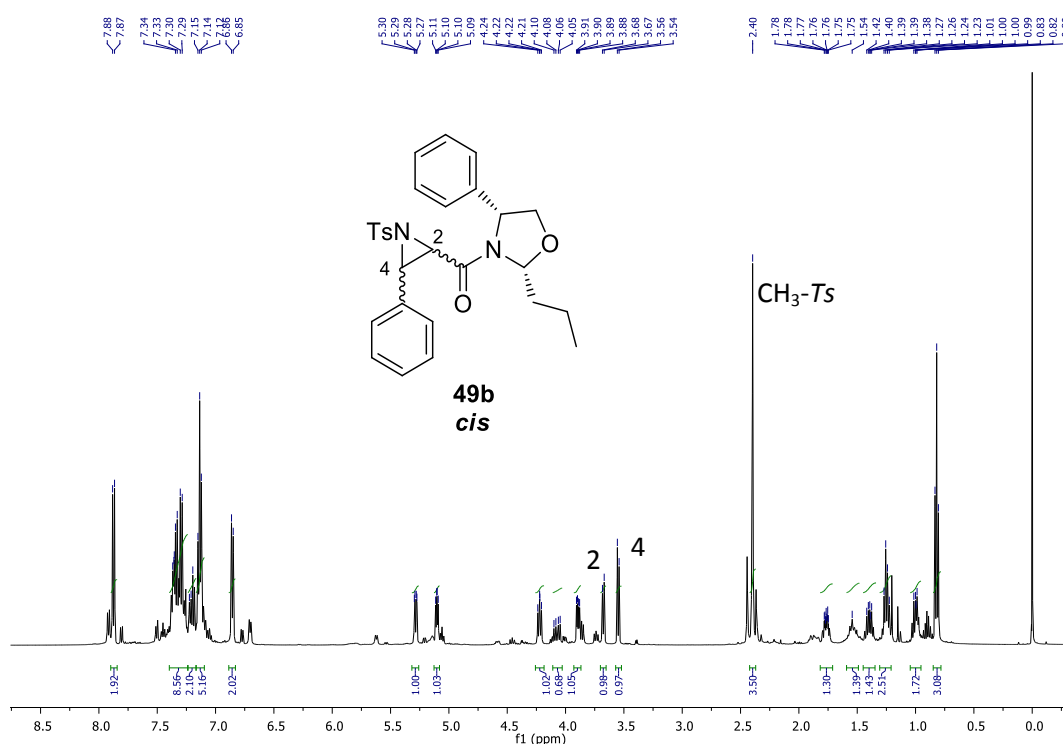
En el espectro de RMN- ^1H del compuesto *trans* **49a**, las señales que indican que se obtuvo el producto deseado son una señal doble en 3.23 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-2 de la base de la aziridina con $J = 4.1$ Hz, en 4.49 ppm se observa otra señal doble asignada al hidrógeno H-4 con $J = 4.1$, finalmente en 2.41 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos correspondientes a los hidrógenos del metilo del grupo tosilo, el resto de las señales corrobora la estructura propuesta (Espectro 5).



Espectro 5. RMN- ^1H (500 MHz) del compuesto *trans* **49a**.



Por otro lado, en el espectro de RMN-¹H del compuesto *cis* **49b**, las señales de los hidrógenos de la aziridina aparecen como dos señales dobles, una en 3.54 ppm para el H-4 y otra en 3.65 ppm asignada al H-2 con una $J = 7.35$ Hz, también se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignada a los hidrógenos del grupo metilo, todas las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 6).



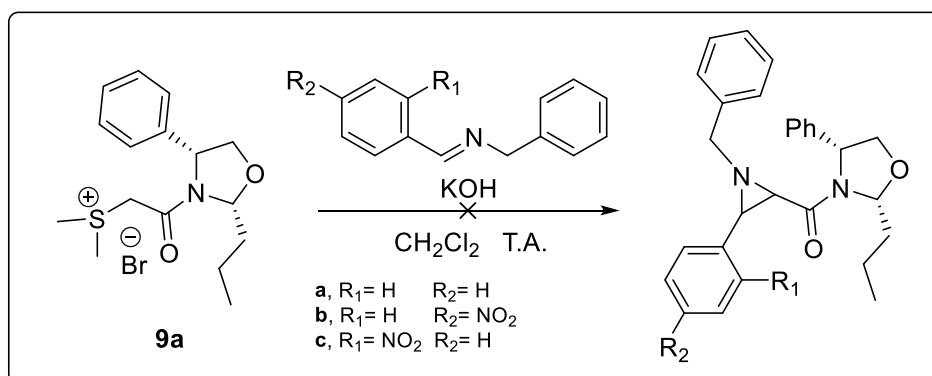
Espectro 6. RMN-¹H (500 MHz) del compuesto *cis* **49b**.

Es importante mencionar que en este punto no se conocía la configuración absoluta o relativa de los dos nuevos centros estereogénicos formados.

Debido a que los resultados obtenidos en la aziridinación utilizando como aceptor la tosylimina **36** no fueron favorables, se probó la reacción utilizando las iminas derivadas de bencilamina y *p*-anisidina.



Se hizo reaccionar a la sal de sulfonio **9a** con la imina derivada de bencilamina y benzaldehído **44**, bajo las mismas condiciones antes descritas, sin observar cambio alguno. Por lo tanto, se decidió utilizar la bencilimina derivada de *p*-nitrobenzaldehído **45** pero nuevamente no hay reacción. Finalmente se probó con la bencilimina derivada de *o*-nitrobenzaldehído **46**, desafortunadamente se recuperaron las materias primas (Esquema 48).

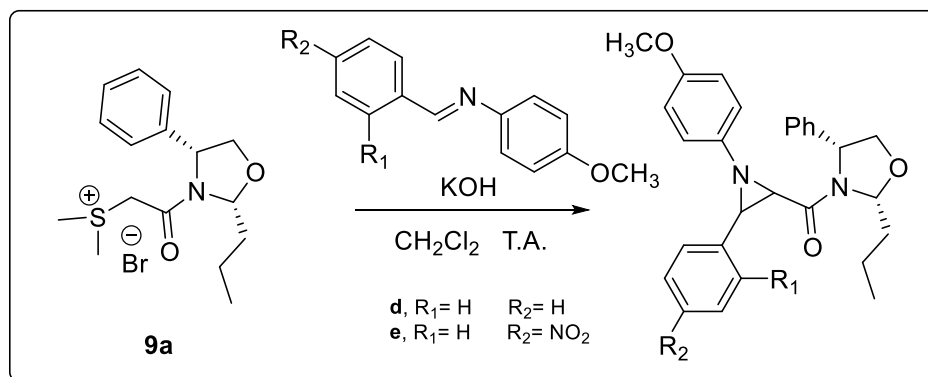


Esquema 48.

Se propone que las benciliminas no reaccionan con el iluro de azufre **9a** posiblemente por no tener el suficiente carácter electrofílico y además el iluro de azufre al ser estabilizado no es lo suficientemente nucleofílico.

En vista de que se necesitaba aumentar el carácter electrofílico del carbono imínico, se utilizaron las iminas derivadas de *p*-anisidina, desafortunadamente ni la imina de *p*-anisidina producto **47** y producto **48** no produjeron buenos resultados, a pesar de que en CCF se observaba el consumo total de materia prima, en el espectro de RMN-¹H únicamente se observan señales tanto de materias primas como de productos de degradación, así como señales de muy poca intensidad características de aziridina (Esquema 49).





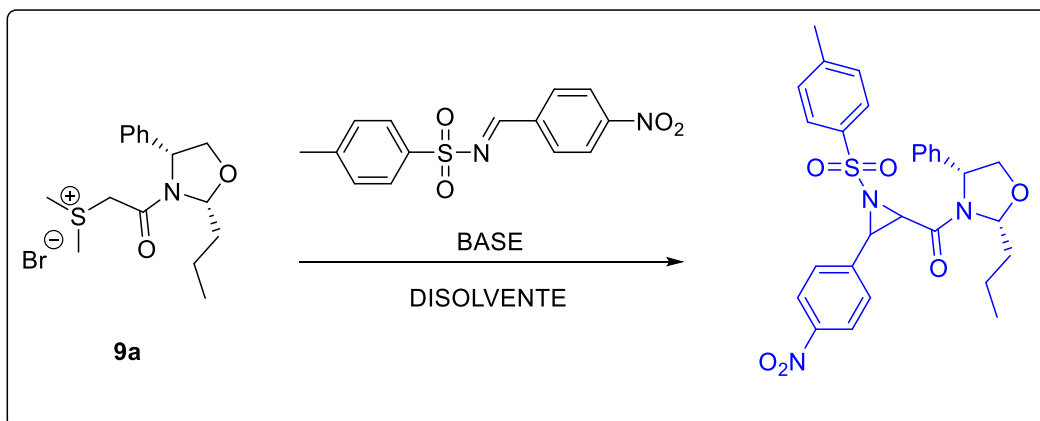
Esquema 49.

Analizando los resultados, hasta el momento la imina que generó los mejores rendimientos químicos, es la imina derivada de la *p*-toluenesulfonamida producto **36**, sin embargo una diastereoselectividad muy pobre, por lo que se estudió la reacción de aziridinación con la imina derivada de *p*-toluenesulfonamida y *p*-nitrobenzaldehído **37**.

Analizando los resultados, se confirmó que los mejores rendimientos químicos se obtienen realizando la reacción a 25°C utilizando CH₂Cl₂ como disolvente y KOH como base (Exp. 1, Tabla 9). Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo con las condiciones de reacción reportadas por Dai,⁴⁷ utilizando Cs₂CO₃ como base, se obtuvo exclusivamente el diastereoisómero *cis*, pero con un rendimiento químico muy pobre (Exp. 3, Tabla 9). El uso de ultrasonido como fuente de activación no mostró cambios significativos en los rendimientos químicos y estereoquímicos (Exp. 4, Tabla 9). El aumento de la temperatura de reacción a temperatura de reflujo sólo lleva a la degradación de las materias primas (Exp. 6, Tabla 9). Lo mismo ocurrió cuando se cambió el disolvente por etanol (Exp 7, Tabla 9).



Tabla 9. Síntesis 2,3-aziridincarboxamidas utilizando la imina derivada de la de *p*-Toluensulfonamida y *p*-Nitrobenzaldehído (compuesto 37).



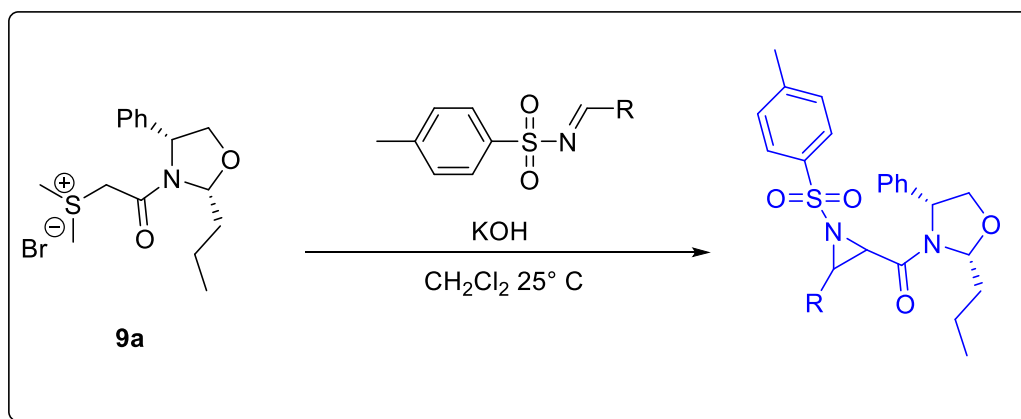
EXP.	BASE	DISOLVENTE	T (°C)	t (h)	AZIRIDINA Rdto. % (<i>r.d. trans:cis</i>) ^a
1	KOH	CH ₂ Cl ₂	25° C	4	88% (52:48)
2	KOH	CH ₂ Cl ₂	25° C))))	5	80% (43:57)
3	KOH	EtOH	25° C	18	35% (40:60)
4	Cs ₂ CO ₃ 10 equiv.	CH ₂ Cl ₂	25° C	24	30% (0 :100)
5	Cs ₂ CO ₃ 10 equiv.	CH ₂ Cl ₂	25° C))))	3.5	30% (0 :100)
6	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	reflujo	5	Degradación
7	Cs ₂ CO ₃	EtOH	reflujo	20 min.	Degradación

a) La relación diastereomérica fue determinada directamente desde el espectro de RMN del crudo de reacción.



Ya que los mejores rendimientos químicos se obtienen utilizando KOH como base y diclorometano como disolvente se llevó a cabo la reacción de aziridinación en estas condiciones utilizando las iminas **38**, **40** y **41**. Para el caso de la imina derivada de *o*-Nitrobenzaldehído, el rendimiento químico es moderado pero el *e.d.* fue del 14% a favor de la aziridina *cis* (Exp. 1, Tabla 10). Mientras que, para el caso de la imina derivada del 3,5-diclorobenzaldehído el rendimiento químico fue del 70% pero las aziridinas se obtienen en una relación diastereomérica 1:1 (Exp. 2, Tabla 10). Con la imina derivada del 2,6-diclorobenzaldehído, sólo se observa la degradación de las materias primas (Exp. 3, Tabla 10).

Tabla 10. Síntesis de aziridinas a partir de iminas derivadas de *p*-Toluensulfonamida compuestos **38, **40** y **41**.**



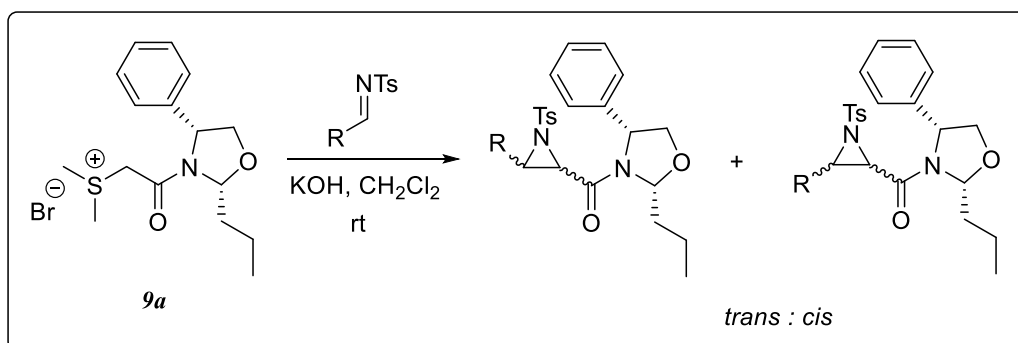
Exp.	R	T (h)	Aziridina (rdto. % y r.d. <i>trans:cis</i>) ^a
1	<i>o</i> -NO ₂ -Ph, 38	4	72% (43:57)
2	3,5-Cl-Ph, 40	6	70% (50:50)
3	2,6-Cl-Ph, 41	18	---

a) La relación diastereomérica fue determinada directamente desde el espectro de RMN del crudo de reacción.



Los resultados más relevantes en cuanto a la síntesis de aziridincarboxamidas utilizando la sal de sulfonio quirral tipo oxazolidina se resumen en la siguiente tabla (Tabla 11). De acuerdo con estos, en general es posible obtener a aziridincarboxamidas en rendimientos químicos del orden del 80% pero con una baja diastereoselectividad.

Tabla 11. Resultados de la síntesis de aziridinas al utilizar las Tosiliminas 36, 37, 38 y 40.



Exp.	R	t (h)	Aziridina <i>trans</i> (Rdto. %)	Aziridina <i>cis</i> , (Rdto. %)
1	C ₆ H ₅ , 36	4 h	49a (57%)	49b (18%)
2	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ , 37	4 h	51a (46%)	51b (41%)
3	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ , 38	4 h	50a (31%)	50b (41%)
4	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ , 40	6 h	52a (32.5%)	52b (32.5%)

a) Todos los diastereoismeros fueron separados por cromatografía en columna.

Aun así y como se mencionó anteriormente, llama la atención que sólo se forme un diastereoisómero de configuración *trans* y uno de configuración *cis*.

En este sentido, el compuesto **50b** de configuración *cis*, cristalizó de una mezcla de disolventes Éter de Petróleo: CH₂Cl₂, y fue analizado por difracción de rayos X, permitiendo determinar la configuración absoluta de los nuevos centros quirales como (*R,R*) (Fig. 7).



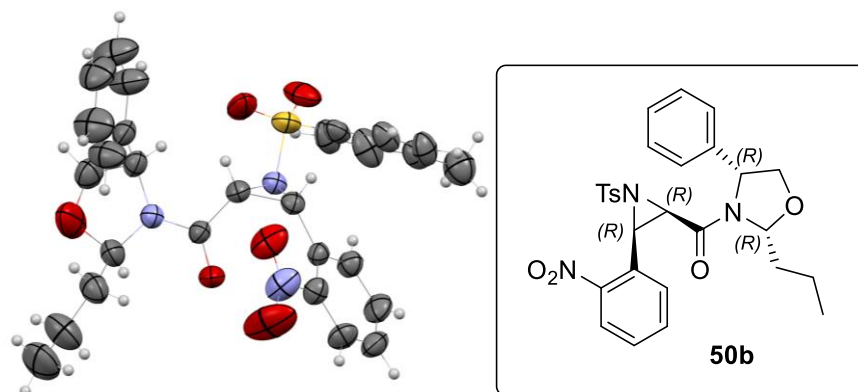


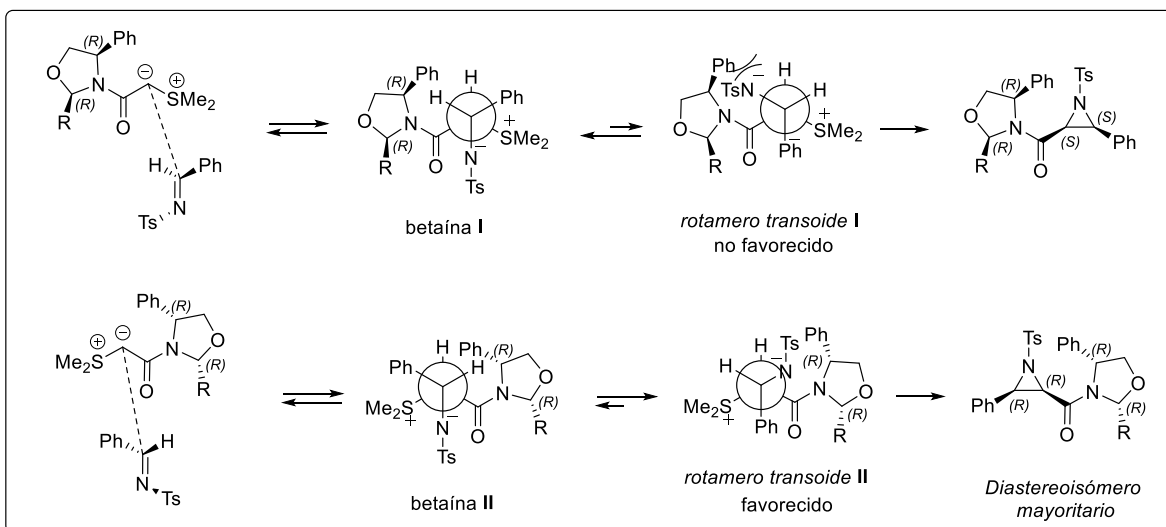
Figura 7. Diagrama ORTEP del compuesto **50b**.

A partir de este resultado, la formación de la *cis*-aziridina **50b** de configuración (*R,R*) podría ser explicada de acuerdo con el siguiente análisis mecanístico.

Primero se lleva a cabo la adición del iluro de azufre, en cualquiera de sus dos caras diastereotópicas (cara pro-*S* y cara pro-*R*, respectivamente), a la imina, permitiendo la formación de la betaína **I** y **II**.⁷⁵ Luego se lleva a cabo una rotación reversible en el nuevo enlace C-C formado hacia los rotámeros *transoides I* y **II**. El rotámero *transoide I* muestra una fuerte repulsión estérica entre los grupos fenilo y el amiduro desestabilizando este rotámero, mientras que en el rotámero *transoide II* los grupos fenilo y amiduro se encuentran orientados hacia lados opuestos favoreciendo la formación de este rotámero y permitiendo que se lleve a cabo la sustitución nucleofílica intramolecular para generar el distereoisómero *cis* de configuración (*R,R*) como diastereoisómero mayoritario (Esquema 50).

⁷⁵ Par de betainas que permiten la formación del par de aziridinas *cis*.





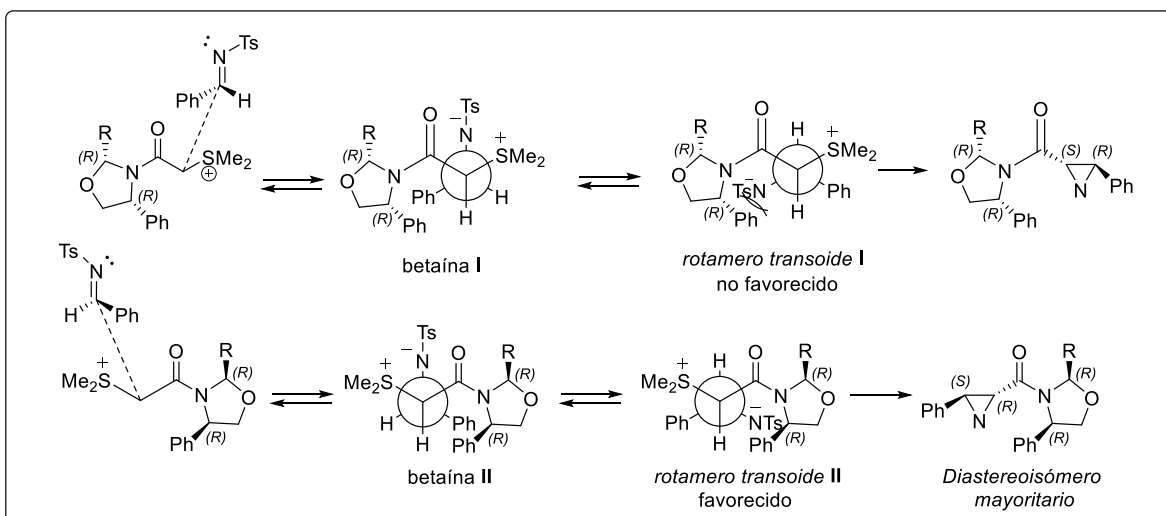
Esquema 50. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las *Cis*-2,3-aziridincarboxamidas.

Con base en el análisis mecanístico para la formación de la *cis*-aziridina de configuración (*R,R*), proponemos que la *trans*-aziridina que se forma es la de configuración (*R,S*) y se propone el siguiente mecanismo de reacción.

La primera etapa consiste en la formación del iluro de azufre y su adición a la imina para generar dos betaínas posibles *betaína I* y *betaína II*,⁷⁶ que realizan una rotación reversible sobre el nuevo enlace C-C formado hacia los rotámeros *transoides I* y *II*. En el rotámero *transoide I* existe una fuerte repulsión estérica entre los grupos fenilo y el amiduro por lo que este rotámero está desestabilizado, mientras que en el rotámero *transoide II* los grupos fenilo y amiduro se encuentran orientados hacia lados opuestos favoreciendo la formación de este rotámero y permitiendo que se lleve a cabo la sustitución nucleofílica intramolecular para generar el distereoisómero *trans*-(*R,S*) como diastereoisómero mayoritario. (Esquema 51).

⁷⁶ Par de betaínas que permiten la formación de las dos aziridinas *trans*.





Esquema 51. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las *trans*-2,3-aziridincarboxamidas.

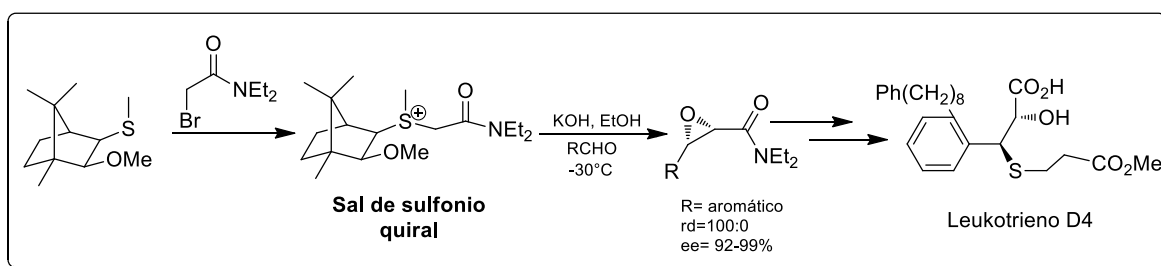
Con este análisis mecanístico se concluye que el iluro se adiciona sólo por su cara pro-*R* (de manera diastereoespecífica). Sin embargo, debido a la elevada reactividad de la imina, cualquiera de sus dos caras enantiotópicas es atacada por el iluro de azufre permitiendo la formación de un solo diastereoisómero *cis*-(*R,R*) y uno solo *trans*-(*R,S*).



5.3 Estudio de la reactividad de los oxiranos y aziridinas obtenidas frente a ácidos de Lewis.

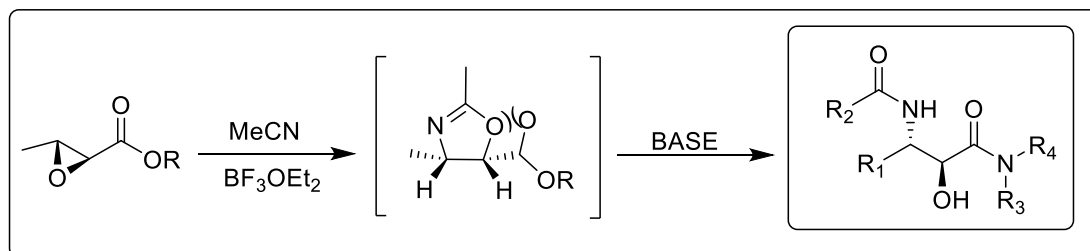
Con la finalidad de promover la apertura del anillo de tres miembros, el siguiente objetivo consistió en estudiar la reacción de apertura de los oxiranos y aziridinas obtenidas catalizada con ácidos de Lewis, ya que los intermediarios derivados de la apertura de este tipo de anillos son muy importantes a nivel sintético.

Por ejemplo, Aggarwal y colaboradores³⁴ reportaron la síntesis de Leukotrieno D4 a partir de *trans* 2,3-epoxiamidas. Una de las etapas claves de esta síntesis es la apertura regioespecífica de la función oxirano, seguida de la hidrólisis para generar el compuesto deseado en buen rendimiento (Esquema 52).



Esquema 52.

Existe otro reporte en el que obtienen análogos de la norstatina,⁷⁷ a partir de epoxiamidas. La etapa determinante fue una reacción de apertura del anillo de oxirano usando acetonitrilo como nucleófilo y promovida por $(\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2)$, en condiciones de reacción estrictamente anhidras (Esquema 53).

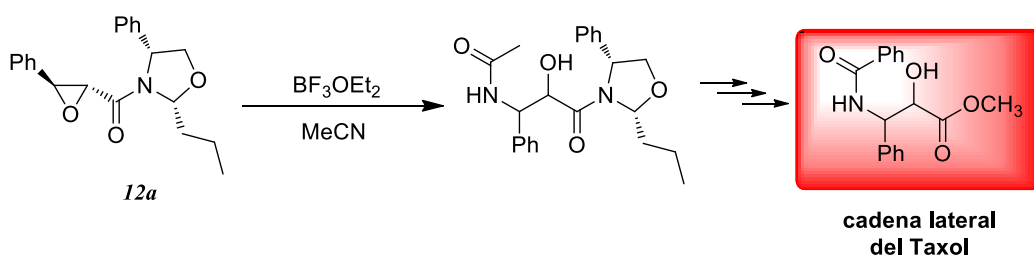


⁷⁷ Voronkov M. V.; Gontcharov A. V.; Wang Z. M.; Richardson P. F.; Kolb H. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9043-9048.



Esquema 53.

Basándonos en estos trabajos, y en vista de que los compuestos obtenidos son de gran importancia sintética, se realizó la apertura de las amidas glicídicas obtenidas, iniciando con la epoxiamida derivada del benzaldehído (**12a**) para acceder al compuesto de apertura correspondiente, que luego sería utilizado en la síntesis de la cadena lateral del Taxol (Esquema 54).



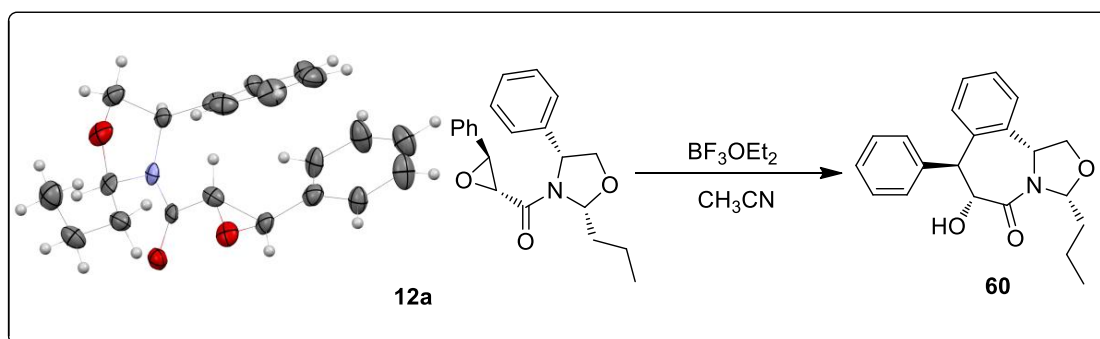
Esquema 54.

De esta forma el compuesto **12a** fue tratado bajo las condiciones de reacción antes mencionadas donde la fuente de nitrógeno es el CH_3CN y al cabo de 5 minutos, observamos el consumo total de la materia prima.

Una vez que el producto fue purificado por cromatografía en columna, fue caracterizado por RMN de ^1H y ^{13}C . Llama la atención que en el espectro de RMN- ^1H , no se observa la señal característica del metilo de acetilo, por lo que no era seguro de que fuera el producto deseado (Espectro 6).



La formación de este heterociclo puede ser explicado a través de una reacción intramolecular *7-endo-tet* tipo Friedel-Crafts. Se propone que la reacción es posible debido a que la *trans*-2,3-epoxiamida presenta un solo rotámero en solución, en el que el grupo fenilo (que tiene carácter nucleofílico) se encuentra localizado en una posición opuesta al oxígeno del anillo de oxirano, como resultado del carácter electrofílico, misma que impide la libre rotación de la epoxiamida. De manera que al adicionar el ácido de Lewis aumenta el carácter electrofílico del carbono C-3 del anillo de oxirano permitiendo que se lleve a cabo la reacción de ciclación generando la tetrahidro-2-benzazepin-3-ona. Esta hipótesis puede ser reforzada al observar los estudios de difracción de rayos-X de la epoxiamida **12a** (Esquema 55).



Esquema 55.

Además, la unidad estructural de tetrahidro-2-benzazepina **60**, forma parte de diversos compuestos de interés farmacológico, como la galantamina, la cual es un potente inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, y por ello es utilizada en el tratamiento del Alzheimer, de manera comercial es conocida como Reminyl[®].⁷⁸

⁷⁸ a) Marco-Contelles, J.; Do Carmo Carreiras, M.; Rodríguez, C.; Villarroja, M.; Garcia, A. G. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 116; b) Han, S. Y.; Sweeney, J. E.; Bachman, E. S.; Schweiger, E. J.; Forloni, G.; Coyle, J. T.; Davis, B. M.; Joulie, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 673.



Debido a la actividad biológica tan diversa de muchos de estos derivados, la química de 2-benzazepinonas ha sido de gran atención para el desarrollo de nuevos métodos sintéticos, y los químicos orgánicos han puesto gran interés por el desarrollo de este tipo de aza biciclos (*Figura 9*).

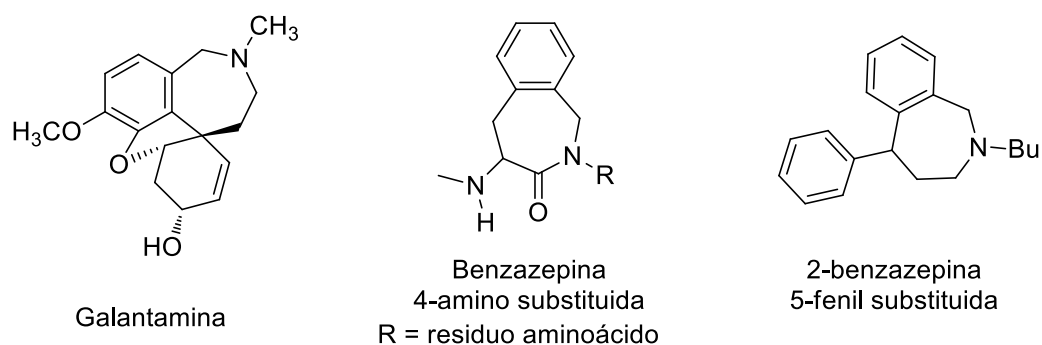
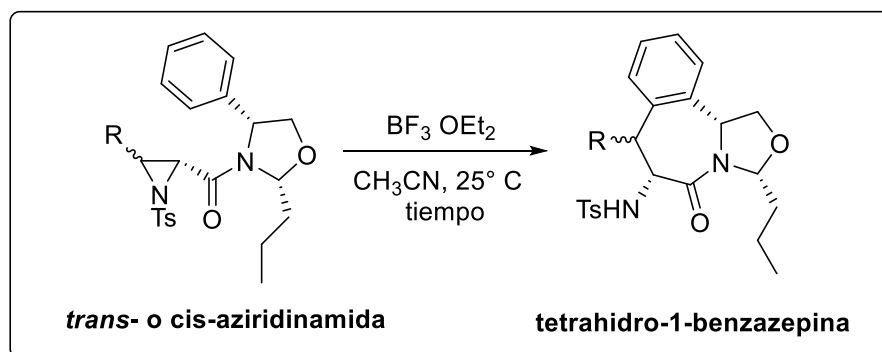


Figura 9. Estructura de compuestos benzazepin substituidos.

Es importante mencionar que hasta ahora, la reacción de ciclación intramolecular Friedel-Crafts de π -nucleófilos aromáticos con aziridinas, esta reportada únicamente para la formación de anillos de seis miembros.

Es por ello que se decidió realizar la síntesis de compuestos tetrahidro-2-benzazepin-3-onas, a partir de las aziridincarboxamidas previamente obtenidas (*Esquema 56*).



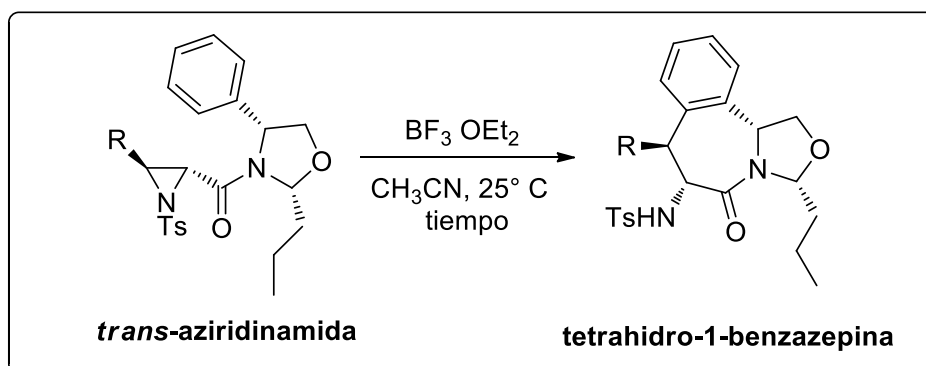
Esquema 56.

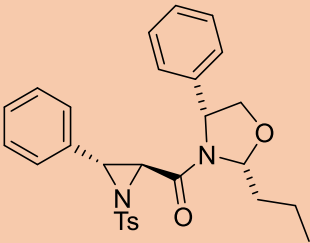
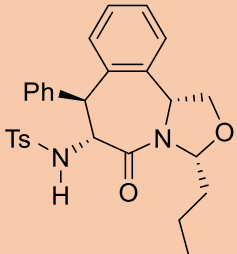
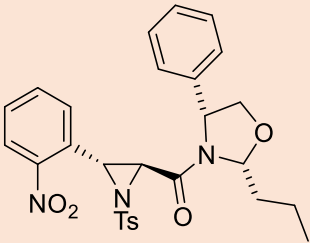
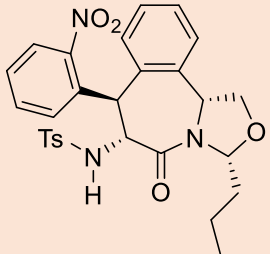
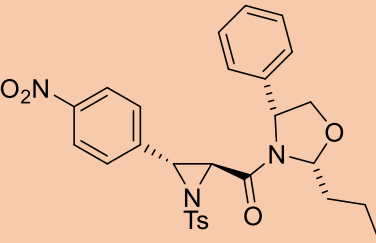
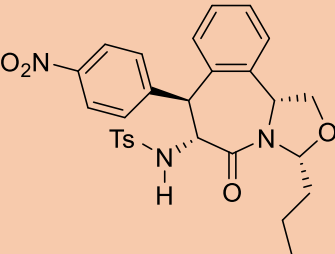
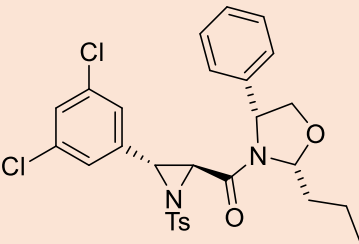
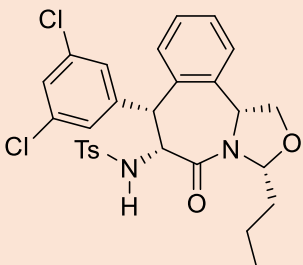


La reacción de ciclación intramolecular *7-endo-tet* Friedels-Crafts, se realizó inicialmente con la 2,3-aziridincarboxamida derivada de benzaldehído producto **49a** y la tetrahidro-1-benzazepina **53a** fue obtenida en altos rendimientos químicos y estereoquímicos (exp. 1 tabla x). Mientras que cuando se hizo reaccionar la *trans*-aziridina derivada del *o*-nitrobenzaldehído, en las mismas condiciones de reacción únicamente se observan trazas del producto deseado, a pesar de aumentar los tiempos de reacción.

Posiblemente, la presencia del grupo nitro en la posición *orto* del anillo aromático evite la aproximación del anillo aromático de la oxazolidina impidiendo la reacción de ciclación intramolecular (Exp. 2, Tabla 12). Las aziridincarboxamidas derivadas del *p*-nitrobenzaldehído, 3,5-diclorobenzaldehído, permiten obtener el correspondiente compuesto bicíclico en alta diastereoselectividad y excelentes rendimientos químicos (Exp. 3 y 4, Tabla 12).

Tabla 12. Síntesis de tetrahidro-1-benzazepinas.

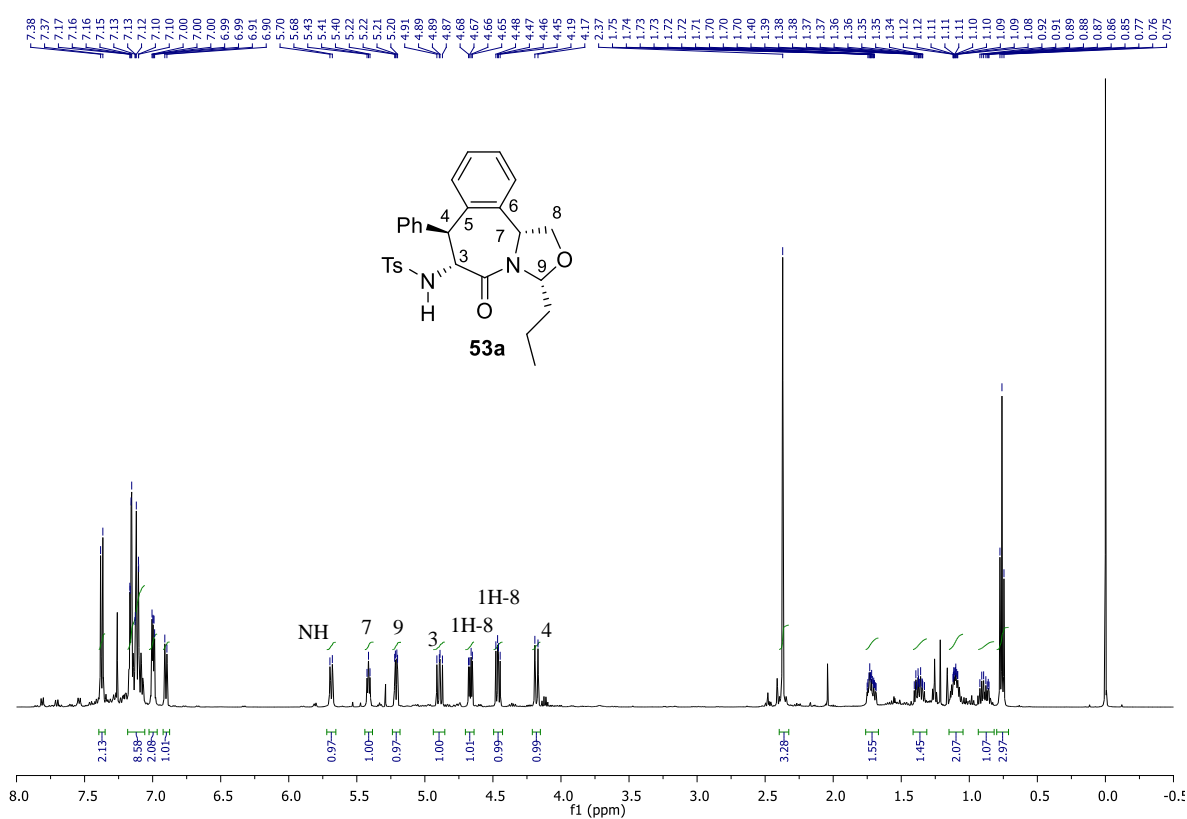


Exp.	Aziridina	t (h)	Tetrahidro-1-benzazepina	<i>r.d.</i> ^a	Rdto. (%)
1	 49a	5 min	 53a	98:2	95
2	 50a	5 min	 54	----	trazas
3	 51a	5 min	 55	98:2	95
4	 52a	3.5 h	 56	98:2	80

a) La relación diastereomérica fue determinada en el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción.



En el espectro de RMN-¹H se observan las siguientes señales, 4.17 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-4 con una $J = 11.5$ Hz, en 4.88 una señal doble de dobles asignada al hidrógeno H-3 con una $J = 11.4$ Hz, cuya magnitud confirma que H-4 y H-3 se encuentran en una relación *trans*,⁷⁹ en 4.46 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno correspondiente a uno de los hidrógenos H-8, en 4.66 ppm otra señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada al otro hidrógeno H-8, en 5.2 ppm una señal doble de doble asignada al hidrógeno H-9, en 5.41 ppm una señal triple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-7, el resto de las señales corresponde a la estructura propuesta (Espectro 7).



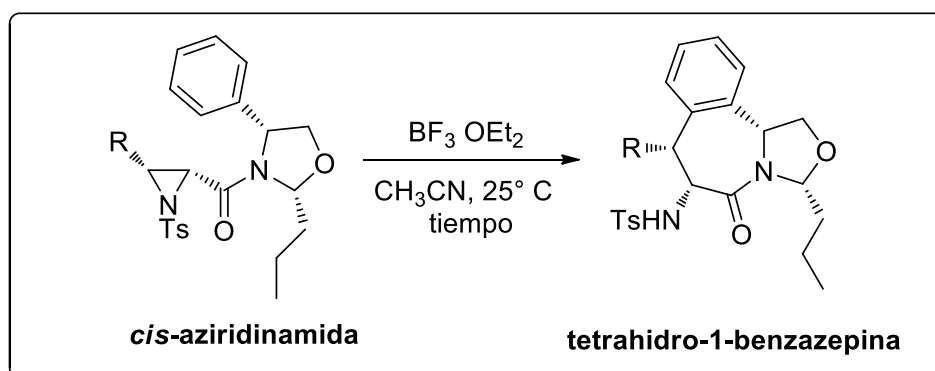
Espectro 7. RMN-¹H (500 MHz) del compuesto *trans* **53a**.

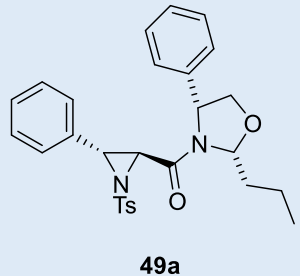
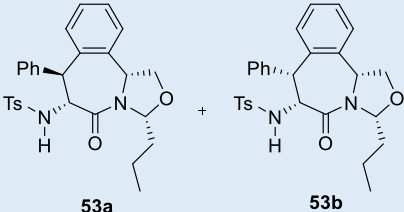
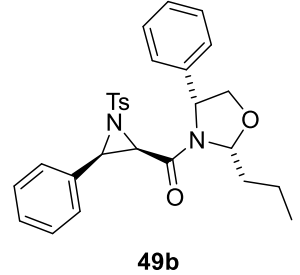
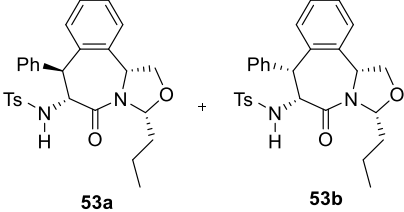
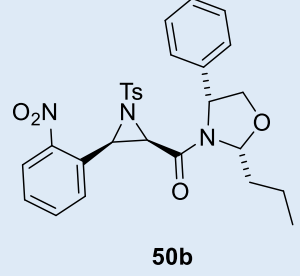
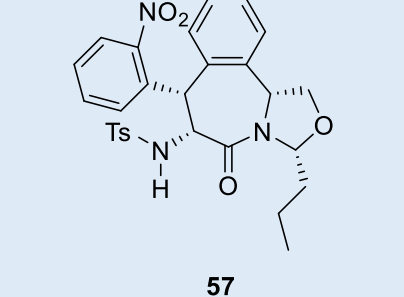
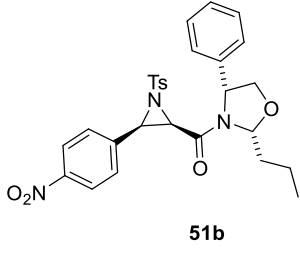
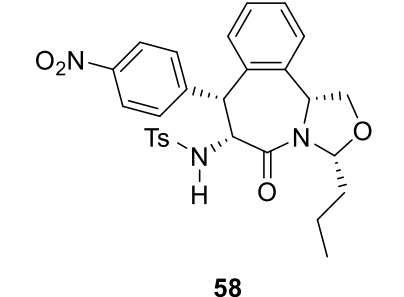
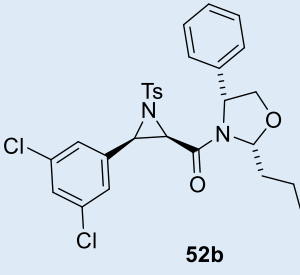
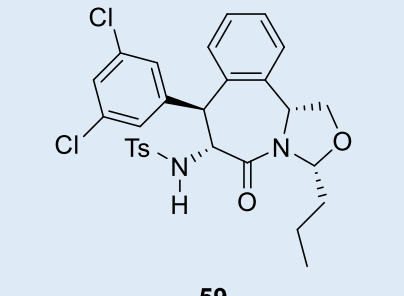
⁷⁹ Wachter R. D.; Brans L.; Ballet S.; Eynde I. V.; Feytens D.; Keresxtes A.; Toth G.; Urbanczyk Z.; Tourwé D. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2266-2278.



Posteriormente se trabajó con las *cis*-2,3-aziridincarboxamida, iniciando con el compuesto **49b** derivado del benzaldehído. A diferencia de las aziridinas de configuración *trans*, en este caso también se obtuvo el compuesto bicíclico pero en bajos rendimientos químicos y en una relación diastereomérica 1:1 (Exp. 1, Tabla 13). Con la finalidad de mejorar estos resultados, se prolongaron los tiempos de reacción, se bajó la temperatura de reacción, pero no se lograron mejorar los rendimientos. Las aziridincarboxamidas derivadas de *o*- y *p*-nitrobenzaldehído (**50b** y **51b**) únicamente permitieron obtener trazas del producto ciclado (Exp. 3 y 4, Tabla 13), mientras que con la aziridina **52b** derivada del 3,5-diclorobenzaldehído, se logró obtener la benzazepin-3-ona en altos rendimientos químicos y con una excelente diastereoselectividad (Rdto. 60% y *r.d.* 98:2).(Exp. 9, Tabla 13).

Tabla 13. Síntesis de tetrahidro-1-benzazepinas.

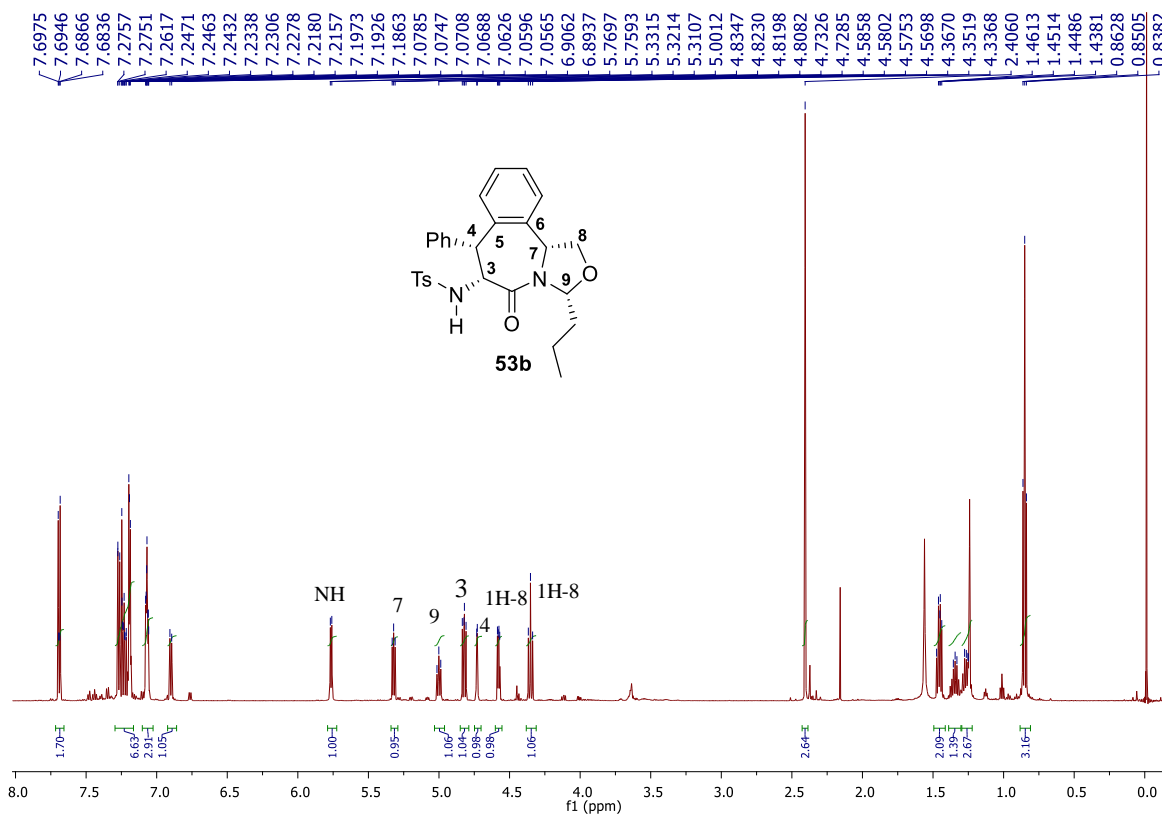


Exp.	Aziridina	T °C	t (h)	Tetrahydro-1-benzazepina	r.d. ^a	Rdto. (%)
1	 49a	25	48 h	 53a + 53b	50:50	30
2	 49b	-30	12 h	 53a + 53b	50:50	35
3	 50b	25	72 h	 57	----	trazas
4	 51b	25	24 h	 58	----	trazas
5	 52b	25	20 h	 59	98:2	60

a) La relación diastereomérica fue determinada en el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción.



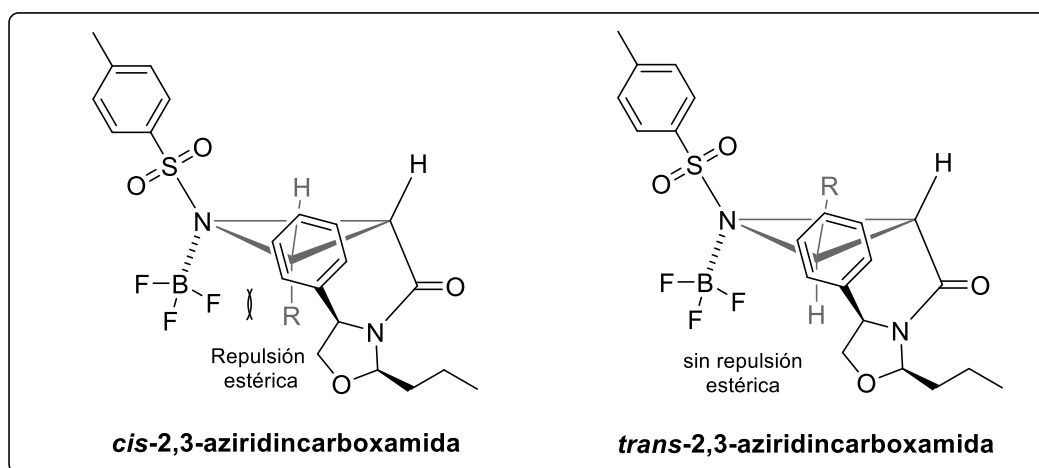
En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **53b**, las señales que confirman la estructura son las siguientes: en 4.35 ppm una señal triple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-8, en 4.57 ppm una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada al otro hidrógeno H-8, en 4.73 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-4 con una $J = 7.4$ Hz, en 4.81 ppm una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-3 con una $J = 7.4$ Hz, cuya magnitud confirma que H-3 y H-4 guardan una relación espacial *cis*⁸⁰. En 5 ppm una señal triple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-9, una señal triple en 5.32 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno H-7, en 5.75 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del NH (Espectro 8).



Espectro 8. RMN- ^1H (500 MHz) del compuesto *cis* **53b**.



La diferencia en reactividad que mostraron las *trans*-aziridincarboxamidas respecto de las *cis* en la reacción de ciclación intramolecular Friedel-Crafts, puede ser explicada debido a que en los isómeros *cis* existe una fuerte repulsión estérica entre los sustituyentes sobre el anillo de aziridina con el ácido de Lewis, excepto para la aziridina derivada del 3,5-diclorobenzaldehído, en donde los átomos de cloro pueden contribuir a la formación de complejos con BF_3 , mientras que para las *trans*-aziridincarboxamidas no se presenta esta repulsión estérica (Esquema 57).



Esquema 57.



5.4 CONCLUSIONES

Se comprobó que la sal de sulfonio tipo oxazolidina quiral es útil en la síntesis de aziridincarboxamidas, aunque por el momento la diastereoselectividad no fue buena, se pudo determinar cuáles son los factores de afectan dicha diastereoselectividad.

Se lograron sintetizar varias aziridincarboxamidas en rendimientos químicos que van del 65-87% pero desafortunadamente los excesos diastereoméricos son muy bajos.

Se logró cristalizar a la *cis*-aziridincarboxamida derivada del *o*-nitrobenzaldehído (compuesto **50b**), por lo tanto fue posible determinar su configuración absoluta mediante difracción de rayos X, siendo la configuración de la base de aziridina (*R,R*), por consecuencia se logró determinar la configuración relativa de la *trans*-aziridincarboxamida **50a** siendo de configuración (*R,S*).

Actualmente nuestro grupo de investigación se encuentra realizando pruebas con otras iminas para mejorar la diastereoselectividad de este proceso.

Queda en evidencia que las 2,3-aziridincarboxamidas son importantes intermediarios para la preparación de 1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-onas altamente funcionalizadas en altos rendimientos químicos y diastereoquímicos. Por lo tanto, se puede decir que la metodología propuesta en este trabajo, es una nueva ruta, corta, versátil y escalable para obtener compuestos tipo benzazepinonas que abriría el camino para nuevas investigaciones farmacológicas.



6. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , APT fueron obtenidos en una solución de cloroformo deuterado (CDCl_3) usando los siguientes espectrómetros: BRUKER AVANCE 500 (Bruker 500 MHz), Varian VX400 (400 MHz), Varian VX300 (300 MHz), y usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se confirmaron por técnicas de correlación de ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) fueron indicadas en Hz. Las señales son indicadas por las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), q (cuádruple), dd (doble de dobles), dt (doble de triples) sa (señal ancha) y m (múltiple o sistema no analizado). Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 a 25 °C utilizando la línea D de sodio. Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca NICOLET modelo Magna FT-IR, 750 BRUCKER TENSOR 27 con punta de diamante (pico). La Espectrometría de Masas de Alta Resolución (EMHR), se llevó a cabo en un equipo Thermo Fisher Scientific LQT – Orbitrap ESI.

Los estudios por difracción de rayos X se llevaron a cabo con un difractor Agilent, a temperatura ambiente, con la radiación Mo-K α ($\lambda=0.71073$ X), con condiciones de medición estándares y las estructuras se resolvieron por métodos directos. Finalmente, los modelos estructuralmente incluyendo parámetros de agitación térmica anisotrópica se refinaron por mínimos cuadrados, con los átomos de H puestos en posiciones calculadas o en el caso de grupos funcionales OH, NH, con las posiciones encontradas en mapas de diferencia. Las configuraciones absolutas para los centros quirales se determinaron con base en la configuración del auxiliar quiral en la molécula. Los puntos de fusión se determinaron con capilares abiertos y no se corrigieron.



Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en cromatofolios Merck de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm y de Óxido de Aluminio 60 con el mismo indicador y espesor, y se revelaron en una cámara de yodo, una solución de Dragendorff,⁸⁰ una solución de permanganato de potasio y/o una solución de molibdato de amonio. Los productos se detectaron con luz ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna, se utilizó Gel de Sílice 60 (0.063-0.200 mm) o (0.015-0.063mm) Merck⁸¹. Diferentes eluentes fueron utilizados con cantidades variables de ciclohexano, bencina y/o acetato de etilo.

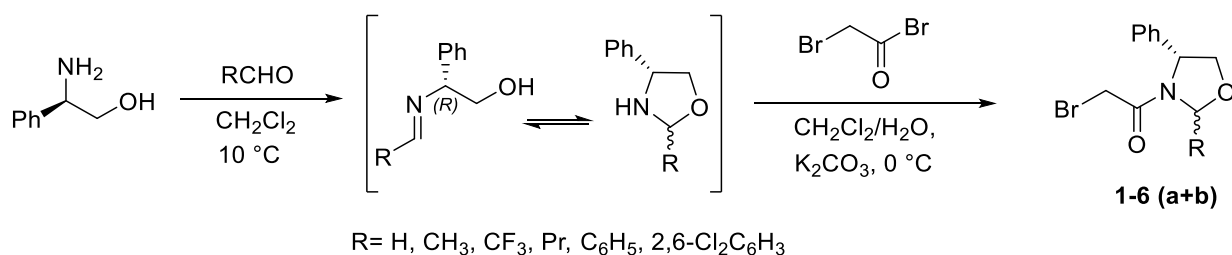
Los reactivos que se emplearon fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Los disolventes empleados en las reacciones químicas se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la literatura o pasados bajo el sistema de purificación de solventes MBraun, MB SPS-800.

⁸⁰ Still, W. C.; Kann, H.; Mitra, A. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

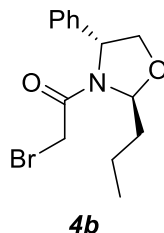
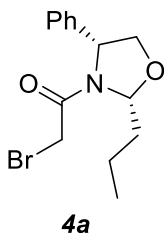
⁸¹ Stahl, E. *Thin Layer Chromatography*, Springer-Verlag, Berlín, 1969.



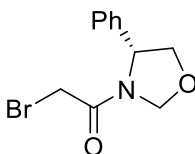
6.1 Síntesis de α -bromo *N*-acil oxazolidinas, 1-6 (*a+b*).



A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1.0 g, 1 equiv.) en 30 mL de CH₂Cl₂ a 10 °C se adicionaron 2 equiv. (1.05 g) del aldehído correspondiente, la mezcla se mantuvo en agitación por 2h, después se adicionó una solución acuosa de K₂CO₃ (2 equiv. en 30 mL) y posteriormente se adicionaron 2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 30 minutos, tiempo en el que no se observó por CCF materia prima. Finalmente, la reacción se terminó adicionando solución salina. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se llevó a sequedad. La mezcla de diastereoisómeros fue separada por cromatografía en columna, utilizando como eluente AcOEt:Éter de Petróleo 15:85 obteniendo al 2-bromo-1-(2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona **4b** en un rendimiento del 80% y al 2-bromo-1-(2*S*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona **4a** en un rendimiento del 20%.



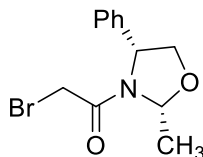
(-)-2-Bromo-1-((2*R*)-4-feniloxazolidin-3-il) etanona, 1.



1

Rdto. 83%. $[\alpha]_D^{20} = -75.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr) 2961, 1658, 1378 cm⁻¹. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 3.53 (d, 2H), 3.99 (dd, *J* = 11.05 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.05 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 27.0, 59.4, 76.0, 80.8, 125.8, 128.5, 129.2, 139.2, 164.3. Sólido blanco. E.M.: Calculado para C₁₁H₁₂BrNO₂: 270.12, encontrado (FAB): 272.0624, 271.0654.

(-)-2-Bromo-1-((2*R*, 4*R*)-2-metil-4feniloxazolidin-3-il) etanona, 2a.

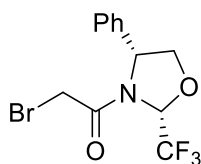


2a

Rdto. 90%. $[\alpha]_D^{20} = -65.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr) 2962, 1655, 1374 cm⁻¹. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 1.45 (d, 3H), 4.18 (dd, *J* = 11.25 Hz, 1H), 4.4 (dd, *J* = 11.25 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 5.08 (dd, *J* = 7.25 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.2-7.36 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 23.6, 27.1, 65.1, 77.3, 90.1, 127.0, 127.9, 128.5, 139.6, 165.5. Líquido amarillo. E.M.: Calculado para C₁₂H₁₄BrNO₂: 284.15, encontrado (FAB): 286.1806, 285.1806.



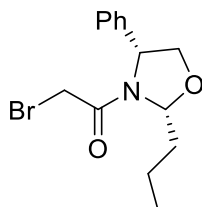
(-)-2-Bromo-1-((2R, 4R)-2-trifluorometil-4feniloxazolidin-3-il) etanona, 3a.



3a

Rdto. 84%. $[\alpha]_D^{20} = -1.28$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr) 2965, 1659, 1445 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 3.56 (s, 2H), 4.16 (dd, *J* = 7.8 y 1.32 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 7.8 y 1.32 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 8.68, 8.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 5.48, 10.9 Hz, 1H) 7.37-7.43 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ. 26.7, 61.3, 76.0, 86.0, 126.0, 129.5, 129.5, 129.6, 136.1, 156.7, 167.0. E.M.: Calculado para C₁₂H₁₁BrF₃NO₂: 338.12, encontrado (FAB): 340.2345, 339.2345.

(-)-2-Bromo-1-(2R, 4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona, 4a.

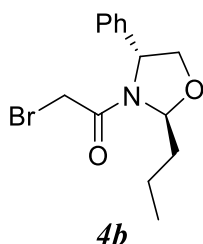


4a

Rdto. 78%. $[\alpha]_D^{20} = -80.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr) 2958, 1658, 1378 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 5.2, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 6.4, 6.8, 9.0 Hz, 1H), 5.0 (t, *J* = 5.2, 6.4 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.4, 27.9, 35.0, 60.5, 73.5, 91.7, 125.9, 128.3, 129.1, 138.8, 164.8. Sólido blanco. E.M.: Calculado para C₁₄H₁₈BrNO₂: 311.05, encontrado (FAB): 313.0514, 312.0654.

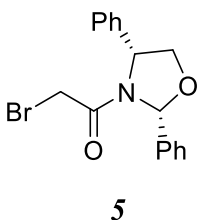


(-)-2-Bromo-1-((2*S*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona, 4*b*.



Rdto. 19%. $[\alpha]_D^{20} = -184.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f.= 62-63 °C; IR (KBr) 2962, 1658, 1394 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.91 (dd, *J* = 1.6, 2.0, 9.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 1.6, 6.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 17.9, 28.0, 32.8, 59.9, 72.9, 91.6, 125.6, 128.3, 129.2, 140.7, 164.4. Sólido blanco. E.M.: Calculado para C₁₄H₁₈BrNO₂: 311.05, encontrado (FAB): 313.0514, 312.0654.

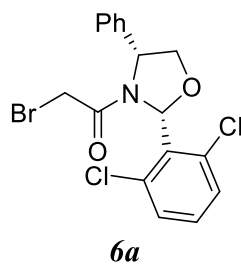
(+)-2-Bromo-1-((2*R*, 4*R*)-2,4-difenil-2-oxazolidin-3-il) etanona, 5*a*.



Rdto. 35%. $[\alpha]_D^{20} = +98.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr) 2891, 1652, 1376 cm⁻¹. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 3.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 29.2, 55.9, 67.86, 101.0, 126.7, 127.8, 127.8, 128.3, 128.4, 128.8, 128.9, 138.6, 138.6, 165.3. Aceite amarillento. E.M.: Calculado para C₁₇H₁₆BrNO₂: 346.22, encontrado (FAB): 348.5475, 347.5475.



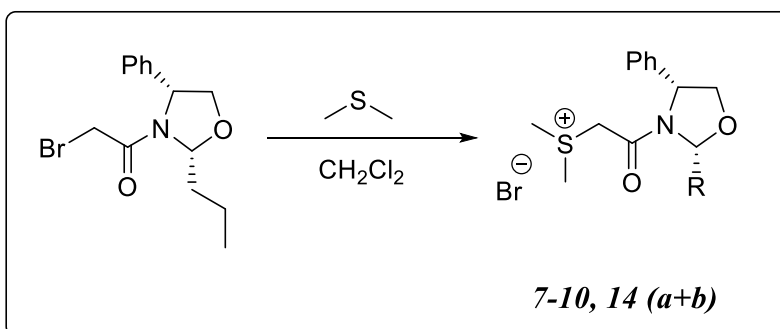
(-)-2-Bromo-1-(2*R*, 4*R*)-2-(2,6-diclorofenil)-4-feniloxazolidin-3-il) etanona, 6a.



Rdto. 60%. $[\alpha]_D^{20} = -113.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f.= 121-122 °C; IR (KBr) 2880, 1666, 1360 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 3.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.21-7.62 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 28.0, 60.8, 74.3, 89.4, 127.8, 128.3, 128.6, 129.7, 130.5, 135.6, 137.9, 166.0. Aceite incoloro. E.M.: Calculado para C₁₇H₁₄BrCl₂NO₂: 415.11, encontrado (FAB): 317.6937, 316.6937.



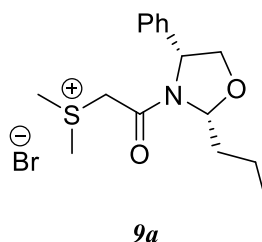
6.2 Síntesis de las sales de sulfonio 7-10 (*a+b*).



A una solución de los compuesto **1-6 (*a+b*)** en diclorometano a temperatura ambiente se adicionaron 4 equiv. de $S(CH_3)_2$, la mezcla se mantuvo en agitación por 6 h, tiempo en el que ya no se observó por CCF materia prima. Finalmente el disolvente y el exceso de sulfuro de dimetilo se eliminaron con destilación al vacío, obteniéndose las sales de sulfonio deseadas como un sólido blanco, en excelentes rendimientos químicos.

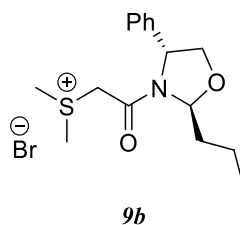


(-)-Bromuro de dimetil(2-oxo-2-((2*R*,4*R*)-4 fenil-2-propiloxazolidin-3-il)etil)sulfonio, 9a.



Rdto. 99%. $[\alpha]_D^{20} = -77.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f.= 107-108 °C; IR (KBr) 3421, 2960, 1648, 1432, 1090, 799 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, S(CH₃)), 3.29 (s 3H, S(CH₃)), 3.76 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 4.6, 9.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 6.6, 9.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 4.0, 6.4 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.3, 25.0, 25.3, 35.0, 48.0, 60.3, 73.8, 91.6, 126.5, 128.4, 129.2, 138.5, 162.1. Sólido blanco. E.M.: Calculado para C₁₆H₂₄BrNO₂S: 373.07, encontrado (FAB): 373.0712, 376.0071.

(-)-Bromuro de dimetil(2-oxo-2-((2*S*,4*R*)-4 fenil-2-propiloxazolidin-3-il)etil)sulfonio, 9a.

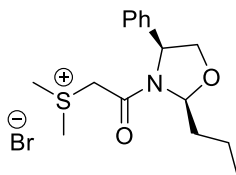


Rdto. 99%. $[\alpha]_D^{20} = -125.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). IR (KBr) 3426, 2654, 1650, 1432, 1085, 800 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.980 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.670 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 3.13 (s, 3H, S(CH₃)₂), 3.27 (s. 3H, S(CH₃)₂), 3.47 (d, *J* = 15.6Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 1.0, 9.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 5.56(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.4, 18.0, 24.9,25.1, 33.1, 47.5, 59.4, 72.5,



91.5, 126.0, 128.3, 129.1, 140.0, 160.4. Sólido blanco. E.M.: Calculado para $C_{16}H_{24}BrNO_2S$: 373.07, encontrado (FAB): 373.0712, 376.0071.

(+)-Bromuro de dimetil(2-oxo-2-((2S,4S)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)etil)sulfonio, 14a.



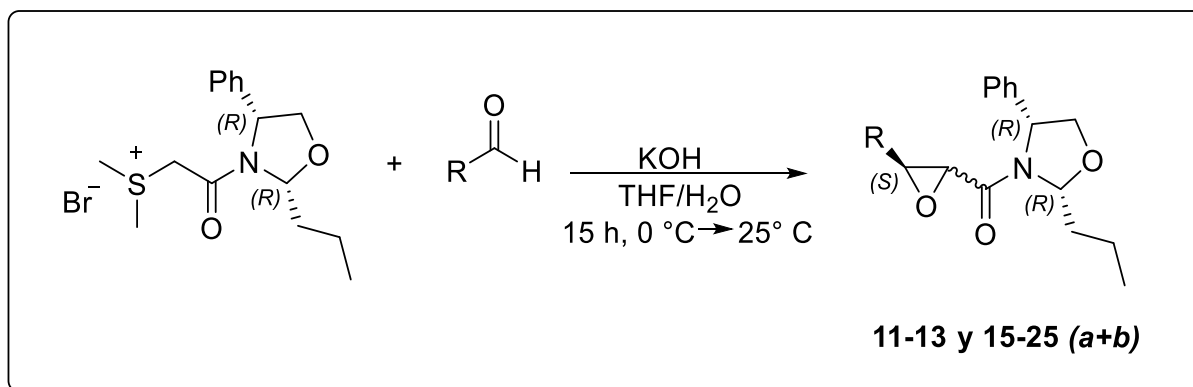
14a

Rdto. 99%. $[\alpha]_D^{20} = + 80.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (KBr) 3421, 2960, 1648, 1432, 1090, 799 cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, $S(CH_3)_2$), 3.29 (s, 3H, $S(CH_3)_2$), 3.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 4.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 6.6, 9.0$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 4.0, 6.4$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7, 18.3, 25.0, 25.3, 35.0, 48.0, 60.3, 73.8, 91.6, 126.5, 128.4, 129.2, 138.5, 162.1. Sólido blanco. E.M.: Calculado para $C_{16}H_{24}BrNO_2S$: 373.07, encontrado (FAB): 373.0712, 376.0071.



6.3 Procedimiento general para la síntesis de epoxiamidas quirales:

Síntesis de epoxiamidas quirales, 11-13 y 15-25 (*a+b*).

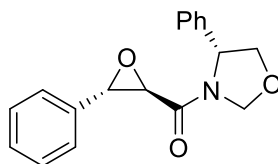


Procedimiento general:

La sal de sulfonio correspondiente (1 equiv.) se disolvió en un medio bifásico THF/H₂O (1:1, 10 mL), posteriormente se agrega el aldehído correspondiente (2 equiv. para aldehídos aromáticos y 4 equiv. para aldehídos alifáticos). La mezcla de reacción fue enfriada a 0° C y finalmente se adicionan 2 equiv. de KOH, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente por 15 h. Por último, la reacción se terminó adicionando una solución salina y se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó el disolvente. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna flash.



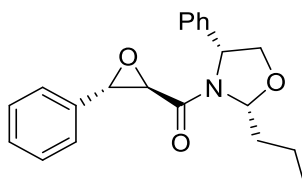
(-)-(4R)-4-Feniloxazolidin-3-il)((2R,3S)-3-feniloxiran-2-il)metanona, 10.



10

Rdto. 73%. $[\alpha]_D^{20} = -75.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 1661, 1450, 1388, 696 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.28 (d, $J = 1.92$, 1H), 3.71 (d, $J = 1.84$, 1H), 3.95 (dd, $J = 4.24$, 8.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 6.52$, 8.92 Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 4.32$, 6.24 Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 6.77-7.33 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 57.6, 57.9, 58.9, 76.3, 79.3, 125.4, 125.7, 126.3, 127.8, 128.0, 128.4, 129.0, 134.0, 139.7, 164.8. E.M.: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 295.34, encontrado (FAB): 296.0018.

(-)-((2R, 4R)-4-Fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2R, 3S)-3-feniloxiran-2-il)metanona, 12a.

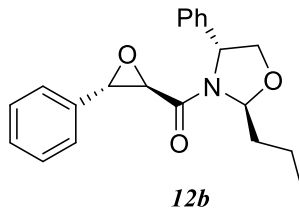


12a

Rdto. 93%. $[\alpha]_D^{20} = -128$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 1659, 1448, 1390, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 6.2$, 9.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 6.6$, 9.0 Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 2.0$, 9.2 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.07-7.33 (m, 8H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 18.0, 34.9, 57.9, 57.7, 60.1, 73.1, 91.5, 125.3, 125.8, 127.9, 128.3, 128.9, 134.7, 165.1. Sólido amarillento. E.M.: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 337.17, encontrado (FAB): 337.1698.

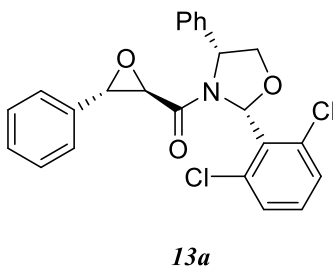


(-)-((2R, 4S)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2R, 3S)-3-feniloxiran-2-il)metanone, 12b.



Rdto. 95%. $[\alpha]_D^{20} = -191.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr) 1659, 1448, 1390, 701 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.51 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.07-7.33 (m, 8H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.0, 34.0, 57.9, 58.2, 59.8, 73.1, 91.7, 125.4, 127.8, 127.9, 128.3, 128.9, 134.7, 141.0, 164.8. E.M.: Calculado para C₂₁H₂₃NO₃: 337.17, encontrado (FAB): 337.1698.

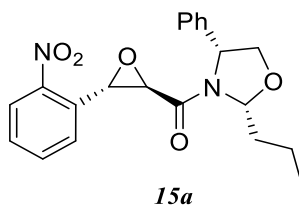
(-)-((2R, 4S)-2-(2,6-diclorofenil)-4-feniloxazolidin-3-il) ((2R, 3S)-3-feniloxiran-2-il)metanona, 13a.



Rdto. 30%. $[\alpha]_D^{20} = -226.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f. = 164-166 °C; IR (KBr) 1670, 1443, 1368, 7501 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.36 (sa, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.10-7.34 (m, 9H), 7.47 (d, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 57.4, 57.76, 60.2, 89.3, 125.4, 127.2, 127.8, 128.1, 128.4, 128.5, 129.5, 130.4, 134.7, 135.6, 138.0, 167.2, 202.4. E.M.: Calculado para C₂₄H₁₉Cl₂NO₃: 440.32, encontrado (FAB): 440.1352.

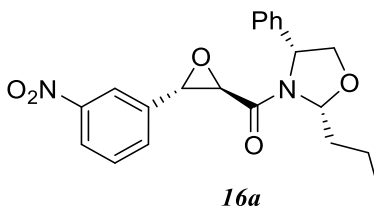


(-)-((2*R*, 3*S*)-3-(2-Nitrofenil) oxiran-2-il) ((2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, **15a**.



Rdto. 93%; $[\alpha]_D^{20} = -86.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f.= 137-138 °C IR (film) 2960, 1664, 1530, 1351 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 5.2, 5.6, 9.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 6.4, 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.07- 7.56 (m, 8H), 8.04 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.3, 34.8, 55.6, 56.1, 60.2, 73.5, 91.5, 124.5, 125.8, 126.6, 127.7, 128.7, 132.2, 134.0, 138.8, 146.6, 164.4. E.M.: Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₅: 382.15, encontrado (FAB): 382.1536.

(-)-((2*R*, 3*S*)-3-(3-Nitrofenil) oxiran-2-il) ((2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, **16a**.

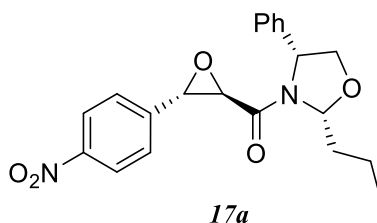


Rdto. 90%. $[\alpha]_D^{20} = -77.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 2958, 1664, 1529, 1350 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 6.4, 9.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 6.4, 7.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 5H), 7.36 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.04 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 18.2, 34.6, 56.4, 57.8, 60.1, 63.2, 73.4, 91.5, 120.2, 120.3, 121.7, 123.0,



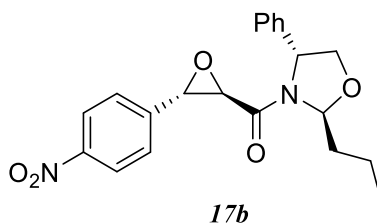
125.6, 127.9, 128.8, 129.0, 131.0, 136.9, 138.5, 147.6, 164.1. E.M.: Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_5$: 382.15, encontrado (FAB): 382.1537.

(-)-((2R, 3S)-3-(4-Nitrofenil) oxiran-2-il) ((2R, 4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 17a.



Rdto. 97%; $[\alpha]_D^{20} = -152.7$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); p.f = 180-181°C; IR (film) 2960, 1665, 1353 cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 6.8, 9.2 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 6.4, 6.8 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.22 (m, 5H), 8.0 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7, 18.3, 34.7, 56.5, 57.8, 60.1, 63.5, 73.5, 91.6, 123.2, 125.7, 126.7, 128.2, 129.0, 138.7, 142.0, 147.6, 164.1. E.M.: Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_5$: 382.15, encontrado (FAB): 382.1535.

(-)-((2R, 3S)-3-(4-Nitrofenil) oxiran-2-il) ((2R, 4S)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 17b.

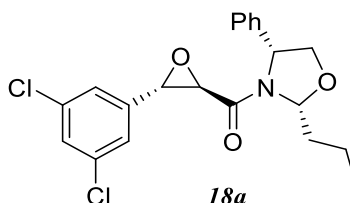


Rdto. 85%; $[\alpha]_D^{20} = -92.2$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2960, 1665, 1353 cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.3, 8.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 2.2, 6.3 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7



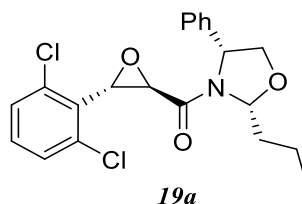
Hz, 2H), 7.07-7.14 (m, 5H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 18.1, 34.1, 56.8, 58.5, 60.0, 73.2, 91.9, 123.3, 125.5, 126.2, 128.4, 129.2, 141.1, 142.2, 147.7, 164.3. E.M.: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: 382.15, encontrado (FAB): 382.1535.

(-)-((2R,3S)-3-(3,5-Diclorofenil)oxiran-2-il)((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 18a.



Rdto. 90%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2961, 1664, 1433, 781, 705 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 6.5, 9.2$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.04, 9.2$ Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.53 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.17-7.22 (m, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 18.5, 35.0, 56.4, 57.8, 60.4, 73.7, 91.8, 123.8, 124.9, 125.9, 128.4, 129.2, 134.8, 138.4, 138.8, 164.2. E.M.: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: 405.09, encontrado (FAB): 405.0918.

(-)-((2R,3S)-3-(2,6-Diclorofenil)oxiran-2-il)((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 19a.

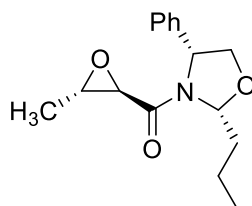


Rdto. 75%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2961, 1664, 1433, 781, 705 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 3.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 3.5, 6.4$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H),



7.07-7.34 (m, 8H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 18.4, 35.1, 54.5, 55.2, 60.1, 73.7, 91.6, 126.0, 128.0, 128.8, 130.6, 139.8, 165.8. E.M.: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: 405.09, encontrado (FAB): 405.0918.

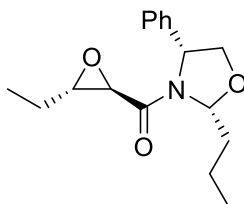
(-)-((2*R*,3*S*)-3-metiloxiran-2-il)((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 20a.



20a

Rdto. 75%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); p.f. = 73-74° C; IR (KBr) 2960, 1665, 1448, 1406, 700 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.91 (td, $J = 1.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 6.2, 9.0$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 2.3, 9.2$ Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 16.1, 18.2, 34.7, 54.3, 54.7, 60.0, 73.4, 91.3, 125.7, 128.0, 128.9, 139.3, 166.0. E.M.: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 275.1521, encontrado (FAB): 275.1524.

(-)-((2*R*,3*S*)-3-etiloxiran-2-il)((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 21a.



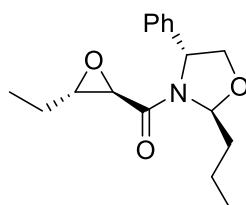
21a

Rdto. 95%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2962, 1663, 1445, 1412, 708 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.10 (dq, $J = 5.2, 7.5$ Hz, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.92 (td, $J = 2.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 6.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 2.5, 9.2$ Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 8.9, 13.9, 18.5, 23.8, 35.0, 53.2, 59.5, 60.3, 73.7, 91.7, 126.0, 128.3, 129.2, 139.6,



166.6. Aceite incoloro. E.M.: Calculado para $C_{17}H_{23}NO_3$: 289.1678, encontrado (FAB): 289.1680.

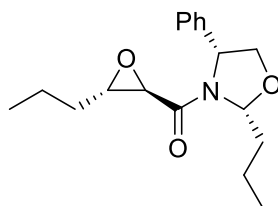
(-)-((2*R*, 3*S*)-3-etiloxiran-2-il)((2*S*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 21*b*.



21*b*

Rdto. 85%. $[\alpha]_D^{20} = -105.1$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2962, 1663, 1445, 1412, 708 cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.71 (td, *J* = 2.0, 5.0 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.2, 9.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 2.2, 6.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 8.6, 13.7, 18.0, 23.5, 33.9, 53.7, 59.4, 59.7, 73.1, 91.7, 125.6, 128.1, 129.0, 141.6, 166.0. Aceite Incoloro. E.M.: Calculado para $C_{17}H_{23}NO_3$: 289.1678, encontrado (FAB): 289.1680.

(-)-((2*R*,3*S*)-3-propiloxiran-2-il)((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 22*a*.



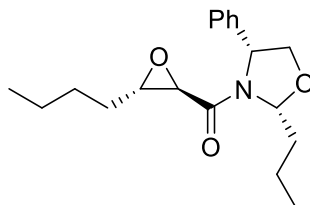
22*a*

Rdto. 90%. $[\alpha]_D^{20} = -54.1$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); p.f. = 76-77 °C; IR (KBr) 2960, 1663, 1445, 1406, 704 cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (m, 7H), 1.54 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 6.8, 9.2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 6.0, 6.8 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* =



2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.4, 13.7, 18.4, 32.6, 34.9, 53.4, 58.2, 60.1, 73.5, 91.5, 125.8, 128.1, 129.0, 139.6, 166.4. E.M.: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: 303.18, encontrado (FAB): 303.1824.

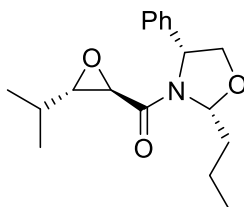
(-)-((2R, 3S)-3-butiloxiran-2-il)((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 23a.



23a

Rdto. 90%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2960, 1663, 1445, 1406, 704 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87-1.14 (m, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 6.0, 8.8$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.27-7.54 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 13.8, 18.4, 22.1, 27.1, 30.4, 35.0, 53.5, 58.5, 60.2, 73.6, 91.6, 125.9, 128.2, 129.1, 166.4. Aceite Incoloro. E.M.: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: 317.1991, encontrado (FAB): 317.1994.

(-)-((2R, 3S)-3-isopropiloxiran-2-il)((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 24a.



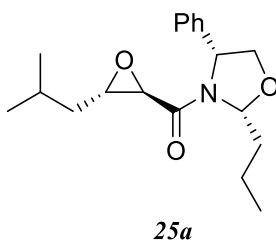
24a

Rdto. 87%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2960, 1663, 1445, 1406, 704 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.0 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 1.6, 6.2$



Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 6.8, 9.2$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 2.2, 9.0$ Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 17.2, 17.8, 18.1, 18.3, 29.0, 34.8, 51.7, 60.0, 63.2, 73.4, 91.4, 125.7, 128.0, 129.0, 139.7, 166.6. E.M.: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: 303.1834, encontrado (FAB): 303.1833.

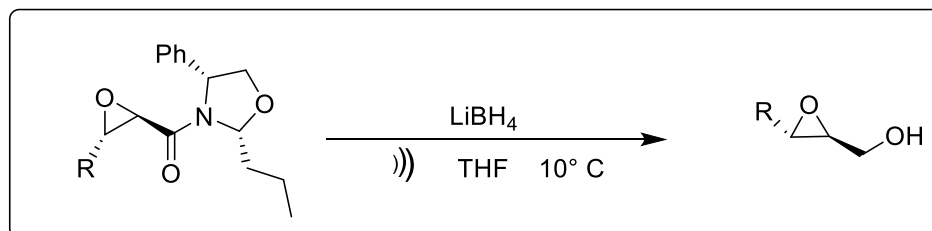
(-)-((2*R*, 3*S*)-3-isobutiloxiran-2-il)((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 25a.



Rdto. 80%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2960, 1663, 1445, 1406, 704 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.94 (m, 1H), 1.0 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J = 1.6, 6.4$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 5.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 18.4, 22.0, 22.4, 25.8, 34.9, 39.7, 53.4, 57.4, 60.1, 73.5, 91.5, 125.8, 128.1, 129.0, 139.7, 166.5. Aceite Incoloro. E.M.: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: 317.1991, encontrado (FAB): 317.1990.



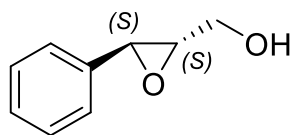
6.4 Procedimiento general para la síntesis de epoxialcoholes:



Se prepara una solución de la epoxiamida correspondiente (1.0 equiv.) en THF anhidro (0.1 M) utilizando ultrasonido como energía de activación, la mezcla de reacción se mantiene a 10° C, posteriormente se adiciona Borohidruro de Litio (2 M en THF, 10 equiv.) La mezcla de reacción se mantuvo en ultrasonido a 10° C hasta que se comprobó el consumo de la materia prima por CCF (0.5 h a 2 h dependiendo de la epoxiamida). La mezcla resultante fue tratada con una solución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica fue separada, la fase acuosa se extrajo con EtO₂ (2 veces), posteriormente las fases orgánicas se les realizó un lavado con solución salina, se llevó a sequedad, se adicionó Na₂SO₄ y filtrada. Finalmente, el solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna flash (sílica gel, DCM), obteniendo el correspondiente epoxialcohol.



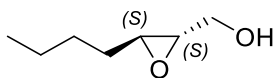
(-)-((2S, 3S)-3-feniloxiran-2-il)metanol, 26a.



26a

Rdto. 80%. $[\alpha]_D^{20} = -47.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (sa, OH), 3.22 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 55.5, 61.1, 62.5, 125.6, 128.2, 128.4, 136.5. E.M.: Calculado para C₉H₁₀O₂: 150.18, encontrado (FAB): 150.20.

(-)-((2S, 3S)-3-butiloxiran-2-il)metanol, 33a.



33a

Rdto. 70%. $[\alpha]_D^{20} = -62.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 2.54 (sa, OH), 2.92 (sa, 1H), 3.61 (sa, 1H), 3.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 22.3, 27.9, 31.1, 56.0, 58.5, 61.7. E.M.: Calculado para C₇H₁₄O₂: 130.19, encontrado (FAB): 130.30.



6.5 Determinación del exceso diastereomérica y enantiomérico por HPLC.

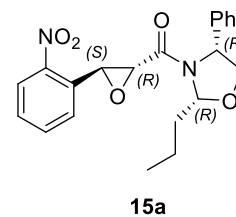
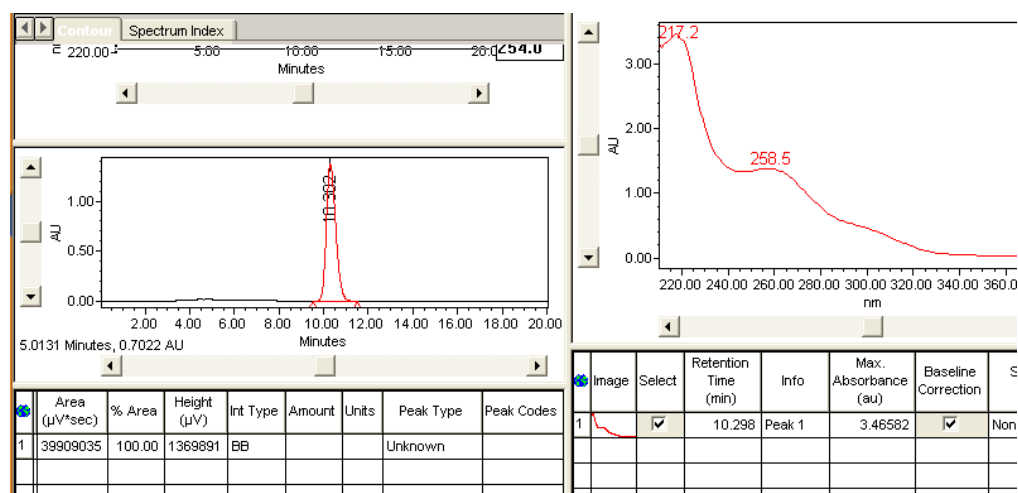
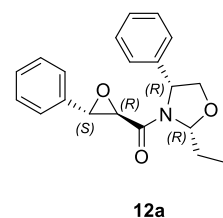
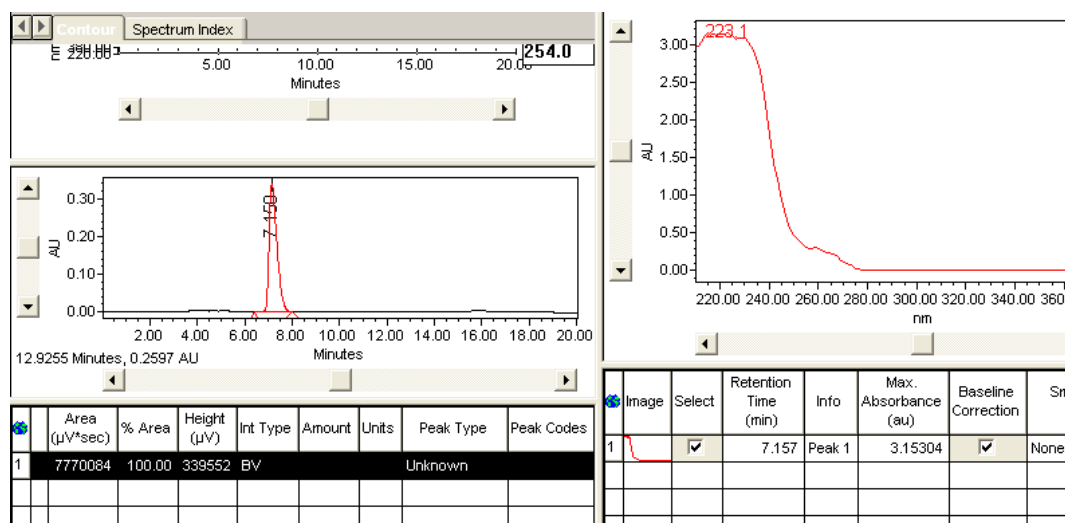
Datos Representativos HPLC

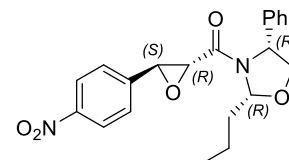
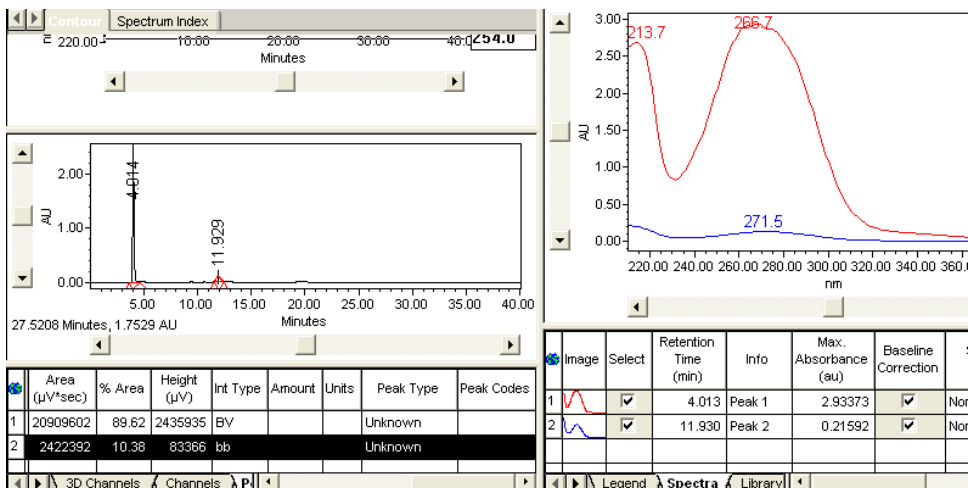
Condiciones Analíticas.

Columna: Chiralcel OD

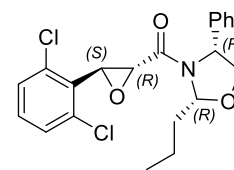
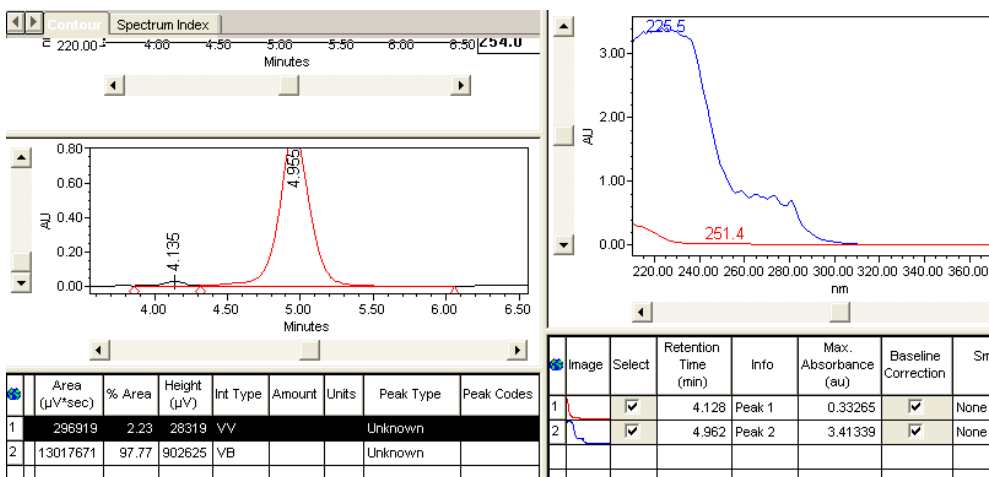
Eluente: 50:50 hexanos/IPA

Velocidad: 1 mL/min.



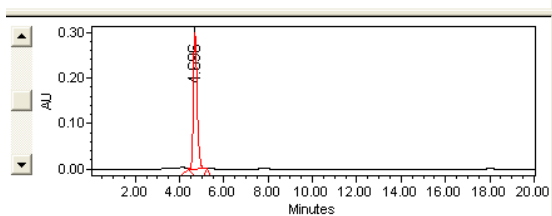
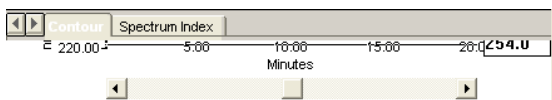


17a



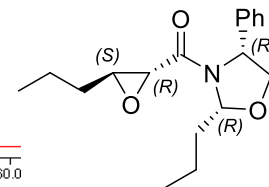
19a



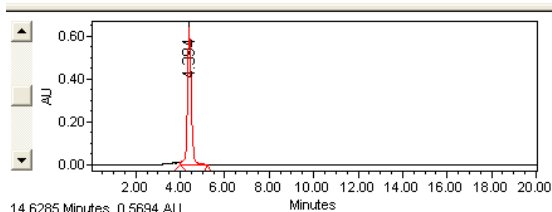
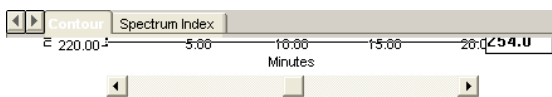


	Area ($\mu\text{V}^*\text{sec}$)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	3519838	100.00	297681	VB			Unknown	

Image	Select	Retention Time (min)	Info	Max. Absorbance (au)	Baseline Correction	Smc L
	<input checked="" type="checkbox"/>	4.698	Peak 1	2.99157	<input checked="" type="checkbox"/>	None



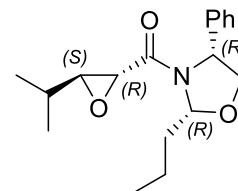
22a



14.6285 Minutes, 0.5694 AU

	Area ($\mu\text{V}^*\text{sec}$)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	7708735	100.00	637049	VB			Unknown	

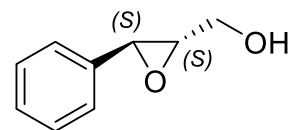
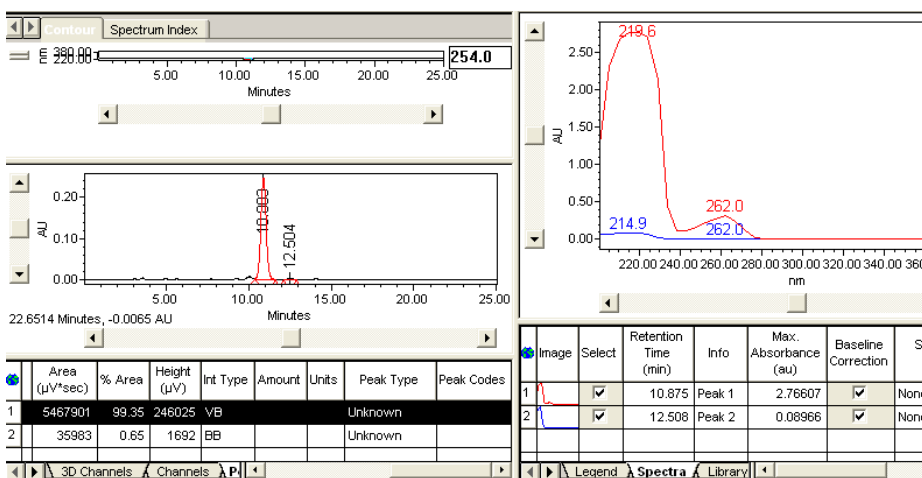
Image	Select	Retention Time (min)	Info	Max. Absorbance (au)	Baseline Correction	Smc L
	<input checked="" type="checkbox"/>	4.397	Peak 1	3.21370	<input checked="" type="checkbox"/>	None



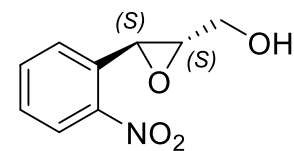
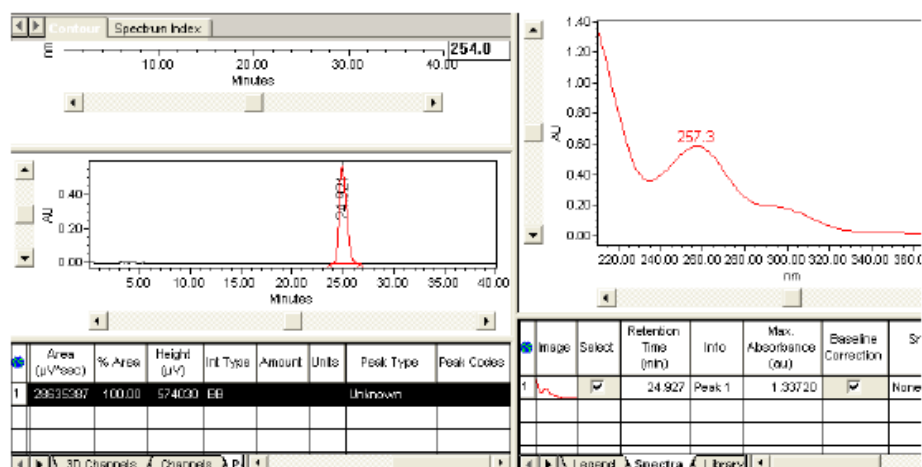
24a



Condiciones Analíticas
 Columna: Chiralcel OD
 Eluente: 90:10 hexanos/IPA
 Velocidad: 1 mL/min.

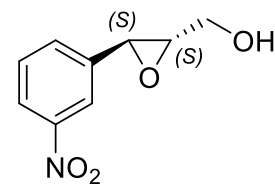
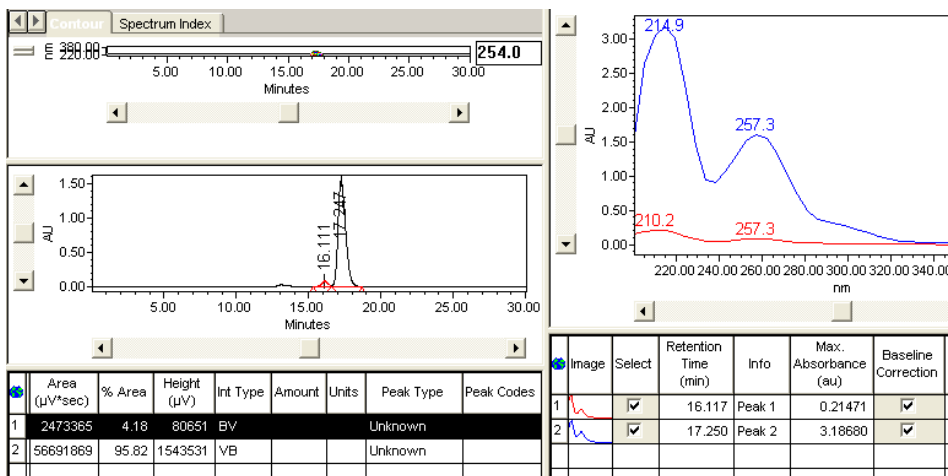


26a

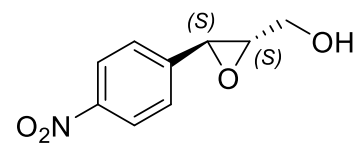
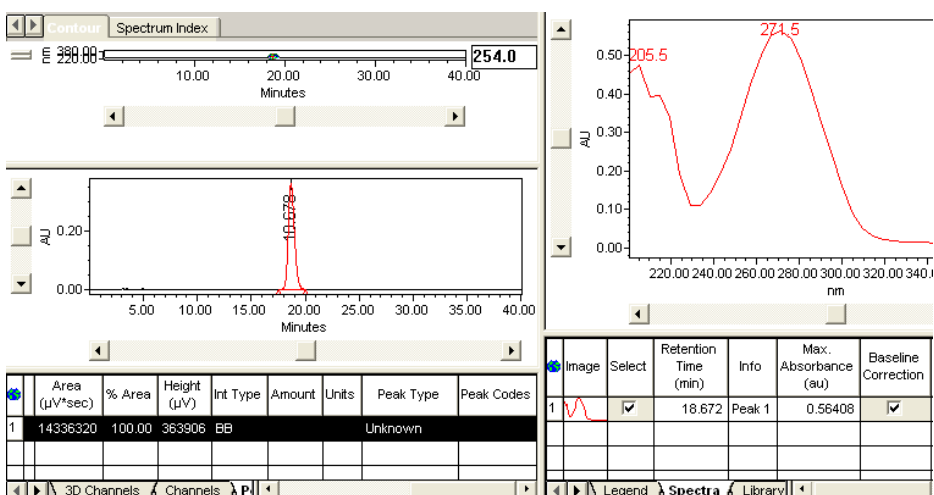


27a





28a

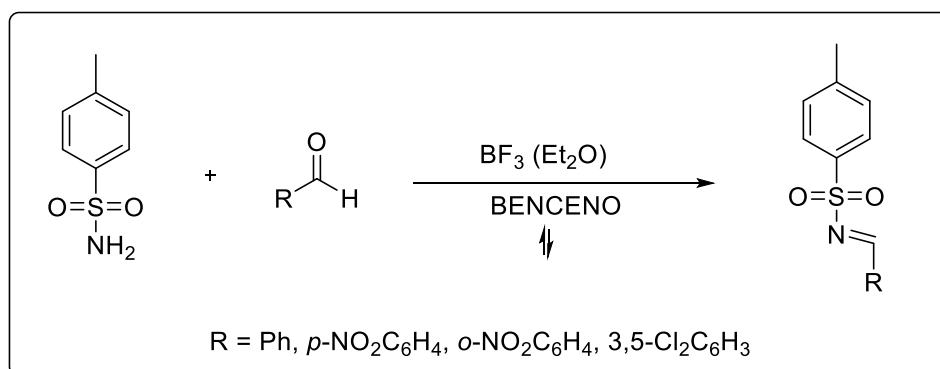


29a



En este apartado se reportan únicamente los datos espectroscópicos de las iminas que permitieron acceder a su correspondiente 2,3-aziridincarboxamida.

6.6 Síntesis de iminas a partir de *p*-Toluensulfonamida.

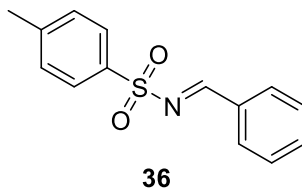


Procedimiento General:

En un matraz seco, de una boca, equipado con una barra magnética, se agrega la *p*-Toluensulfonamida, (1 equiv.), se adiciona el aldehído (1.1 equiv.) correspondiente, y finalmente el disolvente, benceno y BF₃EtO₂ (0.1 equiv.). El Sistema de reacción está equipado con trampa Dean-Stark, el cual está conectado a un refrigerante para llevar la mezcla de reacción a temperatura de reflujo (90-95° C) por 14 horas. La solución amarilla se enfría a temperatura ambiente y se lleva a sequedad bajo presión reducida, obteniendo un sólido café. Se realizan lavados con Acetato de etilo y hexano y se filtra, finalmente se obtiene la imina correspondiente como un sólido blanco.

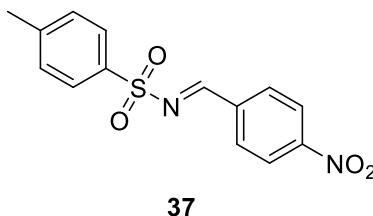


(E)-N-benciliden-4-metilbencensulfonamida, 36.



Rdto. 100%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.88 (m, 4H), 9.02 (s, 1H) RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 128.0, 129.1, 129.7, 131.2, 132.2, 134.9, 134.9, 144.6, 170.1.

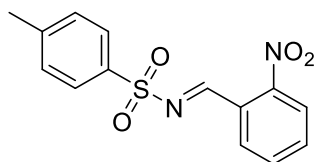
(E)-4-metil-N-(4-nitrobenciliden)bencensulfonamida, 37.



Rdto. 99%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2.46 (s, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 9.10 (s, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 124.2, 128.4, 130.0, 131.9, 134.0, 137.4, 145.4, 151.1, 167.4.



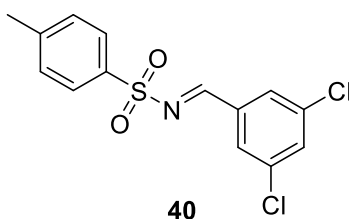
(E)-4-metil-N-(2-nitrobenziliden)bencensulfonamida, 38.



38

Rdto. 99%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 9.45 (s, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 21.71, 125.00, 126.37, 127.74, 128.48, 130.52, 133.63, 133.79, 134.10, 134.16, 143.44, 145.35, 149.61, 166.76.

(E)-N-(3,5-diclorobenziliden)-4-metil-bencensulfonamida, 40.

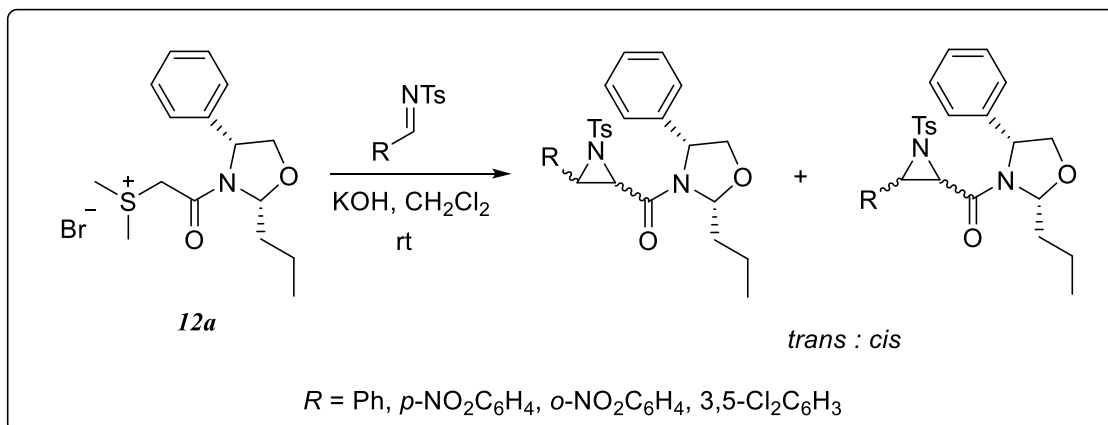


40

Rdto. 100%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 7.36 (d, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.92 (s, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 126.4, 128.3, 128.9, 129.6, 129.9, 134.2, 134.9, 136.0, 145.2, 167.1.



6.7 Síntesis de aziridinas (compuestos: 49-52 (a+b)) a partir de iminas derivadas de *p*-Toluensulfonamida (iminas: 36 ,37, 38 y 40).

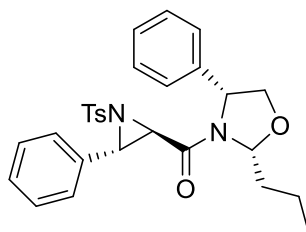


Procedimiento general:

Se prepara una solución de la sal de sulfonio **12a**, (1.2 equiv.), en CH_2Cl_2 (5mL), posteriormente se adiciona la imina correspondiente (1 equiv.), finalmente se agrega la base KOH (1.2 equiv.), la mezcla de reacción se mantiene en agitación a 25°C hasta la comprobación del consumo total de la materia prima por CCF (4-6 h dependiendo de la imina). El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente Éter de Petróleo: Acetato de Etilo 80:20.



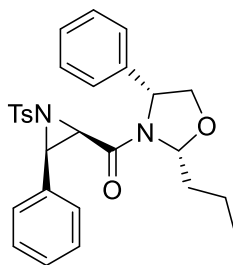
(-)-((2R, 4R)-4-Fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2R, 3S)-3-feniltosilaziridin-2-il)metanona, 49a.



49a

Rdto. 57%. $[\alpha]_D^{20} = -74.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 4.05 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 6.3, 8.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.05 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 6.93-7.76 (m, 14H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 18.62, 2.59, 35.4, 47.2, 48.2, 60.6, 73.7, 91.9, 126.2-144.4, 163.4. E.M.: Calculado para C₂₈H₃₀N₂O₄S: 490.62, encontrado (FAB): 490.82.

(-)-((2R, 4R)-4-Fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2R, 3R)-3-feniltosilaziridin-2-il)metanona, 49b.

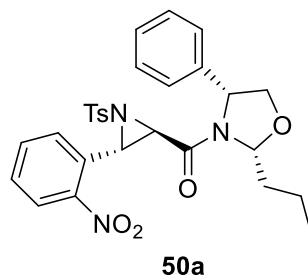


49b

Rdto. 18%. $[\alpha]_D^{20} = -22.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 4.4, 9.1 Hz, 1H), 4.2 (t, *J* = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 4.5, 6.7 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 2.8, 8.2 Hz, 1H), 6.84-7.88 (m, 14H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.0, 21.6, 34.9, 45.2, 45.9, 60.3, 73.9, 91.5, 126.6-144.9, 161.62. E.M.: Calculado para C₂₈H₃₀N₂O₄S: 490.62, encontrado (FAB): 490.82.



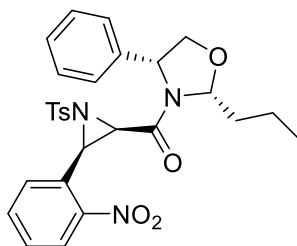
(+)-((2*R*, 4*R*)-4-Fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2*R*, 3*S*)-3-(2-nitrofenil)-1-tosilaziridin-2-il)metanona, 50a.



Rdto. 31%. $[\alpha]_D^{20} = +128.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 1.01 (t, *J* = 7.35 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.15 Hz, 2H), 7.35 (m, *J* = 7.35 Hz, 1H), 1.75 (m, *J* = 7.35 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.15 (d *J* = 4 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 3.05, 7.15, 8.89 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 2.25, 6.45, 8.67 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 2.7, 3.55, 6.3 Hz, 3H), 5.45 (m, *J* = 1.95, 7.1 Hz, 3H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.6, 21.7, 35.3, 46.6, 53.4, 60.4, 73.8, 92.0, 124.9, 126.1, 127.7, 128.5, 129.3, 129.5, 129.7, 130.1, 133.7, 136.2, 140.0, 143.5, 144.8, 147.9, 162.6. E.M.: Calculado para C₂₈H₂₉N₃O₆S: 535.62, encontrado (FAB): 535.82.



(-)-((2*R*, 4*R*)-4-Fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2*R*, 3*R*)-3-(2-nitrofenil)-1-tosilaziridin-2-il)metanona, **50b**.

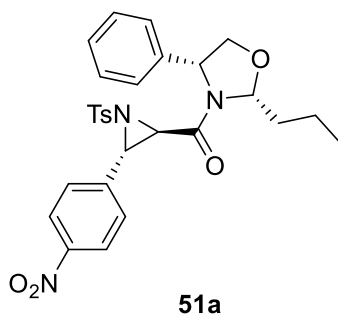


50b

Rdto. 41%. $[\alpha]_D^{20} = -134.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.28 (m, *J* = 7, 6 Hz, 1H), 1.35 (m, *J* = 7.3, 6.4 Hz, 1H), 1.51 (m, *J* = 9.6, 5.05 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 3.75, 8.85 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.15 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 8.9, 2.15 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 3.95 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.42 (m, 7H), 7.75 (d, 1H), 8.11 (d, 1H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 18.4, 21.7, 34.8, 41.2, 45.8, 53.4, 59.9, 73.8, 91.4, 124.5, 126.1, 128.44, 128.7, 129.3, 130.1, 131.0, 133.7, 139.4, 145.7, 147.6, 163.1. E.M.: Calculado para C₂₈H₂₉N₃O₆S: 535.62, encontrado (FAB): 535.82.



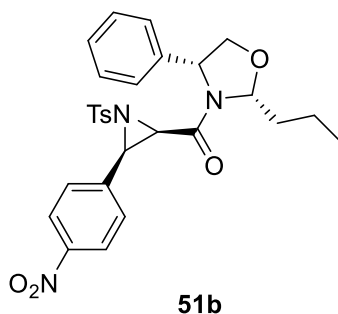
(+)-((2*R*, 4*R*)-4-Fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2*R*, 3*S*)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridin-2-il)metanona, 51a.



Rdto. 46%. $[\alpha]_D^{20} = +14.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.54 (m, $J = 2.9, 3.8, 7.25$ Hz, 2H), 1.75 (m, $J = 3.9, 7.25$ Hz, 1H), 2.33 (m, $J = 3.8, 7.25$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 2.9, 8.72$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 6.4, 8.75$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.31 (d, 4H), 7.38 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 8.01 (d, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 18.6, 21.7, 35.5, 45.9, 48.9, 60.7, 76.8, 91.6, 123.6, 126.2, 127.5, 127.9, 128.3, 129.2, 129.8, 136.2, 139.9, 140.2, 145.0, 147.9, 162.6. E.M.: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 535.62, encontrado (FAB): 535.82.



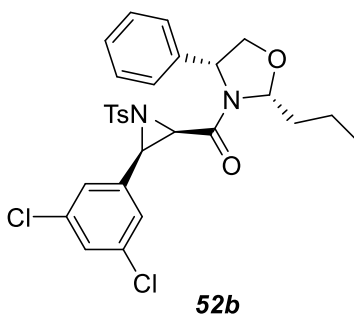
(+)-((2*R*, 4*R*)-4-Fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2*R*, 3*R*)-3-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridin-2-il)metanona, **51b**.



Rdto. 41%. $[\alpha]_D^{20} = +28.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.85 (t, *J* = 7.35 Hz, 3H), 1.24 (m, *J* = 1.9, 7.1 Hz, 2H), 1.41 (m, *J* = 2.4, 3.01 Hz, 1H), 1.75 (m, *J* = 2.7, 3.9, Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 7.35 Hz, 1H), 3.7 (d, *J* = 7.35 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 4.5, 9.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 6.85, 9.07 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 4.65, 6.57 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 2.45, 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.88 (d, 2H), 7.98 (d, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.09, 21.7, 34.8, 45.1, 60.4, 73.8, 91.7, 122.9, 126.8, 127.9, 128.1, 128.4, 129.3, 130.0, 133.8, 138.4, 145.5, 147.7, 161.0. E.M.: Calculado para C₂₈H₂₉N₃O₆S: 535.62, encontrado (FAB): 535.82.



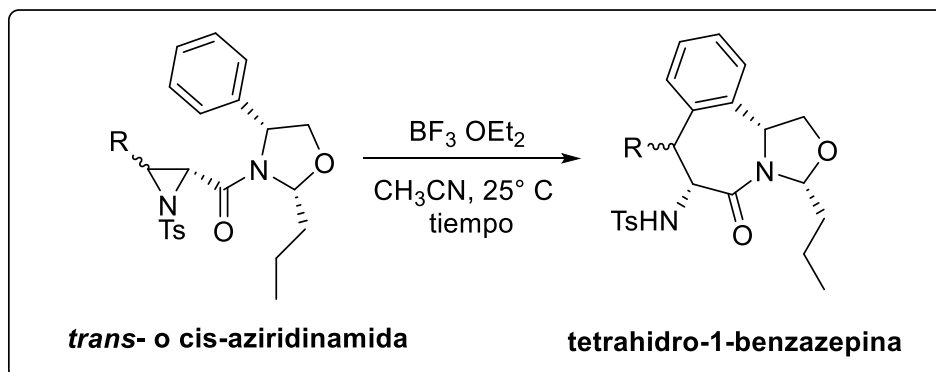
(+)-((2*R*, 4*R*)-4-Fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2*R*, 3*R*)-3-(3,5-diclorofenil)-1-tosilaziridin-2-il)metanona, **52b**.



Rdto. 32.5%. $[\alpha]_D^{20} = +141.2$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.28 (m, $J = 7.5, 8.7$ Hz, 2H), 1.44 (m, $J = 7.2, 7.8$ Hz, 1H), 1.85 (m, $J = 6.9, 10.9$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 3.9, 9$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 6.6, 9$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.29 (m, $J = 2.7, 4.8$ Hz, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.32 (m, 8H), 7.89 (d, 2H). Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 559.5, encontrado (FAB): 559.60.



6.8 Ciclación intramolecular 7-endo Friedel.Crafts, a partir de la apertura de las 2,3.aziridincarboxamidas.



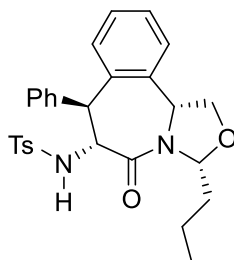
Síntesis de tetrahidro-1-benzazepinas.

Procedimiento General:

A una solución de la correspondiente 2,3-aziridin carboxamida, (1.03 mmol, 1.0 equiv.) en CH_3CN (12 mL), a 25°C , se agrega BF_3OEt_2 (0.5 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 5-8 min. Finalmente la reacción se termina adicionando una solución de HCl (1 M, 6 mL), se deja en agitación por 30 min. mas. Posteriormente la fase orgánica es separada, y se adicionan Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el solvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna flash.



(+)-4-Metil-N-((3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-5-oxo-7-fenil-3-propil-1,3,5,6,7,11*b*-hexahidrobenzo[*c*]oxazolo-[3,4-*a*]azepin-6-il)bencensulfonamida, 53a.

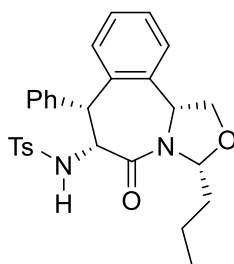


53a

Rdto. 95%, $[\alpha]_D^{20} = +13.8$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IR (KBr) 3255, 1660, 1092 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.89 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.17 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 6.3, 9.4$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 4.7, 9.4$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 9.0, 11.5$ Hz, 1H), 5.2 (dd, $J = 2.6, 7.9$ Hz, 1H), 5.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.9 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 8H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 17.1, 21.5, 34.3, 53.3, 56.1, 58.8, 68.4, 90.7, 124.1, 126.5, 126.8, 127.0, 128.0, 128.5, 129.3, 133.9, 134.5, 137.0, 140.1, 143.1, 143.2, 166.3. Aceite blanco. E.M.: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 490.19, encontrado (FAB): 490.1912.



(+)-4-Metil-N-((3*R*,6*R*,7*R*,11*bR*)-5-oxo-7-fenil-3-propil-1,3,5,6,7,11*b*-hexahidrobenzo[*c*]oxazolo-[3,4-*a*]azepin-6-il)bencensulfonamida, 53b.

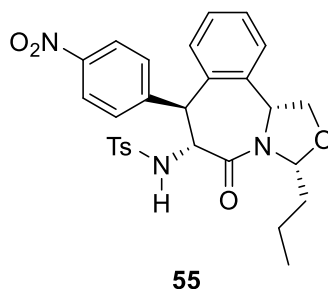


53b

Rdto. 15%, $[\alpha]_D^{20} = +20.9$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IR (KBr) 3255, 1660, 1092 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 4.35 (t, $J = 9.06$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 3.3, 6.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 2.4$, 1H), 4.81 (dd, $J = 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 5.0 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.9 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 7H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 18.2, 21.5, 34.9, 53.3, 56.1, 57.4, 71.1, 91.0, 125.4, 127.0, 127.2, 127.5, 127.9, 128.2, 129.7, 133.1, 134.0, 136.5, 138.6, 143.7, 166.3. Aceite Incoloro. E.M.: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 490.19, encontrado (FAB): 490.1912.



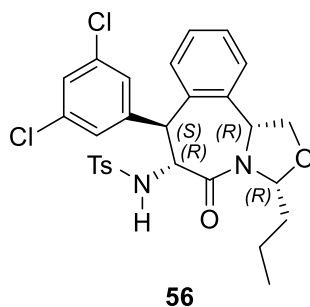
(+)-4-Metil-N-((3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-7-(4-nitrofenil)-5-oxo-3-propil-1,3,5,6,7,11b-hexahidrobenzo[*c*]oxazolo-[3,4-*a*]azepin-6-il)bencensulfonamida, 55.



Rdto. 95%, $[\alpha]_D^{20} = +107.6$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IR (KBr) 2922, 1672, 1514, 1155 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0.76 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 6.5, 9.4$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 4.6, 9.4$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 8.7, 12.0$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz, 1H), 5.47 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07-7.26 (m, 8H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 17.1, 21.3, 34.3, 53.0, 56.1, 58.5, 68.5, 90.8, 123.6, 124.6, 126.8, 127.1, 128.3, 129.3, 130.2, 133.7, 134.7, 136.8, 138.5, 143.7, 146.5, 150.8, 165.7. Aceite blanco. E.M.: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 535.17, encontrado (FAB): 535.1735.



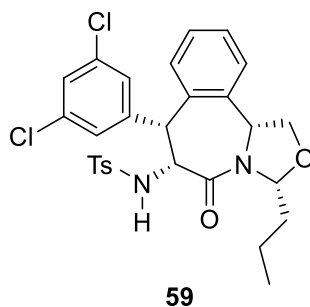
(+)-N-((3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-7-(3,5-Diclorofenil)-5-oxo-3-propil-1,3,5,6,7,11b-hexahidrobenzo[*c*]oxazolo-[3,4-*a*]azepin-6-il)-4-metilbencensulfonamida, 56.



Rdto. 80%, $[\alpha]_D^{20} = +21.0$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.96- 1.13 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 6.3, 9.6$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 4.2, 9.6$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 8.7, 12.0$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 17.0, 34.2, 52.9, 56.0, 58.6, 68.1, 90.8, 124.3, 126.6, 127.0, 128.3, 129.3, 133.7, 134.8, 146.7, 165.6. Aceite blanco. E.M.: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 559.50, encontrado (FAB): 559.5024.




(-)-N-((3R,6R,7R,11bR)-7-(3,5-Diclorofenil)-5-oxo-3-propil-1,3,5,6,7,11b-hexahidrobenzo[c]oxazolo-[3,4-a]azepin-6-il)-4-metilbencensulfonamida, 59.




Rdto. 60%, $[\alpha]_D^{20} = -223.7$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25-1.52 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 4.35 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 3.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.65 (sa, 1H), 4.84 (dd, $J = 7.2, 8.7$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 7.5, 8.1$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.92 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 18.3, 21.5, 35.1, 52.6, 56.0, 57.3, 71.1, 91.2, 125.9, 126.9, 127.8, 128.3, 129.9, 133.0, 134.5, 137.1, 142.0, 144.0, 165.9. Aceite blanco. E.M.: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 559.50, encontrado (FAB): 559.5024.



PUBLICACIONES DE ESTA TESIS:

 “*Oxazolidine Sulfur Ylides Derived from Phenylglycinol for the Specific and Highly Diastereoselective Synthesis of Aryl and Alkyl trans-Epoxyamides*” Paola G. Gordillo, David M. Aparicio, Marcos Flores, Angel Mendoza, Laura Orea, Jorge R. Juárez, Gabriela Huelgas, Dino Gnecco, Joel L. Terán. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561-5565.

 “*7-endo cyclisation of 2,3-epoxiamides and 2,3-aziridinecarboximides by intramolecular Friedel Crafts reaction.*” Ángel Palillero-Cisneros, Paola G. Gordillo-Guerra, David M. Aparicio-Solano, Dino Gnecco, Ángel Mendoza, Jorge R. Juárez, Joel L. Terán. *Tetrahedron Asymmetry.* **2015**, 26, 95-101.

