

Benemérita Universidad
Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

Posgrado en Ciencias Químicas



Métodos asimétricos para la síntesis del curcumeno

Que para obtener el título de Maestro en Ciencias Químicas

Presenta

I.Q. Mildred M. López Vázquez

Directores de tesis

Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez

Dra. Estibaliz Sansinenea Royano

Junio 22, 2015



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Jesús Sandoval Ramírez, Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dra. Gabriela Huelgas Saavedra y la Dra. Blanca Martha Cabrera Vivas, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada “**Métodos asimétricos para la síntesis del Curcumeno**”, que presenta la alumna **Mildred María López Vázquez** para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los dos días del mes de junio del año dos mil quince.

ATENTAMENTE

Dr. Jesús Sandoval Ramírez

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Gabriela Huelgas Saavedra

Dra. Blanca Martha Cabrera Vivas

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES.....	5
2.1 Aplicación y utilidad del curcumeno	5
2.2 Síntesis del curcumeno	7
3. OBJETIVOS.....	23
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	24
4.1 Estudio de la reducción enantioselectiva	24
4.2 Determinación de la enantioselectividad y configuración absoluta	31
4.3 Síntesis del ligante pybox 108 y evaluación de diferentes ligantes en la reacción de reducción enantioselectiva	34
4.4 Síntesis del curcumeno	38
4.5 (S)-metilbencilamina como inductor quiral en la hidrogenación de but-2- enoatos de etilo.....	41
4.6 (S)-metilbencilamina como inductor quiral en la obtención del ácido 3-(2- metoxi-4-metilfenil)butanoico quiral.....	43
4.7 Hidrogenación asimétrica.....	45
4.8 (1S,2R)-(+)-efedrina como agente derivatizante del ácido 3-(2-metoxi-4- metilfenil)butanoico.	48
5. CONCLUSIONES	50
6. PARTE EXPERIMENTAL	52
6.1 Generalidades.....	52
7. BIBLIOGRAFÍA.....	73
ANEXO. ESPECTROS DE RMN.....	76

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos aromáticos de tipo bisabolanos, los cuales han sido el objeto de estudio para muchos químicos durante decenas de años, son una gran familia de sesquiterpenos. Los sesquiterpenos son un grupo de terpenoides que están formados por la combinación de tres unidades isoprenoides y se encuentran ampliamente distribuidos en muchos aceites esenciales. Muchos de estos aceites han sido utilizados en la industria de los perfumes. Los bisabolanos son sesquiterpenos que exhiben un amplio rango de actividades biológicas y se caracterizan por tener un centro estereogénico en la posición bencílica.

Entre el amplio grupo de bisabolanos, el (S)-(+)-curcumeno es un compuesto aromático mayoritario en el aceite de *Zingiber officinale* (aceite de jengibre) y fue primeramente aislado de unas estructuras subterráneas de donde brotan las raíces llamadas rizomas de la planta *Curcuma aromatica*. Durante varios años, diferentes síntesis se han llevado a cabo para obtener el curcumeno enantioenriquecido.

Algunas síntesis generan excelentes rendimientos y excesos enantioméricos, sin embargo, emplean catalizadores metálicos o ligantes que son costosos, un poco inaccesibles y además contaminan el ambiente. Incluso las síntesis de los ligantes son costosas y su rendimiento no es muy bueno. Otros métodos emplean agentes biológicos que no son fáciles de manipular y requieren condiciones de almacenamiento especiales por su naturaleza enzimática. Por lo que es importante seguir desarrollando nuevas metodologías que sean ambientalmente seguras y fáciles de implementar.

En el presente trabajo se describen dos métodos asimétricos para la obtención del ácido 3-(*p*-tolil)butanoico y el ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico quirales. El primer método involucra la aplicación de una reducción enantioselectiva catalítica llevada a cabo con ligantes de simetría C₂, cloruro de cobalto y borohidruro de sodio como agente reductor. Los ligantes empleados fueron box, pybox y

semicorrina. En el segundo método se aplica una reacción de hidrogenación diastereoselectiva donde la (S)-metilbencilamina es valorada como auxiliar quiral en la reacción de hidrogenación. El objeto de aplicar estos métodos asimétricos es la obtención de fragmentos moleculares que contengan un centro estereogénico en una posición bencílica que sean útiles para síntesis total de sesquiterpenos bisabolanos. En este trabajo se presenta además una síntesis racémica del curcumeno, sustancia con importantes actividades biológicas.

2. ANTECEDENTES

2.1 Aplicación y utilidad del curcumeno

Los compuestos aromáticos de tipo bisabolanos, los cuales han sido el objeto de estudio para muchos químicos,¹⁻⁶ son una gran familia de sesquiterpenos monocarbocíclicos. Los bisabolanos pueden tener varios isómeros dependiendo de la posición de los dobles enlaces, pero el γ -bisabolano es el más importante y se encuentra en una amplia gama de aceites esenciales: de la mirra, el limón, la lima, la bergamota, entre otros, por lo que son utilizados como aditivos en perfumes y cosméticos debido a su agradable, dulce, picante y balsámico olor.⁷⁻⁹ Los bisabolanos tienen un centro bencílico estereogénico, y muchas veces llevan un grupo metilo en esa posición. Entre el amplio grupo de bisabolanos sesquiterpenoides, el (S)-(+)-curcumeno (figura 1) es un compuesto aromático mayoritario en el aceite de *Zingiber officinale* (aceite de jengibre) y fue inicialmente aislado de las rizomas de la planta *Curcuma aromatica*.¹⁰⁻¹²

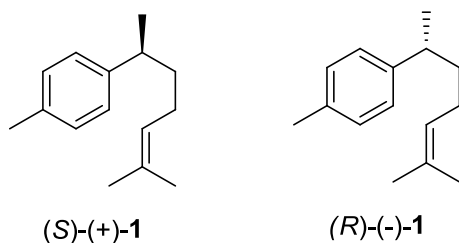


Figura 1. Estructuras de (S) y (R)-curcumeno.

En una de las últimas aplicaciones del curcumeno se señala que es un excelente repelente de las moscas blancas adultas.¹³ Respecto a esta última aplicación cabe destacar que el tomate cultivado (*Solanum lycopersicum* L.) y el tomate silvestre (*Solanum habrochaites*) son frutos ricos en terpenoides, entre los que destacan el curcumeno, el cual se aísla fácilmente de los frutos. Bleeker¹⁴ reportó que las moscas blancas (*Bermisia tabaci*) usaban semioquímicos para seleccionar la planta hospedera desde la distancia. Las moscas muestran un

comportamiento de repulsión a la hora de seleccionar las plantas que contienen terpenos, en particular los sesquiterpenos zingibereno y curcumeno (Figura 2).



Figura 2. Plantas de donde se aíslan los dos estereoisómeros del curcumeno y usos de los mismos.

Bleeker¹³ purificó el zingibereno y (±)-curcumeno para probar sus efectos en la toma de decisión inicial de las moscas blancas y generó las siguientes cuestiones: a) ¿las antenas de las moscas blancas pueden percibir esos volátiles?, b) ¿cómo tienen una percepción específica para diferentes estereoisómeros purificados del tomate y del jengibre? y c) ¿cómo los diferentes estereoisómeros influyen en la mosca para decidir si se posa sobre esa planta? Este autor reportó que los sesquiterpenos, (R)-curcumeno y 7-epizingibereno, aparentemente repelen a las moscas adultas incluso antes de aterrizar sobre las plantas, presumiblemente debido a que perciben que si se posan pueden estar expuestos a concentraciones más altas de estos compuestos que resultarían letales para ellas y su descendencia. Hoy en día, la estrategia principal de control de plagas es la aplicación de insecticidas; sin embargo, además del alto costo de los mismos hay que tener en cuenta el daño ambiental. Por ello, para reducir la aplicación de los insecticidas químicos se está trabajando en otros métodos que controlen las plagas. Uno de ellos es identificar repelentes de insectos naturales los cuales se podrían aplicar en la planta o cerca de

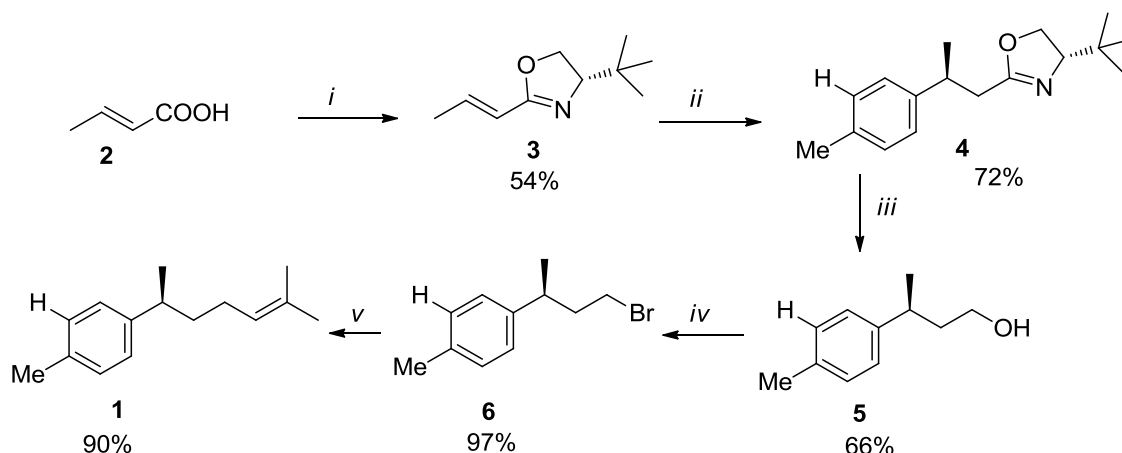
ella. Tomando en cuenta los trabajos de Bleeker, Schuurink y otros¹⁵ aislaron incluso el gen del 7-epizingibereno sintetasa, el cual fue integrado en el genoma de las plantas solanáceas para producir plantas transgénicas que tuvieran una mayor resistencia a las plagas de insectos.

Debido a estas interesantes aplicaciones, la síntesis del curcumeno ha sido extensivamente considerada para su estudio durante años y varias síntesis del (*R*)-(-)-curcumeno han sido reportadas. Incluso este compuesto es el intermediario clave en la síntesis de otros compuestos relacionados.^{16, 17}

2.2 Síntesis del curcumeno

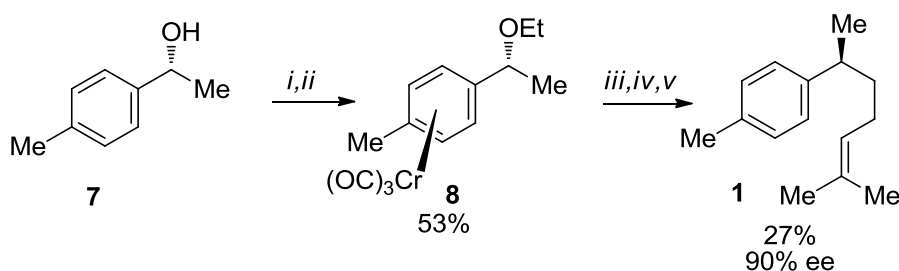
El paso clave para la síntesis de este compuesto es la formación de un estereocentro en la posición bencílica. Por lo tanto, con la intención de formar este estereocentro, varias síntesis del (*R*)-curcumeno han sido reportadas.

Meyers y Stoianova¹⁸ en 1997 reportaron una síntesis asimétrica del curcumeno. La oxazolina quiral **3** fue preparada a partir del ácido crotonico **2**, posteriormente se llevó a cabo una adición conjugada del reactivo arillitio sobre **3** para obtener el compuesto **4** en un 72% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 97:3. La hidrólisis del compuesto **4** seguido de una reducción, generó el alcohol **5**. Este alcohol se trató con tetrabromuro de 1,2-bis-(difenilfosfino)etano (DIPHOSBr) para conducir al bromuro **6** el cual fue acoplado con 2,2-dimetilvinil litio para obtener el (*S*)-curcumeno, como se muestra en el esquema 1.



Esquema 1. Reactivos y condiciones: *i*) ClCO_2Et , Et_3N , *t*-leucinol, SOCl_2 ; *ii*) ArLi , THF; *iii*) Hidrólisis, Reducción; *iv*) DIPHOSBr , CH_2Cl_2 ; *v*) $\text{Me}_2\text{C=CHLi}$, THF.

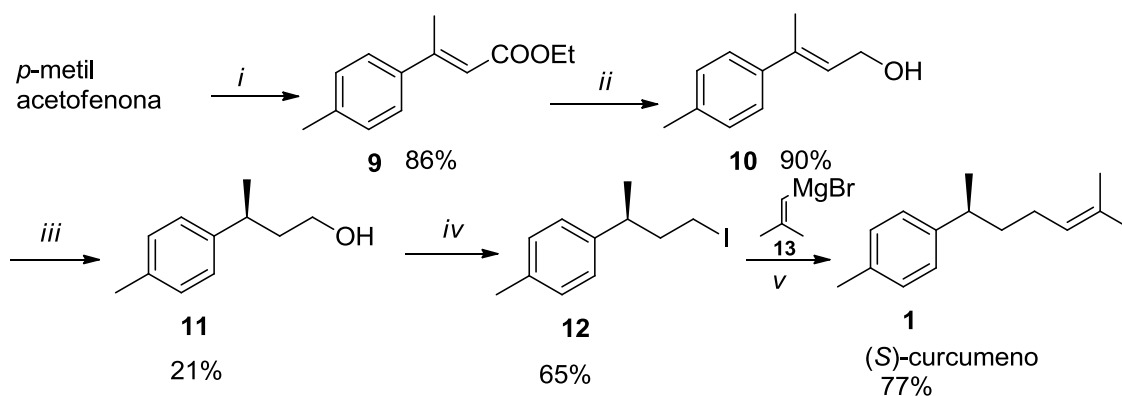
Schmalz ¹⁹ en 1999 reportó una síntesis enantioselectiva de cinco pasos del (S)-curcumeno (Esquema 2). El alcohol **7** -el cual se obtuvo en un 93% de exceso enantiomérico por una reducción enantioselectiva de *p*-metilacetofenona que es económica y comercialmente disponible- se trató con $\text{Cr}(\text{CO})_6$ para formar el compuesto **8**. El tratamiento de **8** con el 4,4'-di-*tert*-butilbifenillitio (LiDBB) y con 5-yodo-2-metil-pent-2-eno produjo el producto deseado, el cual después de una remoción oxidativa del $\text{Cr}(\text{CO})_3$ generó el (S)-curcumeno con una pureza enantiomérica del 90%.



Esquema 2. Reactivos y condiciones: *i*) EtBr , NaH , THF, tubo sellado, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 7h; *ii*) $\text{Cr}(\text{CO})_6$, Bu_2O , THF, $145\text{ }^\circ\text{C}$, 30 h, *iii*) LiDBB , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, *iv*) 5-yodo-2-metil-2-penteno; *v*) aire, luz solar.

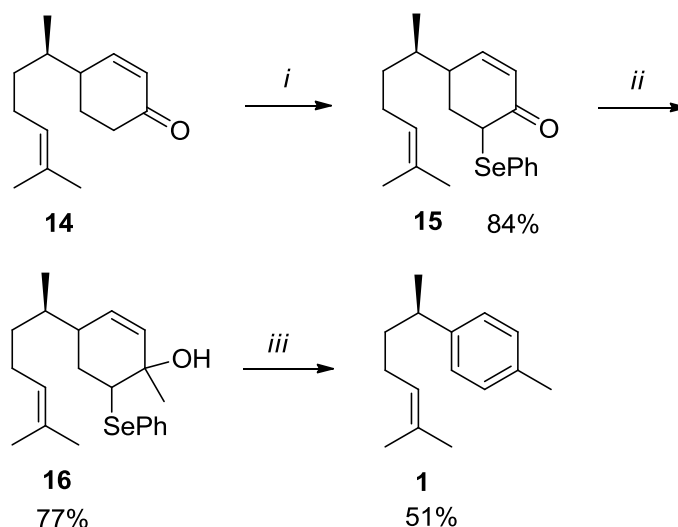
En el mismo año, Fuganti²⁰ reportó la síntesis del (S)-**1** utilizando la levadura fermentadora del pan. La síntesis comenzó con la reacción de Horner–Wadsworth–

Emmons de *p*-metilacetofenona con trietilfosfonoacetato e hidruro de sodio para generar el éster **9**. Una siguiente reducción del éster **9** con DIBAL-H produjo el alcohol alílico **10**. La reacción de **10** con la levadura del pan durante 3-5 días a temperatura ambiente produjo el (S)-(1)-3-(*p*-tolil)butanol **11** en un 21% de rendimiento aislado y excelente pureza óptica (ee>95%). El alcohol **11** se convirtió en el ioduro **12** el cual después de acoplarlo con el Grignard **13** generó el curcumeno enantiopuro, como se muestra en el esquema 3.



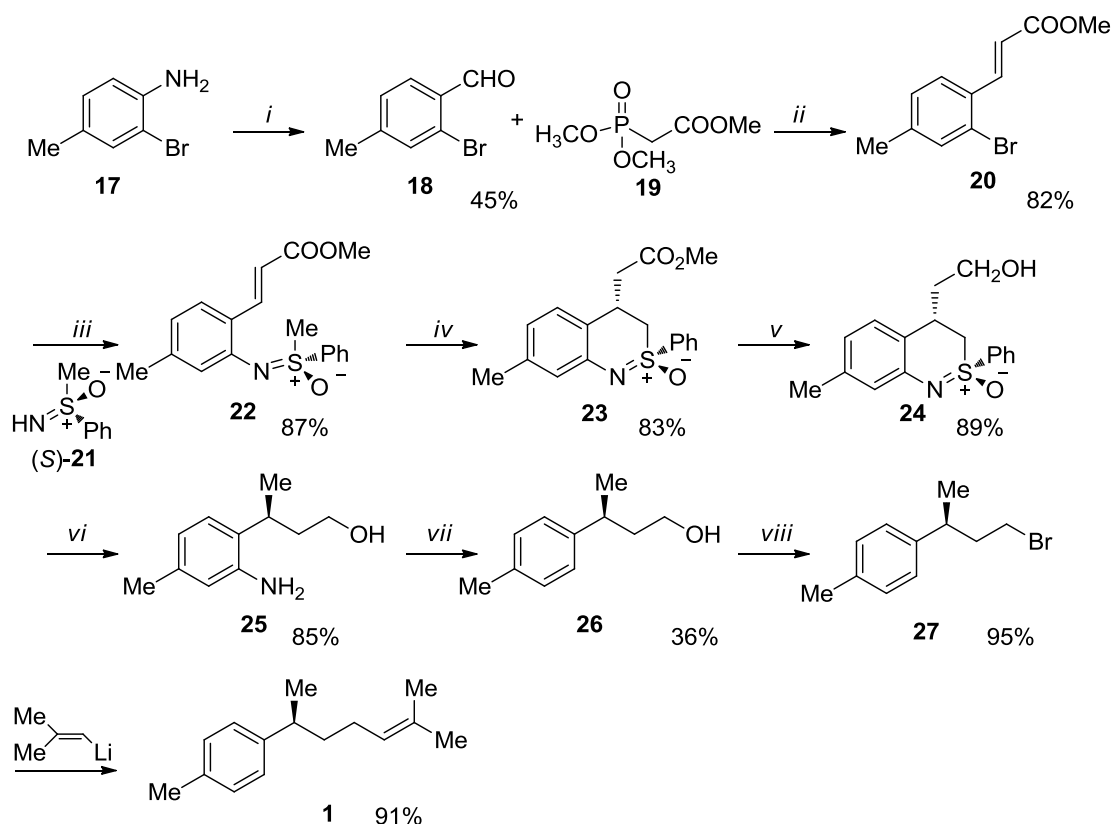
Esquema 3. Reactivos y condiciones: *i*) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{COOEt}$, NaH, THF, *ii*) DIBAL-H, THF, *iii*) Levadura del pan, 5 d; *iv*) TsCl, Py, NaI, acetona, 65%; *v*) **13**, THF, CuI cat.

Hagiwara²¹ en el año 2002 describió una síntesis del (*R*)-curcumeno. La síntesis inició con la reacción del enolato cinético de la enona quiral **14** con LDA y el cloruro fenilselenio en la presencia de HMPA para obtener el seleniuro **15** en un rendimiento del 84%. La adición de MeLi a **15** dio el alcohol **16** en un rendimiento del 77%. La oxidación con PCC del alcohol **16** generó el (*R*)-curcumeno **1** en un 51% de rendimiento por una eliminación espontánea del ácido benceno selénico y una posterior deshidratación, tal y como se muestra en el esquema 4.



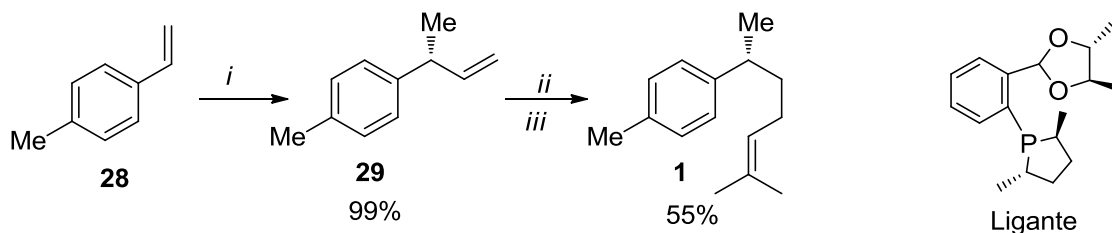
Esquema 4. Reactivos y condiciones: *i*) LDA, THF, PhSeCl; *ii*), MeLi, Et₂O; *iii*) PCC, CH₂Cl₂.

Un año después, Harmata²² reportó la síntesis del (S)-curcumeno. Un derivado de la anilina **17** fue convertido en un derivado del *o*-bromobenzaldehído **18** vía un procedimiento conocido. La reacción de **18** con el anión del fosfonato **19** generó el éster **20** en un rendimiento del 82%. El éster **20** se acopló con el (S)-**21** para generar la sulfoximina **22** en un excelente rendimiento. La reacción de **22** con la formación del anillo generó **23** en un 83% de rendimiento como un simple estereoisómero. El tratamiento de **23** con el hidruro de litio y aluminio generó la benzotiazina **24**. La desulfuración de **24** con una amalgama de sodio produjo **25** en un 85% de rendimiento. Una desaminación reductiva de **25** dio el alcohol **26** el cual posteriormente fue bromado para generar el compuesto **27**. La reacción de **27** con el organolitio apropiado produjo el (S)-**1** en un excelente rendimiento, como se muestra en el esquema 5.



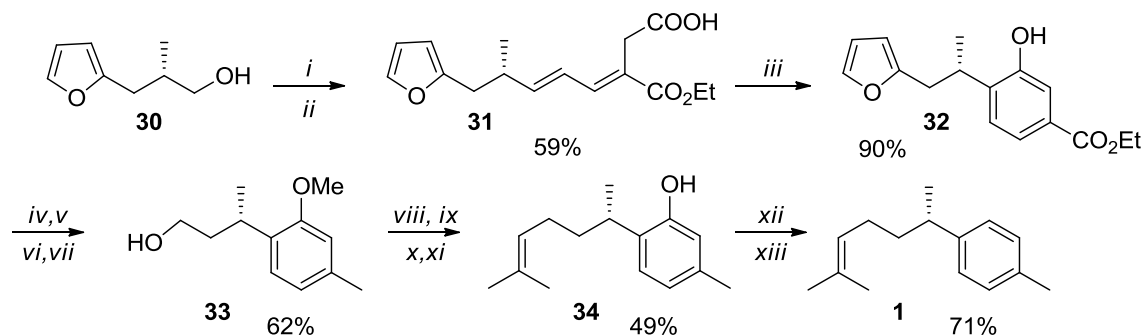
Esquema 5. Reactivos y condiciones: *i*) NaNO_2 ac., HCl, CH_2NOH , CuSO_4 , Na_2SO_3 , NaOAc, H_2O ; *ii*) *n*-BuLi, THF, 0 °C-t.a, toda la noche; *iii*) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, *rac*-BINAP, Cs_2CO_3 , tolueno, 110 °C, 44 h; *iv*) LDA, THF, -78 °C, 1h; *v*) LAH, THF, 0 °C, 1h; *vi*) Na/Hg, MeOH/THF, t.a, 12 h; *vii*) HCl/ NaNO_2 , NaBH_3CN , 0 °C; *viii*) Br_2 , $(\text{Ph}_2\text{PCH}_2)_2$, CH_2Cl_2 , 0 °C-t.a.

Zhang y Rajanbabu²³ en el año 2004 describieron una síntesis corta de tres pasos. La síntesis comenzó con una hidrovinylicación asimétrica catalizada por níquel del 4-metilestireno **28** utilizando el ligante 1-aryl-2,5-dialquilfosfolano para generar **29** en un rendimiento del 99% y una relación diastereomérica de 93:7 (*R*:*S*). El tratamiento de **29** con 9-BBN en THF, seguido de la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4 , 2-metil-1-bromopropeno, y dioxano con agitación a 60 °C produjo el (*R*)-curcumeno como un aceite incoloro, como se muestra en el esquema 6.



Esquema 6. Reactivos y condiciones: *i*) Etileno (1 atm), [(allyl)Ni-Br]₂/ ligante para la hidrovinylicación asimétrica, CH₂Cl₂, NaBH₄, -55 °C, 2 h; *ii*) 9-BBN, THF, 0 °C-ta; *iii*) 2-metil-1-bromopropeno, Pd(0) cat, K₃PO₄, 60 °C, THF/dioxano, 14 h.

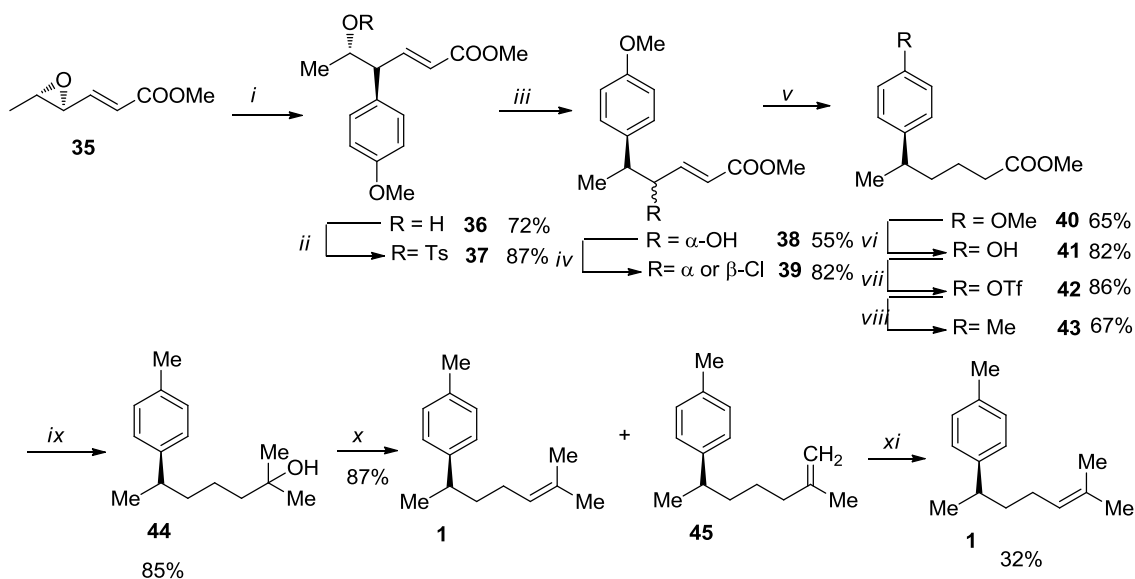
Serra²⁴ reportó la síntesis del (S)-curcumeno utilizando el (-)-3-furil-2-metilpropanol quiral **30**. El grupo hidroxilo se manipula para obtener el compuesto **31**, el cual se cicla para obtener el fenol **32** con Et₃N/CICOOEt como un agente activante. El fenol **32** se sometió a varios pasos de reacción para generar el alcohol **33**, el cual puede ser convertido en el ioduro correspondiente y acoplado con el bromuro de isobutenil magnesio en la presencia del ioduro de cobre (I) para obtener un producto que tiene todo el esqueleto bisabolano. Una siguiente desprotección del éter metílico genera el (S)-curcufenol **34**, el cual puede ser reductivamente desoxigenado para obtener el (S)-1, como se muestra en el esquema 7.



Esquema 7. Reactivos y condiciones: *i*) C-2 homol. (4 pasos); *ii*) Reacc. Wittig; *iii*) Et₃N/CICOOEt; *iv*) K₂CO₃, MeI; *v*) O₃, NaBH₄; *vi*) LiAlH₄; *vii*) H₂, Pd/C; *viii*) TsCl, Py; *ix*) NaI; *x*) Me₂C=CHMgBr, CuI, cat; *xi*) NaI/MeCN, Me₃SiCl, *xii*) MsCl/Et₃N; *xiii*) Li, NH₃ líq.

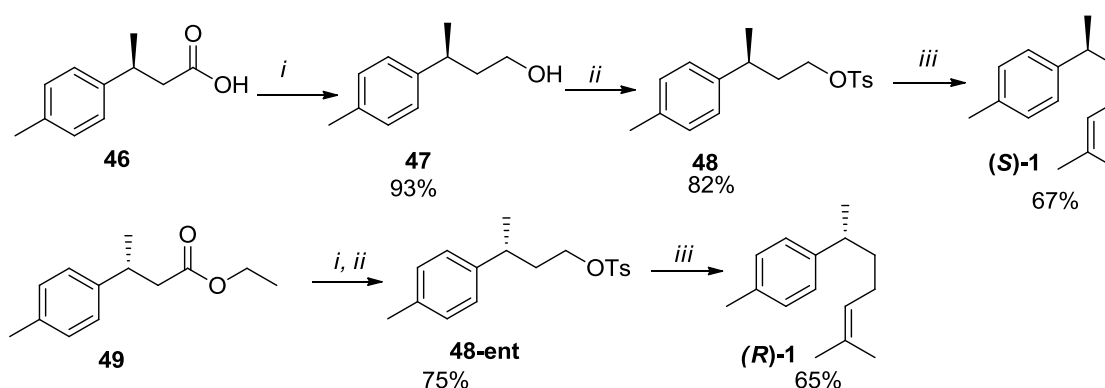
Ehara reportó otra síntesis la cual comenzó con la reacción de apertura del anillo del epóxido **35** con anisol obteniendo **36** en un 72% de rendimiento. El tratamiento de **36** con el cloruro de tosilo generó el tosilado correspondiente **37** en

un 87% de rendimiento, el cual fue sometido a solvólisis en MeNO₂ saturado con agua para obtener el producto de migración **38** en un 55% de rendimiento. El tratamiento de **38** con *N*-clorosuccinimida y trifetilfosfina generó un simple isómero **39** en un 82% de rendimiento, el cual fue sometido a hidrogenólisis para generar el éster saturado **40** en un 65% de rendimiento. La desmetilación de **40** con una combinación de AlCl₃ y dodecanotiol generó el fenol **41** en un 82% de rendimiento, el cual fue tratado con el anhídrido trifluorometanosulfónico para generar el correspondiente trifluorometanosulfonato **42** en un 86% de rendimiento. La reacción de **42** con tetrametilestaño en la presencia de paladio tetraquis(trifenilfosfina) generó el compuesto **43** en un 67% de rendimiento. El tratamiento de **43** con MeLi produjo el compuesto **44** seguido de una deshidratación que generó una mezcla de productos **1** y **45** en un 87% de rendimiento. Esta mezcla fue tratada con el reactivo de Grubbs de segunda generación para generar el (*R*)- **1**, como se muestra en el esquema 8.²⁵



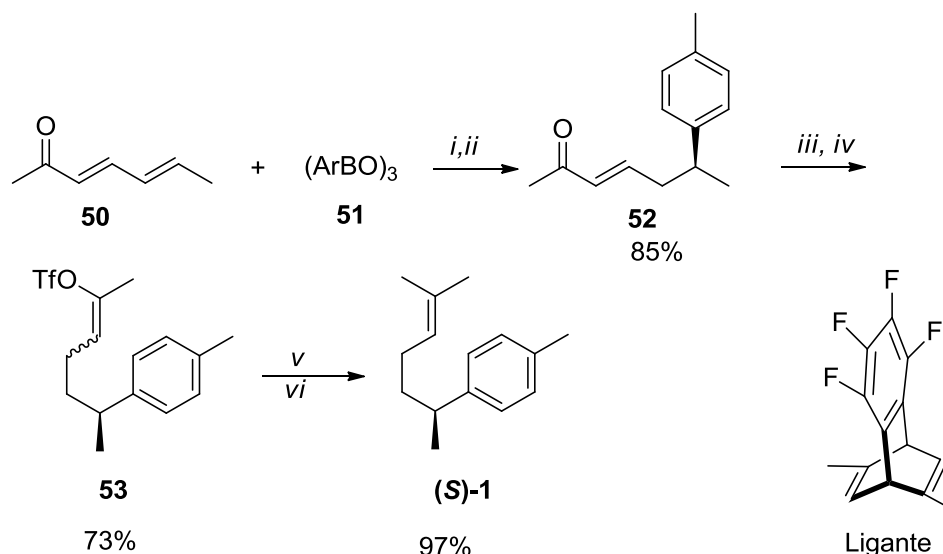
Esquema 8. Reactivos y condiciones: *i*) BF₃·Et₂O/CH₂Cl₂, -20 °C; *ii*) TsCl/Py, ta; *iii*) H₂O/MeNO₂, 50 °C; *iv*) NCS/Ph₃P/MeCN, t.a; *v*) H₂(20%) Pd(OH)₂/C, MeOH; *vi*) C₁₂H₂₅SH/AlCl₃/CH₂Cl₂, t.a; *vii*) Tf₂O/Py/CH₂Cl₂, t.a; *viii*) Me₄Sn/Pd(PPh₃)₄/DMF, 80 °C; *ix*) MeLi/THF, 0 °C; *x*) TsOH·H₂O/MgSO₄/tolueno, 50 °C; *xi*) Reactivo de Grubbs/ClCH₂CH₂Cl, 60 °C.

Kamal²⁶ describió una eficiente síntesis enantioselectiva del (*R*)-1 y (*S*)-1. El ácido enantioméricamente puro **46**, obtenido por una resolución mediante la lipasa, fue reducido al correspondiente alcohol primario **47** por el tratamiento del hidruro de litio y aluminio, el cual fue luego transformado al sulfonato tosilo **48** bajo condiciones suaves. El compuesto **48** fue tratado con el bromuro 2-metil-1-propenilmagnesio y catalizado por el complejo bromuro de cobre y sulfuro de dimetilo para generar el compuesto (*S*)-curcumeno. El otro enantiómero (*R*)-1 fue también sintetizado a partir de **49**, el cual también fue obtenido por una resolución mediante lipasa, siguiendo la misma ruta secuencial, como se muestra en el esquema 9.



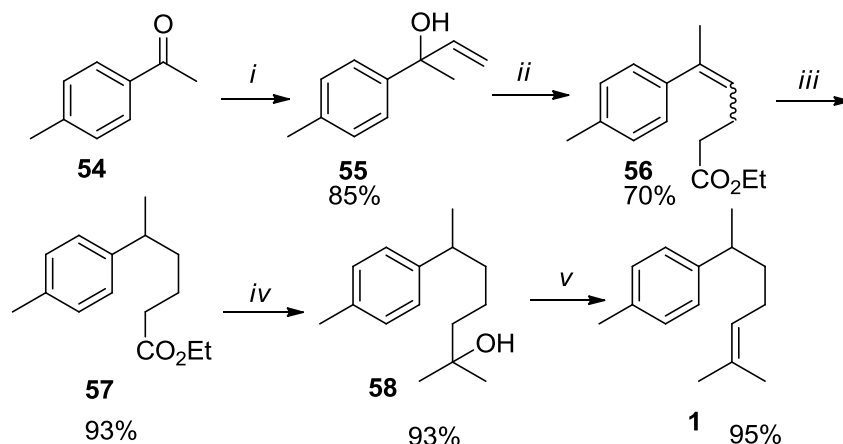
Esquema 9. Reactivos y condiciones: *i*) LiAlH₄, THF; *ii*) TsCl, TEA, DMAP, CH₂Cl₂; *iii*) (CH₃)₂C=CHMgBr, CuBr·Me₂S, THF.

Nishimura reportó en el año 2010 una adición 1,6 asimétrica catalizada por iridio y un dieno quirral de arilboroxinas para obtener el (*S*)-curcumeno. El grupo arilo fue exitosamente introducido en la reacción de **50** con **51**, generando el correspondiente compuesto **52**. Una hidrosililación catalizada por rodio de la enona conjugada **52** seguido por una triflación vía el enolato de litio generó el triflato **53**. Un acoplamiento cruzado catalizado por hierro con el bromuro de metil magnesio generó el (*S*)-curcumeno, como se muestra en el esquema 10.²⁷



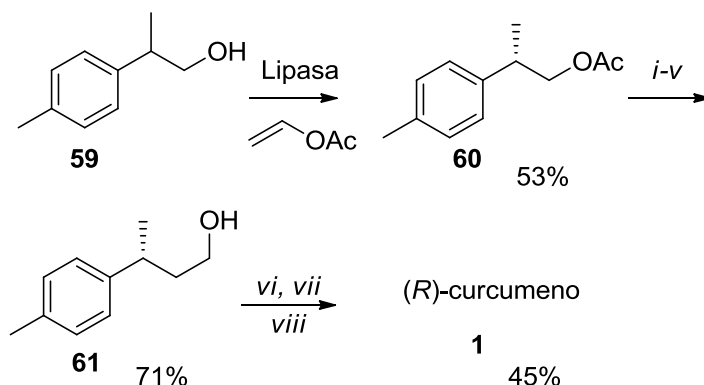
Esquema 10. Reactivos y condiciones: *i*) [IrCl(Ligante)]₂, K₂CO₃, MeOH, 30 °C, 20 h; *ii*) DBU, THF, ta, 12 h; *iii*) cat, [Rh(OH)(cod)]₂, PhMe₂SiH, THF; *iv*) MeLi, THF, 2-PiridinaNTf₂; *v*) cat Fe(acac)₃, MeMgBr; *vi*) THF/NMP.

Du y col. en el mismo año reportaron²⁸ la síntesis de varios sesquiterpenos como, el (±)-curcumeno, el (±)-curcufenol, el (±)-curcudiol y la (±)-curcuhidroquinona, en forma racémica a través de un rearrreglo de Johnson-Claisen. La síntesis comenzó con la acetofenona **54**, la cual después de una adición Grignard fue convertida al carbinol **55** en un 85% de rendimiento. El carbinol **55** sufrió un rearrreglo de Johnson-Claisen para dar el compuesto **56** en buen rendimiento. Los dobles enlaces fueron reducidos después de una hidrogenación catalítica para obtener **57** en un excelente rendimiento. El compuesto **57** fue expuesto a un exceso de ioduro de metil magnesio para generar el alcohol terciario **58**. El (±)-curcumeno fue obtenido después de una deshidratación de **58** por I₂, como se muestra en el esquema 11.



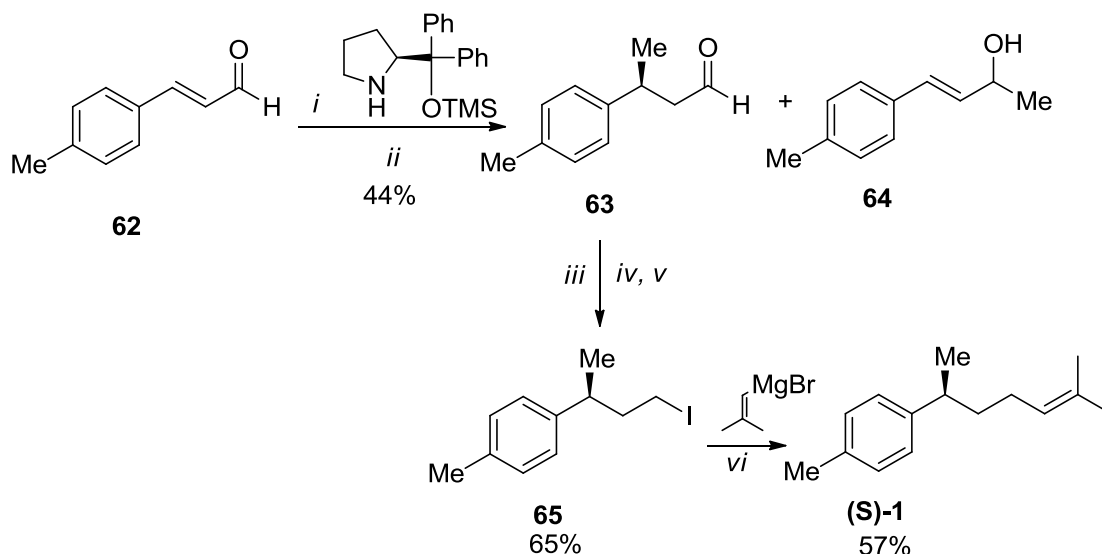
Esquema 11. Reactivos y condiciones: *i*) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a; *ii*) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, EtCOOH , $165\text{ }^\circ\text{C}$, 1d; *iii*) H_2 , 5% Pd/C, EtOAc ; *iv*) MeMgI , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ a t.a; *v*) I_2 , THF, reflujo.

Un año más tarde, Serra²⁹ describió una síntesis formal del (*R*)-curcumeno por la aplicación de una resolución mediante una lipasa de los 2-aryl-propanoles sustituidos. El alcohol **59** se trató con vinil acetato en *tert*-butilmetil éter en presencia de lipasas para obtener el compuesto **60** que fue convertido en 3-arylbutanol **61**, el cual después de varias reacciones generó el (*R*)-curcumeno, como se muestra en el esquema 12.



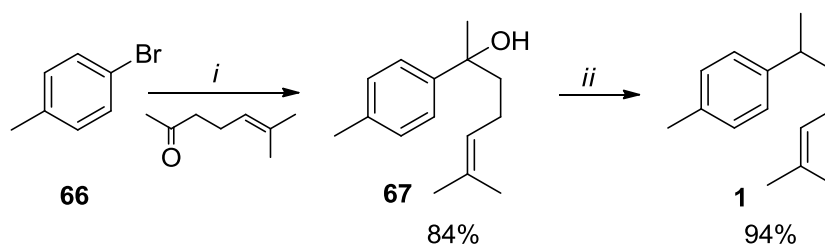
Esquema 12. Reactivos y condiciones: *i*) NaOH , MeOH , reflujo; *ii*) TsCl , Piridina, CH_2Cl_2 , ta; *iii*) NaCN , DMSO , $80\text{ }^\circ\text{C}$; *iv*) NaOH , dietilen glicol/ H_2O reflujo; *v*) LiAlH_4 , éter, reflujo. *vi*) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; *vii*) cloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina, Et_3N , DMF , $80\text{ }^\circ\text{C}$; *viii*) bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio, THF.

Afewerki³⁰ reportó una adición conjugada catalítica enantioselectiva del reactivo de organozinc R_2Zn al aldehído α,β -insaturado **62** usando $Cu(OTf)_2$ como un catalizador metálico, una amina quiral y la trifenilfosfina como un aditivo en THF a 60 °C para generar el derivado metilado **63** en 65% de rendimiento y una relación enantiomérica 97:3 y el alcohol **64**. Una siguiente reducción de **63**, tosilación y un desplazamiento nucleofílico generó el compuesto **65** en un 65% de rendimiento. La adición Grignard del bromuro de (2-metilpropenil)magnesio a **65** generó el (S)-curcumeno, como se muestra en el esquema 13.



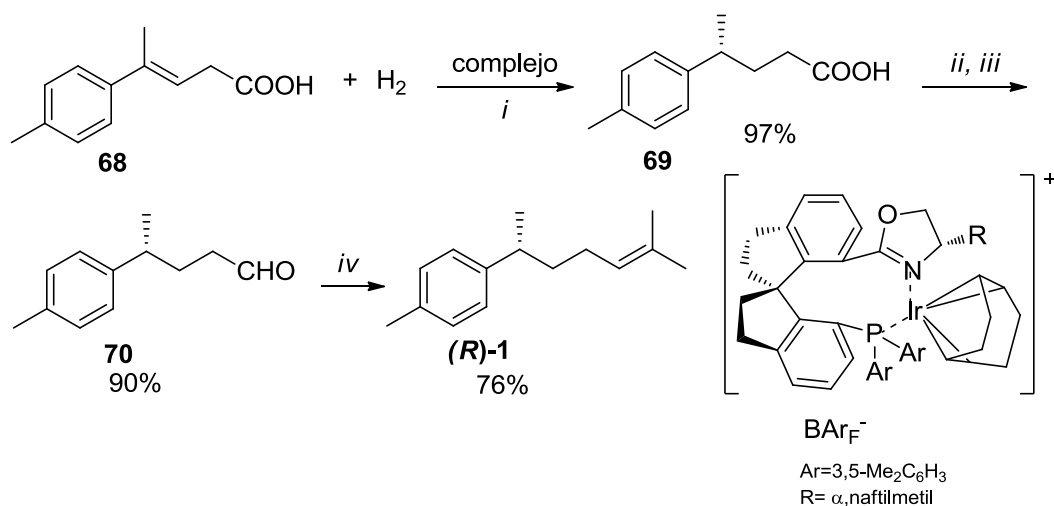
Esquema 13. Reactivos y condiciones: *i*) Me_2Zn , amina quiral, Ph_3P ; *ii*) $Cu(OTf)_2$ cat, Ph_3P , THF, 60 °C; *iii*) $NaBH_4$, CH_2Cl_2 , MeOH, 0 °C; *iv*) TsCl, Piridina, CH_2Cl_2 , t.a, 5 h; *v*) NaI, acetona, reflujo, 2 h; *vi*) bromuro de (2-metilpropenil)magnesio, CuI, THF, 0 °C, 5 h.

Du³¹ describió una síntesis total corta del (\pm)-curcumeno y otros miembros de la familia bisabolano. La síntesis comenzó a partir del 4-bromotolueno **66** el cual fue convertido al alcohol **67** por una reacción de adición entre el reactivo de litio del compuesto **66** y la isoprenilacetona. El alcohol **67** fue selectivamente reducido con $BF_3 \cdot Et_2O/Et_3SiH$ para dar el (\pm)-curcumeno, como se muestra en el esquema 14.



Esquema 14. Reactivos y condiciones: *i*) n -BuLi, Et₂O, -10°C - 0 °C, isoprenilacetona; *ii*) BF₃·Et₂O, Et₃SiH, 0 °C-t.a.

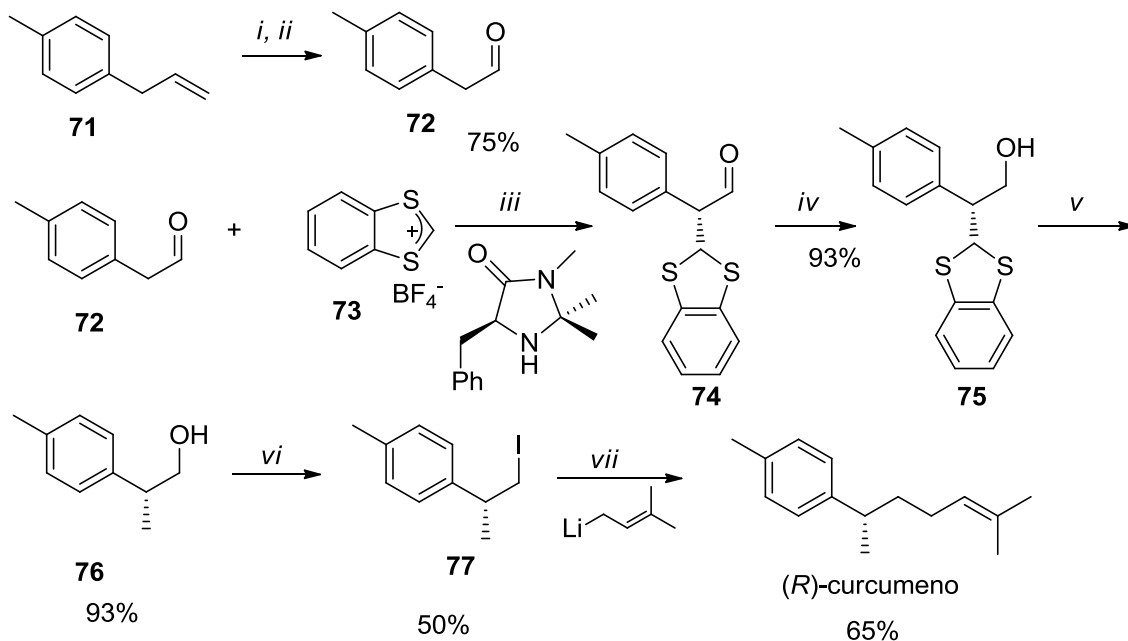
Song³² describió una hidrogenación altamente enantioselectiva catalizada por iridio del ácido carboxílico β,γ -insaturado **68** para obtener el ácido 4-aryl-pentanoico quiral **69** en un 97% de rendimiento y con un exceso enantiomérico de 94%. El ácido quiral **69** fue primero transformado a su correspondiente aldehído **70** por una esterificación y una posterior reducción. Una reacción de Wittig en el compuesto **70** generó el (*R*)-curcumeno, como se muestra en el esquema 15.



Complejos quirales espiro fosfina-oxazolona/Iridio
BArF⁻ = tetrakis [3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato

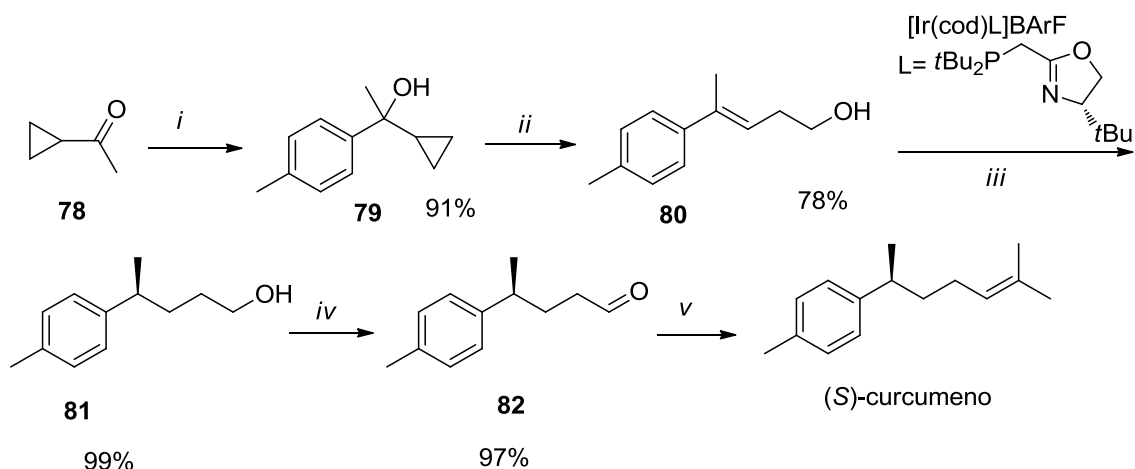
Esquema 15. Reactivos y condiciones: *i*) Complejo quiral de espiro fosfina-oxazolona/iridio, Et₃N MeOH, 65 °C; *ii*) CH₃I, K₂CO₃, DMF, rt; *iii*) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; *iv*) (CH₃)₂CH=PPh₃, THF, -15 °C.

Recientemente Gualandi³³ describió una α -alquilación organocatalítica altamente estereoselectiva de 2-arilacetaldehídos con el carbenio tetrafluoroborado comercialmente disponible. Ellos describieron una síntesis directa, enantioselectiva y fácil del (*R*)-curcumeno a partir del compuesto alílico **71** comercialmente disponible, el cual fue sometido a ozonólisis bajo condiciones de reacción estándar generando el aldehído **72** en altos rendimientos. El aldehído **72** se hizo reaccionar con tetrafluoroborato de 1,3-benzoditiolano **73** en CH₃CN/H₂O, empleando la imidazolidinona de MacMillan como un catalizador en la presencia o ausencia de bases inorgánicas. El exceso enantiómero (94%) del producto alquilado fue determinado después de una reducción del producto crudo **74** con NaBH₄. El producto deseado **75** se obtuvo en altos rendimientos y estereoselectividad utilizando un ligero exceso del aldehído. El alcohol **75** fue aislado y tratado con Níquel Raney para generar el correspondiente compuesto metilado **76**. La reacción procedió con buen rendimiento y sin racemización. El alcohol (*S*)-**76** fue convertido en el correspondiente ioduro **77** por un procedimiento bastante simple y conocido. La reacción de prenilitio con **77** generó el (*R*)-curcumeno, tal y como se muestra en el esquema 16.



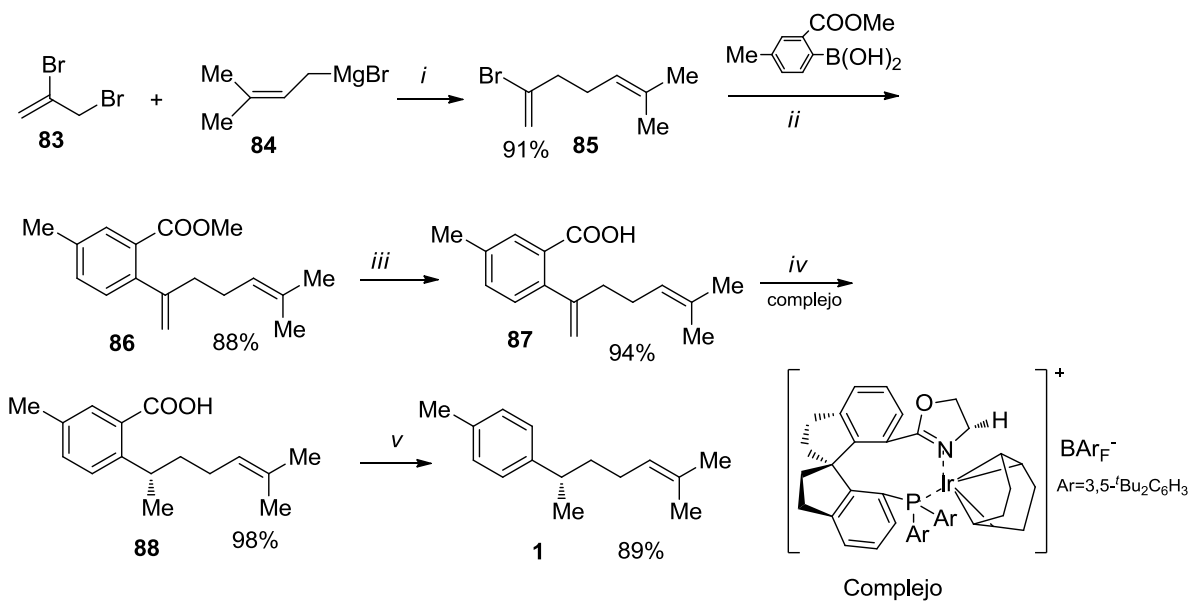
Esquema 16. Reactivos y condiciones: *i)* O_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$; *ii)* Ph_3P ; *iii)* Procedimiento A, imidazolidinona de MacMillan cat., $PhCOOH$, NaH_2PO_4 ; Procedimiento B, imidazolidinona de MacMillan, HCl , $MeCN/H_2O$; *iv)* $NaBH_4$, $MeOH$; *v)* H_2 , Raney-Ni, $EtOH$; *vi)* I_2 , Ph_3P , imidazol, Et_2O , $MeCN$; *vii)* THF , $-78\text{ }^\circ C$.

Bernasconi³⁴ reportó que los complejos de iridio y fosfinometil oxazolina fueron eficientes catalizadores altamente enantioselectivos para la hidrogenación asimétrica de los alcoholes alílicos 3,3-disustituidos y alcoholes homoalílicos relacionados. Estos complejos de iridio son usados en la síntesis total de cuatro sesquiterpenos bisabolanos entre los que se encuentra el (S)-curcumeno **1**. El alcohol homoalílico **80** fue fácilmente accesible a partir de la ciclopropil metil cetona **78** comercialmente disponible, por una transformación en dos pasos que implica una adición Grignard seguido de un rearrreglo catalizado por ácido del alcohol terciario **79**. Después de una hidrogenación asimétrica catalizada por iridio de **80**, el alcohol quiral resultante **81** fue convertido al aldehído **82** por una oxidación Parikh-Doering en un 97% de rendimiento. Para introducir el grupo alqueno se procedió con una reacción de Wittig obteniendo el (S)-curcumeno, como muestra el esquema 17.



Esquema 17. Reactivos y condiciones: *i*) *p*-TolMgBr, Et₂O, 0 °C a ta, 30 min.; *ii*) HClO₄, 1,4-dioxano, t.a, 20 h; *iii*) H₂, Iridio cat, THF, t.a, 15 h; *iv*) SO₃-Pi, Et₃N, DMSO, CH₂Cl₂, t.a 2 h; *v*) (CH₃)₂CH=PPh₃, THF, -15 °C.

Yang³⁵ reportó una hidrogenación asimétrica dirigida al grupo carboxilo de la olefina terminal α -alquil- α -arilo utilizando el catalizador quiral de espirio iridio. La síntesis enantioselectiva del (S)-curcumeno **1** fue lograda utilizando esta hidrogenación asimétrica catalítica como paso clave. Primero, el acoplamiento catalizado por cobre del 2,3-dibromoprop-1-eno **83** y el reactivo de Grignard **84** produjo el 2-bromo-6-metilhepta-1,5-dieno **85**. El acoplamiento Suzuki del bromuro **85** y el ácido borónico, seguido por una hidrólisis, dio el compuesto **87**. La hidrogenación de **87** fue realizada en la presencia del catalizador de Iridio para producir el ácido (S)-**88** en un 98% de rendimiento con un exceso enantiomérico de 96%. El (S)-curcumeno, fue preparado en un 89% de rendimiento mediante una descarboxilación del producto (S)-**88** con polvo de cobre, como se muestra en el esquema 18.



Esquema 18. Reactivos y condiciones: *i*) CuCN, THF, -78 °C; *ii*) Pd(PPh₃)₄, K₃PO₄, THF/dioxano, 85 °C; *iii*) NaOH, MeOH; *iv*) H₂, cat. Iridio, Et₃N, MeOH, 70 °C; *v*) Cu, quinolina, 220 °C.

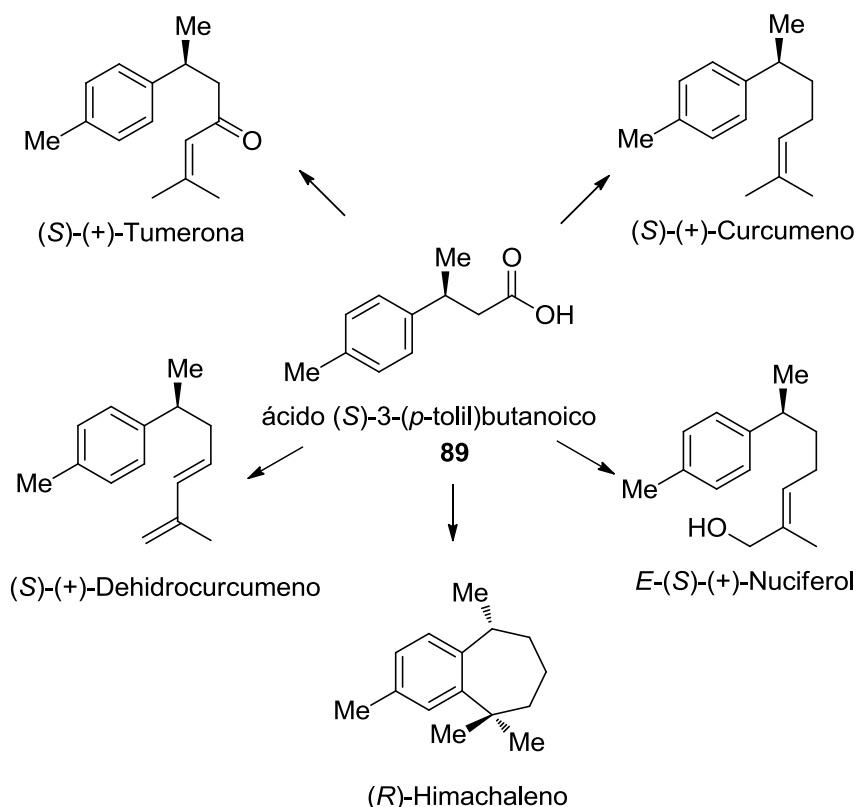
3. OBJETIVOS

- Se realizará la síntesis asimétrica del ácido 3-(*p*-tolil)butanoico y del ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico, importantes moléculas quirales precursoras de sesquiterpenos bisabolanos. Se emplearán diferentes metodologías como métodos enantioselectivos o diastereoselectivos.
- Se realizará un estudio sistemático de la reacción de reducción enantioselectiva catalítica, empleando diferentes ligantes quirales con simetría C₂ en la presencia de CoCl₂ y usando como agente reductor el borohidruro de sodio a diferentes temperaturas y diferentes tiempos de reacción, para producir moléculas quirales precursoras de sesquiterpenos tipo bisabolano.
- Se estudiará la reacción de hidrogenación diastereoselectiva de distintos isómeros geométricos quirales, donde la (*S*)-metilbencilamina actuará como auxiliar quiral y se determinará la eficiencia de la (*S*)-metilbencilamina para inducir quiralidad en una reacción de hidrogenación catalítica con Pd/C.
- Se estudiará la síntesis asimétrica del sesquiterpeno bisabolano más activo, el (*R*)-curcumeno, a partir del ácido 3-(*p*-tolil)butanoico quiral obtenido en los estudios anteriores.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Estudio de la reducción enantioselectiva

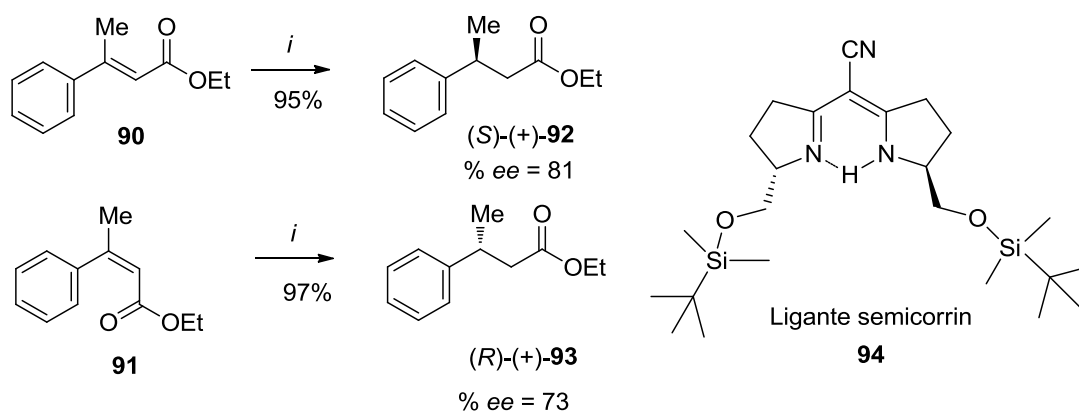
El ácido 3-(*p*-tolil)butanoico quiral **89** y sus derivados son valiosas moléculas constructoras en síntesis asimétrica. Estas moléculas han sido ampliamente usadas para la síntesis de importantes sesquiterpenos. En este contexto, algunos productos naturales de tipo sesquiterpeno bisabolano, como (*S*)-curcumeno, (*S*)-nuciferol, (*S*)-tumerona, (*S*)-dehidrocurcumeno y (*R*)-himachaleno (Esquema 19), han sido objeto de importantes investigaciones debido a que su estructura contiene un centro estereogénico bencílico además de exhibir importantes actividades biológicas como anticancerígenas o antimicrobiales. Estos productos naturales también han sido usados como aditivos en perfumes, saborizantes y cosméticos.



Esquema 19. El ácido 3-(*p*-tolil)butanoico quiral como precursor de sesquiterpenos bisabolanos.

El ácido 3-(*p*-tolil)butanoico quiral ha sido objeto de intensas investigaciones entre las que se destacan métodos diastereoselectivos utilizando auxiliares quirales, métodos enantioselectivos, métodos enzimáticos y métodos organocatalíticos.

Una metodología sintética destacable para generar derivados del ácido fue la descrita por Pfaltz en 1989,³⁶ en la que utilizó una reducción enantioselectiva de carboxilatos α,β -insaturados **90**, **91** con NaBH_4 y una cantidad catalítica del complejo quiral semicorrina-cobalto. En esta reacción ambos ésteres *Z/E* α,β -insaturados **90** y **91** fueron expuestos con NaBH_4 , 1 mol% de CoCl_2 y 1.2 mol% del ligante semicorrina **94** en EtOH/DMF a 25 °C obteniendo los compuestos saturados **92** y **93** en 95% y 97 % de rendimiento, 81% y 73% de exceso enantiomérico con las configuraciones (*S*) y (*R*), como se muestra en el esquema 20.



Esquema 20. Reducción enantioselectiva catalítica con NaBH_4 . Reactivos y condiciones: *i*) NaBH_4 , 1 mol% CoCl_2 , 1.2 mol% **94**, EtOH/DMF, 25 °C.

En el mecanismo de reacción se propone la formación del complejo metálico entre el ligante semicorrina **94** y el metal cobalto, seguido de la coordinación con el éster α,β -insaturado y una molécula de etanol (Figura 3). Este complejo metálico puede ser atacado por el lado menos impedido por un nuevo aducto formado por NaBH_4 , DMF y etanol. La reacción de reducción enantioselectiva catalítica con borohidruro de sodio fue regioespecífica debido a que el (*E*)-isómero produjo el producto saturado con configuración (*S*) y el (*Z*)-isómero produjo mayoritariamente el producto saturado con configuración (*R*).

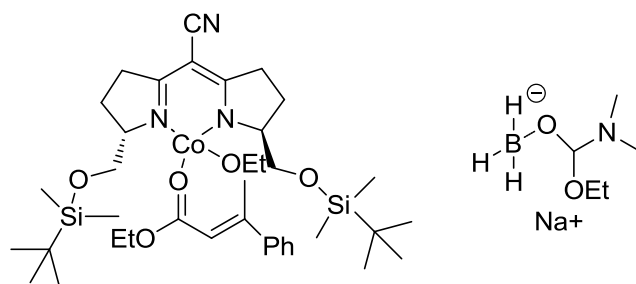
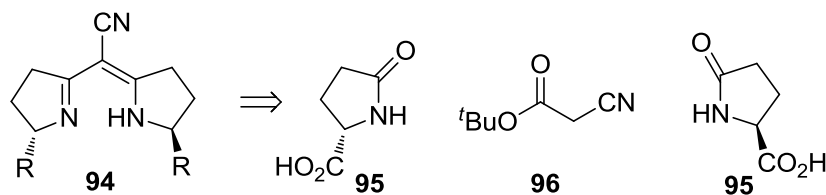


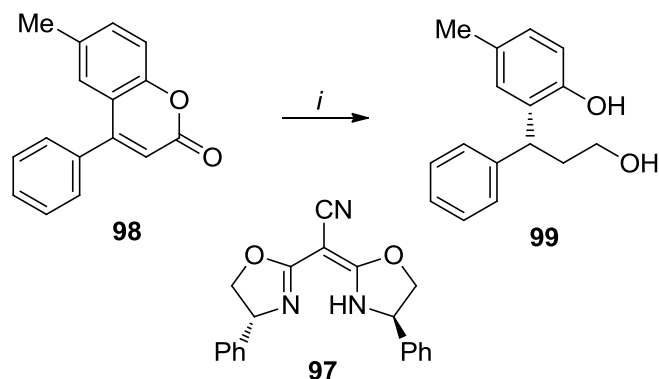
Figura 3. Posible formación del complejo metálico y formación de un aducto de boro.

La síntesis de ligante semicorrina **94** consta de seis pasos a partir del ácido piroglutámico **95** (materia prima disponible comercialmente en ambas formas estereoquímicas con alta enantio pureza), y el éster cianoacetato de *tert*-butilo **96**.³⁷ En el laboratorio se intentó realizar la síntesis total de la semicorrina **94**, no obteniendo éxito debido a la dificultad en algunas etapas, en el esquema 21 se muestra la retrosíntesis de la semicorrina **94**.



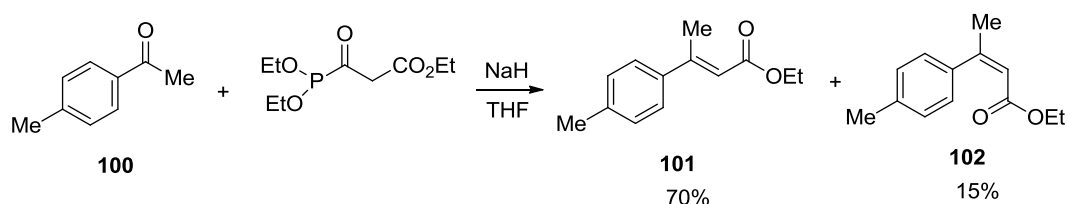
Esquema 21. Retrosíntesis de la semicorrina **94**.

Jagdale y Sudalai³⁸ describieron la misma reacción pero cambiando la semicorrina **94**, por un derivado, el (4*S*)-(+)-fenil- α -[(4*S*)-feniloxazolidin-2-ilidino]-2-oxazolina-2-acetonitrilo **97**. Para ello, la cumarina **98** fue tratada con NaBH₄, 4 mol; ligante **97**, 1.2 mol% y CoCl₂·6H₂O, 1 mol% en etanol/DMF (5/2) para producir el respectivo alcohol **99** en 98% de rendimiento y con exceso enantiomérico del 95%, como se describe en el esquema 22.



Esquema 22. Reducción enantioselectiva catalítica usando ligante semicorrina. Reactivos y condiciones: i) $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1 mol%, ligante **97**, 1.2 mol% NaBH_4 4 equiv., EtOH/DMF 5/2, 0 °C, 36 h.

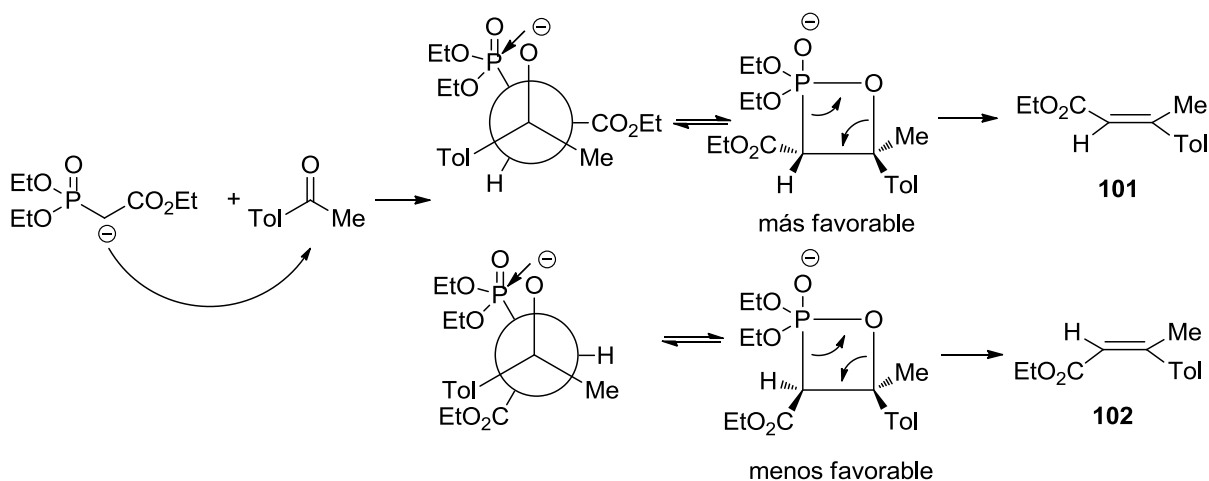
Estos trabajos motivaron a nuestro grupo de investigación a incursionar en la síntesis asimétrica del ácido 3-(*p*-tolil)butanoico quiral **89** vía reducción enantioselectiva catalítica. Para ello, primero se realizó la síntesis del (*E*)-3-(*p*-tolil)-but-2-enoato de etilo **101** y del (*Z*)-3-(*p*-tolil)-but-2-enoato de etilo **102**. Ésta se realizó exponiendo la 4-metilacetofenona **100** bajo las condiciones de reacción Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), las cuales consisten en hacer reaccionar **100** con el carbanión fosfonato estabilizado, obtenido de la reacción del trietilfosonoacetato con hidruro de sodio (NaH), para producir los compuestos **101** y **102** en 85% de rendimiento. Después de su purificación por columna cromatográfica, se aislaron los isómeros (*E*)-**101** y el (*Z*)-**102** (ambos como líquidos) en 70% y 15% de rendimiento respectivamente, como se muestra en el esquema 23.



Esquema 23. Reacción HWE.

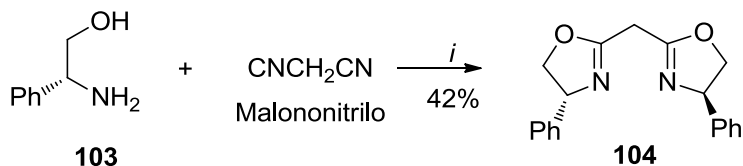
La reacción de Wittig modificada es importante debido a la formación del enlace C-C y a la formación preponderante del producto termodinámico (*E*)-isómero

101. El mecanismo inicia por una adición del carbanión fosfonato a las caras *si* y *re* de la 4-metilacetofenona **100** para formar los intermediarios betaína, donde el que tiene los sustituyentes más voluminosos opuestos es el más estable, como se muestra en el esquema 24.



Esquema 24. Mecanismo de la reacción HWE

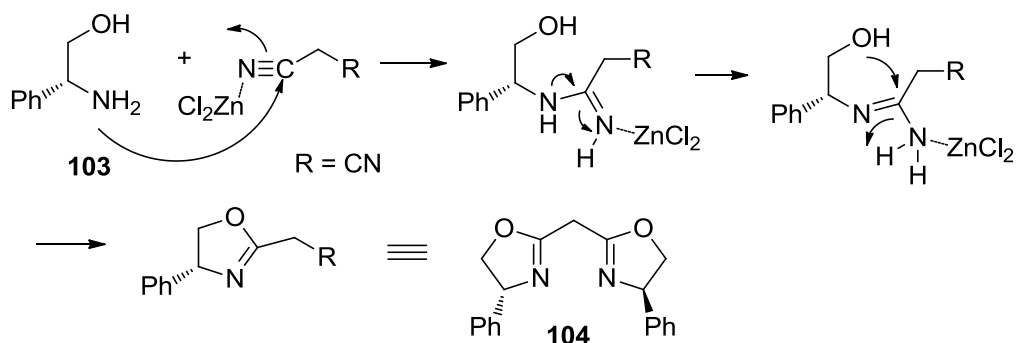
Como se ha descrito anteriormente se trató de sintetizar el ligante semicorrina **94**, sin obtener éxito. Debido a los trabajos de Jagdale y Sudalai³⁸, donde emplearon con éxito el ligante derivado **97**, se desarrolló la síntesis de éste.³⁹ Dicha síntesis comenzó a partir de la reacción de condensación del (*R*)-2-fenilglicinol **103** con malononitrilo en la presencia catalítica de ZnCl_2 a reflujo con xileno para producir la *bis*[(*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il]metano **104** en 42%, después de su purificación por cromatografía en columna como se muestra en el esquema 25.



Esquema 25. Síntesis del ligante box **104**. Reactivos y condiciones: *i*) ZnCl_2 , xileno, reflujo, 24 h.

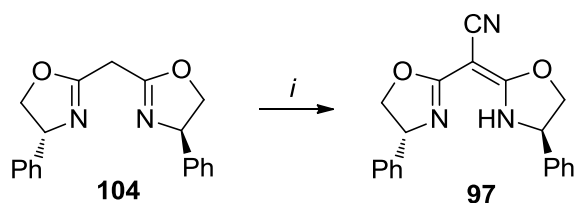
En el mecanismo de la reacción de condensación, se propone que ocurra vía activación del malononitrilo con el ácido de Lewis seguido de un ataque del átomo

más nucleofílico del aminoalcohol y ciclación por parte del grupo hidroxilo desplazando una molécula de amoníaco. Si este mecanismo es llevado a cabo en ambos grupos nitrilo con dos moléculas de amino alcohol conducirá a la formación del ligante box **104** como se muestra en el esquema 26.



Esquema 26. Mecanismo de condensación del aminoalcohol con malononitrilo, ejemplificado para la mitad de la molécula.

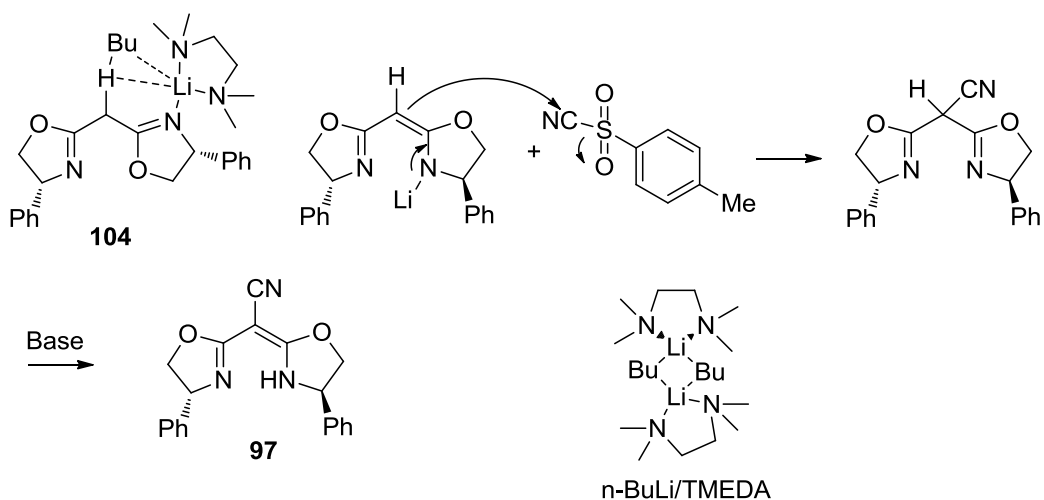
Posteriormente siguiendo un método descrito por Corey⁴⁰ el ligante Box **104** se hizo reaccionar con *n*-BuLi en la presencia de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina y cianuro de *p*-toluensulfonilo en THF para producir el ligante de tipo semicorrina **97** como un sólido amarillo en 55%, como se muestra en el esquema 27.



Esquema 27. Formación del ligante tipo semicorrina **97**. Reactivos y condiciones: *i*) *n*-BuLi, TMEDA, cianuro de *p*-toluensulfonilo, THF, -78 °C a 25 °C, 2h.

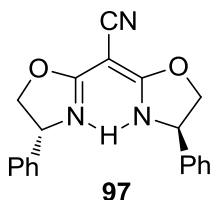
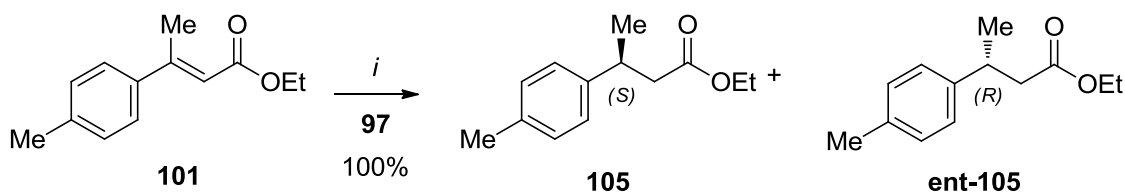
Un posible mecanismo de esta reacción puede ser explicado por la extracción del átomo de hidrógeno del metileno, dicha extracción puede ser facilitada por la formación de un complejo con el átomo de litio y la TMEDA formando el correspondiente anión en el átomo de nitrógeno, seguido de un ataque al grupo nitrilo del *p*-toluensulfonilo. La posterior eliminación obedece a que la acidez del

hidrógeno del metileno es incrementada y a la 6 π -pseudo aromatización del sistema, como se muestra en el esquema 28.^{41,42}



Esquema 28. Propuesta mecánica para la obtención del ligante tipo semicorrina **97**.

Una vez que se obtuvieron las materias primas **101** y **97**, se realizó la reacción de reducción enantioselectiva catalítica. Para ello, se hizo reaccionar el ligante **97**, CoCl_2 y el éster α,β -insaturado **101** en etanol a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora y posteriormente se adicionó una solución de NaBH_4 en DMF para continuar la agitación a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ durante 140 horas para producir una mezcla enantiomérica de los compuestos saturados ésteres 3-(*p*-tolil)butanoato **105** y **ent-105**, en un rendimiento aproximado al 100%, como se muestra en el esquema 29.



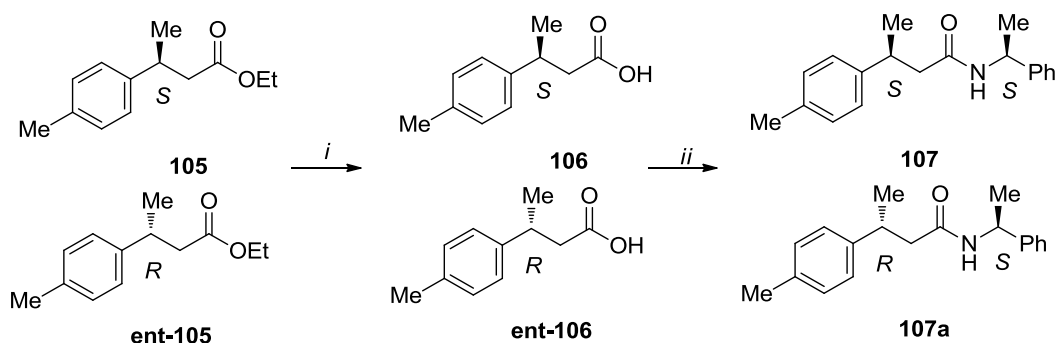
Esquema 29. Reacción de reducción enantioselectiva catalítica con NaBH_4 y ligante **97**. Reactivos y condiciones: *i*) Ligante **97** 12 mol%, CoCl_2 10 mol%, EtOH, NaBH_4 (4 equiv), DMF, -15°C , 140 h.

Se realizó un análisis por HPLC usando diferentes columnas quirales (OD, AS-H y AD-H) y diferentes relaciones de los disolventes hexano e isopropanol con la finalidad de determinar el porcentaje de los enantiómeros formados y así conocer la enantioselectividad de la reacción. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados, los cromatogramas siempre mostraron un solo pico, el cual no fue posible resolver.

4.2 Determinación de la enantioselectividad y configuración absoluta

Con el propósito de determinar la enantioselectividad de la reacción, la mezcla enantiomérica fue convertida a su mezcla diastereomérica a través de hacer reaccionar a ésta (**105**, **ent-105**) con una solución acuosa de NaOH 0.5 N en metanol para producir los respectivos ácidos carboxílicos (**106**, **ent-106**), en un rendimiento cuantitativo. Posteriormente, estos ácidos fueron tratados con (*S*)-(-)- α -metilbencilamina en la presencia de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y dimetilaminopiridina (DMAP) para producir una mezcla diastereomérica de las amidas **107** y **107a** (Esquema 30). Esta mezcla diastereomérica fue analizada por RMN de ^1H y se encontró que ambas amidas tienen una relación diastereomérica

70:30, por lo que el porcentaje de exceso enantiomérico de la reducción enantioselectiva catalítica fue de 40.



Esquema 30. Obtención de amidas quirales a partir de una mezcla enantiomérica. Reactivos y condiciones: *i*) NaOH, 0.5 N, MeOH, HCl 1 M, *ii*) (S)-metilbencilamina, DCC, DMAP, cromatografía en columna.

Estas amidas fueron purificadas y aisladas por cromatografía en columna usando como soporte gel de sílice y como eluyente hexano/acetato de etilo en una relación 4:1, obteniendo ambas amidas **107** y **107a** como sólidos blancos, los espectros de RMN ^1H de dichas amidas se muestran en las figuras 4 y 5. Ambos compuestos se sometieron a cristalización con hexano y DCM. El producto mayoritario **107a** produjo cristales idóneos para su análisis por difracción de rayos-X. De esta forma se confirmó la disposición estructural de la molécula y se determinó la configuración relativa (*R,S*) a partir de la (*S*)- α -metilbencilamina. Este resultado es importante ya que el producto igualmente mayoritario **ent-105** en la reducción enantioselectiva catalítica tiene la configuración absoluta (*R*), que es la que tienen la mayoría de los productos naturales de tipo sesquiterpenos bisabolanos, como se muestra en la figura 6.

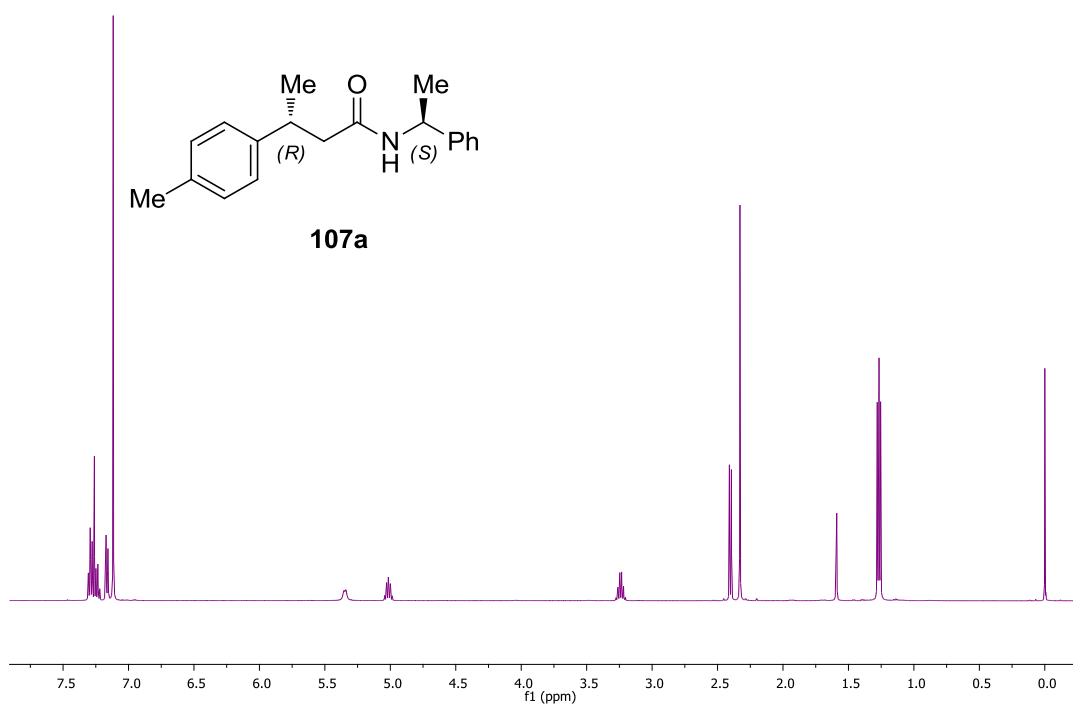


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **107a**.

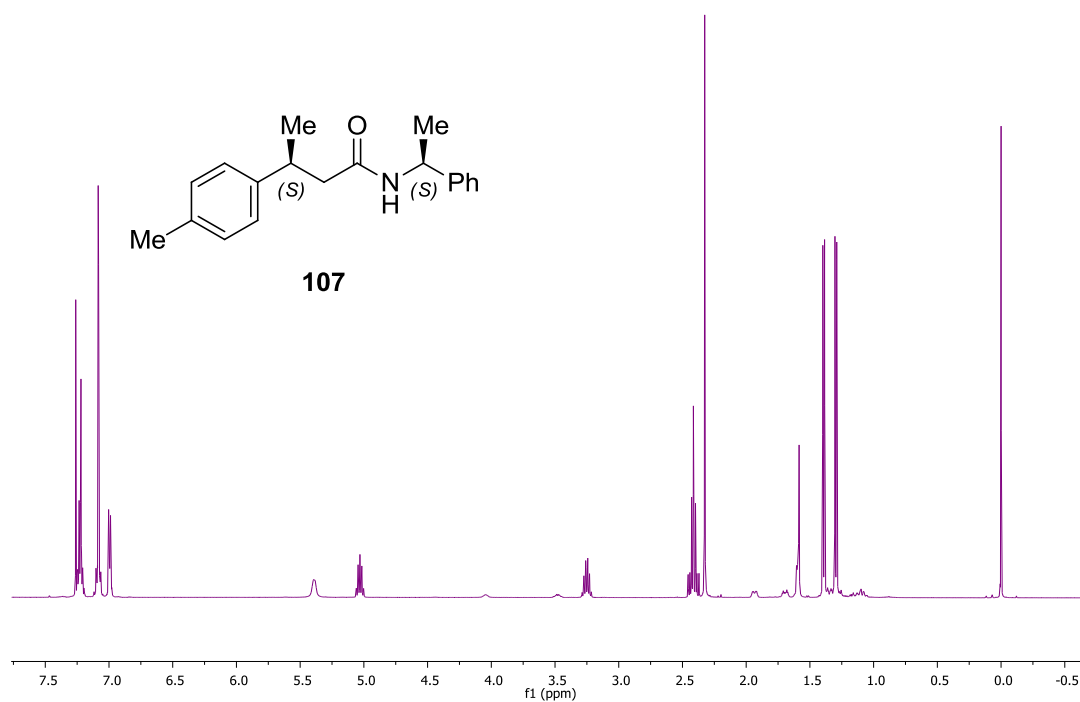


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **107**.

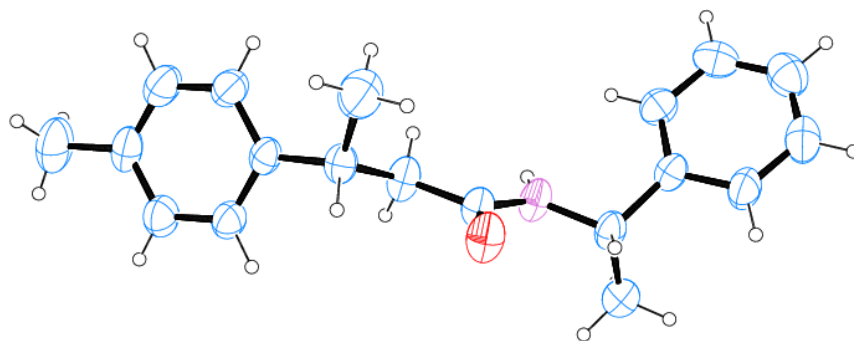
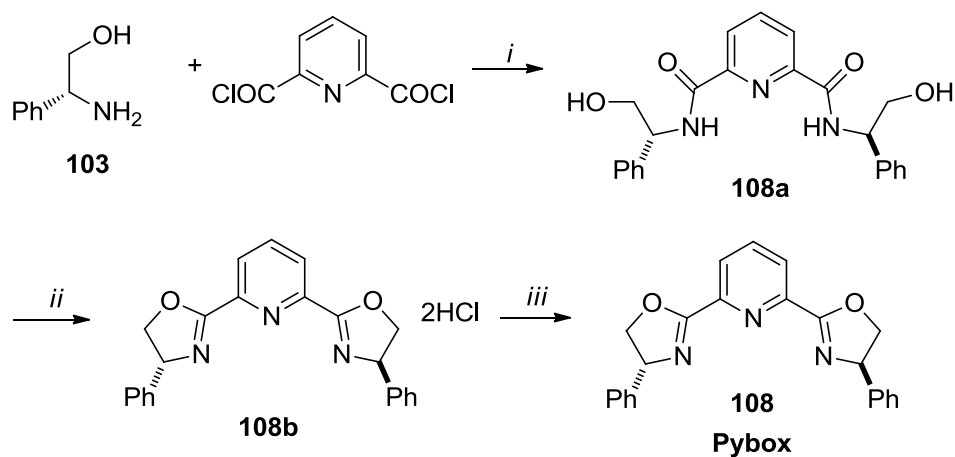


Figura 6. Representación ORTEP del compuesto mayoritario **107a**.

Una explicación del bajo porcentaje del exceso enantiomérico (40%) obtenido en la reducción enantioselectiva catalítica con el ligante semicorrucin **97**, pudiera deberse a la falta de pureza del mismo ligante **97**, el cual posiblemente requiere tener un grado más alto de pureza y cuya pureza enantiomérica necesitaría comprobarse por HPLC. Por lo que se desarrolló la síntesis del ligante pybox **108** con el objeto de encontrar mejor enantioselectividad para la reacción de reducción enantioselectiva.

4.3 Síntesis del ligante pybox **108** y evaluación de diferentes ligantes en la reacción de reducción enantioselectiva

La síntesis del pybox **108** (2,6-bis[(*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il]piridina) se realizó haciendo reaccionar el (*R*)-fenilglicinol **103** con el dicloruro de dicarbonilpiridina en la presencia de NaHCO₃ en acetato de etilo a reflujo para producir la respectiva diamida **108a**, que seguida de una ciclación con cloruro de tionilo, produjo el respectivo clorhidrato de pybox **108b**. Un posterior tratamiento con una solución de NaOH condujo a la liberación del pybox **108** el cual es obtenido como un sólido en un excelente rendimiento, como se muestra en el esquema 31 y en la figura 7.⁴³



Esquema 31. Síntesis del ligante Pybox **108**. *Reactivos y condiciones:* i) NaHCO_3 , 2.5 h, reflujo, agitación 16 h, 25 °C, ii) SOCl_2 , reflujo, 3h, iii) NaOH , MeOH , 25 °C.

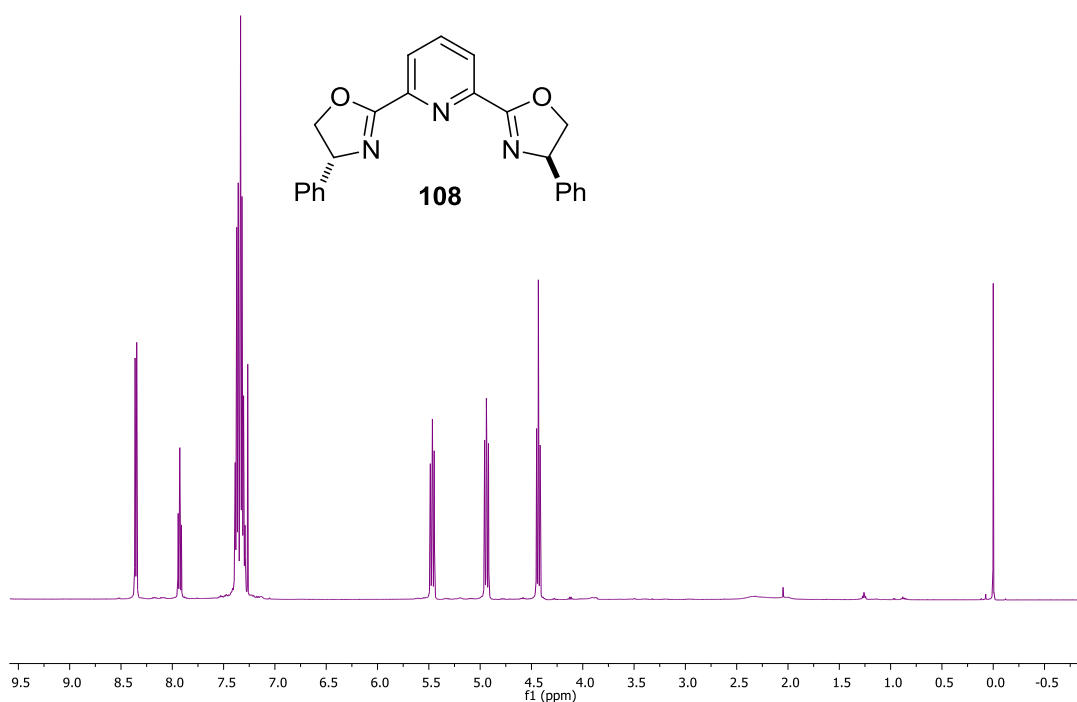
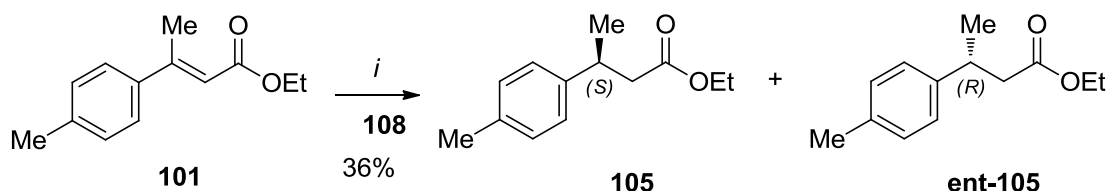


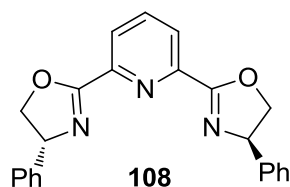
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **108**.

La reacción de reducción enantioselectiva catalítica fue explorada con el ligante pybox **108** bajo las mismas condiciones de reacción. Se hizo reaccionar el ligante **108** con CoCl_2 y el éster α,β -insaturado **101** en etanol a 0 °C por 1 hora, posteriormente se adicionó una solución de NaBH_4 en DMF para continuar la

agitación a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 98 horas para producir una mezcla enantiomérica de los compuestos saturados ésteres 3-(*p*-tolil)butanoato **105** y **ent-105** en un rendimiento aproximado al 36% con la recuperación de la mayoría de la materia prima **101** (esquema 32).

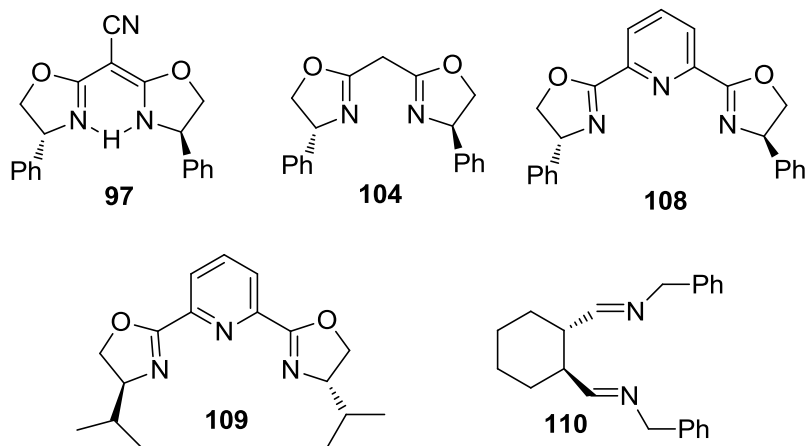


Relación enantiomérica indeterminada



Esquema 32. Reacción de reducción enantioselectiva catalítica con NaBH_4 y ligante pybox **108**. Reactivos y condiciones: *i*) Ligante **108** 12 mol%, CoCl_2 10 mol%, EtOH, NaBH_4 (4 equiv), DMF, $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, 98 h.

Como se observa, el ligante Pybox **108** no fue el adecuado para emplearlo en la reacción de reducción enantioselectiva catalítica por producir un rendimiento químico muy bajo (36%). Por lo tanto, se propuso buscar otros ligantes disponibles en el laboratorio con la finalidad de encontrar cuál de ellos podría producir los compuestos saturados **105** y **ent-105** en mayor rendimiento y estos ligantes fueron **104**, **109** y **110** (figura 8). Los resultados del estudio de la reducción enantioselectiva catalítica se muestran en la tabla 1.



Entrada	Ligante (12 mol%)	Metal (10 mol%)	NaBH ₄ (equiv)	t (h)	Rend (%)
1	97	CoCl ₂	4.0	116	78
2	97	CoCl ₂	4.0	140	100
3	104	CoCl ₂	4.0	98	21
4	108	CoCl ₂	4.0	98	36
5	109	CoCl ₂	4.0	120	98
6	109	CoCl ₂	2.0	98	69
7	109	NiCl ₂	4.0	142	39
8	110	CoCl ₂	2.0	98	55

Tabla 1. Evaluación de ligantes en la reacción de reducción enantioselectiva catalítica.

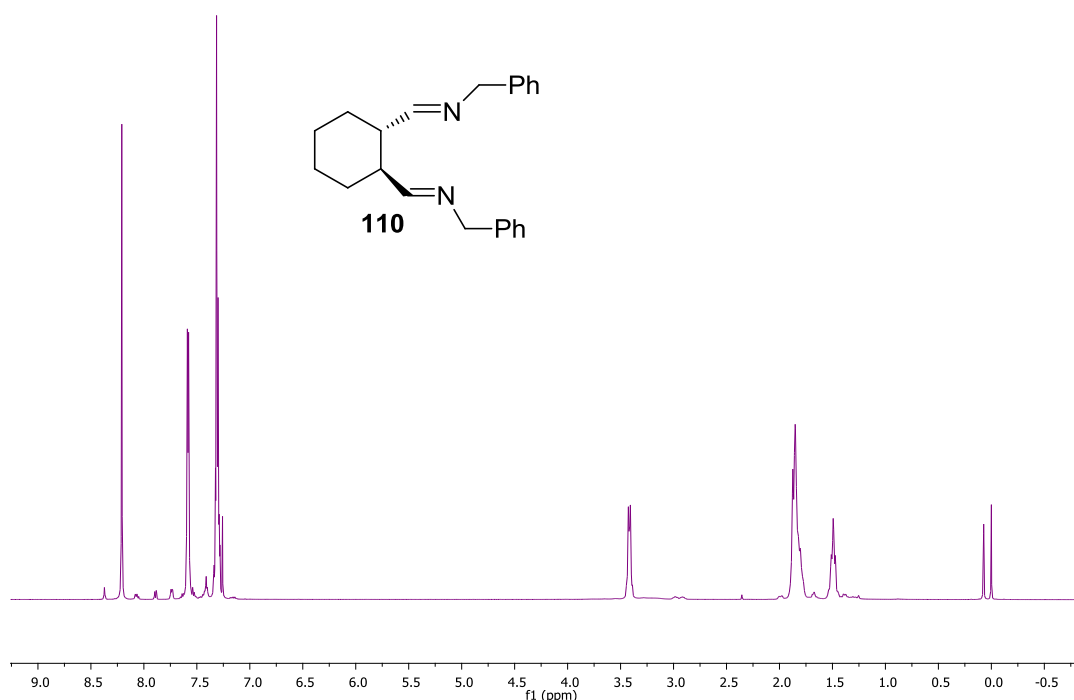


Figura 8. Espectro de RMN ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **110**.

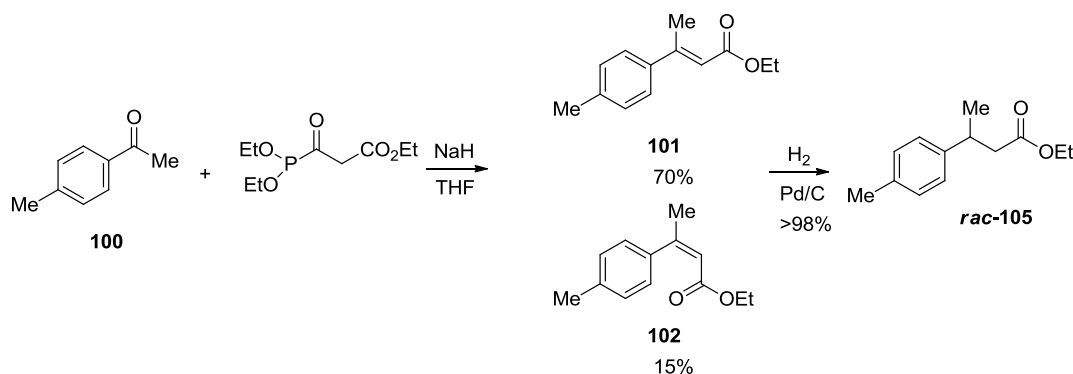
De la tabla 1 se puede destacar que el ligante **97** es un candidato adecuado para llevar a cabo la reducción enantioselectiva produciendo los compuestos saturados **105** y **ent-105** en un rendimiento del 100% después de mantener la reacción a -15 °C durante 140 horas. También el ligante pybox **109** resultó eficiente para llevar a cabo la reacción de reducción enantioselectiva catalítica ya que después de 120 horas a -15 °C produjo los productos **105** y **ent-105** en un rendimiento del 98%. El ligante **104** bajo estas condiciones de reacción produjo los compuestos **105** y **ent-105** tan solo en un 21% de rendimiento esto posiblemente debido al libre giro que tiene la molécula del ligante **104**.

4.4 Síntesis del curcumeno

En la síntesis asimétrica de un producto natural tipo sesquiterpeno bisabolano como es el curcumeno, se ha planteado que la primera molécula de partida debe tener un centro estereogénico en la posición bencílica. Esto resulta difícil desde el punto de vista que no se puede empezar la síntesis del curcumeno hasta que se

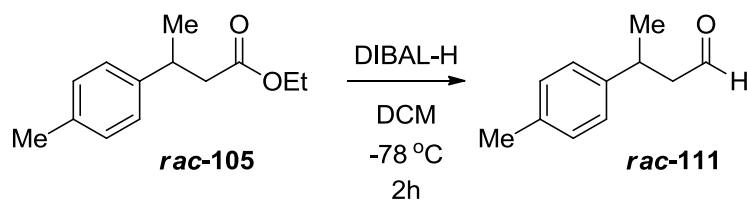
obtenga dicha molécula en cantidades razonables para que puedan hacer las consecutivas reacciones. Durante el desarrollo del estudio de la reducción enantioselectiva, simultáneamente se desarrolló una síntesis racémica con el fin de estudiar las diferentes condiciones de reacción para obtener el curcumeno.

La primera reacción que se llevó a cabo fue la reacción de la 4-metilacetofenona **100** con el carbanión fosfonato bajo las condiciones de HWE para producir los compuestos (*E*)-3-(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo **101** y (*Z*)-3-(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo **102**. Estos compuestos se hidrogenaron en la presencia de Pd/C en etanol durante 16 horas para producir el compuesto **rac-105** en un rendimiento cuantitativo, como se observa en el esquema 33.



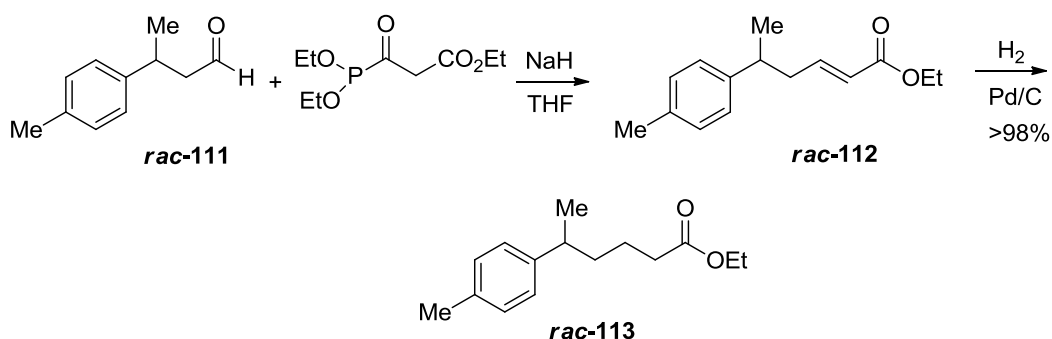
Esquema 33. Reacción HWE e hidrogenación con Pd/C.

El éster **rac-105** se hizo reaccionar con dos equivalentes de DIBAL-H en DCM durante 2 horas a -78 °C⁴⁴ obteniendo el aldehído **rac-111** en un rendimiento del 78%, como se observa en el esquema 34.



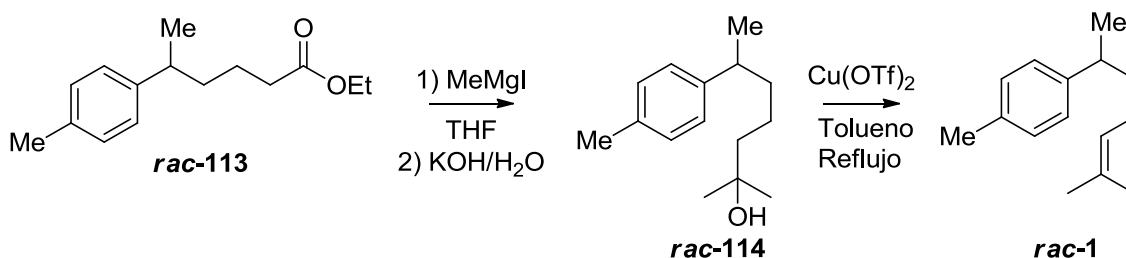
Esquema 34. Reducción del grupo éster al aldehído respectivo.

El aldehído **rac-111** se sometió a condiciones de reacción HWE, con trietilfosonoacetato e hidruro de sodio y se dejó reaccionar durante 12 horas obteniendo sólo el (*E*)-isómero **rac-112** en un rendimiento del 75%. Posiblemente el (*Z*)-isómero no se favorece debido al impedimento estérico del sustituyente. Posteriormente, el compuesto **rac-112** se expuso a condiciones de hidrogenación catalítica con Pd/C para producir el 5-(*p*-tolil)hexanoato de etilo **rac-113** en rendimiento cuantitativo, como se muestra en el esquema 35.



Esquema 35. Reacción HWE e hidrogenación.

El 5-(*p*-tolil)hexanoato de etilo **rac-113** se hizo reaccionar con ioduro de metilmagnesio (4 equiv) en THF durante 36 horas, seguido de una hidrólisis básica para obtener el alcohol **rac-114** en un rendimiento de 24%. Este alcohol **rac-114** se sometió a condiciones de eliminación utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en reflujo de tolueno para producir el curcumeno **rac-1** en 37% de rendimiento (figura 9), como se muestra en el esquema 36.



Esquema 36. Reacción de adición de un reactivo de Grignard a un éster y reacción de eliminación.

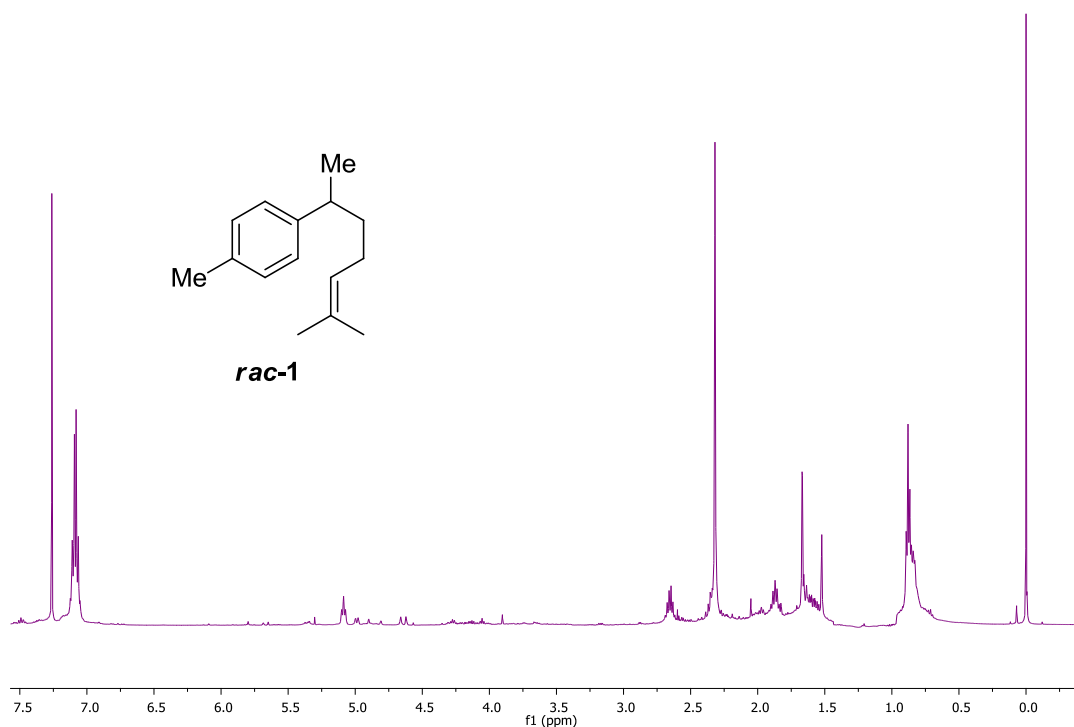
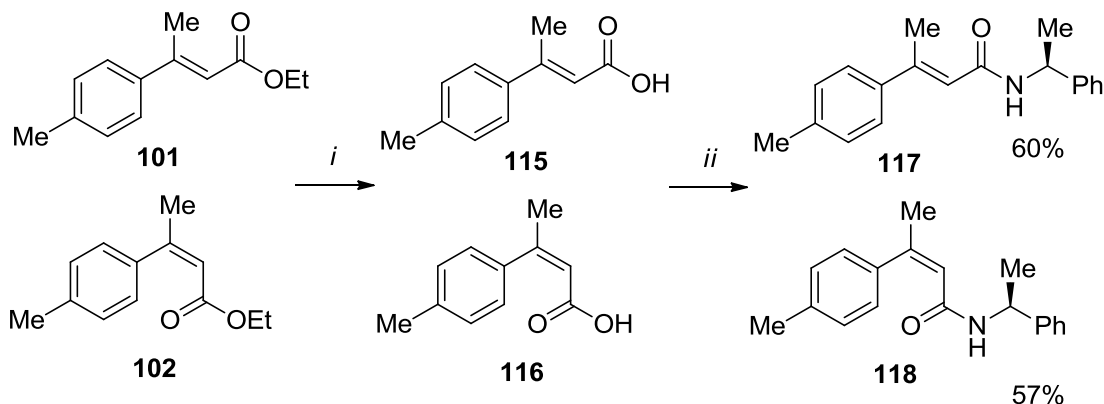


Figura 9. Espectro de RMN ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto *rac-1*.

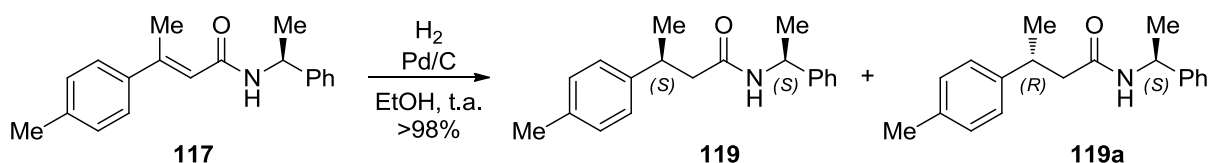
4.5 (*S*)-metilbencilamina como inductor quiral en la hidrogenación de butenoatos de etilo.

Con el objeto de encontrar un método asimétrico para la obtención del ácido 3-(*p*-tolil)butanoico quiral **89** y derivados, se desarrolló una reacción de hidrogenación asimétrica de butenamidas quirales, de esta manera se estudiará la capacidad que tiene la (*S*)-metilbencilamina para inducir quiralidad en la reacción de hidrogenación. Para ello, por separado, se prepararon los ésteres (*E*)-isómero **101** y (*Z*)-isómero **102** como se describió previamente. Estos se hidrolizaron en medio básico usando NaOH en metanol a temperatura ambiente para producir los respectivos ácidos carboxílicos (*E*)-**115** y (*Z*)-**116** con alto rendimiento. Posteriormente, estos ácidos fueron acoplados a la (*S*)-metilbencilamina usando DCC en la presencia catalítica de DMAP en DCM para producir (*S*)-(*E*)-*N*-(1-feniletil)-3-(*p*-tolil)butenamida **117** en 60% y la (*S*)-(*Z*)-*N*-(1-feniletil)-3-(*p*-tolil)butenamida **118** en 57%, como se muestra en el esquema 37.



Esquema 37. Obtención de butenamidas quirales a partir de butenoatos de etilo. Reactivos y condiciones: *i*) NaOH, 0.5 N, MeOH, t.a., 5 h, luego HCl 1M, *ii*) (S)-metilbencilamina, DCC, DMAP, t.a., 6 h.

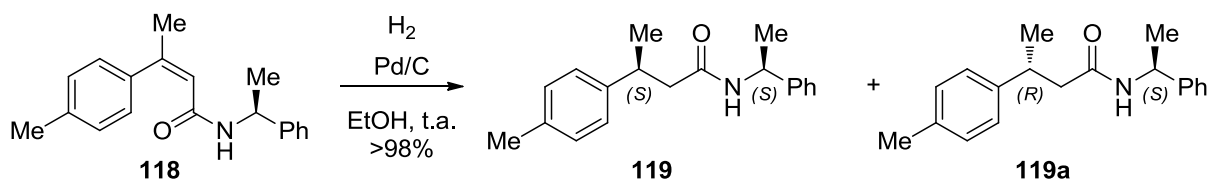
El compuesto (S)-(*E*)-*N*-(1-feniletil)-3-(*p*-tolil)butenamida **117** fue expuesto a condiciones de hidrogenación usando Pd/C en etanol a temperatura ambiente durante 16 horas para producir una mezcla diastereomérica de los compuestos **119** y **119a** en un rendimiento cuantitativo. Se determinó la relación diastereomérica por RMN de ^1H del crudo de reacción, siendo ésta de 68:32 y reiteradamente el producto **119a** es el producto mayoritario. Una ventaja que presenta la hidrogenación a pesar de la moderada diastereoselectividad es que la reacción se conduce en un rendimiento casi cuantitativo, no observándose materia prima en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción. Esta reacción se realizó a temperatura más baja (0 °C), produciendo los productos **119** y **119a** en rendimiento cuantitativo y una relación diastereomérica 60:40 donde el producto mayoritario fue **119a**, como se muestra en esquema 38.



Relación diastereomérica 32 : 68

Esquema 38. Hidrogenación asimétrica del isómero (*E*)-**117** donde la (*S*)-metilbencilamina actúa como auxiliar quiral.

Con el propósito de estudiar si algún cambio en la geometría de la materia prima pudiera favorecer el otro diastereómero **105**, el (*S*)-*Z*-*N*-(1-feniletíl)-3-(*p*-tolil)butenamida **118** se expuso a las condiciones de hidrogenación con Pd/C en etanol para producir los productos **119** y **119a** en un alto rendimiento y una relación diastereomérica de 70:30 donde el producto mayoritario corresponde al **119a**. Se observa que ambas materias primas son similares en la posición del C β del éster α , β -insaturado, como se observa en el esquema 39.



Relación diastereomérica 30 : 70

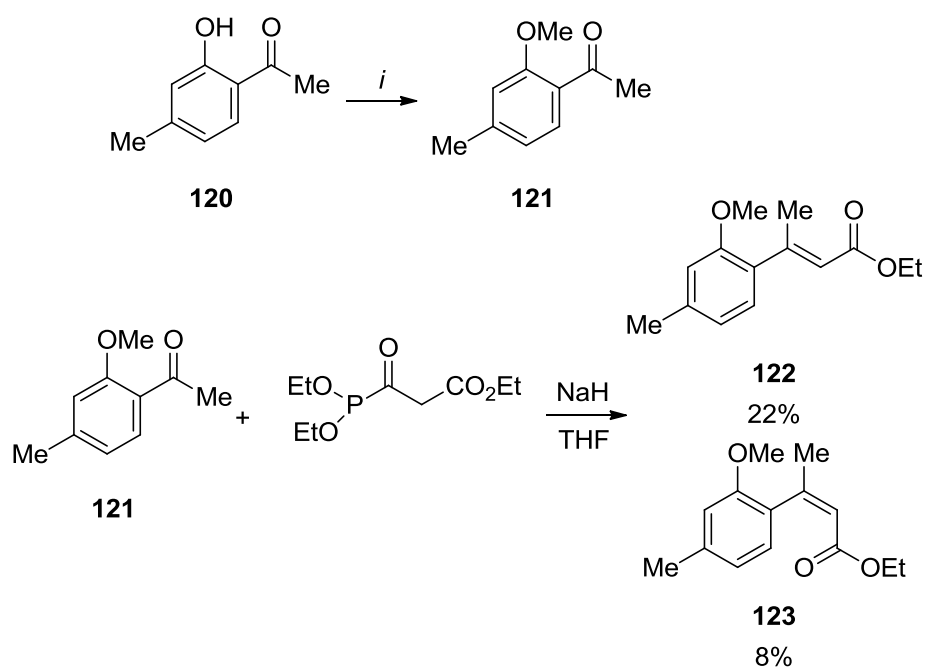
Esquema 39. Hidrogenación asimétrica del (*Z*)-isómero **118**, donde la (*S*)-metilbencilamina actúa como auxiliar quiral.

4.6 (*S*)-metilbencilamina como inductor quiral en la obtención del ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico quiral.

El ácido 3-(*p*-tolil)butanoico quiral **89** y sus derivados son fuentes importantes de moléculas quirales para la síntesis de sesquiterpenos bisabolano como el ejemplo que se desarrolla en este trabajo el curcumeno **1**. El ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico quiral es una importante materia prima para la síntesis del curcufenol, el cual también es un sesquiterpeno bisabolano y es un metabolito

presente en diferentes géneros de esponjas y conocido por su actividad antiplasmodial, citotóxica y antibacterial.²⁶

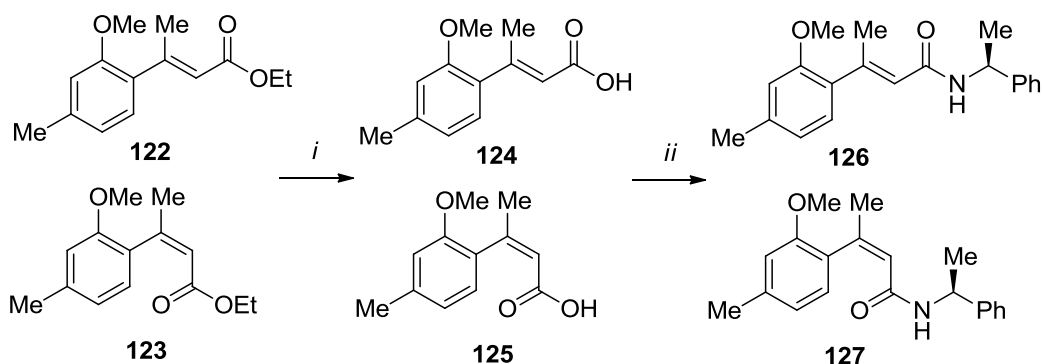
Con el propósito de expandir este trabajo utilizando la metodología descrita previamente, se dirigió la atención a la síntesis de un precursor del curcufenol. Para ello el grupo hidroxilo de la 2-hidroxi-4-metilacetofenona **120** se protegió haciéndola reaccionar con KOH y MeI para producir el respectivo éster **121** en un 82% de rendimiento.¹⁷ El compuesto **121** se hizo reaccionar con fosfonoacetato en la presencia de NaH para generar una mezcla de isómeros geométricos, los cuales fueron aislados por cromatografía en columna para dar (*E*)-**122** y (*Z*)-**123** (ambos como líquidos) en rendimientos de 22% y 8% respectivamente, como se muestra en el esquema 40.



Esquema 40. Esterificación y reacción HWE. Reactivos y condiciones: *i*) KOH, MeI, THF, t.a, 12 h.

Los ésteres **122** y **123** fueron tratados por separado con NaOH en etanol para producir sus respectivos ácidos carboxílicos **124** y **125** en buenos rendimientos (98%). El tratamiento de estos ácidos con (*S*)-metilbencilamina, DCC y DMAP en

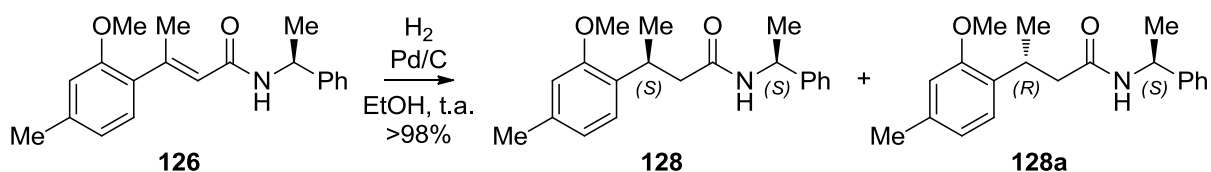
DCM produjo las aminas quirales **126** y **127** en 54% y 45% de rendimiento respectivamente, como se muestra en el esquema 41.



Esquema 41. Obtención de butenamidas quirales a partir de butenoatos de etilo. Reactivos y condiciones: *i*) NaOH, 0.5 N, MeOH, t.a 12 h, luego HCl 1M *ii*) (S)-metilbencilamina, DCC, DMAP, t.a 16h.

4.7 Hidrogenación Asimétrica

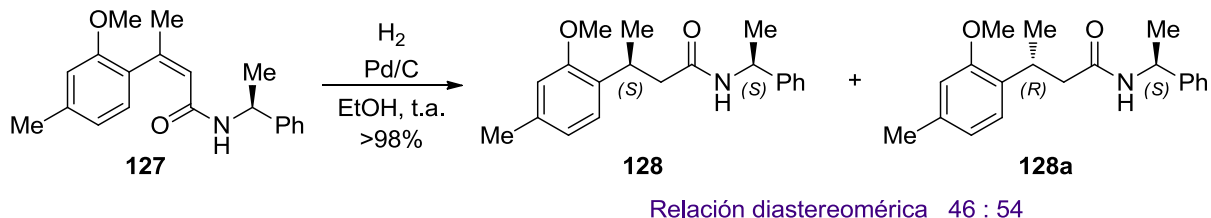
La amida **126** fue expuesta a condiciones de hidrogenación usando Pd/C como catalizador y etanol como disolvente después de 16 horas de reacción. Los productos **128** y **128a** fueron obtenidos con un rendimiento mayor al 98%. La relación diastereomérica fue determinada por RMN de ^1H del crudo de reacción encontrándose que fue del 49:51, produciéndose ambos compuestos casi en la misma proporción. En este experimento no hubo una cara del alqueno estereoselectiva, donde se le atribuye al grupo (OMe) como el causante de la pérdida de estereoselectividad, como se muestra en el esquema 42.



Relación diastereomérica 49 : 51

Esquema 42. Reacción de hidrogenación.

Por otro lado con la amida **127** se realizó el mismo experimento, esperando algún cambio en el rendimiento o en la estereoselectividad. Sin embargo el resultado fue casi idéntico al anterior con un alto rendimiento de la reacción, casi igual formación de los productos **128** (figura 11) y **128a** (figura 10) y con una relación diastereomérica de 46:54. El producto ligeramente mayoritario se le atribuyó al producto **128a** por comparación con los estudios previos. Cabe destacar que los sólidos aislados se disolvieron en hexano y DCM para su cristalización, sin embargo no se formaron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos-X (Esquema 43).



Esquema 43. Reacción de hidrogenación.

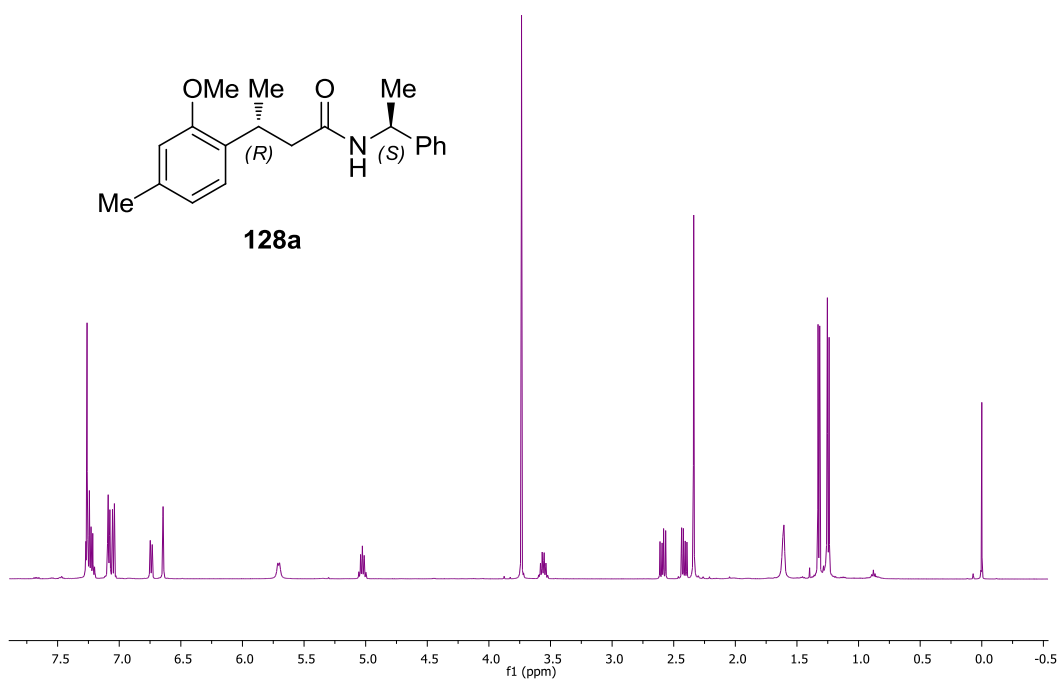


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **128a**.

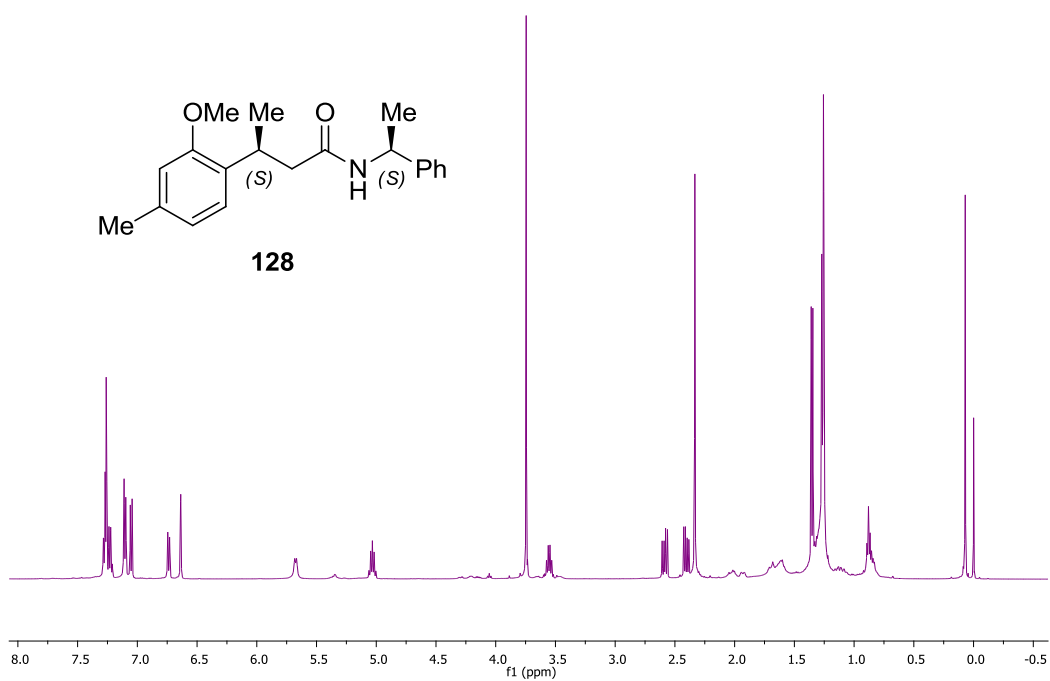
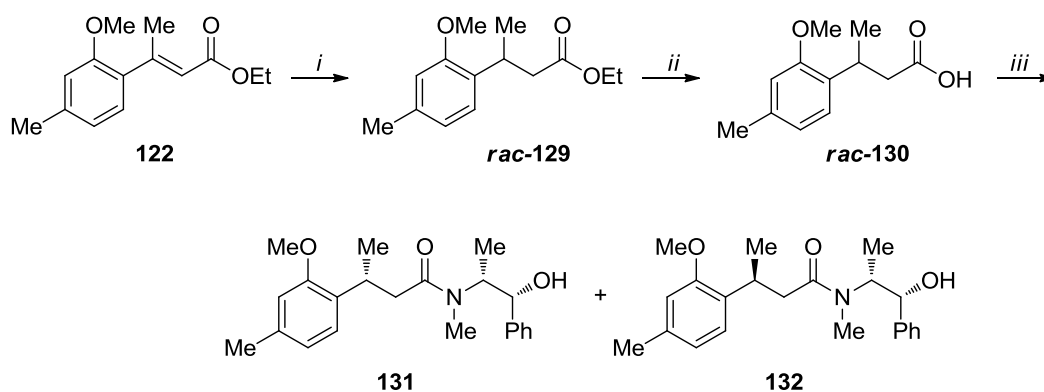


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **128**.

4.8 (1*S*,2*R*)-(+)-efedrina como agente derivatizante del ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico.

La (*S*)-metilbencilamina no fue un buen inductor quiral en la hidrogenación de las amidas **126** y **127**, por lo que se utilizó en su lugar a la (+)-efedrina. Con la finalidad de hacer un estudio previo de la cristalinidad de los productos **131** y **132**, se desarrolló una síntesis racémica del ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico **130**. Para ello, el éster **122** fue expuesto a condiciones de hidrogenación usando Pd/C como catalizador en etanol, después de 16 horas de reacción se obtiene el éster saturado **rac-129** en un alto rendimiento 98%. Este producto fue hidrolizado con NaOH en etanol para producir el respectivo ácido carboxílico **rac-130** el cual se hizo reaccionar con (1*S*,2*R*)-efedrina, DCC, DMAP en DCM para producir una mezcla diastereomérica de las amidas **131** y **132** en un rendimiento de 26% y 24% respectivamente después de su purificación por cromatografía en columna, como se muestra en el esquema 44.



Esquema 44. Síntesis racémica del ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico y derivatización con (+)-efedrina. Reactivos y condiciones: *i*) H₂, Pd/C, 16 h, t.a, *ii*) NaOH, 0.5 N, MeOH, t.a, 12 h, luego HCl 1 M *iii*) (+)-efedrina, DCC, DMAP, t.a, 20 h.

Ambos sólidos de los compuestos **131** y **132** fueron inducidos a su cristalización y **132** cristalizó adecuadamente para su análisis por difracción de rayos-X (Figura 12).

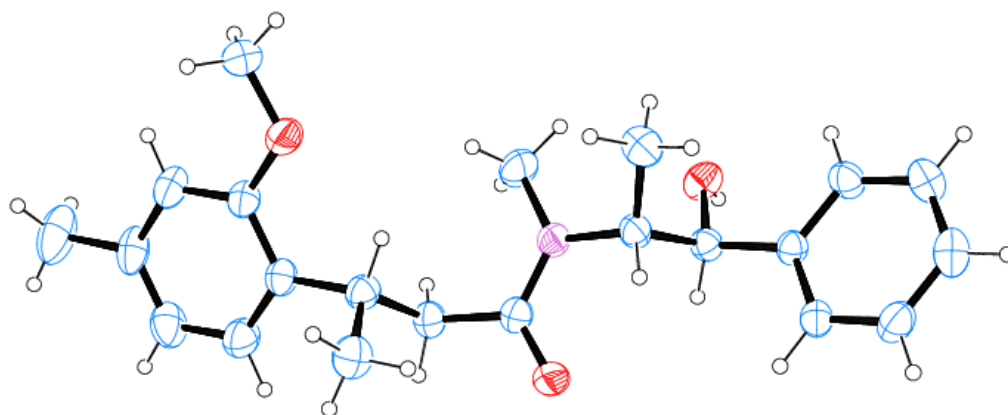


Figura 12. Representación ORTEP del compuesto **132**.

En la estructura se observa el grupo metilo hacia adelante y se asigna la configuración para el carbono bencílico como (S) en relación a la configuración de la (+)-efedrina, el espectro de ^1H de RMN se observa en la figura 13. Debido al factor tiempo no fue posible analizar la inducción de la efedrina en la reacción de hidrogenación.

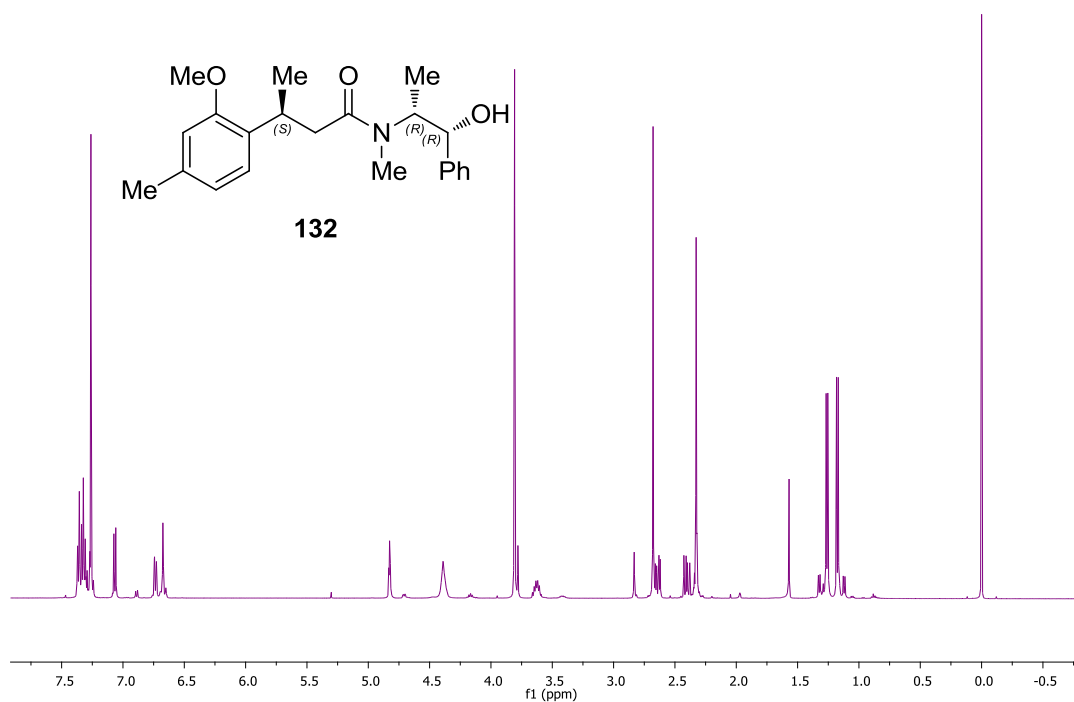


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **132**.

5. CONCLUSIONES

- Se realizó un estudio sistemático de la reacción de reducción enantioselectiva catalítica, usando ligantes de tipo semicorrina, box, y pybox en la presencia catalítica de CoCl_2 , utilizado borohidruro de sodio como agente reductor. Estas condiciones de reacción fueron aplicadas al éster (*E*)-3-(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo **101** para producir los respectivos (*S*)-3-(*p*-tolil)butanoato de etilo **105** o (*R*)-3-(*p*-tolil)butanoato de etilo **ent-105**. Cuando el (*E*)-isómero fue expuesto a estas condiciones de reacción se obtuvieron los compuestos saturados en excelente rendimiento y con una relación enantiomérica de 70:30 donde el producto mayoritario corresponde al producto (*R*)-3-(*p*-tolil)butanoato de etilo donde su configuración fue determinada por difracción de rayos-X. El ligante que mejores resultados dio tanto en rendimiento como estereoselectividad fue la semicorrina **97**. Sin embargo, estos resultados obtenidos comparados con otros trabajos son inferiores enantioselectividad y se puede atribuir a la pureza de obtención del ligante.
- Los ácidos (*E*)-3-(*p*-tolil)butenoico **115** y (*Z*)-3-(*p*-tolil)butenoico **116** fueron acoplados a la (*S*)-metilbencilamina. Las amidas obtenidas fueron expuestas a las condiciones de hidrogenación utilizando Pd/C como catalizador. El (*E*)-isómero produjo los compuestos saturados en un alto rendimiento y una relación diastereomérica 68:32, donde el (*R*)-producto fue obtenido mayoritariamente. Por otro lado la hidrogenación del (*Z*)-isómero favoreció al (*R*)-producto con una relación diastereomérica de 70:30. Se observó que la (+)-metilbencilamina como auxiliar quiral en la reacción de hidrogenación no es un buen discriminador de las caras del doble enlace.
- Por otro lado, cuando a la materia prima se le incorpora un grupo (OMe) en el anillo aromático la poca estereoselectividad observada para este caso se pierde obteniendo los productos saturados con buen rendimiento pero inadecuada enantioselectividad.

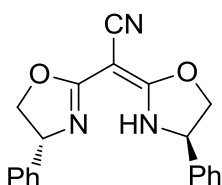
- Se encontraron las condiciones de reacción adecuadas para sintetizar al curcumeno racémico en un rendimiento total de 5%.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Generalidades

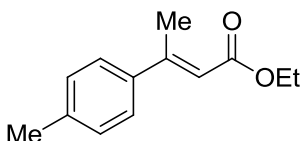
- El material de reacción se secó previamente en una estufa a 100 °C toda la noche y bajo flama directa momentos antes de ser utilizado.
- El diclorometano fue secado con CaH_2 y destilado bajo atmósfera de argón. El tetrahidrofurano anhidro se destiló con Na/benzofenona en atmósfera de argón.
- Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en placa fina utilizando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60. Se utilizó para su revelado una lámpara ultravioleta, ninhidrina o una cámara con vapores de yodo.
- La purificación de productos mediante cromatografía de columna se realizó bajo presión, empleando gel de sílice Macherey-Nagel 60 como fase estacionaria, y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano) como eluyentes.
- Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Varian (400 MHz y 100 MHz respectivamente); Varian (300 MHz y 75 MHz respectivamente) y Bruker (500 MHz y 125 MHz respectivamente) en una solución de CDCl_3 ; los desplazamientos químicos se expresan como δ en ppm respecto a la señal interna del tetrametilsilano (TMS), $\delta = 0$ ppm, para CDCl_3 y en $\delta = 77.0$ ppm para el carbono, las constantes de acoplamiento se expresan como J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales para un espectro de ^1H se utilizan las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (dq) doble de cuartetos, (t) triple, (q) cuádruple, (m) múltiple, (sa) señal ancha.
- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Bamstead Electrothermal 9100 en capilares abiertos.
- Los espectros de masas se realizaron en el modo espectrometría de masas por impacto electrónico (EI-SM) y espectrometría de masa de alta resolución (HR-SM).

(E)-2-((R)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-((R)-4-feniloxazolidin-2-ilideno)acetonitrilo (97)



En un matraz de 100 mL provisto de barra magnética se adicionó bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)metano **104** (0.12 g, 0.39 mmol, 1 equiv) y se disolvió con THF anhidro (15 mL), se mantuvo en agitación bajo atmosfera de argón a -78°C y se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.06 mL, 0.39 mmol, 1 equiv) y *n*-BuLi 2.5 M (0.4 mL, 0.98 mmol, 2.5 equiv). Se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y posteriormente se adicionó cianuro de *p*-toluensulfonilo en una porción (0.11 g, 0.63 mmol, 1.6 equiv). Se agitó a 0°C por una hora más y posteriormente se diluyó con éter etílico (5 mL) y solución saturada de NH_4Cl (5 mL). La fase orgánica se extrajo con éter etílico (3 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice con sistema 4:1 (hexano/AcOEt), se obtuvo **97** como un sólido amarillo en un rendimiento de 55%.

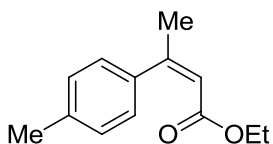
(E)-3-(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo (101).



En un matraz seco provisto de barra magnética y atmósfera de argón se adicionó NaH 60% (1.28 g, 33.5 mmol, 4.5 equiv) y THF anhidro (15mL), se colocó en agitación a temperatura ambiente y se adicionó gota a gota trietilfosfonoacetato (3.7 mL, 18.6 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 1.5 h. Posteriormente, se adicionó gota a gota 4-metilacetofenona (1 mL, 7.5 mmol, 1 equiv) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas más. Se adicionó HCl (1 M, 2 mL), se evaporó el THF y se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniendo en el crudo de reacción la mezcla de isómeros **101** y **102**. Después de su purificación por cromatografía en gel de sílice con hexano como eluyente, se obtuvo **101** como un líquido transparente en un rendimiento de 70%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 7.15 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.13 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, CH=), 4.2 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 2.56 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, CH_3), 2.34 (3H, s, CH_3), 1.30

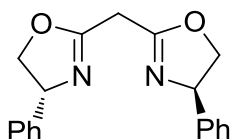
(3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (C=O), 155.3 (C=), 139.1, 139.0, 129.1, 126.1 (Ph), 116.1 (CH=), 59.6 (CH₂), 21.0 (CH₃), 17.6 (CH₃), 14.2 (CH₃). EI-HRMS: calculado para (C₁₃H₁₆O₂), 204.1150; encontrado, 204.1148

(Z)-3-(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo (102).



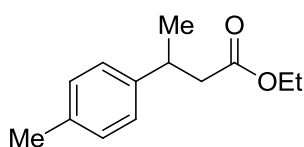
Líquido incoloro, rendimiento 15%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 5.89 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, CH=), 4.02 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, CH₂), 2.35 (3H, s, CH₃), 2.16 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, CH₃), 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (C=O), 155.6 (C=), 137.6, 137.5, 128.5, 126.7 (Ph), 117.2 (CH=), 59.6 (CH₂), 27.1 (CH₃), 21.2 (CH₃), 14.0 (CH₃). EI-HRMS: calculado para (C₁₃H₁₆O₂), 204.1150; encontrado, 204.1148

Bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)metano (104).



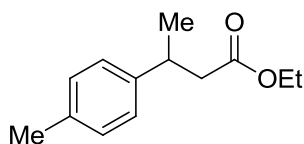
En un matraz de 50 mL se adicionó ZnCl₂ (0.03 g, 0.22 mmol, 0.06 equiv), se secó con calentamiento (100°C) y vacío y se dejó atemperar bajo atmósfera de Ar. Posteriormente, se adicionó vía cánula el (*R*)-fenilglicinol **103** disuelto en xileno, (0.5 g, 3.65 mmol, 1 equiv) y el malononitrilo en una porción (0.12 g, 1.82 mmol, 0.5 equiv), la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. El crudo de reacción se filtró y se concentró a vacío, se disolvió en DCM y se extrajo con agua (3 x 10 mL), posteriormente la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Después de su purificación por cromatografía en gel de sílice, se obtuvo el **104** como un líquido marrón en un rendimiento de 42%.

3-(*p*-tolil) butanoato de etilo (*rac*-105).



En un matraz de 50 mL, provisto de barra magnética, se adicionó (*E*)-3(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo **101** (0.26 g, 1.3 mmol, 1 equiv), se disolvió en etanol anhidro (10 mL) y se adicionó Pd/C (0.05 g, 20% peso) en una porción. Se colocó el matraz con el equipo de hidrogenación, se eliminó la atmósfera por medio de vacío sustituyéndola con atmósfera de H₂ y se mantuvo en agitación durante 16 h. Se filtró sobre celita y se concentró al vacío, obteniéndose **105** como un líquido transparente en rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (4H, s, Ph), 4.09 (1H, dd, *J* = 1.25, 7.2 Hz, CH_aH_b-CH₃), 4.06 (1H, dd, *J* = 1.25, 7.2 Hz, CH_bH_a-CH₃), 3.24 (1H, m, CH), 2.59 (1H, dd, *J* = 7.0, 15.0 Hz, CH_aH_b-CH), 2.51 (1H, dd, *J* = 7.0, 15.0 Hz, CH_bH_a-CH), 2.31 (3H, s, CH₃), 1.28 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.19 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (C=O), 142.7, 135.8, 129.1, 126.6 (Ph), 60.2 (CH₂), 43.0 (CH₂), 36.0 (CH), 21.8 (CH₃), 20.9 (CH₃), 14.1 (CH₃). EI-HRMS: calculado para (C₁₃H₁₈O₂), 206.1307; encontrado, 206.1312.

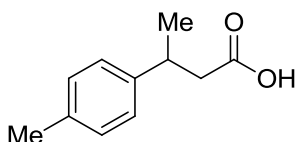
3-(*p*-tolil)butanoato de etilo (**105**, *ent*-105).



En un vial de 5 mL se adicionó (*E*)-3(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo **101** (50 mg, 0.24 mmol, 1 equiv), se disolvió con etanol anhidro (0.5 mL) y DMF (0.1 mL), se adicionó CoCl₂ en una porción (0.003 g, 0.02 mmol, 0.1 equiv) y el respectivo ligante quiral (0.029 mmol, 0.12 equiv), se mantuvo en agitación a 0°C durante 1.5 horas, posteriormente se adicionó NaBH₄ en una porción (37 mg, 0.98 mmol, 4 equiv) y se mantuvo en agitación a -15°C durante 140 horas. Se diluyó con acetato de etilo y agua, se dejó agitar durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se le hicieron lavados con solución saturada de NaCl (2 x 5 mL), la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto (**105**, *ent*-105) se obtiene como un líquido transparente en rendimiento

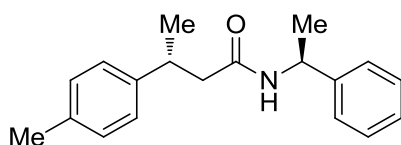
cuantitativo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (4H, s, Ph), 4.09 (1H, dd, $J = 1.25, 7.2$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-CH}_3$), 4.06 (1H, dd, $J = 1.25, 7.2$ Hz, $\text{CH}_b\text{H}_a\text{-CH}_3$), 3.24 (1H, m, CH), 2.59 (1H, dd, $J = 7.0, 15.0$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-CH}$), 2.51 (1H, dd, $J = 7.0, 15.0$ Hz, $\text{CH}_b\text{H}_a\text{-CH}$), 2.31 (3H, s, CH_3), 1.28 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (C=O), 142.7, 135.8, 129.1, 126.6 (Ph), 60.2 (CH_2), 43.0 (CH_2), 36.0 (CH), 21.8 (CH_3), 20.9 (CH_3), 14.1 (CH_3). EI-HRMS: calculado para ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$), 206.1307; encontrado, 206.1312.

Ácido 3-(*p*-tolil)butanoico (106, ent-106).



En un matraz de bola de 100 mL provisto de barra magnética se colocó 3-(*p*-tolil)butanoato de etilo **rac-105** (0.77 g, 3.7 mmol), se disolvió con MeOH (7.5 mL) y se adicionó una solución acuosa 0.5 N de NaOH (27 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 horas a temperatura ambiente (25°C). Se adicionó HCl 1M hasta que la mezcla tuvo un pH=2, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y finalmente se concentró al vacío, obteniendo **106** como un sólido blanco en rendimiento del 95%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.12(4H, s, Ph), 3.23 (1H, m, CH), 2.65 (1H, dd, $J = 6.5, 15.5$ Hz, CH_aH_b), 2.56 (1H, dd, $J = 8.2, 15.2$ Hz, CH_bH_a), 2.32 (3H, s, CH_3), 1.29 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 177.8 (C=O), 142.4, 136.0, 129.2, 126.5 (Ph), 42.7 (CH_2), 35.7 (CH), 21.9 (CH_3), 21.0 (CH_3). EI-HRMS: calculado para ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$), 178.0994; encontrado, 178.0994. Punto de fusión: 81.7°C

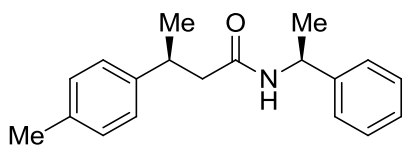
3*R*-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-3-(*p*-tolil)butanamida (107a).



En un matraz seco provisto de barra magnética y atmósfera de argón se colocó ácido 3-(*p*-tolil)butanoico (**106, ent-106**) (0.63 g, 3.5 mmol, 1 equiv), DCC (0.79

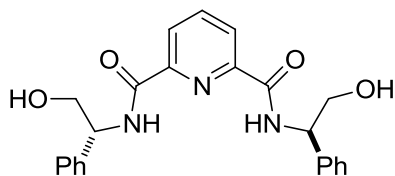
g, 3.9 mmol, 1.1 equiv) y DMAP (0.13 g, 1.05 mmol, 0.3 equiv) en una porción, se disolvió en DCM (50 mL) y se agitó durante 10 minutos, posteriormente se adicionó la (S)-metilbencil amina (0.45 mL, 3.9 mmol, 1.1 equiv) y se mantuvo en agitación por 16 horas más a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró y se concentró al vacío, se disolvió con éter etílico y se filtró nuevamente para su posterior concentración al vacío. Se obtuvo el crudo de reacción como una mezcla diastereoisomérica de **107** y **107a**. Después de su purificación por columna cromatográfica con sistema 90:10 hexano/acetato se obtuvo **107a** como un sólido blanco cristalino en un rendimiento de 33%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7.31-7.22 (3H, m, Ph), 7.17-7.15 (2H, m, Ph), 7.11 (4H,s, Ph), 5.35 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, NH), 5.00 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, CH), 3.24 (1H, m, CH), 2.40 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 2.33 (3H, s, CH₃), 1.27 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.26 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 170.7 (C=O), 143.1, 142.7, 136.0, 129.3, 128.6, 127.3, 126.7, 126.1 (Ph), 48.5 (CH), 46.1 (CH₂), 36.8 (CH), 22.0 (CH₃), 21.4 (CH₃), 21.0 (CH₃). IR_{vmax}: 299.4, 2959.8, 1643.0, 1541.0, 737.6 cm⁻¹. EI-HRMS: calculado para (C₁₉H₂₃NO), 281.1780; encontrado 281.1797. Punto de fusión: 113.7°C.

3S-N-[(S)-1-feniletill]-3-(p-tolil)butanamida(107).



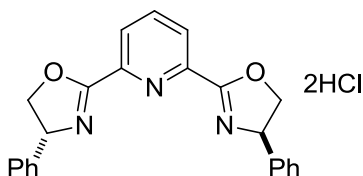
Sólido blanco, rendimiento 32%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7.25-7.20 (3H, m, Ph), 7.08 (4H, sa, Ph), 7.00-6.98 (2H, m, Ph), 5.39 (1H, sa, NH), 5.00 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, CH), 3.25 (1H, m, CH), 2.43 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, CH_aH_b), 2.40 (1H, dd, *J* = 14.0, 8.2 Hz, CH_bH_a), 2.32 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.30, 3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 170.7 (C=O), 142.8, 142.6, 136.0, 129.3, 128.4, 127.1, 126.7, 126.0 (Ph), 48.4 (CH), 46.2 (CH₂), 36.8 (CH), 22.0 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.0 (CH₃). IR_{vmax}: 3299.4, 2959.8, 1643.0, 1541.0, 737.6 cm⁻¹. EI-HRMS: calculado para (C₁₉H₂₃NO), 281.1780; encontrado 281.1797. Punto de fusión: 89.5°C.

***N,N*-bis((*S*)-2-hidroxi-1-feniletil)isoftalamida (**108a**).**



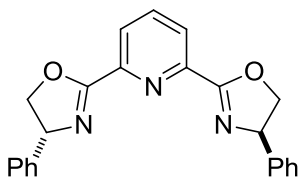
En un matraz de bola provisto de barra magnética se adicionó NaHCO_3 (1.13 g, 13.48 mmol, 2.1 equiv), se disolvió con H_2O (10 mL) y se adicionó (*R*)-fenilglicinol **103** (1.76 g, 12.84 mmol, 2 equiv) disuelto en AcOEt (15 mL). La mezcla se agitó con calentamiento hasta alcanzar 65°C . Posteriormente, se disolvió en cloroformo el dicloruro de dicarbonilpiridina (1.13 g, 6.42 mmol, 1 equiv) y se adicionó via cánula. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo 2.5 h y posteriormente a temperatura ambiente durante 12 horas más. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniendo **108a** como un sólido blanco en 96% de rendimiento. Punto de fusión 75°C .

Clorhidrato de 2,6-bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridina (108b**).**



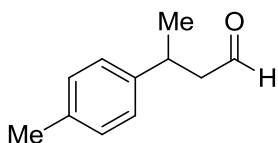
En un matraz de 100 mL se colocó *N,N*-bis((*S*)-2-hidroxi-1-feniletil)isoftalamida **108a** (2.52 g, 6.22 mmol, 1 equiv) disuelto en cloroformo (15 mL), se adicionó cloruro de tionilo (4.5 mL, 62.16 mmol, 10 equiv) y se agitó a reflujo durante 3 horas. Posteriormente, el matraz de reacción se colocó a 0°C y se adicionó agua lentamente (10 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Después de juntar las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 (2 x 10 mL) y posteriormente con solución saturada de NaCl (2 x 10 mL). Se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniendo **108b** como un sólido beige en rendimiento cuantitativo.

Pybox. (2,6-bis[(*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il]piridina) (**108**).



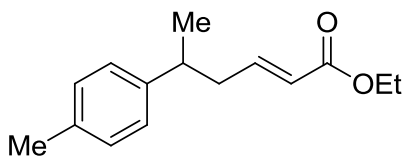
En un matraz de 100 mL se colocó el clorhidrato de 2,6-bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridina **108b** (2.75 g, 6.22 mmol) disuelto en metanol (16 mL), se adicionó una solución acuosa de NaOH 3M (16 mL) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 73 horas. La fase orgánica se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo **108** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (2H, d, *J* = 8 Hz, py), 7.93 (1H, t, *J* = 7.9 Hz, py), 7.41-7.28 (10H, m, Ph), 5.47 (2H, dd, *J* = 9.0, 10.5 Hz, CH₂), 4.94 (2H, dd, *J* = 9.0, 10.5 Hz, CH₂), 4.43 (2H, t, *J* = 8.3 Hz, 2CH); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (C=N), 146.7 (Ph), 141.6, 137.5 (py) 128.08, 127.8, 126.8 (Ph), 126.3 (py), 75.5 (CH-N), 70.3 (CH₂).

3-(*p*-tolil)butanal (*rac*-**111**).



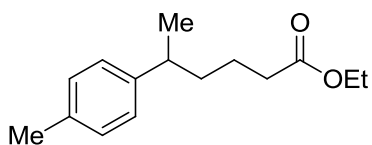
En un matraz de bola seco se adicionó 3-(*p*-tolil)butanoato de etilo *rac*-**105** (0.18 g, 0.86 mmol, 1 equiv) y se disolvió con DCM anhidro (20 mL). El matraz de reacción se colocó en agitación a -78°C y se adicionó diisobutilaluminio 1M (1.71 mL, 1.71 mmol, 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después de las cuales se adicionó lentamente MeOH (3 mL), se dejó atemperar y se adicionó una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (3 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL) para posteriormente hacer un lavado con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo el producto como líquido ámbar en rendimiento de 79%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (1H, s, COH), 7.10 (4H, s, Ph), 3.31 (1H, q, *J* = 7.2, CH), 2.71 (1H, dq, *J* = 7.0, 16.6 Hz, CH₂), 2.62 (1H, dq, *J* = 7.6, 16.6 Hz, CH₂), 2.31 (3H, s, CH₃), 1.28 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 201.96 (C=O), 142.35, 135.95, 129.26, 126.53 (Ph), 51.67 (CH₂), 33.83 (CH), 22.19 (CH₃), 20.89 (CH₃).

(E)-5-(*p*-tolil)-2-hexenoato de etilo (*rac*-112).



En un matraz seco provisto de barra magnética y atmósfera de argón se colocó NaH 60% (0.02 g, 0.75 mmol, 2.5 equiv) y THF anhidro (15mL), bajo agitación a temperatura ambiente y se adicionó gota a gota trietilfosfonoacetato (0.1 mL, 0.47 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 1.5 h. Posteriormente, se adicionó gota a gota 3-(*p*-tolil)butanal **rac-111** (0.03 g, 0.19 mmol, 1 equiv) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas más. Se adicionó HCl (1M, 2mL), se evaporó el THF y la fase orgánica se extrajo con DCM (3x10mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo **rac-112** como un líquido ámbar en un rendimiento de 75%. Se purificó con cromatografía en gel de sílice (eluyente 98:2 hexano/acetato de etilo). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (4H, q, *J* = 8 Hz, Ph), 6.9 (1H, m, CH=), 5.8 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, CH=), 4.16 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 2.86 (1H, m, CH), 2.51 (1H, m, CH₂), 2.40 (1H, m, CH₂), 2.32 (3H, s, CH₃), 1.26 (3H, d, *J* = 2.5 Hz, CH₃), 1.25 (3H, d, *J* = 2.5 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (C=O), 147.5 (CH=), 143.01, 135.74, 129.17, 126.66 (Ph), 122.59 (CH=), 60.132 (CH₂), 40.99 (CH), 38.71 (CH₂), 21.72 (CH₃), 20.96 (CH₃), 14.23 (CH₃).

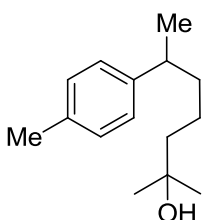
5-(*p*-tolil)hexanoato de etilo (*rac*-113).



En un matraz de 50 mL, provisto de barra magnética, se adicionó (*E*)-5-(*p*-tolil)hex-2-enoato de etilo **rac-112** (0.16 g, 0.68 mmol), se disolvió en etanol anhidro (10 mL) y se adicionó Pd/C (0.03 g, 20% peso) en una porción. Se colocó el matraz con el equipo de hidrogenación, se eliminó la atmósfera por medio de vacío sustituyéndola con atmósfera de H₂ y se mantuvo en agitación durante 16 h. El crudo de reacción se filtró sobre celita y se concentró al vacío, obteniéndose **rac-113** como un líquido transparente en rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11-7.04

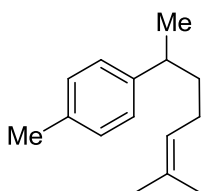
(4H, m, Ph), 4.09 (2H, q, $J = 6.9$ Hz, CH₂), 2.65 (1H, m, CH), 2.31 (3H, s, CH₃), 1.59-1.54 (4H, m, CH₂, CH₂), 1.26-1.20 (7H, CH₃, CH₂, CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 173.7 (C=O), 144.1, 135.3, 129.0, 126.7 (Ph), 60.1 (CH₂), 39.3 (CH), 37.8 (CH₂), 34.3 (CH₂), 23.1 (CH₃), 22.3 (CH₃), 20.9 (CH₃), 14.2 (CH₃).

2-metil-6(*p*-tolil)heptan-2-ol (*rac*-114).



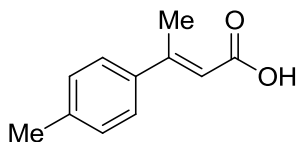
En un matraz seco provisto de barra magnética y con atmósfera de argón se colocó Mg (0.12 g, 4.79 mmol, 4 equiv) y una cantidad catalítica de yodo, se adicionó éter etílico anhidro (30 mL), se colocó en baño de hielo y se adicionó gota a gota MeI (0.29 mL, 4.79 mmol, 4 equiv), se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta que el Mg se consumió totalmente. El matraz de reacción se colocó sobre un baño de hielo y se adicionó el 5-(*p*-tolil)hexanoato de etilo *rac*-113 (0.28 g, 1.17 mmol, 1 equiv) disuelto en éter etílico anhidro vía cánula. Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 36 h. Posteriormente, se colocó bajo un baño de hielo y se adicionó lentamente MeOH (3 mL) y agua (3 mL), se filtró y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniéndose el producto como un líquido transparente en 24% de rendimiento. Su purificación fue por cromatografía en gel de sílice con un sistema 9:1 hexano/acetato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (4H, m, Ph), 2.66 (1H, m, CH), 2.32 (3H, s, CH₃), 1.61- 1.49 (2H, m, CH₂), 1.48-1.38 (2H, m, CH₂), 1.34-1.27 (2H, m, CH₂), 1.22 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH₃), 1.16 (6H, s, CH₃, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 135.2, 129.0, 126.8 (Ph), 71.0 (C), 43.9 (CH₂), 39.4 (CH), 38.9 (CH₂), 29.19 (CH₃, CH₃), 22.4 (CH₃), 22.3 (CH₂), 20.9 (CH₃).

Curcumeno (*rac*-1).



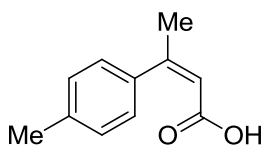
En un matraz seco provisto de barra magnética se colocó 2-metil-6-(*p*-tolil)heptan-2-ol (0.05 g, 0.20 mmol, 1 equiv) y se disolvió con tolueno (10 mL), se adicionó triflato de cobre (7 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) en una porción a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo durante 6 horas y posteriormente se concentró a vacío, obteniéndose el producto como un líquido ámbar en 37% de rendimiento. Se purificó por cromatografía en gel de sílice sistema 99:1 hexano/acetato de etilo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.04 (4H, m, Ph), 5.12-5.06 (1H, m, C=), 2.71-2.58 (1H, m, CH), 2.32 (3H, s, CH_3), 1.99-1.83 (2H, m, CH_2), 1.67 (3H, s, CH_3), 1.63-1.55 (2H, m, CH_2), 1.52 (3H, s, CH_3), 1.21 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 135.2 (Ph), 131.4 (C=), 129.0, 126.8 (Ph), 124.7 (C=), 38.9 (CH), 38.5 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.7 (CH_3), 22.4 (CH_3), 20.9 (CH_3), 17.7 (CH_3).

Ácido (*E*)-3-(*p*-tolil)but-2-enoico (115).



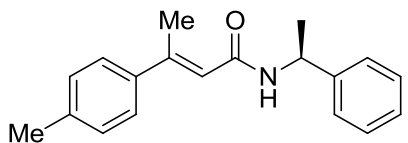
En un matraz de bola de 100 mL provisto de barra magnética se colocó (*E*)-3-(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo **101** (0.12 g, 0.61 mmol) y se disolvió con MeOH (2 mL), se adicionó una solución acuosa 0.5 N de NaOH (7 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 horas a temperatura ambiente (25°C). Se adicionó HCl 1M hasta que la mezcla tuvo un pH=1. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y finalmente se concentró al vacío, obteniendo el producto como un sólido blanco en rendimiento del 92%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.17 (1H, s, CH=), 2.59 (3H, s, CH_3), 2.37 (3H, s, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 172.8 (C=O), 158.4 (C=), 139.6, 139.0, 129.3, 126.4 (Ph), 115.7 (CH=), 21.3 (CH_3), 18.2 (CH_3); EI-HRMS: calculado para ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$), 176.0837; encontrado, 176.0832. Punto de fusión: 120 °C.

Ácido (*Z*)-3-(*p*-tolil)but-2-enoico (**116**).



En un matraz de bola de 100 mL provisto de barra magnética se colocó (*Z*)-3-(*p*-tolil)but-2-enoato de etilo **102** (0.04 g, 0.21 mmol) y se disolvió con MeOH (1 mL), se agregó una solución acuosa 0.5 N de NaOH (3.5 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 horas a temperatura ambiente (25°C). Se adicionó HCl 1M hasta que la mezcla tuvo un pH=1. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y finalmente se concentró al vacío, obteniendo el producto como un sólido blanco en rendimiento del 96%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 7.10 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ph), 5.85 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, CH=), 2.34 (3H, s, CH₃), 2.16 (3H, d, *J* = 1.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (C=O), 158.2 (C=), 138.0, 137.1, 128.7, 127.0 (Ph), 116.6 (CH=), 27.6 (CH₃), 21.3 (CH₃). EI-HRMS: calculado para (C₁₁H₁₂O₂), 176.0837; encontrado, 176.0832. Punto de fusión: 103.3 °C.

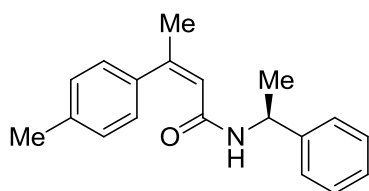
(*E*)-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-3-(*p*-tolil)but-2-enamida (**117**).



En un matraz seco provisto de barra magnética y atmósfera de argón se colocó ácido (*E*)-3-(*p*-tolil)but-2-enoico **115** (0.05 g, 0.28 mmol, 1equiv), DCC (0.06 g, 0.31 mmol, 1.1 equiv) y DMAP (0.01 g, 0.09 mmol, 0.3 equiv) y se disolvieron en DCM (15 mL). Después de su agitación durante 10 minutos se adicionó la (*S*)-metilbencilamina (0.04 mL, 0.31 mmol, 1.1 equiv) y se mantuvo en agitación por 16 horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró y se concentró al vacío, se disolvió con éter etílico y se filtró nuevamente, después de su purificación por columna cromatográfica con sistema 85:15 hexano/acetato se obtuvo **117** como un sólido blanco en un rendimiento de 60%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (5H, sb, Ph), 7.25 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 7.10 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 6.00 (1H, q, *J* = 1.5 Hz, CH=), 5.71 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, NH), 5.16 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, CH),

2.47 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, CH₃), 2.28 (3H, s, CH₃), 1.47 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (C=O), 151.2 (C=), 143.4, 139.7, 138.6, 129.1, 128.7, 127.4, 126.3, 126.0 (Ph), 119.0 (CH=), 48.6 (CH), 21.8 (CH₃), 21.2 (CH₃), 17.6 (CH₃). IR_{vmax}: 2924.0, 1643.0, 1622.0, 1534.0, 816.0, 700.0 cm⁻¹. EI-HRMS: calculado para (C₁₉H₂₁NO), 279.1623; encontrado, 279.1618. Punto de fusión: 139.8°C.

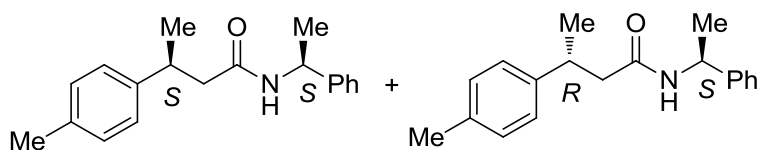
(Z)-N-[(S)1-feniletil]-3-(p-tolil)-2-butenamida (118).



En un matraz seco provisto de barra magnética y atmósfera de argón se colocó ácido (Z)-3-(p-tolil) but-2-enoico **116** (0.05 g, 0.28 mmol, 1 equiv), DCC (0.06 g, 0.31 mmol, 1.1 equiv) y DMAP (0.01g, 0.09 mmol, 0.3

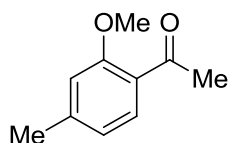
equiv) en una porción, se disolvió en DCM (15 mL), después de mantener en agitación durante 10 minutos se adicionó la (S)-metilbencilamina (0.04 mL, 0.31 mmol, 1.1 equiv) y se mantuvo en agitación por 16 horas más a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró y se concentró al vacío, se disolvió con éter etílico y se filtró nuevamente, después de su purificación por columna cromatográfica con sistema 85:15 hexano/acetato se obtuvo **118** como un sólido blanco en un rendimiento de 57%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.18 (3H, m, Ph), 7.11 (4H, s, Ph), 6.93 (2H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, Ph), 5.90 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, CH=), 5.30 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, NH), 4.95 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, CH), 2.34 (3H, s, CH₃), 2.11 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, CH₃), 1.17 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (C=O), 147.0 (C=), 143.0, 138.0, 137.1, 129.4, 128.4, 127.1, 126.0 (Ph), 123.0 (CH=), 48.5 (CH), 26.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.2 (CH₃). IR_{vmax}: 2924.0, 1643.0, 1622.0, 1534.0, 816.0, 700.0 cm⁻¹. EI-HRMS: calculado para (C₁₉H₂₁NO), 279.1623; encontrado, 279.1618.

3(*R/S*)-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-3-(*p*-tolil)butanamida (**119**, **119a**).



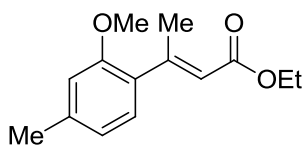
En un matraz de 50 mL provisto con barra magnética se colocó el correspondiente éster (**117**, **118**), (0.02 g, 0.07 mmol) se disolvió en etanol anhidro (10 mL) y se adicionó Pd/C (0.004 g, 20% peso) en una porción. Se colocó el matraz con el equipo de hidrogenación, se eliminó la atmósfera por medio de presión negativa sustituyéndola a su vez con atmósfera de H₂ y se mantuvo en agitación durante 16 h. El crudo de reacción se filtró sobre celita y se concentró al vacío, obteniéndose la mezcla de amidas **107a** y **107** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo.

2-metoxi-4-metilacetofenona (**121**).



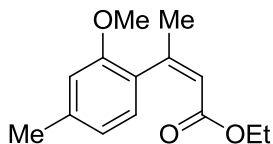
A una solución de KOH pulverizado (0.14 g, 2.5 mmol, 1.5 equiv) y 2-hidroxi-4-metil acetofenona **120** (0.25 mL, 1.66 mmol, 1 equiv) en THF a temperatura ambiente se le adicionó gota a gota MeI (0.26 mL, 4.16 mmol, 2.5 equiv) y se agitó durante 12 h. Se diluyó con DCM, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl (2x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío obteniendo el producto como un sólido amarillo en rendimiento del 82%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (1H, d, *J* = 8 Hz, Ph), 6.80 (1H, d, *J* = 8, Ph), 6.76 (1H, s, Ph), 3.89 (3H, s, CH₃), 2.59 (3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 199.2 (C=O), 159.1, 144.9, 130.5, 125.2, 121.3, 112.1 (Ph), 55.3 (OCH₃), 31.9 (CH₃), 21.6 (CH₃). Punto de fusión: 37.8°C.

(E)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)but-2-enoato de etilo (122).



En un matraz seco provisto de barra magnética y atmósfera de argón se adicionó NaH 60% (1.0 g, 25.2 mmol, 5 equiv) y THF anhidro (15 mL), se colocó en agitación a temperatura ambiente y se adicionó gota a gota trietilfosfonoacetato (2 mL, 10.07 mmol, 2 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 1.5 h. Posteriormente, se adicionó gota a gota 2-metoxi-4-metil acetofenona **121** (0.82 mL, 5.03 mmol, 1 equiv) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas más. Se adicionó HCl (1 M, 2 mL) y se evaporó el THF. La fase orgánica se extrajo con DCM (3x10mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo en el crudo de reacción una mezcla isomérica. Tras su purificación por cromatografía en gel de sílice, con un sistema 99.5:0.5 hexano/acetato de etilo se obtuvo **122** como líquido transparente en un rendimiento de 22%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.75 (1H, d, *J* = 8 Hz, Ph), 6.72 (1H, s, Ph), 5.89 (1H, q, *J* = 1.3 Hz, CH=), 4.19 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 3.82 (3H, s, OCH₃), 2.48 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, CH₃-C), 2.36 (3H, s, CH₃-Ph), 1.30 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (C=O), 156.7 (C-O), 156.2 (C=), 139.8, 130.1, 128.6, 121.1, 118.8 (Ph), 111.8 (CH=), 59.7 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 21.6 (CH₃-C), 19.9 (CH₃-Ph), 14.3 (CH₃-CH₂). EI-HRMS: calculado para (C₁₄H₁₈O₃), 234.1256; encontrado, 234.1249.

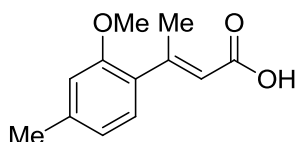
(Z)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenato de etilo (123).



Líquido transparente. Rendimiento 8%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, Ph), 6.75 (1H, d, *J* = 8 Hz, Ph), 6.71 (1H, s, Ph), 5.93 (1H, q, *J* = 1.4 Hz, CH=), 3.98 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 3.76 (3H, s, OCH₃), 2.34 (3H, s, CH₃-Ph), 2.12 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, CH₃-C), 1.08 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃-CH₂); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (C=O), 154.9 (C-O), 153.3 (C=), 138.5, 127.6, 127.0, 120.7, 118.4

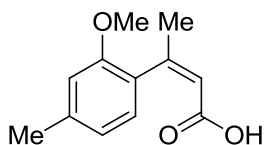
(Ph), 111.4 (CH=), 59.2 (CH₂), 55.1 (OCH₃), 25.9 (CH₃-C), 21.4 (CH₃-Ph), 13.8 (CH₃-CH₂). EI-HRMS: calculado para (C₁₄H₁₈O₃), 234.1256; encontrado, 234.1249.

Ácido (*E*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)but-2-enoico (**124**).



En un matraz provisto de barra magnética se adicionó (*E*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)but-2-enoato de etilo **122** (0.15 g, 0.64 mmol) y se disolvió con MeOH (2 mL), se agregó una solución acuosa 0.5 N de NaOH (7 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 12 horas a temperatura ambiente (25°C). Se adicionó HCl 1M hasta que la mezcla tuvo un pH=1. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y finalmente se concentró al vacío, obteniendo **124** como un sólido blanco en rendimiento del 98%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 6.76 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 6.72 (1H, s, Ph), 5.94 (1H, s, CH=), 3.82 (3H, s, OCH₃), 2.50 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, CH₃), 2.37 (3H, s, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (C=O), 159.6 (C=), 156.2, 140.1, 130.0, 128.6, 121.1, 118.3 (Ph), 112.0 (CH=), 55.4 (OCH₃), 21.6 (CH₃), 20.3 (CH₃). IR_{vmax}: 2926.0, 1697.0, 1616.0, 1215.0, 803.0 cm⁻¹. EI-HRMS: calculado para (C₁₂H₁₄O₃), 206.0943; encontrado, 206.0950. Punto de fusión: 115.5°C.

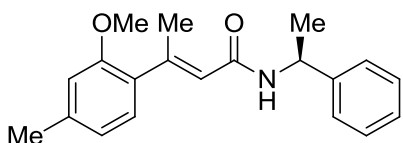
Ácido (*Z*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)but-2-enoico (**125**).



En un matraz provisto de barra magnética se adicionó (*E*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenato de etilo **123** (0.1 g, 0.40 mmol) y se disolvió con MeOH (1 mL), se agregó una solución acuosa 0.5 N de NaOH (3.5 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 12 horas a temperatura ambiente (25°C). Se adicionó HCl 1M hasta que la mezcla obtuvo un pH=1. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y finalmente se concentró al vacío, obteniendo el

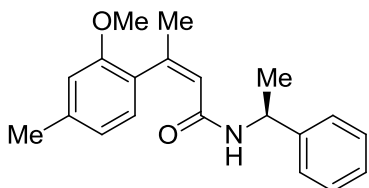
producto como un sólido blanco en rendimiento del 98%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.70 (1H, s, Ph), 5.92 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, CH=), 3.76 (3H, s, OCH_3), 2.35 (3H, s, CH_3), 2.14 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (C=O), 155.2 (C=), 155.1, 139.3, 127.8, 126.5, 121.1, 118.1 (Ph), 112.0 (CH=), 55.4 (OCH_3), 26.6 (CH_3), 21.7 (CH_3). IR $_{\text{vmax}}$: 2926.0, 1697.0, 1616.0, 1215.0, 803.0 cm^{-1} EI-HRMS: calculado para ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$), 206.0943; encontrado, 206.0950. Punto de fusión: 129.1°C.

(E)-N-[(S)-1-feniletil]-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenamida (126).



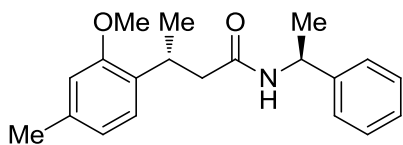
En un matraz seco provisto de barra magnética y atmósfera de argón se colocó ácido (*E*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)but-2-enoico **124** (0.06 g, 0.26 mmol, 1equiv), DCC (0.06 g, 0.29 mmol, 1.1 equiv) y DMAP (0.01 g, 0.08 mmol, 0.3 equiv) en una porción, se disolvió en DCM (15 mL), y se agitó durante 10 minutos, posteriormente se adicionó la (*S*)-metilbencilamina (0.04 mL, 0.31 mmol, 1.1 equiv) y se mantuvo en agitación por 16 horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró y se concentró al vacío, se disolvió con éter etílico y se filtró nuevamente, después de su purificación por columna cromatográfica con sistema 85:15 hexano/acetato se obtuvo **126** como un sólido blanco en un rendimiento de 54%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (5H, m, Ph), 7.00 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.72 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.70 (1H, s, Ph), 5.76 (2H, s, NH, CH=), 5.20 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, CH), 3.78 (3H, s, OCH_3), 2.45 (3H, s, CH_3), 2.34 (3H, s, CH_3), 1.52 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 166.0 (C=O), 156.3 (C=), 152.6, 143.4, 139.4, 130.5, 128.7, 128.6, 127.3, 126.3, 121.4, 121.1 (Ph), 112.0 (CH=), 55.4 (OCH_3), 48.5 (CH), 21.8 (CH_3), 21.6 (CH_3), 19.4 (CH_3). EI-HRMS: calculado para ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$), 309.1729; encontrado, 309.1705. Punto de fusión: 117.3°C.

(Z)-N-[(S)-1-feniletil]-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenamida (127).



En un matraz seco provisto de barra magnética y atmósfera de argón se colocó ácido (Z)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)but-2-enoico **125** (0.03 g, 0.14 mmol, 1 equiv), DCC (0.04 g, 0.17 mmol, 1.2 equiv) y DMAP (0.005 g, 0.04 mmol, 0.3 equiv) en una porción, se disolvió en DCM (15 mL) y se agitó durante 10 minutos, posteriormente se adicionó la (S)-metilbencilamina (0.02 mL, 0.17 mmol, 1.2 equiv) y se mantuvo en agitación por 16 horas más a temperatura ambiente. El crudo de racción se filtró y se concentró al vacío, se disolvió con éter etílico y se filtró nuevamente. Después de su purificación por columna cromatográfica con sistema 85:15 hexano/acetato se obtuvo **127** como un semi-sólido amarillo en un rendimiento de 45%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.17 (3H, m, Ph), 6.95 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.88-6.86 (2H, m, Ph), 6.76 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.64 (1H, s, Ph), 5.97 (1H, q, *J* = 1.5 Hz, CH=), 5.67 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, NH), 4.90 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, CH), 3.70 (3H, s, OCH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.05 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, CH₃), 1.15 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (C=O), 155.2 (C=), 144.3, 143.1, 139.5, 128.6, 128.3, 127.0, 126.3, 126.0, 124.3, 121.7 (Ph), 112.0 (CH=), 55.3 (OCH₃), 48.3 (CH), 26.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃). EI-HRMS: calculado para (C₂₀H₂₃NO), 309.1729; encontrado, 309.1705.

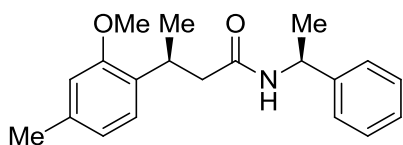
(R)-3-3(2-metoxi-4-metilfenil)-N-[(S)-1-feniletil]butanamida (128a).



En un matraz de 50 mL provisto de barra magnética se colocó el correspondiente éster (**126**, **127**), (0.02 g, 0.06 mmol) se disolvió en etanol anhidro (10 mL) y se adicionó Pd/C (0.004 g, 20% peso) en una porción. Se colocó el matraz con el equipo de hidrogenación, se eliminó la atmósfera por medio de vacío sustituyéndola por atmósfera de H₂ y se mantuvo en agitación durante 16h. El crudo de reacción se filtró sobre celita y se concentró al vacío, obteniéndose **128a** y **128** en una mezcla

diastereomérica. Después de su purificación por columna cromatográfica con sistema 90:10 hexano:AcOEt se obtuvo **128a** como un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.21 (3H, m, Ph), 7.09-7.07 (2H, m, Ph), 7.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.74 (1H, d, $J = 8$ Hz, Ph), 6.64 (1H, s, Ph), 5.70 (1H, d, $J = 7$, NH), 5.07-4.97 (1H, m, CH), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.60-3.52 (1H, m, CH), 2.59 (1H, dd, $J = 8.0, 14.5$ CH_aH_b), 2.41 (1H, dd, $J = 7.0, 14.5$ CH_bH_a), 2.34 (3H, s, CH_3), 1.32 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.25 (3H, d, $J = 7.0$, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171.2 (C=O), 156.4, 143.2, 137.2, 130.5, 128.5, 127.07, 127.05, 126.07, 121.5, 111.6 (Ph), 55.17 (OCH_3), 48.3 (CH), 44.4(CH_2), 30.02 (CH), 21.44 (CH_3), 21.40 (CH_3), 20.9 (CH_3).

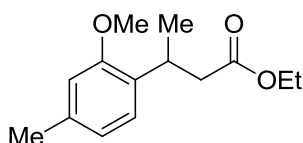
(S)-3-3(2-metoxi-4-metilfenil)-N-[(S)-1-feniletil]butanamida (128).



En un matraz de 50 mL provisto de barra magnética se colocó el correspondiente éster (**126, 127**), (0.02 g, 0.064 mmol) se disolvió en etanol anhidro (10 mL) y se adicionó Pd/C (0.004 g, 20% peso) en una porción.

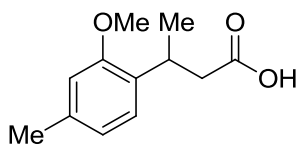
Se colocó el matraz con el equipo de hidrogenación, se eliminó la atmósfera por medio de vacío sustituyéndola por atmósfera de H_2 y se mantuvo en agitación durante 16h. El crudo de reacción se filtró sobre celita y se concentró al vacío, obteniéndose **128a** y **128** en una mezcla diastereomérica. Después de su purificación por columna cromatográfica con sistema 90:10 hexano:AcOEt se obtuvo **128** como un sólido blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.21 (3H, m, Ph), 7.10 (2H, d, $J = 7$, Ph), 7.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.64 (1H, s, Ph), 5.67 (1H, d, $J = 7.5$, NH), 5.1-4.98 (1H, m, CH), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.61-3.50 (1H, m, CH), 2.58 (1H, dd, $J = 8.0, 14.5$, CH_aH_b), 2.40 (1H, dd, $J = 7.0, 14.5$, CH_bH_a), 2.33 (3H, s, CH_3), 1.35 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.26 (3H, d, $J = 7.5$, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 171.2 (C=O), 156.5, 143.2, 137.2, 130.5, 128.5, 127.2, 127.1, 126.0, 121.4, 111.7 (Ph), 55.2 (OCH_3), 48.3 (CH), 44.3(CH_2), 30.4 (CH), 21.6 (CH_3), 21.4 (CH_3), 20.7 (CH_3).

3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoato de etilo (*rac*-129).



En un matraz de bola de 50 mL, provisto de barra magnética, se adicionó (*E*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)but-2-enoato de etilo **122** (0.15 g, 0.65 mmol), se disolvió en etanol anhidro (10 mL) y se adicionó Pd/C (0.03 g, 20% peso) en una porción. Se colocó el matraz con el equipo de hidrogenación, se eliminó la atmósfera por medio de vacío sustituyéndola por atmósfera de H₂ y se mantuvo en agitación durante 16h. El crudo de reacción se filtró sobre celita y se concentró al vacío, obteniéndose **rac-129** como un líquido transparente en rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.71 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.66 (1H, s, Ph), 4.08 (2H, q, *J* = 7, CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.65-3.55 (1H, m, CH), 2.65 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.0 Hz, CH_aH_b), 2.48 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.0 Hz, CH_bH_a), 2.31 (3H, s, CH₃-Ph), 1.25 (3H, d, *J* = 7, CH₃-CH), 1.19 (3H, t, *J* = 7.2, CH₃-CH₂). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (C=O), 156.7, 136.9, 130.7, 126.6, 120.9, 111.4, (Ph), 60.0 (CH₂-CH₃), 55.1 (OCH₃), 41.2 (CH₂), 29.8 (CH), 21.3 (CH₃), 20.0 (CH₃), 14.1 (CH₃); EI-HRMS: calculado para (C₁₄H₂₀O), 235.1412; encontrado, 226.1402.

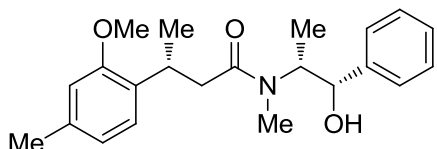
Ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico (*rac*-130).



En un matraz provisto de barra magnética se adicionó 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoato de etilo **rac-129** (0.22 g, 0.94 mmol) y se disolvió con MeOH (3 mL), se agregó una solución acuosa 0.5 N de NaOH (10.5 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 12 horas a temperatura ambiente (25°C). Se adicionó HCl 1M hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH=1. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y finalmente se concentró al vacío, obteniendo **rac-130** como un sólido blanco en rendimiento del 96%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (1H, d, *J* = 8, Ph), 6.73 (1H, d, *J* = 7.5, Ph), 6.67 (1H, s, Ph), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.63-3.54 (1H, m, CH), 2.71 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.5 Hz, CH_aH_b), 2.51 (1H, dd, *J* = 9.0, 15.5

Hz, CH_bH_a), 2.32 (3H,s, CH₃-Ph),1.2 (3H, d, *J* = 7, CH₃-CH), RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 179.5 (C=O), 156.7, 137.2, 130.4, 126.6,121.1, 111.5 (Ph), 55.2 (OCH₃), 41.1 (CH₂), 29.6 (CH), 21.4 (CH₃-CH), 20.0 (CH₃-Ph).

(*R*)-*N*-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropanil)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-metilbutanamida (132).



En un matraz seco provisto de barra magnética se colocó el ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico **rac-130** (0.11 g, 0.54 mmol, 1 equiv), DCC (0.12 g, 0.59 mmol, 1.1 equiv), DMAP (0.02 g, 0.16 mmol, 0.3 equiv) y (1*S*,2*R*)-(+)-efedrina (0.1 g, 0.59 mmol, 1.1 equiv), se disolvió con DCM anhidro (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. Se evaporó el DCM, se disolvió con éter etílico y se filtró, posteriormente se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se extrajo con DCM (3x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Después de la purificación del crudo de reacción mediante placa preparativa con sistema 6:4 hexano:AcOEt se obtuvo **131** como un sólido cristalino en un 26% de rendimiento. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.24 (5H, m, Ph), 7.06 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.73 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, Ph), 6.67 (1H, s, Ph), 4.82 (1H, sa, CH-O), 4.40 (2H, bb, CHN, OH), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.63 (1H, m, CH), 2.67 (3H, s, NCH₃), 2.64 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.2 Hz, CH_aH_b), 2.40 (1H, dd, *J* = 15.0, 9.0 Hz, CH_bH_a), 2.32 (3H, s, CH₃), 1.26 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 1.17 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C=O), 156.7, 142.0, 137.1, 131.2, 128.1, 127.4, 127.0, 126.3, 121.1, 111.5 (Ph), 59.0 (CHO), 55.2 (OCH₃), 41.4 (CH₂), 34.0 (CHN), 30.0 (CH₃), 28.3 (CH), 21.4 (CH₃), 19.7 (CH₃), 12.0 (CH₃).

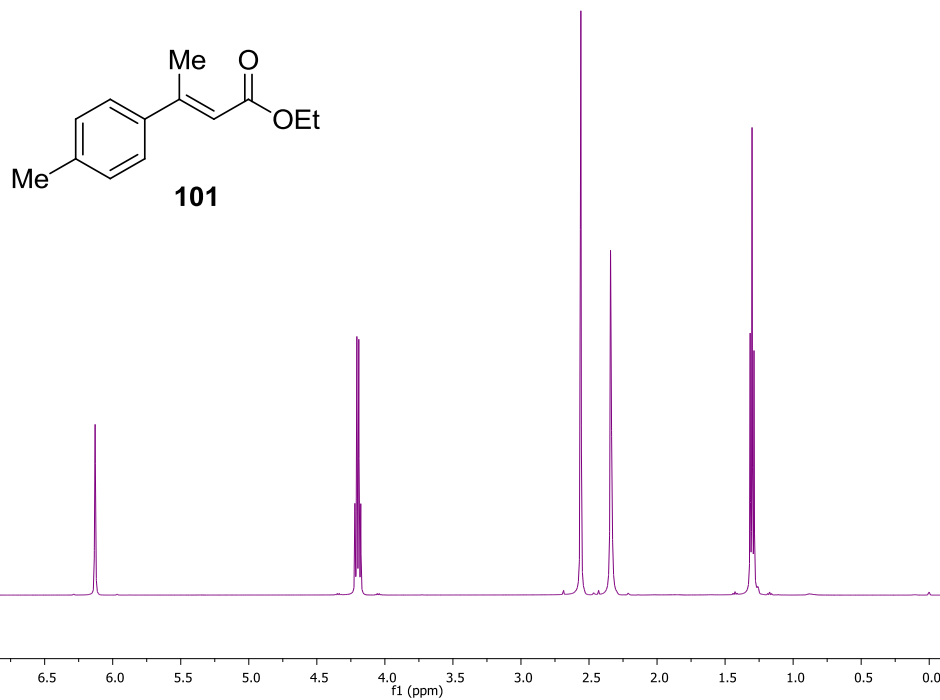
7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Vyvyan, J. R.; Brown, R. C.; Woods, B. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1374-1376.
- 2- Braun, N. A.; Spitzner, D. *Arkivoc* **2007**, 273-279.
- 3- Serra, S. *Synlett* **2000**, 890-892.
- 4- Vyvyan, J. R.; Loitz, C.; Looper, R. E.; Mattingly, C. S.; Peterson, E. A.; Staben S. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2461-2468.
- 5- Zhang, C. X.; Ito, S.; Hosoda, N.; Asami, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2552-2554.
- 6- Lu, J. P.; Xie, X. G.; Chen, B.; She, X.; Pan X. *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 1435-1438.
- 7- Fuganti, C.; Serra, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3758-3764.
- 8- Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; McConnell, O. J.; Kohmoto, S.; McCarthy, P. J. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 976-978.
- 9- Fusetani, N.; Sugano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Cell. Mol. Life Sci.* **1987**, *43*, 1234-1235.
- 10-Honwad, V. K.; Rao, A.S. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2593-2604.
- 11-Damodaran, N. P.; Dev, S. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4113-4122.
- 12-McEnroe, F.; Fenical, W. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1661-1664.
- 13-Bleeker, P. M.; Diergaarde, P. J.; Ament, K.; Schütz, S.; Johne, B.; Dijkink, J.; Hiemstra, H.; de Gelder, R.; de Both, M. T. J.; Sabelis, M. W.; Haring, M. A.; Schuurink, R. C. *Phytochemistry* **2011**, *72*, 68-73.
- 14-Bleeker, P. M.; Diergaarde, P. J.; Ament, K.; Guerra, J.; Weidner, M.; Schütz, S.; de Both, M. T. J.; Haring, M. A.; Schuurink, R.C. *Plant Physiol.* **2009**, *151*, 925-935.

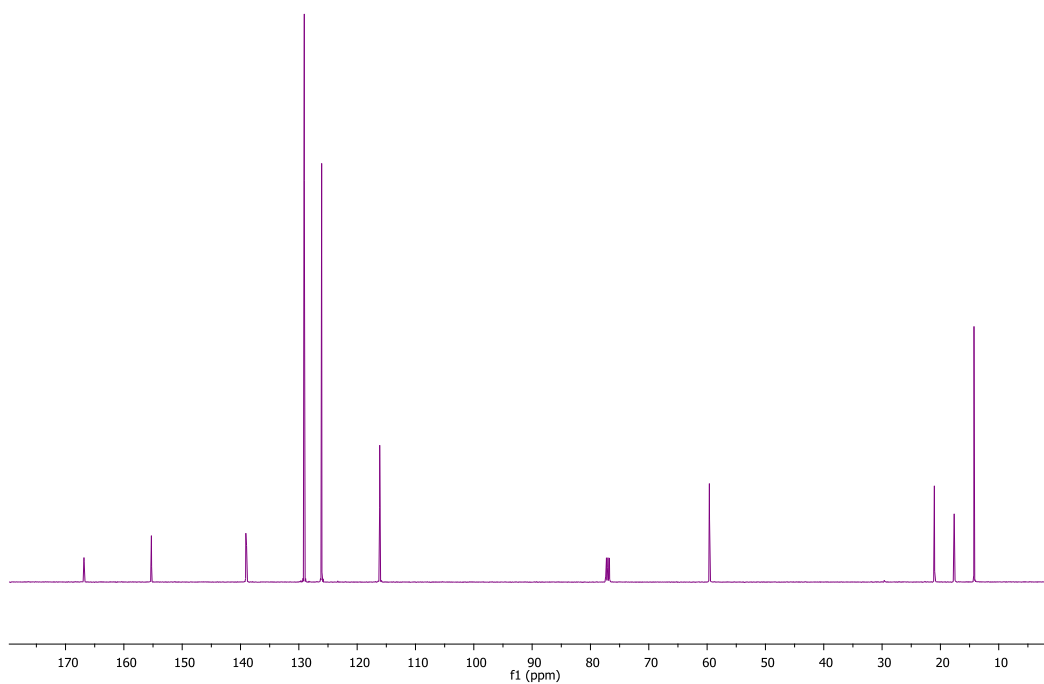
- 15-Schuurink, R.C.; Haring, M. A.; Bleeker, P.M. *Pest Resistant Plants*. **2014**. US 2014/0157456 A1.
- 16-Du, Z-T.; Zheng, S.; Chen, G.; Lv D. *Molecules*, **2011**, *16*, 8053-8061.
- 17-Montiel, L. E.; Zepeda, G.; Tamariz, J. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1261-1273.
- 18-Meyers, A. I.; Stoianova, D., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5219-5221.
- 19-Schmalz, H. G.; de Koning, C. B.; Bernicke, D.; Siegel, S.; Pfletschinger, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1620-1623.
- 20-Fuganti, C.; Serra, S.; Dulio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 279-282.
- 21-Hagiwara, H.; Okabe, T.; Ono, H.; Kamat, V. P.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 895-900.
- 22-Harmata, M.; Hong, X.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7261-7264.
- 23-Zhang, A.; RajanBabu T. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3159-3161.
- 24-Serra, S.; Fuganti, C.; Brenna, E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6782-6791.
- 25-Ehara, T.; Tanikawa, Ono, S. M.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1361-1364.
- 26-Kamal, A.; Malik, M. S.; Shaik A .A.; Azeeza, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 2547-2553.
- 27-Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Sawano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7872-7873.
- 28-Du, Z. T.; Yu, H. R.; Xu, Y.; Li, Y.; Li, A. P. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 813-815.
- 29-Serra, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2011**, *22*, 619-628.
- 30-Afewerki, S.; Breistein, P.; Pirttilä, K.; Deiana, L.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Córdoba, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8784-8788.

- 31-Du, Z-T.; Zheng, S.; Chen, G.; Lv, D. *Molecules* **2011**, *16*, 8053-8061.
- 32-Song, S.; Zhu, S-F.; Yang, S.; Li, S.; Zhou, Q-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2708-2711.
- 33-Gualandi, A.; Canestrari, P.; Emer, E.; Cozzi, P. G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 528-536.
- 34-Bernasconi, M.; Ramella, V.; Tosatti, P.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2440-2444.
- 35-Yang, S.; Zhu, S-F.; Guo, N.; Song, S.; Zhou, Q-L. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2049-2052.
- 36-Leutenegger, U.; Madin, A.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 60-61.
- 37-Fristschi, H.; Leutenegger, U.; Siegmann, K.; Pfaltz, A.; Keller, W.; Kratky, K. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *17*, 1541-1552.
- 38-Jagdale, A. R.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3790-3793.
- 39-Schinnerl, M.; Böhm, C.; Seitz, M.; Reiser O. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 765-771.
- 40-Kwak Y-S.; Corey E. J. *Org.Lett.* **2004**, *6*, 3385-3388.
- 41-Chadwick, S.T.; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8640-8647.
- 42-Chadwick, S. T.; Ramirez A.; Gupta, L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2259-2268.
- 43-Towers, M., K., N.; Woodyate, P., D.; Brimble, M. A. *Arkivoc* **2003**, 43-55.
- 44-Ghosh, A.K., Bischoff, A. *Org. Lett* **2002**, 1573-1575.

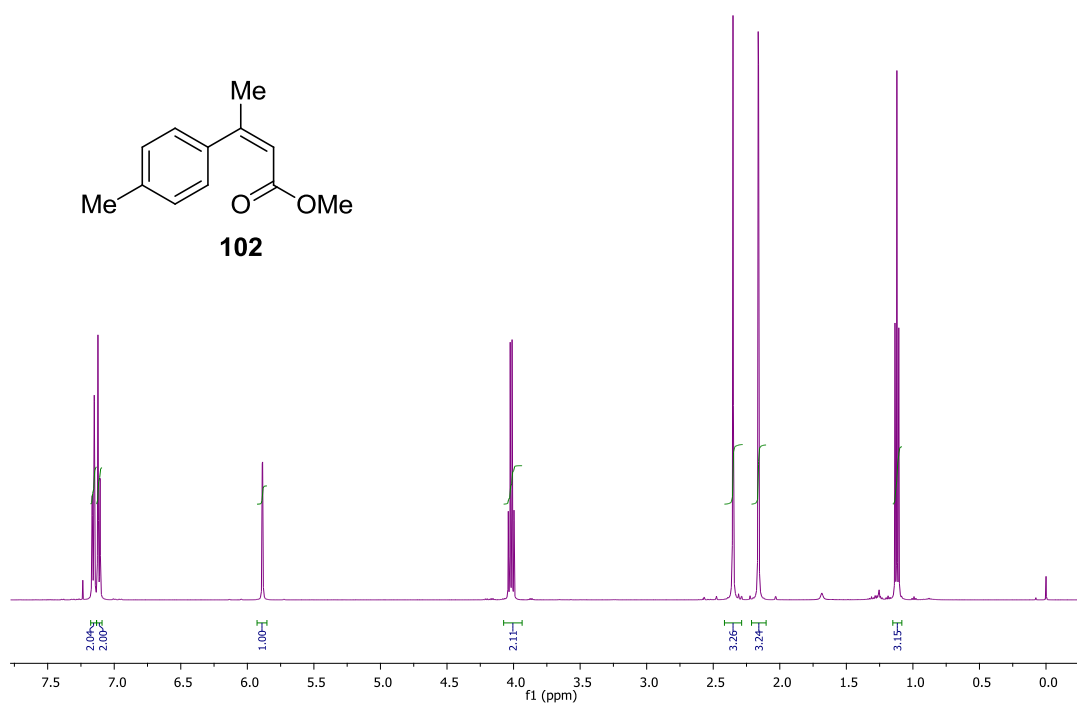
ANEXO. ESPECTROS DE RMN



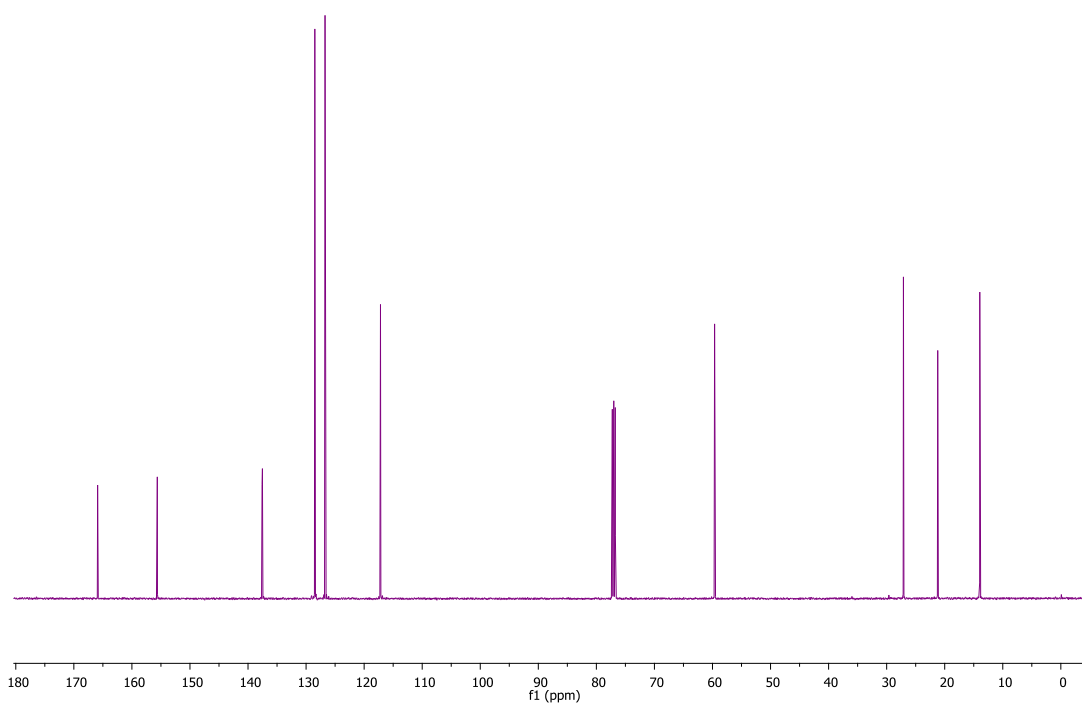
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **101**.



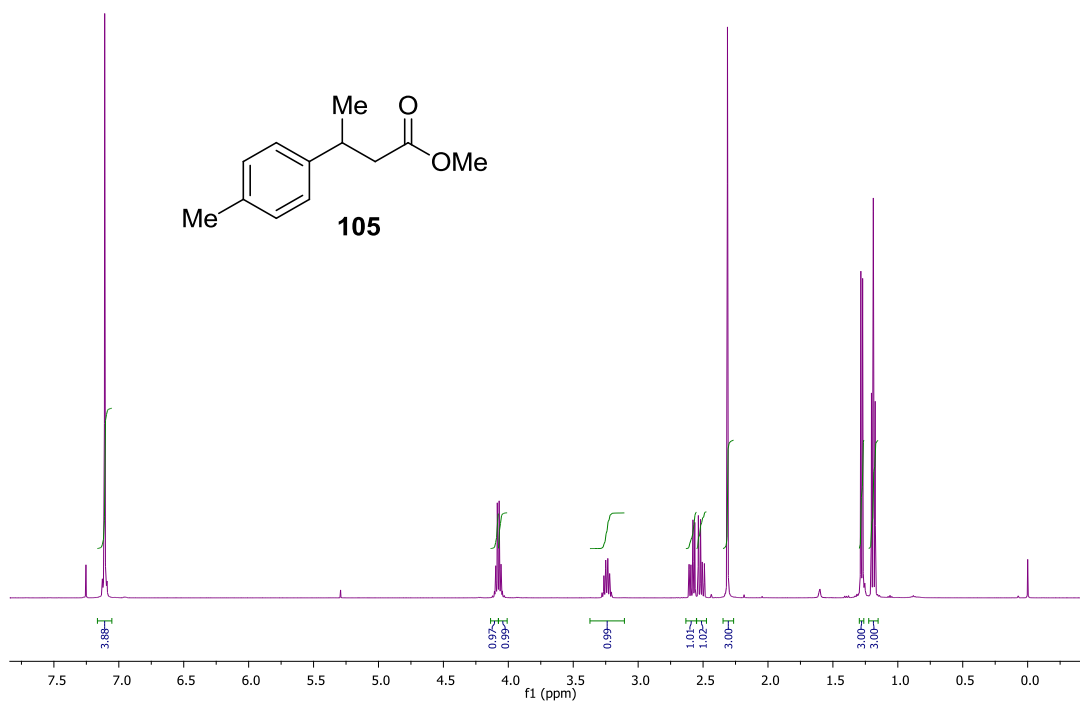
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **101**.



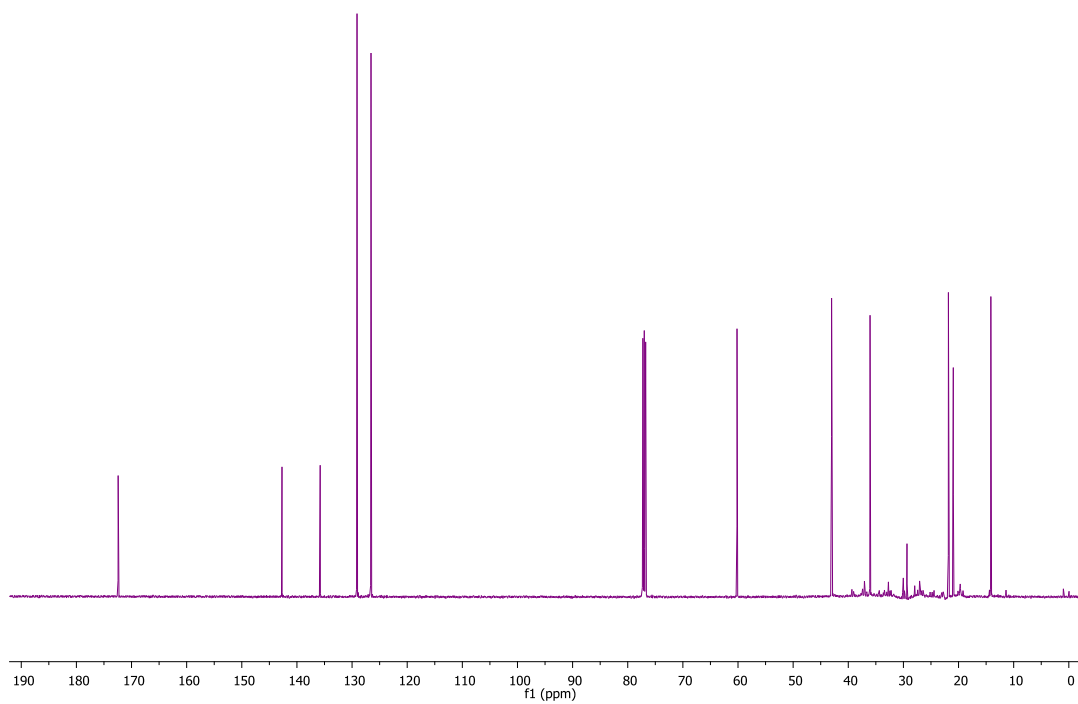
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **102**.



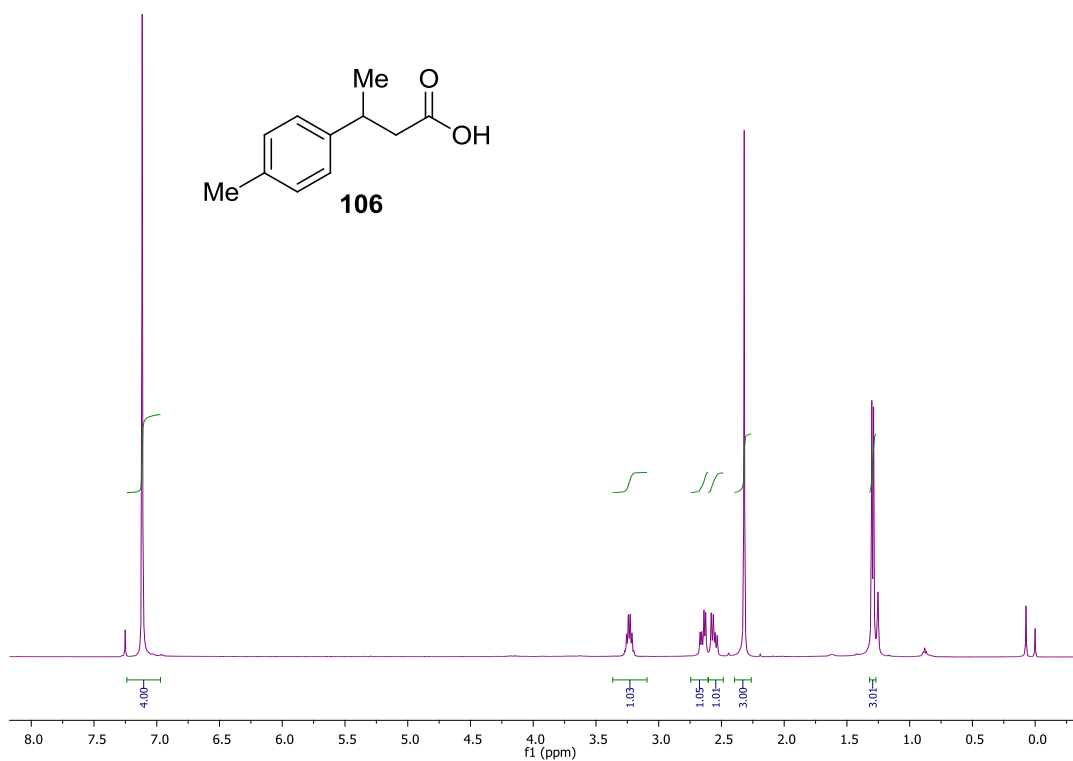
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **102**.



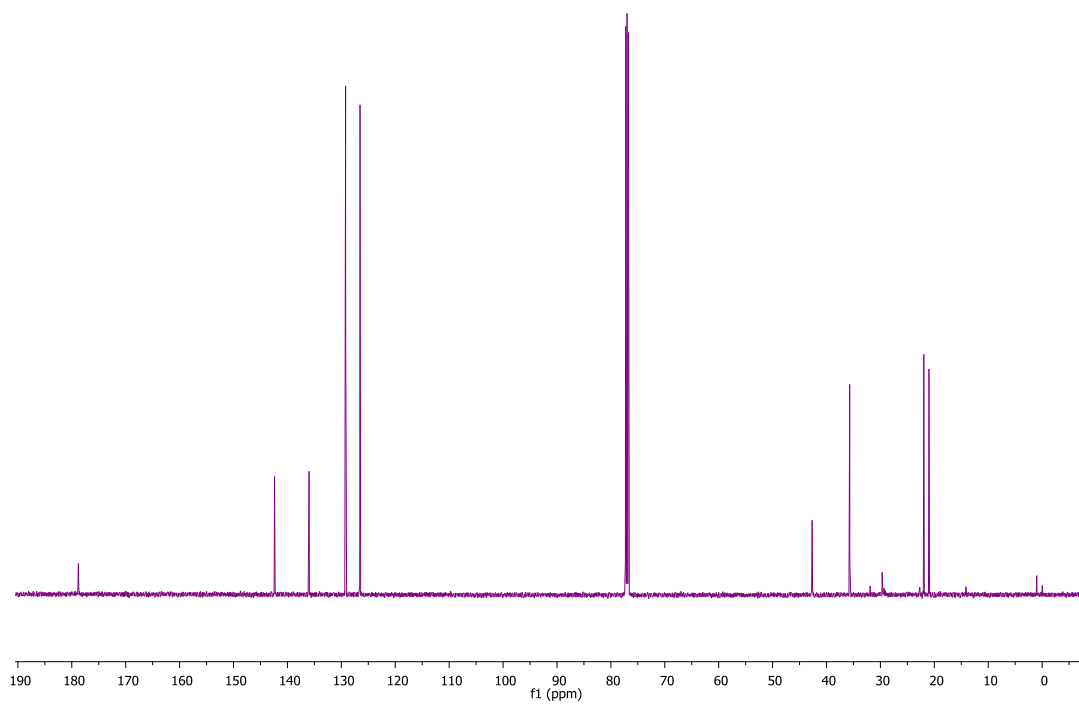
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **105**.



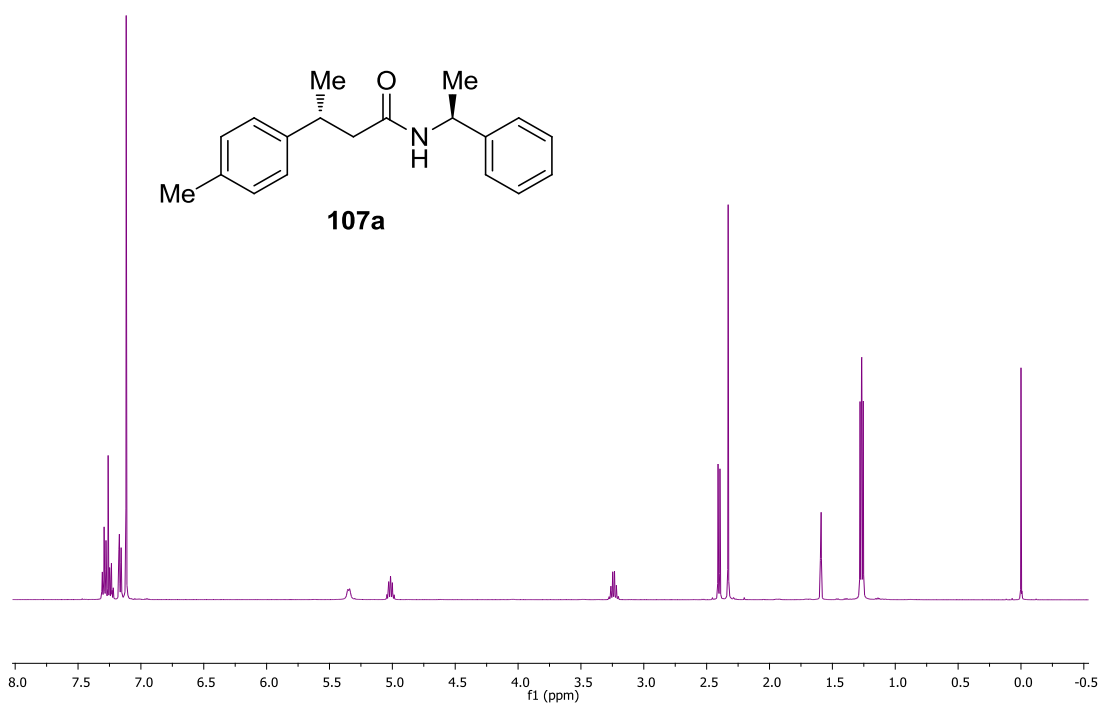
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **105**.



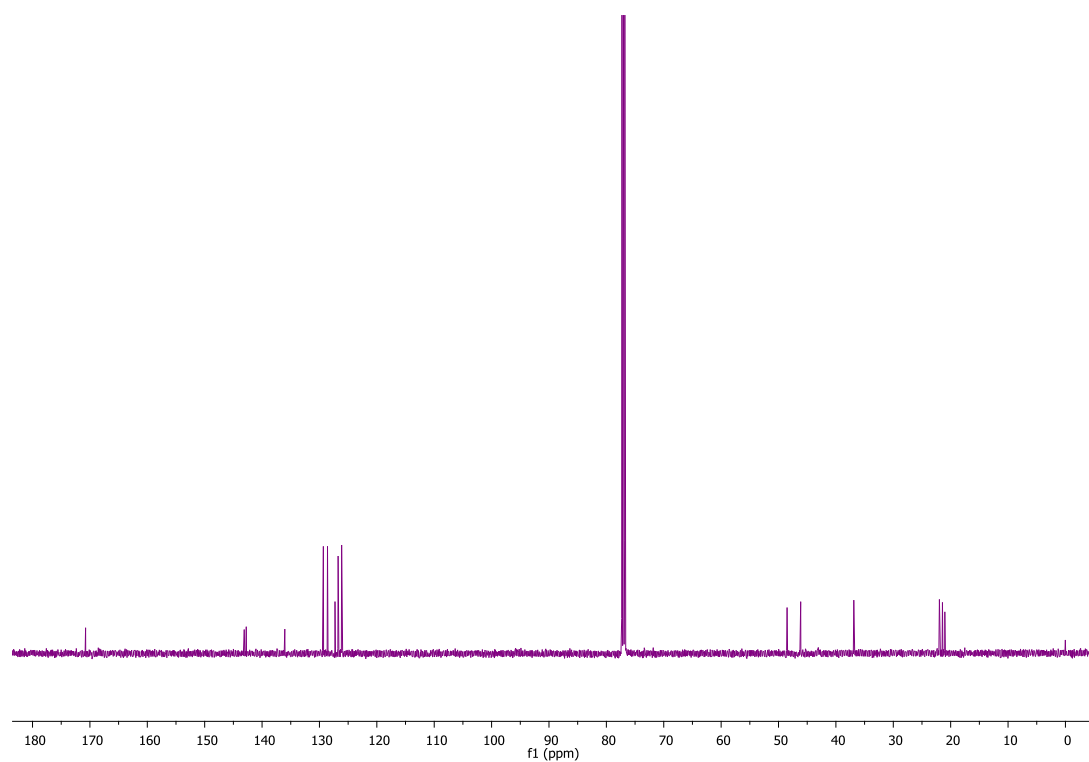
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **106**.



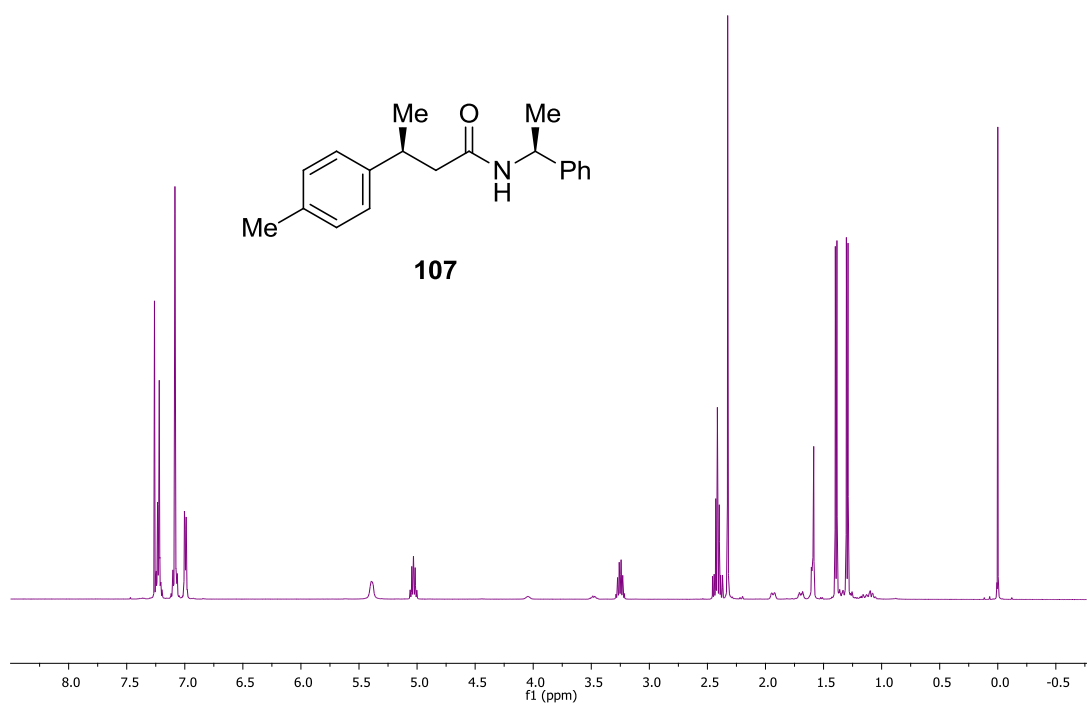
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **106**.



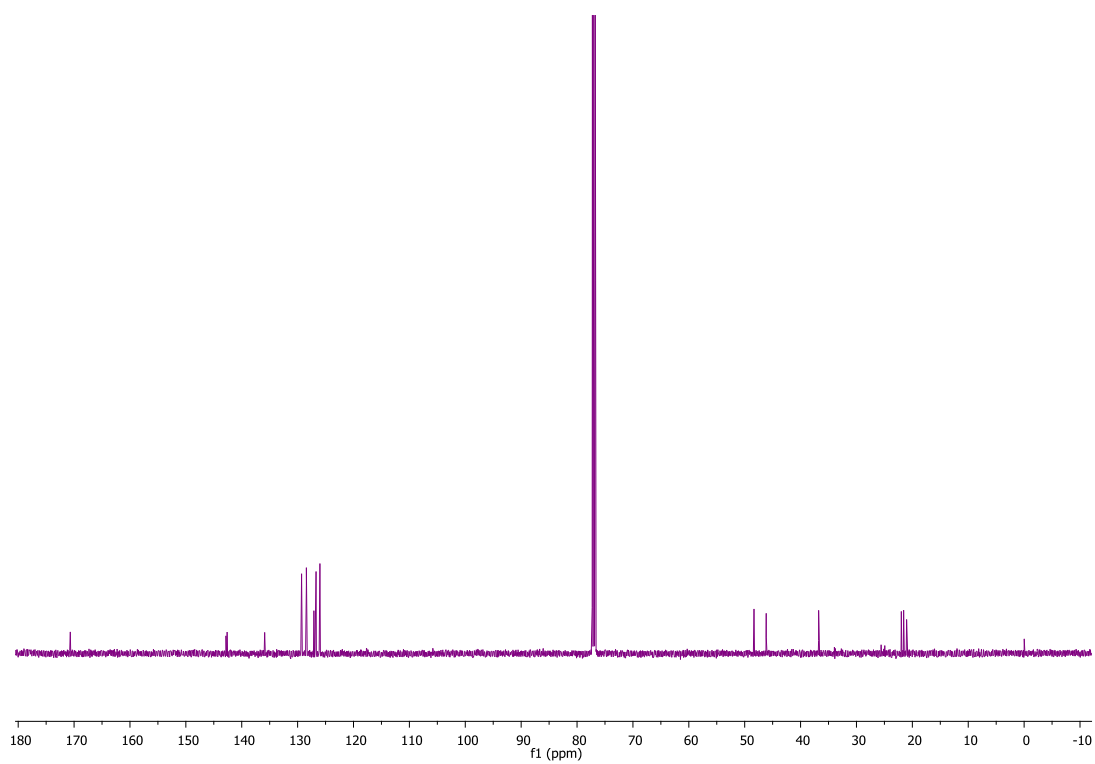
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **107a**.



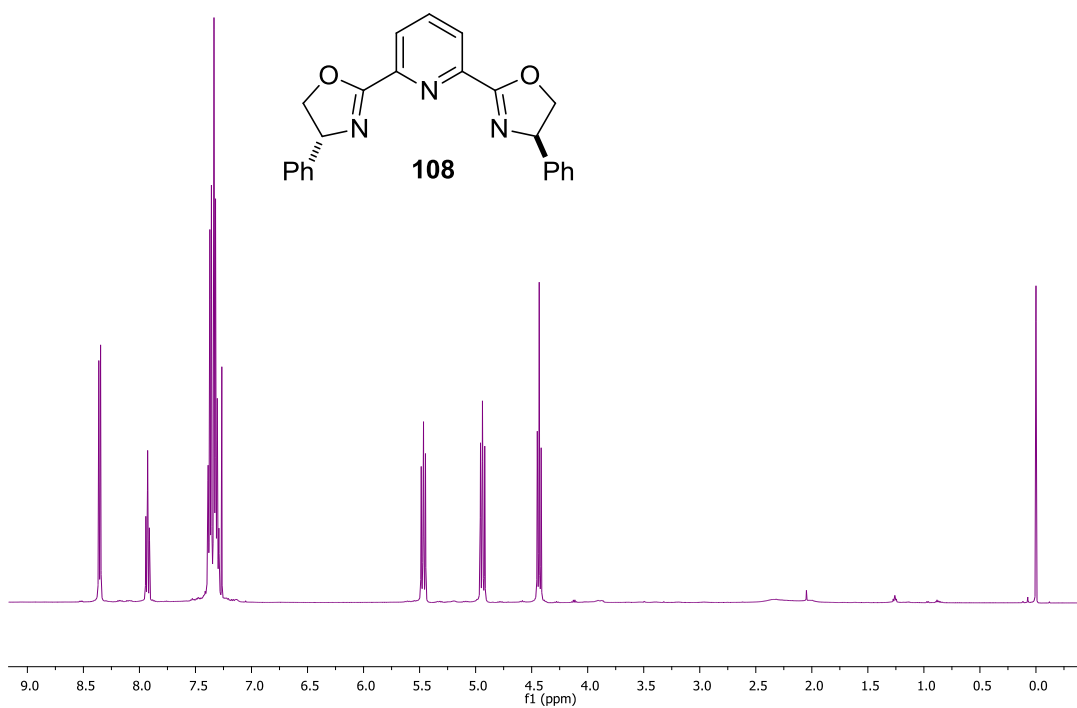
Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **107a**.



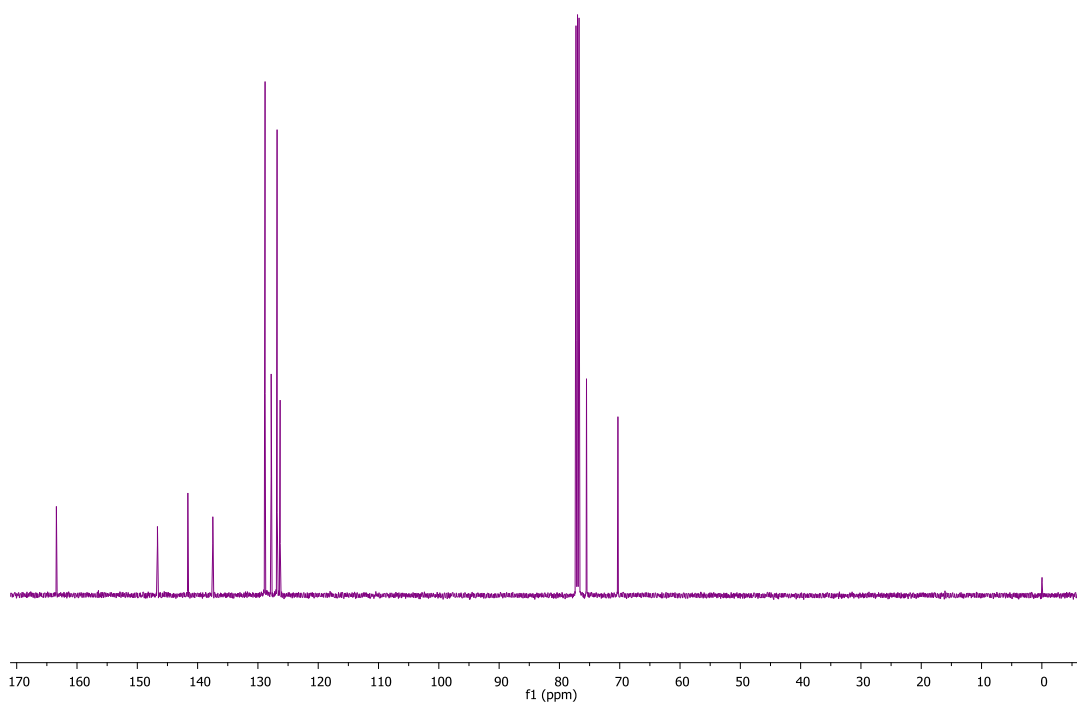
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **107**.



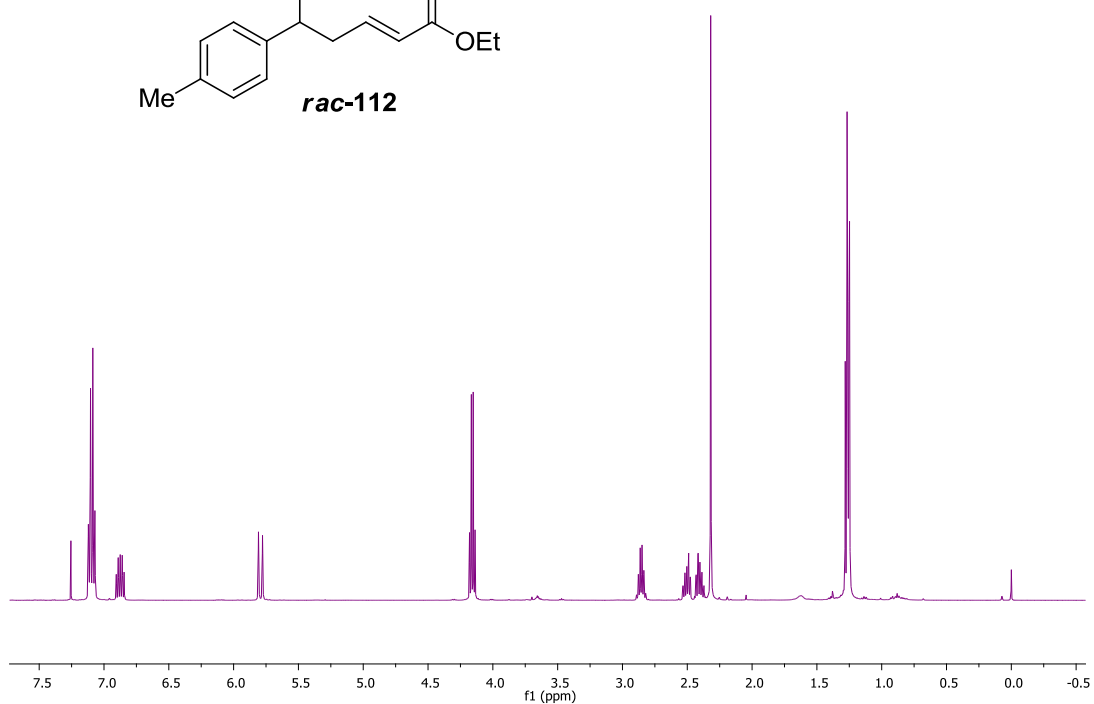
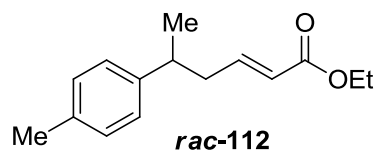
Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **107**.



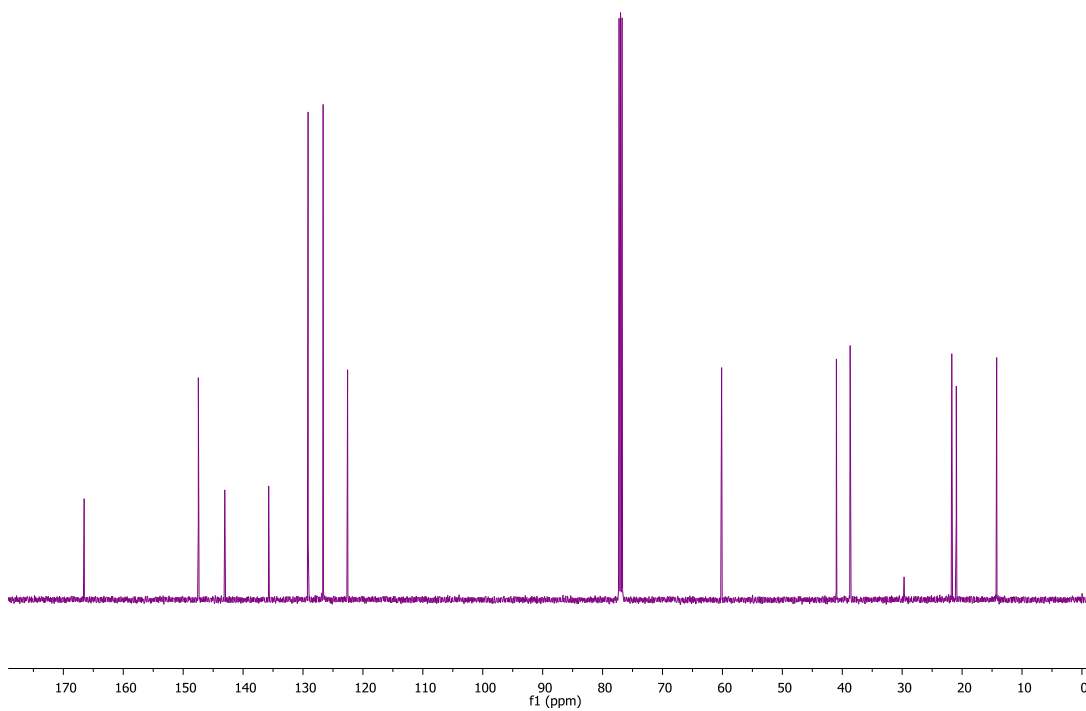
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **108**.



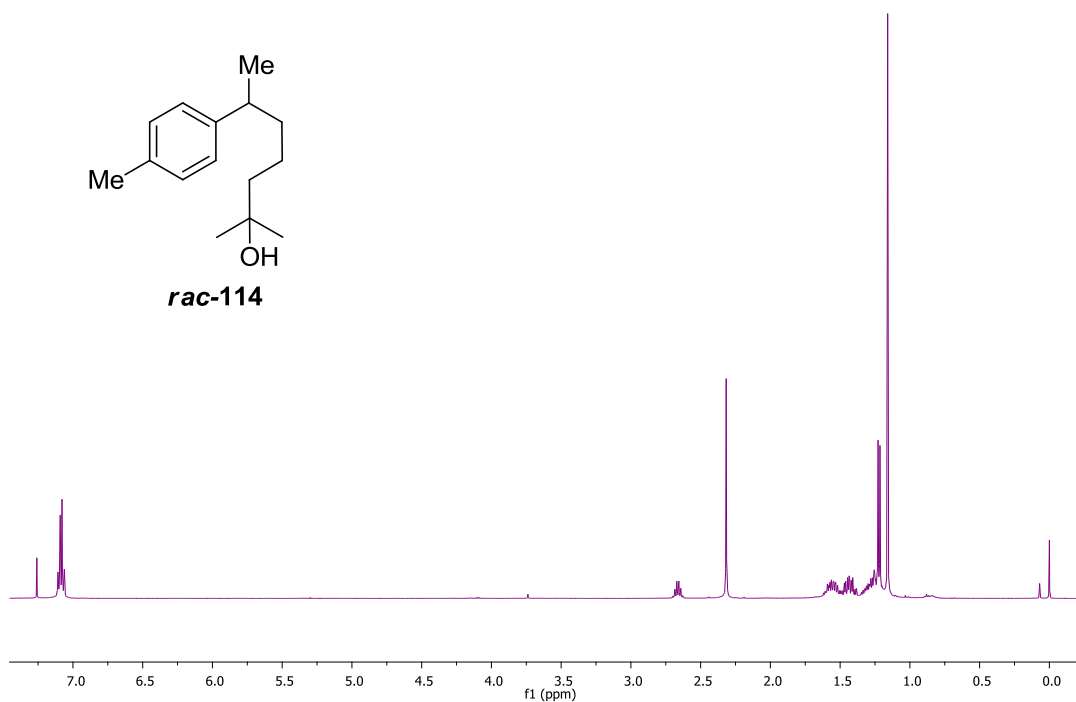
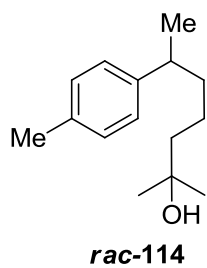
Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **108**.



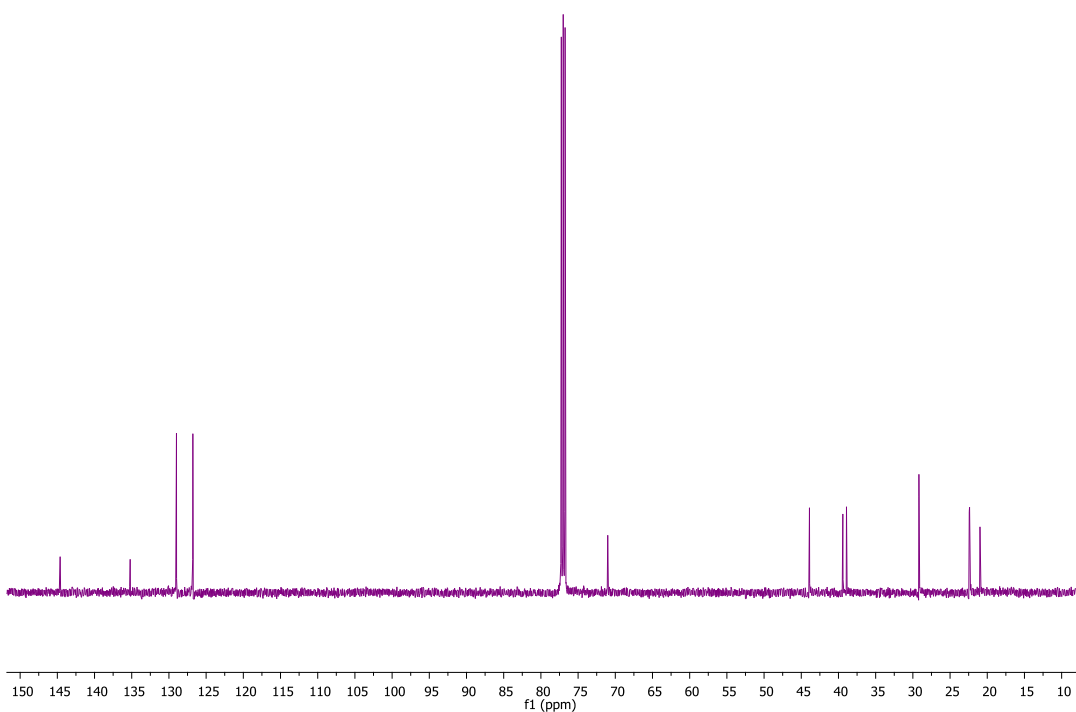
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **rac-112**.



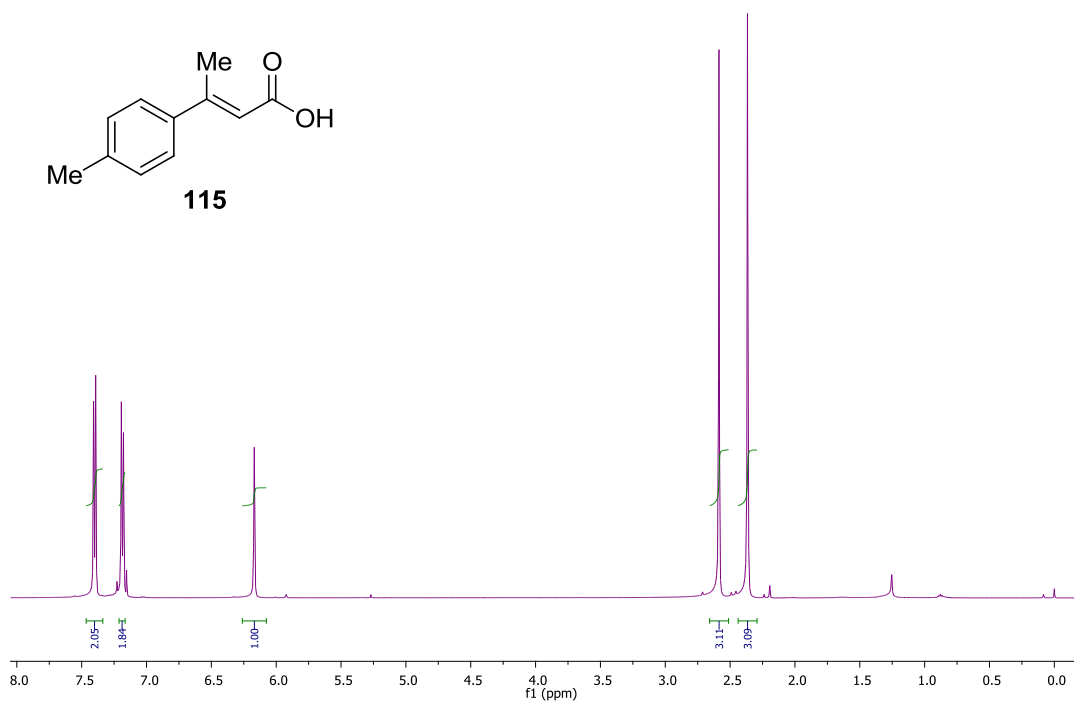
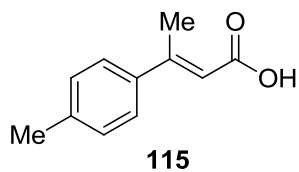
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **rac-112**.



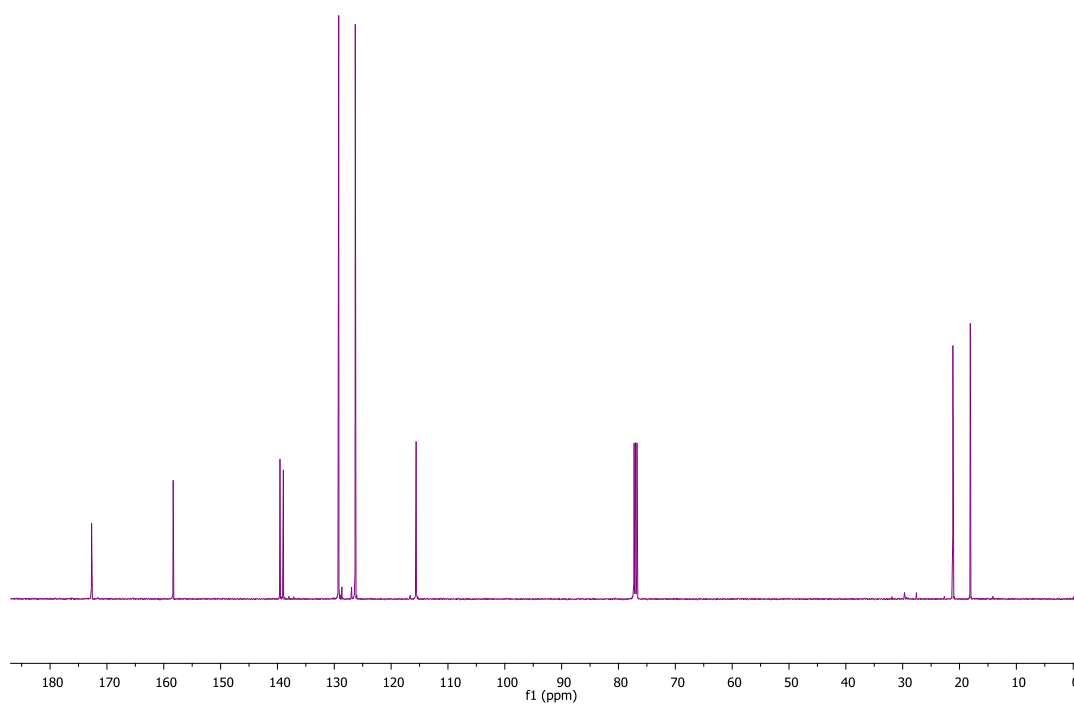
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **rac-114**.



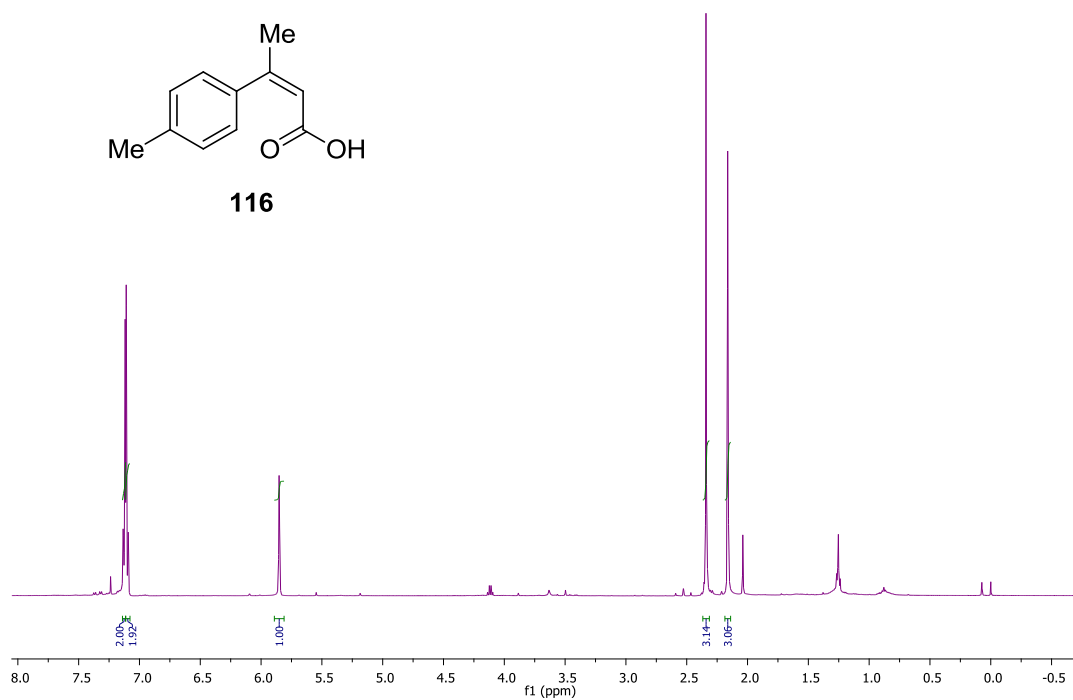
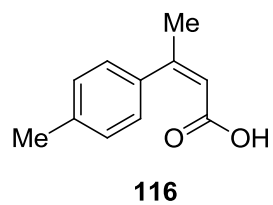
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **rac-114**.



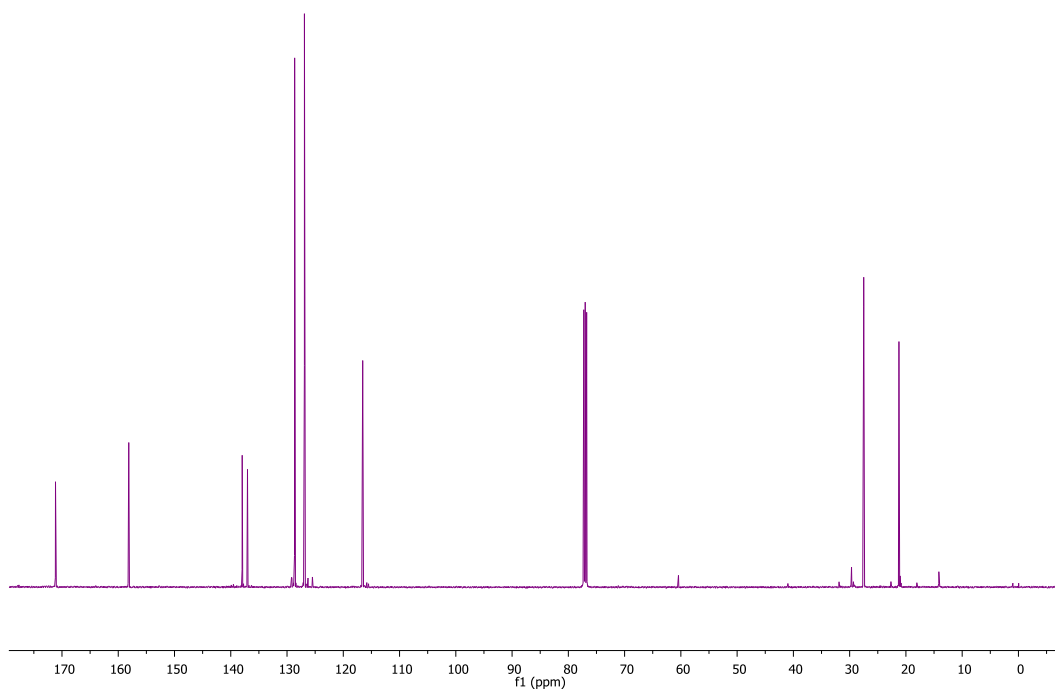
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **115**.



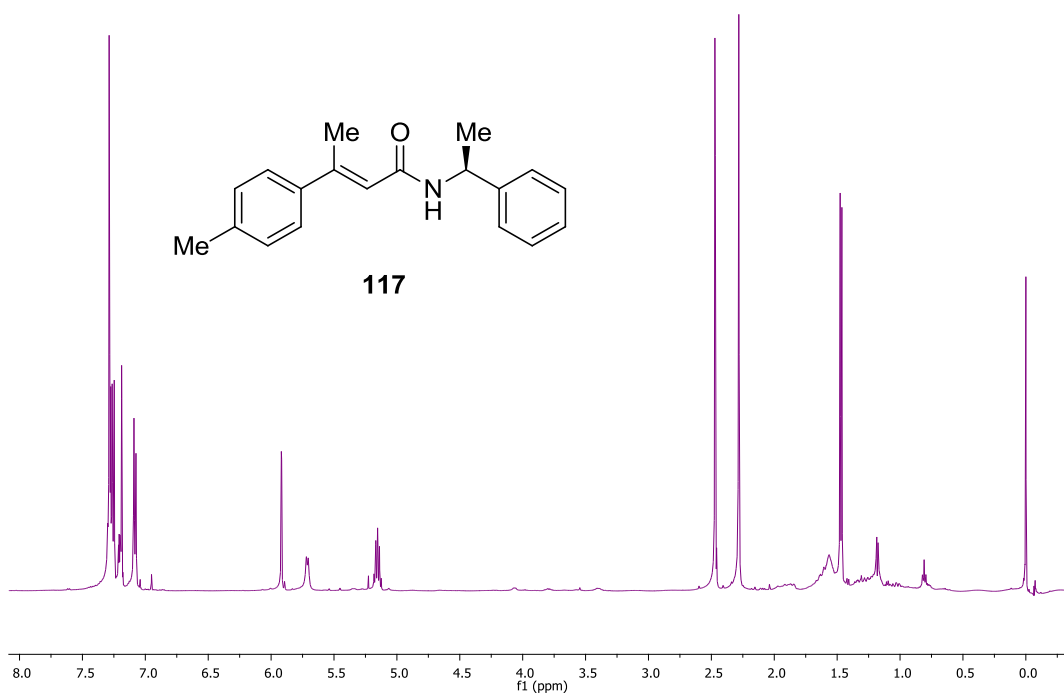
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **115**.



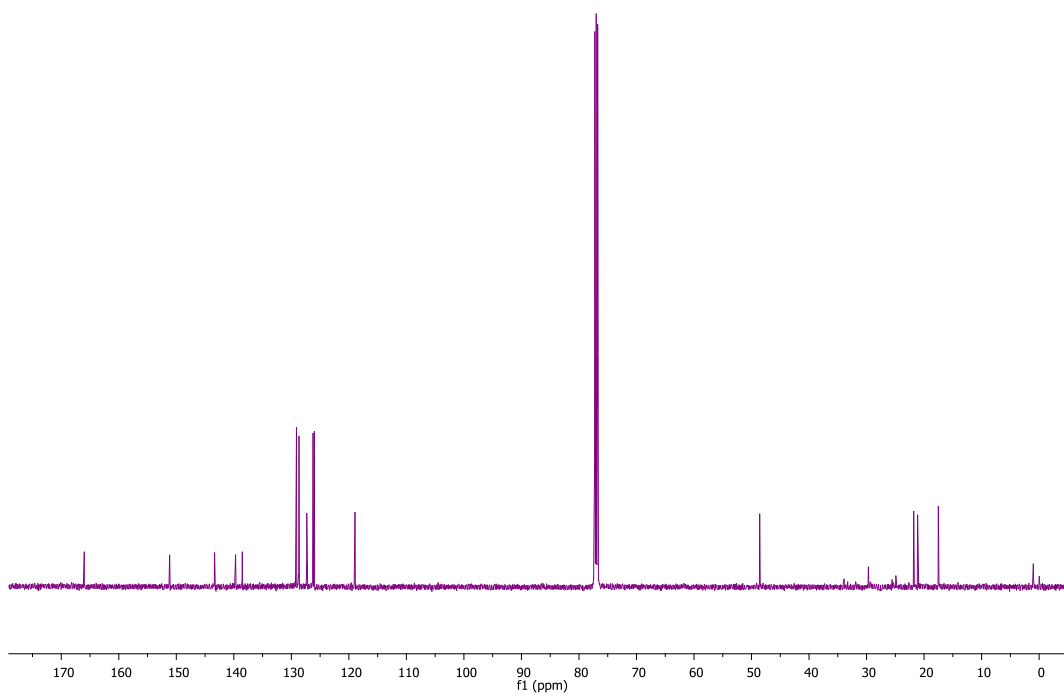
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **116**.



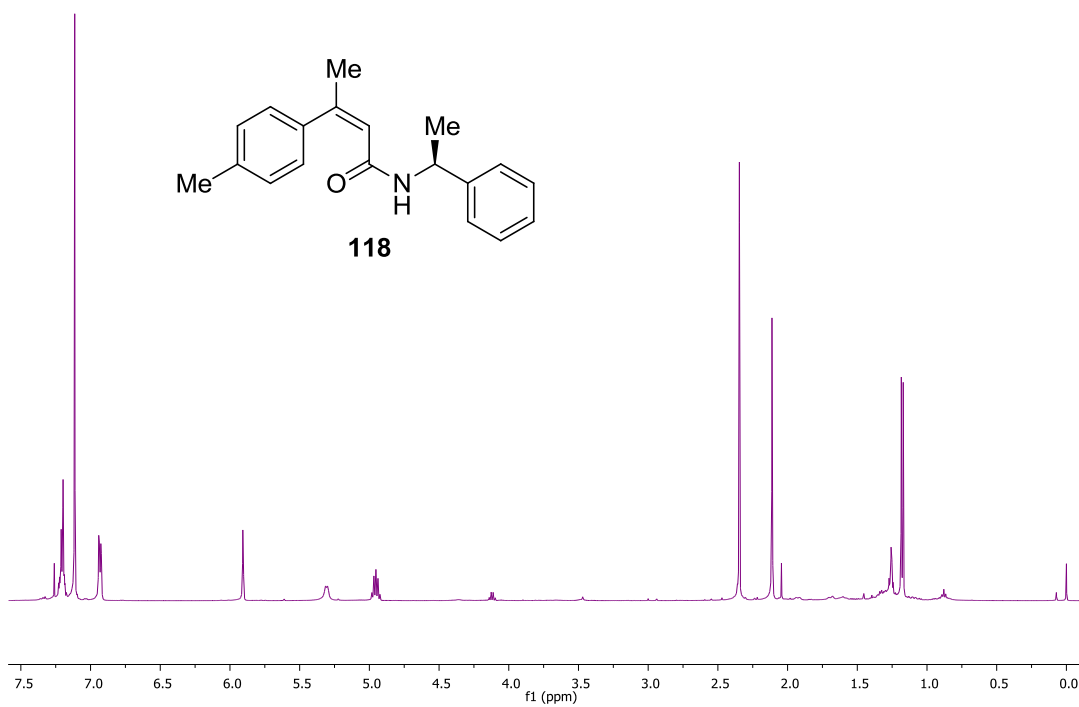
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **116**.



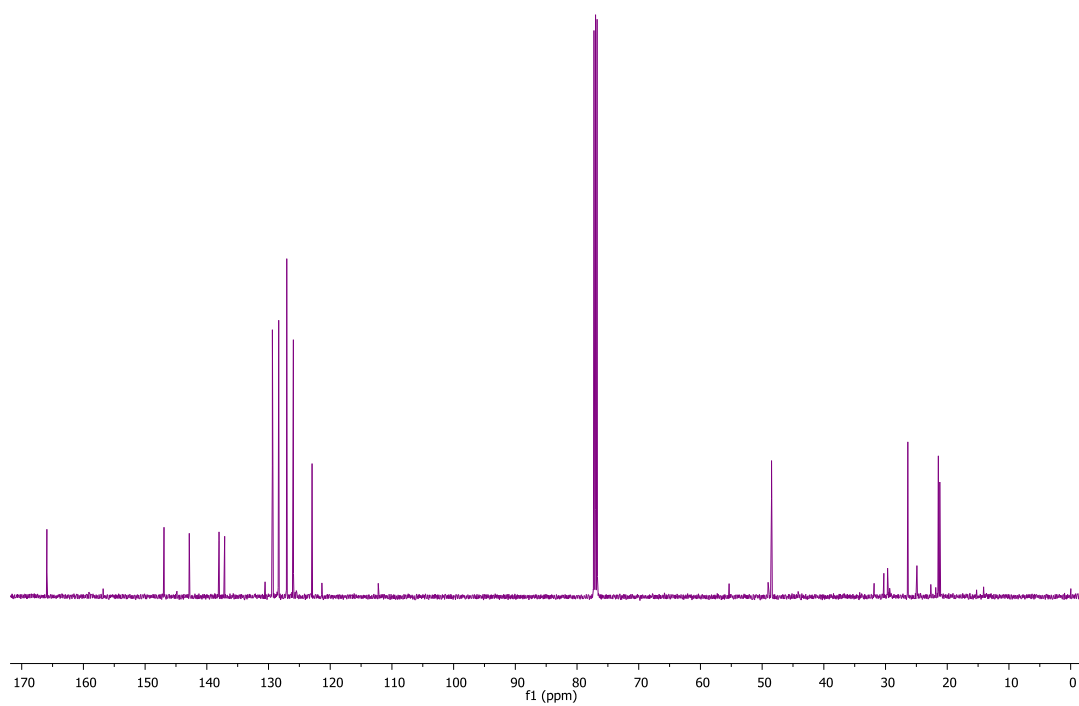
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **117**.



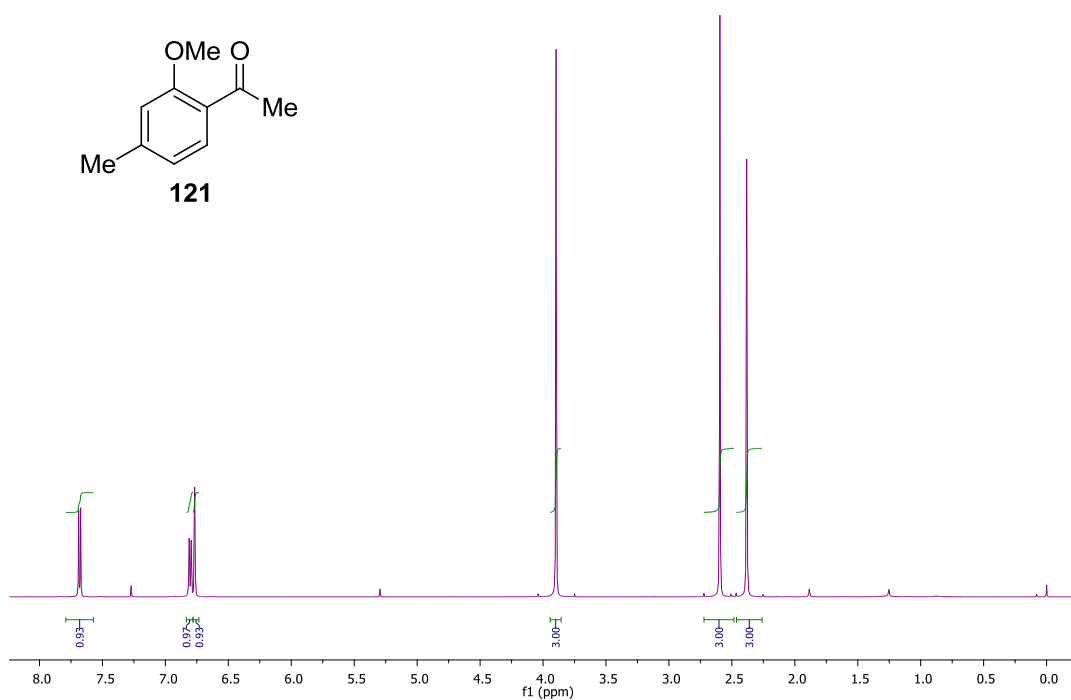
Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **117**.



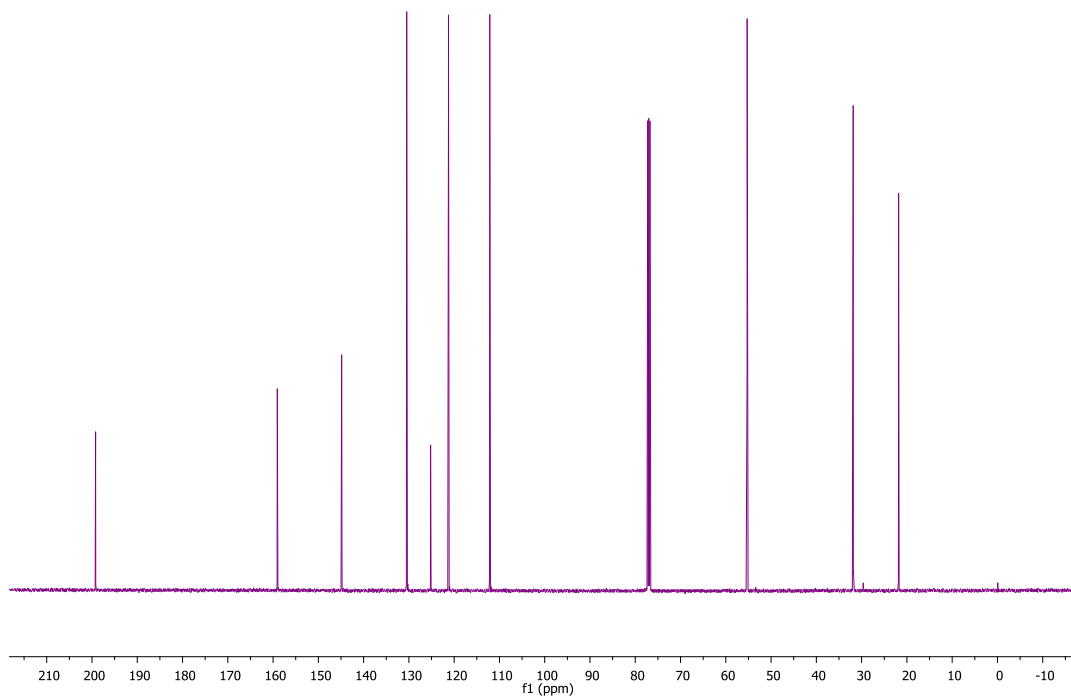
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **118**.



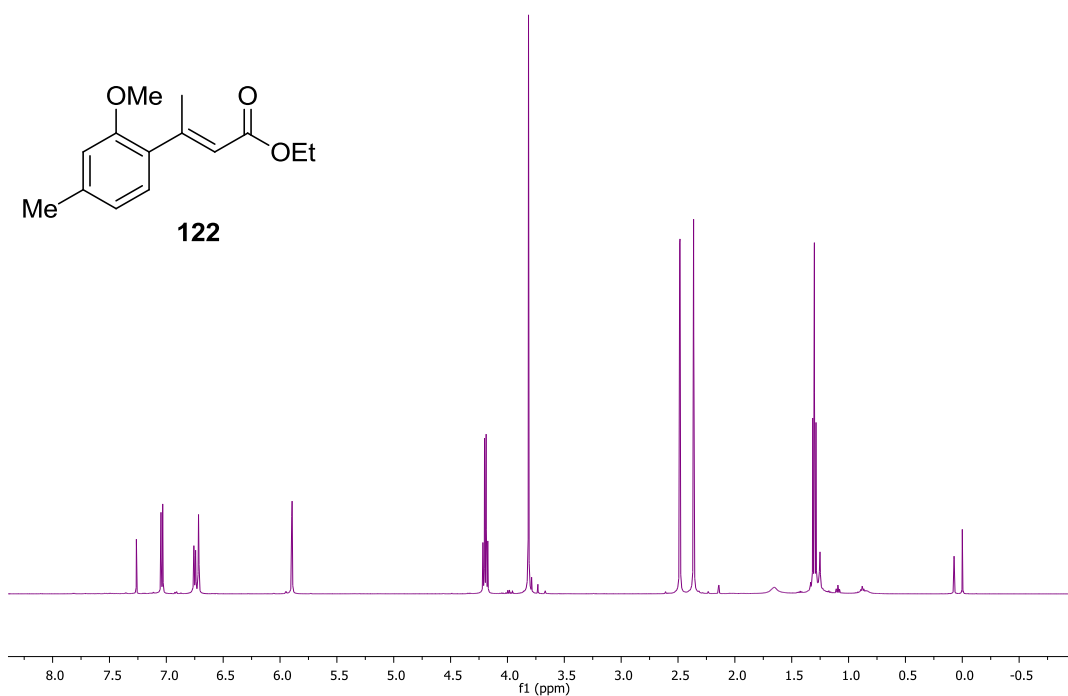
Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **118**.



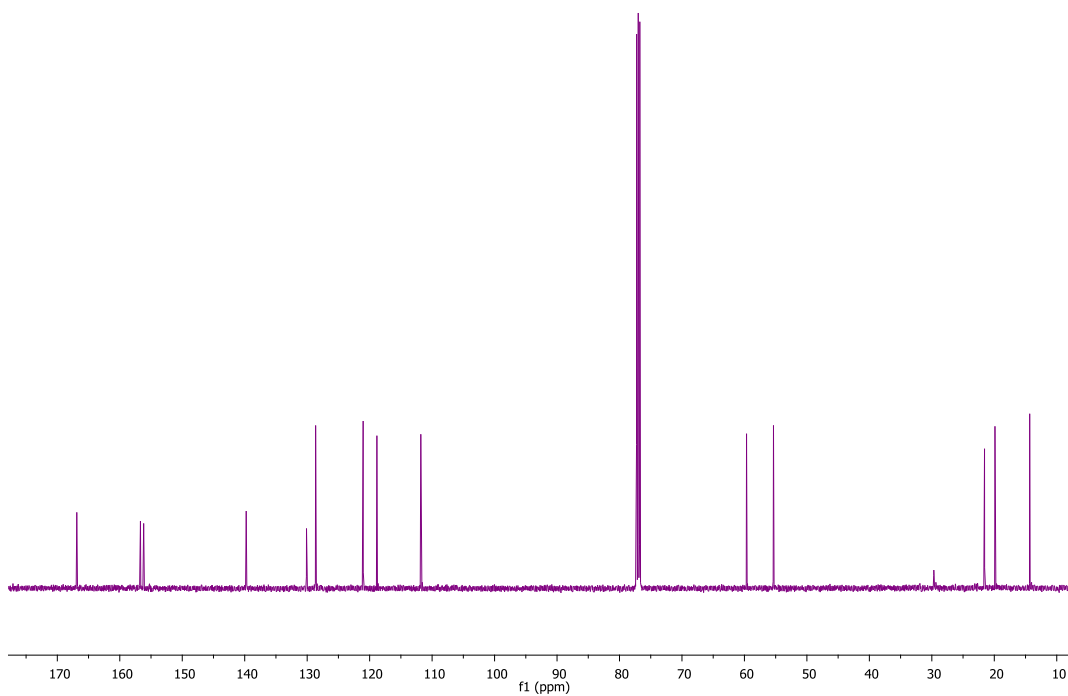
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **121**.



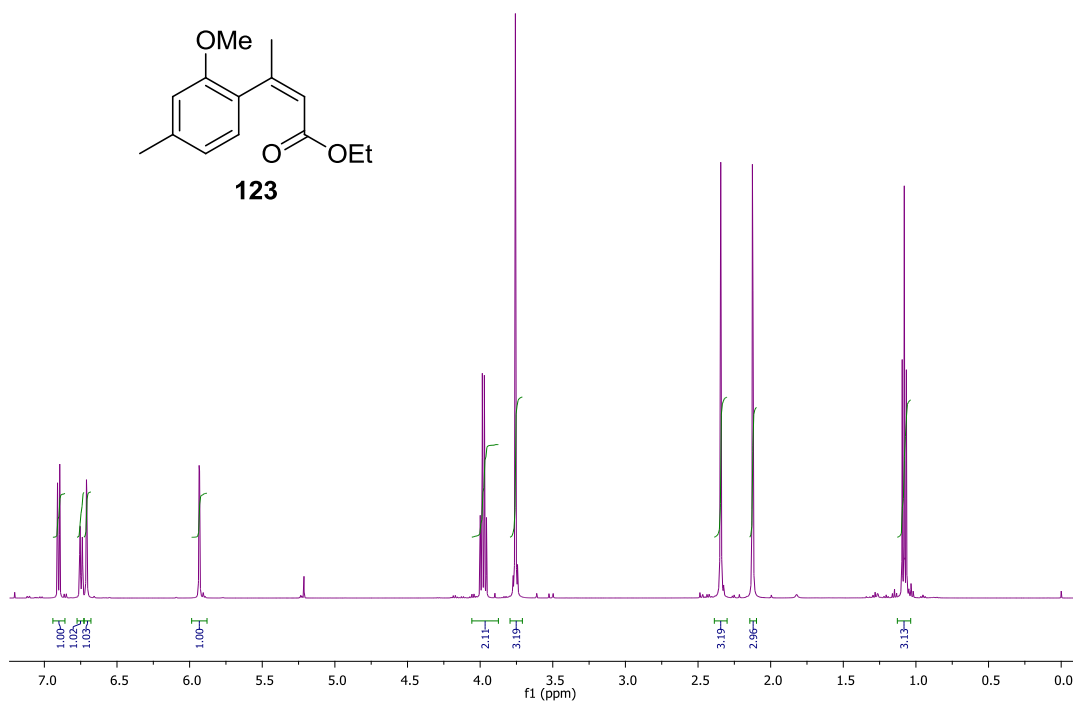
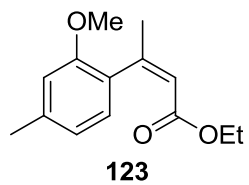
Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **121**.



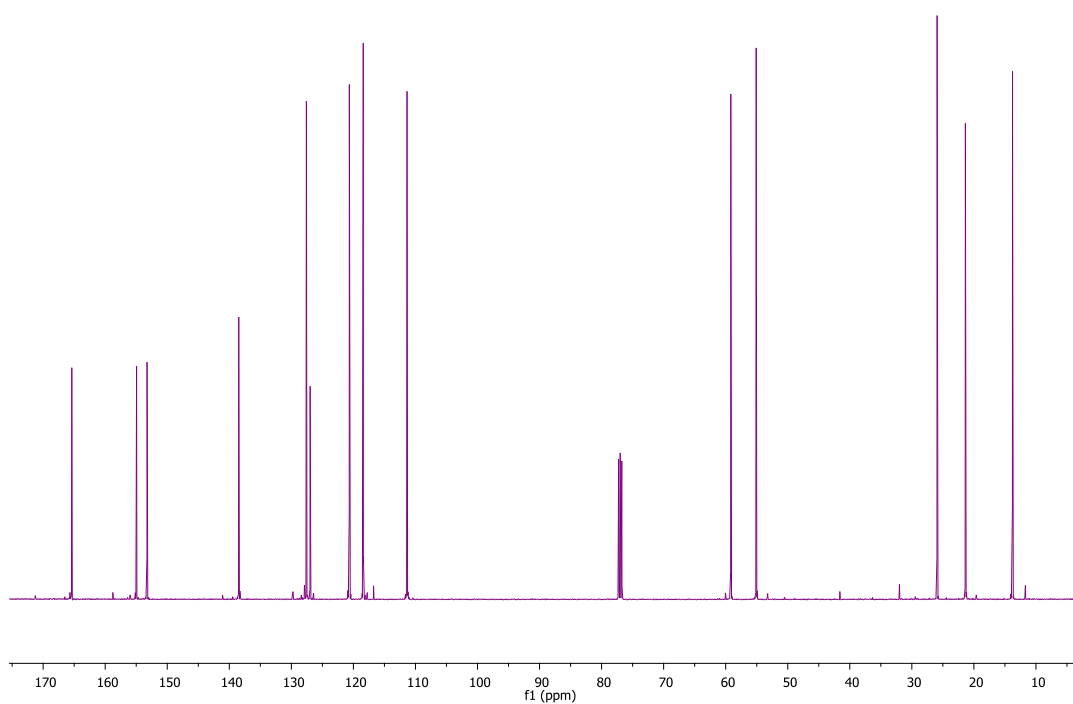
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **122**.



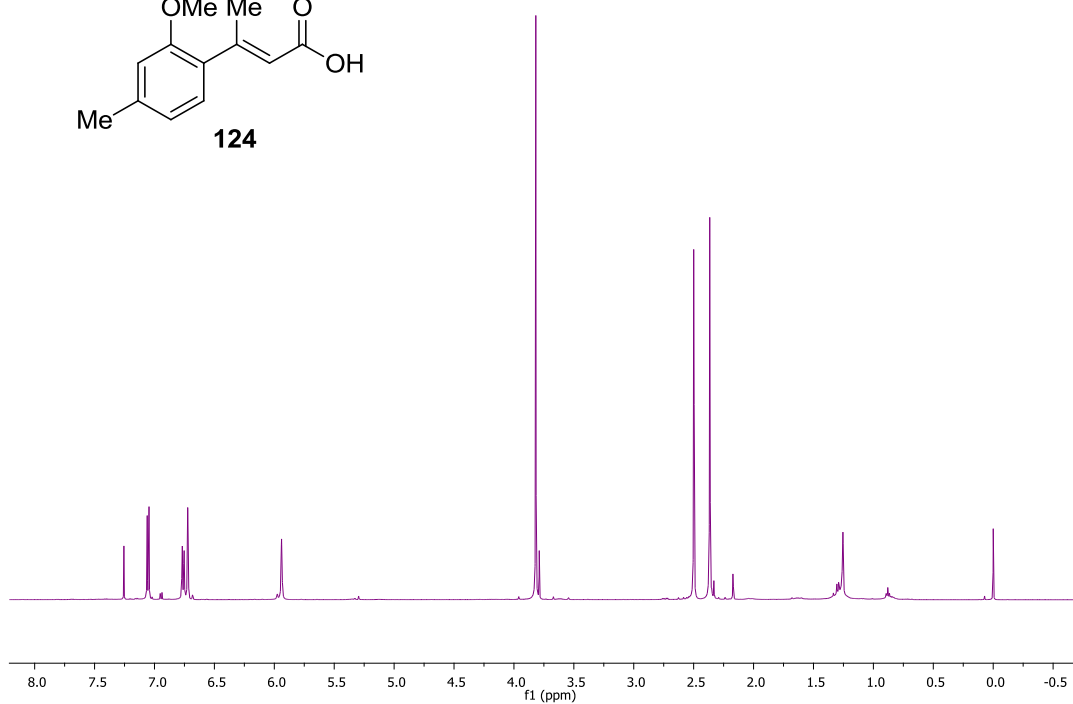
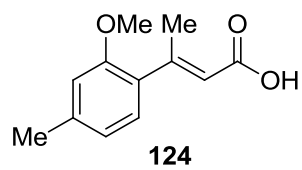
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **122**.



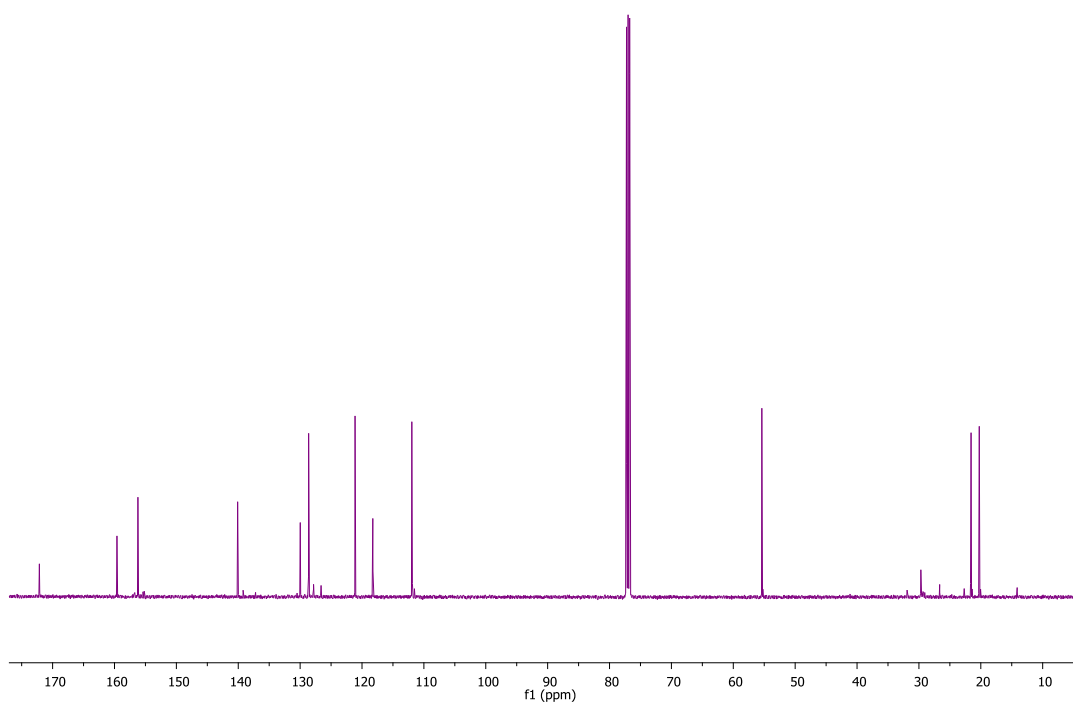
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **123**.



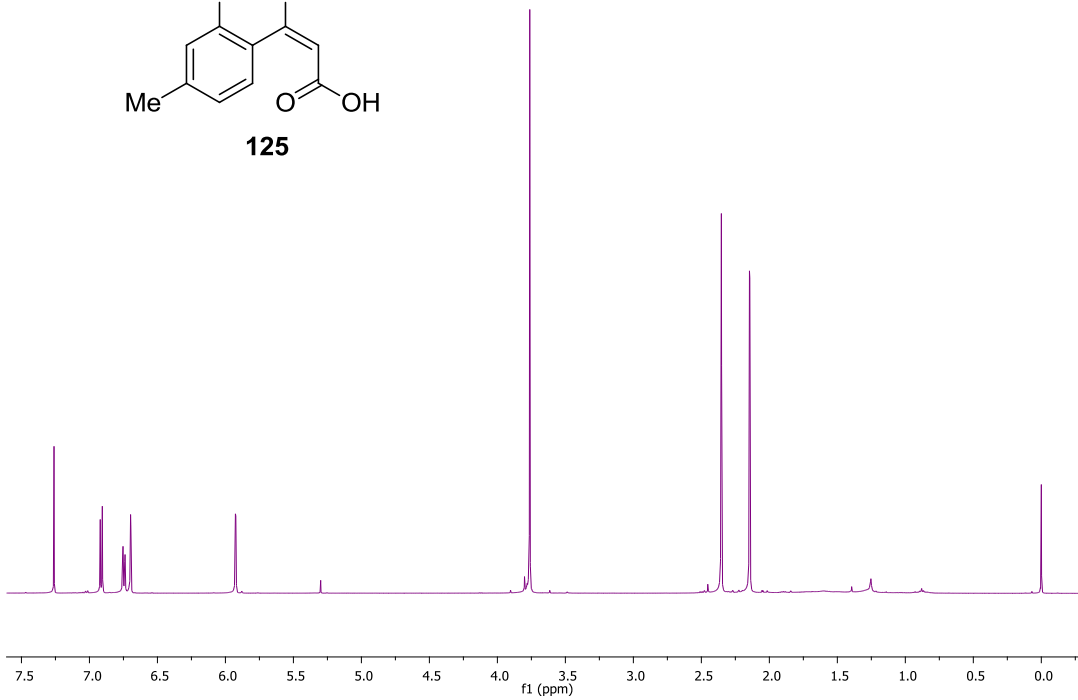
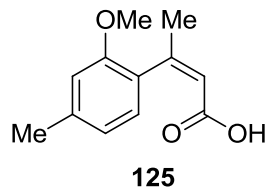
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **123**.



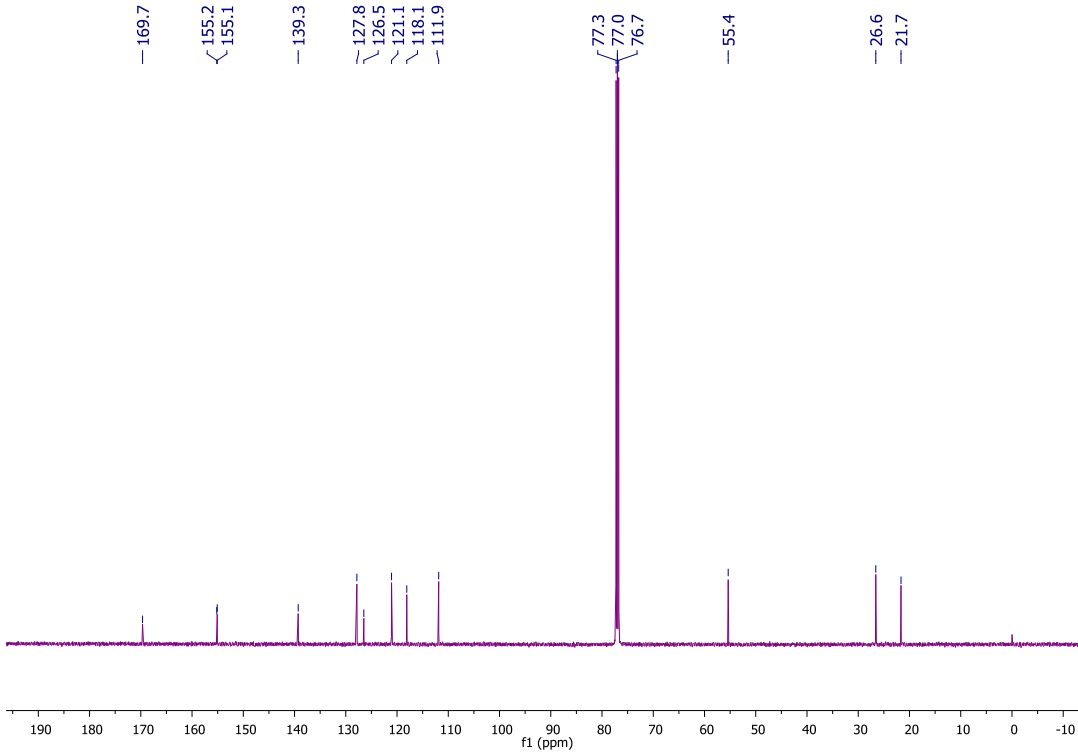
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **124**.



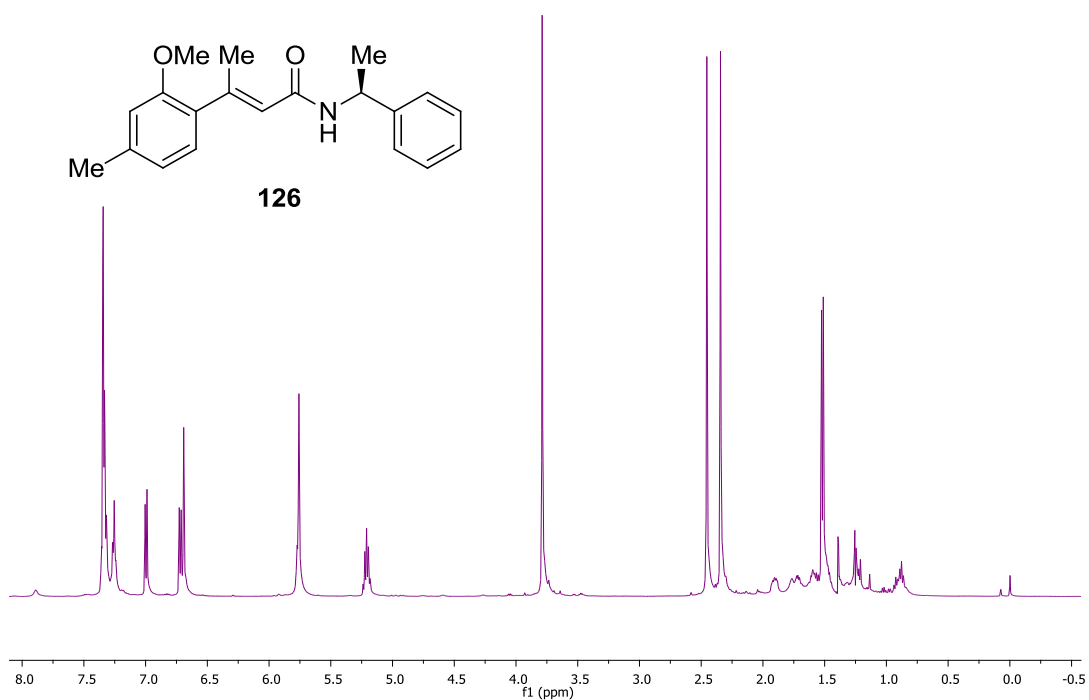
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **124**.



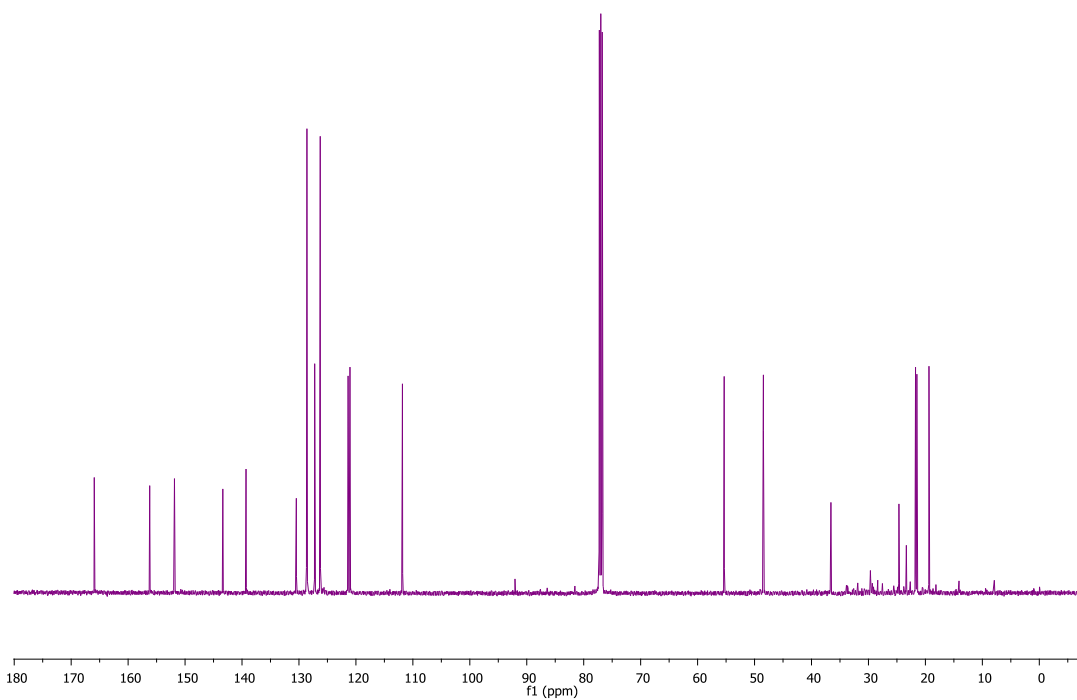
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **125**.



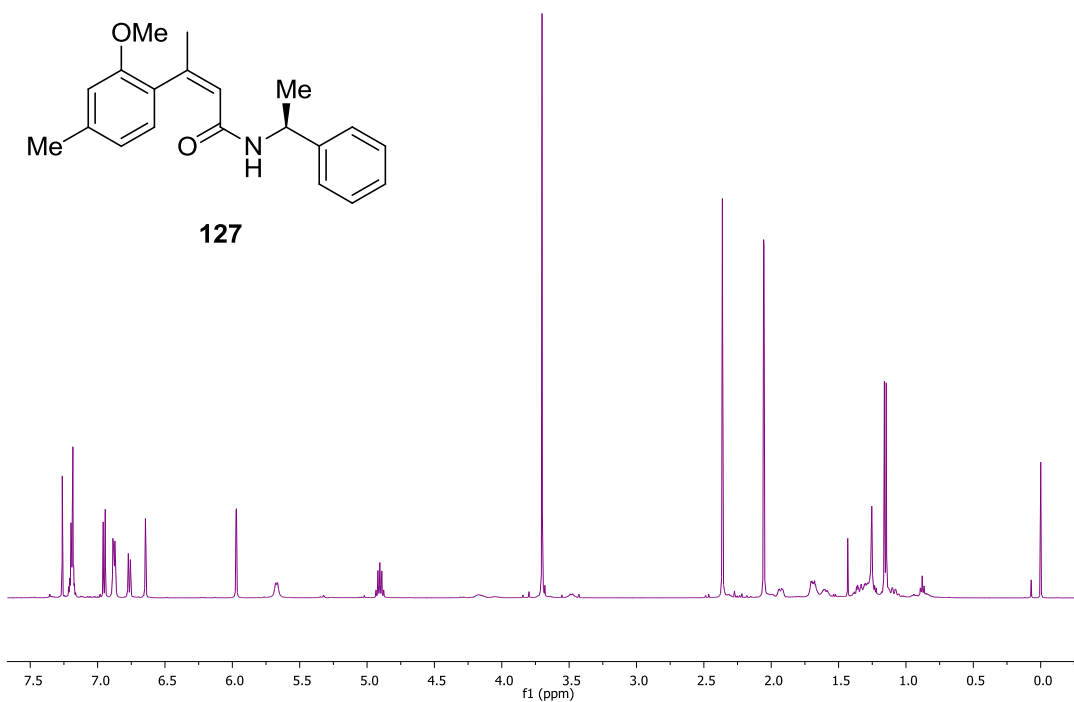
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **125**.



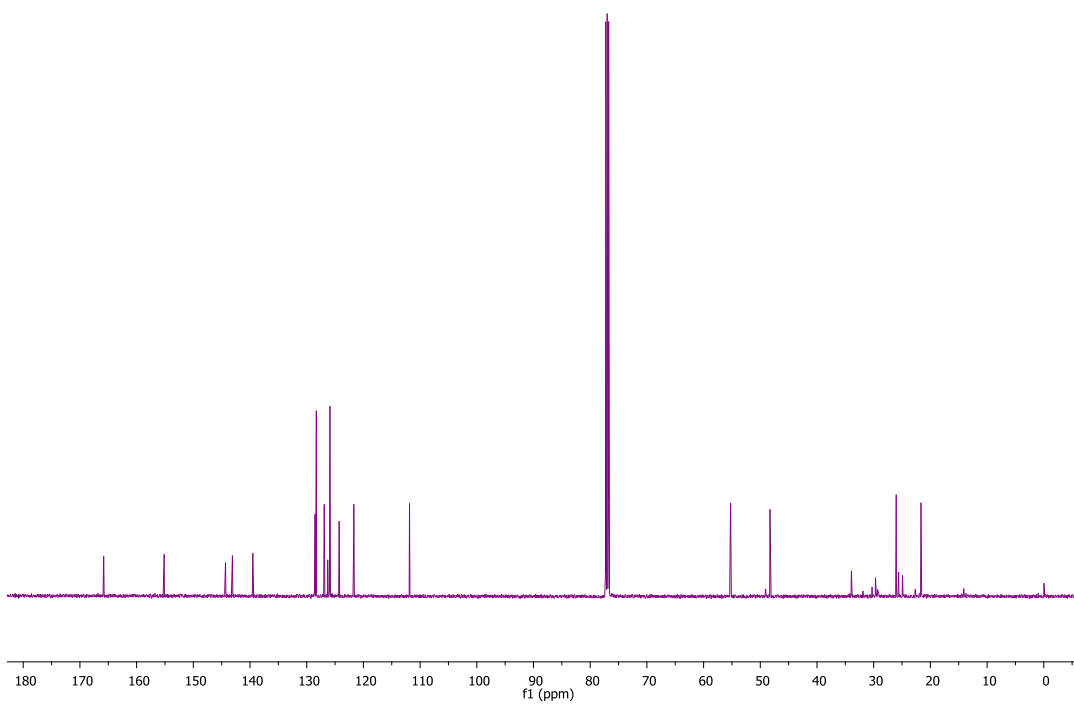
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **126**.



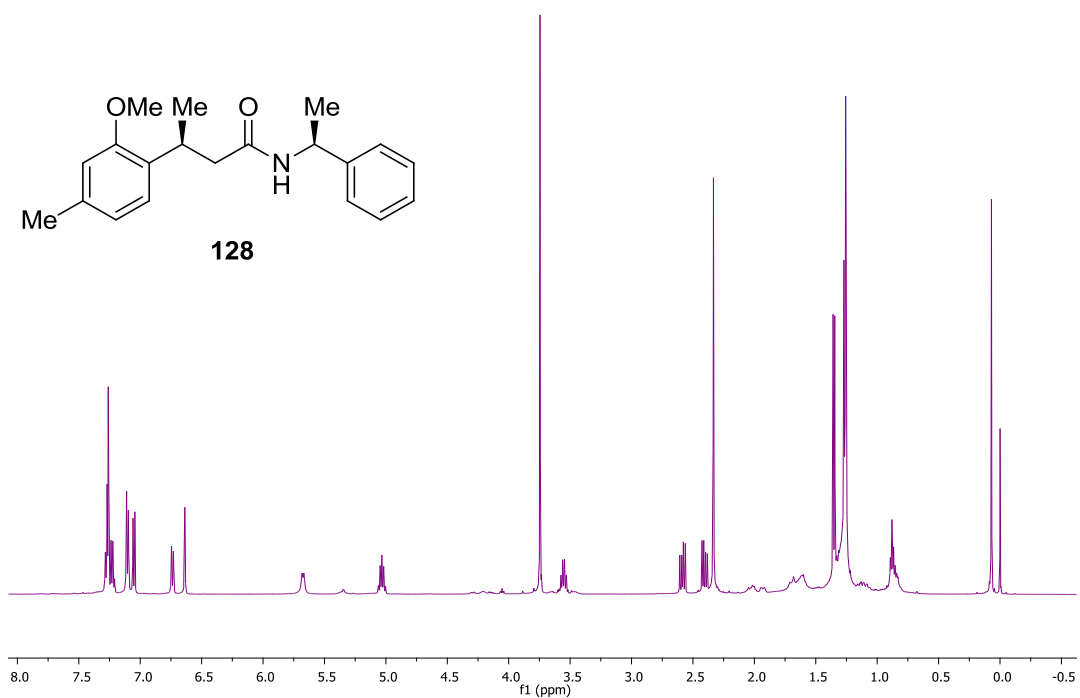
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **126**.



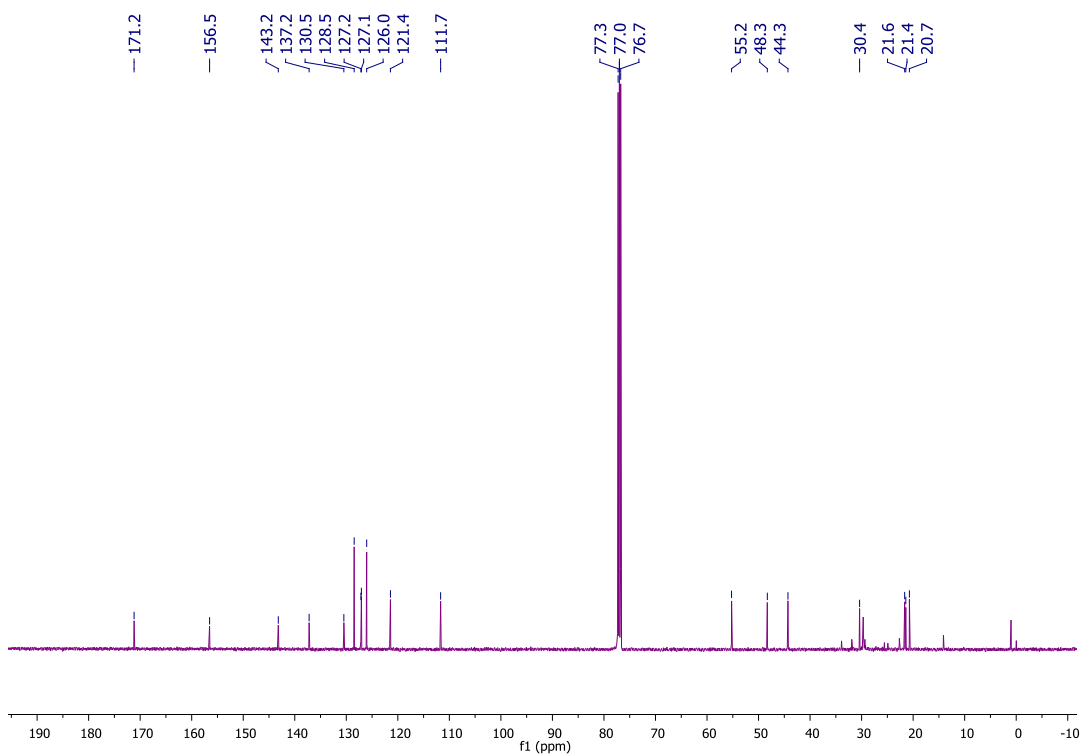
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **127**.



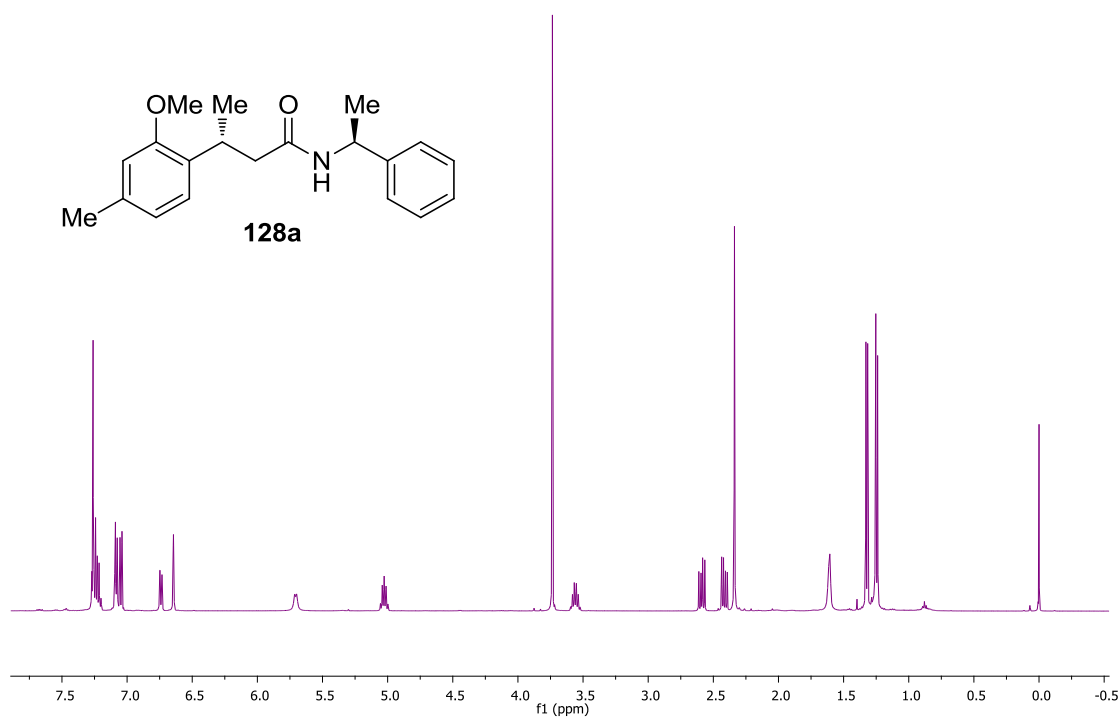
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **127**.



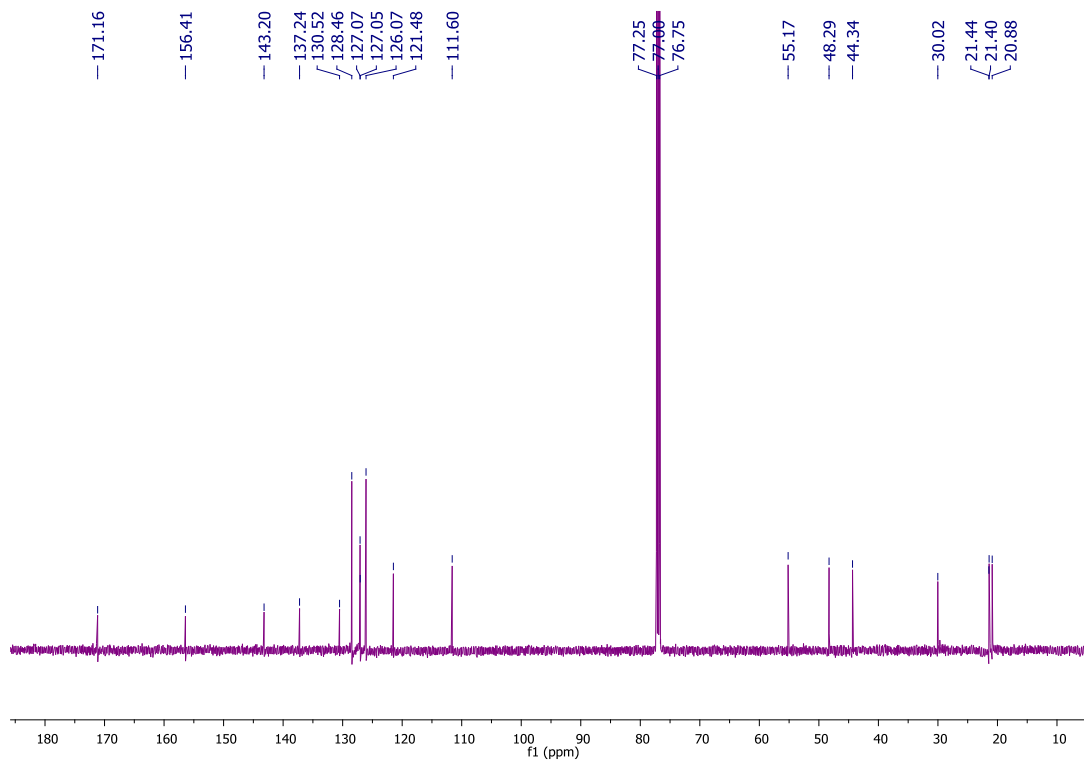
Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **128**.



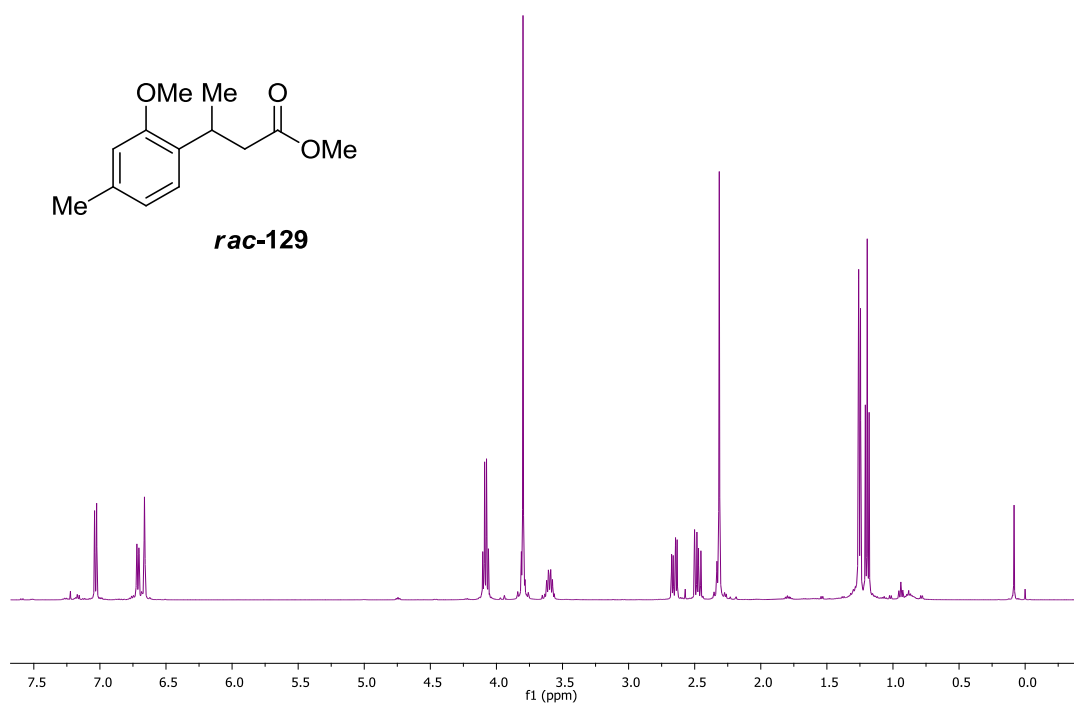
Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **128**.



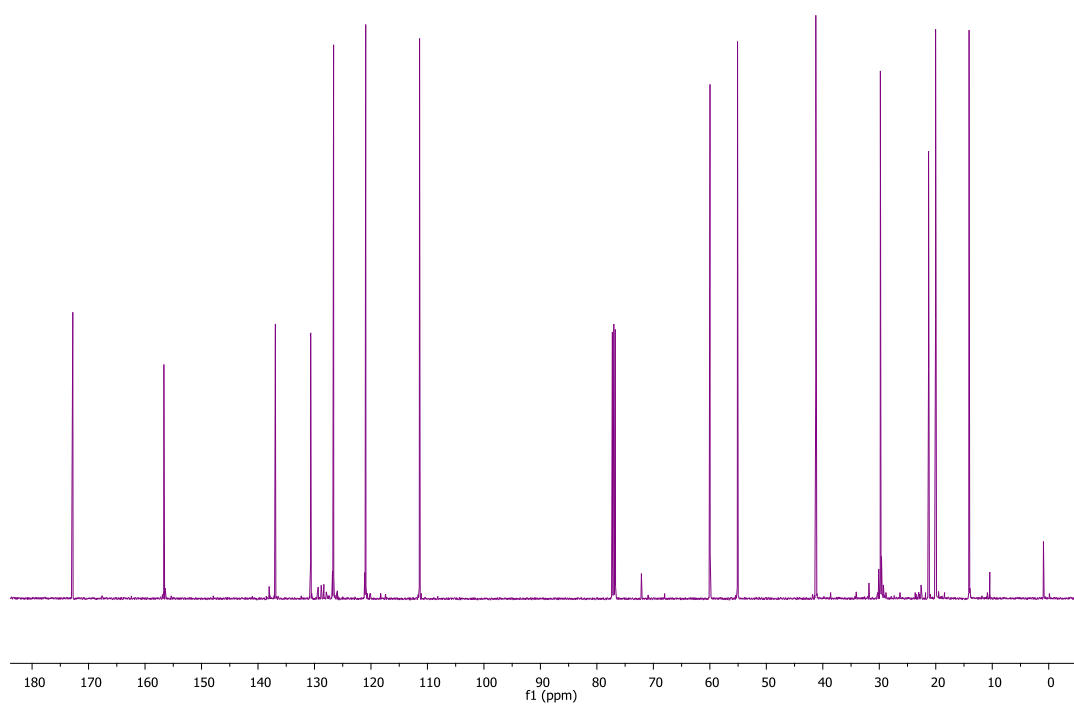
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **128a**.



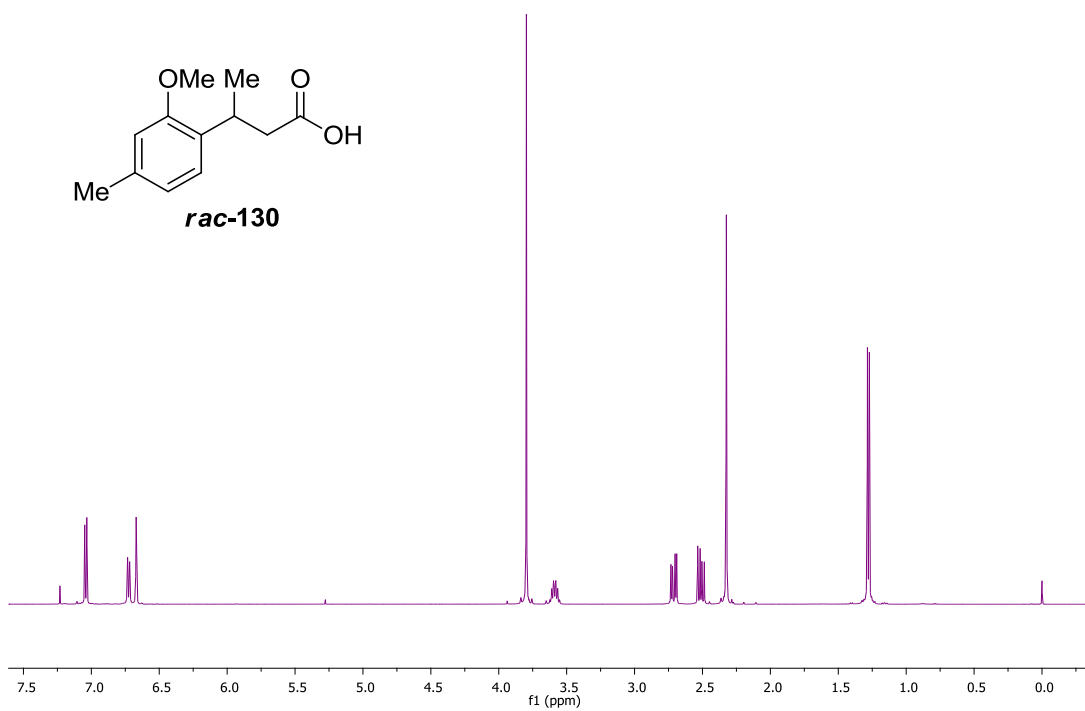
Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **128a**.



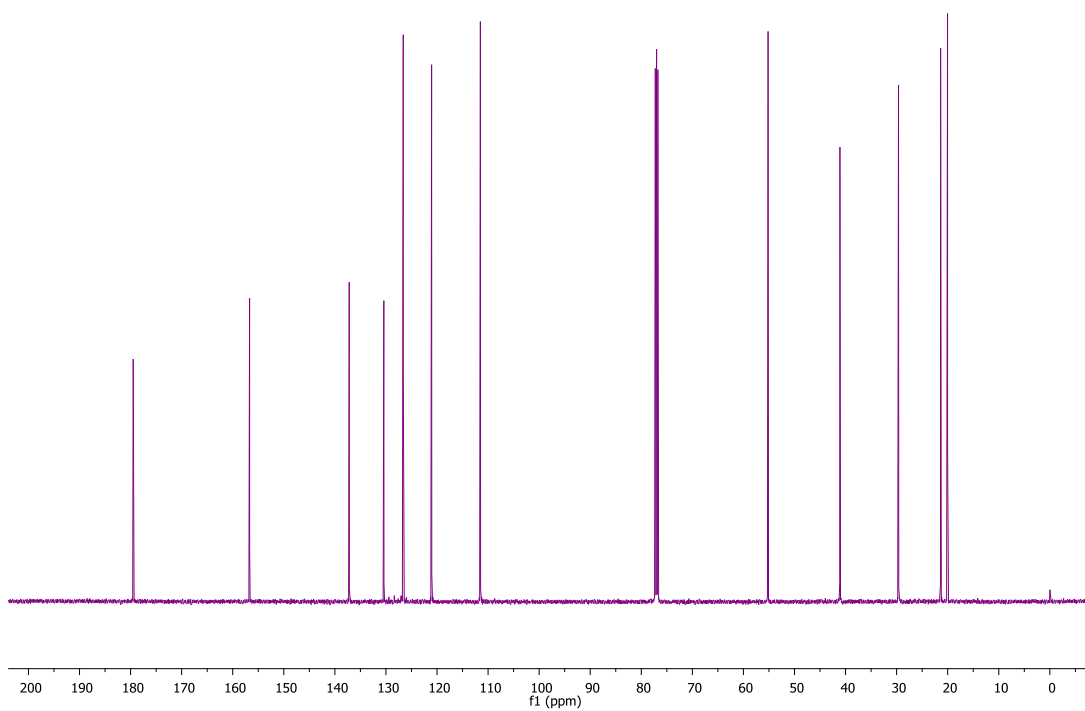
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto *rac-129*.



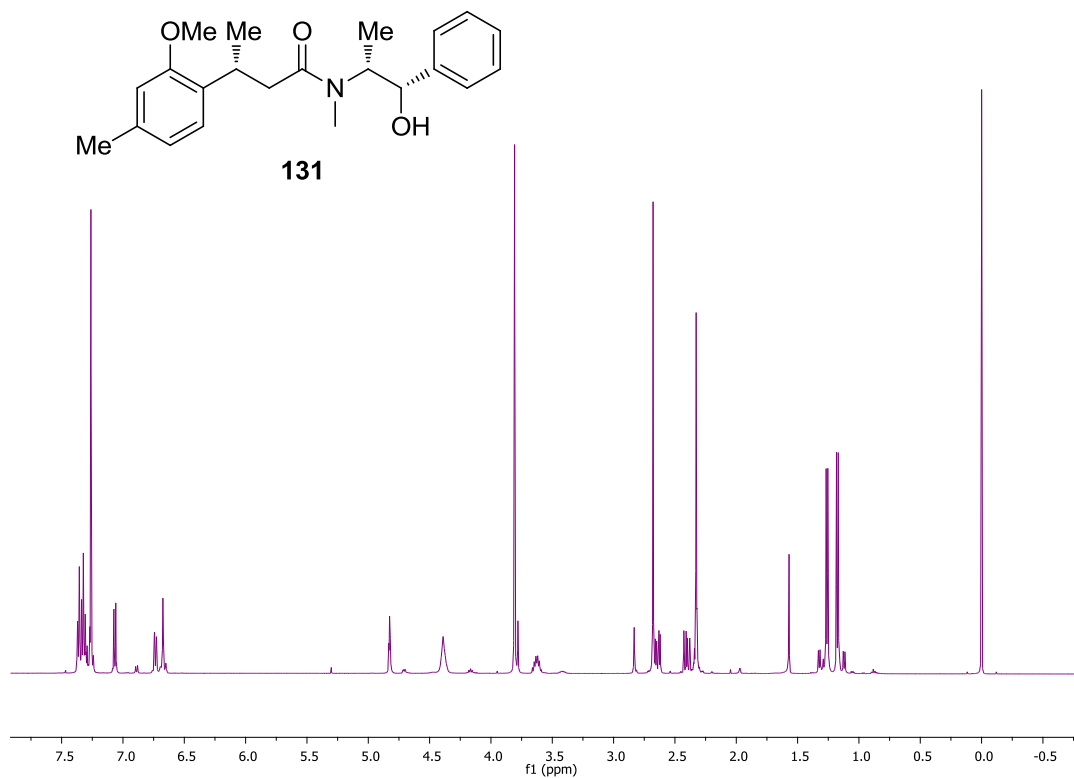
Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto *rac-129*.



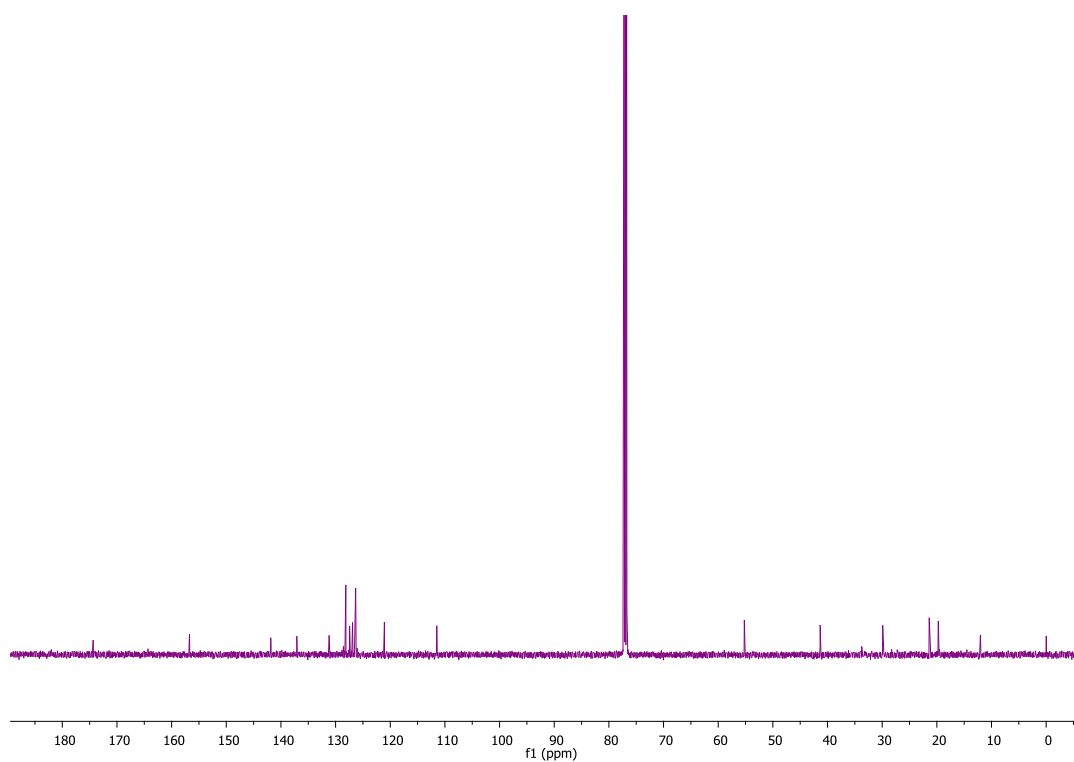
Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto *rac-130*.



Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto *rac-130*.



Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **131**.



Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **131**.