



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

CENTRO DE QUÍMICA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

TESIS

*“Síntesis y apertura regio -y estereocontrolada intermolecular
de trans-2,3-epoxiamidas secundarias y terciarias derivadas de
aminas primarias quirales.”*

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS

ÁREA QUÍMICA ORGÁNICA

PRESENTA:

M.C. Tepox Luna Dulce María

Dirección de tesis

Dra. María Laura Asunción Orea Flores

Asesor de tesis

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

PUEBLA, PUE.

Diciembre 2022

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica del centro de química del instituto de ciencias posgrado en ciencias químicas, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección de la Dra. María Laura Asunción Orea Flores y Dr. Joel Luis Terán Vázquez, con el apoyo de CONACyT.

Número de beca: 589832



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por: Dr. Dino Gnecco Medina, Dr. David Miguel Aparicio Solano, Dr. Jorge R. Juárez Posadas, Dr. Alan Carrasco Carballo y el Dr. Omar Cortezano Arellano, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **"Síntesis y apertura regio -y estereocontrolada intermolecular de *trans*-2,3-epoxiamidas secundarias y terciarias derivadas de aminas primarias quirales"**, que presenta la alumna **M.C. Dulce María Tepox Luna** para obtener el grado de Doctora en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los veintinueve días del mes de noviembre del año dos mil veintidós.

ATENTAMENTE

Dr. Dino Gnecco Medina

Dr. David Miguel Aparicio Solano

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

Dr. Alan Carrasco Carballo

Dr. Omar Cortezano Arellano

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los integrantes de la comisión revisora por sus aportaciones, disponibilidad y valiosos comentarios para hacer posible este trabajo.

Dr. Dino Gnecco Medina

Dr. David Miguel Aparicio Solano

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

Dr. Alan Carrasco Carballo

Dr. Omar Cortezano Arellano

ÍNDICE

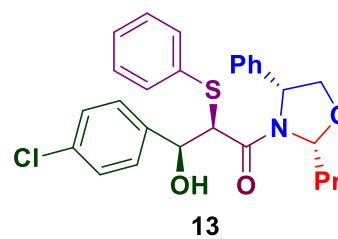
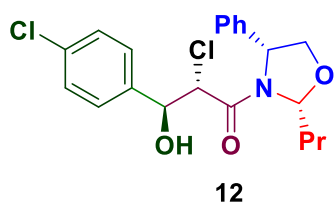
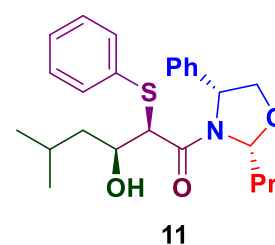
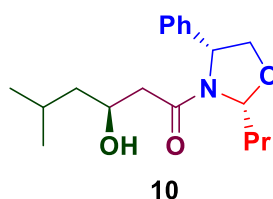
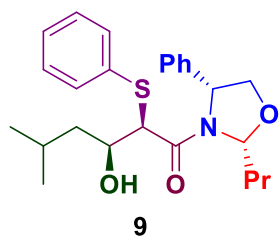
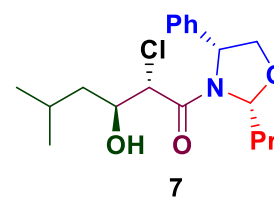
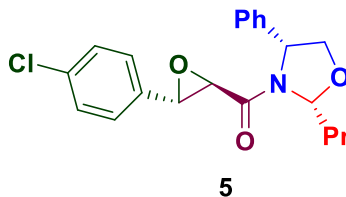
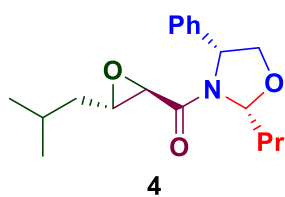
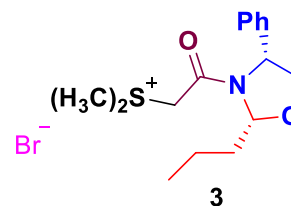
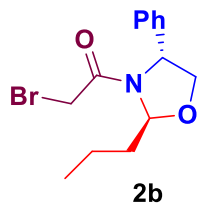
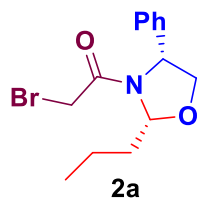
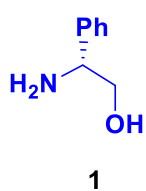
Índice de compuestos	
Parte I	7
Parte II	8
Abreviaturas	11
1. Introducción	13
2. Antecedentes	17
3. Objetivos	
3.1 Objetivo general	26
3.2 Objetivos particulares	26
4. Discusión de resultados	
Parte I: 4.1 Síntesis de epoxiamidas aril y alquil sustituidas derivadas del (R)-(-)-2-fenilglicinol	27
4.1.1 Síntesis estereocontrolada de la pregabalina.....	27
4.1.2 Análisis retrosintético para la obtención de la (S)-pregabalina.....	27
4.1.3 Análisis retrosintético para la obtención de (R)- baclofen.....	28
4.1.4 Síntesis de oxazolidinas 2a y 2b	29
4.1.5 Síntesis de las <i>trans</i> -epoxiamidas 4 y 5	32
4.1.6 Metodología para la obtención de la β -hidroxiamida 6	34
4.1.7 Metodología para la obtención del compuesto tosilado 11	41
4.1.8 Metodología para la síntesis del (R)-baclofen	44
Parte II: 4.2 2 Síntesis epoxiamidas secundarias y terciarias aril y alquil sustituidas derivadas de la (R)-(+)-feniletilamina	46
4.2.1 Prueba de marcaje isotópico con deuterio sobre la sal de sulfonio 19 ..	58
4.2.2 Efecto de la cantidad de BF ₃ •OEt ₂ sobre <i>trans</i> -2,3-epoxiamidas	61
4.2.3 Efecto de los disolventes sobre la reacción de apertura de <i>trans</i> -2,3- epoxiamidas con BF ₃ •OEt ₂	62

4.2.4	Estudio sobre el efecto de los sustituyentes sobre el nitrógeno del sistema epóxido.....	64
4.2.5	Efecto del sustituyente sobre el anillo aromático en la función epóxida utilizando epoxiamidas derivadas de (<i>R</i>)-feniletilamina.....	72
5	Conclusiones	
5.1	Conclusión parte I	45
5.2	Conclusión parte II.....	81
6	Sección experimental	
6.1	Generalidades.....	81
	6.2 Parte experimental Parte I	
6.2.1	Obtención de las oxazolidinas 2a y 2b	82
6.2.2	Síntesis de la dimetil(2-oxo-2-((<i>2R,4R</i>)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)etil)sulfonio 3	84
6.2.3	Síntesis de la ((<i>2R,3S</i>)-3-isobutiloxiran-2-il)((<i>2R,4R</i>)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona	85
6.2.4	Síntesis de la (<i>2S,3S</i>)-2-cloro-3-hidroxi-5-metil-1-((<i>2R,4R</i>)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)hexan-1-ona 7	87
6.2.5	Síntesis de la (<i>2S,3S</i>)-2-cloro-3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-((<i>2R,4R</i>)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)propan-1-ona 12	88
6.2.6	(<i>2R,3S</i>)-3-hidroxi-5-metil-1-((<i>2R,4R</i>)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)-2-(fenil)hexan 1-ona 9	89
6.2.7	(<i>S</i>)-3-hidroxi-5-metil-1-((<i>2R,4R</i>)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)hexan-1-ona 10	90
6.2.8	Síntesis del (<i>S</i>)-5-metil-1-oxo-1-((<i>2R,4R</i>)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)hexan-3-il 4-metilbencenosulfonato 11	91
	6.3 Parte experimental parte II	
6.3.1	Procedimiento para la obtención de las haloamidas 18, 28 – 31	93
6.3.2	Obtención de las correspondientes sales de sulfonio 19, 32 – 35	95
6.3.3	Procedimiento general para la obtención de las <i>trans</i> -epoxiamidas 20 y (rac-36 – 39) a partir de sus correspondientes sales de sulfonio 19, 32 – 35	96

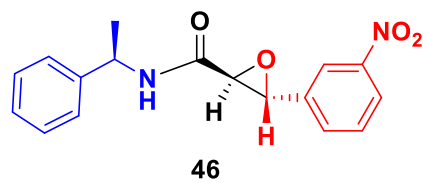
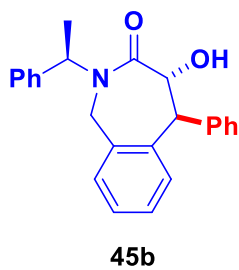
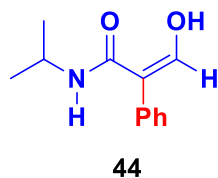
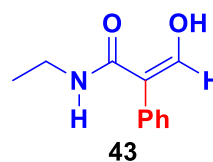
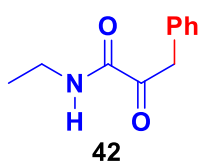
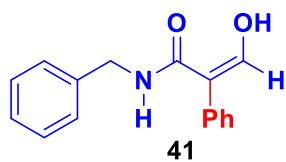
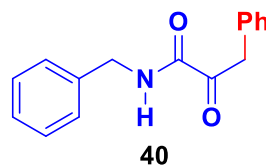
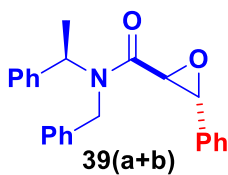
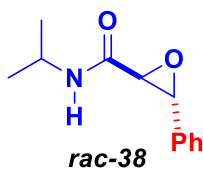
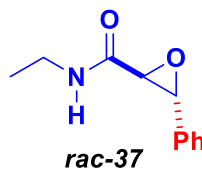
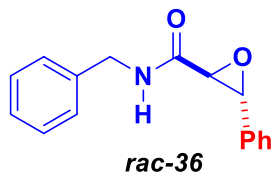
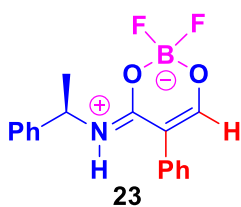
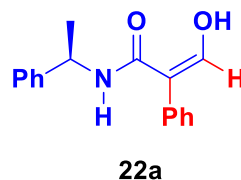
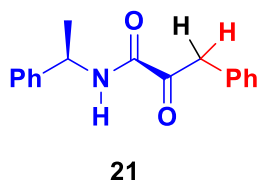
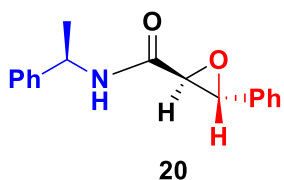
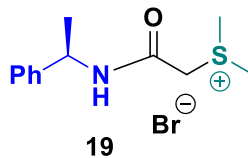
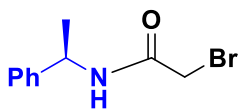
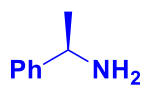
6.3.4 Procedimiento representativo para el reordenamiento regioselectivo del compuesto 20(a+b)	99
6.3.5 Síntesis para la obtención de α -cetoamida y sus derivados a partir de 2,3- <i>trans</i> epoxiamidas (rac-36 – 39)	101
6.3.6 Síntesis para la obtención de <i>trans</i> -epoxiamida 46 – 58 derivadas de la sal de sulfonio 19	104
6.3.7 Procedimiento general para la obtención de los productos de apertura con BF ₃ ·OEt ₂	103

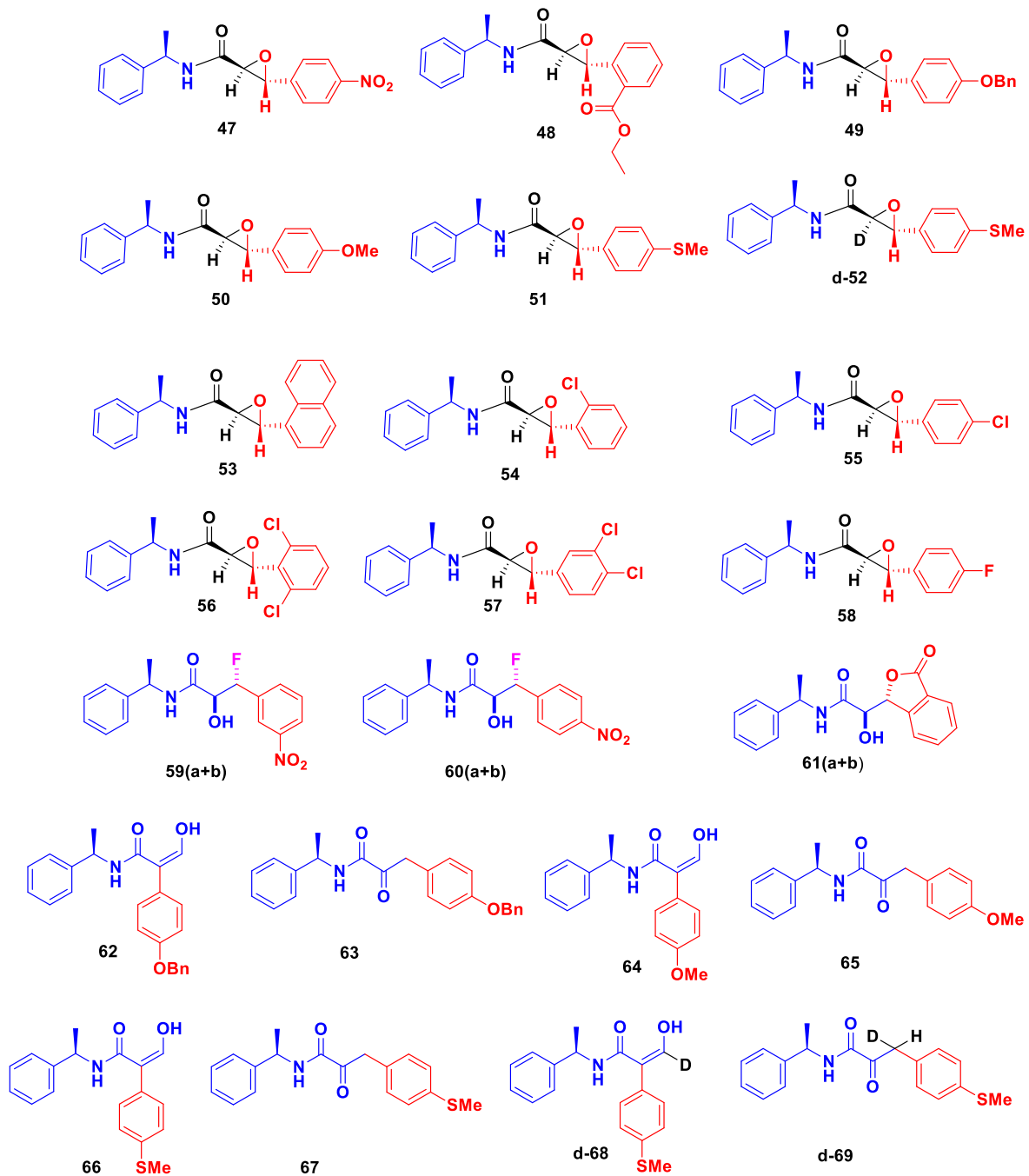
ÍNDICE DE COMPUESTOS

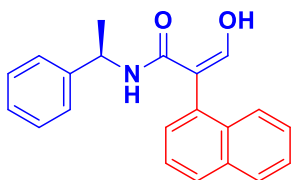
Parte I



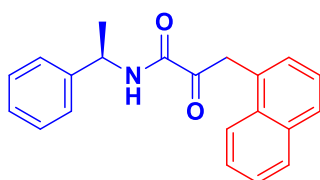
Parte II



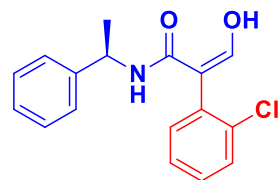




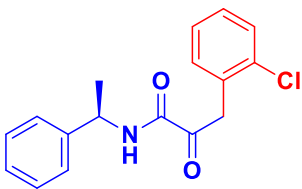
70



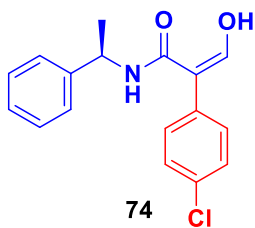
71



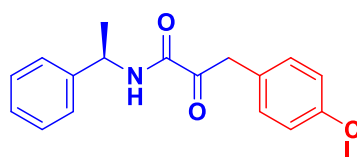
72



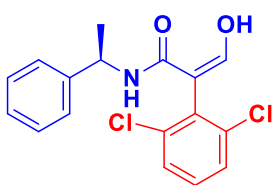
73



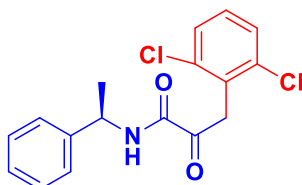
74



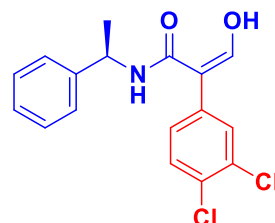
75



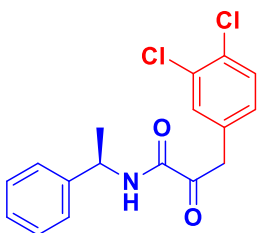
76



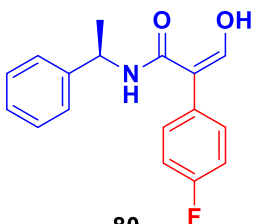
77



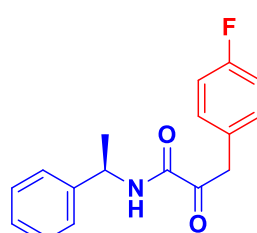
78



79



80



81

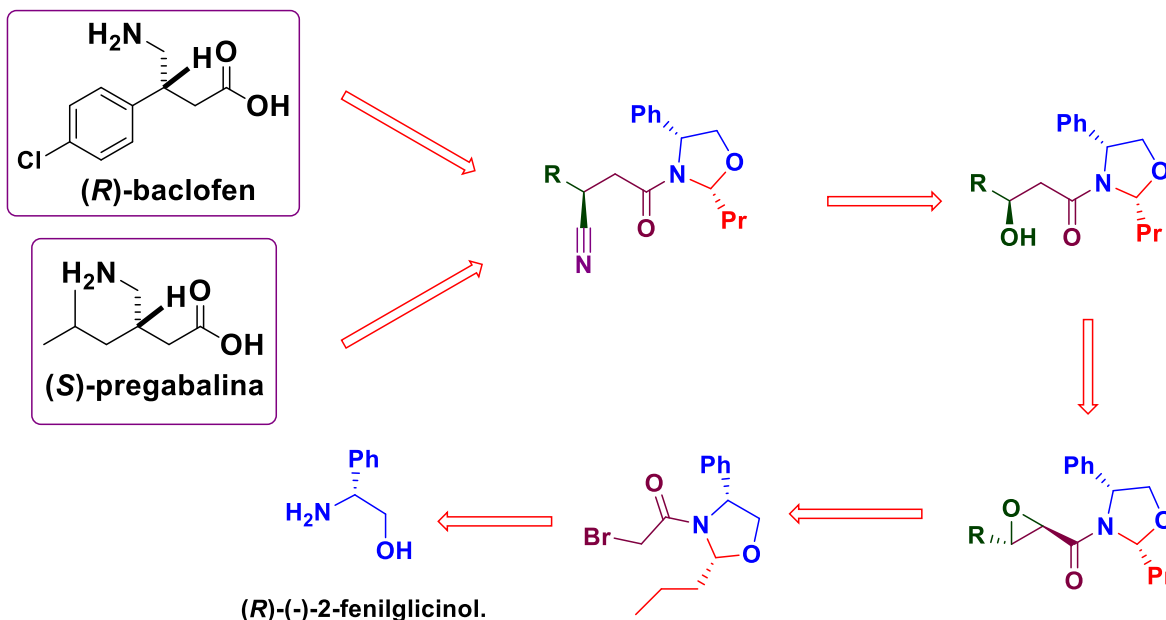
ABREVIATURAS

a	Ancha
BF ₃ OEt ₂	Trifluoruro de boro en éter etílico
c	Cuádruple
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN	Acetonitrilo
d	Doble
dd	Doble de doble
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDG	Grupo electrodonador
Equiv	Equivalentes
EtOH	Etanol
EWG	Grupo electroattractor
HCl	Ácido clorhídrico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KCN	Cianuro de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LiAlH ₄ ,	Hidruro de litio y aluminio
m	Múltiple
m/z	Relación masa/carga
MeOD	Metanol deuterado
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MHz	Megahertz
mmol	Milimol
MsCl	Cloruro de mesilo
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio

NaOH	Hidróxido de sodio
Net ₃	Trietilamina
NMI	Metilimidazol
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd (OH) ₂	Hidróxido de paladio
ppm	Partes por millón
q	Quíntuple
<i>R</i>	Configuración absoluta <i>R</i> sobre el átomo de carbono
Ra-Ni	Niquel Raney
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Simple
S(CH ₃) ₂	Sulfuro de dimetilo
Sml ₂	Yoduro de samario
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
THF	Tetrahidrofurano
TsCl	Cloruro de tosilo

RESUMEN

En este trabajo se desarrollaron dos temas de investigación donde destacamos el uso de amidas glicídicas para la formación de compuestos con actividad biológica. En la primera parte se describe una ruta sintética hacia la obtención de la (S)-pregabalina y el (R)-baclofen; los cuales se formarán teniendo como materia de partida al (R)-(-)-2-fenilglicinol. Durante esta síntesis se destaca la apertura del anillo de oxirano de manera regioselectiva en medio ácido.

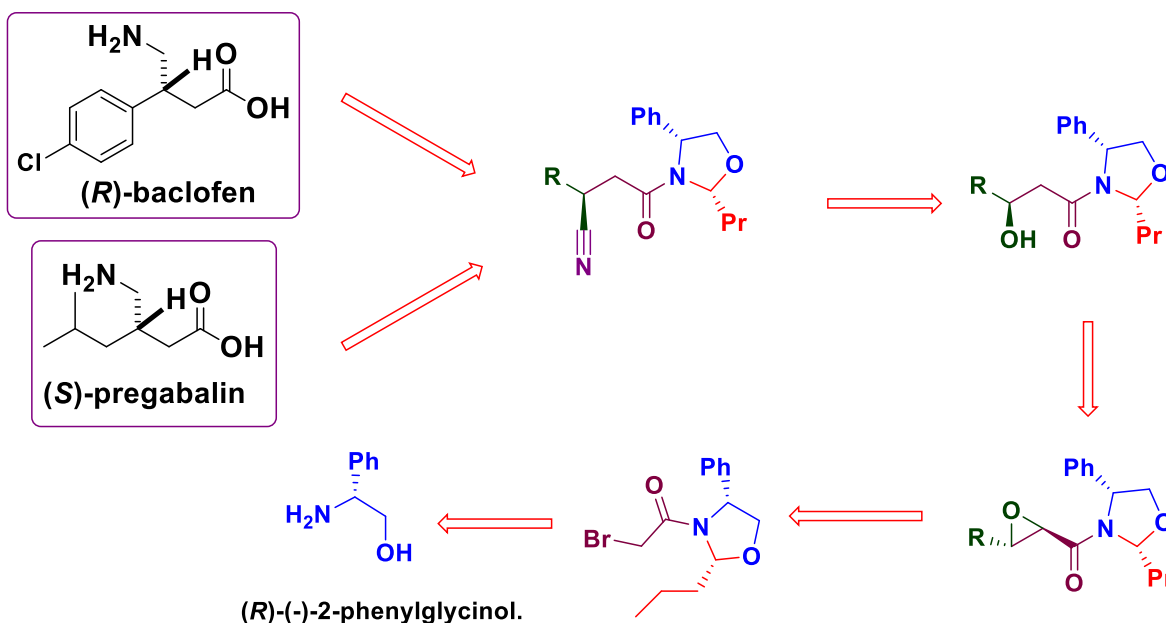


En la segunda sección se sintetizaron epoxiamidas secundarias y terciarias aril y alquil sustituidas derivadas de la (R)-(-)-feniletilamina esto con la finalidad de obtener a la cadena lateral del Taxol. Sin embargo, al realizar la apertura intermolecular del anillo de oxirano de la epoxiamida *trans* derivada del benzaldehído y la feniletilamina con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se obtuvieron 3 compuestos que llamaron nuestra atención: la α -cetoamida **i**, el derivado de enol **ii** y la boranuida cíclica **iii**. A partir de esto, el trabajo de investigación se enfocó en el estudio y análisis de estos compuestos.

Es así como se realizaron pruebas donde se variaron las condiciones de reacción, así como los sustituyentes en las epoxiamidas. También a través de un meticuloso

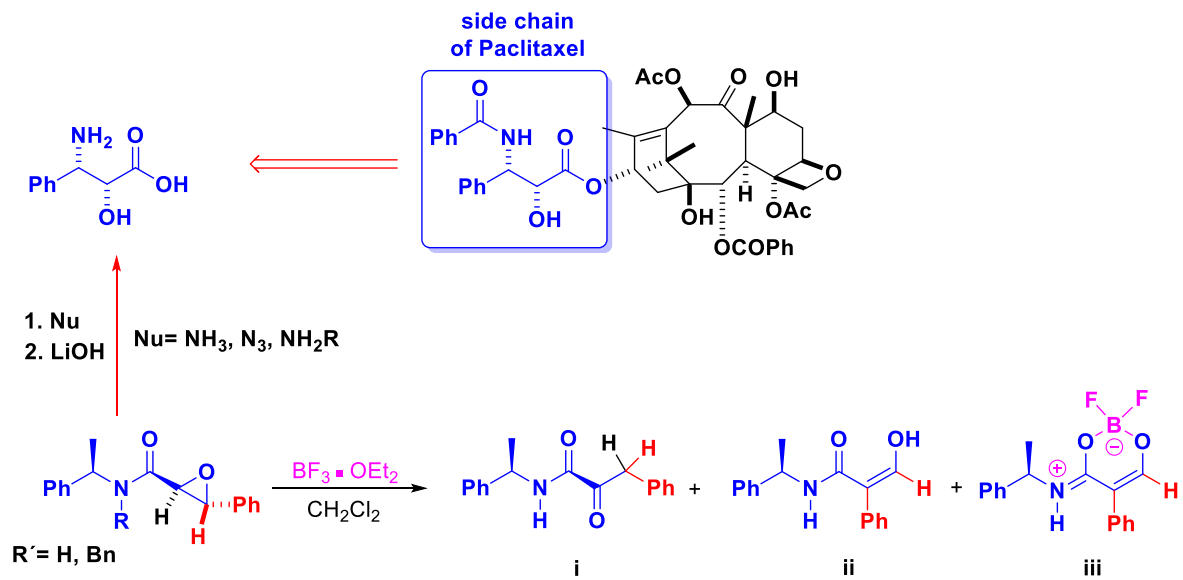
ABSTRACT

In this work, two research topics were developed where we highlight the use of glycidic amides for the formation of compounds with biological activity. In the first part, a synthetic route towards obtaining (*S*)-pregabalin and (*R*)-baclofen is described; which will be formed having as starting material (*R*)-(-)-2-phenylglycinol. During this synthesis, the opening of the oxirane ring stands out regioselectively in an acid medium.



In the second section, secondary and tertiary aryl and alkyl substituted epoxyamides derived from (*R*)-(-)-phenylethylamine were synthesized in order to obtain the Taxol side chain. However, when performing the intermolecular opening of the oxirane ring of the trans epoxyamide derived from benzaldehyde and phenylethylamine with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 3 compounds were obtained that caught our attention: α -ketoamide **i**, the enol derivative **ii**, and the cyclic boranuide **iii**. From this, the research work focused on the study and analysis of these compounds.

This is how tests were carried out where the reaction conditions were varied, as well as the substituents in the epoxyamides. Also, through a meticulous study, a reaction mechanism was proposed that would explain the origin of the products obtained.



1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos son de gran importancia debido a que una gran cantidad de estos presentan propiedades biológicas y/o farmacológicas. En particular, heterociclos de anillo pequeño, forman parte de una gran cantidad de productos naturales bioactivos.¹ En este sentido, los epóxidos ópticamente puros, han sido reconocidos como unidades estructurales presentes en la estructura de productos naturales y fármacos de gran interés como antibióticos, antiinflamatorios entre otras medicinas. Algunos ejemplos destacados se muestran en la Figura 1.²

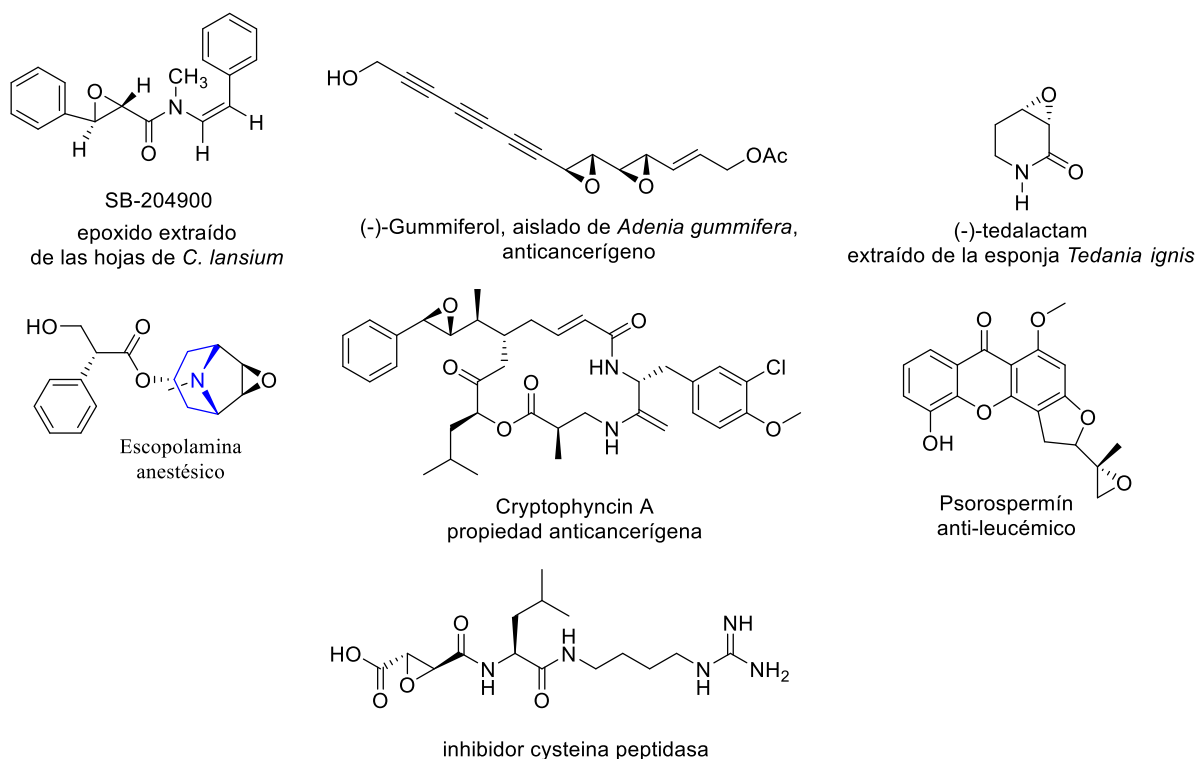


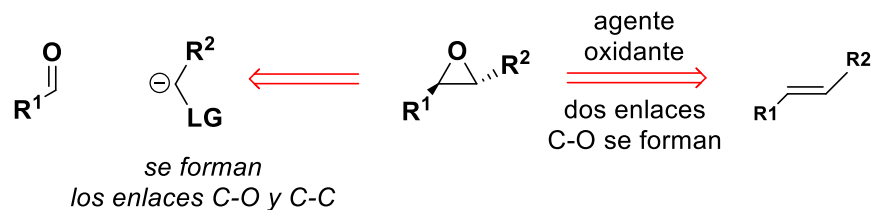
Figura 1. Epóxidos que presentan actividad farmacológica.

La preparación de estos heterociclos se puede llevar a cabo ya sea a partir de la oxidación de alquenos o por la condensación de iluros de azufre o amonio con aldehídos. La ventaja del segundo método radica en que: i) No requiere el uso de

¹ *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A.K. (Ed.) John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, NJ, USA, 2006.

² Para revisiones ver: a) Xia, Q.; Ge, H.; Ye, C.; Liu, Z.; Su, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603. b) McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841. c) Wong, W. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3958. d) Milner, P. H.; Gilpin, N. J.; Speat, S. R.; Eggleston, D. S. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 400.

agentes oxidantes peligrosos, y *ii*) Se forman espontáneamente un enlace C-C y un enlace C-O (Esquema 1).



Esquema 1. Metodología para la obtención de heterociclos.

Su utilidad sintética se debe a que el anillo puede ser abierto con un amplio rango de nucleófilos, ya sea con una completa estereoselectividad o regioselectividad, para generar productos de cadena abierta 1,2-difuncionalizados. Como resultado de esta reactividad, han cobrado gran importancia en síntesis orgánica (Figura 2).³

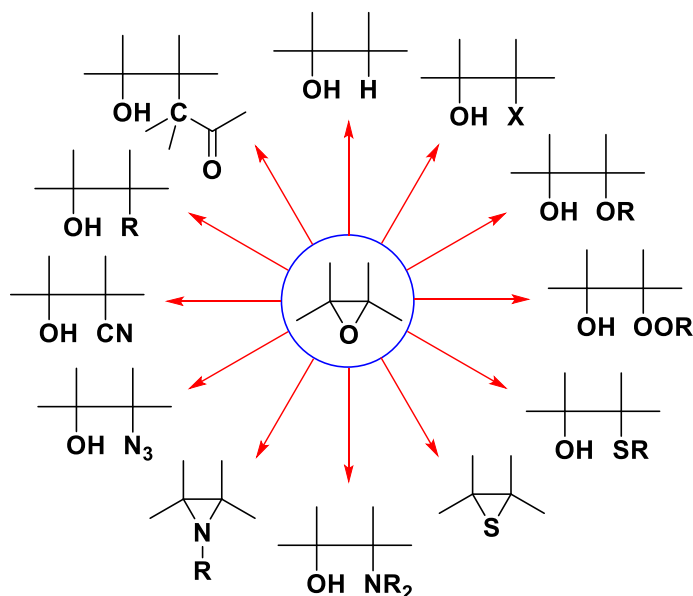


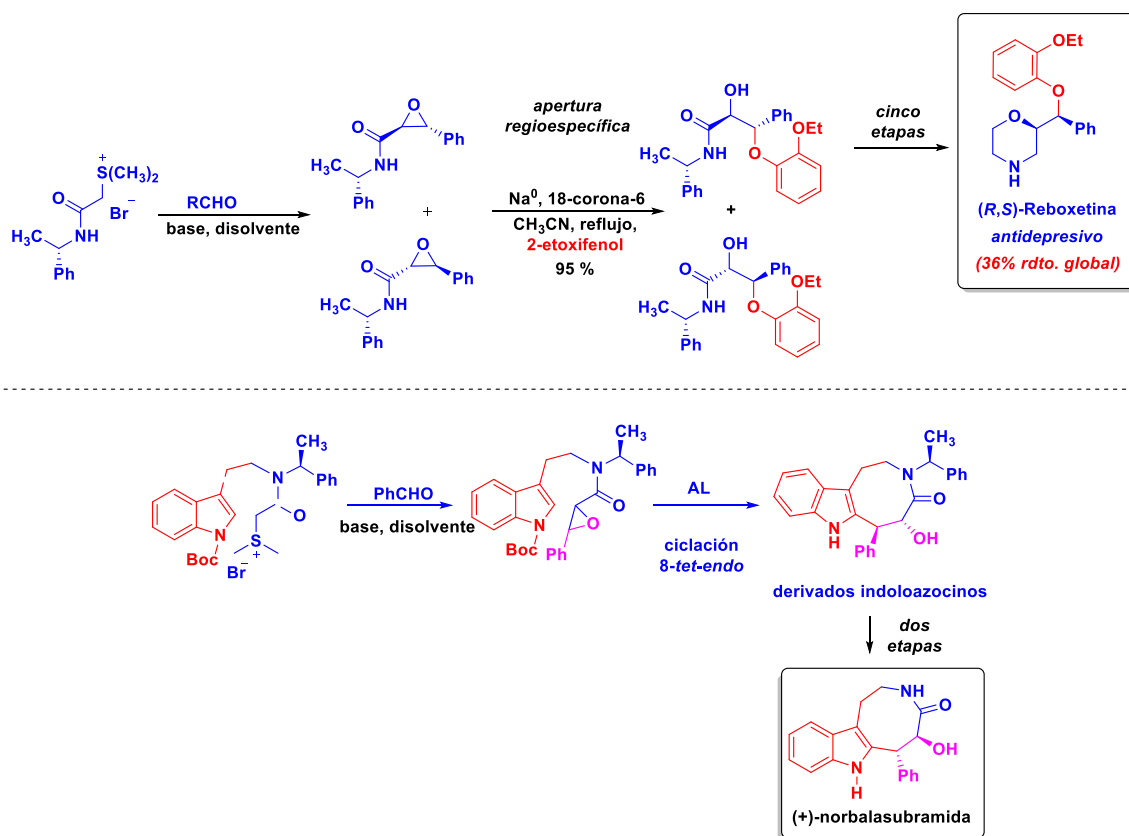
Figura 2. Transformaciones comunes de epóxidos funcionalizados hacia intermediarios útiles en síntesis orgánica.

Específicamente, las amidas glicídicas quirales, también conocidas como 2,3-epoxiamidas, son un importante tipo de epóxidos, que han sido ampliamente

³ Adam, W.; Zhang, A. *Synlett* **2005**, 7, 1047.

utilizados como bloques de construcción en transformaciones químicas altamente estereoselectivas.⁴

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha demostrado la importancia de estos intermediarios a través de la síntesis estereocontrolada de moléculas bioactivas como son; la síntesis de la reboxetina⁵ o la síntesis de la norbalasubramida,⁶ entre otras síntesis (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de moléculas bioactivas a partir de epoxiamidas quirales.

⁴ Sarabia, F.; Martín-Ortiz, L.; López-Herrera, F. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3927.

⁵ Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A. *Tetrahedron: Asymm.*, **2009**, *20*, 2764.

⁶ Juárez-Calderón, M.; Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, L.; Mendoza, A.; Sartillo-Piscil, F.; del Olmo, E.; Terán, J. L. *Tetrahedron: Lett.*, **2013**, *54*, 2729. Fuentes, L.; Hernández-Juárez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, *24*, 878.

A pesar de que la apertura intermolecular regio y diastereoespecífica de epóxiamidas quirales es una excelente herramienta para acceder a intermediarios de cadena abierta 1,2-difuncionalizados, esta ha sido poco explotada. Sin embargo, su utilidad ha sido demostrada a través de la síntesis de diversas moléculas bioactivas.

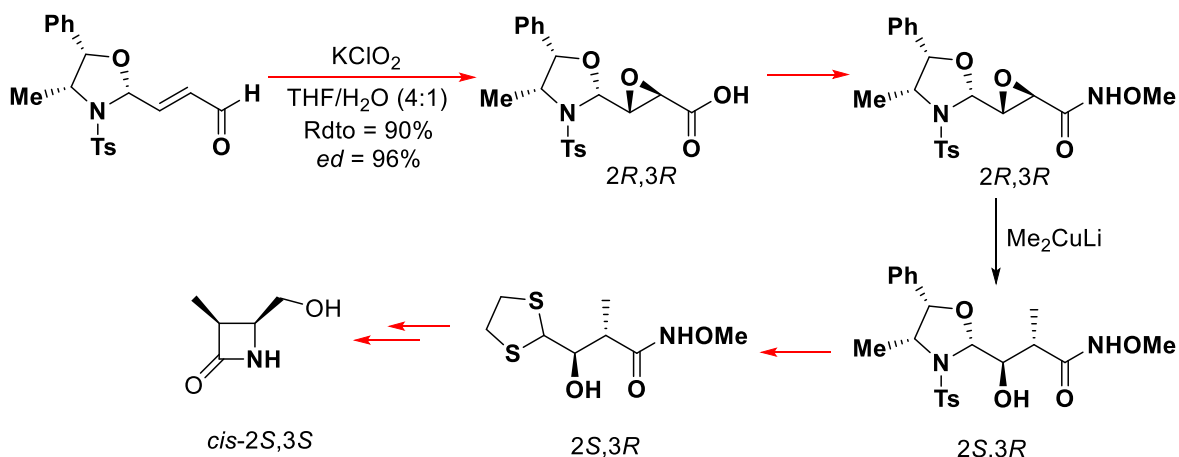
Tomando en cuenta la experiencia que tenemos en la síntesis estereocontrolada de epoxiamidas quirales es que en esta tesis nos planteamos explorar la reactividad de epoxiamidas quirales secundarias y terciarias frente a diversos agentes nucleofílicos, empleando como fuente de quiralidad aminas comercialmente disponibles como el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol o la (*R*)-(-)-feniletil amina.

A continuación, se muestran algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre la apertura intermolecular regio y diastereoselectiva de epoxiamidas quirales, así como su aplicación en la síntesis estereocontrolada de compuestos de interés farmacológico.

2. ANTECEDENTES

Síntesis diastereoselectiva y apertura intermolecular regio- y diastereoespecífica de epoxiamidas quirales útiles en la síntesis de moléculas bioactivas.

La síntesis estereocontrolada de antibióticos del tipo carbapenem, que poseen anillos de β -lactama de configuración *cis* de alta-energía, los cuales poseen una potente actividad antibacterial, ha sido una tarea difícil de llevar a cabo.⁷ En este sentido, Gennari y colaboradores⁸ describieron la síntesis diastereoselectiva de este tipo β -lactamas funcionalizadas *cis*-disustituidas, basados en el uso de oxazolidinas derivadas de norefedrina como fuente de quiralidad. El método consiste en preparar el epoxi ácido ópticamente puro a partir del correspondiente aldehído α,β -insaturado, que fue tratado con Me_2CuLi en Et_2O -THF para generar en forma regio- y estereoselectiva el correspondiente *anti*- α -metil- β -hidroxi ácido en 70% de rendimiento y un *ee* > 90. Posteriormente, este intermediario fue empleado en la síntesis enantioselectiva de la correspondiente β -lactama *cis*-3,4-disustituida (Esquema 3).

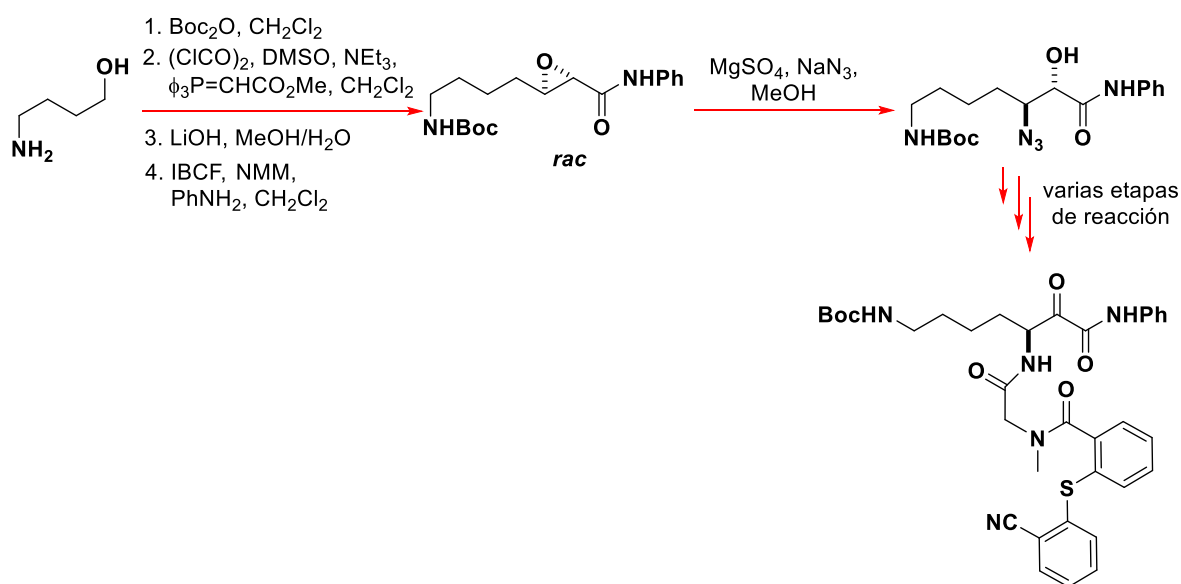


Esquema 3. Síntesis enantioselectiva de β -lactama *cis*-3,4-disustituida a partir de una oxazolidina derivada de norefedrina como auxiliar quiral.

⁷ Yamada, T.; Suzuki, H.; Mukaiyada, T. *Chem. Lett.* **1987**, *2*, 293.

⁸ Cardani, S.; Gennari, C.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7397.

Cacciola y colaboradores,⁹ reportaron en los años 1997 y 2000, la síntesis de inhibidores de trombina de Lisina α -cetoamida empleando como intermediario la correspondiente epoxiamida. La epoxiamida fue preparada a partir del 4-amino-1-butanol en cuatro etapas, cuya etapa clave consistió en una reacción de epoxidación de la amida α,β -insaturada con hidroperóxido de *tert*-butilo generando el racemato de epoxiamidas. Luego, llevaron a cabo la apertura del anillo con azida de sodio en presencia de $MgSO_4$ a temperatura de reflujo, accediendo a la α -hidroxi azida deseada como regio isómero mayoritario, a través del cual y luego de cuatro etapas de reacción les permitió acceder al inhibidor deseado (Esquema 4).

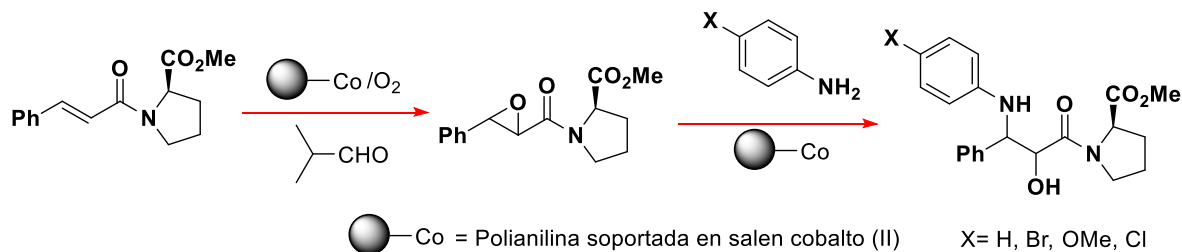


Esquema 4. Síntesis de inhibidores de trombina de Lisina α -cetoamida.

Iqbal y colaboradores¹⁰ reportaron la síntesis de pirrolidinas acopladas a estructuras de α -hidroxiamidas que son compuestos inhibidores del VIH. El método consiste en la formación de epóxidos a partir de la oxidación de cinnamoilamidas derivadas de L-prolina, seguido por la apertura del anillo de oxirano con diversas anilinas. Tanto la reacción de oxidación, como la reacción de apertura del anillo de oxirano, fueron catalizadas con sales de cobalto (II) (Esquema 5).

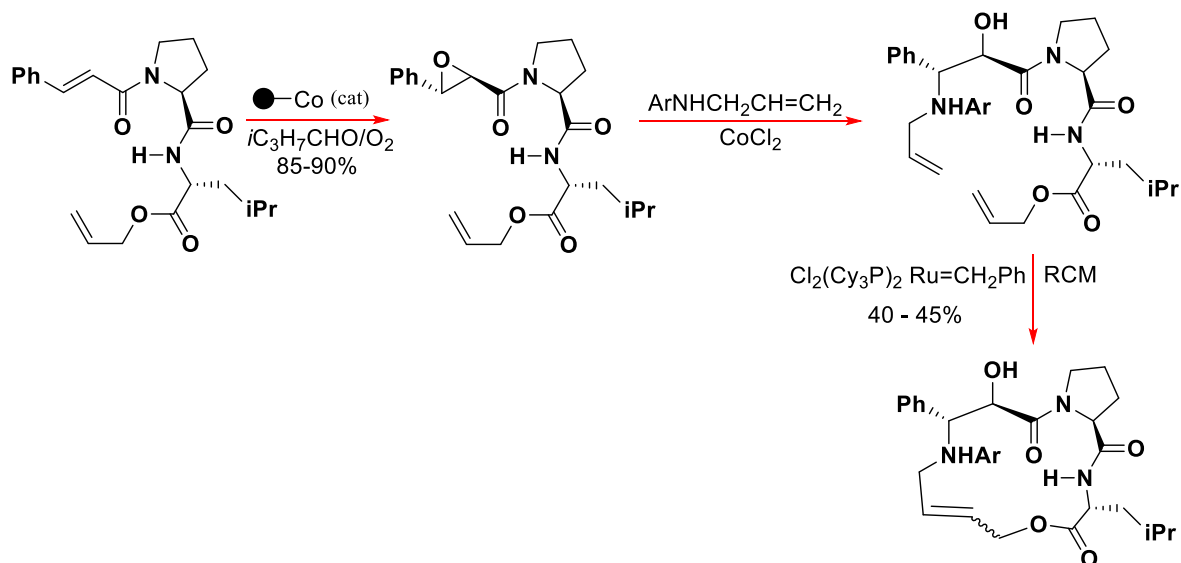
⁹ Cacciola, J.; Alexander, R. S.; Fevig, J. M.; Stouten, P. F. W. *Tetrahedron: Lett.*, **1997**, *38*, 5741. Cacciola, J.; Fevig, J. M.; Stouten, P. F. W.; Alexander, R. S.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1253.

¹⁰ Punniyamurthy, T.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4463. Prabhakaran, E. N.; Rajesh, V.; Dubey, S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 339.



Esquema 5. Síntesis de pirrolidinas acopladas a estructuras de α -hidroxilamidas.

Iqbal y colaboradores¹¹ reportaron en 2001 la síntesis de péptidos cíclicos que imitan la conformación restringida de análogos estructurales de posibles inhibidores de la proteasa del VIH. Las etapas claves de la síntesis involucraron la epoxidación aeróbica en presencia de 2-metilpropanal y cantidades catalíticas de polianilina soportada en salen cobalto (II) de un derivado de la prolina para acceder a la epoxiamida correspondiente. Después llevaron a cabo la apertura intermolecular de la función oxirano con aril alil aminas, catalizado con CoCl_2 . Finalmente, una reacción de ciclación por metátesis les permitió acceder al péptido deseado (Esquema 6).



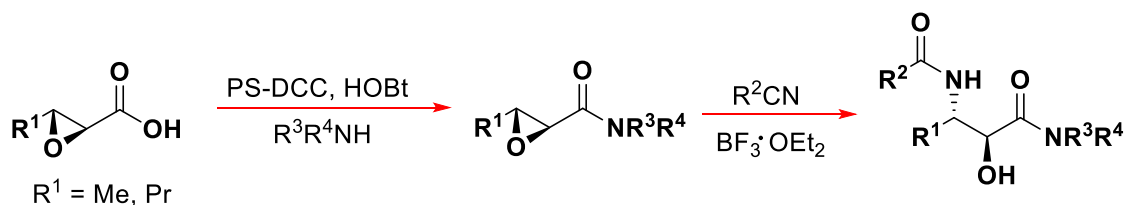
Esquema 6. Síntesis de péptidos cíclicos.

Voronkov y colaboradores¹² reportaron en 2004 un método eficiente para la obtención de análogos de norstatina. Primero, el correspondiente epoxi ácido lo

¹¹ Prabhakaran, E. N.; Rajesh, V.; Duey, S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 339.

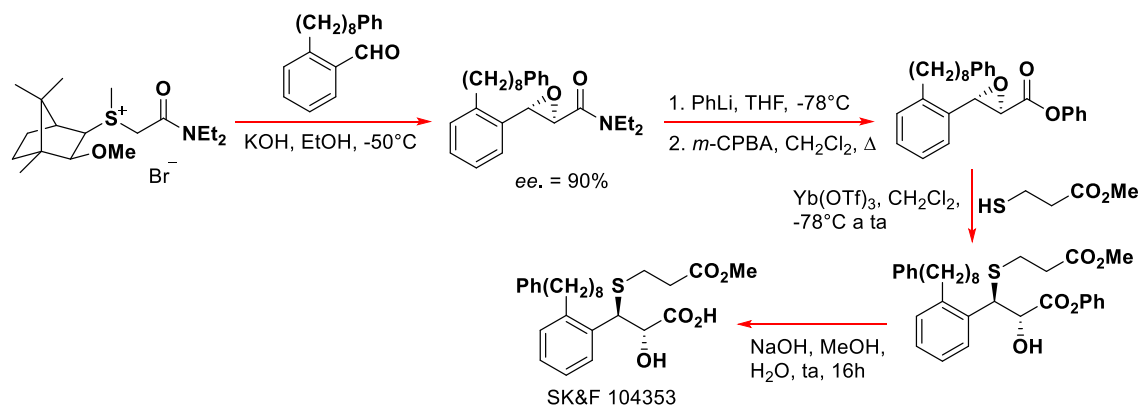
¹² Voronkov, M. V.; Gontcharov, A. V.; Wang, Z.-M.; Richardson, P. F.; Kolb, H. C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9043.

trataron con una mezcla de la resina PS-DCC y HOBT, y diversas aminas secundarias, para acceder a la amida glicídica deseada. Posteriormente, hicieron reaccionar a cada amida glicídica con una serie de nitrilos funcionalizados, en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador para generar análogos de norstatina en una forma regio- y diastereoselectiva (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de análogos de norstatina

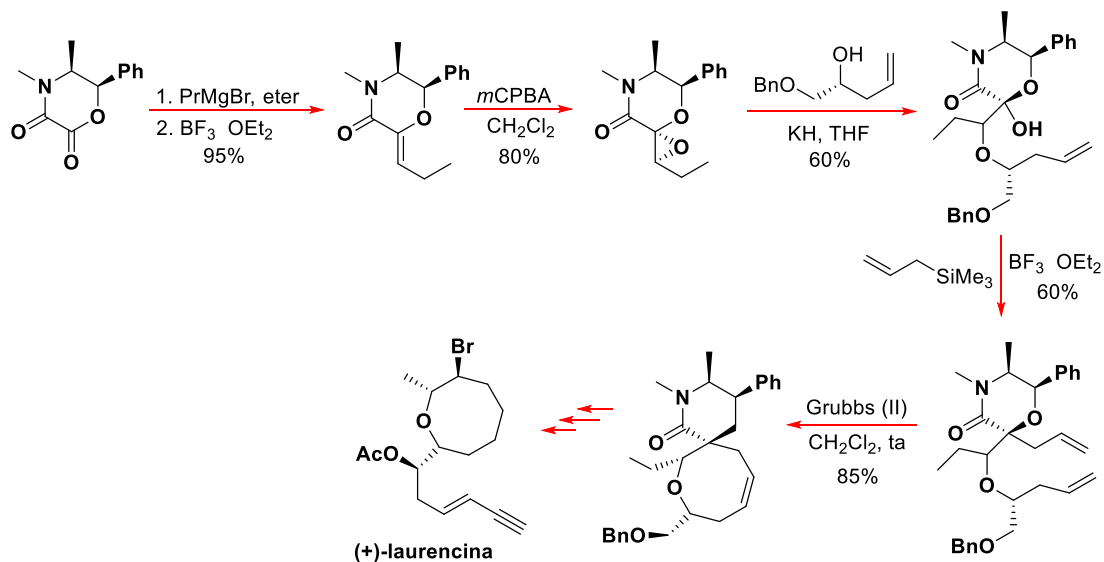
Aggarwal y colaboradores¹³ reportaron en el año 2006 una síntesis altamente enantioselectiva de amidas glicídicas empleando sales de sulfonio derivadas del alcanfor. Demostraron que la mejor enantioselectividad la brindan las amidas terciarias y aldehídos aromáticos. También, llevaron a cabo la apertura selectiva de las epoxiamidas con una variedad de nucleófilos, seguido de la hidrólisis de la amida para generar los correspondientes ácidos carboxílicos. Esta metodología fue aplicada en la síntesis total del compuesto SK&F 104353 (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis total de SK&F 104353 a partir de sales de sulfonio amídicas derivadas de alcanfor.

¹³ Aggarwal, V. K.; Charmant, J. P. H.; Fuentes, D.; Harvey, J. N.; Hynd, G.; Ohara, D.; Picoul, W.; Robiette, R.; Smith, C.; Vasse, J.-L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 2105.

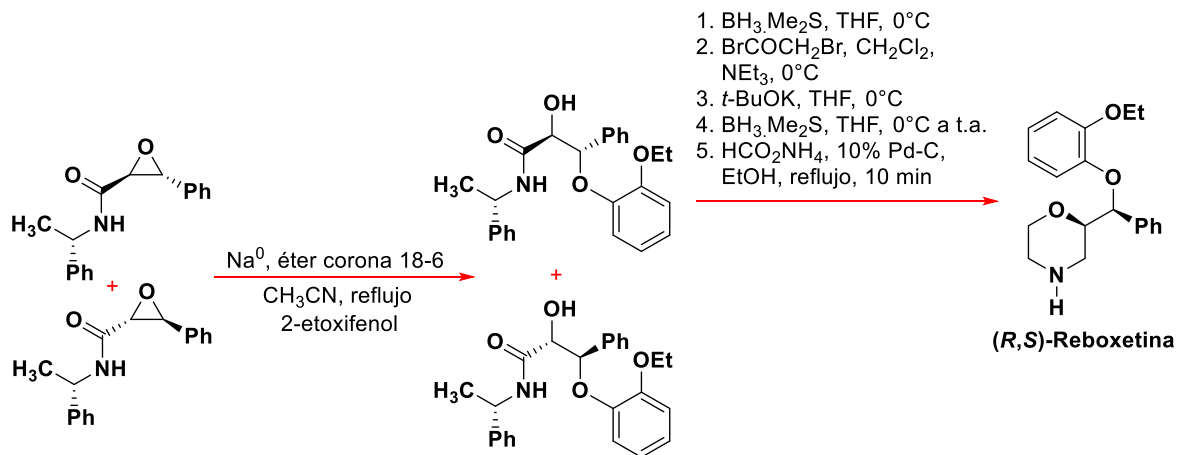
Pansare y colaboradores¹⁴ publicaron en 2008 una estrategia para la síntesis enantioselectiva del producto natural (+)-laurecina, un oxaciclo sustituido de ocho miembros halogenado. Esta metodología emplea como etapas clave, la apertura del anillo de un intermediario espiro-epoxiamídico derivado de la efedrina empleando como nucleófilo un alcohol secundario quiral, seguido de la alilación de un hemiacetal y una reacción de formación del oxaciclo de ocho miembros por metátesis (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis enantioselectiva de (+)-laurecina a través de la apertura regioespecífica de epoxiamida derivada de efedrina.

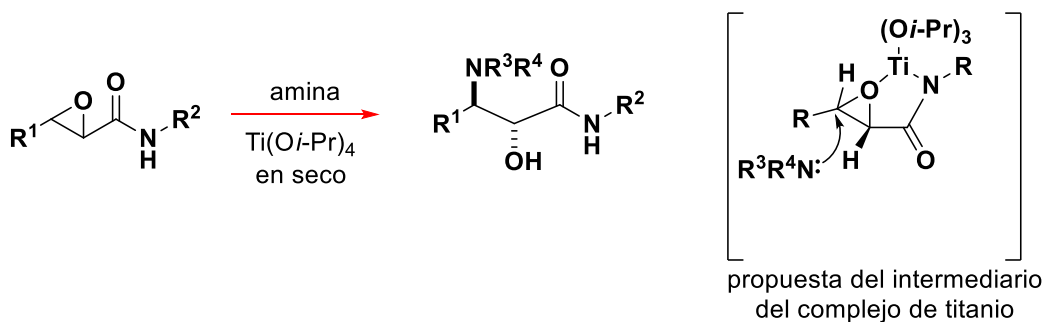
En 2009, nuestro grupo de investigación⁵ reportó la aplicación de epoxiamidas *trans* quirales en la síntesis estereodivergente de (*R,S*)- y (*S,R*)-reboxetina, un importante inhibidor de la noradrenalina, empleado en el tratamiento de desorden depresivo. Una de las etapas claves de esta estrategia fue una reacción de apertura regioselectiva del anillo de oxirano con 2-etoxifenol en la que se generó *insitu* el alcóxido de sodio en presencia de éter corona 18-6 (Esquema 10).

¹⁴ Adsool, V. A.; Pansare, S. V. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 2011.



Esquema 10. Síntesis estereodivergente de (*R,S*)- y (*S,R*)-reboxetina.

Righi y colaboradores,¹⁵ reportaron la aminólisis regio y estereoselectiva de 2,3-epoxiamidas promovida por $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. De acuerdo con los autores, esta reacción procede con una excelente regioselectividad, a pesar de la presencia de sustituyentes estéricamente impedidos en el anillo del heterociclo, promoviendo la formación de amino alcoholes vecinales que son intermediarios con diversas aplicaciones sintéticas. Los autores proponen que la regioselectividad en el proceso de aminólisis se debe a la formación de un complejo de titanio como intermediario en el que el titanio se coordina con el nitrógeno de la amida y el oxígeno del anillo de oxirano (Esquema 11).



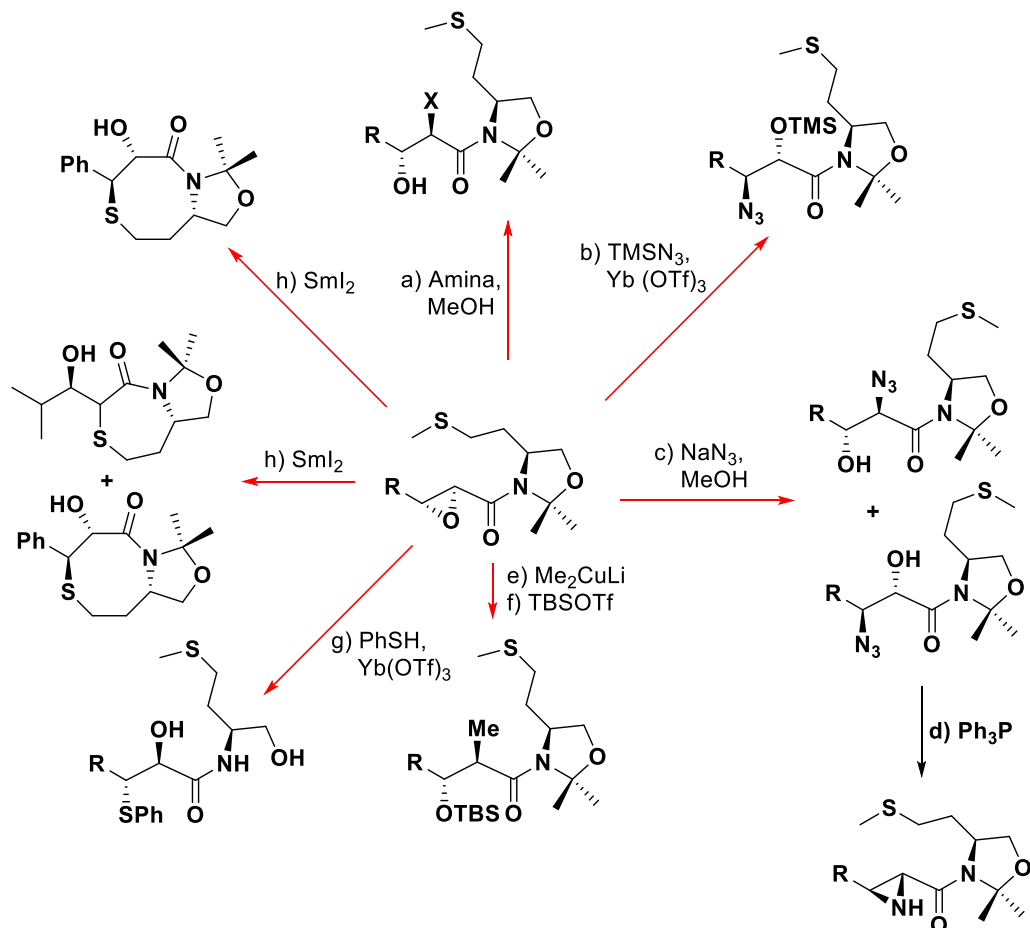
Esquema 11. Aminólisis regio- y estereoselectiva de 2,3-epoxiamidas.

Sarabia y colaboradores¹⁶ reportaron el uso de sales de sulfonio quirales derivadas de L- o D-metionina, en la síntesis diastereoselectiva de amidas glicídicas. Las epoxiamidas obtenidas fueron transformadas en productos 1,2-difuncionalizados a

¹⁵ Righi, G.; Mantineo, A.; Suber, L.; Mari, A. *Synlett* **2012**, 23, 1947.

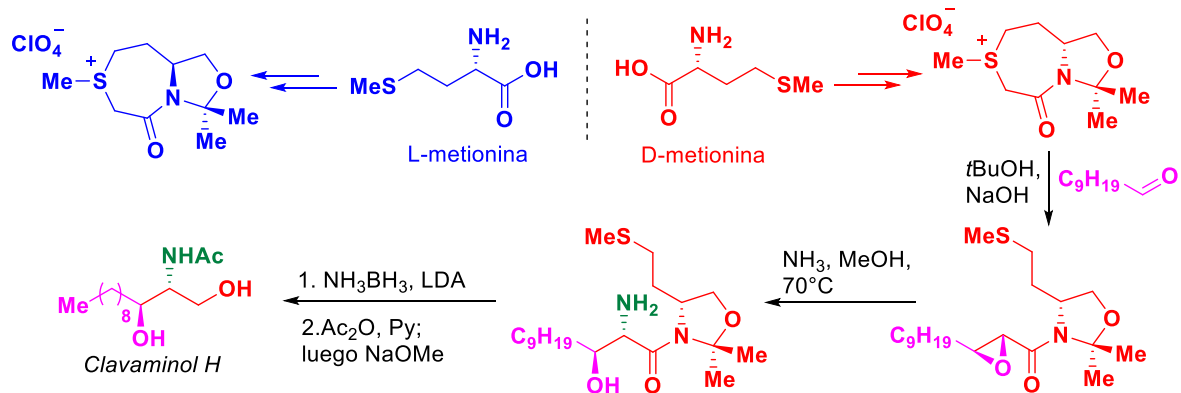
¹⁶ Sarabia, F.; Chammaa, S.; García-Castro, M.; Martín-Gálvez, F. *Chem. Commun.*, **2009**, 5763.

través de reacciones de apertura intra- e intermolecular del anillo de oxirano con diferentes tipos de nucleófilos, como azida, aminas, organocupratos, tioles, entre otros, obteniendo en algunos casos la mezcla de los correspondientes productos de apertura (Esquema 12).



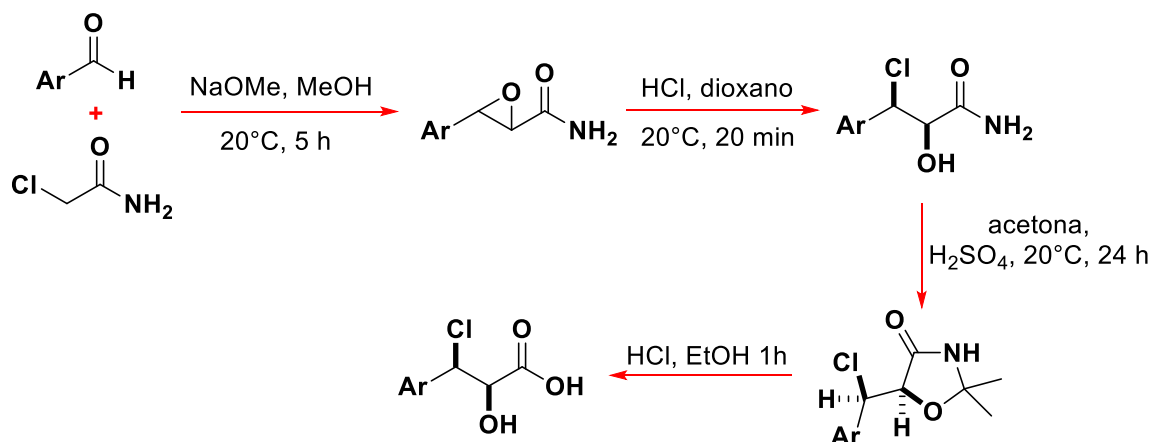
Esquema 12. Apertura intra e intermolecular del anillo de oxirano con diferentes tipos de nucleófilos. Para demostrar la utilidad de los productos de apertura en la obtención de productos bioactivos, uno de los intermediarios fue empleado en la síntesis total del clavaminol *H*¹⁷ (Esquema 13).

¹⁷ Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Ruiz, C.; Sánchez-Ruiz, A.; Pino-González, M. S.; García-Castro, M.; Chammaa, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3847.



Esquema 13. Síntesis diastereoselectiva de Clavaminoxol *H* a partir de amidas glicídicas quirales.

Mamedov y colaboradores,¹⁸ reportaron la síntesis estereocontrolada de α -hidroxi ácidos a partir de la hidrólisis de 1,3-oxazolidin-4-onas, que, a su vez, fueron obtenidas en tres etapas de reacción. Primero, la epoxiamida de partida fue obtenida al condensar aldehídos aromáticos con α -cloroacetamina a través de una reacción de Darzen. Luego, el tratamiento de la epoxiamida con HCl en dioxano, les permitió acceder de forma regioespecífica a la clorohidrina correspondiente, que inmediatamente fue calentada en acetona para así acceder a la 1,3-oxazolidin-4-ona, que finalmente fue calentada en HCl para generar al correspondiente ácido 3-halo-2-hidroxi-3-arilpropionico (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de ácidos 3-halo-2-hidroxi-3-arilpropionicos.

¹⁸ Mamedov, V. A.; Mamedova, V. L.; Khikmatova, G. Z.; Korshin, D. E.; Sinyashin, O. G. *Russ. J. of Gener. Chem.*, **2017**, *87*, 2801.

Tomando en cuenta estos antecedentes es que en este trabajo de tesis nos propusimos los siguientes objetivos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL.

Llevar a cabo un estudio de la apertura intermolecular regio y diastereo específica de epoxiamidas quirales secundarias y terciarias derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol o la (*R*)-(+)-feniletilamina y emplear estos intermediarios en la síntesis de compuestos farmacológicamente activos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Sintetizar epoxiamidas aril y alquil sustituidas derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.
- Demostrar la utilidad de las epoxiamidas obtenidas a través de la síntesis estereocontrolada de la Pregabalina y Baclofen.
- Sintetizar epoxiamidas secundarias aril y alquil sustituidas derivadas de la (*R*)-(+)-feniletilamina.
- Demostrar la utilidad de las epoxiamidas derivadas de la (*R*)-(+)-feniletilamina a través de la síntesis estereocontrolada de la cadena lateral del taxol.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

PRIMERA PARTE

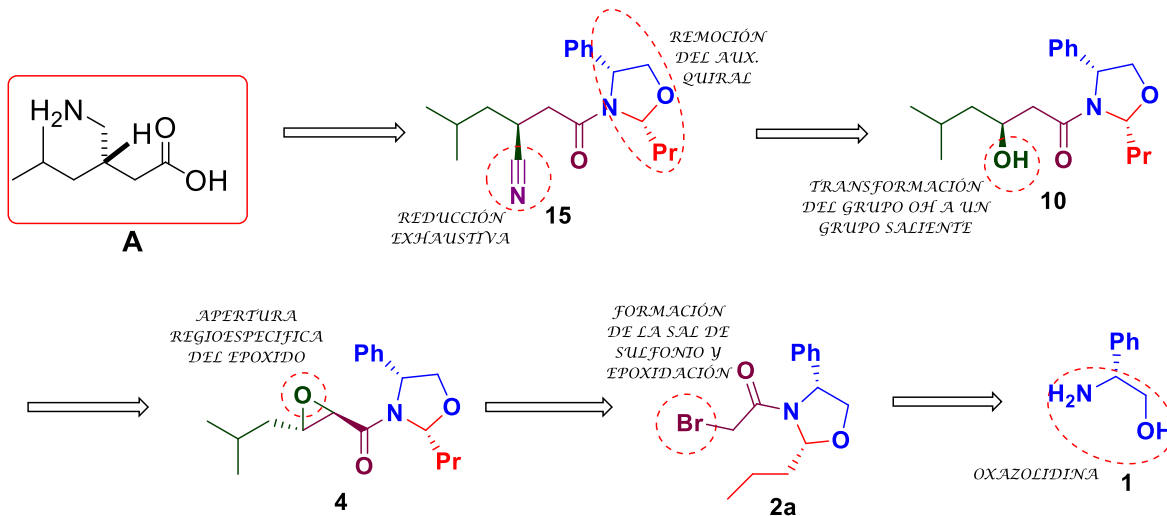
4.1 Síntesis de epoxiamidas aril y alquil sustituidas derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

4.1.1 Síntesis estereocontrolada de la (*S*)-Pregabalina.

La pregabalina **A** es un fármaco análogo al ácido γ -aminobutírico, antiepiléptico y analgésico usado en el dolor neuropático periférico, y como terapia añadida en las crisis parciales convulsivas. Estructuralmente, es un ácido carboxílico que posee un grupo metilamino en el C-3 de la cadena principal y que es el único centro estereogénico de esta molécula.

4.1.2 Análisis retrosintético para la obtención de la (*S*)-Pregabalina.

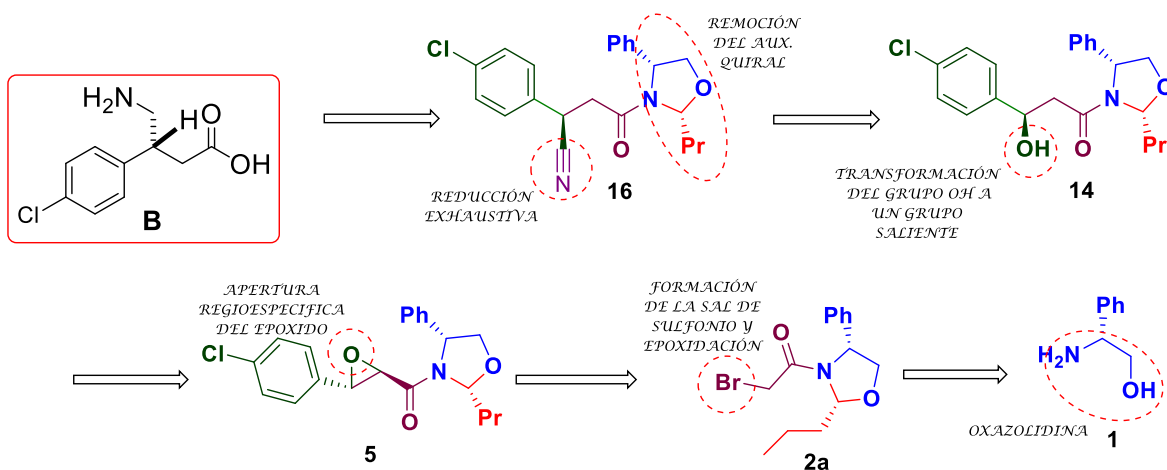
Proponemos que la pregabalina **A**, se puede obtener a partir de la reducción del grupo nitrilo y la remoción del auxiliar quiral (fragmento oxazolidínico) del intermediario **11**. El grupo nitrilo en **11** puede provenir de una reacción secuencial que implica la tosilación del alcohol secundario de **9** y su posterior sustitución por CN, empleando KCN. La β -hidroxiamida **9** puede ser obtenida a través de una reducción regioselectiva del epóxido **7**. Las *trans*-epoxiamidas serán obtenidas empleando la metodología previamente reportada por nuestro grupo de investigación; donde emplearemos la sal de sulfonio derivada de la haloamida **5a**; a su vez **5a** puede provenir de condensación del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y el butiraldehdo (Esquema 15).



Esquema 15. Plan retrosintético para la obtención de la pregabalina.

4.1.3 Análisis retrosintético para la obtención de (R)-Baclofen:

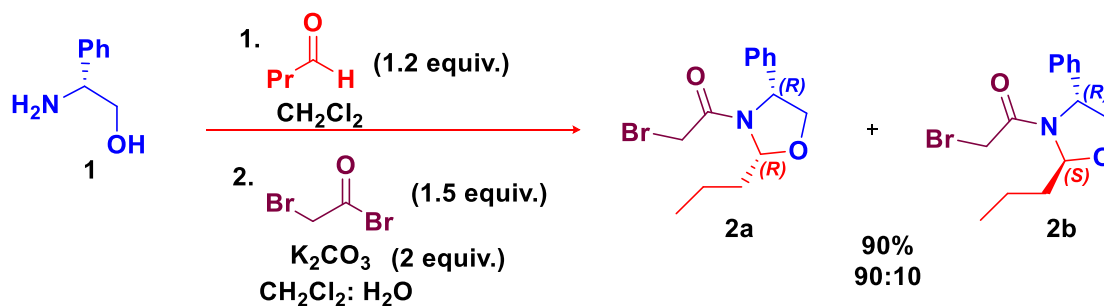
En cuanto al Baclofen, es un fármaco empleado para tratar el dolor y ciertos tipos de espasticidad (rigidez y endurecimiento de los músculos) causados por esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal u otras enfermedades de la médula espinal. Estructuralmente, es un aminoácido que consta de un solo centro estereogénico en el carbono 3 al igual que la pregabalina, es por eso que nos planteamos un plan retrosintético muy parecido al de la pregabalina, con la diferencia de cambiar la epoxiamida por la derivada del *para*-clorobenzaldehído **13** (Esquema 16).



Esquema 16. Plan retrosintético para la obtención del baclofen.

4.1.4 Síntesis de oxazolidinas **2a** y **2b**

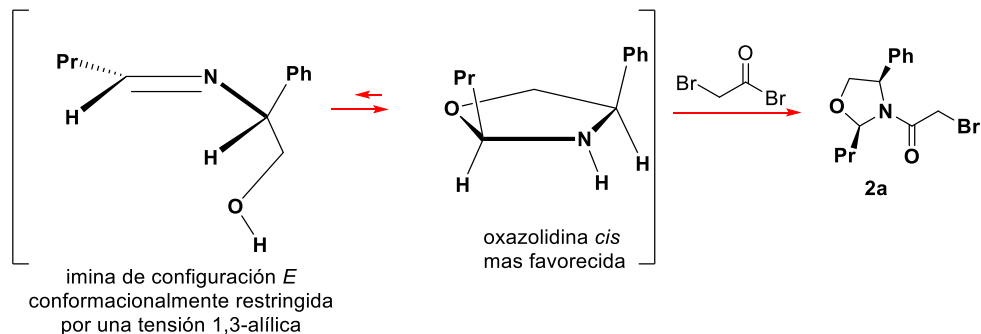
Para la síntesis de las oxazolidinas **2a** y **2b** se siguió la metodología reportada por nuestro grupo de investigación¹⁹ la cual consiste en dos etapas. En la primera etapa, se hizo reaccionar el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1** y el butiraldehído en CH₂Cl₂, esta mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo de la materia prima. En la segunda etapa se adicionó una solución de K₂CO₃ y bromuro de bromoacetilo a 0°C, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura por 2 horas y después a temperatura ambiente por 12 horas. Las oxazolidinas quirales **2a** + **2b** se obtuvieron con un rendimiento del 90% y una relación diastereomérica de 90:10 la cual fue determinada directamente desde el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de oxazolidina **2a** y **2b** derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol

Para explicar la alta diastereoselectividad se propone el siguiente análisis. Primero el aminoalcohol reacciona con el butiraldehído para generar un equilibrio entre la imina de configuración *E* y la oxazolidina. En este punto, la imina de configuración *E*, que es la más estable y suponemos que se encuentra conformacionalmente favorecida hacia aquel conformero que representa la menor tensión 1,3-alílica, mismo que permite la formación de la oxazolidina de configuración *cis*, que finalmente se condensa con el bromuro de bromo acetilo formando mayoritariamente el diastereoisómero **2a** (Esquema 18).

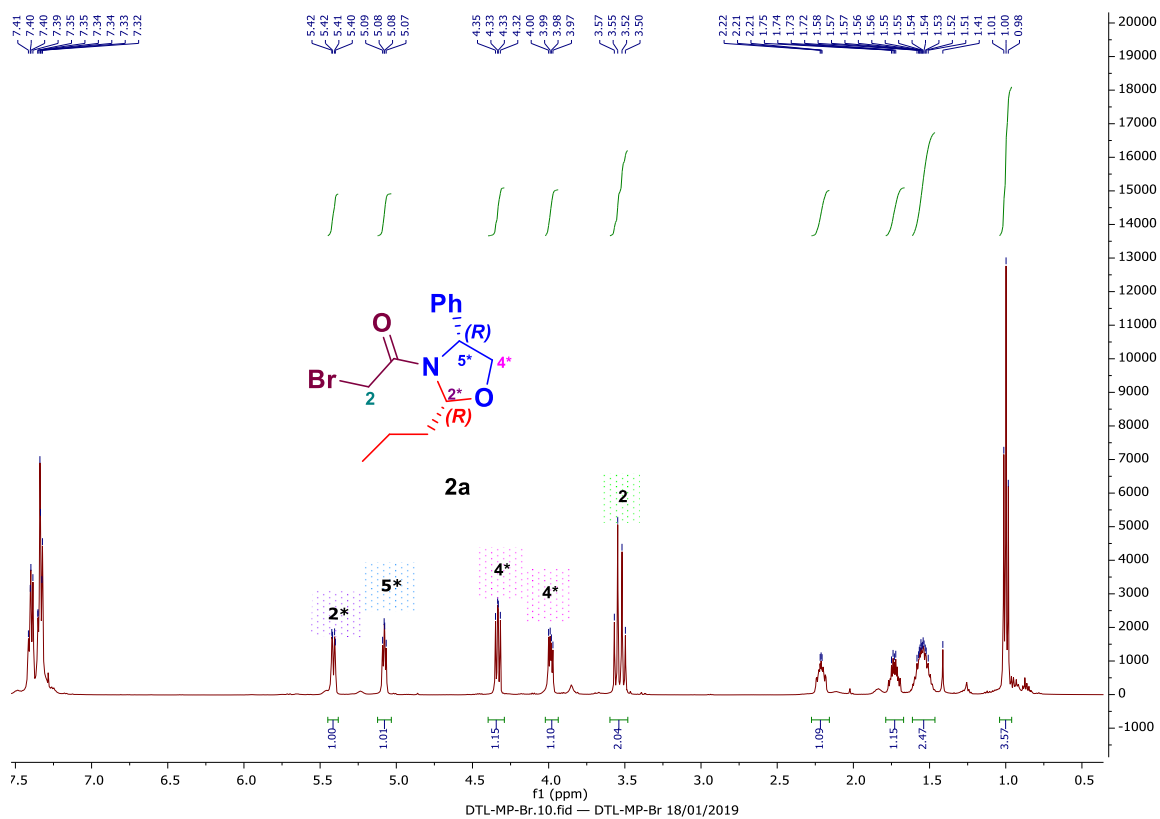
¹⁹ Gordillo, P. G.; Aparicio, D. M.; Flores, M.; Mendoza, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Terán, J. L.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2013**, 5561.



Esquema 18. Propuesta mecanística de la diastereoselectividad.

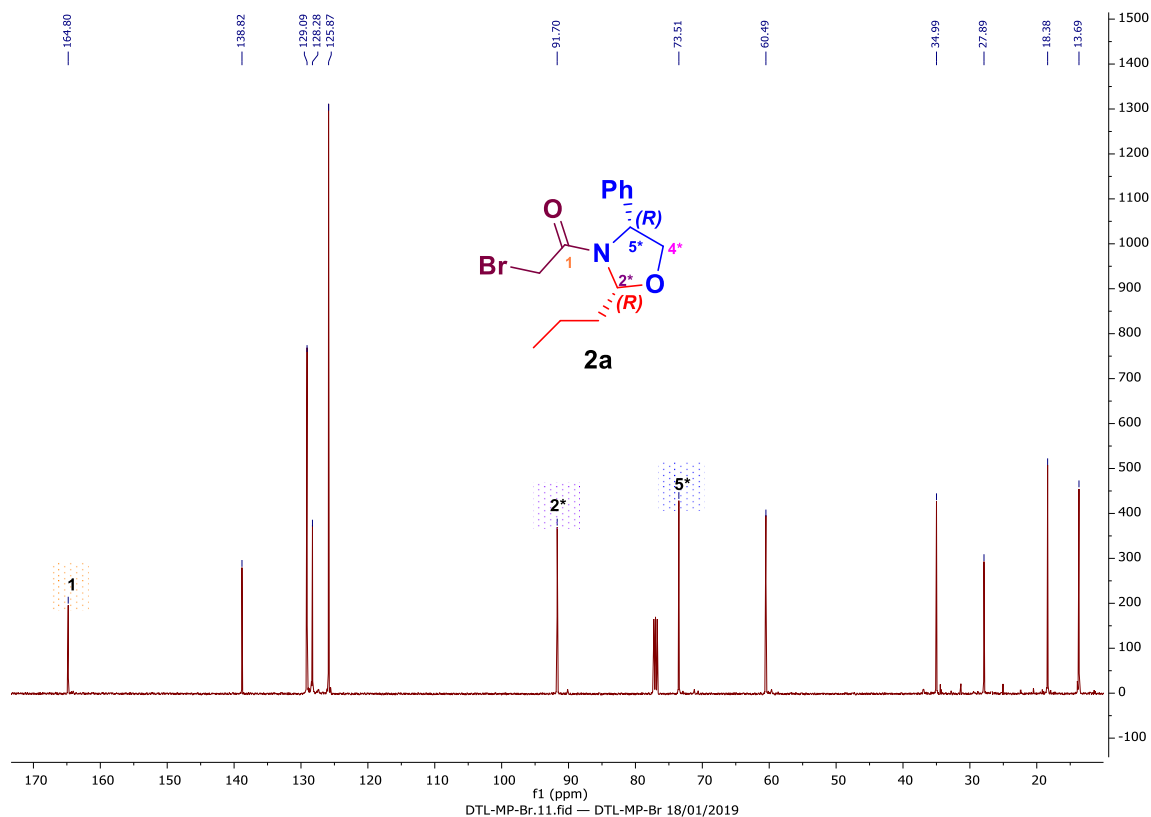
La mezcla de diastereoisómeros *cis*-**2a** + *trans*-**2b** se separaron por cromatografía en columna utilizando sílice (éter de petróleo/AcOEt 4:1). A continuación, se describe el espectro del compuesto mayoritario **2a** y los detalles de cada una de las asignaciones se describen en la parte experimental.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **2a**, se describen las señales características que nos confirman la obtención de este compuesto. En 5.42 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno con $J = 2.4, 9.0$ Hz asignada al H hemiaminal, en 5.07 ppm una señal triple que integra para 1H que se asigna al H-bencílico y en 3.5 ppm una señal doble de dobles que integra para 2H que corresponden a los H-5. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 1).



Espectro 1. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de la haloamida mayoritaria **2a**.

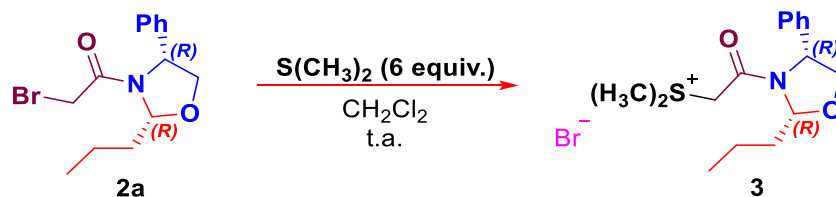
En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **2a** se observa en 164.8 ppm la señal asignada al carbono del carbonilo amídico y en 91.7 ppm la señal correspondiente al carbono hemiaminal. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 2).



Espectro 2. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) de la haloamida mayoritaria **2a**.

4.1.5 Síntesis de las *trans*-epoxiamidas **4** y **5**.

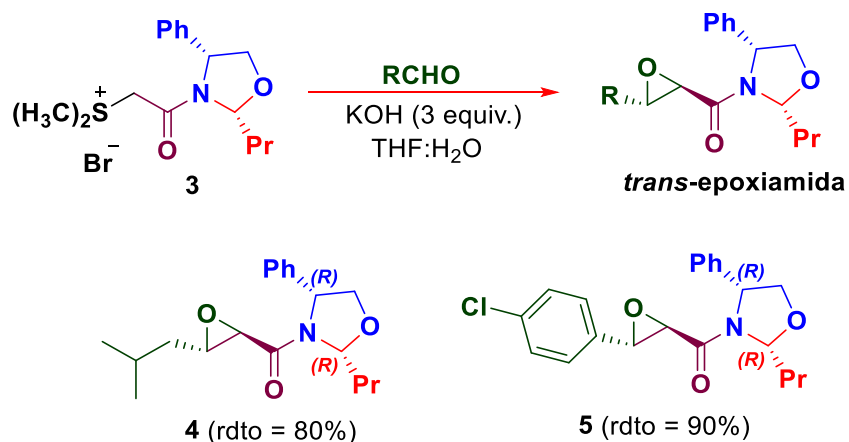
Continuando con nuestro plan sintético, a continuación, el diastereoisómero mayoritario **2a** se trató con sulfuro de dimetilo para generar la sal de sulfonio **3**. Para esto se utilizaron las condiciones de reacción previamente establecidas por el grupo de investigación, en la que, a una solución de la oxazolidina **2a** en CH₂Cl₂ se adicionaron a temperatura ambiente 6 equivalentes del sulfuro de dimetilo y después de 6 horas de mantener la reacción en agitación a esa temperatura, se obtuvo la sal de sulfonio **3** en un rendimiento cuantitativo. Los detalles espectroscópicos se describen en la parte experimental (Esquema 19).



Esquema 19. Obtención de la sal de sulfonio **3**

La siguiente etapa consistió en obtener las *trans*-epoxiamidas a partir de la condensación de sal de sulfonio **3** con los diferentes aldehídos. Específicamente, para el caso de la síntesis de la Pregabalina se seleccionó el isovaleraldehído. Mientras que, para la síntesis del Baclofen se empleó el *para*-clorobenzaldehído.

De acuerdo con la metodología reportada, la sal de sulfonio **3** se disolvió en THF: H₂O, después se adicionó el correspondiente aldehído seguido del KOH. Luego de 10 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo la respectiva mezcla diastereomérica de epoxiamidas y después de ser purificadas por cromatografía en columna los rendimientos fueron del 80 % para el compuesto **4** y del 90 % para la epoxiamida **5**. En ambos casos se pudo comprobar la formación exclusivamente de las epoxiamidas *trans* en una relación diastereomérica de 95:5, que, de acuerdo con los antecedentes asumimos que la configuración del diastereoisómero mayoritario de los dos nuevos centros estereogénicos es (2*R*, 3*S*) (Esquema 20).

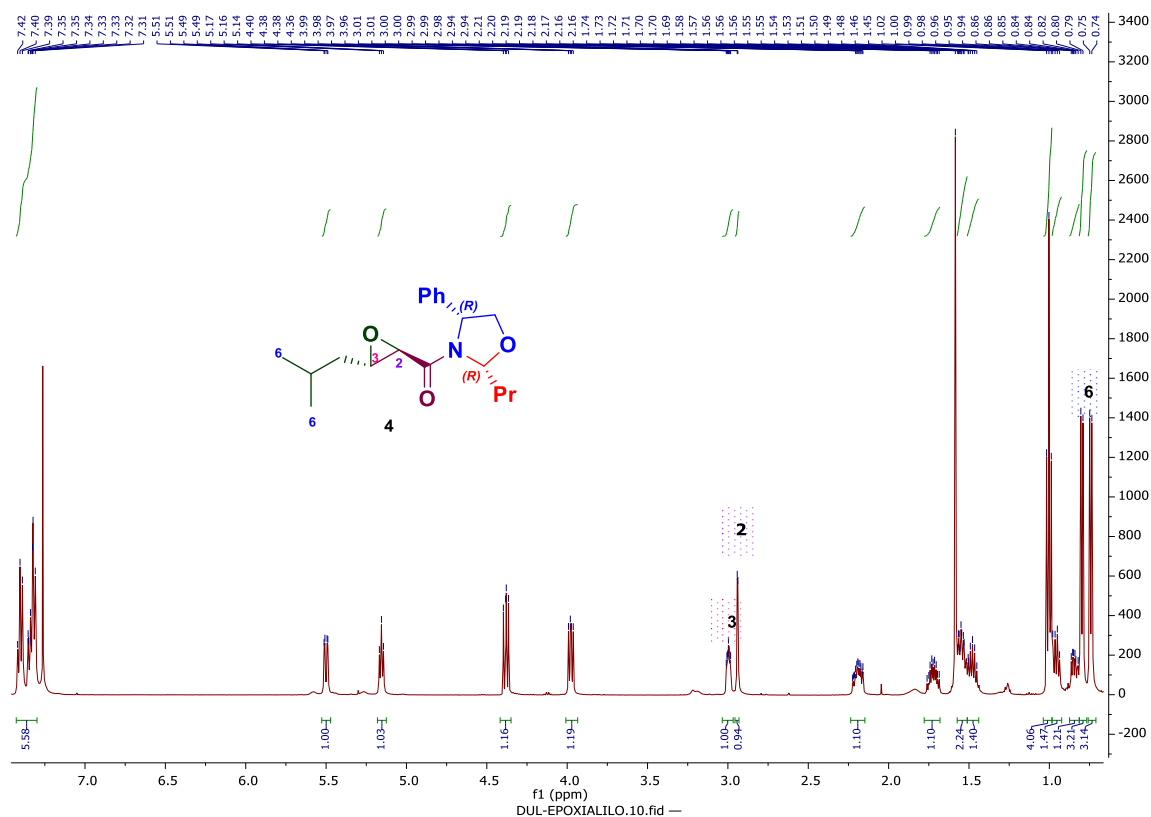


Esquema 20. Síntesis de las *trans*-epoxiamidas **4** y **5**

Por simplificación, solo se describe el espectro de RMN-¹H del diastereoisómero mayoritario de la *trans*-epoxiamida **4** derivada del isovaleraldehído.

Las señales características que confirman la obtención del compuesto **4** son las siguientes: en 0.74 ppm y 0.75 ppm dos señales dobles que se asignan cada una a los 3H de los metilos del *iso*-butilo con $J = 6.4$ Hz. En 2.94 ppm se observa una señal doble con $J = 2.0$ Hz, asignada al hidrógeno α -al grupo carbonilo y cuya magnitud de la constante de acoplamiento confirma la formación del epóxido de

configuración *trans*. En 3.0 ppm una señal doble de doble de dobles con una $J = 1.6, 6.4$ Hz, que integran para 1H asignada al otro hidrógeno del epóxido. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 3).



Espectro 3. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de la *trans*-epoxiamida **4**.

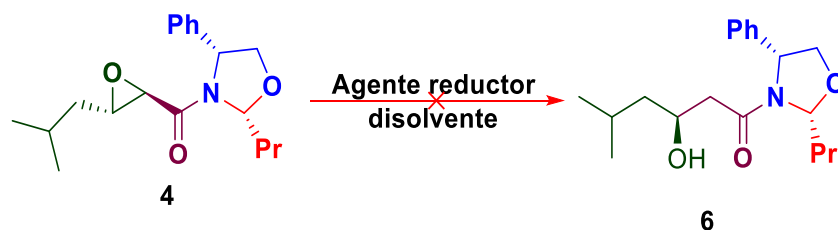
Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de las otras *trans*-epoxiamidas, se describen en la parte experimental.

4.1.6 Metodología para la obtención de la β -hidroxiamida **6**.

Continuando con nuestro plan retrosintético, la siguiente etapa consistió en establecer las condiciones de reacción que permitieran llevar a cabo la apertura del anillo de oxirano del compuesto **4** utilizando diversos agentes reductores, teniendo cuidado de no abrir el anillo de la oxazolidina y así generar la correspondiente β -hidroxiamida deseada. Desafortunadamente, después de haber realizado varios experimentos con diferentes agentes reductores, como L-Selectride®, LiAlH_4 , así como reacciones de hidrogenación catalítica, en ningún caso se logró la apertura

del anillo epoxídico y en el mejor de los casos, solo se recuperó la materia prima (Tabla 1).

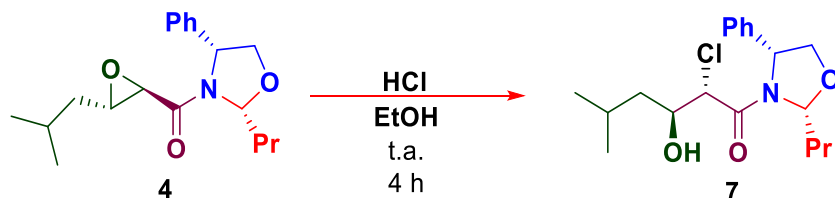
Tabla 1: Condiciones de reacción para la formación del alcohol **6**



Exp.	Reactivo	Equiv.	Disolvente	Condiciones	Resultado
1	L-Selectride	2	THF	0°-t.a. N ₂ 24 h	Materia prima
2	L-Selectride	3	THF	0°-t.a. N ₂ 24 h	Materia prima
3	LiAlH ₄	2	THF	0°-t.a. N ₂ 24 h	Descomposición
4	Pd/C	20 %	AcOEt	t.a., H ₂ , 24 h	Materia prima
5	Pd/C	50 %	AcOEt	t.a., H ₂ , 24 h	Materia prima
6	Pd (OH) ₂	20 %	MeOH	t.a., H ₂ 24 h	Materia prima
7	Pd (OH) ₂	50 %	MeOH	t.a., H ₂ , 24 h	Materia prima
8	Sml ₂	1.1	MeOH/THF	t.a., N ₂ 24 h	Materia prima
9	NaBH ₄	5	THF	0°-t.a., N ₂ 24 h	Materia prima
10	NaH	5	Acetona	Ultrasonido, 12 h	Materia prima
11	(CF ₃ SO ₂) ₂ Cu NaBH ₄	0.3	Acetonitrilo	t.a., N ₂ 24 h	Materia prima

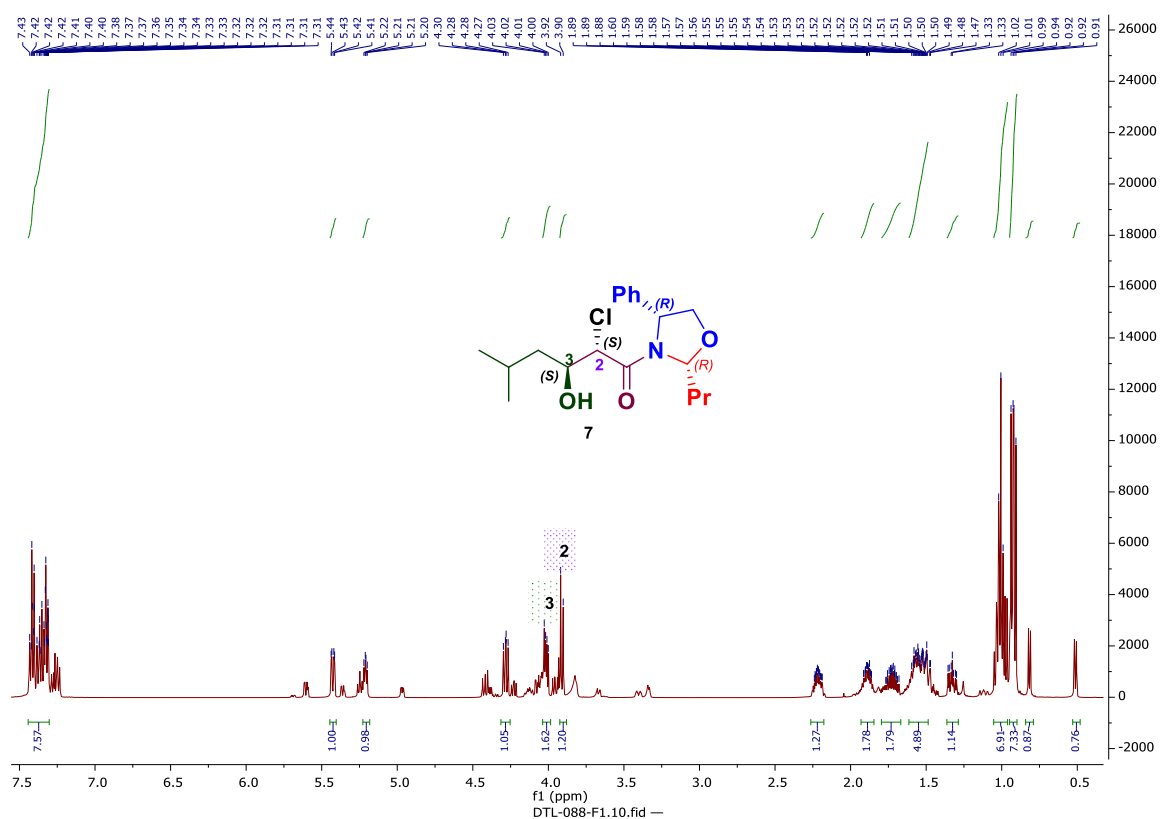
Debido a los resultados anteriores, en el siguiente experimento decidimos preparar la correspondiente clorohidrina, haciendo una modificación de las condiciones originales reportadas por Mamedov,¹⁸ es por ello que el epóxido **4** se disolvió en

etanol y se adicionó HCl(l) al 36%, y la mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por espacio de 4 horas, tiempo en que se comprobó el consumo total de la materia prima y la aparición de un nuevo compuesto que resultó ser la clorhidrina deseada **7**. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 1:1) y la clorhidrina **7** se obtuvo con un rendimiento del 90% (Esquema 21).



Esquema 21. Apertura del epóxido **4** usando condiciones ácidas.

El espectro de RMN-¹H del compuesto **7** es un espectro de segundo orden debido a que el producto presenta un equilibrio dinámico en solución, lo que dificultó la asignación de todas las señales. Sin embargo, las señales características que confirmaron la obtención del producto son las siguientes: En 3.91 ppm se observa una señal doble ($J = 8.6$ Hz) que se asigna al Hidrógeno del C-Cl y en 4.01 ppm una señal doble de dobles que corresponde al Hidrógeno del C-OH (Espectro 4).



Espectro 4. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **7**.

La clorhidrina **7** cristalizó en un sistema de CH₂Cl₂/éter de petróleo y se realizó el análisis de difracción de rayos-X confirmando la apertura del anillo epoxídico y la configuración absoluta de los centros estereogénicos como (2*S*, 3*S*) (Figura 3).

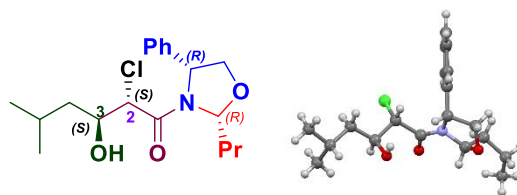
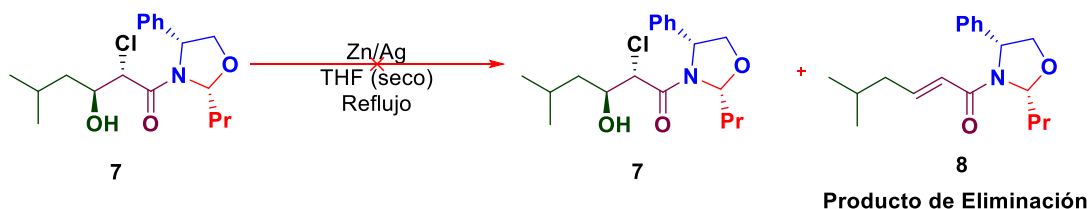


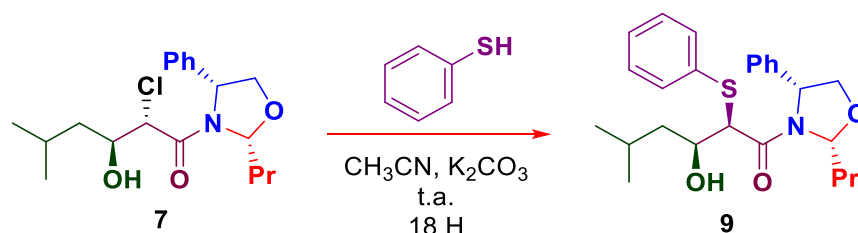
Figura 3. Diagrama ORTEP del compuesto **7**.

Como el objetivo de la apertura del epóxido, era tener el grupo OH en posición β al grupo carbonilo, se decidió investigar las condiciones de reacción para eliminar el átomo de cloro del compuesto **7**. Para esto, elegimos utilizar la reacción de Reformatsky preparando el correspondiente compuesto organometálico empleando amalgama de zinc/plata. La reacción se realizó bajo atmosfera de argón a una temperatura de reflujo en THF; y comprobamos por cromatografía en capa fina el consumo parcial de la materia prima. Desafortunadamente del análisis por RMN- ^1H pudimos confirmar la formación de la oxazolidina α,β -insaturada **8** y materia prima. A pesar de este resultado, se realizaron varios ensayos variando los equivalentes de la amalgama y las condiciones de reacción, sin embargo, en todos los casos no se obtuvo el compuesto deshalogenado deseado (Esquema 22).



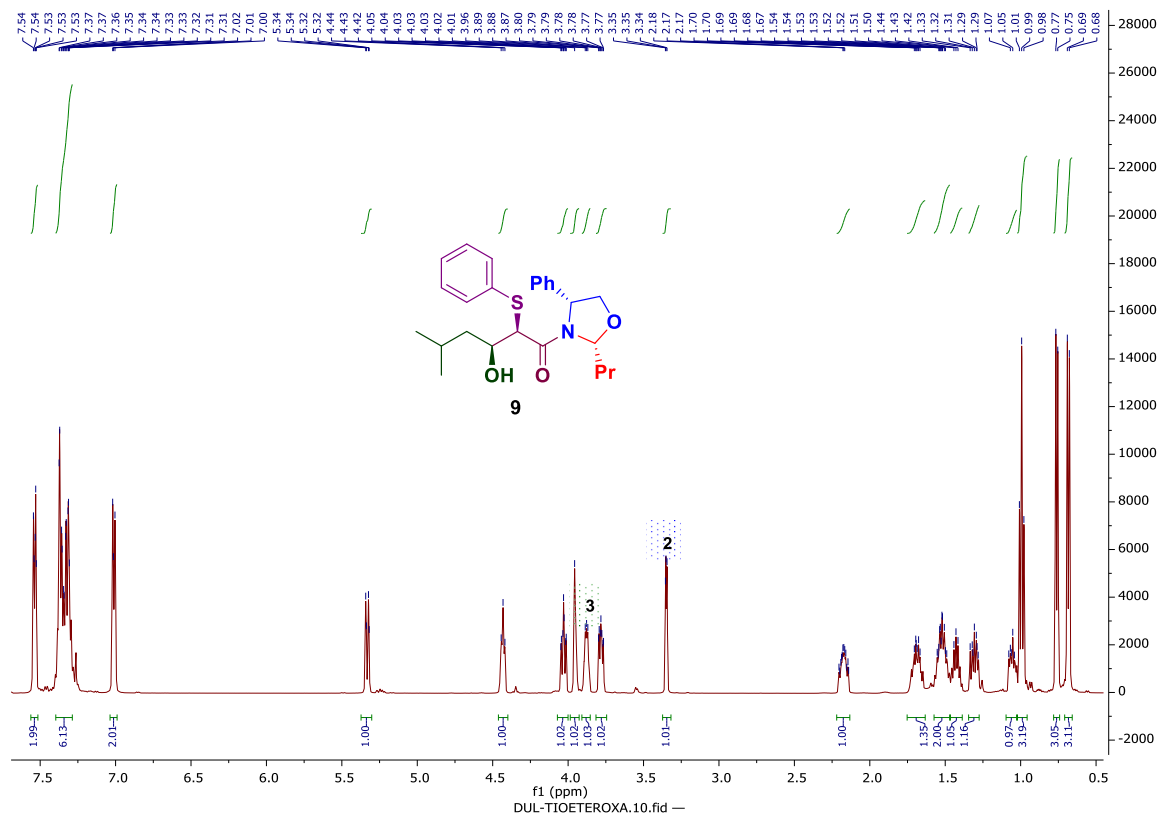
Esquema 22. Reacción de deshalogenación usando amalgama de Zn/Ag.

Debido a los resultados poco favorables para la eliminación directa del halógeno se decidió preparar un tioéter a partir de la clorohidrina, debido a que los tioéteres pueden ser fácilmente fragmentados bajo condiciones de hidrogenación catalítica. Para tal fin, la clorohidrina **7** se trató con tiofenol, empleando CH_3CN como disolvente y K_2CO_3 como base y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por espacio de 18 horas, tiempo en el que se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (Silice, éter de petróleo: AcOEt , 4:1) y se obtuvo el tioéter **9** con un rendimiento del 80% (Esquema 23).



Esquema 23. Formación del tioéter **9**.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **9**, en 3.35 ppm se observa una señal doble ($J = 4.2$ Hz) que se asignó al H del C-2 que está α al grupo carbonilo, en 3.90 ppm una señal doble de triples ($J = 8.5$ y 4.4 Hz) que corresponde al H en C-3 unido grupo hidroxilo y de 7.00 a 7.54 ppm los 10 H que asignados a los hidrógenos aromáticos. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 5).

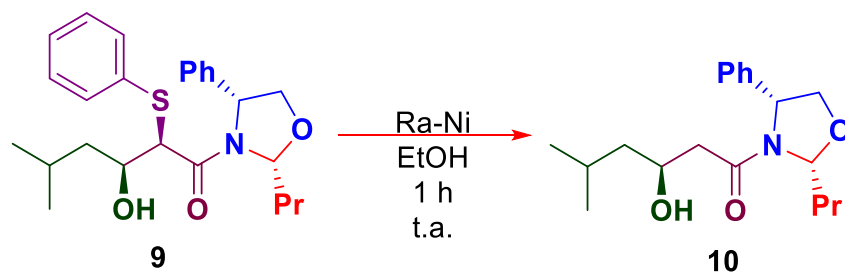


Espectro 5. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **9**.

Una vez obtenido el tioéter **9**, la siguiente etapa fue llevar a cabo la reacción de fragmentación para acceder al alcohol **10**. Para esto, el tioéter **9** fue disuelto en etanol y luego se adicionó Ra-Ni.²⁰La mezcla de reacción se mantuvo en agitación

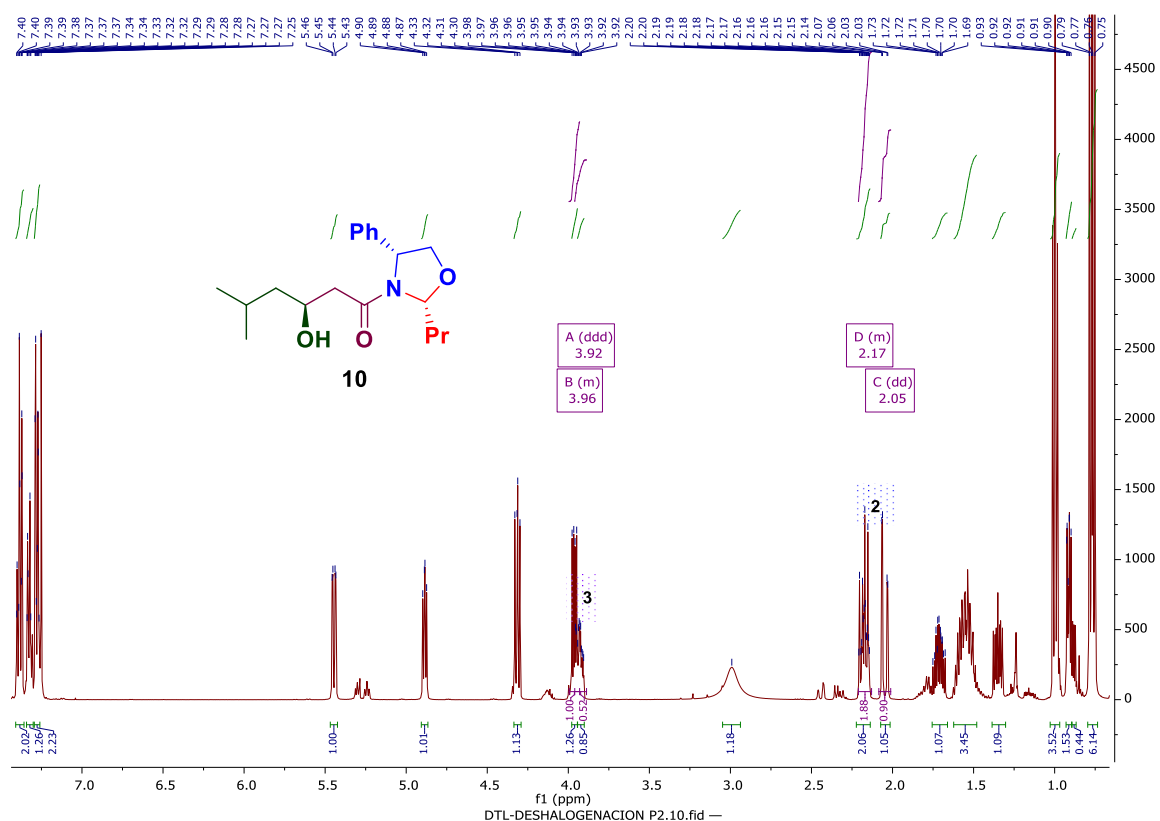
²⁰ . López-González, R.; Zárate, A.; Aparicio, D. M.; Mendoza, A.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Romero-Ceronio, N.; Orea, L.; Terán, J. L. Tetrahedron Lett., **2016**, *57*, 1683 –1686.

por 1 hora a temperatura ambiente, tiempo en el que se pudo comprobar el consumo total de la materia prima por CCF (Sílice, éter de petróleo: AcOEt, 1:1). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo: AcOEt, 2:1) y el compuesto **10** se obtuvo con un rendimiento del 80%. Es importante mencionar que, se determinó que entre más diluida la reacción, se evitaba la formación del producto de eliminación. Por lo tanto, por cada 0.24 mmoles de materia prima, se utilizaron 40 mL de etanol (Esquema 24).



Esquema 24. Formación del compuesto **10**.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **10** las señales características que confirman la obtención del producto son las siguientes: en 2.05 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 16.4$ y 2.3 Hz) que integra para 2H que corresponden a los hidrógenos del C-2, en 3.94 ppm una señal múltiple que integra para 1H asignado al hidrógeno del C-3 y de 7.26 a 7.41 ppm las señales que corresponden a los 5H del anillo aromático (Espectro 6)



Espectro 6. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **10**.

4.1.7 Metodología para la obtención del compuesto tosilado y mesilado **11**.

Continuando con la estrategia sintética, la siguiente etapa consistió en transformar el grupo hidroxilo del compuesto **10** en un buen grupo saliente, para después poder sustituirlo por CN. Para esto, se decidió condensar el alcohol con el cloruro de tosilato (TsCl) o el cloruro de mesilo (MsCl). En la tabla 4 se muestran los experimentos realizados en diferentes condiciones de reacción. De la tabla 4 se observa que en la mayoría de los casos sólo se recuperó la materia prima. Finalmente, las

condiciones de reacción con las que se obtuvieron los mejores resultados fueron al tratar el compuesto **10** con TsCl, en tolueno como disolvente, y como bases una mezcla de 1-metilimidazol y NEt₃ (Exp. 4, Tabla 2), después de mantener la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 18 horas, se obtuvo el compuesto **11** con un 80% de conversión.

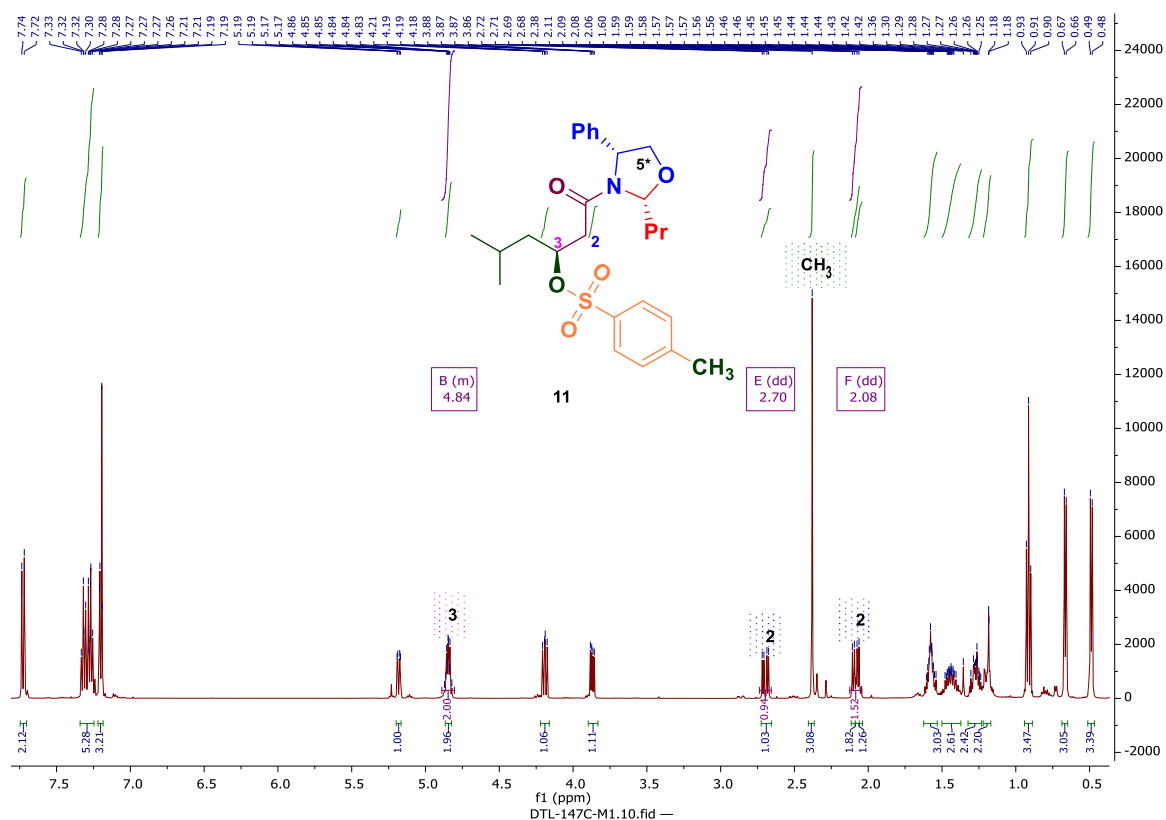
Tabla 2: Condiciones para obtención del compuesto mesilado o tosilado **11**.



Prueba	Grupo Saliente (equiv.)	Base (equiv.)	Disolvente	Tiempo (h)	Productos (%)
1	TsCl (1.5)	KOH (1.5)	THF	24	10 (100 %)
2	TsCl (1.5)	NEt ₃ (1.1)	CH ₂ Cl ₂	24	10 (100 %)
3	TsCl (1.3)	DMAP (0.1) NEt ₃ (1.1)	CH ₂ Cl ₂	12	Descomposición de la M.P.
4	TsCl (1.5)	NMI (2) NEt ₃ (2)	TOLUENO	18	11 (80 % de conversión)
5	MsCl (1.2)	DMAP (0.1) NEt ₃ (1.1)	CH ₃ CN	18	10 (100 %)
6	MsCl (2)	DMAP (0.2) NEt ₃ (1.5)	CH ₃ CN	18	10 (100 %)
7	MsCl (2)	DMAP (0.3) NEt ₃ (1.5)	CH ₂ Cl ₂	18	10 (100 %)
8	MsCl (2)	Piridina (1.2)	CH ₂ Cl ₂	24	10 (100 %)

En el espectro de RMN-¹H las señales características que confirmaron la obtención del compuesto **11** son las siguientes: en 2.08 y 2.70 ppm se observan las señales asignadas a los hidrógenos del C-2 ($J = 15.8, 5.7$ Hz). En 2.38 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3H que se asigna al metilo presente en el grupo tosilo, en 4.85 ppm se observa una señal múltiple

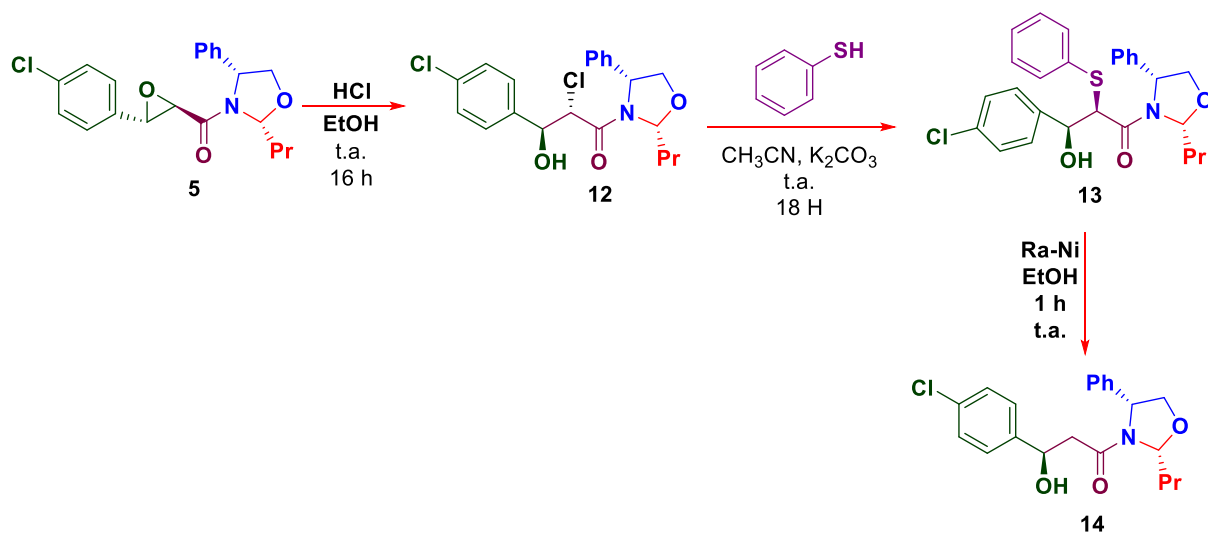
que integra para 2H, uno de ellos corresponde al hidrógeno del C-3 y el otro hidrógeno se asigna al C-4. Finalmente, en 7.72 ppm se observa una señal doble que integra para 2H que se asigna a los hidrógenos “orto” del grupo tosilo. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 7).



Espectro 7. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **11**.

4.1.8 Metodología para la síntesis del baclofen.

Para la síntesis de baclofen, seguimos la misma estrategia sintética, pero a partir de la epoxiamida *trans* derivada del *p*-clorobenzaldehído. En cada etapa pudimos obtener el derivado deseado, hasta la obtención del alcohol tosilado. La parte experimental y los detalles espectroscópicos se describen en la sección experimental (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis parcial para la obtención del baclofen **B**.

5. CONCLUSIONES

5.1 Parte I

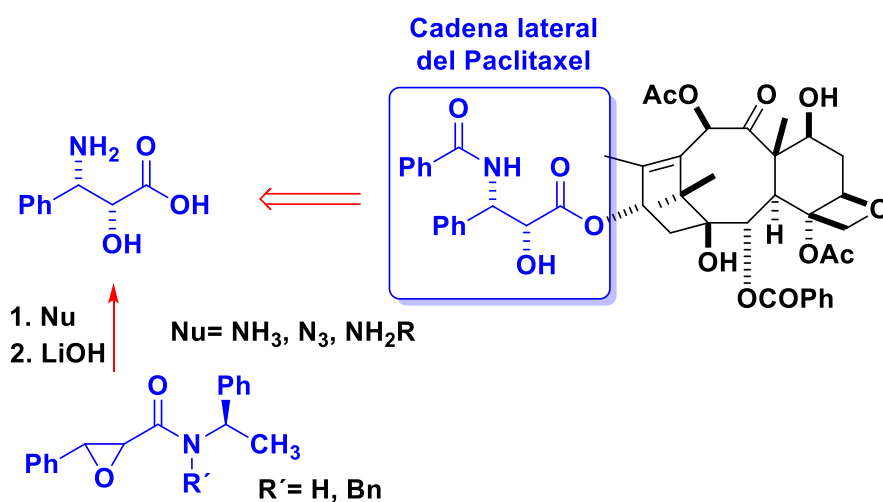
Desafortunadamente la contingencia ambiental derivada de la pandemia por la COVID-19, que nos obligó a dejar de trabajar en el laboratorio de síntesis, nos impidió terminar la síntesis total de los fármacos pregabalina y baclofen, pero consideramos que de acuerdo con el grado de avance, un estudiante que se pueda incorporar posteriormente podrá sin duda alguna terminar este trabajo de investigación, sin embargo, hemos demostrado la utilidad sintética de las epoxiamidas *trans* derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, empleando como etapa clave la apertura intermolecular y regioespecífica del anillo de oxirano con HCl. Se llevó a cabo la formación del tioeter, que fácilmente fue fragmentado para obtener el alcohol precursor de los fármacos a obtener en un elevado rendimiento químico.

4.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

SEGUNDA PARTE

4.2.1 2 Síntesis epoxiamidas secundarias y terciarias aril y alquil sustituidas derivadas de la (*R*)-(+)-feniletilamina

De acuerdo con nuestros objetivos particulares, la siguiente etapa de este proyecto de investigación consistió en sintetizar epoxiamidas secundarias y terciarias aril y alquil sustituidas derivadas de la (*R*)-(+)-feniletilamina. Luego, a partir de la epoxiamida derivada del benzaldehído, determinar las condiciones de reacción que nos permitieran llevar a cabo la apertura intermolecular, en el carbono β - de la función epoxídica, con una amina como nucleófilo, con el fin de acceder a la cadena lateral del Taxol, luego de remover el auxiliar quiral de acuerdo con el siguiente análisis sintético (Esquema 26).

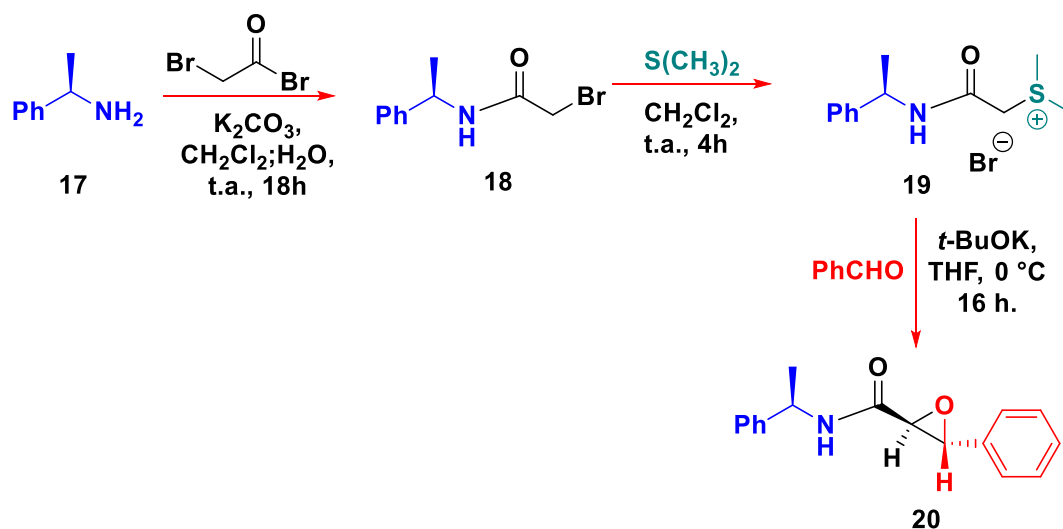


Esquema 26. Propuesta para la síntesis de la cadena lateral del Taxol.

En este sentido, el Taxol es un alcaloide vegetal que se obtuvo a partir de la corteza del árbol llamado tejo del Pacífico. Mejor conocido como paclitaxel, es un fármaco utilizado para el tratamiento del cáncer, actúa al interrumpir la red microtubular esencial para la división y otras funciones celulares normales.

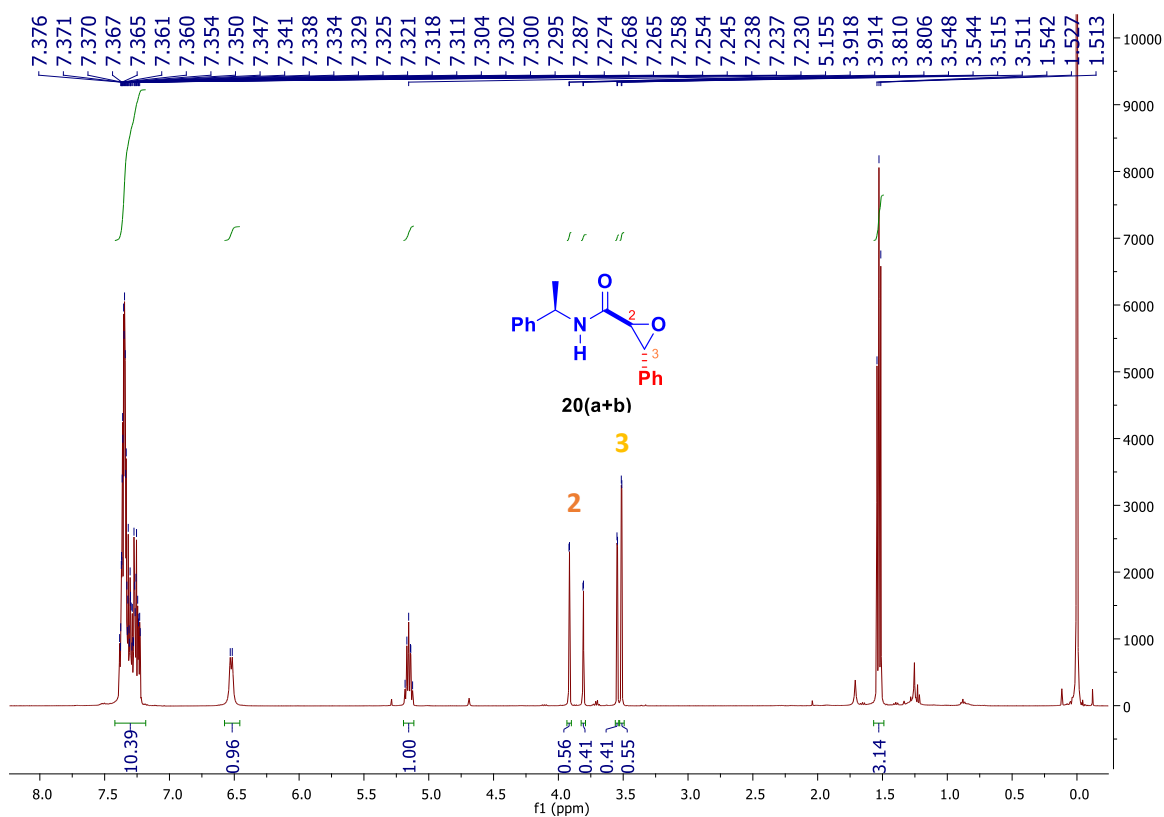
Con el plan sintético en mano, primero llevamos a cabo la síntesis de la epoxiamida *trans* derivada de la feniletilamina y el benzaldehído siguiendo las condiciones de

reacción previamente reportadas por nuestro grupo de investigación. Para tal fin, la (*R*)-feniletil amina fue condensada con bromuro de bromo acetilo. Posteriormente, la bromo amida quiral se trató con sulfuro de dimetilo para acceder a la sal de sulfonio correspondiente, que finalmente, en medio básico, se hizo reaccionar con benzaldehído para acceder a la *trans*-epoxiamida quiral deseada como una mezcla diastereomérica inseparable en una relación 70:30, cuya relación diastereomérica pudo ser determinar a partir del espectro de RMN-¹H del crudo de la reacción (Esquema 27).



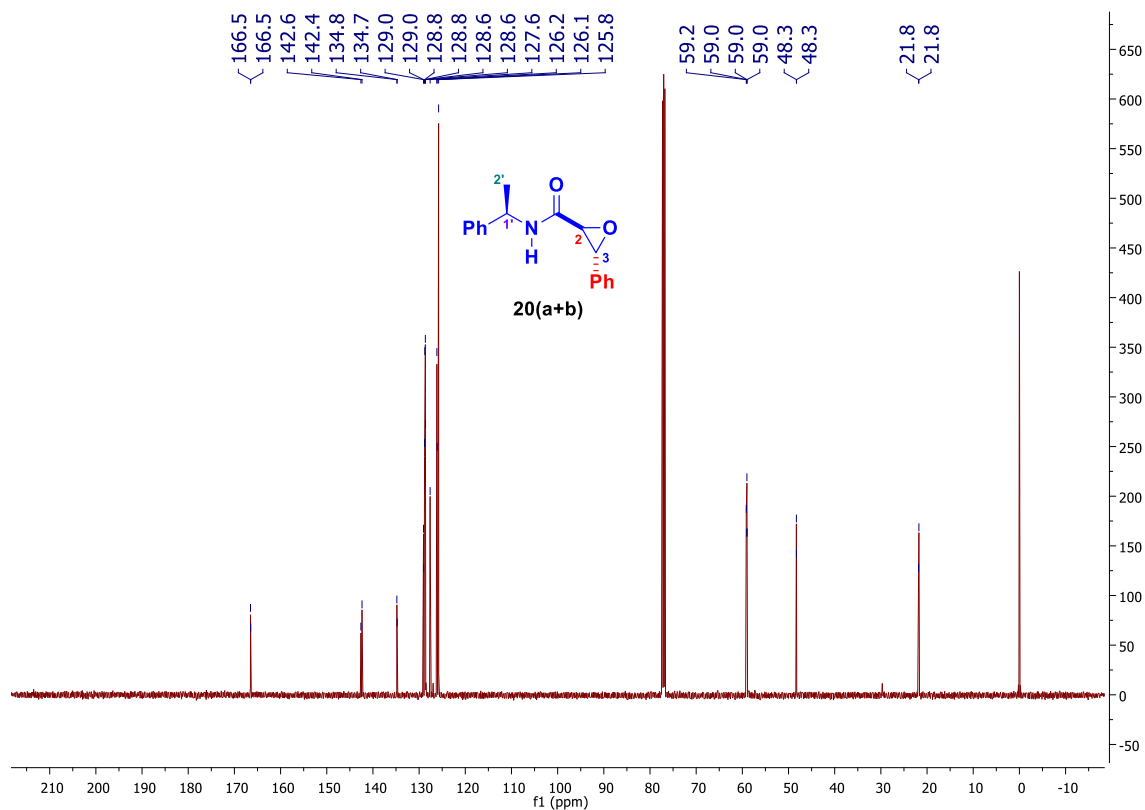
Esquema 27. Síntesis de la mezcla diastereomérica de epoxiamidas *trans* derivadas de (*R*)-(+)-feniletilamina y benzaldehído.

En el espectro de RMN-¹H, de la mezcla diastereomérica de la *trans*-epoxiamida **20(a+b)**, destacan las siguientes señales: dos señales dobles que aparecen, entre 3.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H) y 3.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H) que corresponden a los hidrógenos pertenecientes al anillo de oxirano. Por otra parte, el quintuple que aparece por 5.1 ppm corresponde al protón de feniletilamina. Las demás señales corresponden a las señales esperadas para este compuesto (Espectro 8).



Espectro 8. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **20(a+b)**.

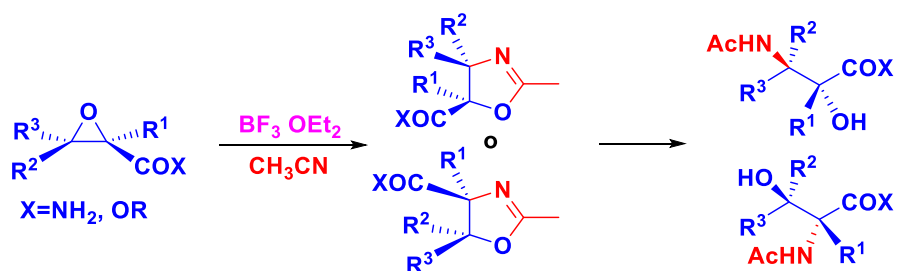
En el caso del espectro de RMN-¹³C las 4 señales que salen en el rango de 21.8 a 59.2 ppm son indicativas de que contamos con los carbonos del anillo de oxirano (Espectro 9).



Espectro 9. Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **20(a+b)**.

Con la epoxiamida *trans* derivada del benzaldehído, la siguiente etapa consistió en llevar a cabo la apertura intermolecular del anillo de oxirano con una amina. En este sentido, en el año 2000, Ruano y colaboradores,²¹ reportaron la apertura de epoxiamidas y epoxiésteres empleando como catalizador BF₃•OEt₂ en acetonitrilo, quien fungió como agente nucleofílico. De acuerdo con los autores, la reacción pasaba a través de un intermediario oxazolinio, que al ser hidrolizado permitía acceder a una serie de amino alcoholes en rendimientos casi cuantitativos (Esquema 29).

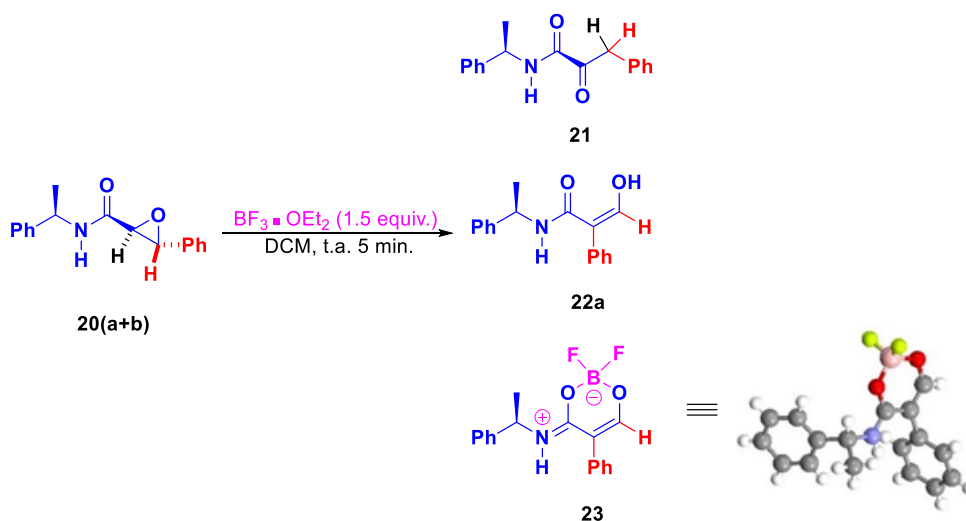
²¹ García Ruano, J. L.>; García Paredes, C. *Tet. Lett*, **2000**, *41*, 5357-5361



Esquema 29. Apertura de epoxiamidas y epoxiesteres con acetonitrilo.

Es por eso que, bajo las mismas condiciones de reacción reportadas por Ruano y colaboradores la epoxiamida derivada del benzaldehído, se disolvió en acetonitrilo y se adicionó un equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, y la mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente.

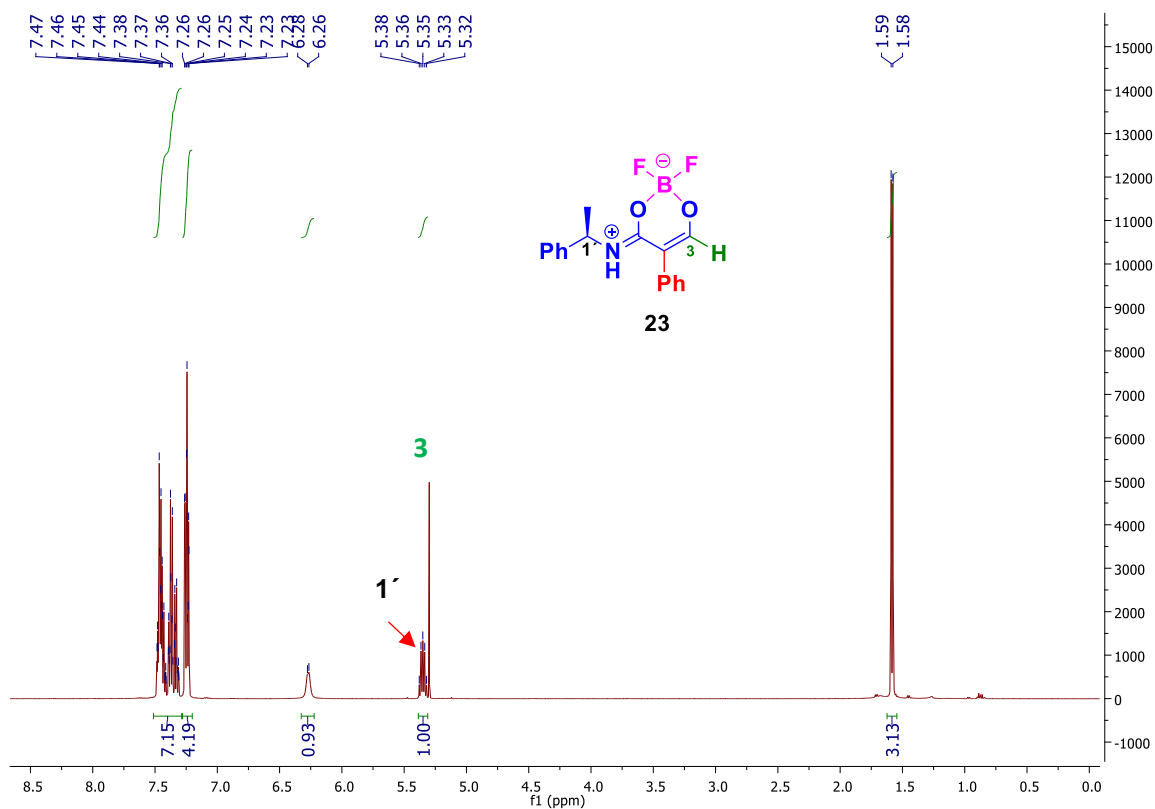
De esta reacción se obtuvo una mezcla de α -cetoamida **21**, el derivado de enol **22** y la boranuida cíclica **23**, esta última estructura fue determinada a través del análisis de difracción de rayos X de monocristal, determinando que se trataba de una boranuida cíclica **23**, donde el grupo BF_2 está fuertemente coordinado con la lactama básica de Lewis en una disposición de anillo de seis miembros. Del espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del crudo de la reacción se pudo determinar que esta mezcla se encontraba en una proporción de 10:23:67, respectivamente (Esquema 30).



Esquema 30. Mezcla de productos de la reacción de la mezcla diastereomérica **20(a+b)** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

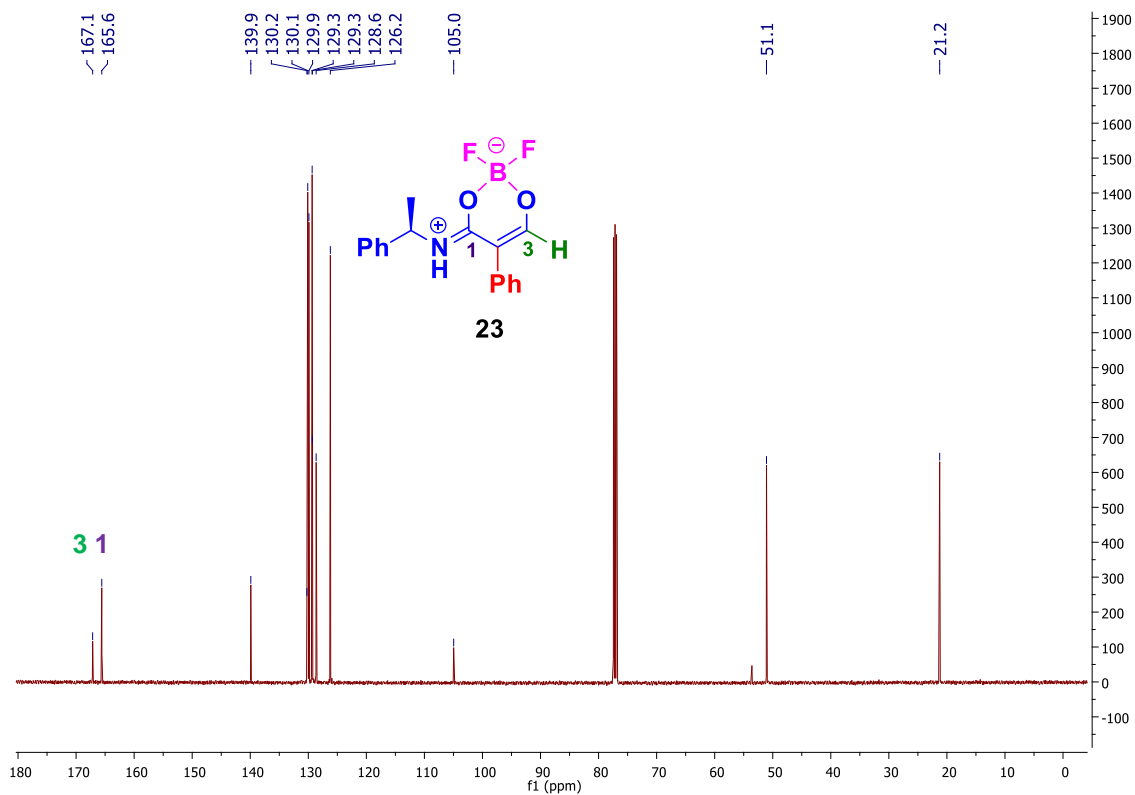
A continuación, se describen los detalles espectroscópicos más importantes de cada uno de los intermediarios obtenidos.

La boranuida **23** fue el producto mayoritario y logró aislarse con un rendimiento del 63%. Del espectro de RMN-¹H podemos destacar la señal simple que aparece en 5.3 ppm, asignada al hidrógeno vinílico H-3. En 5.33 ppm, una señal quintuple asignada al hidrógeno bencílico. El resto de las señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 10).



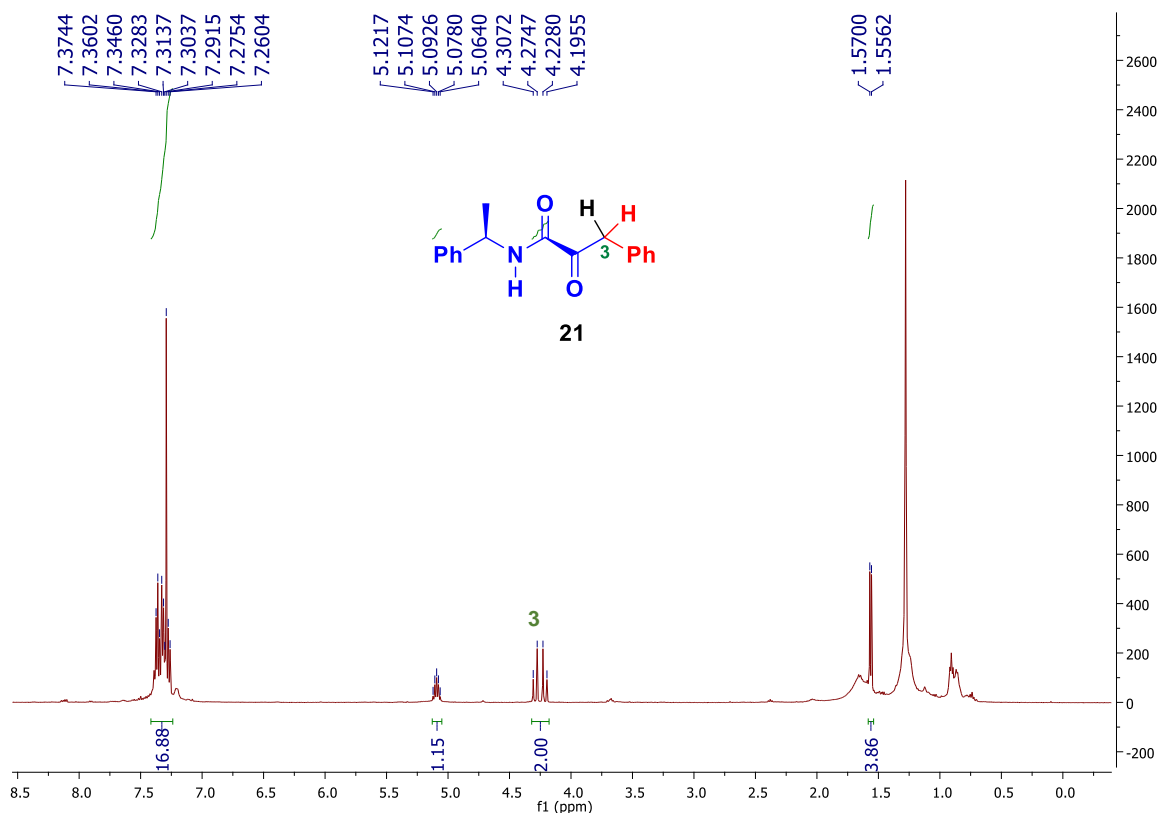
Espectro 10. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **23**.

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **23**, las señales más destacadas son: en 167.1 ppm, la señal asignada al carbono C-3, en 165.6 ppm la señal asignada al carbono C-1. Además, en 105 ppm la señal asignada al carbono C-3 (Espectro 11).



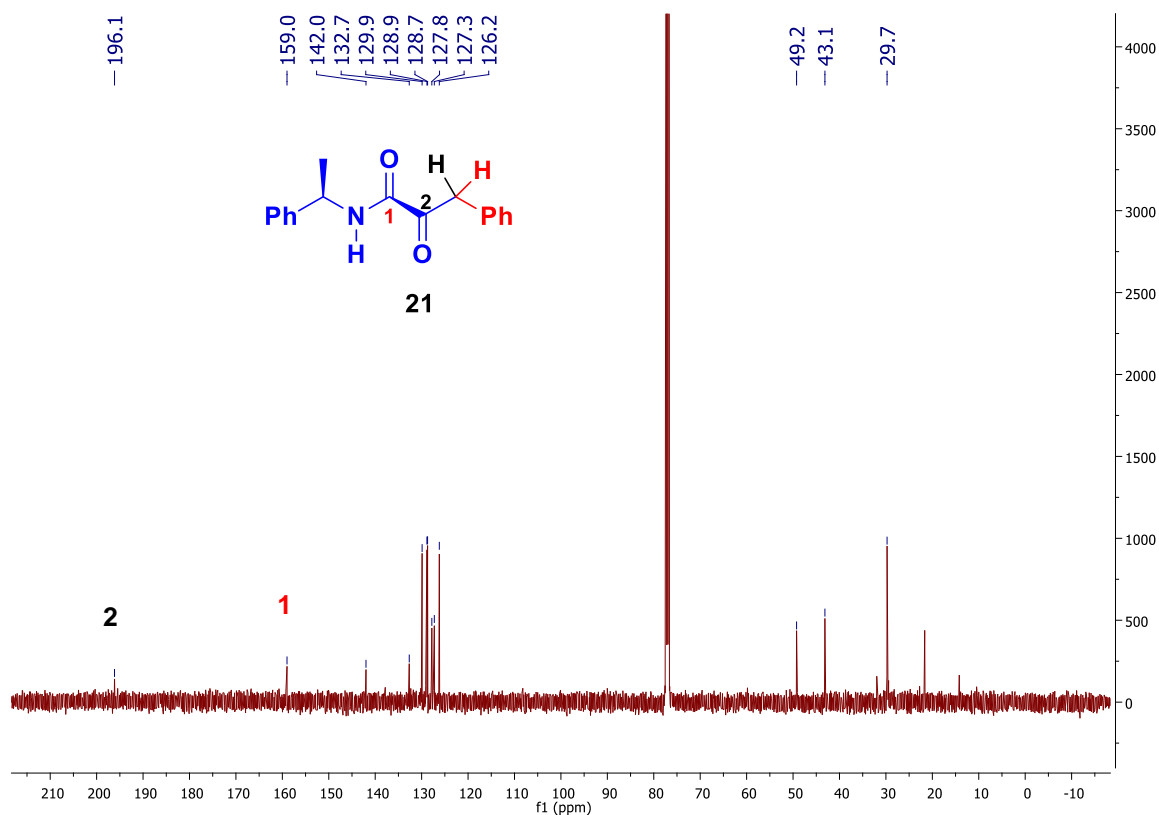
Espectro 11. Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **23**.

En el espectro de RMN-¹H del producto minoritario **21**, podemos concluir que el compuesto coincide con una estructura del tipo 1,2-dicarbonilo debido a la señal que aparece en 4.23 ppm como un sistema AB, ($J = 16.2$ Hz) que integran para 2H asignados a C3. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 12).



Espectro 12. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **21**.

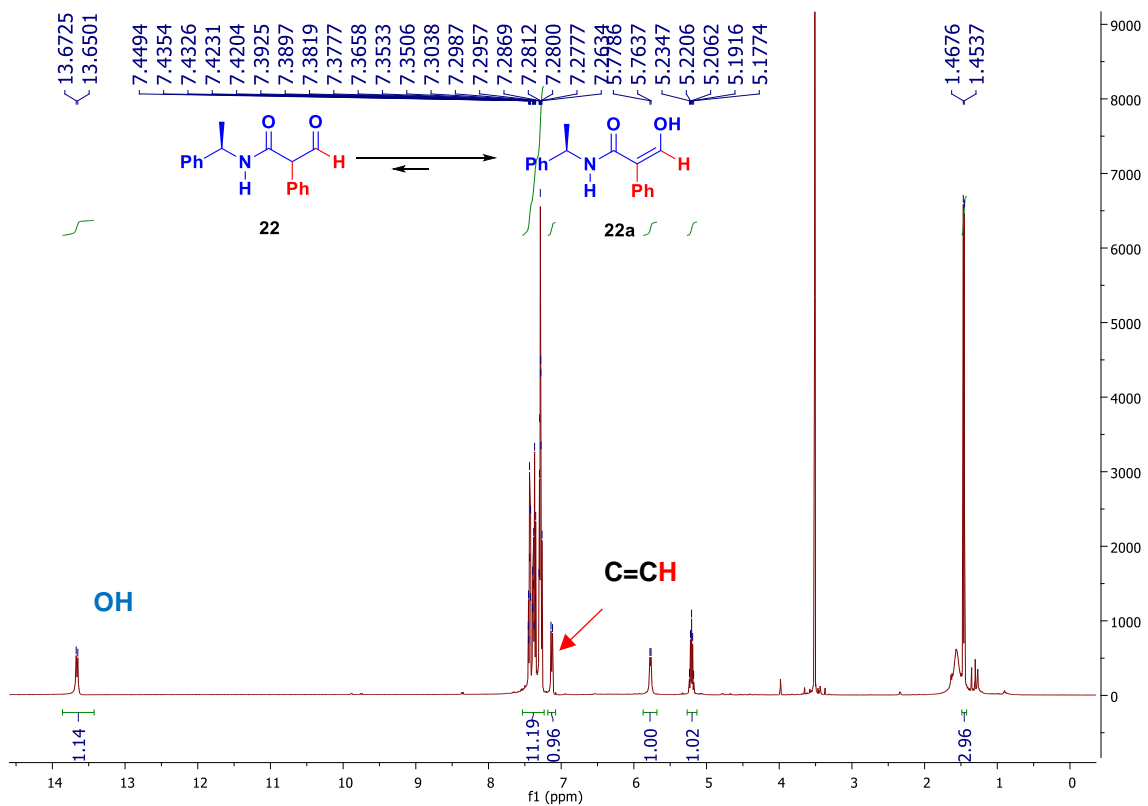
En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **21**, destacan la presencia de dos señales de carbono de carbonilo de cetona en 196.1 ppm y de carbonilo asignadas de amida en 159 ppm. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 13).



Espectro 13. Espectro de RMN-¹³C (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **21**.

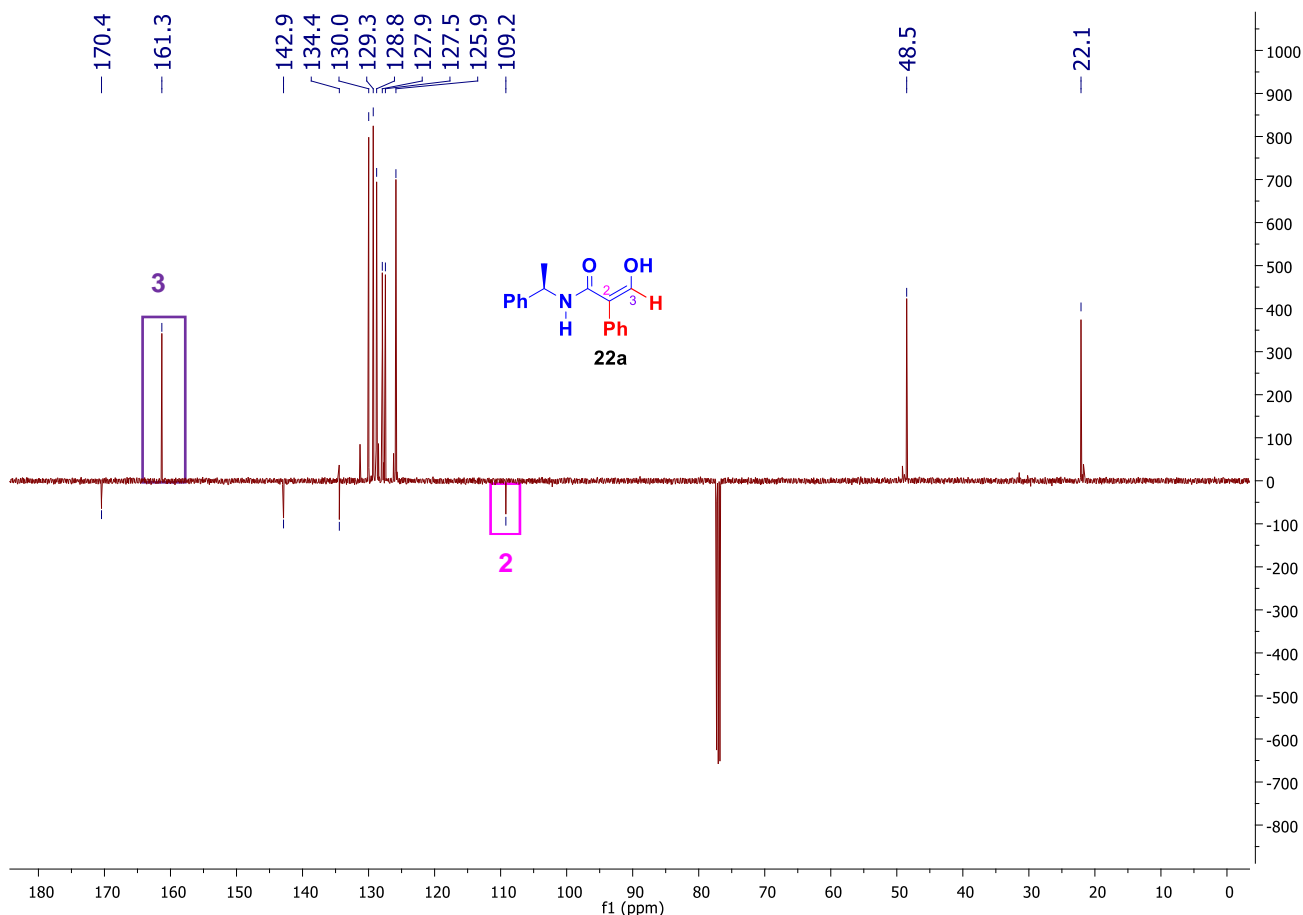
Luego, la boranuida **23** se hidrolizó en condiciones básicas proporcionando el correspondiente derivado del ácido α -formílico **22**. Los datos espectroscópicos de **22** mostraron que también estaba en la forma de enol **22a** debido a que los espectros de RMN-¹H (Espectro 14) mostraron dos señales a δ 13,63 ppm (enol-OH) y 7.10 ppm (C=CH), lo que confirmó la estructura **22a**. Es bien conocido que existe un contenido de enol muy alto en β -dicetonas con anillos de arilo²². Por lo tanto, se espera que **23** esté en un equilibrio ceto enólico en donde se favorece su forma enólica (Espectro 14)

²² Jadhav, B. G.; Vaidya, A. A.; Samant, S. D. *Lett. Org. Chem.*, **2015**, *12*, 55 – 61.



Espectro 14. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **22a**.

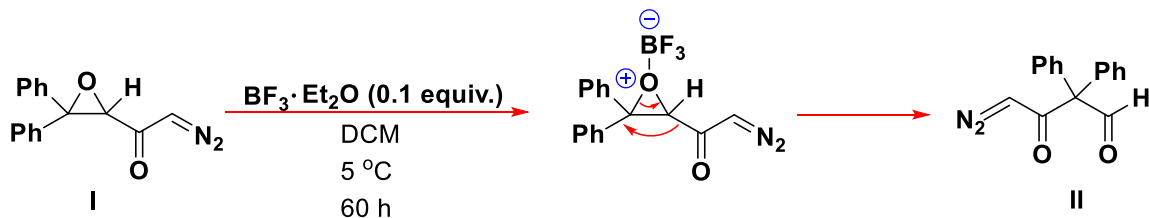
Del espectro de RMN-APT podemos destacar la señal en 109.2 ppm que aparece como un carbono cuaternario asignado al C-2. En 161.3 ppm la señal asignada al carbono vinílico C-3. En 170.4 ppm la señal asignada al carbono de carbonilo de amida. El resto de las señales confirman la estructura (Espectro 15).



Espectro 15. Espectro de RMN-APT (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **22a**.

Este resultado inesperado nos llevó a realizar una extensa revisión bibliográfica y nos encontramos que Brouwer y colaboradores en 1975²³ reportaron la migración del grupo acilo de α,β -epoxi diazometil cetonas catalizada con BF₃•Et₂O, accediendo a la diazometilcetona **II** en rendimiento del 60% (Esquema 31).

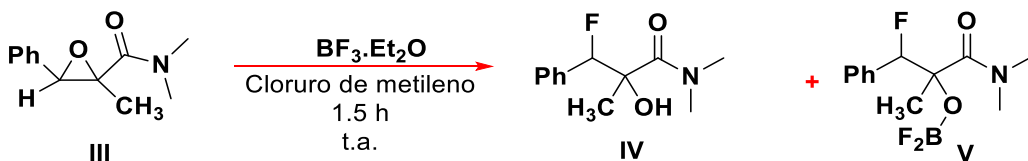
²³ Brouwer, A.C.; Thijs, L.; Zwanenburg, E. *Tetra. Lett.* **1975**, 10, 807 - 810.



Esquema 31. Reacciones de reordenamiento de α,β -epoxi diazometil cetonas.

El mismo grupo de investigación reportó la efectividad de la migración 1,2-acilo de α,β -epoxi; -cetonas, -ésteres, -tioésteres y -diazocetonas catalizadas con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Determinaron que, este tipo de sistemas podrían sufrir la migración 1,2-acilo, la migración de un hidruro o la formación de una fluorohidrina, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes situados en el anillo del oxirano.

El único ejemplo en la literatura en que emplean epoxiamidas fue publicado por Wemple y colaboradores^{24,11}. Los autores reportaron que la reacción entre la (Z)-*N,N*-dimetil-2-metil-3-fenilglicidamida **35** con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ genera exclusivamente la mezcla regioisomérica de las correspondientes fluorohidrinas **36** y **37** (Esquema 32).



Esquema 32. Reacciones de amidas glicidicas con BF_3 en cloruro de metileno.

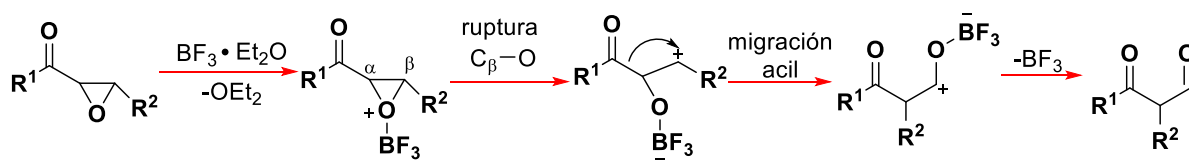
A pesar de que el mecanismo de reordenamiento con epoxicetonas promovido con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ha sido ampliamente investigado, dos reportes publicados en 2015 llamaron nuestra atención. Por un lado, el grupo de Hasegawa²⁵, reportó un protocolo secuencial para transformar α,β -epoxicetonas en β -hidroxicetonas en el que los autores sugirieron que el mecanismo plausible de este reordenamiento ocurre a través de un proceso de migración del grupo acilo, que coincide con lo reportado previamente por Brower. Sin embargo, el grupo de Li²⁶ en 2015 reportó la síntesis de enamionas y sus complejos difluoro a partir de aril epoxicetonas y

²⁴ Butke, G. P.; Jimenez, M F.; Michalik, J.; Gorski, R. A.; Rossi, N. F.; Wemple, J. J. *Org. Chem.*, **1978**, *43*, 5, 954 - 960.

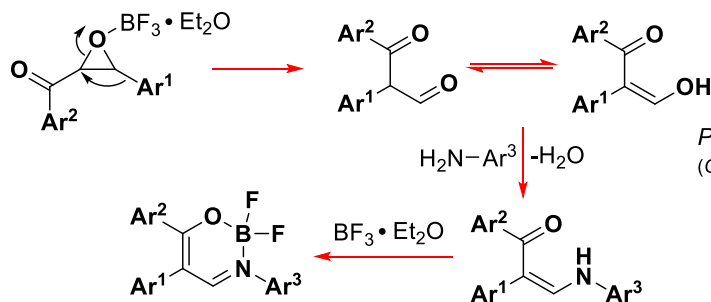
²⁵ Hasegawa, E.; Arai, S.; Tayama, E.; Iwamoto, H. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 1593 – 1600.

²⁶ Yang, Z.; Jiang, B.; Hao, W.-J.; Zhou, P.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 1267.

propusieron que el mecanismo plausible ocurre a través de la migración del grupo arilo (Esquema 33).



Propuesta mecanística del grupo de Hasegawa
(*J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 1593)

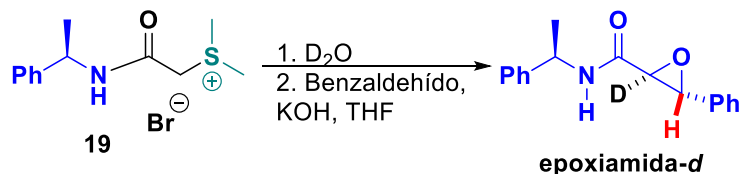


Propuesta mecanística del grupo de Li
(*Chem. Commun.*, 2015, **51**, 1267)

Esquema 33. Comparativa de propuesta mecanística de Hasegawa vs Li.

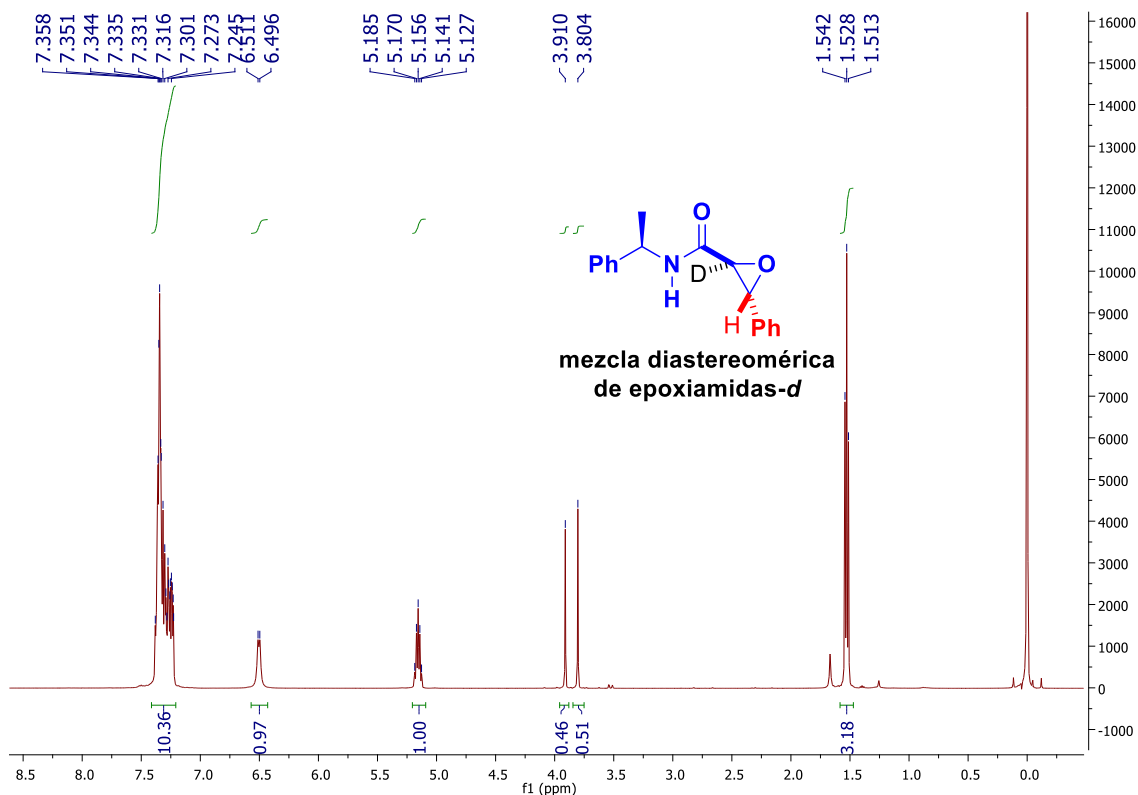
4.2.1 Prueba de marcaje isotópico con deuterio sobre la sal de sulfonio 19.

Con el fin de demostrar el mecanismo que estaba operando en el reordenamiento de nuestra epoxiamida, es que propusimos llevar a cabo experimentos de marcaje isotópico con deuterio. Motivo por el cual, preparamos una sal de sulfonio deuterada, que luego se sometió a la reacción de epoxidación con benzaldehído para generar las epoxiamidas deuteradas diastereoisómericas deseadas (Esquema 34).



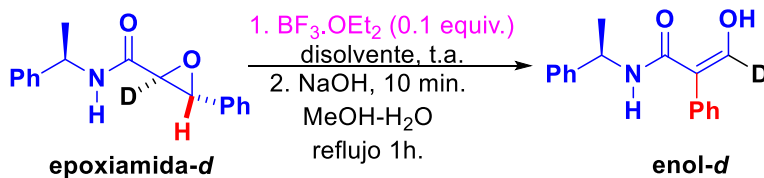
Esquema 34. Síntesis de epoxiamidas deuteradas derivadas del benzaldehído.

La presencia del deuterio en el carbono α al grupo carbonilo de la epoxiamida fue confirmada directamente del espectro de RMN ^1H del crudo de reacción, ya que ahora la señal asignada al hidrógeno β aparece como una señal simple en 3.9 y 3.8 ppm para cada diastereoisómero y el resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 16).



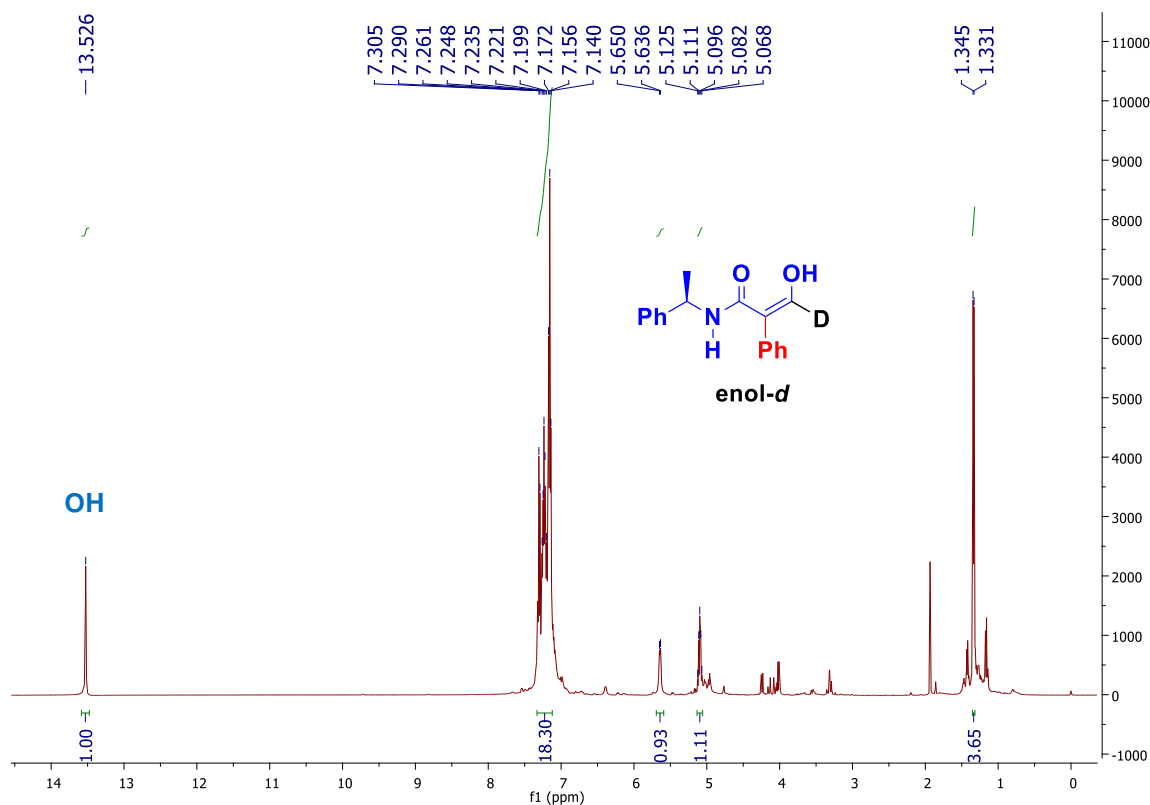
Espectro 16. Mezcla de epoxiamidas deuteradas.

Finalmente, la mezcla diastereoisómerica de epoxiamidas-*deuteradas* se trató con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y luego con una solución de NaOH , accediendo al enol deuterado correspondiente y comprobando la presencia del deuterio en el carbono vinílico β (Esquema 35).



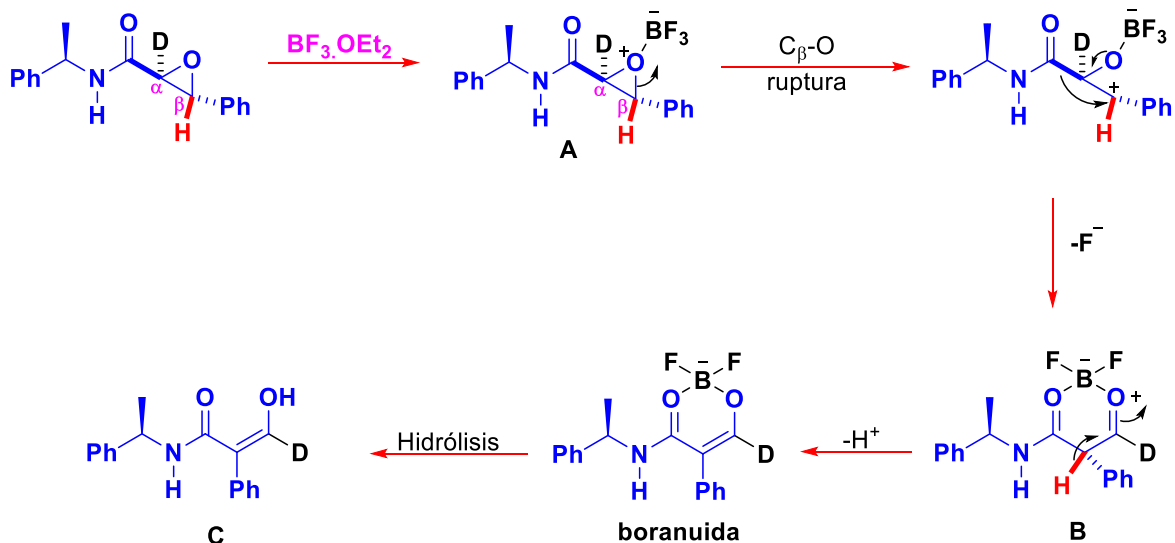
Esquema 35. Reacción de reordenamiento de la mezcla diastereomérica.

En el espectro de RMN-¹H del crudo de la reacción podemos destacar la señal en 13.5 ppm asignada al hidrógeno del enol y ya no aparece en 7.2 ppm la señal doble que correspondía al hidrógeno vinílico, lo que prueba que ahora está incorporado el deuterio en este carbono. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 17).



Espectro 17. RMN-¹H del enol deuterado.

A partir de estos resultados podemos proponer inequívocamente, el mecanismo de reacción que está operando en este reordenamiento. La epoxiamida-*deuterada* se coordina con el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, generando el intermediario **A**. Resultado de esta coordinación, el enlace $\text{C}_\beta\text{-O}$ del anillo de oxirano se rompe para formar el carbocatión bencílico. Inmediatamente, se lleva a cabo la migración del grupo acilo generando el intermedio **B**. Finalmente, el hidrógeno bencílico se elimina para obtener la boranuida deuterada correspondiente, que al someterse a la hidrólisis permite acceder al compuesto enol deuterado **C** (Esquema 36).



Esquema 36. Mecanismo del reordenamiento de epoxiamidas *trans*.

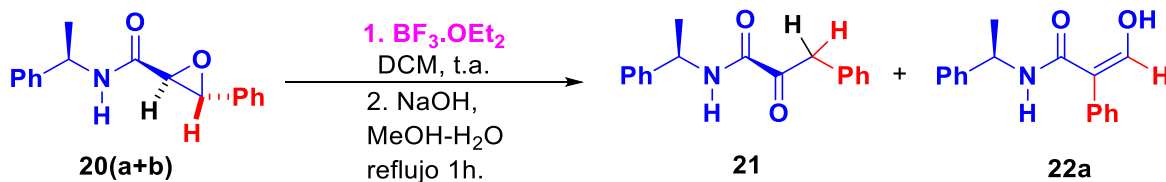
4.2.2 Efecto de la cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en la reacción de reordenamiento de *trans*-2,3-epoxiamidas.

A continuación, estudiamos el efecto de diferentes cantidades de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Como se muestra en la Tabla 3, el uso de 0.05 equivalentes de catalizador dio como resultado una conversión del 70% en una mezcla de **21** + **22a** en una proporción 3:67 después de la hidrólisis (Tabla 3, entrada 3).

El mejor resultado se obtuvo cuando la reacción se realizó con 0.1 equivalentes del catalizador, luego de 10 min se confirmó el consumo total de la materia de partida y se determinó una mezcla de **21** + **22a** en una proporción 7:93 (Tabla 3, entrada 4). El aumento del catalizador a 0.2 equivalentes no afectó el tiempo de reacción ni la regioselectividad.

Tabla 3. Efecto de la cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sobre la regioselectividad del reordenamiento de la mezcla diastereoisomérica de *trans*-2,3-epoxiamidas

20(a+b).



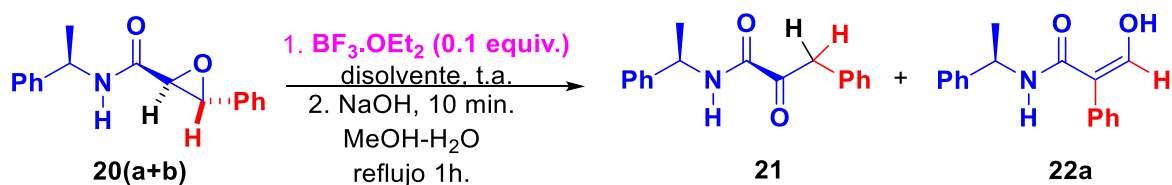
Experimento	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (equiv.)	Tiempo (min.)	Rendimiento (%)	rd^a 70:71a
1	0.05	10	70%	(2:63)
2		20		(3:65)
3		30		(3:67)
4	0.1	10	100%	(7:93)
5	0.2	10	100%	(7:93)

^aLa relación se determinó directamente a partir del crudo de reacción mediante el análisis de RMN después de la hidrólisis en medios básicos.

4.2.3 Efecto del disolvente en la reacción de reordenamiento de *trans*-2,3-epoxiamidas con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Posteriormente, estudiamos el efecto de la naturaleza del disolvente. El uso de THF resultó en una disminución de la conversión de la reacción, mientras que el tolueno dio lugar a una mezcla de **21** + **22a** con un bajo rendimiento (entrada 2, Tabla 4). Además, el uso de CH_3CN dio como resultado una disminución en el rendimiento de la reacción. El mejor resultado se obtuvo cuando empleamos CH_2Cl_2 como disolvente (Tabla 4).

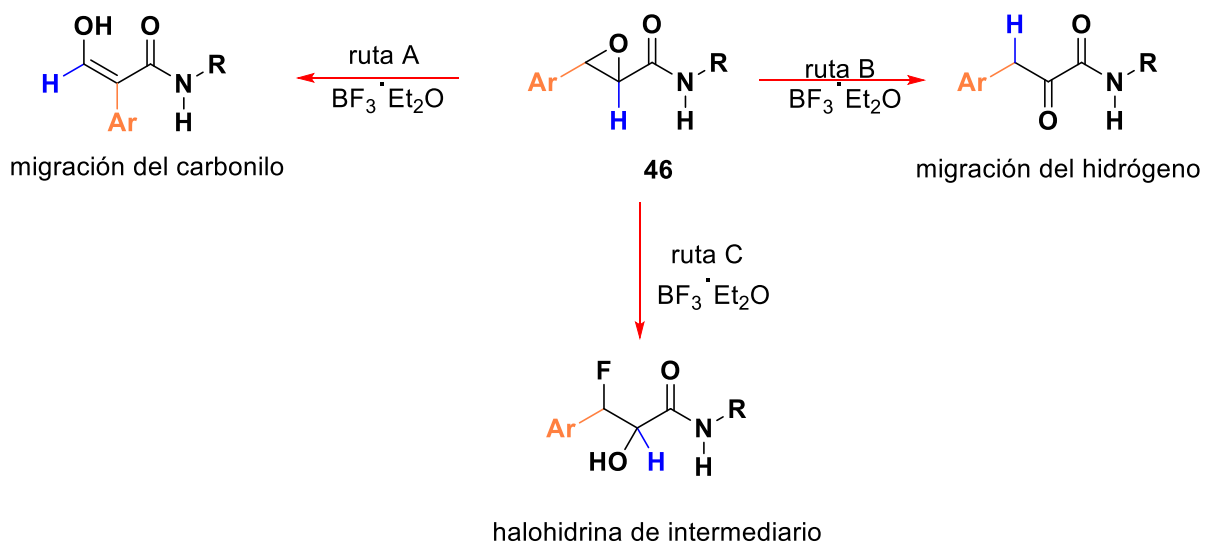
Tabla 4. Efecto del solvente en la reacción de reordenamiento



Experimento	Disolvente	Rendimiento %	rd 70:71a
1	THF	52	2:50
2	Tolueno	45	8:37
3	CH ₃ CN	28	1:27

Inspirados por este resultado y tomando en cuenta los escasos estudios sobre las migraciones de 1,2-acilo de α, β -epoxiamidas promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ es que a continuación decidimos estudiar el efecto de la naturaleza de la amina, así como la del aldehído.

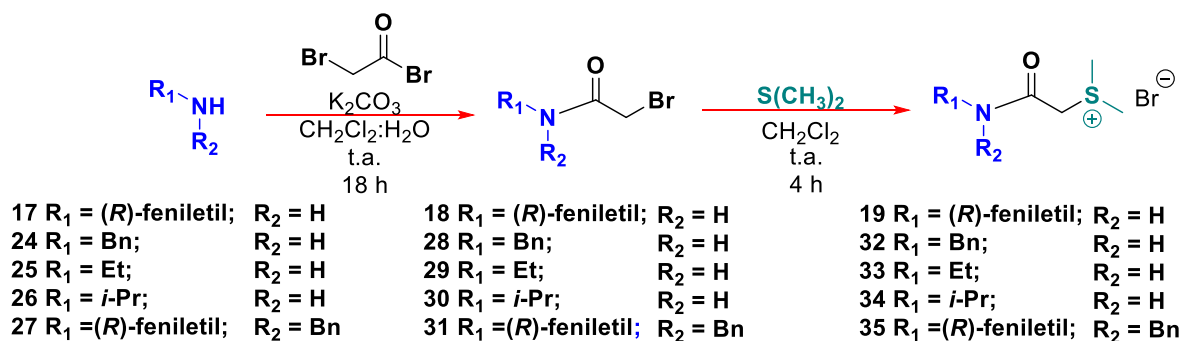
De acuerdo con los antecedentes bibliográficos, las amidas α, β -glicídicas al ser tratadas con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ podrían experimentar migración del carbonilo (ruta a), migración de hidrógeno (ruta b), o posiblemente formar un intermedio de fluorohidrina (ruta c) (Esquema 37).



Esquema 37. Posibles productos en el rearreglo de 2,3-epoxiamidas con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

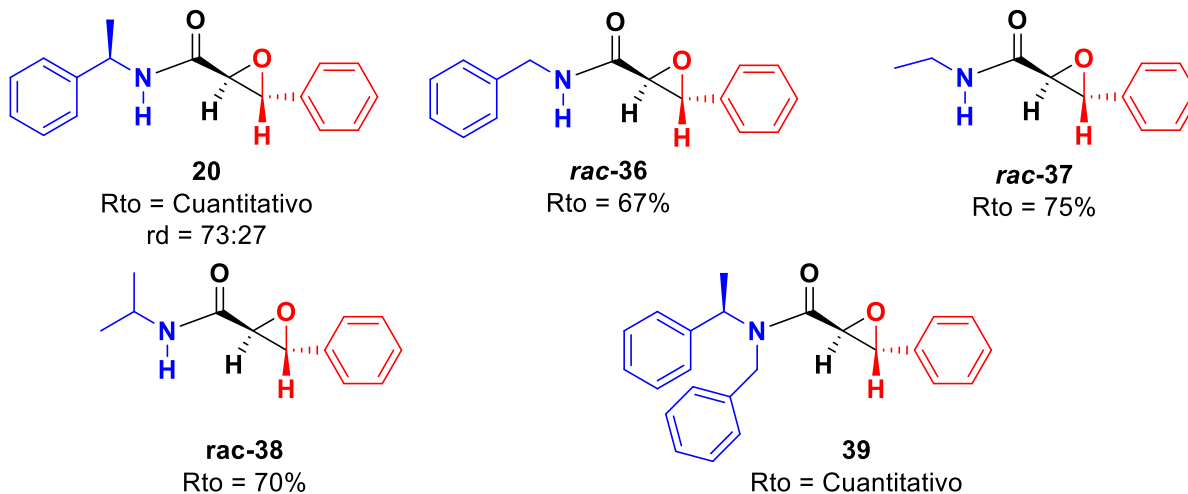
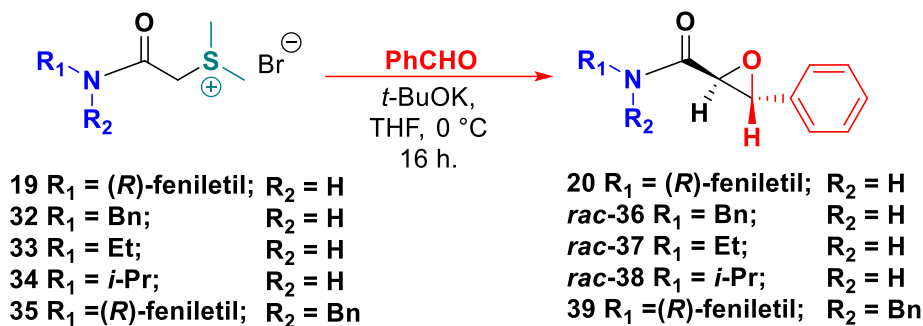
4.2.4 Estudio sobre el efecto de los sustituyentes sobre el nitrógeno del sistema epóxidico

Para cumplir con nuestros objetivos primero llevamos a cabo el estudio del efecto de la naturaleza de la amina de las epoxiamidas en el reordenamiento, para tal fin una serie de sales de sulfonio amídicas derivadas de amidas alifáticas y aromáticas como la bencilamina (**24**), etilamina (**25**), isopropilamina (**26**) y (*R*)-*N*-bencil-1-feniletano-1-amina (**27**), fueron preparadas en dos etapas de reacción, siguiendo la metodología antes descrita por nuestro grupo de investigación (Esquema 38).



Esquema 38. Metodología general para la formación de sales de sulfonio amídicas.

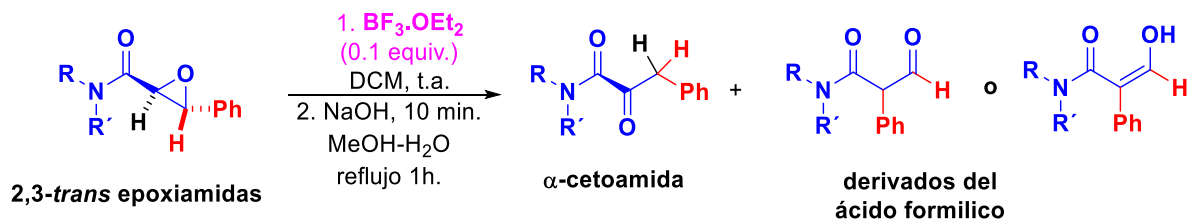
Las sales de sulfonio **19**, **32** - **35**, se sometieron a una reacción de epoxidación con benzaldehído, accediendo en todos los casos a las *trans*-epoxiamidas deseadas en rendimientos que fueron del 67% a cuantitativos (Todos los detalles experimentales y espectroscópicos se describen en la sección experimental) (Esquema 39).



Esquema 39. Procedimiento para la obtención de las *trans*-epoxiamidas.

Continuando con nuestro estudio, las *trans*-2,3-epoxiamidas secundarias y terciarias derivadas de bencilamina (*rac*-36), etilamina (*rac*-37), isopropilamina (*rac* 38) y (*R*)-*N*-bencil-1-feniletano-1-amina (39(a+b)) se sometieron a las condiciones de reacción ya optimizadas. Como se aprecia en la tabla 5, el reordenamiento solo funciona para amidas glicídicas secundarias y en todos los casos se vió favorecida la formación del enol (resultado de la migración 1,2-acil), por encima de la formación de las cetoamidas (resultado de la migración 1,2-hidruro). Es importante mencionar que para el caso de la epoxiamida *N*-dibencilada 39, solo observamos la formación del producto de ciclación intramolecular benzoazepinona tipo, que se formó a través de una reacción intramolecular Friedel-Crafts (Tabla 5)

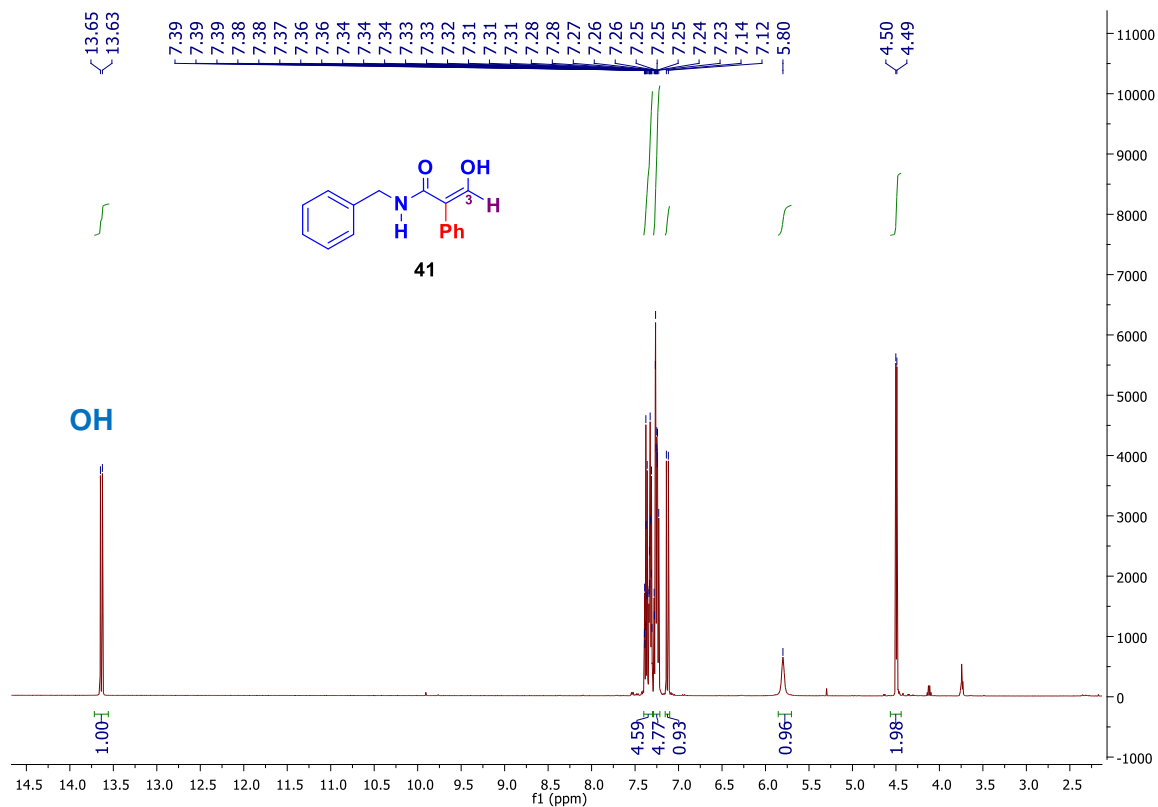
Tabla 5. Efecto de la amina en la reacción de transposición



2,3-epoxiamidas	Tiempo (min.)	α -cetoamida [%]	ácido α -fórmico [%]	Friedel-Crafts [%]
 rac-36 67%	120	 40 8%	 41 92%	
 rac-37 75%	30	 42 trazas	 43 98%	
 rac-38 75%	60		 44 98%	
 39(a+b) mezcla inseparable	90			 45b 85%

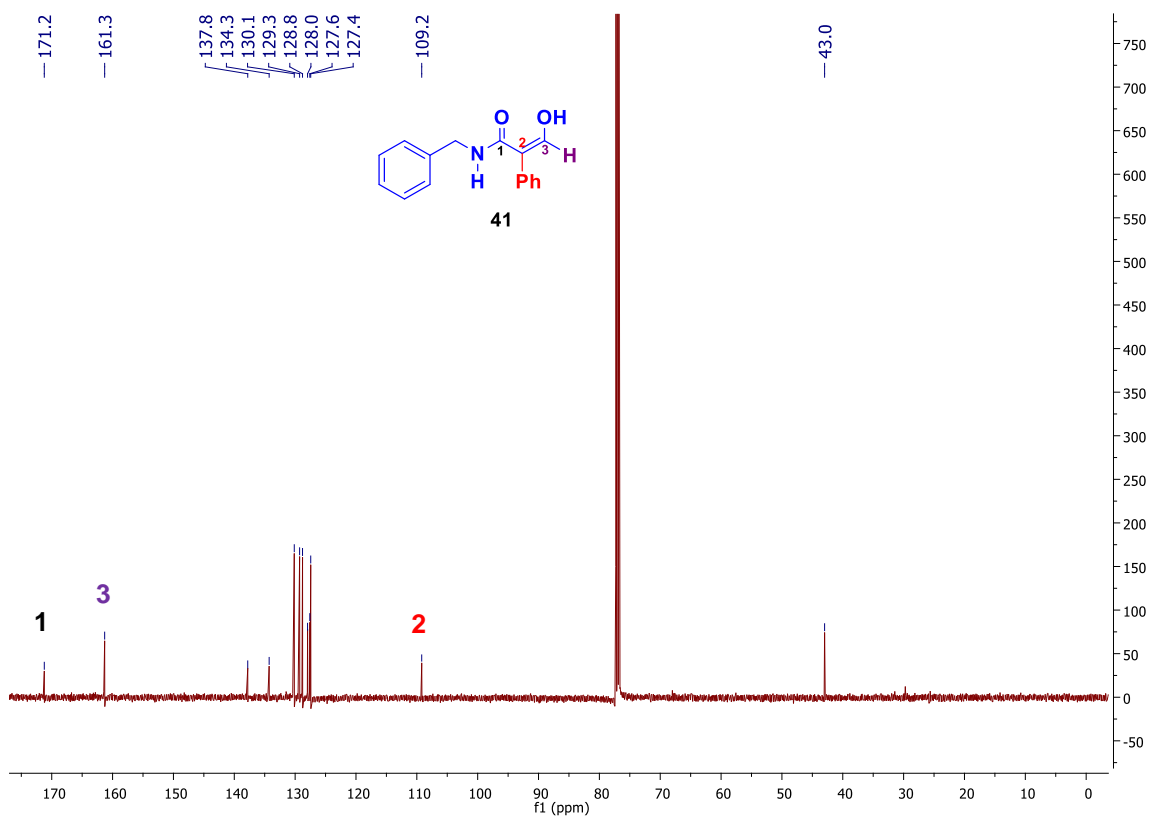
A continuación, describo los espectros más representativos de los productos obtenidos.

El producto mayoritario de este primer experimento fue el enol **41**, en el espectro de RMN-¹H podemos destacar una señal doble centrada en 13.64 ppm asignada al hidrógeno del enol. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 18).



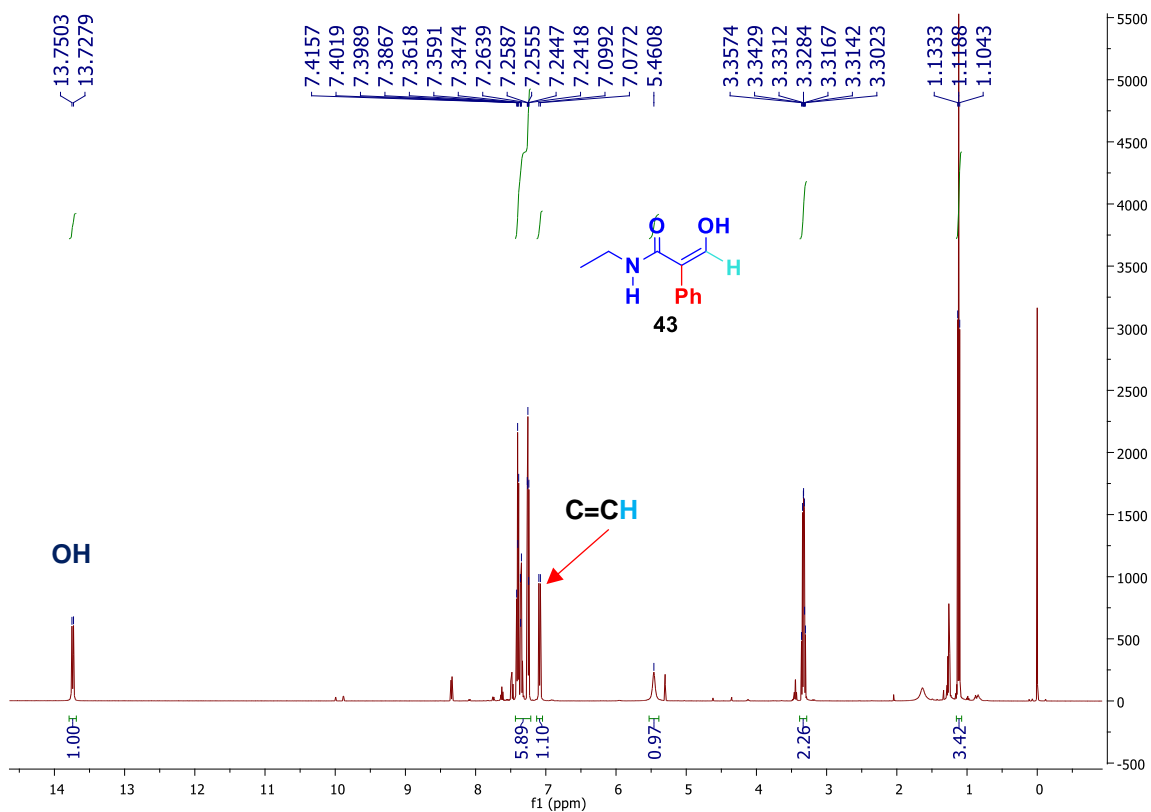
Espectro 18. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **41**.

En el espectro de RMN-¹³C podemos destacar 3 señales que confirman la formación del enol **41**. En 171.2 ppm la señal asignada al carbono de carbonilo de amida C-1. En 109.2 ppm, la señal asignada al carbono vinílico C-2 y en 161.3 ppm la señal asignada al carbono del enol C-3. (Espectro 19).



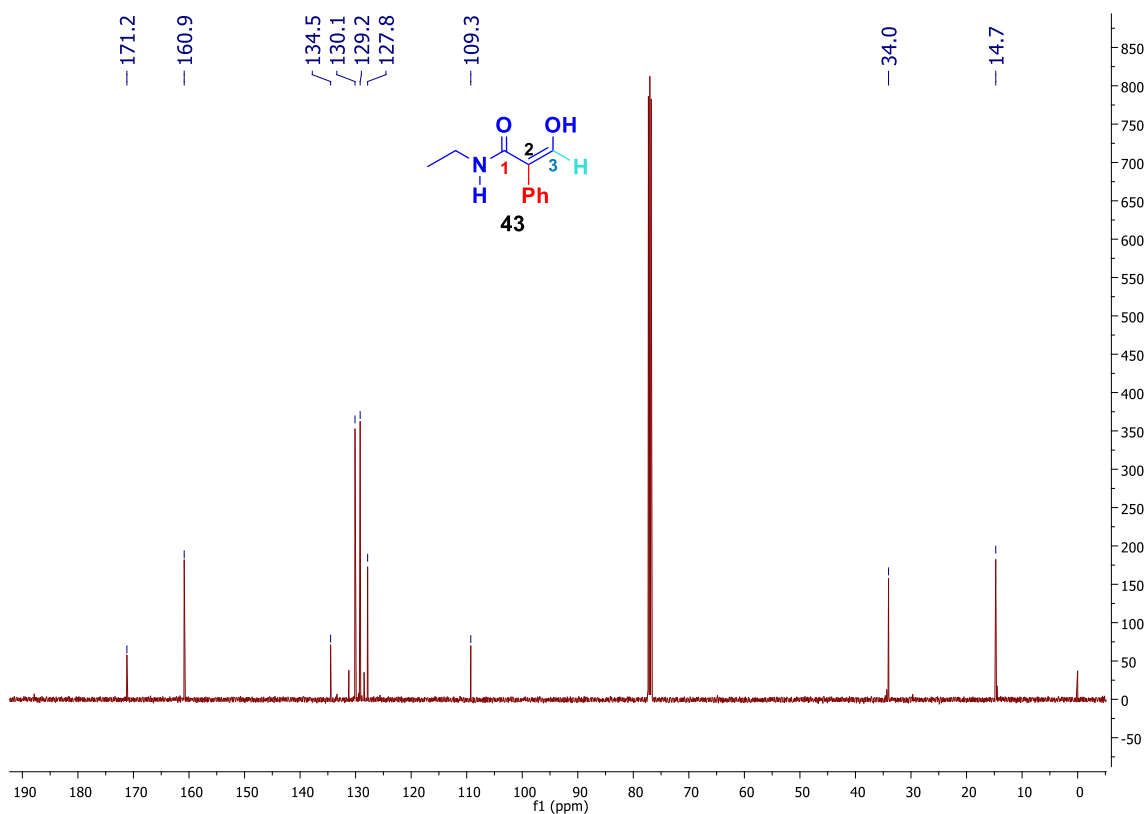
Espectro 19. Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **41**.

El resultado de la prueba 2 dio como producto mayoritario el enol **43** en un rendimiento del 98%. Del espectro de RMN-¹H del compuesto mayoritario, la prueba irrefutable que confirma la formación del enol son, la señal doble en 13.72 ppm asignada al OH de la función enol y en 7.02 ppm la señal doble asignada al hidrógeno vinílico del carbono β (Espectro 20)



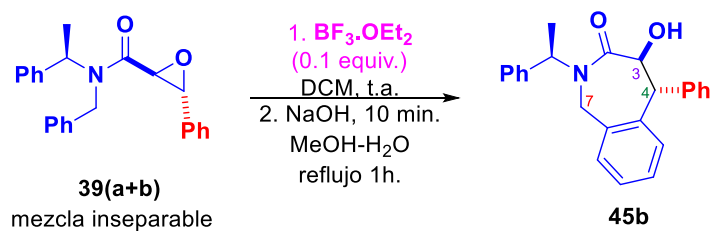
Espectro 20. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **43**.

Para el caso del espectro de RMN-¹³C del compuesto **43** destacamos la señal en 160 ppm asignada al carbono que sostiene el grupo hidroxilo; las demás señales confirman la formación del enol (Espectro 21).



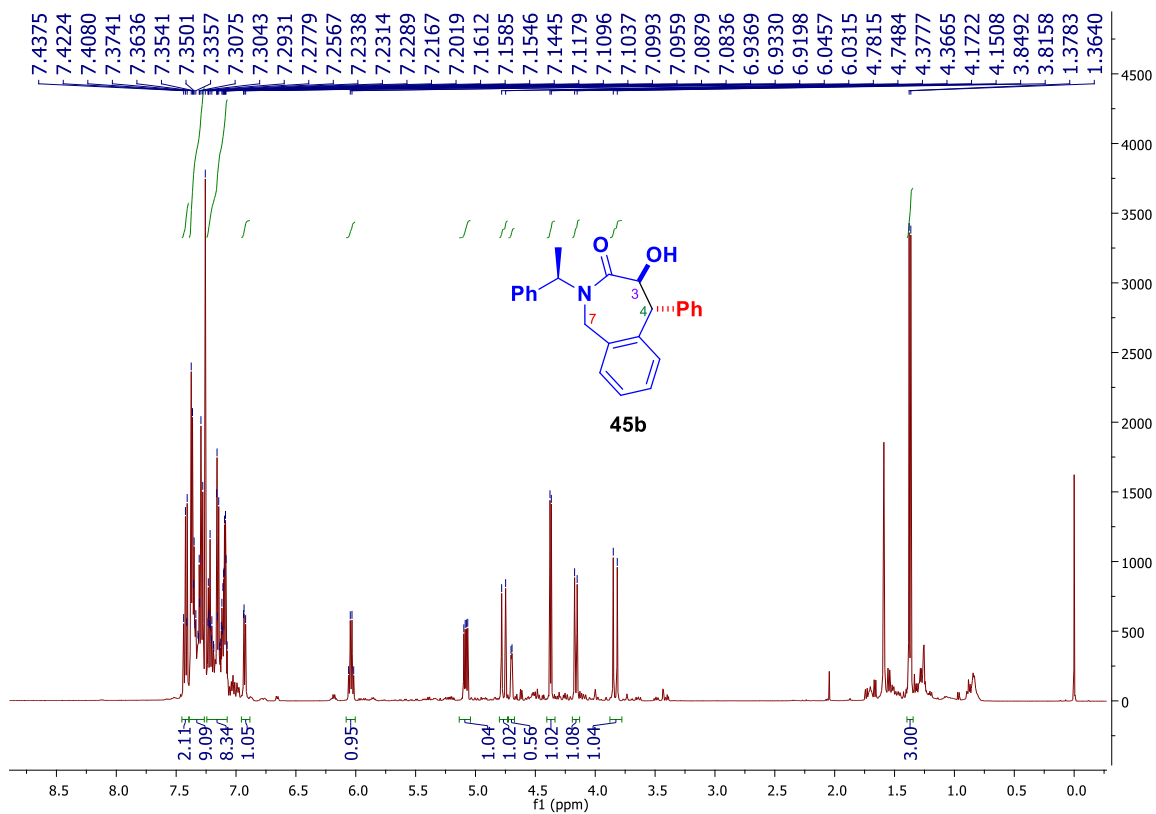
Espectro 21. Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **43**.

Como mencionamos anteriormente, la reacción de la epoxiamida terciaria **39** con BF₃•OEt₂ generó exclusivamente la mezcla diastereomérica de los heterociclos benzoazepin-3-ona, que se formaron como resultado de una reacción intramolecular de Friedel-Crafts. Estos diastereoisómeros pudieron ser separados por cromatografía en columna (Esquema 40).



Esquema 40. Formación del producto Friedel-Crafts **45b**.

Únicamente se describen las señales más representativas para el diastereoisómero mayoritario. En el espectro de RMN-¹H de **45b** las señales que confirman la formación del heterociclo de siete miembros son: una señal doble de doble que integra para 1 H en 5.08 ppm con una $J = 10.7$ y 5.6 Hz, en 4.37 ppm una señal doble con una $J = 5.6$ Hz que integra para 1H y un sistema AB en 4.30 ppm asignada a los dos hidrógenos H-7 con una $J = 16.6$ Hz (Espectro 22).

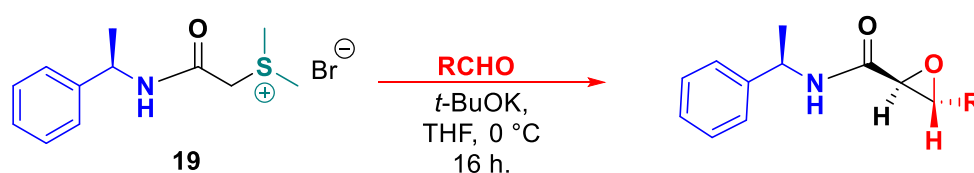


Espectro 22. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **45b**.

4.2.5 Efecto del sustituyente sobre el anillo aromático en la función epóxidica utilizando epoxiamidas derivadas de (*R*)-feniletilamina en la reacción de reordenamiento.

Finalmente, se estudió el efecto del sustituyente sobre el anillo aromático del aldehído del cual proceden las epoxiamidas. Para tal fin se prepararon los epóxidos de la sal de sulfonio derivada (*R*)-feniletilamina, condensados con aldehídos aromáticos sustituidos con grupos activadores, desactivadores, así como halógenos. Todas las epoxiamidas fueron preparadas siguiendo la metodología previamente reportada por nuestro grupo de investigación y fueron obtenidas en rendimientos químicos que van de 67 a 90%. Los resultados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Metodología utilizada para la obtención de diferentes *trans*-epoxiamidas derivadas de la (*R*)-feniletilamina.

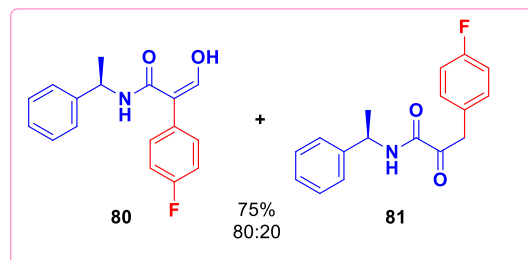
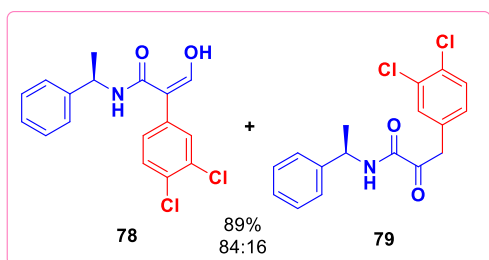
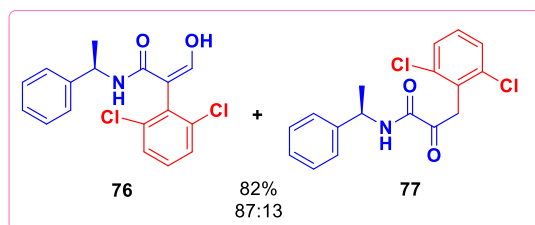
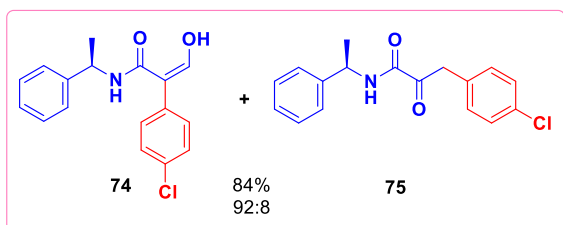
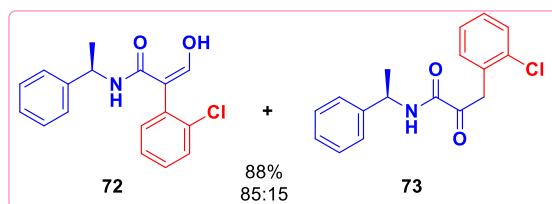
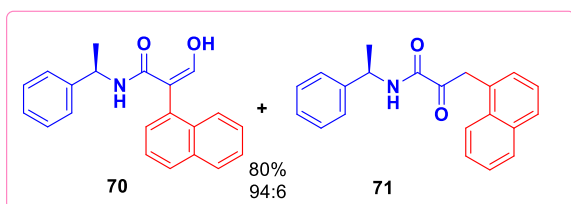
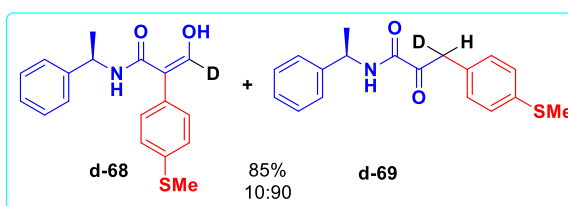
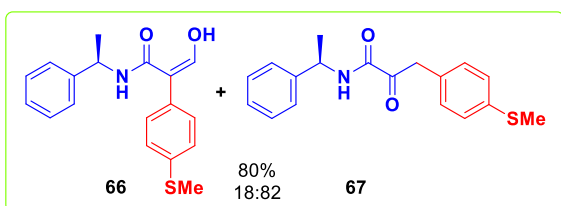
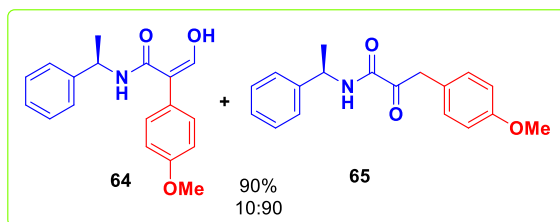
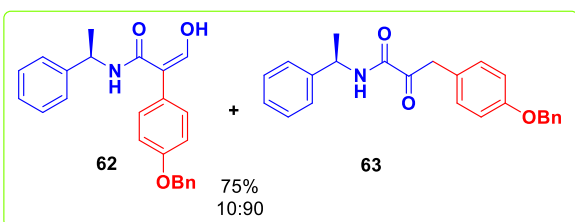
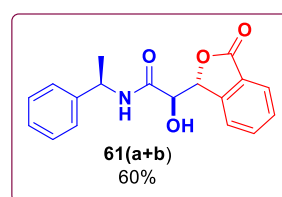
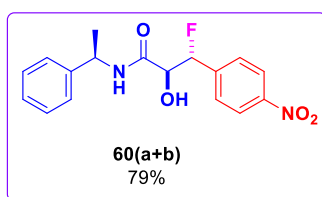
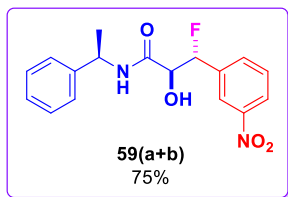
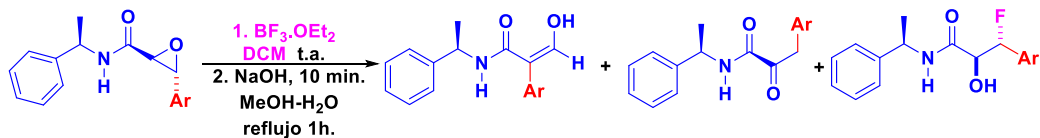


Experimento	Aldehído	Producto	Rendimiento
1	3-O ₂ NC ₆ H ₄	46	70
2	4-O ₂ NC ₆ H ₄	47	67
3	2-O ₂ C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	48	67
4	4-BnOC ₆ H ₄	49	70
5	4-MeOC ₆ H ₄	50	80
6	4-MeSOC ₆ H ₄	51	75
7	4-MeSOC ₆ H ₄	52	70
8	C ₁₁ H ₇	53	80
9	2-ClC ₆ H ₄	54	67
10	4-ClC ₆ H ₄	55	70
11	2,6-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	56	76
12	3,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	57	86
13	4-FC ₆ H ₄	58	90

Finalmente, cada una de las epoxiamidas fueron tratadas con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, bajo las condiciones de reacción optimizadas con el fin de estudiar el efecto de la naturaleza del sustituyente en el anillo aromático en la regioselectividad de la reacción. Los resultados se resumen en el esquema 41. De estos resultados podemos confirmar que la presencia de grupos desactivadores en el anillo aromático favorece la formación de las correspondientes fluorohidrinas (**59** y **60**). Este resultado puede ser atribuido al efecto desestabilizador que le confieren los grupos desactivadores hacia la formación del carbocatión. Es importante mencionar que, para el caso de la epoxiamida derivada del *orto*-nitrobenzaldehído, se recuperó la materia prima. Atribuimos este resultado a una combinación de efectos estéricos y estereoelectrónicos por la presencia del grupo nitro en la posición *orto* del anillo aromático.

Por el contrario, la presencia de grupos activadores en el anillo aromático, favorecen la formación de la ceto amida, resultado de la migración 1,2-del hidruro (**62** – **69**).

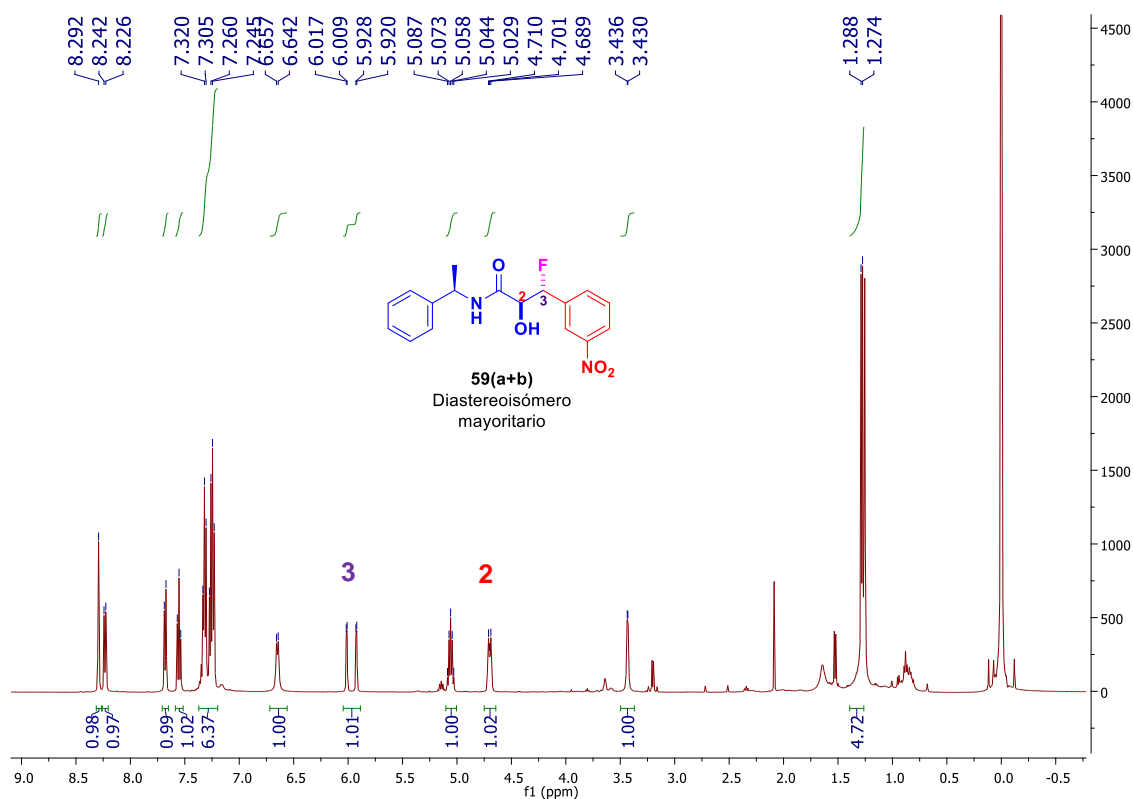
Finalmente, la ausencia de sustituyentes en el anillo aromático o la presencia de halógenos, favorecen casi exclusivamente la formación del correspondiente enol, resultado de la migración 1,2-del grupo acil (**70** – **79**). Una reacción distinta ocurrió con la epoxiamida derivada del ácido 2-formil benzoico. En este caso se obtuvo la mezcla diastereomérica de lactonas **61(a+b)**, que fue el resultado del efecto del grupo ácido como desactivador del anillo aromático y además el carácter nucleofílico del ácido carboxílico situado en la posición *orto*.



Esquema 41. Productos obtenidos en la reacción de reordenamiento.

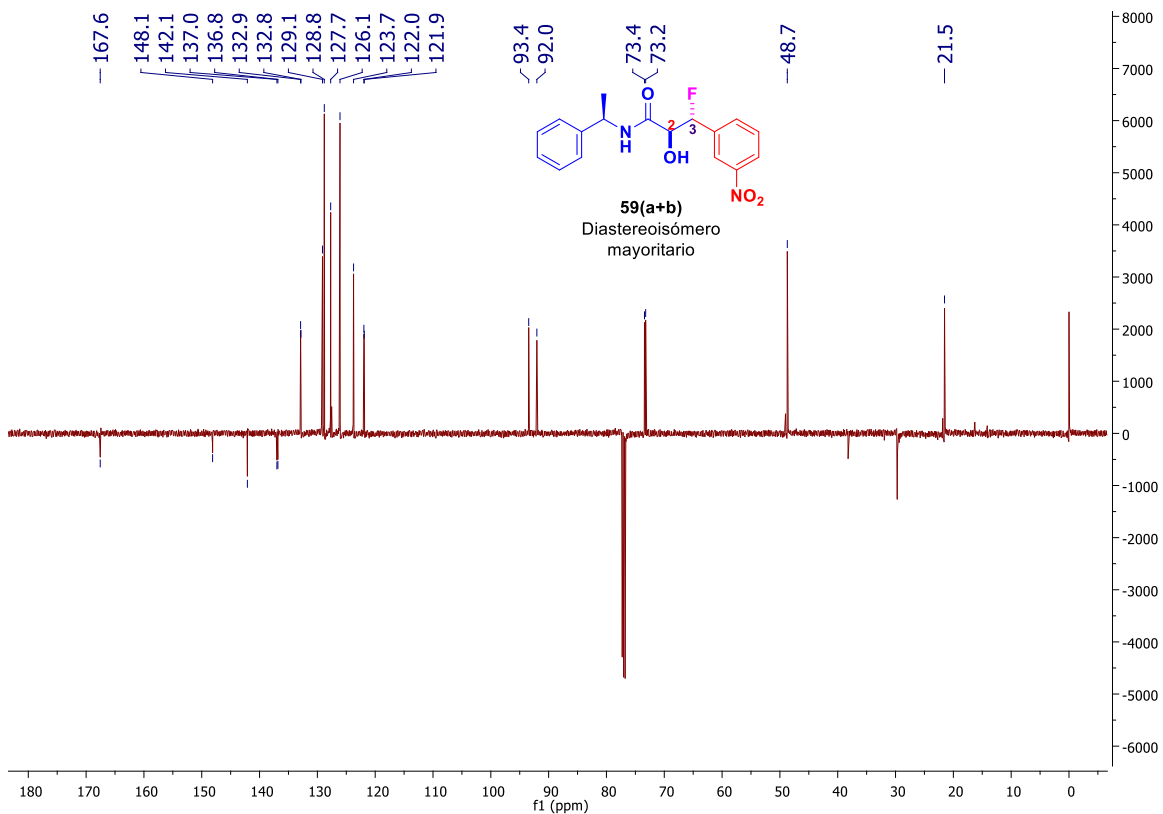
A continuación, se describen los espectros de resonancia de los compuestos más significativos que fueron obtenidos en este estudio.

Del espectro de RMN-¹H de la mezcla diastereomérica de fluorohidrinas **59(a+b)** podemos destacar la señal doble de dobles centrada en 5.98 ppm, asignada al hidrógeno H-3, con $J = 44.4$ y 4.0 Hz. La magnitud de la constante de acoplamiento de 44.4 Hz confirma la presencia del fluor, y esta magnitud es clásica para el acoplamiento H-F. En 4.72 ppm una señal dobles de triples con $J = 11.1, 4.1$ Hz, también debido al acoplamiento a tres enlaces H-F. Las demás señales confirman la estructura de nuestra molécula (Espectro 23).



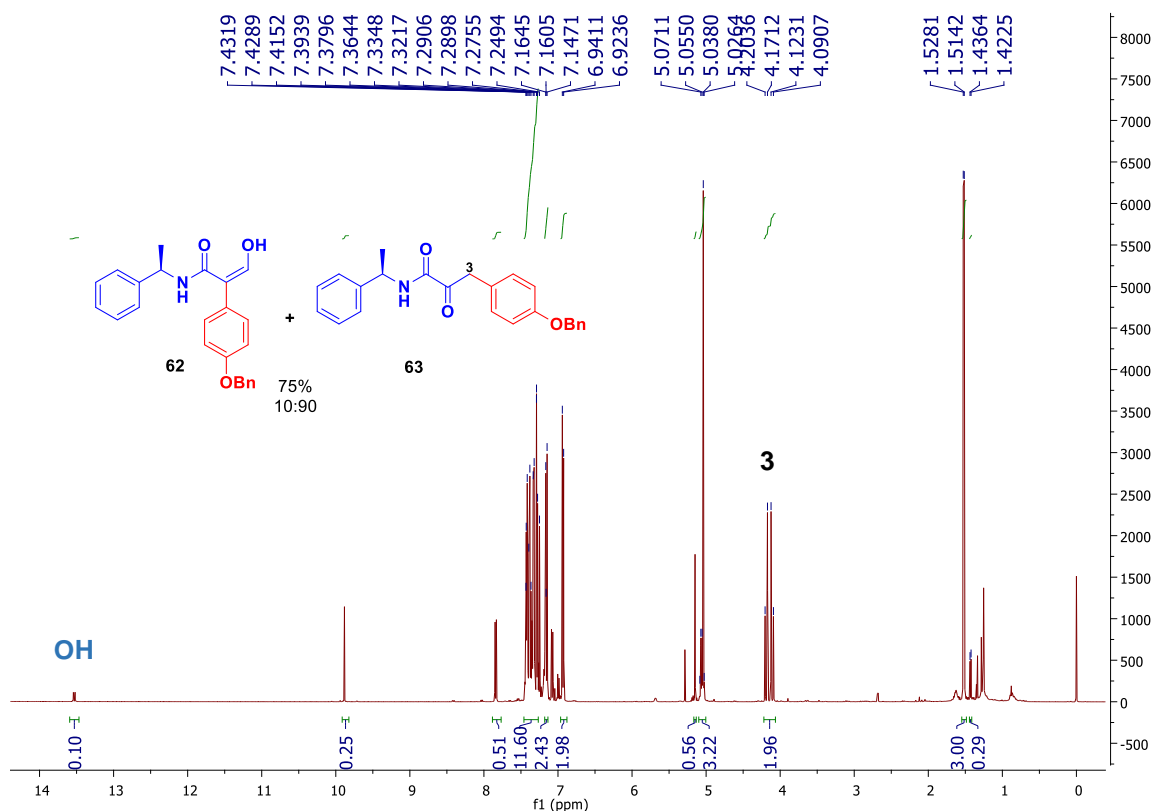
Espectro 23. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **59(a+b)**.

Para el caso del espectro de RMN-¹³C las señales características que confirman la formación de la fluorohidrina son en alrededor de 73.4 y 92.0 ppm las señales asignadas a los carbonos C-2 y C-3. El resto de las señales corresponden al compuesto esperado (Espectro 24).



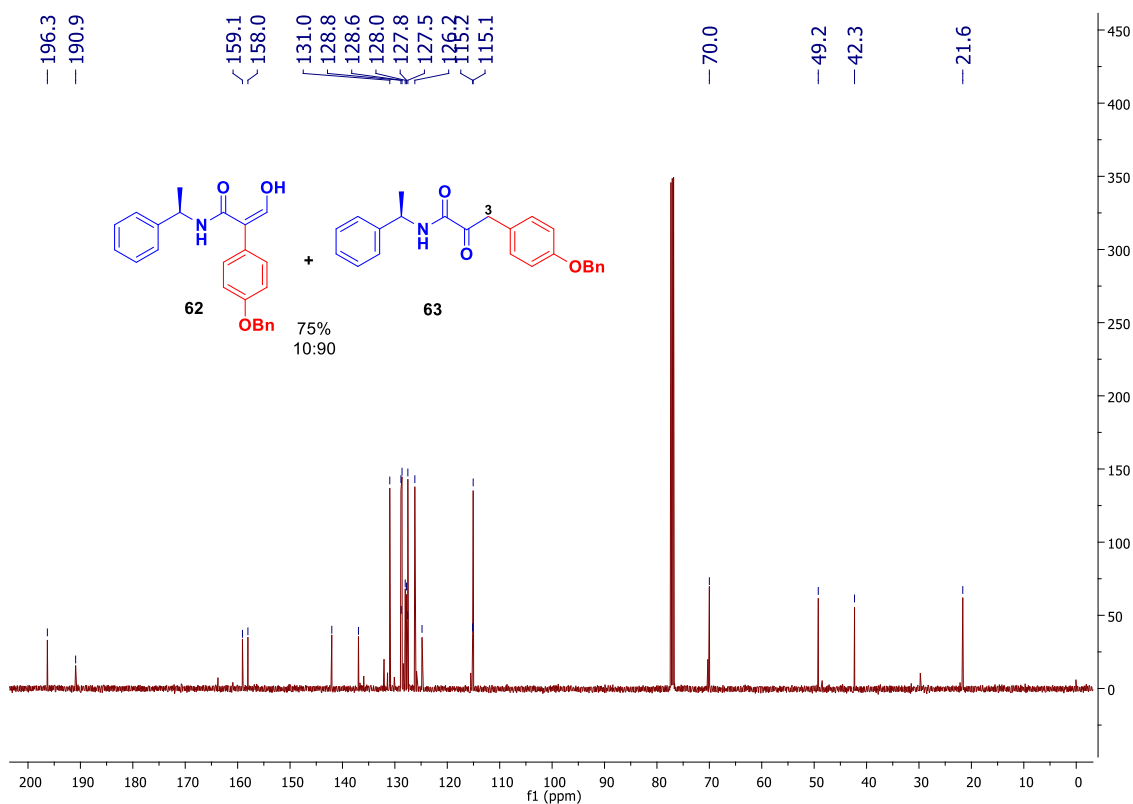
Espectro 24. Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **59(a+b)**.

En el espectro de RMN-¹H de los productos derivados del *para*-benciloxibenzaldehído, que resultó en una mezcla inseparable por cromatografía, podemos detectar la presencia del enol (derivado de la migración 1,2-acil) y la cetoamida (derivada de la migración 1,2-hidruro) en una relación 10:90 a favor de la ceto amida **63**. Las señales más sobresalientes son: la señal doble en 13.5 ppm asignada al hidrógeno del enol **62**. En 4.16ppm un sistema AB asignados a los hidrógenos del metileno de la ceto amida **63** con $J = 42.8, 16.3$ Hz (Espectro 25).



Espectro 25. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **67 – 68**.

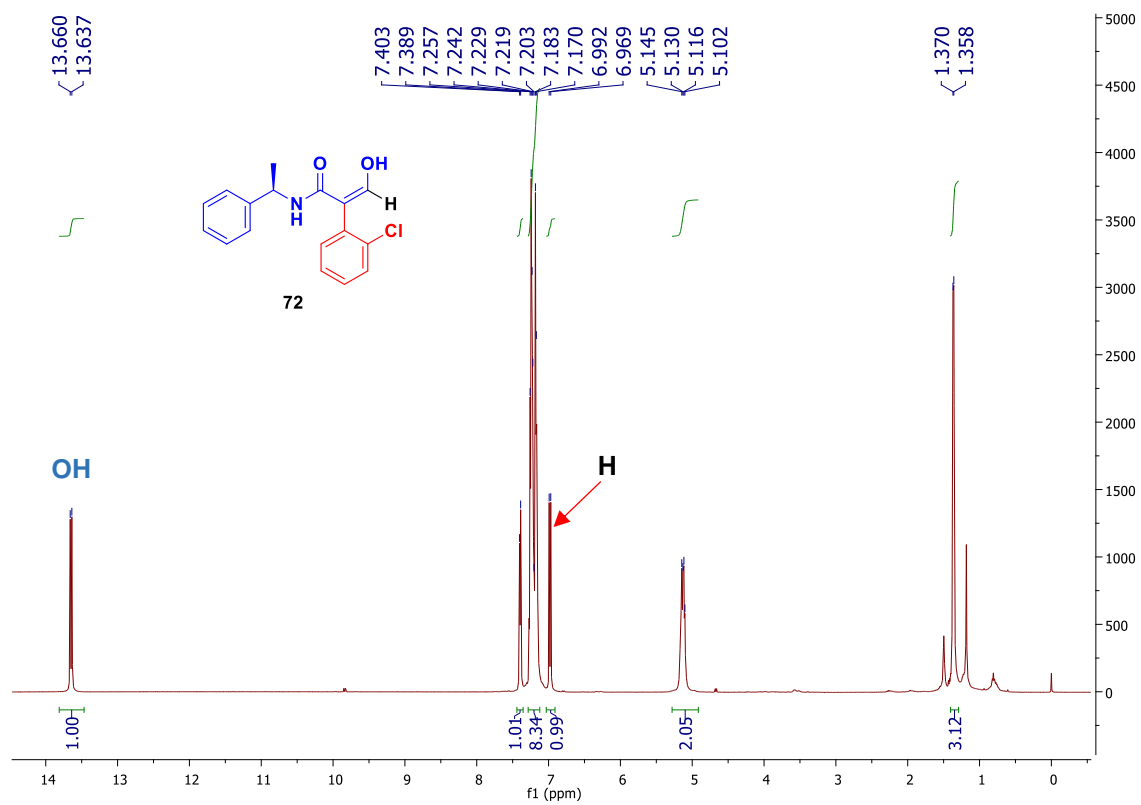
Debido a la poca cantidad del enol, en espectro de resonancia de ^{13}C fue difícil asignar las señales del enol, sin embargo, pudimos asignar las señales correspondientes al compuesto di carbonílico **63** en 42.3 ppm correspondiente al C-3 (Espectro 26).



Espectro 26. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **63**.

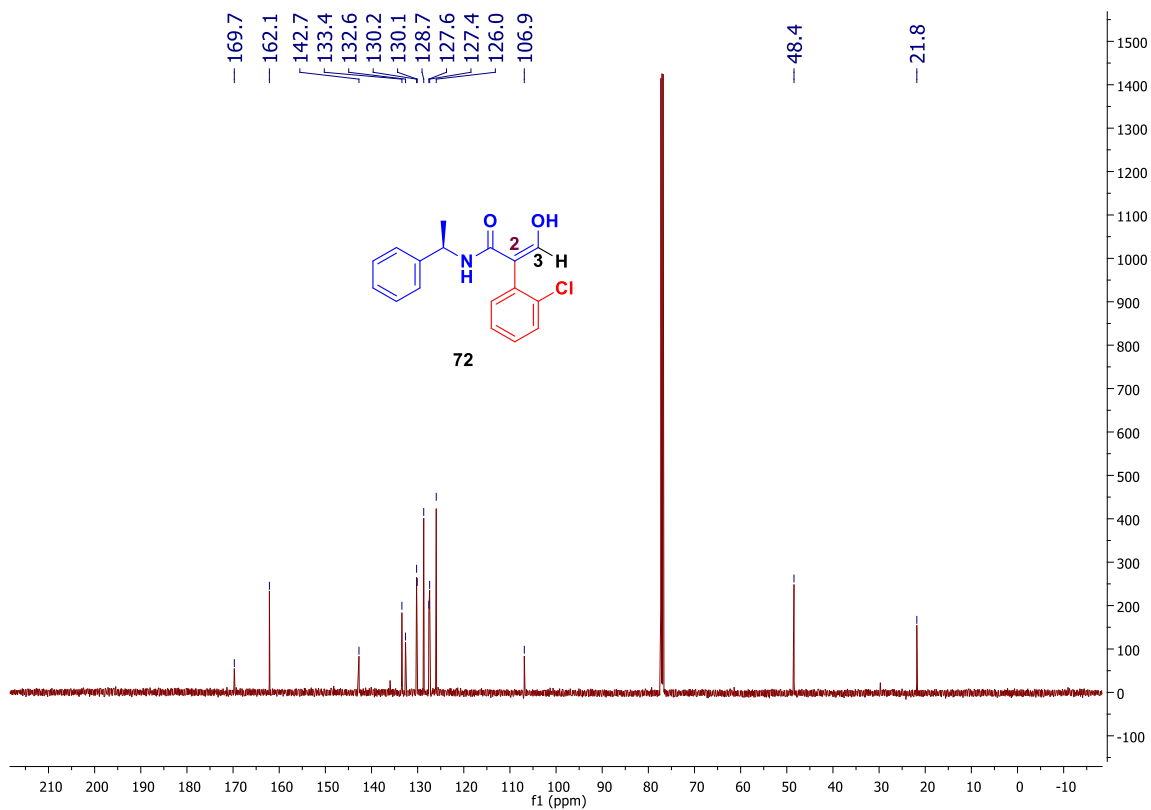
Finalmente, los espectros de RMN de los productos de reordenamiento de las *trans*-epoxiamidas con halógenos en posiciones *orto* y *para* confirmaron la presencia como producto mayoritario del enol (resultado de la migración 1,2-acil).

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **72**, podemos destacar la señal doble en 13.66 ppm característica del OH del enol y en 6.96 ppm la señal doble característica del hidrógeno vinílico. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 27).



Espectro 27. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **72**.

En el espectro de RMN-¹³C destacan, en 106.9 ppm la señal asignada al carbono C-2 y en 162.1 ppm la señal asignada al carbono C-3. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 28).



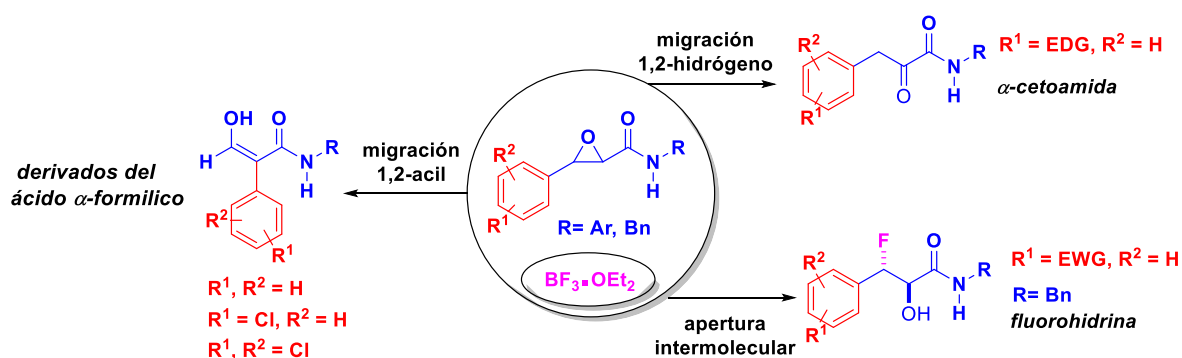
Espectro 26. Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **63**.

5.2 CONCLUSIÓN

Parte II

Se estudió un reordenamiento regioselectivo de amidas arilglucídicas secundarias promovidas por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y el efecto que tiene la naturaleza del sustituyente del anillo aromático unido al epóxido.

A través de un experimento de etiquetado isotópico que demostró que el mecanismo de reordenamiento opera a través de la migración 1,2-del grupo acil, mientras que para grupos electrodonadores se produce preferentemente una migración de hidrógeno.



6. PARTE EXPERIMENTAL

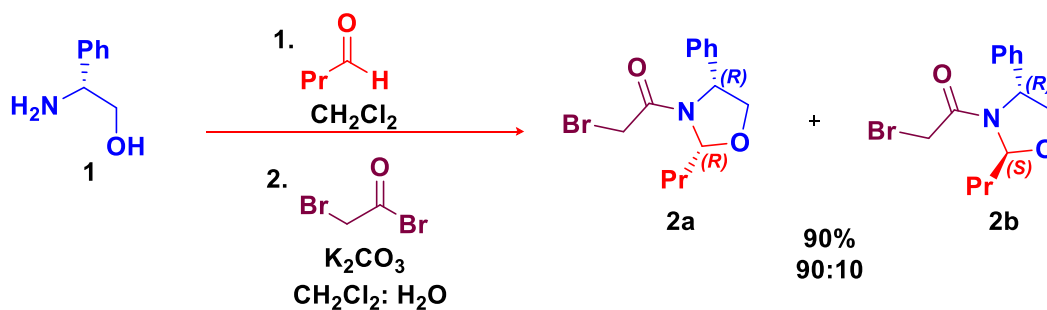
6.1 Generalidades

Todos los reactivos y solventes fueron adquiridos de fuentes comerciales. Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{11}B se llevaron a cabo a 500 MHz y 125 MHz, respectivamente, en CDCl_3 , D_2O y MeOD usando un espectrómetro Bruker Avance III. Los cambios químicos se dan en ppm y reportando el pico de solvente residual (CHCl_3 7.26 ppm y 77.6 ppm). Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, m = múltiple), constante(s) de acoplamiento (J , Hz) e integración.

La cromatografía en capa fina (CC) analítica se realizó en placas de gel de sílice 60F254. La cromatografía en columna se llevó a cabo en gel de sílice 60 (63-200 μm). Los espectros de masas se registraron en JEOL The JM-Station JMS - 700 a un voltaje de 70 eV. El análisis de difracción de rayos X fue realizado en un difractómetro Agilent Gemini Atlas equipado con un detector Atlas CCD, usando radiación Cu-Ka ($d = 1.54184$), y equipado con un sistema de enfriamiento de cristal Oxford Technologies Cryojet Apparatus. Las rotaciones ópticas se midieron en el polarímetro Perkin-Elmer 341 a temperatura ambiente.

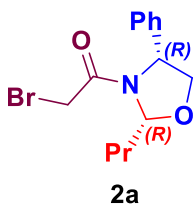
6.2 PARTE I

6.2.1 Obtención de las oxazolidinas 2a y 2b.



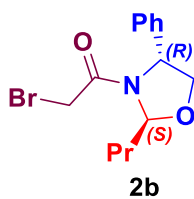
A una solución de (*R*)-2-fenilglicinol **11** (4.0 g, 29 mmol) en 40 mL CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se adicionó gota a gota 3.1 mL de butiraldehído (34 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 4h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo de la materia prima. (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 3:1). Posteriormente, a esta mezcla se le adicionó 40 mL de una solución acuosa de K₂CO₃ (8.06 g, 58 mmol). Luego se adicionó a 0 °C, gota a gota 3.8 mL de bromuro de bromoacetilo (43 mmol) y se mantuvo en agitación. Después se dejó alcanzar temperatura ambiente (2 h) y se dejó así durante 12h, tiempo en el cual se consumió la materia prima (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 3:1). La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo:AcOEt, 4:1). Las oxazolidinas **2a** y **2b** se obtuvieron con un rendimiento del 81% y 9%, respectivamente.

2-bromo-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)etan-1-ona **2a**



Diastereoisómero mayoritario. Sólido amarillo claro Rdto. 81%
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.2 18.3 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 5.2, 9.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 6.4, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 5.40 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.41 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 18.4, 27.9, 35.0, 60.5, 73.5, 91.7, 125.9, 128.3, 129.1, 138.8, 164.8.

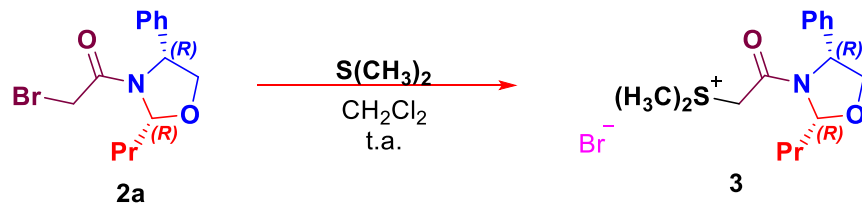
2-bromo-1-((2*S*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)etan-1-ona **2b**



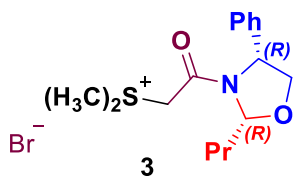
Diastereoisomero minoritario. Líquido color ámbar. Rdto. 9%.
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.6 18.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, *J* = 1.6, 9.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 1.6, 6.4 Hz, 1 H), 5.71 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.39 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ

13.7, 18.3, 27.8, 34.9, 60.4, 73.5, 91.7, 125.8, 128.2, 129.0, 138.8, 164.8.

6.2.2 Síntesis de la dimetil(2-oxo-2-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)etil)sulfonio 3



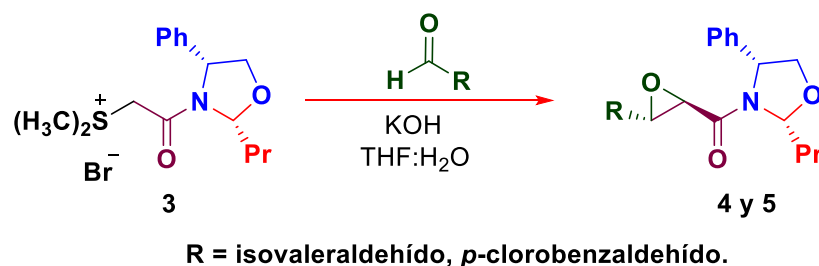
La haloamida **2a** (1 g, 3.2 mmol) se disolvió en la mínima cantidad de CH_2Cl_2 (1 mL aproximadamente), posteriormente, se adicionó 1.4 mL de $S(CH_3)_2$ (19 mmol); la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 6h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo de la materia prima (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 3:1). El sólido obtenido se lavó con éter de petróleo (20 mL x 5), el disolvente se eliminó a presión reducida y se obtuvo la sal **13** con un rendimiento cuantitativo.



Sólido blanco. Rdto. Cuantitativo.

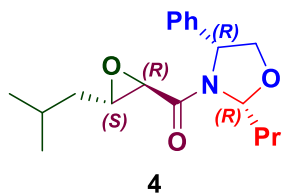
RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$), δ 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, $S(CH_3)$), 3.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 4.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 6.6, 9.0$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 4.0, 6.4$ Hz, 1H), 6.4 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H) 7.32 – 7.46 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7, 18.3, 25.0, 25.3, 35.0, 48.0, 60.3, 73.8, 91.6, 126.5, 128.4, 129.2, 128.5, 162.1.

6.2.3 Síntesis de la ((2*R*,3*S*)-3-isobutiloxiran-2-il)((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona.



A una solución de la sal de sulfonio **3** (1 g, 2.67 mmol) en 15 mL de THF: H₂O (1:1) a 0 °C se adicionó dos equivalentes del correspondiente aldehído y después se agregó KOH (0.45 g, 8.01 mmol en 1.5 mL H₂O). La mezcla de reacción se dejó a 0 °C por 2h y después a temperatura ambiente por 10 h tiempo en el que se comprobó el consumo total de la materia prima por CCF (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 3:1). A la mezcla de reacción se le adicionó acetato de etilo y se extrajo el producto (30 mL x 3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. Las epoxiamidas obtenidas se purificaron por cromatografía en columna en un sistema éter de petróleo:AcOEt (3:1) y se obtuvieron en rendimientos del 80 a 90%.

((2*R*,3*S*)-3-isobutyloxiran-2-yl)((2*R*,4*R*)-4-phenyl-2-propyloxazolidin-3-yl)methanona **4**

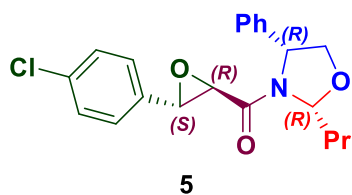


Sólido blanco. Rdto. 80%

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (m, 1H), 1.0 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 1.6, 6.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 5.6, 6.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.42 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz,

CDCl₃) δ 13.7, 18.4, 22.0, 22.4, 25.8, 34.9, 39.7, 53.4, 57.4, 60.1, 73.5, 91.5, 125.8, 128.1, 129.0, 139.7, 165.5.

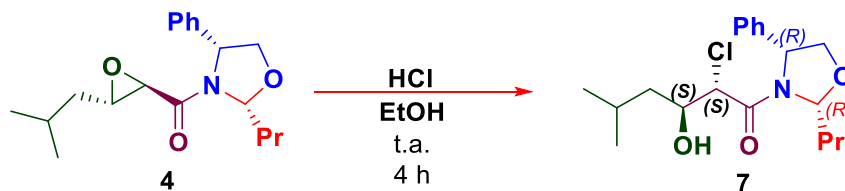
(2*R*,3*S*)-3-(4-clorofenil)oxiran-2-il)((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona 5.



Sólido blanco. Rdto. 90%

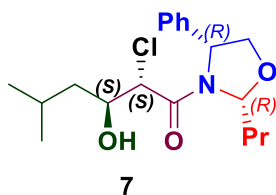
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.77 (dtd, J = 13.2, 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.23 (dddd, J = 13.0, 9.5, 6.3, 2.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 3H), 7.22 (d, J = 4.3 Hz, 4H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 18.6, 35.1, 57.3, 57.6, 60.4, 77.7, 91.8, 125.9, 126.9, 128.3, 128.3, 129.2, 133.5, 134.3, 139.1, 165.0.

6.2.4 Síntesis de la (2*S*,3*S*)-2-cloro-3-hidroxi-5-metil-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)hexan-1-ona 7.



A una solución de la epoxiamida **4** (100 mg, 0.315 mmol) en 2 mL de EtOH se adicionó 1.5 mL de HCl. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo de la materia prima (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 2:1). Posteriormente se adicionó una solución

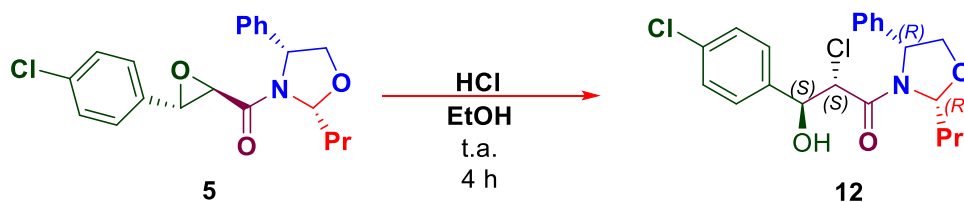
acuosa de NaHCO₃ hasta alcanzar un pH = 8. Después se realizaron extracciones con acetato de etilo (15 mL x 5); la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 1:1) y el compuesto **7** se obtuvo con un rendimiento del 90%.



Sólido blanco. Rdto. 90%

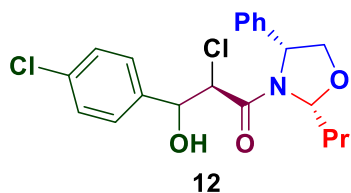
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), espectro de segundo orden δ 0.92 (dd, *J* = 9.6, 6.7 Hz, 5H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (ddd, *J* = 14.0, 10.4, 3.9 Hz, 1H), 1.45 – 1.63 (m, 2H), 1.72 (ddq, *J* = 18.8, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 6.6, 4.4 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.44 (m, 6H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 18.6, 21.2, 23.8, 24.2, 34.9, 42.2, 60.6, 71.7, 73.7, 91.3, 125.6, 126.1, 128.3, 128.8, 129.1, 138.5, 169.0.

6.2.5 Síntesis de la (2S,3S)-2-cloro-3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)propan-1-ona **12**.



A una solución de la epoxiamida **5** (100 mg, 0.269 mmol) en 2 mL de EtOH se adicionó 1.5 mL de HCl. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 4 horas, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo de la materia prima (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 2:1). Posteriormente se adicionó una solución

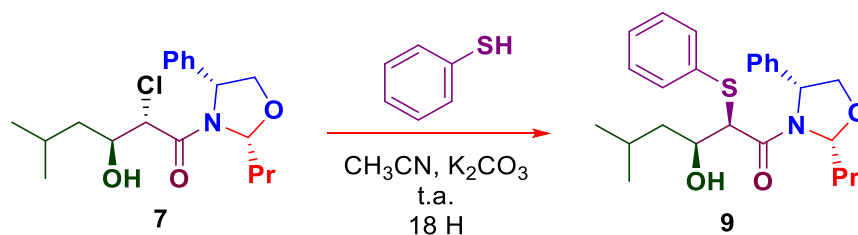
acuosa de NaHCO₃ hasta alcanzar un pH = 8. Después se realizaron extracciones con acetato de etilo (15 mL x 5); la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílica, éter de petróleo:AcOEt (2:1) y el compuesto **12** se obtuvo con un rendimiento del 90%.



Sólido blanco. Rdto. 90%

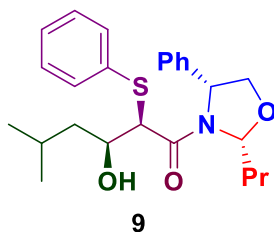
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.47 (dddd, *J* = 13.9, 9.5, 7.7, 5.9 Hz, 2H), 1.74 (dddd, *J* = 13.7, 10.3, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H); 8.14 – 8.08 (m, 2H), RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 17.2, 34.6, 55.07, 53.0, 68.6, 71.3, 90.8, 123.8, 124.4, 127.0, 128.3, 130.2, 133.4, 138.91, 152.1, 169.1.

6.2.6 (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-5-metil-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)-2-(fenil)hexan 1-ona **9**.



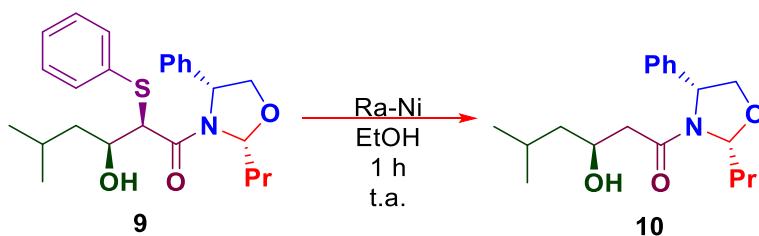
A una solución de la clorhidrina **7** (0.300 g, 0.847 mmol) en 10 mL de CH₃CN, se adicionaron 0.234 g de K₂CO₃ (1.27 mmol), después a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó 0.13 mL de tiofenol (1.27 mmol). La mezcla de reacción se dejó por 18 horas a temperatura ambiente. El consumo total de la

materia prima se confirmó por CCF (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 3:1). Después se adicionó 5 mL de H₂O y se hicieron extracciones con AcOEt (10 mL x 5), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo: AcOEt, 4:1) y se obtuvo el tioéter **9** con un rendimiento del 80%.



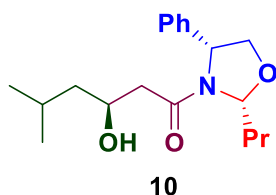
Sólido blanco Rdto. 80%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.07 (ddd, *J* = 13.2, 8.1, 4.7 Hz, 1H) 1.33 (ddd, *J* = 14.0, 8.2, 5.8 Hz, 1H), 1.45 (ddd, *J* = 12.9, 8.1, 6.4 Hz, 1H), 1.49 – 1.60 (m, 1H), 1.71 (dtd, *J* = 13.5, 9.5, 5.3 Hz, 1H), 2.15 – 2.23 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.00 – 7.06 (m, 2H), 7.30 – 7.44 (m, 6H), 7.53 – 7.54 (m, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 18.6, 22.0, 23.0, 24.2, 35.2, 42.8, 55.8, 42.8, 55.8, 69.0, 73.2, 91.4, 125.9, 128.3, 128.7, 129.2, 129.2, 132.8, 134.5, 139.3, 171.0.

6.2.7 (S)-3-hidroxi-5-metil-1-((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)hexan-1-ona **10**.



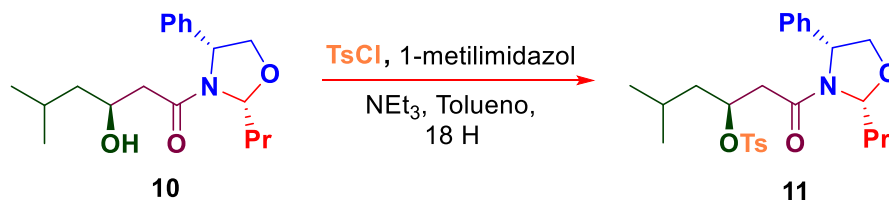
A una solución del tioéter **19** (0.100g, 0.24 mmol) en 40 mL de EtOH se adicionó 0.600 mL de Ra-Ni (respecto al volumen de disolvente 2.5 % mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 1 hora a temperatura ambiente. El consumo

total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, éter de petróleo: AcOEt, 1:1). Después se filtró y se lavó con EtOH (15mL x 3), el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo: AcOEt, 2:1) y el compuesto **10** se obtuvo con un rendimiento de 80%.



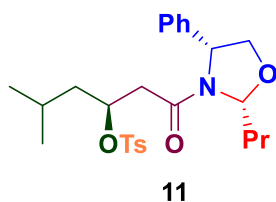
Líquido incoloro. Rdto. 80% RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ 0.77 (dd, $J = 10.4, 6.6$ Hz, 6H), 0.86 – 0.94 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.35 (ddd, $J = 13.7, 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 1.47 – 1.63 (m, 3H), 1.66 – 1.77 (m, 1H), 2.05 (dd, $J = 16.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.13 – 2.21 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 3.92 (ddd, $J = 9.2, 4.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.94 – 3.98 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 9.0, 6.9$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 6.8, 5.1$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.26 – 7.41 (m, 5H),. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 18.6, 21.8, 23.1, 24.1, 35.5, 41.7, 45.4, 60.6, 66.0, 73.5, 91.2, 126.0, 128.1, 129.1, 139.8, 172.5

6.2.8 Síntesis del (S)-5-metil-1-oxo-1-((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)hexan-3-il 4-metilbencenosulfonato **11**.



A una solución del compuesto **10** (0.030 g, 0.094 mmol), en 3 mL de tolueno, se adicionó 0.026 g de TsCl (0.14 mmol) seguido de 0.014 mL de 1-metilimidazol (0.187 mmol) y 0.026 mL de NEt_3 (0.187 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo por 24 horas a temperatura ambiente. El consumo total de la materia prima se

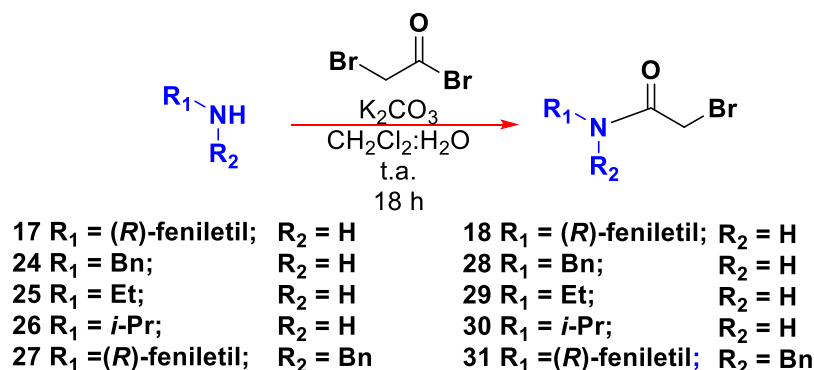
confirmó por CCF (Sílice, éter de petróleo: AcOEt, 4:1). Después se adicionó 1 mL de H₂O y se realizaron extracciones con AcOEt (5 mL x 5). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo: AcOEt; 6:1) y el compuesto **11** se obtuvo con una conversión del 80 %.



Sólido blanco. 80% de conversión RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 0.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.16 – 1.20 (m, 1H), 1.23 – 1.32 (m, 2H), 1.39 – 1.50 (m, 1H), 1.53 – 1.63 (m, 3H), 2.08 – 2.13 (dd, *J* = 15.7, 6.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.70 (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.18 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.25 – 7.55 (m, 5H), 7.72 – 7.74 (d, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 18.6, 21.2, 21.6, 22.8, 24.0, 35.4, 40.9, 44.1, 60.6, 73.5, 91.2, 126.0, 128.0, 129.0, 129.8, 133.3, 139.8, 144.8, 168.8.

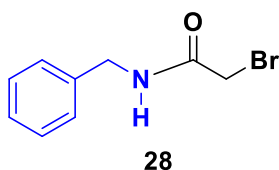
6.3 PARTE II

6.3.1 Procedimiento para la obtención de las haloamidas 18, 28 - 31.



A una solución de la amina correspondiente (3.0 mmol) en 18.5 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se le adicionó 18.5 mL de una solución acuosa de K₂CO₃ (0.82 g, 6.0 mmol). Luego se agregó a 0 °C, gota a gota 0.27 mL de bromuro de bromoacetilo (0.64 g, 3.15 mmol) y se mantuvo en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente y se dejó así durante 12 h, tiempo en el cual se consumió la materia prima y se observó por CCF (sílice, éter de petróleo:AcOEt 70:30). Para finalizar la reacción se le adicionó 25 mL de una solución de Brine y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂; la fase orgánica se secó con NaSO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo:AcOEt, 80:20) y los productos de obtuvieron en rendimientos cuantitativos.

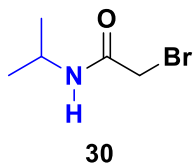
N-benzil-2-bromoacetamida



Sólido blanco. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 165.62,

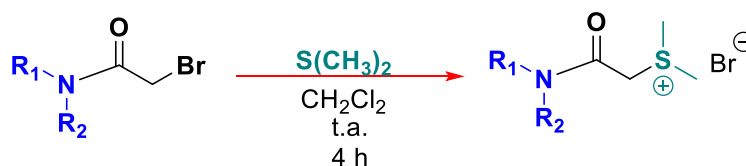
137.15, 128.83(2C), 127.74(2C), 44.20, 29.09. HRMS: m/z calcd. C₉H₁₀BrNO: 226.9946.

2-bromo-N-isopropilacetamida



Sólido blanco. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 6.43 (s, 1H), 4.21 – 3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 164.58, 42.31, 29.45, 22.43 (2C). HRMS: m/z calcd. C₅H₁₀BrNO: 178.9946.

6.3.2 Obtención de las correspondientes sales de sulfonio 19, 32 - 35.



18 R₁ = (*R*)-feniletil; R₂ = H

28 R₁ = Bn; R₂ = H

29 R₁ = Et; R₂ = H

30 R₁ = *i*-Pr; R₂ = H

31 R₁ = (*R*)-feniletil; R₂ = Bn

19 R₁ = (*R*)-feniletil; R₂ = H

32 R₁ = Bn; R₂ = H

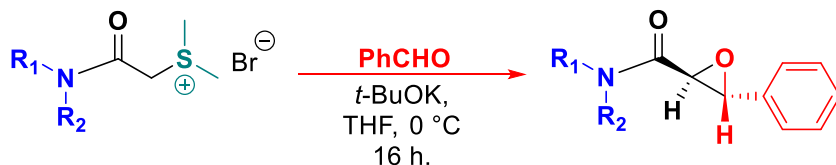
33 R₁ = Et; R₂ = H

34 R₁ = *i*-Pr; R₂ = H

35 R₁ = (*R*)-feniletil; R₂ = Bn

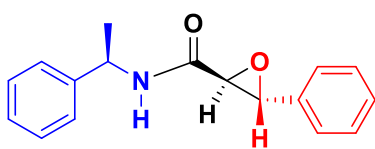
A una solución de las correspondientes haloamidas **18**, **28** - **31** (0.5 mmol), en CH₂Cl₂ (1 mL), a temperatura ambiente se le adicionó 0.146 ml de sulfuro de dimetilo (0.124, g, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se llevó a agitación constante y vigorosa por 6 horas tiempo en el que se formó la sal de sulfonio correspondiente y que se corroboró por CCF (sílice, éter de petróleo:AcOEt 2:1). Posteriormente el exceso de S(CH₃)₂ fue eliminado haciendo lavados con éter de petróleo (3x10 mL), la sal restante se secó a presión reducida. Dicha sal no es purificada por su inestabilidad, es así que de esta manera se utilizó para las siguientes reacciones, ya que se obtuvo en rendimientos cuantitativos.

6.3.3 Procedimiento general para la obtención de las *trans*-epoxiamidas 20 y (*rac*-36 – 39) a partir de sus correspondientes sales de sulfonio 19, 32 - 35.



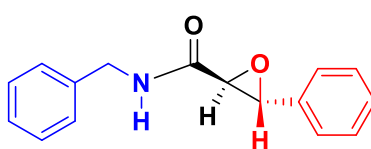
19 R₁ = (*R*)-feniletil; R₂ = H
 32 R₁ = Bn; R₂ = H
 33 R₁ = Et; R₂ = H
 34 R₁ = *i*-Pr; R₂ = H
 35 R₁ = (*R*)-feniletil; R₂ = Bn

20 R₁ = (*R*)-feniletil; R₂ = H
rac-36 R₁ = Bn; R₂ = H
rac-37 R₁ = Et; R₂ = H
rac-38 R₁ = *i*-Pr; R₂ = H
 39 R₁ = (*R*)-feniletil; R₂ = Bn



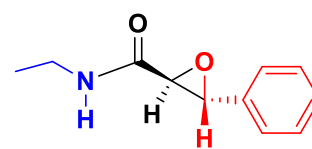
20

Rto = Cuantitativo
 rd = 73:27



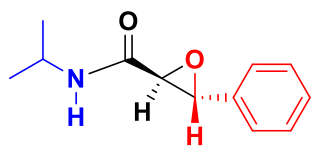
***rac*-36**

Rto = 67%



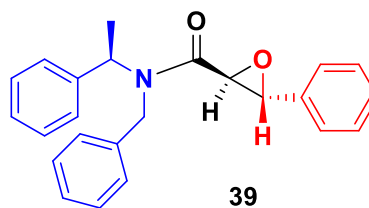
***rac*-37**

Rto = 75%



***rac*-38**

Rto = 70%

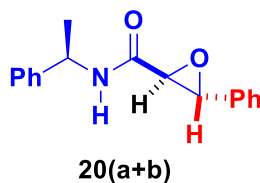


39

Rto = Cuantitativo

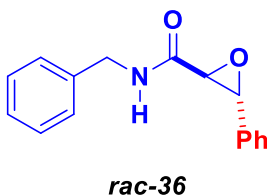
La correspondiente sal de sulfonio (1.0 equiv.) fue disuelta en 20 mL de THF anhidro y lentamente fue adicionado el Benzaldehído (2 equiv.). La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se le adicionó *tert*-butoxido de potasio (1.5 equiv.). La reacción fue monitoreada por 16 h usando CCF (sílice, éter de petróleo: AcOEt 80:20). Transcurrido el tiempo de reacción se detuvo usando 10 mL de solución de Brine. Después el THF fue evaporado a presión reducida y la mezcla resultante fue extraída con AcOET (3 x 20 mL) y filtrada con Na₂SO₄, posteriormente la fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (alumina neutral, éter de petróleo:AcOEt, 70:30). Algunos productos se obtuvieron en mezcla de diastereoisomeros inseparables y otros con rendimientos del 67 % hasta cuantitativo.

trans-3-fenil-N-((R)-1-feniletil)oxirano-2-carboxamida.



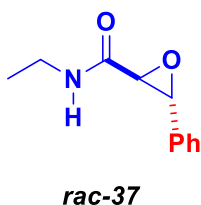
Mezcla de diastereomeric inseparable. Aceite blanco.
Diastereoisómero mayoritario: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.30 (m, 10H), 6.70 (bs, 1H), 5.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.5, 142.4, 134.8, 129.1, 128.9, 126.2, 125.8, 59.2, 49.3, 21.8. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 267.1259; encontrada: 267.1257.

trans-N-benzil-3-feniloxirano-2-carboxamida.



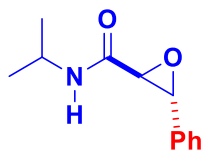
Rendimiento: 67%. Sólido blanco.
 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 7.28 (m, 10H), 6.57 (bs, 1H), 4.5 (AB, 2H), 3.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 137.5, 134.8, 129.1, 128.9, 128.7, 127.9, 127.8, 125.8, 59.2, 59.0, 43.0. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 253.1103; encontrada: 253.1100.

trans-N-etil-3-feniloxirano-2-carboxamida.



Rendimiento: 75%. Sólido blanco.
 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.36 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 6.24 (bs, 1H), 3.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 1.18 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 134.9, 129.0, 128.7, 125.8, 59.1, 59.0, 33.8, 14.8. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 191.0946; encontrada: 191.0944.

trans-N-isopropil-3-feniloxirano-2-carboxamida.

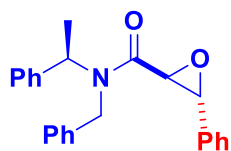


rac-38

Rendimiento: 75%. Sólido blanco.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.50 – 7.33 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.13 (br, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.6, 134.9, 129.1, 128.7, 125.8, 59.2, 59.1, 41.0, 22.7, 22.6. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 205.1103; encontrado: 205.1100.

***trans*-N-bencil-3-fenil-N-((R)-1-feniletil)oxirano-2-carboxamida.**

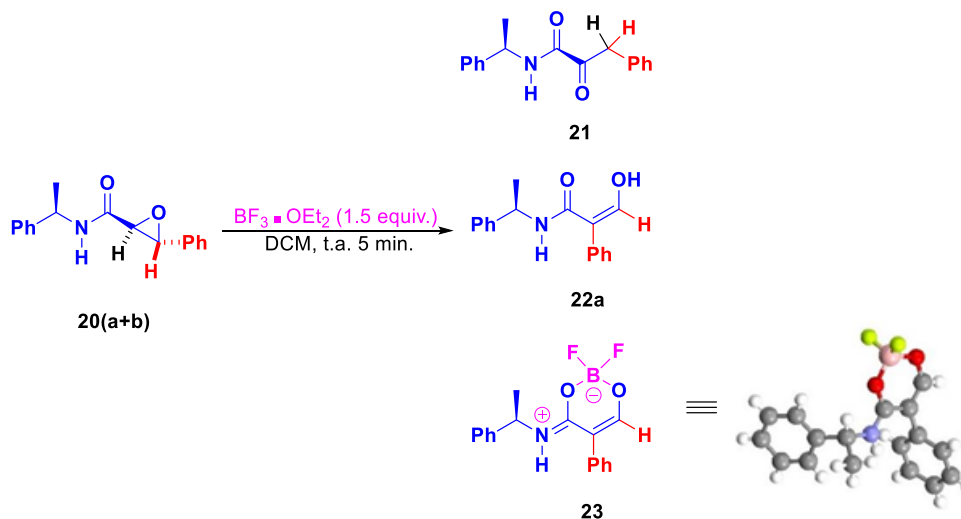


39(a+b)

Sólido blanco. **Mezcla diastereómerica inseparable.**

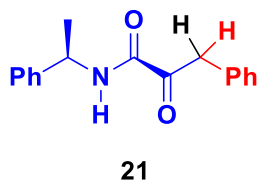
Diastereoisómero mayor: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.40 – 7.07 (m, 12H), 7.08 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.26–6.12 (m, 1H), 4.39 (AB, $J = 17.9$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.9, 140.2, 137.8, 135.3, 128.8, 128.8, 128.7, 128.66, 128.6, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 127.7, 127.4, 127.0, 125.9, 125.7, 58.4, 57.5, 52.4, 46.9, 16.8. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 257.1729; encontrado: 257.1728.

6.3.4 Procedimiento representativo para el reordenamiento regioselectivo del compuesto 20(a+b).



La amida arilglucídica **20(a+b)** (55 mg, 0.2 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (0.2 M) y se añadió 0.038 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.6 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos y se controló por cromatografía en capa fina (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 3:1), tiempo en el cual la materia prima se había consumido. Luego, la reacción se detuvo con 4 mL de salmuera y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Posteriormente el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:AcOEt). Los productos obtenidos se obtuvieron en buenos rendimientos.

(R)-2-oxo-3-fenil-N-(1-feniletil)propanamida 21.

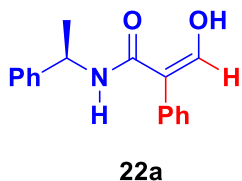


Aceite amarillo.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.45 - 7.17 (m 10H), 5.09 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23 (AB, J = 16.2 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 196.1, 159.0, 142.0, 132.7, 129.9, 128.9, 128.7, 127.8, 127.3, 126.2, 49.2, 43.1,

29.7. HRMS: m/z calcd. $C_{17}H_{17}NO_2$: 267.1259;
encontrado:267.1257.

(R)-3-hidroxi-2-fenil-N-(1-feniletíl)acrilamida 22a.



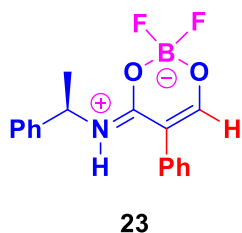
Sólido blanco. P.F. 70 – 72 °C.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 13.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.19 (m, 10H), 7.10 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.18 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4, 161.3, 142.9, 134.4, 130.0, 129.3, 128.8, 127.9, 127.5, 125.9, 109.2, 48.5, 22.1.

HRMS: m/z calcd. $C_{17}H_{17}NO_2$: 267.1259; encontrado: 267.1258.

(R,Z)-2,2-difluoro-5-fenil-4-((1-feniletíl)imino)-4H-1,3,2-dioxaborinín-2-uide 23.



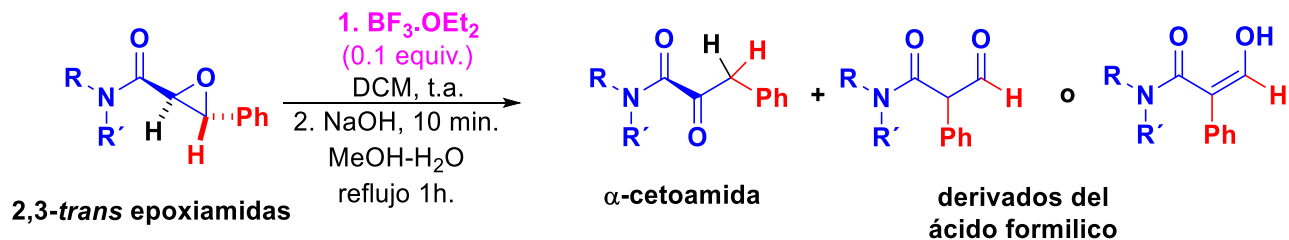
Sólido blanco. P.F.: 60 °C.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 - 7.29 (m, 7H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 6.27 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.1, 165.6, 139.9, 130.2, 130.1 (2C), 129.9 (2C), 129.3 (2C), 129.3, 128.6, 126.2 (2C), 104.9, 51.1, 21.2.

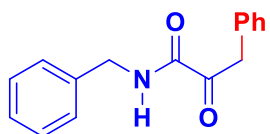
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ 0.60. HRMS: m/z calcd. $C_{17}H_{17}BF_2NO_2$: 315.1242; encontrado: 315.1241.

6.3.5 Síntesis para la obtención de α -cetoamida y sus derivados a partir de 2,3-*trans* epoxiamidas (*rac*-36 – 39).



Las correspondientes amidas arilglúcídicas (*rac*-36 – 39) (0.2 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (0.2 M) y se les añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por cromatografía en capa fina (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 4:1) hasta el consumo de la materia prima. Luego, la reacción se detuvo con salmuera (3 mL aprox.). La mezcla se evaporó a presión reducida. A continuación, la mezcla resultante se disolvió en metanol-agua [8:2] (7 ml) y se añadió NaOH (0,4 mmol, solución acuosa al 10 % p/p) para dejar en agitación por 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente esta solución se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente y eliminar el metanol a presión reducida, el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con diferentes sistemas (éter de petróleo), para obtener sus correspondientes productos en buenos rendimientos.

N-benzil-2-oxo-3-fenilpropanamida.



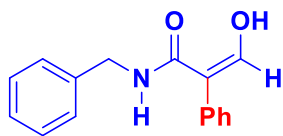
40

Rendimiento: 8%. Sólido blanco. P.F.: 32-34°C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.43 – 8.29 (m, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 8H), 4.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 195.9, 171.2, 159.8, 136.8, 132.6, 129.9, 128.9, 128.7,

127.9, 127.3, 43.6, 43.2. HRMS: m/z calcd. $C_{16}H_{15}NO_2$: 253.1103; encontrado: 253.1100.

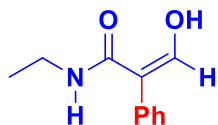
N-benzil-3-hidroxi-2-fenilacrilamida.



41

Rendimiento: 92%. Sólido Amarillo claro. P.F.: 70 - 72 °C.
 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 13.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 7.29–7.21 (m, 5H), 7.13 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 171.2, 161.3, 137.7, 134.2, 130.1, 129.2, 128.7, 127.9, 127.5, 127.4, 109.2, 42.9. HRMS: m/z calcd. $C_{16}H_{15}NO_2$: 253.1103; encontrado: 253.1101.

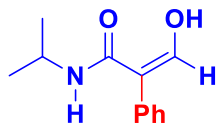
N-etil-3-hidroxi-2-fenilacrilamida.



43

Rendimiento: 98%. Aceite amarillo.
 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 13.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.46 (bs, 1H), 3.41 – 3.28 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 171.3, 161.0, 134.6, 131.4, 130.2 (2C), 129.3 (2C), 128.6, 128.0, 109.4, 34.2, 14.9. HRMS: m/z calcd. $C_{11}H_{13}NO_2$: 191.0946; Encontrado: 191.0944.

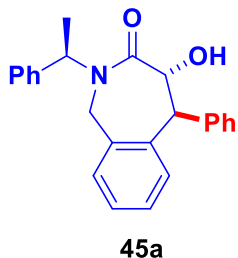
3-hidroxi-N-isopropil-2-fenilacrilamida.



44

Rendimiento: 98%. Sólido amarillo. P.F. 60 – 62 °C.
 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 13.79 (br, 1H), 7.51 – 7.18 (m, 7H), 7.08 (br, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5, 161.0, 134.6, 131.2, 130.0 (2C), 129.2 (2C), 127.8, 109.3, 41.2, 29.7, 22.6. HRMS: m/z calcd. $C_{12}H_{15}NO_2$: 205.1103; encontrado: 205.1100.

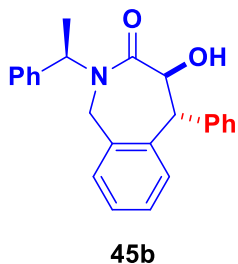
(4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-fenil-2-((*R*)-1-feniletil)-4,5-dihidro-1H-benzo[*c*]azepin-3(2H)-ona.



Diastereoisómero mayoritario. Rendimiento: 46%. Sólido Amarillo. P.F. 100 – 102 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 – 7.05 (m, 13H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 10.7, 5.6$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.30 (AB, $J = 16.6$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.7, 145.2, 140.5, 139.8, 135.1, 133.2, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.5, 128.4, 128.0, 127.5, 126.9, 126.5, 71.8, 55.5, 52.9, 46.7, 17.2. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 357.1729; encontrado: 357.1728.

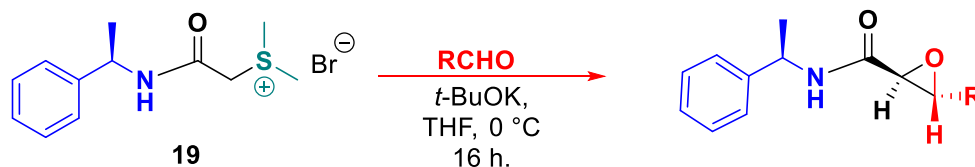
(4*S*,5*R*)-4-hidroxi-5-fenil-2-((*R*)-1-feniletil)-4,5-dihidro-1H-benzo[*c*]azepin-3(2H)-ona



Diastereoisómero minoritario. Rendimiento: 40%. Sólido blanco. P.F. 132 – 134 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.43 – 7.04 (m, 10H), 6.92 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.03 – 5.96 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, m, 1H), 5.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.34 (AB, $J = 16.2$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.5, 145.3, 139.7, 138.7, 134.2, 132.5, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 128.3, 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.8, 127.6, 126.8, 125.6, 72.0, 55.4, 52.4, 46.4, 16.1. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 357.1729; encontrado: 357.1727.

6.3.6 Síntesis para la obtención de *trans*-epoxiamida 46 – 58 derivadas de la sal de sulfonio 19.

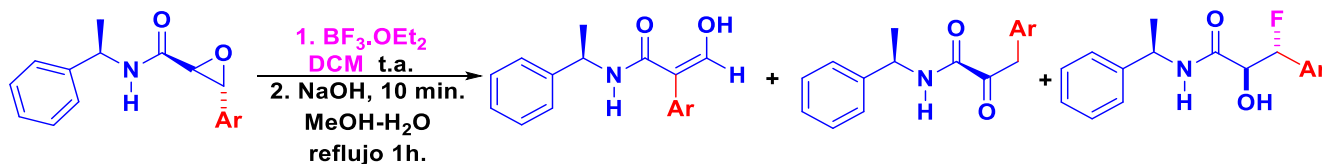


La correspondiente sal de sulfonio **19** (1 equiv.) se disolvió en THF anhidro y el correspondiente aldehído (2 equiv.) se adiciona lentamente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y posteriormente se le adiciono el *t*-BuOK (1.5 equiv.) poco a poco. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 16 horas tiempo en el que se consumió la materia prima y esto fue corroborado por CCF (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 2:1). Posteriormente la reacción se detuvo con solución de Brine. El THF de la reacción fue evaporado a presión reducida y la mezcla resultante fue extraída con AcOEt y filtrado sobre Na₂SO₄ anhidro, la fase orgánica fue evaporada a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (Sílice, éter de petróleo:AcOEt). Los productos obtenidos en algunos casos presentaron ser mezcla de diastereoisómeros inseparables.

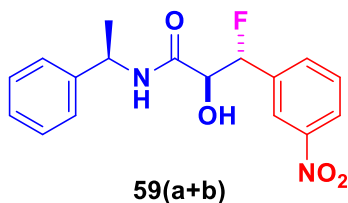
6.3.7 Procedimiento general para la obtención de los productos de apertura con BF₃•OEt₂

Las correspondientes 2,3-epoxiamidas (**46 – 58**) (1 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂ (0.2 M) y se les añadió BF₃•OEt₂ (1.5 equiv.) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por cromatografía en capa fina (Sílice, éter de petróleo:AcOEt 4:1) hasta el consumo de la materia prima aproximadamente 1 hora. Luego, la reacción se detuvo con salmuera (3 mL aprox.). La mezcla se evaporó a presión reducida. A continuación, la mezcla resultante se disolvió en metanol-agua [8:2] (7 ml) y se añadió NaOH (0.4 mmol, solución acuosa al 10 % p/p) para dejar en agitación por 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente esta solución se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la reacción a

temperatura ambiente y eliminar el metanol a presión reducida, el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con diferentes sistemas (éter de petróleo), para obtener sus correspondientes productos en buenos rendimientos.



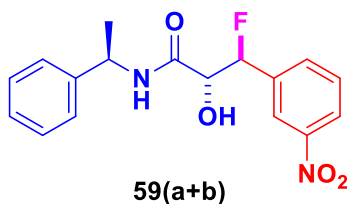
(2*S*,3*R*)-3-fluoro-2-hidroxi-3-(3-nitrofenil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)propanamida



Diastereoisómero mayoritario: (64a) Rendimiento: 42%. Sólido amarillo. P.F. 86-88°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.14 (m, 4H), 6.93 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 44.4, 4.0 Hz, 1H), 5.12 – 4.95 (m, 1H), 4.72 (dt, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 167.8, 148.0, 142.0, 136.9, 133.0, 129.1, 128.8, 128.6, 127.7, 126.1, 125.8, 123.8, 122.0, 92.8, 73.4, 48.7, 21.6. HRMS: *m/z* calcd. C₁₇H₁₇FN₂O₄: 332.1172; encontrado: 332.1170.

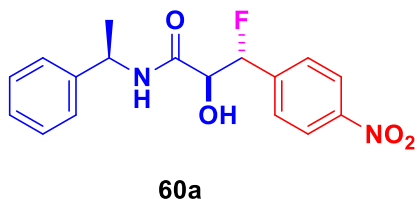
(2*R*,3*S*)-3-fluoro-2-hidroxi-3-(3- nitrofenil)-N-((*R*)-1-feniletil)propanamida.



Diastereoisómero minoritario: (64b) rendimiento 32%. Sólido amarillo. P.F. 90-92°C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.23 – 8.19 (m, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.14 (m, 4H), 6.95 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 44.1, 3.5$ Hz, 1H), 5.12 – 4.95 (m, 1H), 4.81 (dt, $J = 11.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.46 (bs, OH), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 167.6 ($^3J_{\text{CF}} = 10.4$ Hz), 147.8, 142.3, 136.8, 132.9, 129.2, 128.8, 127.5, 126.3, 126.2, 126.1, 123.6, 121.9, 92.7, 73.3 ($^2J_{\text{CF}} = 24.8$ Hz), 48.4, 21.8. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$: 332.1172; encontrada: 332.1169.

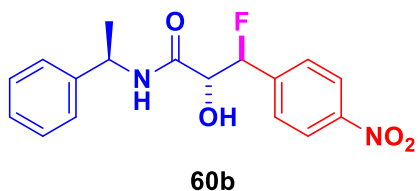
(2*S*, 3*R*)-3-fluoro-2-hidroxi-3-(4- nitrofenil)-N-((*R*)-1-feniletil)propanamida.



Diastereoisómero minoritario: (18a) rendimiento 32%. Sólido amarillo. P.F. 38 – 40 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 5.91 (dd, $J = 44.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.96 (dq, $J = 7.4, 7.3$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 10.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.56 (bs, OH), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 167.1 ($^3J_{\text{CF}} = 10.6$ Hz), 147.9, 142.3, 141.2, 141.0, 128.5, 127.6, 127.5, 125.9, 123.1, 93.5, 92.1, 73.5 ($^2J_{\text{CF}} = 24.7$ Hz), 48.4, 21.7. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$: 332.1172; encontrado: 332.1171.

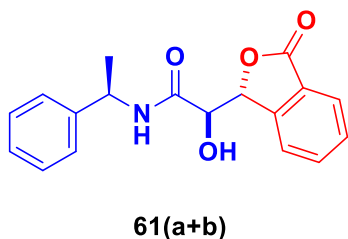
(2*R*, 3*S*)-3-fluoro-2-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)propanamida.



Diastereoisómero mayoritario. Rendimiento: 47%. Sólido amarillo. P.F. 122 – 124°C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 5H), 6.52 (d, $J = 7.9$, NH), 5.90 (dd, $J = 44.7, 4.0$, Hz, 1H), 5.10 – 4.95 (m, 1H), 4.83 – 4.76 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.7 ($^3J_{\text{CF}} = 9.5$ Hz), 148.0, 142.1, 141.9, 141.8, 133.3, 128.9, 127.8, 127.7, 127.7, 126.2, 123.3, 93.0, 73.5 ($^2J_{\text{CF}} = 25.3\text{Hz}$), 48.7, 21.7. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$: 332.1172; encontrado: 332.1171.

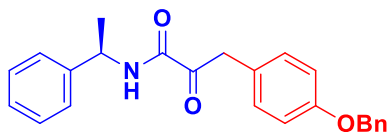
(*R/S*)-2-hidroxi-2-((*R/S*)-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran1-il)-*N*-((*R*)-1-feniletil)acetamida.



Rendimiento: 60%. Aceite amarillo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.26 – 7.46 (m, 8H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.94 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 1.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 171.1, 168.2, 145.3, 134.2, 129.5, 128.7, 127.7, 126.6, 125.4, 123.5, 81.7, 71.2, 48.9, 21.8. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 311.1158; encontrado: 332.1155.

(R)-3-(4-(benziloxi)fenil)-2-oxo-N-(1-feniletíl)propanamida.

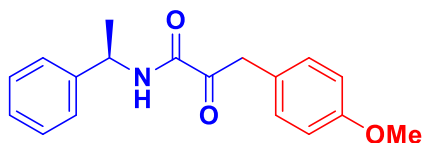


63

Sólido blanco. Descomp. 190 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.48 – 7.00 (m, 12H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 5.09 – 5.02 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.15 (AB, $J = 16.2$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 196.4, 159.2, 158.1, 142.1, 137.0, 132.1, 131.1 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.1, 127.9, 127.6 (2C), 126.3 (2C), 115.1 (2C), 70.1, 49.3, 42.4, 21.7. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 373.1678; encontrado: 373.1676.

(R)-3-(4-metoxifenil)-2-oxo-N-(1-feniletíl)propanamida



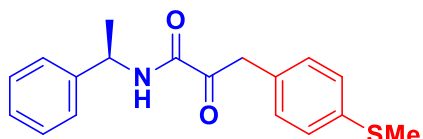
65

Rendimiento: 56%. Sólido blanco.

P.F. 109 – 112 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.64 – 7.06 (m, 7H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.21 – 4.99 (m, 1H), 4.16 (AB sistema, $J = 42.8, 16.3$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 33.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 196.6, 159.2, 158.9, 142.2, 131.1 (2C), 129.0 (2C), 128.0, 126.4 (2C), 124.7, 114.3 (2C), 55.5, 49.4, 42.5, 21.8. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 297.1365; encontrado: 297.1363.

(R)-3-(4-(metiltio)fenil)-2-oxo-N-(1-feniletíl)propanamida



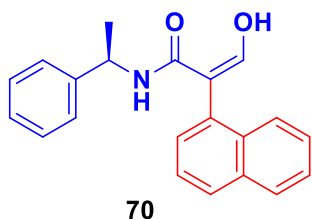
67

Rendimiento: 20%. Sólido blanco. P.F. 62 - 64 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.34 – 7.04 (m, 9H), 4.99 (p, $J = 10$ Hz, 1H), 4.10 (AB, $J = 16.1$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.53 (bs, 1H) 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 96.1,

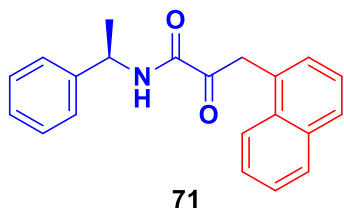
159.0, 142.0, 137.5, 130.4 (2C), 128.9 (2C),
128.8, 127.9, 126.9, 126.8, 126.2, 113.7, 49.3,
42.7, 21.7, 15.9. HRMS: m/z calcd.
 $C_{18}H_{19}NO_2S$:313.1136; encontrado: 313.1134.

(R)-3-hidroxi-2-(naftalen-1-il)-N-(1-feniletil)acrilamida.



Mezcla de atropisómeros. Aceite amarillo. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 13.84 (d, $J = 11.6$ Hz, OH), 13.81 (d, $J = 11.6$, OH), 8.01 - 7.90 (m, 6H), 7.60 - 7.42 (m, 8H), 7.30-7.22 (m, 6H), 7.20 (d, $J = 4.30$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 4.20$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.43$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.08$ Hz, 2H), 5.28 (m, 2NH), 5.19 (m, 2H), 1.30 (6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): d 170.8, 170.7, 142.9, 142.7, 133.98, 133.1, 130.9, 129.7, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 127.3, 127.2, 126.6, 126.4, 125.8, 125.7, 125.5, 109.6, 48.2, 48.2, 22.0, 21.7.

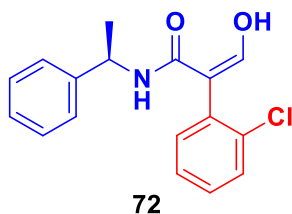
(R)-3-(naftalen-1-il)-2-oxo-N-(1-feniletil)propanamida.



Aceite amarillo.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H) 7.51 – 7.28 (m, 10H), 7.18 (bs, NH), 5.12 (dq, $J = 7.0, 7.15$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 6.78$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 196.1, 159.0, 141.9, 133.8, 132.1, 129.5, 128.8, 128.7, 128.2, 127.7, 126.4, 126.1, 125.7, 125.5, 123.8, 49.3, 40.5, 21.6. HRMS: m/z calcd. $C_{21}H_{19}NO_2$: 317.1416; encontrado: 317.1414.

(R)-2-(2-clorofenil)-3-hidroxi-N-(1-feniletil)acrilamida.

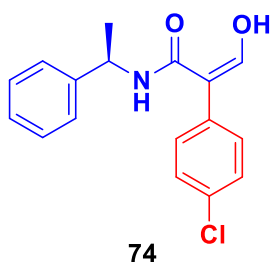


Aceite amarillo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 13.7 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H) 7.25 – 7.17 (m, 8H), 6.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.12 (m, 1H, NH), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 162.1, 142.7, 133.4, 132.6, 130.2, 130.1, 128.6, 127.5, 127.4, 125.9, 106.8, 48.4, 21.8. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$: 301.0870; encontrado: 301.0868.

(R)-2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-N-(1-feniletil)acrilamida.

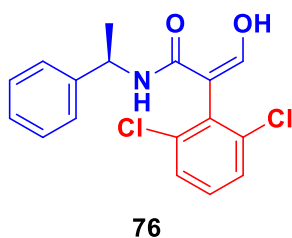


Aceite Amarillo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 9H) 7.11 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 6.8$ Hz, NH), 5.21 (dq, $J = 6.98, 6.89$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 170.1, 161.5, 142.7,

134.0, 132.8, 131.3, 129.5, 128.8, 127.5, 125.8, 108.1, 48.5, 22.0. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$: 301.0870; encontrado: 301.0868.

(R)-2-(2,6-diclorofenil)-3-hidroxi-N-(1-feniletil)acrilamida.

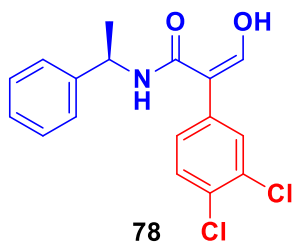


Rendimiento: 86%. Aceite rojo claro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (d, $J = 11.4$ Hz, OH), 7.40 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 6H), 7.04 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 6.7$ Hz, NH), 5.12 (dq, $J = 7.03, 7.0$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C

NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 162.1, 142.5, 134.5, 133.4, 132.3, 131.8, 131.1, 129.1, 128.8, 127.6, 125.8, 107.3, 48.7, 21.9. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 335.0480; encontrada: 335.0478.

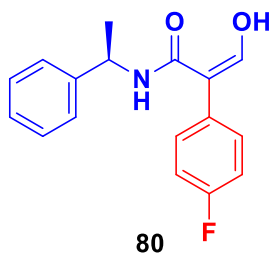
(R)-2-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-N-(1-feniletíl)acrilamida.



Rendimiento: 89%. Aceite rojo claro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 13.74 (d, $J = 11.4$ Hz, OH), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 6H), 7.12 (m, 2H), 5.58 (bs, 1H), 5.18 (dq, $J = 6.97, 6.90$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 162.1, 142.5, 134.5, 133.4, 132.3, 131.8, 131.18, 129.14, 128.8, 127.6, 125.8, 107.3, 126.1, 48.6, 21.9. HRMS: m/z calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 335.0480; encontrado: 335.0478.

(R)-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-N-(1-feniletíl)acrilamida.



Rendimiento: 75%. Aceite transparente.

Regioisómero mayoritario: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 13.61 (d, $J = 11.4$ Hz, OH), 7.36 – 7.95 (m, 9H), 5.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 170.4, 161.4, 142.8, 131.9, 131.8, 128.8, 127.5, 125.9, 116.4, 116.2, 108.2, 48.6, 22.0. HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$: 285.1165; encontrada: 285.1163.