BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

INSTITUTO DE CIENCIAS (ICUAP)

Tesis

“Síntesis de aminas derivadas del 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxolano y su aplicación en la obtención de diazepanos y oxazepanos”

Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Químicas

Presenta:
Q. Fredy Ramírez López

Directores de tesis:
Dr. David Miguel Aparicio Solano

Puebla, Pue., octubre del 2018.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas……....……..3

Índice de compuestos……..5

Resumen……..…….....6

Introducción.…….....7

Antecedentes……..11

Objetivos……....17

Discusión de resultados……19

Conclusión……52

Perspectivas……..53

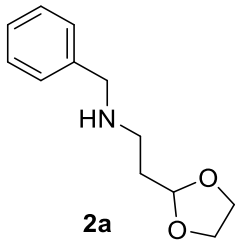
Parte experimental……54

LISTA DE ABREVIATURAS

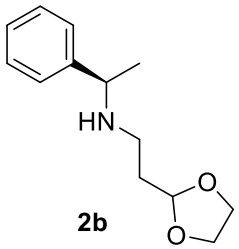
°C	**Grados centígrados**
Anh.	**Anhidro**
Bromuro de etildioxolano	**BED**
$CDCl_3$	**Cloroformo deuterado**
CH_3CN	**Acetonitrilo**
Eq.	**Equivalentes**
h	**Horas**
Hz	**Hertz**
IR	**Infrarrojo**
J	**Constante de acoplamiento**
Min	**Minutos**
mL	**Mililitros**
mmol	**Milimol**
Rd	**Relación diastereomérica**
ppm	**Partes por millón**
R	**Sustituyente**

Rdto.	**Rendimiento**
RMN-^{13}C	**Resonancia magnética nuclear de carbono 13**
RMN-^{1}H	**Resonancia magnética nuclear de hidrógeno**
DCM	**Diclorometano**
THF	**Tetrahidrofurano**
SiO_2	**Gel de sílice**
T.a.	**Temperatura ambiente**
Exp.	**Experimento**
K_2CO_3	**Carbonato de potasio**

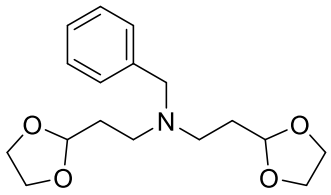
ÍNDICE DE COMPUESTOS



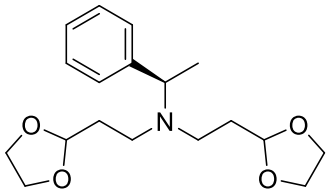
2a



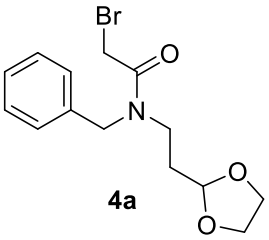
2b



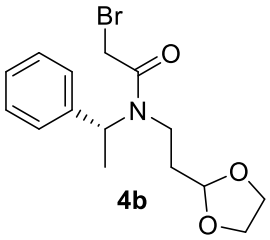
3a



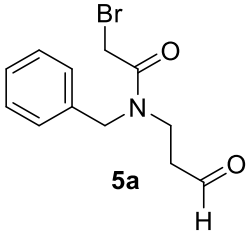
3b



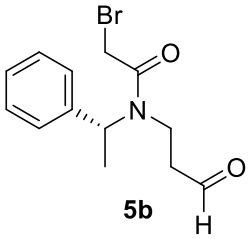
4a



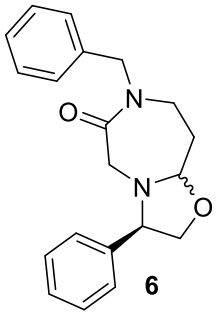
4b



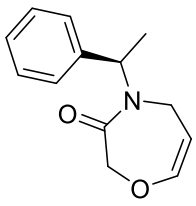
5a



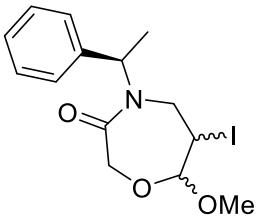
5b



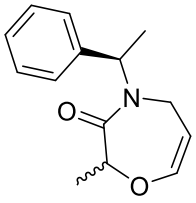
6



7



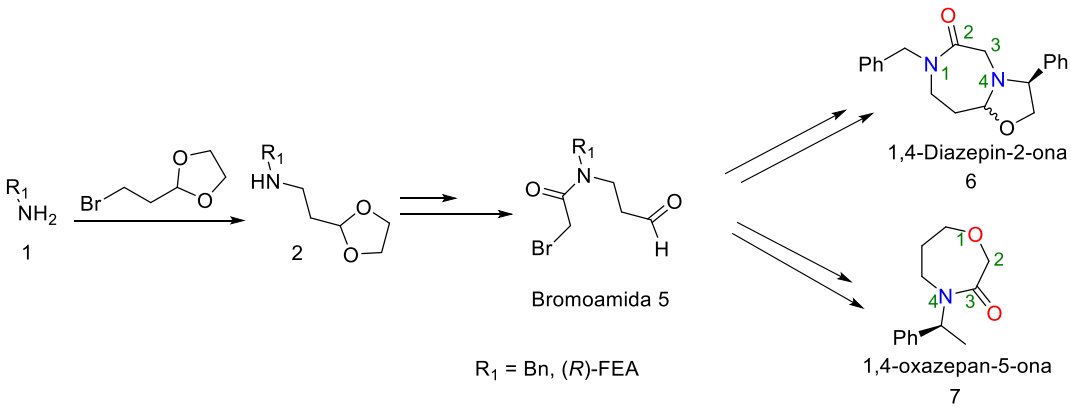
8



9

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de diversos compuestos heterocíclicos 1,4-diazepanos y 1,4-oxazepanos a partir de aminas secundarias derivadas del 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxolano. La versatilidad de este tipo de compuestos es buena para la obtención compuestos con actividad biológica (Figura 1).



Esquema 1. Obtención de compuestos heterocíclicos a partir de bromoamidas 5 derivadas de bencilamina o (*R*)-feniletilamina.

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos son considerados como una de las clases vitales de compuestos orgánicos ya que se encuentran en múltiples moléculas biológicas como ADN, ARN, hemoglobina, clorofila, vitaminas y muchas más.[1]

Por otra parte, los compuestos heterocíclicos tienen aplicación en el tratamiento de diversas enfermedades comunes, por ejemplo; derivados de triazina se han utilizado como herbicidas antimicrobianos, antisépticos urinarios y agentes antiinflamatorios.[2] Se ha reportado que los derivados de benzimidazol poseen una amplia gama de actividades biológicas tales como antibacteriano, antiulceroso, antifúngicos, antivirales y antihelmínticos.[3] Otros compuestos heterocíclicos importantes, son aquellos que contienen a la unidad estructural morfolina, ya que poseen múltiples actividades farmacológicas como: antiinflamatorios, anticancerígenos, antidepresivos, inhibidores de proteasa-VIH, supresores del apetito, anestésicos locales, antifúngicos, antimaláricos, antiparasitarios, entre otras actividades.[4] De acuerdo con la revisión de la literatura los compuestos heterocíclicos representan un lugar importante en la medicina química, ya que dos tercios de los compuestos con actividad farmacológica son heterocíclicos (Figura 1).

[1] Al-Mulla, A. *Der Pharma Chemica*, **2017**, *9(13)*, 141.
[2] Zhao, H.; Liu, Y.; Chui, Z.; Beattie, D.; Gu, Y.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 11711.
[3] :Yerragunta, V.; Patil, P.; Srujana, S.; Devi, R.; Gayathri, R.; Srujana, D. *Review, PharmaTutor*, **2014**, *2*, 109.
[4] Naim, M. J.; Alam, O.; Alam, M. J.; Alam, P.; Shrivastava, N. *Int. J. Pharmacol. Pharm. Sci*. **2015**, *3*, 40.

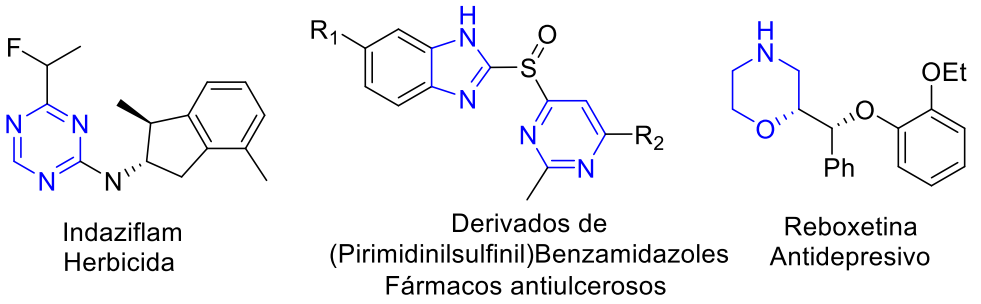
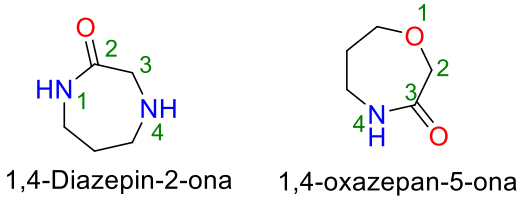


Figura 1. Compuestos heterocíclicos con actividad biológica.

Debido a la importancia de los compuestos heterocíclicos, en este trabajo nos interesamos en la síntesis de 1,4-diazepanos u 1,4-oxazepanos, que son compuestos de siete miembros que contienen en su estructura dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno.



A continuación, se presentan algunos ejemplos de la importancia de este tipo de compuestos. Las 1,4–diazepanonas muestran una amplia gama de actividades farmacológicas probablemente debido a su potencial para imitar péptidos cíclicos al adoptar sus conformaciones.[5] Algunos ejemplos claros de la importancia de este tipo de compuestos son: el palmitoyl caprazol que se ha reportado tiene actividad antibacterial, también se ha encontrado que funciona como antagonista (inhibidores de LFA-1) en el tratamiento de la artritis (Figura 3).[6]

[5] Abrous, L.; Hynes, J.; Friedrich, S.R.; Smith, A.B. III.; Hirschmann, R. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 1089-1092
[6] Shinpei, H.; Satochi. I.; Akira, M.m. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*,569.

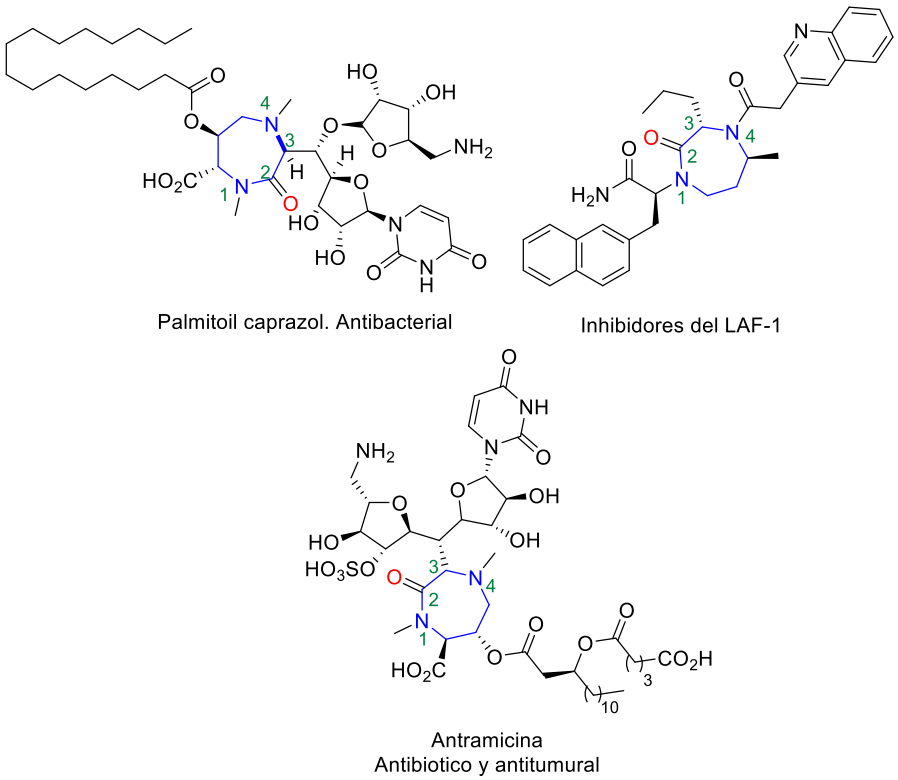


Figura 3. Ejemplos de 1,4-diazepanonas con actividad farmacológica.

Por otra parte, una nueva generación de intermediarios para la producción de moléculas más complejas, constituye una de las herramientas más relevantes para la síntesis total estereocontrolada de compuestos importantes. Específicamente, la construcción de compuestos heterocíclicos de siete miembros 1,4-nitrogeno-oxigeno, por ejemplo, 4,5-dihydro[1,4]-oxazepin-3-ones,[7][1,4]-oxazepan-3-ones,[8] and [1,4]-diazepin-3-ones[9] han cobrado gran

[7] Kern, J-C.; Terefenko, E-A.; Fensome, A.; Unwalla, R.; Wrobel, J.; Cohen, J.; Zhu, Y.; Berrodin, T-J.; Yudt, M-R.; Winneker, R-C.; Zhang, Z.; Zhang, P. *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **2008**, *18*, 5015. Zhang, P.; Kern, J-C.; Terefenko, E-A.; Fensome, A.; Unwalla, R.; Zhang, Z.; Cohen, J.; Berrodin, T-J.; Yudt, M-R.; Winneker, R-C.; Wrobel, J. *Bioorg. & Medicinal Chem.* **2008**, *16*, 6589. Liu, L.; Zhang, L.; Liu, G.; Xu, J. *Arkivoc* **2008**, *xvi*, 318. Agirbas, H.; Sagdinc, S.; Kandemirli, F.; Kemal, B. *Journal of Mol. Structure* **2008**, *892*, 132. Kwiecien, H.; Szychowska, M. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 3599. Audouze, Davion, Y.; Guillaumet, G.; Leger, J.-M.; Jarry, C.; Lesur, B.; Merour, J.-Y. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1093.

[8] K.; Nielsen, E-O.; Peters, D. *J. Med. Chem.* **2004**, *69*, 6371. Clark, S. M.; Osborn, H. M. I. *Tetrahedron: Asymm.*, **2004**, *15*, 3643. Kaneko, S.; Arai, M.; Uchida, T.; Harasaki, T.; Fukuoka, T.; Konosu, T. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1705. Grinsteiner, J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8333. Grinsteiner, T. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *45*, 8337.

[9] Yar, M.; McGarrigle, E.-M.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 257. Molteni, G.; Buttero, P. D. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 1197. Lack, O.; Martin, R-E. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 8207. Nakajima, N.; Isobe, T.; Irisa, S.; Ubukata, M. H*eterocycles* **2003**, *59*, 107. Messeri, T.; Pentassuglia, G.; Fabio, R. D. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 3227. Harada, H.; Morie, T.; Suzuki, T.; Yoshida, T.; Kato, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10671.

atención debido a que esas unidades forman parte de compuestos de interés biológico[10] (Figura 4).

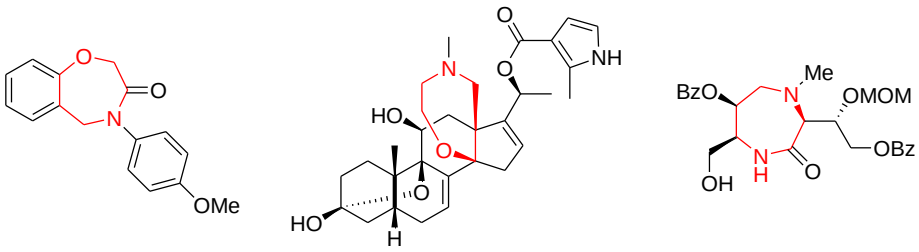
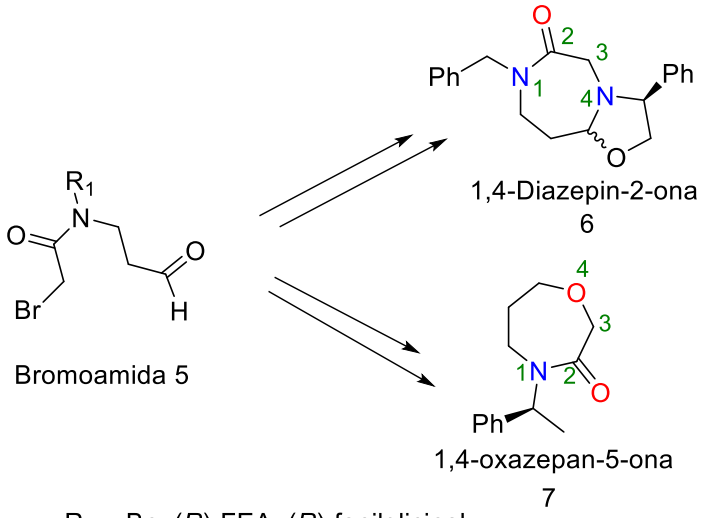


Figura 4. Ejemplos de 1,4-diazepanonas con actividad farmacológica.

Dentro del programa de generación de nuevos intermediarios sintéticos útiles en la síntesis estereocontrolada de 1,4-diazepan y 1,4-oxazepan diversamente sustituidos, en este trabajo de tesis nos hemos interesado en la síntesis de un precursor común, la bromoamida **4** derivada de la bencilamina o la (*R*)-feniletilamina, debido a que es una unidad estructural que puede ser una excelente materia prima para la obtención de compuestos 1,4-diazepanos **6** ó 1,4-oxazepanos **7**.

[10] a) For a histamine H4 receptor agonist see: Smits, R. A.; Lim, H. D.; Stegink, B.; Bakker, R. A.; de Esch, I. J. P.; Leurs, R. *J. Med. Chem*. **2006**, *49*, 4512. For calcium see: Li, R.; Farmer, P. S.; Wang, J.; Boyd, R. J.; Cameron, T. S.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Howlett, S. E. *Drug Des. Discov*. **1995**, *12*, 337. b) For PGE2 antagonists see: Hallinan, E. A.; Hagen, T. J.; Tsymbalov, S.; Stapelfeld, A.; Savage, M. A. *Bioorg. Med. Chem*. **2001**, *9*, 1. Hallinan, E. A.; Hagen, T. J.; Tsymbalov, S.; Husa, R. K.; Lee, A. C.; Stapelfeld, A.; Savage, M. A. *J. Med. Chem*. **1996**, *39*, 609. Hallinan, E. A.; Stapelfeld, A.; Savage, M. A.; Reichman, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1994**, *4*, 509. Hallinan, E. A.; Hagen, T. J.; Husa, R. K.; Tsymbalvo, S.; Rao, S. N.; vanHoeck, c) J.-P.; Rafferty, M. F.; Stapelfeld, A.; Savage, M. A.; Reichman, M. *J. Med. Chem*. **1993**, *36*, 3293. Lawrence, R. A.; Jones, R. L.; Wilson, N. H. Br. *J. Pharmacol*. **1992**, *105*, 271. Drower, E. J.; Stapelfeld, A.; Mueller, R. A.; Hammond, D. L. *Eur. J. Pharmacol*. **1987**, *133*, 249. Coleman, R. A.; Kennedy, I.; Sheldrick, R. L. G. *J. Pharmacol*. **1987**, *91*, 323. Sanner, J. H. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther*. **1969**, *180*, 46. Coyne, W. E.; Cusic, J. W. *J. Med. Chem*. **1968**, *11*, 1158.



A continuación, se mostrarán algunos de los antecedentes más importantes acerca de la síntesis y obtención de compuestos tipo 1,4-diazepano y 1,4-oxazepano.

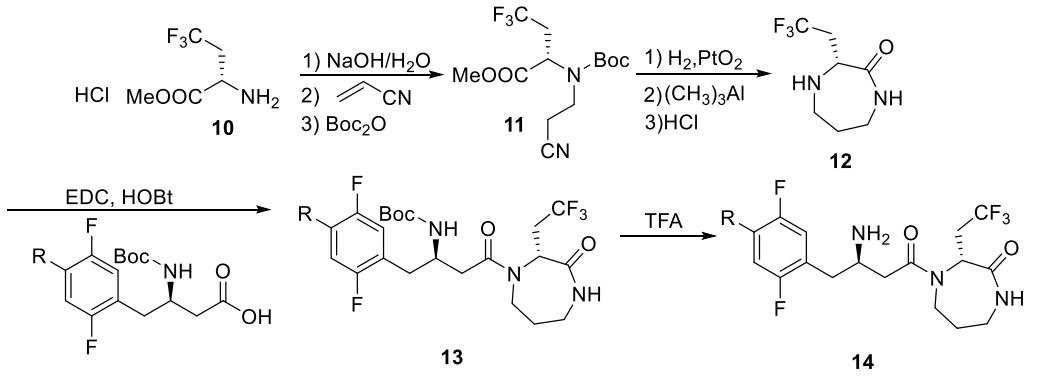
ANTECEDENTES

2.1 Síntesis de diazepanos.

Biftu y colaboradores,[11] en 2007 reportaron la síntesis formal de diversas 3-(2,2,2)-trifluoroetil [1,4]–diazepan-2-onas **15**, que son inhibidores selectivos de la dipeptidil dipeptidasa IV para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La síntesis de este compuesto, la llevaron a cabo en ocho etapas. Primero, condensaron el clorhidrato del amino-éster **11** con acrilonitrilo seguido de la protección del grupo amino con di-tert-butildicarbonato para generar **12**. Luego, redujeron al grupo nitrilo con H_2/Pd, para obtener la amina, la cual trataron con tricloruro de aluminio para llevar a cabo la ciclación intramolecular, posteriormente removieron el grupo protector Boc con ácido clorhídrico para obtener el compuesto 1,4-diazepano **13**. Después, condensaron diversos amino ácidos derivados de la fenilalanina con la 1,4-diazepano **13**, usando como agente

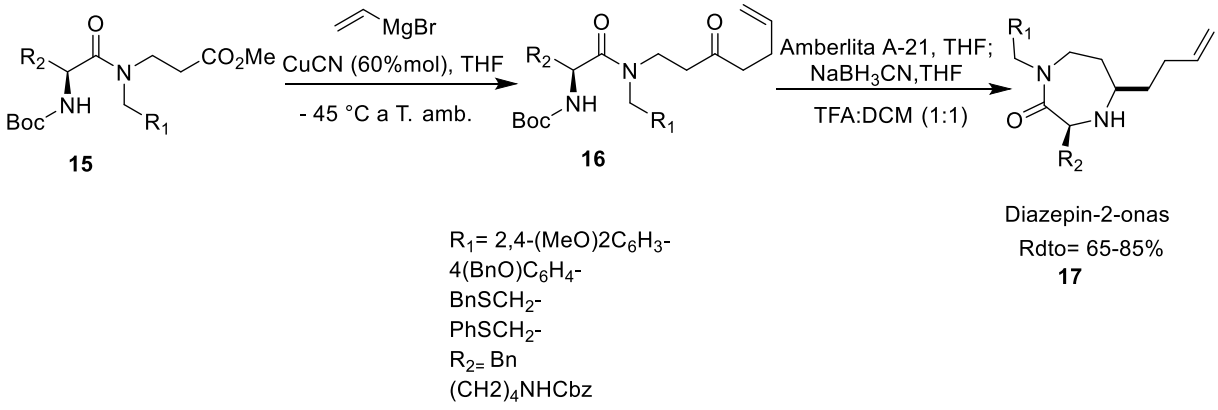
[11] Biftu, T.; Feng, D.; Qian, X.; Liang, G-B.; Kieczykowski, G.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K.; A.; Sinha-Roy, R.; Zhang, B.; Scapin, G.; Patel, S.; Gao, Y-D.; Singh, S.; Wu, J.; Zhang, X.; Thornberry, N. A.; Ann, W. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2007**, *17*, 49.

acoplante EDC para generar el compuesto **14**. Finalmente, al tratar el compuesto **14** con TFA accedieron a la correspondiente 1,4-oxazepanona. (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis formal de diversas 3-(2,2,2)-trifluoroetil [1,4]–diazepan-2-onas.

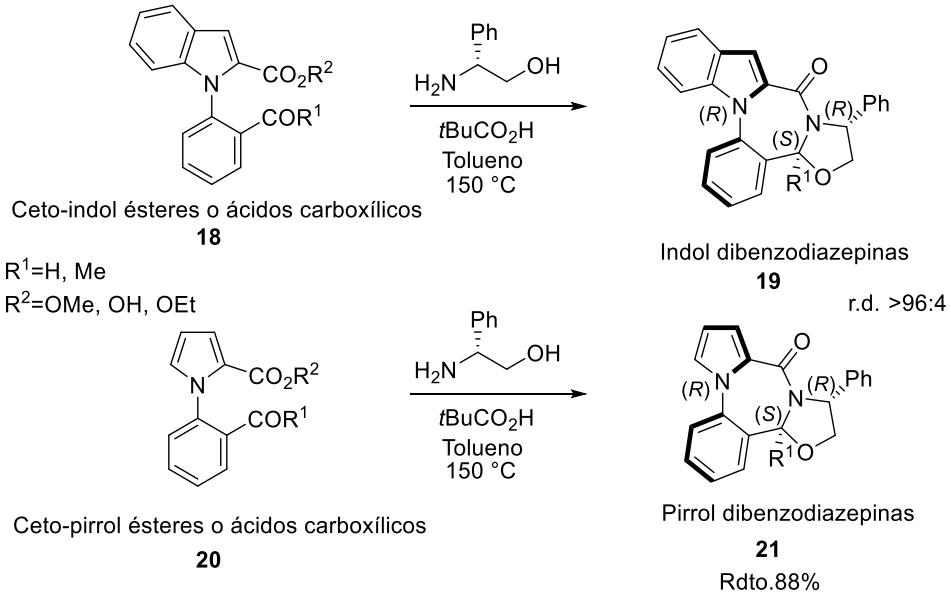
Lubell y colaboradores[12] en el 2007, reportaron la síntesis de [1,4]-diazepin-2-onas-1,3,5-trisustituidas **18**, las cuales presentaron actividad anticonvulsionante. La primera etapa de su síntesis fue el tratamiento con un exceso de bromuro de vinilmagnesio y 60% mol de cianuro de cobre al amido éster **16** para producir la amido cetona **17**. Posteriormente, el tratamiento del compuesto **17**, con amberlita A-21 produjo la imina correspondiente, la cual fue reducida con cianoborohidruro de sodio, finalmente accedieron a las diazepin-2-onas **18** al remover el grupo Boc con TFA (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de [1,4]–diazepin-2-onas-1,3,5-trisustituidas.

[12] 2] Lubell, W. D.; Hassan, S. *J. Org. Chem*.**2007**,*72*, 8980-8983.

Levacher y colaboradores[13], en 2013 reportaron la síntesis de indol y pirrol dibenzodiazepinas (**21** ó **22**) mediante una reacción de lactamización tipo Meyers, para esto hicieron reaccionar diversos ceto indol-ésteres, ceto indol-ácidos carboxílicos, ceto pirrol-ésteres y ceto pirrol-ácidos carboxílicos (**19** ó **20**) con (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, ácido piválico como catalizador y como disolvente tolueno a 150 °C, obteniendo así diversas indol o pirrol dibenzodiazepinas (**21** ó **22**) en excesos diastereoméricos por arriba del 96% (Esquema 4).



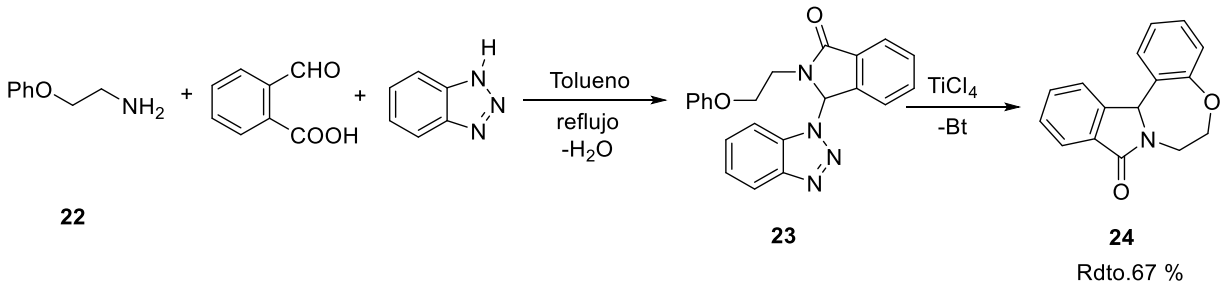
Esquema 4. Síntesis de indol y pirrol dibenzodiazepinas

2.2 Síntesis de oxazepanos.

Katritzky y colaboradores en el 2001,[14] reportaron la síntesis formal de la 1,4-oxazepanona **25** en dos etapas. Primero, trataron la 2-fenoxietilamina **23** con ácido 2-formilbenzoico y benzotriazol en tolueno a temperatura de reflujo, con ello obtuvieron la pirrolidona **24**. Por último, este compuesto se trató con tetracloruro de titanio, llevándose a cabo una ciclación

[13] Levacher,V.; Postikova, S.; Sabbah, M.; Wightman, D.;Nguyen, I. T.; Sanselme, M.; Besson, T.;Briere, J-F.; Oudeyer. S. *Org.Chem*.**2013**, *78*, 8191.
[14] Katritzky, A. R.; Xu, Y-J.; He,H-Y.; Mehta, D. *J. Org. Chem*.; **2001**, *66*, 5590.

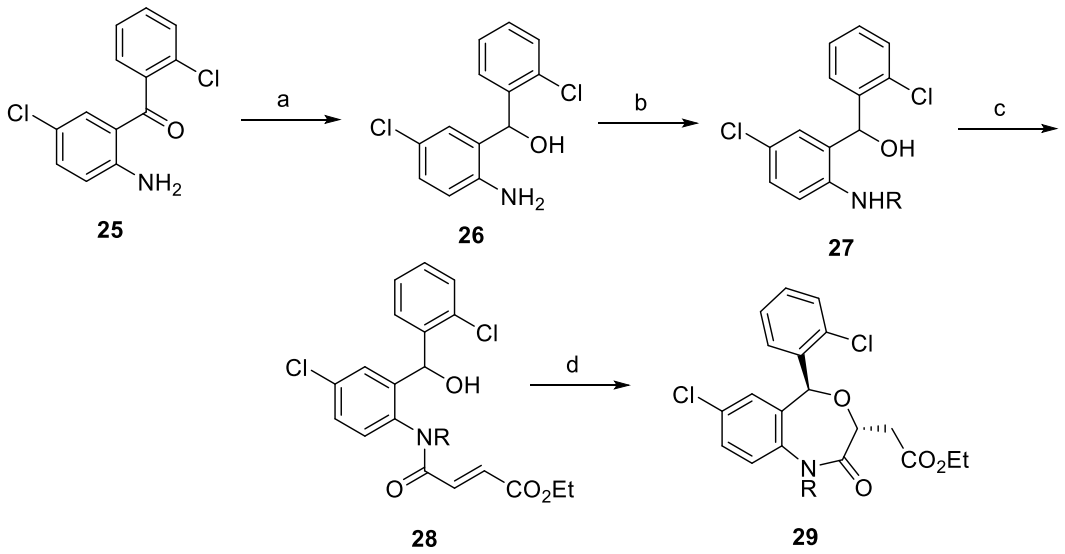
intramolecular por la pérdida del benzotriazol obteniendo así la 1,4-oxazepina **25** en un rendimiento global del 67% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de la 1,4-oxazepina

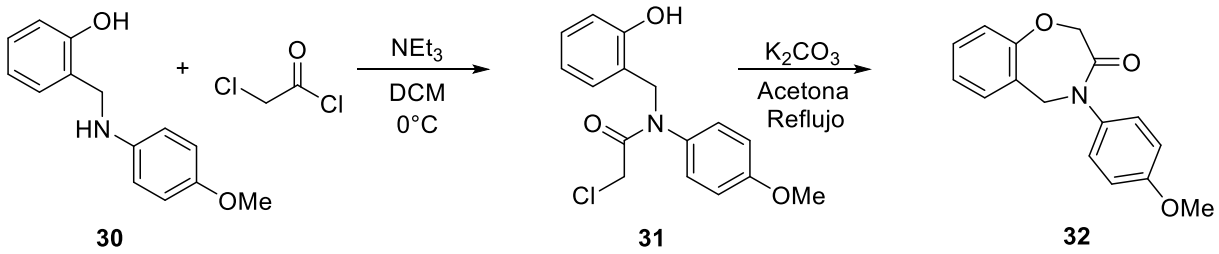
Miki y colaboradores[15] en el año 2002, reportaron la síntesis formal de las [1,4]-benzoxazepinas **30** en cuatro etapas. Primero, llevaron a cabo la reducción de la función cetónica de la 2-aminobenzofenona **26** generando el aminoalcohol **27** el cual fue tratado con isobutil aldehído o el pivalaldehído y $NaBH_3CN$ generando las correspondientes aminas secundarias **28**. Después llevaron a cabo la condensación entre el cloruro de monoetil fumarato, obteniendo las amidas **29**, las que al ser tratadas en medio básico a través de una adición de Michael intramolecular generaron las [1,4]-benzoxazepinas **30**. En esta reacción, obtuvieron los isómeros 3,5-*trans* que son los termodinámicamente más estables (Esquema 6).

[15] (a) Miki, T.; Kori, M.; Fujishima, A.; Mabuch, H.; Tozawa, R.; Nakamura, M.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H.; *Bioorg. Med. Chem*. **2002**, *10*, 385. (B) Miki, T.; Kori, M.; Mabuchi, H.; Banno, H.; Tozawa, R.; Nakamura, M.; Itokawa, S.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H. Bioorg.Med. Chem. **2002**, *10*, 401. (c) Miki, T.; Kori, M.; Mabuchi, H.; Tozawa, R.; Ishimoto, T. N.; Sugiyama, Y.; Teshima, K.; Teshima, K.; Yukimasa, H. *J. Med. Chem*. **2002**, *45*,4571



Esquema 6. Síntesis de [1,4]-benzoxazepinas: *a*) $NaBH_4$; b) *iso*-butilaldehido o pivalaldehido, $NaBH_3CN$, AcOH; c) Cloruro de monoetil fumarato, $NaHCO_3$; d) K_2CO_3, EtOH

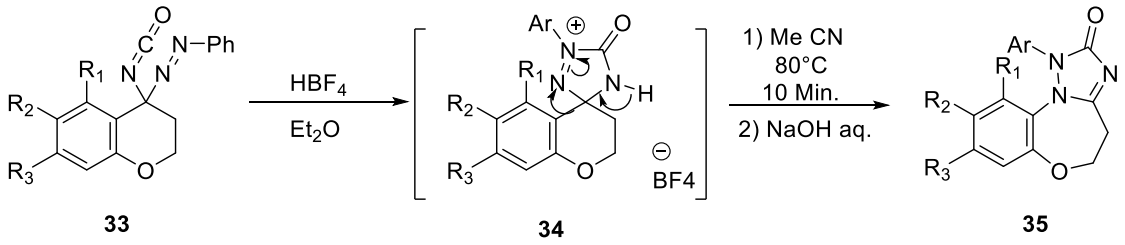
En 2004 Merour y colaboradores,[16] reportaron la síntesis de 1,4-benzoxazepin-3-ona **32** en dos etapas. Primero, trataron el 2[(4-metoxi-fenilamino)-metil]fenol **30** con cloruro de cloroacetilo, obteniendo la correspondiente cloroamida **31**. Después cuando la cloroamida **31** fue tratada con carbonato de potasio, mediante una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular obtuvieron el compuesto deseado **32** (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de 1,4-benzoxazepin-3-ona

[16] Davion, Y.; Guillaumet, G.; Leger, J-M.; Jarry, C.; Lesur, B.; Merour, J-Y. *Heterocycles*. **2004**, *63*, 1093

Li y colaboradores[17] reportaron en el 2004, la síntesis del 1,4-oxazepano **35** en dos etapas. En la primera etapa, trataron al fenildiazeno **33** con HBF_4 acuoso, generando el compuesto espiro **34**. Seguido de esto, al intermediario **34** lo trataron con acetonitrilo y adicionaron una solución de NaOH, lo que provocó un rearreglo intramolecular con expansión de anillo generando de esta manera el 1,4-oxazepano **35** (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis del oxazepano

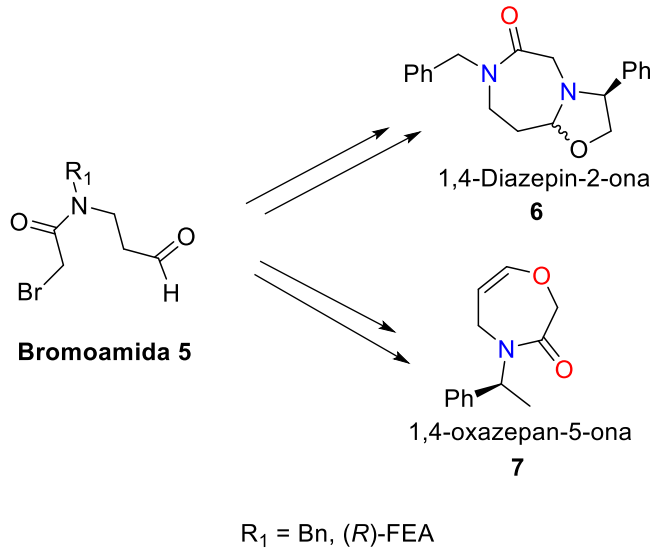
Con base en estos antecedentes y aprovechando la experiencia que nuestro grupo de investigación tiene en la síntesis de compuestos nitrogenados nos propusimos los siguientes objetivos.

[17] Li, Z.; Wang, Q.; Tao, F. *Synth. Commum*. **2004**, *34*, 1691.

2. OBJETIVOS.

Objetivo General

- Desarrollar una estrategia sintética para la obtención de compuestos del tipo 1,4-diazepano **6** y 1,4-oxazepano **7** a partir de bromoamidas **5** derivadas del 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxolano utilizando como materia prima, bencilamina y feniletilamina (Esquema 9).

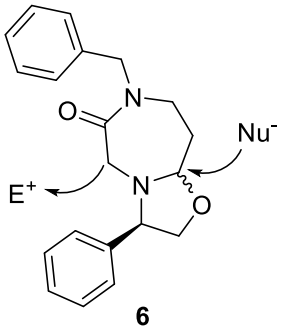


Esquema 9. Síntesis de aminas derivadas del 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxolano.

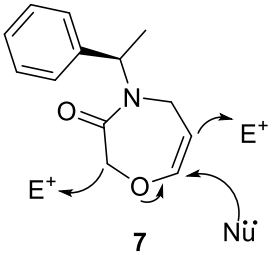
Objetivos particulares

- Determinar las condiciones óptimas de reacción para cada una de las etapas, en términos de rendimiento químico y estereoquímico.
- Caracterizar por diversas técnicas espectroscópicas como RMN de ^{1}H, ^{13}C, IR, difracción de rayos X, etc. cada uno de los productos obtenidos.
- Evaluar el exceso diastereomérico de los centros quirales en caso de la formación de alguno, a través de los diferentes métodos espectroscópicos.
- Determinar la configuración absoluta o relativa de cada uno de los centros quirales formados.

- Llevar a cabo un estudio de la reactividad de la 1,4-diazepano **6** o la 1,4-oxazepanona **7** frente a agentes electrofílicos y nucleofílicos según sea el caso.



6



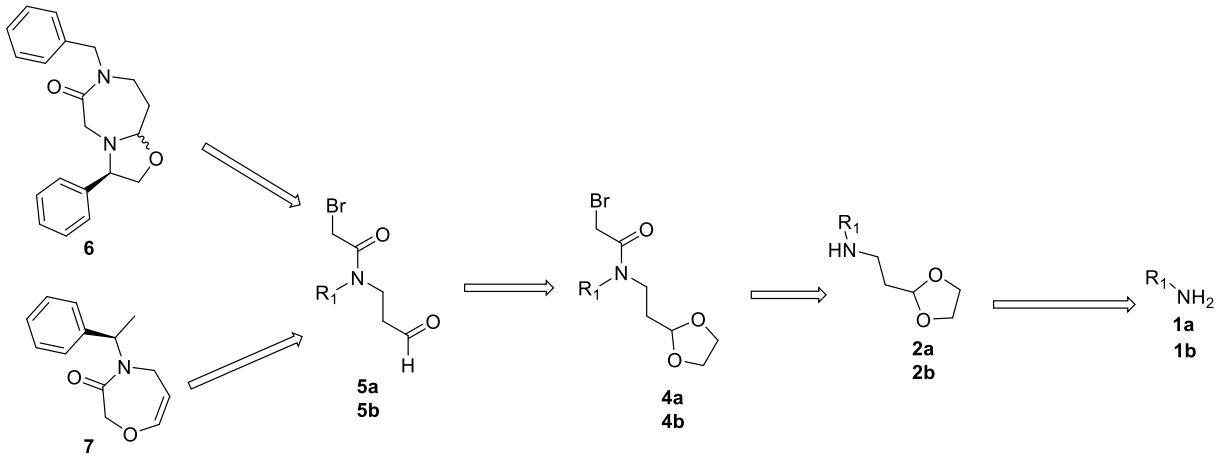
7

4. Discusión de resultados

En esta sección se discuten los resultados obtenidos en cada una de las etapas de la síntesis de compuestos diazepano y oxazepano a partir de las correspondientes aminas derivadas del 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxolano.

En el siguiente esquema se muestra el análisis retrosintético para la síntesis de cada uno de estos heterociclos.

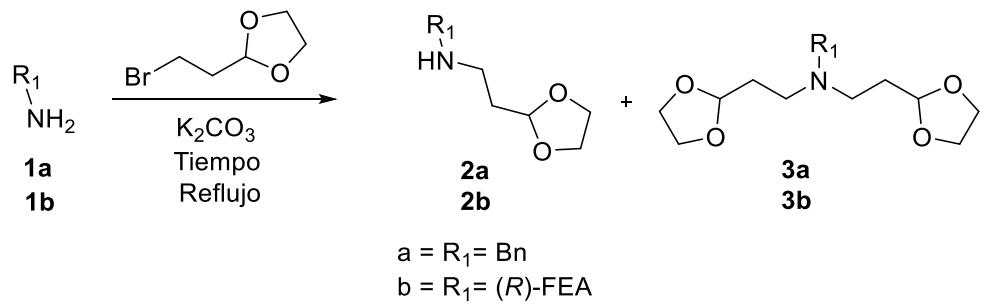
El compuesto 1,4-diazepano **6** podría ser obtenido del tratamiento de **5a** con un aminoalcohol, a su vez el compuesto 1,4-oxazepano **7** se formaría de la reacción de **5b** con una base. Los compuestos **5a**,**b** podrían provenir de la hidrolisis en medio ácido de los compuestos **4a**,**b**. La condensación de las aminas secundarias **2a**,**b** con bromuro de bromoacetilo podría generar los compuesto **4a**,**b**. Al condensar las aminas primarias **1a,b** con la cantidad de equivalentes adecuados de bromuro de etildioxolano podría dirigir la formación mayoritaria de los productos de monocondensación **2a**,**b** (Esquema 10).



Esquema 10. Análisis retrosintético para la síntesis de diazepano y oxazepano

a = R_1= Bn
b = R_1= (*R*)-FEA

En la primera se determinaron las condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo la monocondensación de las aminas primarias **1a**,**b** con bromuro de etildioxolano (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de productos de monocondensación y dicondensación

Para la obtención de estas aminas secundarias o terciarias se realizaron múltiples pruebas en donde se variaron los equivalentes de bromuro de etildioxolano, carbonato de potasio y tiempo de reacción. Los resultados más sobresalientes de estos ensayos se muestran en la siguiente tabla (Tabla 1).

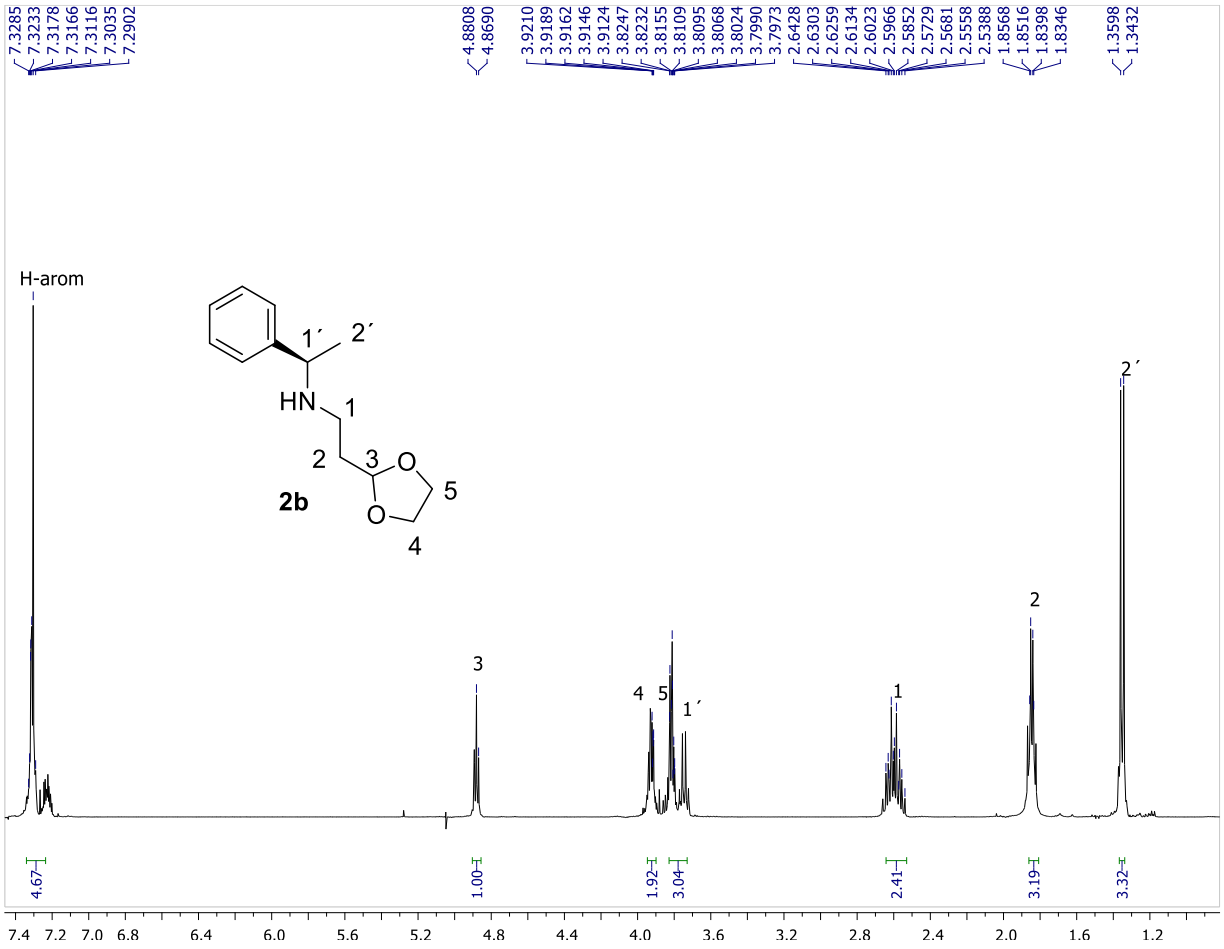
Tabla 1. Condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos **2a,b y 3a,b.**

Exp.	Amina	Equiv. Halogenuro de alquilo	Equiv. K_2CO_3	Tiempo (h)	Rdto. (%)	Conversión (2a,b:3a,b)
1	1a	1	1.5	9	73	78 /22
2	1b	1	1.5	9	71	76/24
3	1a	1	2	6	72	85/15
4	1b	1	2	6	68	83/17
5	1a	1.5	2	8	87	12/88
6	1b	1.5	2	8	84	10/90
7	1a	2	2	6	78	72/28
8	1b	2	2	6	75	69/31

En todos los ensayos el disolvente utilizado fue acetonitrilo. De acuerdo con los datos de la tabla 1, las condiciones óptimas para obtener mayoritariamente los compuestos de monocondensación **2a,b** son al utilizar 1 eq. de bromuro de etildioxolano, 2 eq. de carbonato de potasio a una

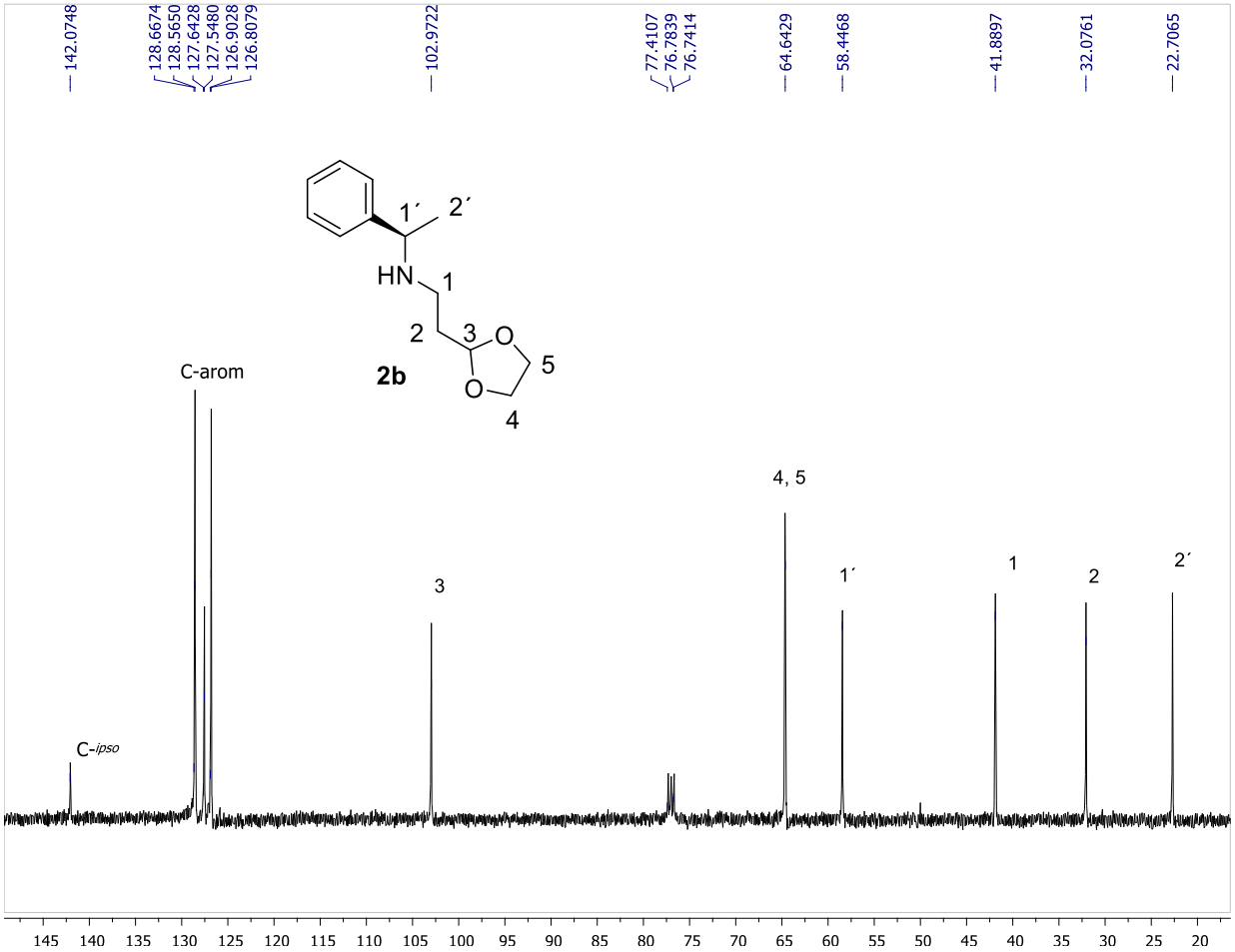
temperatura de reflujo en un tiempo aproximado para cada amina de 6 h en una proporción alrededor de 85:15 (Exp. 3, 4), cabe mencionar que en los primeros ensayos (Exp. 1, 2, 3 y 4) al utilizar 1 eq. de bromuro de etildioxolano se recuperó alrededor de un 10% de las aminas primarias. Con el objetivo de lograr el consumo total de la materia prima **1a,b**, se realizaron otros ensayos, usando las mismas condiciones de que en los exp. 3 y 4 pero esta vez utilizando 1.5 eq. de bromuro de etildioxolano (Exp. 5 y 6), aunque se logró el consumo total de la materia prima, también hubo un incremento en el rendimiento del compuesto dicondensado **3a,b**. Finalmente, las mejores condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos dicondensados **3a,b** fueron cuando se utilizó 2 eq. de bromuro de etildioxolano, 2 eq. de carbonato de potasio a una temperatura de reflujo, después de 6 h de reacción se observó por CCF el consumo total de la materia prima y la formación de los productos dicondensados en una proporción alrededor de 10:90 a favor de los productos dicondensados **3a,b**. Cabe mencionar que un incremento mayor a los 2 eq. de bromuro de etildioxolano no produce una mejora en la síntesis del compuesto dicondensado **3a,b**.

Por simplicidad únicamente se describen las características espectroscópicas del compuesto **2b.** Los datos espectroscópicos de cada uno de los compuestos se describen a detalle en la parte experimental.



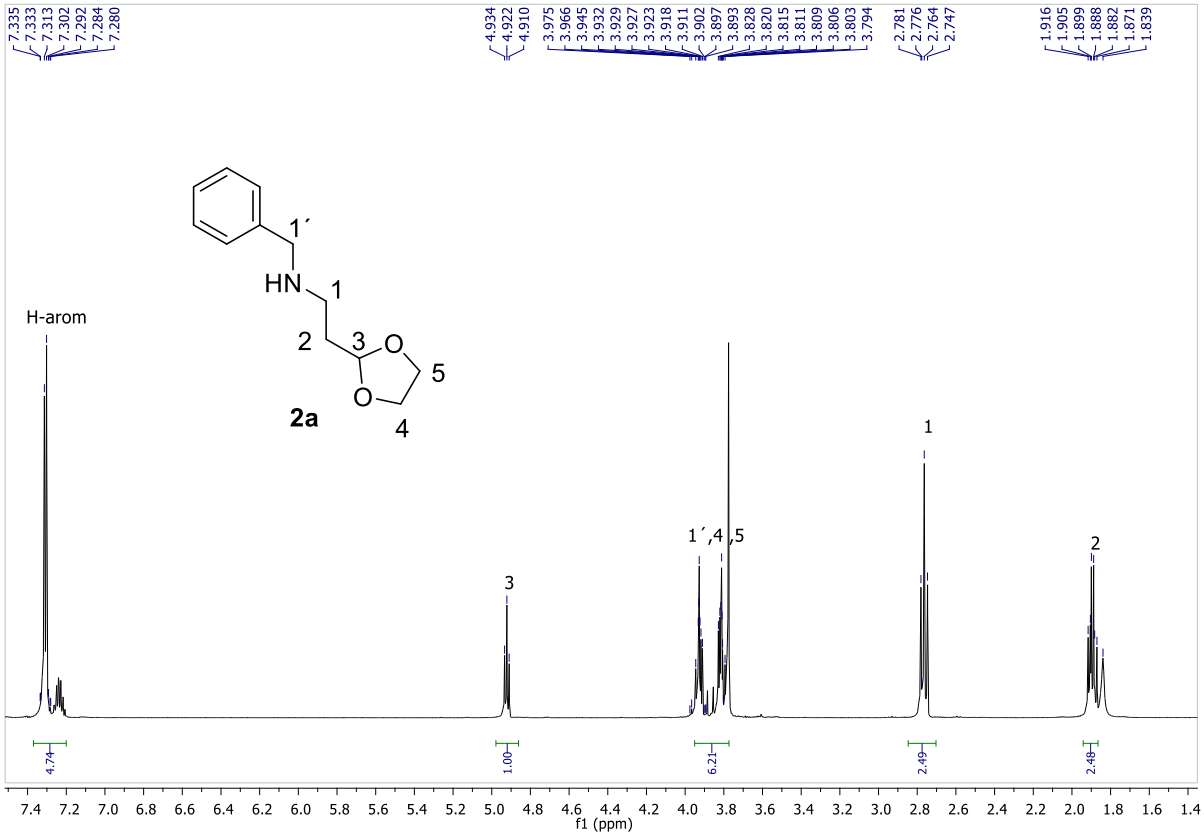
Espectro 1. RMN de ^{1}H del compuesto **2b**.

En el espectro de RMN-^{1}H se observan de 7.32 a 7.30 ppm una señal múltiple que integra para 5 hidrógenos asignada a los hidrógenos del anillo aromático. En 4.88 ppm se observa una señal doble de dobles con una constante de acoplamiento de J = 5.90 Hz para cada una, que integra para un hidrógeno asignada a H-3. En 3.93 y 3.83 ppm se encuentran dos señales múltiples que integran cada una para dos hidrógenos asignada a los hidrógenos del anillo de dioxolano. En 3.76 ppm se localiza una señal cuádruple con una constante de acoplamiento de J = 6.63 Hz, que integra para un hidrógeno asignada a H-1. En 2.60 y 1.86 ppm se hallan dos señales múltiples que integran cada una para dos hidrógenos asignadas a H-1 y H-2 respectivamente. Finalmente, en 1.34 ppm se encuentra una señal doble con una constante de acoplamiento de J = 6.63 Hz y que integra para un hidrógeno asignada a H-2.

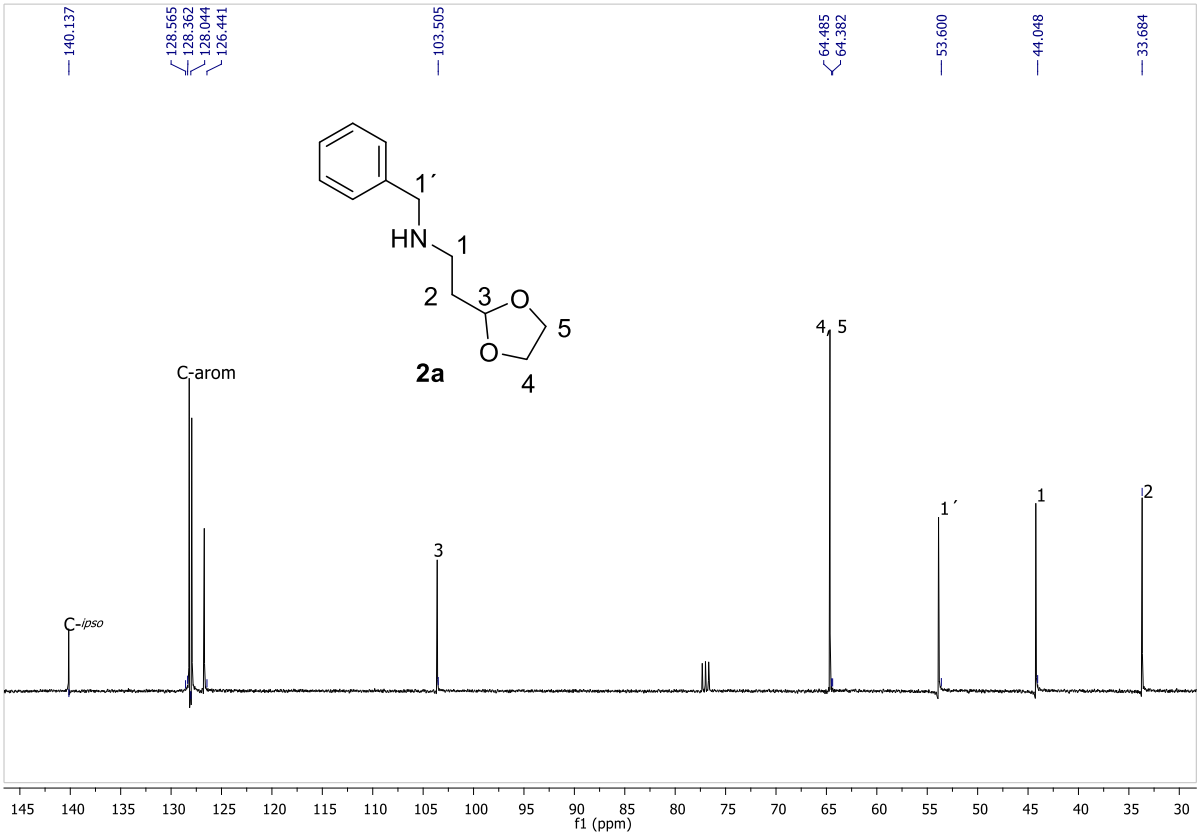


Espectro 2. RMN de ^{13}C del compuesto **2b**.

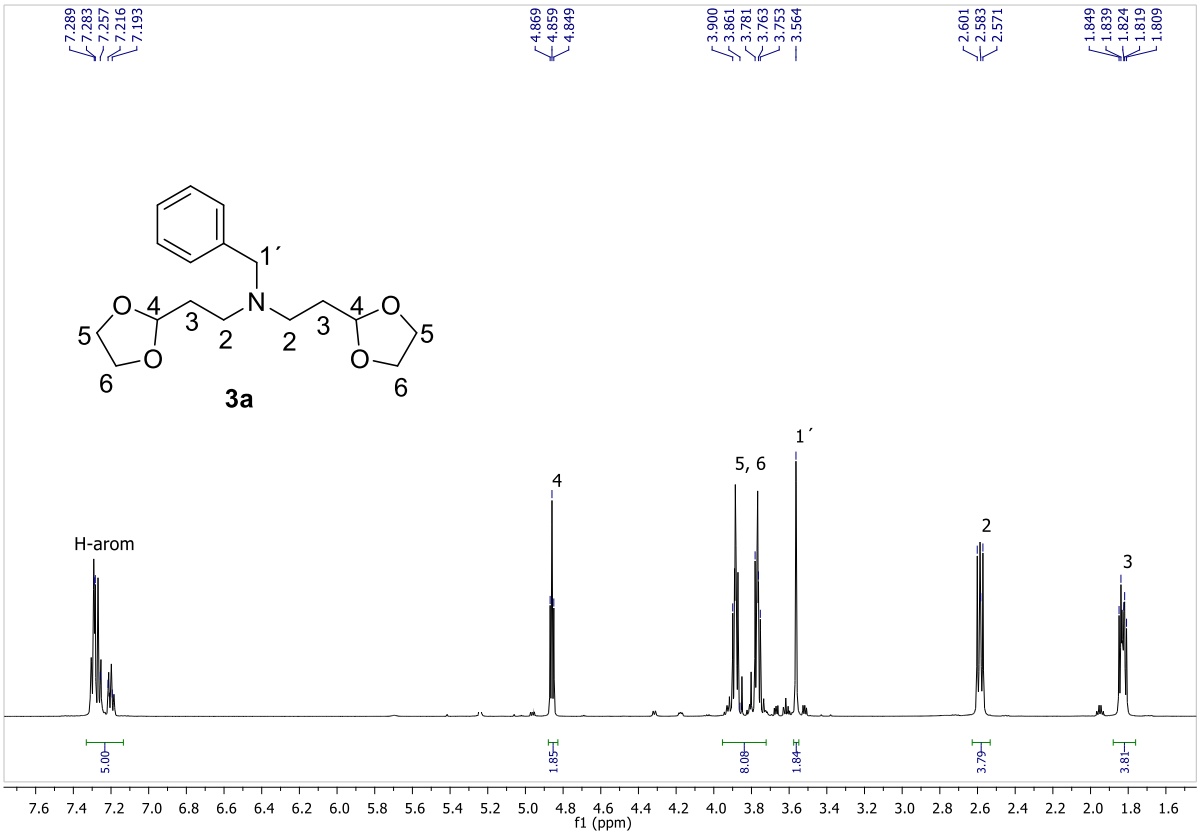
En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **2b**, la señal que nos indica que se obtuvo el producto deseado es la que aparece en 103.7 ppm que corresponde al carbono de acetal, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta.



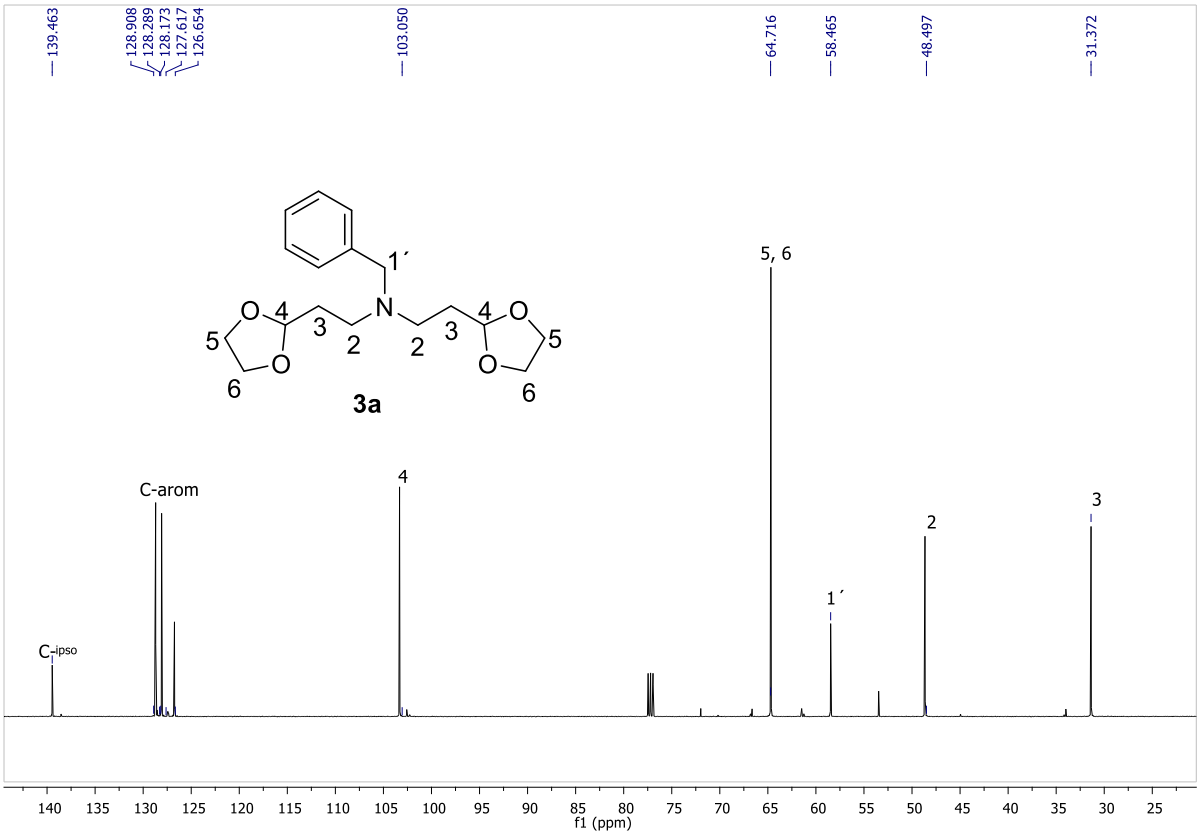
Espectro 3. RMN de ^{1}H del compuesto **2a**.



Espectro 4. RMN de ^{13}C del compuesto **2a**.



Espectro 5. RMN de ^{1}H del compuesto **3a**.



Espectro 6. RMN de ^{13}C del compuesto **3a**.

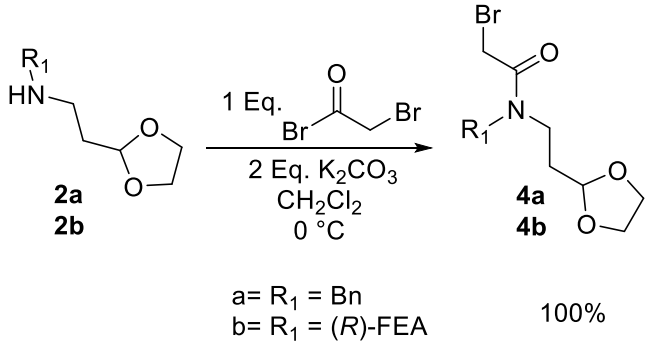
Una vez determinadas las condiciones para favorecer la formación de las aminas secundarias **2a,b** o terciarias **3a,b** derivadas del bromuro de etildioxolano, nos dimos a la tarea de utilizar a estos intermediarios en la síntesis de los diversos heterociclos diazepan, oxazepan o piperidina.

Primero, se describirán las pruebas realizadas para la síntesis de los compuestos diazepano y oxazepano.

La siguiente etapa fue llevar a cabo la condensación de las aminas secundarias **2a**,**b** con bromuro de bromoacetilo para formar las haloacetamidas **4a**,**b**. Para ello se siguieron las condiciones de reacción descritas por nuestro grupo de investigación[18] y consistieron en disolver a la amina secundaria **2a**,**b** en diclorometano y adicionar en una solución acuosa 2 eq. de K_2CO_3.

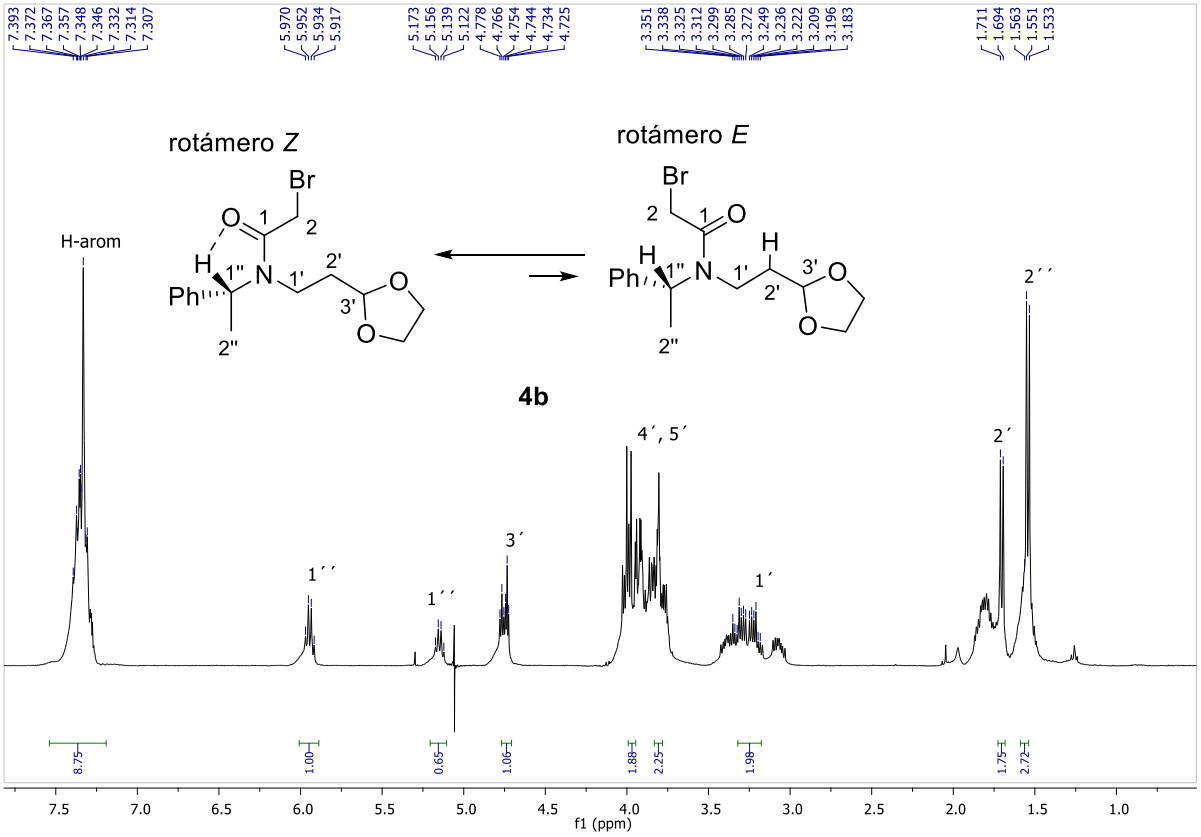
[18] Tesis doctoral; M.C. Cesar Eustaquio Armenta; **2013**

Posteriormente la mezcla de reacción se llevó a 0 °C y finalmente se adicionó 1.0 eq. de bromuro de bromoacetilo (la reacción se siguió por CCF y para ambas aminas **2a,b** el tiempo de reacción fue de 1 h). La reacción fue extraída con diclorometano, filtró y evaporó a presión reducida. El rendimiento para los compuestos **4a**,**b** fue del 100% (Esquema 12).



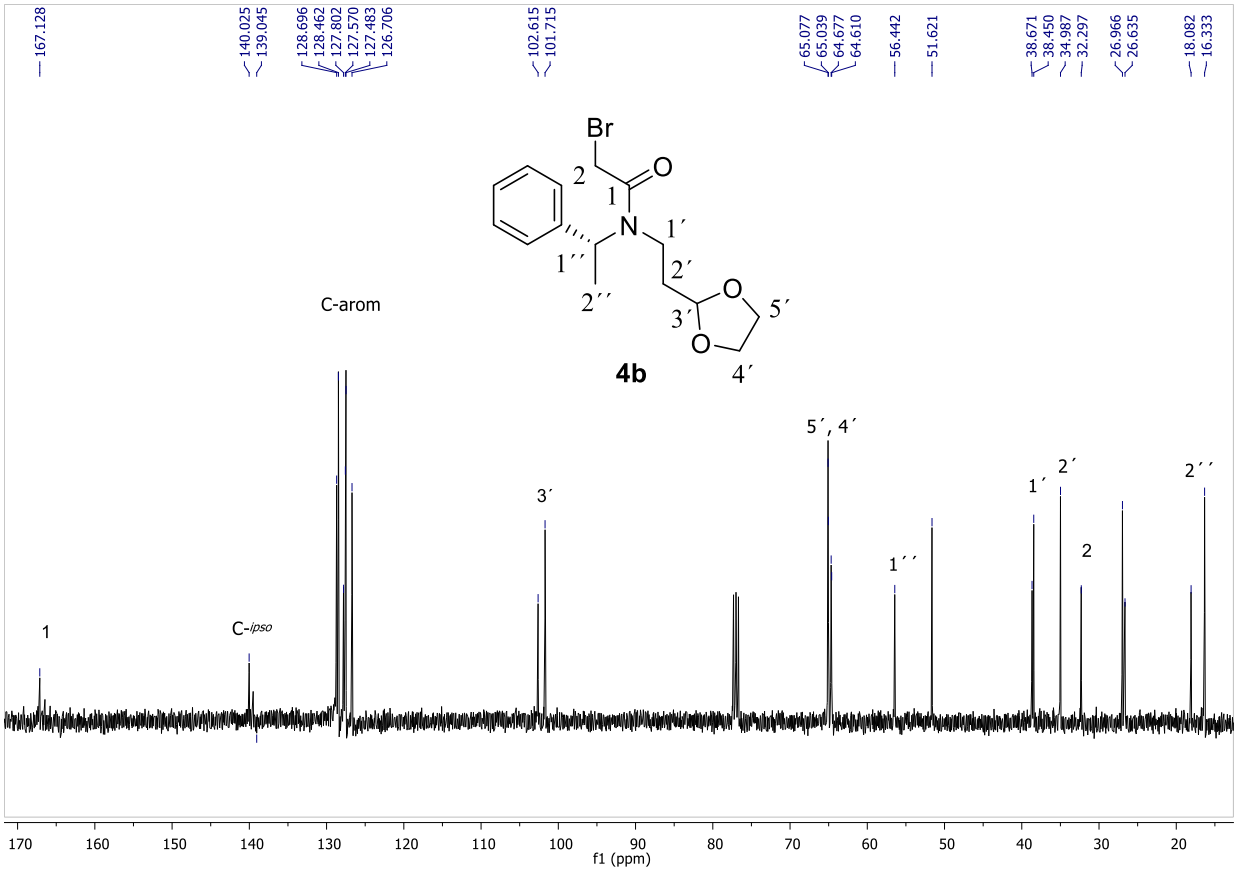
Esquema 12. Síntesis de compuestos **4a y 4b**

El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **4b** es un espectro de segundo orden debido a que se trata de una amida terciaria, esto genera que todas las señales se observen por duplicado debido a la existencia de los rotámeros *Z* y *E*. Aún con esto, las señales que nos confirman que se obtuvo el compuesto deseado son las que aparecen en 5.97 y 5.17 ppm que se observan como señales cuadruples con una constante de acoplamiento J = 7.05 Hz, con estas señales también pudimos determinar que el equilibrio esta desplazado hacia el rotámero *Z*, esto podría deberse a que el hidrógeno H-1'' es más ácido que el hidrógeno H-1', por lo que el puente de hidrógeno es más fuerte que en el rotámero *E*. De 4.0 a 3.71 ppm se encuentra un paquete de señales donde se encuentran los hidrógenos H-2. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.

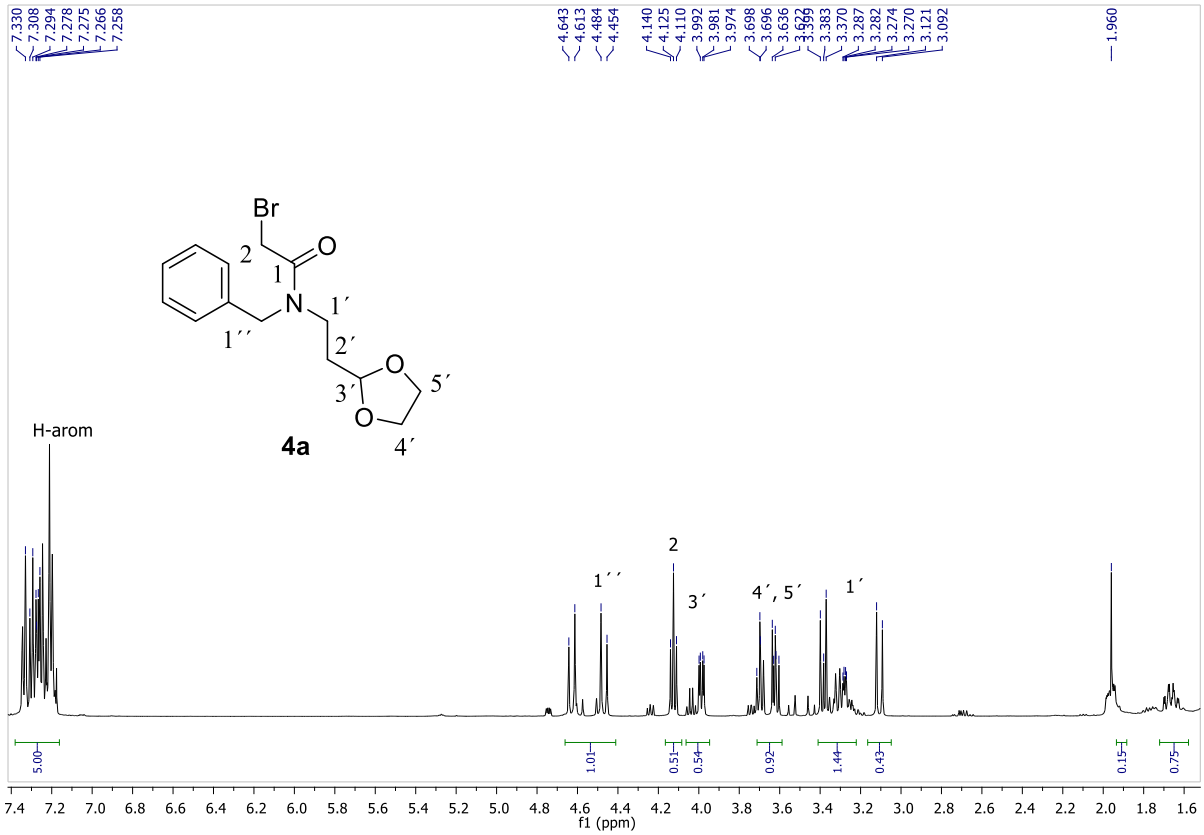


Espectro 7. RMN de ^{1}H del compuesto **4b**.

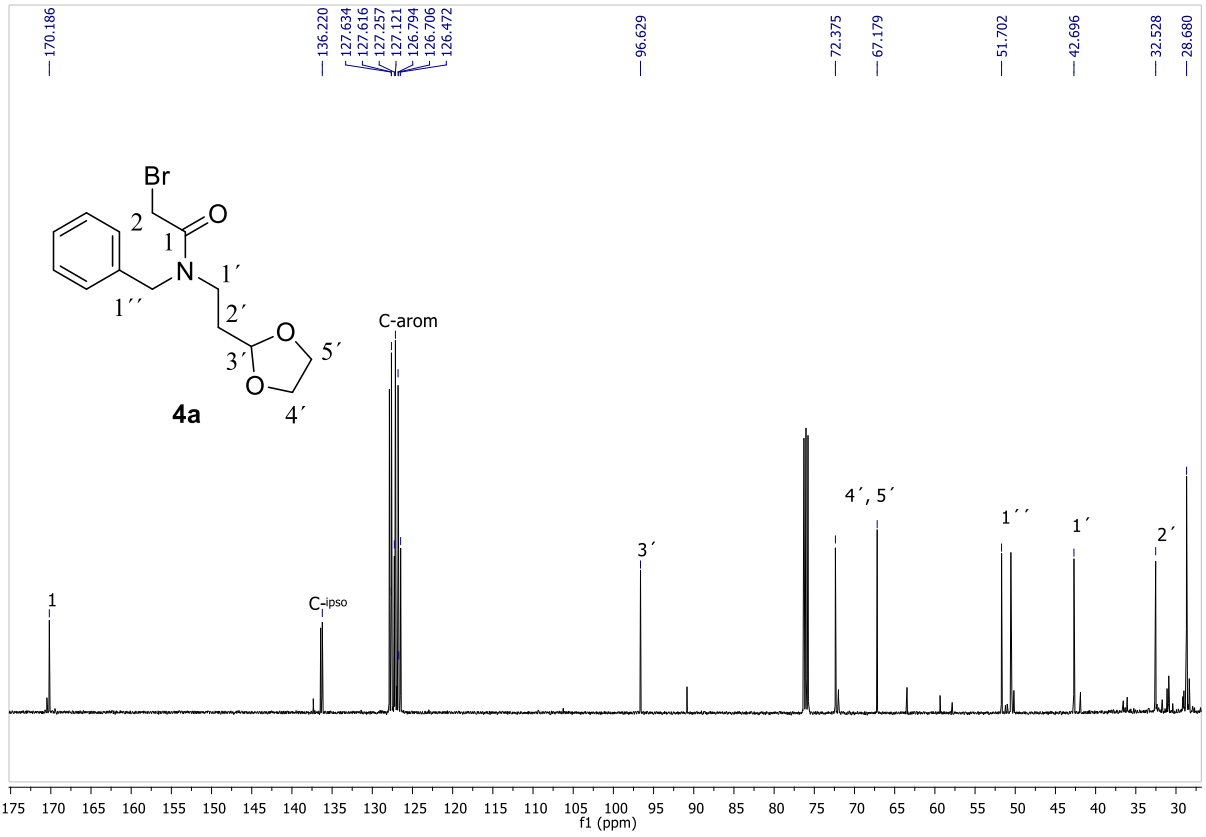
En el espectro de RMN de ^{13}C, se observa nuevamente un espectro de segundo orden. La señal que nos indica que se obtuvo el producto deseado es la que aparece en 167.1 ppm que corresponde al carbonilo de amida C-1.



Espectro 8. RMN de ^{13}C del compuesto **4b**.



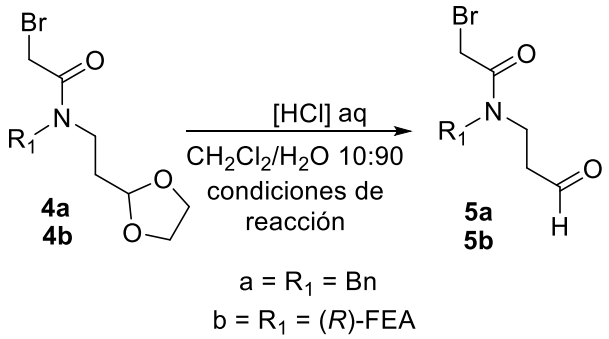
Espectro 9. RMN de ^{1}H del compuesto **4a**.



Espectro 10. RMN de ^{13}C del compuesto **4a**.

Una vez sintetizadas las haloacetamidas protegidas llevamos a cabo un estudio para remoción del grupo acetal y así acceder a los aldehídos **5a** y **5b**, para ello realizando una búsqueda bibliográfica encontramos que las condiciones de reacción más utilizadas para la remoción del agente protector son usando ácido clorhídrico en diversos disolventes[19] (Esquema 13), siendo el más utilizado una mezcla de CH_2Cl_2/H_2O y diversas concentraciones de ácido clorhídrico aq. Los resultados más sobresalientes se encuentran resumidos en la siguiente (Tabla 2).

[19] Tesis doctoral; M.C. Cesar Eustaquio Armenta; **2013**



Esquema 13. Síntesis de compuestos **5a y 5b**

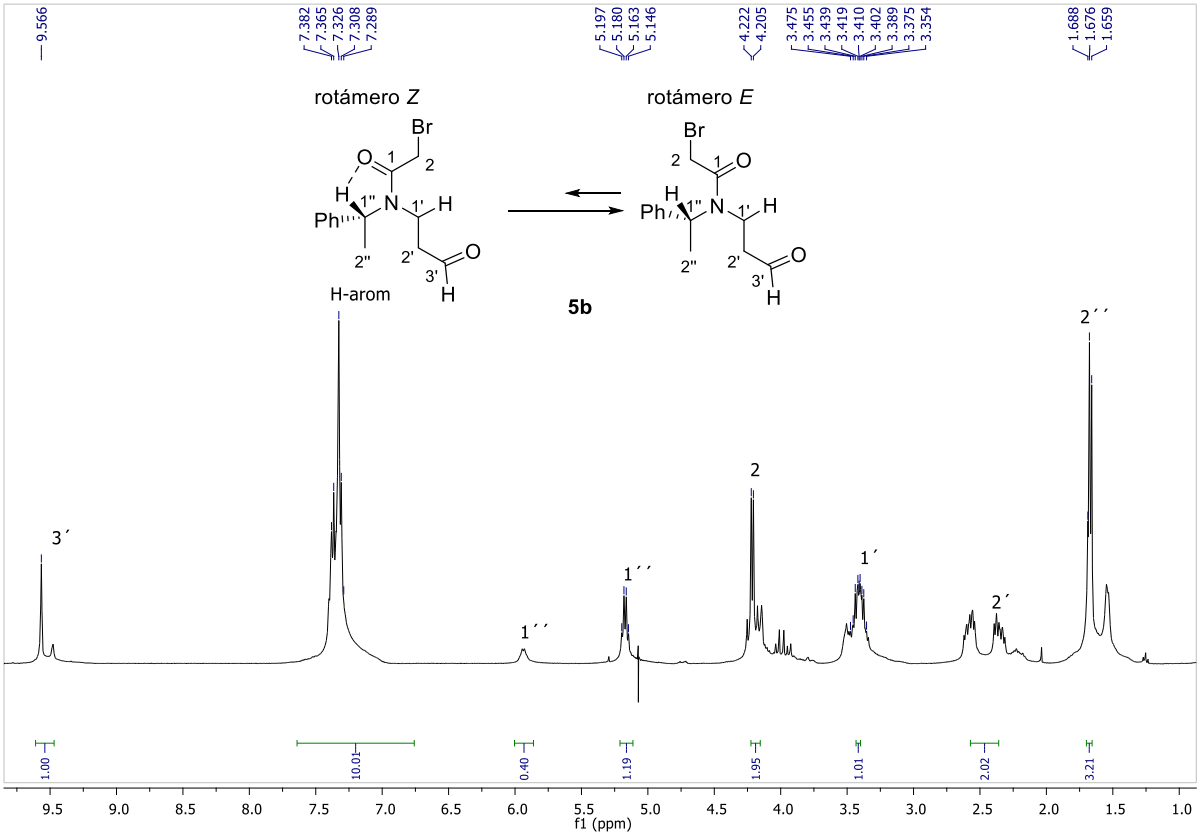
Tabla 2. Condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos **5a,b**

Exp.	**Amina**	**[HCl] N**	**T °C**	**t h**	**Rdto. (%) 5a ó 5b**
1	**4a**	5	Reflujo	2	--
2	**4b**	5	Reflujo	2	--
3	**4a**	2	Reflujo	2	--
4	**4b**	2	Reflujo	2	--
5	**4a**	1	Reflujo	2	15
6	**4b**	1	Reflujo	2	18
7	**4a**	1	T.a.	10	48
8	**4b**	1	T.a.	10	41
9	**4a**	0.5	T.a.	8	70
10	**4b**	0.5	T.a.	8	66
11	**4a**	0.2	T.a.	6	100
12	**4b**	0.2	T.a.	6	100

El primer ensayo se llevó a cabo utilizando las condiciones de reacción descritas por Inamura y colaboradores[20] (Exp. 1 y 2) las cuales consistieron en disolver a la haloacetamida protegida **4a** ó **4b** en la mínima cantidad de diclorometano y posteriormente se adicionó una solución acuosa de HCl *5N*, la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo y después de dos horas de reacción se observó por CCF la degradación de la materia prima. Este resultado probablemente fue debido a la alta concentración del ácido clorhídrico usado, por lo que decidimos disminuir la concentración normal de la solución a *2N* (Exp. 3 y 4) y nuevamente la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo, el resultado fue nuevamente la degradación de la materia prima. Se continuaron realizando ensayos (Exp. 5-10) variando la concentración normal del ácido clorhídrico y se determinó que las condiciones óptimas (Exp. 11 y 12) para llevar a cabo la desprotección del grupo carbonilo fueron al utilizar una concentración 0.2*N* de ácido clorhídrico a temperatura ambiente y después 6 h de reacción se obtuvieron los compuestos desprotegidos **5a** y **5b** en un rendimiento cuantitativo.

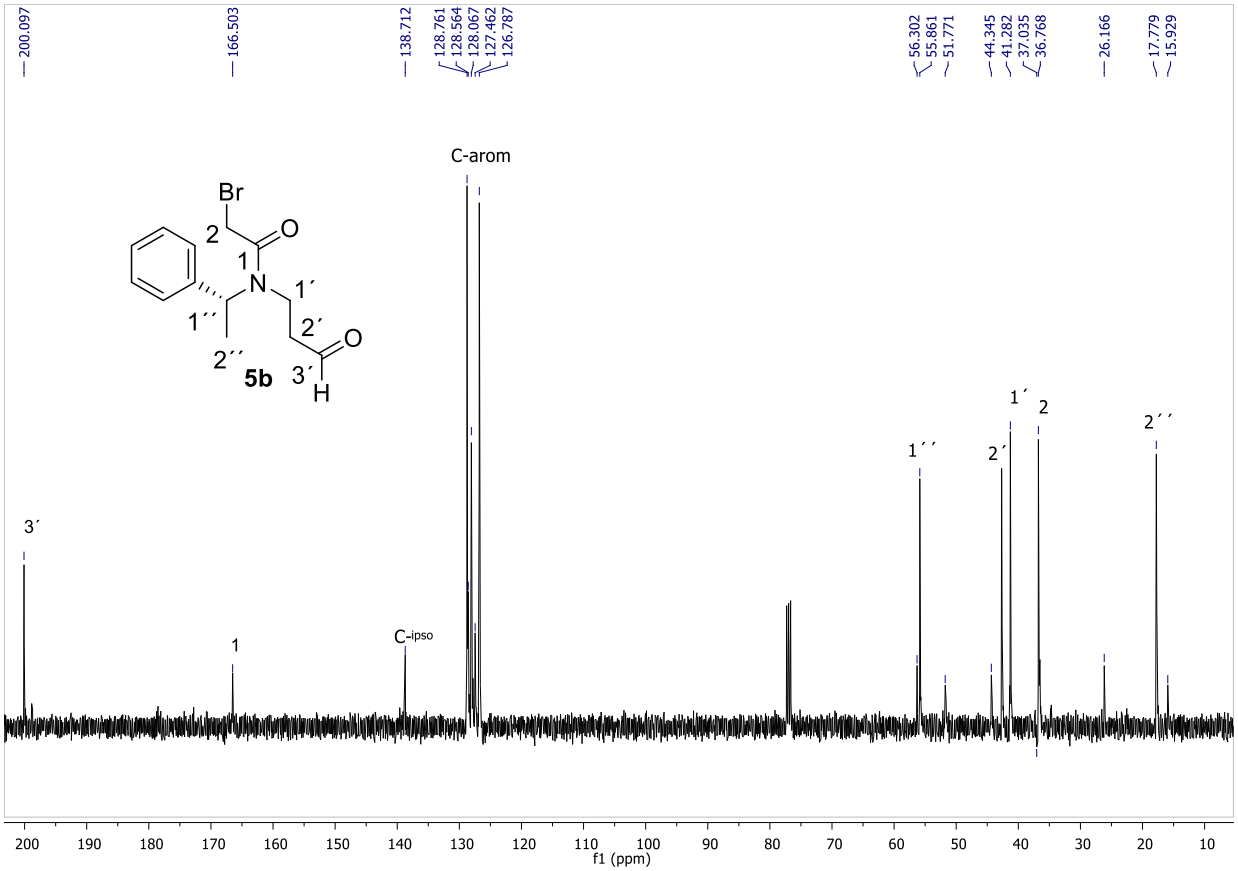
A continuación, se muestra el espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **5b**. La señal que nos indica que se obtuvo el producto de desprotección es la que aparece en 9.56 ppm como una señal simple que integra para un hidrógeno y fue asignada a H-3', característica para aldehídos. Un efecto interesante que se observa que después de la desprotección del grupo carbonilo fue que el equilibrio de los rotámeros *Z* y *E* para estos compuestos está desplazado hacia el rotámero *E*, esto podría deberse a que el hidrógeno H-1' después de la desprotección ahora es más ácido que el hidrógeno H-1'' y por ello hace un puente de hidrógeno más fuerte con el grupo carbonilo C-1.

[20] Inamura, S.; Ishihara, Y.; Hattori, T.; Kurasawa, O.; Matsushita, Y.; Sugihara, Y.; Kanzaki, N.; Lizawa, Y.;Baba, M.; Hashiguchi, S. *Chem. Pharm. Bull*. **2004**, *52*, 63

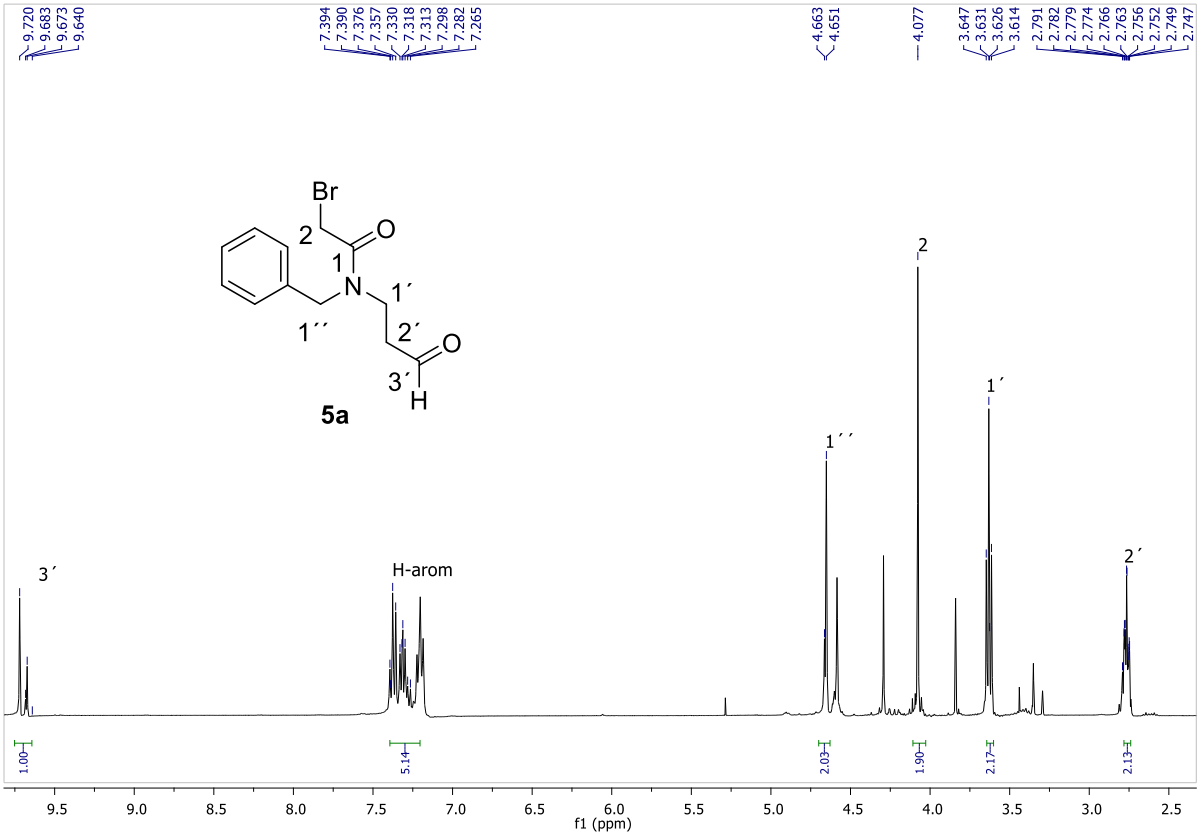


Espectro 11. RMN de ^{1}H del compuesto **5b**.

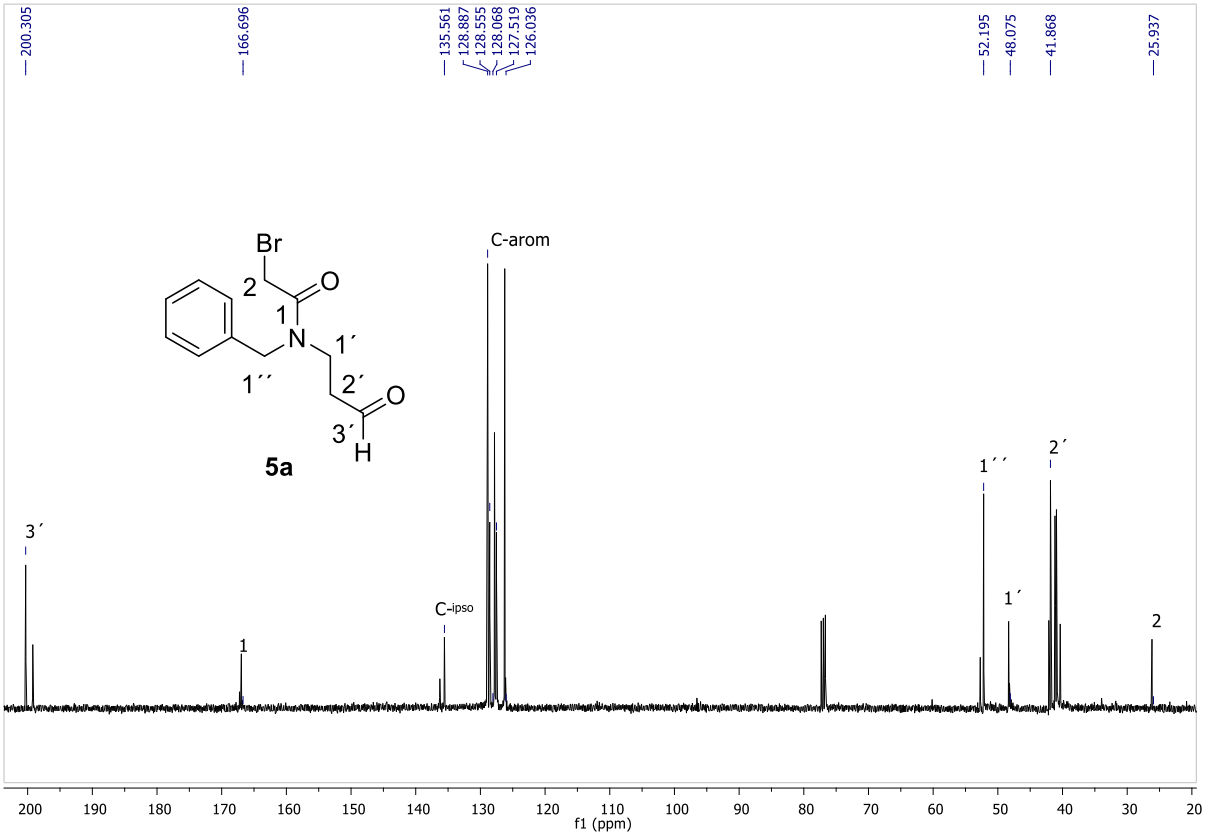
En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5b,** la señal en 200.1 ppm es la que nos indica que se obtuvo el producto deseado, las demás señales corresponden a la estructura propuesta.



Espectro 12. RMN de ^{13}C del compuesto **5b**.



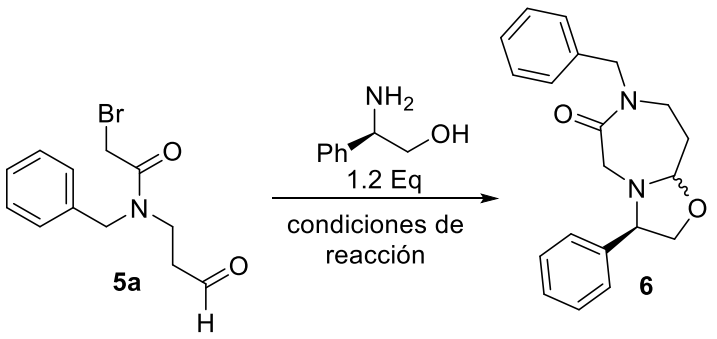
Espectro 13. RMN de ^{1}H del compuesto **5a**.



Espectro 14. RMN de ^{13}C del compuesto **5a**.

Con los intermediarios **5a** y **5b** en mano, se comenzó la preparación de los correspondientes compuestos diazepano (**6a**) a partir del derivado de benzilamina y oxazepano (**6b**) a partir del derivado de (*R*)-feniletilamina.

Para la síntesis del compuesto **6a** se partió de la haloacetamida hidrolizada **5a** mediante una reacción de lactimización de Meyers, utilizando al (*R*)-(-)-2-fenilglicinol como inductor quiral (Esquema 20). Las condiciones de reacción utilizadas se resumen en la siguiente tabla 4.



Esquema 14. **S**íntesis de diazepano **6**

Tabla 3. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto **6a.**

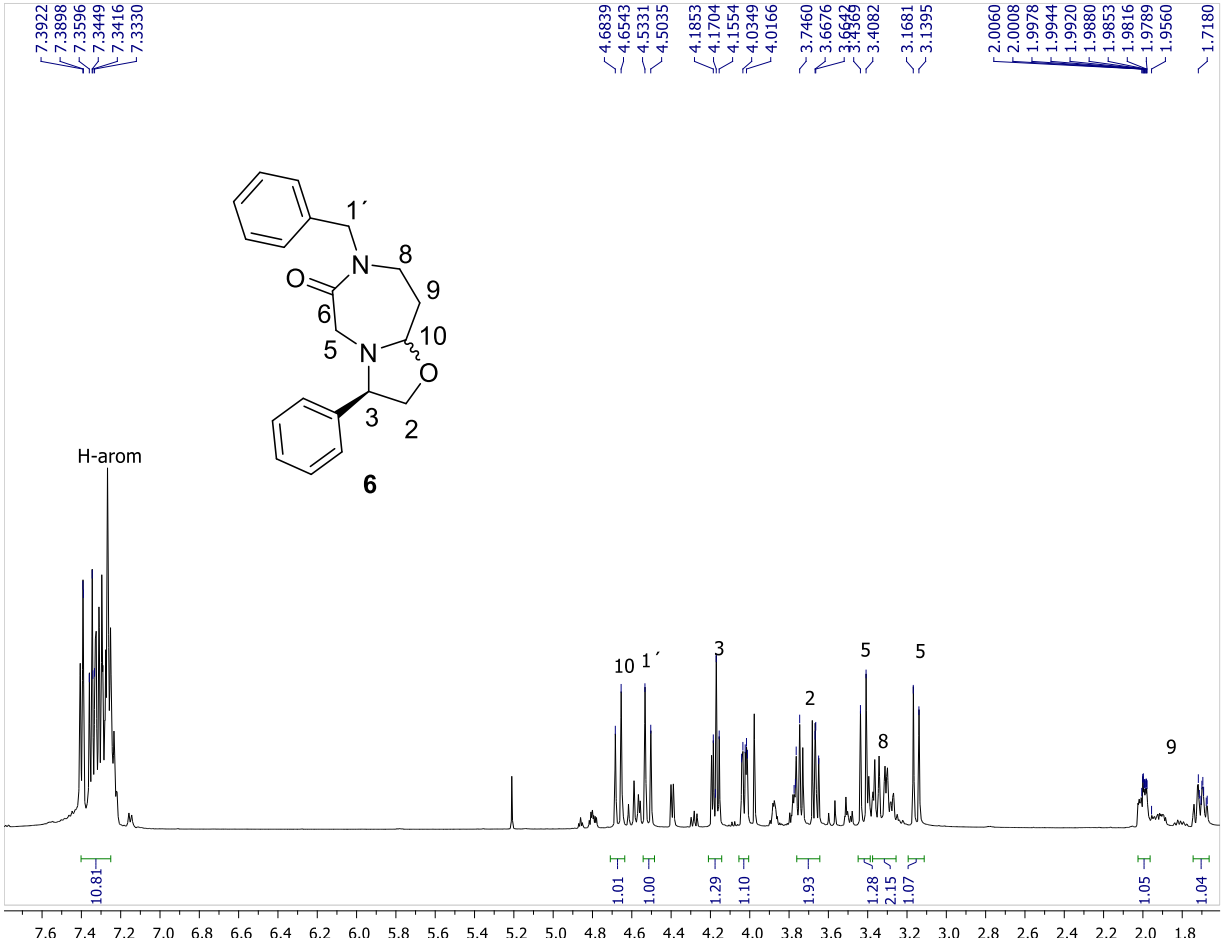
Exp.	**Disolvente**	**Base** **1 eq.**	**T** **°C**	**t** **h**	**Rdto. (%)** **6a**
1	DCM	Et_3N	0	9	40
2	DCM	Et_3N	Reflujo	9	42
3	Acetonitrilo	Et_3N	Reflujo	9	49
4	Acetonitrilo	K_2CO_3	Reflujo	11	66
5	Tolueno	K_2CO_3	Reflujo	7	87

El primer ensayo para llevar a cabo la lactamización de Meyers fue al utilizar las condiciones descritas por Bouet y colaboradores[21] (Exp. 1), las cuales consistieron en disolver a la haloamida **5a** en diclorometano, adicionar 1 eq. de trietilamina a una temperatura de 0 °C, después de 9 h de reacción se obtuvo el compuesto deseado en una relación diasteromérica de 70:30 determinada directamente del espectro de RMN de ^{1}H del crudo de reacción y un porcentaje de conversión del 40% después de ser purificado por CC. La recuperación de materia prima nos indicaba que hacía falta energía de activación en el sistema, por lo que se llevó a cabo el mismo experimento a temperatura de reflujo (Exp. 2), el resultado fue un ligero incremento en el rendimiento químico. Decidimos utilizar como disolvente acetonitrilo el cual tiene un punto de

[21] Bouet, A.; Oudeyer, S.; Dupas, G.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**, *19*, 2396.

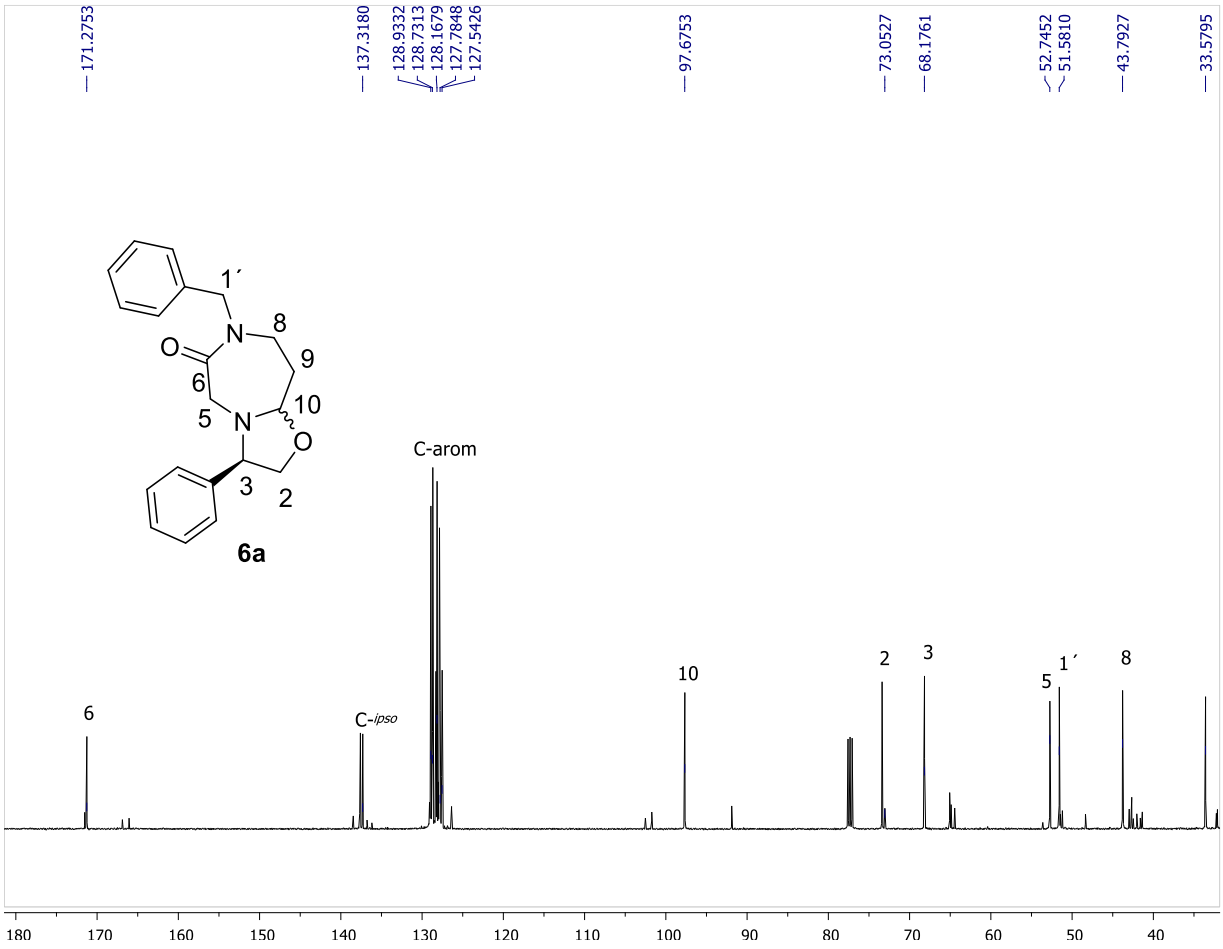
ebullición mayor que el diclorometano (Exp. 3), se adicionó trietilamina y después de 9 h de reacción se obtuvo el producto deseado en un 49% de porcentaje de conversión. Después de los resultados obtenidos, decidimos cambiar la naturaleza de la base, ya que la trietilamina podría no estar neutralizando el ácido generado in-situ el cual podría inhibir el curso de la reacción, decidimos usar las condiciones del experimento 3 pero ahora usando como base K_2CO_3 (Exp. 4), después de 11 h de reacción se obtuvo el producto deseado en un 66% de rendimiento. Finalmente, el mejor resultado se obtuvo al usar como disolvente al tolueno, el cual tiene un punto de ebullición mayor que el acetonitrilo, como base K_2CO_3 y usando una trampa Dean-Stark para la remoción azeotropica de agua, la cual podría estar inhibiendo la reacción, el resultado fue la obtención del producto deseado en un 87% de rendimiento. Cabe mencionar que en ninguno de los ensayos hubo mejora en la relación diasteromérica.

En el espectro de RMN-^{1}H del compuesto **6** se observan las siguientes señales. En 7.36 ppm una señal múltiple que integra para 10 hidrógenos asignada a los hidrógenos de los anillos aromáticos, en 4.64 ppm una señal triple que integra para uno asignada al hidrógeno base de la función oxazol, las demás señales corresponden a la estructura del producto.



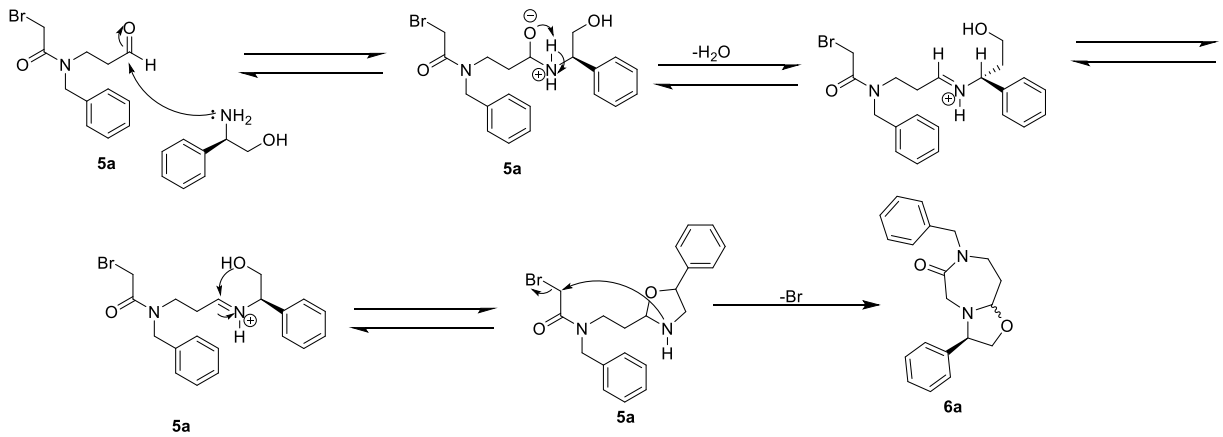
Espectro 15. RMN de ^{1}H del compuesto **6**.

En el espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 171.2 ppm asignada al carbono del carbonilo de amida, en 97.67 ppm una señal asignada al carbono de oxazolidina. Las demás señales corresponden a la estructura del producto.



Espectro 16. RMN de ^{13}C del compuesto **6a**.

El mecanismo propuesto para la formación del producto **6** es el siguiente.



Esquema 15. Mecanismo de reaccion para la síntesis de diazepano **6**

De acuerdo con los objetivos planteados, la siguiente etapa fue el estudio de la reactividad del compuesto **6,** aprovechando en el caso de la función amidica la capacidad que tiene de reaccionar con electrófilos, a través de la formación de ión enolato y del carbono hemiaminal a través de una reacción de apertura con nucleofilos, por ejemplo, reactivos organometalicos (Figura 5).

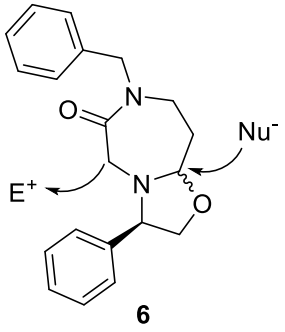
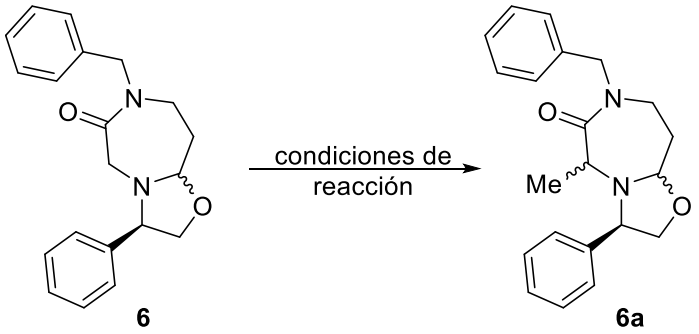


Figura 5. Diazepano

El estudio se comenzó probando reacciones de alquilación en el carbono α al carbonilo de amida, mediante la formación de un ión enolato usando como electrófilo yoduro de metilo (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de diazepano **6a**

Los resultados más importantes se muestran a continuación en la siguiente tabla 4.

Tabla 4. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto **6a.**

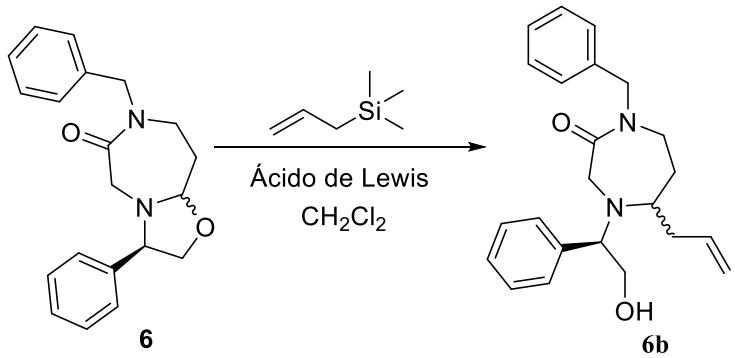
Exp.	**Base**	**T ºC**	**t h**	**Rdto. %**
1	*n*-BuLi	0	6	MP
2	*n*-BuLi	-78	5	MP
3	LiHMDS	0	6	MP
4	LiHMDS	-78	5	MP

Todos los ensayos se llevaron a cabo usando dos equivalentes de base y como disolvente THF.

Desafortunadamente, en todos los experimentos realizados no se logró obtener el compuesto **6a** y sólo se recuperó materia prima.

Otra de las pruebas que se realizó fue el intentar llevar a cabo la apertura del carbono hemiaminal mediante una reacción de sustitución nucleofílica con alil trimetilsilano y un ácido de Lewis. (Esquema 17).

En la siguiente tabla 5, se muestran los resultados obtenidos de este estudio.



Esquema 17. **Sí**ntesis del compuesto **6b**

Tabla 5. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto **6b.**

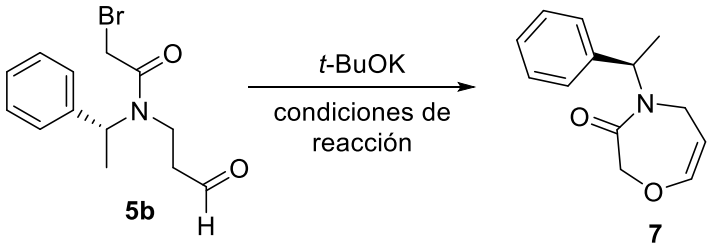
Exp.	**Ac. Lewis**	**T** **º C**	**T** **h**	**Rdto.** **%**
1	$TiCl_4$	-78	9	MP
2	$TiCl_4$	0	8	MP
3	BF_3*OEt_2	0	8	MP
4	BF_3*OEt_2	-78	9	MP

En todos los ensayos se utilizaron 1.5 equivalentes del ácido de Lewis, 1.5 equivalentes del trimetilalilsilano y como disolvente DCM.

El primer ensayo se llevó a cabo utilizando las condiciones descritas por Hassan y colaboradores,[22] estas consistieron en disolver en diclorometano al compuesto **6** llevándolo a una temperatura de -78 °C y finalmente se adicionó 1.5 equivalentes de $TiCl_4$, después de prolongados tiempos de reacción únicamente se recuperó materia prima (Exp. 1). Decidimos llevar a cabo el mismo experimento pero esta vez a una temperatura de 0 °C, pero el resultado fue el mismo (Exp. 2). Se llevaron a cabo experimentos usando como ácido de Lewis BF_3*OEt_2 pero no hubo reacción (Exp. 3 y 4), se recuperó materia prima. Estos resultados podrían ser resultado de la pobre reactividad de la oxazilidina y a la baja nucleofilicidad del trimetilalilsilano, por lo que más adelante, se llevaran a cabo estudios con otros nucleofilos más fuertes como reactivos de Grignard.

Para el estudio de la formación del heterociclo oxazepanona **7** se utilizó el compuesto **5b** (Esquema 18) al hacerlo reaccionar con una base y así obtener el correspondiente oxazepano. Se realizaron diferentes pruebas, variando el disolvente, los equivalentes de la base y el tiempo, los resultados más importantes se presentan en la siguiente tabla (Tabla 6).

[22] Hassan S. Iden. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 3425.



Esquema 18. S**í**ntesis de oxazepano **7**

Tabla 6. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto **7.**

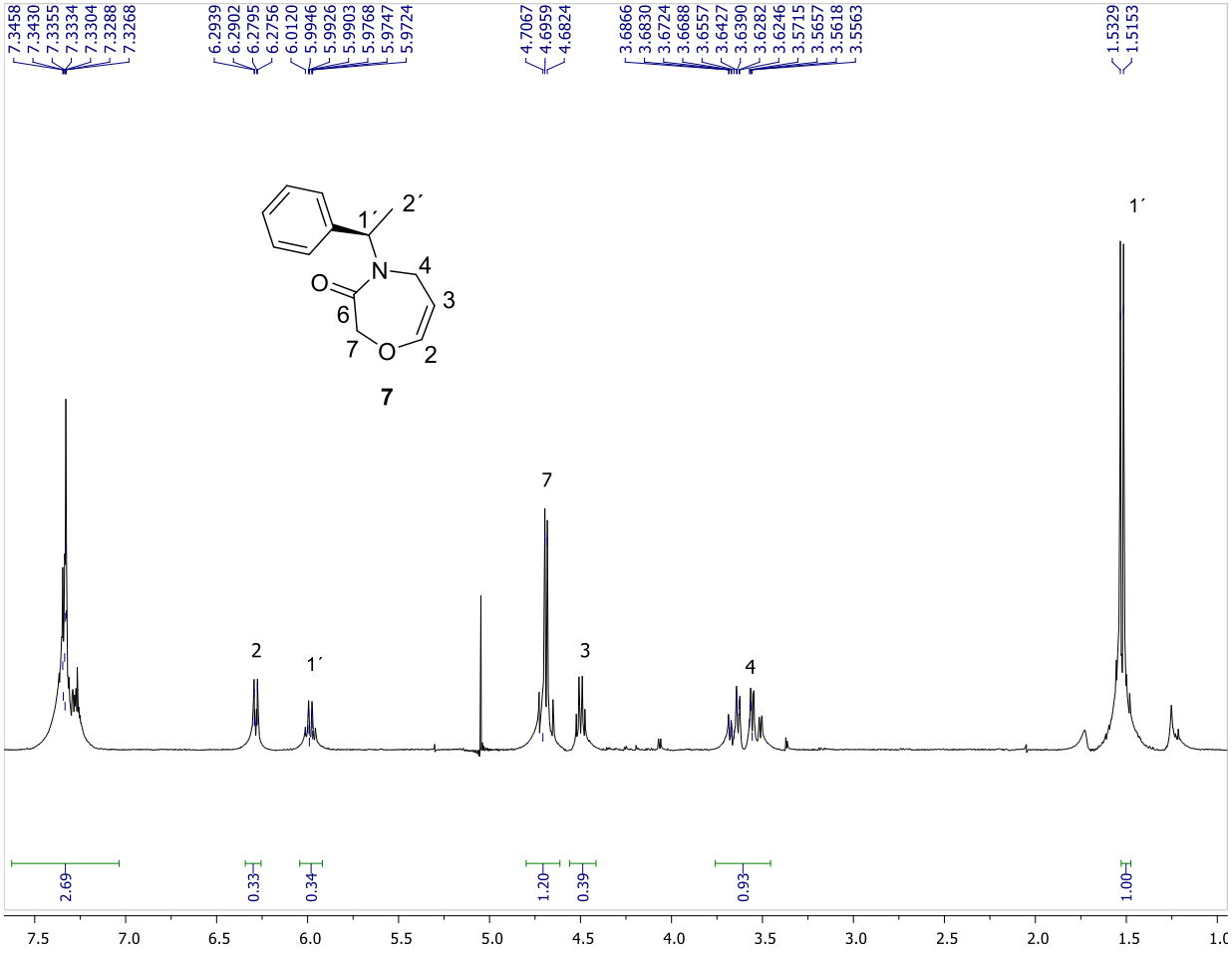
Exp.	**Eq. de *t*-BuOK**	**Disolvente**	**Tiempo h**	**Rdto. (%) 7**
1	1	THF	14	25
2	2	THF	12	35
3	2	Tolueno	7	76

Todos los experimentos fueron llevados a cabo a temperatura de reflujo.

El primer ensayo (Exp. 1) se realizó utilizando las condiciones de reacción descritas por Garst y colaboradores,[23] que consistieron el disolver a la materia prima en THF anhidro, posteriormente se adicionó 1 eq. en suspensión de THF anhidro de *t*-BuOK y se llevó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo, después de 14 h se obtuvo el producto **7** en un rendimiento del 25%, este resultado podría ser debido a la baja solubilidad del *t*-BuOK, por lo que dedicimos incrementar el número de equivalentes de base (Exp. 2) con las condiciones antes mencionadas, el resultado, fue un ligero incremento en el rendimiento de la reacción. Decidimos llevar a cabo una tercera prueba (Exp. 3), cambiando la naturaleza del disolvente a uno no polar con mayor punto de ebullición para observar si podría así favorecer aún más el producto termodinamico, usando las condiciones del experimento 3, fue posible obtener el producto **7** en un 76% de rendimiento.

[23] Garst, M. E.; Dolby, L. J.; Esdandiari, S.; Avey, A. A.; Mackenzie, V. R.; Muchmore, D. C. PTC. Int. Appl., 2007041048, 2007, 12.

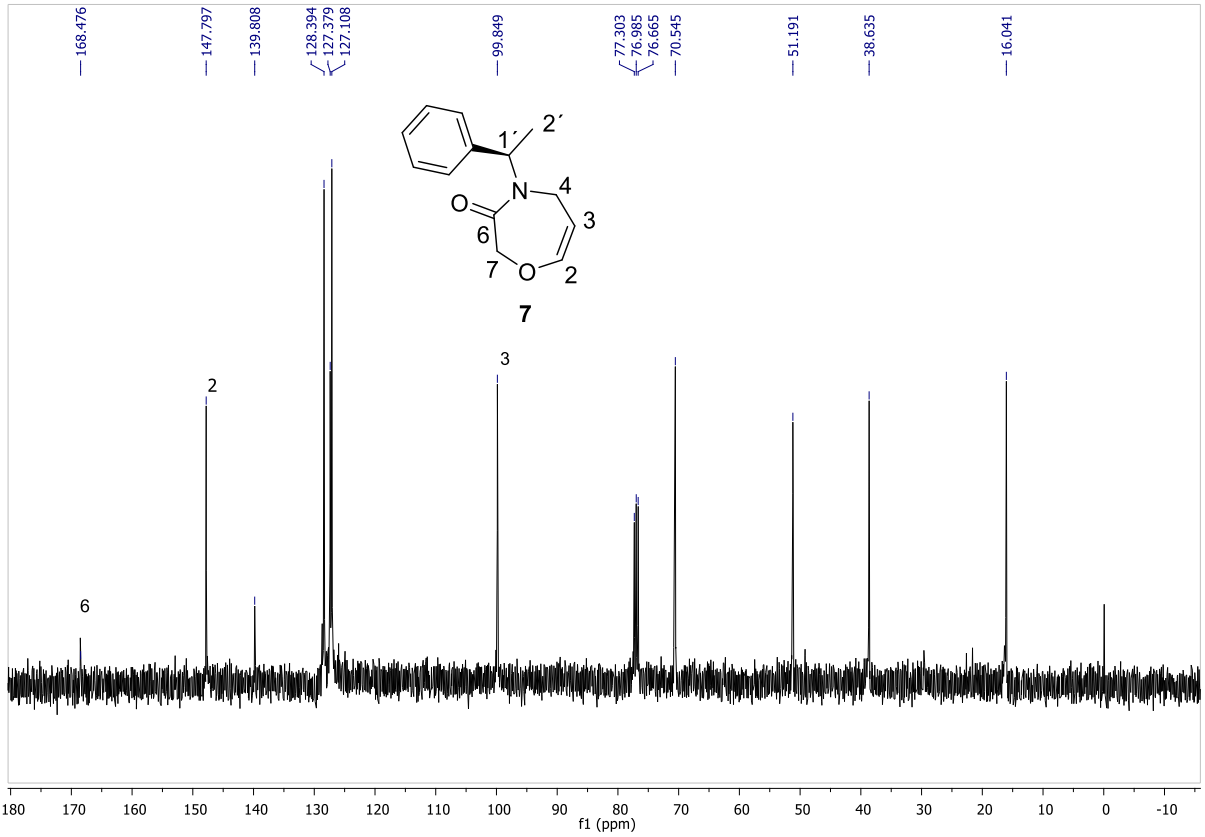
En el espectro de RMN ^{1}H del compuesto **7** se observa una señal múltiple en 7.28 ppm que integra para cinco hidrógenos asignada a los hidrógenos del anillo aromático, en 6.30 ppm una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno vinílico H-2 con una constante de acoplamiento de 2.4, 7.2 Hz, en 6.01 ppm una señal cuádruple que integra para un hidrógeno asignada al H-1´ con una constante de acoplamiento de *J*= 6.8, 7.2 Hz en 5.16 ppm una señal cuádruple que integra para uno asignada al hidrógeno bencílico, en 4.45 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignado a H-3, las demás señales corresponden con la estructura propuesta.



Espectro 17. RMN de ^{1}H del compuesto **7**.

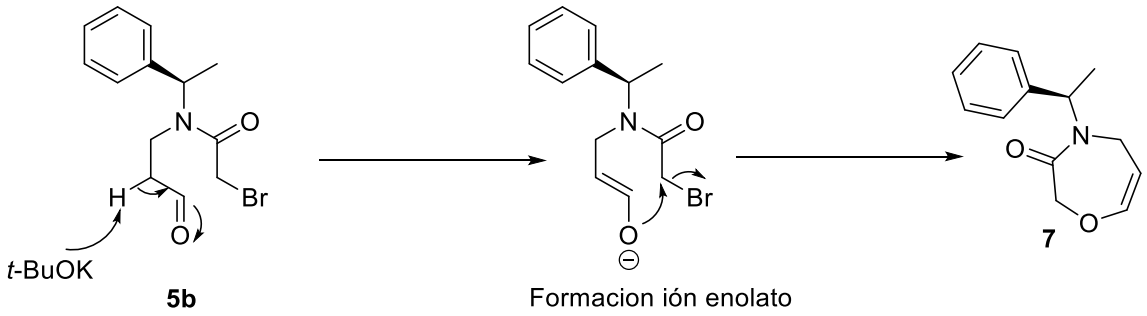
En el espectro de RMN ^{13}C se puede observar una señal en 168.4 ppm asignada al carbono de la amida, en 147.7 ppm y 99.8 ppm dos señales asignadas a los carbonos vinílicos, en 70.54

ppm una señal asignada al carbono alfa a la amida, las demás señales corresponden a la estructura del producto.



Espectro 18. RMN de ^{13}C del compuesto **7**.

El mecanismo propuesto para la formación del producto **7** es el siguiente.



Esquema 19. Mecanismo de reaccion para la síntesis de oxazepano **7**

De la misma forma que el compuesto **6,** se planteó realizar un estudio de la reactividad del compuesto **7** aprovechando la presencia del grupo funcional amídico frente a agentes electrofílicos o del éter vinílico que al poder introducir su par electrónico puede reaccionar con un electrófilo y generar insitu un oxocarbenio que podría reaccionar frente nucleofilos (Figura 6).

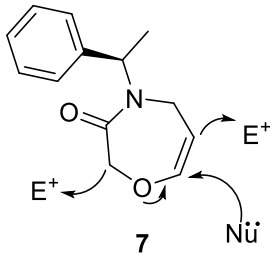
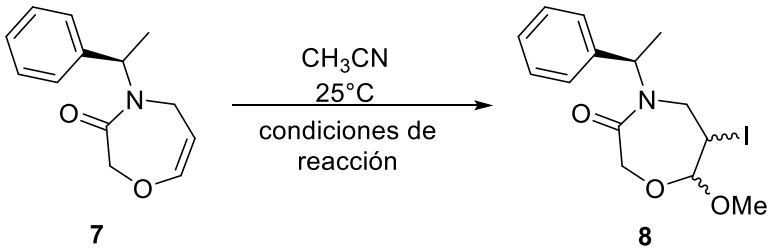


Figura 6. Oxazepano

El primer estudio de reactividad que se realizó al compuesto **7** fue al funcionalizar el éter vinílico presente en la estructura (Esquema 20).



Esquema 20. **S**íntesis del compuesto **8**

El primer ensayo realizado fue al utilizar las condiciones descritas por Yuan,[24] (Exp. 1) con ello se obtuvo una mezcla de productos **8** en una relación casi 1:1 determinada del espectro de RMN de ^{1}H del crudo de reacción. Posteriormente, se realizaron diversos cambios en las condiciones originales, variando los equivalentes de metanol, (diacetoxiyodo)benceno, yodo y el tiempo de reacción. El mejor resultado se obtuvo (Exp. 3) al utilizar 10 equivalentes de metanol, 1.2 eq.

[24] Yuan Wenjiao,;Liu Yali,; Chunbao Li, *Synlett* **2017,** *28.*

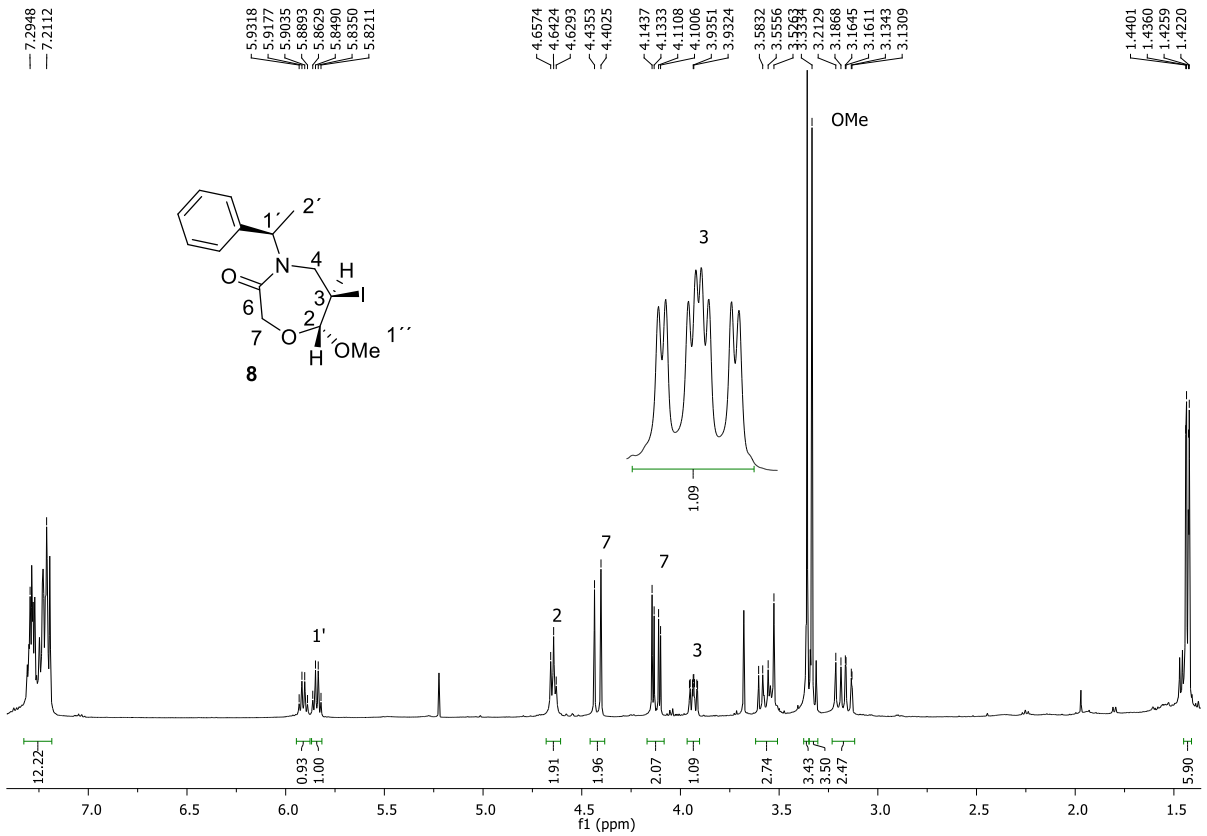
de (diacetoxiyodo)benceno, 0.6 eq. de yodo, después de 3 h se obtuvo la mezcla inseparable de productos **8** en un rendimiento del 48% (Tabla 7).

Tabla 7. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto **8.**

Exp.	**Eq. MeOH**	**Eq. $PhI(OAc)_2$**	**Eq. I_2**	**t h**	**Rdto (%) 10**
1	14	1.7	1.2	2	22
2	12	1.5	1	2	35
3	10	1.2	0.6	3	48
4	8	1	1	4	40
5	6	1.5	1.2	5	36

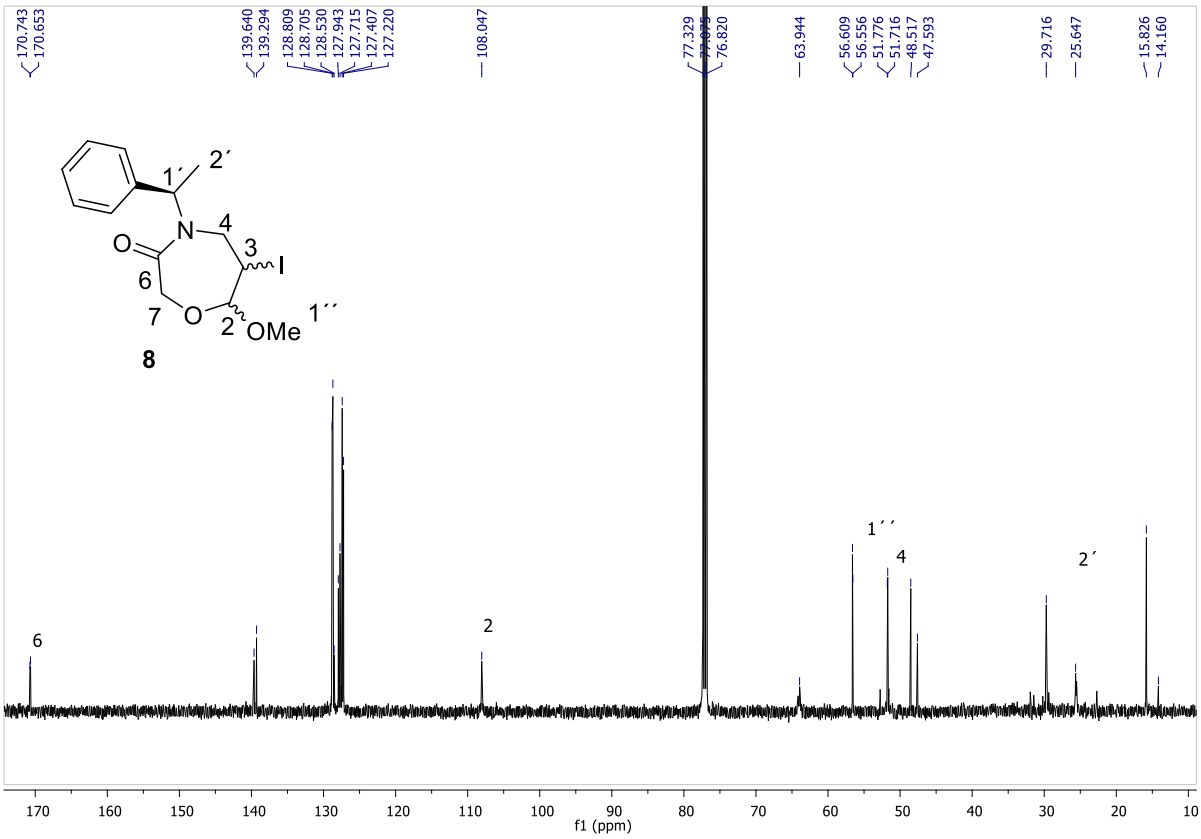
En todos los ensayos se determinó la relación diastereomérica directamente del crudo de reacción igual a 1:1.

En el espectro de RMN ^{1}H del compuesto **8** se observa una mezcla de diasteroisoméros, las principales señales que nos indican que se formó el producto son: dos señales cuádruples con una constante de acoplamiento de J = 7.1 Hz y que integran cada una para un hidrógeno asignadas a H-1'. En 4.64 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para dos hidrógenos donde colapsan las señales de los hidrógenos H-2. En 3.93 ppm se localiza una señal doble de doble de dobles, con las siguientes constantes de acoplamiento J = 1.86 Hz, 7.66 Hz y 10.95 Hz y que integra para un hidrógeno y fue asignada a H-3, los valores de constante de acoplamiento nos indican que la relación entre los hidrógenos H-2 y H-3 es *trans*. Finalmente, alrededor de 3.33 ppm se encuentran dos señales simples que integran cada una para tres hidrógenos, estas nos indican que se encuentra incorporado en la molécula un grupo metoxi y concuerda con la estructura propuesta.



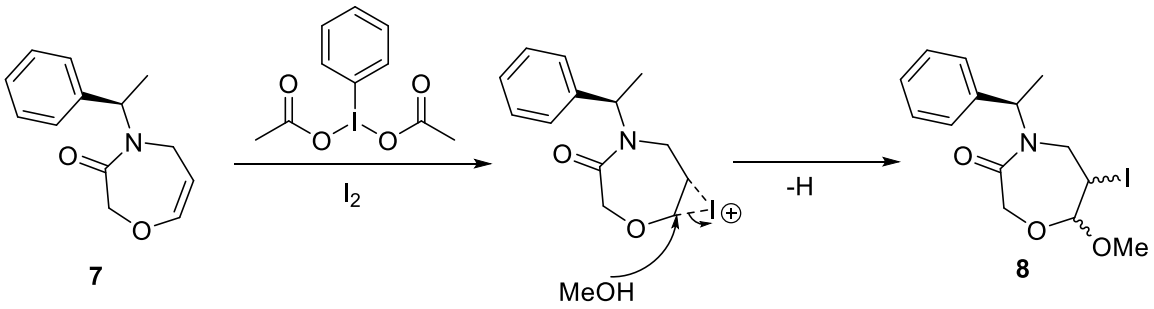
Espectro 19. RMN de ^{1}H del compuesto **8**.

En el espectro de RMN ^{13} C las señales importantes se encuentran en 108.0 ppm asignada al carbono de acetal C-2, en 56.5 ppm una señal asignada al carbono del grupo metoxi y finalmente en 51.7 ppm asignada al C-4.



Espectro 20. RMN de ^{13}C del compuesto **8**.

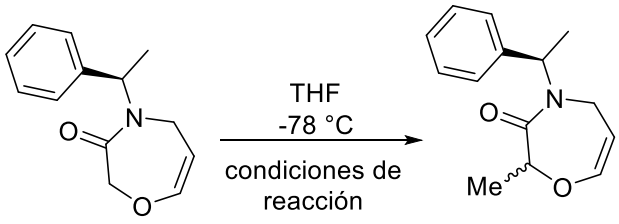
El mecanismo propuesto para la formación del producto **8** es el siguiente.



Esquema 21. Mecanismo de reaccion para la síntesis del compuesto **8**

La siguiente prueba que se realizó fue el funcionalizar el carbono α al carbonilo de amida a través de la formación de un ión enolato.

Para estos experimentos se siguió la metodología de nuestro grupo de investigación[25] variando la base, el electrófilo, el disolvente y la temperatura (Esquema 22).



Esquema 22. **S**íntesis de oxazepano metilado **9**

En la siguiente tabla se muestran las pruebas realizadas para este experimento (Tabla 8).

Tabla 8. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto **9.**

Exp.	**Eq. MeI**	**Eq. LiHMDS**	**t h**	**Rd (%)**	**Rdto. (%) 11**
1	2	2	6	64:36	32
2	2	5	8	68:32	43
3	4	8	12	70:30	48
4	4	3	9	--	MP
5	5	5	8	--	MP

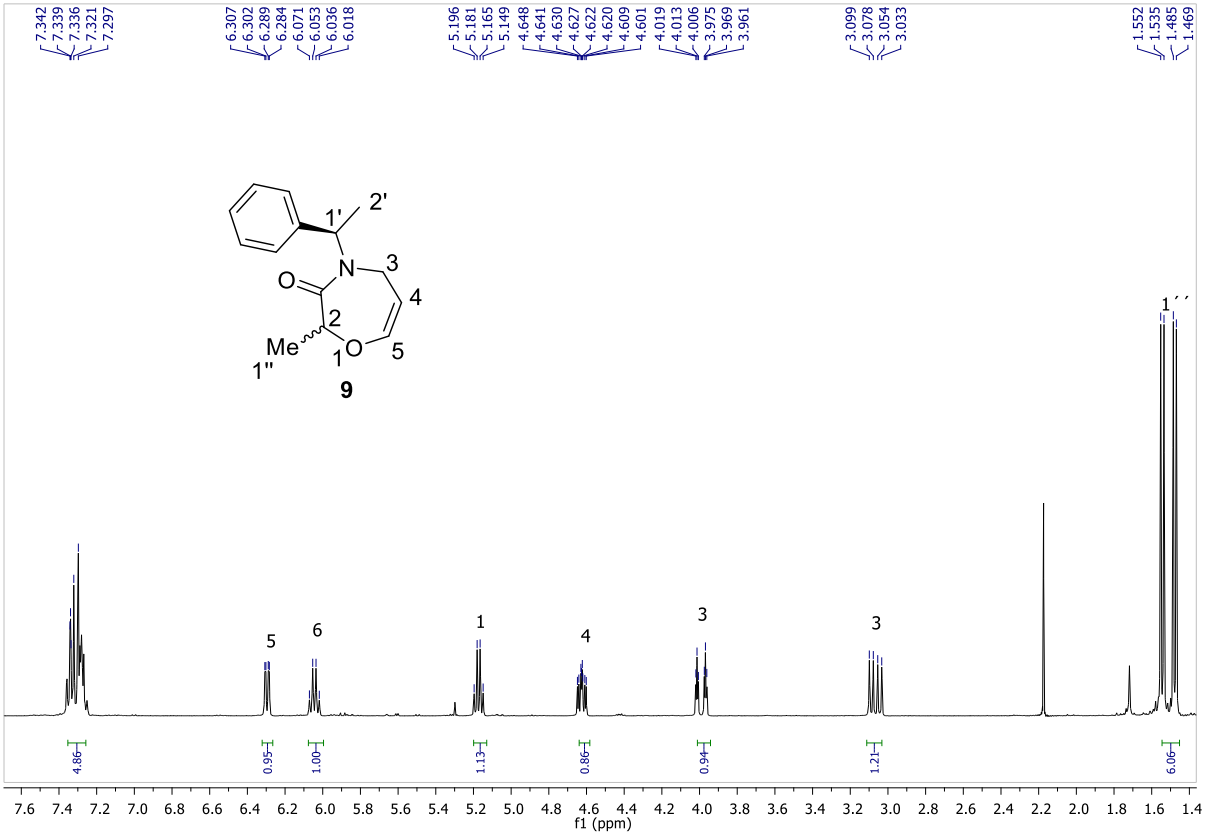
En todos los ensayos se utilizó cloruro de litio como ácido de Lewis para catalizar la reacción.

Para las pruebas de alquilación alfa al grupo carbonilo de amida, se utilizaron diversas condiciones, las variantes que se realizaron fue el número de equivalentes del electrófilo, la cantidad de equivalentes de la base a diversos tiempos de reacción, todos los ensayos fueron llevados a cabo usando como ácido de Lewis 2 equivalentes de cloruro de litio a una temperatura de -78 °C. El mejor resultado obtenido (Exp. 3) fue cuando se utilizaron 4 equivalentes de

[25] Tesis doctoral; M.C. Cesar Eustaquio Armenta; **2013**.

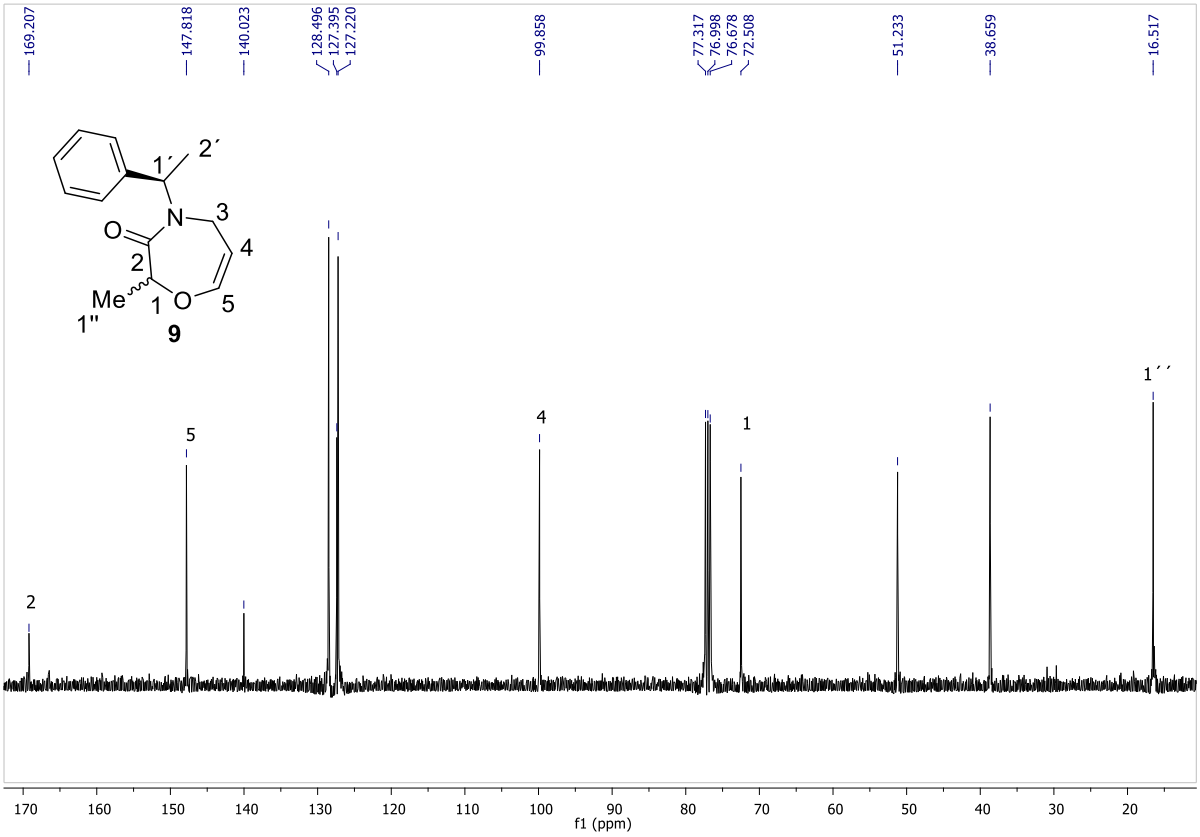
yoduro de metilo, 8 equivalentes de LiHMDS, después de 12 h de reacción se obtuvo una mezcla de productos **9** en un rendimiento químico del 48% después de ser purificado por CC y una relación diastereomérica 70:30 determinada directamente del espectro de RMN de ^{1}H del crudo de reacción, cabe mencionar que no fue posible determinar la estereoquímica absoluta o relativa de ninguno de los compuestos obtenidos. Cabe señalar que todas las pruebas se realizaron utilizando LiHMDS como base.

A continuación, se muestra el espectro de RMN ^{1}H del compuesto **9** mayoritario. Las señales que nos indican que obtuvo el producto deseado son: una señal cuádruple con una constante de acoplamiento de J = 7.0 Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-2. En 1.53 ppm se observa una señal doble con una constante de acoplamiento de J = 7.0 Hz que integra para tres hidrógenos asignada a H-1''. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta.



Espectro 21. RMN de ^{1}H del compuesto **11**.

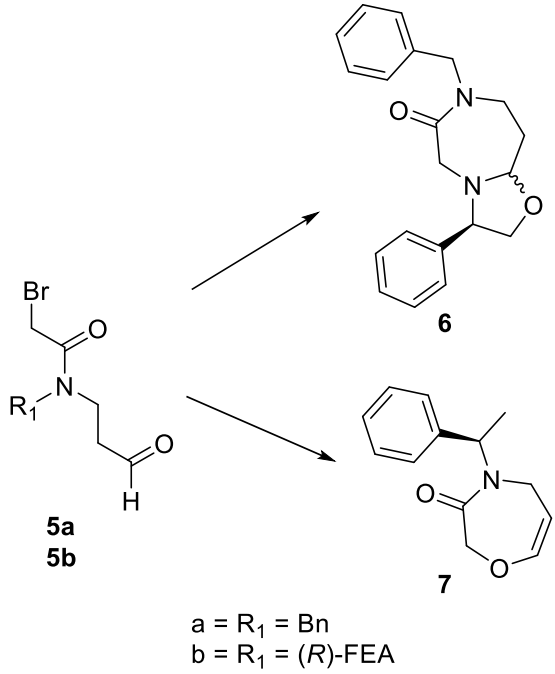
En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 72.5 ppm asignada al C-1, otra señal en 16.5 ppm asignada al C-1´´ las demás señales corresponden a la estructura propuesta.



Espectro 22. RMN de ^{13}C del compuesto **9**.

5. CONCLUSIONES

Se desarrollaron diversas metodologías para la síntesis de diazepanos y oxazepanos en altos rendimientos químicos a partir de los precursores **5a** y **5b**.



Esquema 23. Intermediario comun para la sintesis de los compuestos **6** y **7**

Se llevó a cabo un estudio de la reactividad de los compuestos **6** y **7** con electrófilos y nucleofilos.

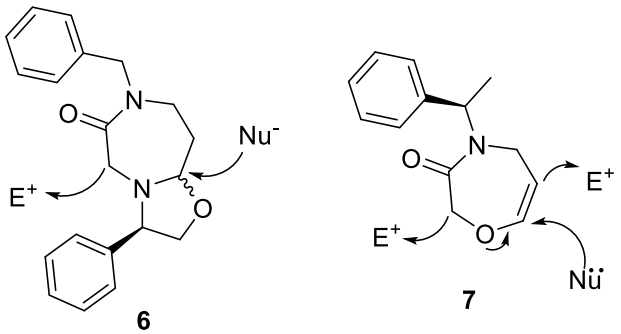


Figura 7. Reactividad de diazepano y oxazepano

Se propusieron mecanismos de reacción para la formación de algunos productos.

Se caracterizaron por diversos métodos cada uno de los compuestos obtenidos.

6. PERSPECTIVAS

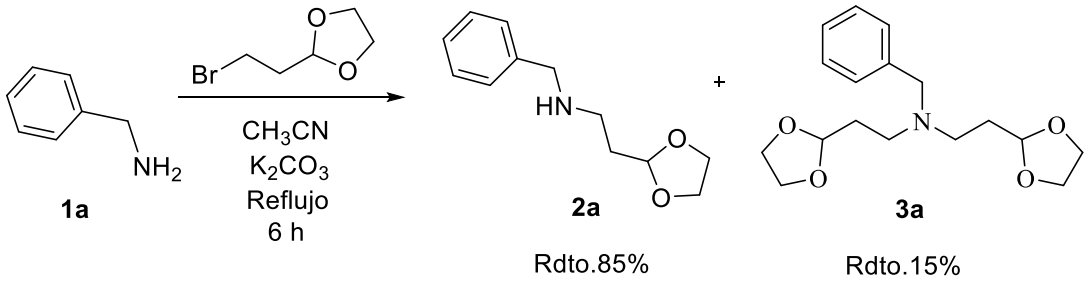
Las pruebas de reactividad realizadas para los compuestos **6** y **7** dan pie a la posibilidad de dar continuidad al proyecto, debido a la reactividad y a las múltiples trasformaciones de estos para generar compuestos de alto interés biológico.

Por otro lado, la versatilidad de los compuestos obtenidos abre la puerta al desarrollo de nuevos intermediarios para la generación de una gama de productos con diferentes usos y aplicaciones.

Finalmente, la realización de este proyecto sirve como un parte aguas para la utilización de aminas derivadas del bromuro de etil dioxolano en la obtención de distintos tipos de heterociclos con una gran variedad de grupos funcionales.

7. PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de *N*-[2-(1´,3´)-dioxolan-2´-iletil]bencilamina, 2a.



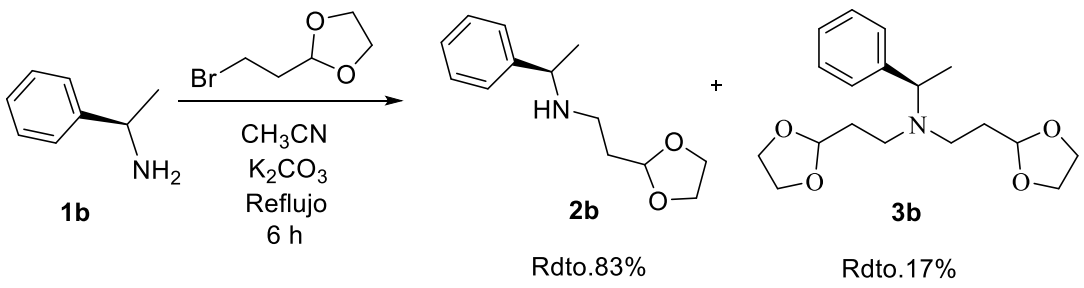
Esquema 24. Síntesis de los compuestos **2b y 3a**

La preparación de las aminas secundarias y terciarias es representativa. En un matraz de 50 mL se colocaron 2 eq. de carbonato de potasio y se añadieron 33 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente, después se adicionó 1 eq. de la correspondiente amina en 1.6 mL de acetonitrilo y una solución de 1.2 eq. de 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxolano en 2.4 mL de acetonitrilo. La reacción se colocó a reflujo durante 6 horas hasta la comprobación por cromatografía en capa fina (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH, 90:10) del consumo total de las materias primas. La mezcla se evaporó a presión reducida y se realizaron extracciones con CH_2Cl_2/H_2O (3 X 12 mL), se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Finalmente, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH, 98:2) obteniéndose el compuesto **3a** en un rendimiento del 85%.

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.8 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.8 (m, 4H), 4.8 (t, 1H).

RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 31.3, 48.6, 58.4, 64.6, 103.3, 139.3.

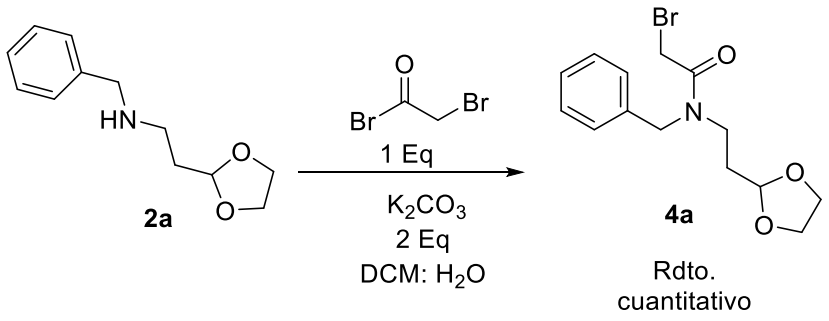
Síntesis de (1´´ *R*)-(+)-(2-[1',3']dioxolan-2´-il-etil)-(1''-fenil-etil)-amina, 3b.



Esquema 25. S**í**ntesis de los compuestos **2b y 3b**

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (d, *J*= 5.90 Hz, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 4.85 (t, *J*= 4.8 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 25.1, 32.9, 43.1, 58.4, 64.6, 103.3, 146.1.

Síntesis de *N*-bencil-2-bromo-N-[2´-(1´´,3´´)dioxolan-2´´-iletil]acetamida, 4a.



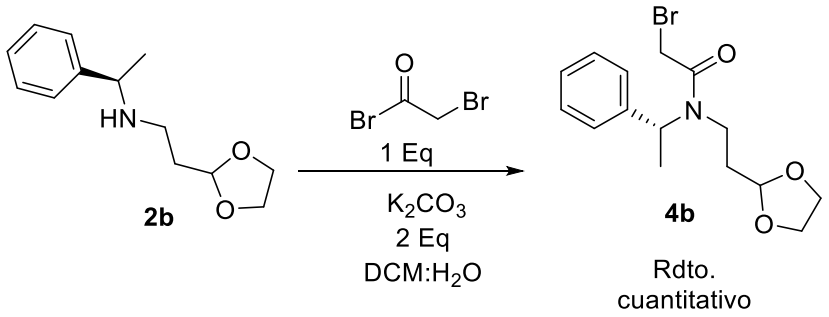
Esquema 26. S**í**ntesis del compuesto **4a**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.1 g del compuesto **2a** disuelto previamente en 10 mL CH_2Cl_2, posteriormente, se añadió 0.17 g de carbonato de potasio en 10 mL de H_2O. La mezcla

se llevó a 0 °C y se adicionó gota a gota 0.06 mL de bromuro de bromoacetilo. La reacción fue monitoreada por CCF (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH, 95:5), hasta comprobar el consumo total de las materias primas, 1 h. Por último, la mezcla resultante se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 X 15 mL). A la fase orgánica se le adicionó $NaSO_4$ y se evaporó, para obtener así el producto **4a** en un rendimiento cuantitativo.

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.9 (m, 2H), 3.5, 3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 4.0 (s, 2H), 4.6 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 4.8, 4.9 (m, 1H), 7.2-7.4(m, 5H). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 32.3, 42.6.8, 47.9,51.9, 64.8, 102.1, 166.9, 136.2.

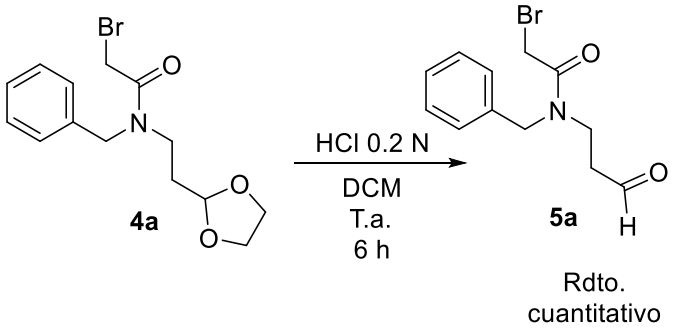
Síntesis de (1´´*R*)-(+)-(2´´´-bromo-*N*-(2-[1´,3´]dioxolan-2-il-etil)-N-(1-fenil-etil)-acetamida, 4b.



Esquema 27. Síntesis del compuesto **4b**

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (d, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.81 (m, 6H), 4.71(m, *J*= 7.2 Hz, 1H), 5.92 (c, *J*= 6.8 Hz, 1H), 7.2-7.4(m, 5H). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 18.0, 27.1, 35.2, 38.9, 52.1, 64.8, 63.9, 101.1, 166.9.

Síntesis de *N*-bencil-2-bromo-*N*-[2´-(1´´,3´´)dioxolan-2´´-iletil]acetamida, 5a.

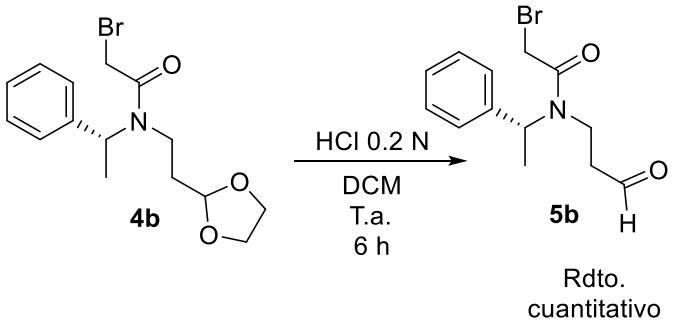


Esquema 28. Síntesis del compuesto **5a**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.1 g del compuesto **4a** disuelto en 2 mL de CH_2Cl_2, posteriormente se adicionaron 7 mL de solución de HCl 0.2 N en agitación a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH, 90:10), al cabo de 6 horas se obtuvo el compuesto **5a** en un rendimiento cuantitativo, como un líquido amarillo.

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 2.21 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.69 (t, 2H), 9.82 (s, 1H). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 31.9, 42.2, 53.2, 65.2, 140.2.

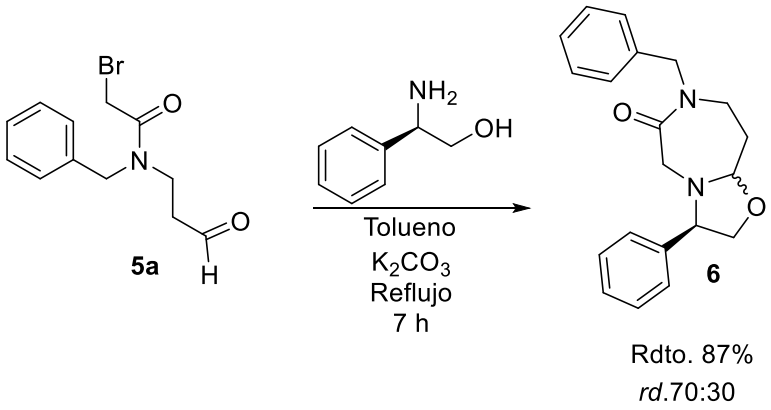
Síntesis de (1´´ *R*)-(+)-(2´-bromo-*N*-(3-oxo-propil)-*N*-(1´-fenil-etil)-acetamida, 5b.



Esquema 29. S**í**ntesis del compuesto **5b**

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.66 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 5.22 (c, *J*= 6.8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 18.0, 36.5, 41.2, 55.9, 138.2, 166.2, 200.4.

Síntesis de (3*R*)-7-bencil-3-fenilhexahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]diazepin-6(5*H*)-ona, 6.



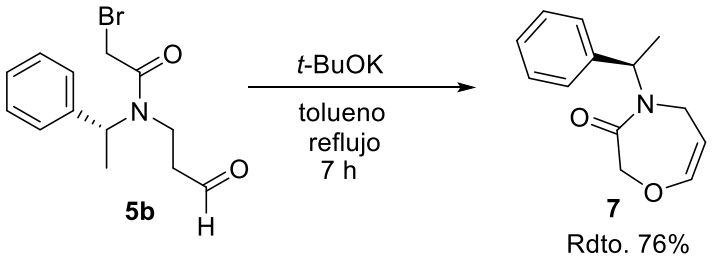
Esquema 30. S**í**ntesis del compuesto **6**

En un matraz de 50 mL se colocaron 4.5 mL de tolueno y se añadieron 0.24 g de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, posteriormente, se adicionó 0.294 g del compuesto **5a** disuelto en 2 mL de tolueno

y 1.0 eq. de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo utilizando una trampa Dean-Stark. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH, 90:10), hasta observarse el consumo total de la materia prima, aproximadamente 7h. El producto **6** fue purificado por CC y se obtuvo en un rendimiento del 87% y un exceso diastereomérico del 40%.

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (d, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (t, 1H), 6.10 (c, 1H). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 14.9,33.2, 38.2, 53.2, 64.1, 69.1, 73.6, 98.1, 140.2, 169.8.

Síntesis de (1¨ *R*)-(+)-4-(1´-fenil-etil)-4,5-dihidro-[1.4]-oxazepin-3-onas, 7.

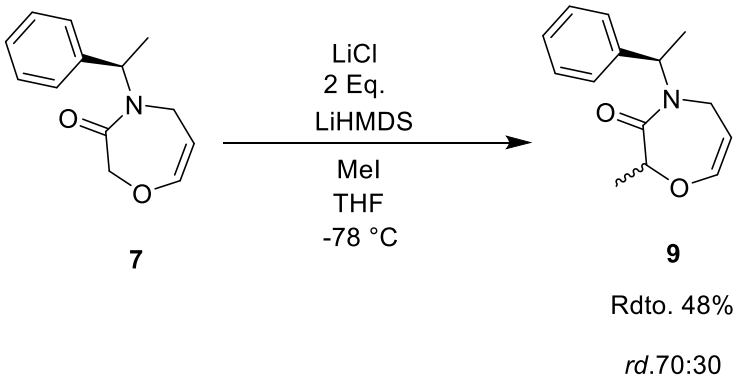


Esquema 31. **Sí**ntesis de oxazepano **7**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.18 g del compuesto **5b** en 14 mL de tolueno, posteriormente se adicionaron 0.22 g de *t*-BuOK, dicha mezcla se llevó a temperatura de reflujo durante siete horas, se monitoreó por CCF hasta comprobar el consumo total de la materia prima. Finalmente se realizaron lavados con bencina y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2).

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (d, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 5.98 (c, 1H) 6.22 (m, 1H). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 16.0, 38.6, 51.1, 70.5, 99.8, 139.8, 147.3, 168.4.

Síntesis de 2-metil-1,4-oxazepin-3-onas, 9.

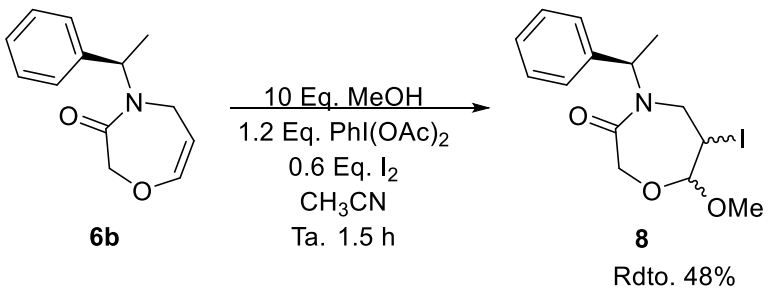


Esquema 32. Síntesis del compuesto **9**

Se pesaron 0.50 g del compuesto **7** y 0.40 g de LiCl en un matraz de 50 mL, posteriormente se añadieron 2 mL de tolueno y se llevó a -78 °C, enseguida se agregó lentamente 0.36 mL de LiHMDS y se dejó en agitación durante dos horas. Después, se agregó lentamente 0.42 mL yoduro de metilo. La reacción se siguió por CCF durante seis horas hasta la comprobación del consumo de la materia prima. La reacción se finalizó agregando 9 mL de una solución saturada de NH_4Cl. Por último, se realizaron extracciones (3x15 mL) AcOEt y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2).

RMN ^1H (500MHz, $CDCl_3$,) δ 1.52 (d, 3H), 3.40 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 5.88 (c, 1H) 6.38 (m, 1H). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 16.5, 38.4, 51.1, 70.9, 139.2, 147.5, 168.4.

Síntesis de 6-yodo-7-metoxi-4-((*R*)-1-feniletil)-1,4-oxazepan-3-ona, 8.



Esquema 33. Síntesis de oxazepano **8**

En un matraz de 50 mL se colocaron 0.5 g del compuesto **7** disuelto en 8 mL de acetonitrilo, posteriormente, se adicionó lentamente en 14 mL de metanol, 0.58 g de diacetoxiyodobenceno y 0.18 g de yodo. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante una hora, tiempo en el que no se observó por CCF la presencia de materia prima. El crudo de reacción se concentró y se purificó, la mezcla diastereomérica resultó ser inseparable por CC.

RMN ^{1}H (500MHz, $CDCl_3$,) δ 1.42 (d, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.93 (ddd, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.64 (ddd, 1H) 5.86 (q, 1H), 7.21-7.31 (H-arom.). RMN ^{13}C (125MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 48.5, 56.5, 63.9, 108, 139.2, 170.7.