



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

***“ADICIÓN CONJUGADA ASIMÉTRICA EN UN DERIVADO
DEL ÁCIDO-(2E, 4E)-5-FENILPENTA-2,4-DIENOICO”***

DICIEMBRE 2022

TESIS

Para obtener el título de

LICENCIATURA EN QUIMICOFARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

JUAN ANTONIO GOIS SAUCEDO

Director

Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez

Co-Asesor

Dra. Estibaliz Sansinenea Royano

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), bajo la dirección del Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez y la Dra Estibaliz Saninenea Royano con el apoyo de la beca otorgada por CONACyT y el proyecto CONACYT 251512.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1 Adición conjugada	4
2.1.1 Métodos Diastereoselectivos y no Diastereoselectivos.....	4
2.1.2 Métodos Enantioselectivos.....	8
3. OBJETIVOS	12
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	13
4.1 Síntesis del ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-fenilpenta-2,4-dienoico.....	13
4.2 Síntesis del inductor quiral de tipo oxazolidinona	16
4.3 Reacción de <i>N</i> -acilación.....	19
4.4 Adición conjugada asimétrica-1,6.....	23
4.5 Mecanismo de reacción de adición-1,4.....	27
4.6 Remoción del Auxiliar Quiral.....	28
4.7 Reacción de Hidrogenación.....	31
5. PARTE EXPERIMENTAL	36
5.1 Materiales y métodos	36
5.2 Obtención del ácido (2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-fenilpenta-2,4-dienoico	37
5.3 Obtención del auxiliar quiral (<i>R</i>)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona.....	38
5.4 (<i>R</i>)-5,5-dimetil-4-fenil-3-[(2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-5-fenilpenta-2,4-dienoil] oxazolidin-2-ona.....	40
5.5 (<i>R</i>)- 5,5-dimetil-4-fenil-3-[(<i>R,E</i>)-5-fenil-3-vinilpent-4-enoil]oxazolidin-2-ona.....	41
5.6 (<i>R,E</i>)-metil-5-fenil-3-vinilpent-4-enoato	42
5.7 (<i>R</i>)-3-[(<i>R</i>)-3-etil-5-fenilpentanoil]-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	43
6. CONCLUSIONES	44
7. BIBLIOGRAFÍA	45

1- INTRODUCCIÓN

Las reacciones químicas que implican la formación del enlace carbono-carbono son de gran utilidad debido a que son los enlaces que soportan la estructura química de cualquier compuesto orgánico. Las reacciones de adición conjugada de organocupratos a carbonilos α,β -insaturados es una de esas reacciones donde la formación del enlace carbono-carbono es el objetivo principal. Para ello se utilizan las metodologías enantioselectivas y diastereoselectivas para producir compuesto quirales que han sido utilizados en la síntesis de moléculas más complejas. Aún más fascinante es cuando a estos carbonilos se les adiciona un doble enlace de más, generando carbonilos alfa, beta, gamma, delta disustituidos lo cual arroja interrogantes acerca de su regioselectividad: ¿la adición conjugada producirá el producto de adición 1,4 (PA-1,4) o el producto de adición 1,6 (PA-1,6)?.

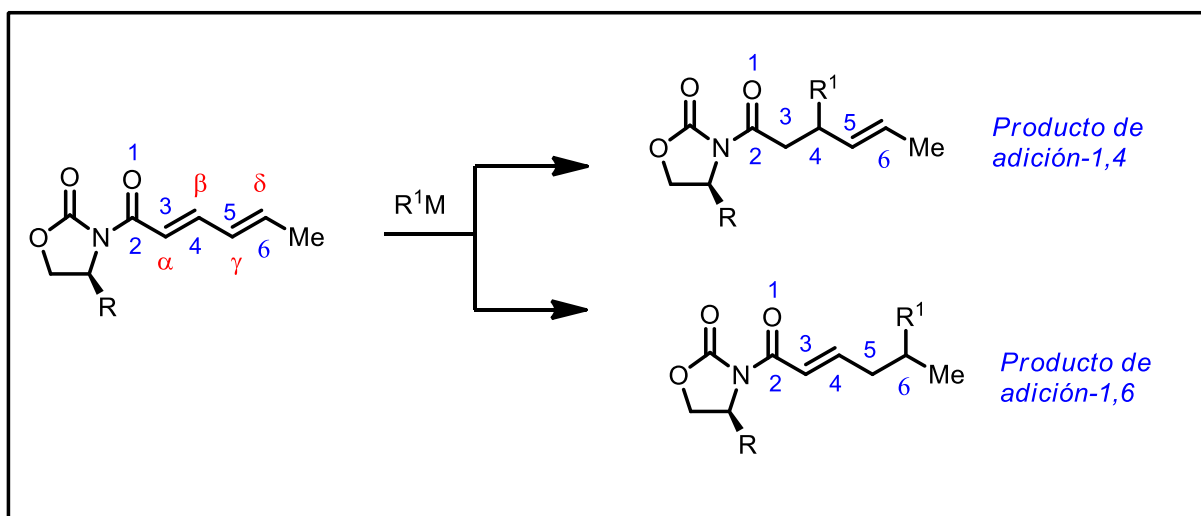
Durante varias décadas grupos de investigadores han propuesto que la regioselectividad se debe a la estructura del sustrato, al tamaño del reactivo de Grignard, y a un largo etcétera. Así como también se han descrito metodologías diastereoselectivas y enantioselectivas.

En este trabajo se describe la exploración asimétrica de un dienófilo que hasta la fecha no ha sido estudiado frente a la reacción conjugada de organocupratos. En este trabajo el ácido (2*E*, 4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoico fue acoplado a una oxazolidinona quiral con la finalidad de realizar una adición conjugada asimétrica de un organocuprato, para así poder conocer su regioselectividad y diastereoselectividad. Al producto de adición se le realizará la remoción del fragmento de oxazolidinona y se hidrogenará con la finalidad de generar nuevos compuestos asimétricos.

2- ANTECEDENTES

2. 1 Adición conjugada

La adición conjugada de reactivos de Grignard a compuestos carbonilo alfa, beta, gamma, delta-insaturados, es un método útil para producir importantes bloques moleculares que son empleados para realizar la síntesis de moléculas estructuralmente más complejas. Este tipo de adición podría producir productos de adición-1,4 y productos de adición-1,6 (Esquema 1), donde el estudio de la regioselectividad y estereoselectividad han sido los objetos de interés de muchos grupos de investigación.

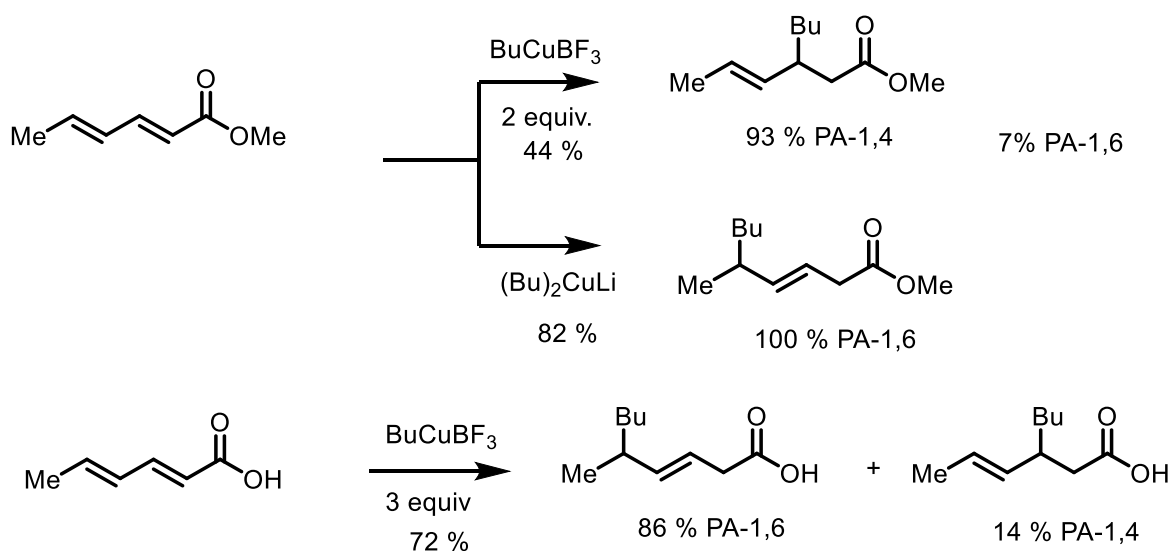


Esquema 1. Regioselectividad en la adición a carbonilos α,γ -insaturados.

2.1.1 Métodos diastereoselectivos y no diastereoselectivos

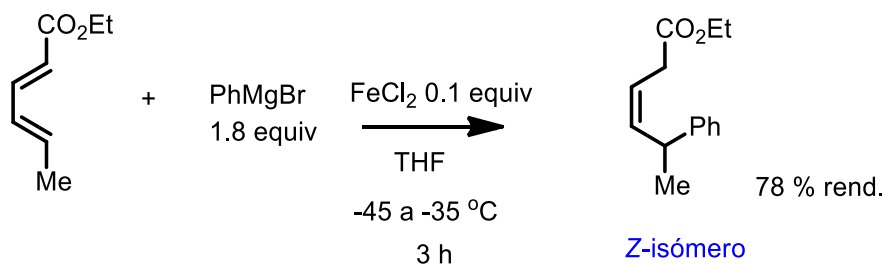
Yamamoto [1], hace más de cuatro décadas describió un estudio sistemático de la adición de organocupratos a metil sorbato y ácido sórbico. El metil sorbato fue tratado con dos equivalentes del complejo BuCuBF_3 y produjo el producto de adición-1,4 con un rendimiento del 44%, mientras que la adición de 3 equivalentes con el tradicional organocuprato Bu_2CuLi produjo el producto de adición-1,6 con un 82% de rendimiento y como único producto. El tratamiento del ácido sórbico con 3 equivalentes del complejo BuCuBF_3

produjo una mezcla de adiciones en 72% cuya composición es 86 % para el PA-1,6 y 14% para el PA-1,4 como se describe en el esquema 2



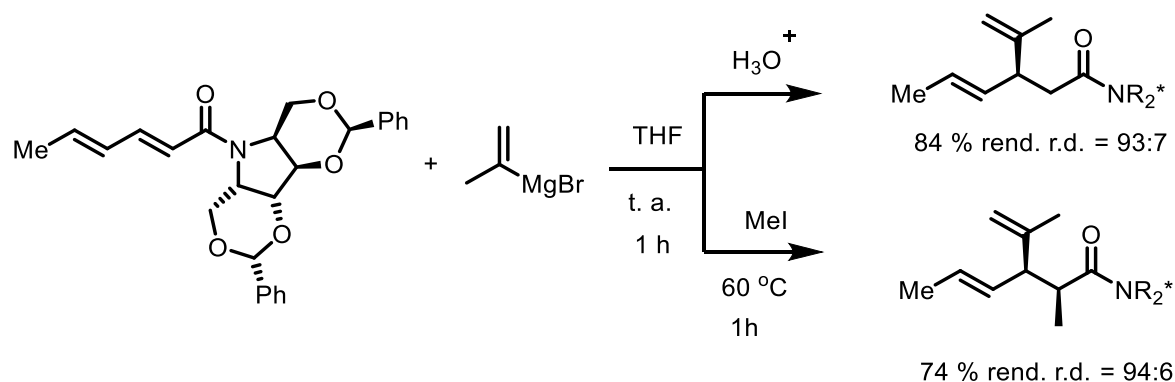
Esquema 2. Regioselectividad en la reacción adición en carbonilo $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.

Urabe y Fukuhara [2] en 2005 describieron por primera vez un método alternativo para la adición-1,6 y éste consistía en reemplazar el reactivo organocuprato por el organoferroso, donde los diferentes intentos con diferentes condiciones de adición con organocupratos no fueron exitosos. En cambio, con el uso de cloruro de hierro (II) y en la presencia de PhMgBr en THF producía la reacción de adición-1,6 con 78% de rendimiento, como se observa en el esquema 3.



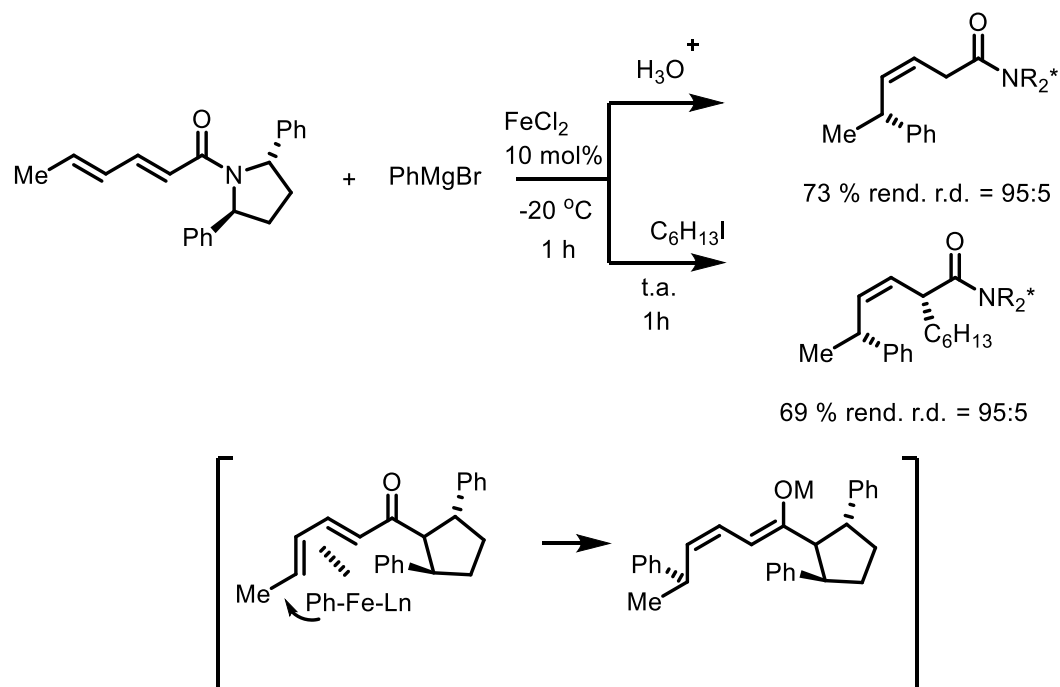
Esquema 3. Reacción de adición-1,6 catalizada con cloruro de hierro (II) (cloruro ferroso).

Okenda y colaboradores [3] en 2008 describieron un control absoluto de las condiciones de reacción de adición en carbonilos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diinsaturados. La adición-1,4 se llevó exclusivamente a cabo en una amida diinsaturada quiral usando únicamente el reactivo de Grignard (bromuro de isopropenilmagnesio) en THF a temperatura ambiente para producir el PA-1,4 con 84% de rendimiento y con una selectividad PA-1,4/PA-1,6 de 94/6 y con una relación diastereomérica del 93:7 para el centro asimétrico y aún más interesante fue el hecho de que el respectivo enolato fue atrapado con MeI para dar el PA-1,4 disustituido en 74% y r.d 94/6, como se muestra en el esquema 4.



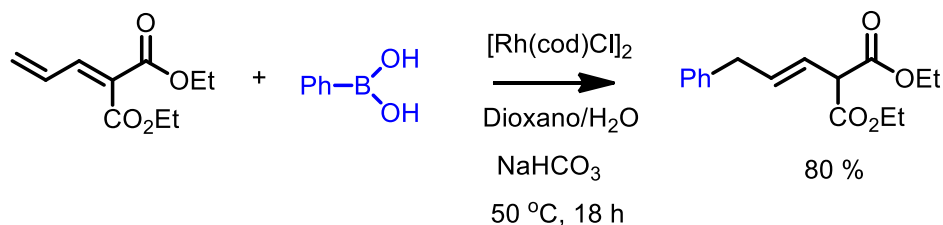
Esquema 4 Reacción de adición-1,4 con reactivo de Grignard.

Por otro lado, la adición 1,6 fue lograda exclusivamente con el uso del bromuro de fenil magnesio y el cloruro de hierro como catalizador (10 mol%) en THF a -20 °C durante 1 hora, para producir el PA-1,6 en 73% y una relación diastereomérica de 95:5 con una configuración *Z* para el doble enlace formado. También fue posible realizar una alquilación estereoselectiva del enolato con yoduro de hexilo para producir el PA-1,6 disustituido en 69% y r.d de 95:5. El mecanismo de reacción puede ser establecido a través de que el dieno adquiere una conformación (*E, E*) gobernada por la formación de un complejo con el metal. Debido al uso de una amida quiral el sustituyente fenilo obliga a reaccionar por la cara de abajo del doble enlace obteniendo un centro asimétrico con configuración (*R*). Así mismo, la reacción de alquilación se llevó a cabo por la cara opuesta al sustituyente fenilo del auxiliar quiral, como se muestra en el esquema 5.



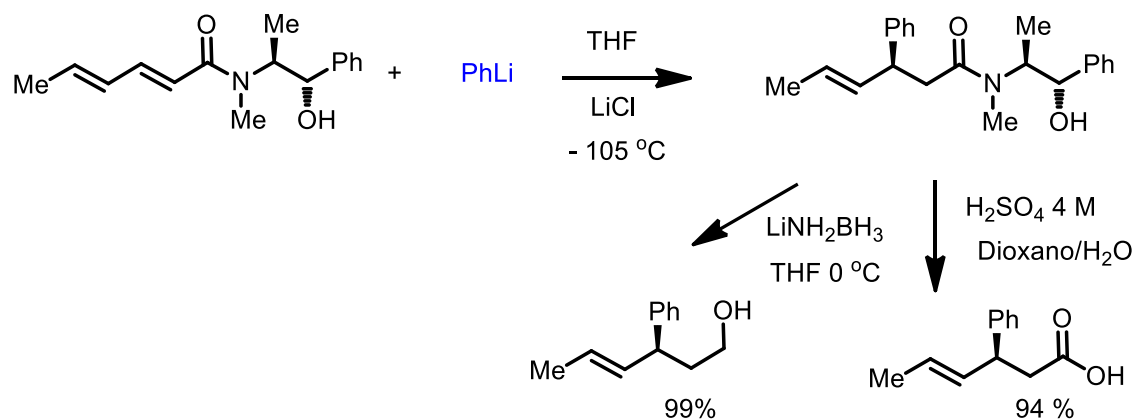
Esquema 5. Reacción de adición-1,6 con reactivo de Grignard y uso de FeCl₂ como catalizador.

De la Herran y Csáky [4] describieron la primera reacción de adición-1,6 llevada a cabo en medio acuoso. Para ello usaron el reactivo 2-allilidenomalonato y el ácido fenilborónico en la presencia de un complejo de rodio (5 mol%) y NaHCO₃ a 50 °C durante 18 horas para producir el PA-1,6 con configuración (*E*) en 80 % de rendimiento, como se ilustra en el esquema 6.



Esquema 6. Reacción de adición-1,6 en medio acuoso catalizada con un complejo de rodio.

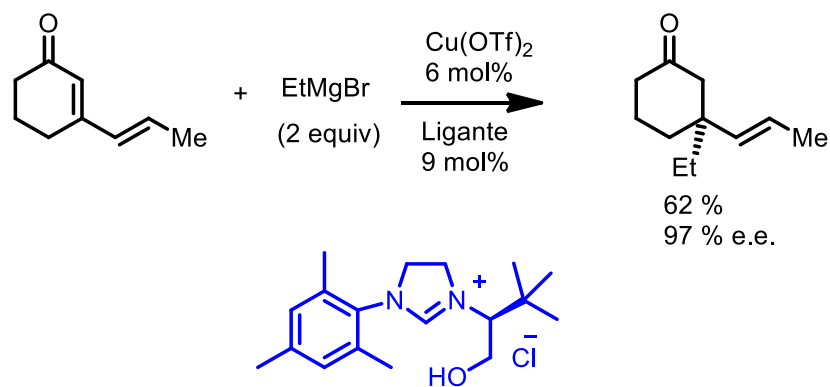
Ocejo y colaboradores [5] en 2009 describieron una adición 1,4 altamente regioselectiva y diastereoselectiva de un organolitio (PhLi) a una dienol amida quiral, donde la (*S, S*)-(+)-pseudoefedrina fue utilizada como auxiliar quiral. La reacción dio exclusivamente el PA-1,4 en 80% y una relación diastereomérica de 97:3. La relación de los PA-1,4 y PA-1,6 fue de 95/5. El PA-1,4 fue transformado a su alcohol por medio de una reducción usando LiNH_2BH_3 y también fue transformado a su respectivo ácido carboxílico con ácido sulfúrico, como se muestra en el esquema 7.



Esquema 7. Reacción de adición-1,4 de un organolitio, altamente regioselectiva.

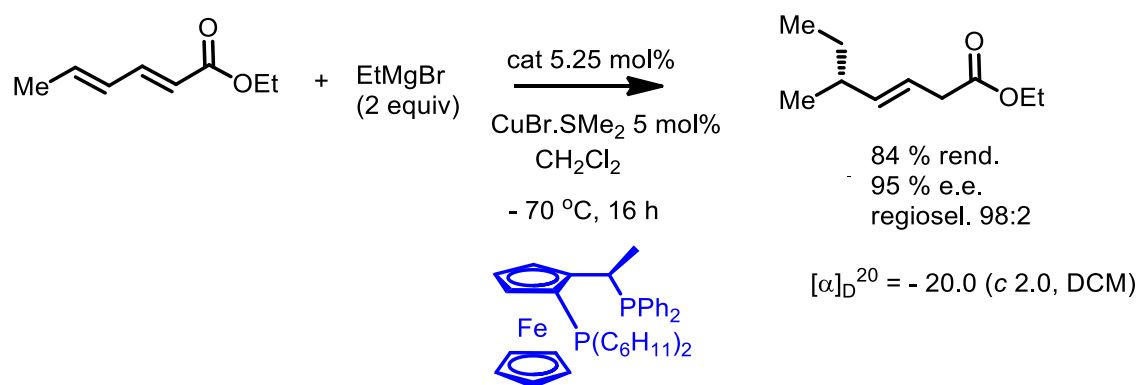
2.1.2 Métodos Enantioselectivos

Henon y colaboradores [6], describieron una adición enantioselectiva catalítica en 3-(1-propenil)-2-ciclohexen-1-one con bromuro de etil magnesio en presencia del ligante 9 mol% y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 6mol% en CH_2Cl_2 a -10 °C para producir el PA-1,4 altamente regioselectivo (PA-1,4/PA-1,6) (99:1) con un 62% de rendimiento y una alta enantioselectividad del 97 % ee, como se muestra en el esquema 8.



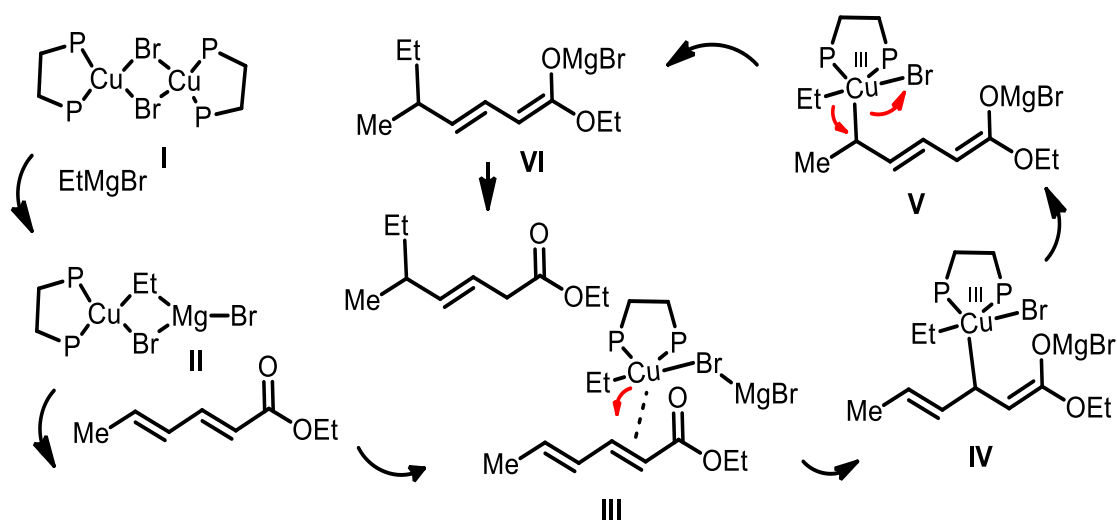
Esquema 8. Reacción de adición-1,4 enantioselectiva.

Den Hartog y colaboradores [7] describieron la primera reacción de adición 1,6 enantioselectiva catalítica en el reactivo etil sorbato en la presencia de 2 equivalentes de bromuro de etil magnesio, del ligante Josifos como catalizador quiral 5.25 mol% y del complejo $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ 5 mol% en CH_2Cl_2 a -70°C durante 16 horas para producir el PA-1,6 en 84% de rendimiento y alta enantioselectividad (95% e.e.) y con una regioselectividad de PA-1,6/PA-1,4 (98:2) el PA-1,6 tiene la configuración *R* y fue establecida por la oxidación de este producto con un complejo de rodio y NaIO_4 y por comparación con el ácido 2-metilbutanoico, como se muestra en el esquema 9.



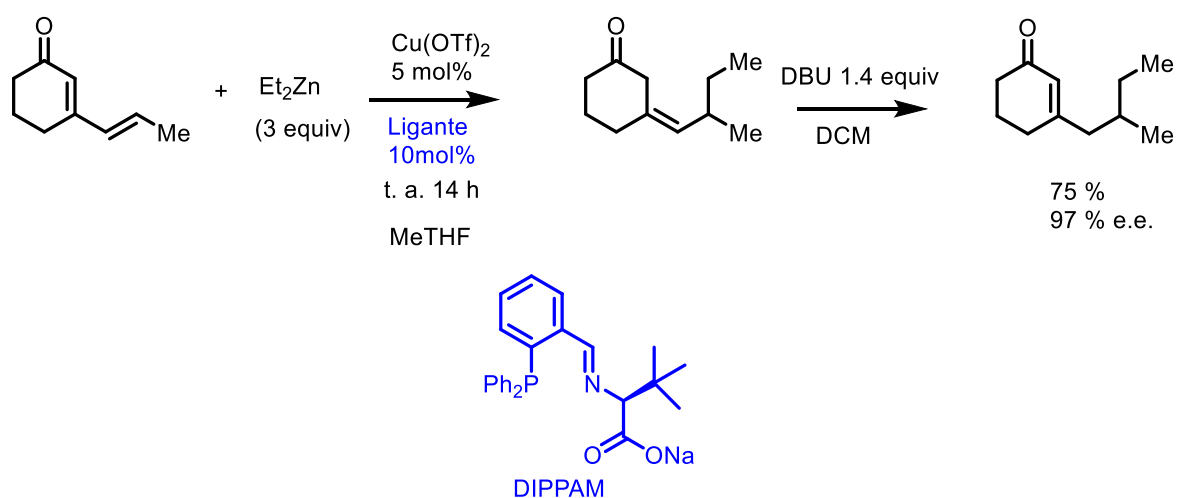
Esquema 9. Primera reacción de adición-1,4 enantioselectiva.

El mecanismo de reacción fue racionalizado con las siguientes etapas del ciclo catalítico: a) formación del complejo dimérico (**I**) entre el ligante quiral josifos y CuBr, b) la interacción de (**I**) con el bromuro de etil magnesio forma un nuevo complejo (**II**), c) la interacción con etil sorbato forma un complejo π (**III**) y d) subsecuente formación del complejo sigma cobre III (**IV**). Una posterior migración a la posición remota del cobre III vía sigma/ π alil cobre III, (**V**) y posterior eliminación reductiva produjo el producto (**VI**), como se muestra en el esquema 10.



Esquema 10. Mecanismo de reacción de adición asimétrica catalítica.

El grupo de Alexakis [8] describió una reacción adición-1,6 enantioselectiva, usando el complejo Cu-DIPPAM como catalizador, y adicionando un reactivo de organozinc (dietilzinc 3.0 equivalentes) a una dienona en MeTHF a temperatura ambiente por 14 horas para producir el PA-1,6 en 75% de rendimiento y una alta enantioselectividad (97% ee) (esquema 11). El PA-1,6 β,γ -insaturado fue isomerizado al PA-1,6 α,β -insaturado con el uso de DBU (1.4 equivalentes) en diclorometano.

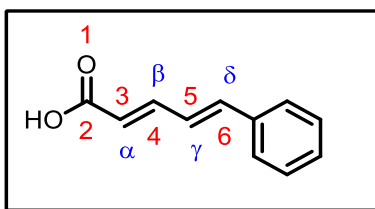


Esquema 11. Reacción de adición-1,6 asimétrica catalítica usando un organozinc.

3- OBJETIVOS

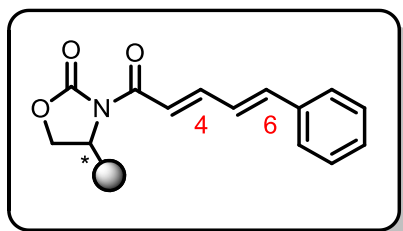
3.1 Objetivo general

Como objetivo general, se realizará un estudio de la reacción de adición conjugada asimétrica de un organocuprato a un derivado del ácido (2*E*, 4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoico, donde la regioselectividad y estereoselectividad son los objetos de este estudio.

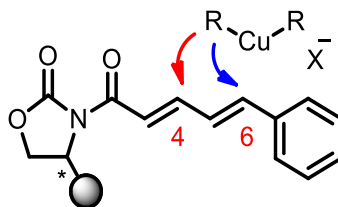


3.2 Objetivos particulares

- Se realizará la síntesis del ácido (2*E*, 4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoico y se unirá a una molécula quiral, la cual actuará como auxiliar quiral.



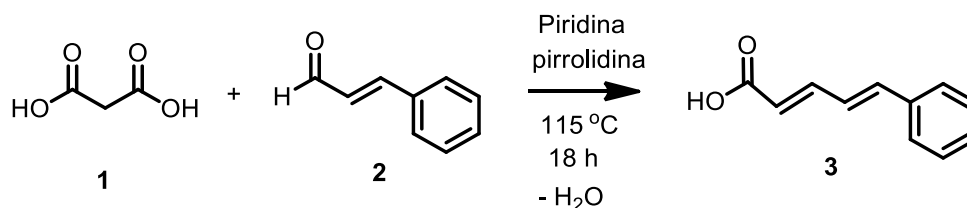
- Se realizará la reacción de adición conjugada asimétrica de un organocuprato al derivado (2*E*, 4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoilo donde se buscarán las condiciones de reacción óptimas y se analizará la regioselectividad del producto de adición.



4.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

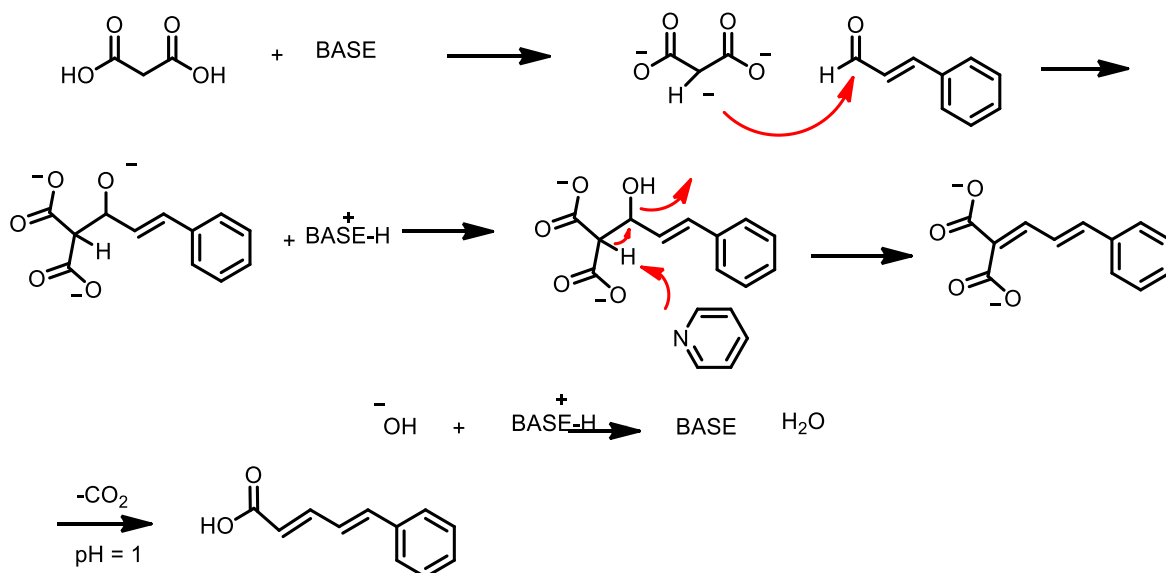
4.1 Síntesis del ácido (2*E*, 4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoico **3**

El trabajo de investigación comenzó con la obtención del ácido (2*E*, 4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoico **3** a partir de la reacción del ácido malónico **1** y *trans*-cinamaldehído **2** [9] en la presencia de piridina y pirrolidina a 115 °C durante 18 h para producir el ácido **3** como un sólido blanco en 88% de rendimiento, como se muestra en el esquema 12.



Esquema 12. Reacción de condensación de Knoevenagel.

La reacción corresponde a una condensación de Knoevenagel, la cual se lleva a cabo en la presencia de bases débiles, las cuales pueden desprotonar a los grupos carboxílicos y al grupo metileno. El anión formado ataca al cinamaldehído, y tras una eliminación de H₂O, subsecuente descarboxilación (eliminación de CO₂) y ajuste de pH ácido se produce el ácido (2*E*, 4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoico **3** (esquema 13).



Esquema 13. Mecanismo de reacción de condensación de Knoevenagel.

En su espectro de RMN de ¹H se observa un grupo señales para los hidrógenos olefínicos y aromáticos en el intervalo de 6.00 a 7.50 ppm, en los que destaca una señal en 7.55 ppm con una multiplicidad de doble de dobles (dd) y con constantes de acoplamiento de 15.5 y 10.0 Hz correspondiente al (H_b). También se observa una señal en 6.00 ppm con multiplicidad de doble (d) con constante de acoplamiento de 15.5 Hz, y que corresponde al (H_a). En su espectro de RMN de ¹³C se observa el grupo carbonilo en 172.4 ppm, los carbonos olefínicos en 146.9, 141.6, 125.9 y 120.2 ppm, como se muestra en las figuras 1 y 2.

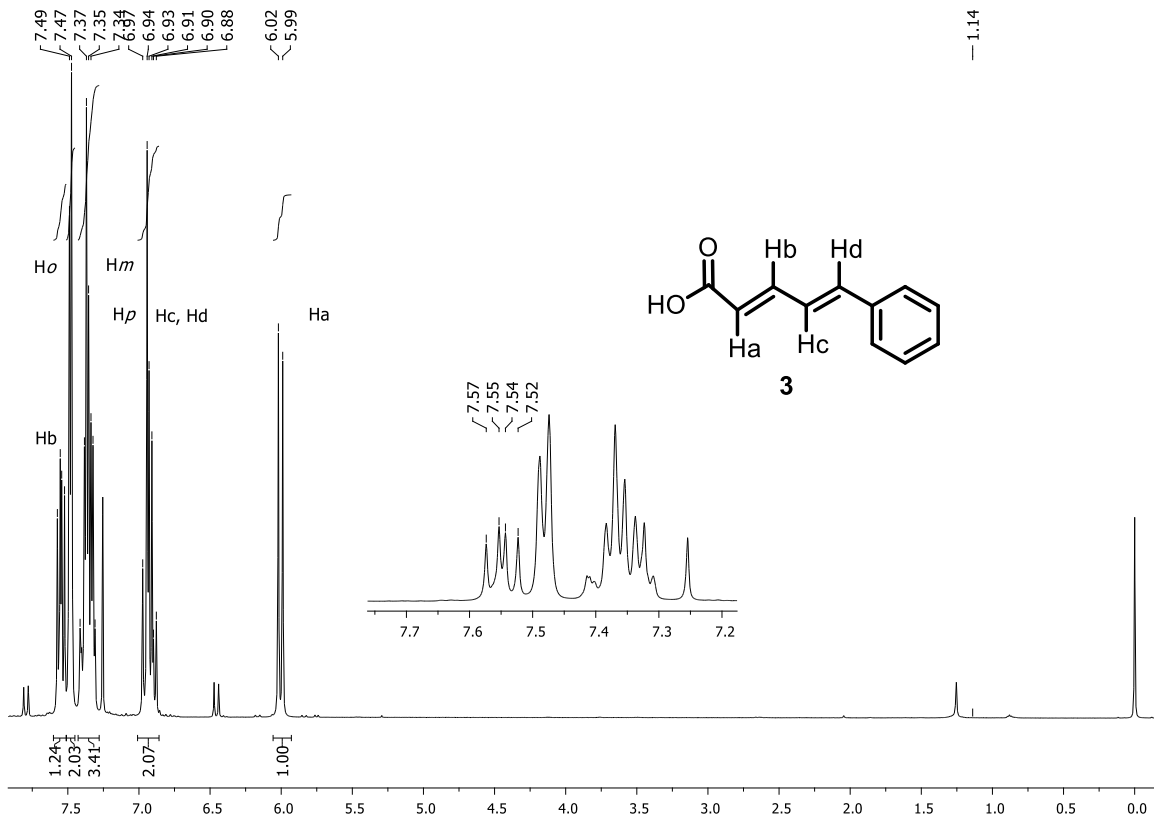


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz del compuesto **3**.

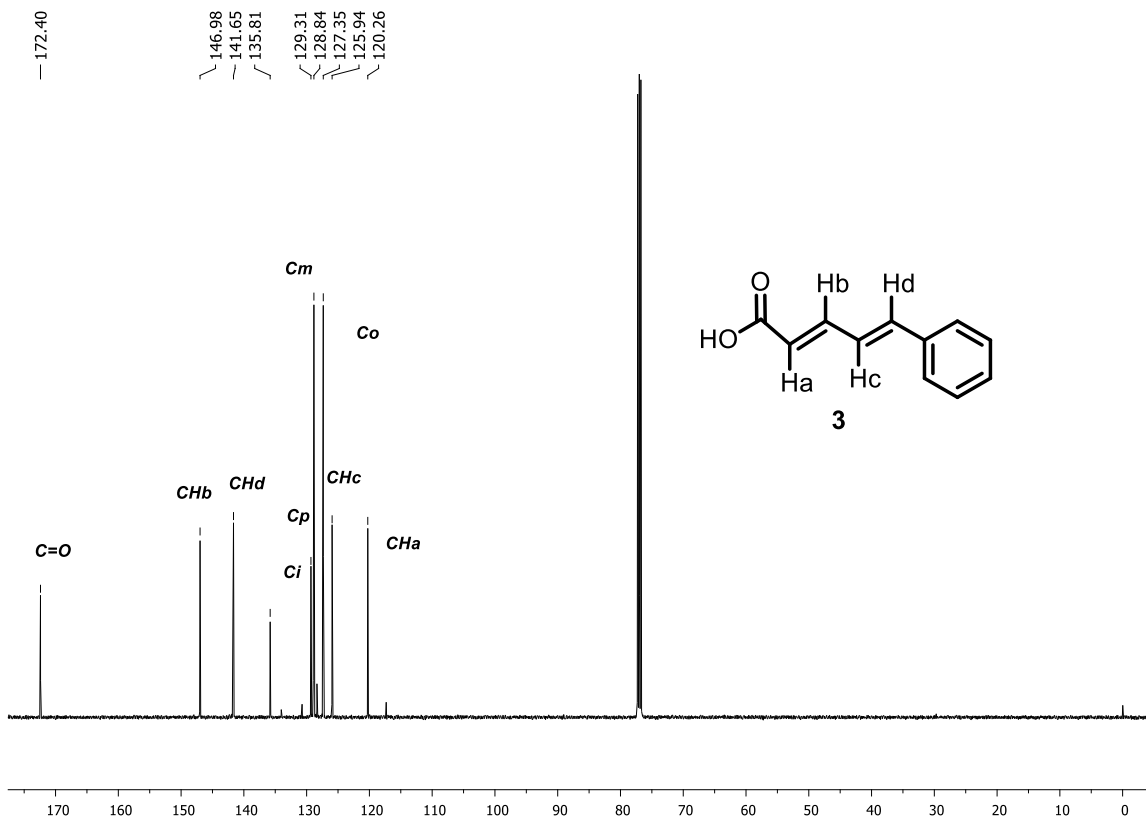
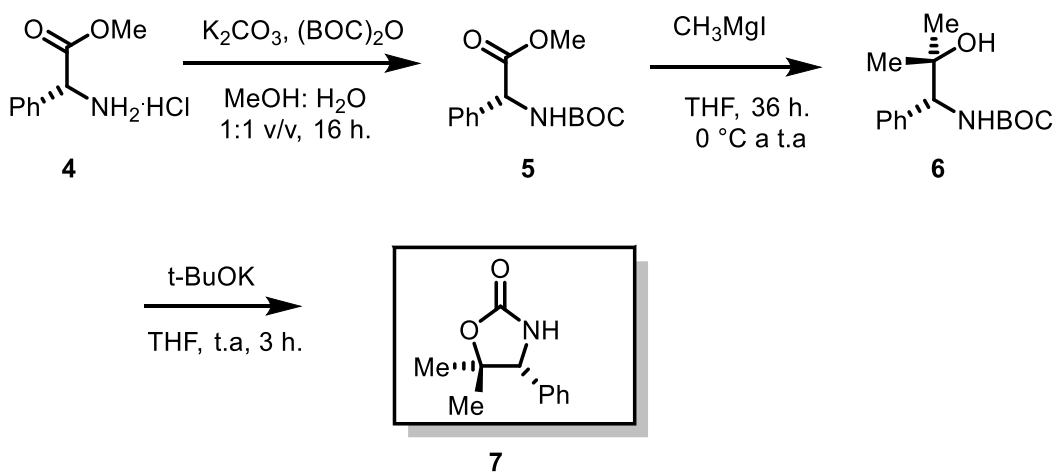


Figura 2. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz del compuesto **3**.

4.2 Síntesis del inductor quiral de tipo oxazolidinona: (*R*)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidinona.

Se preparó el auxiliar quiral de tipo oxazolidinona **7**, utilizando el método descrito por Davies [10]. El compuesto **7** fue preparado a partir del clorhidrato del éster metílico **4**. La primera etapa de la síntesis de la oxazolidinona quiral **7** fue la protección del grupo amino [11] del clorhidrato del éster metílico de *R*-(-)-2-fenilglicina **4** con la finalidad de evitar la racemización del centro estereogénico. La protección se llevó a cabo al adicionar di-*tert*-butildicarbonato a una disolución del clorhidrato del éster metílico **4** en MeOH/H₂O 1:1 v/v y carbonato de potasio, obteniendo el éster metílico *N*-protegido **5** con buen rendimiento. Posteriormente, se adicionó el ioduro de metilmagnesio al éster metílico *N*-protegido **5** en THF, obteniendo el aminoalcohol **6** con buen rendimiento químico. La última etapa fue la reacción de ciclación del aminoalcohol **6**, la cual se llevó a cabo al adicionar una solución de *tert*-butóxido

de potasio en frío a una disolución del correspondiente aminoalcohol **6** en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para obtener las oxazolidinonas **7**, con un rendimiento químico cuantitativo (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis del auxiliar quiral (*R*)-dimetil oxazolidinona **7**.

En el espectro de RMN de ^1H de la oxazolidinona, se observa en 4.67 ppm una señal simple para el átomo de hidrógeno en CHN y dos señales simples para los grupos metilo en 1.61 y 0.94 ppm. En su espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 159.0 ppm para el átomo de carbono del grupo carbonilo, en 84.5 ppm una señal para el carbono cuaternario C-O y para el C-N una señal en 65.8 ppm, como se observa en las figuras 3 y 4.

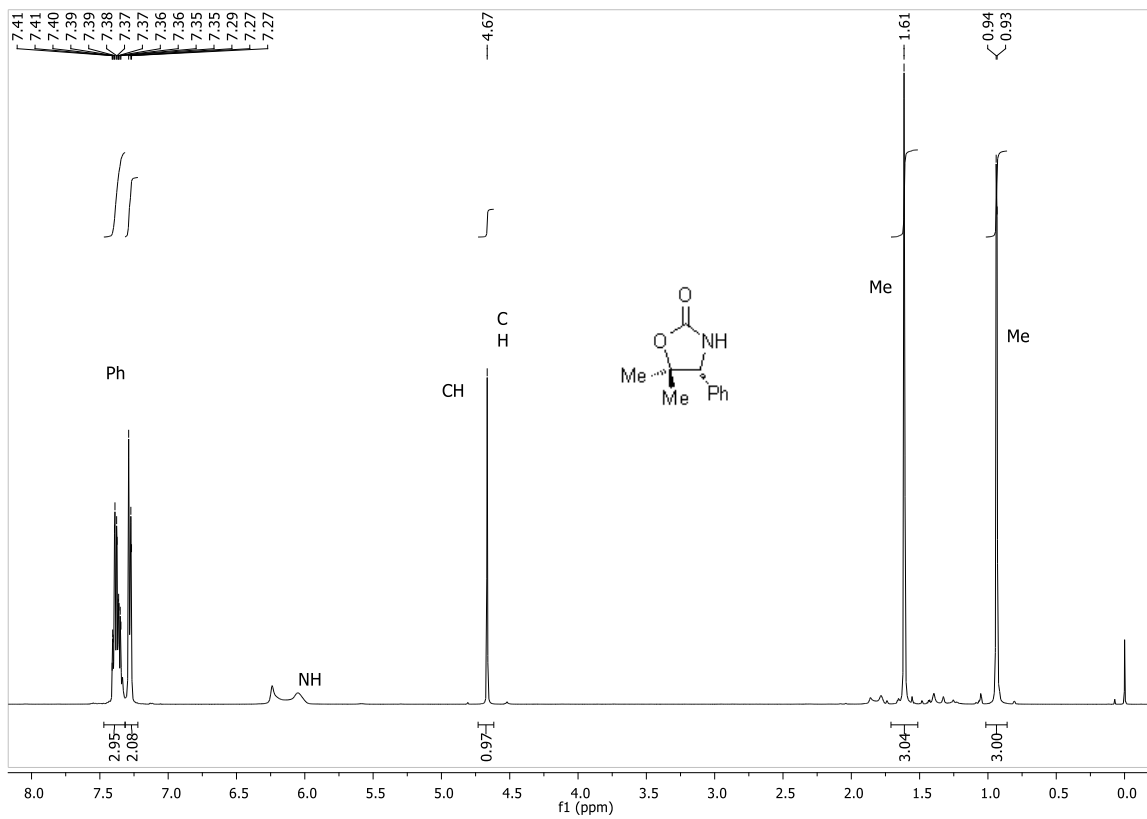


Figura 3 Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 de **7**

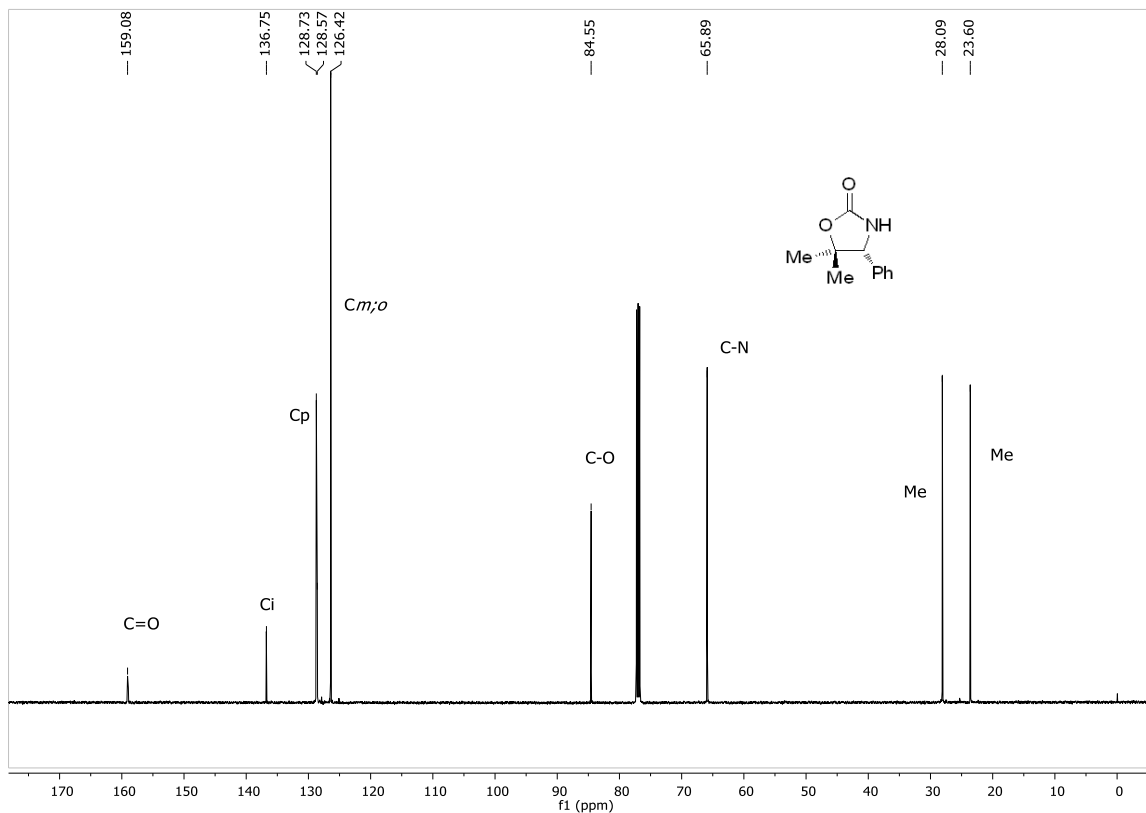
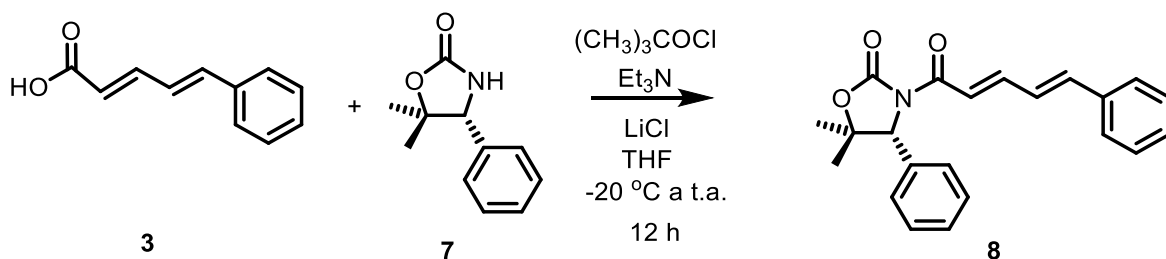


Figura 4 Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 de **7**.

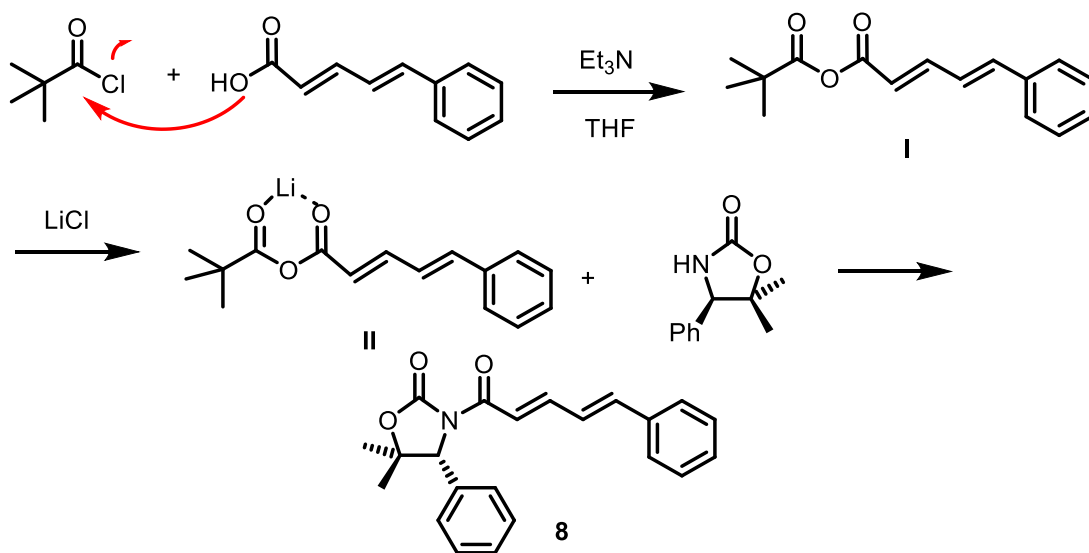
4.3 Reacción de *N*-acilación

Una vez sintetizados ambos compuestos **3** y **7**, se procedió a realizar la reacción de *N*-acilación siguiendo las condiciones de reacción de Martin [12]. Para ello el ácido carboxílico **3** fue tratado con el cloruro de trimetilacetilo en la presencia de Et_3N en THF a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y una posterior adición de LiCl y la oxazolidinona quiral **7** produjo el compuesto dienoiloxazolidinona **8** en 88.6 % de rendimiento, como se observa en el esquema 15.



Esquema 15. Reacción de *N*-acilación: acoplamiento del ácido carboxílico con una oxazolidinona quiral.

La obtención del dienol oxazolidinona **8** puede ser racionalizado primero por la formación del respectivo anhídrido **I** entre el ácido carboxílico **3** y el cloruro de trimetilacetilo en la presencia de trietilamina. Una posterior coordinación con cloruro de litio podría generar el complejo **II**, el cual puede ser atacado con la oxazolidinona quiral para producir el compuesto **8** (Esquema 16).



Esquema 16. Mecanismo de reacción de *N*-acilación.

El espectro de RMN de ^1H se asignó con ayuda del espectro de dos dimensiones (COSY) en donde la señal doble que se observa en 6.91 ppm se asignó al H_a que correlaciona la señal (ddd) de 7.02 ppm que se asignó al H_b y esta señal correlaciona con una señal doble en 7.55 ppm que integra para dos hidrógenos olefínicos (H_c y H_d). Además, se observan las señales para los hidrógenos

aromáticos, en 5.18 ppm una señal simple para el hidrógeno del carbono asimétrico y dos señales simples para los grupos metilo en 1.63 y 1.01 ppm. En su espectro de ^{13}C se observan señales para los grupos carbonilo en 165.0 y 153.2 ppm, los carbonos olefínicos se observan en 146.5, 141.8, 126.6 y 120.1 ppm. También se puede apreciar un carbono cuaternario en 82.3 ppm y C-N en 67.1 ppm, como se observa en las figuras 5-7.

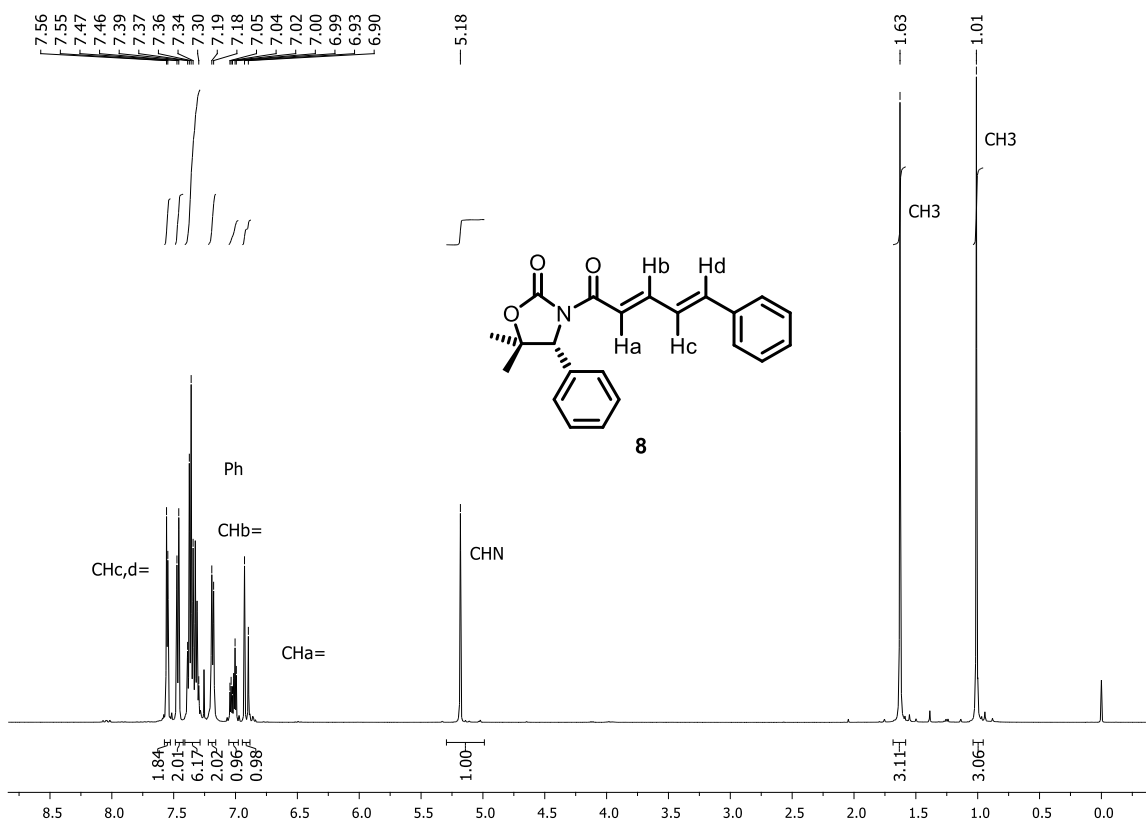


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz del compuesto **8**.

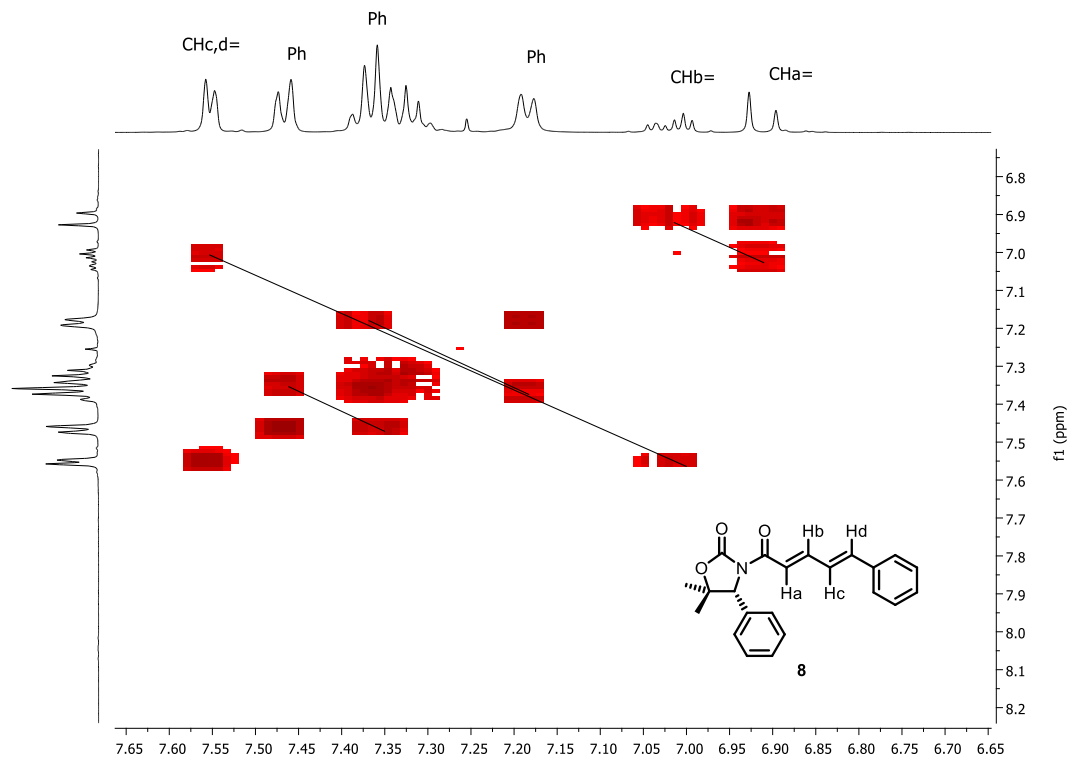


Figura 6. Espectro de 2D RMN COSY a 500 MHz del compuesto **8**.

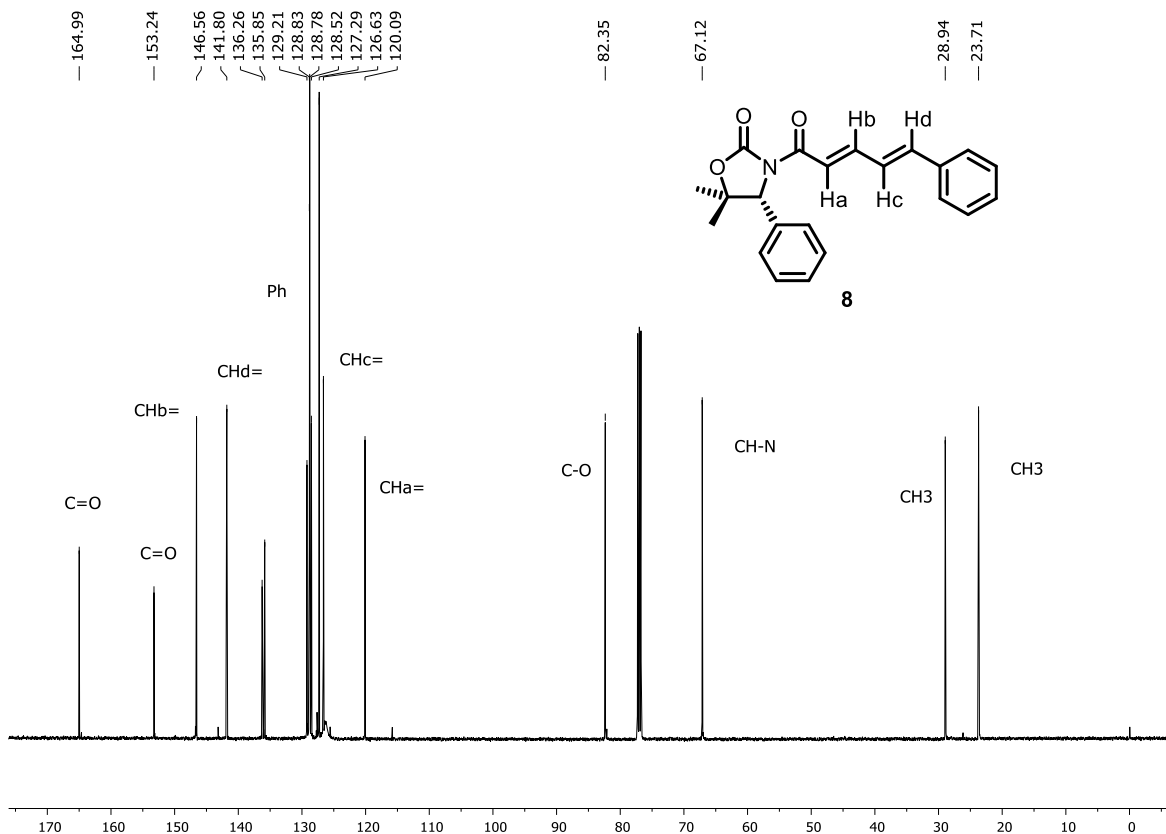
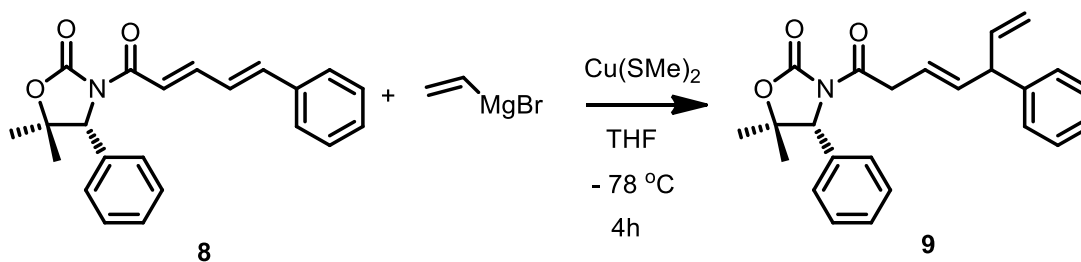


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz del compuesto **8**.

4.4 Adición conjugada Asimétrica-1,6

La dienioloxazolidinona quiral **8** fue tratada con el organocuprato formado por bromuro de vinilmagnesio y CuI-DMS en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas de reacción para producir el producto de adición **9** con un 42% de rendimiento, en donde la regioselectividad fue mayor a 98/2. La relación diastereomérica fue mayor 98:2, la cual fue establecida por el análisis del espectro de RMN de ^1H .



Esquema 17. Reacción de adición conjugada asimétrica.

Un análisis de correlación homonuclear (COSY) indicó que el hidrógeno base del grupo vinilo (centro asimétrico) que se observa como una señal múltiple en 3.50 ppm, correlaciona con las señales doble de dobles en 3.17 y 3.35 ppm asignadas a los hidrógenos diastereotópicos del grupo metilo. Esta correlación fue clave para determinar que el producto de adición es 1,4 (PA-1,4) y no el PA-1,6 ya que este último no tendría ese acoplamiento. La señal múltiple en 3.50 ppm del PA-1,4 también se acopla con H_c, H_b, y el metileno CH_AH_B. El hidrógeno en el centro asimétrico del PA-1,6 sólo se acoplaría a H_c y H_a, como se muestra en la figura 8.

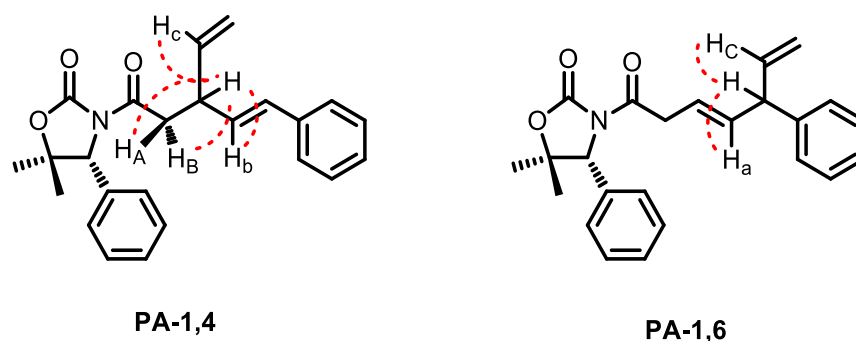


Figura 8. PA-1,4, hidrógeno en carbono asimétrico acoplado con H_c, H_b y al metileno CH_AH_B. PA-1,6, hidrógeno en carbono asimétrico acoplado con H_a y H_c.

En el espectro COSY la señal múltiple en 3.50 ppm correlaciona con H_c en 5.88 ppm y con la señal doble de dobles en 6.15 ppm que pertenece a (H_b).

En el espectro de ¹H también se observan las señales para la oxazolidinona quiral en 7.40 a 7.26 ppm una señal múltiple e intensa para los hidrógenos aromáticos, en 5.03 ppm una señal simple para el CHN y dos señales simples en 1.49 y 0.97 ppm para los grupos metilo. En su espectro de ¹³C se observan ambos carbonilos en 171.2 y 153.2 ppm, los carbonos olefínicos en 139.3, 128.6, 127.2, 115.2 ppm y en 82.4 se observa el carbono cuaternario y 67.0 ppm para el grupo metino CHN, ambos de la oxazolidinona, como se observa en las figuras 9,10, 11.

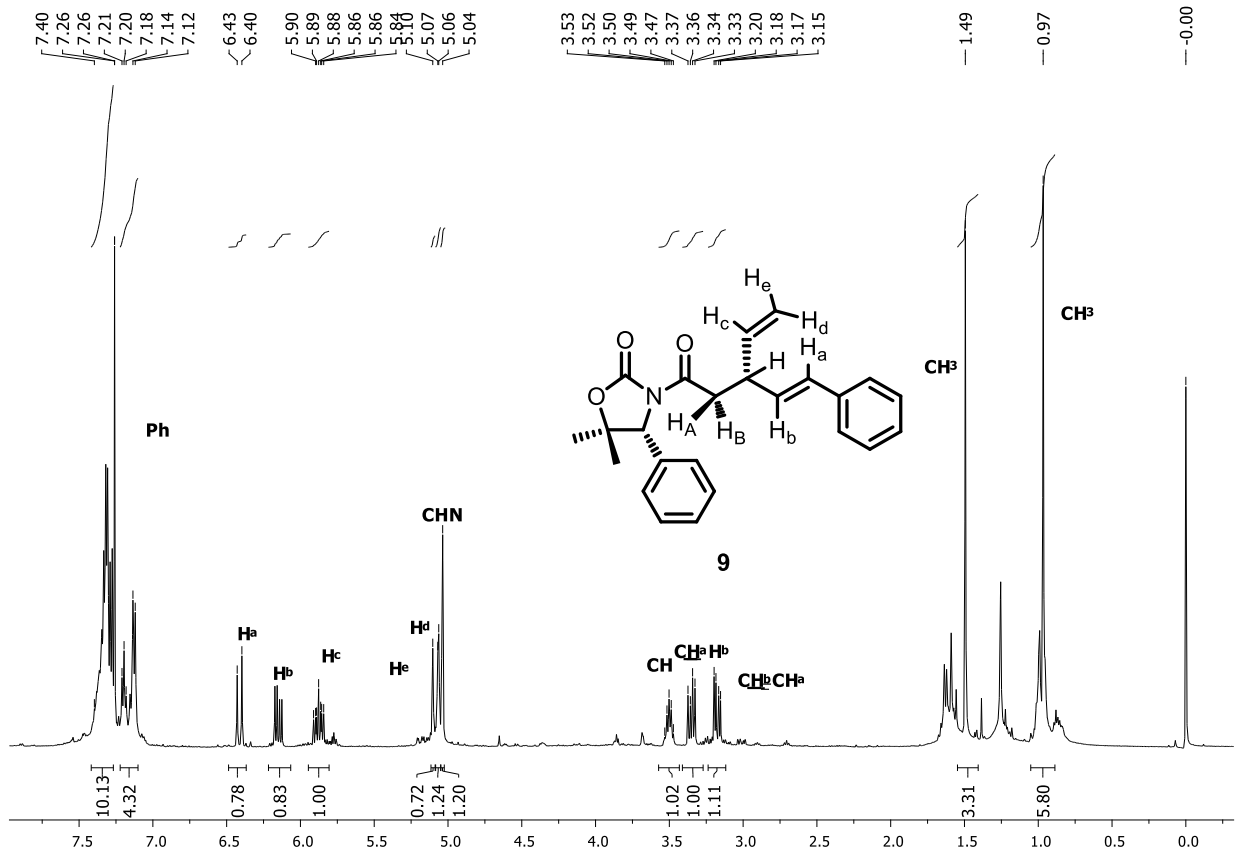


Figura 9. Espectro de RMN 1H a 500 MHz del compuesto **9** en $CDCl_3$.

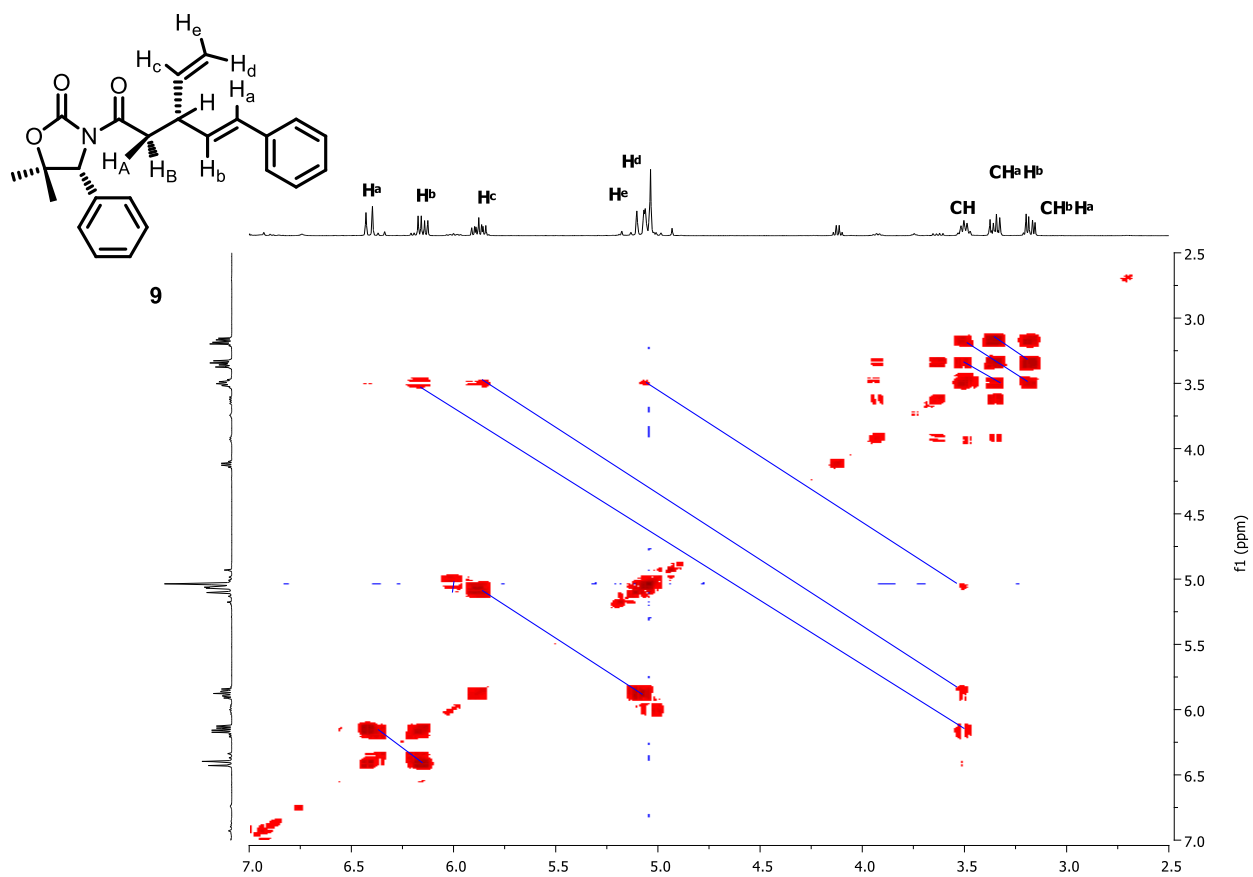


Figura 10. Espectro de RMN 2D COSY a 500 MHz del compuesto **9** en $CDCl_3$.

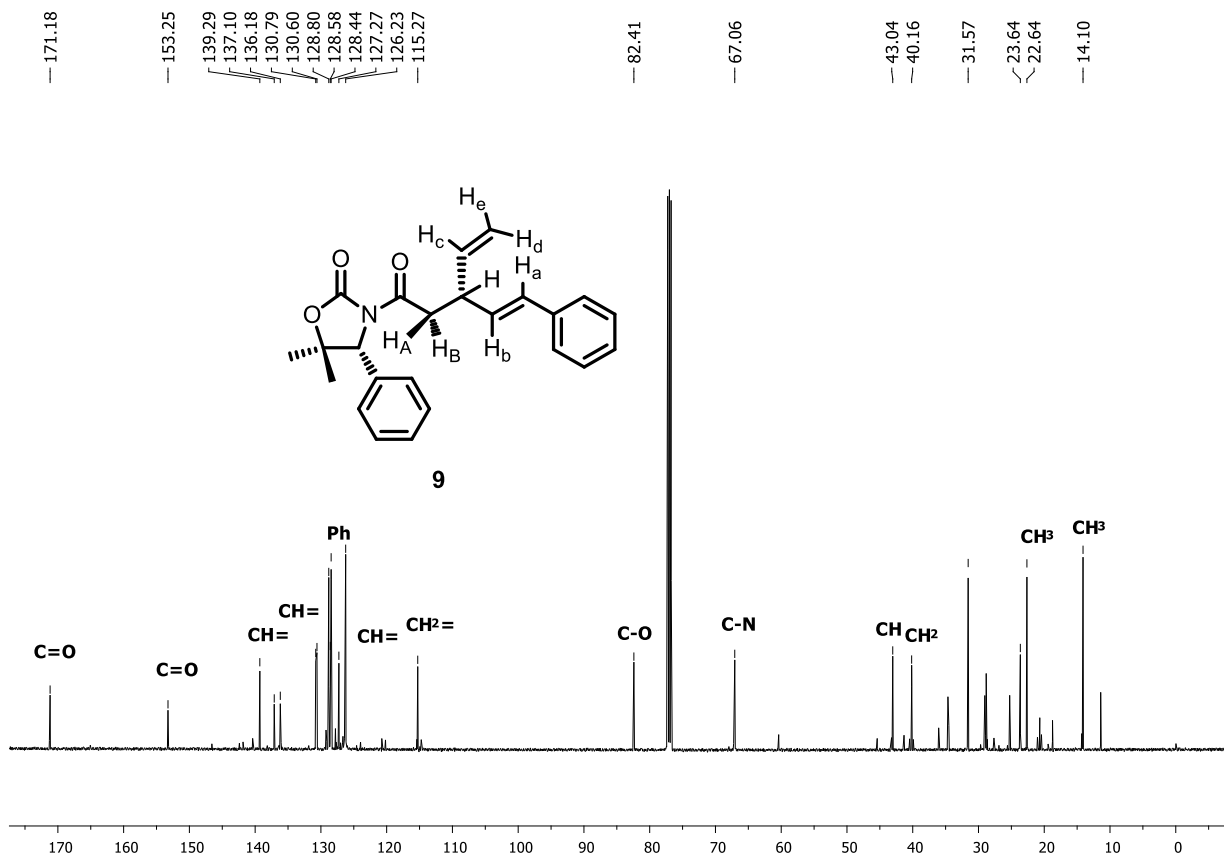
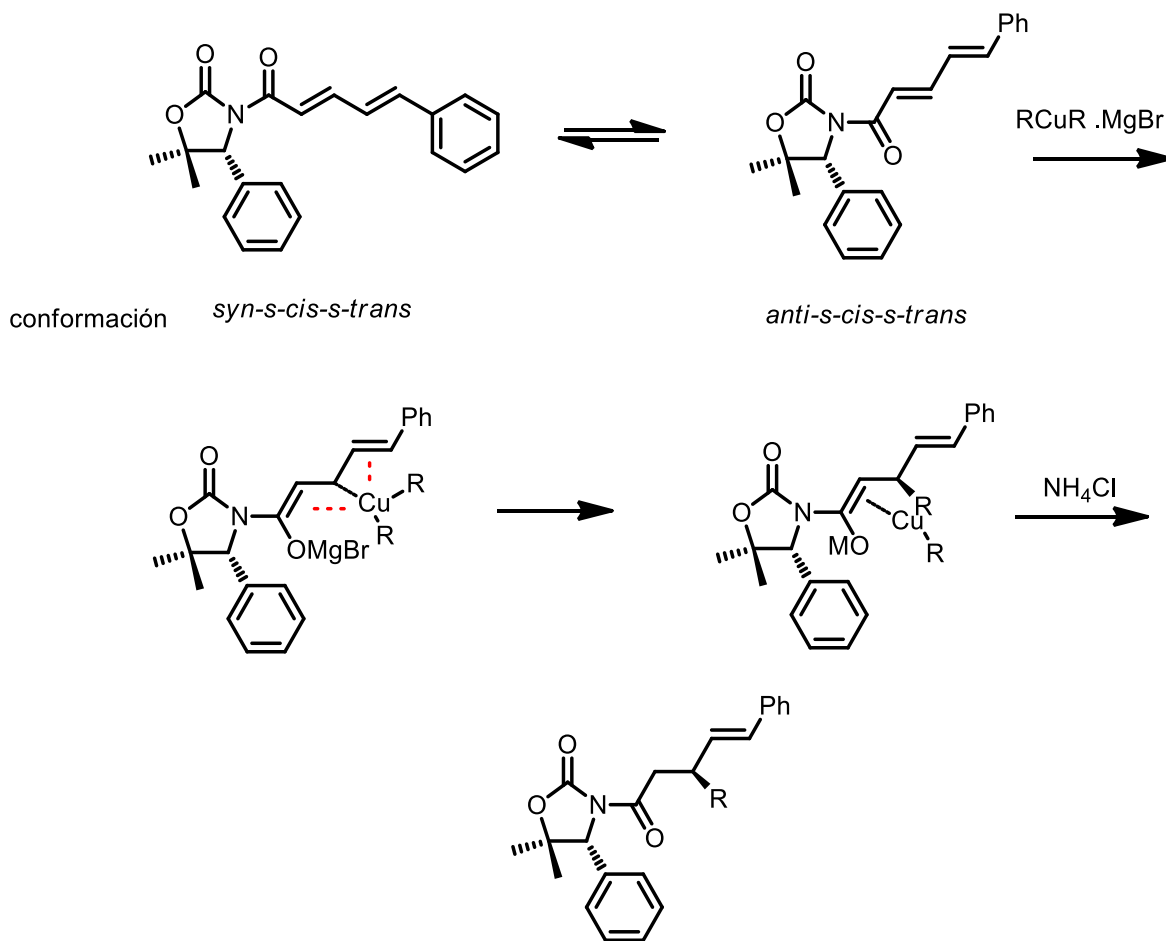


Figura 11. Espectro de RMN ¹³C a 125 MHz del compuesto **9** en CDCl₃.

4.5 Mecanismo de reacción de adición-1,4.

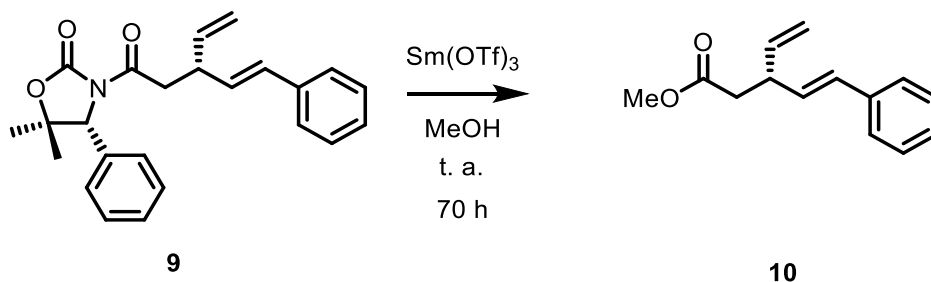
La dieniloxazolidinona quiral **8** puede adoptar diferentes conformaciones de las cuales destaca la conformación *syn-s-cis-s-trans* y la conformación *anti-s-cis-s-trans*. Con base en la estereoquímica del producto, es probable que la reacción se llevó a cabo con la conformación *anti-s-cis-s-trans*, donde el magnesio se coordina con el grupo carbonilo del sistema olefínico, haciendo electrofílicas las posiciones beta y delta. Sin embargo, la presencia del grupo aromático le cede densidad electrónica a la posición delta haciéndola menos reactiva, por lo que el átomo de cobre se une a la posición más reactiva (beta). La adición del grupo vinilo (R = vinilo) se realizó por el lado opuesto al grupo aromático de la oxazolidinona, generando el PA-1,4 con configuración (*R*), como se muestra en el esquema 18.



Esquema 18. Mecanismo de reacción de adición conjugada asimétrica.

4.6 Remoción del Auxiliar Quiral

El producto de adición-1,4 fue tratado con triflato de samario (III) en metanol a temperatura ambiente durante 70 horas para producir el éster metílico quiral **10** en 74% de rendimiento químico [13]. Su configuración absoluta fue establecida por comparación con los datos descritos en la literatura $[\alpha]_D^{25} = -3.5$ (c 0.25, CHCl_3) [14] en el laboratorio $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ (c 0.40, CHCl_3) (Esquema 19).



Esquema 19. Remoción del fragmento oxazolidinona quiral.

En el espectro de RMN de ^1H del éster metílico **10** se observan señales para los hidrógenos aromáticos en 7.35-7.22 ppm, un par de señales una doble y otra doble de dobles en 6.43-6.13 ppm respectivamente, y que se asignaron a los hidrógenos olefínicos, con constante de acoplamiento *trans* (16.0 Hz) y otra de (16.0 y 7.5 Hz). Se observa un grupo de señales para los hidrógenos vinílicos con constantes de acoplamiento (17.0, 10.0 y 1.5 Hz), y se observa una señal simple en 3.67 ppm para el grupo metilo (figura 12). En su espectro de ^{13}C se observa una señal para el grupo carbonilo en 172.3 ppm y una señal en 51.6 ppm para el grupo metilo, como se muestra en la figura 13.

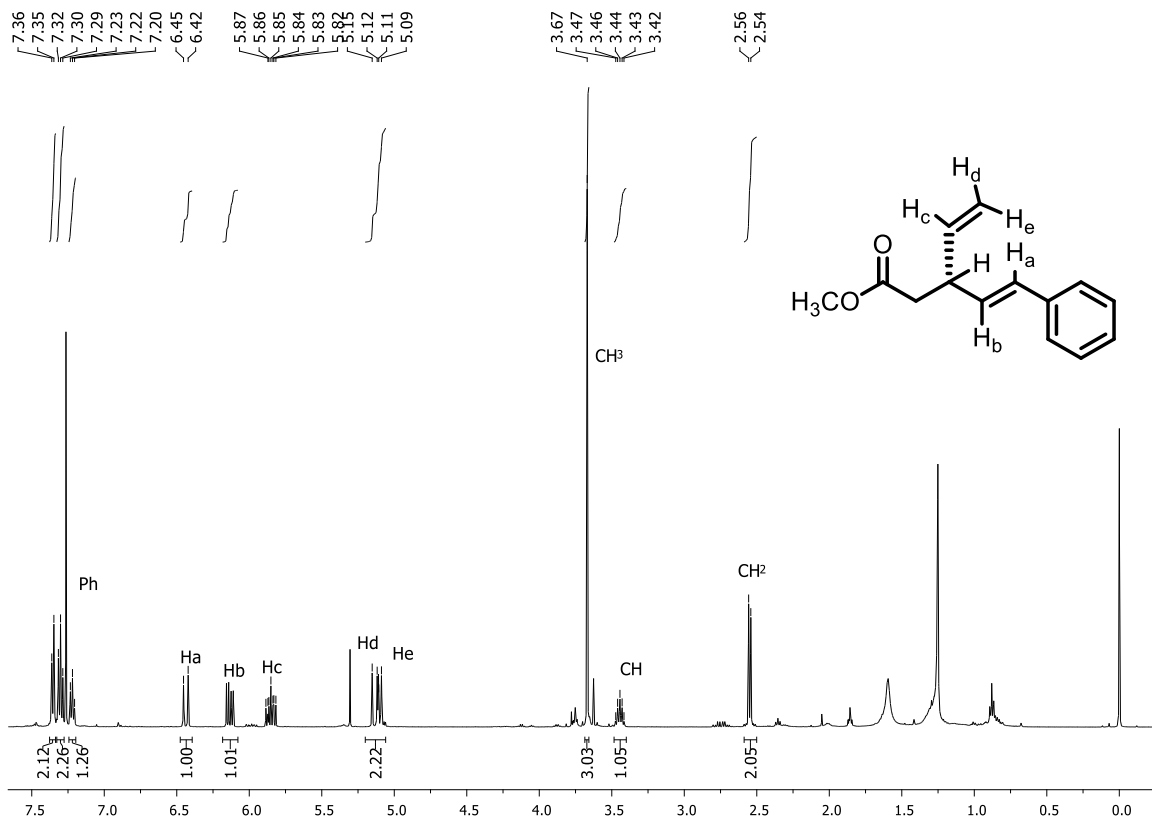


Figura 12. Espectro de RMN 1H a 500 MHz del compuesto **10** en $CDCl_3$.

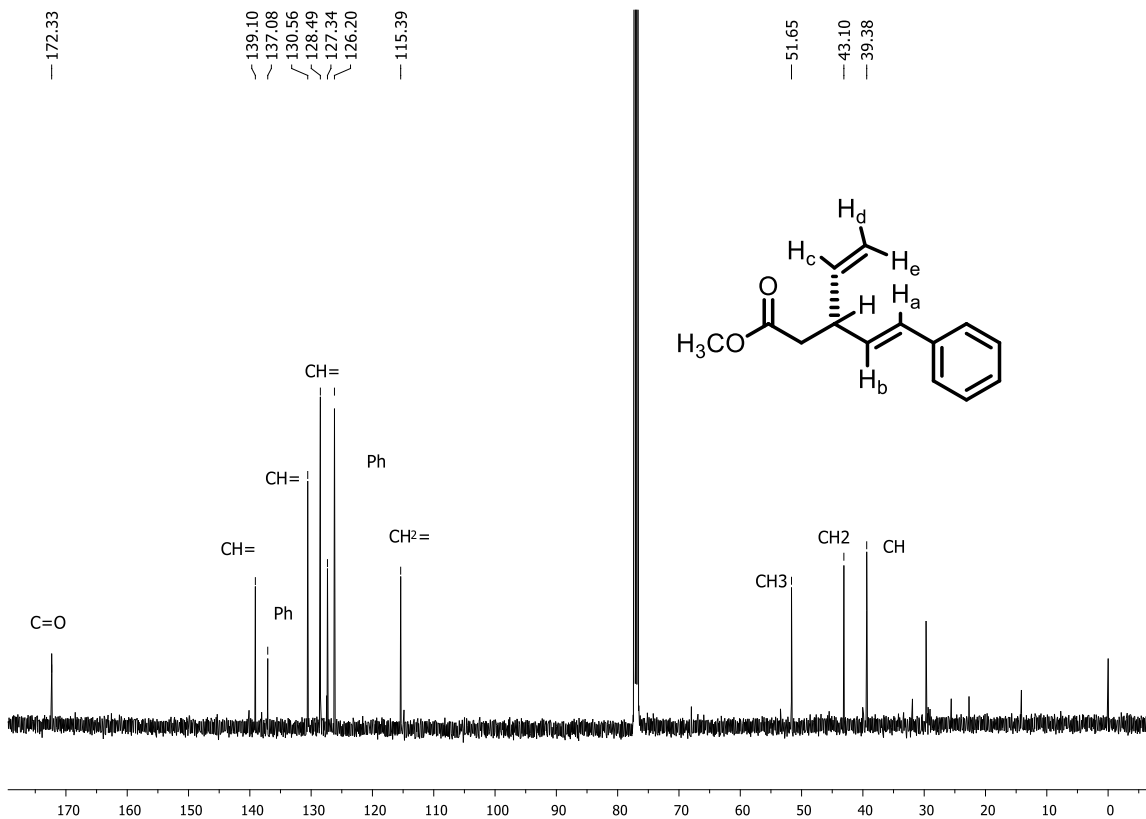
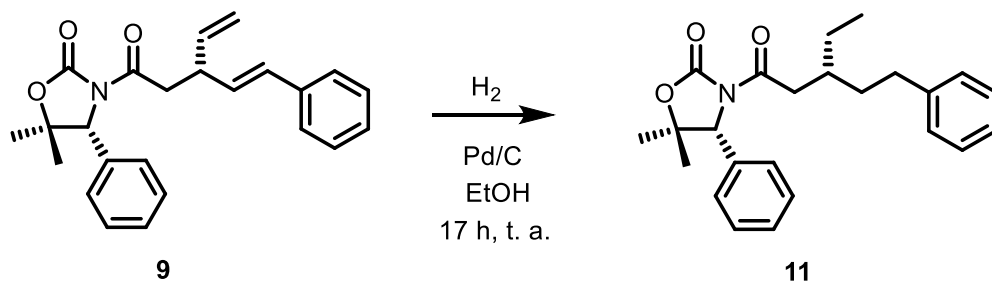


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz del compuesto **10** en CDCl_3 .

4.7 Reacción de Hidrogenación

El producto de adición-1,4 **9** fue expuesto a una atmósfera de hidrógeno, usando paladio sobre carbono como catalizador en etanol durante 17 horas a temperatura ambiente para producir cuantitativamente el producto **11** donde ambos dobles enlaces fueron hidrogenados, como se observa en el esquema 20.



Esquema 20. Reacción de hidrogenación.

El espectro de RMN de ^1H del producto hidrogenado **11** fue asignado con la ayuda del espectro de 2D COSY, en el que se observa la correlación de ambas señales doble de dobles en 3.04 y 2.94 ppm, que corresponden a los hidrógenos del metileno diastereotópicos, con el hidrógeno del centro asimétrico en 1.99 ppm la cual es un múltiple y éste a su vez, correlaciona con una señal múltiple en 1.57 ppm y con la señal múltiple en 1.40 ppm que corresponden al metileno adyacente y al metileno del grupo etilo respectivamente. La señal múltiple en 1.40 ppm se correlaciona con el triple en 0.87 ppm. También se observa la correlación del metileno unido al fenilo en 2.57 ppm con el metileno en 1.57 ppm. En su espectro de ^{13}C se observan las señales para el fragmento de oxazolidinona en 82.2 y 67.0 ppm y en la región de 40.0 a 10.0 ppm una serie de metilenos y metilos, como se observa en las figuras 14-16.

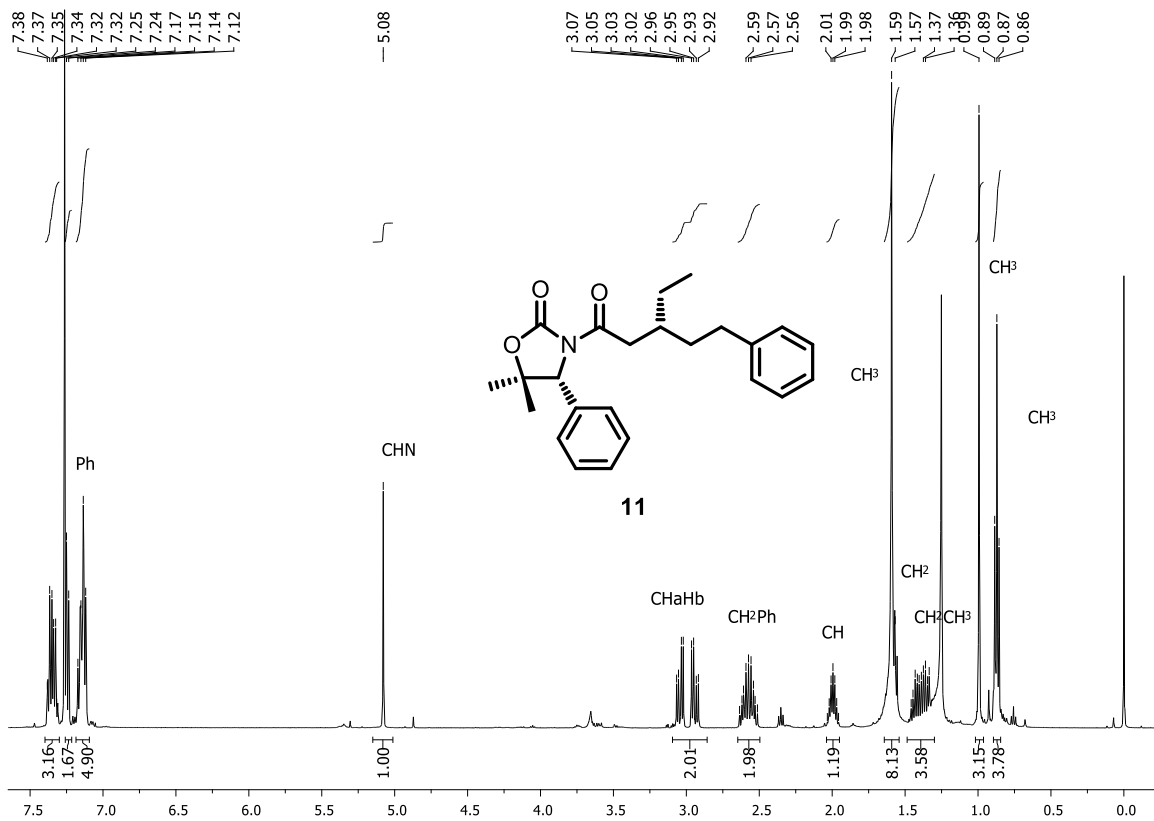


Figura 14. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz del compuesto 11 en CDCl_3 .

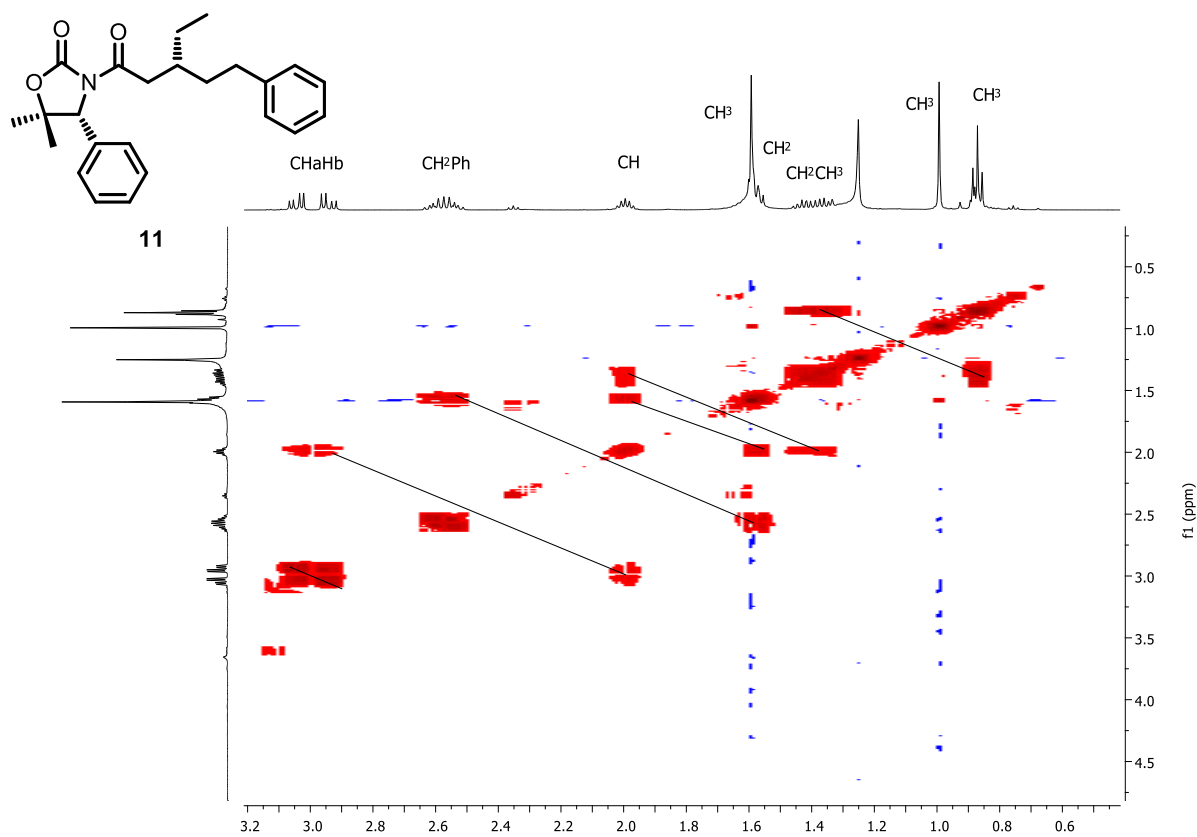


Figura 15. Espectro de RMN 2D COSY a 500 MHz del compuesto **11** en CDCl₃.

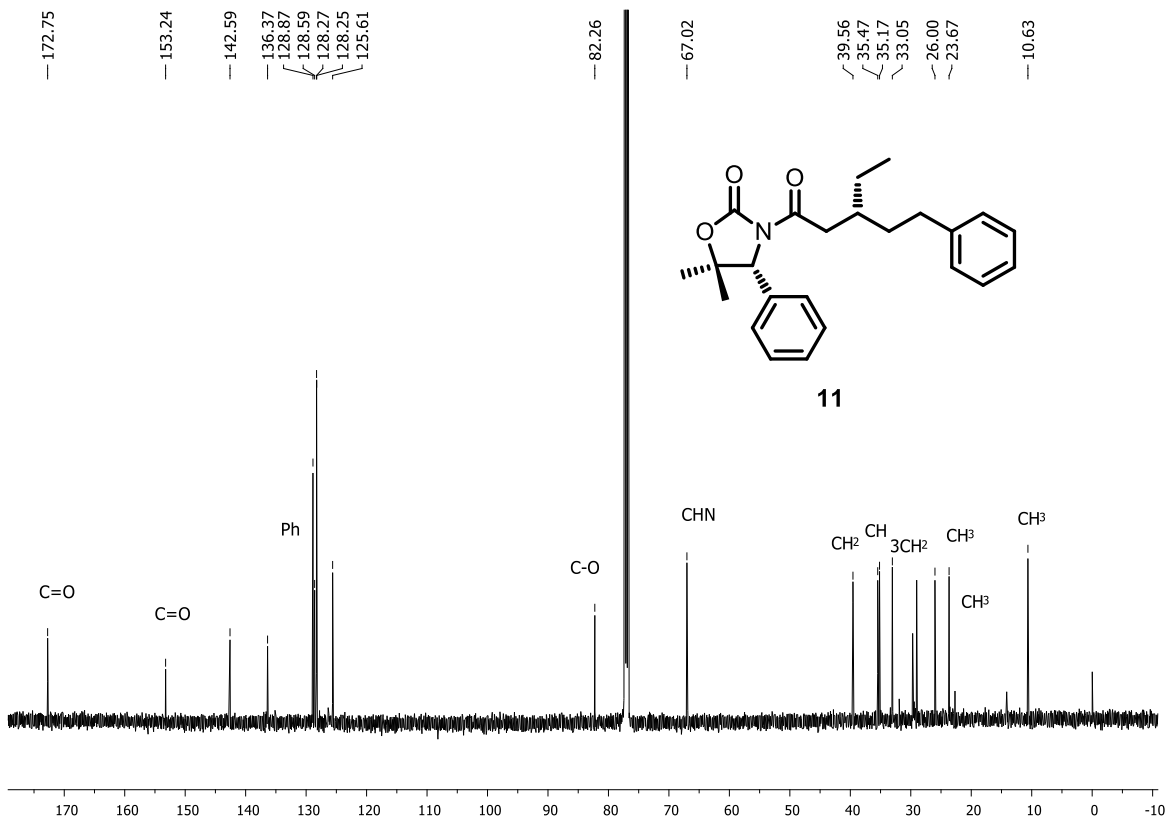


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz del compuesto **11** en CDCl_3 .

5- PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiales y métodos.

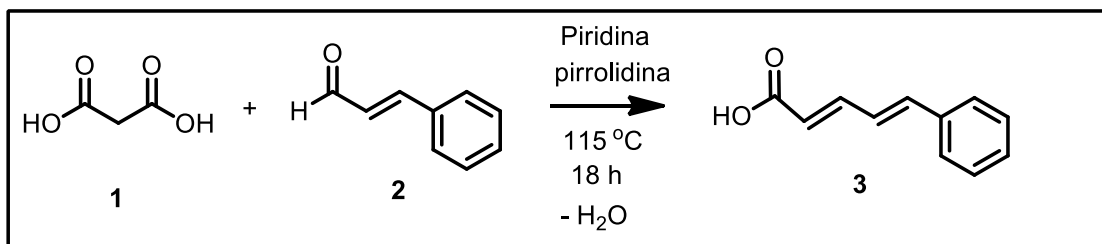
El material de reacción se secó previamente en una estufa a 100 °C toda la noche y bajo flama directa momentos antes de ser utilizado. El Éter etílico (Et₂O) y THF se destilaron con Na/benzofenona en atmósfera de argón. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en placa fina utilizando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60. Se utilizó para su revelado una lámpara ultravioleta o en una cámara con vapores de yodo. La purificación de productos mediante cromatografía en columna se realizó empleando gel de sílice Macherey-Nagel 60 como fase estacionaria y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano) como eluyentes.

Los espectros de RMN ¹H y de ¹³C se determinaron en un espectrómetro Bruker 500 MHz, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los valores de los desplazamientos químicos se encuentran en partes por millón (ppm) respecto al TMS y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz (Hz). Para la multiplicidad de las señales para un espectro de ¹H se utilizan las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (dq) doble de cuartetos, (ddq) doble de doble de cuartetos, (t) triple, (q) cuádruple, (m) múltiple.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Bamstead Electrothermal 9100 en capilares abiertos.

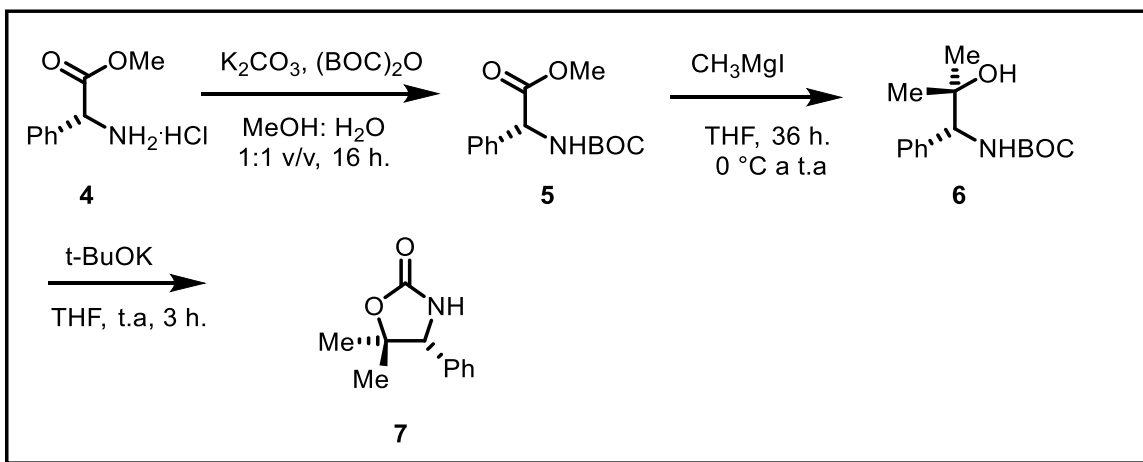
Las rotaciones ópticas se realizaron en el polarímetro Atago Modelo AP-300 y se expresan como valores específicos [α] longitud de onda empleada: línea D del Na (589 nm), con indicación del disolvente y la concentración utilizados en (g/100 mL). Las mediciones se realizaron a 20 °C.

5.2 Ácido (2E, 4E)-5-fenilpenta-2,4-dienoico 3.



En un matraz de 100 mL de dos bocas con agitador magnético y equipado con un condensador de reflujo, se colocó piridina (9.0 mL) y se calentó a 80 °C. Una vez alcanzados los 80 °C, se adicionó cuidadosamente el ácido malónico (2.5 g, 24.0 mmol) en una porción, seguido se adicionó el *trans*-cinamaldehído (3.17 g, 3.0 mL, 24.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo, se adicionó pirrolidina (0.014 mL) y se calentó a 115 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución fría de HCl al 5% (20.0 mL). Se realizó una purificación por cromatografía en columna, utilizando como soporte gel de sílice y eluyente hexano: acetato de etilo (8:2) para obtener el producto como un sólido, con un rendimiento químico de 88%. P.f: 158.3 °C, RMN ¹H (500 MHz) δ: 7.55 (1H, dd, *J* = 15.5, 10.0 Hz, CH_b=), 7.48 (2H, m, Ph), 7.37 (3H, m, Ph), 6.93 (2H, m, CH_c=, CH_d=), 6.00 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, CH_a=); RMN ¹³C (125 MHz) δ: 172.4 (C=O), 146.9 (CH_b=), 141.6 (CH_d=), 135.8 (C_i), 129.3 (C_m), 128.8 (C_o), 127.3 (C_p), 125.9 (CH_c=), 120.2 (CH_a=).

5.3 Síntesis del auxiliar quiral (*R*)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 7.

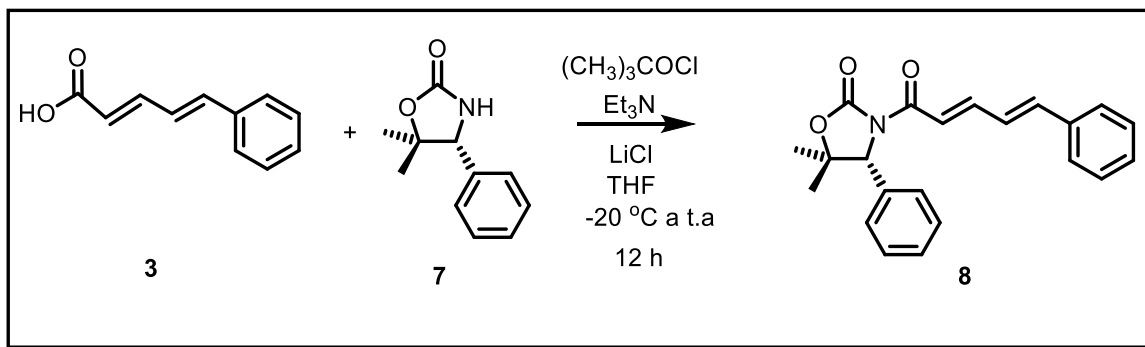


En un matraz de bola de 250 mL, se preparó una disolución del clorhidrato del éster metílico de la (*R*)-fenilglicina **4** (2.0 g, 9.92 mmol) en MeOH/ H_2O 1:1 (100 mL). Se adicionó carbonato de sodio (4.2 g, 39.6 mmol) seguido de di-*tert*-butil dicarbonato (2.49 g, 11.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción se evaporó el metanol, y posteriormente se realizaron extracciones con AcOEt (3x 50 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente para producir el (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil) amino-2-fenilacetato de metilo **5** como un sólido blanco.

En un matraz de bola de 250 mL seco y bajo atmósfera de Ar, se colocó magnesio (1.03 g, 42.50 mmol) y se adicionó una cantidad catalítica de yodo y éter etílico anhidro. El matraz de reacción se colocó en un baño a 0 °C. Se adicionó lentamente iodometano (6.03 g, 2.64 mL, 42.50 mmol), la reacción se mantuvo en agitación hasta el consumo del magnesio, formándose el ioduro de metilmagnesio. En otro matraz de bola de 250 mL seco, con bala de agitación y bajo atmósfera de argón se colocó el (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil) amino-2-fenilacetato de metilo **5** (2.81 g, 10.62 mmol) y se disolvió con THF anhidro. Sobre esta disolución enfriada con baño de hielo se adicionó lentamente vía cánula la solución de ioduro de metilmagnesio. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 36 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió y se adicionó metanol (50 mL), seguido de agua (10 mL), se filtró, y al líquido se realizaron extracciones

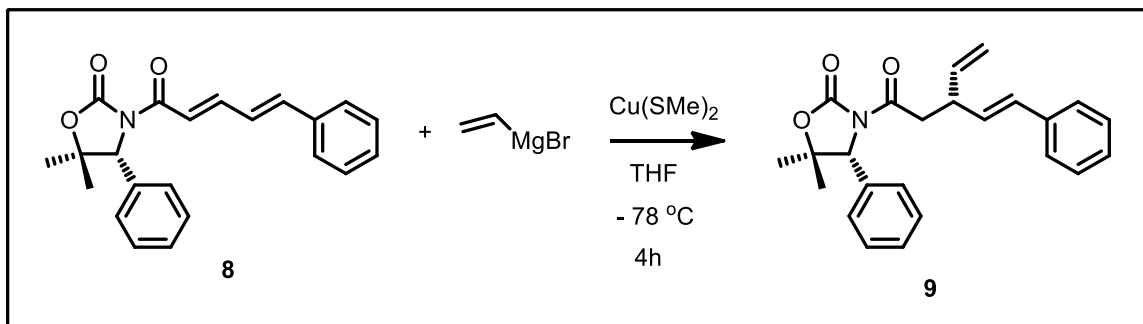
con AcOEt (3X50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente para producir el (*R*)-2-metil-1-fenil-1-(terc-butoxicarbonil)amino-2-propranol **6** como un sólido. En un matraz de bola de 100 mL, bajo atmósfera de argón se colocó el aminoalcohol **6** (1.63 g, 6.17 mmol) y se adicionó 50 mL de THF anhidro. La solución formada se colocó en un baño a 0 °C y se adicionó *tert*-butóxido de potasio (0.83 g, 7.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a 0 °C. Transcurrido este tiempo se adicionaron 15 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se evaporó el THF restante y se realizaron extracciones con AcOEt (3X50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna usando como soporte gel de sílice y como eluente una mezcla de hexano:acetato de etilo (8:2) para producir la (*R*)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona **7**, como un sólido blanco.

5.4 (R)-5,5-dimetil-4-fenil-3-[(2E, 4E)-5-fenilpenta-2,4-dienoil] oxazolidin-2-ona **8.**



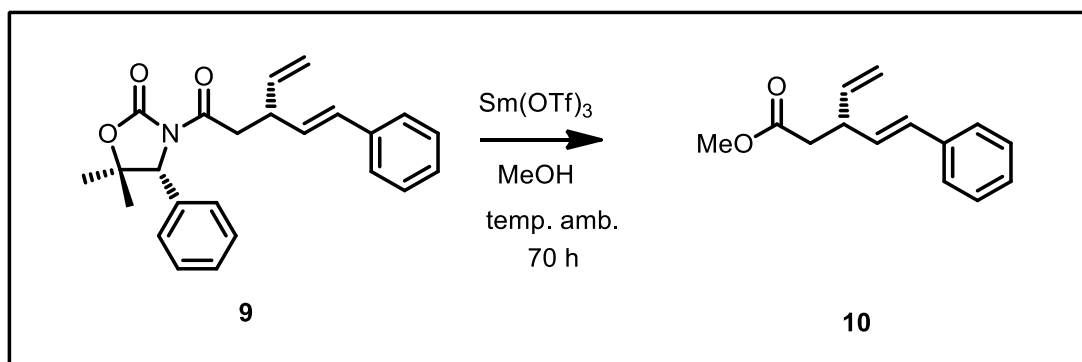
En un matraz de bola de 250 mL, provisto con un agitador magnético y atmósfera de argón, se preparó una solución del ácido 5-fenilpenta-2,4-dienoico **3** (0.6 g, 3.4 mmol) en THF seco (40 mL) y se colocó en un baño a -20°C . Se adicionó gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0.45 g, 0.46 mL, 3.79 mmol), despues se añadió gota a gota trietilamina (0.69 g, 0.96 mL, 6.89 mmol) y se agitó la mezcla de reacción por 1.5 horas a -20°C . Transcurrido este tiempo se continuó la agitación a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó LiCl (0.160 g, 3.79 mmol) y una solución de (R)-fenil-oxazolidona **7** (0.98 g, 5.17 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. Posteriormente se adicionó H_2O (10 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se realizó la extracción con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1M (1x15 mL), seguido de un lavado con solución saturada de NaHCO_3 (2x40 mL) y solución saturada de NaCl (1x40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna, utilizando como soporte gel de sílice y eluyente Hexano: Acetato de etilo (8:2) para obtener el producto **8** como un sólido blanco con un rendimiento químico de 88.6 %. P.f: 128.7°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.7$ (c 1, CHCl_3), RMN ^1H (500 MHz) δ : 7.55 (2H, d, $J = 5.5$ Hz, $\text{CH}_b=$, $\text{CH}_d=$), 7.46 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 7.38-7.29 (6H, m, Ph), 7.18 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 7.02 (1H, ddd, $J = 15.5, 5.5, 5.0$ Hz, $\text{CH}_c=$), 6.91 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, $\text{CH}_a=$), 5.18 (1H, s, CHN), 1.63 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, s, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz) δ : 165.0 (C=O), 153.2 (C=O), 146.5 (CH=), 141.8 (CH=), 136.2, 135.8, 129.2, 128.8, 128.7, 128.5, 127.3 (Ph), 126.6 (CH=), 120.1 (CH=), 82.3 (C-O), 67.1 (C-N), 29.0 (CH_3), 23.7 (CH_3).

5.5 (R)- 5,5-dimetil-4-fenil-3-[(R,E)-5-fenil-3-vinilpent-4-enoil]oxazolidin-2-ona.



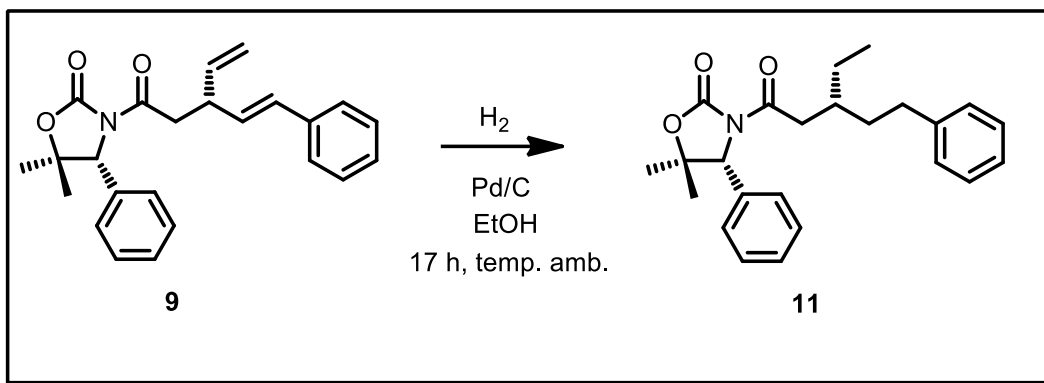
En matraz de 100 mL con agitador magnético y atmosfera de argón, se colocó CuI-DMS (0.26 g, 1.02 mmol) y se adicionó THF anhidro (5 mL). El matraz se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó gota a gota el bromuro de vinilmagnesio 1 M en THF (2.04 mL, 2.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, después se adicionó una disolución de *N*-dienoil oxazolidinodiona (0.18g, 0.51 mmol) en THF anhidro (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. A continuación se adicionó una solución saturada de NH_4Cl (10 mL) y se agitó por una hora hasta obtener una solución color azul marino. Se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y utilizando un sistema hexano: acetato de etilo (95:5) para dar como producto el compuesto **9** como un aceite incoloro, con un rendimiento químico de 42.0%. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (500 MHz) δ : 7.40-7.26 (10H, m, Ph), 6.41(1H, d, $J = 16.0$ Hz, $\text{CH}_a=$), 6.15 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, $\text{CH}_b=$), 5.88 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz, $\text{CH}_c=$), 5.08 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, $\text{CH}_e=$), 5.05 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $\text{CH}_d=$), 5.03 (1H, s, CHN), 3.50 (1H, m, CH), 3.35 (1H, dd, $J = 15.5, 8.5$ Hz, CH_aH_b), 3.17 (1H, dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz CH_bH_a), 1.49 (3H, s, CH_3), 0.97 (3H, s, CH_3); $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (125 MHz) δ : 171.2 (C=O), 153.2 (C=O), 139.3 (CH=), 137.1, 136.2, 130.8, 130.6, 128.8 (Ph), 128.6 (CH=), 128.4 (Ph), 127.2 (CH=), 126.2 (Ph), 115.2 ($\text{CH}_2=$), 82.4 (C-O), 67.0 (C-N), 43.0 (CH), 40.1 (CH_2), 22.6 (CH_3), 14.1 (CH_3).

5.6 (*R,E*)-metil-5-fenil-3-vinilpent-4-enoato 10



En un matraz de 25 mL con agitador magnético y atmósfera de argón se colocó una solución del producto de adición **9** (0.06 g, 0.15 mmol) en metanol anhidro (2.0 mL) y se adicionó triflato de samario (III) (0.14 g, 0.23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó agua (1.0 mL) y se realizaron extracciones con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (95:5) como eluyente, para producir el (*S, E*)-metil-5-fenil-3-vinilpent-4-enoato **10** en 74.0%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.0$ (c 0.4, CHCl_3), RMN ^1H (500 MHz) δ : 7.35 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 7.30 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, Ph), 7.22 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, $\text{CH}_a=$), 6.13 (1H, dd, $J = 16.0, 7.5$ Hz, $\text{CH}_b=$), 5.85 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz, $\text{CH}_c=$), 5.13 (1H, dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, $\text{CH}_e=$), 5.10 (1H, dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, $\text{CH}_d=$), 3.67 (3H, s, CH_3), 3.44 (1H, m, CH), 2.54 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, CH_2); RMN ^{13}C (125 MHz) δ : 172.3 (C=O), 139.1 (CH=), 137.0 (Ph), 130.5 (CH=), 128.5 (CH=), 127.3, 126.2 (Ph), 115.4 ($\text{CH}_2=$), 51.6 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 43.1 (CH_2), 39.4 (CH).

5.7 (R)-3-[(R)-3-etil-5-fenilpentanoil]-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona **11**



En un matraz de 25 mL con agitador magnético se colocó una disolución del producto de adición **9** (0.063 g, 0.17 mmol) en etanol (20 mL) y se adicionó Pd/C (0.013 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Transcurrido este tiempo se filtró con celita y se evaporó. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (95:5) como eluente para producir el compuesto **11** como un líquido incoloro en 66.3 % después de su purificación, $[\alpha]^{20}_D = + 7.62$ (*c* 0.42, CHCl₃), RMN ¹H (500 MHz) δ : 7.38-7.32 (3H, m, Ph), 7.24 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 7.17-7.12 (5H, m, Ph), 5.08 (1H, s, CHN), 3.04 (1H, dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, CH_aH_b), 2.94 (1H, dd, *J* = 16.5, 7.2 Hz CH_bH_a), 2.57 (2H, m, CH₂Ph), 1.99 (1H, m, CH), 1.59 (3H, s, CH₃), 1.57 (2H, m, CH₂), 1.40 (1H, m, CH₂), 0.99 (3H, s, CH₃), 0.87 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz) δ : 172.7 (C=O), 153.2 (C=O), 142.6, 136.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 125.6 (Ph), 82.2 (C-O), 67.0 (C-N), 39.5 (CH₂), 35.4 (CH), 35.2 (CH₂), 33.0 (CH₂), 26.0 (CH₃), 23.6 (CH₃), 10.6 (CH₃).

6- CONCLUSIONES

- ✓ Se realizó la reacción de acoplamiento del inductor quiral tipo oxazolidinona con el ácido (2*E*, 4*E*)-5-fenilpenta-2,4-dienoico sin el uso de BuLi para la extracción del hidrógeno amídico de la oxazolidinona y el rendimiento del producto fue mayor al 80 %.
- ✓ Se realizó la reacción de adición de un organocuprato a una dieniloxazolidinona y de los dos productos posibles, la reacción fue regioselectiva para la formación del producto de adición 1,4 (PA-1,4) donde la regioselectividad PA-1,4/PA-1,6 fue mayor a 98/2. Esto posiblemente a que el grupo fenilo cede densidad electrónica a la olefina adyacente.
- ✓ En el PA-1,4 se generó un nuevo centro con configuración (*R*), la cual se estableció con datos en la literatura. La relación diastereomérica (*R/S*) fue mayor a 98/2, no se detecta la presencia del otro diastereómero por RMN de ¹H.
- ✓ La remoción del fragmento oxazolidinona del PA-1,4 se realizó usando triflato de samario usando metanol como disolvente y reactivos para producir el respectivo éster como un compuesto estable.
- ✓ Se realizó la reacción de hidrogenación del PA-1,4 usando una atmósfera de hidrógeno y paladio sobre carbono como catalizador y ambas olefinas fueron reducidas generando un nuevo compuesto asimétrico.

7- BIBLIOGRAFÍA

- [1] Yamamoto, Y.; Yamamoto, S.; Yatagai, H.; Ishihara, Y.; Maruyama K: *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 119-126.
- [2] Fukuhara, K.; Urabe, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 603-606.
- [3] Okada, S.; Arayama, K.; Murayama, R.; Ishizuka, T.; Hara, K.; Hirone, N.; Hata, T.; Urabe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6860-6869.
- [4] De la Herrán, G.; Csáký, A. C. *Synlett.* **2009**, *4*, 585-588.
- [5] Ocejo, M.; Carrillo, L.; Badía, D.; Vicario, J.L.; Fernández, N.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4404-4407.
- [6] Hénon, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9122-9124.
- [7] Den Hartog, T.; Harutyunyan, S. R.; Font, D.; Minnard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 398-401.
- [8] Wencel-Delord, J.; Alexakis, A.; Crevisy, C.; Mauduit, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4335-4337.
- [9] a) Andreopoulos, F. M.; Deible, C. R.; Stauffer, M. T.; Weber, S. G.; Wayner, W. R.; Beckman, E. J.; Russell, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6235-6240. b) Massuri-Rodionov, K.; Shagan, A.; Leichtmann-Bardoogo, Y.; Mizrahi, B. *Polym. Adv. Technol.* **2019**, *30*, 2596-2603.
- [10] Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Polywka, M. E. C.; Shyam P, R.; Sanganee, H. J. *Synlett*, **1998**, 519-521. Tesis Licenciatura en química Juan Carlos Martínez, marzo 2016, p 38-40.
- [11] Graves C. R.; Zeng B.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12596-12597.
- [12] Hethcox, J. C.; Shanahan, C. S.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6361-6368.
- [13] a) Ortiz, A.; Quintero, L.; Hernández, H.; Maldonado, S.; Mendoza, G.; Bernes, S. *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 1129. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Dias, F.; Lopez, R. Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3307-3310.
- [14] Sempere, Y.; Carreira, E. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7654-7658.