



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

***“Síntesis asimétrica de ϵ -Aminoácidos vía Adición
Conjugada”***

TESIS

Para obtener el título de

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

AISLINN QUIRVAN SANTOS

Director de tesis

Dr. José Aurelio Ortiz Márquez

Asesor de tesis

Dra. Estibaliz Sansinenea Royano

Julio del 2023

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 Sansinenea Royano con el apoyo de la beca otorgada por CONACyT y el proyecto CONACYT 251512.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. ANTECEDENTES	5
2.1 Pregabalina	7
2.2 Otros Aminoácidos	8
2.3 Lisina	10
2.4 Adiciones conjugadas de organocupratos	11
3. OBJETIVOS	14
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	15
4.1 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-bromo hexa-2,4-dienoato de etilo 4	16
4.2 Tosilcarbamato de <i>tert</i> -butilo 7	19
4.3 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido) hexa-2,4-dienoato de etilo 8	21
4.4 Síntesis de (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido) hexa-2,4-dienoato de etilo 8 . Vía otra ruta sintética	23
4.5 Reacción de hidrólisis del (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4- metilfenilsulfonamido)hexa-2,4-dienoato de etilo 8	28
4.6 Síntesis del (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo 13	31
4.7 Reacción de hidrólisis del 6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo 13	33
4.8 Síntesis del inductor quiral de tipo oxazolidinona: (<i>R</i>)-5,5-dimetil-4- feniloxazolidinona 18	34
4.9 Reacción de acoplamiento entre la oxazolidinona quiral 18 y el ácido 6- (dibencilamino)hexa-2,4-dienoico 14	36
4.10 Reacción de adición conjugada de un organocuprato a una <i>N</i> -dienoil oxazolidinona 19	39

5. PARTE EXPERIMENTAL	40
5.1 (<i>E</i>)-4-bromobut-2-enal 2	40
5.2 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-bromo hexa-2,4-dienoato de etilo 4	41
5.3 Tosilcarbamato de <i>tert</i> -butilo 7	42
5.4 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido]hexa-2,4-dienoato de etilo 8	43
5.5 (<i>E</i>)-4-(<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido)but-2-enoato 9	44
5.6 (4-oxobut-en-1-ilo)(tosil) carbamato de <i>tert</i> -butilo 10	45
5.7 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido]hexa-2,4-dienoato de etilo 8	46
5.8 Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-(4-metilfenilsulfonamido)hexa-2,4-dienoico 11	47
5.9 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo 13	48
5.10 Ácido (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoico 14	49
5.11 Síntesis del auxiliar quiral (<i>R</i>)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 18	50
5.12 (<i>R</i>)-3-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-6-(dibencilamino) hexa-2,4-dienoil]-4-feniloxazolidin-2-ona 19	52
5.13 (4 <i>R</i>)-3-((<i>E</i>)-5-((dibencilamino)metil)-7-metiloct-3-enoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 20	53
6. CONCLUSIONES	54
7. BIBLIOGRAFÍA	57

1- INTRODUCCIÓN

La síntesis de aminoácidos ha sido un tema de interés para muchos grupos de investigación, los cuales se han enfocado principalmente en la elaboración de los alfa y beta aminoácidos debido a que los primeros son fuente principal de muchas proteínas, mientras que los segundos tienen propiedades terapéuticas, tal es el caso de la síntesis de diferentes derivados del ácido gamma-aminobutírico (GABA), hormona natural cuya presencia en el cerebro de los mamíferos, regula diferentes funciones fisiológicas. Es escasa la información acerca de la síntesis de aminoácidos con sustitución en la posición delta o épsilon, posiblemente por desconocimiento de su posible actividad biológica. Este trabajo de investigación se ha enfocado principalmente en la síntesis de un épsilon-aminoácido quiral vía la reacción adición conjugada de un reactivo organocuprato a una *N*-dienoil oxazolidinona.

La reacción de adición conjugada de organocupratos a *N*-enoil oxazolidinonas es un tema conocido por nuestro grupo de investigación por lo que este trabajo se centra en la obtención del ácido (*2E,4E*)-6-(amino disustituído) hexa-2,4-dienoico a partir del (*E*)-4-bromobut-2-enoato de etilo. Este éster se trató con diferentes reacciones como reducción, reacción de olefinación Horner-Wadsworth-Emmons y sustitución nucleofílica. La estructura de este ácido presenta grupos protectores fáciles de eliminar, por lo que se podrá evitar la reacción de hidrogenación la cual afecta a los sustituyentes olefínicos. En este trabajo se describen tres metodologías para la síntesis de este ácido y su acoplamiento con un auxiliar quiral, lo que permite realizar una reacción de adición conjugada diastereoselectiva.

Se realizó la reacción de adición, pero no se profundizó en la caracterización del producto debido a la pequeña cantidad de producto obtenido y a la falta de tiempo para reproducir toda la síntesis.

2. ANTECEDENTES

Los aminoácidos (AA) son moléculas orgánicas que se combinan para dar lugar a las proteínas. Su importancia radica en la gran variedad de funciones que realizan y en lo esenciales que son para la fisiología y el buen funcionamiento del organismo. En el Sistema Nervioso Central (SNC), algunos AA tienen función de neurotransmisores y juegan un papel muy importante en la comunicación neuronal, tal es el caso del glutamato y la glicina que se encargan de generar respuestas excitatorias en el sistema. Otro caso es el ácido gamma amino butírico (GABA), que a pesar de no ser considerado como un AA debido a que no conforma proteínas, si es un neurotransmisor muy importante encargado de generar respuestas inhibitorias a nivel neuronal. En cualquiera de los casos, un mal funcionamiento de los sistemas de comunicación de los neurotransmisores es asociado con diversos trastornos neurológicos o psiquiátricos, por lo cual, resultan ser un buen objetivo de terapias farmacológicas con la finalidad de regular los mecanismos de liberación, o recaptación de neurotransmisores.

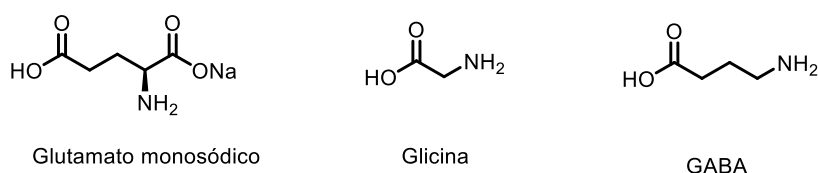


Figura 1. Neurotransmisores

Como se ha descrito anteriormente, el GABA es considerado como el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC debido a la acción que ocurre por la unión con sus receptores, los cuales presentan características farmacológicas, estructurales y moleculares diferentes. En la actualidad, este tipo de receptores juegan un papel importante como blancos terapéuticos de diversas enfermedades tales como

epilepsia, depresión, ansiedad, así como también participan en la regulación del ciclo del sueño y el insomnio.¹⁻⁴

El GABA se sintetiza en la sinapsis GABAérgica presináptica a partir del glutamato (Glu) por la glutamato descarboxilasa (GAD) y luego se empaqueta en vesículas. Tras la activación electrofisiológica, el GABA se libera en la hendidura sináptica donde puede unirse a tres receptores conocidos. Los receptores GABA A y GABA C representan receptores ionotrópicos, mientras que el receptor metabotrópico GABA B está acoplado a proteína G y funciona mediante adenilato ciclasa o mediante acoplamiento directo con otros canales iónicos. La neurotransmisión de GABA termina después de la captación de GABA por el transportador de GABA 2/3 (GAT 2/3) en los astrocitos, donde la transaminasa GABA (GABAT) la convierte en semialdehído succínico (SSA). El SSA luego es oxidado por SSADH a succinato y sirve como sustrato dentro del ciclo del ácido tricarboxílico o ciclo de Krebs (TCA). El α -cetoglutarato (2-OG) puede usarse para la síntesis de Glu por alanina transaminasa (ALAT) y glutamato deshidrogenasa (GLDH) y glutamina (Gln) por glutaminasa (GS). Luego, Gln se transporta de regreso a las neuronas GABAérgicas presinápticas a través del transportador de glutamina SLC38A3 (SN1) y el transportador de glutamina SLC38A2 (GLNT).¹⁻⁴

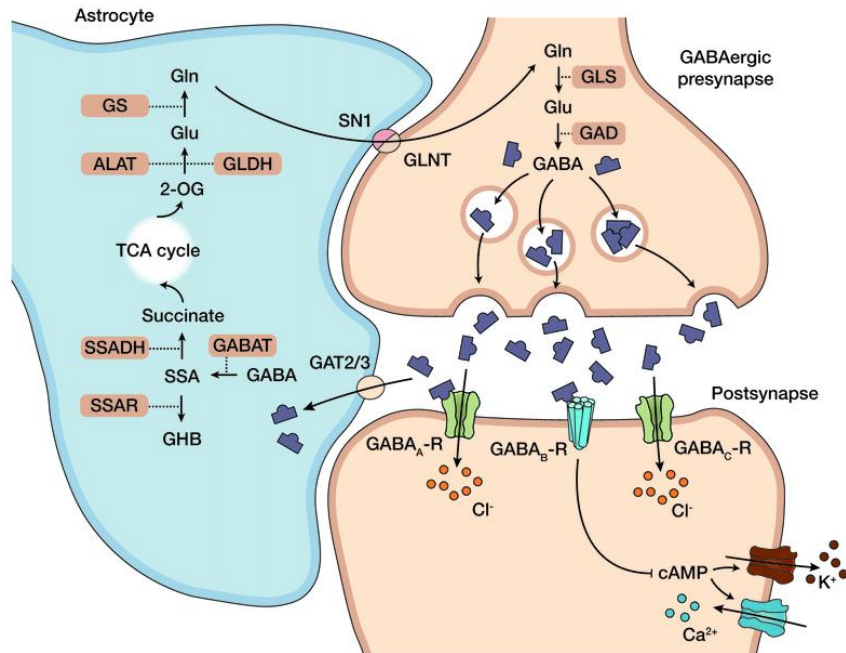


Figura 2. Mecanismo de síntesis, liberación y recaptación de GABA a nivel neuronal.

2.1 Pregabalina

La pregabalina (PGB) es un importante aminoácido análogo del GABA ya que se trata de una modificación química a nivel estructural del GABA, el (S)-3-isobutilgaba (Figura 3). Existen dos tipos de isómeros, sin embargo, el isómero (S) es el único que presenta acción farmacológica. El mecanismo de acción por el que actúa la PGB no está relacionado con la misma ruta empleada por GABA, aunque se trata de su análogo este no es capaz de ligarse al receptor, por lo que el mecanismo que emplea para efectuar su acción farmacológica está basado en la capacidad que tiene de ligarse a la fracción subunidad proteica alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje en el SNC. El efecto analgésico se da gracias a la unión del fármaco a esta subunidad debido a que produce una modulación de la entrada del ion calcio a través de estos canales que se ubican en la neurona presináptica, lo que da como consecuencia una disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores, y por ende promueve una disminución de la excitabilidad neuronal anómala en el sistema nervioso (figura 4).

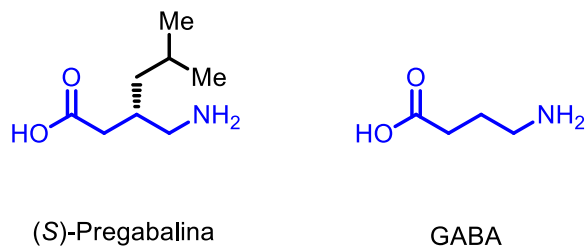


Figura 3. Estructura química de la (S)-Pregabalina y la molécula GABA.

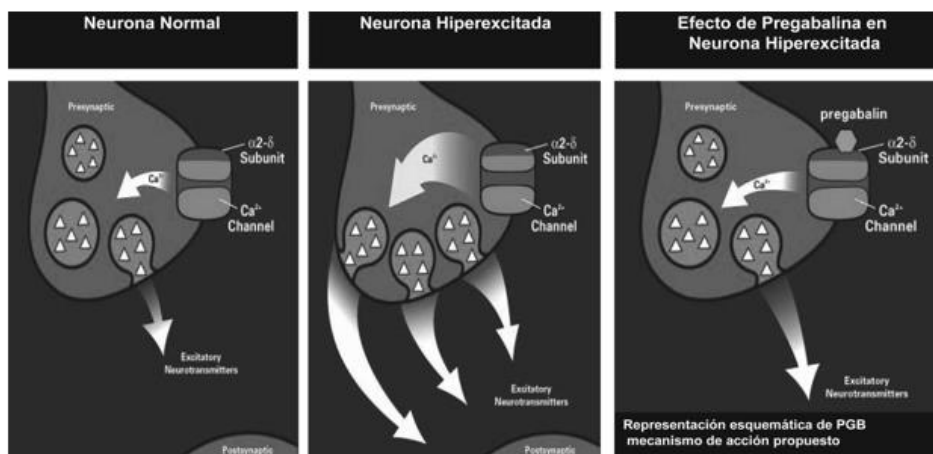


Figura 4. Representación esquemática del mecanismo de acción de la (S)-Pregabalina

Farmacocinética. La PGB se absorbe rápidamente por vía digestiva, con una C_{max} de 1 h tras la administración oral, consiguiendo el estado de equilibrio en 24-48 h. La biodisponibilidad es del 90%. La semivida (t_{1/2}) es de 6.3 h. Todos estos perfiles se mantienen estables, aunque se varíen las dosis diarias y todos los estudios indican que su farmacocinética es altamente predecible y lineal. La PGB no se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza en el hígado, por lo que no se producen interacciones farmacológicas a estos niveles. El 98% de la circulante se elimina inalterada por orina,⁵ lo cual condiciona que las dosis administradas deben ser modificadas en caso de insuficiencia renal, adecuando el tratamiento a la función excretora del paciente

2.2 Otros Aminoácidos

Las proteínas son el principal componente estructural y funcional de las células, lo que las convierte en un elemento importante dentro del organismo, ya que realizan una gran variedad de funciones como la protección inmunológica, regulación hormonal, motilidad corporal, transporte y almacenamiento, función catalítica, etc. Las proteínas se caracterizan por la presencia del átomo de nitrógeno y están formadas por AA, los cuales se unen por medio de enlaces peptídicos entre el grupo carboxilo y el grupo amino.⁶ Los AA son conocidos como los constructores de la vida debido a la gran variedad de funciones importantes que realizan, y éstos se han clasificado de acuerdo a su polaridad, por su carga eléctrica, por su afinidad con el agua, por su actividad óptica en el plano de la luz polarizada, por su síntesis en las células, por su pH, entre otros; sin embargo, existe una clasificación clásica que es más utilizada y depende de la posibilidad que tienen los AA de ser sintetizados por el organismo, esta clasificación los divide en dos grupos: esenciales y no esenciales.⁷ El primer grupo hace referencia a todos aquellos AA que no son capaces de sintetizarse en el organismo humano, y que por lo tanto deben ser ingeridos de forma obligatoria por la dieta; los AA que se encuentran en este grupo son: fenilalanina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptófano y valina. Por otra parte, el segundo grupo incluye a todos aquellos AA que el organismo es capaz de sintetizar, dentro de este grupo se encuentran alanina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, serina, arginina, cisteína, glutamina, glicina, prolina y tirosina.⁷

Como su nombre lo indica, los aminoácidos son moléculas orgánicas que contienen un grupo amino (NH_2) en uno de los extremos de la molécula y un grupo ácido carboxílico (COOH) en el otro extremo. En general los aminoácidos están constituidos por un carbono alfa al cual se unen un grupo funcional amino, uno carboxilo, un hidrógeno y un grupo R. La diferencia entre los aminoácidos se debe a la estructura de sus grupos laterales o R (resto de la molécula). Los aminoácidos tienen una gran capacidad de disociación. A un pH fisiológico (pH 7.4) los grupos carboxilo existen casi por completo como (R-COO^-) y los grupos amino

predominantemente como ($R-NH_3^+$), esto le da la característica de poseer, en la misma molécula tanto cargas positivas, como cargas negativas (molécula bipolar). Como la molécula no contiene una carga neta, ya que posee una cantidad igual de grupos ionizables de carga opuesta, es considerada una sustancia anfótera o zwitteriónica (Figura 5).⁷

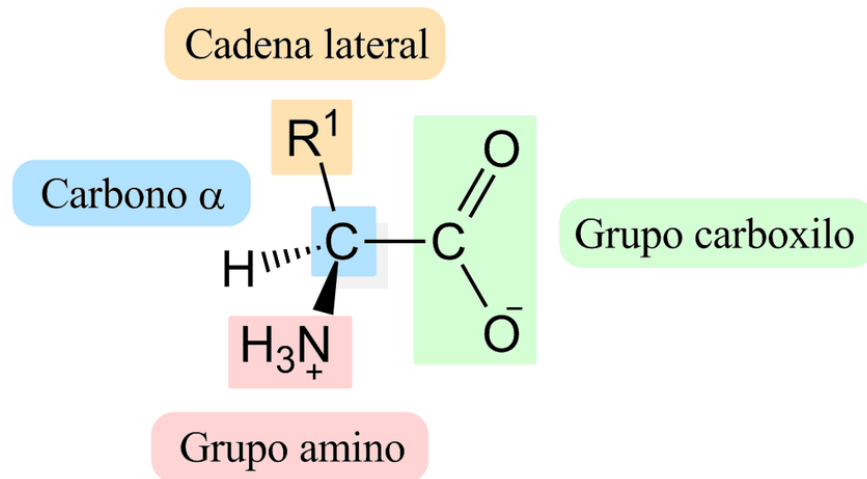


Figura 5. Estructura química general de los AA en su forma de zwitteriónica.

2.3 Lisina

La lisina es un ejemplo de un ϵ -aminoácido, componente de las proteínas sintetizadas por los seres vivos. Es uno de los nueve aminoácidos esenciales para los seres humanos por lo que debe ser aportado por la dieta. Actúa químicamente como una base, al igual que la arginina y la histidina, ya que su cadena lateral contiene un grupo amino protonable que a menudo participa en la formación de puentes de hidrógeno o en enlaces de tipo iónico en las cadenas de proteína, estabilizando las estructuras terciaria y cuaternaria y su grado de ionización depende del pH. Su descarboxilación produce la respectiva cadaverina responsable del olor fétido de mamíferos y pescados.⁷

El colágeno contiene hidroxilisina, que se deriva de la lisina por acción de la lisil hidroxilasa. La O-glicosilación de los residuos de lisina en el retículo endoplásmico o en el aparato de Golgi se utiliza para marcar ciertas proteínas para la secreción de la célula. Figura 6.

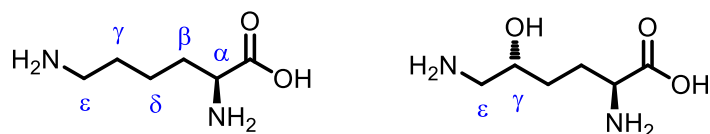


Figura 6. Estructura de L-lisina y hidroxilisina

2.4 Adiciones conjugadas de organocupratos

Nuestro grupo de investigación en 2019, describió la síntesis diastereoselectiva de γ -aminoácidos β -sustituidos a través de la reacción de adición conjugada 1,4 (AC-1,4) de organocupratos a una *N*-enoil oxazolidinona quiral donde una amina terciaria está presente en el sistema α,β -insaturado del grupo carbonilo.⁸ La reacción entre el respectivo reactivo de Grignard y el complejo de cobre $\text{CuI} \cdot \text{SMe}_2$ en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, produjo la formación del reactivo de Gilman. La adición conjugada 1,4 de éste a la *N*-enoil oxazolidinona quiral produjo el respectivo producto (tabla 1). Con rendimientos químicos en el intervalo de 43-87 % y con una alta diastereoselectividad de 98/2 para la mayoría de los productos, la configuración relativa fue (*S*) a excepción del sustituyente vinilo que fue (*R*), pero en todos los casos el sustituyente se encuentra opuesto al grupo fenilo de la oxazolidinona.

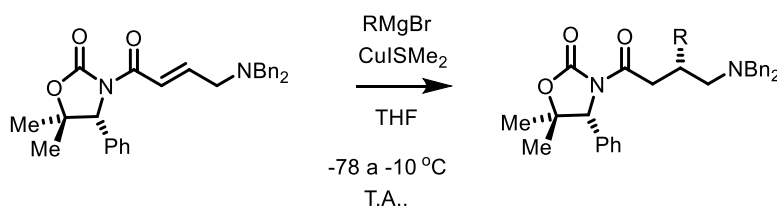


Tabla 1. Adición conjugada 1,4 de organocupratos a *N*-enoiloxazolidinona quiral

Experimento	RMgBr	Rend.(%)	Rel. Diast.	Config.
1	Me	62	92/8	<i>S</i>
2	n-Pr	64	98/2	<i>S</i>
3	vinilo	87	98/2	<i>R</i>
4	alilo	43	98/2	<i>S</i>

La remoción del auxiliar quiral oxazolidinona se realizó en medio básico usando LiOH en la presencia de peróxido de hidrógeno en THF-H₂O. La remoción del grupo protector bencilo se realizó por medio de una reacción de hidrogenación en la presencia de paladio sobre carbono en etanol, estas condiciones de reacción condujeron a la obtención de los γ -aminoácidos β -sustituidos quirales. Los dobles enlaces de los grupos vinilo y alilo que están como sustituyentes en los aminoácidos fueron simultáneamente hidrogenados, produciendo sus respectivos sustituyentes saturados. Los aminoácidos con sustituyentes vinilo y alilo fueron tratados con cloroformiato de etilo en 1,2-dicloroetano a reflujo por 4 horas seguido de la adición de metanol para producir los aminoácidos con los sustituyentes intactos pero únicamente se logró eliminar un grupo bencilo, figura 7.

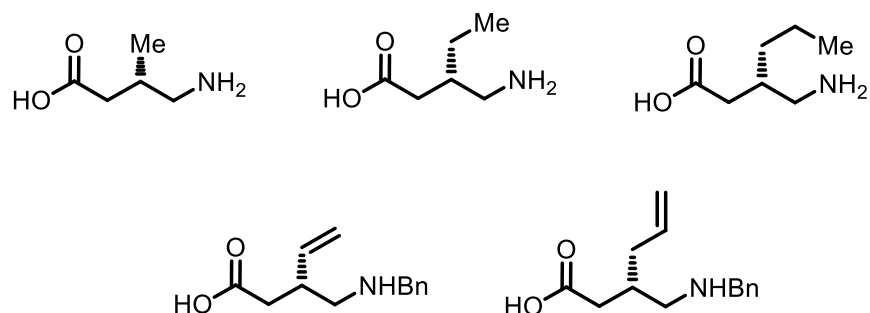


Figura 7. Síntesis de γ -aminoácidos β -sustituidos

También nuestro grupo de investigación en 2019, describió la síntesis diastereoselectiva de γ -aminoácidos α,β -disustituidos a través de la adición conjugada de organocupratos a una *N*-enoil oxazolidinona⁹ donde el sistema α,β -insaturado contiene un grupo metilo en la posición (alfa) así como un átomo de nitrógeno protegido en la posición gamma. La formación del reactivo de Gilman se realizó con el respectivo reactivo de Grignard y con el complejo de cobre (CuI/Me₂) a -45 °C en THF por 15 minutos. Se realizó una subsecuente adición de la *N*-enoil oxazolidinona en THF y se continuó con la agitación a -78 °C por 1 hora y otra hora a temperatura ambiente para producir los productos de adición-1,4 con

rendimientos químicos en un intervalo de 75-80%. Con una alta diastereoselectividad (98/2) y con configuración relativa (*R,R*) para todos los productos de adición-1,4 (tabla 2).

Tabla 2. Adición conjugada 1,4 de organocupratos a *N*-enoiloxazolidinona quiral

Experimento	RMgBr	Rend.(%)	Rel. Diast.	Config.
1	Me	80	87/13	<i>R,R</i>
2	Et	76	98/2	<i>R,R</i>
3	n-Pr	76	96/4	<i>R,R</i>
4	vinilo	75	98/2	<i>R,R</i>

La remoción del auxiliar quiral oxazolidinona de los PA-1,4 se realizó con LiOH en la presencia de H₂O₂ en THF/H₂O y la desprotección del átomo de nitrógeno se realizó por medio de reacción de hidrogenación para producir los γ -aminoácidos α,β -disustituidos, como se muestra en la figura 8.

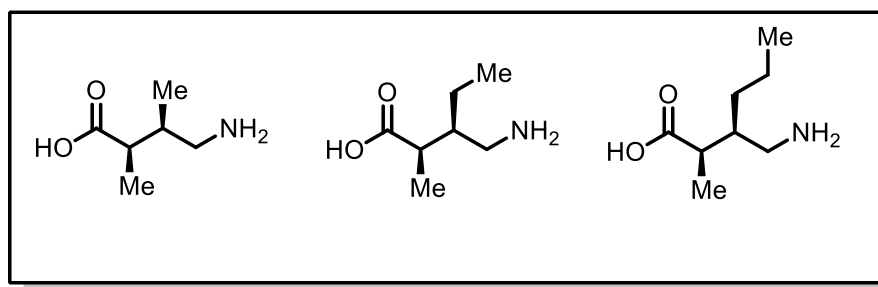
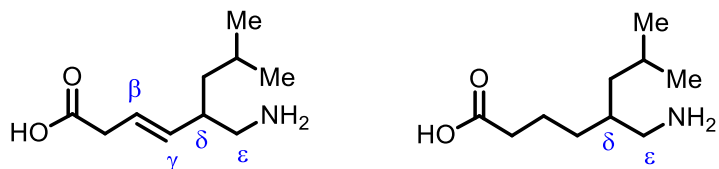


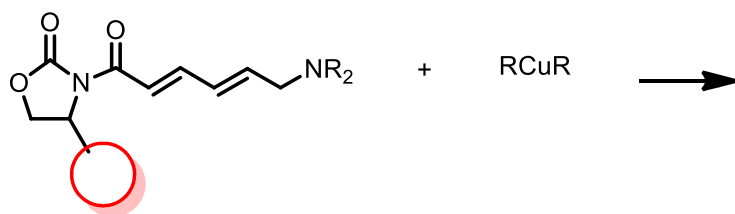
Figura 8. Síntesis de γ -aminoácidos α,β -disustituidos quirales

3. OBJETIVOS

- Realizar la síntesis asimétrica de un ε -aminoácido δ -sustituido homólogo a la prebagalina, el cual será obtenido por la reducción de su precursor β,γ -insaturado.



- Efectuar la reacción diastereoselectiva de adición conjugada de un organocuprato a una *N*-dienoilofoxazolidinona, donde se estudiará la regioselectividad y la estereoselectividad.

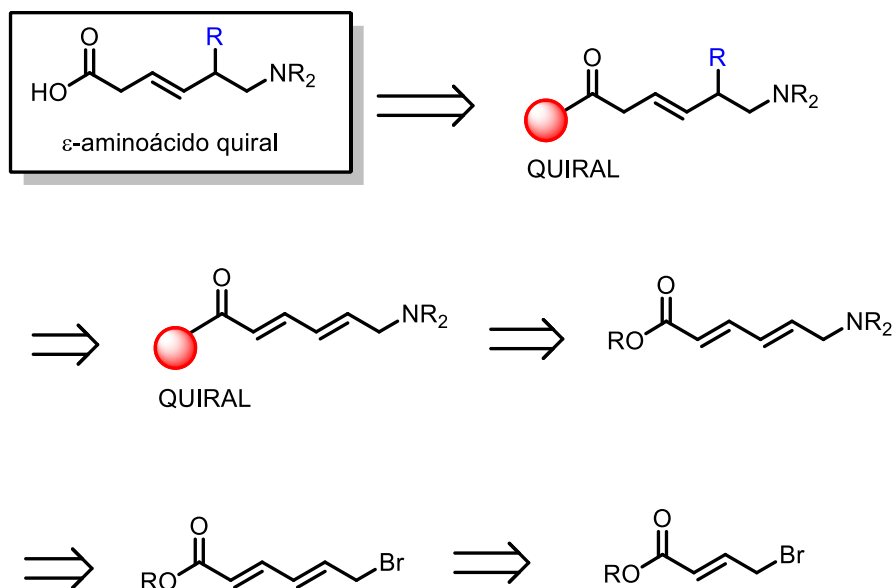


- Estudiar la síntesis del ácido (2*E*, 4*E*)-6-(amino disustituido) hexa-2,4-dienoico a partir del (*E*)-4-bromobut-2-enoato de etilo.



4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

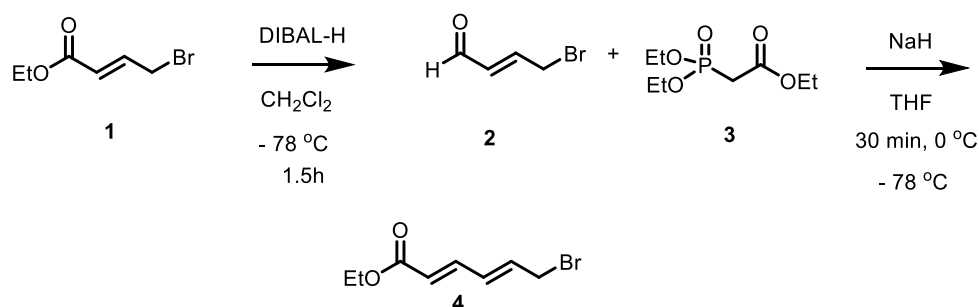
En este trabajo se desarrolló la síntesis de un ϵ -aminoácido δ -sustituido, vía una reacción de adición conjugada-1,6 (AC-1,6) llevada a cabo en un sistema dienilo carbonil quiral. Este sistema fue preparado uniendo un auxiliar quiral de tipo oxazolidinona con un sistema dienilo aquiral, como se muestra en el esquema 1. La adición conjugada-1,6 se realizó con el uso de un organocuprato a una *N*-dieniloxazolidinona. En esta clase de sistemas vinílicos existen dos sitios potencialmente reactivos: el carbono (β) y el átomo de carbono (δ). Por lo que surge la interrogante de estudiar cuál de las dos posiciones es más reactiva frente a un nucleófilo, además de poder estudiar la estereoselectividad y regioselectividad en la formación de un nuevo centro asimétrico en el átomo de carbono (δ).



Esquema 1. Esquema general de retrosíntesis de un ϵ -aminoácido quiral.

4.1 (2E,4E)-6-bromo hexa-2,4-dienoato de etilo, 4

La investigación inició con la síntesis de (2E,4E)-6-bromo hexa-2,4-dienoato de etilo. Para ello el (E)-4-bromobut-2-enoato de etilo **1** fue tratado con el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en diclorometano a -78 °C por 1.5 h para producir cuantitativamente el (E)-4-bromobut-2-enal **2**.¹⁰ Con la finalidad de evitar descomposición del aldehído **2**, éste se utilizó sin previa purificación en la siguiente reacción Horner Wadsworth-Emmons (HWE).¹¹ El fosfonoacetato de etilo **3** se trató con hidruro de sodio en THF y subsecuente adición del aldehído **2** produjo (2E,4E)-6-bromo hexa-2,4-dienoato de etilo **4**, el cual fue purificado por cromatografía en columna usando como eluyente hexano:acetato de etilo 99:1-95:5 para producir un líquido incoloro con un rendimiento general de 53%, como se observa en el esquema 2.



Esquema 2. Síntesis del (2E,4E)-6-bromo hexa-2,4-dienoato de etilo **4**.

Su espectro de RMN de ¹H fue asignado en base al experimento de dos dimensiones COSY. En éste se observa una señal doble en 4.04 ppm que se asignó al (CH₂Br) que correlaciona con la señal doble de triples en 6.25 ppm (Hd) y ésta correlaciona con la señal doble de dobles en 6.39 ppm (Hc) y este hidrógeno correlaciona con la señal doble de dobles en 7.26 ppm (Hb), la cual también correlaciona con la señal doble en 5.95 ppm (Ha).

En su espectro de RMN de ¹³C se observa una señal en 166.5 ppm asignada al grupo carbonilo y en el intervalo 142.5-123.2 ppm señales para los hidrógenos olefínicos (Figuras 9-11).

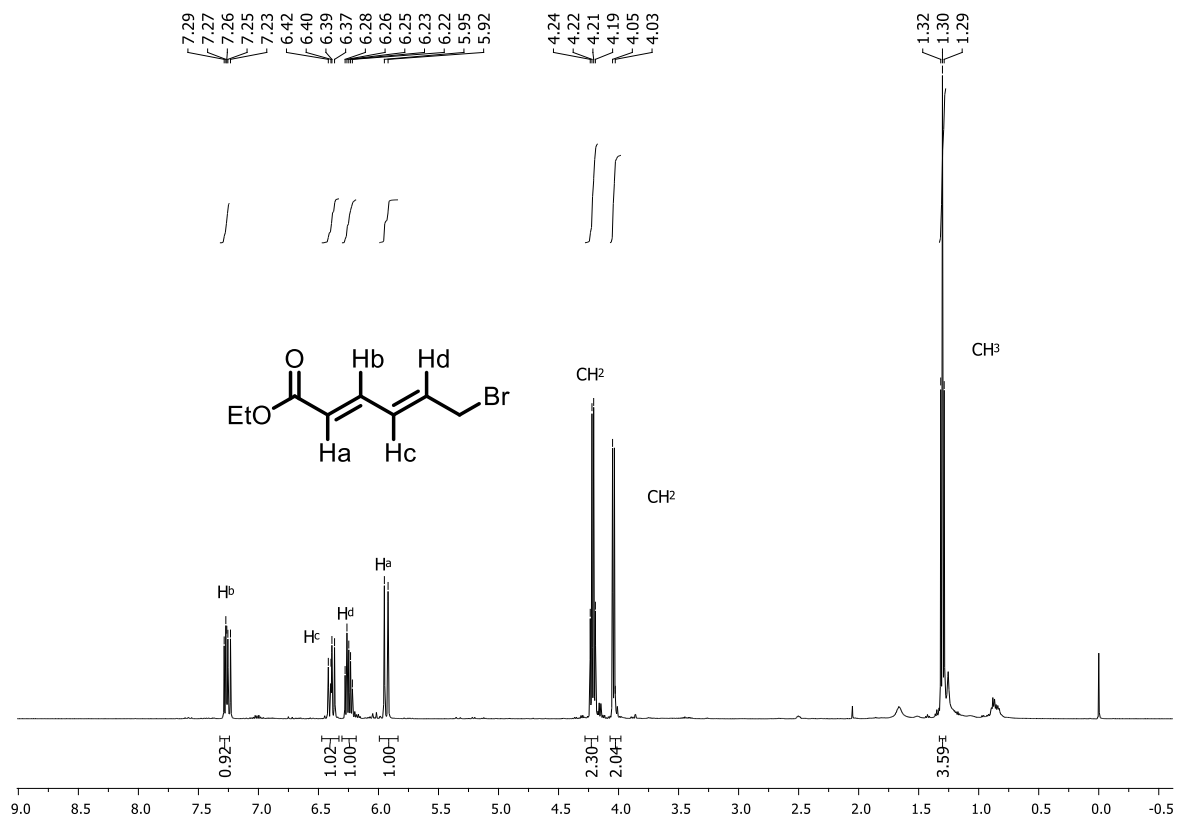


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz del compuesto 4 en CDCl₃.

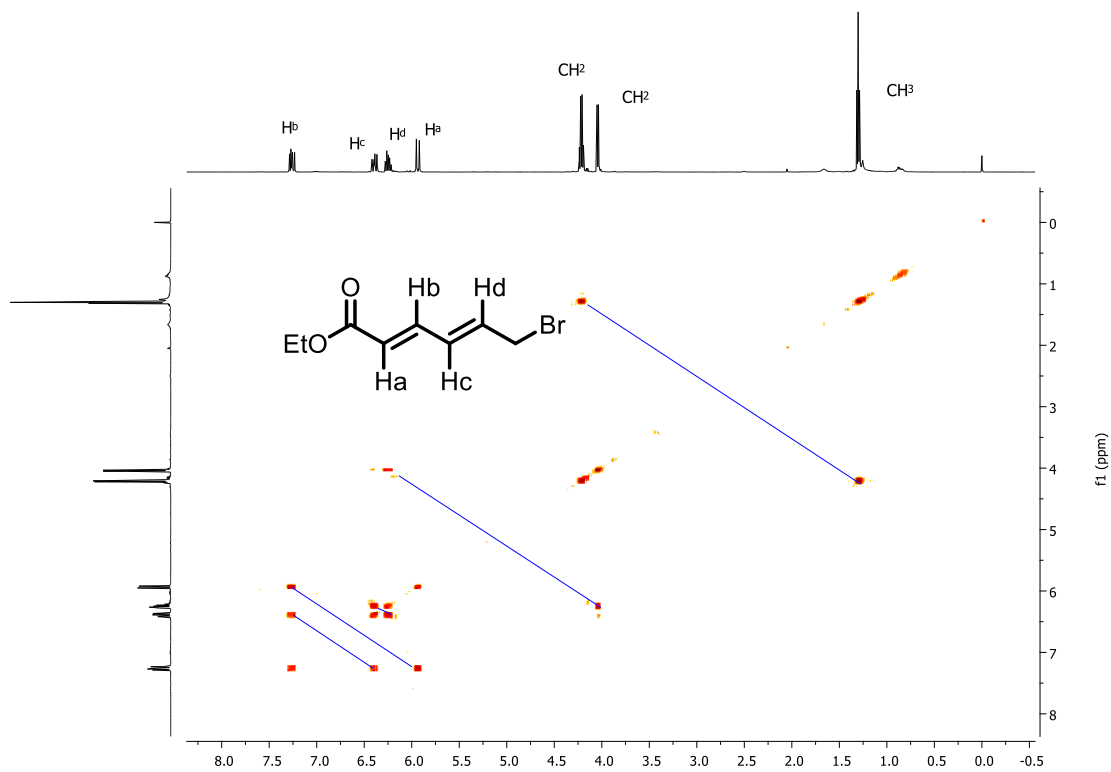


Figura 10. Espectro de RMN 2D COSY a 500 MHz del compuesto 4 en CDCl_3 .

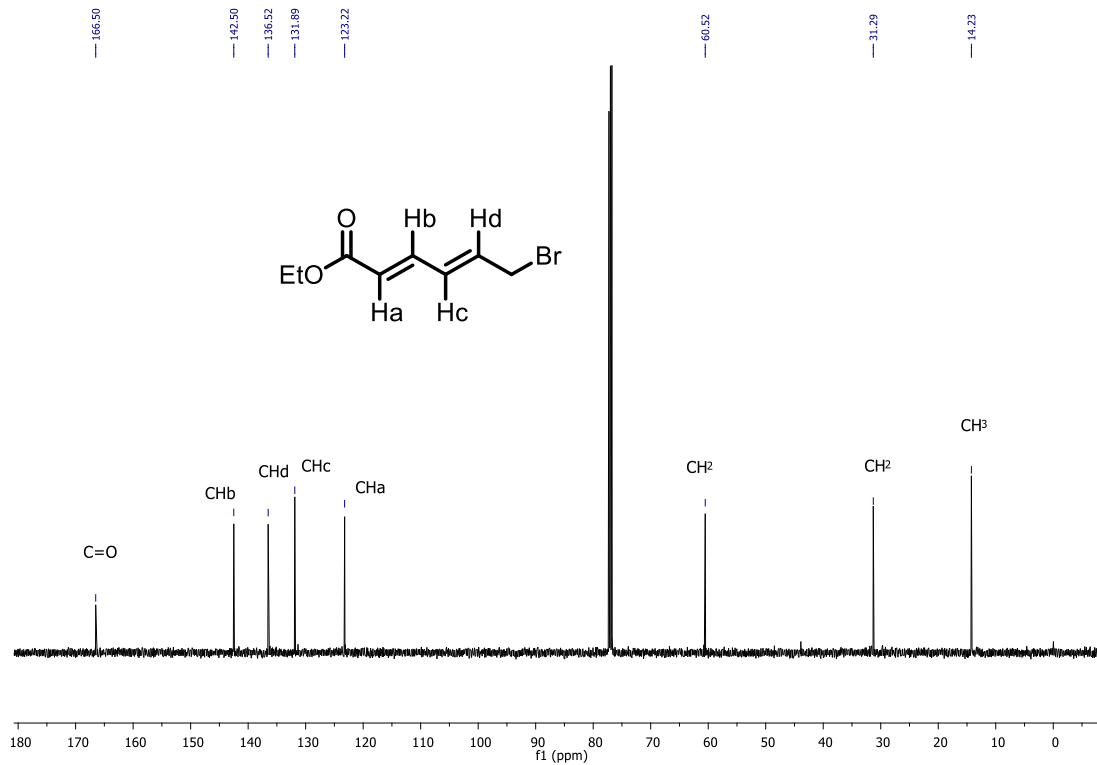
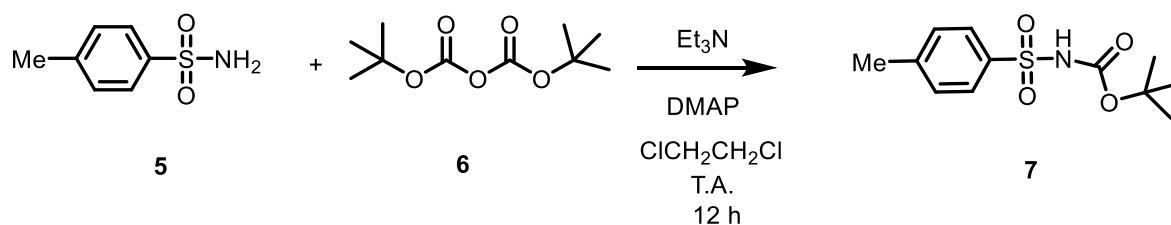


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz del compuesto 4 en CDCl_3 .

4.2 Tosilcarbamato de *tert*-butilo, 7

El tosilcarbamato de *tert*-butilo **7** se obtuvo cuantitativamente a partir de hacer reaccionar la *p*-toluenosulfonamida **5** con el dicarbonato de ditert-butilo **6** en la presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina, en 1,2-dicloroetano como disolvente, y a temperatura ambiente por 12 horas, produciendo un sólido blanco que corresponde al compuesto **7**.¹² como se observa en el esquema 3.



Esquema 3. Tosilcarbamato de *tert*-butilo **7**

En el espectro de RMN de ¹H se observa una señal doble en 7.90 ppm que se asignó a los hidrógenos (H-2,6), otra señal doble en 7.33 ppm para los hidrógenos (H-3,5) y dos señales simples en 2.43 y 1.38 ppm para los grupos metilo y *tert*-butilo respectivamente.

En el espectro de RMN de ¹³C destaca la señal en 149.4 ppm para el carbonilo de carbamato y en 83.9 ppm una señal para el átomo de carbono cuaternario (Figuras 12 y 13).

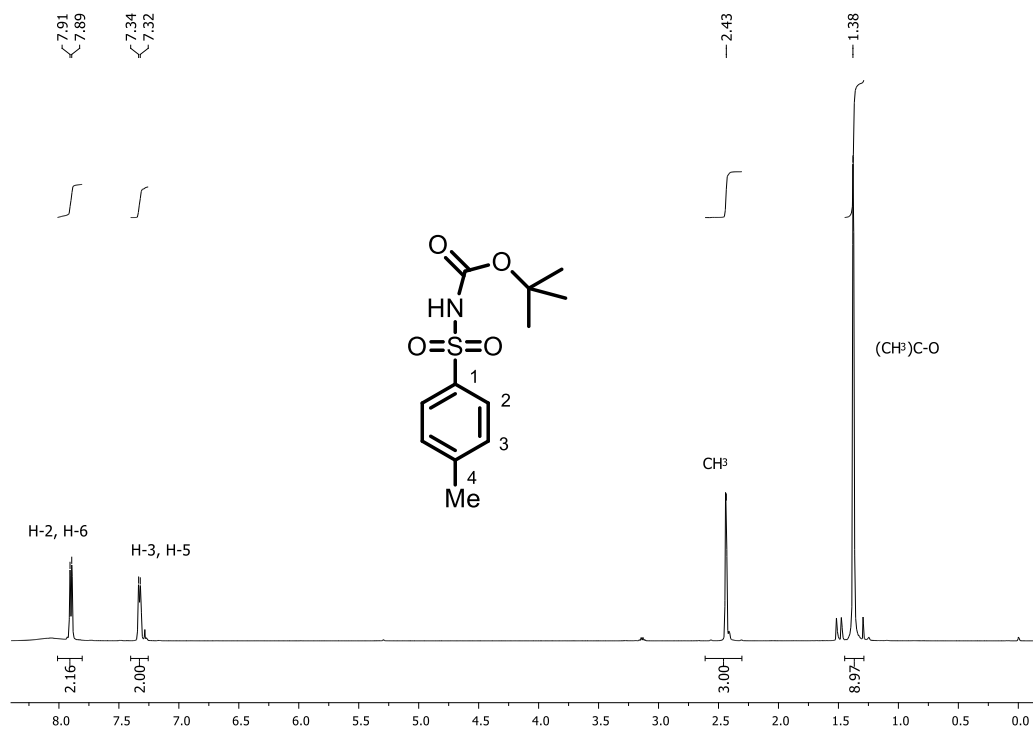


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz del compuesto 7 en CDCl₃.

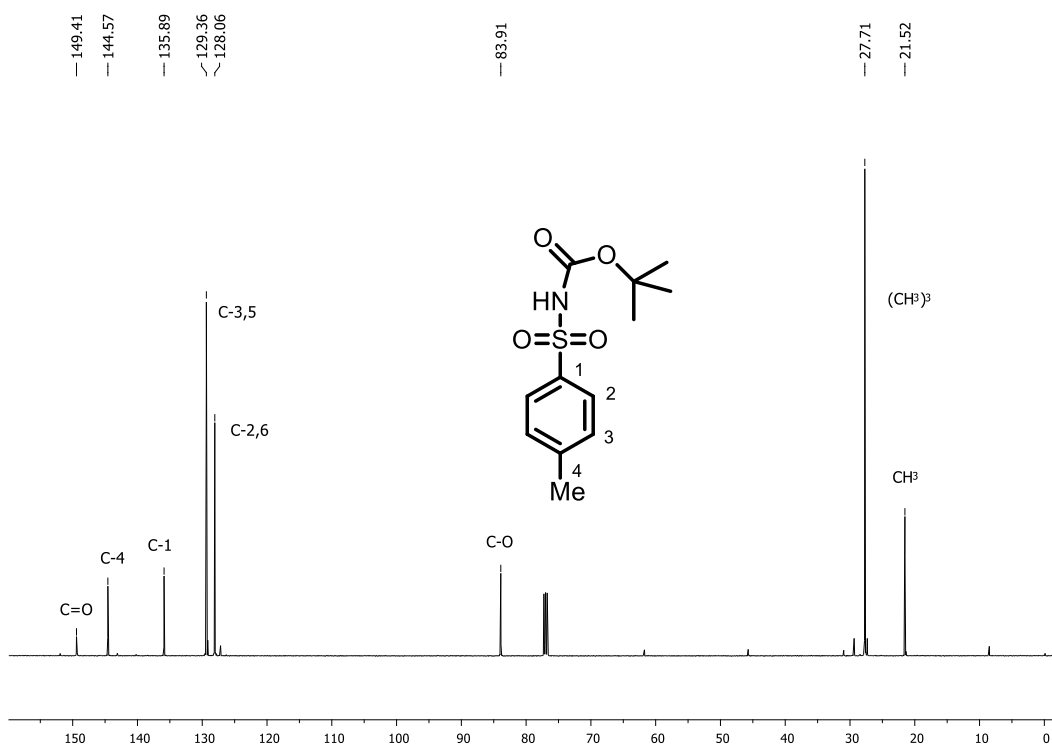


Figura 13. Espectro de RMN de ¹³C a 125 MHz del compuesto 7 en CDCl₃.

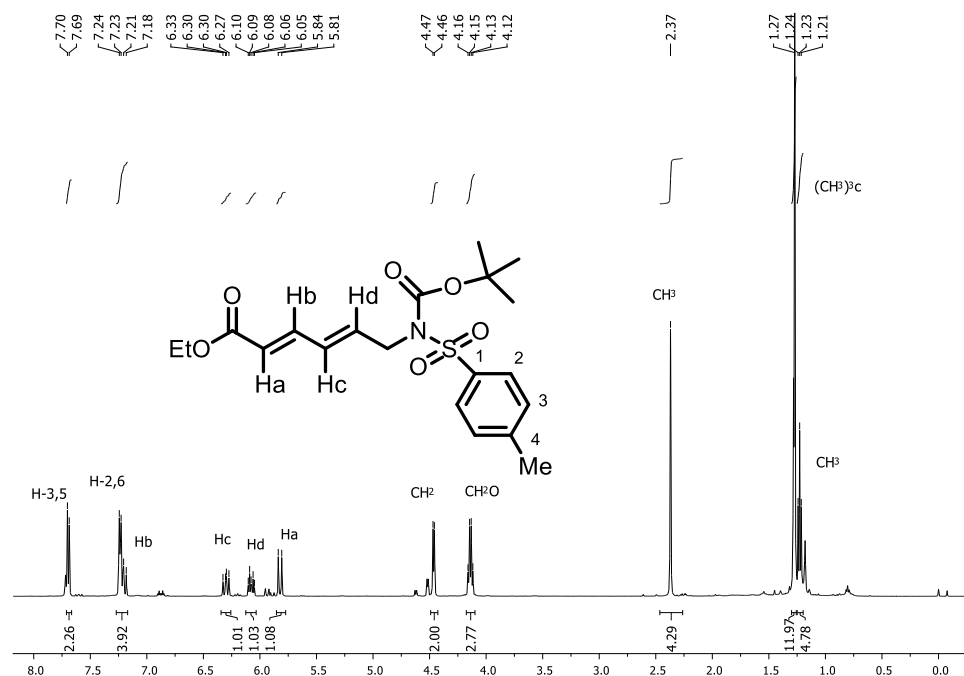


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz del compuesto **8** en CDCl_3 .

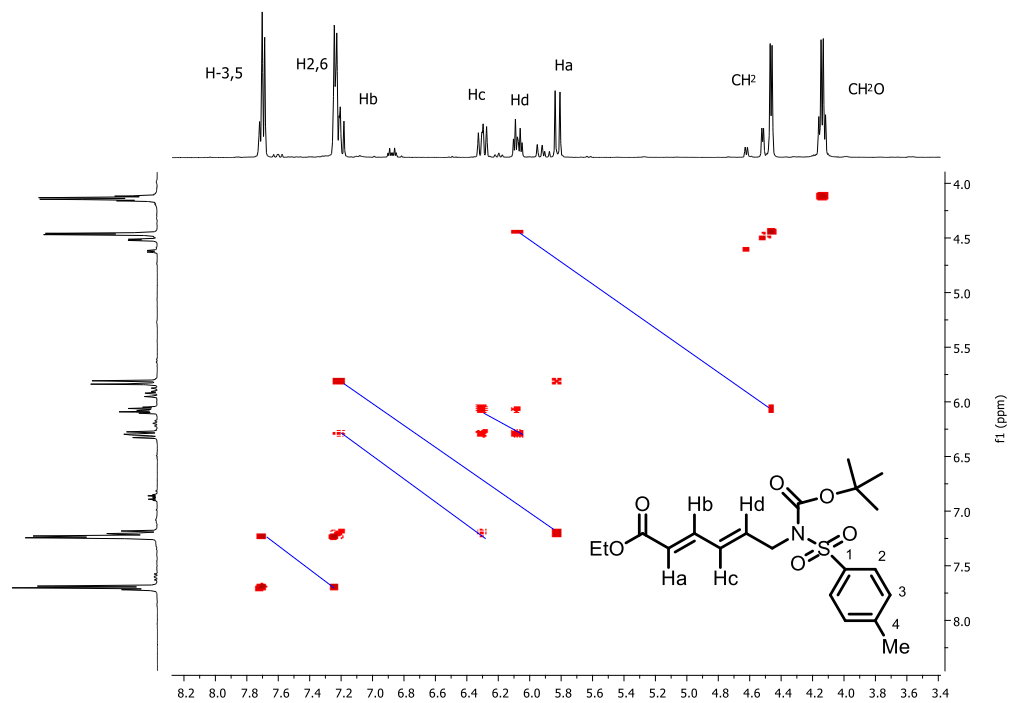


Figura 15. Espectro de RMN 2D COSY a 500 MHz del compuesto **8** en CDCl_3 .

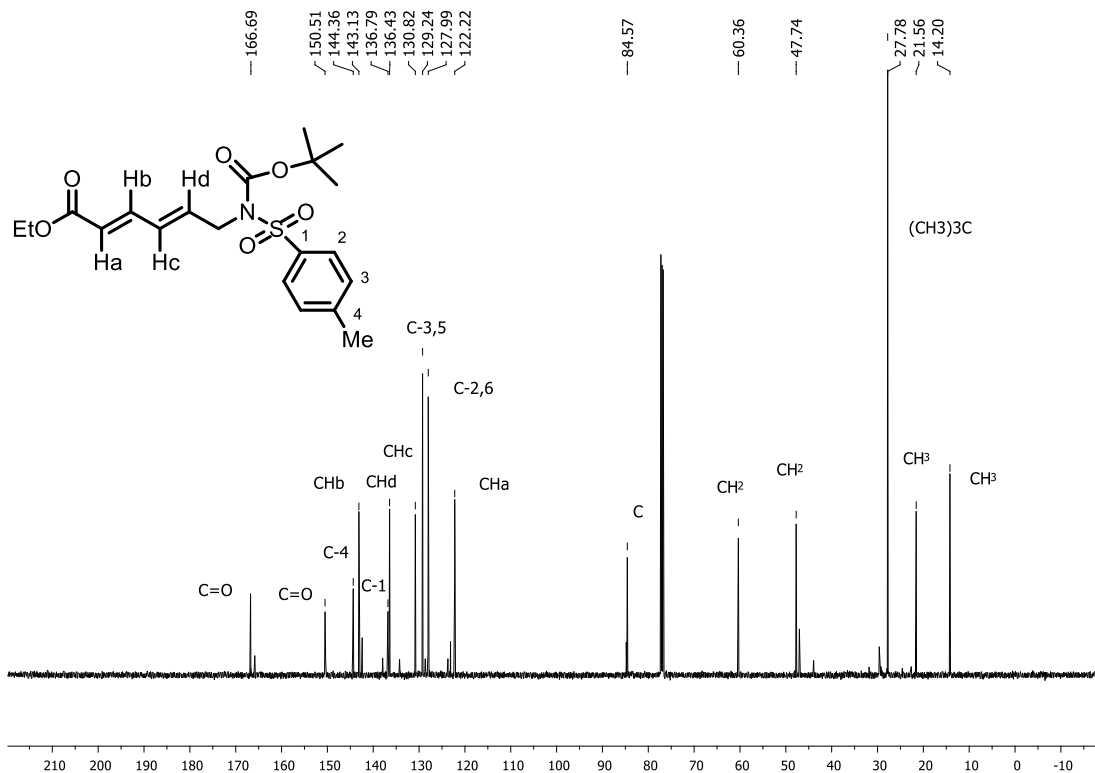
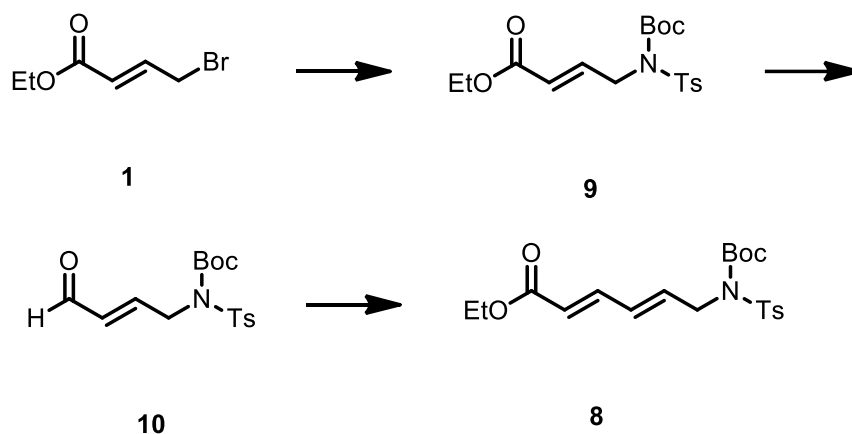


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz del compuesto **8** en CDCl_3 .

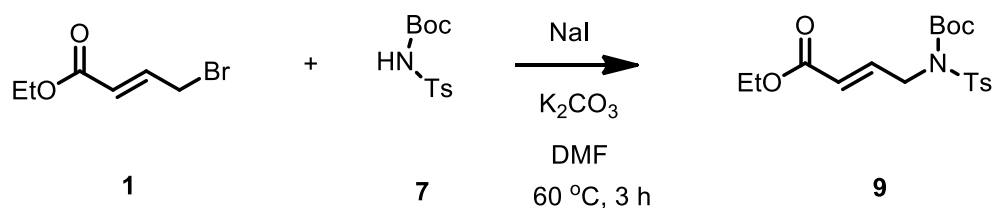
4.4 Síntesis de (2E,4E)-6-[N-(tert-butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido] hexa-2,4-dienoato de etilo, **8**. Vía otra ruta sintética.

Con la finalidad de explorar otra ruta de síntesis para el compuesto **8**, se planteó realizar primero la sustitución nucleofílica entre el bromuro **1** y el carbamato **6** para posteriormente realizar la reducción del grupo éster en **9** y así producir el aldehído **10**. Finalmente se realiza la reacción HWE para producir el compuesto **8**, como se observa en el esquema 5.



Esquema 5. Obtención del compuesto **8** vía otra ruta sintética.

En la primera etapa de síntesis el (*E*)-4-bromo but-2-enoato **1** fue tratado con el tosilcarbamato de *tert*-butilo **7**, K_2CO_3 y una cantidad catalítica de NaI en DMF como disolvente, y la disolución fue calentada a 60 °C por 3 horas. Después de la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna con hexano:acetato de etilo en dilución 95:5-85:15 se obtuvo un sólido blanco **9** en 80% de rendimiento (Esquema 6).



Esquema 6. Obtención del compuesto **9** vía sustitución nucleofílica.

El compuesto **9** es un sólido y fue soluble en cloroformo deuterado, su espectro de RMN de ^1H destacan las señales doble de triples en 6.94 ppm y doble en 6.00 ppm asignadas a los hidrógenos olefínicos y una señal doble en 4.58 ppm asignada al metileno enlazado al átomo de nitrógeno y para el fragmento carbamato se observan dos señales dobles en 7.78 y 7.31 ppm asignadas a los hidrógenos aromáticos, dos señales simples en 2.45 y 1.36 ppm asignadas a los grupos metilo y *tert*-butilo.

En su espectro de RMN de ^{13}C se observan los grupos carbonilos de éster y carbamato en 165.8 y 150.4 ppm, respectivamente y en 47.0 ppm una señal asignada para el metileno enlazado al átomo de nitrógeno, como se observa en las figuras 17 y 18.

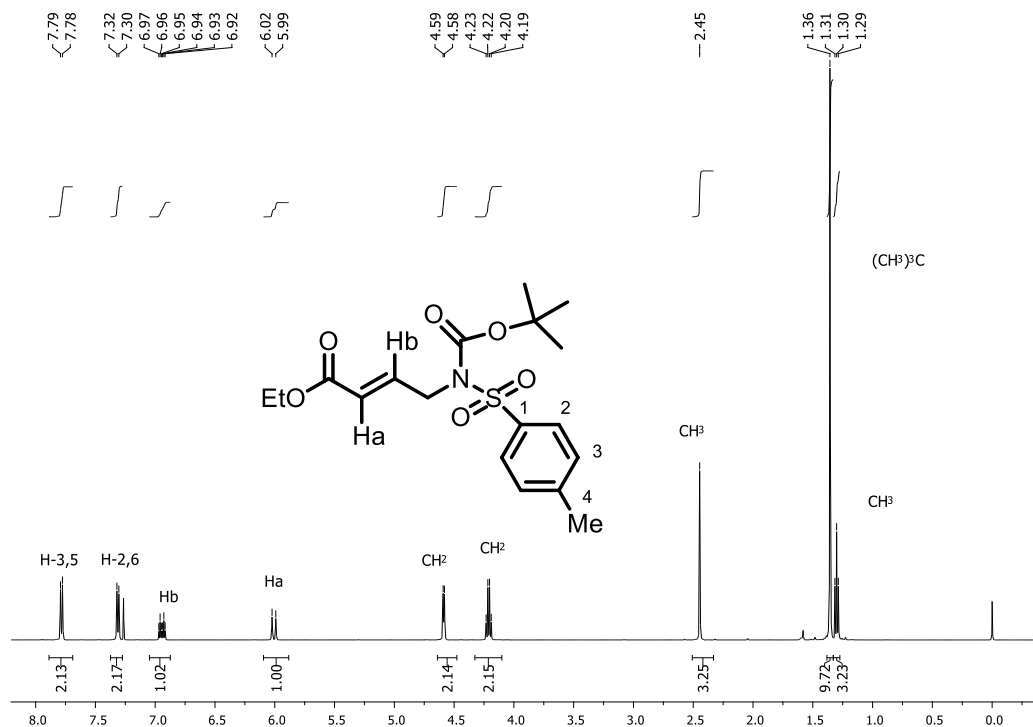


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz del compuesto **9** en CDCl_3 .

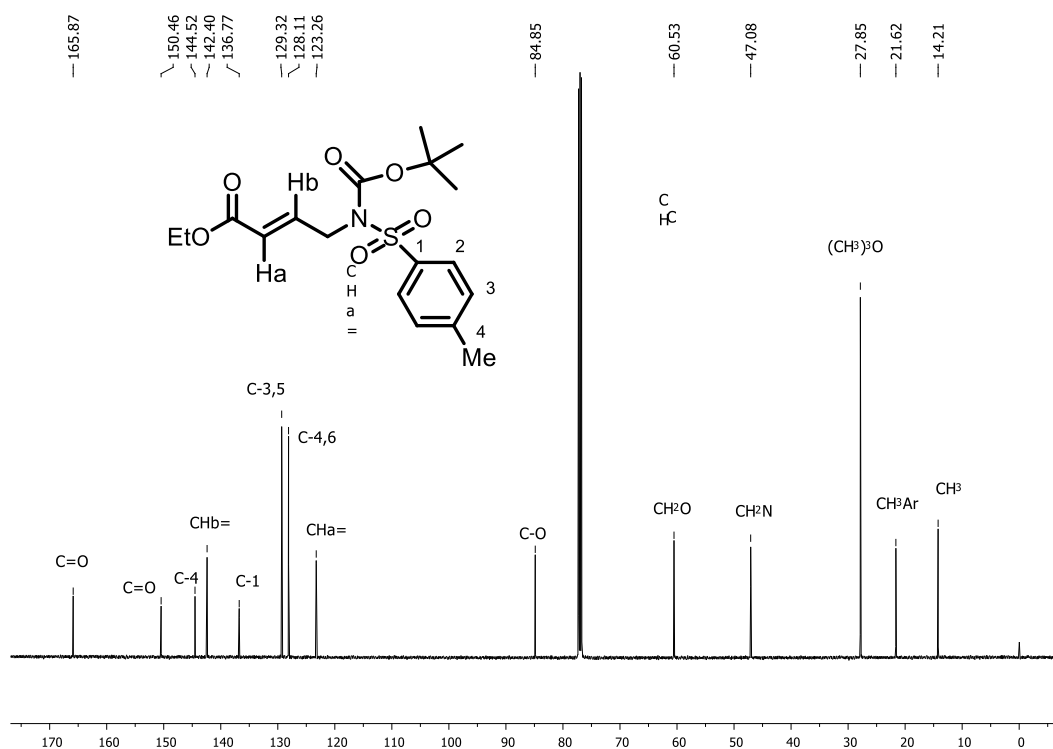
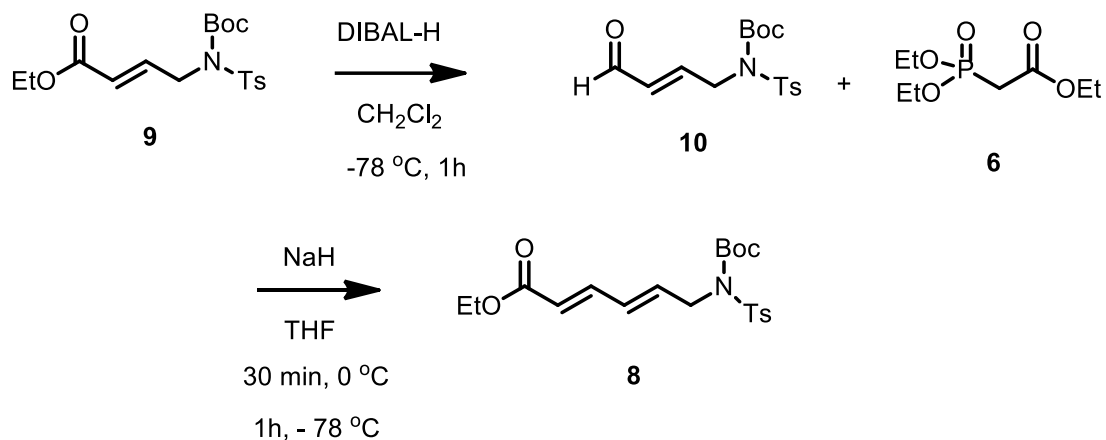


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz del compuesto **9** en CDCl_3 .

Una vez obtenido el compuesto **9**, éste fue tratado con DIBAL-H en DCM a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante una hora y media, posteriormente el disolvente fue removido y la reacción fue tratada con una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio para producir el respectivo compuesto **10**, el cual fue usado para la siguiente reacción sin purificación. Este aldehído **10** fue tratado con una solución del ion del trietil fosfonoacetato, formado por la reacción previa entre el trietil fosfonoacetato **6** e hidruro de sodio en THF. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por una hora para producir el respectivo compuesto **8**, como se observa en el esquema 7.



Esquema 7. Obtención del compuesto **8** vía una reacción HWE.

En su espectro de RMN de ¹H se observa que la reacción HWE produjo un solo producto a pesar del efecto estérico del sustituyente carbamato el cual podría generar mezcla de olefinas como producto de la reacción HWE. Las señales y desplazamientos químicos concuerdan con los espectros obtenidos previamente, sin embargo, la integral de la mayoría de las señales integra para el doble, esto es debido a la presencia del compuesto **9**. La explicación de esto es que la reacción de reducción no se llevó a cabo cuantitativamente posiblemente por falta de más tiempo de reacción, debido a que el grupo está estéricamente más impedido. Así que en el espectro se observan ambos compuestos **9/8** en una relación 47/53, como se observa en la figura 19. Además, ambos compuestos tienen un factor de retardo muy similar lo que dificulta su purificación.

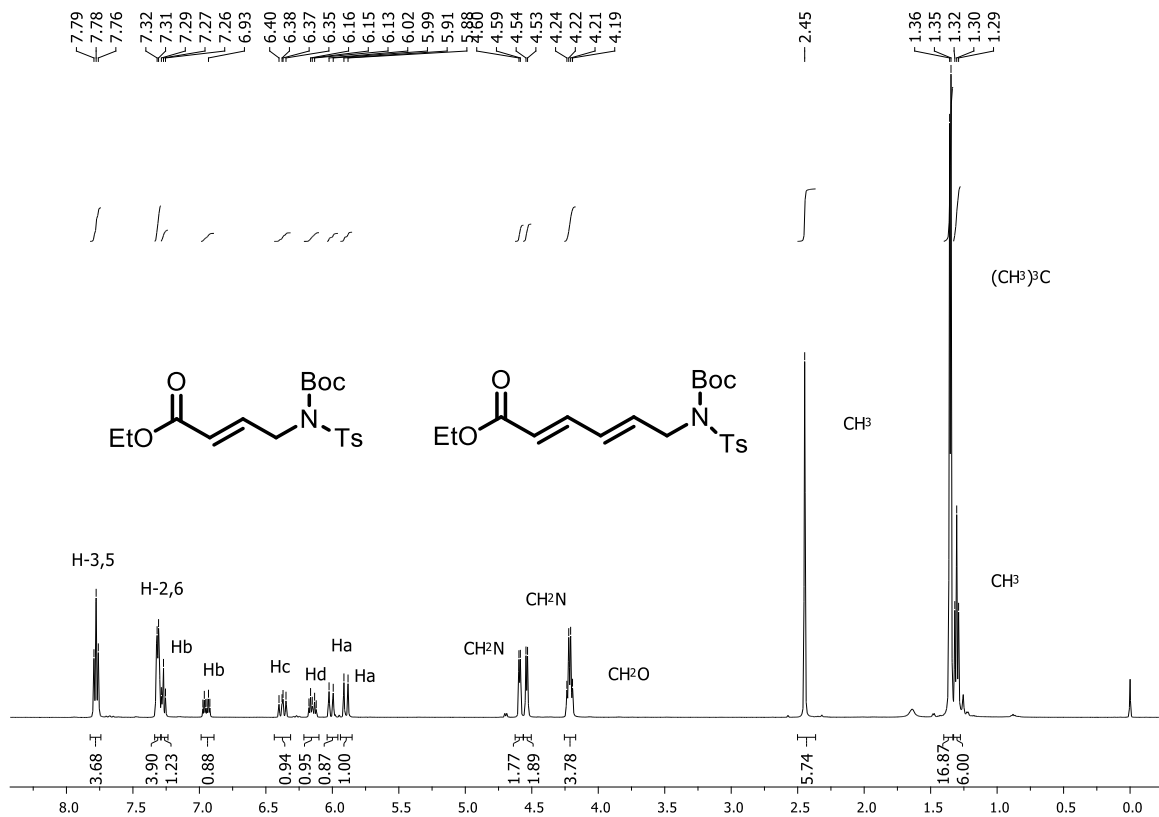
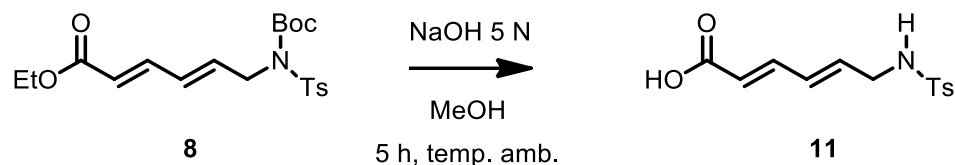


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz del compuesto **9** y **8** en CDCl_3 .

4.5 Reacción de hidrólisis del (2*E*,4*E*)-6-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido]hexa-2,4-dienoato de etilo, **8**.

La siguiente etapa de la síntesis consiste en realizar la reacción de hidrólisis del éster **8** en medio básico con la finalidad de transformar éste, en su respectivo ácido carboxílico **11**. Para ello el compuesto **8** fue tratado con una solución acuosa de NaOH 5 N en metanol a temperatura ambiente durante 5 horas. Estas condiciones de reacción no solo produjo la remoción del grupo (-OEt) sino también la del grupo (Boc) para producir el ácido carboxílico **11** cuantitativamente, como se muestra en el esquema 8.



Esquema 8. Reacción de hidrólisis de **8**.

El ácido carboxílico **11** fue parcialmente soluble en cloroformo deuterado por lo que su espectroscopía se realizó con metanol deuterado (CD₃OD) y en su espectro de RMN de ¹H se observan las señales para el grupo tosilo en 7.66 y 7.3 ppm dos señales dobles y en 2.36 ppm una señal simple. Pero en el espectro no se observa la señal simple correspondiente al grupo Boc. En 7.06, 6.19, 5.88 y 5.72 ppm se observan las señales que corresponden a los hidrógenos olefínicos. Estos se asignaron correctamente usando el espectro de 2D COSY, donde la correlación de la señal doble en 3.54 ppm que corresponde al metileno enlazado con el átomo de nitrógeno y la señal doble de triples en 5.88 ppm que corresponde al hidrógeno olefínico Hd, fue la clave para una correcta asignación, como se muestra en las figuras 20 y 21.

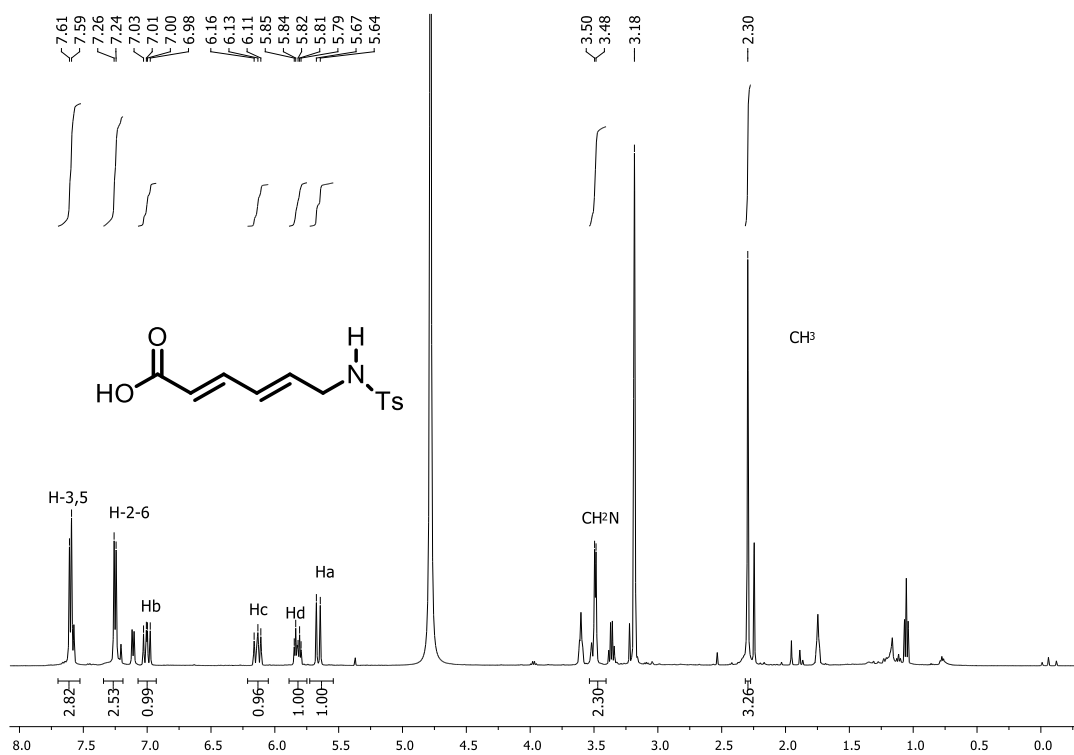


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz del compuesto 11 en CD_3OD .

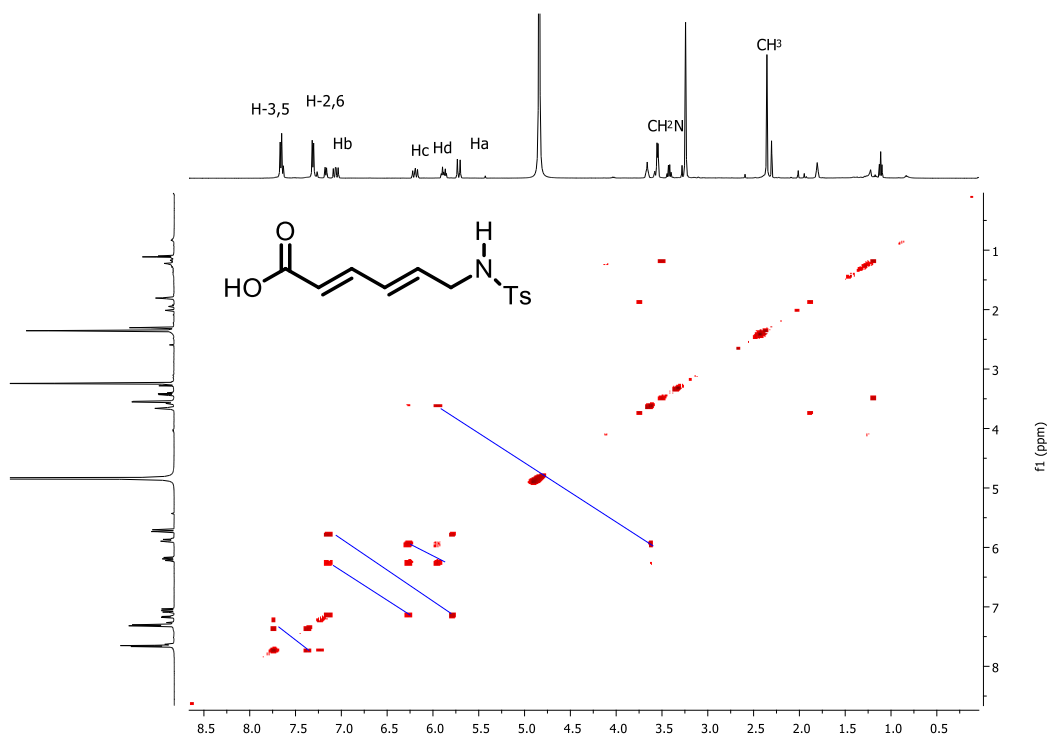
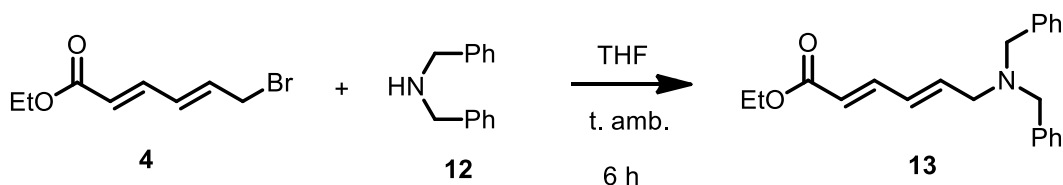


Figura 21. Espectro de RMN 2D COSY a 500 MHz del compuesto 11 en CD_3OD .

4.6 Síntesis del (2*E*,4*E*)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo, **13**.

Debido a la doble desprotección del ácido **11**, éste presentará dificultad al enlazarse con una oxazolidinona quiral bajo las condiciones de reacción empleadas. Por lo que se realizó la síntesis de un nuevo ácido. Para ello el 6-bromohexa-2,4-dienoato de etilo **4**, se trató con dibencilamina **12** en THF durante 6 horas a temperatura ambiente para producir el compuesto **13**, como un líquido incoloro con un rendimiento químico del 29%, tras su purificación por cromatografía en columna usando hexano:acetato de etilo 99:1-95:5, como se muestra en el esquema 9.



Esquema 9. Reacción de sustitución nucleofílica en **4**.

En su espectro de RMN de ^1H se observan señales para los grupos bencilo (CH_2Ph), señales múltiples en 7.36-7.29 ppm para los hidrógenos de los anillos aromáticos, así como una señal simple en 3.58 ppm asignada a los dos grupos metileno. También se observan señales para el grupo etilo en 4.19 y 1.29 ppm y señales en 7.24, 6.33, 6.18 y 5.82 ppm que corresponden a los hidrógenos olefínicos. Estos fueron asignados correctamente con el espectro de 2D COSY donde la señal doble en 3.16 ppm, que se asignó al metileno enlazado al átomo de nitrógeno, correlaciona con la señal doble de triples en 6.18 ppm que se asignó al hidrógeno olefínico Hd.

En su espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 167.1 ppm que se asignó al grupo carbonilo, señales para los carbonos aromáticos y olefínicos en 144.1, 141.0, 139.2, 130.2, 128.7, 128.3, 127.0 y 120.6 ppm. Señales para el grupo etilo en 60.3 y 14.3 ppm y dos señales en 58.1 y 55.1 ppm para los metilenos unidos al átomo de nitrógeno, el más intenso se asignó para el grupo bencilo, como se muestra en las figuras 22-24.

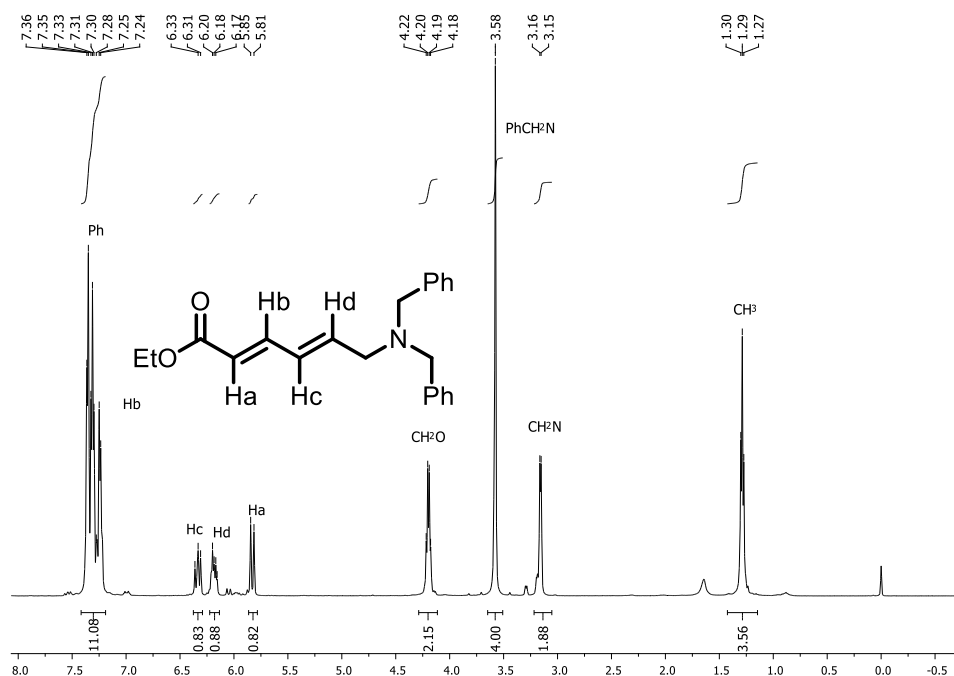


Figura 22 Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz del compuesto **13** en CDCl_3 .

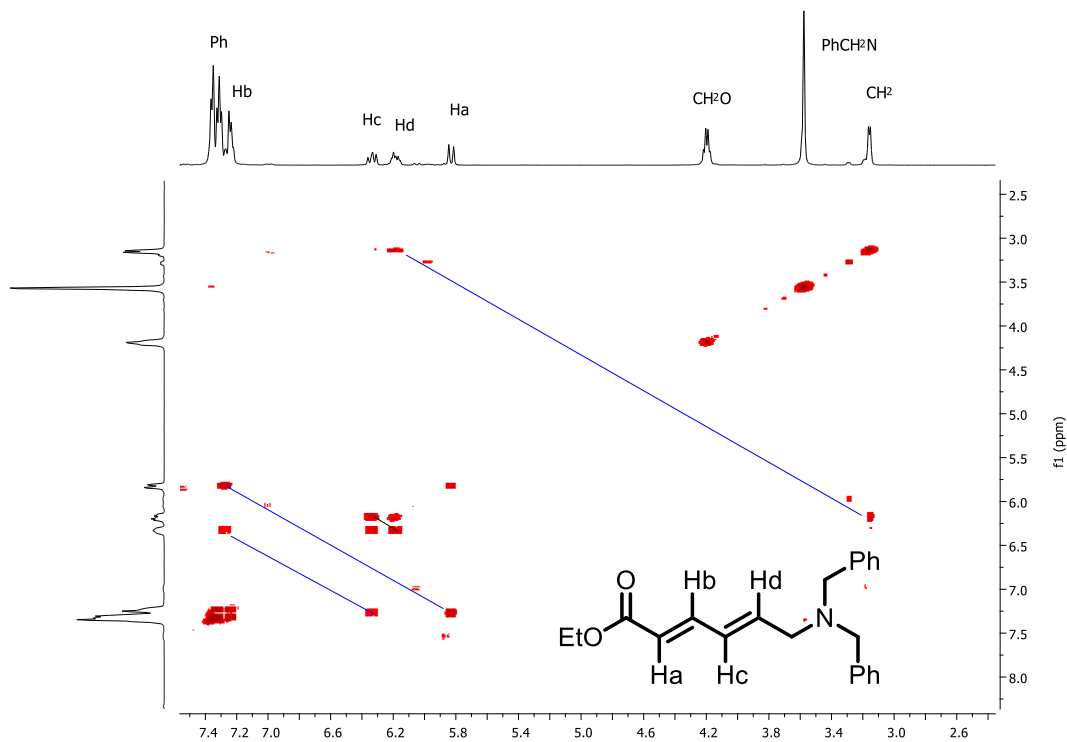


Figura 23. Espectro de RMN 2D COSY a 500 MHz del compuesto **13** en CDCl_3 .

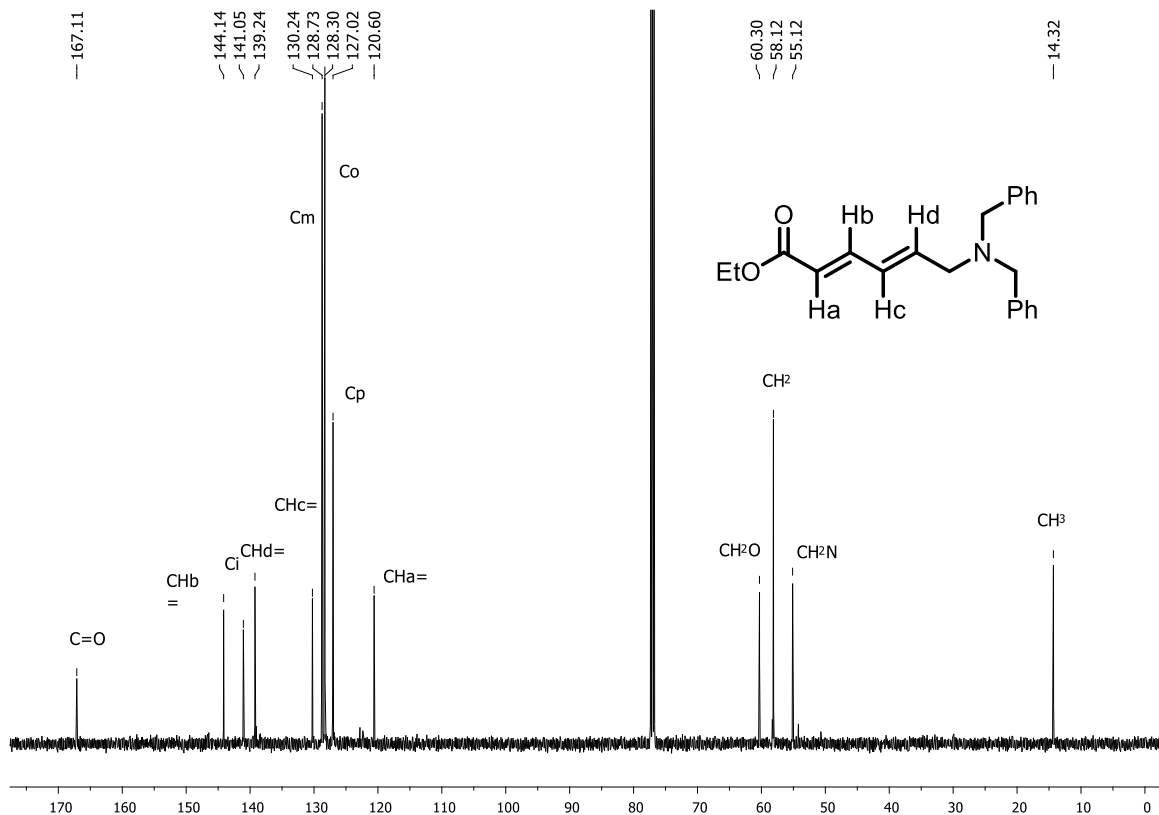
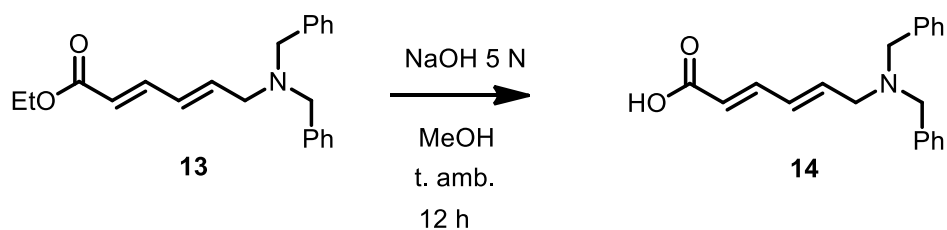


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz del compuesto **13** en CDCl_3 .

4.7 Reacción de hidrólisis del (2E,4E)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo.

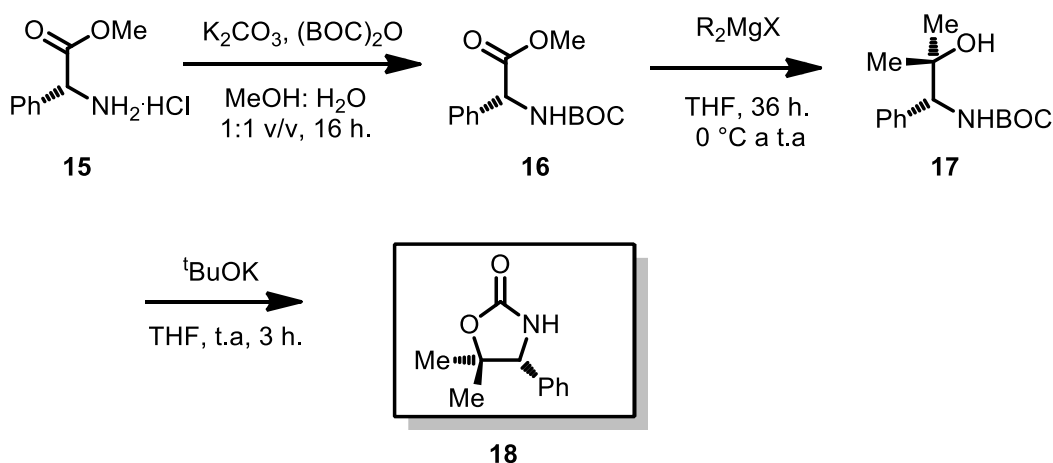
El (2E,4E)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo **13** se trató con una solución acuosa de NaOH 5N en MeOH por 12 h a temperatura ambiente, para producir el ácido **14** como un sólido ceroso amarillo pálido con un rendimiento de 53.62%, como se muestra en el esquema 10.



Esquema 10. Reacción de hidrólisis de **13** en medio básico.

4.8 Síntesis del inductor quiral de tipo oxazolidinona: (*R*)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidinona **18**.

Se preparó el auxiliar quiral de tipo oxazolidinona **18**, utilizando el método descrito por Davies.¹⁴ El compuesto **18** fue preparado a partir del clorhidrato del éster metílico **15**. La primera etapa de la síntesis fue la protección del grupo amino¹⁵ del clorhidrato del éster metílico de *R*-(-)-2-fenilglicina **15** 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 **15** en MeOH/H₂O 1:1 v/v y carbonato de potasio, obteniendo el éster metílico *N*-protegido **16** con buen rendimiento. Posteriormente, se adicionó el ioduro de metilmagnesio (CH₃MgI) al éster metílico *N*-protegido **16** en THF, obteniendo el aminoalcohol **17** con buen rendimiento químico. La última etapa fue la reacción de ciclación del aminoalcohol **17**, la cual se llevó a cabo al adicionar una solución de *tert*-butóxido de potasio en frío a una disolución del correspondiente aminoalcohol **17** en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para obtener la oxazolidinona **18**, con un rendimiento químico cuantitativo (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis del auxiliar quiral (*R*)-dimetil oxazolidinona **18**.

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 25 y 26.

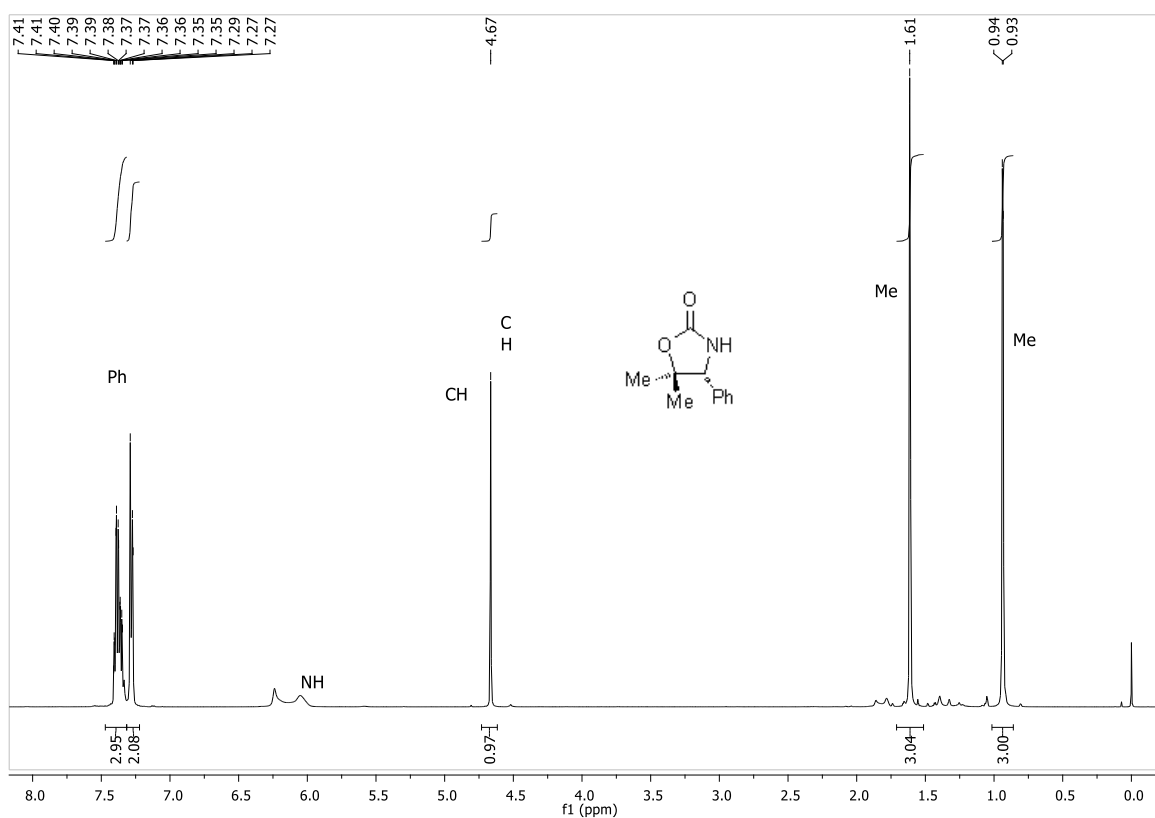


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz del compuesto **18** en CDCl_3 .

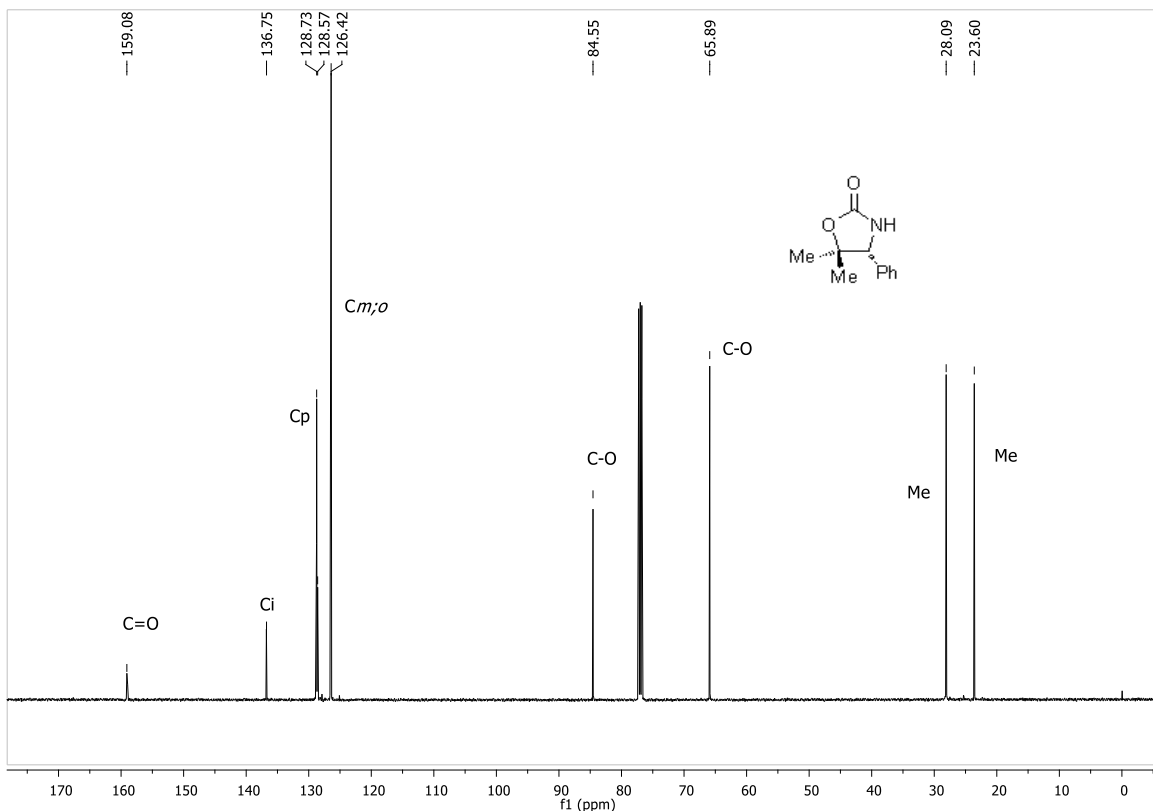
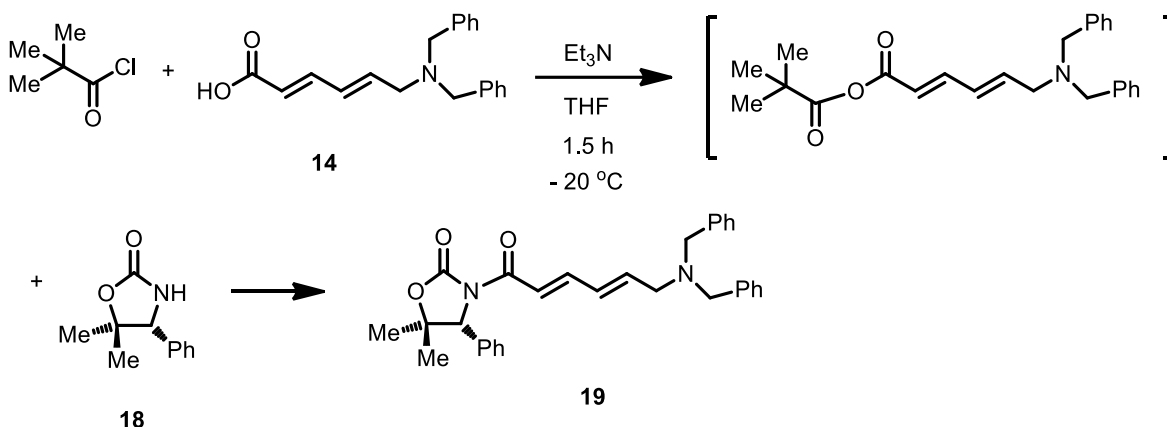


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz del compuesto **18** en CDCl_3 .

4.9 Reacción de acoplamiento entre la oxazolidinona quiral y el ácido 6-(dibencilamino) hexa-2,4-dienoico **14**

El acoplamiento entre la oxazolidinona quiral **18** y el ácido **14** fue llevado a cabo previa formación del anhídrido formado *in situ* entre el ácido **14** y cloruro de pivaloilo en presencia de trietilamina a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, en THF anhidro, y una posterior adición de LiCl y de una solución de la oxazolidinona en THF (Esquema 12). La oxazolidinona acilada fue purificada por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 85/15 para producir la dienoioxazolidinona **19** como un sólido ceroso en un 34% de rendimiento. Cabe destacar que en esta metodología no se hace uso de una base fuerte para extraer el hidrógeno amídico de la oxazolidinona **18** por lo que hace que la metodología sea más eficiente.



Esquema 12. Reacción de acoplamiento de (*R*)-dimetil oxazolidinona **18** con el ácido carboxílico **14**

En su espectro de RMN ^1H se observa las señales, que indican que la oxazolidinona **18** se ha acoplado al ácido **14**. Señales múltiples para los hidrógenos aromáticos en 7.37-7.15 ppm, el hidrógeno del centro asimétrico en 5.14 ppm y señales para los grupo metilos en 1.61 y 1.00 ppm. En el fragmento del ácido se observa que las señales para los hidrógenos olefínicos Ha y Hb se encuentran traslapadas con las señales múltiples de los hidrógenos aromáticos.

Con el espectro 2D COSY se logró asignar al hidrógeno olefínico Hd (6.21 ppm) por medio de la correlación de éste con la señal doble del metileno (CH_2N) que está en 3.16 ppm. Una vez asignado Hb se observa la correlación con Hc señal doble de dobles en 6.48 ppm, como se muestra en las figuras 27 y 28.

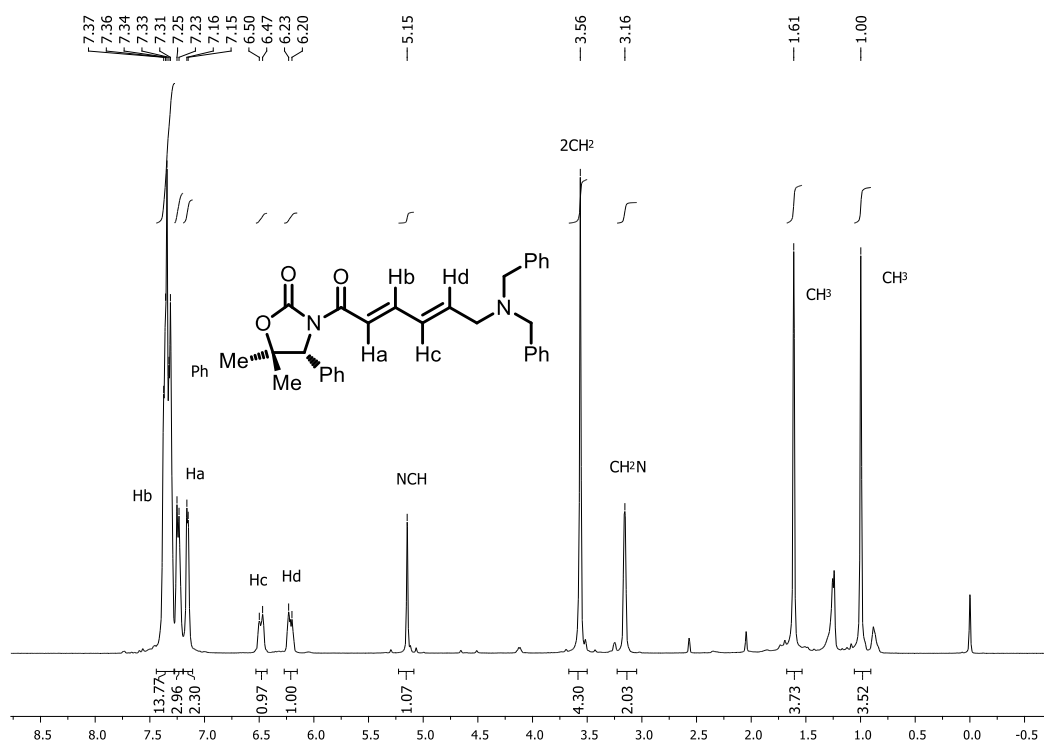


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz del compuesto **19** en CDCl₃.

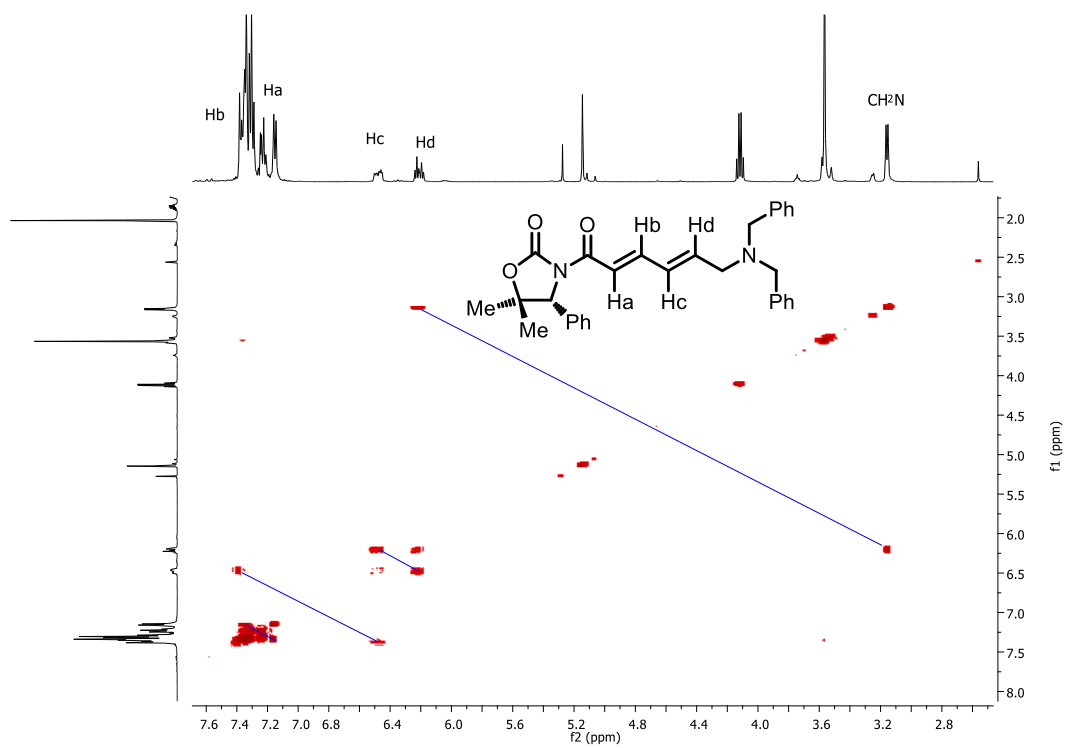
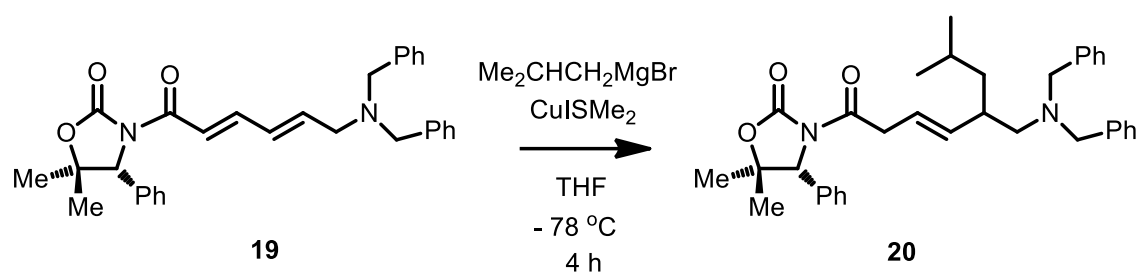


Figura 28. Espectro de 2D RMN COSY 500 MHz del compuesto **19** en CDCl₃.

4.10 Reacción de adición conjugada de un organocuprato a una *N*-dienoil oxazolidinona **19**.

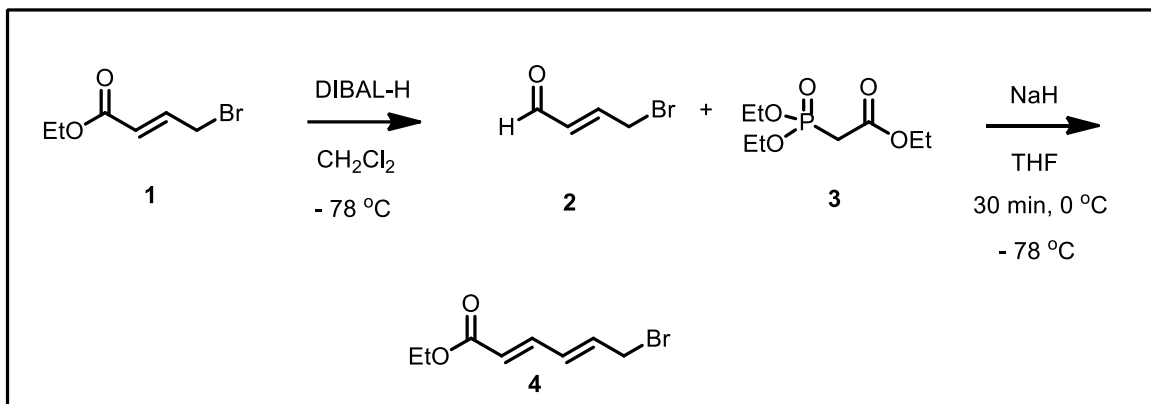
La *N*-dienoil oxazolidinona **19** fue tratada con el reactivo de Gilman, el cual fue formado *in situ* a partir de la reacción del bromuro de isobutilmagnesio y el complejo de cobre (CuISMe_2). Este reactivo fue adicionado a la *N*-dienoil oxazolidinona **19** a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en THF anhidro para producir el producto de adición 1,6 **20**, como se muestra en el esquema 13. Por falta de tiempo este producto no pudo ser analizado ni caracterizado.



Esquema 13. Reacción de adición de un organocuprato a una *N*-dienoiloxazolidinona.

5- PARTE EXPERIMENTAL

5.1 (*E*)-4-bromobut-2-enal, **2**

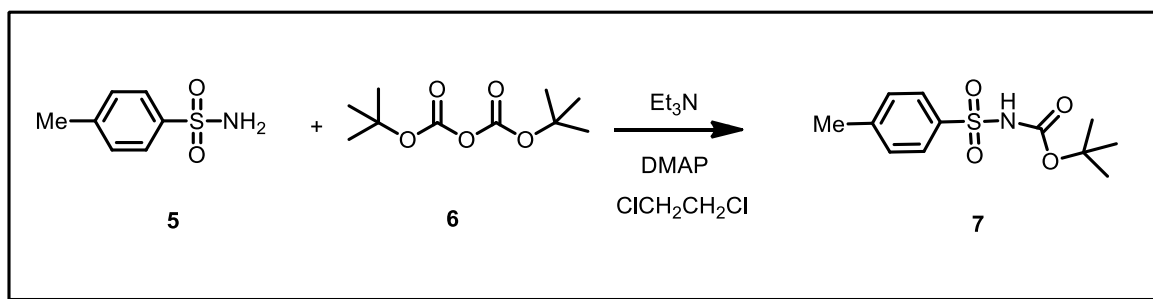


En un matraz seco de 100 mL de una boca con agitador magnético y equipado con argón, se colocó (*E*)-4-bromo but-2-enoato de etilo **1** (1.0 g, 5.18 mmol) y se adicionaron 30 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La solución de reacción se colocó en un baño a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y posteriormente se adicionó gota a gota una solución de DIBAL-H (1 M en tolueno) (6.21 mL, 6.21 mmol) y se continuó la agitación a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1.5h. Se realizó una subsecuente adición de una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio y la reacción se continuó agitando hasta temperatura ambiente. La fase orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y se secó con Na_2SO_4 y el disolvente orgánico fue evaporado, para producir el respectivo (*E*)-4-bromobut-2-enal **2**. Este aldehído **2** fue usado para la siguiente reacción sin purificación.

5.2 (2*E*,4*E*)-6-bromo hexa-2,4-dienoato de etilo, 4.

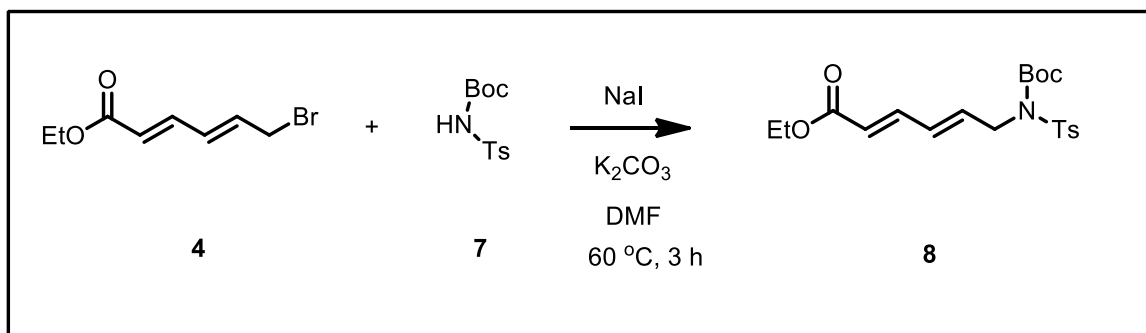
En un matraz seco de 100 mL de una boca con agitador magnético y equipado con argón, se colocó NaH al 60% (227 mg) y se adicionó 30 mL de THF anhidro. La solución se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se adicionó gota a gota trietil fosfonoacetato **3** (1.27 g, 1.13 mL, 5.69 mmol) durante 10 minutos. La solución turbia se tornó transparente y se agitó durante 10 minutos más. Posteriormente la solución de reacción se colocó en un baño a -78 °C y se adicionó, gota a gota una solución del (*E*)-4-bromobut-2-enal **2** en THF durante 10 minutos, la reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Una vez transcurrido el tiempo, se le adicionó una solución de NH₄Cl (30 mL) a la reacción y se colocó en un embudo de separación donde la fase orgánica (THF) se separó y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica conjunta se lavó con solución saturada de NaCl, se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El compuesto obtenido fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como soporte gel de sílice y eluyente hexano: acetato de etilo (99:1-95:5) para obtener el producto **4** como un líquido incoloro con un rendimiento químico de 600 mg, 53%. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.26 (1H, dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, CH_b=), 6.39 (1H, dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, CH_c=), 6.25 (1H, dt, *J* = 15.5, 8.0 Hz, CH_d=), 5.93 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, CH_a=), 4.21 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CH₂O), 4.04 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, CH₂Br), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz) δ (ppm): 166.5 (C=O), 142.5 (CH_b=), 136.5 (CH_d=), 131.9 (CH_c=), 123.2 (CH_a=), 60.5 (CH₂), 31.3 (CH₂), 14.2 (CH₃).

5.3 Tosilcarbamato de *tert*-butilo, 7



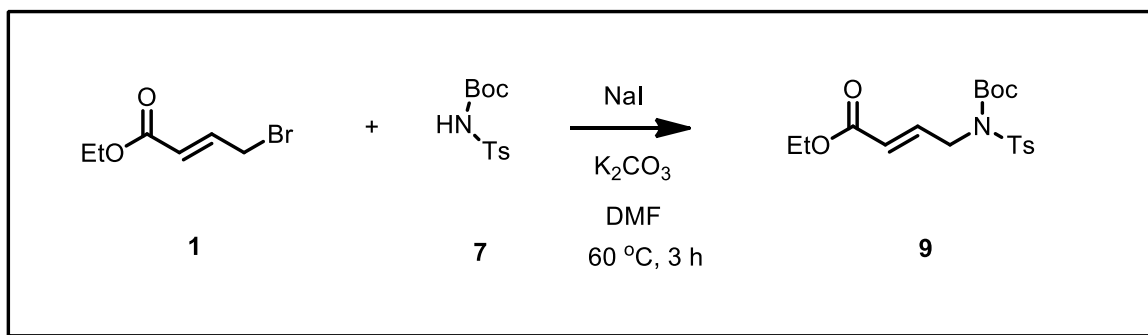
En un matraz seco de 100 mL de una boca con agitador magnético y equipado con argón, se colocó *p*-toluenosulfonamida **5** (2 g, 11.6 mmol) y se adicionó 1,2-dicloroetano (30 mL). A la solución se le adicionó dicarbonato de di-*tert*-butilo **6** (2.92 g, 13.3 mmol), trietilamina (1.30 g, 12.8 mmol, 1.8 mL) y dimetilaminopiridina (0.14 g, 1.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y al día siguiente, se virtió en un vaso que contenía H₂O (50 mL). La fase orgánica se separó de la fase acuosa y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL), posteriormente se lavó con una solución acuosa de HCl 1M (50 mL), seguido del lavado con agua (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose así un compuesto sólido de color blanco con un rendimiento cuantitativo y con un p.f. de 100.5 °C; RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.90 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-3,5), 7.33 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-2,6), 2.43 (3H, s, CH₃), 1.38 (9H, s, (CH₃)₃C); RMN ¹³C (125 MHz) δ: 149 (C=O), 144.5 (C-4), 135.9 (C-1), 129.3 (c-3,5), 128.0 (C-2,6), 83.9 (C-O), 27.7 (CH₃)₃, 21.5 (CH₃).

5.4 (2E,4E)-6-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido]hexa-2,4-dienoato de etilo, **8**



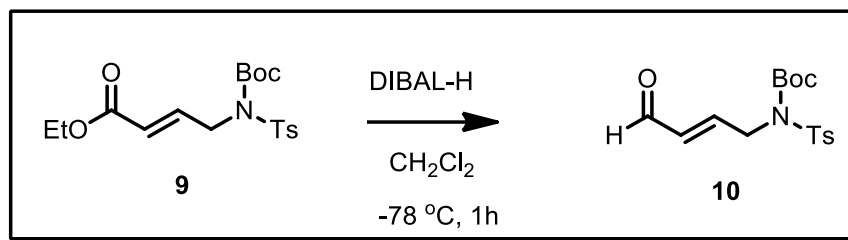
En un matraz seco de 100 mL de una boca con agitador magnético y equipado con refrigerante y argón, se colocó (2E, 4E)-6-bromohexa-2,4-dienoato de etilo **4** (0.13 g, 0.601 mmol), en 10 mL de DMF, a la solución se le adicionó NaI (36.0 mg, 0.240 mmol), K₂CO₃ (166.1 mg, 1.20 mmol) y tosilcarbamato de *tert*-butilo **7** (171.2 mg, 0.631 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. Posteriormente se adicionó H₂O y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para producir un líquido marrón. Se realizó una purificación por cromatografía en columna, utilizando como soporte gel de sílice y eluyente hexano:acetato de etilo (99:1 a 95:5) para obtener el producto **8** como un líquido incoloro con un rendimiento químico de 85%. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.80 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3,5), 7.23 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2,6), 7.21 (1H, dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, CH_b=), 6.30 (1H, dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, CH_c=), 6.07 (1H, dt, *J* = 15.0, 6.0 Hz, CH_d=), 5.82 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, CH_a=), 4.46 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₂N), 4.14 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CH₂O), 2.37 (3H, s, CH₃), 1.27 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.23 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz) δ (ppm): 166.7 (C=O), 150.5 (C=O), 144.3 (C-4), 143.1 (CH_b=), 136.8 (C-1), 136.4 (CH_d=), 130.8 (CH_c=), 129.2 (C-3,5), 128.0 (C-2,6), 122.2 (CH_a=), 84.6 (C-O), 60.4 (CH₂O), 47.7 (CH₂N), 27.8 (CH₃)₃C, 21.5 (CH₃), 14.2 (CH₃).

5.5 (*E*)-4-(*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido)but-2-enoato **9**.



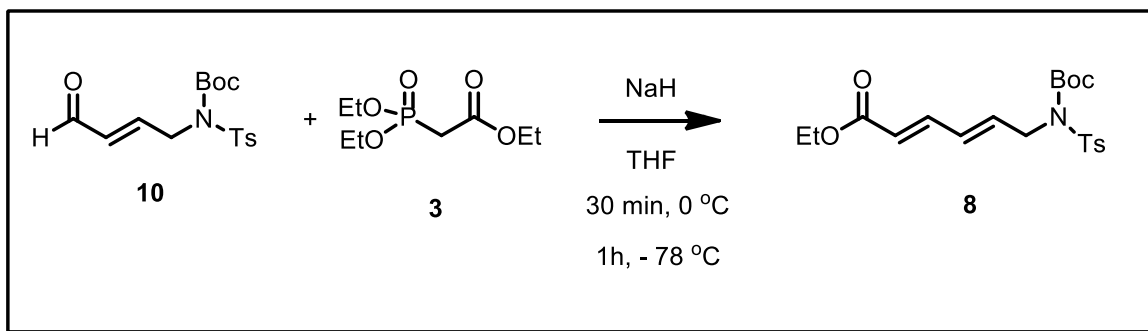
En un matraz seco de 100 mL de una boca con agitador magnético y equipado con refrigerante y argón, se colocó (*E*)-4-bromo but-2-enoato **1** (1 g, 5.18 mmol, 0.94 mL) en 10 mL de DMF, a la solución se le adicionó K₂CO₃ (1.43 g, 10.36 mmol), NaI (0.39 g, 2.60 mmol), y tosilcarbamato de *tert*-butilo **7** (1.40 g, 5.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. Posteriormente se adicionó H₂O y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para producir un sólido. El producto de la reacción se purificó mediante una percolación utilizando una pequeña columna de gel de sílice, pasando primero 200 mL de una mezcla de hexano: acetato de etilo (95:5) y posteriormente 200 mL hexano:acetato de etilo (85:15). El producto obtenido de esta última polaridad fue concentrado al vacío para producir un sólido blanco en un 80% de rendimiento y con un punto de fusión de 94.7 °C. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.78 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3,5), 7.31 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2,6), 6.94 (1H, dt, *J* = 16.0, 5.5 Hz, CH_b=), 6.00 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH_a=), 4.58 (2H, d, *J* = 5.5 Hz, CH₂N), 4.21 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CH₂O), 2.45 (3H, s, CH₃), 1.36 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz) δ (ppm): 165.8 (C=O), 150.4 (C=O), 144.5 (C-4), 142.4 (CH_b=), 136.7 (C-1), 129.3 (C-3,5), 128.0 (C-2,6), 123.2 (CH_a=), 84.8 (C-O), 60.5 (CH₂O), 47.0 (CH₂N), 27.8 (CH₃)₃C, 21.6 (CH₃), 14.2 (CH₃).

5.6 (4-oxobut-2-en-1-ilo)-*N*-(tosil) carbamato de *tert*-butilo, 10



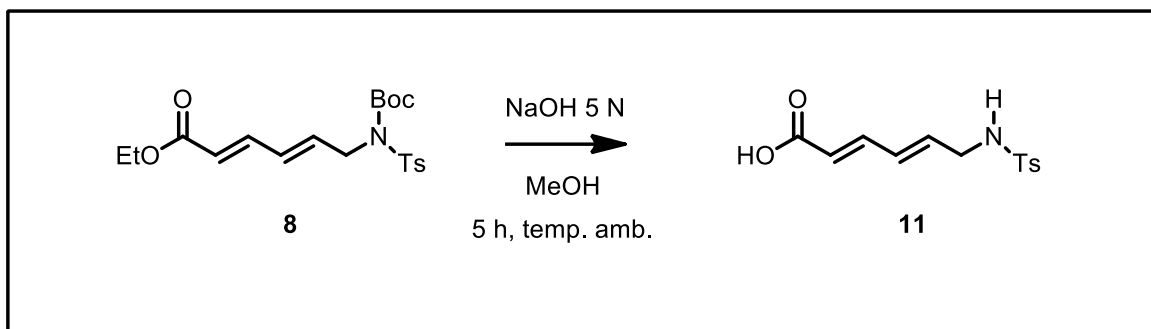
En un matraz seco de 100 mL de una boca con agitador magnético y equipado con argón, se colocó el carbamato **9** (0.52 g, 1.36 mmol) y se adicionó 30 ml de CH₂Cl₂ anhidro, la solución de reacción se colocó en un baño a -78 °C y posteriormente se adicionó gota a gota una solución de DIBAL-H (1 M en tolueno) (1.63 mL, 1.63 mmol) y se continuó la agitación a -78 °C por 1.5 h. subsecuente adición de una solución acuosa de tartato de sodio y potasio y la reacción se continuo agitando hasta temperatura ambiente. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), se secó con Na₂SO₄ y el disolvente fue evaporado, para producir el respectivo aldehído **10**, el cual fue usado para la siguiente reacción sin purificación.

5.7 (2E,4E)-6-[N-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido]hexa-2,4-dienoato de etilo, **8**



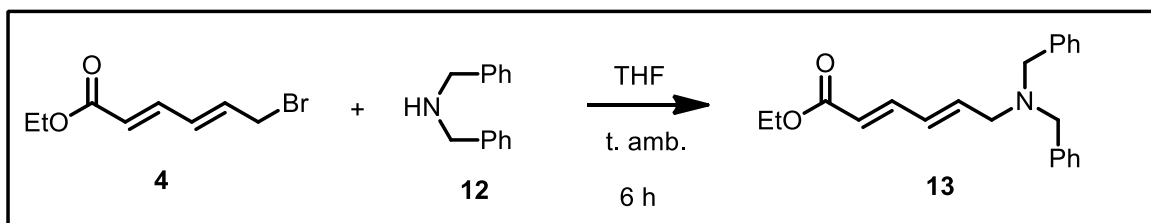
En un matraz seco de 100 mL de una boca con agitador magnético y equipado con argón, se colocó NaH al 60% (60 mg) y se adicionó 30 mL de THF anhidro. La solución se colocó en un baño de hielo a 0 °C y posteriormente se adicionó gota a gota trietil fosfonoacetato **3** (0.33 g, 0.30 mL, 1.49 mmol) durante 10 minutos. La solución turbia se tornó trasparente y se agitó durante 10 minutos más y posteriormente la solución de reacción se colocó en un baño a -78 °C y se procedió a adicionar, gota a gota una solución del ((4-oxobut-2-en-1-ilo)-*N*-(tosil) carbamato de *tert*-butilo **10** (1.36 mmol) en THF durante 10 minutos y posteriormente la reacción se agitó durante 1 hora. Posteriormente la temperatura se elevó, a -30 °C y a la reacción se le adicionó una solución de NH₄Cl (30 mL) y se colocó en un embudo de separación, la fase orgánica (THF) se separó y a la fase acuosa se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica conjunta se lavó con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se evaporó. Se realizó una purificación por cromatografía en columna, utilizando como soporte gel de sílice y eluente hexano: acetato de etilo (99:1 a 95:5) para obtener el producto **8** como un líquido incoloro con un rendimiento químico de 60% como mezcla.

5.8 Ácido (2E,4E)-6-(4-metilfenilsulfonamido)hexa-2,4-dienoico, 11



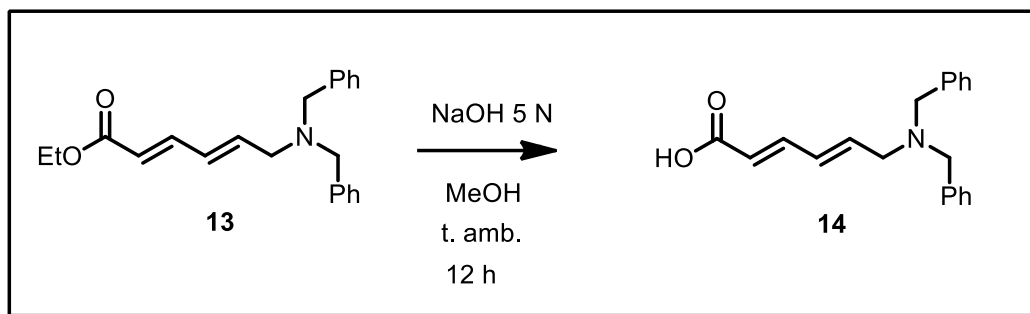
En un matraz de bola de 100 mL con agitador magnético, se colocó *N*-(tert-butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido)hexa-2,4-dienoato de etilo **8** (201.2 mg, 0.491 mmol) en MeOH (10 mL) y se adicionó una solución de NaOH 5 N (x mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 5 horas, posteriormente se ajustó el pH a 1 y se realizó extracción con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y se obtuvo **11** como un sólido (110.5 mg, 80 %). RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.66 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3,5), 7.31 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2,6), 7.06 (1H, dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, CH_b=), 6.19 (1H, dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, CH_c=), 5.88 (1H, dt, *J* = 15.0, 5.5 Hz, CH_d=), 5.72 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, CH_a=), 3.54 (2H, d, *J* = 5.5 Hz, CH₂N), 2.36 (3H, s, CH₃).

5.9 (2E,4E)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo, 13



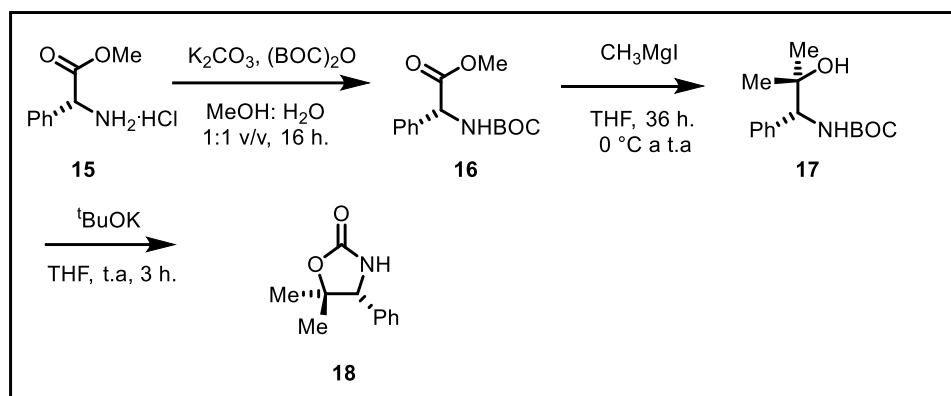
A una solución de (2E,4E)-6-bromo-hexa-2,4-dienoato de etilo **4** (353.3 mg, 1.6 mmol) en THF (10 mL) se adicionó dibencilamina **12** (636.2 mg, 0.617 mL, 3.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez terminada la reacción se removió el THF y el crudo de reacción se disolvió con acetato de etilo y se realizaron lavados con HCl 1M (3 X 10 mL) y un lavado con H₂O (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el acetato de etilo. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 99/1-95/5 para producir un líquido incoloro con un rendimiento químico de (158.0 mg, 29 %). RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.36-7.29 (10H, m, Ph), 7.24 (1H, m, CH_b=), 6.33 (1H, dd, *J* = 15.5, 11.5 Hz, CH_c=), 6.18 (1H, dt, *J* = 15.5, 6.0 Hz, CH_d=), 5.82 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, CH_a=), 4.19 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CH₂O), 3.58 (4H, s, 2CH₂Ph), 3.16 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz) δ (ppm): 167.1 (C=O), 144.1 (CH_b=), 141.0 (C_i), 139.2 (CH_d=), 130.2 (CH_c=), 128.7 (C_m), 128.3 (C_o), 127.0 (C_p), 120.6 (CH_a=), 60.3 (CH₂O), 58.1 (CH₂N), 55.1 (CH₂N), 14.3 (CH₃).

5.10 Ácido (2*E*,4*E*)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoico, **14**.



En un matraz de bola de 100 mL se colocó (2*E*,4*E*)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo **13** (158.0 mg, 0.471 mmol), se adicionó MeOH (15 mL) y una solución acuosa de NaOH 5N (0.950 mL). La reacción se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó H₂O (20 mL) y se ajustó el pH a 2-3 adicionando una solución acuosa de HCl 1M. La solución, se colocó en un embudo de separación y se realizó extracción con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para producir el ácido **14** como un sólido ceroso amarillo pálido (76.7 mg, 53.62%).

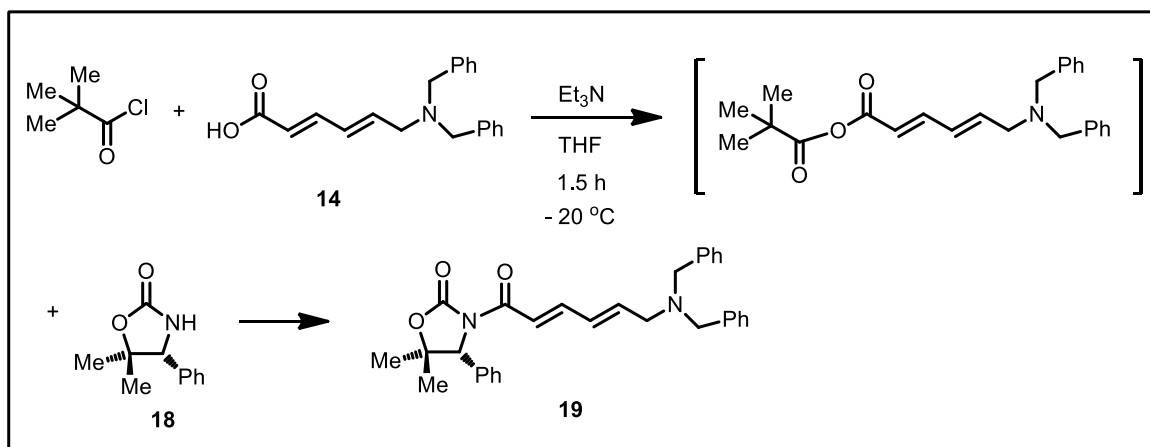
5.11 Síntesis del auxiliar quiral (*R*)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona **18**.



En un matraz de bola de 250 mL se preparó una disolución del clorhidrato del éster metílico de la (*R*)-fenilglicina **15** (2.0 g, 9.9 mmol) en MeOH/H₂O 1:1 (100.0 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 (3 x 50 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente para producir el (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-fenilacetato de metilo **16** como un sólido blanco. En un matraz de bola de 250 mL seco y bajo atmósfera de Ar, se colocó magnesio (1.03 g, 42.5 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 yodometano (6.03 g, 2.6 mL, 42.5 mmol), la reacción se mantuvo en agitación hasta el consumo del magnesio, formándose el yoduro 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 **16** (2.8 g, 10.6 mmol) y se disolvió con THF anhidro. Sobre esta disolución enfriada con baño de hielo se adicionó lentamente vía cánula la solución de yoduro de metilmagnesio. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 36 horas 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 le realizaron extracciones con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente

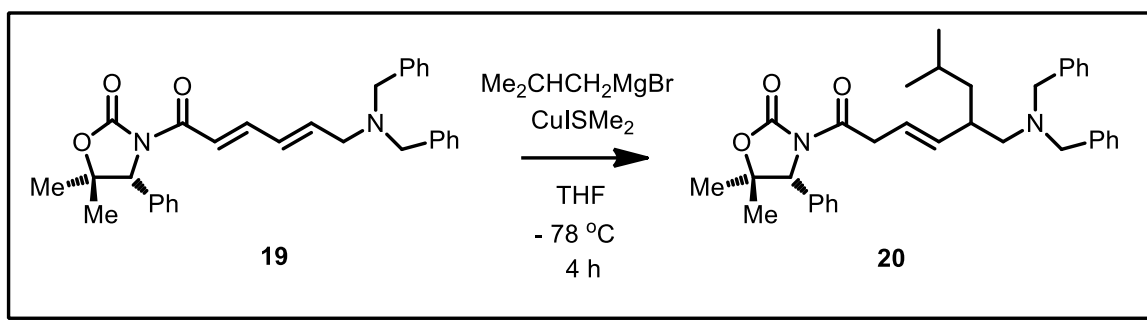
para producir el (*R*)-2-metil-1-fenil-1-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-propranol **17** como un sólido. En un matraz de bola de 100 mL, bajo atmósfera de argón se colocó el aminoalcohol **17** (1.63 g, 6.17 mmol) y se adicionaron 50 mL de THF anhidro. La solución formada se colocó en un baño a 0 °C 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 (3 x 50 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 **18**, como un sólido blanco.

5.12 (R)-3-[(2E,4E)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoil]-4-feniloxazolidin-2-ona, 19.



En un matraz de bola de 100 mL seco, con atmósfera de argón se colocó el ácido 6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoico **14** (76.7 mg, 0.249 mmol) se adicionó THF anhidro (20 mL) y se colocó en un baño a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente se adicionó cloruro de pivaloilo (33.0 mg, 0.0337 mL, 0.274 mmol) seguido de Et_3N (0.70 mL, 0.499 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1.5 horas. La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente y se adicionó en una sola porción LiCl (11.6 mg, 0.274 mmol) seguido de la adición de una solución de 5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona **18** (47.7 mg, 0.249 mmol) en THF anhidro (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Después a la mezcla de reacción se le adicionó H_2O (30 mL) y se realizó extracción con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 1 M (3 x 10 mL), posteriormente se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (3x 10 mL) y posteriormente con una solución de NaCl. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 85/15 para producir la dienoiloxazolidinona **19** como un sólido ceroso con un rendimiento del 33.4 %. RMN ^1H (500 MHz) δ (ppm): 7.37-7.15 (17H, m, Ph, $\text{CH}_b=$, $\text{CH}_a=$), 6.48 (1H, dd, $J = 15.5, 11.5\text{ Hz}$, $\text{CH}_c=$), 6.21 (1H, dt, $J = 15.5, 6.0\text{ Hz}$, $\text{CH}_d=$), 5.14 (1H, s, CHN), 3.56 (4H, s, 2 CH_2Ph), 3.16 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$, CH_2), 1.61 (3H, s, CH_3), 1.00 (3H, s, CH_3).

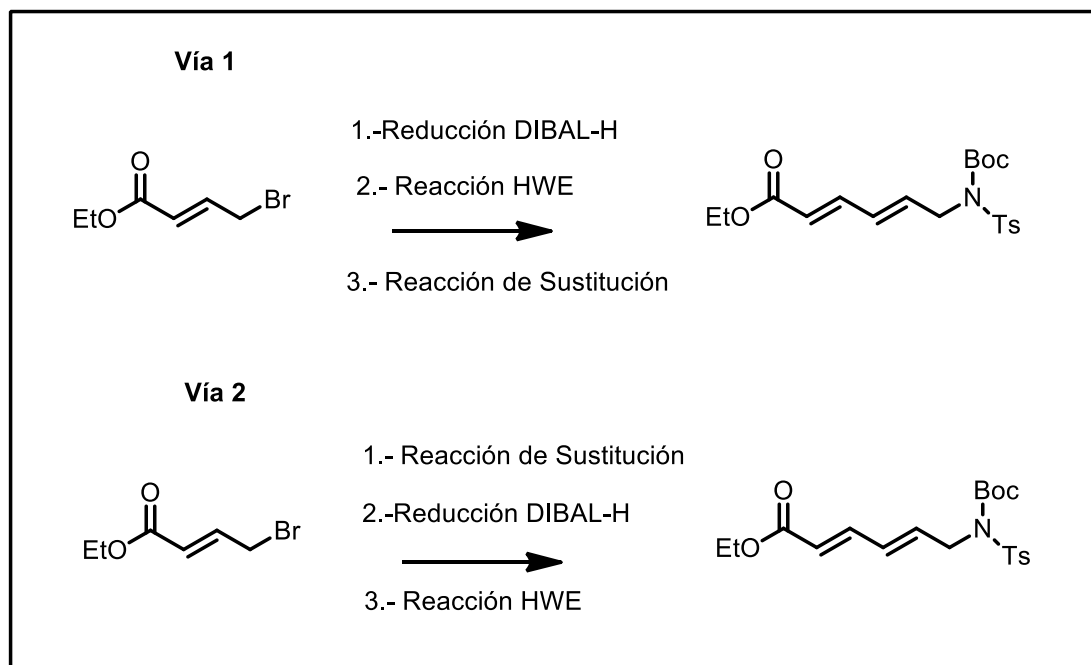
5.13 (4R)-3-((E)-5-((Dibencilamino)metil)-7-metiloct-3-enoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona, 20.



En matraz de 100 mL con agitador magnético y atmosfera de argón, se colocó CuI-DMS (57.5 mg, 0.22 mmol) y se adicionó THF anhidro (10 mL), el matraz se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó gota a gota el bromuro de *iso*-butil magnesio 2 M en THF (0.23 mL, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, después se adicionó una disolución de *N*-dienoil oxazolidinodiona **19** (54.7 mg, 0.11 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 (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se 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 para dar el compuesto **20**.

6. CONCLUSIONES

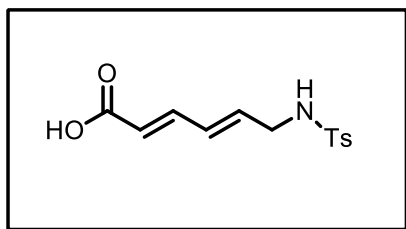
- Se realizó la síntesis del (2*E*,4*E*)-6-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilfenilsulfonamido] hexa-2,4-dienoato de etilo por dos vías diferentes: vía 1, al (*E*)-4-bromobut-2-enoato se le realizó primero una reacción de reducción usando DIBAL-H, seguido de una reacción Horner Wadsworth Emmons y una reacción de sustitución nucleofílica y vía 2, primero reacción de sustitución lo que condujo a un compuesto sólido, cuya ventaja es que era fácil de purificar, seguido de una reacción de reducción con DIBAL-H, la desventaja fue que la reacción fue incompleta usando las mismas condiciones de reacción que para la vía 1, para finalmente utilizar una reacción HWE.



Analizando las ventajas y desventajas de ambas vías, la vía 1 podría ser la mejor ruta de síntesis; sin embargo, la vía 2 podría ser una vía excelente, debido a la formación de productos sólidos, pero la reacción de reducción con DIBAL-H requiere de más investigación para encontrar las condiciones

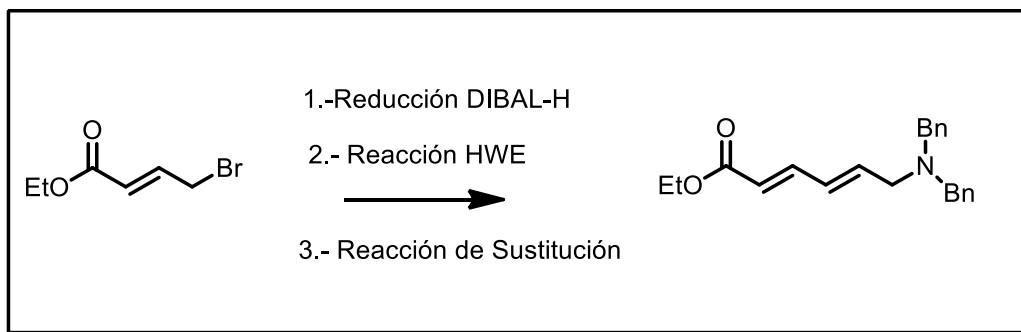
de reacción. Ambas vías 1 y 2 fueron altamente estereoselectivas ya que se formó un solo producto de la reacción HWE.

- Se realizó la reacción de hidrólisis en medio básico del (2*E*,4*E*)-6-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4metilfenilsulfonamido] hexa-2,4-dienoato con la finalidad de desproteger el grupo éster y pasar al ácido respectivo; sin embargo, durante la reacción, el grupo (Boc) también fue removido, desprotegiendo al átomo de nitrógeno.



El hecho de que el átomo de nitrógeno esté desprotegido dificultó el acoplamiento con la oxazolidinona quiral y el producto de reacción fue una mezcla de productos, que no fueron aislados.

- Se realizó la síntesis de (2*E*,4*E*)-6-(dibencilamino)hexa-2,4-dienoato de etilo a partir del (*E*)-4-bromobut-2-enoato, aplicando primero una reducción con DIBAL-H, seguido de reacción HWE y una reacción de sustitución obteniendo un dienoil éster con un átomo de nitrógeno protegido con grupos bencilo, los cuales son estables al medio básico.



- Se realizó la reacción de acoplamiento de este ácido con la oxazolidinona quiral y se realizó el primer intento de la reacción de adición conjugada de

un organocuprato a una dienoloxazolidinona. La reacción procedió adecuadamente, pero el producto no fue analizado para poder establecer su regioselectividad y estereoselectividad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ochoa de la Paz, L.D., Gullias Cañizo, R., Ruíz Leyja, E., Sánchez Castillo, H., Parodí, J. *The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. Revista mexicana de neurociencia* **2021**, 22, 67-76.
2. Didiasova, M., Banning, A., Brennenstuhl, H., Jung-Klawitter, S., Cinquemani, C., Opladen, T. & Tikkanen, R. *Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency: An Update. Cells.* **2020**, 9, 477.
3. Fouillioux, C., Contreras, F., Rivera, M., Terán, A., Velasco, M. *Receptores de glutamato: Implicaciones terapéuticas. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, **2004**, 23, 99-108.
4. Rosas Gutiérrez, I., Simón Arceo, K., & Mercado, F. *Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. Salud mental*, **2013**, 36, 325-329.
5. González J. R. *Pregabalin for the management of peripheral neuropathic pain. Rev Soc Esp Dolor* **2005**; 12, 169-180.
6. Martínez Augustin, O., & Martínez de Victoria, E.. *Proteínas y péptidos en nutrición enteral. Nutrición Hospitalaria*, **2006**, 21, 1-14.
7. Zea Morales, J. P., Zea Pizarro, W. J., Vaccaro Macías, V. I., Avalos Moreno, E. *Los Aminoácidos en el cuerpo humano. RECIMUNDO*, **2017**, 1, 379-391.
8. Assad, S.; Sabala, R.; Jimenez, J.; Sansinenea, E.; Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1646-1648

9. Sabala, R.; Assad, S.; Mendoza, A.; Jimenez, J.; Sansinenea, E.; Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1741-1744
10. Bosset, C.; Lefebvre, G.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Meerpoel, L.; Berthelot, D.; Guérinot, A.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4020-4036.
11. Li, X.-W.; Ear, A.; Roger, L.; Riache, N.; Deville, A.; Nay, B. *Chem. Eur J.* **2013**, *19*, 16389.
12. Tang, N.; Zachmann, R.J.; Xie, H.; Zheng, J. Breit, B. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 2122-2125
13. Serpier, F.; Flamme, B.; Brayer, J.-L.; Folléas, B.; Darses, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1720–1723.
14. 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 Matínez. **2016**, 38-40
15. Graves C. R.; Zeng B.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12596-12597.