



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

**POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
INSTITUTO DE CIENCIAS**

TESIS DE DOCTORADO

**SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE BENZAZEPIN-3-ONAS A PARTIR DE
AMIDAS GLICÍDICAS.**

**ADICIÓN/ALDOLIZACIÓN 1,4-TANDEM DE DIALQUILZINC CON S-
AMINOENOATOS**

Que para obtener el título de:

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

Presenta:

M.C. ANGEL PALILLERO CISNEROS

Dirección de tesis

DR. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ

Noviembre de 2014, Puebla, Pue.

ÍNDICE

	Pag.
Summary.....	iv
Abreviaturas.....	v
Capítulo I. Síntesis diastereoselectiva de benzazepin-3-onas a partir de amidas glicídicas.....	1
Índice de compuestos.....	2
Introducción.....	4
Antecedentes.....	8
Síntesis de tetrahidro-2-bezazepinonas.....	9
Ciclación tipo Friedel-Crafts de 2,3-epoxiamidas.....	14
Objetivos.....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos.....	17
Discusión de resultados.....	18
Síntesis diastereoselectiva de <i>trans</i> -2,3-epoxiamidas.....	18
Ciclación intramolecular Friedel-Crafts.....	24
Síntesis de benzazepinas.....	31
Conclusión.....	35
Parte experimental.....	36
Síntesis de -bromo <i>N</i> -acil oxazolidinas, <i>1(a+b)</i>	38
Síntesis de la sal de sulfonio, derivada de la -bromo <i>N</i> -acil oxazolidinas, <i>2b</i>	40
Síntesis de epoxiamidas quirales, <i>3-11</i>	41
Síntesis de benzazepinonas, <i>12-20</i>	46
Síntesis de benzazepinas, <i>21-27</i>	51
Capítulo II. Adición/aldolización-1,4-tandem de dialquilzinc con - aminoenoatos	55
Índice de compuestos.....	56
Introducción.....	60
Antecedentes.....	63
Adiciones 1,4 de organozincos por vía radicalaria sobre aceptores de Michael.....	63
Adición radicalaria hacia aminoenoatos.....	68
Objetivos.....	71
Objetivo general.....	71
Objetivos específicos.....	71
Discusión de resultados.....	72

Síntesis y reactividad de aminoenoatos derivados de la (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butansulfínamida.....	72
Síntesis de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butanesulfínil)aminoenoatos.....	72
Estudio de la reactividad de dietilzinc frente al aminoenoato <i>4a</i>	75
Efecto del agente oxidante.....	76
Efecto de la temperatura.....	77
Número de equivalentes de dietilzinc.....	78
Influencia del disolvente.....	78
Estudio de la reactividad de dietilzinc frente a los aminoenoatos <i>4(a-c y i-j)</i>	79
Influencia de triflato de zinc (ácido de Lewis) en la diastereoselectividad... ..	81
Estudio del mecanismo de reacción.....	82
Reacciones de aldolización 1,4-Tandem de los aminoenoatos <i>4a y 4d</i>	89
Síntesis y reactividad de aminoenoatos derivados de la (<i>2R,4R</i>)-4-fenil-2-propiloxazolidina.....	92
Síntesis de oxazolidinas , -insaturadas.....	92
Síntesis con diferentes aldehídos.....	94
Síntesis del aducto Baylis-Hillman.....	95
Formación de aductos Baylis-Hillman con diferentes acrilamidas.....	98
Intercambio del grupo –OH por un grupo saliente.....	99
Acetilación de los aductos Baylis-Hillman <i>20-23</i>	100
Síntesis de aminoenoatos.....	100
Adición de dietilzinc a aminoenoatos.....	102
Conclusiones.....	104
Parte experimental.....	105
Preparación del auxiliar quiral: (<i>R</i>)-(+)-2-metil-2-propanesulfínamida.....	105
Preparación de los hidroximetilacrilatos (productos Baylis-Hillman), <i>2 (a-c)</i>	106
Síntesis de bromometilacrilatos, <i>3 (a-c)</i>	107
Preparación de aminoenoatos, <i>4 (a-c)</i>	108
Adición 1,4-diastereoselectiva sobre aminoenoatos.....	112
Síntesis de acrilamidas , -insaturadas.....	119
Síntesis de aductos Baylis-Hillman.....	122
Acetilación de los aductos Baylis-Hillman.....	124
Formación de aminoenoatos.....	126

SUMMARY

The oxirane ring is one of the most important functional groups in organic chemistry, because its reactivity front diverse nucleophiles permits the access to diverse intermediates. Specifically, the intramolecular Friedel-Crafts cyclization of 2,3-epoxyamides is a convenient methodology to the construction of heterocyclic compounds highly functionalized. Surprisingly, only the formation of eight-membered rings has been reported to date. In this sense, we develop the specific synthesis of polyfunctional tetrahydro-2-benzazepin-3-one via an intramolecular *7-endo* Friedel-Crafts cyclization of phenylglycinol-derived 2,3-epoxyamides. A regio- and diastereoselective *7-endo* 2,3-epoxyamides cyclization in high yield is reported. Several aryl and alkyl *trans*-2,3-epoxyamides were reacted with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ to afford the corresponding 4-hydroxy-5-alkyl/aryl-tetrahydro-2-benzazepin-3-one. This new, short, versatile and scalable strategy opens the route to the benzazepine compounds for further pharmacological investigations.

On other hand, the α -Amino acids represent an important class of natural products, many of them have pharmacological activity for which the development of a new synthetic methods still attracts a great deal of attention. By contrast with β -substituted, synthetic approaches to α -substituted α -amino acids (β -amino acids) are not widespread.

The reaction of dialkylzincs with aminoenoates should provide a straightforward multicomponent access to β -amino acids. It is well known that α,β -unsaturated esters do not undergo polar 1,4-additions with dialkylzincs. By contrast it is possible to achieve such a transformation by a radical process triggered by oxygen. However, in the case of α -substituted enoates, it is a difficult reaction that has only one precedent.

In this thesis project, we have developed a new route to access to α -amino acids via diastereoselective 1,4- addition reactions using different dialkylzinc which reacted with chiral aminoenoates derived from (*R*)-*tert*-butansulfinamide and derived from (2*R*,4*R*)-4-phenyl-2-propyloxazolidine in high chemical and stereochemical yields.

ABREVIATURAS

[] _D	Rotación específica
AB	Sistema AB
AIBN	Azobisisobutironitrilo
anh.	Anhidro
BF ₃ OEt ₂	Trifluoruro de boro eterato
Bn	Bencilo
BnNH ₂	Bencilamina
Bu	Butilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
Conv.	Conversión
COSY	Acrónimo de: Homonuclear Correlation Spectroscopy
Cu(OTf) ₂	Trifluorometanosulfonato de cobre (II)
d	Señal doble
DABCO	1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Señal doble de dobles
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
e.e.	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de Masas
equiv.	Equivalentes
Exp.	Experimento
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

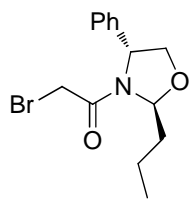
m	Señal múltiple
MHz	Megahertz
min.	Minutos
mL	Mililitros
MOMCl	Éter clorometileter
mmol	Milimoles
mp	Materia prima
Nu	Nucleófilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
PTSA	Ácido p-toluensulfónico
q	Señal cuádruple
Rdto.	Rendimiento
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Señal simple
sa	Señal ancha
SAMP	(S)-1-amino-2-metoximetil pirrolidina
t	Señal triple
T	Temperatura
t (h)	Tiempo en horas
T.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
TMS	Tetrametilsilano
VO(acac) ₂	Acetilacetinado de Vanadio
Yb(OTf) ₃	Triflato de Iberbio
	Desplazamiento químico

CAPÍTULO 1

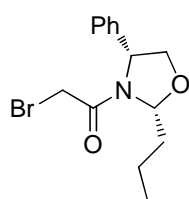
(Primera parte)

Síntesis diastereoselectiva de benzazepin-3-onas a partir de amidas glicídicas

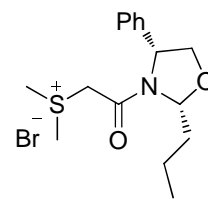
ÍNDICE DE COMPUESTOS (PARTE 1)



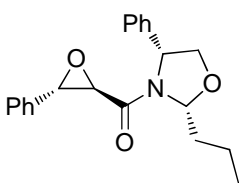
1a



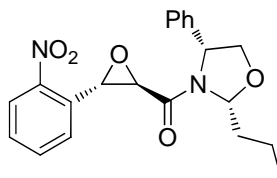
1b



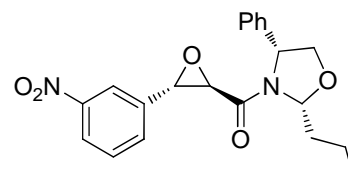
2b



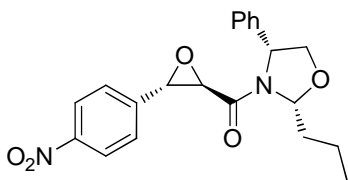
3



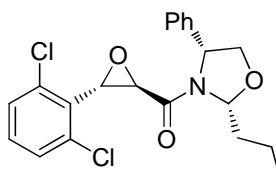
4



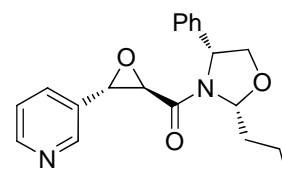
5



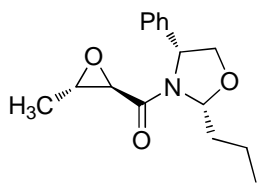
6



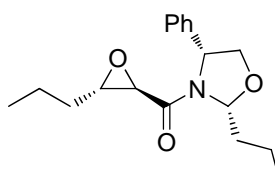
7



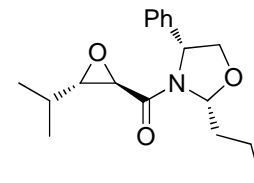
8



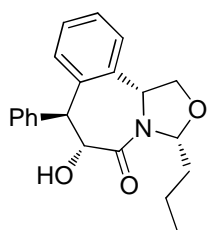
9



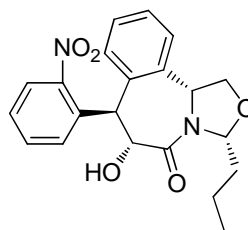
10



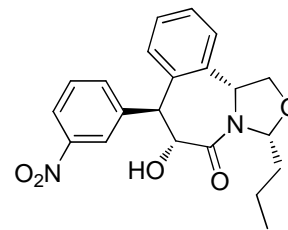
11



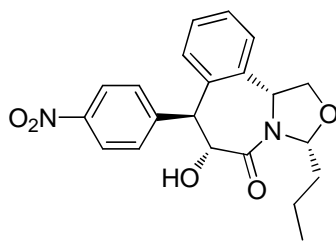
12



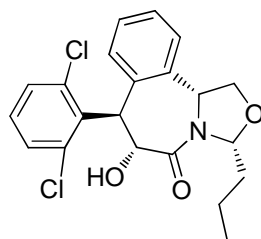
13



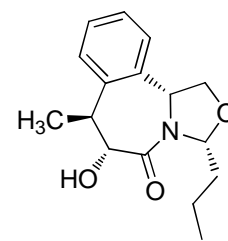
14



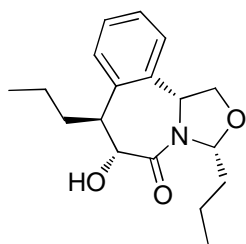
15



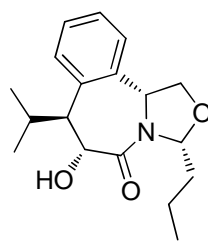
16



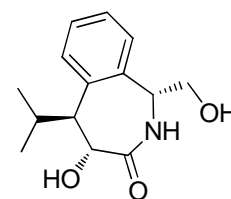
17



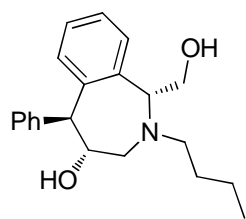
18



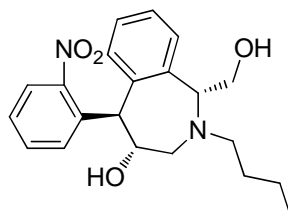
19



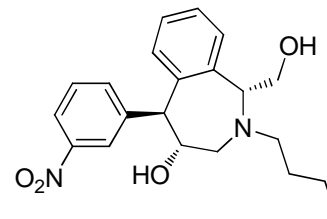
20



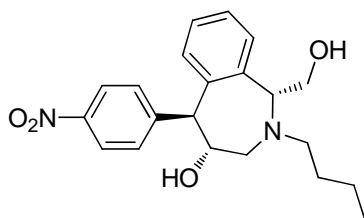
21



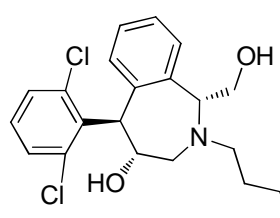
22



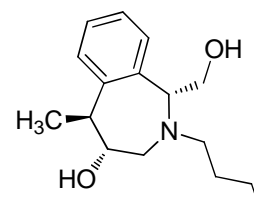
23



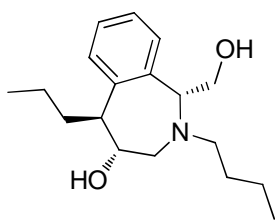
24



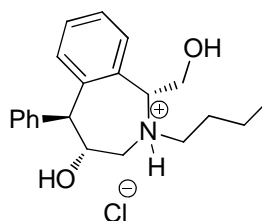
25



26



27



28

INTRODUCCIÓN

La química heterocíclica es una importante rama de la química orgánica que representa casi un tercio de las publicaciones modernas. De hecho, dos tercios de los compuestos orgánicos son compuestos heterocíclicos. Un compuesto orgánico cíclico cuyo anillo está constituido únicamente por átomos de carbono es llamado *compuesto carbocíclico*. En tanto que, si al menos un átomo distinto al carbono forma una parte del sistema de anillo, entonces se designa como *compuesto heterocíclico*.¹ Nitrógeno, oxígeno y azufre son los heteroátomos más comunes pero anillos heterocíclicos conteniendo otros heteroátomos son también conocidos. Actualmente, se conoce un enorme número de compuestos heterocíclicos y este número se incrementa rápidamente.

Los compuestos heterocíclicos pueden ser clasificados en alifáticos y aromáticos. Los heterociclos alifáticos son los ciclos análogos de aminas, éteres, tio-éteres, amidas, etc. Sus propiedades son particularmente influenciadas por la presencia de tensiones en el anillo. Estos compuestos generalmente están constituidos por sistemas de anillo pequeño (de 3 a 4 miembros) y los más comunes (de 5 a 7 miembros).

Además de la vasta distribución de heterociclos en productos naturales, son también los mayores componentes de moléculas biológicas como ADN y ARN. Los heterociclos están presentes en una gran variedad de drogas, vitaminas, muchos productos naturales, biomoléculas, y compuestos biológicamente activos, incluyendo agentes: antitumorales, antibióticos, anti-inflamatorios, antidepresivos, antimaláricos, anti-VIH, antimicrobianos, antibacterial, antifúngico, antiviral, antidiabético, herbicida, fungicida, e insecticida.

Como unidad estructural, frecuentemente son utilizados en síntesis farmacéutica y agroquímica. Algunos de estos compuestos exhiben significantes propiedades solvatocrómicas, fotocromicas y de bioquímio-luminiscencia. Algunos heterociclos poseen importantes aplicaciones en ciencia de materiales como colorantes, sensores fluorescentes, plásticos y reactivos analíticos.

¹ Katritzky. A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, New York: 1985.

Han sido utilizados en química supra molecular y de polímeros, especialmente en polímeros conjugados. Por otra parte, actúan como conductores orgánicos, semiconductores, células fotovoltaicas, entre otros. También son interesantes debido a su utilidad sintética como intermediarios sintéticos, grupos protectores, auxiliares quirales, organocatalizadores, y metal ligantes en catálisis asimétrica en síntesis inorgánica. Es por ello que gran atención se ha puesto en el desarrollo de nuevos métodos eficientes para la síntesis de heterociclos.

Los alcaloides forman parte del mayor grupo de compuestos heterociclos naturales que poseen variada actividad biológica. Una gran cantidad de alcaloides contienen el átomo de nitrógeno. La Ergotamina, que es un alcaloide que posee la unidad estructural del indol exhibe una actividad antimigraña.² La Cinconina, una clase de alcaloide de tipo quinolona muestra una actividad antimalaria³ (Figura 1).

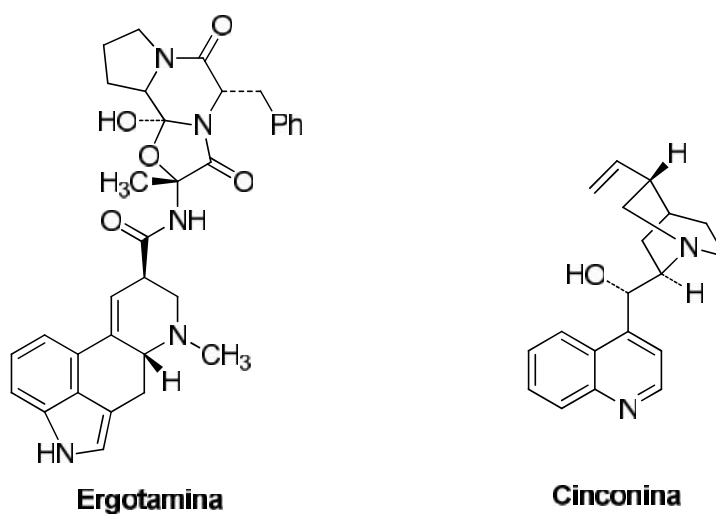


Figura 1.

² Stoll, A. *Helvi. Chim. Acta* **1946**, 28, 1283.

³ Rabe. *Ber.* **1908**, 41, 63.

El Posaconazol que es un triazol utilizado como droga anti fúngica. Es activo frente a los siguientes microorganismos: *candida*, *aspergillus*, *zigomycetos* (Figura 2).

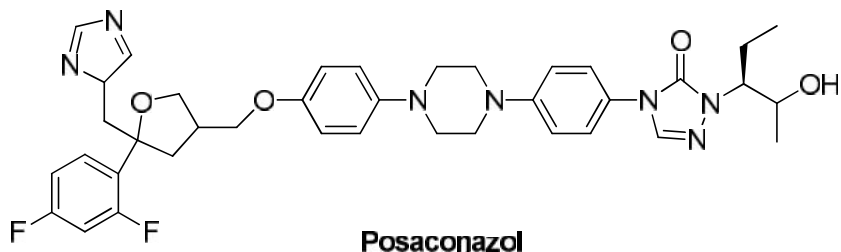


Figura 2.

Los heterocíclros nitrogenados son los ingredientes activos en muchos remedios naturales mucho antes de que se desarrollara la química moderna y algunos todavía se usan hoy en día, por ejemplo, los derivados de la morfina y la quinina (Figura 3).

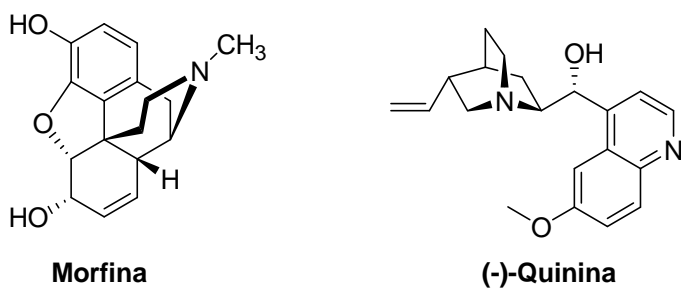


Figura 3.

Por otro lado, en el área de la farmacología, la estereoquímica juega un papel determinante debido a que los receptores de los sistemas biológicos son capaces de interactuar y reconocer de manera diferente a un fármaco administrado en su forma racémica, muchas veces interactuando solamente con uno de los enantiómeros, es decir que existe una bio-discriminación estereoisomérica.

Debido a este tipo de interacciones, existe la necesidad de desarrollar metodologías que permitan sintetizar intermediarios quirales a través de los cuales sea posible llevar a cabo la síntesis estereocontrolada de fármacos, con una estereodisponibilidad tal que, permita potencializar su actividad farmacológica en los seres vivos.

Por lo tanto uno de los retos importantes en síntesis asimétrica es la generación de nuevos intermediarios quirales enantiopuros con altos rendimientos químicos y estereoquímicos, que, contengan las unidades estructurales a partir de las cuales se pueda acceder fácilmente a las estructuras con la configuración deseada.

Esta tesis está enfocada en el desarrollo de una nueva estrategia sintética para la obtención de intermediarios heterocíclicos, específicamente de tipo tetrahidro-2-benzazepin-3-ona, a partir de *trans*-2,3-epoxiamidas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

ANTECEDENTES

La unidad estructural de tetrahidro-2-benzazepina forma parte de diversos compuestos de interés farmacológico, como la Galantamina, la cual es un potente inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa y por ello es utilizada en el tratamiento del Alzheimer, de manera comercial es conocida como Reminyl®.⁴ La 4-amino-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona (Aba) ha mostrado tener una influencia en la selectividad receptora en péptidos opioides⁵ y provee una selectividad inhibitoria enzimática⁶ y péptidos antigénicos.⁷ Por otro lado, las tetrahidro-2-benzazepinas con un grupo fenilo incorporado en el carbono 5 revelan una elevada afinidad hacia el receptor α_1 y una elevada selectividad sobre el subtipo α_2 .⁸ Debido a su actividad biológica tan diversa de muchos de estos derivados, la química de 2-benzazepinonas ha sido de gran atención para el desarrollo de nuevos métodos sintéticos y los químicos orgánicos han puesto gran interés por el desarrollo de este tipo de aza biciclo (*Figura 4*).

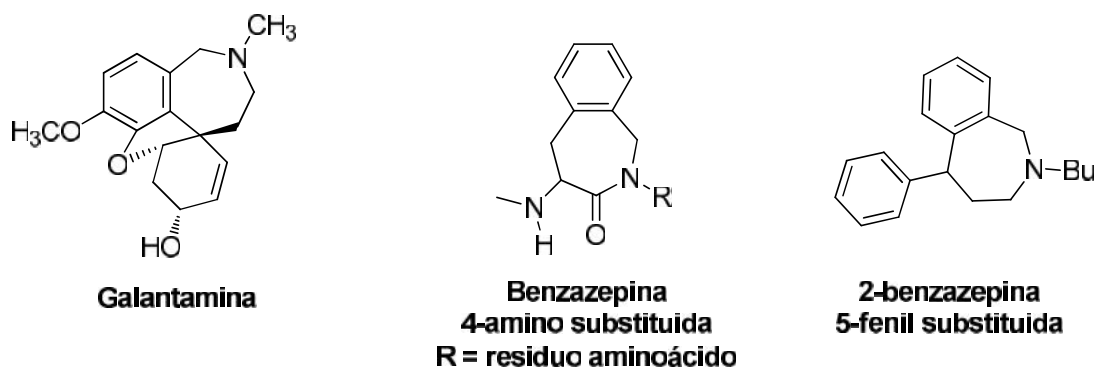


Figura 4. Estructura de compuestos benzazepin substituidos

⁴ Marco-Contelles, J.; Do Carmo Carreiras, M.; Rodríguez, C.; Villarroja, M.; Garcia, A. G. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 116; Han, S. Y.; Sweeney, J. E.; Bachman, E. S.; Schweiger, E. J.; Forloni, G.; Coyle, J. T.; Davis, B. M.; Joullie, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 673.

⁵ a) Wachter, R. D.; Graad, C.; Keresztes, A.; Vandormael, B.; Ballet, S.; Tóth, G.; Rognan, D.; Tourwé, D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6538; b) Van den Eynde, I.; Laus, G.; Schiller, P. W.; Kosson, P.; Chung, N. N.; Lipkowski, A. W.; Tourwé, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3644; c) Tourwé, D.; Verschueren, K.; Frycia, A.; Davis, P.; Porreca, F.; Hruby, V. J.; Toth, G.; Jaspers, H.; Verheyden, P.; Van Binst, G.; *Biopolymers* **1996**, *38*, 1; d) Tourwé, D.; Verschueren, K.; Van Binst, G.; Davis, P.; Porreca, F.; Hruby, V.; *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1305.

⁶ a) Warshawsky, A. M.; Flynn, G. A.; Koehl, J. R.; Mehdi, S.; Vaz, R.; *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 957; b) Robl, J. A.; Simpkins, L. M.; Sulsky, R.; Sieber-McMaster, E.; Stevenson, J.; Kelly, Y. F.; Sun, C.-Q.; Misra, R. N.; Ryono, D. E.; Saad, M. M. Bird, J. E.; Trippodo, N. C.; Karanewsky, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1795.

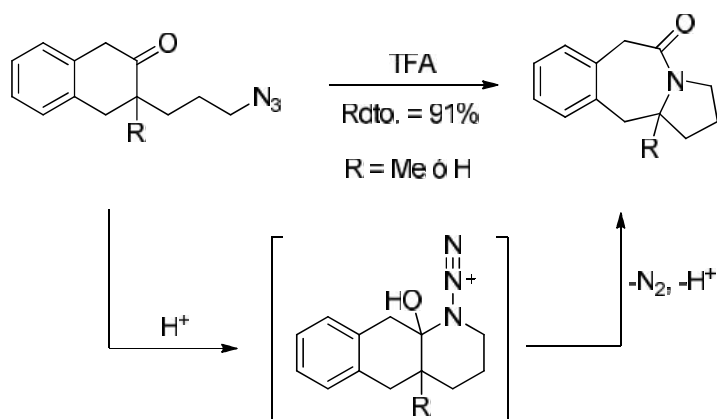
⁷ Casimir, J. R.; Iterbeke, K. W.; Nest, V. D.; Trescol-Biémont, M.-C.; Dumortier, H. S.; Muller, D.; Gerlier, C.; Roubardin-Combe, D.; Tourwé, J. P. *J. Pept. Res.* **2000**, *56*, 398.

⁸ Hasebein, P.; Aulinger, K. Schepmann, D.; Wünsch, B. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 4552.

Las tetrahidro-2-benzazepinonas han sido obtenidas por diversos métodos, a continuación se presentan algunos de los más importantes.

Síntesis de tetrahidro-2-benzazepinonas.

Uno de los métodos es por expansión de anillo de tetralonas (Rearreglo de Schmidt). En este sentido, Aubé y colaboradores⁹ reportaron en 1995 la reacción intramolecular de Schmidt de alquil azidas con cetonas. La reacción procede primeramente a través del ataque intramolecular de la función azida hacia la cetona cíclica que es activada por una variedad de ácidos próticos o de Lewis, incluyendo ácido trifluoroacético, tetracloruro de titanio, y otros. Luego, la resultante azidohidrina sufre un rearreglo para generar la benzazepinona correspondiente y nitrógeno molecular (*Esquema 1*).



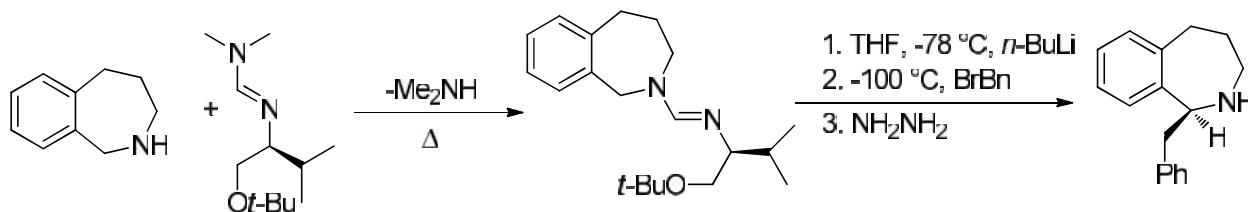
Esquema 1. Reacción intramolecular de Schmidt para la obtención de benzazepinonas

Meyers,¹⁰ reportó la síntesis diastereoselectiva de 1-alkil-2,3,4,5-tetrahidro-benzazepinas, a través de la reacción de metalación-alkilación de benzazepin formamidinas generando los derivados 1-substituidos en elevados rendimientos químicos y buena diastereoselectividad. Luego llevaron a cabo la remoción del auxiliar quiral para generar el producto desprotegido correspondiente en

⁹ G. L. Milligan, C. J. Mossman, J. Aube, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 10449.

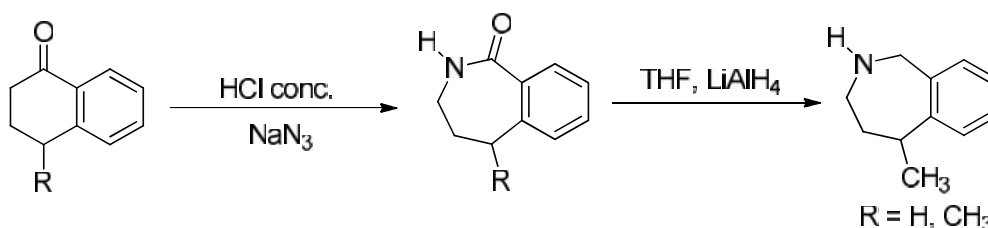
¹⁰ A. I. Meyers, R. H. Hutchings, *Tetrahedron* 1993, **49**, 1807.

excelentes rendimientos químicos. Este es el primer antecedente sobre la preparación de benzazepinas a través de una síntesis asimétrica (*Esquema 2*).



Esquema 2

Stark y colaboradores,¹¹ reportaron la síntesis de dos tetrahidrobenzo[*c*]azepinas, por expansión de anillo de α -tetralonas, esta expansión fue promovida por una reacción de Schmidt y luego evaluaron su actividad como receptores antagonistas selectivos de dopamina D₃ (*Esquema 3*).

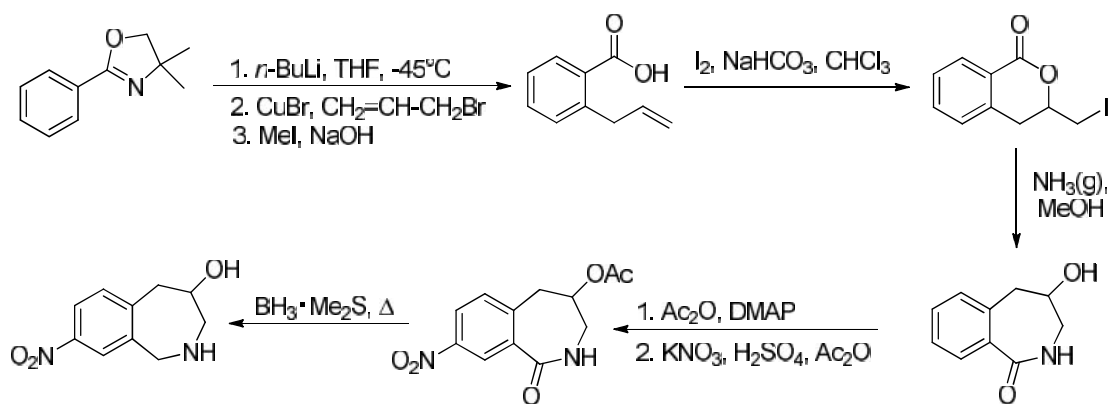


Esquema 3.

Grunewald y Dahanukar,¹² reportaron la síntesis de 4-hidroxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepinas. La estrategia sintética está basada en la reacción de Schmidt aplicada a una reacción de expansión de anillo de iodolactonas. Primero llevó a cabo la reacción secuencial de alilación arílica-hidrólisis de 4,4-dimetil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol. Luego realizaron la yodación ciclación del ácido correspondiente para generar la iodolactona deseada, la cual a través de la reacción de Schmidt generó la benzazepinona correspondiente. Después llevaron a cabo una reacción de nitración y reducción de la función amídica para obtener el compuesto deseado (*Esquema 4*).

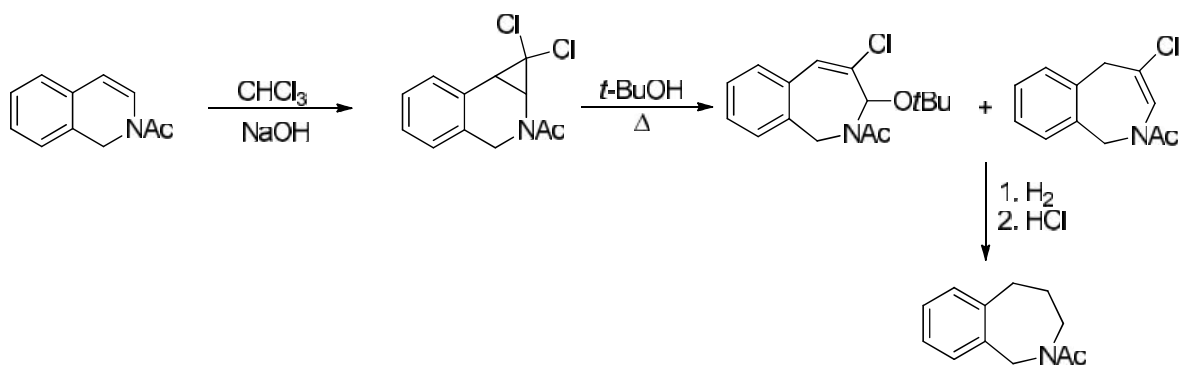
¹¹ Mach, U. R.; Hackling, A. E.; Perachon, S.; Ferry, S.; Wermuth, C. G.; Schwartz, J.-C.; Sokoff, P.; Stark, H.; *ChemBioChem* **2004**, *5*, 508.

¹² Grunewald, G. L.; Dahanukar, V. H. *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, *31*, 1609.



Esquema 4.

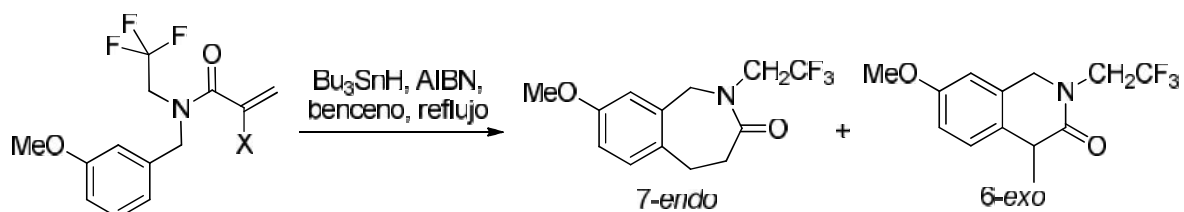
Perchonock y colaboradores¹³ reportaron la síntesis de tetrahydro-2-benzazepinas halo substituidas a través de una reacción de ciclopropanación expansión de 1,2-dihidroisoquinolonas, cuando son tratadas con cloroformo e hidróxido de sodio, para generar el intermediario de ciclopropanación que luego es tratado con *tert*-Butanol y calentamiento. Finalmente una hidrogenación catalítica seguida del tratamiento en medio ácido genera la benzazepina deseada correspondiente (Esquema 5).



Esquema 5.

¹³ a) Perchonock, C. D.; Lantos, I.; Finkelstein, J. A.; Holden, K. G.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1950; b) Groth, U.; Richter, L.; Schoellkopf, U.; Zindel, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1179.

Otras estrategias sintéticas han sido desarrolladas basadas en procesos clásicos, por ejemplo reacción de Bischler-Napieralski¹⁴ y Pictet-Spengler,¹⁵ o una variedad de métodos como reacciones de acoplamiento C-aril intramolecular.¹⁶ En este ejemplo resalta la estrategia sintética desarrollada por Kamimura y Taguchi^{13(d-e)} en la que llevan a cabo la ciclación radicalaria 7-*endo* de amidas, -insaturadas. Esta reacción la llevaron a cabo al tratar la amida correspondiente con Bu₃SnH, generando la mezcla de aductos 7-*endo* y 6-*exo* en la cual el producto mayoritario es el 7-*endo* (Esquema 6).



Esquema 6.

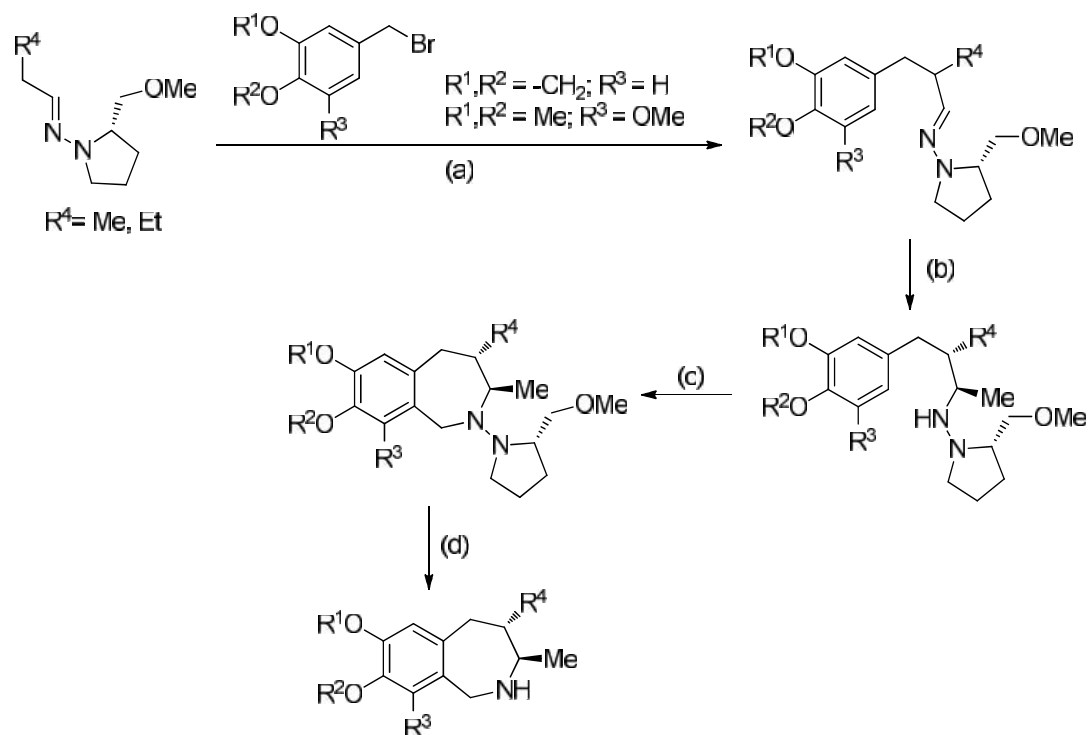
Una elegante metodología para la síntesis diastereoselectiva de 2,3,4,5-tetrahidro-2-benzazepinas 1-, 3-, y *trans*-3,4-dialquilsustituidas con elevados excesos diastereoméricos, basada en una reacción de metalación/alquilación y adición nucleofílica 1,2 hacia hidrazonas-SAMP fue reportada por Grandclaoudon y colaboradores¹⁷ (Esquema 7).

¹⁴ G. Schlüter, W. Meise, *Liebigs. Ann. Chem.* 1988, 833.

¹⁵ R. R. Wittekind, S. Lazarus, *J. Heterocycl. Chem.* 1971, **8**, 495.

¹⁶ (a) S. Kasperek, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1974, **17**, 45. (b) T. Kametani, K. Fukumoto, *Heterocycles* 1975, **3**, 931; (c) V. Kouznetsov, A. Palma, C. Ewert, *Curr. Org. Chem.* 2001, **5**, 519; (d) A. Kamimura, Y. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 2335; (e) A. Kamimura, Y. Ishihara, M. So, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* 2009, **50**, 1727.

¹⁷ D. Dumoulin, S. Lebrun, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *ARKIVOC* 2010, 195; D. Dumoulin, S. Lebrun, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Tetrahedron Asymm.*, 2009, **20**, 1903; D. Dumoulin, S. Lebrun, E. Deniau, A. Couture, P. Grandclaoudon, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3741.



Esquema 7. (a) LDA (1 equiv), bromuro de bencilo, THF, $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ luego T. a. 12h. (b) MeLi (3 equiv), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ luego T.a., 3 h, H_2O . (c) MOMCl (1 equiv.), AcOH, reflujo, 1 h. (d) BH_3 THF (10 equiv.), THF, reflujo, 48 h.

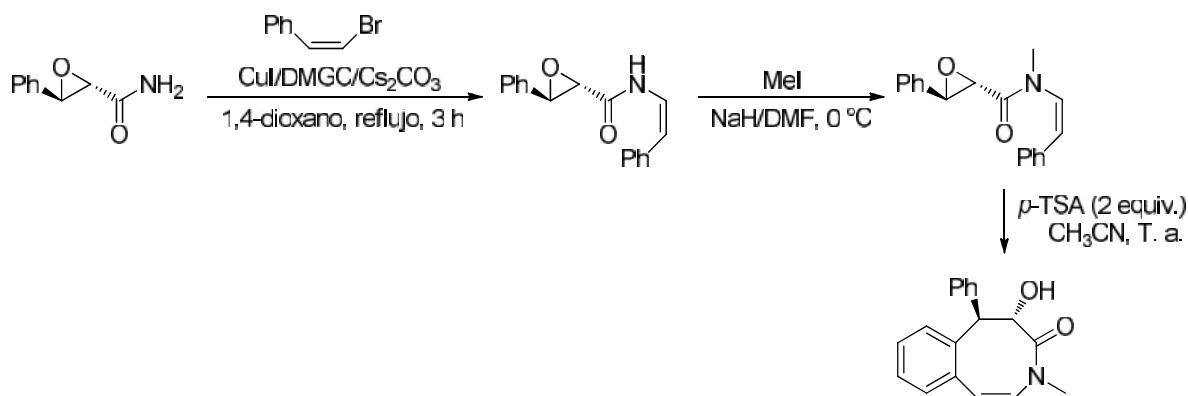
Por otro lado, las 2,3-epoxiamidas son intermediarios muy importantes en química orgánica, debido a su reactividad frente a diversos nucleófilos, permiten acceder a intermediarios útiles en síntesis orgánica.¹⁸

Específicamente, las reacciones de ciclación intramolecular Friedel-Crafts de 2,3-epoxiamidas son un conveniente método para la construcción de compuestos heterocíclicos altamente funcionalizados, sin embargo únicamente la formación de anillos de ocho miembros ha sido reportada hasta ahora. A continuación se muestran estos antecedentes.

¹⁸ (a) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Ruiz, C.; Martín-Ortiz, L.; Romero-Carrasco, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1328. (b) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; Martín-Ortiz, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 3139. (c) Wei-Jun, L.; Bing-Da, Lv.; Liu-Zhu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6503. (d) Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2764.

Ciclación tipo Friedel-Crafts de 2,3-epoxiamidas.

Wang y colaboradores,¹⁹ reportaron la síntesis de (+)-(5*R*,6*S*)- ζ -clausenamida y (-)-(5*R*,6*S*)-balasubramida a través de una reacción de ciclación intramolecular tipo 8-*endo*-epoxi-areno, catalizada con PTSA y acetonitrilo a temperatura ambiente. Sólo mostramos la síntesis de clausenamida (*Esquema 8*).

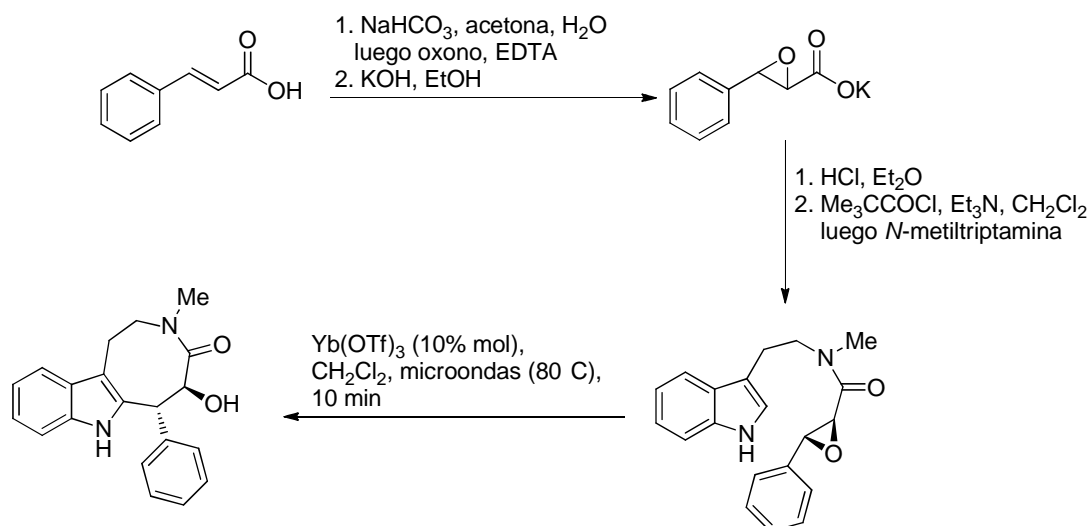


Esquema 8

Kerr,²⁰ reportó la síntesis total ambas antípodas de balasubramida utilizando como catalizador Yb(OTf)₃ en la reacción de apertura intramolecular de epóxidos. Primero llevaron a cabo la epoxidación de la doble ligadura del ácido cinámico, seguido de la formación de la sal de potasio del epóxido. Después acoplaron la epoxi sal con N-metil triptamina y finalmente promovieron la reacción de ciclación con Yb(OTf)₃ (*Esquema 9*).

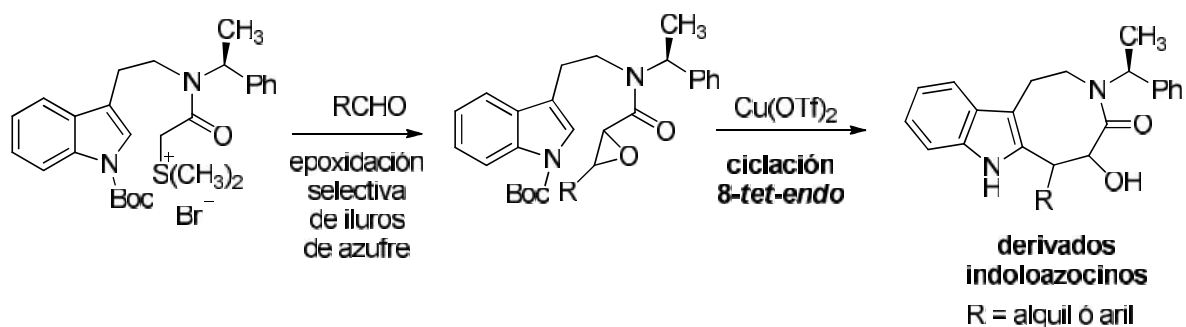
¹⁹ (a) Yang, L.; Deng, G.; Wang, D-X.; Huang, Z-T.; Zhu, J-P.; Wang, M-X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1387. (b) Yang, L.; Wang, D-X.; Zheng, Q-Y.; Pan, J.; Huang, Z-T.; Wang, M-X. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2628.

²⁰ Johansen, M. B.; Leduc, A. B.; Kerr, M. A.; *Synlett* **2007**, *16*, 2593



Esquema 9.

Finalmente, nuestro grupo de investigación²¹ reportó una ruta sintética para acceder a una serie de compuestos indoloazocinos a partir de una reacción de ciclación específica *8-endo* Friedel-Crafts de *trans* alquil o aril-2,3-epoxiamidas en elevados rendimientos químicos. Esta reacción fue catalizada con Cu(OTf)₂ (Esquema 10).

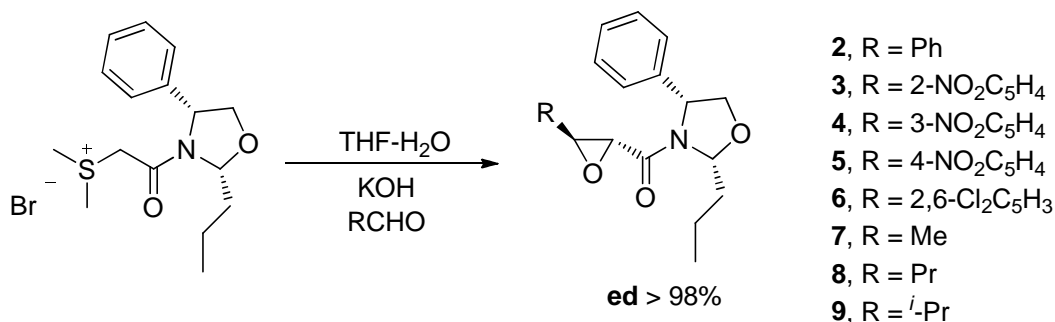


Esquema 10.

La desventaja de este método es la baja diastereoselectividad obtenida en la reacción de epoxidación asimétrica del correspondiente iluro de azufre.

²¹ Juárez-Calderón, M.; Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, L.; Mendoza, A.; Sartillo-Piscil, F.; del Olmo, E.; Terán, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2729.

En este sentido, recientemente nuestro grupo de investigación²² reportó la síntesis altamente diastereoespecífica de aril y alquil *trans*-2,3-epoxiamidas a partir de iluros de azufre tipo oxazolidínicos derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (*Esquema 11*).



Esquema 11.

La obtención de estos nuevos intermedios epoxiamídicos nos motivó para llevar a cabo el estudio de reacciones tipo Friedel-Crafts intramoleculares, tomando en cuenta la presencia del grupo fenilo del auxiliar quiral y de esta forma acceder a nuevos heterociclos altamente funcionalizados, por lo que nos propusimos los siguientes objetivos.

²² Gordillo, P. G.; Aparicio, D. M.; Flores, M.; Mendoza, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Terán, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561.

OBETIVOS.

Objetivo general

Llevar a cabo el estudio de la reacción intramolecular Friedel-Crafts de *trans*-alquil y aril-2,3-epoxiamidas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

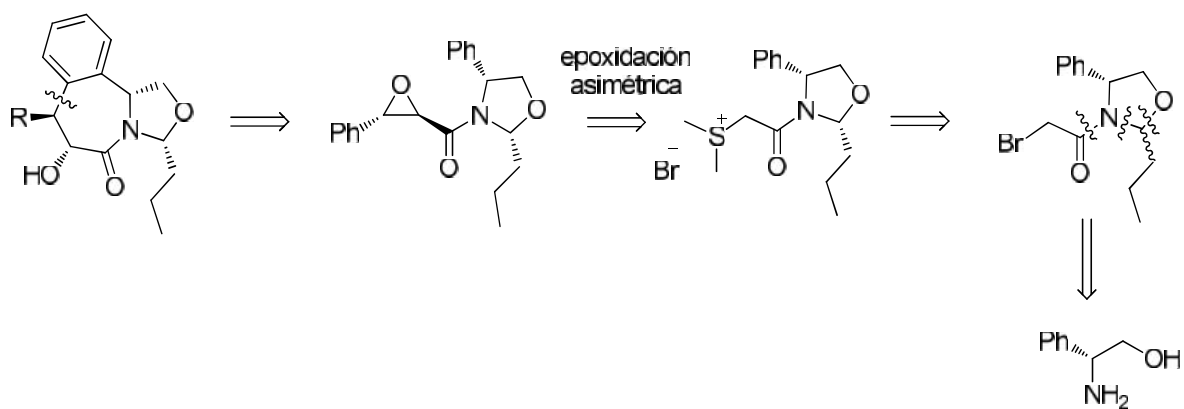
Objetivos específicos

- Sintetizar una serie de alquil y aril-2,3-epoxiamidas siguiendo la metodología previamente reportada.
- Determinar las condiciones de reacción que promuevan la reacción de ciclación Friedel-Crafts, utilizando diferentes catalizadores ácidos.
- Estudiar la selectividad de la reacción de ciclación Friedel-Crafts.
- Por diversos métodos espectroscópicos, determinar la configuración absoluta o relativa de los nuevos centros estereogénicos formados.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se describen y discuten cada una de las etapas de reacción que hicieron posible la obtención de derivados de benzazepinas a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

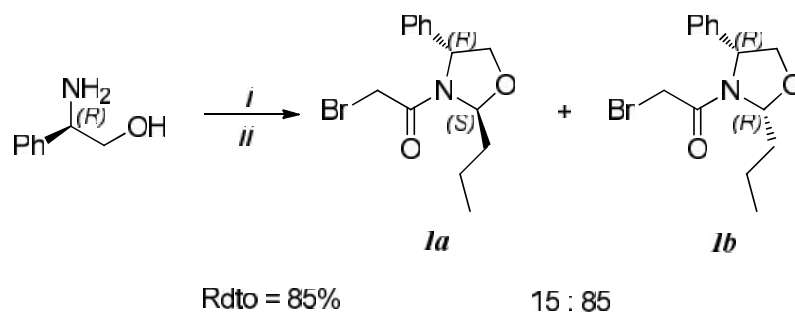
Esta síntesis la llevamos a cabo a partir del siguiente análisis retrosintético en la que planteamos una reacción de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts a partir de *trans*-2,3-epoxiamidas, que son obtenidas por una reacción de epoxidación asimétrica del iluro de azufre tipo oxazolidínico, que es obtenida a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (*Esquema 12*).



Esquema 12. Análisis retrosintético para la obtención de derivados tetrahidro bezazepinonas

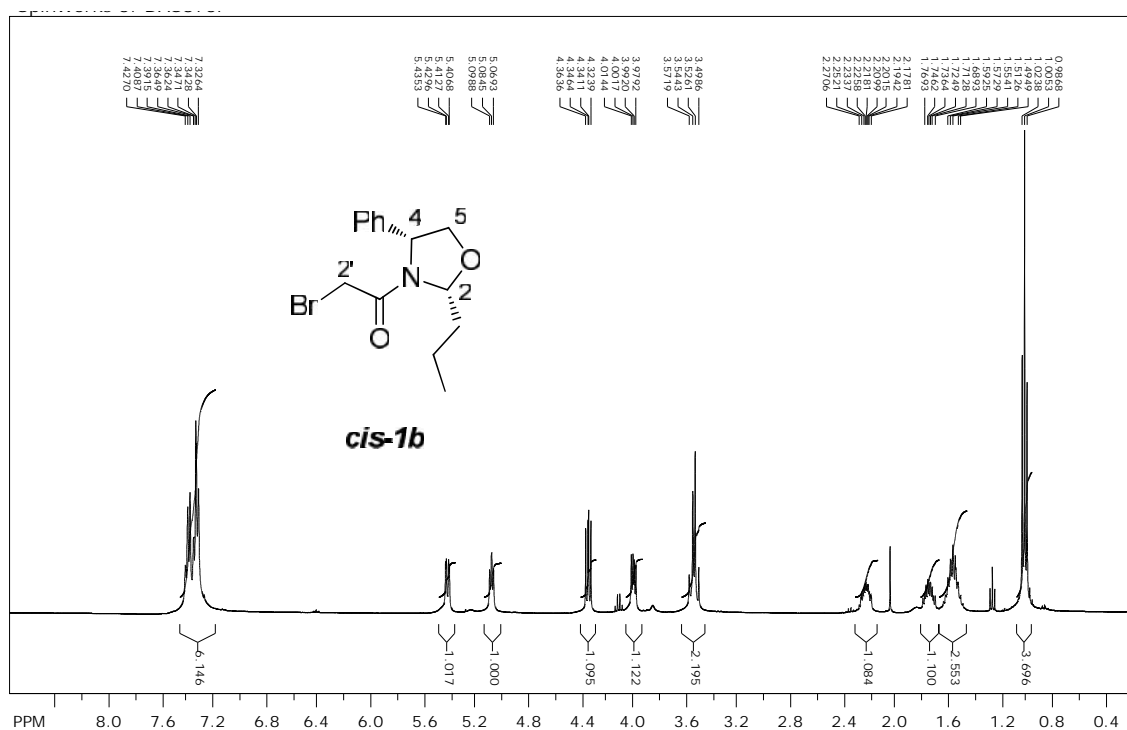
Síntesis diastereoselectiva de *trans*-2,3-epoxiamidas.

De acuerdo con nuestro planteamiento retrosintético, la primera etapa consistió en la formación de la *trans*-2,3-epoxiamida a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol. La obtención de este intermediario se llevó a cabo en una sola etapa siguiendo las condiciones de reacción previamente establecidas en el laboratorio que son: Sobre una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en diclorometano se realiza la adición secuencial de butiraldehído en diclorometano, seguido de la adición de bromuro de bromo acetilo, obteniendo la mezcla diastereomérica de oxazolidinas *trans-1a* y *cis-1b* en un rendimiento químico del 95% y una relación diastereomérica de 15:85 a favor de la oxazolidina *cis-1b*, que fue determinada por RMN-¹H del crudo de reacción (*Esquema 13*).



Esquema 13. Reactivos y condiciones: butiraldehído, diclorometano, 10°C, 30 min. Luego, bromuro de bromoacetilo, diclorometano:agua (1:1), K₂CO₃, 10°C, 30 min.

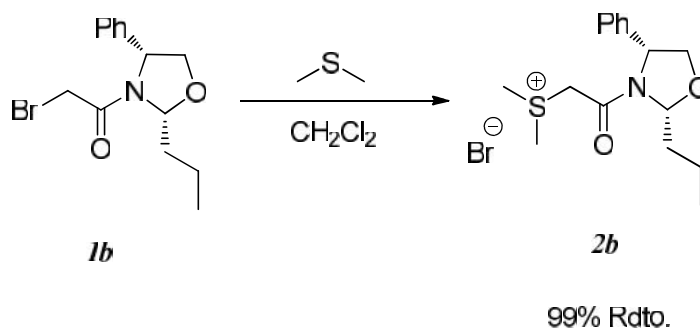
En el espectro de RMN-¹H las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 5.42 ppm la cual se observa como una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno con $J = 2.4, 9.0$ Hz asignada al hidrógeno hemiaminal H-2. Otra señal importante es la que aparece en 5.0 ppm que se observa como un doble de dobles con una $J = 5.2, 6.4$ Hz asignada al hidrógeno bencílico H-4. En 4.34 y 3.99 ppm se observan dos señales doble de dobles que integran para un hidrógeno cada una asignada a los hidrógenos H-5. Todas las demás señales concuerdan con la estructura propuesta. Cabe mencionar que en este compuesto la relación del grupo alquilo y fenilo de la función oxazilidina es *cis*, que se determinó por análisis de difracción de rayos X (*Espectro 1*).



Espectro 1. RMN de ^1H del compuesto *cis-1b*.

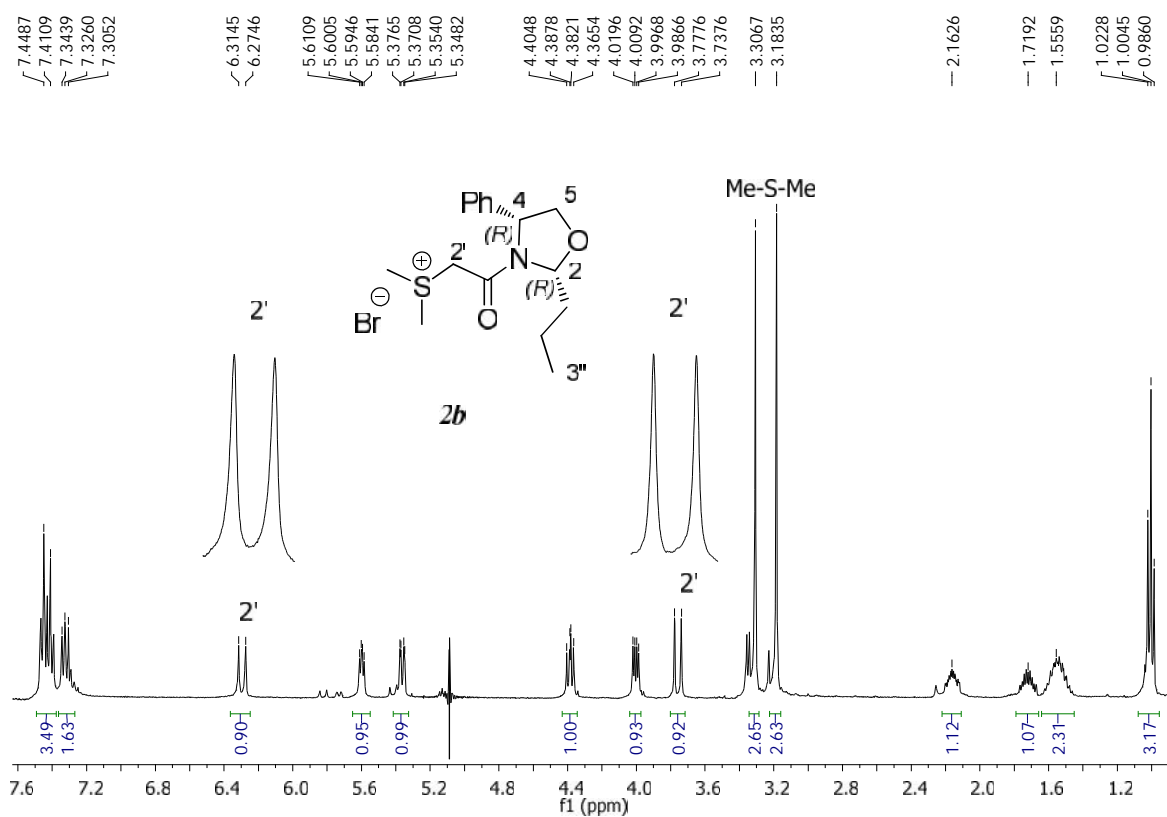
En adelante, se describirán los resultados obtenidos de la haloamida mayoritaria *cis-1b*.

La siguiente etapa consistió en obtener la sal de sulfonio **2b**. Las condiciones de reacción con las que se obtuvieron los mejores resultados fueron al utilizar como disolvente diclorometano a temperatura ambiente y dos equivalentes de sulfuro de dimetilo obteniéndose de esta manera la sal de sulfonio **2b** en un tiempo de 6 h y un rendimiento del 99% (*Esquema 14*).



Esquema 14. Reacción para la obtención de la sal de sulfonio **2b**.

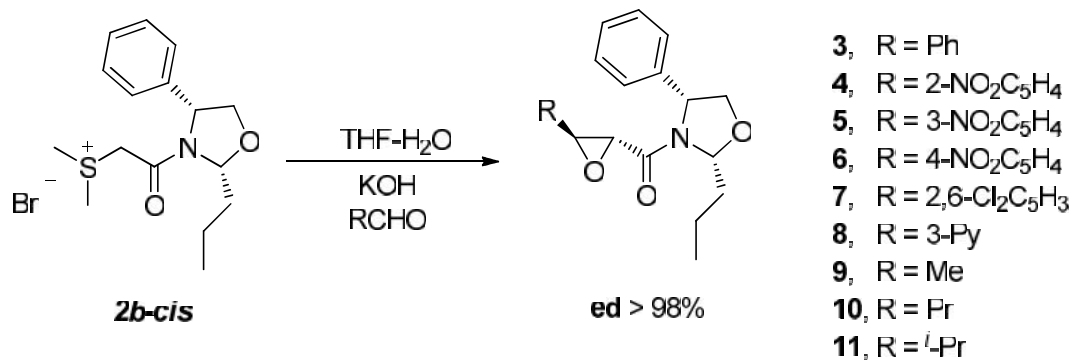
En el espectro 2 de RMN-¹H del compuesto **2b** las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 3.17 y 3.29 ppm como dos señales simples que integran para 3 hidrógenos asignadas a los hidrógenos de los grupos metilo unidos directamente al átomo de azufre. Otras señales que nos confirman la obtención del producto son las que aparecen en 3.76 y 6.24 ppm que se observan como dos señales dobles que integran para un hidrógeno cada una con $J = 16.0$ Hz, asignada a los hidrógenos H-2'. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (*Espectro 2*).



Espectro 2. RMN-¹H del compuesto 2b.

El siguiente paso fue llevar a cabo la epoxidación asimétrica haciendo reaccionar la sal de sulfonio **2b** con aldehídos tanto alifáticos y aromáticos, siguiendo la metodología previamente establecida por nuestro grupo de investigación y que consiste en disolver la sal de sulfonio **2b** en un sistema bifásico THF:H₂O (1:1), usando como base hidróxido de potasio a una temperatura inicial de 0°C. Posteriormente se adiciona el aldehído correspondiente y la mezcla de reacción se lleva a

temperatura ambiente por espacio de 15 h, obteniendo las epoxiamidas glicídicas en rendimientos que van del 75 al 97%, y una alta diastereoselectividad de 90 a 98% (*Esquema 15*).



Esquema 15. Obtención de trans-alkil/aryl-2,3-epoxiamidas.

Se comprobó por RMN-¹H que exclusivamente se obtuvieron los epóxidos *trans*, esto fue a partir de la constante de acoplamiento que presentaron los hidrógenos base de la función epoxídica ($J = 1.8$ Hz). Por otra parte el exceso diastereoisomérico obtenido fue >98%, que fue determinado por análisis de RMN-¹H directamente del crudo de reacción (*Tabla 2*).

Exp.	Aldehído	Rendimiento (%)	Producto
1	benzaldehído	93	
2	2-nitro benzaldehído	93	
3	3-nitro benzaldehído	90	

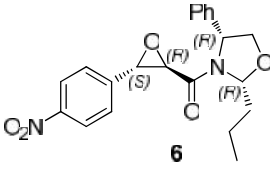
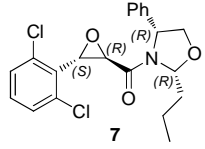
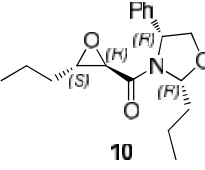
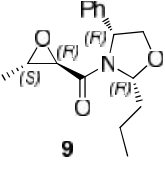
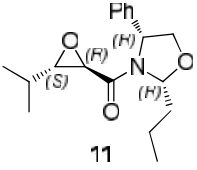
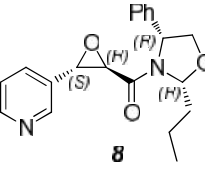
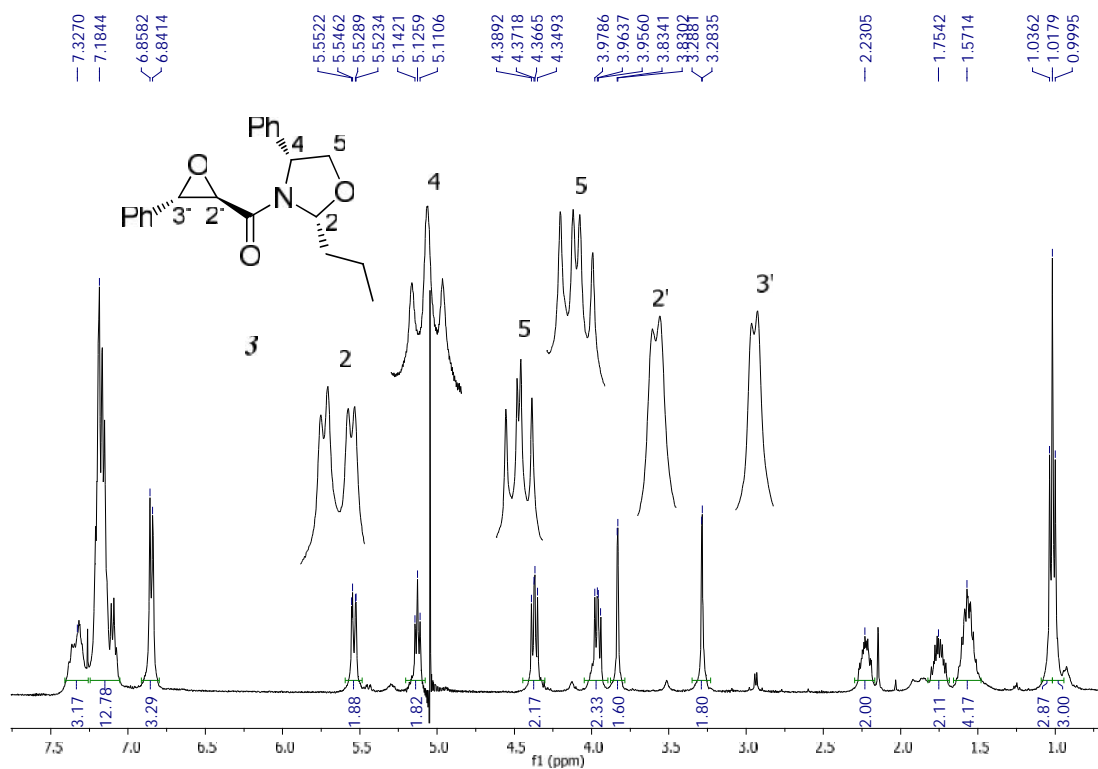
4	4-nitro benzaldehído	97	
5	2,6-dicloro benzaldehído	75	
6	butiraldehído	90	
7	acetaldehído	83.5	
8	Iso-butiraldehído	87	
9	3-piridincarbalddehído	88	

Tabla 2. Epoxidación de la sal de sulfonio **2b** con aldehídos aromáticos y alifáticos. Los excesos diastereoméricos fueron de 90 a 98%.

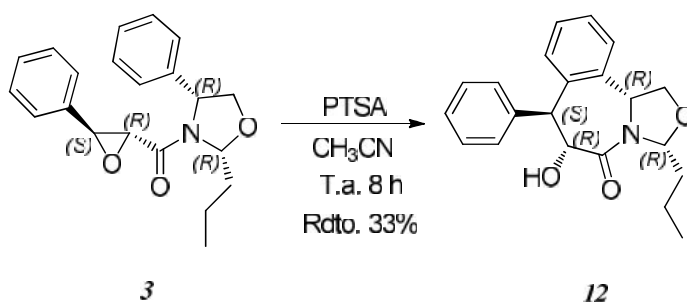
Por razones de simplificación, a continuación se muestra el espectro de RMN-¹H de la epoxiamida **3** derivada del benzaldehído. Las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 3.28 y 3.83 ppm que se observan como dos señales dobles que integran para un hidrógeno asignada a los hidrógenos base de la función epóxica H-2' y H-3'. Todas las demás señales corresponden a la estructura propuesta (*Espectro 3*).



Espectro 3. RMN-¹H de la trans-epoxiamida 3.

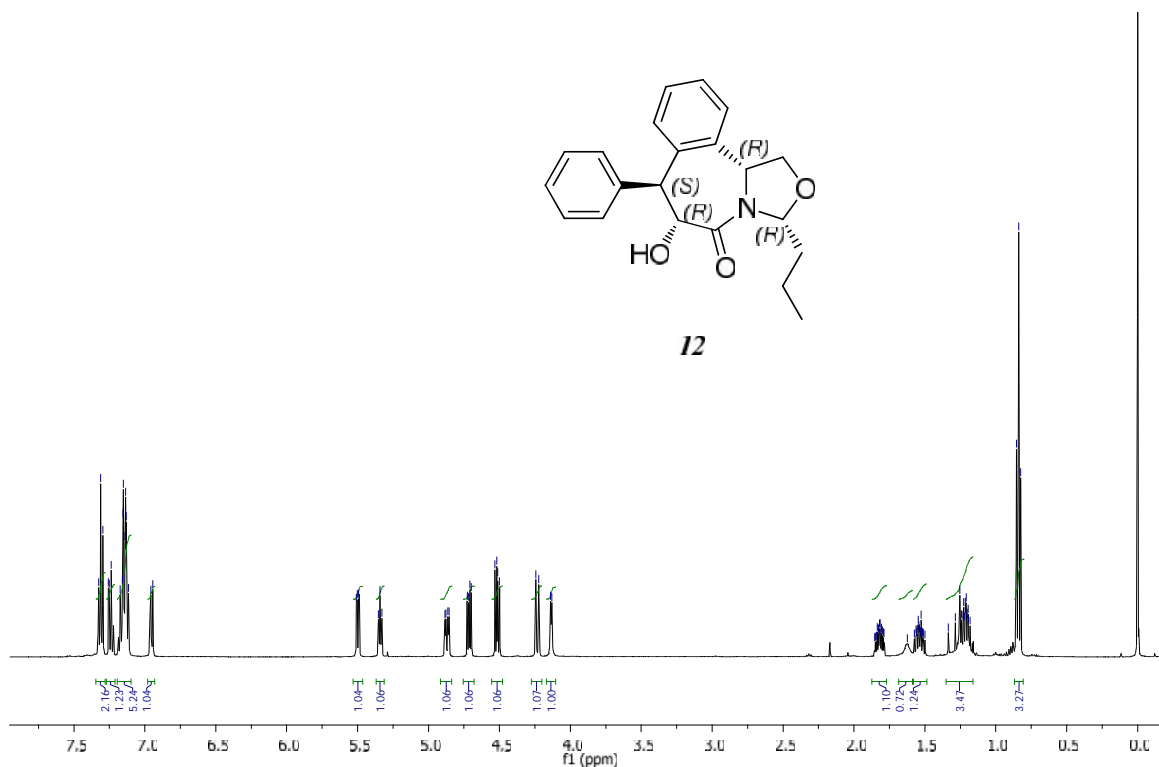
Ciclación intramolecular Friedel-Crafts.

Una vez obtenidas las series de 2,3-epoxiamidas quirales, nos dimos a la tarea de determinar las condiciones de reacción que permitieran llevar a cabo la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts. Para este fin, comenzamos nuestro estudio con la epoxiamida **3** derivada de benzaldehído, que fue tratada con ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) como catalizador, utilizando acetonitrilo como disolvente (*Esquema 16*).



Esquema 16. Reacción de ciclación intramolecular 7-endo de la epoxiamida 3.

El espectro de RMN-¹H, reveló la presencia de la lactama de siete miembros **12** en la que determinamos que los sustituyentes 6-hidroxi y 7-fenil, guardan una relación espacial *trans*, que fue determinada por la magnitud de las constantes de acoplamiento de los H-6 y H-7 ($J = 10.7$ Hz), además notamos la presencia de un solo diastereoisómero, sin embargo en un bajo rendimiento químico (*Espectro 4*).



Espectro 4. RMN-¹H del compuesto 12.

Afortunadamente, la configuración absoluta del compuesto **12** pudo ser determinada por análisis de difracción de Rayos-X y comprobamos que la relación espacial de los sustituyentes en los C-6 y C-7 es *trans* y la configuración absoluta de C-6(R) y C-7(S) (*Figura 5*).

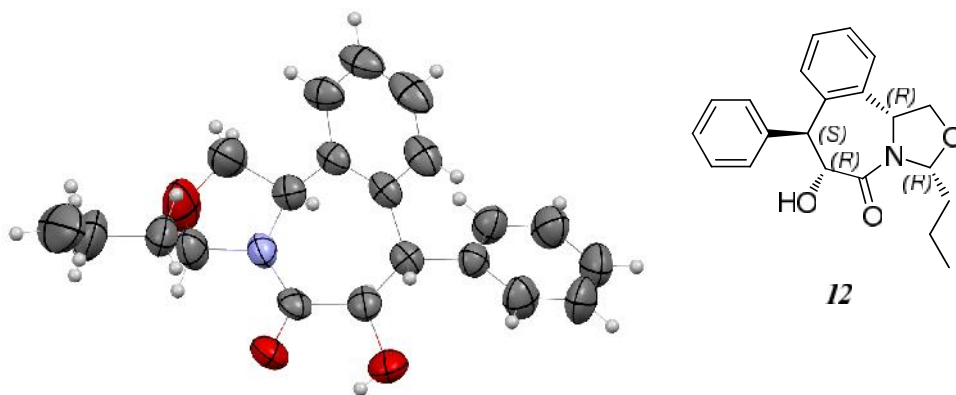
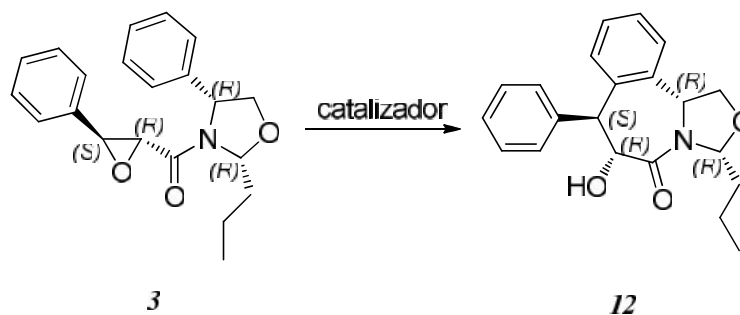


Figura 5. Difracción de rayos-X del compuesto 12.

Debido al bajo rendimiento, decidimos llevar a cabo una serie de experimentos con diferentes catalizadores (*Esquema 17*). Como se muestra en la tabla 3, el uso de catalizadores como triflato de litio o de estaño resultó en la recuperación de la materia prima (experimentos 2 y 3, tabla 3). Un moderado rendimiento químico fue obtenido utilizando triflatos de lantano, Zinc o Cobre (experimentos 4-6, tabla 3). Finalmente un excelente rendimiento fue obtenido cuando utilizamos $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador, luego de 5 minutos de reacción a temperatura ambiente, la lactama **12** fue obtenida en un rendimiento químico del 95% y un exceso diastereomérico del 98% (experimento 7, tabla 3). Estos resultados se resumen a continuación (*Tabla 3*).



Esquema 17. Reacción general en la ciclación intramolecular 7-endo de la epoxiamida 3 con diferentes catalizadores.

Exp.	Catalizador (20 % mol)	tiempo	Rendimiento (%) ^a
1	p-TsOH	8 h	33
2	LiOTf	24 h	-----
3	AgOTf	24 h	-----
4	La(OTf) ₃	12 h	30
5	Zn(OTf) ₂	14 h	50
6	Cu(OTf) ₂	3 h	47
7	BF ₃ •OEt ₂	5 min	95

Todas las reacciones se llevaron a cabo en acetonitrilo a temperatura de reflujo, excepto el experimento 7, que se llevó a cabo a temperatura ambiente.

^aRendimientos obtenidos luego de purificar

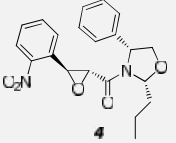
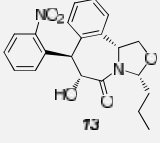
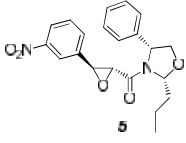
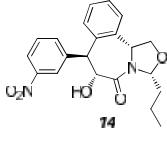
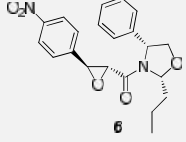
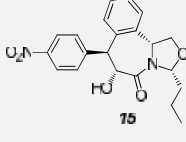
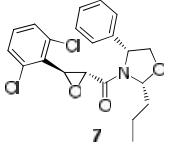
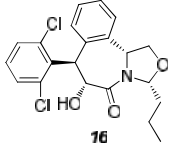
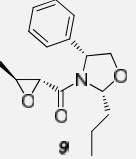
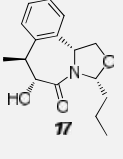
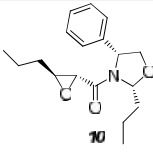
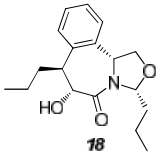
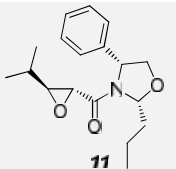
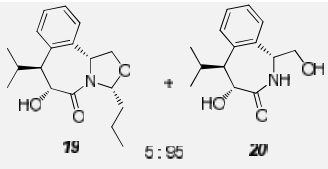
Tabla 3. Búsqueda del catalizador para la ciclación intramolecular 7-endo Friedel-Crafts vía la apertura de epoxiamidas.

Motivados por este resultado, luego se llevó a cabo el estudio de los alcances y limitantes de esta reacción, por lo cual la serie de epoxiamidas aromáticas y alifáticas fueron tratadas en las condiciones de reacción establecidas.

Las aperturas del anillo oxirano en las que contiene un grupo desactivador en el anillo aromático nos llevaron a los correspondientes compuestos bicíclicos en altos rendimientos químicos y diastereoquímicos (exp. 1, 2, 3, tabla 4). También las *trans*-epoxiamidas derivadas de 2,6-diclorobenzaldehído condujo a la correspondiente benzazepinona **16** a pesar de contener los átomos de cloro, que pudieran representar una combinación de repulsión estérica y electrónica (exp. 4, tabla 4).

El uso de *trans*-epoxiamidas alifáticas derivadas de acetaldehído o butiraldehído llevaron a los compuestos heterocíclicos deseados (exp. 5,6, tabla 4). Inesperadamente, cuando la *trans*-epoxiamida derivada de isobutiraldehído fue sujeta bajo las mismas condiciones de reacción, se obtuvo una mezcla de productos, se observó en CCF la presencia de 2 nuevos compuestos, que al

ser separados por cromatografía y haciendo un análisis espectroscópicos, se observó que se obtuvo la mezcla de benzazepinonas **19** y **20** en una relación 5:95. Todas las ciclaciones Friedel-Crafts se realizaron en MeCN a temperatura ambiente los tiempos de reacción fueron de 5 a 8 min, con un exceso diastereomérico del 98% (*Tabla 4*).

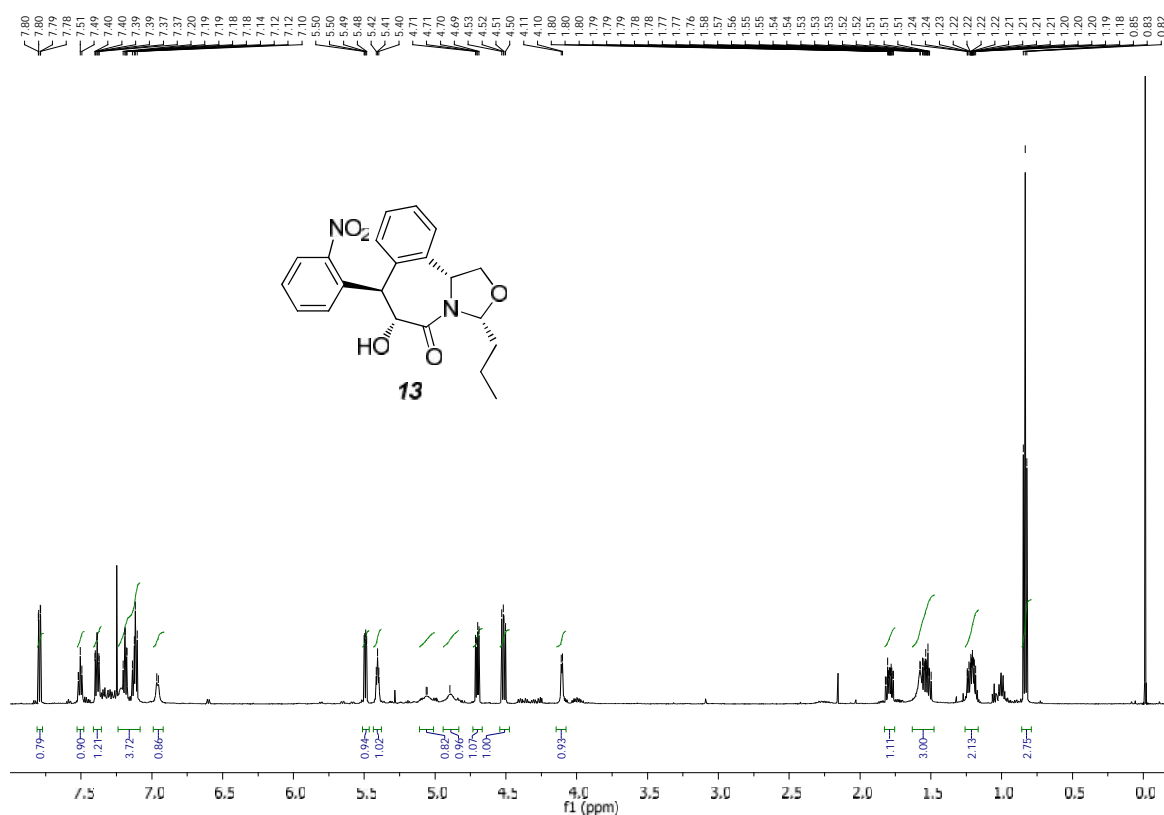
Exp.	<i>trans</i> -epoxiamida	Tetrahydro-1-benzazepina	Rdto. (%) ^a
1	 4	 13	85
2	 5	 14	93
3	 6	 15	90
4	 7	 16	80
5	 9	 17	88
6	 10	 18	90
7	 11	 19 5:95 20	85

^a Los rendimientos fueron obtenidos después de ser purificados por columna

Tabla 4. Ciclación intramolecular 7-endo Friedel-Crafts (FC) vía apertura de epóxidos con *trans*-epoxiamidas aromáticos y alifáticos.

Las benzazepinonas fueron analizadas por RMN-¹H, corroborando las estructuras propuestas. Por simplificación se detalla la interpretación de algunas de ellas.

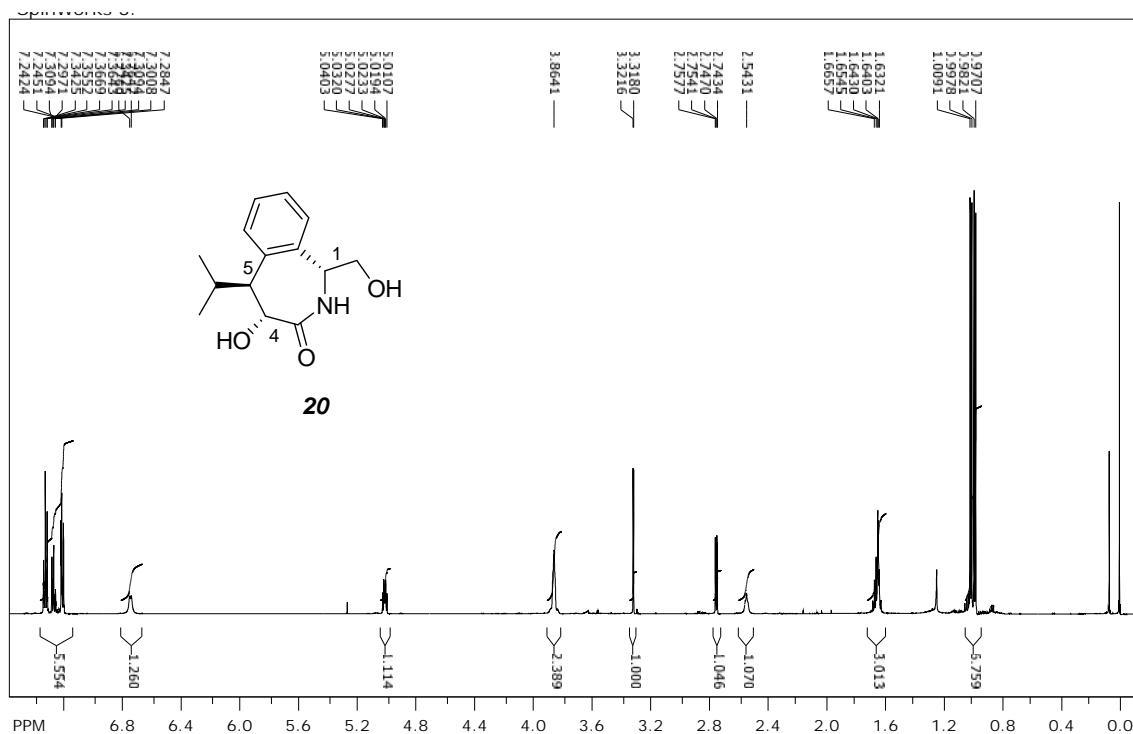
Para la benzazepinona **13**, en 0.89 ppm se observa una señal triple con una $J = 7.3$ Hz, que integra para 3 hidrógenos asignada al metilo de la cadena alifática, en 4.10 ppm se observa una señal doble con una $J = 4.4$ Hz, asignada al OH, y en 4.89 y 5.0 ppm se observa dos señales anchas, asignadas a los hidrógenos H-6 y H-7 respectivamente, para últimas señales no se pudo determinar su constante de acoplamiento, ya que aparecen como señales anchas, posiblemente debido al efecto anisotrópico que ejerce el anillo aromático con un desactivador en la posición *orto*. Se pudo corroborar que efectivamente obtuvimos el producto deseado a través del análisis por espectrometría de masas esperando un pico en 382.15 y se encontró en 382.1518. (*Espectro 5*).



Espectro 5. RMN-¹H de la lactama 13..

Para el caso de las benzazepinonas derivada de isobutiraldehído, se describe el producto mayoritario **20**, la RMN-¹H muestra las siguientes señales: en 0.98 y 1.0 ppm observamos una

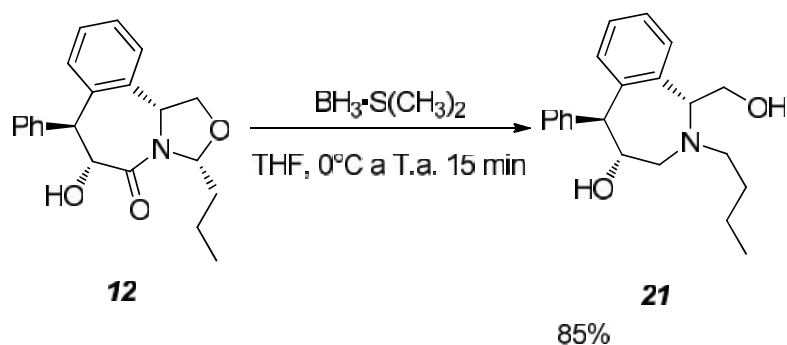
señal triple que integra para 3 hidrógenos con $J=6.8$ Hz cada una asignada a los hidrógenos de los metilos, en 2.75 ppm una señal doble de dobles con una $J=2.1, 6.4$ Hz que integra para 1 hidrógeno asignado al H-5, en 3.31 ppm una señal doble con una $J=2.1$ Hz que integra para 1 hidrógeno asignada a los hidrógenos H-4, las demás señales corresponden a la estructura propuesta (*Espectro 6*).



Espectro 6. RMN-¹H de la benzazepinona 20.

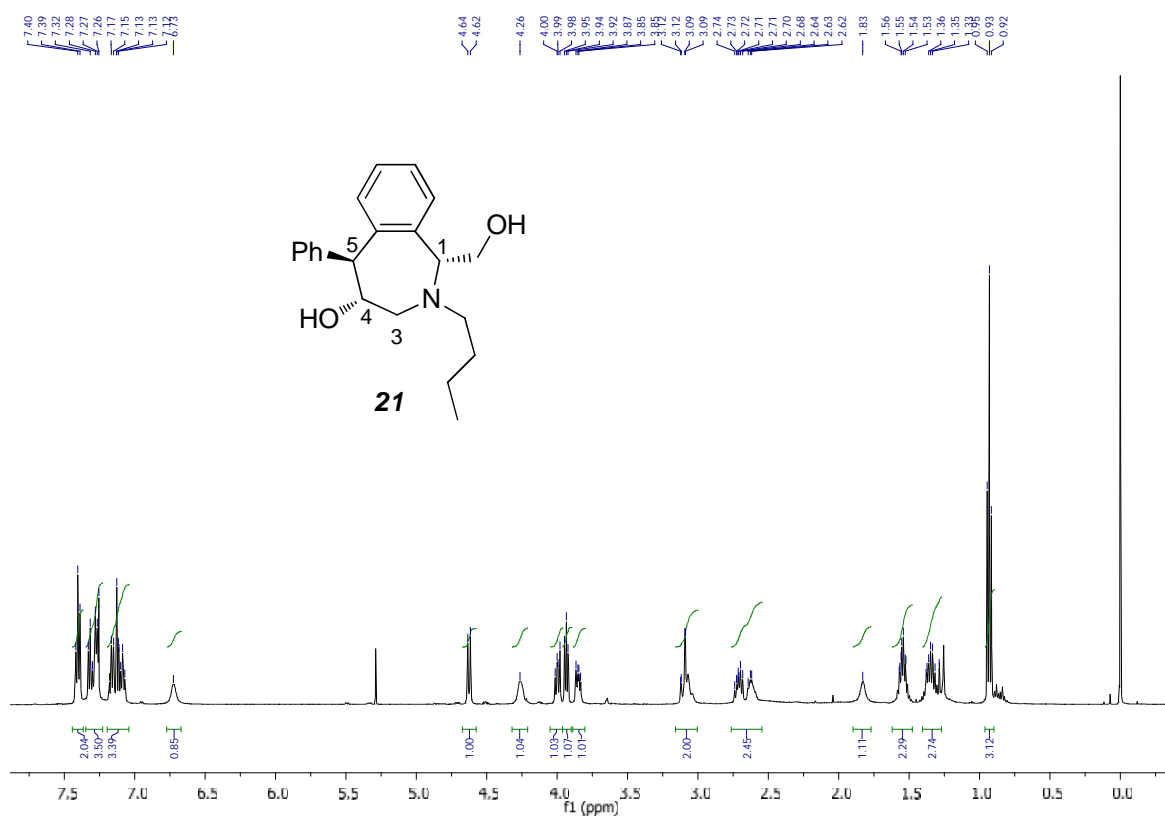
Síntesis de benzazepinas.

Finalmente, para acceder a las correspondientes benzazepinas. Se llevó a cabo un estudio sobre la reducción de la benzazepinona **12**, éste fue tratado con el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$. Este producto se obtuvo al disolver la benzazepinona **12** en THF, posteriormente se adicionó el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, al cabo de 15 min se observó en CCF la obtención de un nuevo producto más polar que al ser caracterizado por RMN se observó que obtuvimos el compuesto reducido en un 85% de rendimiento (*Esquema 18*).



Esquema 18.

En el espectro de RMN-¹H, se observan dos señales múltiples en 2.61, 2.71 ppm que integran cada una para un hidrogeno asignadas a los hidrógenos H-3, en 1.82, en 6.72 ppm dos señales anchas asignadas a los grupos OH y en 4.26 una señal ancha que acopla con la señal que aparece en 4.62 ppm como una señal doble con una $J = 9.9$ Hz asignadas a los hidrógenos H-5 y H-4 respectivamente, las demás señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 9).



Espectro 9. RMN-¹H de la benzazepina 21.

La benzazepina **21** fue cristalizada, esto fue al adicionar una solución de HCl 2N al momento de finalizar la reacción obteniendo la sal correspondiente, por lo que pudo ser determinada por análisis de difracción de Rayos-X, observando inequívocamente la configuración y la presencia del anillo benzazepina reducido (*Figura 6*).

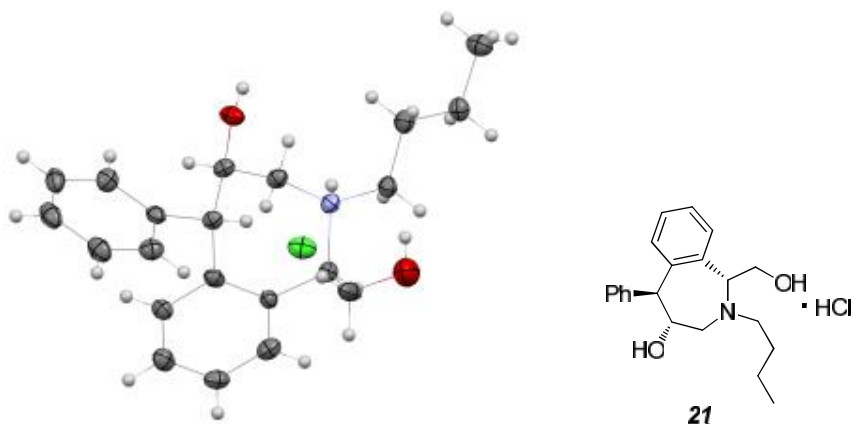


Figura 6. Difracción de rayos-X de la benzazepina 21.

Posteriormente, se llevó a cabo el estudio de esta reacción, con la serie de benzazepinonas aromáticas y alifáticas, éstas fueron tratadas en las condiciones de reacción establecidas. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos (*Tabla 5*).

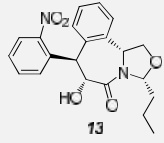
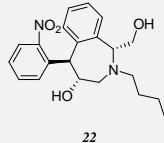
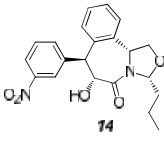
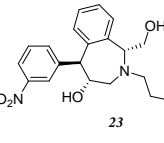
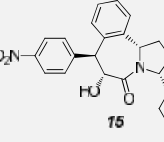
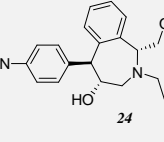
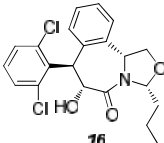
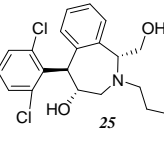
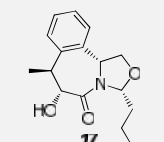
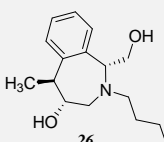
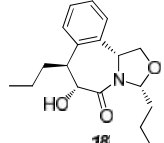
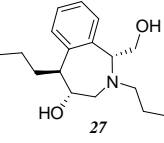
Exp.	Tetrahidro-1-benzazepina	benzazepina	Rdto. (%) ^a
1	 13	 22	87
2	 14	 23	75
3	 15	 24	89
4	 16	 25	80
5	 17	 26	85
6	 18	 27	76

Tabla 5. Reducción de serie de benzazepinonas aromáticos y alifáticos.

En general todos los compuestos fueron adecuadamente reducidos, obteniendo rendimientos químicos que van de 75 a 90%.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que las *trans*-2,3-epoxiamidas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol son excelentes precursores para la preparación de 1,2,3,4,5-tetrahidro-2-bezazepin-3-ona densamente funcionalizadas en un alto rendimiento químico y estereoquímico. Ésta es una nueva estrategia corta, versátil y escalable que abre el camino a la obtención de compuestos tipo benzazepina para estudios farmacológicos.

Para la reacción de ciclación intramolecular el mejor ácido de Lewis que condujo a obtener los mejores rendimientos químicos fue $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Se determinó la configuración absoluta de la benzazepinona **12** (derivada de epoxiamida de benzaldehído), a través de la difracción de Rayos-X. Observando que los hidrógenos de los nuevos centros estereogénicos guardan una relación *trans*.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , APT fueron obtenidos en una solución de cloroformo deuterado (CDCl_3) usando los siguientes espectrómetros: BRUKER AVANCE 500 (Bruker 500MHz), Varian VX400 (400MHz), Varian VX300 (300MHz), y usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se confirmaron por técnicas de correlación de ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) fueron indicadas en Hz. Las señales son indicadas por las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), q (cuádruple), dd (doble de dobles), dt (doble de triples) y m (múltiple o sistema no analizado). Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 a 25°C utilizando la línea D de sodio. Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca NICOLET modelo Magna FT-IR, 750 BRUCKER TENSOR 27 con punta de diamante (pico). La Espectrometría de Masas de Alta Resolución (EMHR), fue llevado a cabo en un equipo Thermo Fisher Scientific LQT –Orbitrap ESI.

Los estudios por difracción de rayos X se llevaron a cabo con un difractómetro Agilent, a temperatura ambiente, con la radiación Mo-K ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), con condiciones de medición estándares y las estructuras se resolvieron por métodos directos. Finalmente, los modelos estructuralmente incluyendo parámetros de agitación térmica anisotrópica se refinaron por mínimos cuadrados, con los átomos de H puestos en posiciones calculadas o en el caso de grupos funcionales OH, NH, con las posiciones encontradas en mapas de diferencia. Las configuraciones absolutas para los centros quirales se determinaron con base en la configuración del auxiliar quiral en la molécula. Los puntos de fusión se determinaron con capilares abiertos y no se corrigieron.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en cromatofolios Merck de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm y de Óxido de Aluminio 60 con el

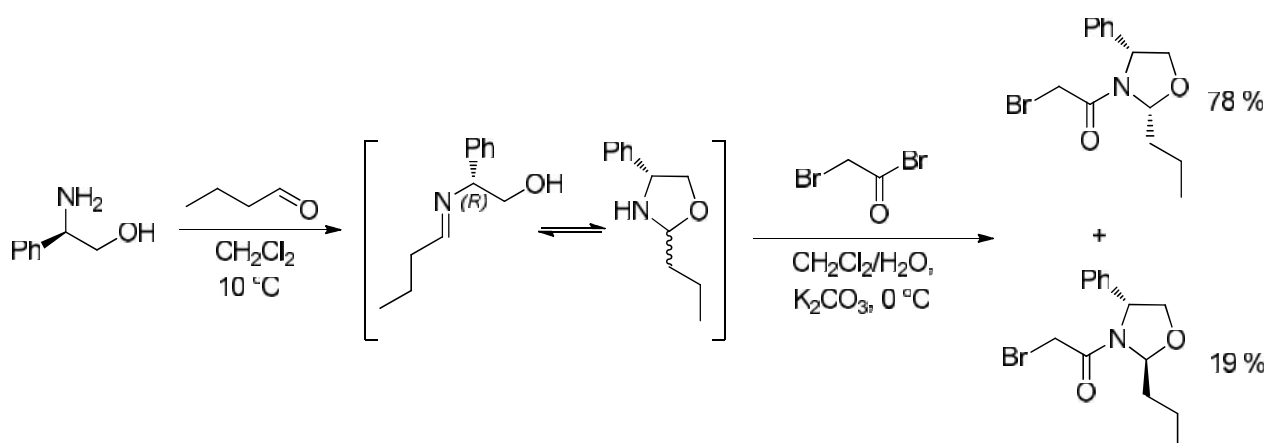
mismo indicador y espesor, y se revelaron en una cámara de yodo, una solución de Dragendorff,²³ una solución de permanganato de potasio y/o una solución de molibdato de amonio. Los productos se detectaron con luz ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna, se utilizó Gel de Sílice 60 (0.063-0.200 mm) o (0.015-0.063mm) Merck²⁴. Diferentes eluentes fueron utilizados con cantidades variables de ciclohexano, bencina y/o acetato de etilo.

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Los disolventes empleados en las reacciones químicas se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la literatura o pasados bajo el sistema de purificación de solventes MBraun, MB SPS-800.

²³ Stahl, E. *Thin Layer Chromatography*, Springer-Verlag, Berlín, 1969.

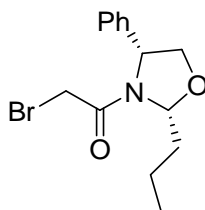
²⁴ Still, W. C.; Kann, H.; Mitra, A. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Síntesis de α -bromo *N*-acil oxazolidinas, **1(a+b)**.



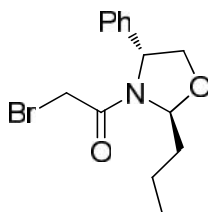
A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1.0 g, 1 equiv.) en 30 mL de CH_2Cl_2 a 10°C se adicionaron 2 equiv. (1.05 g) de butiraldehído, la mezcla se mantuvo en agitación por 30 minutos, después se adicionó una solución acuosa de K_2CO_3 (2 equiv. en 30 mL) y posteriormente se adicionaron 2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante fue agitada a 0°C por 30 minutos, tiempo en el que no se observó por CCF materia prima. Finalmente, la reacción se terminó adicionando una solución salina. La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se llevó a sequedad. La mezcla de diastereoisómeros fue separada por cromatografía en columna, obteniendo al 2-bromo-1-(2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona **1b** en un rendimiento del 78% y al 2-bromo-1-(2*S*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona **1a** en un rendimiento del 19%.

(-)-2-Bromo-1-(2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona, *Ib*.



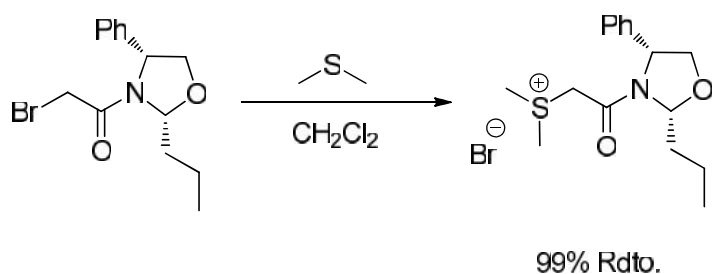
Rdto. 78%. $[\alpha]_D^{20} = -80.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr) 2958, 1658, 1378 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1.00 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.53 (dd, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J*=5.2, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J*=6.4, 6.8, 9.0 Hz, 1H), 5.0 (t, *J*=5.2, 6.4 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J*=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13.7, 18.4, 27.9, 35.0, 60.5, 73.5, 91.7, 125.9, 128.3, 129.1, 138.8, 164.8. E.M. (FAB): Calculado para C₁₄H₁₈BrNO₂: 311.05, encontrado: 313.0514, 312.0654.

(-)-2-Bromo-1-((2*S*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona, *Ia*.



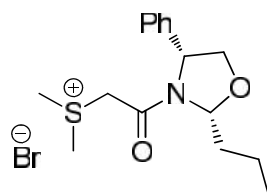
Rdto. 19%. $[\alpha]_D^{20} = -184.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f.= 62-63 °C; IR (KBr) 2962, 1658, 1394 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 0.95 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 3.43 (dd, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.91 (dd, *J*=1.6, 2.0, 9.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J*=6.4, 8.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J*=1.6, 6.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13.7, 17.9, 28.0, 32.8, 59.9, 72.9, 91.6, 125.6, 128.3, 129.2, 140.7, 164.4. E.M. (FAB): Calculado para C₁₄H₁₈BrNO₂: 311.05, encontrado: 313.0514, 312.0654.

Síntesis de la sal de sulfonio derivada de la α -bromo *N*-acil oxazolidina, **2b.**



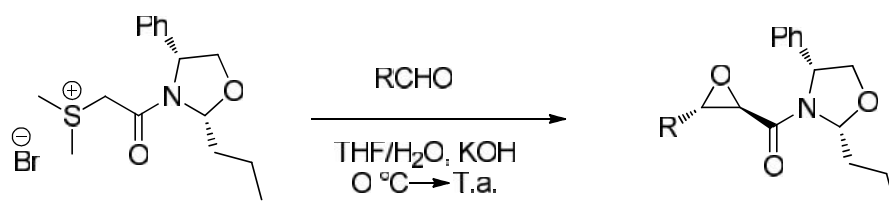
A una solución del compuesto **1b** en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se adicionaron 4 equivalentes de $\text{S}(\text{CH}_3)_2$, la mezcla se mantuvo en agitación por 6 h, tiempo en el que ya no se observó por CCF materia prima. Finalmente el disolvente y el exceso de sulfuro de dimetilo se eliminaron con destilación al vacío, obteniéndose la sal de sulfonio deseada en un rendimiento de 99%.

(-)-Bromuro de dimetil(2-oxo-2-((2*R*,4*R*)-4 fenil-2-propiloxazolidin-3-yl)etil)sulfonio, **2b.**



Rdto. 99%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); p.f.= 107-108 °C; IR (KBr) 3421, 2960, 1648, 1432, 1090, 799 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.00 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, S(CH₃)), 3.29 (s, 3H, S(CH₃)), 3.76 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=4.6$, 9.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=6.6$, 9.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, $J=2.4$, 8.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=4.0$, 6.4 Hz, 1H), 6.24 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.7, 18.3, 25.0, 25.3, 35.0, 48.0, 60.3, 73.8, 91.6, 126.5, 128.4, 129.2, 138.5, 162.1. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2\text{S}$: 373.07, encontrado: 373.0712, 376.0071.

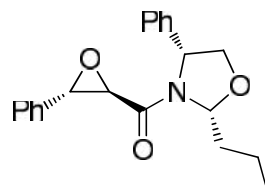
Síntesis de epoxiamidas quirales, 3-11.



Procedimiento general:

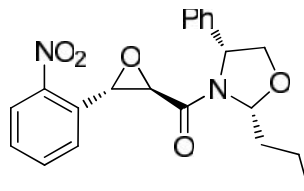
La sal de sulfonio **2b** (1 equiv.) se disolvió en un medio bifásico THF/H₂O (1:1, 10 mL), después se adicionaron 4 equivalentes del correspondiente aldehído y la reacción se mantuvo en agitación a 0° C, posteriormente se agregaron 2 equivalentes de KOH disueltos en 1 mL de H₂O, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente por 18 h. Por último, la reacción se terminó adicionando una solución salina y se extrajo con éter etílico, se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna.

(-)-((2*R*,4*S*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)((2*R*,3*R*)-3-feniloxiran-2-il)metanona, **3**.



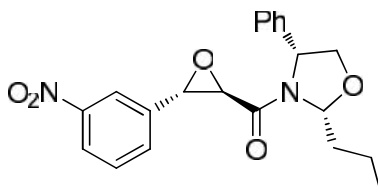
Rdto. 93%. $[\alpha]_D^{20} = -128$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (KBr) 1659, 1448, 1390, 698 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1.00 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*=6.2, 9.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J*=6.6, 9.0 Hz, 1H), 5.11 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=2.0, 9.2 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.07-7.33 (m, 8H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13.7, 18.0, 34.9, 57.9, 57.7, 60.1, 73.1, 91.5, 125.3, 125.8, 127.9, 128.3, 128.9, 134.7, 165.1. E.M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₃NO₃: 337.17, encontrado: 337.1698.

(-)-((2R, 3S)-3-(2-nitrofenil) oxiran-2-il) ((2R, 4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 4.



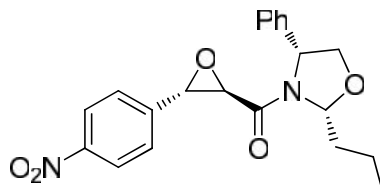
Rdto. 93%; $[\alpha]_D^{20} = -86.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); p.f.= 137-138 °C IR (film) 2960, 1664, 1530, 1351 cm^{-1} . ^1RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.01 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J=5.2, 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=6.4, 6.8, 9.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J=6.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.07- 7.56 (m, 8H), 8.04 (dd, $J=0.8, 1.2, 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.7, 18.3, 34.8, 55.6, 56.1, 60.2, 73.5, 91.5, 124.5, 125.8, 126.6, 127.7, 128.7, 132.2, 134.0, 138.8, 146.6, 164.4. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: 382.15, encontrado: 382.1536.

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



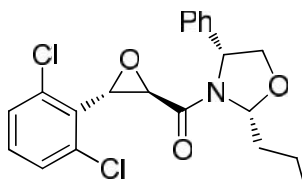
Rdto. 90%. $[\alpha]_D^{20} = -77.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 2958, 1664, 1529, 1350 cm^{-1} . ^1RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J=6.4, 6.8, 9.0$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=7.2, 9.2$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J=6.4, 7.24$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J=2.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 5H), 7.36 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.04 (m, 1H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.6, 18.2, 34.6, 56.4, 57.8, 60.1, 63.2, 73.4, 91.5, 120.2, 120.3, 121.7, 123.0, 125.6, 127.9, 128.8, 129.0, 131.0, 136.9, 138.5, 147.6, 164.1. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: 382.15, encontrado: 382.1537.

(-)-((2*R*, 3*S*)-3-(4-nitrofenil) oxiran-2-il) ((2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 6.



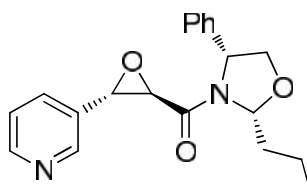
Rdto. 97%; p.f = 180-181°C; $[\alpha]_D^{20} = -152.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 2960, 1665, 1353 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1.02 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J*=6.4, 9.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J*=6.8, 9.2 Hz, 1H), 5.13 (t, *J*=6.4, 6.8 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J*=2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.09-7.22 (m, 5H), 8.0 (d, *J*=8.8 Hz, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13.7, 18.3, 34.7, 56.5, 57.8, 60.1, 63.5, 73.5, 91.6, 123.2, 125.7, 126.7, 128.2, 129.0, 138.7, 142.0, 147.6, 164.1. E.M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₅: 382.15, encontrado: 382.1535.

(-)-((2*R*,3*S*)-3-(2,6-diclorofenil)oxiran-2-il)((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 7.



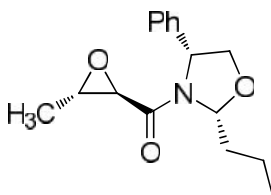
Rdto. 75%. $[\alpha]_D^{20} = -45.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 2961, 1664, 1433, 781, 705 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1.00 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J*=3.6, 8.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J*=6.8, 8.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J*=3.5, 4.0, 6.4 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.07-7.34 (m, 8H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13.7, 18.4, 35.1, 54.5, 55.2, 60.1, 73.7, 91.6, 126.0, 128.0, 128.8, 130.6, 139.8, 165.8. E.M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₁Cl₂NO₃: 405.09, encontrado: 405.0918.

(-)-((2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2*R*, 3*S*)-3-piridin-3-il)oxiran-2-il)metanona, 8.



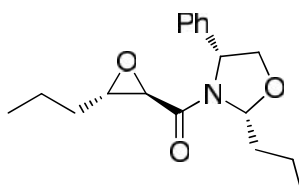
Rdto. 88%; sólido blanco, p.f.=123-124 °C; $[\alpha]_D^{20} = -106.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 2948,1823, 1684, 1420, 739 cm⁻¹. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 1.02 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.31 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*=6.8, 8.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=6.8, 8.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*=3.5, 4.0, 6.4 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.07-8.42 (m, 9H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 13.7, 18.5, 34.9, 55.7, 57.6, 60.5, 73.7, 91.8, 123.2, 125.8, 128.4, 130.9, 133.1, 138.8, 147.1, 149.1, 164.6. E.M. (FAB): Calculado para C₂₀H₂₂N₂O₃: 338.40, encontrado: 338.4015.

(-)-((2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2*R*, 3*S*)-3-metiloxiran-2-il)metanona, 9.



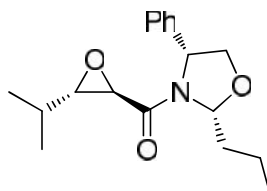
Rdto. 83.5%; $[\alpha]_D^{20} = -54.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f.= 73-74°C; IR (film) 2960, 1665, 1448, 1406, 700 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0.76 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 1.00 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.91 (td, *J*=1.8, 5.0 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J*=6.2, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=7.0, 9.0 Hz, 1H), 5.16 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=2.3, 9.2 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13.6, 16.1, 18.2, 34.7, 54.3, 54.7, 60.0, 73.4, 91.3, 125.7, 128.0, 128.9, 139.3, 166.0. E.M. (FAB): Calculado para C₁₆H₂₁NO₃: 275.15, encontrado: 275.1524.

(-)-((2R, 4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2R, 3S)-3-propiloxiran-2-il)metanona, 10.



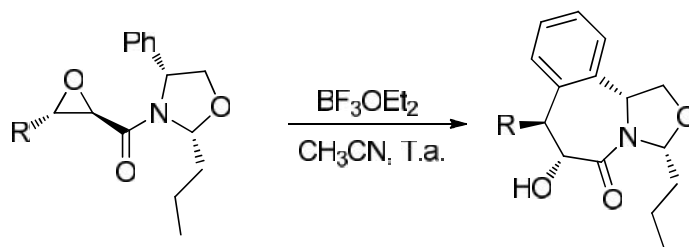
Rdto. 90%; $[\alpha]_D^{20} = -45.6$ (c 1.0, CH₂Cl₂); p.f= 76-77°C; IR (film) 2962, 1663, 1445, 1406, 704 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0.60 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.00 (m, *J*=7.4 Hz, 3H), 1.10 (qd, *J*=5.2, 7.5 Hz, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.92 (td, *J*=2.0, 5.2 Hz, 1H), 2.99 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=6.0, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J*=7.0, 9.0 Hz, 1H), 5.16 (t, *J*=6.0, Hz, 1H), 5.49 (dd, *J*=2.5, 9.2 Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 8.9, 13.7, 18.4, 23.8, 34.9, 53.4, 59.5, 60.1, 73.5, 91.5, 125.8, 128.1, 129.0, 139.6, 166.4. E.M. (FAB): Calculado para C₁₇H₂₃NO₃: 289.16, encontrado: 289.1680.

(-)-((2R, 3S)-3-isopropiloxiran-2-il) ((2R, 4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)metanona, 11.



Rdto. 87%; $[\alpha]_D^{20} = -43.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 2960, 1663, 1445, 1406, 704 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0.48 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.68 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.0 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.85 (dd, *J*=1.6, 6.2 Hz, 1H), 3.08 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=5.4, 9.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J*=6.8, 9.2 Hz, 1H), 5.20 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J*=2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13.6, 17.2, 17.8, 18.1, 18.3, 29.0, 34.8, 51.7, 60.0, 63.2, 73.4, 91.4, 125.7, 128.0, 129.0, 139.7, 166.6. E.M. (FAB): Calculado para C₁₈H₂₅NO₃: 303.18, encontrado: 303.1833.

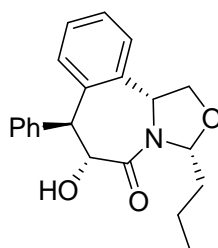
Síntesis de benzazepinonas, 12-20.



Procedimiento general:

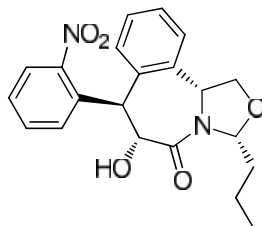
A una solución de la correspondiente epóxiamida (1.03 mmol) en CH₃CN (12 mL) a temperatura ambiente, fue adicionado gota a gota el BF₃•OEt₂ (0.5 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por espacio de 5 a 8 min. Finalmente la reacción fue terminada por la adición de una solución de HCl (1 N, 6 mL) y la mezcla resultante se agitó por 30 min. Después, se realizaron extracciones con solución salina. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y el solvente fue eliminado a presión reducida. El resultado de la mezcla fue purificado por cromatografía en columna.

(3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-6-hidroxi-7-fenil-3-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[*c*]oxazolo[3,4-*a*]azepin-5(3*H*)-ona, 12.



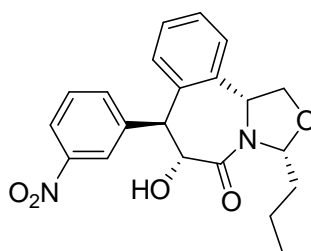
Rdto. 95%, sólido blanco; $[\alpha]_D^{20} = +105.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f = 123-124°C; IR (film) 3421, 2947, 2866, 1768, 1651, 1454, 1180, 748 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.83 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 4.15 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J*=6.5, 9.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J*=6.5, 9.5 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J*=3.4, 10.7 Hz, 1H), 5.32 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J*=3.0, 7.8 Hz, 1H), 6.93-7.35 (m, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 13.7, 17.2, 34.6, 55.2, 56.0, 68.5, 72.0, 90.7, 123.8, 126.3, 128.0, 129.1, 133.6, 134.4, 140.5, 144.7, 169.7. E.M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₃NO₃: 337.16, encontrado: 337.1676.

(3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-6-hidroxi-7-(3-nitrofenil)-3-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[*c*]oxazolo [3,4-*a*]azepin-5(3*H*)-ona, 13.



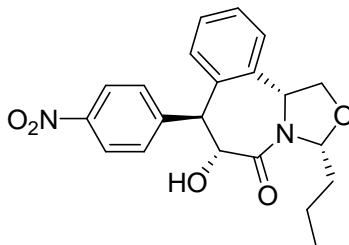
Rdto. 85%; aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -134.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3376, 2951, 2870, 1767, 1657, 1355, 1181, 754 cm⁻¹. RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃) 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 6.5, 9.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 5.1, 9.5 Hz, 1H), 4.89 (sa, 1H), 5.0 (sa, 1H), 5.40 (t, *J* = 5.6, 1H), 5.49 (dd, *J* = 3.0, 7.8 Hz, 1H), 6.95 (sa, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.79 (m, 1H); RMN-¹³C (150 MHz, CDCl₃) 13.7, 17.2, 34.6, 56.0, 68.5, 90.7, 124.0, 126.8, 128.7, 132.4, 134.9, 169.2. E.M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₅: 382.15, encontrado: 382.1518.

(3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-6-hidroxi-7-(3-nitrofenil)-3-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[*c*]oxazolo [3,4-*a*]azepin-5(3*H*)-ona, 14.



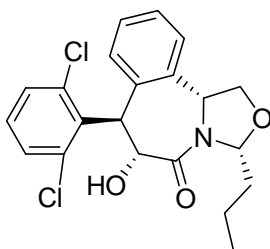
Rdto. 93%, sólido amarillo. $[\alpha]_D^{20} = +32.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f. = 73-74°C; IR (film) 3379, 2951, 2872, 1641, 1529, 1346, 1115, 738 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 4.23 (b, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 6.5, 9.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 5, 9.5 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 2.7, 10.7 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 3.0, 7.8 Hz, 1H), 6.93-8.15 (m, 8H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 13.7, 17.2, 34.6, 54.9, 56.0, 68.6, 71.4, 90.8, 121.9, 124.1, 127.0, 129.3, 133.4, 135.8, 138.9, 146.8, 148.3, 169.1. E. M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₅: 382.15, encontrado: 382.1526.

(3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-6-hidroxi-7-(4-nitrofenil)-3-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[*c*]oxazolo[3,4-*a*]azepin-5(3*H*)-ona, 15.



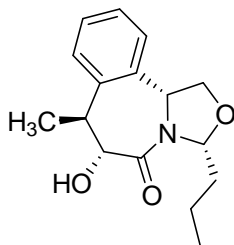
Rdto. 87%, aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} = +104.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3411, 2951, 2872, 1762, 1680, 1520, 1342, 1112, 750 cm⁻¹. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 0.84 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 4.22 (sa, 1H), 4.38 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J*=6.5, 9.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J*=5, 9.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 5.35 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=3.0, 7.8 Hz, 1H), 6.89-8.25 (m, 8H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 13.7, 17.2, 34.6, 55.0, 56.0, 68.6, 71.3, 90.8, 123.8, 124.4, 127.0, 128.3, 133.4, 134.7, 138.9, 146.7, 152.2, 169.1. E. M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₅: 382.15, encontrado: 382.1530.

(3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)- 6-hidroxi-7-(2,6-diclorofenil)-3-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[*c*]oxazolo[3,4-*a*]azepin-5(3*H*)-ona, 16.



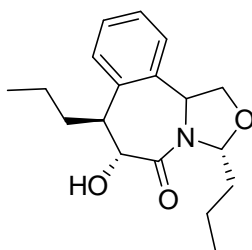
Rdto. 80%, aceite blanco. $[\alpha]_D^{20} = +87.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3418, 2920, 1757, 1658, 1388, 1172, 741 cm⁻¹. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) 0.87 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 4.03 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J*=6.5, 9.5 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J*=5.5, 9.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 5.43 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J*=5.5, 11.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=3.1, 8.0 Hz, 1H), 6.78-7.58 (m, 7H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) 13.8, 17.4, 34.7, 50.2, 56.2, 67.7, 68.6, 90.7, 123.9, 126.4, 128.4, 128.8, 134.4, 138.0, 138.6, 138.9, 170.3. E. M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₁Cl₂NO₃: 405.09, encontrado: 405.0995.

(3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-6-hidroxi-7-metil-3-propil-1,6,7,11b-tetrahydrobenzo[*c*]oxazolo[3,4-*a*]azepin-5(3*H*)-ona, 17.



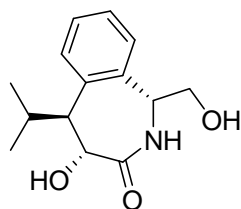
Rdto. 88%, aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} = -33.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3383, 1632, 1094 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.02 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.55 (d, *J*=7 Hz, 3H), 1.77 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 4.23 (b, 1H), 4.33 (dd, *J*=6.5, 9.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J*=4.0, 9.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=4, 6 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J*=2.5, 7.5 Hz, 1H), 7.03-7.48 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 16.8, 24.0, 34.6, 44.1, 55.6, 67.5, 72.7, 90.5, 123.6, 125.9, 128.2, 131.3, 133.8, 142.4, 169.4. E. M. (FAB): Calculado para C₁₆H₂₁NO₃: 275.15, encontrado: 275.1525.

(3*R*,6*R*,7*S*,11*bR*)-6-hidroxi-3,7-dipropil-1,6,7,11b-tetrahydrobenzo[*c*]oxazolo[3,4-*a*]azepin-5(3*H*)-ona, 18.



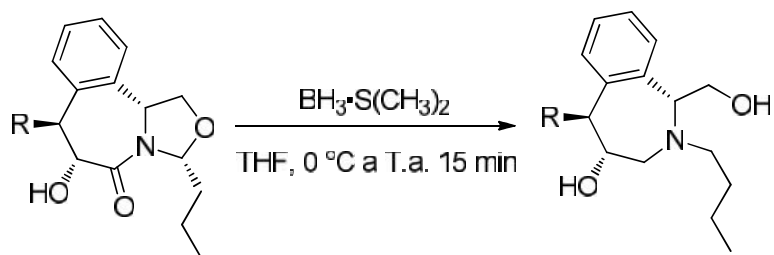
Rdto. 90%, aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} = +10.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3383, 1632, 1096 cm⁻¹. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0.74 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.87 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.95 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.24 (dd, *J*=6.1, 9.7 Hz, 1H), 4.29 (b, 1H), 4.62 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J*=3.0, 10.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=2.0, 5.7 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J*=2.1, 7.0 Hz, 1H), 7.13-7.42 (m, 4H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 14.2, 16.6, 18.1, 34.65, 39.3, 49.3, 55.4, 66.9, 71.1, 90.6, 123.2, 125.8, 128.1, 131.5, 135.1, 140.9, 169.0. E. M. (FAB): Calculado para C₁₈H₂₅NO₃: 303.18, encontrado: 303.1874.

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)-5-isopropil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-3(2*H*)-ona, 20.



Rdto. 80%, aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} = -18.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3349, 2951, 2926, 1630, 1261, 1072, 802. RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃) 0.98 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.0 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.75 (dd, *J*=2.1, 6.4 Hz, 1H), 3.31 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 5.02 (td, *J*=5.2, 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*= 6.7 Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 4H); RMN-¹³C (150 MHz, CDCl₃) 18.0, 18.4, 30.1, 54.4, 55.3, 64.6, 126.6, 128.0, 128.9, 138.4, 169.1. E. M. (FAB): Calculado para C₁₄H₁₉NO₃: 249.13, encontrado: 249.1325.

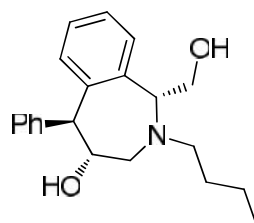
Síntesis de benzazepinas, 21-27.



Procedimiento general:

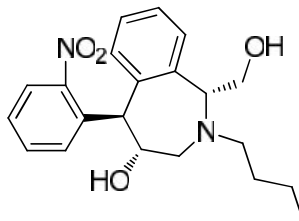
A una solución de la correspondiente benzazepinona (1.03 mmol) en THF (6 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, bajo atmósfera de nitrógeno, fue adicionado gota a gota BMS (5 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por espacio de 15 min. Finalmente la reacción fue terminada por la adición de una solución de HCl (1 N, 6 mL) y el resultado de la mezcla fue llevado a agitación por 15 min. Después, se realizaron extracciones con solución salina. La fase orgánica se separó, se secó con NaSO_4 anhidro y el solvente fue eliminado a presión reducida. El resultado de la mezcla fue purificado por cromatografía en columna.

(1*R*,4*R*,5*S*)-2-butil-1-(hidroximetil)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-4-ol, 21.



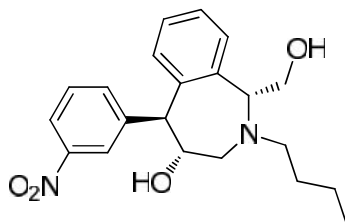
Rdto. 85%, aceite amarillo; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3260, 2916, 1731, 1435, 1049, 698 cm^{-1} . RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.82 (sa, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.84 (dd, $J=6.2, 10.2$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=6.9, 10.2$ Hz, 1H), 4.26 (sa, 1H), 4.62 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.72 (sa, 1H), 7.07-7.13 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 2H), ; E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: 325.20, encontrado: 325.2024.

(1*R*,4*R*,5*S*)-2-butyl-1-(hidroximetil)-5-(2-nitrofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-4-ol, 22.



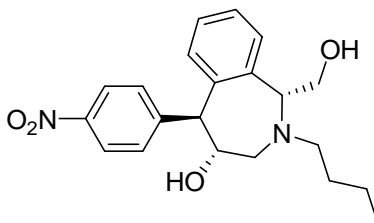
Rdto. 87%, aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -6.8$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); IR (film) 3290, 2916, 1730, 1435, 1049, 698 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.94 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.15 (m, 2H) 4.12 (m, 2H), 4.28 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.18-8.20 (m, 8H); E. M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₆N₂O₄: 370.17, encontrado: 370.1752.

(1*R*,4*R*,5*S*)-2-butyl-1-(hidroximetil)-5-(3-nitrofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-4-ol, 23.



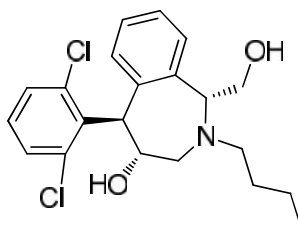
Rdto. 75%, sólido amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -24.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); p.f.=53-54 °C; IR (film) 3426, 226, 2853, 1732, 1519, 1072, 733 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.11 (m, 2H) 4.00 (m, 2H), 4.28 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.08-8.20 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 13.9, 20.3, 29.6, 53.3, 56.1, 63.7, 71.8, 122.0, 124.4, 127.4, 128.7, 129.6, 130.3, 135.9, 137.8, 138.0, 141.7, 148.6; E. M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₆N₂O₄: 370.17, encontrado: 370.1702.

(1*R*,4*R*,5*S*)-2-butyl-1-(hidroximetil)-5-(4-nitrofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-4-ol, 24.



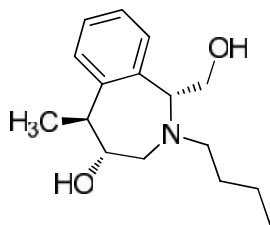
Rdto. 89%, aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -35.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3408, 2947, 1738, 1519, 1243, 748 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.93 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.26 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.06-7.26 (m, 4H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 13.9, 20.3, 29.6, 29.9, 53.8, 55.6, 63.9, 72.1, 123.7, 127.2, 127.5, 128.6, 130.3, 138.0, 138.4, 146.8, 147.8; E.M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₆N₂O₄: 370.17, encontrado: 370.1763.

(1*R*,4*R*,5*R*)-2-butyl-5-(2,6-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H* benzo[*c*]azepin-4-ol, 25.



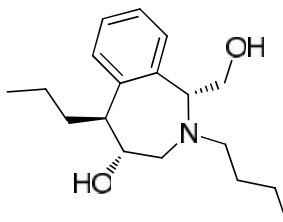
Rdto. 80%, aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -215.9$ (*c* 1.0, THF); IR (film) 3410, 2930, 1432, 1086, 772 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.94 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.76 (dd, *J*=6.5, 10.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J*=6.5, 9.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J*=9.3, 10.5 Hz, 1H), 4.85 (sa, 1H), 5.47 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.73-7.45 (m, 7H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 13.9, 20.2, 29.6, 53.3, 56.3, 61.7, 66.2, 71.7, 127.0, 127.7, 128.8, 129.1, 130.0, 131.5, 134.8, 135.7, 136.1, 138.0. E.M. (FAB): Calculado para C₂₁H₂₅Cl₂NO₂: 393.09, encontrado: 394.0960.

(1*R*,4*R*,5*S*)-2-butyl-1-(hidroximetil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-4-ol, X.



Rdto. 85%, aceite blanco; $[\alpha]_D^{20} = +5.6$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); IR (film) 3397, 2947, 2871, 1459, 1041, 752 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.51 (d, *J*=6.3 Hz, 3H) 1.66 (m, 2H), 2.81 (sa, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.39 (sa, 1H), 3.80 (dd, *J*=5.1, 10.5 Hz, 1H), 4.10 (sa, 1H), 7.09 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 13.8, 15.1, 20.2, 28.4, 29.6, 40.8, 56.7, 63.0, 75.4, 126.7, 127.0, 128.4, 129.9, 140.1; E.M. (FAB): Calculado para C₁₆H₂₅NO₂: 263.38, encontrado: 263.3845.

(1*R*,4*R*,5*S*)-2-butyl-1-(hidroximetil)-5-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-4-ol, X.

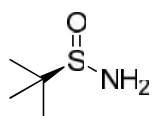


Rdto. 76%, aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = +52.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3407, 2929, 2886, 1728, 1462, 1038, 752 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.92 (m, 6H), 1.31 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.49 (sa, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.56 (sa, 1H), 3.80 (dd, *J*=6.5, 10.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J*=8.1, 10.3 Hz, 1H), 6.98-7.39 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 14.0, 14.1, 20.3, 21.2, 29.2, 29.6, 30.2, 31.7, 55.2, 74.9, 126.6, 127.3, 128.8, 138.4, 139.1; E.M. (FAB): Calculado para C₁₈H₂₉NO₂: 291.43, encontrado: 291.4358.

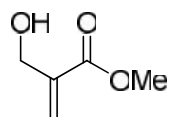
CAPÍTULO 2
(Segunda parte)

**Adición/aldolización-1,4 tandem de dialquilzinc con S-
aminoenoatos**

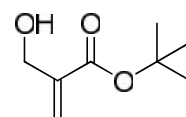
ÍNDICE DE COMPUESTO (PARTE 2)



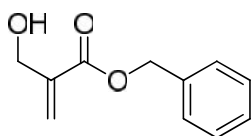
1



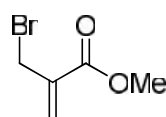
2a



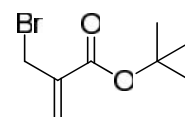
2b



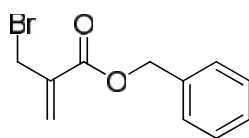
2c



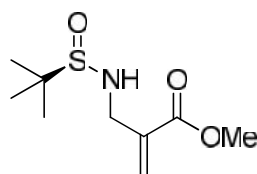
3a



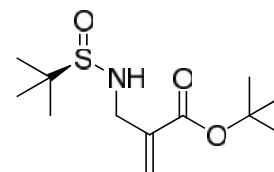
3b



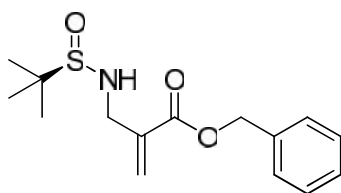
3c



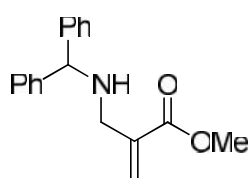
4a



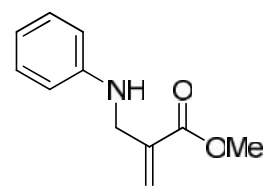
4b



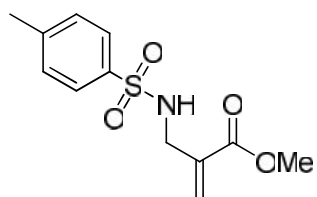
4c



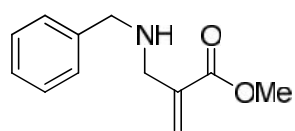
4d



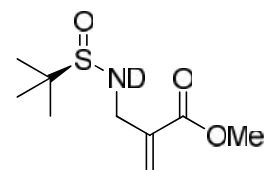
4e



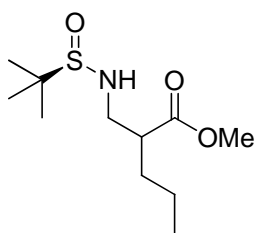
4f



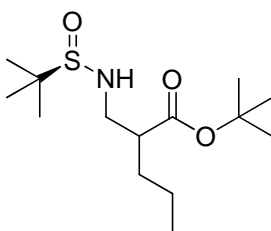
4g



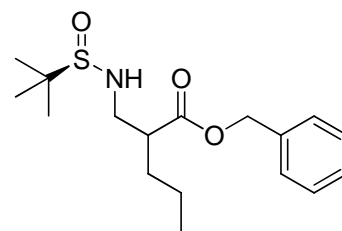
4h



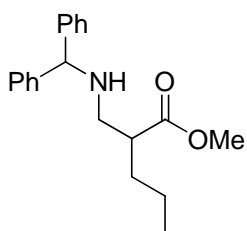
5a



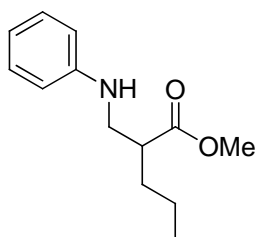
5b



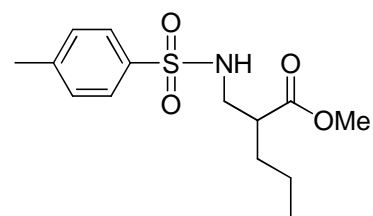
5c



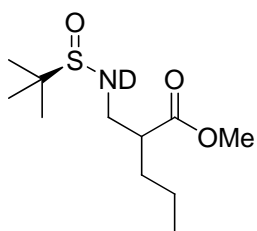
5d



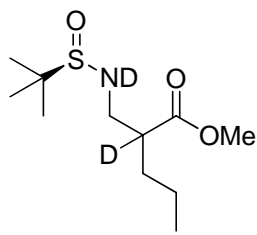
5e



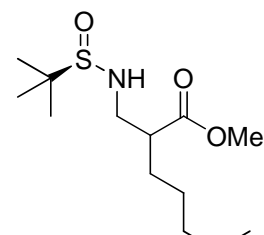
5f



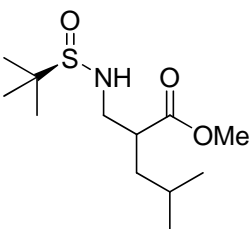
5g



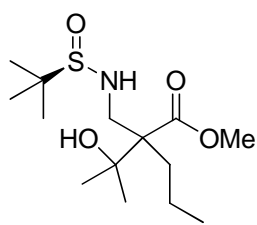
5h



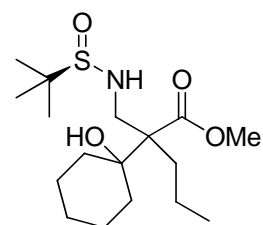
5i



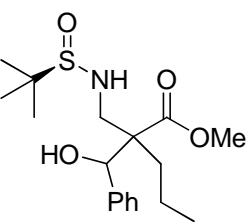
5k



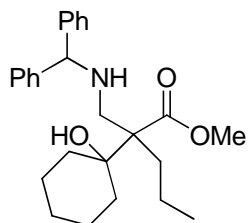
7



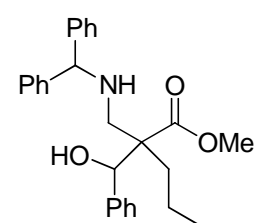
8



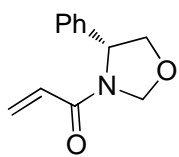
9



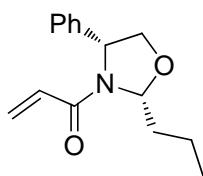
10



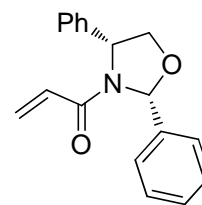
11



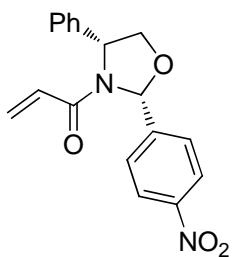
12



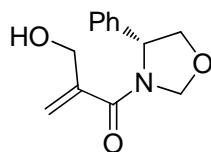
13



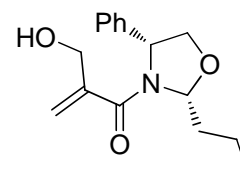
14



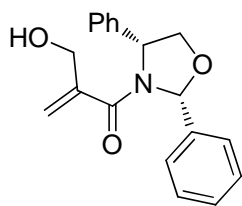
15



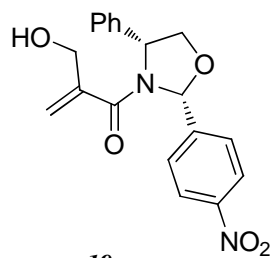
16



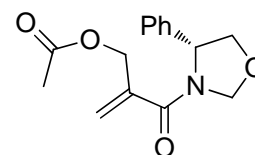
17



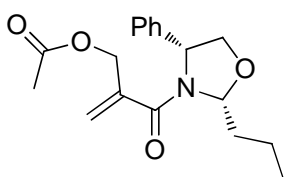
18



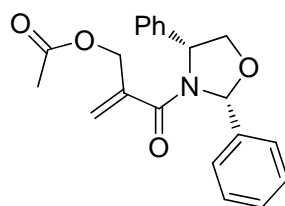
19



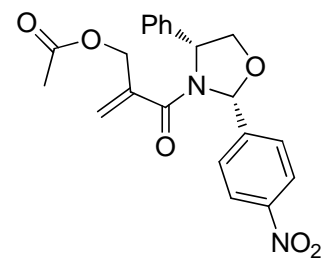
20



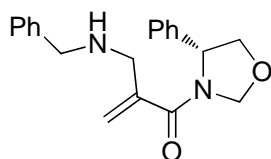
21



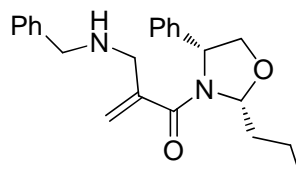
22



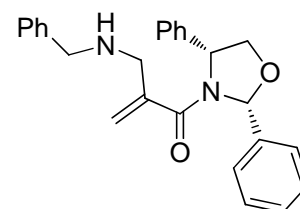
23



24

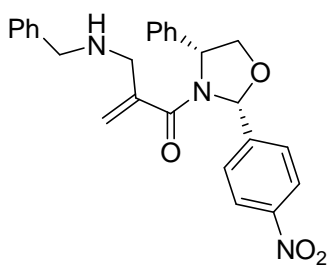


25

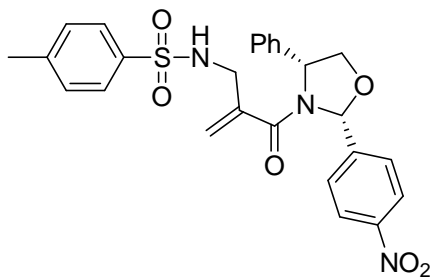


26

58



27



28

INTRODUCCIÓN

Los α -aminoácidos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza principalmente en el reino fungi, vegetal y animal.²⁵ Son moléculas interesantes desde el punto de vista farmacológico,²⁶ como por ejemplo el taxol agente anticancerígeno,^{27,28} la Cispentacina que es utilizada como antibiótico contra la bacteria *Bacillus Cereus* mientras que, la Bestatina se ha empleado en el tratamiento contra la leucemia (*Figura 1*).²⁹

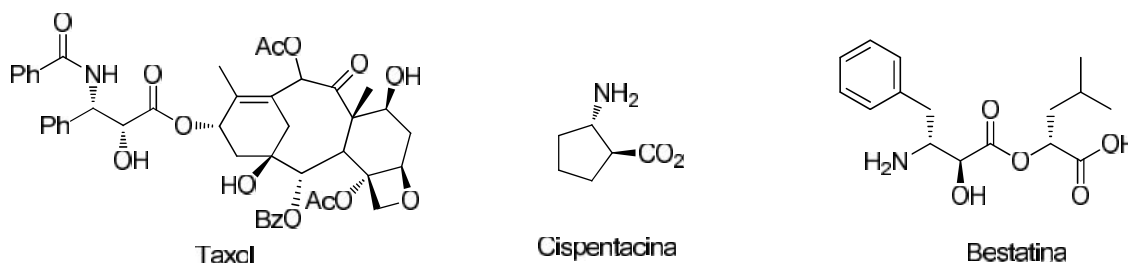


Figura 1.

Muchos α -aminoácidos también han sido utilizados en el diseño de ligandos en unión de receptores como la gastrina, oxitocina, adrenocorticotropinas, etc. Al igual que, como precursores en la síntesis de β -lactamas.³⁰

Dependiendo del número de sustituyentes y la posición respecto al grupo carboxilo (posición- α , posición- β , o posición- γ)³¹ en que se encuentren éstos, han sido clasificados en tres clases (*Figura 2*).

²⁵ Barbara W.; Wiktor S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1656.

²⁶ a) Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids, 2nd ed. (Eds.: E. Juaristi, V. Soloshonok), Wiley, Hoboken, 2005; b) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1.

²⁷ Huck, J.; Duruc, C.; Roumestani, M. L.; Martinez, J. *Synthesis.* **2003**, 14, 2165.

²⁸ Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L., Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13071.

²⁹ Mei, L. M.; Sibi, P., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 40.

³⁰ Miyachi, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1975.

³¹ Thompson, C. F. *ChemTracts-Org. Chem.* **2003**, 16, 505.

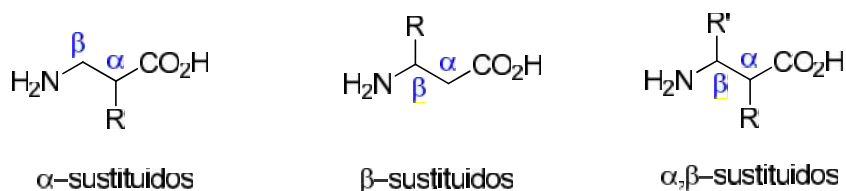


Figura 2. Tipos de -aminoácidos.

En este sentido, Seebach y colaboradores^{32,33} propusieron los términos aminoácidos-² y -³, donde el número indica la posición de la cadena lateral. Es decir, si el sustituyente R se encuentra en C-2 se denomina ², si el sustituyente R toma lugar en el C-3 se le denomina ³ y si el -aminoácido se encuentra 2,3-disustituido se le denomina ^{2,3}.³⁴ (Figura 3).

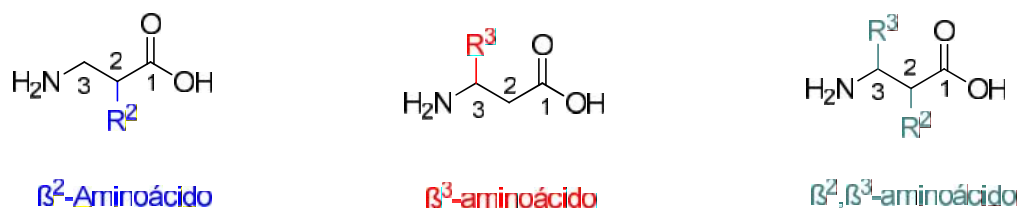


Figura 3. Clasificación de aminoácidos.

Los -aminoácidos tienen una gran aplicación, debido a que pueden ser usados como fármacos por ejemplo, el ácido (R)-2-Metil-3-aminopropionico (R)-**a** es un prototipo de ²-alquil aminoácido y es un residuo presente en la criptoficina, es un potente agente antitumoral.³⁵ (Figura 4).

³² Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett*, **1997**, 437.

³³ Seebach, D.; Gademman, K.; Schreiber, J. V.; Matthews, J. L.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 2033.

³⁴ Robak, M.T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

³⁵ Shih, C.; Gossett, L. S.; Gruber, J. M.; Grossman, C. S. Andis, S. L.; Schultz, R. M.; Worzalla, J. F.; Corbett, T. H.; Metz, J. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 69.

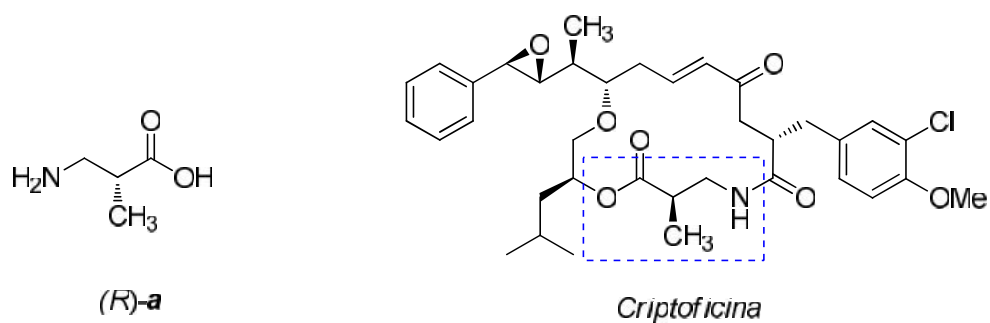


Figura 4. Estructura química del ácido (R)-2-Metil-3-aminopropionico y de la Criptoficina.

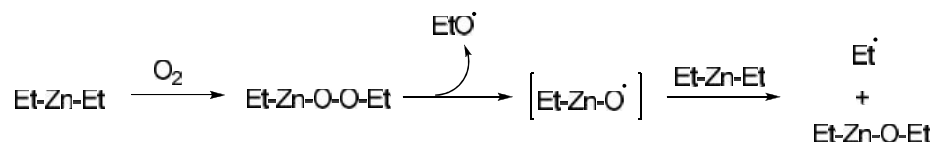
Como consecuencia, el desarrollo de métodos sintéticos para la obtención de β -aminoácidos en sus formas enantioméricamente puras ha cobrado gran importancia y existe un gran número de reportes para la obtención de este tipo de compuestos.

Debido a su gran importancia, esta tesis está enfocada a la síntesis diastereoselectiva de β -aminoácidos, a partir de aminoenoatos que bajo ciertas condiciones puedan reaccionar de forma radicalaria con reactivos de dialquil zinc. Es por ello que en el siguiente capítulo se presentan algunos antecedentes sobre la adición radicalaria 1,4 de reactivos organozinc, así como la síntesis y reactividad de amino enoatos.

ANTECEDENTES

Adiciones 1,4 de organozincs por vía radicalaria sobre aceptores de Michael

Las reacciones de dialquilzinc con oxígeno han sido investigadas desde su descubrimiento en 1848,³⁶ pero aún no se conocía la existencia de radicales alquilo sino que hasta 1929 por Paneth.³⁷ Es importante mencionar que, los dialquilzinc son capaces de formar radicales en presencia de oxígeno,³⁸ estos intermediarios son considerados como radicales no tóxicos.³⁹ En el siguiente esquema se muestra la oxidación de dietilzinc que promueve la formación de radicales etilo. Los dialquilzinc son útiles como iniciadores de reacciones radicalarias en cadena o como propagador de cadena (*Esquema 1*).⁴⁰



Esquema 1. Oxidación de dietilzinc.

Los organozincs pueden realizar adiciones a varios aceptores como iminas,⁴¹ dobles enlaces,⁴² triples enlaces⁴³ y sobre ciertos aceptores de Michael.

Sobre estos últimos, Bertrand y colaboradores⁴⁴ realizaron la adición de grupo etilo sobre la ciclohexanona α , β -insaturada utilizando dietilzinc como iniciador de radicales (*Esquema 2*).

³⁶ Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, *20*, 2940.

³⁷ Akindede, T.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Accounts of Chemical Research*, **2009**, *42*, 345.

³⁸ a) Feray, L.; Bertrand, M. P.; Maury, J.; Bazin, S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1586; b) Ryu, I.; Araki, F.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6335.

³⁹ Chemla, F.; Dulong, F.; Ferreira, F. Nullen, M. P.; Perez-Luna, A. *Synthesis*, **2011**, *9*, 1347.

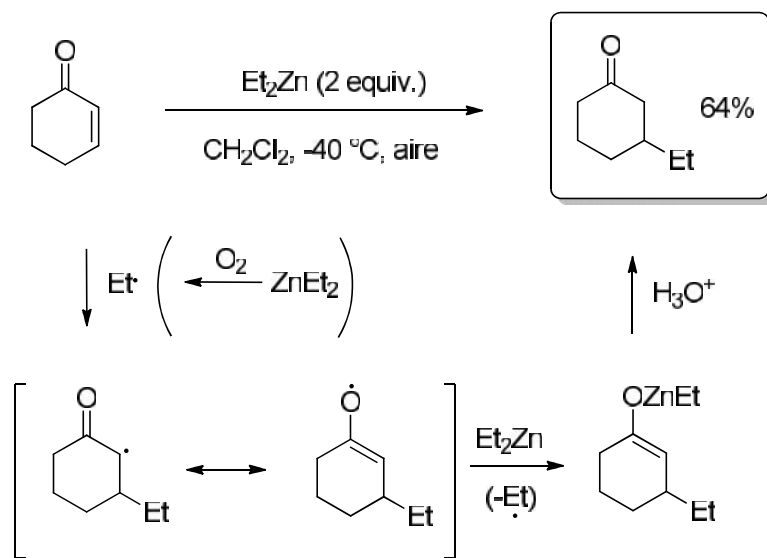
⁴⁰ Tomika, K.; Yamada, K.; Fujijara, H.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4* (20), 3509.

⁴¹ a) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Synlett* **1999**, 1148; b) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9189; c) Bertrand, M. P.; Coantic, S.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3951. d) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Gastaldi, S. *C. R. Chim.* **2002**, 623.

⁴² a) Bazin, S.; Feray, L.; Naubron, J.-V.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 2506; b) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4261; c) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 77.

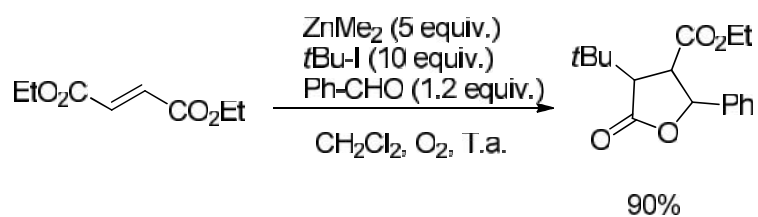
⁴³ Feray, L.; Bertrand, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3164.

⁴⁴ Bertrand, M.P.; Feray, L. R.; Perfetti, N. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9189.



Esquema 2. Reacción radicalaria sobre la ciclohexanona α , β -insaturada.

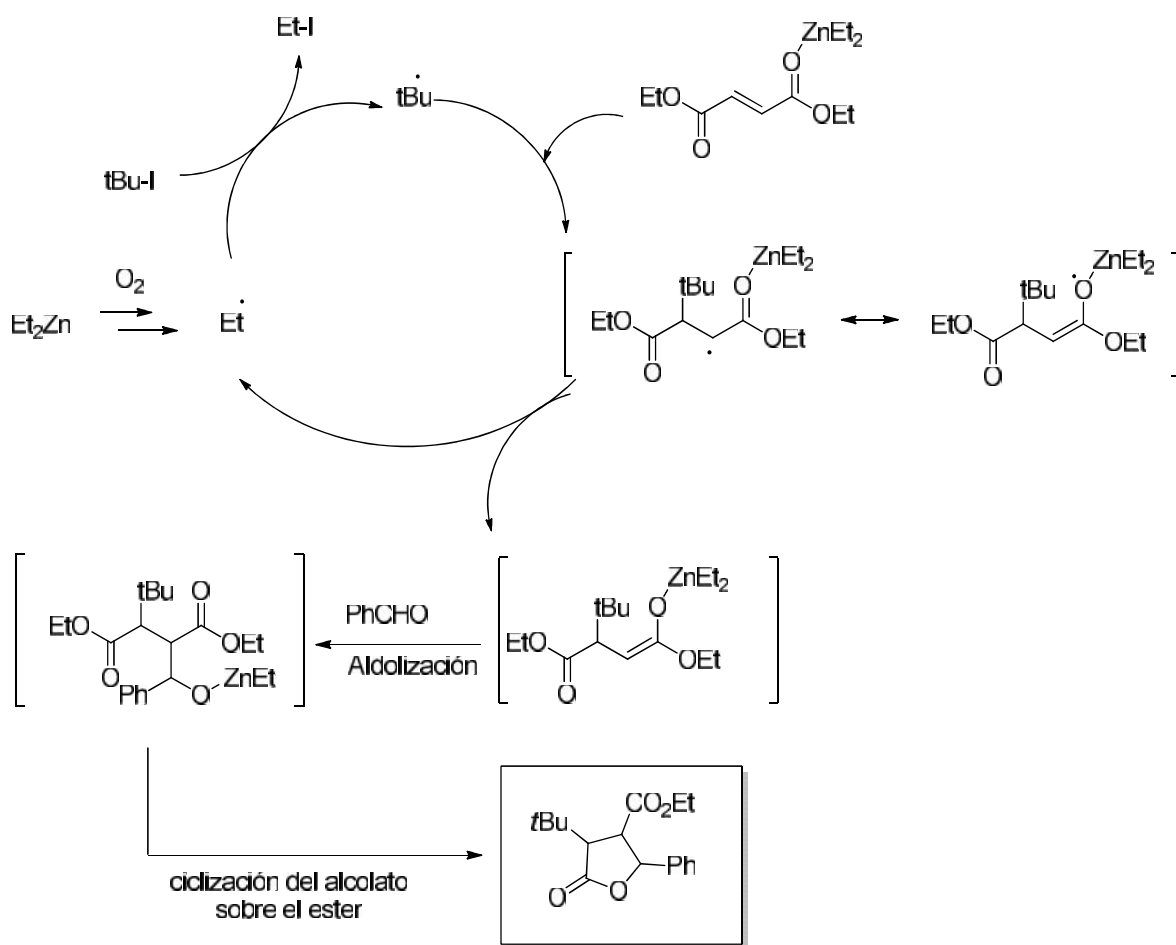
Este mismo grupo⁴⁵ reportó que diésteres α , β -insaturados como el diéster fumárico o maléico, son excelentes aceptores radicalarios en la condensación tándem adición radicalaria/condensación aldólica promovida por dialquilzinc. Con esta metodología, llevaron a cabo la síntesis del ácido *rac*-nefrosteránico (Esquema 3).



Esquema 3

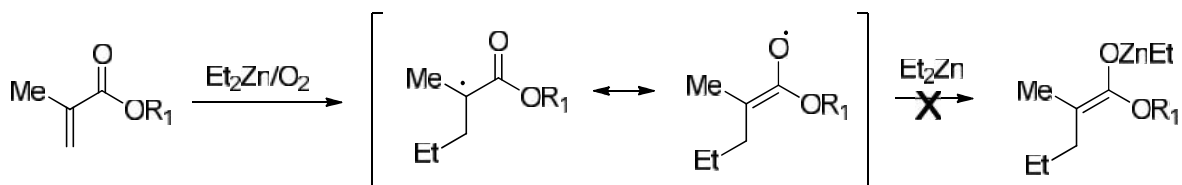
Proponen que la formación del enolato de zinc es promovida por un ataque radicalario y transferencia de zinc. Este enolato reacciona *in situ* con benzaldehído, el alcoholato formado cicla sobre la función éster para generar la lactona correspondiente (Esquema 4).

⁴⁵ Bazin, Z.; Bertrand, M.P.; Feray, L.; Vanthuynne, N.; Siri, D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 77.



Esquema 4.

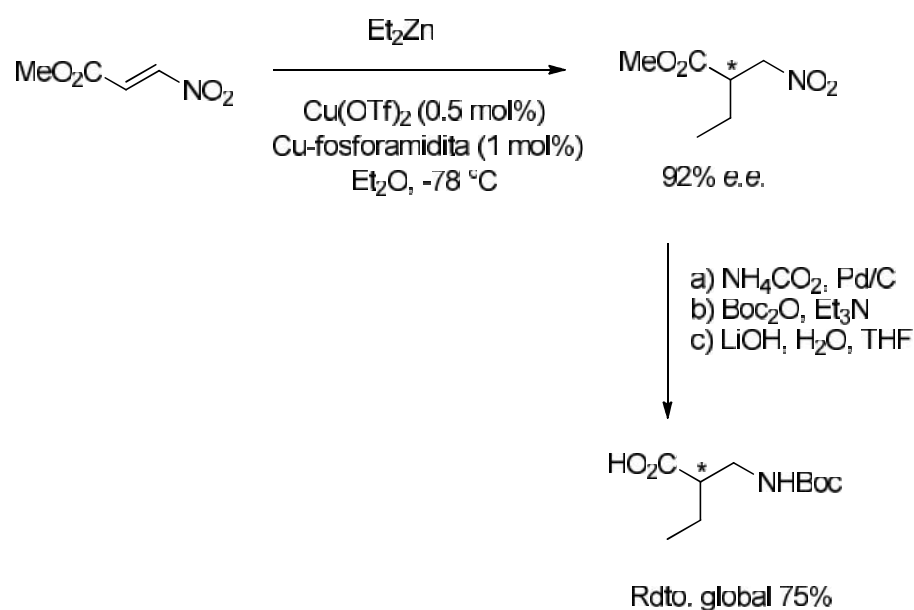
La etapa de transferencia radicalaria de Zinc permite pasar de reactividad radicalaria a una reactividad polar. Sin embargo, se ha reportado que esta transferencia no se promueve en ésteres α,β -insaturados sustituidos en el carbono β .⁴⁶ (Esquema 5).



Esquema 5. Reactividad de ésteres α,β -insaturados sustituidos en el carbono β .

⁴⁶ Renaud, P. A.; Beauseigneur, A. Brecht-Forster, *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79(2), 223.

En el año 2003 Rimkus y colaboradores⁴⁷ reportaron la síntesis de β -homoaminoácidos empleando una catálisis enantioselectiva. Primero llevaron a cabo la adición conjugada de dietilzinc a un nitroalqueno activado, en presencia de triflato de Cobre y el catalizador quiral Cu-fosforamidita accediendo al nitro precursor β -homoaminoácido en un 92% de *e.e.* Posteriormente el β -nitroéster es reducido fácilmente a través de una hidrogenación catalítica de transferencia usando formiato de amonio y Pd/C, seguido de una reacción de protección con di-*ter*-butil dicarbamato y subsecuentemente saponificado para generar el β -homoaminoácido en un 75% de rendimiento global (*Esquema 6*).



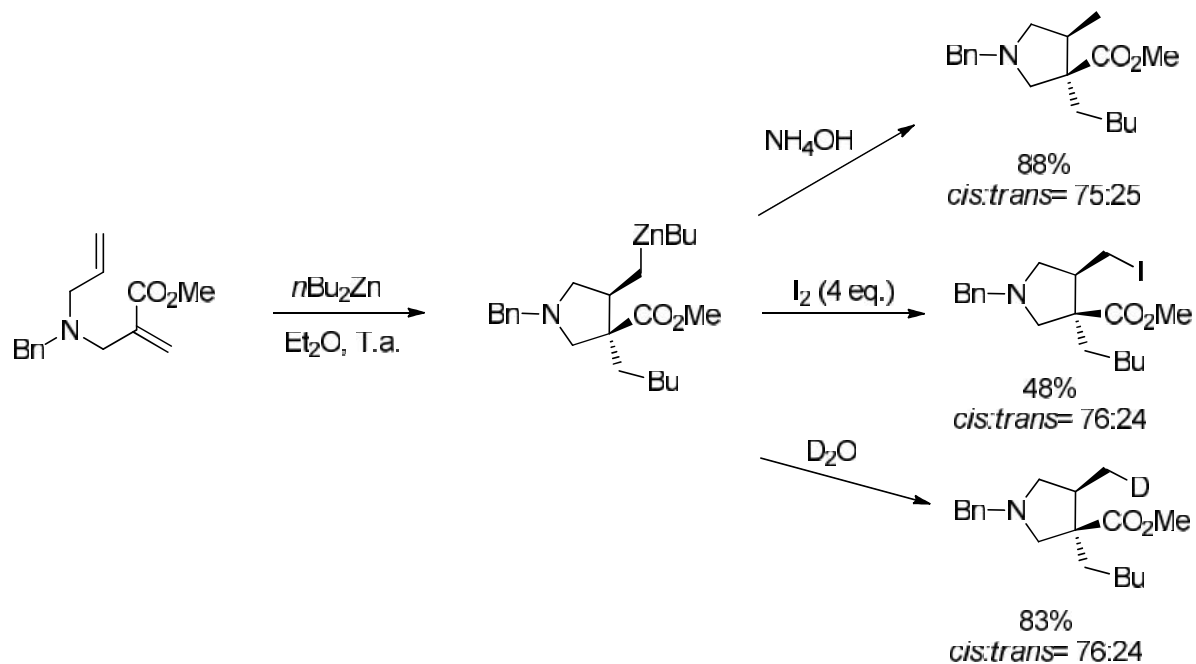
Esquema 6.

El estudio de reacciones de adición de reactivos organozinc de forma radicalaria, también se ha llevado a cabo sobre aminoenoatos, por ejemplo Denes y colaboradores⁴⁸ en el año 2006, reportaron una reacción domino de adición de Michael/carbociclación de organozinc con aminoenoatos. Esta reacción ocurre bajo un mecanismo radical-polar. Primero ocurre una adición-1,4 radicalaria, seguida por una ciclización radicalaria 5-*exo*-trig y subsecuentemente la reducción del radical a una especie organometálica. Por último la especie organometálica es funcionalizada con

⁴⁷ Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 79.

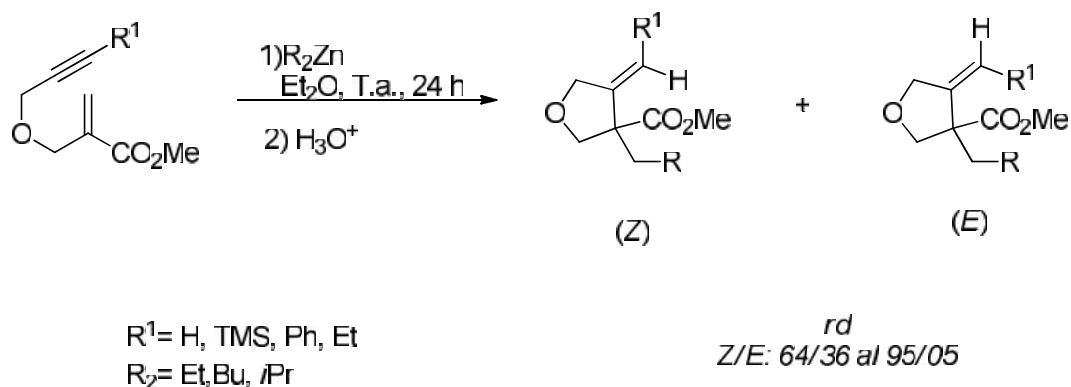
⁴⁸ Denes, F.; Cutri, S.; Perez-Luna A.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6506.

diferentes electrófilos generando preferentemente el isómero *cis*, en rendimientos del 48-88% (*Esquema 7*).



Esquema 7. Reacción domino de adición de Michael/carbociclación de organozinc con aminoenoatos.

Otro ejemplo de dialquilzinc sobre un aceptor de Michael, es el reportado por Pérez-Luna y colaboradores en el año 2008, ellos reportan la síntesis de alquiliden tetrahidrofuranos polisustituídos a través de una reacción tipo domino radical-polar. Para llevar a cabo esta reacción adicionan diferentes dialquilzincs sobre su aceptor de Michael, generando una mezcla de tetrahidrofuranos con un doble enlace exocíclico a favor del isómero *Z* (*Esquema 8*).

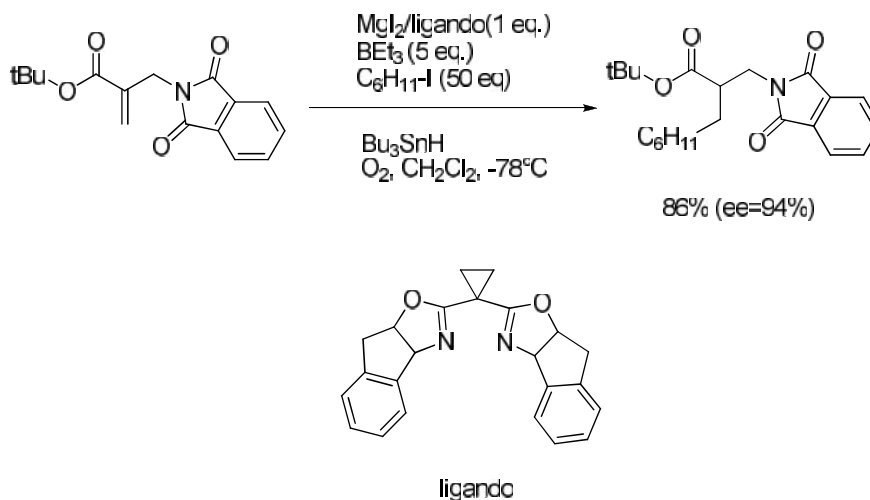


Esquema 8. Reacción de alquiliden tetrahidrofuranos polisustituídos a través de una reacción tipo domino radical-polar

La adición radicalaria sobre aminoenoatos se ha estudiado no solamente con reactivos organozinc, también con una amplia variedad de nucleófilos. A continuación se muestran algunos de los antecedentes más sobresalientes.

Adición radicalaria hacia aminoenoatos.

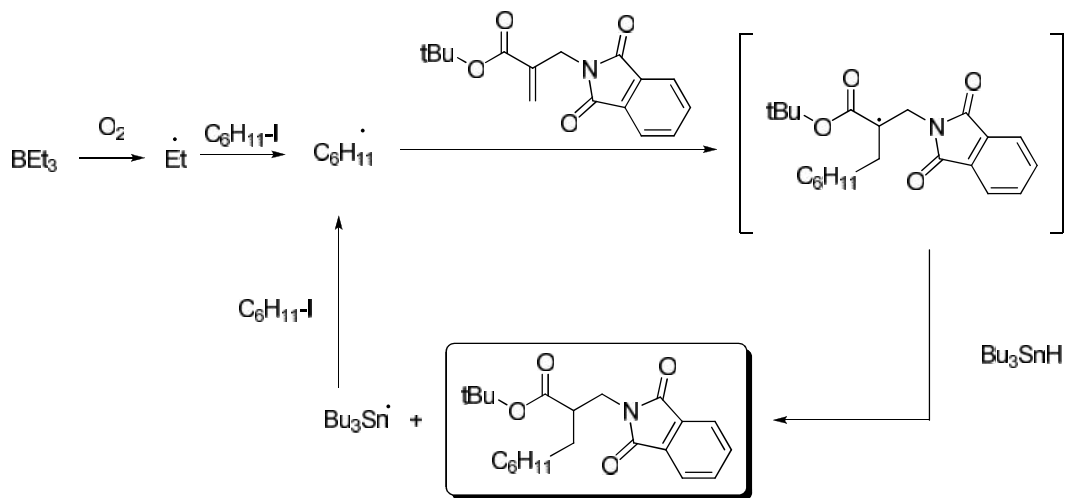
Un ejemplo de la síntesis de α -aminoácidos por vía radicalaria fue descrita por Sibi en el año 2003, este autor utilizó aminoenoatos protegidos para llevar a cabo adiciones 1,4.⁴⁹ (*Esquema 9*).



Esquema 9.

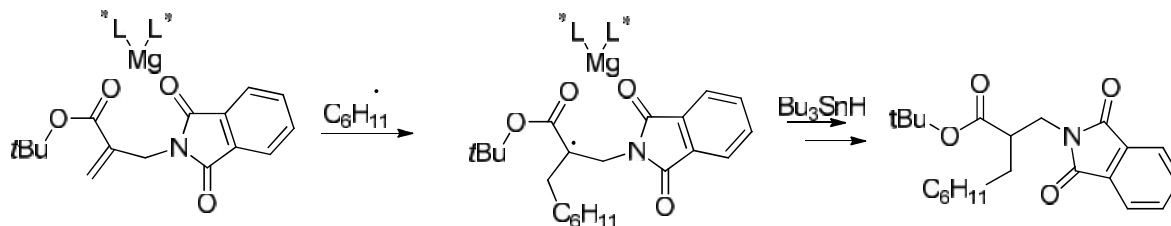
⁴⁹ Sibi, M. P.; Patil, K. *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 1235.

Los trabajos de Sibi fueron realizados con trietilborano y oxígeno como iniciadores radicalarios.⁵⁰ La oxidación de Et₃B con oxígeno forma radicales etilos, posteriormente son formados radicales ciclohexilos por transferencia del átomo de yodo. El radical que se forma después de la adición del radical ciclohexilo, es reducido selectivamente con Bu₃SnH. (Esquema 10).



Esquema 10

Después de la adición del radical ciclohexilo, el intermediario formado es reducido selectivamente con Bu₃SnH gracias al complejo formado con el ácido de Lewis quiral con el sustrato (Esquema 11).



Esquema 11.

⁵⁰ Renaud, P. A.; Beauseigneur, A. Brecht-Forster, *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79(2), 223.

Denes y colaboradores⁵¹ reportaron la síntesis estereoselectiva de pirrolidinas sustituidas a través de una reacción en domino de adición de Michael/Carbociclización de aminoenoatos. Esta reacción ocurre con una mezcla de reactivos organocuprato/organozinc. La diastereoselectividad que obtienen es excelente a favor de la pirrolidina metalada *trans* disustituida (*Esquema 12*).



Esquema 12. Reacción domino -N-alil aminoenoatos.

Dado a que existen pocos reportes de adición 1,4 de dialquilzinc sobre aceptores de Michael específicamente a aminoenoatos, nos dimos a la tarea de utilizar aminoenoatos enantioméricamente puros derivados de (*R*)-*tert*-butan sulfinamida o (*R*)-(-)-2-fenilglicinol como intermediarios para acceder a α -aminoácidos.

El hecho de estudiar este tipo de reacciones con dos diferentes auxiliares quirales radica en que, como resultado de una colaboración bilateral México-Francia, en la cual el grupo de investigación francés utiliza como auxiliar quiral (*R*)-*tert*-butan sulfinamida para llevar a cabo la síntesis de diversos compuestos y nuestro grupo de investigación, utiliza el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con este mismo fin, nos propusimos realizar un estudio comparativo de la utilizad de estos dos auxiliares quirales, hacia la síntesis diastereoselectiva de β -amino ácidos, motivo por el cual se propusieron los siguientes objetivos:

⁵¹ Denes, F.; Chemla, F.; Normant, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3536.

OBJETIVOS

Objetivo general

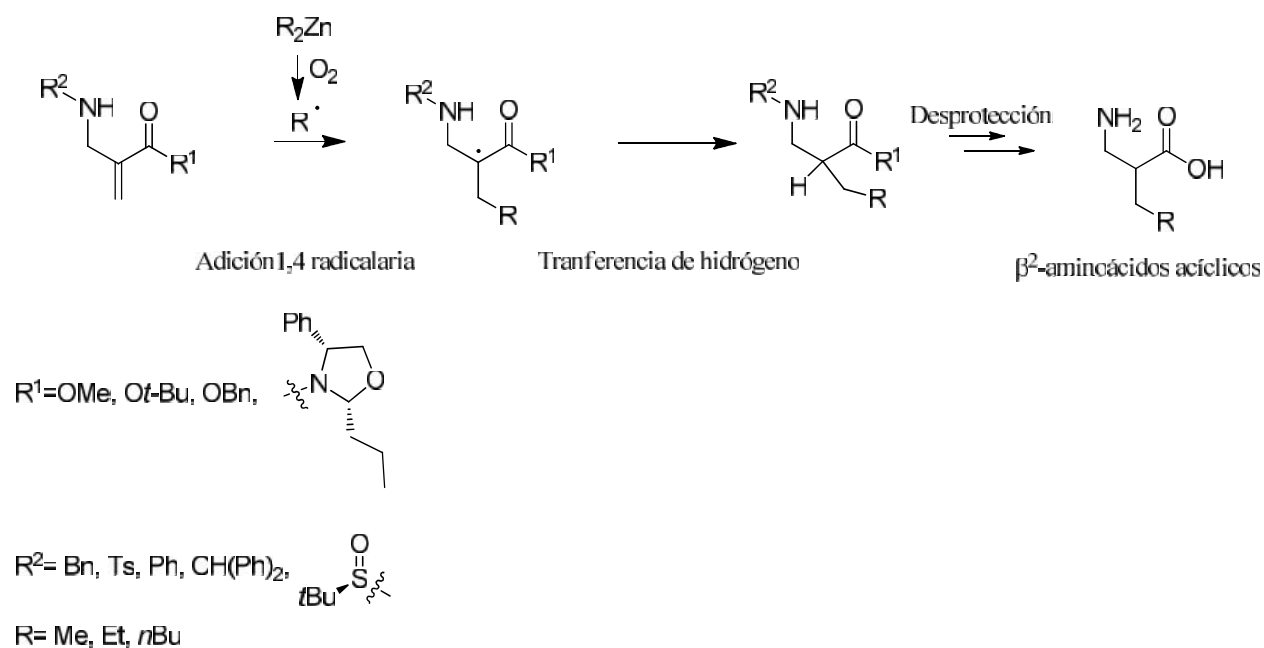
Desarrollar una estrategia sintética para la formación de α -aminoácidos a partir de (*R*)-*tert*-butansulfonamida y de (*2R,4R*)-4-fenil-2-propiloxazolidina derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en elevados rendimientos químicos y estereoquímicos.

Objetivos específicos

- Encontrar las condiciones de reacción (temperatura, disolvente, oxidante y número equivalentes), que permitan la adición de dialquilzinc a diferentes aminoenoatos.
- Determinar la relación diastereomérica de la reacción de adición.
- Proponer un posible mecanismo de reacción que explique la función de dialquilzinc en la adición diastereoselectiva 1,4.
- Llevar a cabo reacciones de aldolización con diferentes electrófilos a partir de los enolatos de zinc formados como resultado de la adición 1,4- radicalaria.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se describen y discuten cada una de las etapas de reacción que hicieron posible la obtención de precursores para la síntesis de β^2 -aminoácidos a partir de la (*R*)-*tert*-butansulfinamida y de la (2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidina (Esquema 13).



Esquema 13. Rección general para la obtención de β^2 -aminoácidos a partir de diferentes aminoenoatos.

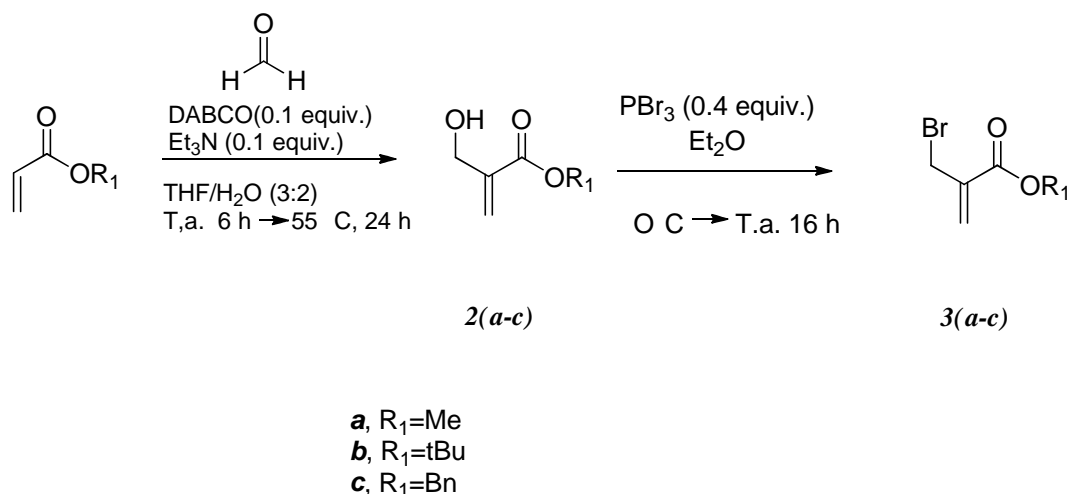
Primero abordaremos la síntesis β^2 -aminoácidos a través de reacciones de adición 1,4-diastereoselectivas con diferentes dialquilzinc en presencia de oxígeno con derivados de *N*-(*tert*-butansulfinil)aminoenoatos.

SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE AMINOENOATOS DERIVADOS DE LA (*R*)-*TERT*-BUTANSULFINAMIDA

Síntesis de *N*-(*tert*-butanesulfinil)aminoenoatos.

Para realizar la síntesis de *N*-(*tert*-butanesulfinil)aminoenoatos enantiopuros fue necesario sintetizar los bromometilacrilatos **3(a-c)**. Estos fueron preparados en dos etapas. Primero preparamos los

hidroximetilacrilatos **2(a-c)** a través de una reacción Baylis-Hillman entre diversos acrilatos y formaldehído. Esta reacción puede realizarse en escala de multigramos pero los rendimientos son relativamente bajos y van del 20 al 23%. Luego, se lleva a cabo la bromación del alcohol alílico, con PBr₃ lo que permitió obtener los compuestos **3(a-c)** en rendimientos que van del 64 al 69% (*Esquema 14*).⁵²

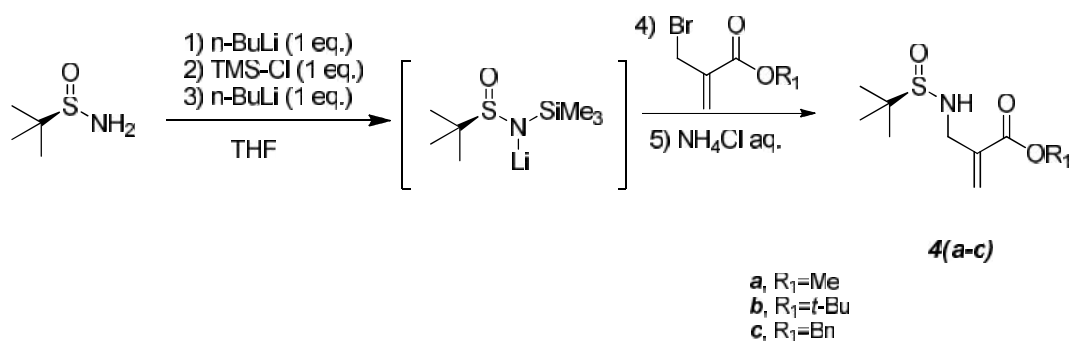


Esquema 14.

Luego, se utiliza la (*R*)-*tert*-butansulfonamida **I**⁵³ para el acoplamiento con los bromometilacrilatos **3(a-c)**. La síntesis se realiza de la siguiente manera, primero se lleva a cabo una primera desprotonación de la (*R*)-*tert*-butansulfonamida **I** con *n*-BuLi, seguido de un ataque nucleofílico del amiduro al cloruro de trimetilsilano (TMS-Cl). La utilización de otro equivalente de *n*-BuLi permite una segunda desprotonación, este nuevo amiduro reacciona con los bromoacrilatos **3(a-c)**. Este tipo de reacción evita los productos de disustitución. La hidrólisis con NH₄Cl, permite la eliminación de TMS para así acceder a las sulfonamidas **4(a-c)**, en rendimientos que van del 36 al 85% (*Esquema 15*).

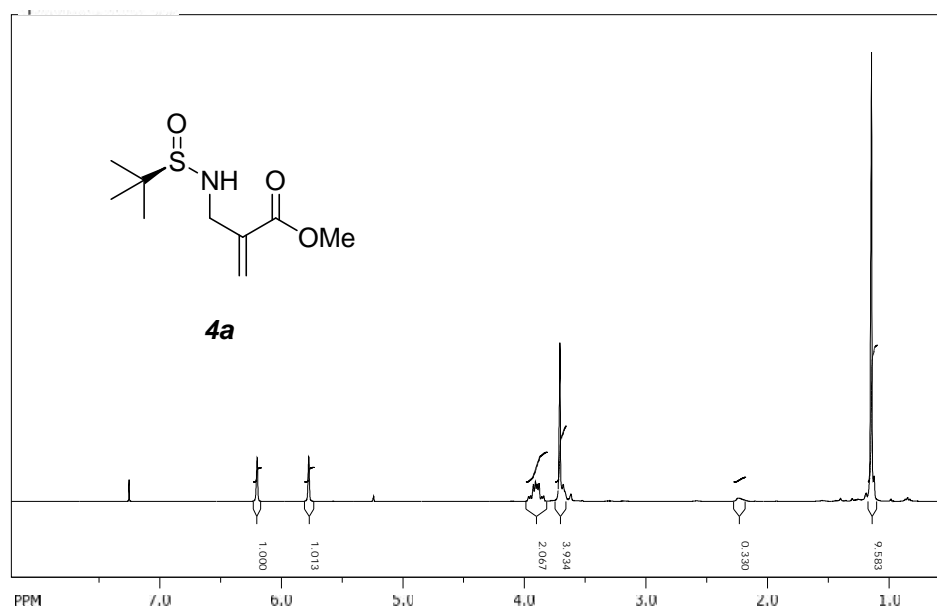
⁵² Para la síntesis de bromometilacrilatos, ver: a) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N.; Sharada, D. S.; Reddy, R. M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8167. b) Grigg, R.; Malone, J. F.; Dorroty, M. R. J.; Heaney, F.; Rajviroongit, S.; Shidharan, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4323.

⁵³ La obtención de la (*R*)- o (*S*)-*tert*-butansulfonamida puede ser preparada en multigramos, metodología establecida por: Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Synth.* **2005**, 82, 157.



Esquema 15. .

Los aminoenoatos fueron analizados por RMN-¹H, corroborando las estructuras propuestas. Por simplificación se detalla la interpretación del aminoenoato **4a**. En 1.18 ppm se observa una señal simple que integra para 9 hidrógenos asignada a los metilos del auxiliar quiral, en 3.68 ppm una señal triple que integra para un hidrógeno asignado NH, en 3.70 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos asignada al metilo de la función éster, en 3.88 y 3.94 ppm se observan dos señales doble de dobles que integran para un hidrógeno cada una asignada a los hidrógenos del metileno con una $J=6.6$ y 15.3 Hz, por último en 5.77 y 6.20 ppm se observan dos señales dobles con una $J=1.2$ Hz asignados a los hidrógenos vinílicos (*Espectro 1*).

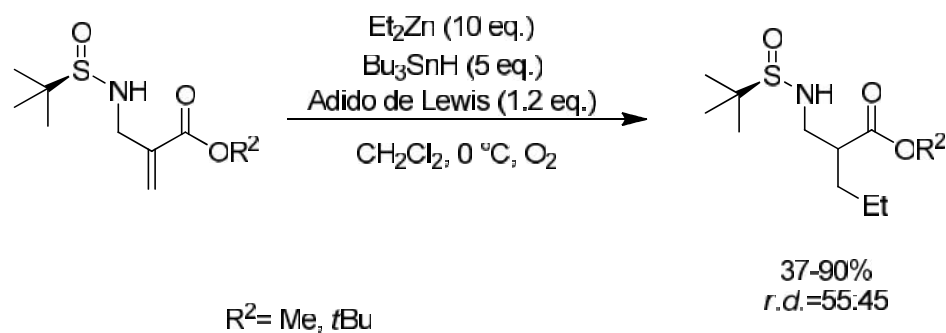


Espectro 1. RMN-¹H del aminoenoato **4a**.

Estudio de la reactividad de dietilzinc frente al aminoenoato *4a*.

La siguiente etapa consistió en determinar las condiciones de reacción que permitieran llevar a cabo la adición radicalaria de dialquilzinc.

En este sentido, es importante mencionar que, Hicham El Ouahabi y colaboradores,⁵⁴ reportaron en el año 2012 la adición 1,4 de dietilzinc sobre aminoenoatos derivados de la (*R*)-*tert*-butansulfonamida, utilizan oxígeno como iniciador radicalario, el radical que se forma es reducido selectivamente con Bu₃SnH. Los rendimientos que obtienen van del 37-90%, pero la relación diastereoisomérica es baja 55:45 (*Esquema 16*).



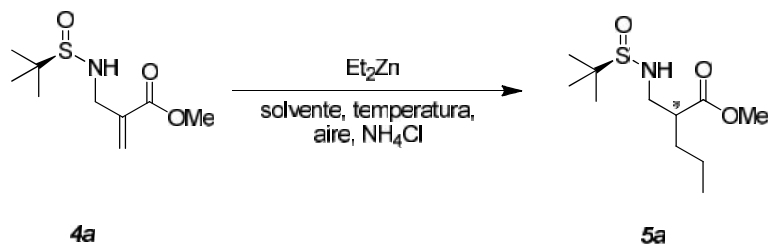
Esquema 16. Adición radicalaria a aminoenoato utilizando Bu₃SnH.

Tomando como referencia los resultados anteriores, se trató de encontrar las condiciones de reacción que aumenten los rendimientos químicos y estereoquímicos. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

Para encontrar las condiciones óptimas de reacción para la adición 1,4 diastereoselectiva de dietilzinc, se llevó a cabo la variación de los siguientes parámetros (*Esquema 17*):

⁵⁴ Tesis de maestría de Hicham El Ouahabi, Francia, 2012.

1. Estudio del agente oxidante (aire) sobre el sistema.
2. Variación de la temperatura.
3. Variación en el número de equivalentes de dietilzinc.
4. Influencia del disolvente en la reacción.



Esquema 17. Reacción general para la adición de dialquilzinc a aminoenoato.

1. Efecto del agente oxidante.

Se llevó a cabo la adición de aire al sistema, variando la cantidad y velocidad de adición, obteniendo el producto de adición esperado. En la siguiente tabla se muestran los resultados de adición de aire, observando que cuando la adición fue más lenta no hubo una conversión total de la materia prima (exp. 1), al contrario cuando la adición fue muy rápida, hubo una conversión arriba del 90%, sin embargo la relación diastereomérica fue de 57:43. Finalmente, los mejores resultados fueron obtenidos cuando se adicionaron 0.5mL de aire/min (20mL aire), obteniendo una conversión arriba del 90% y una relación diastereomérica de 73:27 (exp. 3) (Tabla 1).

Exp.	Velocidad de aire mL/min (20mL) ^a	Tiempo (h)	Conv. (%) ^c	Rdto. (%)	r.d. ^b
1	0.25	2.5	80	75	64:36
2	1.0	5	93	70	57:43
3	0.5	2.5	94	68	66:34
4	0.5	2	100	69	73:27

^aLa adición de aire fue con ayuda de un equipo de presión.

^bLa medición de la relación diastereomérica fue a través del análisis del crudo por RMN.

^cLos rendimientos fueron calculados con un estándar interno: bifenilo

Tabla 1.

Cabe resaltar que cuando se adiciona el dietilzinc y el aire *in situ* los excesos diastereoméricos disminuyen, por el contrario cuando se adiciona el dietilzinc y se deja en agitación por espacio de 1h, y luego se adiciona el aire, la relación diastereomérica es mejor, esto puede deberse a que se permite que se quelate el aminoenoato con el Et_2Zn (Figura 5).

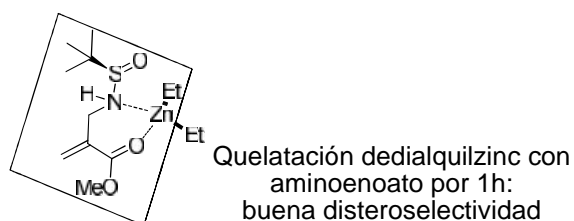


Figura 5.

2. Efecto de la temperatura.

El primer intento para llevar a cabo la reacción de adición fue a una temperatura de -33°C , observando una relación diastereomérica de 73:27. La disminución de la temperatura de reacción a -78°C resultó en la disminución del rendimiento químico y estereoquímico. Este mismo efecto se observó cuando la reacción se llevó a cabo a 0°C , concluyendo que, los mejores resultados fueron a -33°C (Tabla 2).

Exp.	Temp ($^\circ\text{C}$)	Rdto (%)	r.d.
1	-33	75	73:27
2	-78	60	57:43
3	0	68	63:37

Tabla 2

3. Número de equivalentes de dietil zinc.

Se encontraron las condiciones de número de equivalentes de Et₂Zn necesarios para llevar a cabo la adición, observando que cuando se adicionan menos de 5 equivalentes no hay una conversión completa de la materia prima, al adicionar 5 equivalentes de Et₂Zn hay una conversión del 100%. Comprobamos que el aumento en el número de equivalentes de Et₂Zn no afecta el rendimiento estereoquímico de manera significativa (*Tabla 3*).

Exp.	Et ₂ Zn (Equiv.)	Conv. (%)	Rdto. (%)	r.d.
1	4	80	72	72:28
2	5	100	70-75	73:27
3	6	100	79	65:35

Tabla 3.

4. Influencia del disolvente.

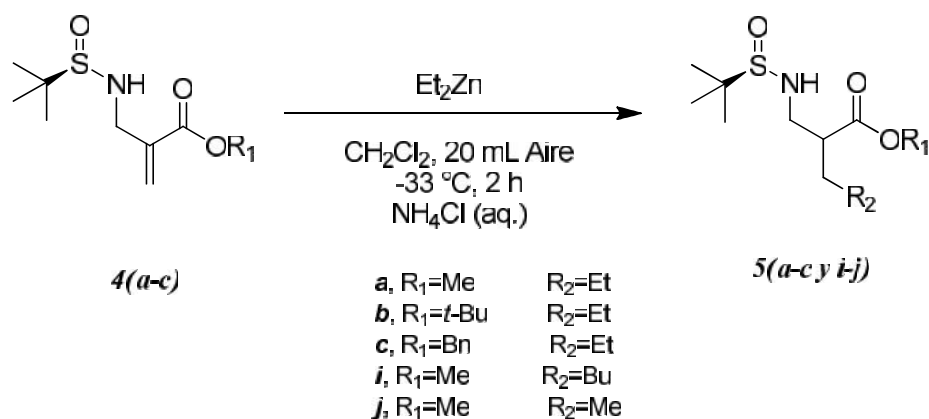
Se realizó un estudio sobre la influencia del disolvente en la reacción de adición de Et₂Zn. Las reacciones anteriores se realizaron en diclorometano como disolvente observando una relación diastereomérica 73:27. Buscando mejorar rendimientos y selectividades se decidió llevar a cabo esta reacción con disolventes menos polares tales como éter etílico, tolueno y hexano, observando que, cuando fue utilizado éter etílico el rendimiento fue menor al 50% y no hay una conversión total, en cambio cuando se utilizó tolueno se observa que la relación diastereomérica es similar al resultado obtenido con diclorometano, pero en este caso el rendimiento químico mejora, por último se encontró que al usar un disolvente menos polar (hexano), se obtiene la mejor relación diastereomérica (85:15) al igual que mejor rendimiento químico, el cual fue del 88% (*Tabla 4*).

Exp.	Disolvente	Conv. (%)	Rdto. (%)	r. d.
1	Diclorometano	100	75	73:27
2	Éter etílico	75	45	70:30
3	Tolueno	100	82	75:25
4	Hexano	100	88	85:15

Tabla 4

Estudio de la reactividad de dialquilzincs frente a los aminoenoatos **4(a-c y i-j)**.

Una vez determinadas las condiciones óptimas de reacción para la adición de Et_2Zn al sustrato **4a**, se llevó a cabo esta reacción con los diferentes aminoenoatos **4(a-c)** y diversos dialquilzinc como: dietilzinc, dibutilzinc y dimetilzinc (*Esquema 18*).



Esquema 18. Adición de dialquilzinc a aminoenoatos.

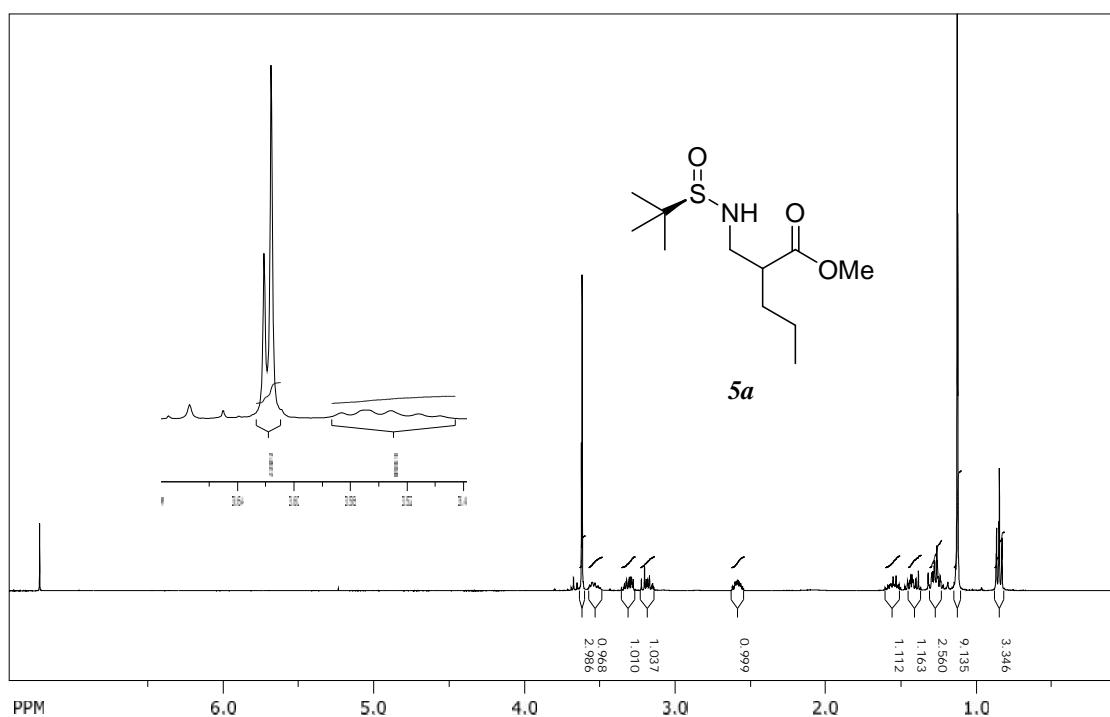
En la siguiente tabla se puede ver que es factible el uso de diferentes aminoenoatos frente a diversos dialquilzincs. Por ejemplo, cuando el sustrato es un aminoenoato de *ter*-butilo **4b** o bencilo **4c** frente al dietilzinc se obtiene el producto de adición con un rendimiento igual o mayor al 70% con

una relación diastereomérica de 79:21 y 70:30 respectivamente. Al utilizar el aminoenoato de metilo **4a** frente a diterbutilzinc, se obtienen resultados similares a los anteriores, sin embargo cuando se utilizó dimetilzinc se observó por CCF sólo trazas del producto esperado y recuperación de la materia prima (*Tabla 5*).

Exp.	R ₁	R ₂	Compuesto	Rdto. (%)	r. d.
1	Me	Et	<i>5a</i>	75	74:26
2	<i>t</i> -Bu	Et	<i>5b</i>	70	79 21
3	Bn	Et	<i>5c</i>	76	70 30
4	Me	Bu	<i>5h</i>	71	66:34
5	Me	Me	<i>5i</i>	trazas	----

Tabla 5.

A continuación se describe el análisis espectroscópico del compuesto de adición **5a**. En el espectro de RMN ¹H se observa una señal triple en 0.84 ppm con una $J=7.2$ Hz, asignado al metilo de la cadena alifática, en 1.120/1.124 se observa una señal simple que integra para 9 hidrógenos (observamos la contribución del otro diastereoisómero), en 1.26, 1.43, 1.54, 2.60, 3.19 3.31 y 3.55 aparecen señales múltiples asignadas a los metilenos y en 3.616/3.621 observamos dos señales simples con una relación diastereomérica 74:26 (*Espectro 2*).



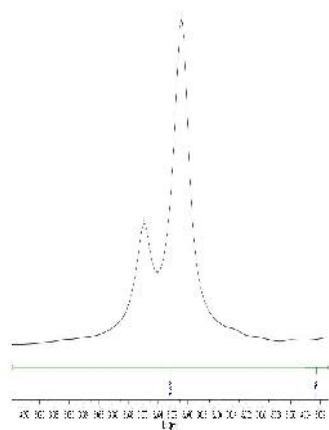
Espectro 2. RMN-¹H del producto de adición 5a.

Influencia de triflato de zinc (ácido de Lewis) en la diastereoselectividad.

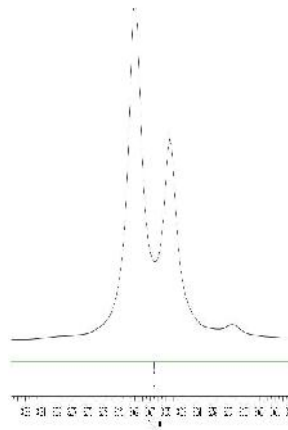
Con el fin de mejorar la diastereoselectividad, se estudió la influencia del triflato de zinc como ácido de Lewis. Se obtiene un rendimiento del 70% y una disminución de la diastereoselectividad, este último dato llamó nuestra atención debido a que es favorecido el otro diastereoisómero.

En el espectro de RMN-¹H se hace una expansión donde aparece la señal -CH- del centro estereogénico, en el espectro del lado izq. se muestra cuando la reacción se lleva a cabo sin la presencia del ácido de Lewis y en el espectro del lado derecho con presencia del ácido de Lewis (*Espectro 3*).

Reacción con Et₂Zn (sin ácido de Lewis)



Reacción con Et₂Zn y Zn(OTf)₂ (con ácido de Lewis)

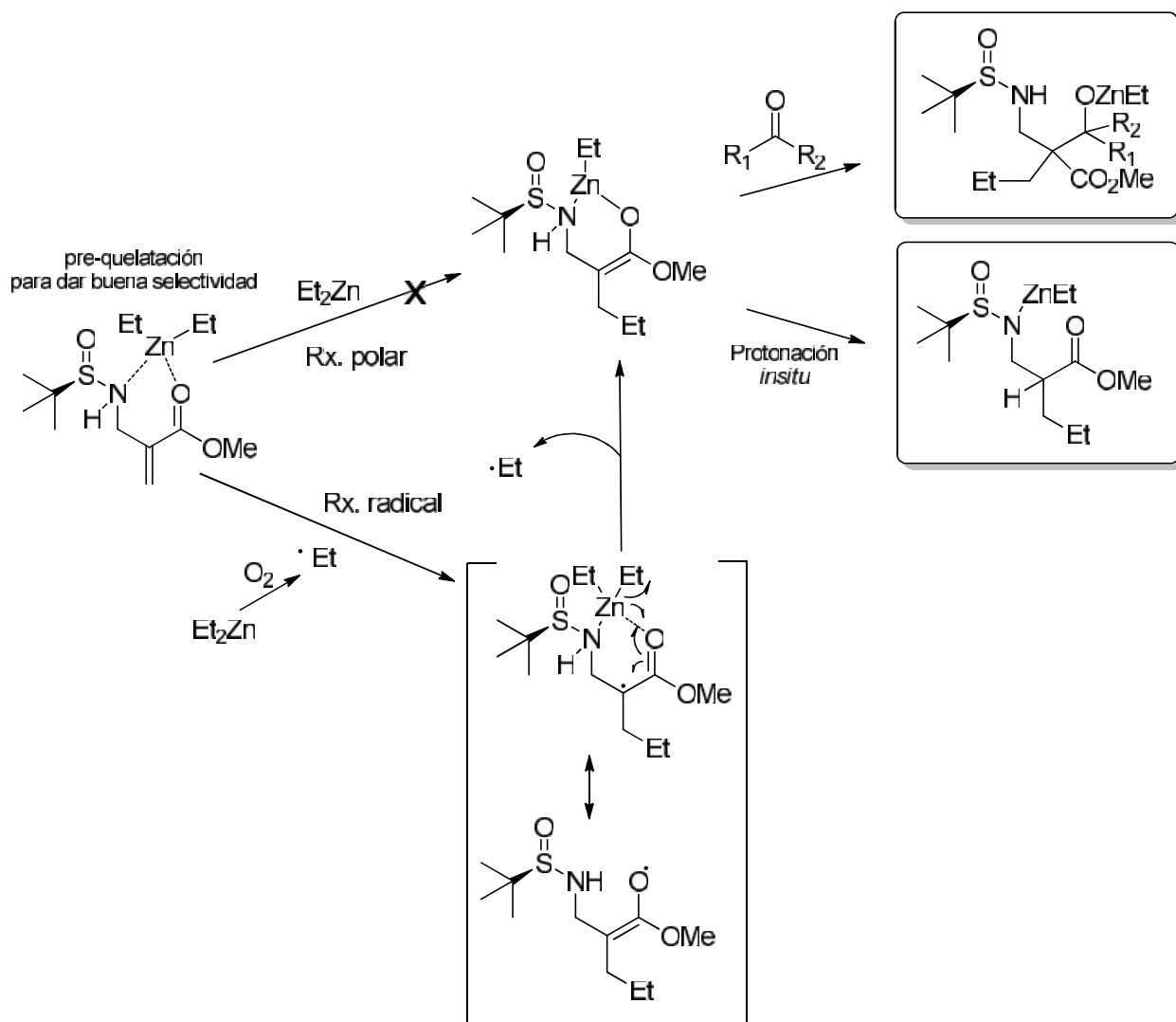


Espectro 3. Comparación de espectros sin adicionar un ácido de Lewis y con ácido de Lewis, en reacción de adición 1,4 radicalaria.

Estudio del mecanismo de reacción.

Con el fin de explicar cómo es la adición del dialquil Zinc al sistema α, β -insaturado, en el siguiente mecanismo de reacción se muestran las dos posibilidades en que puede ocurrir la adición. Una de ellas es que el dietilzinc se adicione de manera iónica formando el correspondiente enolato, posteriormente es extraído el Hidrógeno del átomo de nitrógeno y finalmente a través de una hidrólisis se obtiene el producto deseado.

La otra posibilidad es que ocurra la adición de dietilzinc de manera radicalaria en presencia de oxígeno formándose el radical etilo, después el radical etilo se adiciona formándose el radical enoxilo correspondiente. Luego, este intermediario elimina un radical etilo para generar el enolato que lleva al producto final (*Esquema 19*).



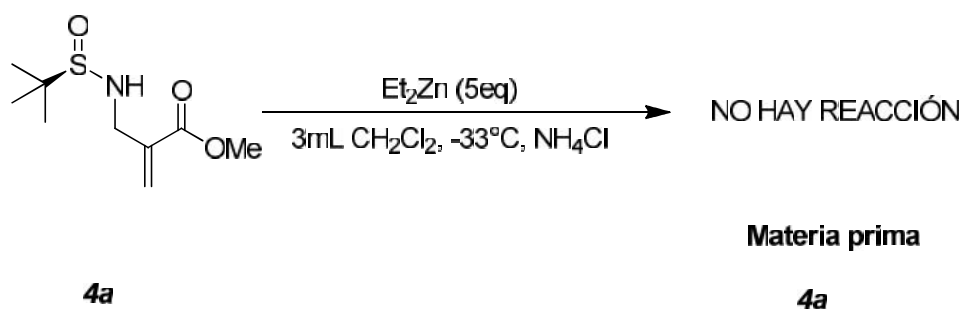
Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto para la adición de dialquilzinc sobre aminoenoatos.

Para demostrar o evidenciar el mecanismo que sigue este tipo de reacciones se consideraron las siguientes postulaciones:

- Omitir la adición del agente oxidante o el iniciador radicalario, para demostrar si la reacción es radicalaria o polar.
- Adicionar al sistema un halogenuro de alquilo para evidenciar si ocurre transferencia de átomos con el dietil zinc.

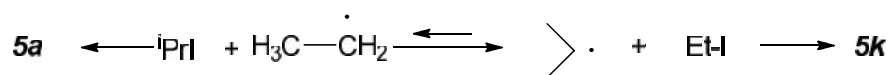
- Llevar a cabo la deuteración del átomo de Nitrógeno del aminoenoato para observar si este átomo tiene participación en el mecanismo de reacción.

De acuerdo a la hipótesis antes mencionada, la primera evidencia para conocer el mecanismo de reacción, fue adicionando el Et_2Zn al aminoenoato, sin presencia de aire (en atmósfera de argón). La reacción fue monitoreada por CCF, observando sólo materia prima, demostrando que la reacción necesita de aire para llevarse a cabo, entonces, en la primera parte del mecanismo la adición del etilo al sistema α,β -insaturado es radicalaria (*Esquema 20*).



Esquema 20.

El segundo punto de nuestra hipótesis es adicionando yoduro de isopropilo y dietilzinc, con el fin de demostrar si hay una transferencia del átomo de yodo para formar el radical isopropilo que es más estable. Para que esto suceda era necesaria en primera instancia la formación de un radical etilo.⁵⁵ (*Esquema 21*).

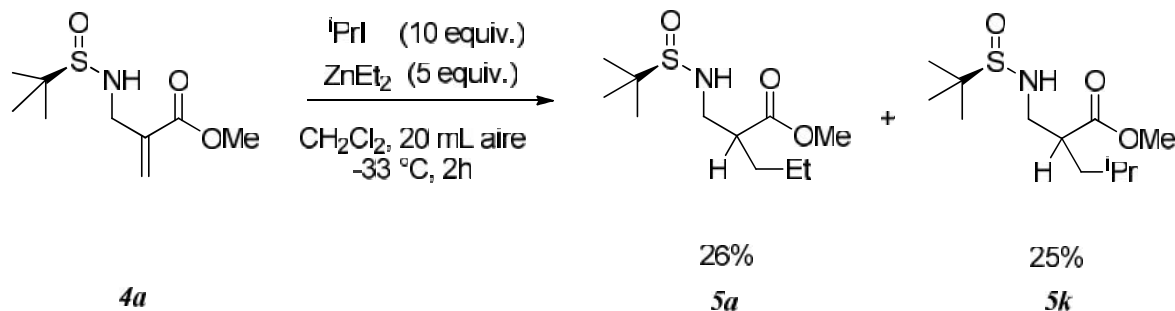


Esquema 21.

Efectivamente se observó en CCF la formación de dos productos con R_f diferente, que al ser separados por columna y analizados por RMN se comprobó que se obtuvo la adición del radical

⁵⁵ Feray, L.; Bertrand, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3164

etilo e isopropilo en rendimientos del 26 y 25% respectivamente, entendiendo que si hubo una transferencia de átomo, formando los radicales etilo e isopropilo (*Esquema 22*).

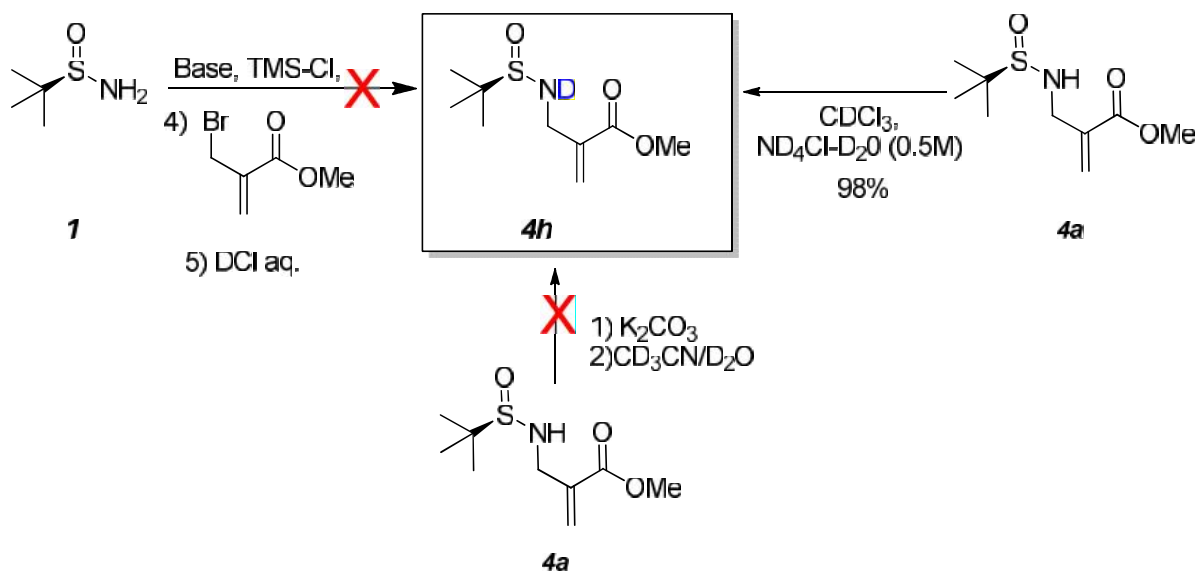


Esquema 22. Formación de radicales etilo e isopropilo por transferencia de átomo.

Por último, para saber si existe la participación del átomo de Hidrógeno unido al Nitrógeno en el mecanismo de reacción, se llevó a cabo la deuteración de NH del aminoenoato **4a**. Como se muestra en el esquema siguiente una de las alternativas fue utilizar la (*R*)-*tert*-butansulfonamida **1**, haciendo el acoplamiento con el bromometilacrilato **3a** y finalmente llevar a cabo la hidrólisis con DCl, accediendo a las sulfonamida **4h** deuterada, sin embargo no fue posible obtenerla. Otro experimento fue siguiendo la metodología de Bew y colaboradores,⁵⁶ se trató el sustrato **4a** con carbonato de potasio en un sistema bifásico acetonitrilo deuterado/agua deuterada, sin embargo no fue satisfactoria esta reacción para nuestro sustrato.

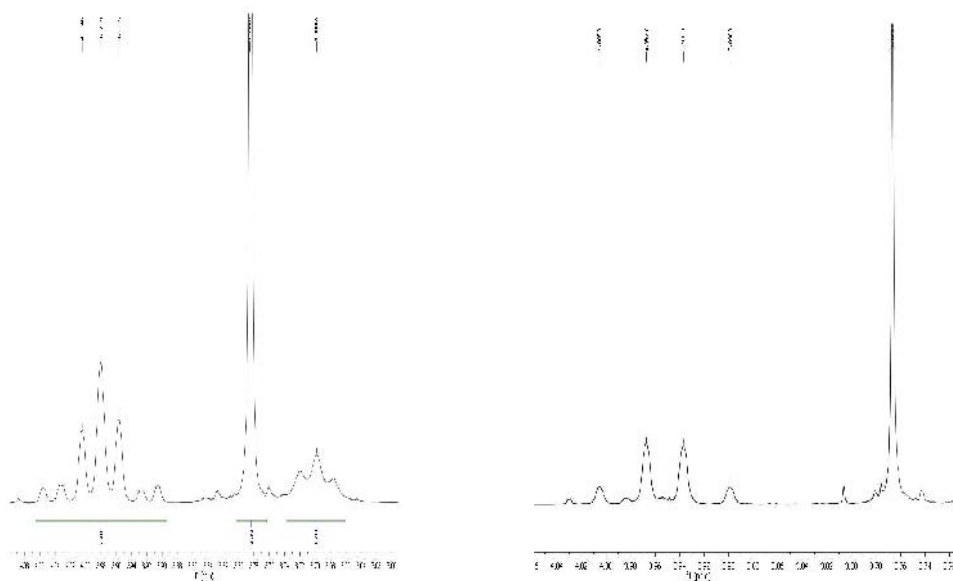
Afortunadamente se pudieron encontrar las condiciones óptimas de reacción para hacer el intercambio de hidrógeno por deuterio, esto es al disolver el aminoenoato **4a** en cloroformo deuterado, por otra parte se prepara una solución 0.5 molar de ND₄Cl en D₂O, la cual se adiciona al sistema para obtener un sistema bifásico, esta reacción es monitoreada por CCF, obteniendo el compuesto deuterado **4h** en un rendimiento del 98% (*Esquema 23*).

⁵⁶ Bew, S. P.; Hiatt-Gipson, G. D.; Lovell, J. A. Poullain, C. *Organic letters*, **2012**, 14 (2), 456.



Esquema 23. Deuteración del NH del aminoenoato 4h.

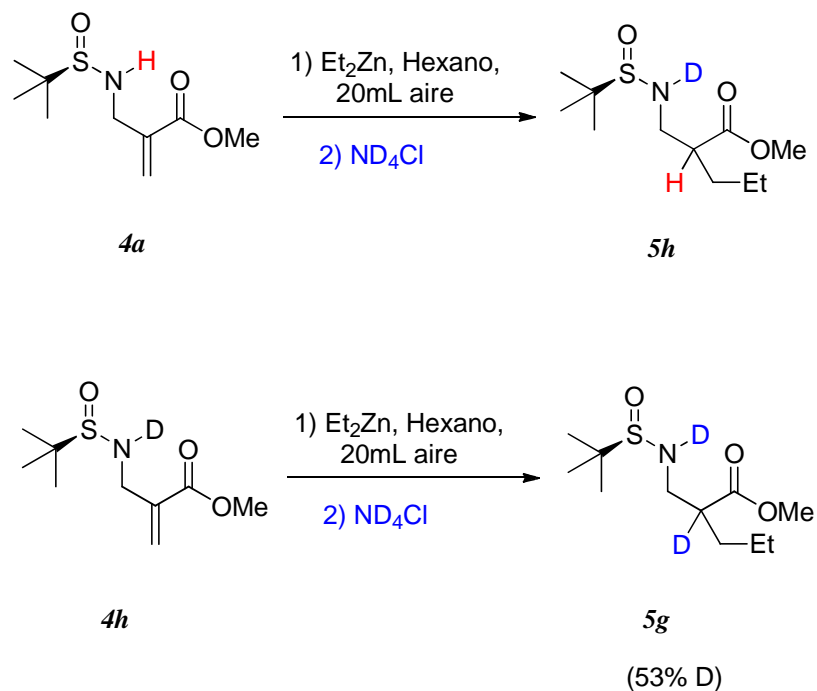
En el espectro de RMN- ^1H (lado izquierdo) se muestran las señales características del compuesto **4a**, en 3.70 ppm se observa una señal tripe que integra para un hidrógeno asignado al hidrógeno del NH, en 3.76 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignado a los hidrógenos del OMe y en 3.90 ppm se observa un sistema AB, que integra para dos hidrógenos asignados a los hidrógenos del grupo metileno. Al comparar el espectro de RMN- ^1H (lado derecho) para el compuesto deuterado **4h**, se observa la desaparición de la señal del NH en 3.70 ppm, también se observa la desaparición del sistema AB, ahora observando una señal más simple asignada al metileno (*Espectro 4*).



Espectro 4.

Al tener en nuestras manos el compuesto deuterado **4h**, la tercera hipótesis para explicar el mecanismo de reacción sobre la participación del NH o ND en la reacción de adición del Et₂Zn, se llevó a cabo de la siguiente manera.

Por una parte se coloca el aminoenoato no deuterado **4a** y por otra el aminoenoato deuterado **4h**, Se llevan a cabo por separado la adición 1,4 diastereoselectiva bajo las condiciones previamente establecidas, sólo variando la última etapa (hidrólisis), la cual se hizo con una solución de cloruro de amonio deuterado 0.5 molar, esta se adiciona a la mezcla de reacción (*Esquema 24*).



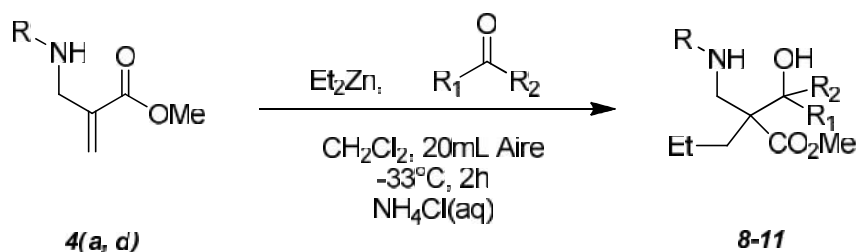
Esquema 24. Reacción de participación del NH o ND en la reacción de adición del Et_2Zn ,

Fueron analizados los crudos de reacción RMN- ^1H , observando una incorporación del deuterio en un 53% observando que el Hidrógeno del átomo de Nitrógeno participa en el mecanismo de reacción quedando el H en el nuevo centro estereogénico (compuesto **5h**).

Para el segundo caso observamos que el deuterio se incorpora en la última etapa del mecanismo de reacción al llevar a cabo la hidrólisis, podemos explicar que en el mecanismo de reacción la primera parte de la reacción es vía radicalaria, posteriormente pasa a polar para así acceder a los productos de adición. (Ver *Esquema 19*).

Reacciones de aldolización 1,4-Tandem de los aminoenoatos **4a** y **4d**.

De acuerdo al mecanismo antes planteado se anuncia que existe la presencia de un enolato como intermediario proveniente de la reducción del radical enoxilo por transferencia del átomo de zinc. Si esta afirmación es correcta se puede llevar a cabo reacciones de aldolización con los aminoenoatos correspondientes. Se realizaron pruebas de aldolización con aminoenoatos derivados de la (*R*)-*tert*-butansulfinilamida **4a** y con el derivado de la difenilmetamamina **4d**. Se encontró que la adición del dietilzinc y el correspondiente electrófilo deben de ser adicionados *in situ* para obtener exclusivamente los productos de aldolización (*Esquema 25*).



Esquema 25. Reacción de aldolización 1,4-Tandem con diferentes aminoenoatos.

Los electrófilos que se utilizaron fueron los siguientes: benzaldehído, acetona, ciclohexanona. Éstos se resumen en el siguiente esquema. Se puede observar en los tres primeros experimentos que se hizo reaccionar el aminoenoato quiral **4a** con acetona, ciclohexanona y benzaldehído que se obtienen los correspondientes productos de aldolización en rendimientos que van del 78 al 86%. Con respecto a la relación diastereomérica fue de 79:21 y 75:25 con acetona y ciclohexanona respectivamente y cuando el sustrato se hizo reaccionar con benzaldehído la relación diastereomérica fue de 40:28:18:14. Otras aldolizaciones fueron al hacer reaccionar el aminoenoato derivado de la difenilmetamamina **4d** con la ciclohexanona obteniendo un rendimiento del 67%, mientras que con benzaldehído el rendimiento fue 88% y una relación diastereomérica de 65:35 (*Figura 6*).

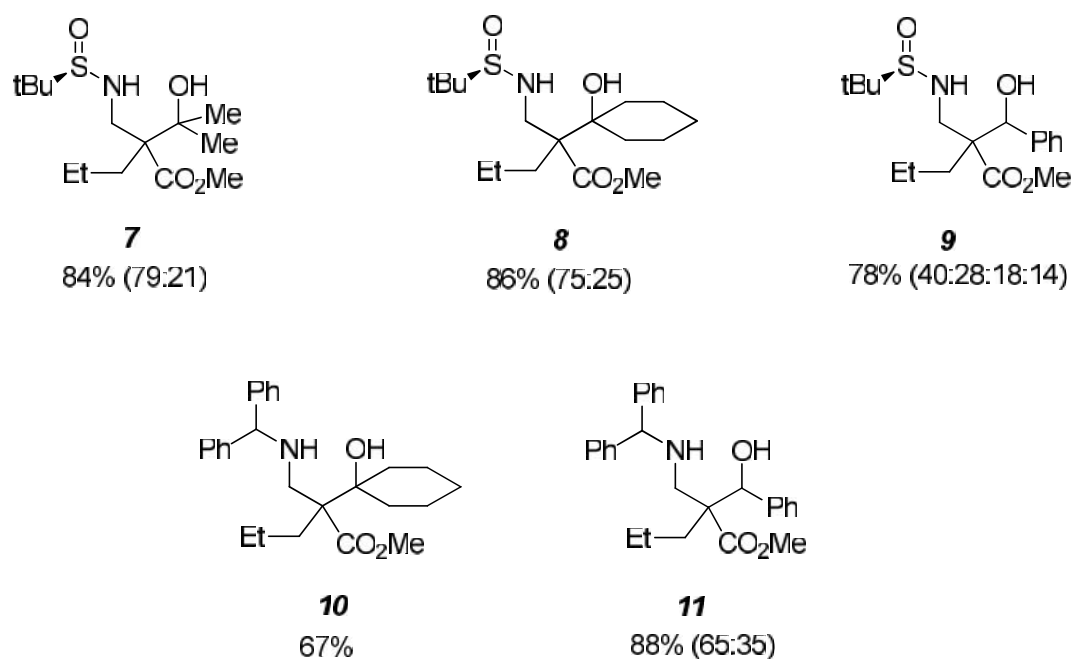
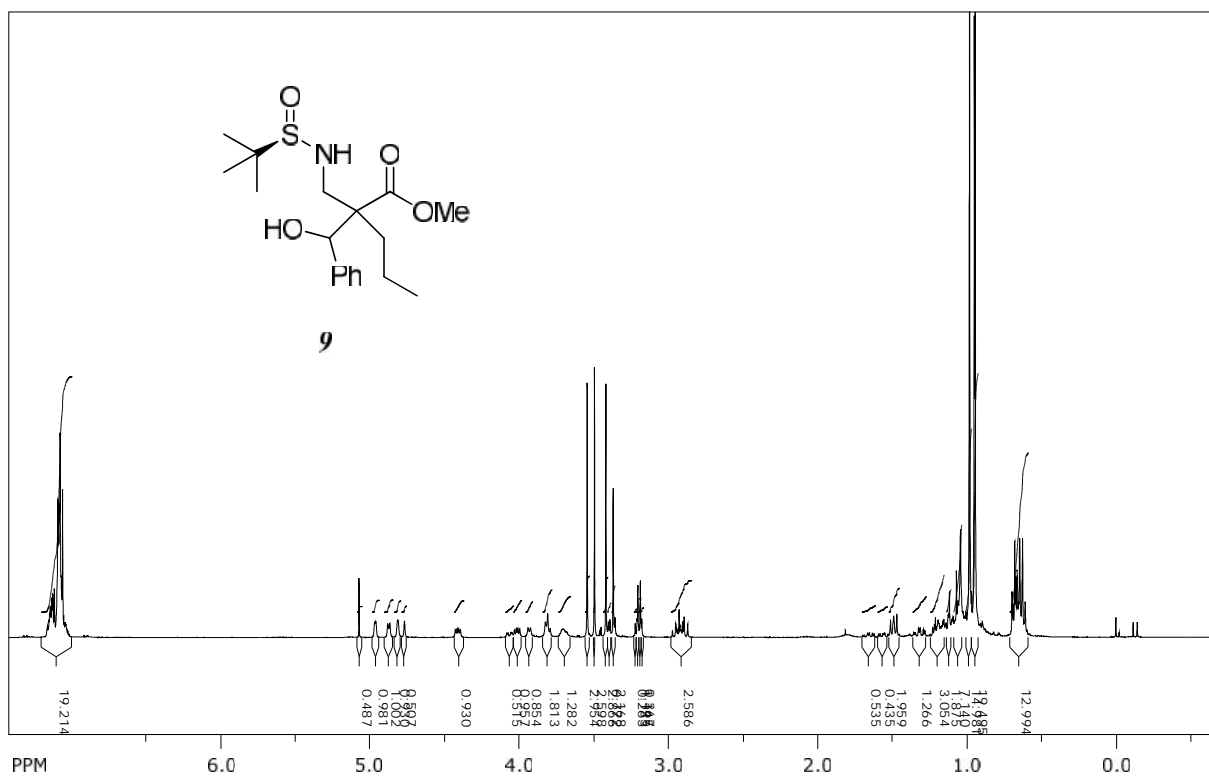


Figura 6. Productos de aldolización 1,4-Tandem.

A continuación se muestra el espectro de RMN-¹H del producto de aldolización **9**. En 1.18/1.19/1.20 ppm aparece una señal simple que integra para 9 hidrógenos asignados a los metilos del *ter*-butilo, en 3.47/3.51/3.59/3.64 ppm se observa una señal simple que integran para 3 hidrógenos asignados al OMe y en 5.01/5.03/5.10/5.19 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno con una $J = 5$ Hz asignado al hidrógeno del nuevo centro estereogénico, las demás señales corresponden con la estructura propuesta (*Espectro 5*).



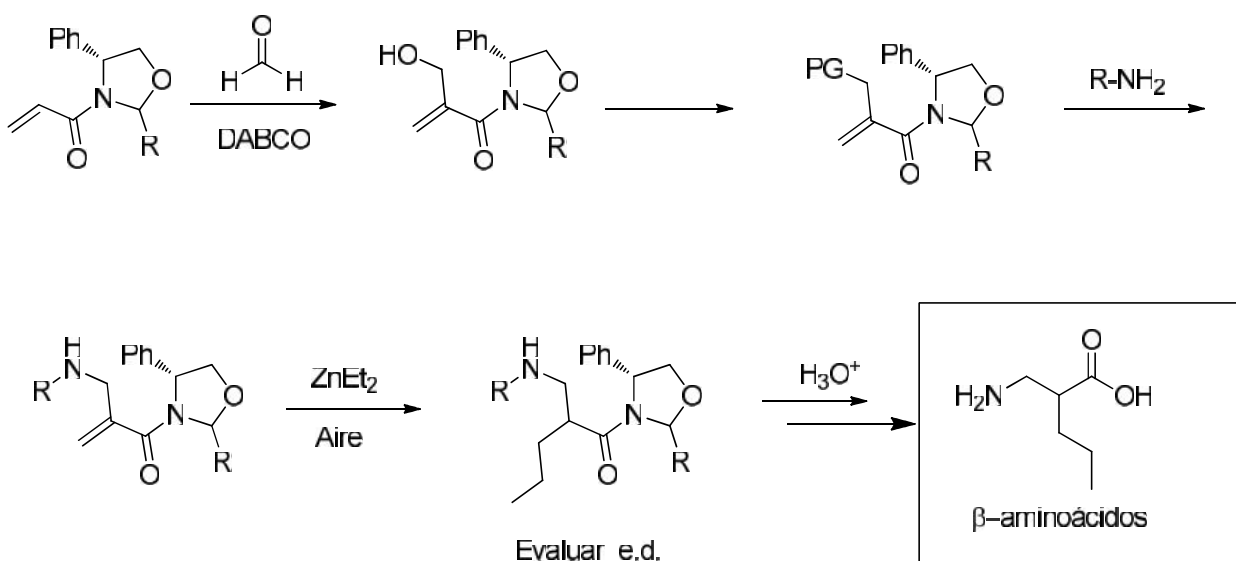
Espectro 5. RMN-¹H del producto de aldolización 9.

Como se menciona anteriormente, se realizó un estudio comparativo con dos diferentes auxiliares quirales. La síntesis y reactividad de aminoenoatos derivados de (*R*)-*tert*-butansulfonamida se llevó a cabo en el equipo de síntesis selectiva y organometálica de la Universidad Pierre y Marie Curie, bajo la dirección del Dr. Alejandro Pérez Luna.

SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE AMINOENOATOS DERIVADOS DE LA (2*R*,4*R*)-4-FENIL-2-PROPILOXAZOLIDINA

En este capítulo abordaremos la síntesis de aminoenoatos derivados de la (2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidina y su aplicación en la obtención de los β -aminoácidos.

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema sintético que consistió en sintetizar primero la oxazolidina α,β -insaturada, posteriormente se realizó una reacción tipo Baylis-Hillman, con el fin de acceder al aducto correspondiente. Luego se realizó una reacción de sustitución del grupo hidroxilo por una amina para acceder a los correspondientes aminoenoatos, por último se llevó a cabo la adición del alquilzinc y se evaluó su curso estereoquímico de la reacción (*Esquema 26*).

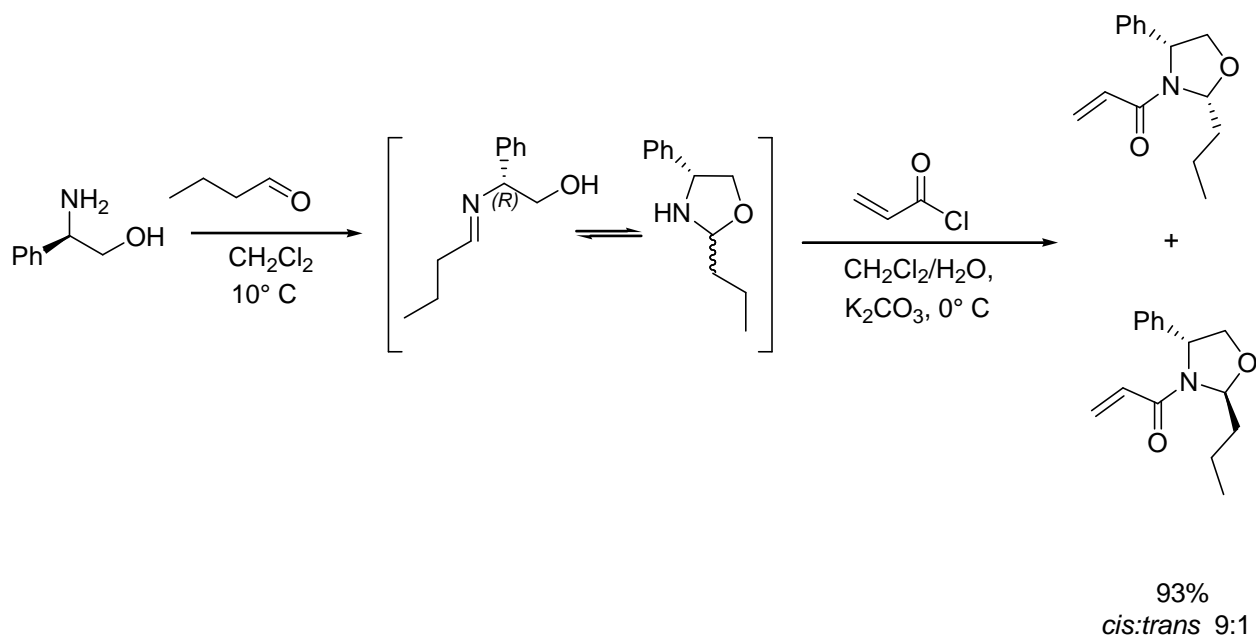


Esquema 26. Estrategia sintética para la obtención de β -aminoácidos a partir de oxazolidinas α,β -insaturadas.

Síntesis de oxazolidinas α,β -insaturadas.

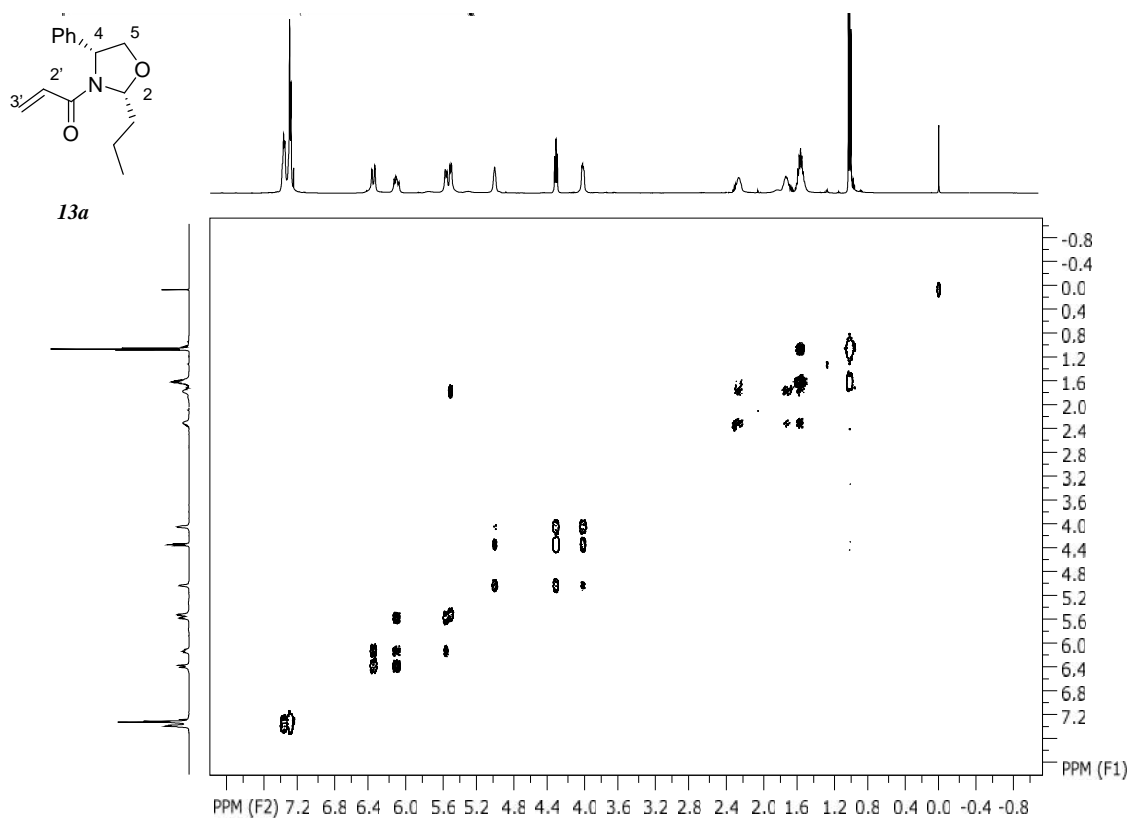
De acuerdo con nuestro planteamiento sintético, la primera etapa consistió en la formación de la oxazolidina α,β -insaturada a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol. La obtención de este intermediario se llevó a cabo en una sola etapa siguiendo las siguientes condiciones de reacción:

Sobre una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en diclorometano se realiza la adición secuencial de butiraldehído en diclorometano, seguido de la adición de cloruro de acrililo, obteniendo la mezcla diastereomérica de oxazolidinas , -insaturadas *cis*-**13a** *trans*-**13b**, en un rendimiento químico del 93% y una relación diastereomérica de 90:10 a favor de la oxazolidina *cis* **13a**, que fue determinada por RMN-¹H del crudo de reacción (*Esquema 27*).



Esquema 27. Síntesis de oxazolidinas , -insaturada.

En el espectro de RMN de dos dimensiones COSY, las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 5.50 ppm asignada al hidrógeno hemiaminal H-2. En 5.55 y 6.36 ppm aparece una señal doble para cada una que se acoplan con una señal que aparece en 6.13 como una señal doble de dobles asignada a hidrógenos vinilos H-3' y H-2' respectivamente. Otra señal importante es la que aparece en 5.0 ppm que se observa como una señal ancha asignada al hidrógeno bencílico H-4. En 4.31 y 4.01 ppm se observan dos señales doble de dobles cada una asignada a los hidrógenos H-5. Todas las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (*Espectro 6*).



Espectro 6. RMN de dos dimensiones COSY compuesto 13a.

Síntesis con diferentes aldehídos

Al tener las condiciones establecidas para esta reacción, se decidió realizar la síntesis con otros aldehídos, observando que se tuvo una misma relación diastereomérica a favor del diastereoisómero *cis* en rendimientos del 80-90% (Tabla 6).

R	RCHO (equiv.)	T (h)	Rdto. (%)	r.d.
^a H	4	2	80	--
Ph	2	1	90	9:1
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	2	1	85	9:1

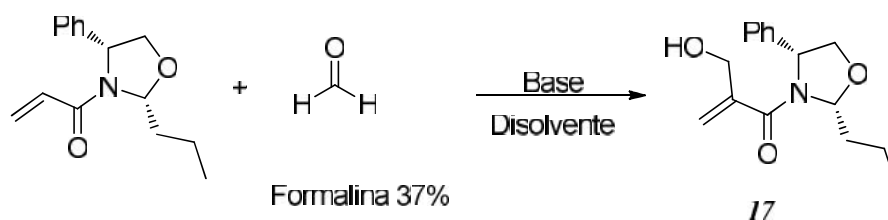
^a= se utiliza formaldehído acuoso al 37%.

Tabla 6. Resultados de oxazolidinas , -insaturadas.

Una vez obtenidas la serie de acrilamidas y de acuerdo a la estrategia sintética, la siguiente etapa consistió en obtener el aducto Baylis-Hillman **16-19**.

Síntesis de aducto Baylis-Hillman.

Al hacer una revisión bibliográfica se encontró que existen gran cantidad de reportes para esta reacción,⁵⁷ (Esquema 28).



Esquema 28.

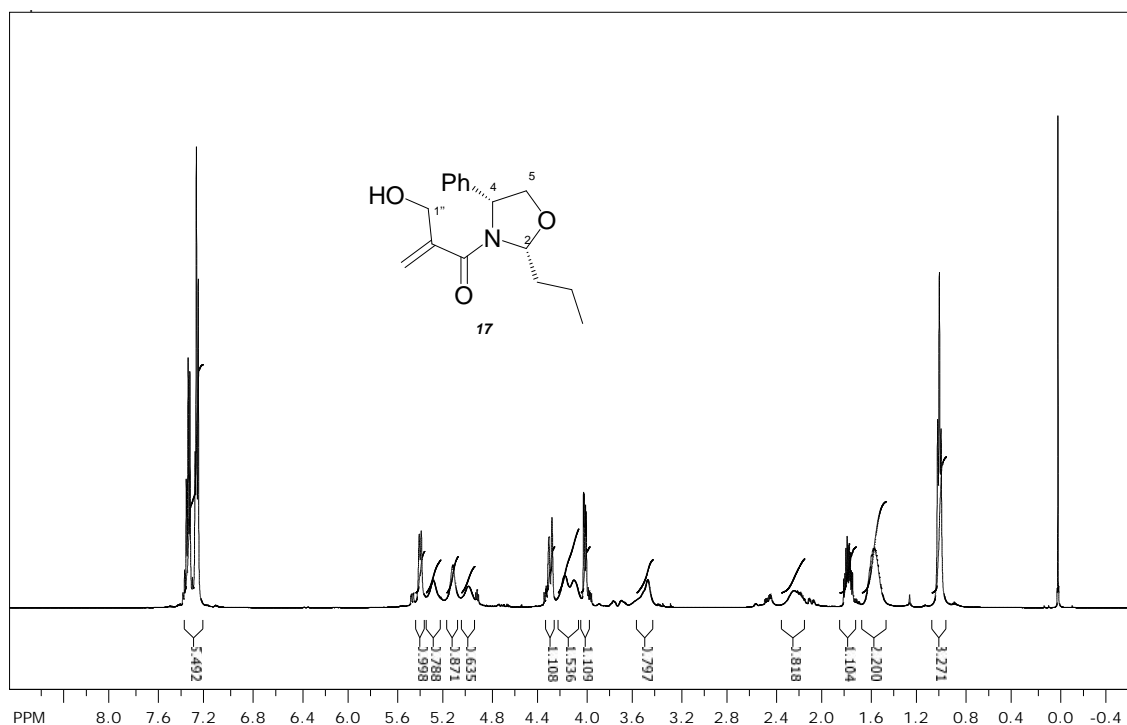
En los primeros experimentos se disolvieron los sustratos en diclorometano, adicionando formalina al 37%, utilizando diferentes bases. El primer experimento fue utilizando DMAP, por un tiempo de 3 días observando sólo trazas del aducto **17**. Cuando se utilizó DBU, hubo competencia entre la formación del aducto y la adición 1,4 de H₂O, preferentemente se obtuvo el producto de adición. Lo mismo sucedió al utilizar la base Me₃N, por último se trató la acrilamida con DABCO observando rendimientos del 13 al 33% (Tabla 7).

⁵⁷ a) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; Patent German 2155113, **1972**. b) Basavaiah, D.; Satyanaryana, R.; *Chem. Rev.* **2003**, *103* (3), 811. c) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98. d) Ciganek, E. *Org. React.* **1997**, *51*, 201. c) Yu, C.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 219. d) Cai, J.; Zhou, Z.; Zhao, G.; Tang, C. *Organic Letters*, **2002**, *4* (26), 4723.

Base	T (días)	Rdto. (%)
DMAP ⁵⁸	3	Trazas
DBU	2	24
Me ₃ N	2	20
DABCO	2	33

Tabla 7. Reacción de Baylis-Hillman con diferentes bases.

Para el aducto Baylis-Hillman **17**, en el espectro de RMN-¹H las señales que confirman que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 4.13 ppm, se observa como una señal ancha que integra para dos hidrógenos asignados al metileno H-1''. En 3.47 ppm aparece una señal ancha que integra para un hidrógeno asignado al grupo OH, las demás señales corresponden a la estructura propuesta (*Espectro 7*).



Espectro 7. RMN-¹H compuesto 13a.

⁵⁸ Coelho, F.; Díaz, G.; Abella, C. A. M.; Almedida, W. P. *Synlett*, **2006**, 3, 435.

Hasta estos momentos se tenía el aducto Baylis-Hillman en bajos rendimientos, por lo que había que mejorar la metodología establecida. En la tabla siguiente se resumen los resultados más representativos para esta reacción (*Tabla 8*).

En la literatura está reportado que al adicionar un ácido de Lewis puede catalizar la reacción,⁵⁹ por lo que la reacción se llevó a cabo adicionando 20% mol de LiClO₄ observando que el rendimiento químico se había mejorado a un 48% (exp. 1, *tabla 8*). En otros experimentos (exp. 2-5, *tabla 8*), se decidió utilizar metanol, THF o agua como disolventes con la misma cantidad del catalizador, observando descenso de los rendimientos químicos. Finalmente cuando utilizamos diclorometano o cloroformo como disolvente, en presencia de LiClO₄ (50% mol), obtuvimos rendimientos químicos arriba del 65% (exp. 6-10, *tabla 8*).

Exp.	Disolvente	LiClO ₄ (x mol %)	T (días)	Rdto.(%)
1	CH ₂ Cl ₂	20	3	48
2	MeOH	20	2	11
3	THF	20	3	35
4	H ₂ O	---	2	15
5	H ₂ O	20	3	26
6	^a CH ₂ Cl ₂	20	5	50
7	CH ₂ Cl ₂	40	3	58
8	CH ₂ Cl ₂	50	2	65
9	CHCl ₃	50	2	70
10	^b CHCl ₃	50	2	68

a= Se utilizó 0.5 equiv. de DABCO

b=Se utiliza como fuente de energía ultrasonido

Tabla 3. Experimentos para la obtención del alcohol alílico o producto Baylis-Hillman

⁵⁹ Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 1539.

Formación de aductos Baylis-Hillman con diferentes acrilamidas.

Una vez establecidas las condiciones de reacción, diferentes acrilamidas fueron tratadas con formalina al 37%, en presencia de DABCO y 0.5 equivalentes de catalizador LiClO_4 a temperatura ambiente. Se obtuvieron los aductos correspondientes en un tiempo de reacción de 2 a 3 días con rendimientos del 58-75%, después de ser purificados por cromatografía flash (*Figura 7*).

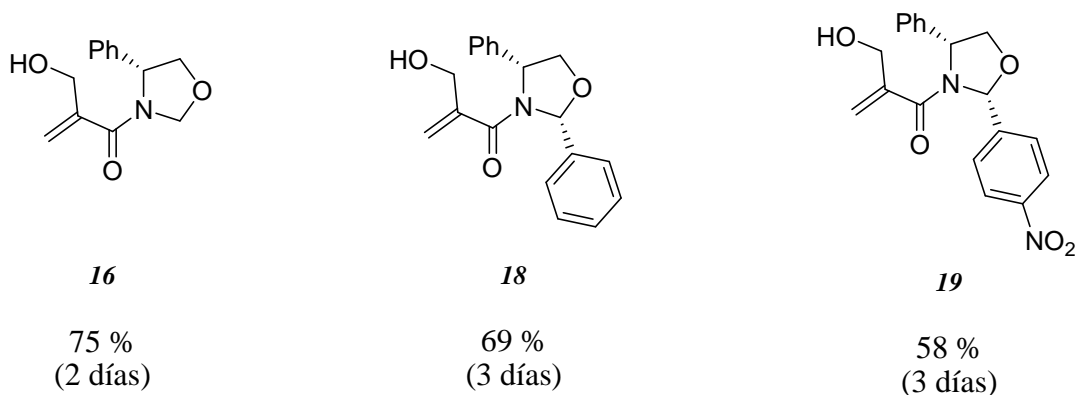


Figura 7. Estructuras químicas de diferentes aductos Bayli-Hillman.

Afortunadamente la configuración absoluta del aducto derivado de *p*-NO₂-benzaldehído **19**, pudo ser determinada por análisis de difracción de Rayos X, corroborando la estructura propuesta (*Figura 8*).

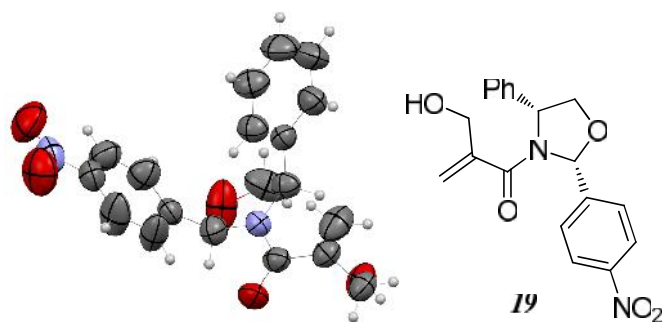


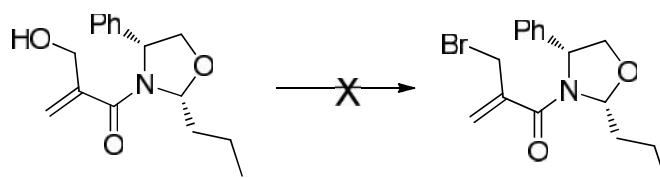
Figura 8. Ortep, difracción de rayos-X del compuesto 19

Intercambio de grupo -OH por un grupo saliente.

La siguiente etapa de reacción fue llevar a cabo una transformación del alcohol en un buen grupo saliente y así llevar a cabo una sustitución nucleofílica con aminas primarias para acceder a diferentes aminoenoatos.

En los primeros experimentos se trató de cambiar el grupo hidroxilo por bromo, para esto el aducto Bayllis Hillman se trató con LiBr en condiciones ácidas⁶⁰, utilizando como disolvente acetonitrilo.⁶¹ A pesar de observar el consumo de las materias primas, el análisis RMN-¹H del crudo de reacción reveló que la desaparición de la función oxazolidina.

Se decidió bromar el alcohol utilizando el complejo bromuro de dimetilsulfonio (BDMS)⁶² sin embargo observamos la degradación de la materia prima (*Esquema 29*).



Esquema 29. Rección general para bromar el alcohol alílico.

Otro experimento se realizó utilizando la metodología de Carr⁶³ utilizando cloruro de tosilo, en presencia de Carbonato de potasio en acetona a temperatura de reflujo observando sólo un 40% de rendimiento del producto O-Tosilado que fácilmente se degradó.

Luego se decidió acetilar el alcohol alílico. El compuesto **17** se disolvió en diclorometano, se adicionó Et₃N y cloruro de acetilo por un tiempo de 1.5 h, se observó en CCF la formación

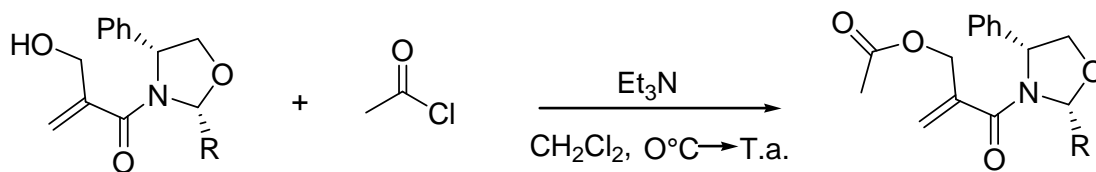
⁶⁰ Rajan, Y. C.; Kanaman, C. C.; Selvam, S. P. Murugesan, K. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 8562.

⁶¹ Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8357.

⁶² Khan, A. T.; Ali, M. A.; Goswami, P.; Choudhury, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8961.

⁶³ Carr, J. A.; Bisht, K.S. *Organic Letters*, **2004**, 19, 2997.

exclusiva de un solo producto que al ser analizado por RMN-¹H reveló ser el producto deseado **21** en un 95% de rendimiento (*Esquema 30*).



Esquema 30. Reacción de acetilación del alcohol alílico.

Acetilación de los aductos Baylis-Hillman 20-23.

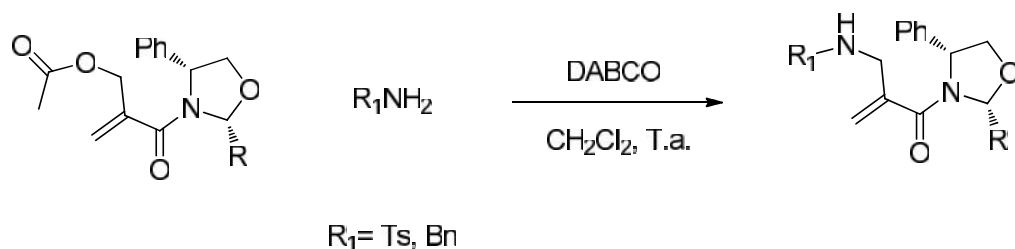
Se llevó a cabo la acetilación de los otros aductos, encontrando en todos los casos la formación de los productos esperados con rendimientos que van del 88 al 95%, después de ser purificados por columna cromatográfica (*Tabla 9*).

R	Rdto.(%)
H	89
Ph	93
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	88

Tabla 9. Rendimientos químicos de productos de acetilación.

Síntesis de aminoenoatos.

De acuerdo a la estrategia sintética, la siguiente consistió en tratar a los productos acetilados **20-23**, con diferentes aminas empleando las condiciones de reacción previamente establecidas (*Esquema 31*).



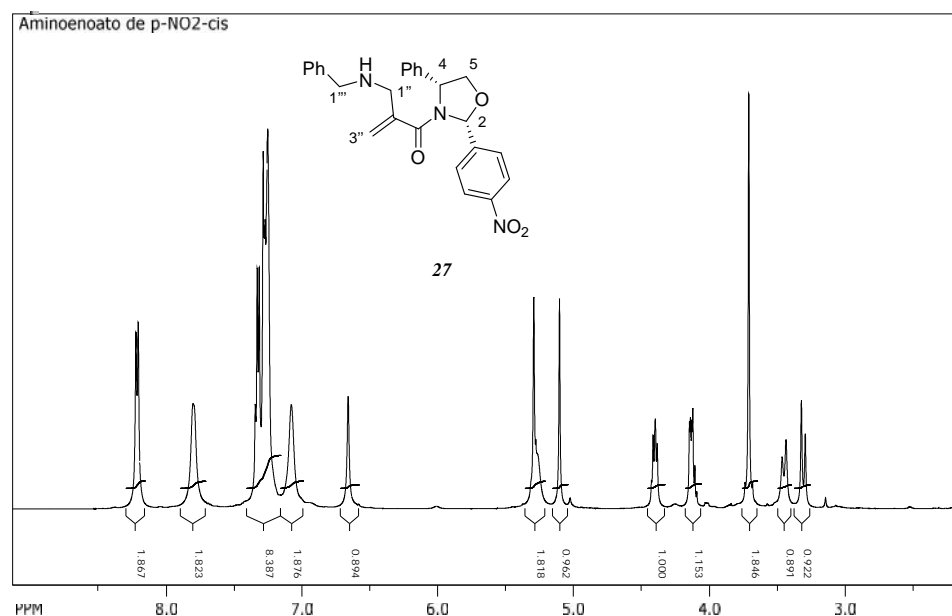
Esquema 31. Reacción general para obtener aminoenoatos a partir de productos de acetilación.

En la siguiente tabla se muestran los rendimientos obtenidos. El uso de bencilamina generó los aminoenoatos correspondientes en rendimientos del 74-85%, mientras que el uso de tosilamina, (Exp. 4, tabla 10) generó el aminoenoato **27** en un rendimiento de 60%.

Exp.	R	R ₁	Rdto.(%)
1	<i>n</i> Pr	Bn	85
2	Ph	Bn	77
3	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Bn	74
4	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Ts	60

Tabla 10.

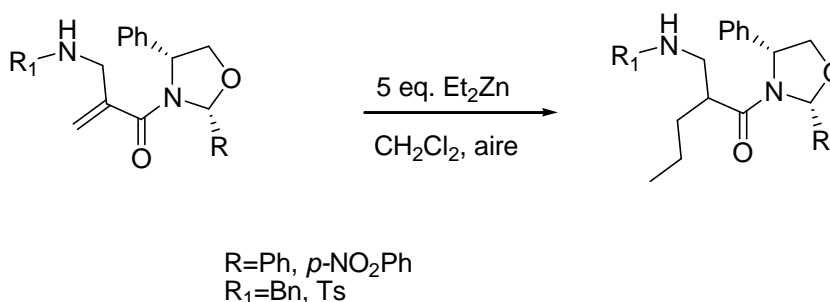
En el espectro de RMN-¹H, las señales que confirman la obtención del aminoenoato **27** son las siguientes. Se observa en 3.30 y 3.44 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno cada uno con una *J*=14.3 Hz, asignado a los hidrógenos H-1'' del metileno, en 3.70ppm se observa una señal simple que integra para dos hidrógenos asignados a los hidrógenos H-1''' asignados al metileno, en 5.1 y 5.29 ppm se observan dos señales simples que integran cada una para un hidrogeno asignados a los hidrógenos vinílicos H-3', las demás señales corresponden a la estructura propuesta (*Espectro 8*).



Espectro 8. RMN-¹H del aminoenoato 27.

Adición de dietilzinc a aminoenoatos.

Con los aminoenoatos en nuestras manos, la siguiente etapa consistió en llevar a cabo el estudio de la adición radicalaria de dialquilzinc (*esquema 32*), utilizando las condiciones de reacción previamente establecidas para aminoenoatos derivados de la (*R*)-terbutalsulfinamida.



Esquema 32. Reacción general de edición de dialquilzinc a aminoenoatos.

En la siguiente tabla se muestran las aproximaciones para la adición diastereoselectiva sobre los aminoenoatos **25-28**. Podemos observar que, cuando se lleva a cabo la reacción a una temperatura de -33 o 0 °C no se efectúa la adición de dialquilzinc. Sin embargo se observa que el aumento en

el tiempo de reacción llega a promover dicha adición pero el rendimiento químico fue de sólo un 10%. Se pudo observar la formación del producto de adición analizando el crudo de reacción por RMN-¹H, observando nuevas señales cerca de 0.7-2.0 ppm, cabe señalar que fue difícil la separación del producto por tener factores de retención similares a la materia prima (*Tabla 6*).

R	R ₁	Temp. (°C)	T (h)	Aire	Producto de adición
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Bn	-33 a 0	20	10 mL/30 min	--
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Ts	-33 a 0	20	10 mL/20 min	--
<i>n</i> Pr	Ts	-33 a T.a	20	10 mL/20 min	--
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Bn	-33 a T.a.	40	10mL/20 min	10 ^c

c= Hexano-CH₂Cl₂ 9:1 como disolvente.

Tabla 11. Resultados de la adición de dietilzinc a diferentes aminoenoatos.

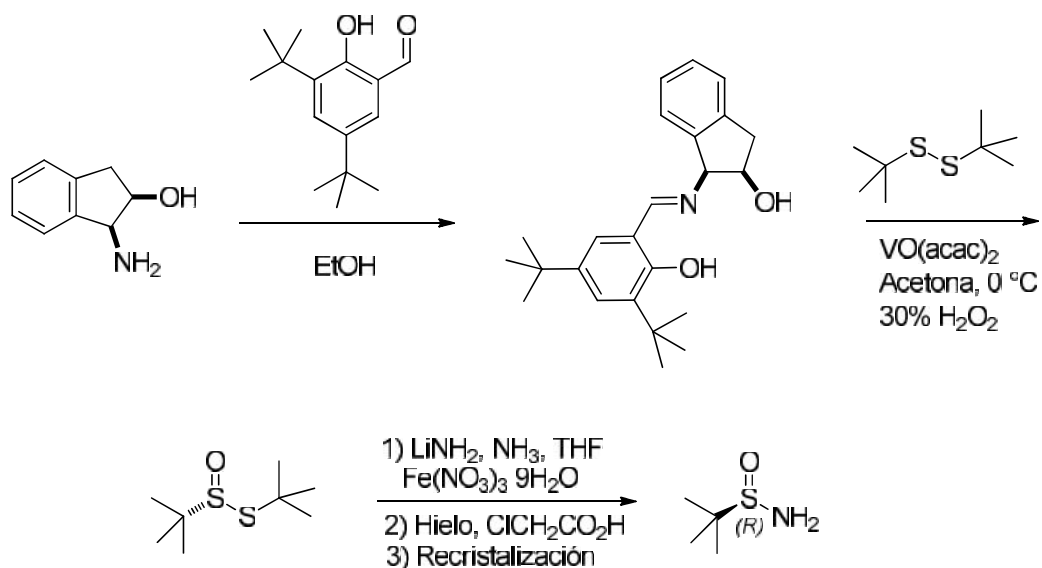
Por falta de tiempo, sólo se pudieron realizar pocos experimentos, sin embargo en el laboratorio donde realicé esta tesis, actualmente se encuentran estudiando la reacción de adición radicalaria 1,4 para acceder a derivados de α -aminoácidos.

CONCLUSIONES

- Se establecieron las condiciones óptimas para la formación de los aminoenoatos derivados de la (*R*)-*tert*-butansulfinamida, de la (2*R*,4*R*,)4-fenil-2-propiloxazolidina y de diferentes aminas primarias no quirales en elevados rendimientos químicos y estereoquímicos.
- Se establecieron las condiciones óptimas de reacción de la adición de dialquilzinc con aminoenoatos derivados de la (*R*)-*tert*-butansulfinilamida.
- Se propuso un mecanismo de reacción que explica que la adición de dialquilzinc es de tipo radical-polar.
- Se pone en evidencia la presencia de un enolato como intermediario de la reacción proveniente de la reducción del radical enoxilo por transferencia del átomo de Zinc.
- Los enolatos formados de la (*R*)-*tert*-butansulfinilamida **4a** y del derivado de la difenilmetamamina **4d**, permitió llevar a cabo reacciones de aldolización con diferentes electrófilos, en rendimientos que van del 67 al 88%.
- En el laboratorio donde realicé esta tesis, actualmente se encuentran estudiando la reacción de adición radicalaria 1,4 para acceder a derivados de -aminoácidos.

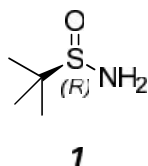
PARTE EXPERIMENTAL

Preparación del auxiliar quiral: (*R*)-(+)-2-metil-2-propanesulfonamida (*tert*-butanesulfonamida).



Para la preparación del auxiliar quiral (*R*)-*tert*-butanesulfonamida⁶⁴ se realizó bajo la metodología establecida por Weix y colaboradores.⁶⁵

(*R*)-(+)-2-metil-2-propanesulfonamida, *I*.

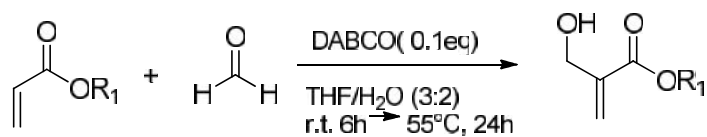


Rdto. 60%; sólido blanco; p. f.= 102-105 °C; IR (neat) 3216, 3119, 1588, 1460, 1363, 1030 cm^{-1} .
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1.22 (s, 9H), 3.73 (s, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 22.1, 55.2.

⁶⁴ Nota: se hizo una sola ocasión esta reacción, apoyando a otros compañeros que tienen mayor experiencia en la preparación y manipulación para la obtención del compuesto *I*. Se preparó aproximadamente 20g del auxiliar quiral en un rendimiento global del 60%.

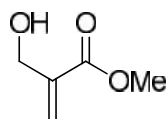
⁶⁵ Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Synth.* **2005**, 82, 157.

Preparación de hidroximetilacrilatos (productos Baylis-Hillman, **2** (*a-c*)).



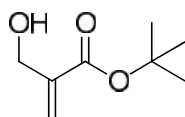
a, R₁=Me
b, R₁=tBu
c, R₁=Bn

Paraformaldehído (367mmol) y DABCO (45mmol), es adicionado al correspondiente acrilato (555mmol) previamente disuelto en THF (75 mL) y agua (48 mL). La mezcla de reacción es llevada a temperatura ambiente por 6 h a temperatura ambiente posteriormente 24 h a 55 °C. La mezcla es diluída con Et₂O (150 mL) e hidrolizada con solución salina (100 mL). La fase orgánica fue separada y extraída con Et₂O (3X40 mL), posteriormente fue secada con MgSO₄. El crudo de reacción fue purificado en cromatografía en columna. Obteniendo los hidroximetilacrilatos **2(a-c)** en rendimientos del 20 al 23%.



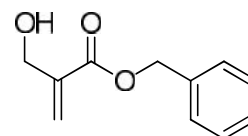
CAS:15484-46-5

2a



CAS:121065-74-5

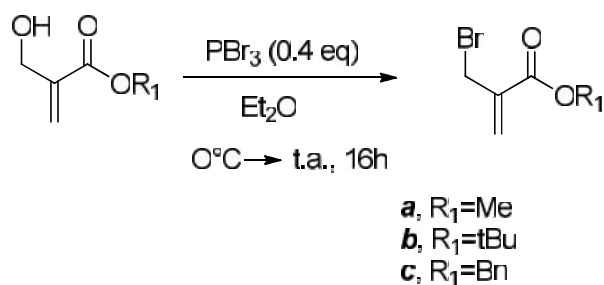
2b



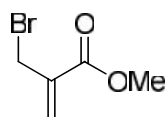
CAS:385817-43-6

2c

Síntesis de bromometilacrilatos, **3** (*a-c*).

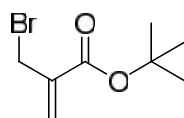


Hidroximetilacrilato correspondiente (89 mmol) es solubilizado en Et_2O anhidro (100 mL) en un matraz de 250 mL bajo atmósfera de Argón. Tribromuro de fósforo (44.25 mmol) es adicionado lentamente a la mezcla de reacción a 0°C posteriormente es llevada a temperatura ambiente y en agitación vigorosa por 16 h. La reacción es hidrolizada con solución salina (60 mL) a -10°C . La fase acuosa fue separada y extraída con pentano (3X50 mL). La fase orgánica es secada con MgSO_4 y evaporada a presión reducida. Los crudos de reacción fueron purificados en cromatografía flash en columna obteniendo los bromometilacrilatos **3**(*a-c*) en rendimientos del 69 al 85 % rdto.



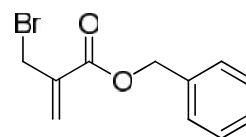
CAS:4224-69-5

3a



CAS:53913-96-5

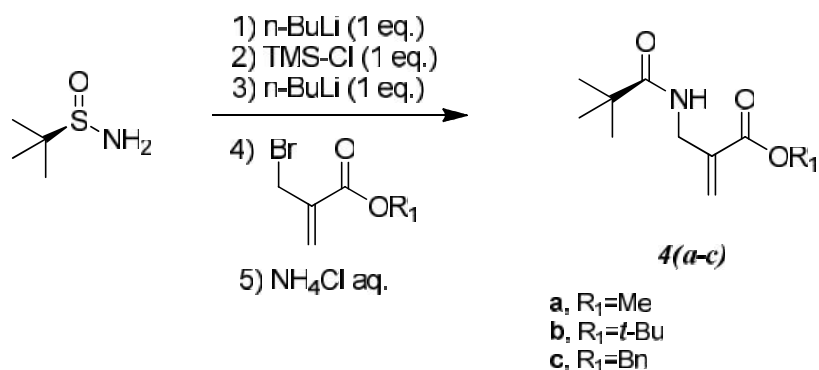
3b



CAS:130543-50-9

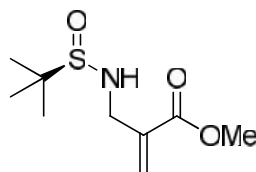
3c

Preparación de aminoenoatos, 4(a-c).



(*R*)-*tert*-butanesulfonamida **I** (1 mmol), es solubilizado en THF (10 mL) en un matraz bajo atmósfera de Argón. Por otra parte una solución de $n\text{-BuLi}$ (2 mmol, 2.5M en heptano) es adicionado a la solución a -30°C . La mezcla de reacción es llevada a agitación a esa temperatura por espacio de 30 min. Cloruro de trimetilsilil (2 mmol) es adicionado a la solución a -45°C y después la mezcla de reacción es llevada a agitación a temperatura ambiente. Una solución de $n\text{-BuLi}$ (2 mmol, mL, 2.5M in heptano) es adicionado a la solución a -30°C , la mezcla de reacción es llevada a agitación a esa temperatura por espacio de 30 min. Posteriormente la bromoacrilamida correspondiente es adicionada lentamente a la mezcla de reacción a -65°C . La reacción es finalizada 2 h después, adicionando una solución de cloruro de amonio (10 mL, 1M), la fase acuosa fue separada y extraída EtOAc (3X10mL). La combinación de la fase orgánica fue secada con MgSO_4 y evaporada bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 10g, ciclohexano/acetato de etilo 60:40).

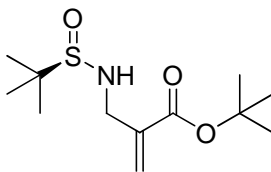
(R)-metil-2-((1,1-dimetilethilsulfinamido)metil)acrilato, 4a.



4a

Rdto. 85%; aceite transparente, IR (film) 1714, 1436, 1153, 1050, 814 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.18 (s, 9H), 3.68 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.88 (dd, $J=6.6, 15.3$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=6.6, 15.3$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=1.2$, Hz, 1H), 6.20 (d, $J=1.2$, Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 22.5, 46.9, 52.0, 55.9, 126.9, 138.0, 166.4. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: 219.08, encontrado: 219.0812.

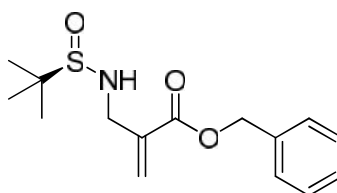
(R)-tert-butil-2-((1,1-dimetietilsulfinamido)metil)acrilato, 4b.



4b

Rdto. 50%; líquido amarillo; IR (film) 3205, 1700, 1634, 1256, 1074 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.20 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 3.60 (t, 1H), 3.87 (dd, $J=6.6, 15.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J=6.6, 15.0$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=1.2$, Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 22.7, 28.2, 47.1, 55.9, 81.4, 125.9, 139.7, 165.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: 261.12, encontrado: 261.1290.

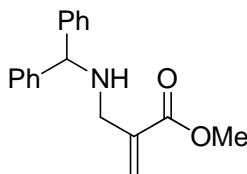
(R)-benzil-2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)acrilato, 4c.



4c

Rdto. 36%; IR (film) 2930, 1720, 1454, 1261, 1055, 696 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.07 (s, 9H), 3.56 (t, 1H), 3.84 (dd, $J=6.6, 15.0$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J=6.6, 15.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.75 (d, $J=1.2$ Hz, 1H) 6.21 (d, $J=1.2$, Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 22.6, 47.0, 55.9, 66.7, 127.7, 128.2, 128.6, 135.7, 138.1, 165.8. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: 295.11, encontrado: 295.1133.

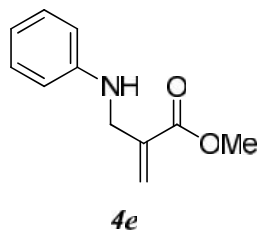
metil-2-((benzidrilamino)metil)acrilato, 4d.



4d

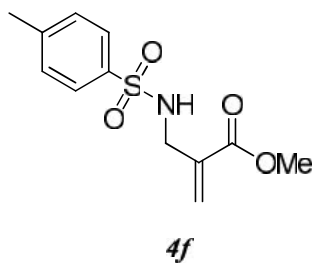
Rdto. 90%; IR (film) 3025, 1714, 1452, 1152, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 3.29 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 5.55 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.07-7.38 (m, 10H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 48.5, 51.9, 66.1, 167.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 281.14, encontrado: 281.1419.

metil-2-((fenilamino)metil)acrilato, 4e.



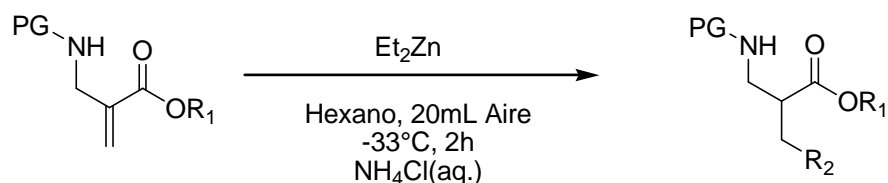
Rdto. 87%; IR (film) 3415, 2951, 1712, 1504, 1193, 748 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 3.69 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 5.69 (d, $J=1.2$, Hz, 1H), 6.18 (d, $J=1.2$, Hz, 1H), 6.49-7.18 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 44.8, 51.9, 111.9, 117.7, 125.9, 129.2, 137.2, 147.4, 169.9. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 191.08, encontrado: 191.0845.

metil-2-((4-metiletilfenilsulfonamido)metil)acrilato, 4f.



Rdto. 30%; IR (film) 3267, 2960, 1713, 1640, 1151, 812 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2.34 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.73 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.70 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.27-7.63 (m, 4H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 21.5, 44.4, 52.0, 127.1, 129.6, 135.4, 143.4, 166.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$: 269.32, encontrado: 269.3218.

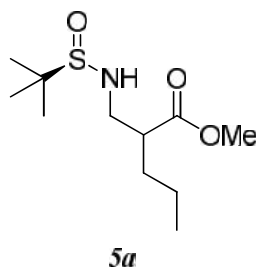
Adición 1.4-diastereoselectiva sobre aminoenoatos



Procedimiento general:

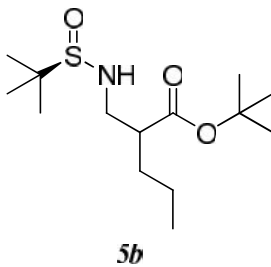
El aminoenoato quiral o racémico, (1 mmol) es solubilizado en hexano recién destilado (3 mL) y una gota de CH_2Cl_2 anhidro en un tubo de Schlenk bajo atmósfera de Argón. La mezcla de reacción es llevada a agitación y a una temperatura de -33°C . ZnEt_2 (5 mmol, 1 mL, 1M solución en hexano) es adicionado lentamente a la mezcla de reacción por espacio de 3 minutos, la mezcla de reacción continua en agitación a esa temperatura, al cabo de 1 h, se adicionan 20 mL de aire (0.5 mL X min, 40 min) con la ayuda de bomba de dosificación, al terminar de adicionar el aire se deja en agitación por 2 h más a esa temperatura, al observar en CCF la desaparición de la materia prima, se lleva la reacción a -5°C y se adiciona una solución de cloruro de amonio (5 mL, 1M) para que finalice la reacción, la fase orgánica fue extraída con CH_2Cl_2 (3X10mL). La combinación de la fase orgánica fue secada con MgSO_4 y evaporada bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 10g, ciclohexano/acetato de etilo 40:60).

Metil-2-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)pentanoato, 5a.



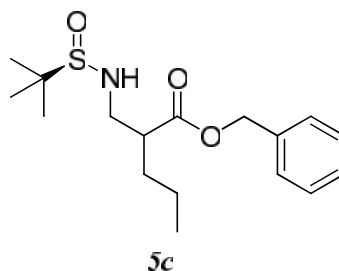
Rdto. 75%; d.r.=74/26; IR (film) 2957, 1736, 1434, 1126 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.120/1.124 (s, 9H), 1.26 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.616/3.621 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.8, 20.2, 22.5, 31.7, 46.4, 47.1, 51.6, 55.8, 175.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: 249.12, encontrado: 249.1289.

tert-butil-2-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)pentanoato, 5b.



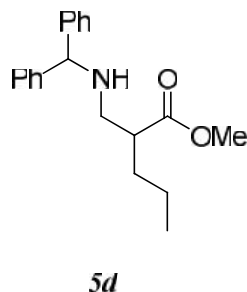
Rdto. 70 %; d.r.=79:21; IR (film) 1728, 1437, 1152 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (diastereoisómero mayoritario) 0.84 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.13 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.52 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.49 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.9, 20.1, 22.6, 28.1, 32.0, 47.0, 55.8, 80.8, 174.0. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$: 291.17, encontrado: 291.1762.

benzil-2-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)pentanoato, 5c.



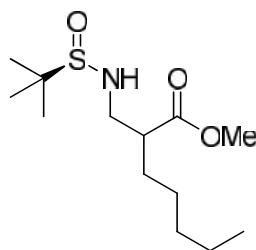
Rdto. 76 %; *d.r.*=70:30; IR (film) 2958, 1734, 1498, 1076 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (diastereoisómero mayoritario) 0.82 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.21 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 5.05 (s, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 22.5, 31.9, 46.5, 55.8, 66.3, 128.4, 128.6, 135.7, 174.5. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$: 325.16, encontrado: 325.1611.

metil-2-((benzhidrilamino)metil)pentanoato, 5d.



Rdto. 75%; *d.r.*=74:26; IR (film) 2958, 1735, 1494, 1198 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.616 (s, 3H), 7.12-7.35 (m, 10H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.8, 20.2, 22.5, 31.7, 46.4, 47.1, 51.6, 55.8, 175.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: 299.10, encontrado: 299.1085.

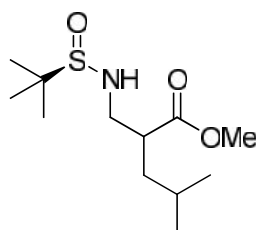
metil-2-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)heptanoato, 5i.



5i

Rdto. 70 %; d.r.=79/21; IR (film) 2955, 1738, 1456, 1053 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (diateroisómero mayoritario) 0.79 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.20 (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.616 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.8, 22.5, 26.6, 29.7, 31.5, 46.6, 51.6, 55.8, 175.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$: 277.1, encontrado: 277.1615.

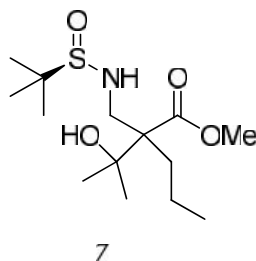
Metil-2-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-4-metilpentanoato, 5k.



5k

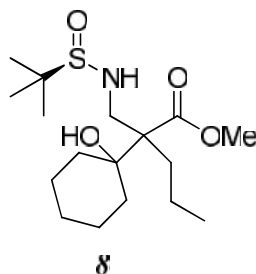
Rdto. 26%; d.r.=78:22; IR (film) 2955, 1734, 1470, 1079 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.86 (m, 6H), 1.15 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.64/3.65 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.8, 20.2, 22.5, 31.7, 45.4, 47.12, 51.6, 55.8, 175.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: 263.14., encontrado: 263.14.

metil-2-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pentanoato, 7.



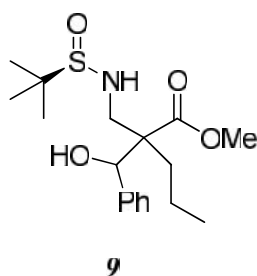
Rdto. 76%; d.r.=39:33:10:8; IR (film) 3380, 2956, 2868, 1718, 1447, 1223, 1048, 847 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.88 (m, 3H), 1.18/1.19/1.20 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 3.62/3.65/3.72/3.78 (s, 1H), 5.01/5.03/5.10/5.19 (d, $J=5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.8, 20.2, 22.5, 31.7, 45.4, 47.12, 51.6, 55.8, 175.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$: 307.45, encontrado: 307.4589.

metil-2-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-2-(1-hidroxiciclohexil)pentanoato, 8.



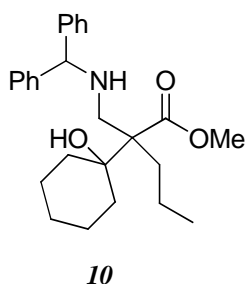
Rdto. 76%; d.r.=40:60 IR (film) 3380, 2956, 2868, 1718, 1447, 1223, 1048, 847 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.88 (m, 3H), 1.18/1.19/1.20 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 3.62/3.65/3.72/3.78 (s, 1H), 5.01/5.03/5.10/5.19 (d, $J=5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.8, 20.2, 22.5, 31.7, 45.4, 47.12, 51.6, 55.8, 175.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$: 347.51, encontrado: 347.5145.

Metil-2-(((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-2-(hidroxi(fenil)metil)pentanoato, 9.



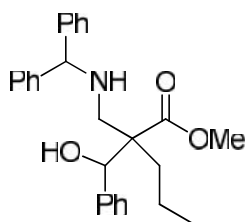
Rdto. 76%; d.r.=37:33:18:12; IR (film) 3252, 2959, 1730, 1452, 1219, 1038, 734 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.88 (m, 3H), 1.18/1.19/1.20 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 3.62/3.65/3.72/3.78 (s, 1H), 5.01/5.03/5.10/5.19 (d, $J=5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.8, 20.2, 22.5, 31.7, 45.4, 47.12, 51.6, 55.8, 175.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$: 355.17. Encontrado: 355.1722.

metil-2-((bezhidrilamino)metil)-2-(1-hidroxiciclohexil)pentanoato, 10.



Rdto. 76%; d.r.=37:33:18:12; IR (film) 3321, 2930, 2850, 1715, 1493, 1223, 1016, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.88 (m, 3H), 1.18/1.19/1.20 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 3.62/3.65/3.72/3.78 (s, 1H), 5.01/5.03/5.10/5.19 (d, $J=5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13.8, 20.2, 22.5, 31.7, 45.4, 47.12, 51.6, 55.8, 175.2. E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_3$: 410.27. Encontrado: 410.2708.

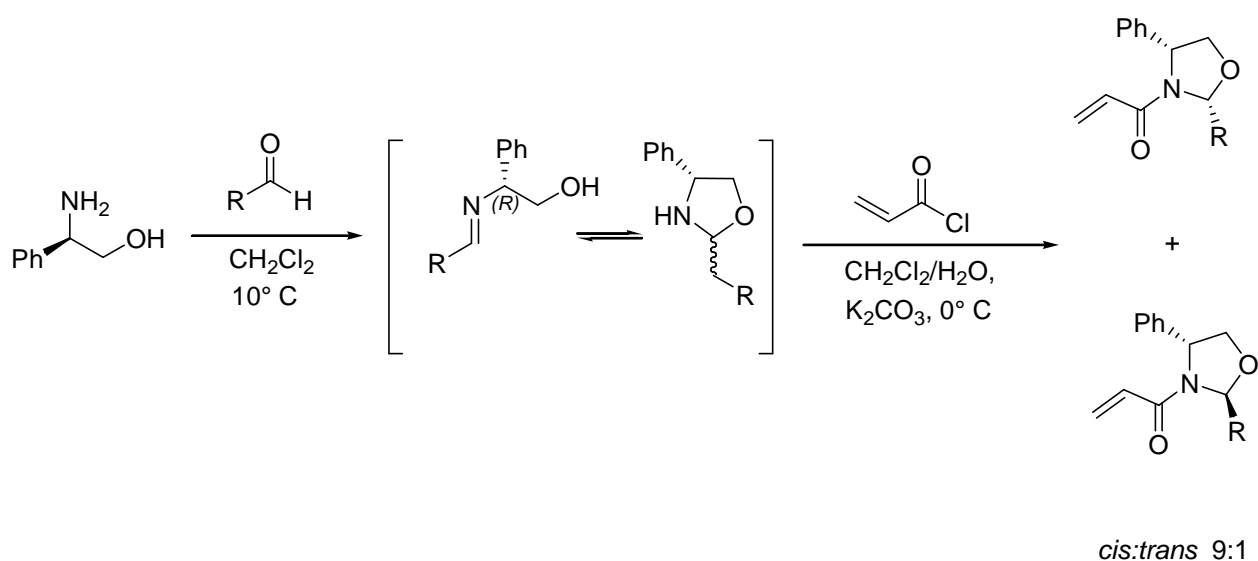
metil-2-((bezhidrilamino)metil)-2-(hidroxi(fenil)metil)pentanoato, *II*.



II

Rdto. 88 %; d.r.=65:25; IR (film) 3270, 2959, 1719, 1493, 1219, 1140, 732 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (diastereoisómero mayoritario) 0.65 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 2.28 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 5.06 (s, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 14.4, 18.0, 36.0, 37.0, 49.5, 51.3, 52.1, 55.0, 67.7, 80.9, 127.3, 127.8, 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 140.9, 141.9, 142.9; E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_3$: 417.54.54, encontrado: 417.5478.

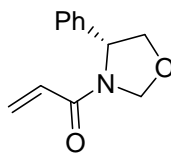
Síntesis de acrilamidas , -insaturadas.



Procedimiento general:

A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1.0 g, 1 equiv.) en 30 mL de CH₂Cl₂ a 10 °C se adicionaron 2 equiv. (1.05 g) del aldehído correspondiente, la mezcla se mantuvo en agitación por 30 minutos, después se adicionó una solución acuosa de K₂CO₃ (2 equiv. en 30 mL) y posteriormente se adicionaron 2 equivalentes de cloruro de acrilóilo. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 30 minutos, tiempo en el que no se observó por CCF materia prima. Finalmente, la reacción se terminó adicionando una solución salina. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se llevó a sequedad. La mezcla de diastereoisómeros fue separada por cromatografía en columna, obteniendo los distereoisómeros en una proporción 9:1.

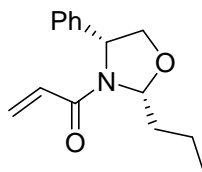
1-((*R*)-4-feniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 12.



12

Rdto. 80%; sólido blanco, p.f.=43-44 °C; $[\alpha]_D^{20} = -115.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 2868, 1650, 1613, 1432, 971 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 3.99 (dd, *J*=3.3, 9.0 Hz, 1H), 4.36 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J*=3.6, 6.1 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.53 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J*=1.8, 16.5 Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 59.2, 74.1, 80.3, 125.6, 127.4, 128.0, 128.9, 140.3, 163.8; (FAB): Calculado para C₁₂H₁₃NO₂: 203.23, encontrado: 203.2345.

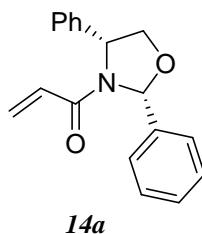
1-((*2R,4R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 13a.



13a

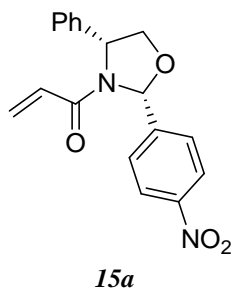
Rdto. 93%; aceite transparente, $[\alpha]_D^{20} = -62.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 2950, 1686, 1120 cm⁻¹. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 1.00 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 4.01 (dd, *J*=3.8, 8.3 Hz, 1H), 4.31 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.00 (sa, 1H), 5.50 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.54 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J*=10.5, 16.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=16.5 Hz, 1H); 7.20-7.41 (m, 5H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 13.8, 18.5, 35.3, 60.3, 73.5, 91.1, 125.8, 127.8, 128.8, 128.9, 140.1, 165.0; (FAB): Calculado para C₁₅H₁₉NO₂: 245.32, encontrado: 245.3215.

1-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 14a.



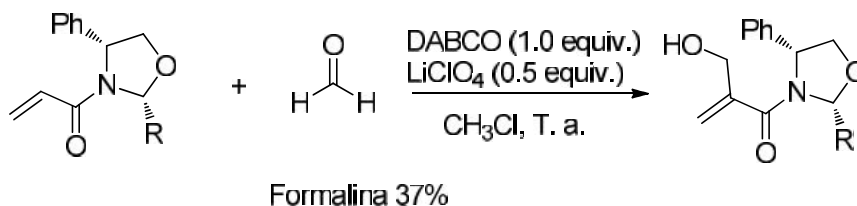
Rdto. 90%; aceite transparente, IR (film) 2864, 1656, 1610, 1452, 960 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 4.06 (sa, 1H), 4.30 (sa, 1H), 5.11 (sa, 1H), 5.57 (dd, $J=1.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J=1.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.65 (sa, 1H), 7.05-7.59 (m, 10H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 60.9, 73.9, 90.4, 125.7, 126.2, 126.9, 127.8, 128.2, 128.6, 129.1, 138.2, 139.1, 165.1; (FAB): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 279.33, encontrado: 279.3358.

1-((2*R*,4*R*)-2-(4-nitrofenil)-4feniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 15a.



Rdto. 85%; aceite amarillo; IR (film) 2870, 1650, 1610, 1438, 1001 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 4.10 (dd, $J=5.4, 9.0$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.20 (sa, 1H), 5.66 (dd, $J=1.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.22 (sa, 1H), 6.47 (dd, $J=1.7, 16.7$ Hz, 1H), 6.68 (sa, 1H), 7.17-7.35 (m, 5H), 7.77 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 61.0, 74.5, 89.5, 123.6, 126.1, 127.9, 128.2, 128.3, 129.1, 130.2, 138.8, 145.5, 148.0, 166.2; (FAB): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 203.23, encontrado: 203.2345.

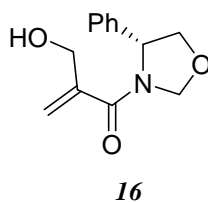
Síntesis de aductos Baylis-Hillman.



Procedimiento general:

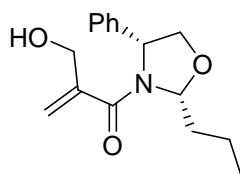
A una solución de acrilamida (0.1 mmol) en 5 mL de CH₃Cl a T.a se adicionan 2.5 mL de formalina al 37%, posteriormente se adicionan 1 equiv. de DABCO y 0.5 equiv. de LiClO₄, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación vigorosa por 2 días, para finalizar la reacción se adicionó una solución salina (5 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se llevó a sequedad. El crudo fue purificado por cromatografía flash en columna.

2-(hidroximetil)-1-((4R)-4-feniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, **16**.



Rdto. 75%; aceite transparente; IR (film) 3426, 2898, 1748, 1651, 1232 cm⁻¹. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 3.93 (sa, 1H), 4.24 (sa, 1H), 4.42 (sa, 1H), 5.09 (sa, 1H), 5.17 (sa, 1H), 5.25 (sa, 1H), 5.40 (sa, 1H), 5.64 3.93 (sa, 1H), 7.11-7.27 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 60.8, 63.2, 74.2, 81.2, 117.5, 123.4, 125.5, 128.4, 139.2, 168.6; (FAB): Calculado para C₁₃H₁₅NO₃: 233.26, encontrado: 233.2658.

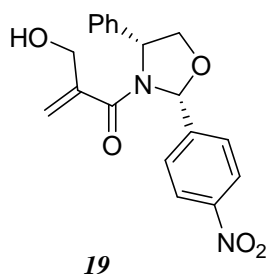
2-(hidroximetil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 17.



17

Rdto. 93%; aceite transparente, $[\alpha]_D^{20} = -62.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 2950, 1686, 1120 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 4.01 (dd, $J=3.8, 8.3$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.00 (sa, 1H), 5.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J=10.5, 16.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1H); 7.20-7.41 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 13.8, 18.5, 35.3, 60.3, 63.2, 73.5, 91.1, 125.8, 127.8, 128.8, 128.9, 140.1, 165.0; (FAB): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 245.32, encontrado: 245.3215.

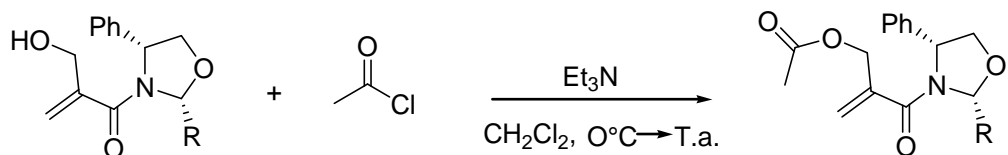
2-(hidroximetil)-1-((2*R*,4*R*)-2-(4-nitrofenil)-4-feniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 19.



19

Rdto. 58 %; aceite transparente; IR (film) 3412, 2978, 1756, 1686, 1122 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4.01 (dd, $J=3.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.35 (sa, 1H), 4.42 (dd, $J=6.4, 8.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.35 (sa, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.10 (sa, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 62.3, 64.0, 68.8, 89.4, 118.9, 123.5, 128.1, 128.4, 128.8, 143.1, 145.0, 148.0, 171.9; (FAB): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 354.35, encontrado: 354.3569.

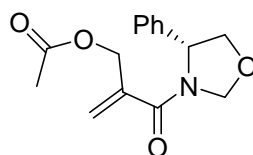
Acetilación de los aducto Baylis-Hillman.



Procedimiento general:

En un matraz de 50 mL, el aducto Baylis-Hillman (0.5 mmol) se disuelve en 10 mL de diclorometano a una temperatura de 0 °C, posteriormente se adiciona gota a gota de Et₃N (1.1 equiv.) y enseguida se adiciona de la misma manera cloruro de acetilo (1.1 equiv.), se deja que adquiera la temperatura ambiente y se mantiene la mezcla de reacción en agitación vigorosa 1.5 h, para finalizar la reacción se adicionó una solución salina (5 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se llevó a sequedad. El crudo fue purificado por cromatografía en columna obteniendo los productos acetilados 20-23.

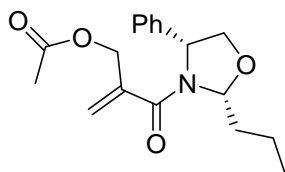
(R)-2-(4-feniloxazolidin-3-carbonil)alil acetato, 20.



20

Rdto. 89%; aceite transparente; IR (film) 2898, 1745, 1715, 1645, 1223 cm⁻¹. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 2.01 (s, 1H), 3.91 (sa, 1H), 4.24 (sa, 1H), 4.41 (sa, 1H), 4.65 (sa, 2H), 4.81(sa, 1H), 5.02 (sa, 1H), 5.28 (sa, 2H), 5.42 (sa, 1H), 5.61 (sa, 1H), 6.95-7.37 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 20.7, 60.7, 63.9, 74.3, 80.8, 118.2, 123.4, 126.1, 127.7, 128.7, 139.2, 140.5, 167.0, 170.2; (FAB): Calculado para C₁₅H₁₇NO₄: 275.36, encontrado: 275.3695.

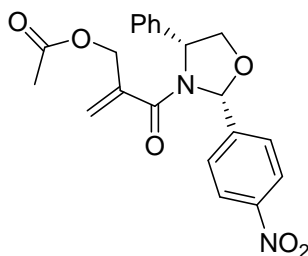
2-((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-carbonil)alil acetato, 21.



21

Rdto. 95%; aceite transparente, IR (film) 2950, 1774, 1720, 1686, 1120 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=2.8, 8.6$ Hz, 1H), 4.18 (sa, 1H), 4.26 (sa, 1H), 4.82 (d, $J=13$ Hz, 1H), 5.06 (sa, 2H), 5.32 (sa, 1H), 5.41 (dd, $J=2.3, 9.1$ Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 13.9, 18.7, 23.8, 36.1, 60.3, 64.5, 73.6, 91.4, 119.4, 126.4, 127.7, 128.7, 129.6, 139.6, 141.1, 170.3, 171.1; (FAB): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 317.38, encontrado: 317.3895.

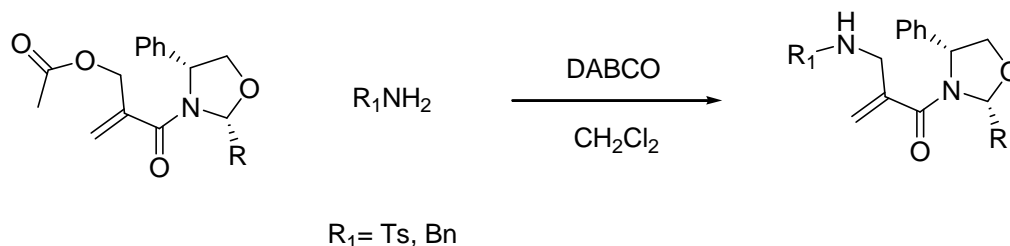
2-((2R,4R)-2-(4-nitrofenil)-4-feniloxazolidin-3-carbonil)alil acetato, 23.



23

Rdto. 88 %; aceite transparente; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (film) 3449, 2863, 1742, 1654, 1628, 1231 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2.02 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=3.4, 16.5$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=6.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.22 (sa, 1H), 5.30 (t, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.02 (sa, 1H), 7.21-7.22 (m, 3H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 20.8, 62.5, 64.4, 74.2, 89.4, 120.5, 123.5, 126.5, 128.1, 128.4, 128.8, 139.2, 145.0, 148.1, 170.3, 170.9; (FAB): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$: 396.19, encontrado: 396.1912.

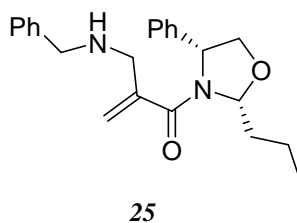
Formación de aminoenoatos



Procedimiento general:

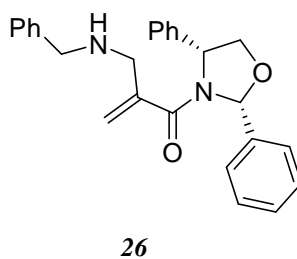
En un matraz de 50 mL, el producto acetilado (0.25 mmol) se disuelve en 5 mL de diclorometano a T.a. en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adiciona DABCO (1.5 equiv.) previamente disuelto en diclorometano, se deja en agitación vigorosa y al cabo de 5 minutos, se adiciona la amina primaria (3 equiv.), se mantiene la mezcla de reacción en agitación vigorosa 80 min, para finalizar la reacción se adicionó una solución salina (5 mL). La fase orgánica se separa, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se lleva a sequedad. El crudo de reacción es purificado por cromatografía en columna utilizando como soporte alúmina, obteniendo los aminoenoatos 25-28.

2-((benzilamino)metil)-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 25.



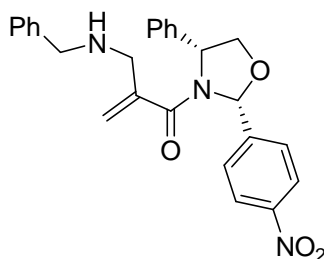
Rdto. 85%; aceite amarillo, IR (film) 2870, 1770, 1669, 1118 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.25 (sa, 1H), 3.43 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.98 (dd, $J=3.3, 8.6$ Hz, 1H), 4.17 (sa, 1H), 5.05 (sa, 1H), 5.23 (sa, 1H), 5.42 (dd, $J=2.3, 9.1$ Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 10H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 13.9, 18.8, 36.1, 51.4, 53.0, 62.2, 74.8, 91.4, 117.4, 126.5, 126.9, 127.5, 128.0, 128.3, 128.7, 139.9, 141.1, 143.3, 171.8; E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: 364.48, encontrado: 364.4856.

2-((benzilamino)metil)-1-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 26.



Rdto. 77 %; aceite amarillo, IR (film) 2865, 1775, 1672, 1108 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3.25 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.33 (sa, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 4.08 (dd, $J=4.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=6.7, 8.8$ Hz, 1H), 5.09 (sa, 1H), 5.21 (sa, 2H), 6.45 (sa, 1H), 7.15-7.55 (m, 15H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 51.5, 53.0, 62.2, 73.9, 90.8, 117.5, 126.5, 126.7, 127.1, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 138.1, 143.0, 143.1, 143.2, 171.8; E.M. (FAB): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: 398.50, encontrado: 398.5047.

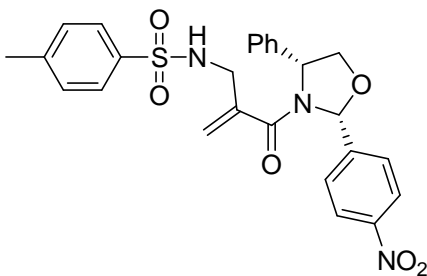
2-((benzilamino)metil)-1-((2R,4R)-2-(4-nitrofenil)-4-peniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona, 27.



27

Rdto. 74 %; aceite amarillo, IR (film) 2863, 1769, 1679, 1158 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3.30 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 4.12 (dd, $J=4.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=4.6, 8.8$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.28 (sa, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 10H), 7.80 (sa, 2H), (d, $J=8.35$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 51.6, 53.1, 62.5, 74.2, 89.3, 118.0, 123.4, 126.6, 127.0, 127.9, 128.3, 128.4, 128.7, 139.8, 142.9, 145.2, 147.9, 172.2;

1-((2R,4R)-2-(4-nitrofenil)-4-peniloxazolidin-3-il)-2-((tosilamino)metil)prop-2-en-1-ona, 28.



28

Rdto. 60 %; aceite amarillo, IR (film) 2868, 1782, 1665, 1120 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2.44 (s, 3H), 3.52 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.25 (sa, 1H), 4.41 (dd, $J=5.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.30 (sa, 2H), 5.42 (sa, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.28 (sa, 2H), 7.29-7.32 (m, 5H), 7.72-7.73 (m, 4H), 8.22 (sa, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 21.5, 45.7, 53.4, 62.4, 89.4, 120.7, 123.4, 126.5, 127.1, 127.9, 128.4, 128.8, 139.4, 136.4, 140.1, 143.8, 144.9, 148.0, 171.2.