



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

**POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
INSTITUTO DE CIENCIAS-FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

TESIS DOCTORAL

**SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE 8-HALO-3-FENILHEXAHIDRO-5H-
OXAZOLO[3,2-A]PIRIDIN-5-ONAS Y DE 3-FENILHEXAHIDRO-5H-
CICLOPROPAN[3,4]PIRROLO[2,1-B] OXAZOLO-5-ONAS.
ESTRUCTURAS ÚTILES PARA OBTENER PRECURSORES QUIRALES DE
3,4-METANPROLINAS.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA
M.C. ANNA VARGAS RODRÍGUEZ**

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. MARÍA LAURA A. OREA FLORES DR. DINO GNECCO MEDINA

PUEBLA, PUE. DICIEMBRE DE 2020



La presente tesis fue desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Química del Instituto de Ciencias (ICUAP) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección de la Dra. María Laura Asunción Orea Flores y del Dr. Dino Gnecco Medina.

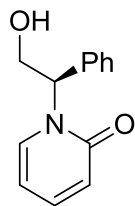
Para el desarrollo de este trabajo se contó con el apoyo económico recibido con la asignación de beca CONACyT 304635 y al financiamiento otorgado por CONACyT al proyecto CB-2015-01-256291, así como por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (proyecto 100130955-VIEP2019).

RESUMEN	i
ÍNDICE DE COMPUESTOS	ii
ABREVIATURAS	iii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: SÍNTESIS DE 8-HALO-3-FENILTETRAHIDRO-2H-OXAZOLO [3,2-a]PIRIDIN-5(3H) –ONAS	3
1 ANTECEDENTES	4
1.1 GENERALIDADES	4
1.2.1 Síntesis de piridin-2(1H)-onas	5
1.2.2 Síntesis de conína	5
1.2.3 Síntesis de (-)-dihidropinidina 8 y (+)-indolizidina 9.	6
1.2.4 Síntesis de la indolizidina (+)-209B	7
1.3 OBJETIVOS	8
1.4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	10
1.4.1 Síntesis de (1'R)-(-)-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona 2	10
1.4.2 Síntesis de la mezcla <i>trans</i> - y <i>cis</i> -8-halo-3-feniltetrahidro-2H-oxazolo [3,2-a] piridin-5(3H)–onas 17 y 18	11
1.4.3 Propuesta mecanística de la monobromación-eterificación.	16
CONCLUSIONES	18
1.5 PARTE EXPERIMENTAL	19
GENERALIDADES	19
1.5.1 Síntesis de (1'R)-(-)-(2'-hidroxi-1'-fenil-etil)-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona 2	20
1.5.2 Síntesis de <i>trans</i> -(3R, 8R, 8aS)-8-bromo-hexahidro-3-feniloxazolo[3,2-a] piridin-5 ona 17 y <i>cis</i> -(3R, 8S, 8aS)-8-bromo-hexahidro-3-feniloxazolo[3,2-a] piridin-5-ona 17	21
1.5.3 Síntesis de <i>trans</i> -(3R, 8R, 8aS)-8-iodohexahidro-3-fenil-oxazolo[3,2-a] piridin-5-ona 18 y <i>cis</i> -(3R, 8S, 8aS)-8-iodo-hexahidro-3-fenil-oxazolo[3,2- a]piridin-5-ona 18	23
CAPÍTULO 2: CICLOPROPANACIÓN DE 8-HALO-3-FENIL HEXAHIDRO OXAZOLO [3,2-a] PIRIDINA-5-ONAS ENANTIOPURAS.	24
2.1 INTRODUCCION	25

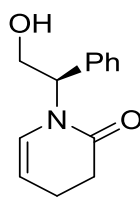
2.2	ANTECEDENTES	26
2.2.1	Ciclopropanación de lactamas quirales insaturadas con metiluro de dimetilsulfoxonio.	26
2.2.2	Síntesis del <i>cis</i>-(1<i>S</i>, 3<i>R</i>)-ácido deltametrínico	27
2.2.3	Síntesis de dictiopterec C 32 Y C 33	29
2.2.4	Síntesis asimétrica del precursor clave para la (-)-indolizomicina	38
2.2.5	Síntesis asimétrica de nuevos ácidos aminociclopropilcarboxílicos ACC	40
2.3	OBJETIVOS	33
2.4	DISCUSION DE RESULTADOS	34
2.4.1	Reacción de sustitución nucleofílica intramolecular de <i>trans</i>- 17 y 18, <i>cis</i>-17 y 18	35
2.5	CONCLUSIONES	39
2.6	PARTE EXPERIMENTAL	40
2.6.1	Síntesis de (3<i>R</i>, 5<i>aS</i>, 6<i>aR</i>, 6<i>bS</i>)- 3-fenilhexahidro-5<i>H</i>-ciclopropa [3,4] pirrolo [2,1-<i>b</i>] oxazolo-5-ona	40
2.6.2	Síntesis de (3<i>R</i>, 5<i>aR</i>, 6<i>aS</i>, 6<i>bS</i>)- 3-fenilhexahidro-5<i>H</i>-ciclopropan[3,4]pirrolo [2,1-<i>b</i>]oxazolo-5-ona	41
CAPÍTULO 3: SINTESIS DE PRECURSORES QUIRALES DE 3,4-METAN-<i>L</i>-PROLINAS QUIRALES		43
3.1	INTRODUCCION	44
3.2	ANTECEDENTES	45
3.2.1	Síntesis de <i>trans</i> y <i>cis</i>-3,4-metan-<i>L</i>-prolina	53 y 55
3.2.2	Síntesis de <i>N</i>-Boc-<i>cis</i>-(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3,4-metan-<i>L</i>-prolina	46
3.2.3	Síntesis de (<i>S</i>)- <i>trans</i>-3,4-metan-<i>L</i>-prolina	55
3.3	OBJETIVOS	48
3.4	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	50
3.4.1	α-amidocianación diastereoselectiva de los compuestos 3-fenilhexahidro-5<i>H</i>-ciclopropa [3,4] pirrolo [2,1-<i>b</i>] oxazolo-5-onas	51 y 52
3.4.2	Propuesta mecanística de la apertura de la función oxazol	52
3.4.3	Hidrolisis del grupo nitrilo del compuesto 74a.	56
3.5	CONCLUSIONES	64

3.6	PARTE EXPERIMENTAL	64
3.6.1.	Síntesis de (1<i>R</i>, 2<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-feniletíl)-4-oxo-3-azabíciclo[3.1.0] hexano-2-carbonitrilo 74a + 74b	64
3.6.2.	Síntesis de (1<i>S</i>, 2<i>S</i>, 5<i>R</i>)-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-feniletíl)-4-oxo-3-azabíciclo [3.1.0] hexano-2-carbonitrilo 75a + 75b	66
3.6.3	Síntesis de (4<i>R</i>,6a<i>S</i>,7a<i>R</i>, 7b<i>R</i>)-4-fenilhexahidrociclopropan[3,4]pirrólo [2,1-c] [1,4] oxazina-1,6-diona 77	67
3.6.4	Síntesis de etil (1<i>R</i>, 2<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-feniletíl)-4-oxo-3-azabíciclo [3.1.0] hexano-2-carboxilato de etilo 78 + 79	68
3.6.5	Síntesis de (1<i>S</i>, 2<i>S</i>, 5<i>R</i>)-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-feniletíl)-4-oxo-3-azabíciclo[3.1.0] hexano-2-carboxilato de etilo 80	69

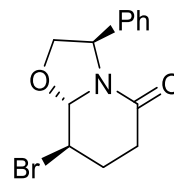
INDÍCE DE COMPUESTOS



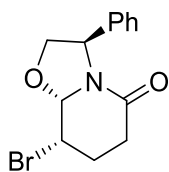
1



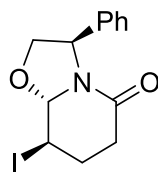
2



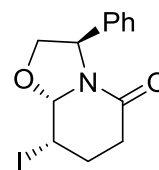
trans-17



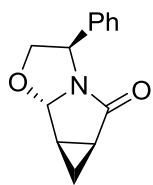
cis-17



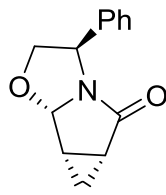
trans-18



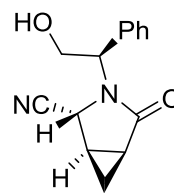
cis-18



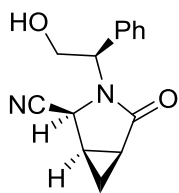
51



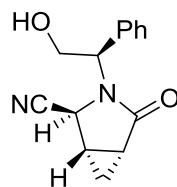
52



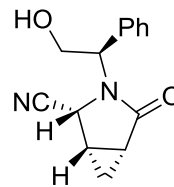
74a



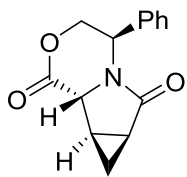
74b



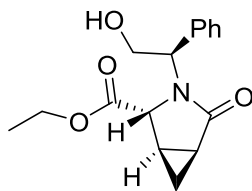
75a



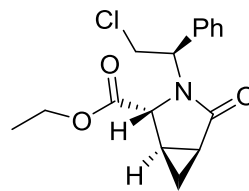
75b



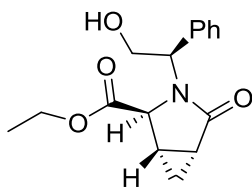
77



78



79



80

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

$[(\text{CH}_3)_2\text{SBr}]^+\text{Br}^-$ Bromuro de bromo dimetilsulfonio

ac.	Acuoso
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CH_2N_2	Diazometano
e.d	Exceso diastereomérico
e.e	Exceso enantiomérico
EI	Impacto electrónico
Equiv	Equivalentes
FAB	Bombardeo Rápido de Átomos
J	Constante de acoplamiento
$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	Hexaciano ferrato de potasio
LDA	Di(isopropil)amiduro de litio
LiAlH_4	Hidruro de litio y aluminio
LiHMDS	Hexametildisilazano de litio
L-Selectride®	(<i>tris(sec-butyl)</i> borohidruro de litio)
M	Molar
MHz	Megahertz
Mmol	Milimol
NaHCO_3	bicarbonato sódico
NaOMe	Metóxido de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
p.f	punto de fusión
r.d.	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento químico
Red-Al®	bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Vitride®)

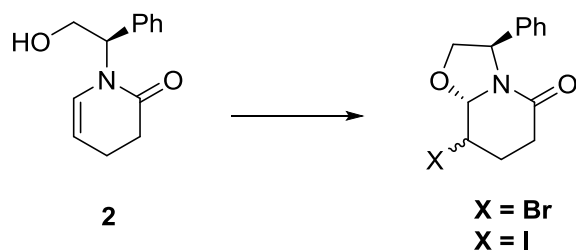
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
SiO ₂	Sílica gel
t.a	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Desplazamiento químico
Al ₂ O ₃	Alúmina
[α] _D ²²	Rotación específica λ= 589 nm

Introducción

Cada vez son mayores los esfuerzos por generar nuevos sintones quirales enantiopuros que puedan ser funcionalizados con alto control estereoquímico. Estos sintones tradicionalmente se preparan utilizando auxiliares quirales enantiopuros como carbohidratos, aminoácidos, aminoalcoholes o aminas primarias, los cuales al incorporarse en una estructura permiten generar nuevos centros quirales en una mezcla de diastereoisómeros en diferentes proporciones, conocido como exceso diastereoisomérico. Cuando éstos sintones enantiopuros son utilizados como punto de partida para generar nuevos derivados, se debe tener la certeza que en las condiciones de reacción a las que son sometidos deben ser química y estereoquímicamente estables.

Ejemplo de este tipo de sintones son las (*S*)-(+)- y la (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-onas¹ a partir de las cuales se pueden sintetizar las correspondientes enamidas endocíclicas. Estos sintones quirales son utilizados como material de partida para preparar lactamas bicíclicas enantiopuras y éstas lactamas se utilizan en la síntesis estereocontrolada de alcaloides (Esquema 1).²

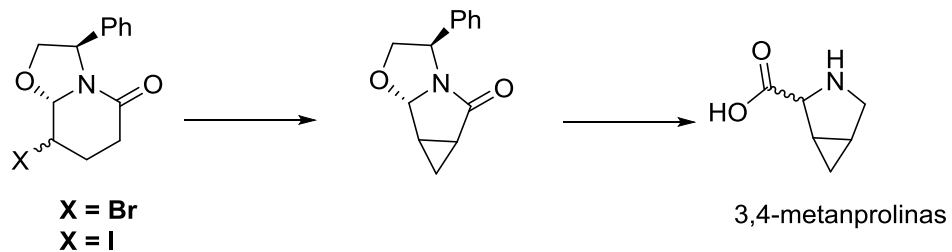
Nuestro interés en la primera parte de este trabajo fue investigar las condiciones de reacción para llevar a cabo en una etapa la eterificación diastereoespecífica y la monohalogenación diastereoselectiva de la enamida endocíclica (*R*)-(-)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridina con la finalidad de obtener lactamas bicíclicas 8-halo-3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5(3*H*)-onas. Esquema 1



Esquema 1

¹ (a) Schwarz J. B., Meyers A. I., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1732; (b) Munchhof M. J., Meyers A. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5399; (c) Munchhof M. J., Meyers A. I., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7084; (d) Groaning M. D., Meyers A. I., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9843.

En la segunda parte nos propusimos utilizar las lactamas bicíclicas 8-halo-3-feniltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5(3*H*)-onas para sintetizar 3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropa[3,4]pirrolo[2,1-*b*]oxazolo-5-onas quirales y usar éstos ciclopropanos para la síntesis de 3,4-metilen-*L*-prolinas. Esquema 2.



Esquema 2

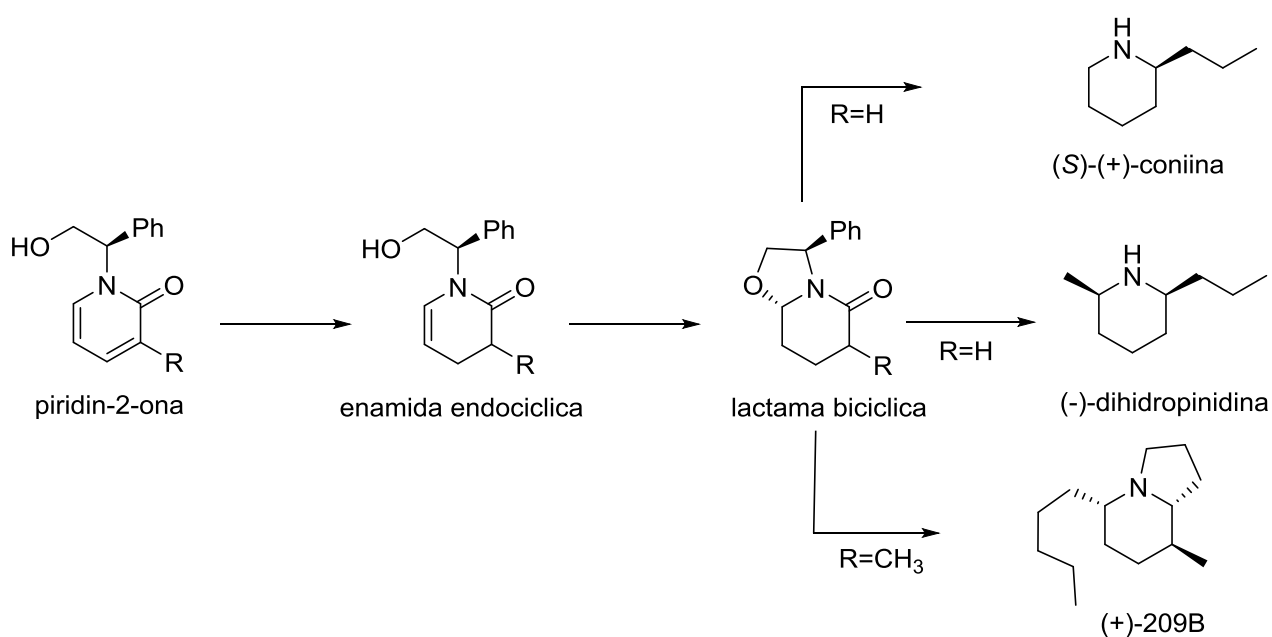
CAPÍTULO 1

SÍNTESIS DE 8-HALO-3-FENILTETRAHIDRO-2H- OXAZOLO [3,2-a]PIRIDIN-5(3H)-ONAS

ANTECEDENTES

1.2 GENERALIDADES

En nuestro laboratorio se han reportado una serie de publicaciones donde se describe la utilización de piridonas quirales enantiopuras derivadas del *R*-(-)-2-fenilglicinol, sus transformaciones en las correspondientes lactamas bicíclicas 3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5(3*H*)-onas y su utilidad en la síntesis estereocontrolada de alcaloides piperidínicos.² Esquema 3.

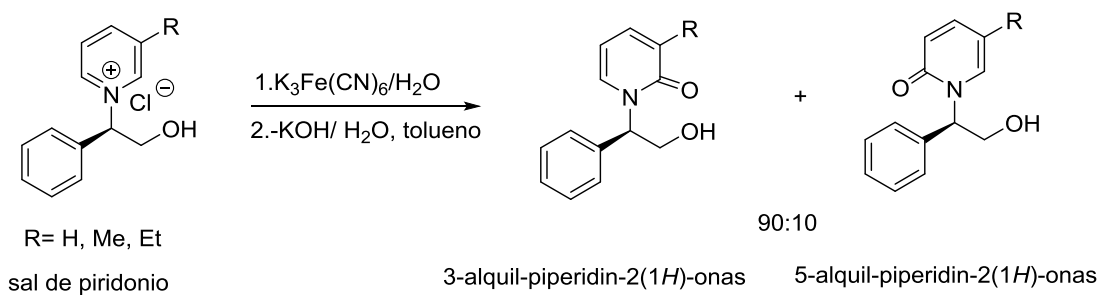


Esquema 3

² (a) Gnecco, D., Lumbreras, A. M., Terán, J. L., Galindo, A., Juárez, J. R., Orea, M. L., Castro, A. Enríquez, R. G., Reynolds, W. F; *Heterocycles*, **2009**, 78, 2589. b) Lumbreras A. M., Gnecco D., Terán J. L., Juárez J., Orea M. L., Enríquez R. G., Hernández S.; *New. J. Mex. Chem. Soc.* **2007**; 51,103.c) Terán J. L., Gnecco D., Galindo A., Juárez Bernes J., S., Enríquez R. G.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12, 357.

1.2.1 Síntesis de piridin-2(1H)-onas

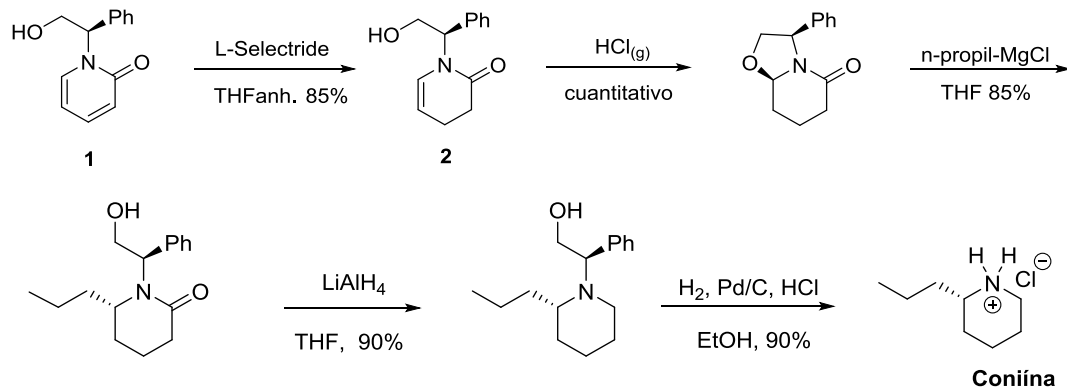
En 1998³ nuestro grupo reportó una metodología para acceder a la mezcla 3- y 5-alkil-piridin-2(1H)-ona por la oxidación con ferrocianuro de potasio de las correspondientes sales 3-alkil-piridonio derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol. Las correspondientes alquil-piperidin-2(1H)-onas se obtuvieron con un rendimiento del 95% y una regioselectividad 90:10 a favor de las 3-alkil-piperidin-2(1H)-onas. Esquema 4.



Esquema 4

1.2.2 Síntesis de coniína

En el 2001 nuestro grupo^{2C} publicó la síntesis de la coniína a partir de la piridona **1**. Primero llevaron a cabo la reducción selectiva del doble enlace de la piridona **1** generando la enamida **2**. A partir de este compuesto y en cuatro etapas obtuvieron la coniína con un rendimiento global del 58%. Esquema 5.

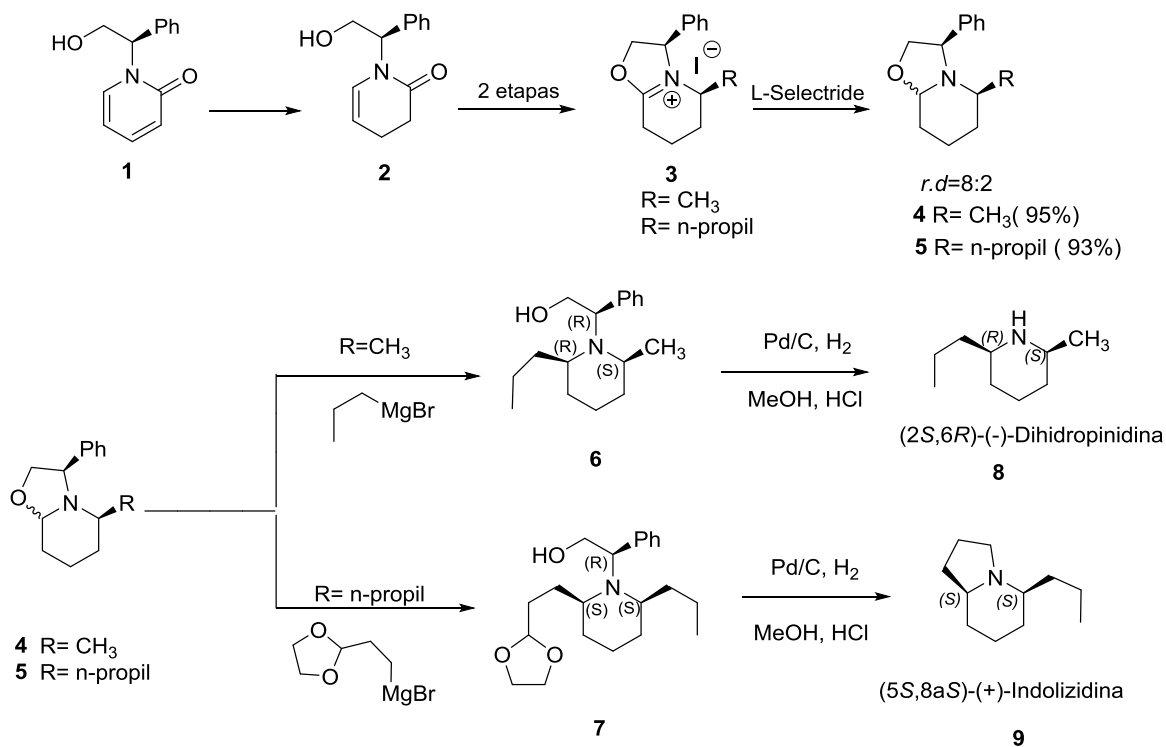


Esquema 5

³ Gnecco, D., Marazano, C., Terán, J.L., Enríquez, R. Sánchez, M.; Galindo, A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 2027.

1.2.3. Síntesis de (-)-dihidropinidina **8** y (+)-indolizidina **9**.

En 2004 nuestro grupo⁴ publicó la utilización de la piridona **1** para sintetizar en cuatro etapas los compuestos **4** y **5** en una relación 8:2 y con un rendimiento de 95 y 93% respectivamente. Estos compuestos fueron utilizados para sintetizar en dos etapas la (-)-dihidropinidina **8** con un rendimiento de 90% a partir del compuesto **4** y por otro lado a partir del compuesto **5** obtuvieron la (+)-indolizidina **9** con un rendimiento de 98%. Esquema 6.

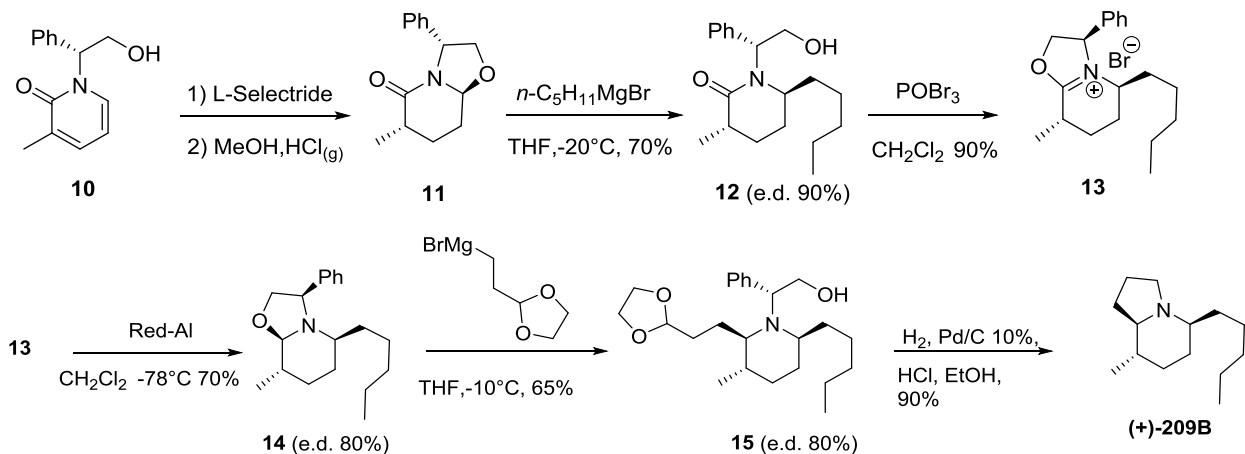


Esquema 6

⁴ a) Roa L. F., Gnecco D., Galindo A., Terán J. L.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**; *15*, 3393. b) Roa, L. F., Gnecco D., Galindo A., Juárez, J., Bernes S.; *Analytical Sciences*, **2003**, *19*, 1.

1.2.4. Síntesis de la indolizidina (+)-209B

En 2009 nuestro grupo de investigación⁵ reportó la síntesis de la indolizidina (+)-209B. La síntesis de este compuesto se llevó a cabo en seis etapas a partir de la amida quiral **10**. Primero, éste compuesto lo trataron con *L*-selectride y después con HCl (g) en metanol y obtuvieron cuantitativamente la lactama **11**. Posteriormente a partir de **11** y en cinco etapas obtuvieron la indolizidina (+) 209B con un rendimiento global aproximado del 26%. Esquema 7.



Esquema 7

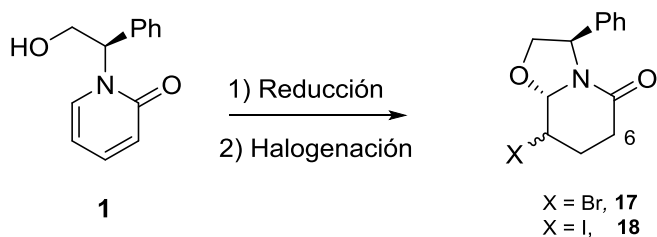
Analizando los antecedentes sobre la reactividad de las (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-onas y no habiendo encontrado un proceso que describa la utilización de estos compuestos para llevar a cabo la obtención de 8-halo-3-feniltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*] piridin-5(3*H*)-onas. Nos propusimos bajo éste considerando investigar las condiciones de reacción para llevar a cabo en una etapa la eterificación diastereoespecífica y la monohalogenación diastereoselectiva de la enamida endocíclica (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-ona con la finalidad de obtener lactamas bicíclicas 8-halo-3-feniltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*] piridin-5(3*H*)-onas e investigar su potencial para generar intermediarios quirales que fueran útiles para la síntesis asimétrica de alcaloides de la familia de la quinozilidina o de la indolizidina.

⁵ Gnecco, D., Lumbreras, A. M., Terán, J. L., Galindo, A., Juárez, J. R., Orea, M. L., Castro, A., Enríquez, R. G., Reynolds, W. F; *Heterocycles*, **2009**, 78, 2589. b) Lumbreras A. M., Gnecco D., Terán J. L., Juárez J., Orea M. L., Enríquez R. G., Hernández S.; *New. J. Mex. Chem. Soc.* **2007**; 51,103.

1.3 OBJETIVOS

Objetivos generales

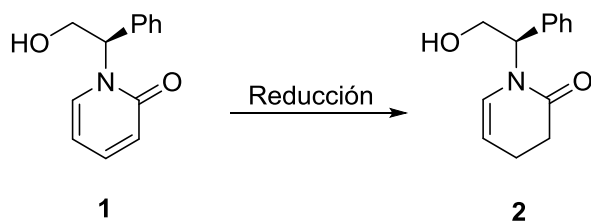
1. A partir de la piridona **1** llevar a cabo en dos etapas la síntesis de las mezclas diastereoisoméricas de las 8-halo-3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*] piridin-5(3*H*)-onas **17** y **18**



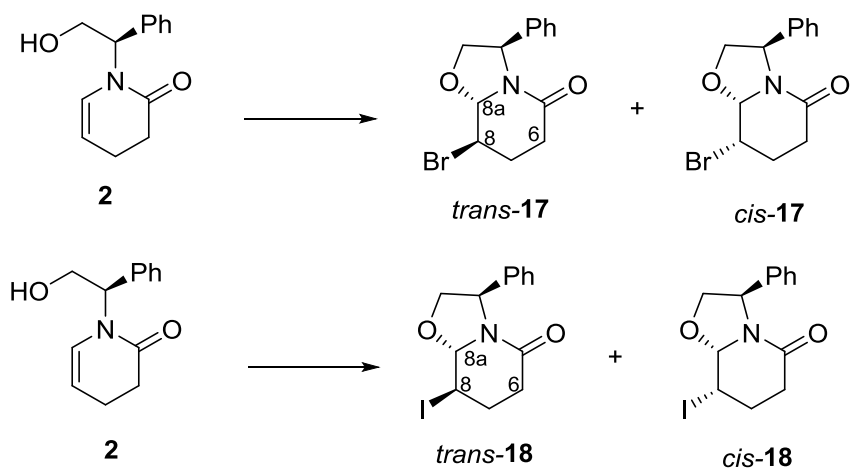
2. Evaluar por Resonancia Magnética Nuclear los excesos diastereoméricos de cada una de las mezclas de las 8-halo-3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*] piridin-5(3*H*)-onas **17** y **18** y llevar a cabo la separación de cada mezcla.

Objetivos particulares

1. Reducir quimio-selectivamente la (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)piridin-2(1*H*)-ona **1** para acceder a la correspondiente 3,4-dihidro-1-*H*-piridin-2-ona **2**.



2. Determinar las condiciones de reacción para obtener las correspondientes mezclas diastereoisoméricas de 8-halo-3-feniltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*] piridin-5(3*H*)-onas *trans*-**17** + *cis*-**17** y *trans*-**18** + *cis*-**18**.

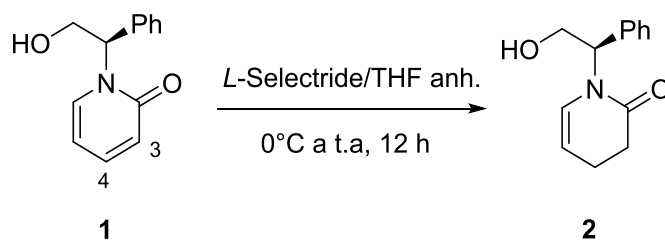


3. Determinar las condiciones para separar los diastereoisómeros descritos en el párrafo anterior.
4. Determinar la configuración de los nuevos centros quirales C-8 y C-8a de cada uno de los diastereoisómeros.

1.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.4.1 Síntesis de (1'*R*)-(-)-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-3,4-dihidro-1*H*-piridin-2-ona **2**

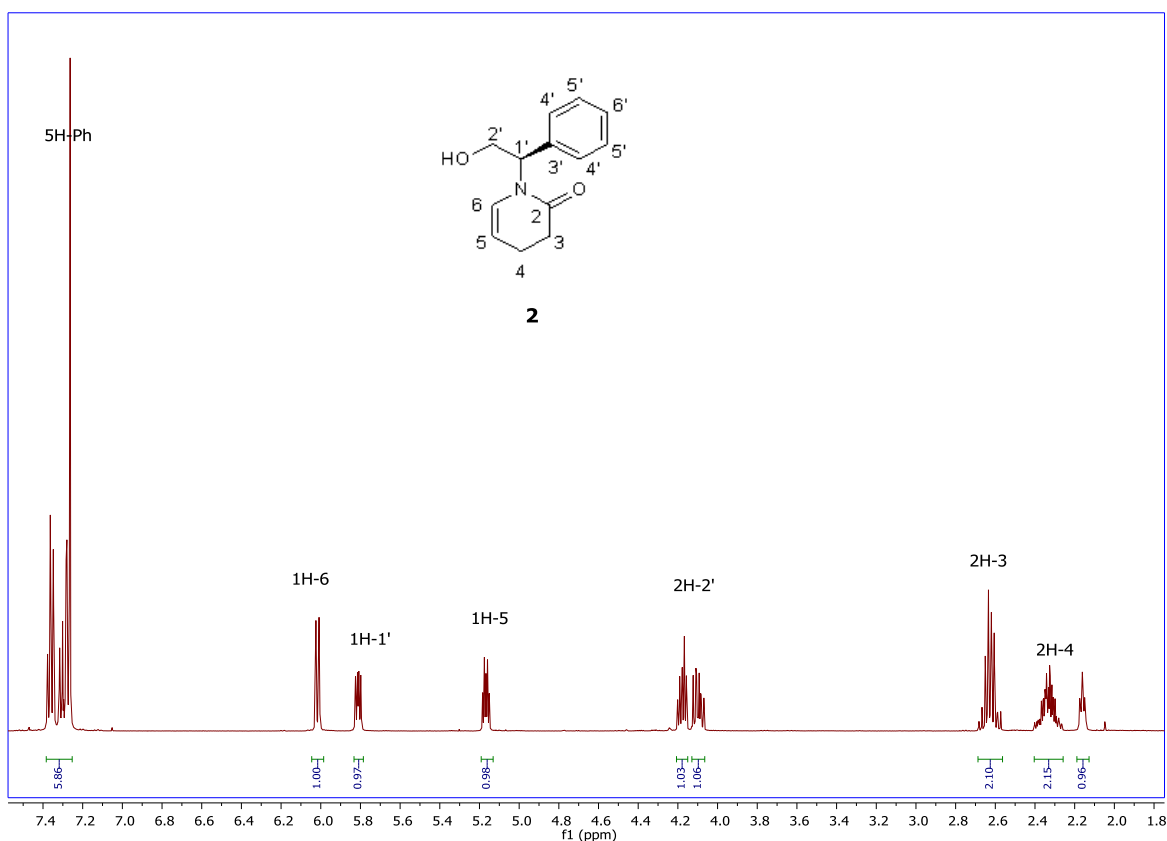
La síntesis del compuesto **2** se llevó a cabo mediante la reducción selectiva del doble enlace en C3-C4 de la (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)piridin-2(1*H*)-ona **1**^{2C} con *L*-Selectride® en THF anhidro. Al cabo de 12 horas de reacción se obtuvo la 3,4-dihidro-1*H*-piridin-2-ona **2** con un rendimiento del 80% después de su purificación por columna cromatográfica usando gel de sílice. Esquema 8.



Esquema 8.

El compuesto **2** se caracterizó por IR, RMN-¹H y ¹³C. Este compuesto se obtuvo como un sólido cristalino, su punto de fusión fue de 106° C y presentó un $[\alpha]_D = +11.5^\circ (c=1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$.

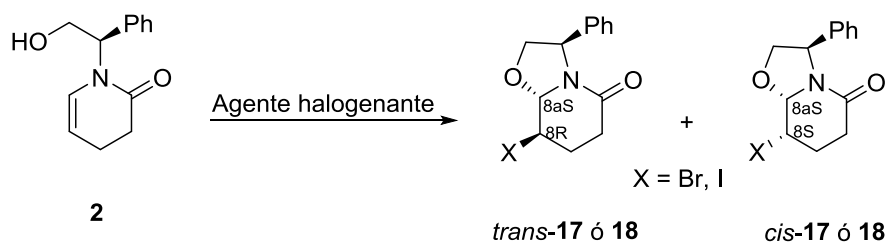
En el espectro de RMN-¹H del compuesto **2** se observa en 2.32 ppm una señal múltiple que integra para 2H asignada a los H-4, en 2.62 ppm una señal múltiple que integra para 2H correspondiente a los H-3, estas son las señales más características que nos confirmaron la obtención del producto, el resto de las señales coinciden con los reportados en la bibliografía.^{2C}



Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **2**

1.4.2 Síntesis de la mezcla *trans*- y *cis*-8-halo-3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo [3,2-*a*]piridin-5(3*H*)-onas **17** y **18**

La siguiente etapa consistió en obtener los compuestos *trans*-**17** y *cis*-**17** 8-bromo-3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5(3*H*)-onas y los *trans*-**18** y *cis*-**18** 8-iodo-3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5(3*H*)-onas a partir de la enamida endocíclica (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2-(1*H*)-ona **2**. Esquema 9.



Esquema 9

Las condiciones de reacción para la monobromación-eterificación y monoiodación-eterificación diastereoselectiva del compuesto **2** se resumen en la siguiente tabla 1.

TABLA 1

Exp	Reactivo	Disolvente	Temperatura (° C)	Tiempo (h)	Rdto mezcla (%)	Relación <i>trans:cis</i> ^a
1 ⁶	Br ₂ /MeONa	MeOH	t.a	24	50	80:20 (17)
2	Br ₂ /Et ₃ N	MeOH	t.a	24	65	65:35 (17)
3	Br ₂ /Et ₃ N	CCl ₄	0 a t.a	2	57	57:43 (17)
4	Br ₂ /Et ₃ N	CCl ₄	-23	12	70	51:49 (17)
5	NBS	CCl ₄	t.a	4	44	54:46 (17)
6	NBS	CH₃CN	t.a	2	78	23:77 (17)
7	[(CH ₃) ₂ BrS] ⁺ Br	CH ₃ CN	t.a	3	80	60:40 (17)
8	NIS	CH₃CN	t.a	3	80	76:24(18)

^a La relación diastereomérica se determinó a partir de los espectros de RMN de ¹H de la mezcla del crudo de reacción.

La mejor diastereoselectividad y rendimiento en la monobromación se obtuvo cuando se utilizó como agente bromante NBS⁷ y como disolvente CH₃CN. La mezcla de diastereoisómeros *trans-17:cis-17* se obtuvo en 2 horas con un rendimiento del 78% en una relación de 23:77 a favor del compuesto *cis* (Tabla 1, experimento 6).

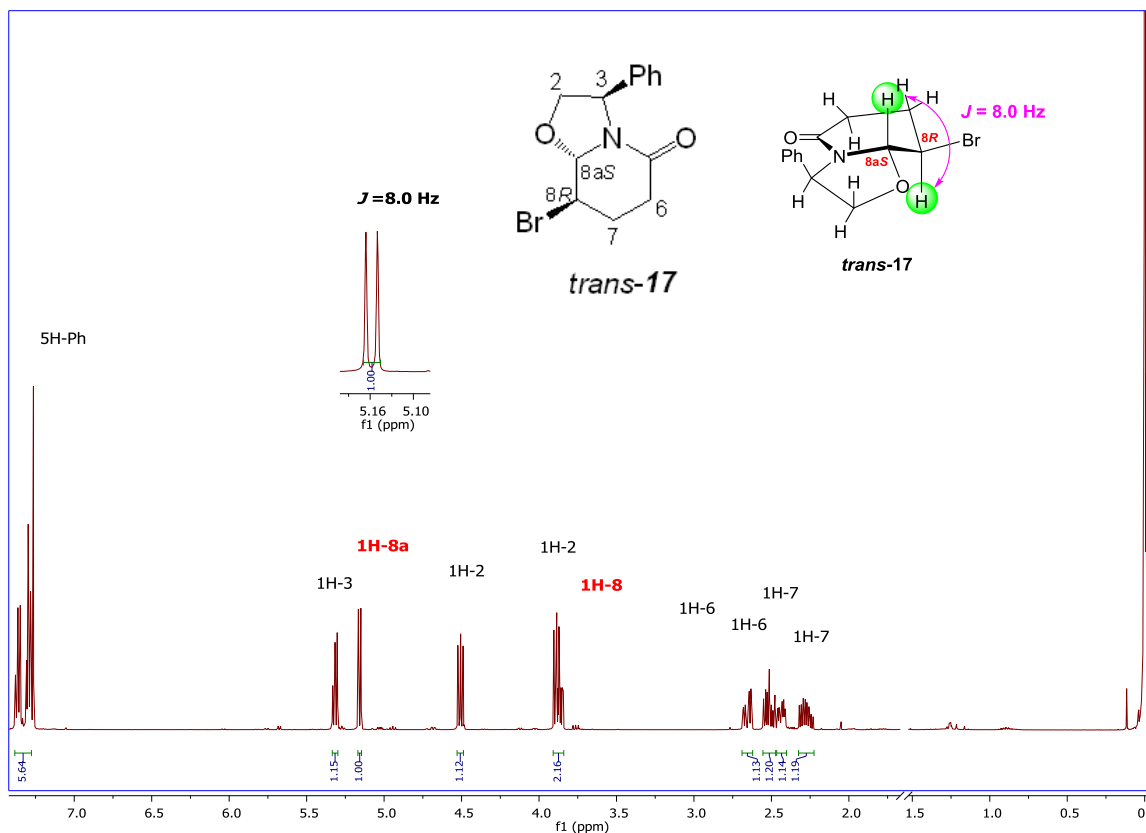
Utilizando como agente halogenante NIS y en las mismas condiciones de reacción mencionadas anteriormente se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *trans-18:cis-18* con un rendimiento del 80% y una relación 76:24 a favor del compuesto *trans* (Tabla 1, experimento 8).

La mezcla de diastereoisómeros *trans-17 + cis-17* y *trans-18 + cis-18* se separaron por cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25). Los desplazamientos químicos y la magnitud de las constantes de acoplamiento del H-8a de cada diastereoisómero nos permitieron asignar la configuración del C-8 y C-8a. El diastereoisómero *trans-17* presentó una señal en 5.15 ppm con una *J* = 8.0 Hz cuya

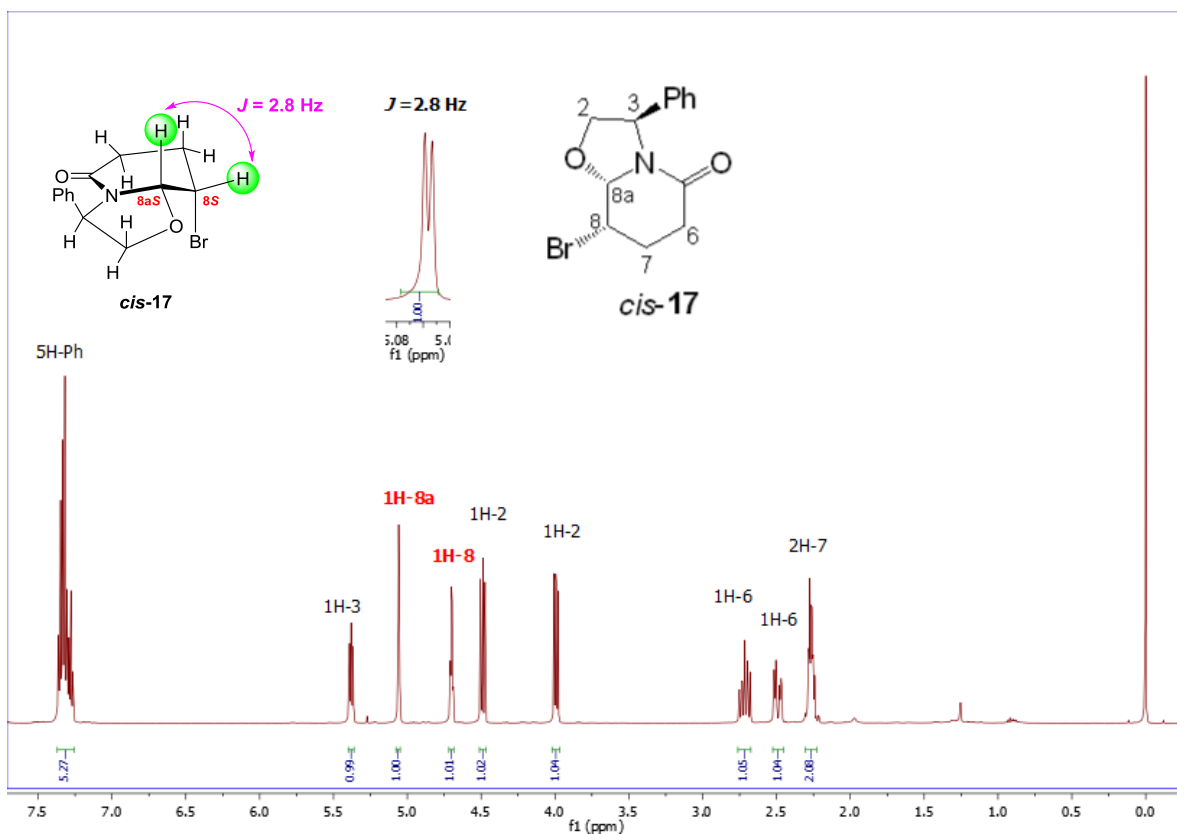
⁶ Amat M., Llor N., Huguet M., Molins E., Espinosa E., Bosch J., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3257.

⁷ (a) Tan, Ch. K., Yu, W. Z., Yeung, Y.; *Chirality*, **2014**, 26, 328; (b) Taber D. F., DeMatteo, P. W.; *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4235; (c) Chen, J., Chang, S., Zhou, L., Yeung, Y., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6456.

magnitud corresponde a una relación *trans*-diaxial y se asignó al H-8a. Por su parte el H-8a del compuesto *cis*-**17** presentó una señal en 5.07 ppm con una $J = 2.8$ Hz, magnitud que corresponde a una relación *cis*-axial-ecuatorial. A continuación, se presentan los espectros de cada uno de los compuestos y los detalles de cada una de las asignaciones se describen en la parte experimental.



Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto *trans*-**17**



Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto *cis-17*

Los compuestos *trans-17* y *cis-17* fueron cristalizados en CH_2Cl_2 /éter de petróleo y la configuración absoluta se determinó por difracción de rayos X. Figura 1.

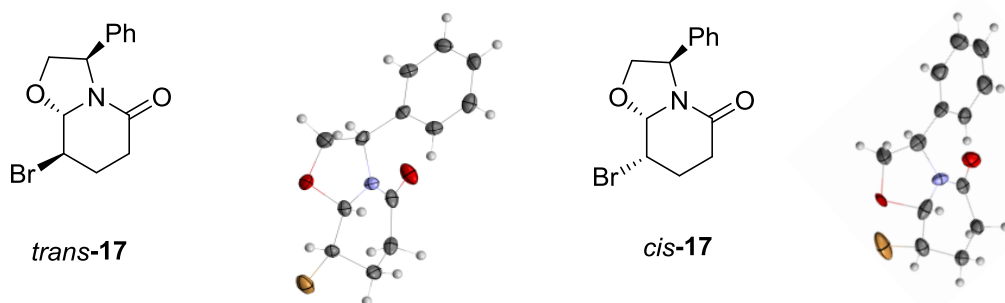
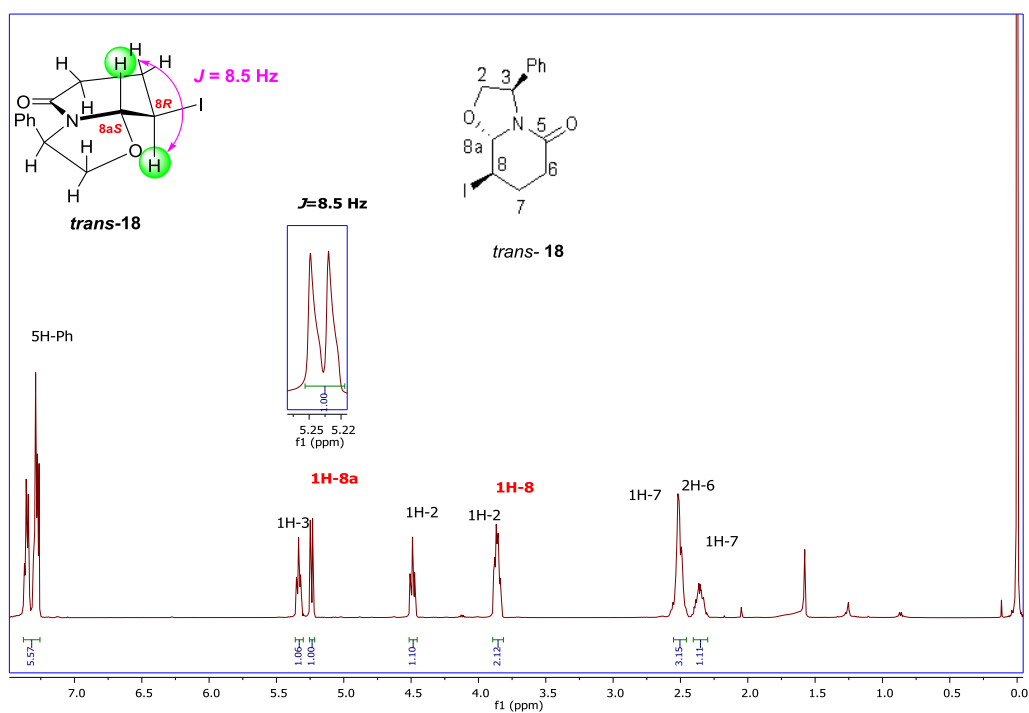
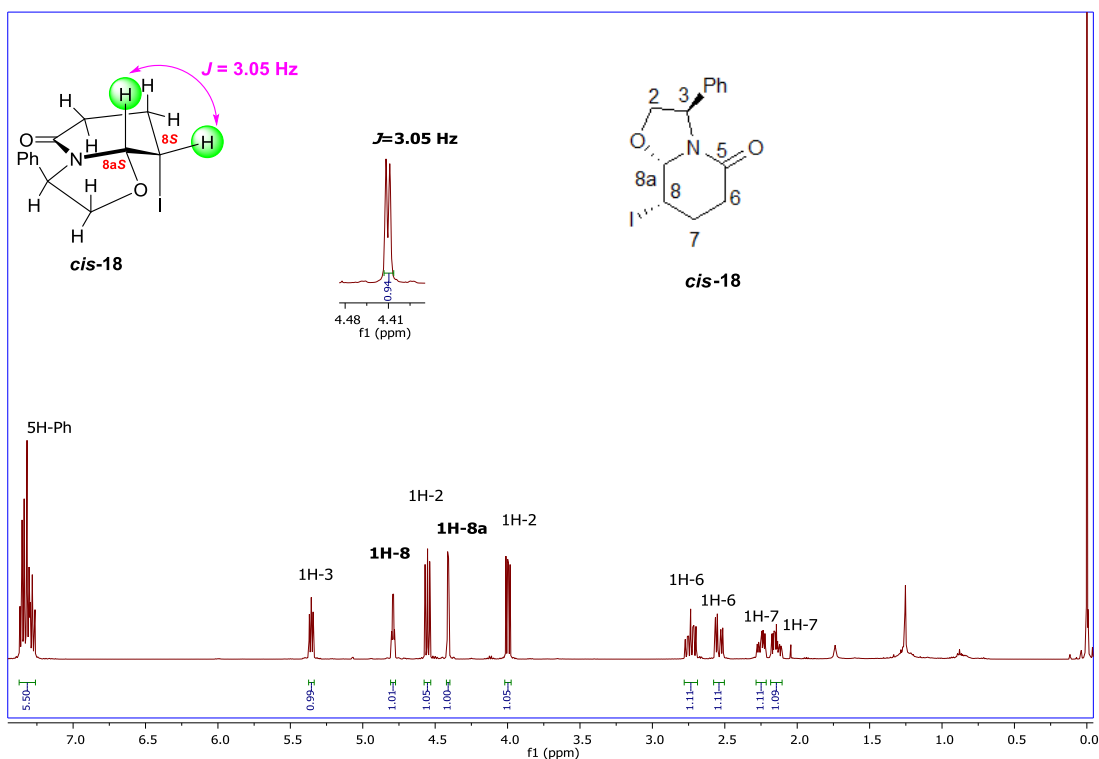


Figura 1. Diagrama ORTEP de los compuestos *cis-17* y *trans-17*

Al igual que en el resultado anterior, los desplazamientos químicos y la magnitud de las constantes de acoplamiento del H-8a de cada diastereoisómero nos permitieron asignar la configuración del C-8 y C-8a. El diastereoisómero *trans*-**18** presentó una señal doble en 5.23 ppm con una $J = 8.5$ Hz cuya magnitud corresponde a una relación *trans*-diaxial y se asignó al H-8a. Por su parte el H-8a del compuesto *cis*-**18** presentó una señal doble en 4.41 ppm con una $J = 3.05$ Hz, magnitud que corresponde a una relación *cis*-axial-ecuatorial. Los detalles de las asignaciones se describen en la parte experimental.



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



Espectros de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de los compuestos *cis-18*

Los diastereoisómeros *trans-18* y *cis-18* se cristalizaron en AcOEt/éter de petróleo y con el análisis de difracción de rayos X se confirmó la configuración absoluta de los centros quirales C-8 y C-8a.

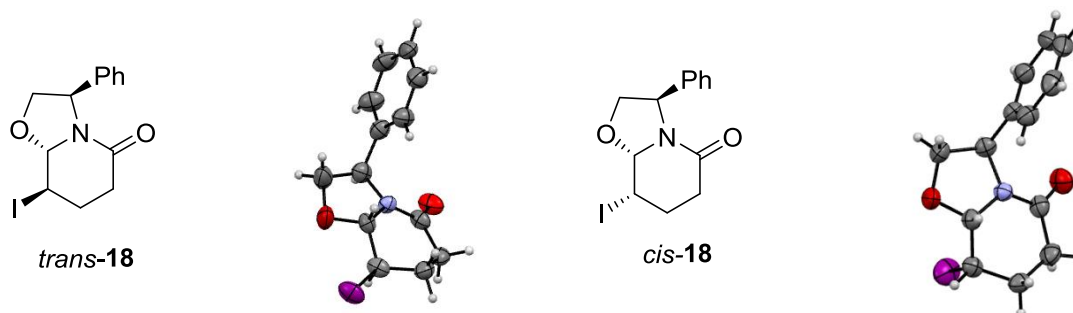
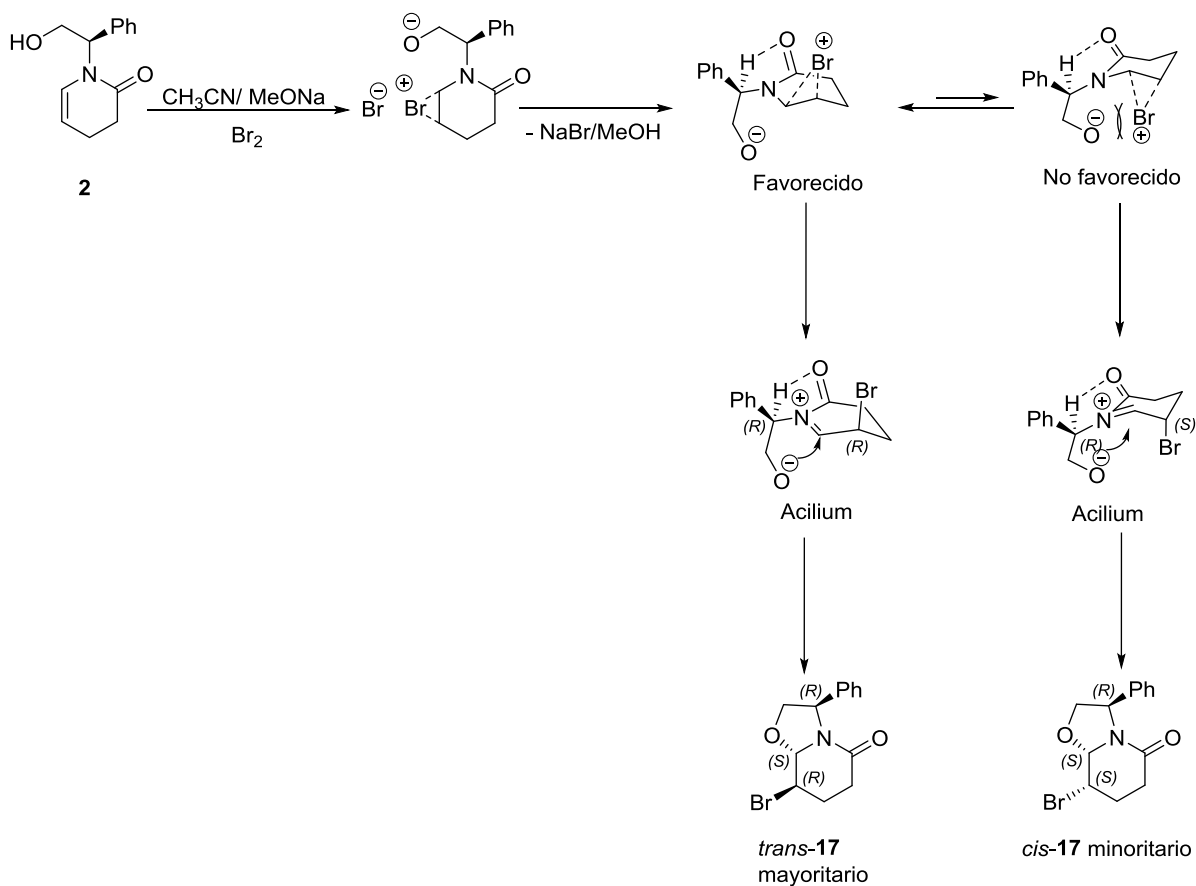


Figura 2. Diagrama ORTEP de los compuestos *trans-18* y *cis-18*

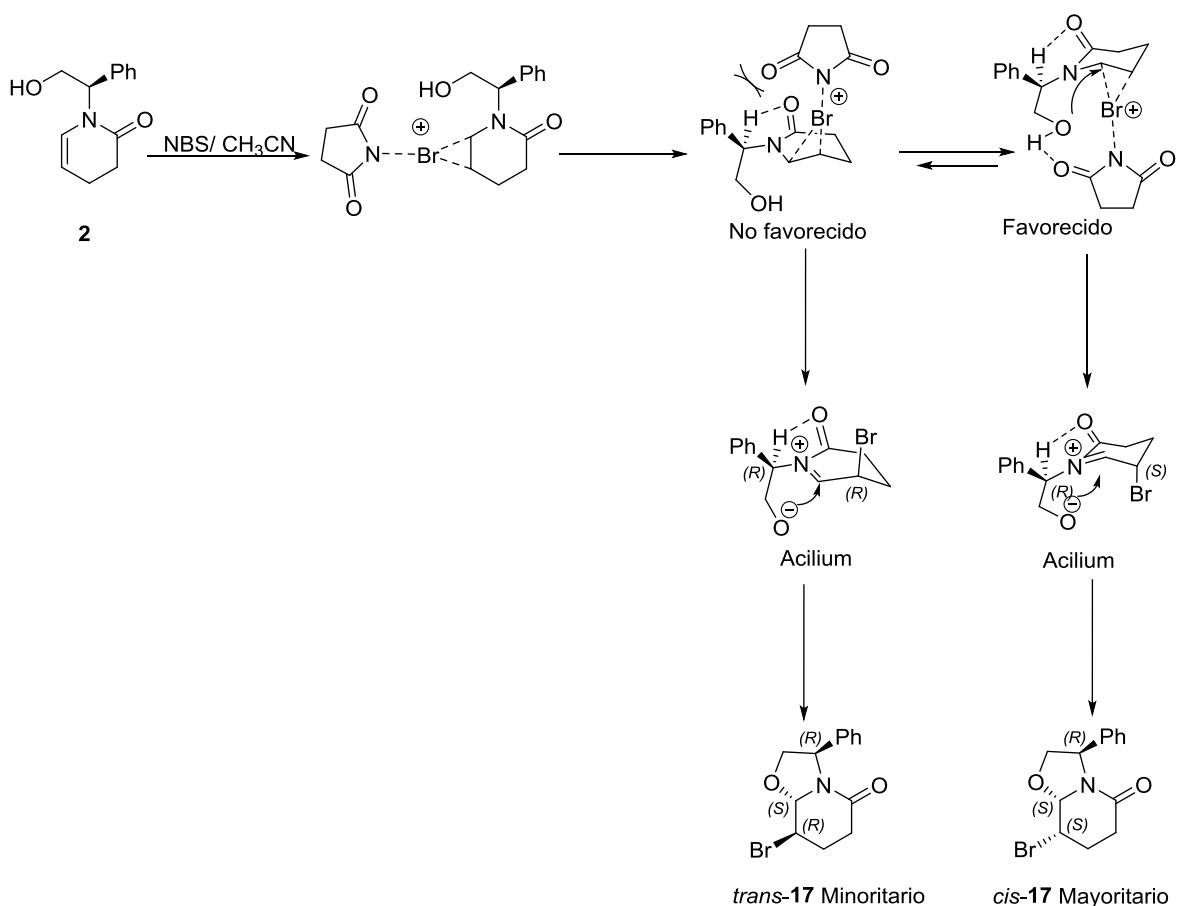
1.4.3 Propuesta mecanística de la monobromación-eterificación.

Los resultados muestran que independientemente que se utilice bromo o NBS la eterificación intramolecular del compuesto **2** es siempre diastereoespecífica y la monobromación es diastereoselectiva. Este resultado puede explicarse en términos de un

puente de hidrógeno intramolecular entre el hidrógeno del metino del auxiliar quiral y el oxígeno del carbonilo de la amida,⁸ éste hecho permite que el grupo hidroxilo del auxiliar quiral ataque al carbono del *N*-acil-imonio por la cara que permita generar el centro quiral C-8a con la configuración (*S*). Esquema 10.



⁸ a) Fuentes, L.; Quintero.; Cordero-Vargas, A.; Eustaquio, C.; Terán, J. L.; Sartillo-Piscil, F.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3630. b) Sandoval-Lira, J.; Hernández-Pérez, J. M.; Sartillo-Piscil, F.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6689,



Esquema 10

CONCLUSIONES

Se establecieron las condiciones de reacción para transformar la enamida **2** en las mezclas de diastereoisómeros de (3*R*, 8*R*, 8*aS*) y (3*R*, 8*S*, 8*aS*)-8-bromo-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5-ona **17** y de (3*R*, 8*R*, 8*aS*) y (3*R*, 8*S*, 8*aS*)-8-iodo-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5-ona **18** con buenos rendimientos químicos. La relación diastereoisomérica de cada par de diastereoisómeros depende del agente bromante utilizado. Es importante subrayar que los diastereoisómeros se pueden separar por cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25) sin presentar cambios estereoquímicos. Sin embargo, los compuestos (3*R*, 8*R*, 8*aS*) y (3*R*, 8*S*, 8*aS*)-8-iodo-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5-ona **18** con el tiempo presentan en placa y RMN un grado de descomposición apreciable atribuido a la presencia del átomo de iodo, situación que no se detecta para los correspondientes monobromados **17**.

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en pastillas de KBr con un espectrómetro DIGILAB modelo SCIMITAR FT-IR.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Bruker Avance III 500 (500 MHz) usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Para indicar la multiplicidad de las señales en ^1H se utilizaron las siguientes abreviaturas: simple (s), doble (d), triple (t), doble de doble (dd), doble de doble de dobles (ddd), doble de triples (dt), cuádruple (c), múltiple (m), los valores de los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz).

Los puntos de fusión se determinaron con capilares abiertos y no fueron corregidos.

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341 utilizando la línea D de sodio (589 nm). Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra fue reportada en g/mL.

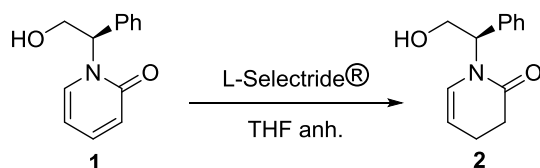
Los estudios de difracción de rayos X se obtuvieron en un difractómetro marca Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas con detección de área y radiación monocromática de MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). El programa utilizado para coleccionar y refinar la celda unitaria fue CrysAlis PRO. CrysAlis RED se usó para reducir los datos y SHELXL97 se utilizó para resolver y refinar la estructura.

El seguimiento de las reacciones se realizó por medio de cromatografía de capa fina utilizando cromatofolios Merck de Gel sílice 60 como indicador fluorescente 254nm, con un espesor de 0.2 mm, se revelaron en una cámara de yodo o en una solución de permanganato de potasio, Dragendorff o Hanessian. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 nm. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando alúmina y gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) Macherey-Nagel. Los reactivos que se emplearon fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar.

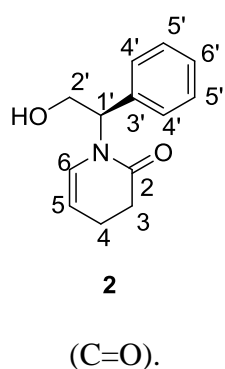
Todos los disolventes usados se purificaron y secaron de acuerdo a los métodos reportados en la bibliografía.⁹

1.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

1.5.1 Síntesis de (1'R)-(-)-(2'-hidroxi-1'-fenil-etil)-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona 2.



A una solución del compuesto **1** (0.25g, 1.16 mmol) en 8 mL de THF anhidro bajo atmósfera de N₂ y a 0 °C se adicionaron gota a gota por 30 minutos 4.7 mL (4 eq, 4.64 mmol) de una solución de L-Selectride[®] 1M/THF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 h, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, AcOEt: 100%) el consumo de la materia prima. Posteriormente, la reacción se colocó en un baño de hielo y se adicionó 1 mL de solución salina, 0.8 mL de H₂O₂ y 1 mL de una solución de NaOH 1M. Después se extrajo con éter etílico (4x30mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. Finalmente se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 40:60). El compuesto **2** se obtuvo con un rendimiento del 80% (0.202 g).

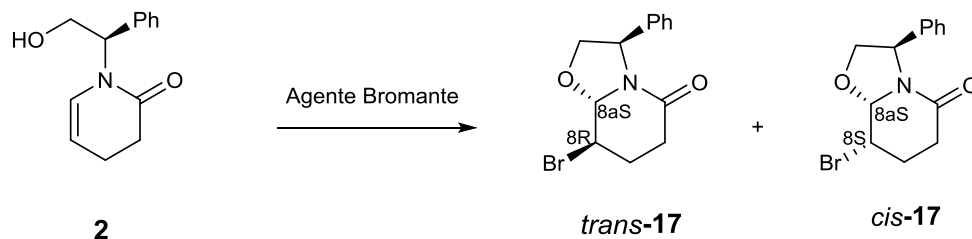


Sólido; p. f. = 106-108 °C, $[\alpha]_D^{20} = +11.5$ ($c=1$, CH₂Cl₂), IR ν (KBr, cm⁻¹) OH 3405, C=O 1652. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 2.32 (m, 1H, H-4), 2.62 (dt, 2H, H-3), 3.99-4.17 (m, 2H, H-2'), 5.16 (dt, 1H, H-5), 5.82 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-1'), 6.02 (dt, $J = 8.5-7.2$ Hz, 1H, H-6), 7.26-7.35 (m, 5H, Ph). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 20 (C-4), 31.8 (C-3), 57.4 (C1'), 62.8 (C-2'), 107.3 (C-5), 126.5 (C-6), 127.7- 128.9 (5C-Ph), 137 (Ci), 177.2

(C=O).

⁹ Tietze L.F.; Eicher T.H.; Reaction and synthesis in organic chemistry laboratory, Boston 1998.

1.5.2 Síntesis de *trans*-(3*R*, 8*R*, 8*aS*)-8-bromo-hexahidro-3-feniloxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona **17** y *cis*-(3*R*, 8*S*, 8*aS*)-8-bromo-hexahidro-3-feniloxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona **17**



MÉTODO A: con Br₂/Et₃N, CCl₄

A una solución del compuesto **2** (0.233g, 1.07 mmol) en 11 mL de CCl₄, se adicionó trietilamina (0.23 mL, 1.61 mmol) a -23 °C, posteriormente se agregó gota a gota Br₂ (0.05 mL, 1.07 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a esta temperatura por 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1) el consumo de la materia prima. Después se agregaron 3.4 mL de H₂O y se dejó en agitación por 10 minutos, finalmente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (4x30mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *trans*+*cis* **17** con un rendimiento del 70% y una relación diastereoisomérica de 51:49 en favor del *trans*. La separación se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25). Los compuestos *trans* y *cis* **17** se obtuvieron como sólidos cristalinos.

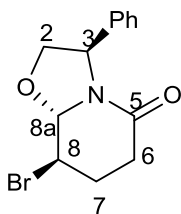
MÉTODO B: con NBS

A una solución del compuesto **2** (0.150 g, 0.69 mmol) en 5 mL de CH₃CN a temperatura ambiente se adicionó *N*-bromosuccinimida (0.147 g, 0.88 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1) el consumo de la materia prima. Posteriormente se eliminó el disolvente, se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3x20mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro se filtró y concentró. La mezcla de diastereoisómeros *trans*+*cis* **17** se obtuvieron con un rendimiento del 78% y una relación diastereoisomérica de 23:77 en favor del *cis*. Esta mezcla se purificó

mediante cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25). Los compuestos *trans* y *cis* **17** se obtuvieron como sólidos cristalinos.

MÉTODO C: [(CH₃)₂SBr]⁺Br⁻/CH₃CN

A una solución del compuesto **2** (0.1g, 0.46 mmol) en 2.6 mL de CH₃CN se agregó bromuro de bromo dimetil sulfonio (0.102 g, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, AcOEt: 100%) el consumo de la materia prima. Posteriormente, se eliminó el disolvente, la mezcla de diastereoisómeros *trans*+*cis* **17** se obtuvo con un rendimiento del 80% y una relación de 60:40 en favor del compuesto *trans*. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25). Los compuestos *trans* y *cis* **17** se obtuvieron en forma de sólidos.

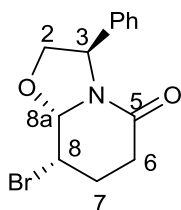


trans-**17**

Sólido cristalino; p. f. = 176 °C, $[\alpha]_D^{20} = -38.5$ ($c=1.0$, CH₂Cl₂).

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.27 (m, 1H, H-7), 2.42 (m, 1H, H-7), 2.51 (m, 1H, H-6), 2.65 (m, 1H, H-6), 3.86 (ddd, $J = 12.8, 8.0, 3.8$ Hz, 1H, H-8), 3.89 (dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.49 (dd, $J = 9.1, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 5.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8a), 5.32 (dd, $J = 7.8, 7.2$ Hz, 1H, H-3), 7.29-7.36 (m, 5H, Ph). **RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 28.6 (C-7), 31.6 (C-6), 45.0 (C-8), 59.0 (C-2), 72.1 (C-3), 92.1 (C-8a), 126.2 (2CH), 127.9 (CH), 128.9 (2CH), 138.7 (Ci), 166.7 (C=O). MS (EI): calculado C₁₃H₁₄⁷⁹BrNO₂ ([M+H]⁺ 295; encontrado: 295.

Sólido cristalino p.f.= 118 °C, $[\alpha]_D^{20} = -98.8$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).



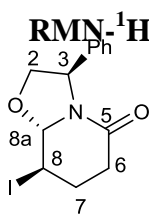
cis-**17**

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.29 (m, 1H, H-7), 2.49 (m, 1H, H-7), 2.52 (m, 1H, H-6), 2.74 (m, 1H, H-6), 4.02 (dd, $J = 8.5, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.50 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.71 (m, 1H, H-8), 5.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-8a), 5.40 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.29-7.35 (m, 5H, Ph). **RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 25.0 (C-7), 27.4 (C-6), 49.0 (C-8), 58.1 (C-2), 72.2 (C-3), 87.4 (C-8a), 126.3 (2CH), 127.8 (CH), 128.8 (2CH), 139.0(Ci), 166.6 (C=O). MS (EI): Calculado C₁₃H₁₄⁷⁹BrNO₂ ([M+H]⁺ 295, encontrado: 295.

1.5.3 Síntesis de *trans*-(3*R*, 8*R*, 8*aS*)-8-iodohexahidro-3-fenil-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona **18** y *cis*-(3*R*, 8*S*, 8*aS*)-8-iodo-hexahidro-3-fenil-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona **18**

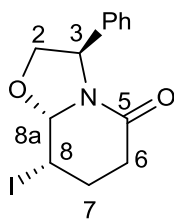
A una solución del compuesto **2** (0.288g, 1.33 mmol) en 2.76 ml de CH₃CN se agregó *N*-iodosuccinimida (0.350g, 1.59 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, AcOEt: 100%) el consumo de la materia prima. Posteriormente se eliminó el disolvente y se adicionó CH₂Cl₂, consecutivamente se realizaron lavados (5x10 ml). La mezcla de diastereoisómeros *trans*+*cis* **18** se obtuvo con un rendimiento del 80% y una relación diastereoisomérica de 76:24 en favor del *trans*. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 72:25, 90:10). Los compuestos *trans* y *cis* **18** se obtuvieron como sólidos cristalinos.

Sólido cristalino, p. f. =154-158 °C, $[\alpha]_D^{20} = -19.05$ ($c=1$, CH₂Cl₂).



trans-**18**

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.36 (m, 1H, H-7), 2.49 (m, 1H, H-6), 2.51 (m, 1H, H-7), 2.65 (m, 1H, H-6), 3.86 (m, 1H, H-8), 3.89 (m, 1H, H-2), 4.49 (dd, $J = 9.1, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 5.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-8a), 5.33 (dd, $J = 7.5, 7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.25-7.39 (m, 5H, Ph). **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ : 20.3 (C-8), 30.5 (C-7), 32.9 (C-6), 59.2 (C-3), 71.7 (C-2), 93.2 (C-8a), 126.3-128.9 (5C-Ph), 138.8 (C_i), 166.7 (C=O).



cis-**18**

Sólido cristalino; p.f.=138-142 °C, $[\alpha]_D^{20} = -99.9$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.14 (m, 1H, H-7), 2.24 (m, 1H, H-7), 2.54 (m, 1H, H-6), 2.73 (m, 1H, H-6), 3.99 (dd, $J = 8.3, 5.75$ Hz, 1H, H-2), 4.41 (d, $J = 3.05$ Hz, 1H, H-8a), 4.55 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 1H, H-2), 4.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-8), 5.35 (dd, $J = 6.46$ Hz, 1H, H-3), 7.26-7.37 (m, 5H, Ph). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ : 25.7 (C-7), 29.7 (C-6), 30.0 (C-8), 58. (C-3), 72.3 (C-2), 87.2 (C-8a), 126.3-128.8 (5C-Ph), 139.0 (C_i), 166.2 (C=O).

CAPÍTULO 2

CICLOPROPANACIÓN DE 8-HALO-3-FENIL- HEXAHIDROOXAZOLO [3,2-a] PIRIDINA-5-ONAS ENANTIOPURAS

2.1 INTRODUCCION

Los ciclopropanos así como los compuestos que lo contienen en sus estructuras son importantes para los químicos orgánicos debido a que son utilizados como punto de partida para sintetizar estas estructuras de interés farmacológico. Diversos métodos de síntesis han sido reportados. Por ejemplo, Simmons y Smith.¹⁰ reportaron un procedimiento general para la síntesis de ciclopropanos mediante el tratamiento de alquenos con diyodometano en presencia de zinc activado. Por su parte, Corey y Chaykovsky¹¹ introdujeron un procedimiento innovador haciendo reaccionar enonas con metiluro de dimetilsulfoxonio, este proceso es conocido como ciclopropanación de Corey-Chaykovsky. Empleando esta reacción, Meyers y colaboradores¹² describieron la síntesis diastereoselectiva de lactamas bicíclicas quirales con un rendimiento global del 52%.

Por otra parte, los ciclopropanos fusionados a lactamas y unidades de pirrolidina constituyen farmacóforos clave de muchos productos farmacéuticos como ciproximida,¹³ boceprevir,¹⁴ amitifadina,¹⁵ trovafloxacin, ¹⁶ ciclocavina y indolizomicina.¹⁷ Figura 3

¹⁰ a) Simmons H. E., Smith R. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5323. b) Lebel H. J., Marcoux F., Molinaro C.; Charette A. B.; *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 977. c) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7041. d) Kumar A., Int. J. Pharmacy and Pharmaceutical Sci., **2013**, *5*, 467. e) Bakonyi B., Furegati M., C. Kramer, L. Vecchia La., Ossola F., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 9328. f) Luo Ch., Wang Z., Huang Y., *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, 10041. g) Simmons H. E., Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5323. h) Simmons H. E., Smith R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, *81*, 4256. i) Yang D., Gao Q., Lee C.S., Cheung K., *Org. Lett.*, **2002**, *4*(19), 3271. j) Hodgson D. M., Chung, Paris J-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8664. k) Hodgson D. M., Chung Y. K., Nuzzo I., Freixas G., Kulikiewicz K., Cleator E., Paris J-M; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4456.

¹¹ a) Corey E. J., Chaykovsky M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 867. b) Corey E. J., Chaykovsky M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353. c) Corey E. J., Shiner C. S., Volante R. P., Cyr C. R., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 1161.

¹² Groaning M. D., Meyers A. I., *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 4639

¹³ Epstein, J.W., Brabander, H. J., Fanshawe, W.J., Hofmann, C. M., McKenzie, T. C., Safir, S. R., Osterberg, A. C., Cosulich, D. B., Lovell, F. M., *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 481-490.

¹⁴ Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., Marcellin, P., Vierling, J. M., Zeuzem, S., Poordad, F., Goodman, Z. D., Sings, H. L., *N. Engl. J. Med.* **2011**, 1207.

¹⁵ Micheli, F., Cavanni, P., Andreotti, D., Arban, R., Benedetti, R., Bertani, B., Bettati, M., Bettelini, L., Bonanomi, G., Braggio, S., Carletti, R., Checchia, A., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4989.

¹⁶ Gootz, T. D., Zaniewski, R., Haskell, S., Schmieder, B., Tankovic, J., Girard, D., Courvalin, P., Polzer, J. *Med. Chem.* **1996**, 2691.

¹⁷ a) Keglevich P., Keglevich A., Hazai L., Kalaus G., Szántay C., *Current Organic Chemistry*, **2014**, *18*, 2037.

b) Xinkun R., Chandgude A.L., Fasan R., *ACS Catal.* **2020**, 2308.

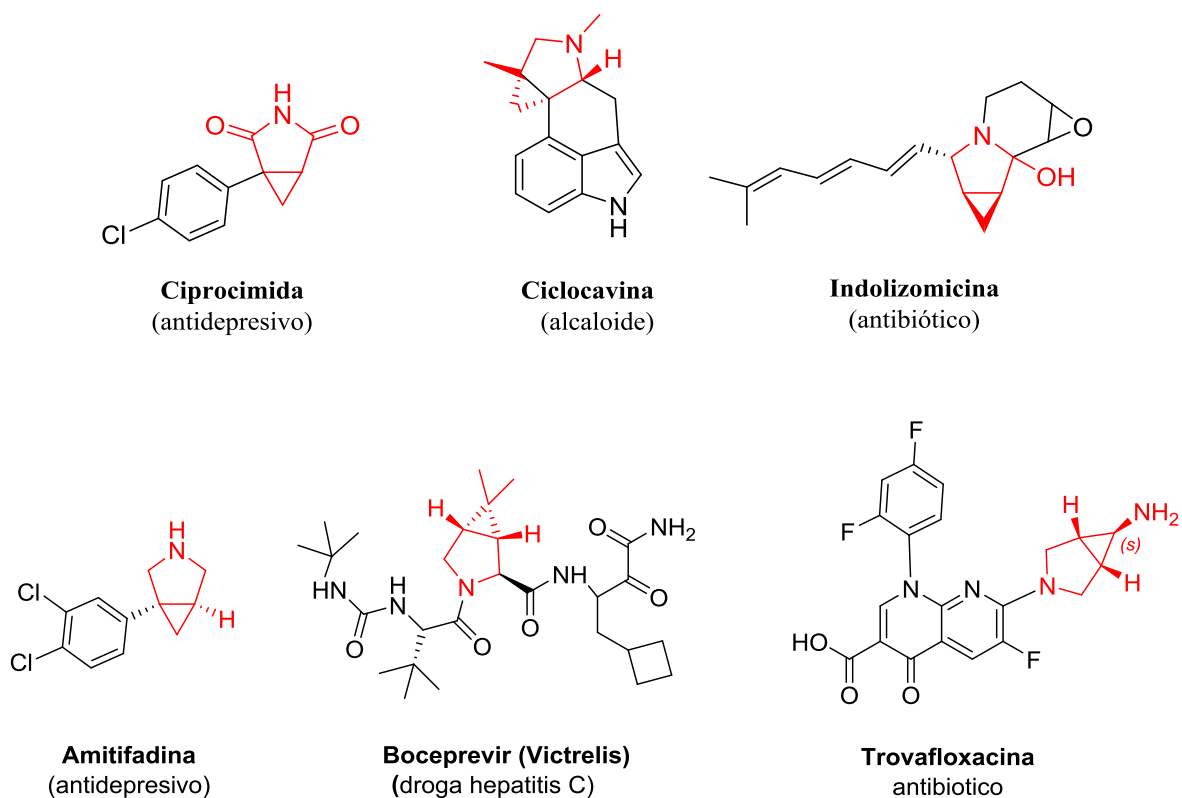


Figura 3

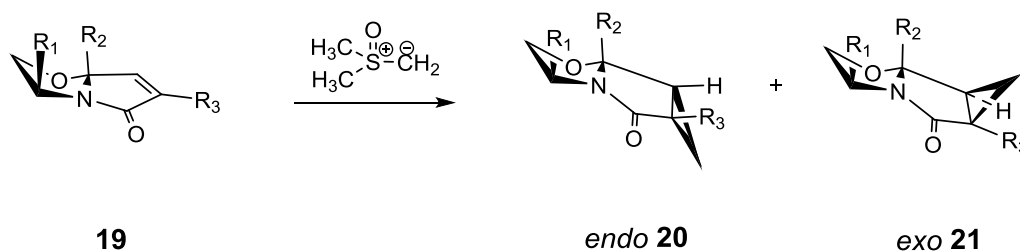
2.2 ANTECEDENTES

2.2.1 Ciclopropanación de lactamas quirales insaturadas con metiluro de dimetilsulfoxonio.

Meyer y colaboradores¹⁸ reportaron la síntesis de las lactamas bicíclicas α,β -insaturadas enantiopuras **19** con diferentes sustituyentes (Tabla 2.) con la finalidad de hacerlas reaccionar con metiluro de dimetilsulfoxonio y generar los correspondientes ciclopropanos *endo* **20** o *exo* **21** y reportaron que la naturaleza del sustituyente R_1 , R_2 y R_3 influían en la selectividad *endo-exo*. Por ejemplo la reacción de la lactama **19b** (Tabla 2) con el iluro de azufre proporciona la mezcla *endo/exo* **20:21** con un rendimiento del 65% y una relación de 99:1. Mientras que la misma reacción con la lactama **19h** (donde $R_2=H$)

¹⁸ Romo, D., Romine, J. L., Midura, W. Meyers, A. I, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4951.

proporciona la mezcla *endo/exo* **20/21** con un rendimiento del 50% y una relación de 3:97.
Esquema 11.



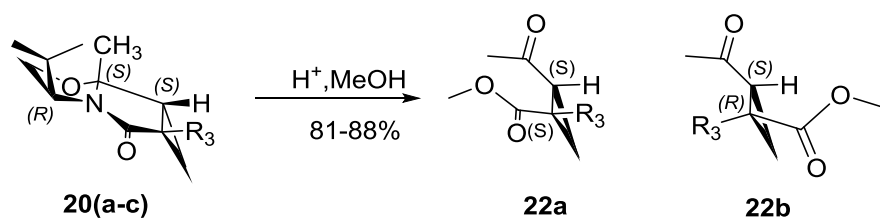
Esquema 11

Ciclopropanación de lactamas quirales insaturadas con metiluro de dimetilsulfoxonio

Tabla 2

Experimento Lactama 19	R_1	R_2	R_3	Rendimiento (%)	Relación 20:21	% <i>e.d.</i> 20:21
A	<i>i</i> -Pr	CH_3	H	64	98:2	95
B	<i>i</i> -Pr	CH_3	CO_2CH_3	65	>99:1	98
C	<i>i</i> -Pr	CH_3	Ph	60	>98:2	>93
D	<i>i</i> -Pr	CH_3	SOCH_3	90	>95:5	>90
E	<i>i</i> -Pr	CH_3	SO_2CH_3	70	>95:5	>90
F	<i>t</i> -Bu	CH_3	H	81	95:5	90
G	<i>i</i> -Pr	H	SOCH_3	50	<5:95<	>90
H	<i>i</i> -Pr	H	CO_2CH_3	50	<3:97	>93
I	<i>t</i> -Bu	H	H	40	<5:95<	>90

Posteriormente llevaron a cabo la hidrólisis de las lactamas **20** y obtuvieron el correspondiente cetoéster **22**. Esquema 12.



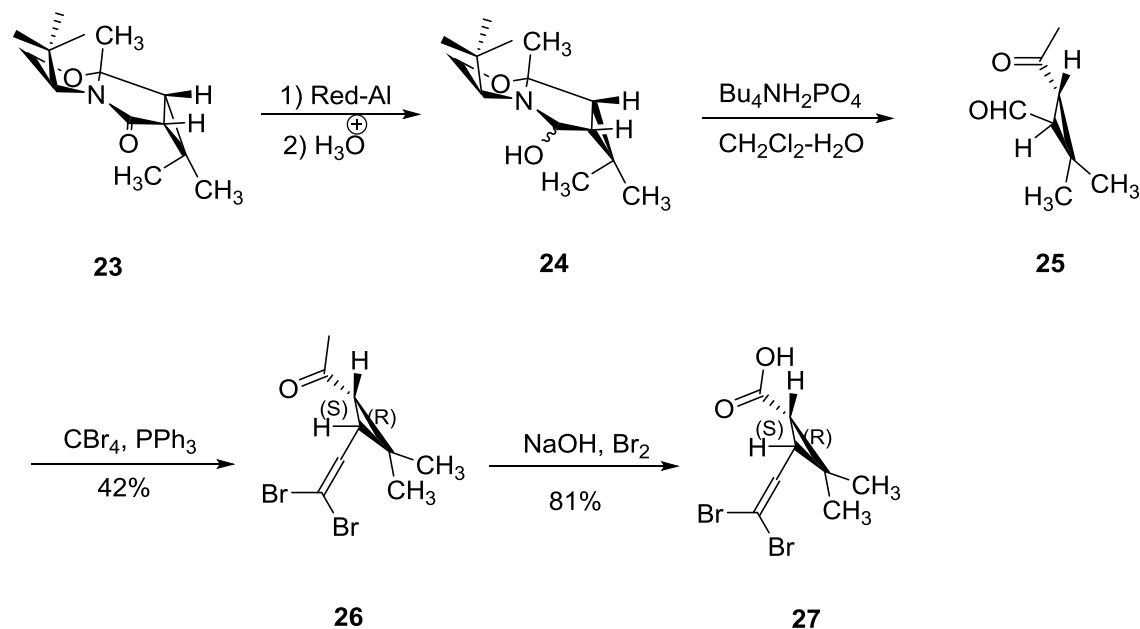
Esquema 12

Los ciclopropanos generados por esta metodología han tenido éxito en la síntesis de algunas moléculas biológicamente importantes que incluyen al ácido (1*S*,3*R*)-deltametrínico **27**, un precursor del insecticida perinetroides deltramina (uno de los insecticidas piretroides de uso comercial) y el dictiopterene C **32** y C' **33**.

2.2.2 Síntesis del *cis*-(1*S*, 3*R*)-ácido deltametrínico **27**

En 1989 Meyers y colaboradores¹⁹ reportaron la síntesis del *cis*-(1*S*,3*R*)-ácido deltametrínico **27** en varias etapas a partir del compuesto **23**. La primera etapa fue la reducción de **23** con Red-Al obteniendo el aminocarbino **24**. Este intermediario fue sometido directamente a la hidrólisis con fosfato de dihidrógeno de tetrabutilamonio generando el ceto-aldehído **25**.

Posteriormente el crudo de reacción lo trataron con trifenil fosfina y CBr₄ generando la dibromo olefina **26** en un 42% de rendimiento. Finalmente, mediante la reacción del haloformo de la metil cetona y usando hidróxido de sodio obtuvieron el *cis*-(1*S*,3*R*)-ácido deltametrínico **27** en 81% de rendimiento. Esquema 13



Esquema 13

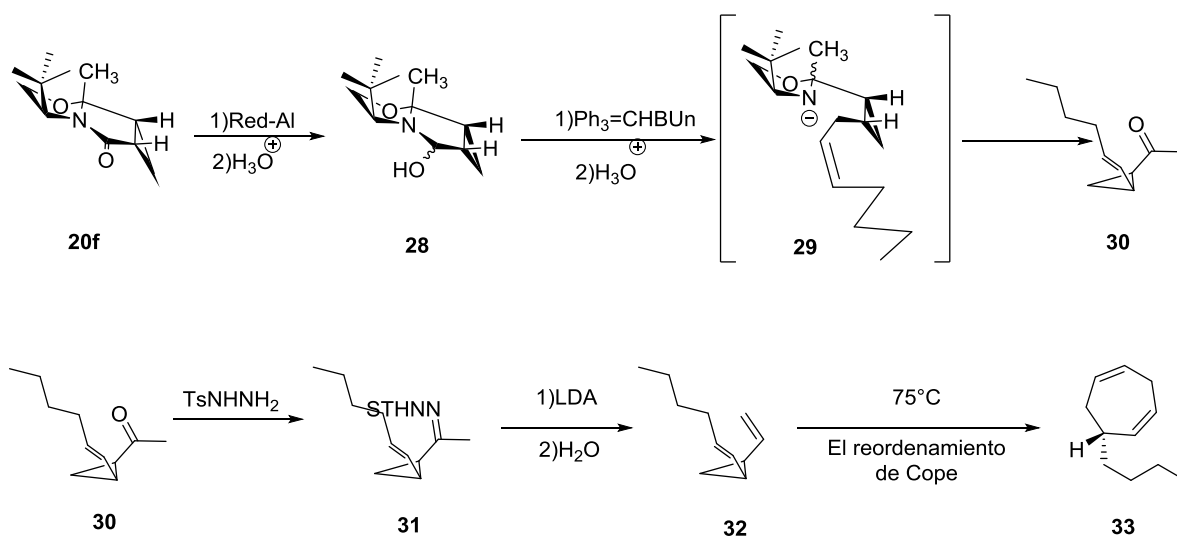
¹⁹ Meyers, A. I., Romo, D., *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 1745.

2.2.3 Síntesis de dictiopterene C 32 Y C 33

Los dictiopterenes **33** fueron aislados por primera vez por Moore,²⁰ y son un grupo de compuestos químicos que están presentes en ambientes marinos y agua dulce. Son atrayentes sexuales o feromonas que se encuentran con varias especies de algas *pardas*.

Los dictiopterenes se han encontrado en el aceite esencial de *Dictyopteris plagiogramma* y *D. australis*, dos especies de algas café que se encuentran en los arrecifes que rodean las islas Hawaianas. Estos compuestos exhiben notable actividad fisiológica relacionada con la reproducción sexual de esta especie de algas marinas. El dictiopterene C **33** es un componente menor del aceite esencial de estas algas, sin embargo, el dictiopterene C **32**, es el precursor biogénico propuesto de dictiopterene C **33**.

Meyers y colaboradores en 1990²¹ reportaron la síntesis de dictiopterene C' **33** a partir de la lactama **20f**. La síntesis comenzó por la reducción del carbonilo de la lactama **20f** generando la carbinolamina **28** que luego fue sometida a una reacción olefinación de Wittig, que condujo al intermediario anión oxazolidina **29** que se hidrolizó directamente a la ceto olefina **30**. La metil cetona **30** a su vez proporcionó la tosil hidrazona **31**, que fue colocada en condiciones de eliminación catalizada por base con exceso de LDA a temperatura ambiente para generar el dictiopterene **C 32**, este compuesto se calentó a 75°C y obtuvieron el **C 33** con 84% de rendimiento y 83% de e.e. Esquema 14



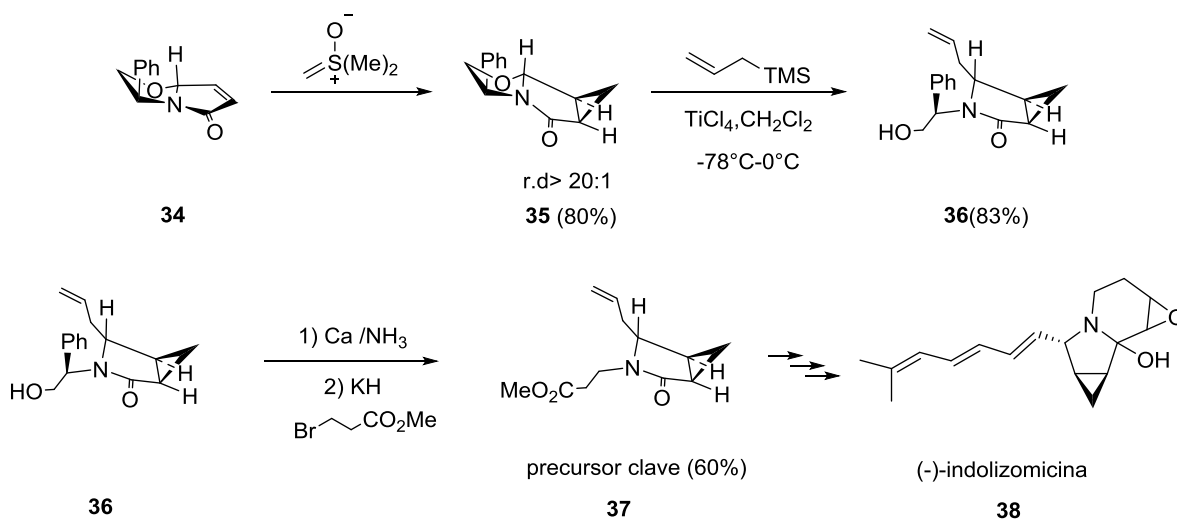
Esquema 14

²⁰ a) Pettus J. A., Moore R. E., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 3087. b) Moore, R. E.; Pettus, J.A., Mistysyn, J.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2201.

²¹ Romo, D., Romine, J. L., Midura, W., Meyers, A. I., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4951

2.2.4 Síntesis asimétrica del precursor clave para la (-)-indolizomicina 38

Groaning y colaboradores²² reportaron la síntesis diastereoselectiva de la lactama bicíclica quiral **35** en 80% de rendimiento como una mezcla 20:1 de diastereoisómeros haciendo reaccionar el metiluro de dimetilsulfoxonio con la lactama bicíclica α , β -insaturada derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **34**. El compuesto **35** se trató con aliltrimetilsilano en presencia de TiCl_4 proporcionando **36** en 83% de rendimiento como una mezcla 20:1 de diastereoisómeros. Posteriormente se llevó a cabo la eliminación del auxiliar con Ca/NH_3 seguido de *N*-alquilación con 3-bromopropionato de metilo en presencia de KH para obtener **37** en 60% de rendimiento. El cual es el precursor clave de la (-) – indolizomicina **38**. Esquema 15



Esquema 15

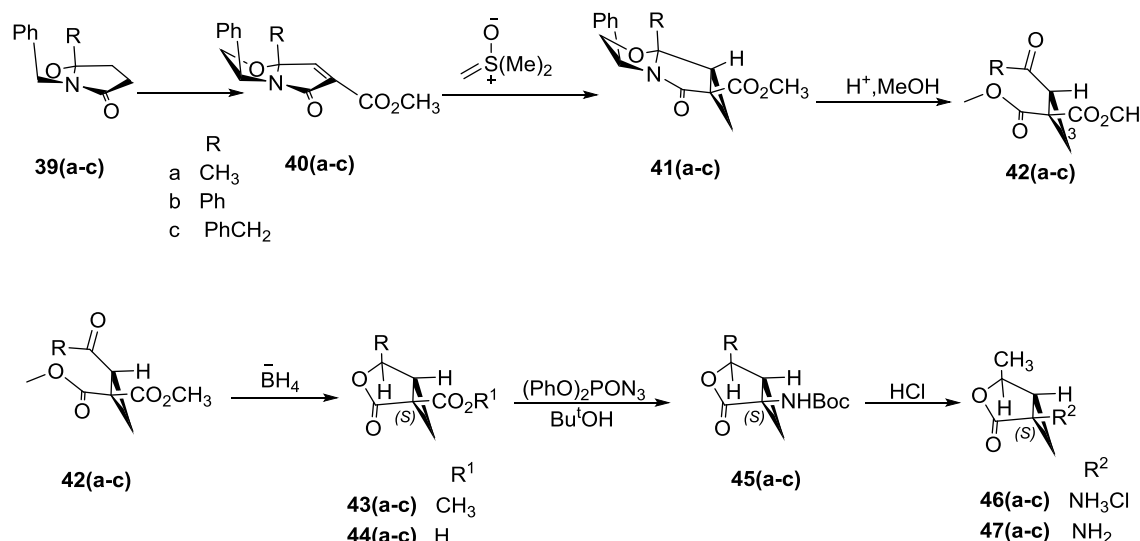
2.2.5 Síntesis asimétrica de nuevos ácidos aminociclopropilcarboxílicos ACC 46

Sayed y colaboradores en 1995²³ reportaron la síntesis de ácidos aminociclopropilcarboxílicos ACC, utilizando como material de partida lactamas bicíclicas α , β -insaturadas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **39(a-c)**. La síntesis involucró la transformación de **39(a-c)** en los ésteres insaturados **40(a-c)** utilizando metilcloroformiato, posteriormente mediante la adición del iluro de dimetil sulfoxonio a cada una de las

²² a) Groaning M. D., Meyers A. I., *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 4639; b) Meyers A. I., Romine J. L., Fleming S.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7245; c) Kim G., Chu-Moyer M.Y., Danishefsky S.J., Schultel, G. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 30.

²³ Sayed E. M., Devine P. A., Burgess Larence.E., Meijere A., Meyers A.I., *J. Chem. Soc.*, **1995**, 141-142.

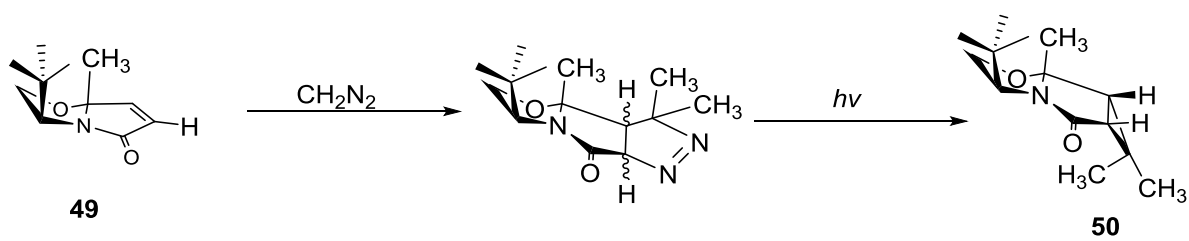
lactamas insaturadas obtuvieron los derivados ciclopropilo **41(a-c)** en excelente diastereoselectividad y con un rendimiento de 68-83%. La subsecuente hidrólisis de los compuestos **41(a-c)** proporcionaron los ciclopropanos cetoésteres **42(a-c)**, que seguida de una reacción reducción estereoselectiva (> 30:1) y quimioespecífica de la función cetona usando borohidruro de sodio proporcionó las ciclopropil lactonas **43(a-c)**. Posteriormente, la saponificación de los ésteres **43(a-c)** seguido de la acidificación con HCl dio el ácido carboxílico de la lactona ciclada **44(a-c)**. El grupo carboxilo fue transformado al grupo amino usando la reacción modificada de Curtius. Este proceso se llevó a cabo sin problemas en los tres casos, proporcionando los derivados de *tert*-Boc **45a-c** con rendimientos del 62-82%. Luego, la eliminación del *tert*-Boc en medio ácido generó los compuestos **46(a-c)**. Finalmente, estos compuestos los trataron con NaOH y obtuvieron las amino lactonas libres **47(a-c)** en 70-79% de rendimiento. Esquema 14



Esquema 16

Meyers y colaboradores²⁴ llevaron a cabo una reacción diastereoselectiva de ciclo adición 1,3-dipolar de diazometano a lactama bicíclicas α,β -insaturada **49** con diazometano seguida de una reacción de foto descomposición del intermediario pirazolidina accediendo al compuesto **50**. Cabe destacar que el empleo de diazometano no es el más conveniente porque es un gas muy tóxico y en presencia de luz ultravioleta es explosivo. Esquema 17.

²⁴ Romo, D.; Romine, J. L.; Midura, W.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4951.



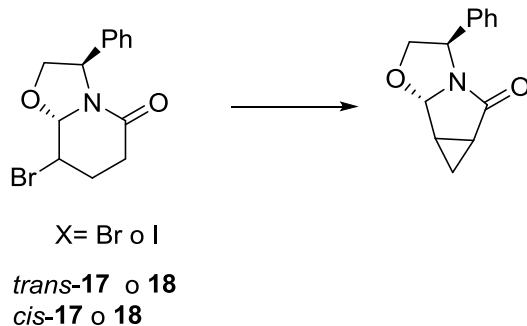
Esquema 17

De acuerdo a los antecedentes expuestos y considerando que es la primera vez que se reporta la síntesis del 8-bromo- y del 8-iodo-3-fenil-hexahidrooxazolo [3,2-a] piridina-5-onas *trans* **17** y **18**, *cis* **17** y **18** nos propusimos los siguientes objetivos.

2.3 OBJETIVOS

Objetivo general

1. Llevar a cabo la ciclopropanación de las 8-bromo- y del 8-iodo-3-fenil hexahidrooxazolo [3,2-a] piridina-5-onas *trans* **17** y **18**, *cis* **17** y **18** para generar los correspondientes nuevos intermediarios quirales de 3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropan[3,4]pirrolo[2,1-*b*] oxazolo-5-onas.

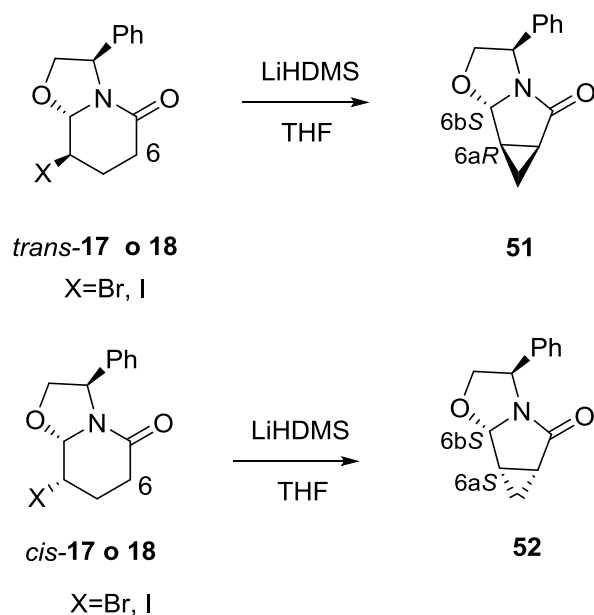


Objetivos particulares

1. Investigar las condiciones de reacción que permitan llevar a cabo ciclopropanación de las 8-bromo- y del 8-iodo-3-fenil-hexahidrooxazolo [3,2-a] piridina-5-onas *trans* **17** y **18**, *cis* **17** y **18**
2. Investigar la influencia del grupo saliente y la quiralidad de las 8-bromo- y del 8-iodo-3-fenil-hexahidrooxazolo [3,2-a] piridina-5-onas *trans* **17** y **18**, *cis* **17** y **18** en el proceso de ciclopropanación.
3. Llevar a cabo todos los análisis espectroscópicos de las 3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropan[3,4]pirrolo[2,1-*b*] oxazolo-5-onas sintetizadas con el la finalidad de establecer de manera inequívoca sus estructuras y la configuración de sus carbonos quirales

2.4 DISCUSION DE RESULTADOS

Primero a una solución del compuesto *trans*-(3*R*,8*R*,8*aS*)-8-bromo-hexahidro-3-fenil oxazolo [3,2-a] piridin-5-ona **17** y *trans*-(3*R*,8*R*,8*aS*)-8-iodo-hexahidro-3-fenil oxazolo [3,2-a] piridin-5-ona **18** en THF anhidro y bajo atmósfera inerte se trató con LiHMDS a -78 °C. Después de 24 horas de reacción observamos por medio de cromatografía en capa fina la desaparición de la materia prima. Luego se llevó a cabo la reacción del *cis*-(3*R*, 8*S*, 8*aS*)-8-iodo-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-a] piridin-5-ona **17** y *cis*-(3*R*,8*R*,8*aS*)-8-iodo-hexahidro-3-fenil oxazolo [3,2-a] piridin-5-ona **18**. El análisis de RMN-¹H y RMN-¹³C confirmaron que ambos compuestos obtenidos en aproximadamente en 40% eran los correspondientes derivados de ciclopropano **51** y **52**. Esquema 18



Esquema 18

2.4.1. Reacción de sustitución nucleófila intramolecular de *trans*- **17** y **18**, *cis*-**17** y **18**

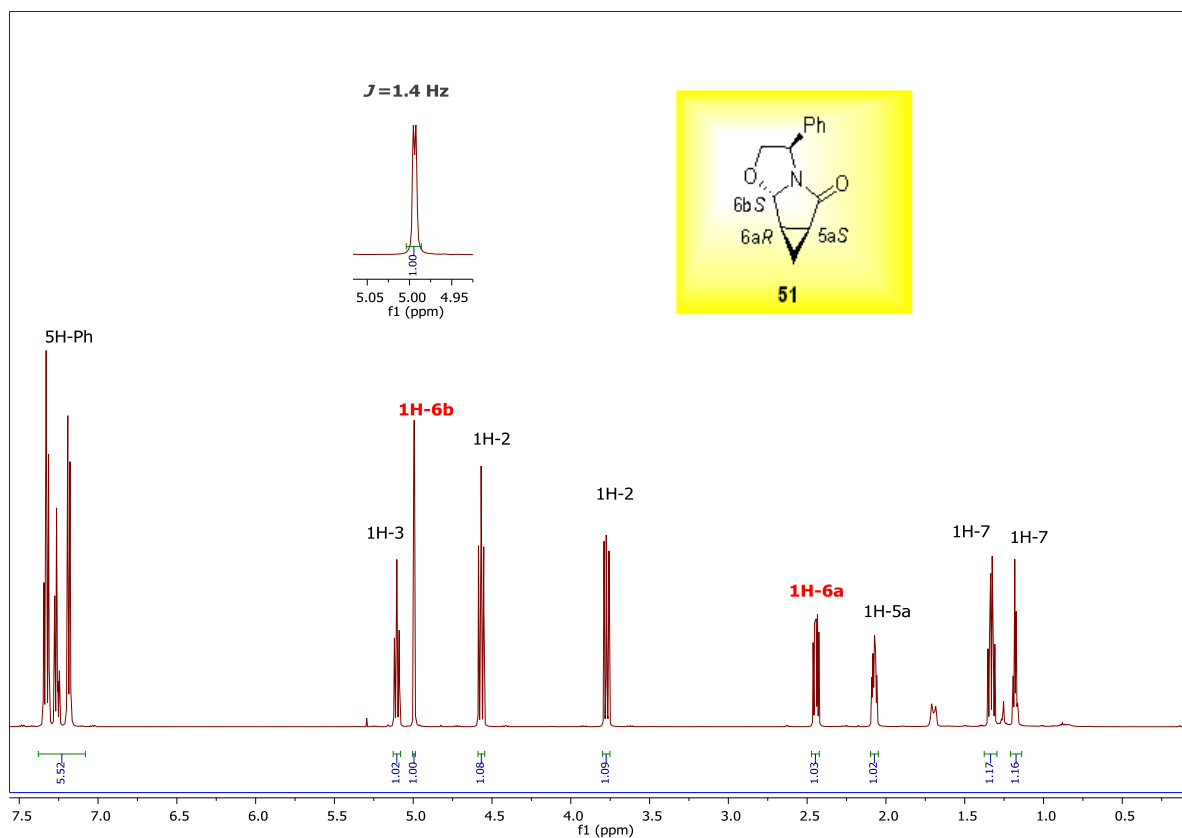
En orden de mejorar los rendimientos para la obtención de los compuestos **51** y **52** se llevaron a cabo varios experimentos los cuales se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3.

Exp	Compuesto	Temperatura (° C)	Tiempo (h)	Rdto. (%)
1 ^a	<i>trans</i> - 17	-78	24	51 (90)
2	<i>cis</i> - 17	-78	24	52 (89)
3	<i>trans</i> - 17	0 a t.a	2	51 (97)
4	<i>cis</i> - 17	0 a t.a	2	52 (92)
5	<i>trans</i> - 18	-78	20	51 (88)
6	<i>cis</i> - 18	-78	24	52 (90)
7	<i>trans</i> - 18	0 a t.a	2	51 (90)

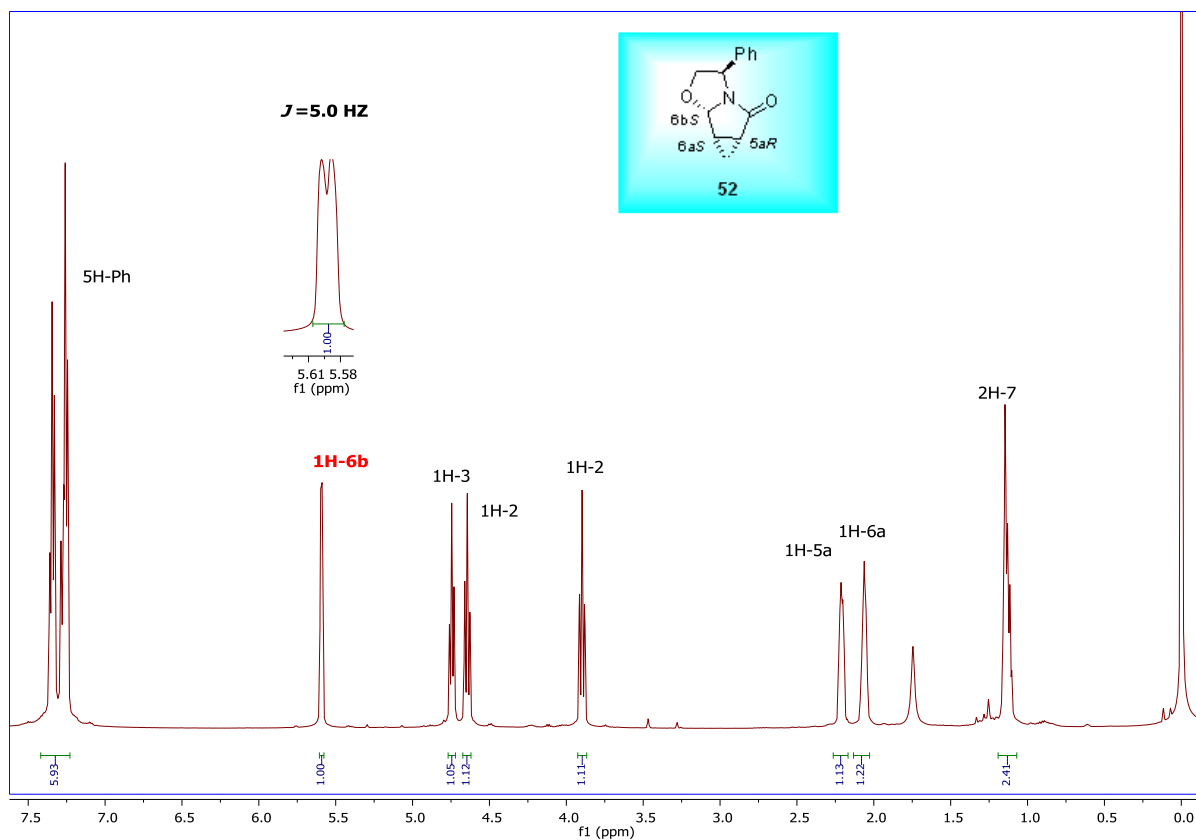
^a Se utilizaron 1.5 equivalentes de LiHMDS en todos los experimentos.

A una solución del compuesto *trans*-**17** o *trans* **18** en THF anhidro a 0° C y bajo atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota el bis(trimetilsilil) amida de litio (LiHMDS/THF). La reacción se agitó por un periodo de 2 horas, comprobando por CCF el consumo del compuesto *trans*-**17** y *trans* **18**. El crudo de cada reacción se purificó mediante columna cromatográfica en sílica gel y se obtuvo **51** como un solo diastereoisómero en un rendimiento de 97% y 90% respectivamente. Estos compuestos mostraron en RMN-¹H alrededor de 5.00 ppm una señal doble con $J = 1.4$ Hz que se asignó al H-6bS, que define la relación *trans* con H-6aR.



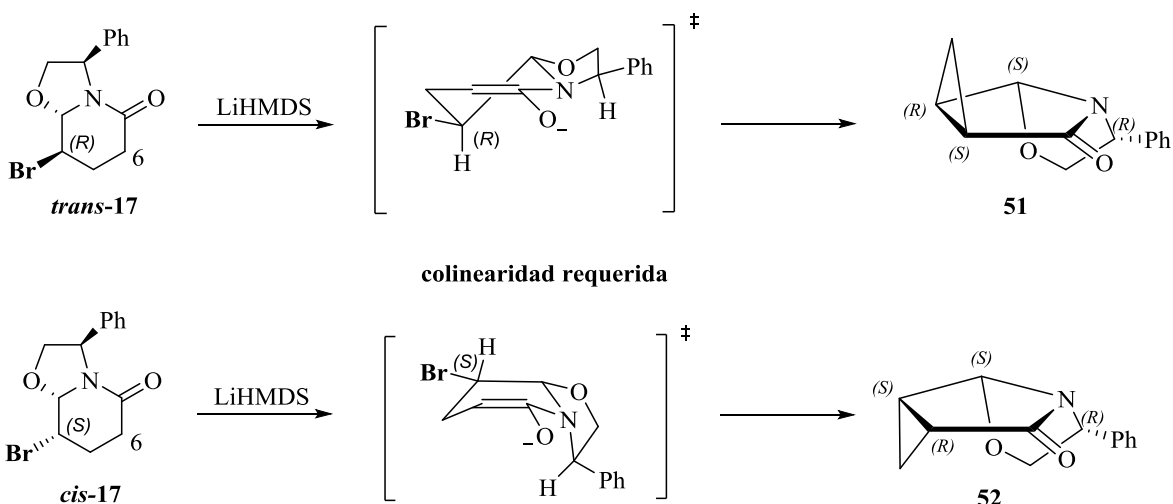
Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **51**

El compuesto *cis*-**17** y *cis*-**18** en las condiciones descritas en la tabla 3 proporcionó **52** con un rendimiento del 89% y 90% (exp. 2 y 6) después de la purificación mediante columna cromatográfica en sílica gel. Estos compuestos mostraron en 5.59 ppm una señal doble con $J = 5.0$ Hz, que corresponde a una relación *cis* entre H-6bS y H-6aS. Esquema 18.



Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **52**

Es evidente que en este proceso se generó el carbanión en C-6 y rápidamente se llevó a cabo el ataque nucleófilico intramolecular. La diastereoespecificidad observada en este proceso podría explicarse de la siguiente manera. El tratamiento de *trans*-**17** o *cis*-**17** con LiHMDS genera el carbanión estabilizado en C-6 y sólo la transición que tiene el átomo de bromuro en C-8 en una disposición pseudo ecuatorial y con la colinealidad requerida puede llevar a cabo la reacción de sustitución intramolecular diastereoespecífica. Esquema 19.



Esquema 19

Los compuestos obtenidos se cristalizaron en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter de petróleo}$. El análisis de difracción de rayos X confirmó la estructura y la estereoquímica para **51** como (3*R*, 5*aS*, 6*aR*, 6*bS*)- 3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropan[3,4] pirrolo [2,1-*b*] oxazolo-5-ona y para como **52** (3*R*, 5*aS*, 6*aS*, 6*bS*)- 3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropan [3,4] pirrolo [2,1-*b*] oxazolo-5-ona (Figura 4 y 5).

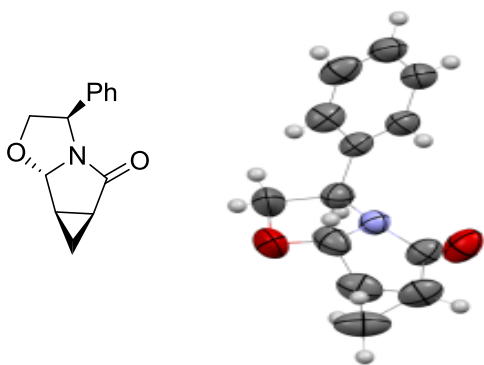


Figura 4. Compuesto 51

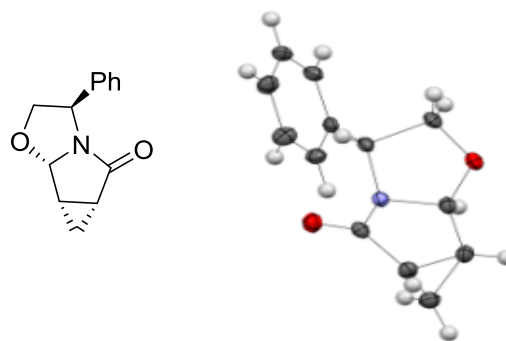


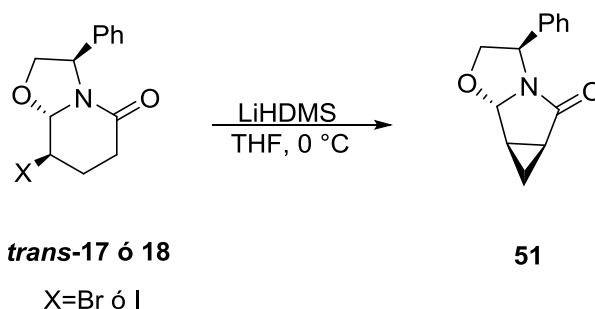
Figura 5. Compuesto 52

2.5 CONCLUSIONES

Se establecieron las condiciones de reacción para la ciclopropanación diastereoespecífica de los compuestos *trans*-**17** y *cis*-**17**, *trans*-**18** y *cis*-**18**. Los compuestos (3*R*, 5*aS*, 6*aR*, 6*bS*)-3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropa [3,4] pirrolo [2,1-*b*] oxazolo-5-ona **51** y (3*R*, 5*aS*, 6*aS*, 6*bS*)-3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropa [3,4] pirrolo [2,1-*b*] oxazolo-5-ona **52** fueron obtenidos con excelentes rendimientos (tabla 3). Este es el primer trabajo que reporta la síntesis de **51** y **52** enantiopuros en un solo paso y que describe sus análisis de RMN-¹H, RMN-¹³C, Masas y Rayos X.

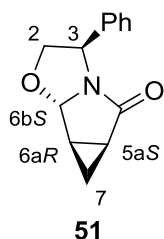
2.6 PARTE EXPERIMENTAL

2.6.1 Síntesis de (3*R*, 5*aS*, 6*aR*, 6*bS*)- 3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropa [3,4] pirrolo [2,1-*b*] oxazolo-5-ona **51**



A una solución de LiHMDS (1.0 mL, 1.5 equiv, 1 M en THF) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se agregó gota a gota una solución del compuesto 8-bromo-3-fenil hexahidrooxazolo [3,2-*a*] piridina-5-onas *trans*-**17** (0.200g, 0.68 mmol en 12 mL de THF anhidro). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente por 2 horas tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (éter de petróleo/AcOEt 1:1). Posteriormente se adicionó 0.6 ml de solución salina y se extrajo con AcOEt (3x20 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. Finalmente se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 70:30) obteniendo **51** con un rendimiento del 97%. El compuesto 8-iodo-3-fenil hexahidrooxazolo [3,2-*a*] piridina-5-onas *trans*-**18** en las mismas condiciones de reacción generó **51** en un 90% después de la cromatografía.

Sólido cristalino p. f. = 100 °C, $[\alpha]_D^{20} = -140.6$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).

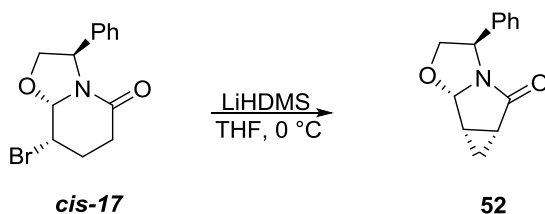


RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.18 (dt, $J = 4.6, 3.4$ Hz, 1H, 1H-7), 1.33 (dt, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H, 1H-7), 2.07 (m, 1H, 1H-5a), 2.44 (ddd, $J = 8.5, 5.4, 4.5$ Hz, 1H, 1H-6a), 3.77 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H, 1H-2), 4.57 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1H-2), 4.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 1H-6b), 5.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 1H-3), 7.17-7.34 (m, 5H, Ph). **RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 14.6(C-7), 20.2(C-6b),

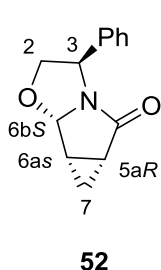
22.7(C-5), 57.7(C-3), 74.0(C-2), 92.5(C-6a), 125.8-128.7 (5C-Ph), 140(C-*i*), 181.9(C-O). MS (EI): calc. Para C₁₃H₁₃NO₂ ([M+H]⁺ 215; Encontrado: 215.

2.6.2 Síntesis de (3*R*, 5*aR*, 6*aS*, 6*bS*)- 3-fenilhexahidro-5*H*-ciclopropan [3,4] pirrolo

[2,1-*b*]oxazolo-5-ona **52**



A una solución de LiHMDS (0.5 mL, 1.5 e.q 1M en THF) a 0 °C bajo atmosfera de nitrógeno, se adiciono gota a gota una solución del compuesto 8-bromo-3-fenil hexahidrooxazolo [3,2-*a*] piridina-5-onas *cis*-**17** (0.200 g, 0.68 mmol en 12 mL de THF anhidro). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente por 2 horas tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima (éter de petróleo/AcOEt 1:1). Posteriormente a la mezcla de reacción se le agregó 0.6 mL de solución salina y se extrajo con AcOEt (3x20 ml). Finalmente, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. Finalmente se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 70:30) y el compuesto **52** se obtuvo con un rendimiento del 92%. El compuesto del 8-iodo-3-fenil hexahidrooxazolo [3,2-*a*] piridina-5-onas *cis*-**18** en las mismas condiciones de reacción generó **52** en un 90% después de la cromatografía.



Sólido cristalino p.f = 109 °C, $[\alpha]_D^{20} = -158.9$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.13 (m, 2H, H-7), 2.06 (m, 1H, H-6a), 2.20 (dd, $J = 4.2, 5.6$ Hz, 1H, H-5a), 3.90 (dd, $J = 7.3, 8.8$ Hz, 1H, H-2), 4.64 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H, H-2), 4.74 (dd, $J = 7.3, 7.6$ Hz, 1H, H-3), 5.59 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-6b), 7.24-7.35 (m, 5H, Ph). **RMN¹³C (125MHz, CDCl₃)** δ : 9.7(C-7), 13.6 (C-6a), 24.9(C-5a), 57.1 (C-3), 77.1 (C-2), 91.6 (C-6b), 125.7-128.8 (5C-

Ph), 139.4 (C-i), 176.9 (C-5). MS(EI): calc. Para $C_{13}H_{13}NO_2$ ($[M+H]^+$) 215;
Encontrado: 215.

CAPÍTULO 3

SINTESIS DE PRECURSORES QUIRALES DE 3,4- METAN-*L*-PROLINAS QUIRALES

3.1 INTRODUCCION

Las prolinas fusionadas a un anillo de ciclopropano, comúnmente conocidas como metanoprolinas, representan una clase de aminoácidos conformacionalmente restringidos interesantes. Este heterociclo es posible tenerlo en sus tres diferentes regioisómeros: 2,3-metanoprolina, 3,4-metanoprolina y 4,5-metanoprolina.

Figura 6.

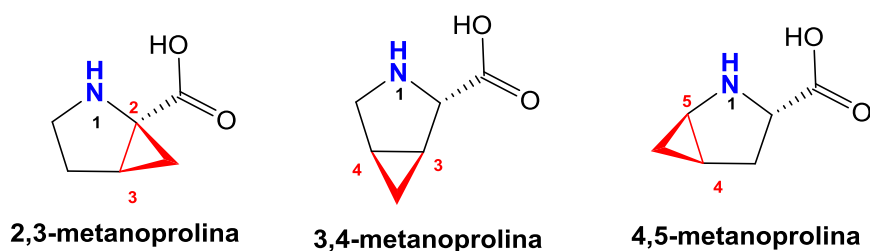


Figura 6

Existen cuatro estereoisómeros del ácido 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (Figura 6), también conocidos como las 2-carboxi-3,4-metanopirrolidinas o 3,4-metanoprolinas, que pertenecen a una clase única de aminoácidos. Figura 7

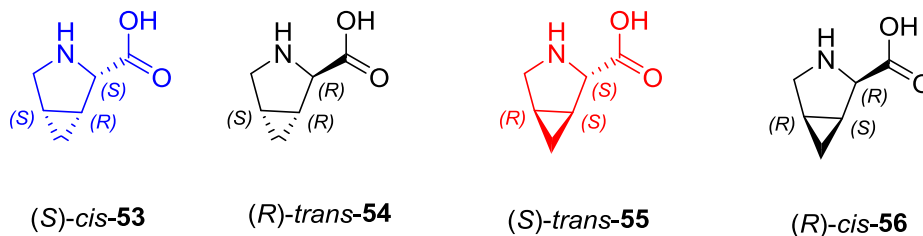


Figura 7

El aminoácido no proteínico natural (*S*)-cis-53 fue aislado por primera vez en 1968 de las semillas frescas del castaño de indias americano *aesculus parviflora*.²⁵ También se ha encontrado en el tejido del tallo de *E. foeminea*.²⁶ En las primeras tres décadas después del descubrimiento de los ácidos 3-azabicyclo [3.1.0] hexano-2-carboxílico se han publicado

²⁵ a)Fowden, L., Smith, A., Millington, D. S., Sheppard, R. C. *Phytochemistry* **1969**, 8 (2), 437-443. (b) Fujimoto, Y., Irreverre, F., Karle, J. M., Karle, I. L., Witkop, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3471.

²⁶ Caveney, S., Starratt, A.; *Nature* **1994**, 372, 6506, 509-509. (b) Starratt, A. N., Caveney, S.; *Phytochemistry* **1995**, 40 (2),481.

pocos reportes acerca de esta clase de compuestos. Day y colaboradores en 1980²⁷ reportaron que la mezcla racémica de ambos isómeros son activas como gametocidas masculinos de las plantas.

También se ha demostrado que (*S*)-*cis*-**53** y (*S*)-*trans*-**55** inhiben fuertemente la permeasa de prolina en *E. Coli*.²⁸ (*S*)-*trans*-**55** (denominado exo) ha sido comercializado por Calbiochem AG como esterilizante masculino en trigo.²⁹

Desde 2004, los cuatro estereoisómeros han sido patentados para una variedad de aplicaciones.³⁰ Además, la 3,4-metanoprolina se ha utilizado como estructura modelo para diseñar una amplia variedad de análogos con diferentes funcionalidades ligadas al metileno puente.

En la literatura existen pocos reportes para sintetizar 3,4-metanoprolinas a continuación se describen algunas de las más destacadas.

3.2 ANTECEDENTES

3.2.1 Síntesis de *trans* y *cis*-3,4-metan-*L*-prolina **53** y **55**

La primera síntesis de *cis*-y *trans*-3,4-metan-*L*-prolinas fue la reportada por Witkop y colaboradores en 1971.³¹ La ciclopropanación del compuesto **58** la llevaron a cabo utilizando el carbeno generado de la descomposición de diazometano en presencia de cloruro de cobre teniendo la mezcla de los derivados de ciclopropilo **59** y **60**. Posteriormente, separaron la mezcla y cada uno fue tratado con NaOH-MeOH 2N a temperatura ambiente por 1.5 h removiendo el grupo protector y obteniendo los compuestos *cis*- y *trans*-3,4-metan-*L*-prolina **53** y **55** con un rendimiento global del 10 % y 35% respectivamente. Esquema 20.

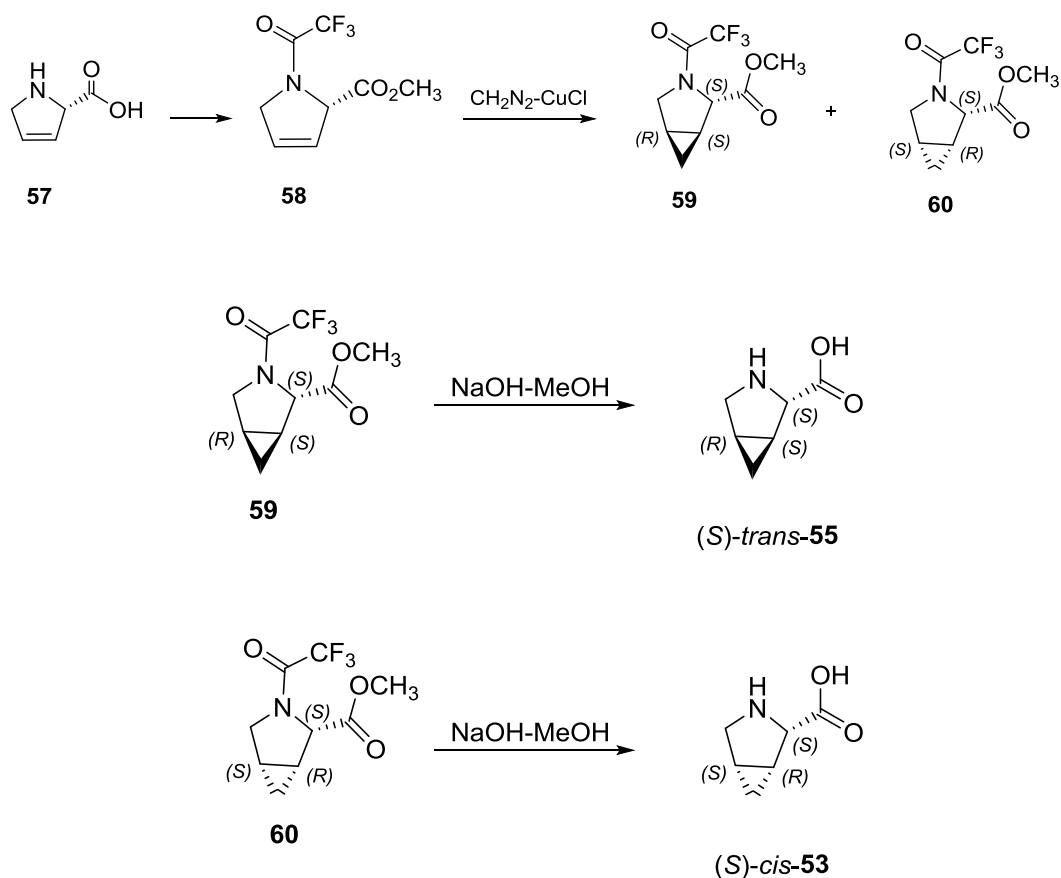
²⁷ Day, J. A., Devlin, B. R. J., Searle, R. J. G. US4279821, **1980**.

²⁸ Rowland, I.; Tristram, H.; *Journal of Bacteriology*, **1975**, *123* (3), 877.

²⁹ Macháčková, I., Zmrhal, Z.; *Biologia Plantarum* **1983**, *25* (5), 396

³⁰ (a) Anderson, N., Busch-Petersen, J., Evans, B., Li, H., Nevins, N., Palovich, M. R., Sollis, S. L., Wall, M. D., Bullion, A. M. WO2011019801A1, **2011**; (b) Flohr, S., Randl, S. A., Ostermann, N., Hassiepen, U., Berst, F.; Bodendorf, U., Gerhartz, B., Marzinzik, A., Ehrhardt, C., Meingassner, J. G. WO2009000878A1, **2008**; (c) Altmann, E., Hommel, U., Lorthiois, E. L. J., Maibaum, J. K., Ostermann, N., Quancard, J., Randl, S. A., Simic, O., Vulpetti, A., Rogel, O. WO2012093101A1, **2012**; (d) Berthelot, D. J.-C., Gijsen, H. J. M., Zaja, M., Rech, J., Lebsack, A., Xiao, W., Breitenbucher, J. G.; Branstetter, B. WO2010141805A1, **2010**.

³¹ Fujimoto Y, Irreverre F, Karle J.M, Karle L.I, Witkop B, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *93*,3471.

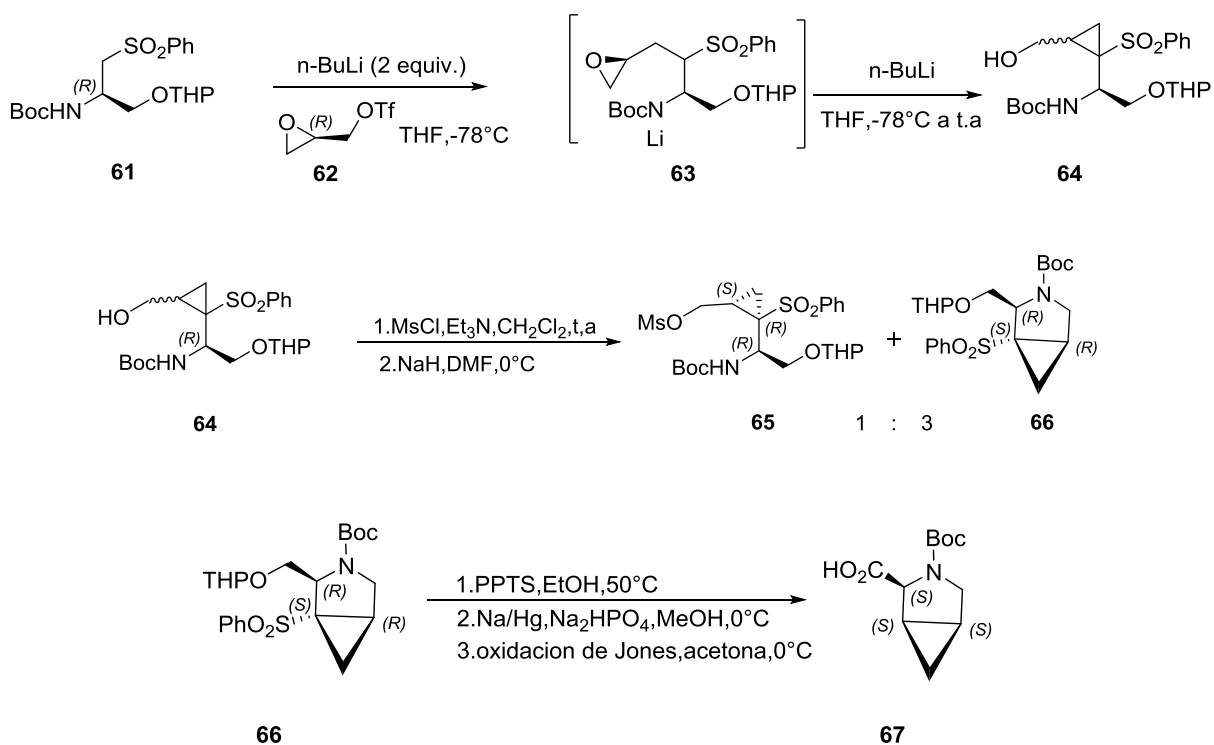


3.2.2 Síntesis de *N*-Boc-*cis*-(2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-metan-*L*-prolina

Ciclación intramolecular a través de la formación de enlace C–N

En 1995 Sagnard y colaboradores³² reportaron la síntesis de *N*-Boc-*cis*-(2*S*, 3*R*, 4*S*)-3,4-metan-*L*-prolina enantioméricamente pura **67**. La síntesis la llevaron a cabo mediante el acoplamiento de los compuestos enantiopuros **61** y **62** obteniendo la β-epoxi sulfona **63**. La adición de un equivalente de *n*-BuLi generó el ciclopropano **64**. Posteriormente realizaron la protección del alcohol y con la adición *in situ* del NaH obtuvieron **65** y el compuesto ciclado **66** en una relación 1:3. Finalmente, a partir del compuesto **66** y después de 3 etapas obtuvieron la *cis*-*N*-Boc-3,4-metanoprolina **67** con un rendimiento global del 34%. Esquema 21

³² Sagnard I., Sasaki N. A., Chiaroni A., Riche C., Potier P; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3149.

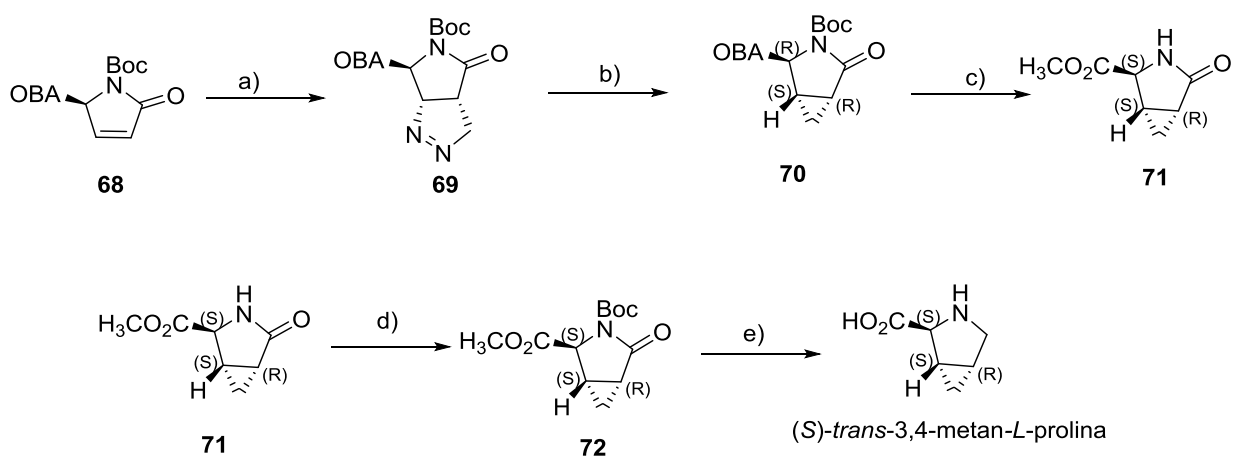


Esquema 21

3.2.3. Síntesis de (S)-trans-3,4-metan-L-prolina 55

Oba y Nishiyama en 2005³³ reportaron la obtención de (S)-trans-3,4-metan-L-prolina a partir del ácido L-piroglutámico vía la ciclopropanación estereoselectiva de 3,4-dihidro-L-ester piroglutámico ABO. La ciclopropanación de la olefina **68** la llevaron a cabo mediante la cicloadición 1,3-dipolar con diazometano seguido de la fotólisis de la resultante pirazolina **69** en presencia de benzofenona como fotosensibilizador. De este proceso obtuvieron el compuesto **70** con un rendimiento de 64%. Los autores sugieren que el grupo orthoester limita la aproximación de diazometano por la cara β de la olefina como resultado se obtiene la ciclopropanación estereoespecífica. La hidrólisis ácida del derivado de ciclopropano **70** a reflujo en HCl 1M produjo **71**. Luego el metil éster **71** lo protegieron con Boc y finalmente, hicieron la reducción quimio selectiva del carbonilo utilizando borano-THF y obtuvieron la (S)-trans-3,4-metan-L-prolina en un rendimiento del 64%. Esquema 22

³³ Oba, M., Nishiyama, N., Nishiyama, K., *Tetrahedron* **2005**, *61* (35), 8456.

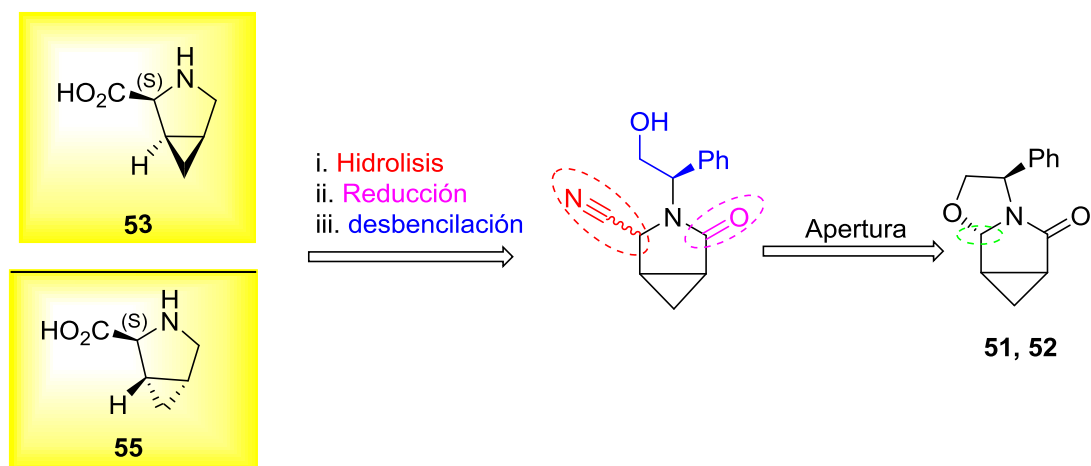


Con base a los antecedentes anteriores y considerando los buenos resultados químicos y estereoquímicos en el proceso de ciclopropanación que reportamos en el capítulo anterior, nos propusimos investigar el potencial de esos compuestos para sintetizar precursores quirales de 3,4-metilen-*L*-prolinas.

3.3 OBJETIVOS

Objetivos General

Investigar el potencial de los compuestos **51** y **52** para sintetizar la (*S*)-*cis*- **53** o la (*S*)-*trans*-3,4-metilen-*L*-prolina **55**, de acuerdo al siguiente esquema retrosintético.



Objetivos Particulares

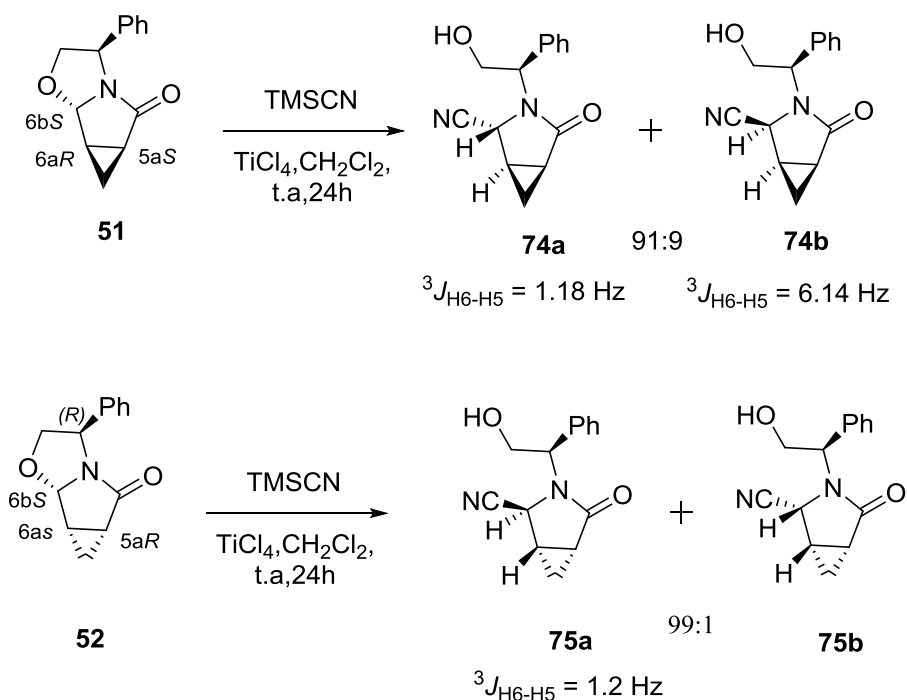
1. Establecer las condiciones de reacción para llevar a cabo la apertura de la función oxazol de las lactamas bicíclicas **51** y **52** con TMSCN.
2. Determinar las condiciones de reacción para hidrolizar el grupo CN de los compuestos **74** y **75**.

3.4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

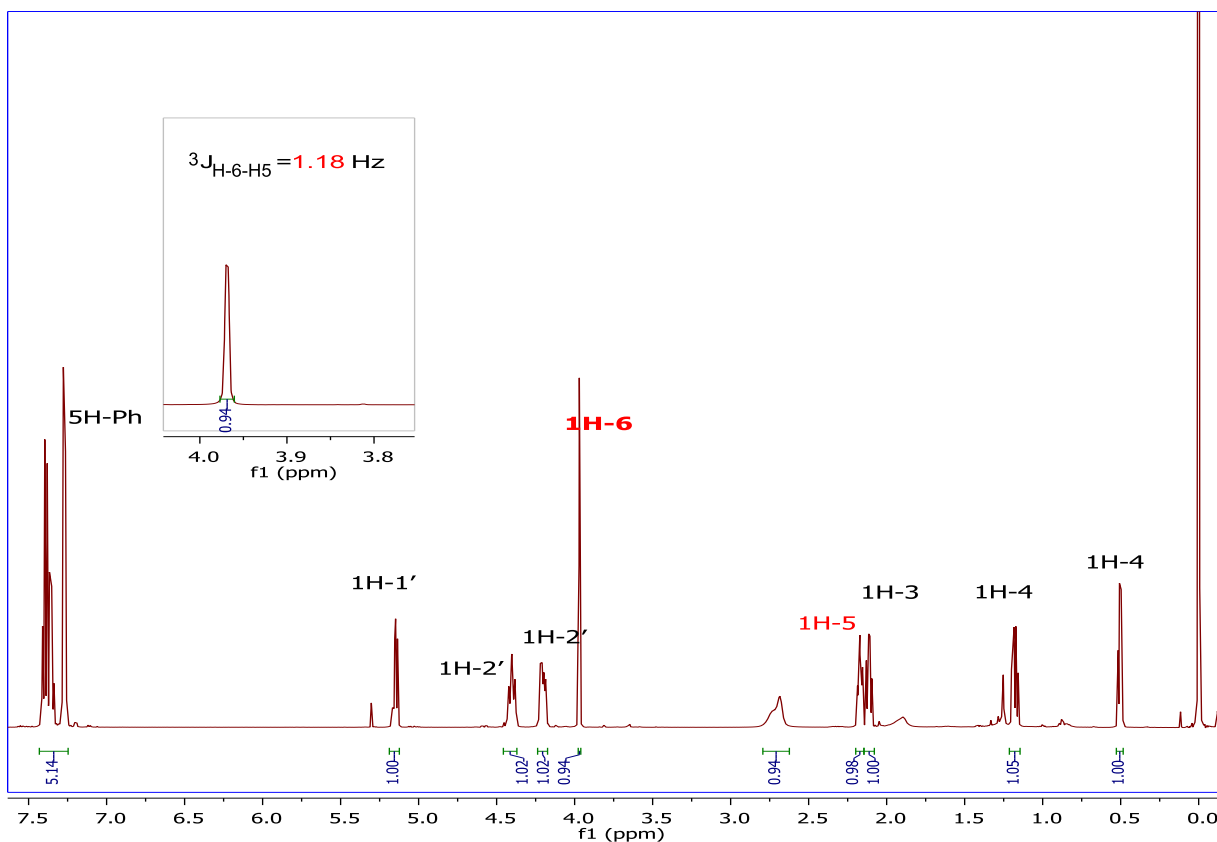
3.4.1 α -amidocianación diastereoselectiva de los compuestos 3-fenilhexahidro-5H-ciclopropa [3,4] pirrolo [2,1-b] oxazolo-5-onas **51** y **52**

A una solución de la lactama bicíclica **51** en CH_2Cl_2 anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 1.2 equiv. de TiCl_4 seguido de la adición de 2 equiv. de cianotrimetilsilano. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente por 24 h, tiempo en el cual se consumió la materia prima. Posteriormente, se adicionó una solución de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y se evaporó el disolvente. La mezcla de compuestos **74a**+**74b** se obtuvo en un rendimiento del 88% en una relación diastereomérica 91:9.

El compuesto **52** en las mismas condiciones de reacción descritas arriba generó la mezcla **75a**+**75b** en un rendimiento del 78% y una relación de 99:1. Esquema 23.

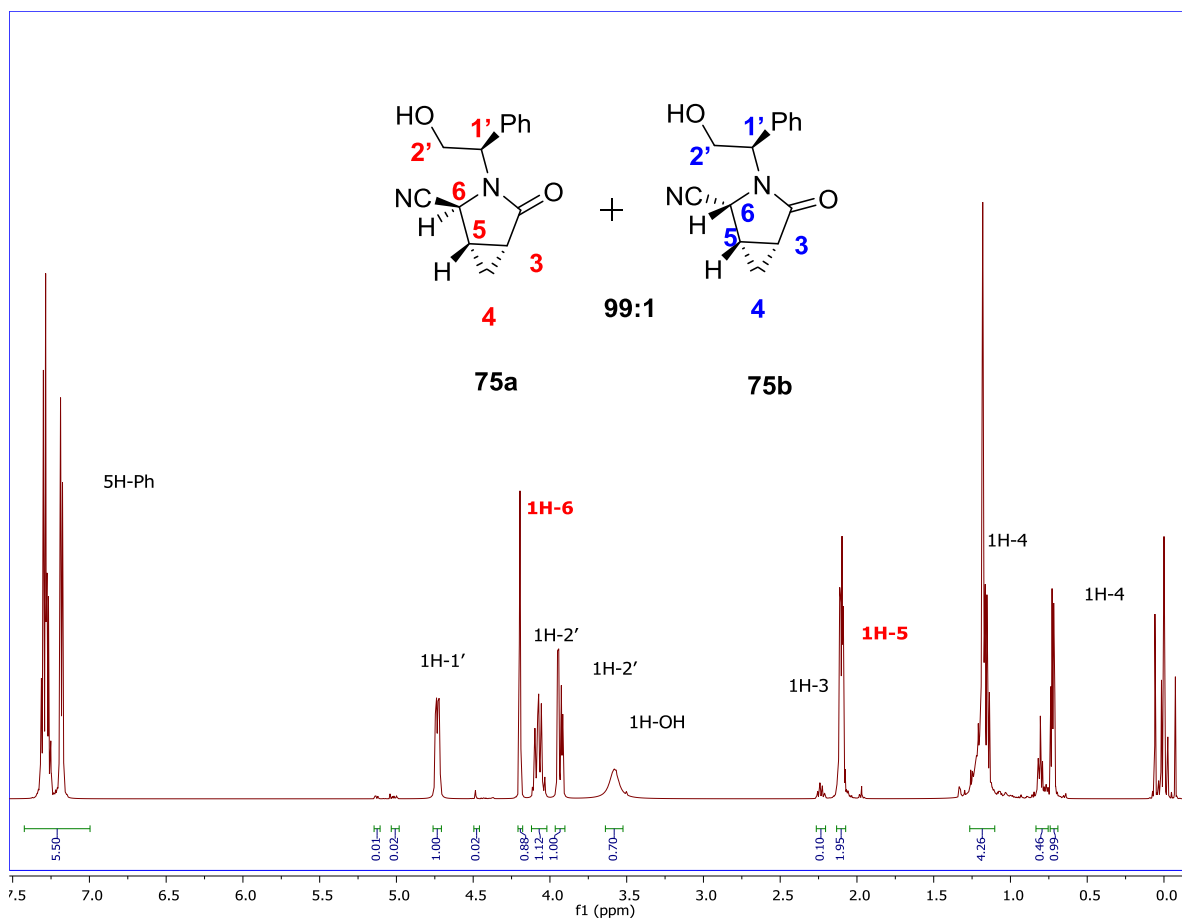


Esquema 23



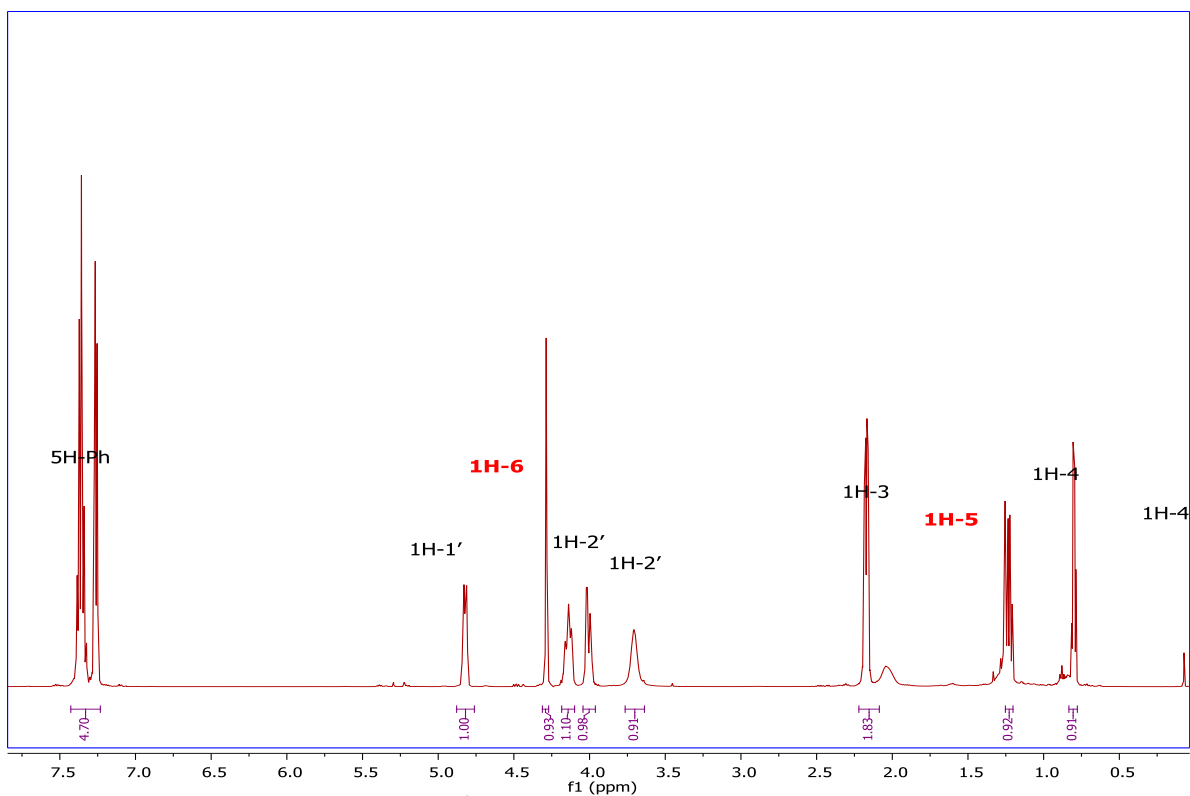
Espectro de RMN-¹H(500 MHz,CDCl₃) del compuesto **74a**

Las señales características para los compuestos **75a+75b** son las siguientes. Para el compuesto **75a** se observa en 4.25 ppm una señal simple que corresponde al H-6. En el compuesto **75b** se observa en 4.59 ppm una señal doble con $J=6.45$ Hz lo que nos indica la relación *cis* entre el H-6 y el H-5. El resto de las señales concuerdan con las estructuras propuestas.



Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de la mezcla de los compuestos **75a**+**75b**

Esta mezcla fue separada por cromatografía en columna obteniendo como producto mayoritario **75a**. A continuación presento el espectro RMN-¹H de este compuesto puro.



Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **75a**

El compuesto **75a** pudo ser cristalizado en un sistema éter de petróleo/diclorometano y analizado por difracción de Rayos-X confirmando la configuración de cada uno de los centros estereogénicos. Figura 8

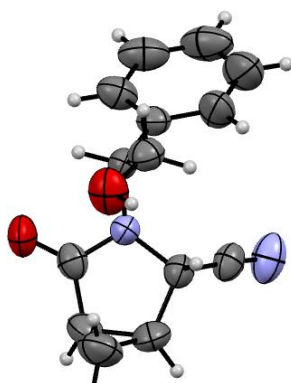
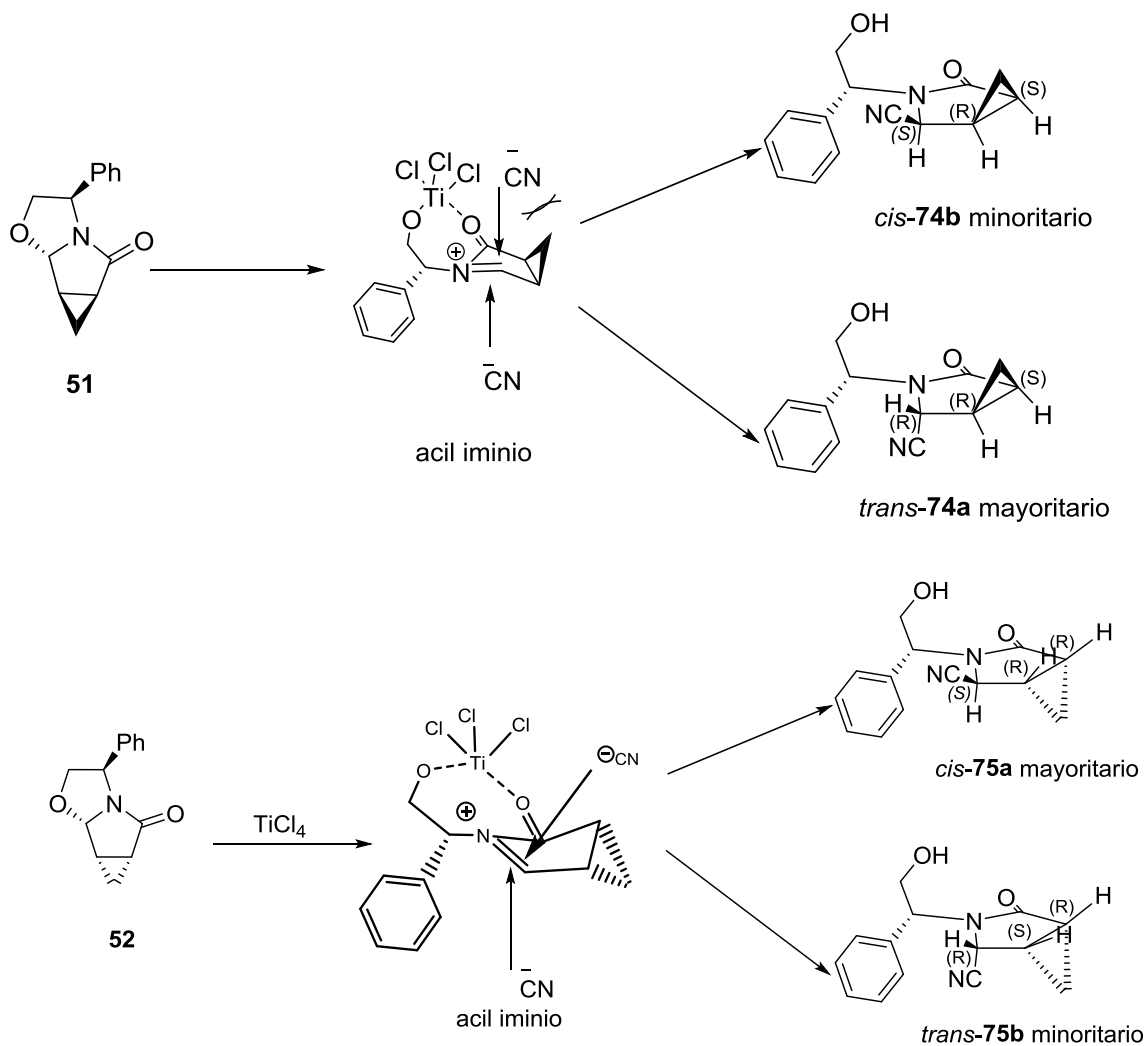


Figura 8. Diagrama ORTEP del compuesto **75a**

3.4.2 PROPUESTA MECANÍSTICA DE LA APERTURA DE LA FUNCIÓN OXAZOL

El resultado estereoquímico de la cianación muestra que la apertura del anillo oxazolidínico de los compuestos **51** y **52** en las condiciones descritas anteriormente generan dos productos por lo cual el proceso de apertura se lleva a cabo de manera estereoselectiva.

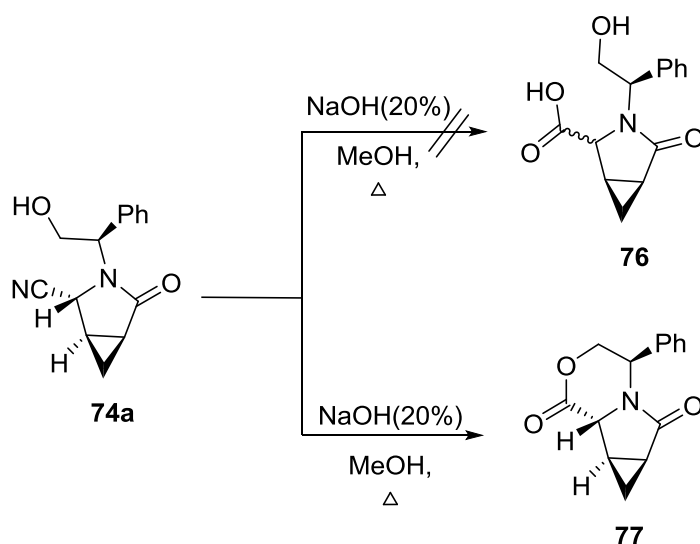
La diastereoselectividad puede explicarse de la siguiente manera. En primera instancia el átomo de titanio del ácido de Lewis se coordina tanto con el oxígeno de la función oxazol así como con el átomo de oxígeno de la función amida generando el complejo acil iminio en el que la adición de nitrilo tuvo lugar por cada una de las caras. Preferentemente desde el lado opuesto con respecto a la orientación del anillo de ciclopropilo. Esquema 24



Esquema 24

3.4.3 Hidrolisis del grupo nitrilo del compuestos 74a.

La siguiente reacción que se planteó llevar a cabo fue la hidrolisis del grupo nitrilo del compuesto **74a**. La primera prueba realizada fue de acuerdo a las condiciones reportadas por Angle y colaboradores.³⁴ El compuesto **74a** se trató con una solución acuosa de NaOH al 20% en metanol a reflujo durante 8 h. El crudo de reacción se analizó por distintas técnicas espectroscópicas. Del análisis de RMN-¹H del crudo de reacción se determinó que no se obtuvo el compuesto esperado **76**, los datos obtenidos corresponden con la estructura de la lactona **77**, la cual se obtuvo con un rendimiento de 15% después de la purificación por medio de cromatografía en columna. Esquema 25

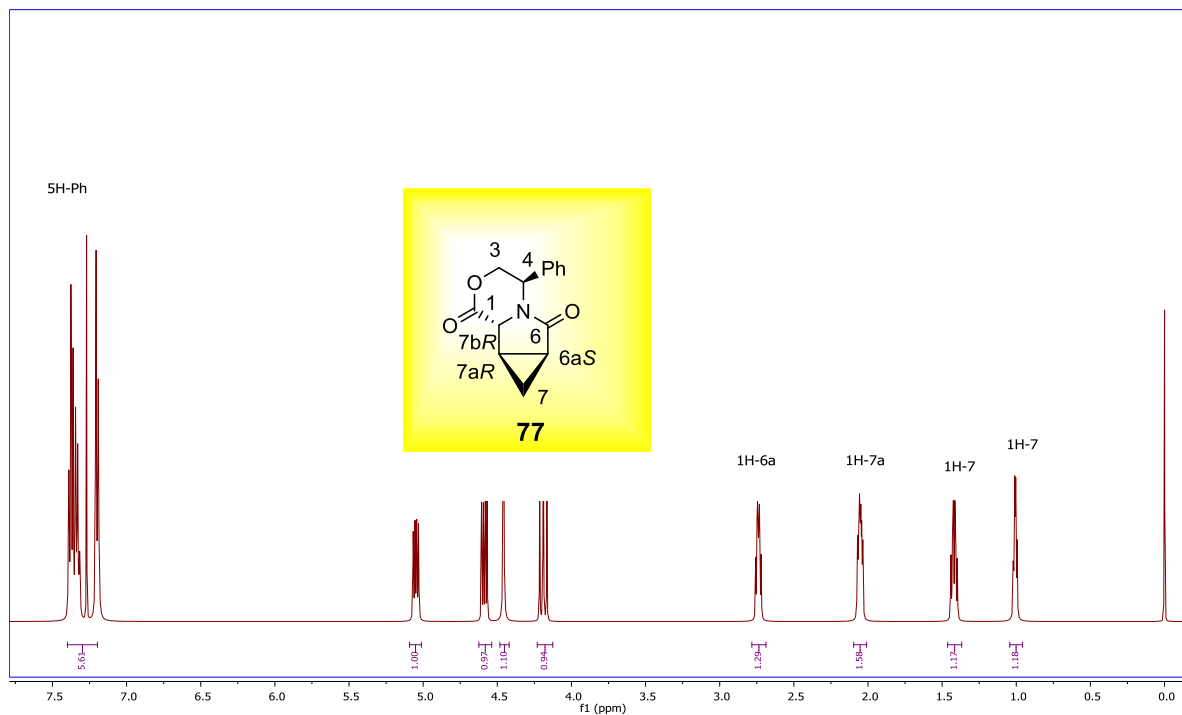


Esquema 25

En el espectro de RMN-¹H se observa en 0.99 ppm y 1.10 ppm dos señales múltiples que integra cada una para 1H-7. En 2.15 ppm se observa una señal múltiple asignada al H-7aR. En 2.74 ppm se tiene una señal ddd con $J=8.0, 6.0$ y 4.3 Hz que integra el 1H-6aS. En 4.19 ppm se observa una señal triple con $J=12.1$ que integra para 1H-3. En 4.46 ppm una señal simple que se asigna al 1H-7bR, en 4.59 ppm se observa una señal doble de doble con $J=12.5$ y 6.1 Hz que corresponde al otro H-3, en 5.05 ppm se tiene una señal doble de doble con $J=11.8$ y 6.1 Hz que corresponde a 1H-4, en 7.10-7.39 ppm se observa una señal múltiple que corresponde a los 5H-Ph. Además en el espectro de RMN ¹³C en 175 ppm se

³⁴ Angle S, R., Qian X. L, Pletnev A, A, Chinn J, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2015–2020

observa una señal característica de carbonilo de éster por lo cual podemos confirmar la obtención de la lactona **77**.

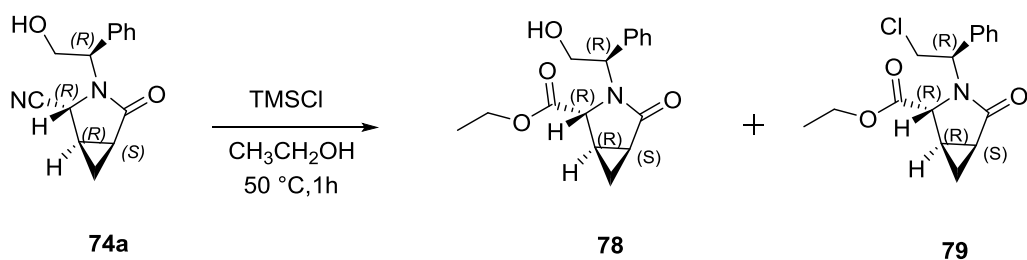


Espectro de RMN-¹H(500 MHz,CDCl₃) del compuesto **77**

Debido al bajo rendimiento obtenido se decidió realizar la transformación del nitrilo en éster. La mayoría de los procedimientos reportados en la literatura para la preparación de ésteres a partir de nitrilos implica el uso de HCl gaseoso o ácido fuerte a temperatura alta. Una alternativa a las condiciones de reacción anteriores es el uso de haluro de hidrógeno generado *in situ* a partir de TMSX y agua, es una reacción importante especialmente cuando el haluro de hidrógeno es necesario en la cantidad requerida y en condiciones de reacción anhidra.³⁵

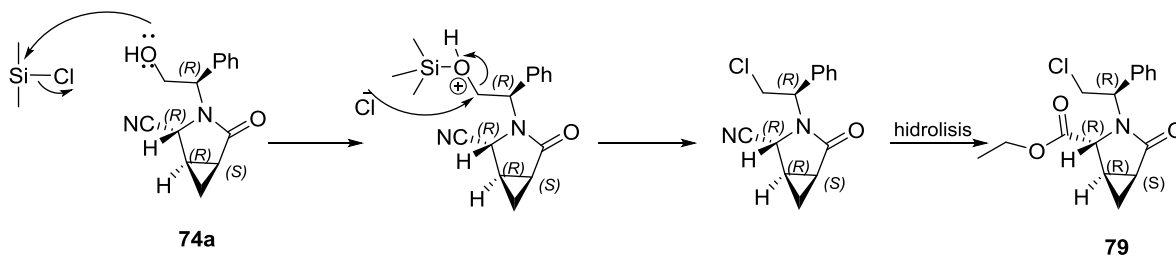
Por lo cual se aplicó la metodología anterior para la obtención del éster **78**. Para esto el compuesto **74a** se colocó con TMSCl y etanol a 50°C por una hora. La mezcla **78+79** se obtuvo con un rendimiento del 86%, en una relación 70:30 a favor del compuesto **78**. Esquema 26.

³⁵ Fen Tair L., Jeevanandam., *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 9455-9456.



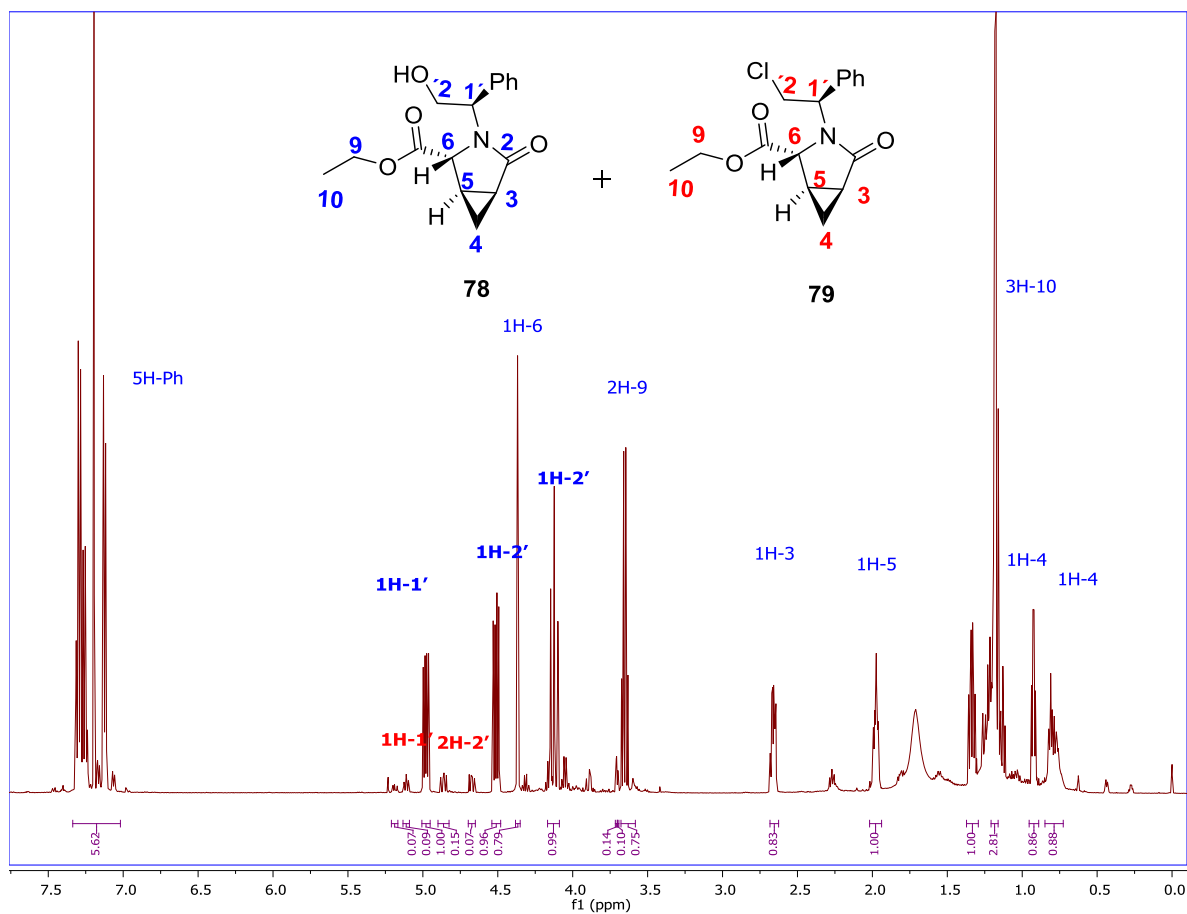
Esquema 26

La obtención del compuesto **79** se puede explicar mediante el siguiente mecanismo de reacción en el cual proponemos que se llevó a cabo la protección del alcohol del auxiliar quiral con el cloruro de trimetilsilano y posteriormente la reacción de sustitución nucleofílica por el ión cloruro seguida de la hidrólisis del grupo nitrilo para la obtención del compuesto **79**. Esquema 27



Esquema 27

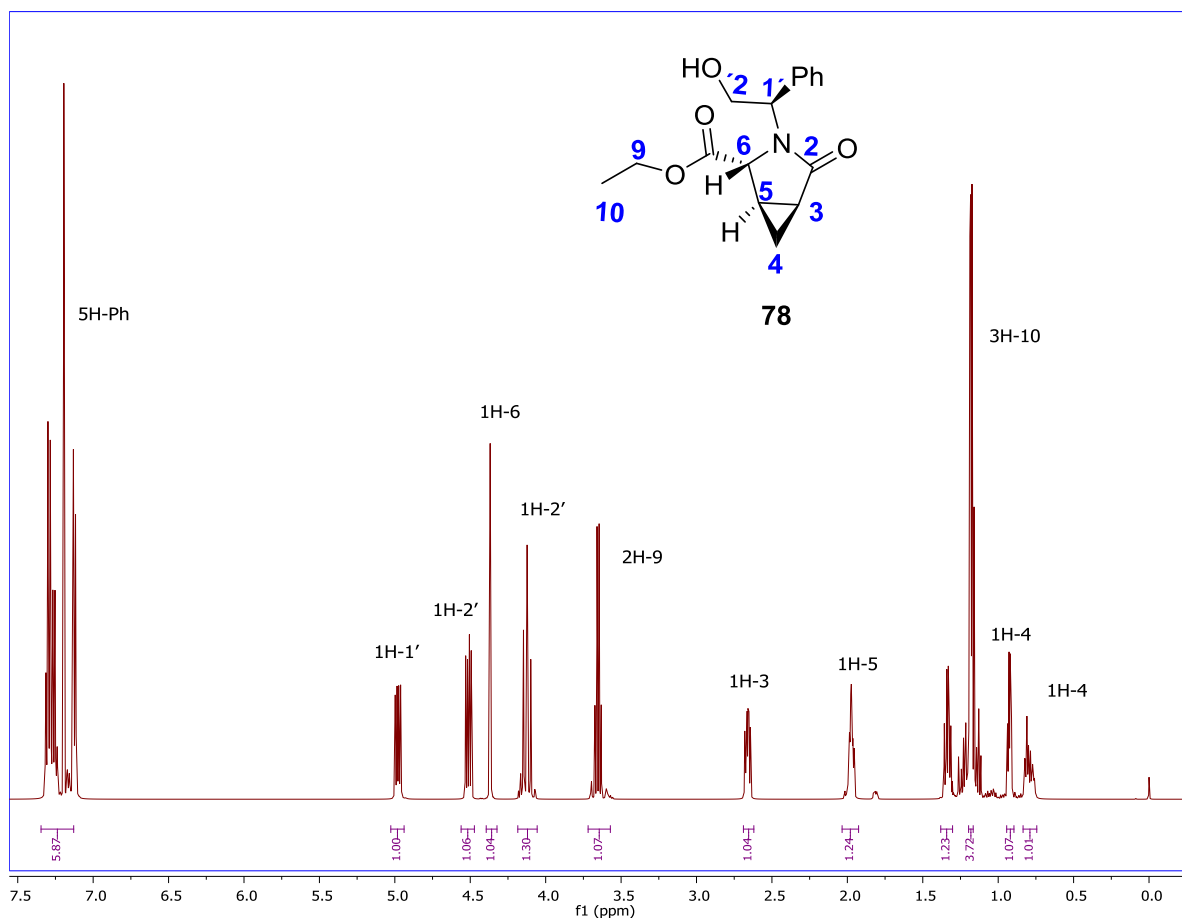
A continuación, presento el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción en el cual podemos observar la mezcla de los compuestos **78**+**79**. Los datos espectroscópicos concuerdan con las estructuras propuestas.



Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de la mezcla de los compuestos **78**+**79**

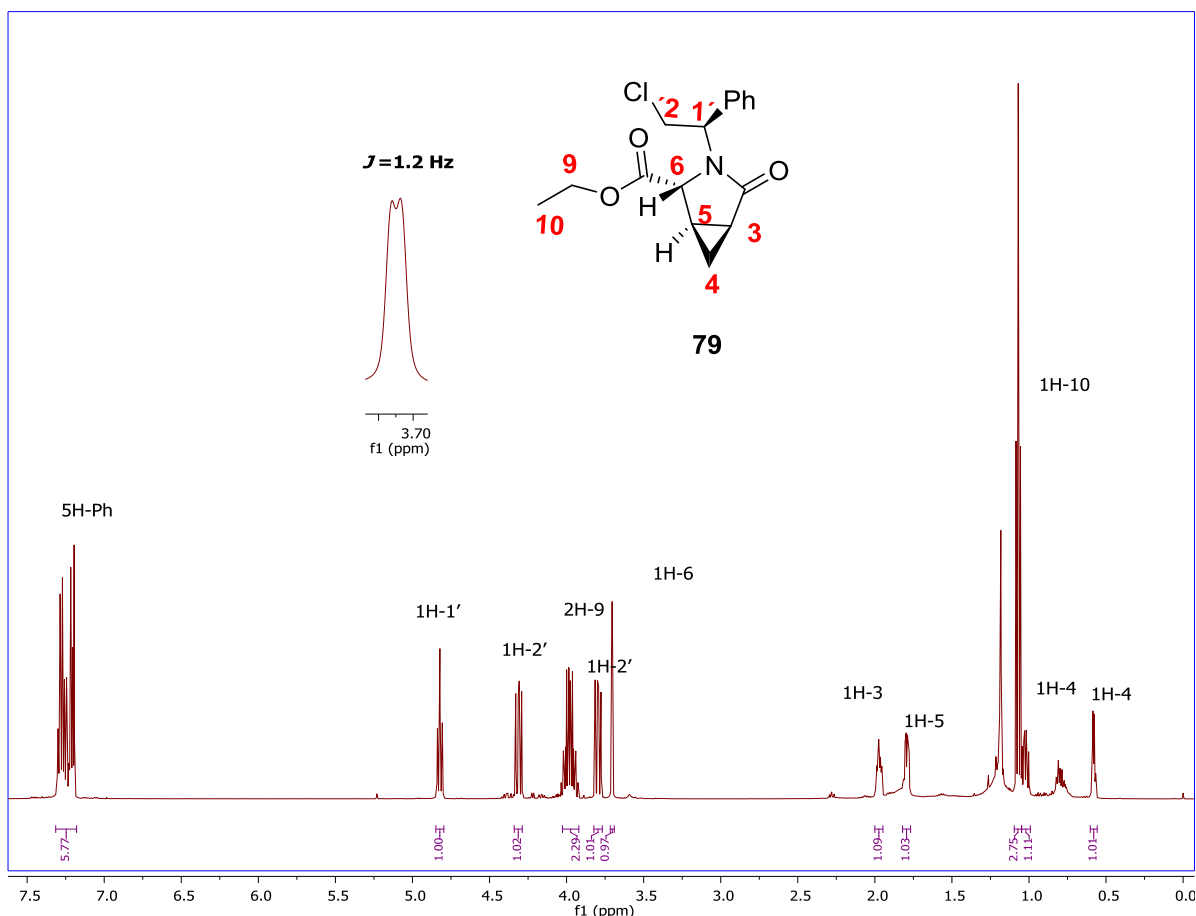
Esta mezcla fue separada por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo el compuesto **79** en un sistema de éter de petróleo/AcOEt 85:15 con un rendimiento del 29% y para el compuesto **78** en 75:25 con un rendimiento del 71%.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto puro **78** se observa en 4.98 ppm una señal doble de doble que integra para un hidrógeno asignada al H-1', en 4.15 ppm y 4.51 ppm las señales que integran cada una para un hidrógeno y que corresponden a los H-2', en 4.37 ppm la señal que integra para 1-H asignada al H-6. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta.



Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuestos **78**

En el espectro de RMN-¹H del compuesto puro **79** se observa en 4.82 ppm una señal doble de doble que integra para un hidrógeno asignada al H-1', en 4.31 ppm y 3.80 ppm las señales que integran cada una para un hidrógeno y que corresponden a los H-2', en 3.70 ppm una señal doble que integra para 1-H asignada al H-6. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta.



Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **79**

Después de varios intentos se logró obtener el monocristal del compuesto **79** en un sistema éter de petróleo/diclorometano con lo cual se pudo realizar el estudio de difracción de rayos-X y confirmar la presencia del átomo de cloro en la estructura. Figura 9.

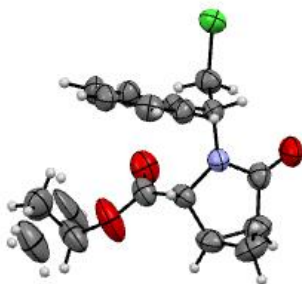
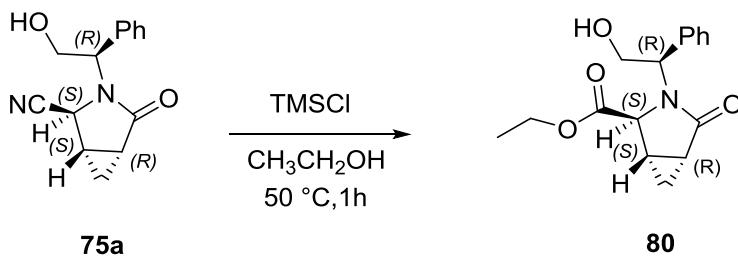


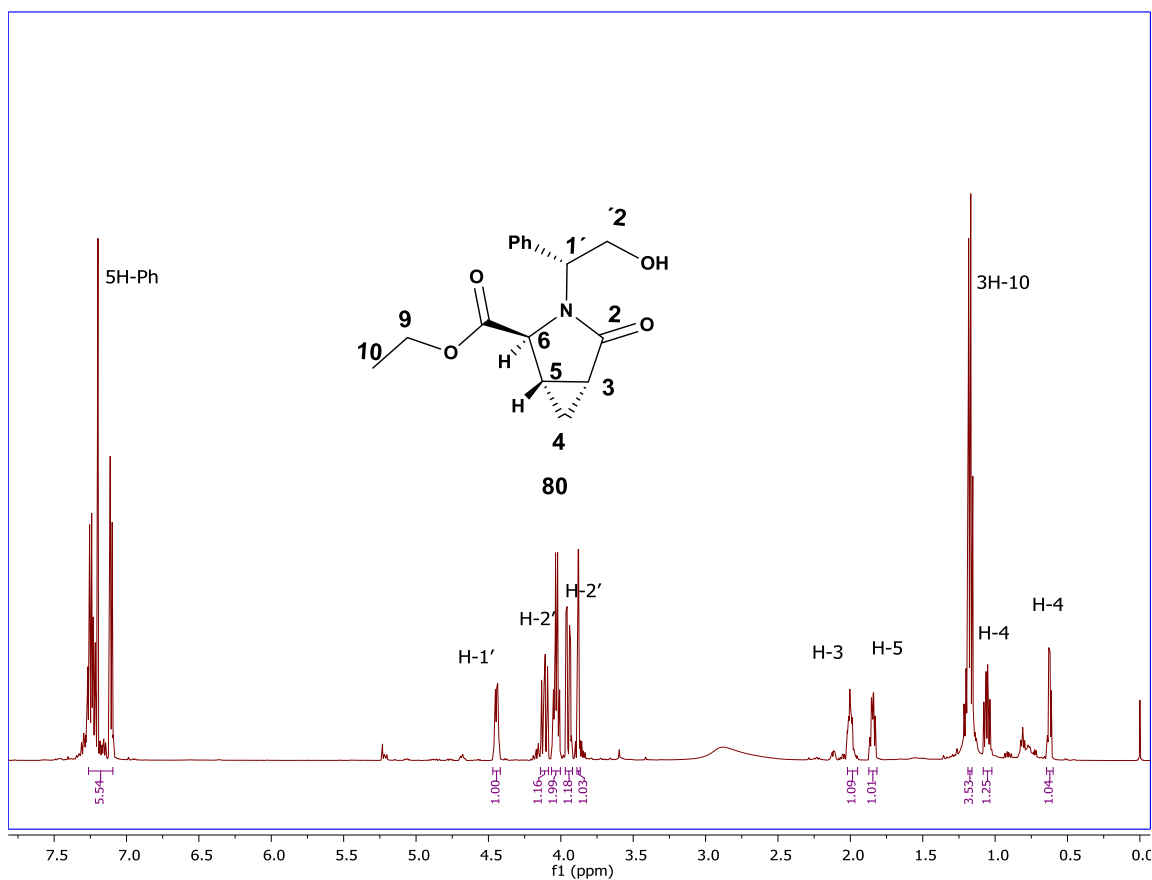
Figura 9. Diagrama ORTEP del compuesto **79**.

Por otro lado, el compuesto **75a** se trató bajo las condiciones de reacción anteriores accediendo al compuesto **80** como un líquido con un rendimiento de 86%. Esquema 28.



Esquema 28

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **80** se observa en 4.45 ppm una señal doble de doble que integra para un hidrógeno asignada al H-1', en 4.11 ppm y 3.95 ppm las señales que integran cada una para un hidrógeno y que corresponden a los H-2', en 3.88 ppm una señal que integra para un hidrógeno asignada al H-6. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta.



Espectro de RMN-¹H(500 MHz,CDCl₃) del crudo de reacción del compuesto **80**

Finalmente el compuesto **80** fue cristalizado en éter de petróleo/AcOEt y se realizó el análisis de difracción de rayos X confirmando la configuración de cada uno de los centros quirales. Figura 10

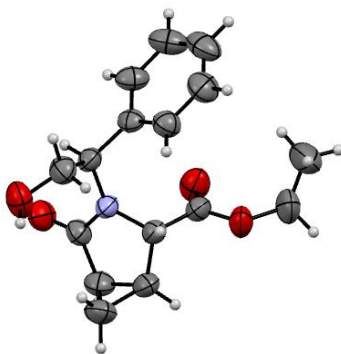


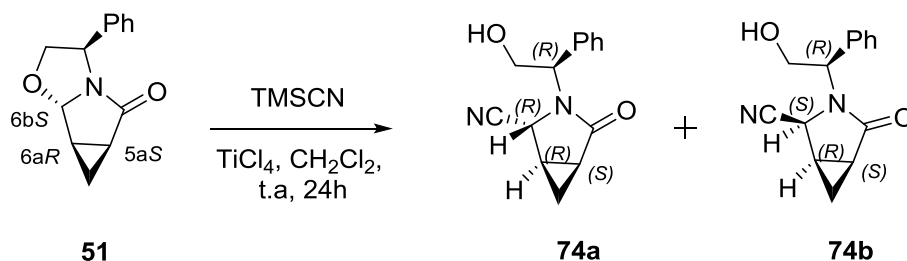
Figura 10. Diagrama ORTEP del compuesto **80**

3.5 CONCLUSIONES

Se establecieron las condiciones de reacción para la apertura de las lactamas bicíclicas **51** y **52** la cual fue diastereoselectiva. Por otro lado, también se determinaron las condiciones para la hidrólisis del grupo CN de los compuestos **74a** y **75a** generando **78** y **80** respectivamente, los cuales son precursores quirales de 3,4-metan-*L*-prolinas

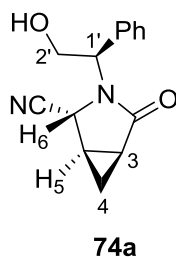
3.6 PARTE EXPERIMENTAL

3.6.1. Síntesis de (1*R*, 2*R*, 5*S*)-3-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carbonitrilo **74a** + **74b**



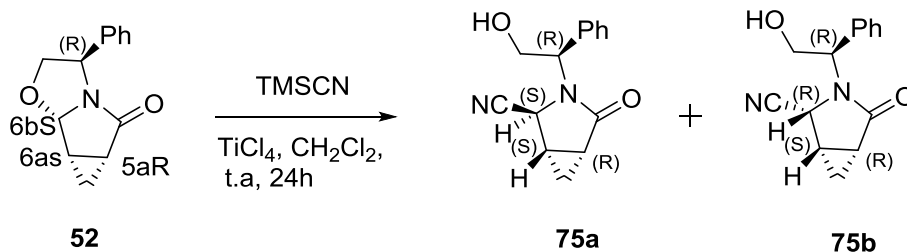
A una solución de la lactama bicíclica **51** (0.152 g, 0.71 mmol) en 6.1 mL de CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó 0.85 mL de TiCl₄ (1M en CH₂Cl₂ anhidro 1.2 equiv, 0.85 mmol) seguido de 0.18 mL de cianotrimetilsilano (2 equiv, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h, tiempo en el cual se comprobó el consumo de la materia prima por CCF (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1). Posteriormente se adicionó 1.75 mL de una solución de NaHCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 15 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. La mezcla de compuestos **74a**+**74b** se obtuvieron en un rendimiento del 88% (0.150 g) y una relación diastereomérica 91:9. Finalmente, se llevó a cabo la separación por cromatografía en columna obteniendo como producto mayoritario **74a** con un rendimiento del 70%.

Líquido, $[\alpha]_D^{20} = +3.6$ ($c=1.0$, CH₂Cl₂).



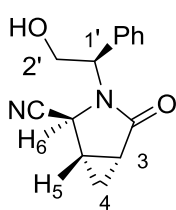
RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.5 (dt, $J = 5.3, 3.7$ Hz, 1H, 1H-4), 1.18 (dt, $J = 4.6, 3.4$ Hz, 1H, 1H-4), 2.11 (ddd, $J = 8.5, 5.4, 4.5$ Hz, 1H, 1H-5), 2.17 (m, 1H, 1H-3), 3.97 (d, $J = 1.25$ Hz, 1H, 1H-6), 4.20 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1H-2'), 4.40 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1H-2'), 5.15 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1H, 1H-1'), 7.26-7.41 (m, 5H, Ph). **RMN¹³C (125MHz, CDCl₃)** δ : 11.4 (C-4), 15.3 (C-5), 19.2 (C-3), 47.6 (C-6), 58.1 (C-2'), 61.4 (C-1'), 118.1 (C-7), 127.9-129.30 (5C-Ph), 135.2 (Ci), 174.9 (C-2). MS(EI): calc. Para C₁₄H₁₄N₂O₂ ([M+H]⁺ 242; Encontrado: 242.

3.6.2. Síntesis de (1*S*, 2*S*, 5*R*)-3-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl)-4-oxo-3-azabicyclo [3.1.0] hexano-2-carbonitrilo **75a + **75b****



A una solución del compuesto **52** (0.092 g, 0.43 mmol) en 3.7 mL de CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente se adicionó 0.52 mL de TiCl₄ (1M en CH₂Cl₂ anhidro, 1.2 equiv, 0.5129 mmol). Posteriormente se agregó 0.10 mL de cianuro de trimetilsilano (2 equiv, 3.214 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF (SiO₂, AcOEt:100%) el consumo de la materia prima. Después a la mezcla de reacción se adicionó 1.4 mL de una solución de NaHCO₃. Después se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3x 15 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. La mezcla de los compuestos **75a**+**75b** se obtuvieron en un rendimiento del 78% (0.081 g) y una relación diastereomérica 99:1. Finalmente, se llevó a cabo la separación por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 40:60) y se obtuvo el compuesto mayoritario **75a** con un rendimiento del 77%.

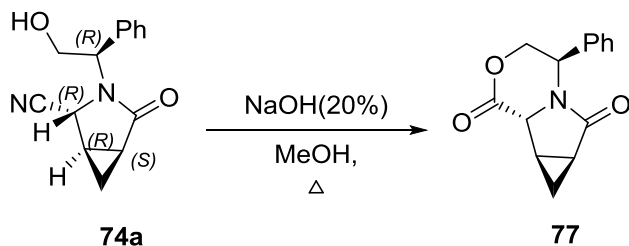
Sólido cristalino p. f. = 98-101°C, (*c* = 1.0, CH₂Cl₂). IR *v* (KBr, cm⁻¹) OH 3452, CN 1737, C=O 1671.



RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.5(dt, *J* = 5.3, 3.7 Hz, 1H, 1H-4), 1.18 (dt, *J* = 4.6, 3.4 Hz, 1H, 1H-4), 2.11(ddd, *J* = 8.5, 5.4, 4.5 Hz, 1H, 1H-5), 2.17 (m, 1H, 1H-3), 3.97 (d, *J* = 1.25 Hz, 1H, 1H-6), 4.20(dd, *J* = 8.4 Hz, 1H, 1H-2'), 5.15(dd, *J* = 8.3 Hz, 1H, 1H-1'), 7.26-7.41(m, 5H, Ph).

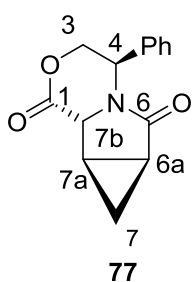
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 11.4 (C-4), 15.3 (C-5), 19.2 (C-3), 47.6 (C-6), 58.1 (C-2'), 61.4 (C-1'), 118.1 (C-7), 127.9-129.30 (5C-Ph), 135.2 (Ci), 174.9 (C-2).

3.6.3. Síntesis de (4*R*, 6*aS*, 7*aR*, 7*bR*) -4-fenilhexahidrociclopropa [3,4] pirrolo [2,1-*c*] [1,4] oxazina-1,6-diona **77**



A una solución del compuesto **74a** (0.055g, 0.23 mmol) en 4.6 mL de MeOH se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20%. La mezcla de reacción se colocó a refluxo por 8 horas tiempo en el cual se comprobó por CCF(SiO₂, AcOEt/MeOH 5%) el consumo de la materia prima. Posteriormente se eliminó el metanol a presión reducida y la solución restante se acidificó a pH 3-4. Consecutivamente se hicieron extracciones con AcOEt (3x5mL). Después la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. Finalmente se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1), obteniendo **77** con un rendimiento del 15%.

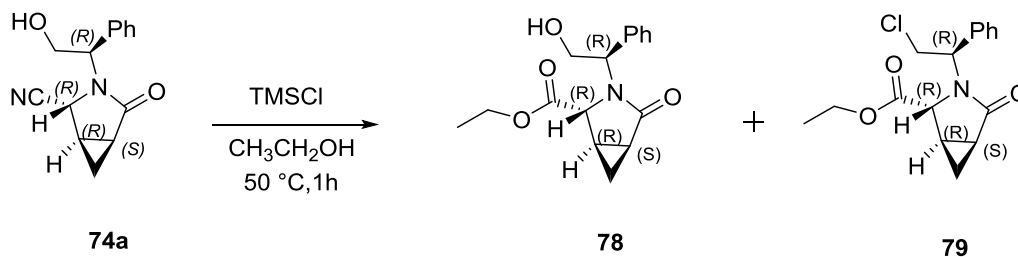
Líquido, (*c* = 1.0, CH₂Cl₂), IR ν (KBr, cm⁻¹) C=O 1681, 1765.



RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.01 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-7), 1.42 (dt, *J* = 5.1, 8.2 Hz, 1H, H-7), 2.05 (m, 1H, H-7a), 2.74 (ddd, *J* = 4.4, 6.2, 7.9 Hz, 1H, H-6a), 4.19 (dd, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-3), 4.45 (s, 1H, H-7b), 4.59 (dd, *J* = 6.1, 12.4 Hz, 1H, H-3), 5.05 (dd, *J* = 6.0, 11.8 Hz, 1H, H-4), 7.17-7.40 (m, 5H, Ph).

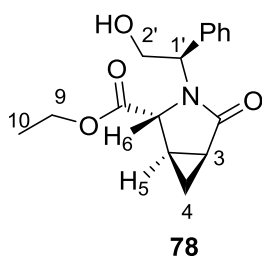
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 13.0 (C-7), 15.9 (C-7a), 19.9 (C-6a), 52.5 (C-4), 56.2 (C-7b), 68.7 (C-3), 125.8-129.2 (5C-Ph), 135.9 (C-i), 168.8 (C-6), 175.1 (C-1).

3.6.4. Síntesis de etil (1R, 2R, 5S)-3-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-4-oxo-3-azabicyclo [3.1.0] hexano-2-carboxilato de etilo **78 + **79****

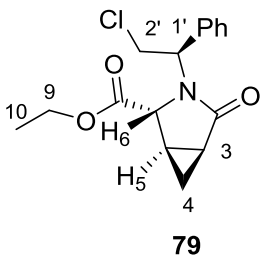


A una solución del compuesto **74a** (0.070 g, 0.29 mmol) en etanol anhidro (0.083 ml (4.3 equiv, 0.0725ml) bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó TMSCl (2 equiv, 0.0733 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 hora. Posteriormente se dejó a temperatura ambiente por un tiempo de 2 horas, después se adiciono 0.3 ml de agua y se agregó una solución de Na₂HCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Después la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó. La mezcla **78+79** se obtuvo con un rendimiento del 86%, en una relación 70:30 a favor del compuesto **78**. Finalmente se llevó a cabo la separación de la mezcla por medio de cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 85:15 para el compuesto **79** y 75:25 para el compuesto **78**). El compuesto **78** se obtuvo con un rendimiento del 71% y el compuesto **79** con un rendimiento del 29%.

Líquido, -47.7 (*c*=1.0, CH₂Cl₂).



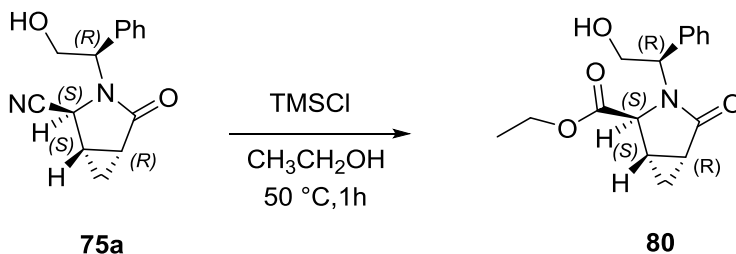
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (dt, *J* = 4.8, 3.4 Hz, 1H, H-4), 1.16 – 1.21 (m, 3H, H-10), 1.34 (dt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H, H-4), 1.9 (m, 1H, H-5), 2.66 (ddd, *J* = 8.0, 6.1, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.65 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-9), 4.15 (m, 1H, H-2'), 4.37 (s, 1H- H-6), 4.51 (dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H-2'), 4.98 (dd, *J* = 11.6, 6.1 Hz, 1H, H-1'), 7.00-7.34 (m, 5H, Ph). **RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ: 12.99 (C-4), 15.89 (C-10), 19.91 (C-5), 29.72 (C-2'), 52.49 (C-1'), 56.21 (C-3), 68.71 (C-9), 125.94-129.22 (5C-Ph), 135.92 (C_i), 168.86 (C=O), 175.13 (C=O).



Sólido cristalino, p. f =104-106°C, ($c=0.9$, CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.58 (q, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-4), 1.02 (dt, $J = 7.9, 5.0$ Hz, 1H, H-4), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-10), 1.79 (ddd, $J = 7.4, 6.0, 4.1$ Hz, 1H, H-5), 1.98 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 1.7$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-6), 3.80 (dd, $J = 11.3, 7.8$ Hz, 1H, H-2'), 3.92-4.04(m, 2H, H-9), 4.31 (dd, $J = 11.3, 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.82 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1'), 7.18-7.31 (m, 5H, Ph). **RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ : 11.39(C-4), 13.88(C-10), 15.05(C-5), 19.69(C-3), 42.79(C-2'), 60.15(C-6), 61.77(C-9), 62.40(C-1'), 128.05-128.86 (5C-Ph), 136.19 (Ci), 171.24 (C-O), 175.62 (C-O). MS (FAB+): calc. Para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 308; Encontrado: 308.

3.6.5. Síntesis de (1*S*, 2*S*, 5*R*)-3-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de etilo **80**.

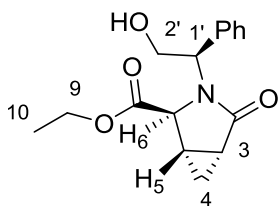


A una solución de la mezcla de compuestos **75a** (0.080 g, 0.3302 mmol) en etanol anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó TMSCl (2. equiv., 0.083 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 hora. Posteriormente se dejó a temperatura ambiente por 2 horas, tiempo en el cual se comprobó por CCF (SiO_2 , AcOEt 100%) el consumo de la materia prima. Posteriormente se adicionó 0.3 mL de agua y Na_2CO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2

(3x10 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó. Se obtuvo un solo compuesto **80** con un rendimiento de 86%.

MÉTODO B: HCl (a.q) A una solución del compuesto **75a** (0.038 g, 0.1765 mmol) en 1 mL de HCl/etanol (1:1) se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h hasta comprobar el consumo total de la materia prima por CCF (SiO₂, AcOEt: 100%). A la mezcla de reacción se agregó una solución de NaHCO₃ y posteriormente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3x 15 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto **80** se obtuvo con un rendimiento de 68%

Sólido, p.f.=60 °C, (*c*= 1.0, CH₂Cl₂), IR ν (KBr, cm⁻¹) OH 3369, C=O de éster 1737, C=O de amida 1666.



80

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.62 (dt, *J* = 4.7, 3.8 Hz, 1H, H-4), 1.06 (td, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H, H-4), 1.15 (t, *J* = 7.15 Hz, 3H, H-10), 1.84 (ddd, *J* = 7.2, 5.9, 4.1 Hz, 1H, H-5), 2.00 (m, 1H, H-3), 3.88 (s, 1H, H-6), 3.95 (dd, *J* = 12.2, 3.6 Hz, 1H, H-2'), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-9), 4.11 (dd, 1H, H-2'), 4.45 (dd, *J* = 7.9, 3.5 Hz, 1H, H-1'), 7.24-7.35 (m, 5H, Ph). **RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 11.36 (C-4), 14.06 (C-10), 15.34 (C-5), 20.13 (C-3), 61.88 (C-9), 62.25 (C-6), 62.29 (C-1'), 63.71 (C-2'), 127.74-128.78 (5C-Ph), 136.95 (C_i), 170.79 (C-2), 176.95 (C-7).