



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

TITULO

“SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA CATALÍTICA DE AMINOÁCIDOS”

TESIS

Para obtener el título de
Maestría en Ciencias Químicas

PRESENTA:

QFB. JUAN ANTONIO GOIS SAUCEDO

Director

Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez

Co-asesor

Dra. Estibaliz Sansinenea Royano

FEBRERO 2026

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



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el D.C. Joel Luis Terán Vázquez, D.C. Vladimir Carranza Téllez, D.C. Jessica Vaca Calderón y el D.C. Eugenio Sánchez Arreola, informan haber leído y aprobado, la tesis denominada **“Síntesis enantioselectiva catalítica de aminoácidos”**, que presenta el alumno **Juan Antonio Gois Saucedo** (224470033), para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los cuatro días del mes de febrero del año dos mil veintiséis.

ATENTAMENTE

D.C. Joel Luis Terán Vázquez

D.C. Jessica Vaca Calderón

D.C. Vladimir Carranza Téllez

D.C. Eugenio Sánchez Arreola

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por haberme brindado la oportunidad de avanzar en mi carrera profesional y seguir enriqueciéndome en conocimiento.

Agradezco a la SECIHTI por el apoyo brindado durante la realización de este proyecto.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis el Dr. José Aurelio Ortiz Márquez y a mi asesora la Dra. Estibaliz Sansinenea Royano por su orientación, paciencia y consejos durante estos años de investigación, su amplia experiencia en el ámbito y dedicación han sido clave para el desarrollo de este proyecto.

A los miembros del jurado como sinodales, la Dra. Jessica Vaca Calderón, el Dr. Joel Luis Terán Vázquez, el Dr. Vladimir Carranza Téllez y al Dr. Eugenio Sánchez Arreola, por las valiosas contribuciones que hicieron al trabajo final y por el tiempo que dedicaron para revisarlo, aún a pesar de tantas actividades que los ocupan.

Un agradecimiento especial y mi más sincero reconocimiento a la Dra. Gabriela Huelgas Saavedra por su contribución para la realización de este proyecto. Su paciencia, conocimiento y dedicación fueron fundamentales para transformar los datos en resultados concluyentes.

Agradezco también a mis profesores del Posgrado en Ciencias Químicas que me brindaron el conocimiento y sabiduría para poder lograr mis objetivos.

Agradezco a mi familia, en especial a mis padres por su apoyo incondicional y por inculcarme desde pequeño la importancia del conocimiento y el esfuerzo.

Agradezco a mi novia Susana, por su paciencia y apoyo incondicional, por creer en mí incluso en momentos de duda, que con su amor y respaldo, me ha ayudado a alcanzar mis objetivos.

ÍNDICE DE COMPUESTOS

Compuesto 1. Éster (E)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo.....	32
Compuesto 2. Catalizador 43.....	38
Compuesto 3. Catalizador 48.....	41
Compuesto 4. Catalizador 51.....	45
Compuesto 5. Catalizador 54.....	48
Compuesto 6. Catalizador 55.....	49
Compuesto 7. Catalizador 57.....	52
Compuesto 8. Producto de adición	53
Compuesto 9. Ácido 3-((dibencilamino)metil)-5-metilhexanoico.....	67
Compuesto 10. (S)-3-((S)-3-((dibencilamino)metil)-5-metilhexanoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	73
Compuesto 11. (R)-Pregabalina.....	80
Compuesto 12. (S)-Pregabalina	81

ÍNDICE

RESUMEN	7
1- INTRODUCCIÓN	9
2- ANTECEDENTES	11
2.1 ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO (GABA).....	11
2.2 TRASTORNOS ASOCIADOS A LA DEFICIENCIA DE GABA.....	12
2.3 ANÁLOGOS DE GABA CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.	15
2.4 LA PREGABALINA	17
2.5 METODOLOGÍAS PARA LA SÍNTESIS DE γ -AMINOÁCIDOS β -SUSTITUIDOS.	20
2.5.1 MÉTODOS DIASTEREOSELECTIVOS PARA LA SÍNTESIS DE γ -AMINOÁCIDOS β -SUSTITUIDOS.	20
2.5.2 MÉTODOS ENANTIOSELECTIVOS PARA LA SÍNTESIS DE γ -AMINOÁCIDOS β -SUSTITUIDOS.	21
2.6 SÍNTESIS DE (S)-PREGABALINA.	23
2.7 SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE COBRE(I) CON LIGANDOS PYBOX.	26
3. OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GENERAL.	29
3.2 OBJETIVOS PARTICULARES.	29
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
4.1 SÍNTESIS DE (S)-PREGABALINA VÍA UNA REACCIÓN ENANTIOSELECTIVA CATALÍTICA.	31
4.2 SÍNTESIS DE (E)-4-(DIBENCILAMINO) BUT-2-ENOATO DE ETILO. 35.....	32
4.3 SÍNTESIS DE CATALIZADORES QUIRALES.	36
4.3.1 SÍNTESIS DE (1R,2R)-N1, N1, N2, N2-TETRABENCILCICLOHEXANO-1,2-DIAMINA. 43	37
4.3.2 SÍNTESIS DE 2,6-BIS((R)-4-FENIL-4,5-DIHIDROOXAZOL-2-IL) PIRIDINA. 48	41
4.3.3 SÍNTESIS DE BIS((R)-4-FENIL-4,5-DIHIDROOXAZOL-2-IL) METANO. 51	45
4.3.4 SÍNTESIS DE (2S,2'S) -N, N'-((1R,2S)-1,2-DIFENILETANO-1,2-DIIL) BIS(PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDA). 54	48
4.3.5 SÍNTESIS DE (4R,4'R) -2,2'-(1,3-DIFENILPROPANO-2,2-DIIL) BIS (4-FENIL-4,5 DIHIDROOXAZOL). 55	49

4.3.6 SÍNTESIS DE (4 <i>R</i> ,4' <i>R</i>) - <i>N</i> , <i>N'</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) -1,2-DIFENILETANO-1,2-DIIL) BIS(TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA).57	52
4.4 REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA CATALÍTICA.	53
4.5 REACCIÓN DE HIDRÓLISIS DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN.....	67
4.6 DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN.....	73
5. CONCLUSIONES.....	83
6. PARTE EXPERIMENTAL	85
MATERIALES Y MÉTODOS.....	85
6.1 OBTENCIÓN DEL (<i>E</i>)-4-(DIBENCILAMINO) BUT-2-ENOATO DE ETILO. 35	86
6.2 OBTENCIÓN DE CATALIZADORES.	87
6.2.1 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> 1, <i>N</i> 1, <i>N</i> 2, <i>N</i> 2-TETRABENCILCICLOHEXANO-1,2-DIAMINA. 43	87
6.2.2 2,6-BIS((<i>R</i>)-4-FENIL-4,5-DIHIDROOXAZOL-2-IL) PIRIDINA. 48	90
6.2.3 BIS((<i>R</i>)-4-FENIL-4,5-DIHIDROOXAZOL-2-IL) METANO. 51	92
6.2.4 (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- <i>N</i> , <i>N'</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-DIFENILETANO-1,2-DIIL) BIS(PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDA). 54.....	93
6.2.5 (4 <i>R</i> ,4' <i>R</i>) -2,2'-(1,3-DIFENILPROPANO-2,2-DIIL) BIS(4-FENIL-4,5-DIHIDROOXAZOL). 55....	94
6.2.6 (4 <i>R</i> ,4' <i>R</i>)- <i>N</i> , <i>N'</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-DIFENILETANO-1,2-DIIL)BIS(TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA). 57.....	95
6.3 METODOLOGÍA GENERAL DE LA REACCIÓN DE ADICIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA CATALITICA.....	96
6.3.1 3-((DIBENCILAMINO)METIL)-5-METILHEXANOATO DE ETILO. 36.....	96
6.4 ÁCIDO 3-((DIBENCILAMINO)METIL)-5-METILHEXANOICO. 58	97
6.5 ÁCIDO (<i>E</i>)-4-(DIBENCILAMINO) BUT-2-ENOICO. 59.....	98
6.6 (<i>S</i> , <i>E</i>)-3-[4-(DIBENCILAMINO) BUT-2-ENOIL]-5,5-DIMETIL-4-FENILOXAZOLIDIN-2-ONA. 61	99
6.7 (<i>S</i>)-3-((<i>S</i>)-3-((DIBENCILAMINO)METIL)-5-METILHEXANOIL)-5,5-DIMETIL-4-FENILOXAZOLIDIN-2-ONA. 62	100
6.8 REMOCIÓN DEL AUXILIAR QUIRAL: ÁCIDO (<i>S</i>)-3-((DIBENCILAMINO)METIL)-5-METILHEXANOICO. 58	101
6.9 REACCIÓN DE HIDROGENACIÓN: (<i>R</i>)-PREGABALINA. 63	102
7. REFERENCIAS	103

RESUMEN

En el presente trabajo se presenta la síntesis de Pregabalina mediante una reacción de adición conjugada 1,4 enantioselectiva catalítica, empleando complejos quirales de cobre con ligandos bidentados y tridentados. El objetivo principal fue establecer una ruta sintética eficiente que permitiera la formación controlada de un nuevo centro estereogénico, así como evaluar el efecto de distintos catalizadores quirales sobre el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción.

La optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo mediante una serie de ensayos en los que se mantuvieron constantes los equivalentes del sustrato y reactivos, variando únicamente la temperatura. Los resultados indicaron que la temperatura óptima para la reacción fue de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, condición bajo la cual se obtuvo un rendimiento del 48 %. Posteriormente, se evaluó el efecto del tiempo de reacción, determinándose que un periodo de dos horas permitió alcanzar el mayor rendimiento, el cual fue del 94 %.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, se evaluó el comportamiento de la reacción en presencia de distintos catalizadores quirales con simetría C_2 . Los resultados demostraron que el uso de catalizadores quirales incrementa de manera significativa el rendimiento de la reacción en comparación con el sistema no catalizado. Entre los catalizadores evaluados, los catalizadores 43, 48 y 51 mostraron los mejores desempeños catalíticos, alcanzando rendimientos de hasta 96 %. Sin embargo, a pesar de la mejora en la eficiencia catalítica, no se observó una enantioselectividad significativa bajo las condiciones estudiadas.

La determinación de la relación enantiomérica de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando una columna quiral. Inicialmente los productos de adición no presentaron una resolución adecuada de los enantiómeros, por lo que fue necesario convertirlos en sus correspondientes ácidos carboxílicos con el fin de favorecer una mayor interacción con la fase estacionaria quiral y

mejorar la separación. Los análisis cromatográficos revelaron, en la mayoría de los casos, una relación enantiomérica cercana a 50:50, confirmando la ausencia de una enantioselectividad relevante en la reacción catalítica.

Finalmente, la asignación de la configuración absoluta de los productos se llevó a cabo mediante la implementación de una metodología diastereoselectiva utilizando un inductor quiral del tipo oxazolidinona. A partir de transformaciones posteriores y la medición de la rotación óptica, se estableció la obtención de la (*R*)-Pregabalina. Asimismo, empleando el inductor quiral con la configuración opuesta, fue posible sintetizar la (*S*)-Pregabalina. El análisis por HPLC permitió asignar los tiempos de retención correspondientes a cada enantiómero y confirmar un exceso enantiomérico del 15 % a favor del enantiómero *S* en el producto final.

1- INTRODUCCIÓN

Los aminoácidos y sus derivados son fundamentales para la vida, ya que constituyen las unidades estructurales de las proteínas y participan en la formación de múltiples compuestos de relevancia fisiológica y farmacológica. En particular, los γ -aminoácidos y sus análogos peptídicos han despertado un notable interés en la química orgánica y medicinal, debido a su presencia en moléculas biológicamente activas, fármacos y productos naturales. A diferencia de los α -aminoácidos, estos compuestos presentan una mayor estabilidad metabólica, lo que los convierte en candidatos atractivos para el diseño de nuevas entidades terapéuticas.

Dentro de este grupo, el ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), desempeñando un papel esencial en múltiples procesos fisiológicos y metabólicos, incluyendo la regulación del estado de ánimo, la respuesta al estrés, la presión arterial, el metabolismo de la glucosa, la protección frente a procesos inflamatorios, oxidativos, microbianos y alérgicos. Además, contribuye a la protección funcional de órganos como el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal. Sin embargo, cuando existe una deficiencia de GABA, su administración exógena no resulta efectiva, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Esta limitación ha impulsado el diseño y síntesis de análogos estructurales con propiedades farmacológicas capaces de emular su actividad inhibitoria en el sistema nervioso central.

En este contexto, la Pregabalina se ha consolidado como un análogo estructural de GABA de gran relevancia farmacológica, lo que ha impulsado el desarrollo de este trabajo el cual se enfoca en la síntesis enantioselectiva de Pregabalina mediante una reacción enantioselectiva catalítica sobre el sistema α , β -insaturado del éster (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo. La reacción se llevó a cabo utilizando complejos de cobre bidentados y tridentados, empleando diversos catalizadores quirales con el objetivo de obtener el aminoácido en forma enantioméricamente pura. Se evaluó la eficiencia de cada catalizador mediante el análisis de los excesos enantioméricos y los rendimientos obtenidos. El análisis

de los excesos enantioméricos se llevó a cabo mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) usando una columna quiral, como técnica analítica principal.

Adicionalmente, con el propósito de determinar la configuración absoluta de los enantiómeros formados, se implementó una metodología diastereoselectiva basada en el uso de un inductor quiral tipo oxazolidinona, estrategia respaldada por la experiencia previa del grupo de investigación, para obtener de manera favorecida un enantiómero. Este producto se analizó mediante HPLC y se pudo determinar la configuración de los enantiómeros obtenidos.

2- ANTECEDENTES

2.1 Ácido γ -aminobutírico (GABA)

El ácido γ -aminobutírico (GABA) (Figura 1) es un aminoácido no proteico, su estructura química consiste en una cadena de cuatro carbonos con un grupo amino en el carbono gamma, lo que lo distingue de los α y β aminoácidos presentes en proteínas y péptidos respectivamente. Está presente de forma natural en el cerebro humano, así como en animales, plantas y microorganismos. Se genera principalmente por la acción irreversible de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) sobre el glutamato. Funciona como principal neurotransmisor inhibitor en el cerebro y es fundamental para el comportamiento, la cognición y la respuesta al estrés [1].

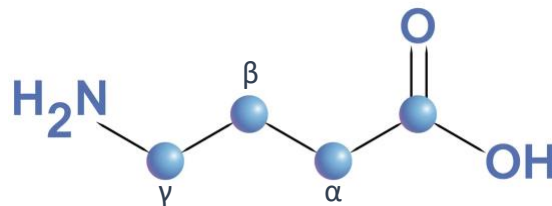


Figura 1. Estructura química del ácido γ -aminobutírico (GABA).

La síntesis se produce casi en su totalidad con el glutamato como precursor. Los niveles de GABA se mantienen gracias a un ciclo que de forma constante proporciona el glutamato y que involucra a células de glía y a terminales presinápticos neuronales. Cuando el GABA es transportado al interior de la célula glial, se transforma en glutamato por acción de la GABA-Transaminasa (GABA-T). El glutamato resultante, por acción de la glutamina-sintetasa, se transforma en glutamina y ésta se exporta a la neurona, donde se transforma de nuevo en glutamato por acción de la glutaminasa.

En el último paso, gracias a la acción de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), el glutamato se convierte en GABA. El GABA es almacenado en vesículas sinápticas y se libera gracias a la llegada de un estímulo despolarizante en función de la concentración de calcio.

El GABA puede ser retirado del espacio extracelular a través de transportes específicos de la membrada. Estos transportes son conocidos como: GAT-1, GAT-2, GAT-3 y GAT-4 (Figura 2) [2].

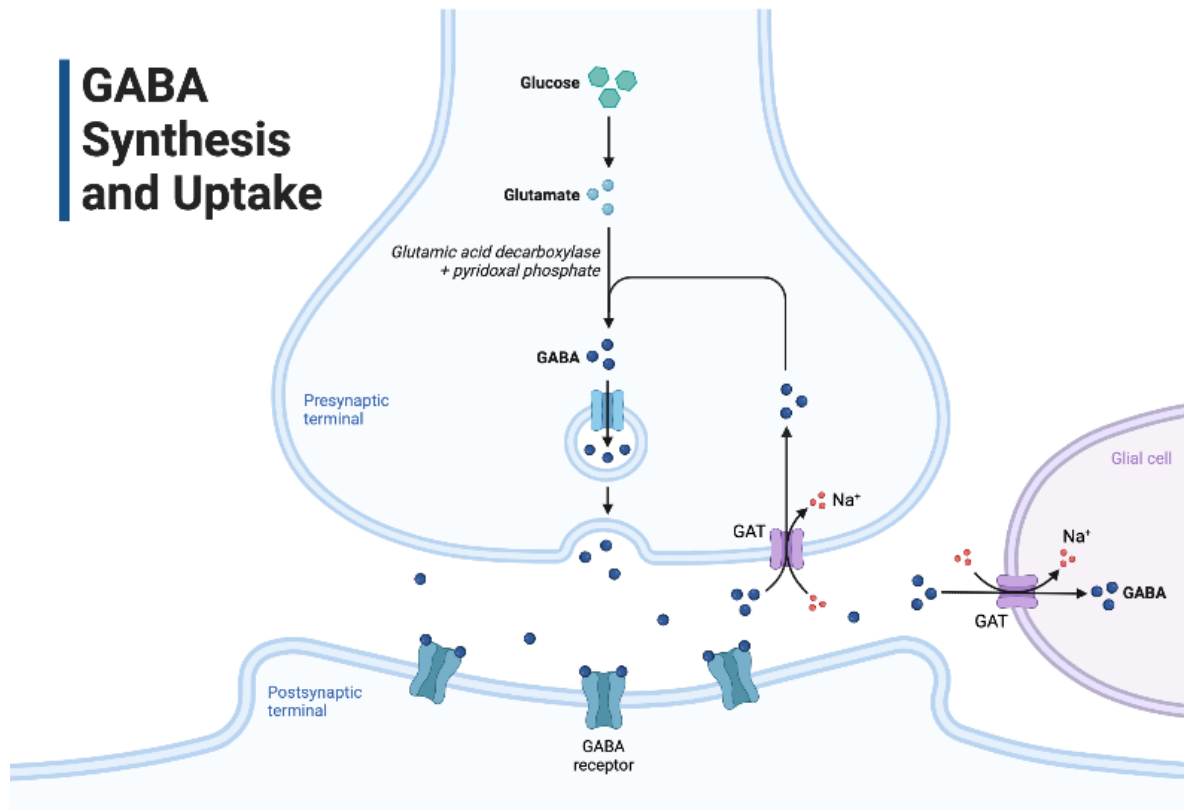


Figura 2. Síntesis y transporte del ácido γ -aminobutírico (GABA) [2].

2.2 Trastornos asociados a la deficiencia de GABA

Trastornos del sueño.

El GABA tiene una importante participación en la regulación del ciclo del sueño y durante décadas se han recetado benzodiazepinas y gaboxadol (alternativa a las benzodiazepinas) para el tratamiento del insomnio con cierta tolerancia; sin embargo, estos compuestos tienen efectos secundarios como adicción, alucinaciones y desorientación.

Varias alteraciones en la vía talamocortical están asociadas a problemas del sueño, un síntoma común en diferentes patologías neurológicas, y donde se ha descrito un aumento de los niveles de GABA y una alteración de la función de los receptores GABAérgicos que contienen la subunidad δ [3].

Epilepsia.

La epilepsia es un trastorno neurológico que se caracteriza por un exceso de actividad excitatoria en los circuitos neuronales y una predisposición a las convulsiones. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro de los mamíferos y, por lo tanto, desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio normal entre excitación e inhibición y en la fisiopatología de la epilepsia (Figura 3) [4]. De las personas que padecen esta enfermedad, entre el 30 y el 40 % no responden a múltiples fármacos anticonvulsivos. Hay muchas causas para las convulsiones, pero una de ellas es un desequilibrio en la concentración de GABA en relación con el L-glutamato [5].

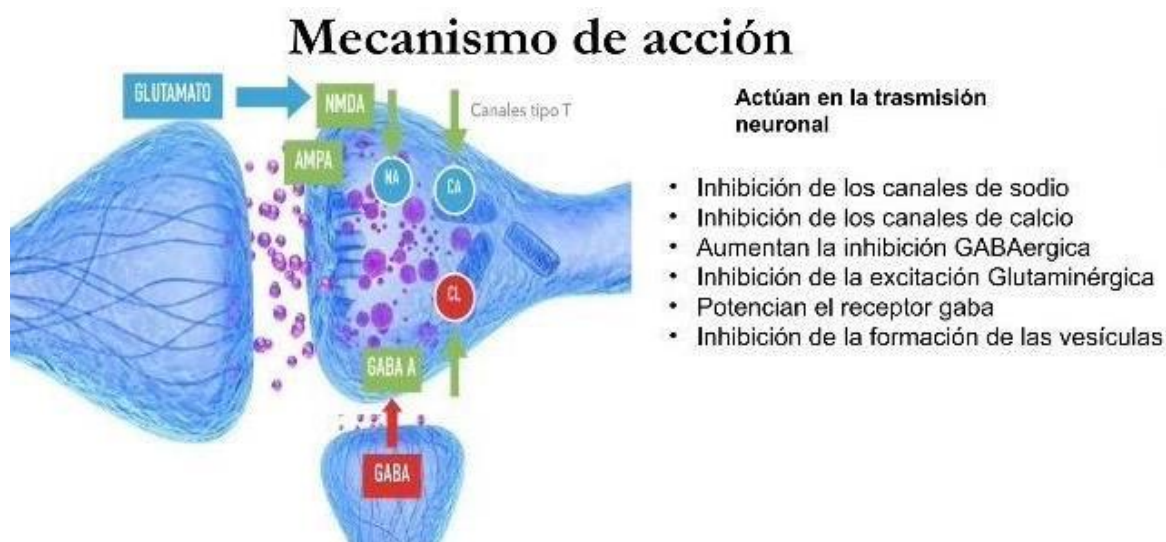


Figura 3. Fisiopatología de la epilepsia [4].

Se sabe que los mecanismos regulados por el receptor GABA participan en la generación parcial o generalizada de crisis tónico-clónicas.

Estudios farmacológicos y de expresión génica sugieren un papel en la prevención de las crisis mediante el bloqueo de la regulación de los receptores GABA con antagonistas específicos. Los estudios apuntan a cambios o diferencias en la expresión de las subunidades de los receptores GABA que se correlacionan con la epileptogénesis.

Existe una relación entre las mutaciones en la subunidad $\gamma 2$ y la epilepsia en humanos; de manera similar, las mutaciones en el gen que codifica la subunidad δ se han asociado con algunas formas de epilepsia congénita en humanos [6].

Esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza por síntomas positivos, como alucinaciones, delirios y discurso desorganizado; síntomas negativos, como apatía o introversión; y síntomas de disfunción cognitiva, como las alteraciones ejecutivas.

Existen numerosas hipótesis sobre la fisiopatología de la esquizofrenia, una de las cuales propone una alteración de la neurotransmisión regulada por el GABA, una evidencia que apoya esta hipótesis es que el tratamiento de esta patología con fármacos antiepilépticos muestra resultados clínicos positivos en pacientes esquizofrénicos [7].

Depresión.

El trastorno depresivo (o depresión) es un trastorno mental común. Implica un estado de ánimo deprimido o la pérdida del placer o el interés por actividades durante largos periodos de tiempo. La depresión es distinta de los cambios habituales en el estado de ánimo y en los sentimientos sobre el día a día. Puede afectar a todos los ámbitos de la vida, incluidas las relaciones familiares, de amistad y las comunitarias [8].

En los últimos años, diferentes informes han mostrado evidencia sobre la asociación entre el GABA y la depresión (Figura 4). Por ejemplo, se ha descrito una disminución de este neurotransmisor en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión. La espectroscopía por resonancia magnética en pacientes depresivos mostró una reducción de

los niveles de GABA, principalmente en la corteza occipital (OCC) y en algunas áreas de la corteza prefrontal [9].

El uso prolongado de benzodiazepinas en estos trastornos ha generado efectos adversos significativos, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas más seguras y con menor impacto negativo.

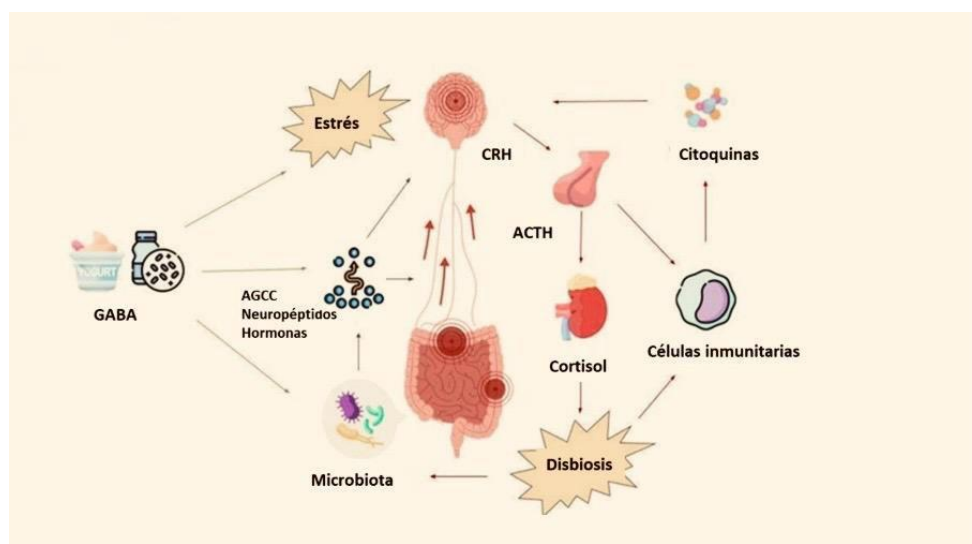


Figura 4. Relación entre el eje depresivo intestino-cerebro y el impacto de GABA en este eje [9].

2.3 Análogos de GABA con actividad farmacológica.

Debido a la importancia de contrarrestar las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) generadas por la deficiencia de GABA en el cerebro, se han desarrollado distintos fármacos como, Baclofeno (Lioresal®), el cual se diseñó como un análogo lipófilo de GABA que mostró una permeabilidad mejorada a través de la barrera hematoencefálica. Se ha descubierto que el enantiómero (*R*) es sustancialmente más activo que el enantiómero (*S*) y se usa como relajante muscular y agente antiespástico, mientras que Arbaclofeno placarbil, sirve como un profármaco de (*R*)-Baclofeno, que se desarrolló para mejorar la absorción oral en comparación al compuesto original.

(*R*)-Fenibut, es otro agonista en el receptor GABA_B y se ha utilizado como fármaco psicotrópico, anticonvulsivo, antidepresivo y antineurótico.

(S)-Pregabalina (Lyrika®) es otro fármaco utilizado para el tratamiento de la epilepsia y otras enfermedades neurológicas del cual se profundizará más adelante.

(S)-Vigabatrina (Sabril®), es otro potente inhibidor irreversible de GABA-T y se utiliza en casos donde los antiepilépticos clásicos son inefectivos, y ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de las adicciones como el trastorno alimentario y uso de cocaína.

La gabapentina (Neurontin®), un análogo aquiral β , β -disustituido de GABA se comercializa para el tratamiento de varias enfermedades de trastornos cerebrales, principalmente para el tratamiento del dolor neuropático periférico (Figura 5) [10].

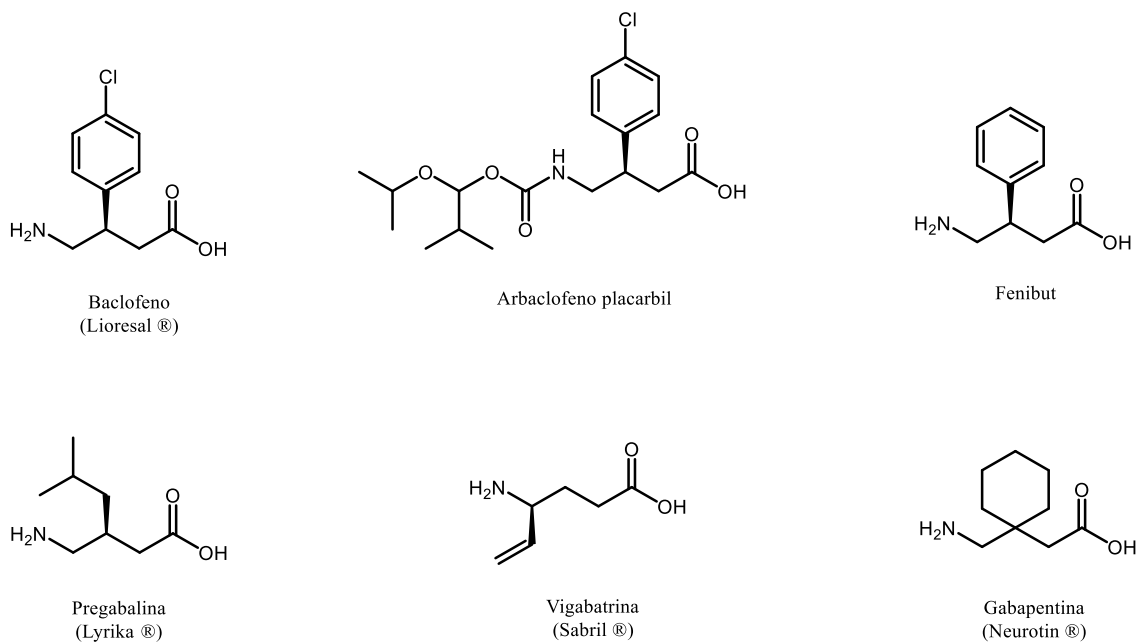


Figura 5. Análogos de GABA con actividad farmacológica.

2.4 La pregabalina

La pregabalina es un fármaco ampliamente utilizado para tratar el dolor neuropático, fibromialgia, ansiedad y epilepsia. Su desarrollo y comercialización forman parte de una estrecha colaboración entre la industria farmacéutica y la investigación académica a lo largo de los años.

La inyección de GABA directamente en el cerebro puede detener la convulsión, pero la administración de GABA, ya sea por vía oral o intravenosa, no tiene ningún efecto porque el GABA, una molécula hidrófila cargada, no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), una membrana que protege al cerebro de las sustancias químicas presentes en la sangre, al tiempo que permite el funcionamiento metabólico esencial [5].

La pregabalina fue sintetizada en el año 1990 como un anticonvulsivo, desarrollada como sucesora de la gabapentina [11]. La síntesis inicial de esta sustancia fue llevada a cabo por el Dr. Richard Bruce Silverman, químico medicinal, en la Universidad Northwestern, ubicada en Evanston, Illinois. El laboratorio de Silverman creó una serie de compuestos en la década de 1980 para intentar inhibir la enzima aminotransferasa (GABA-AT) que descompone el GABA en el cerebro, como un medio para aumentar sus niveles para prevenir las convulsiones epilépticas. Sin embargo, gradualmente se dieron cuenta de que sus compuestos también estaban afectando a otra enzima, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la cual sintetiza el GABA. Ninguno de ellos resultó ser un inhibidor particularmente bueno; de hecho, la mayoría eran sustratos para GABA-AT, aunque no muy buenos. Pero resultó que activaban el GAD, que también funcionaría perfectamente para elevar los niveles de GABA. Northwestern ofreció los compuestos debido a este perfil, y Parke-Davis los aceptó [12]. Después de diversos estudios la pregabalina apareció entonces en el mercado estadounidense bajo la marca Lyrika en el otoño de 2005 [13].

La pregabalina es un importante γ -aminoácido análogo del GABA ya que se trata de una modificación química a nivel estructural del GABA, el (S)-3-isobutilgaba (Figura 6). De los dos enantiómeros, el enantiómero (S) es quien presenta acción farmacológica. El mecanismo de acción por el que actúa la pregabalina no está relacionado con la misma ruta

empleada por GABA, aunque se trata de su análogo, éste no es capaz de ligarse al receptor, por lo que el mecanismo que emplea para efectuar su acción farmacológica está basado en la capacidad que tiene de ligarse a la fracción subunidad proteica alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje en el SNC. El efecto analgésico se da gracias a la unión del fármaco a esta subunidad debido a que produce una modulación de la entrada del ion calcio a través de estos canales que se ubican en la neurona presináptica, lo que da como consecuencia una disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores, y por ende promueve una disminución de la excitabilidad neuronal anómala en el sistema nervioso [14].

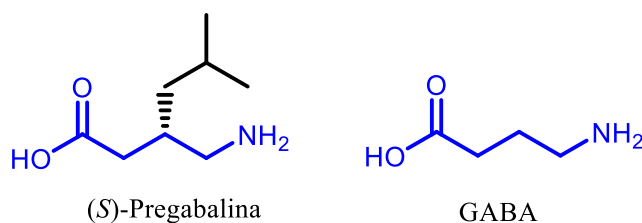
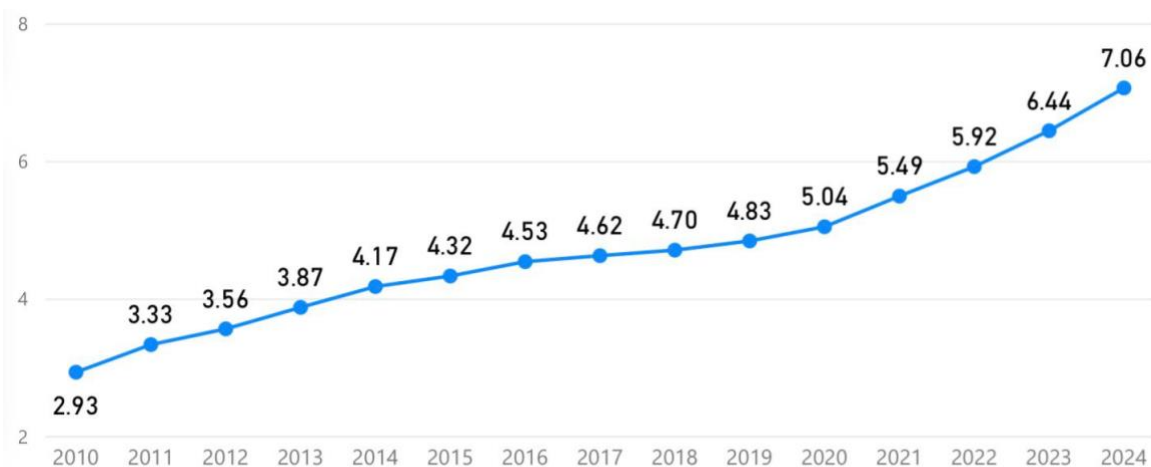


Figura 6. Estructuras químicas de la (S)-Pregabalina y GABA.

Según datos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) hoy en día existen 168 medicamentos que contienen pregabalina, incluidos los llamados genéricos, estos datos se pueden consultar específicamente en el informe sobre la utilización de analgésicos no opioides. El consumo de pregabalina en España aumentó un 66 % en la última década, pasando de 3.56 a 5.92 dosis diaria definida por 1,000 habitantes y día (DHD) entre 2012 y 2022. Esto significa que cada día, 5.92 de cada 1,000 habitantes reciben una dosis diaria definida (DDD) de pregabalina. Es el tercer analgésico no opioide más consumido en España, después del paracetamol y el metamizol (Figura 7) [15].



DHD = Dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día

Figura 7. Gráfica de la evolución anual del número de dosis diaria definida por 1,000 habitantes y día (DHD) [15].

Aunque México no cuenta con datos estadísticos precisos sobre el consumo de pregabalina, se observa que la tendencia global al incremento en el uso de gabapentinoides, incluyendo la pregabalina, también se refleja en el país. En el mercado mexicano, la presencia de múltiples versiones genéricas ha favorecido su accesibilidad y en consecuencia su uso extendido para el tratamiento del dolor crónico y neuropático. Este contexto indica que la pregabalina se ha consolidado como un fármaco ampliamente prescrito en la práctica clínica, sustentado por su perfil de eficacia para el manejo de estas condiciones.

2.5 Metodologías para la síntesis de γ -aminoácidos β -sustituidos.

2.5.1 MÉTODOS DIASTEREOSELECTIVOS PARA LA SÍNTESIS DE γ -AMINOÁCIDOS β -SUSTITUIDOS.

Varios grupos de investigación han estudiado a fondo las síntesis estereoselectivas de γ -aminoácidos β -sustituidos, enfocándose en desarrollar nuevos métodos para su preparación. Dentro de este campo, la adición de Michael de un carbanión a compuestos carbonílicos α , β -insaturados es probablemente la técnica más utilizada para sintetizar γ -aminoácidos sustituidos en las posiciones α y β .

Nuestro grupo de investigación en 2019 describió la síntesis diastereoselectiva de γ -aminoácidos β -sustituidos a través de la reacción de adición conjugada 1,4 de organocupratos a una *N*-enoil oxazolidinona quiral mediante lo cual se obtuvieron los siguientes compuestos (Figura 8) [16].

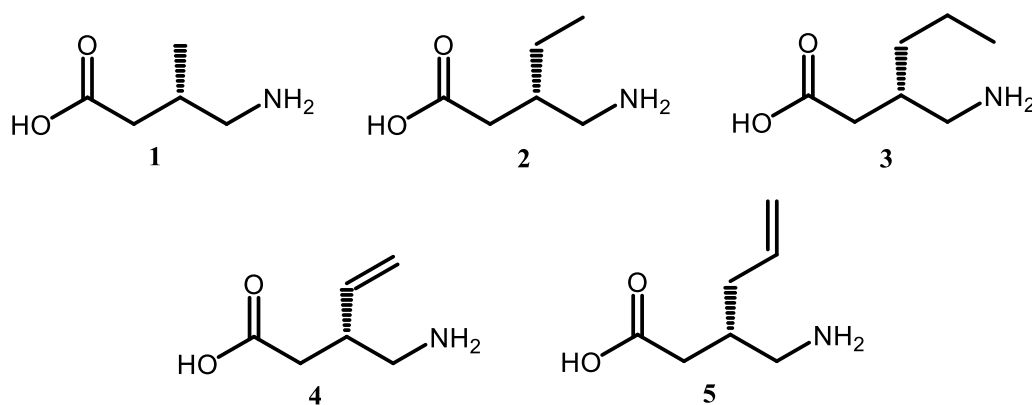


Figura 8. Síntesis de γ -aminoácidos β -sustituidos.

También nuestro grupo de investigación en 2019 describió la síntesis diastereoselectiva de γ -aminoácidos α , β -disustituidos a través de la adición conjugada de organocupratos a una *N*-enoil oxazolidinona donde el sistema α , β -insaturado contiene un grupo metilo en la posición alfa, así como un átomo de nitrógeno protegido en la posición gamma, lo que permitió obtener los siguientes compuestos (Figura 9) [17].

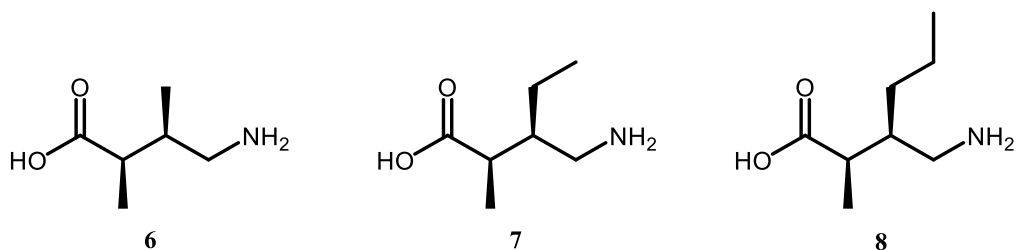
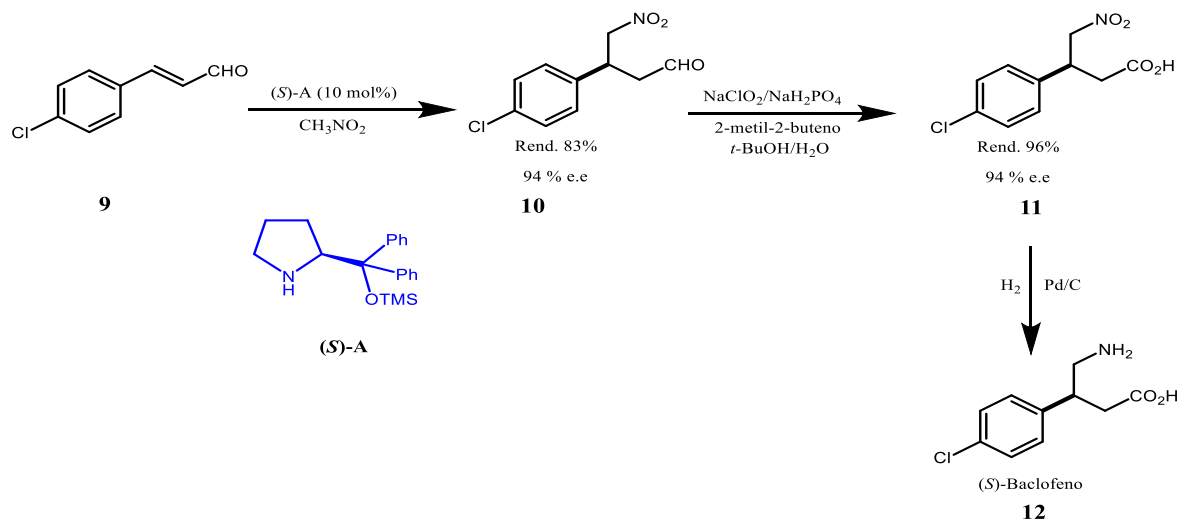


Figura 9. Síntesis de γ -aminoácidos α,β -disustituidos quirales.

2.5.2 MÉTODOS ENANTIOSELECTIVOS PARA LA SÍNTESIS DE γ -AMINOÁCIDOS β -SUSTITUIDOS.

Otra metodología utilizada para la obtención de γ -aminoácidos, es la adición de un conjugado enantioselectivo organocatalítico de nitrometano a derivados carbonilo α,β -insaturados. Por ejemplo, la adición Michael de nitrometano a un aldehído β -insaturado catalizada con (*S*)-difenilprolinol silil éter (**S**)-**A**, proporcionó el compuesto quiral (*S*)-aldehído- γ -nitro- β -sustituido **10** con 83 % de rendimiento y 94 % de exceso enantiomérico.

La oxidación del compuesto **10** con NaClO_2 y NaH_2PO_4 , generó el (*S*)-ácido- γ -nitro-carboxílico- β -sustituido **11** con un rendimiento del 96 %, que a través de una hidrogenación catalítica se transformó en (*S*)-Baclofeno **12** (Esquema 1) [18].

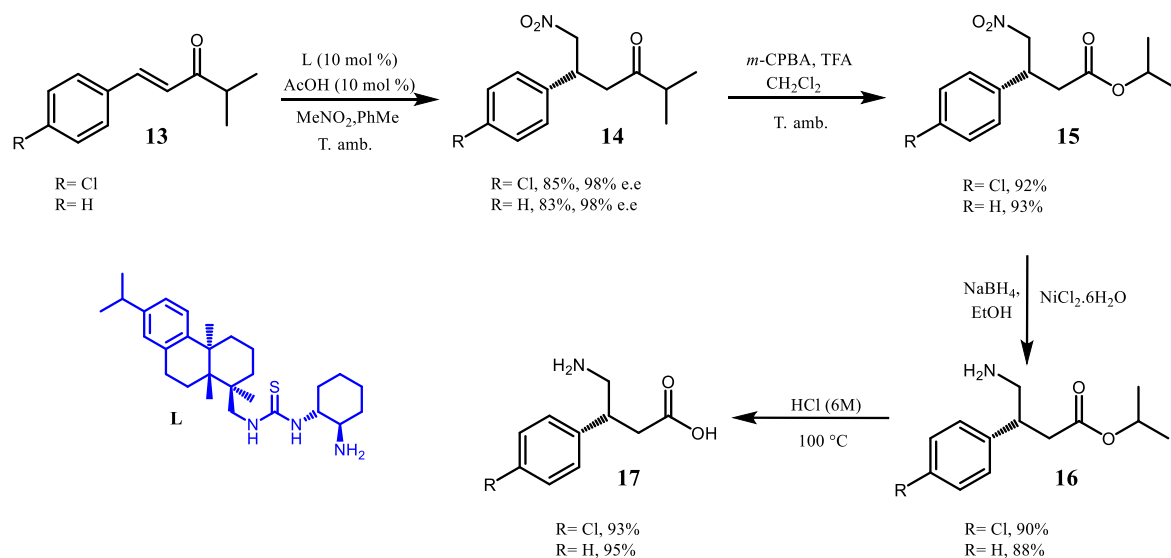


Esquema 1. Síntesis enantioselectiva de (*S*)-Baclofeno vía adición de Michael catalizada por un organocatalizador.

Otro ejemplo es la síntesis de (*R*)-Baclofeno y (*R*)-Fenibut mediante la adición del nitrometano al compuesto (*E*)-1-(4-clorofenil)-4-metilpent-1-en-3-ona y (*E*)-4-metil-1-fenilpent-1-en-3-ona **13** en presencia de cantidades catalíticas de aminotiourea, basada en una amina deshidroabiética produjo las γ -nitro-cetonas **14** con buenos rendimientos y un 98 % de exceso enantiomérico.

Mediante una oxidación Baeyer-Villiger con ácido meta-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) y ácido trifluoroacético (TFA), se obtuvieron los γ -nitroésteres **15** con un rendimiento del 92 y 93 % respectivamente.

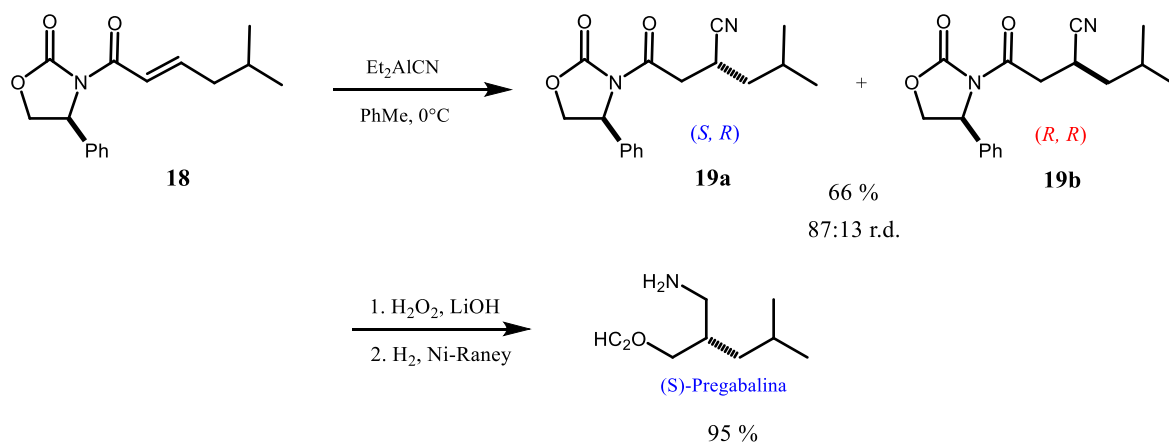
La reducción del grupo nitro con NaBH₄/NiCl₂·6H₂O, proporcionó los γ -aminoésteres β -sustituídos **16** con un rendimiento del 90 y 88 %, respectivamente, que mediante una hidrólisis con HCl 6M, proporcionó el (*R*)-Baclofeno y (*R*)-Fenibut **17** enantioméricamente puros con rendimientos del 93 y 95 %, respectivamente (Esquema 2) [19].



Esquema 2. Síntesis enantioselectiva de (*R*)-Baclofeno y (*R*)-Fenibut vía adición de Michael catalizada por un organocatalizador.

2.6 Síntesis de (S)-Pregabalina.

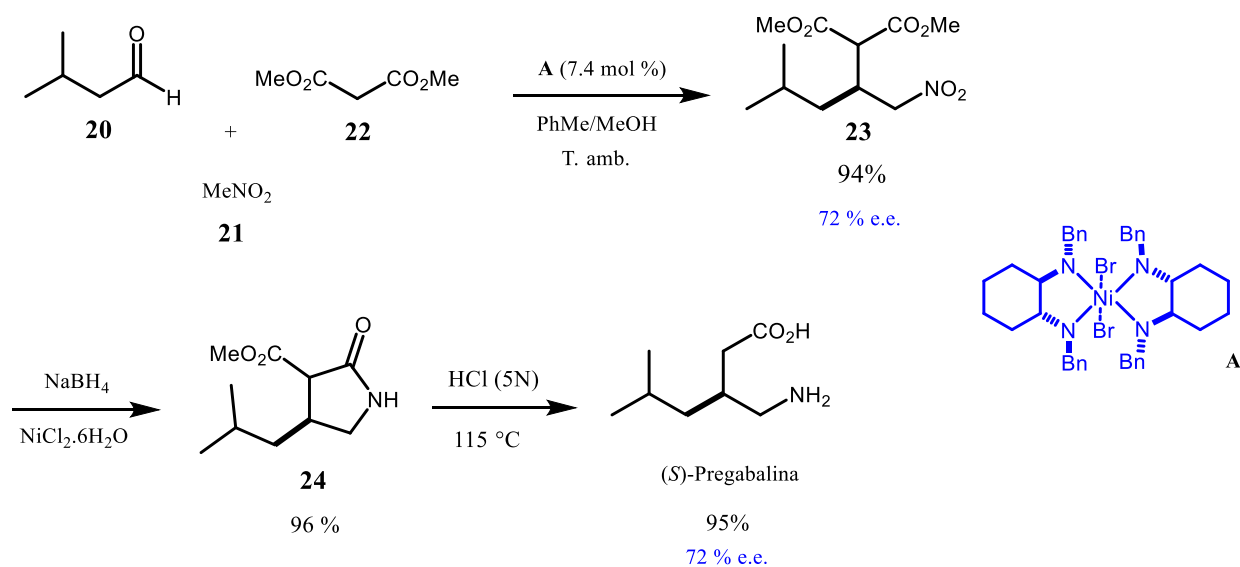
Tovar y *col.* [20] describieron la adición de Michael de cianuro de dietilaluminio a un derivado de *N*-enoiloxazolidinona **18** que contiene la (*R*)-4-fenil-2-oxazolidinona como un auxiliar quiral, para producir una mezcla de los aductos (*S*, *R*) **19a** y (*R*, *R*) **19b** con un rendimiento del 66 % y una relación diastereoisomérica 87:13. La remoción del fragmento auxiliar quiral en el diastereoisómero (*S*, *R*) **19a** se realizó mediante el tratamiento con peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio en THF acuoso, seguida de la reducción del grupo nitrilo con Ni-Raney, produjo la (*S*)-Pregabalina con un rendimiento del 95 % (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis diastereoisomérica de (S)-Pregabalina a partir de una N-enoiloxazolidinona.

Por otro lado, se han utilizado reacciones de multicomponentes para la síntesis de γ -aminoácidos con ayuda de catalizadores quirales, por ejemplo, una reacción en la cual se utilizan los siguientes tres componentes: Isovaleraldehído **20**, Nitrometano **21** y Dimetil malonato **22** en PhMe/MeOH a temperatura ambiente, en presencia de cantidades catalíticas de Ni (II)-bis[(*R,R*)-N,N'-dibencilciclohexano-1,2-diamina]Br₂ (**A**), produjo el nitroéster **23** con un rendimiento del 94 % y un 72 % de exceso enantiomérico. Mediante la reducción del grupo nitro con NaBH₄/NiCl₂·6H₂O, se obtuvo la γ -lactama **24** quiral con un rendimiento del 96 %.

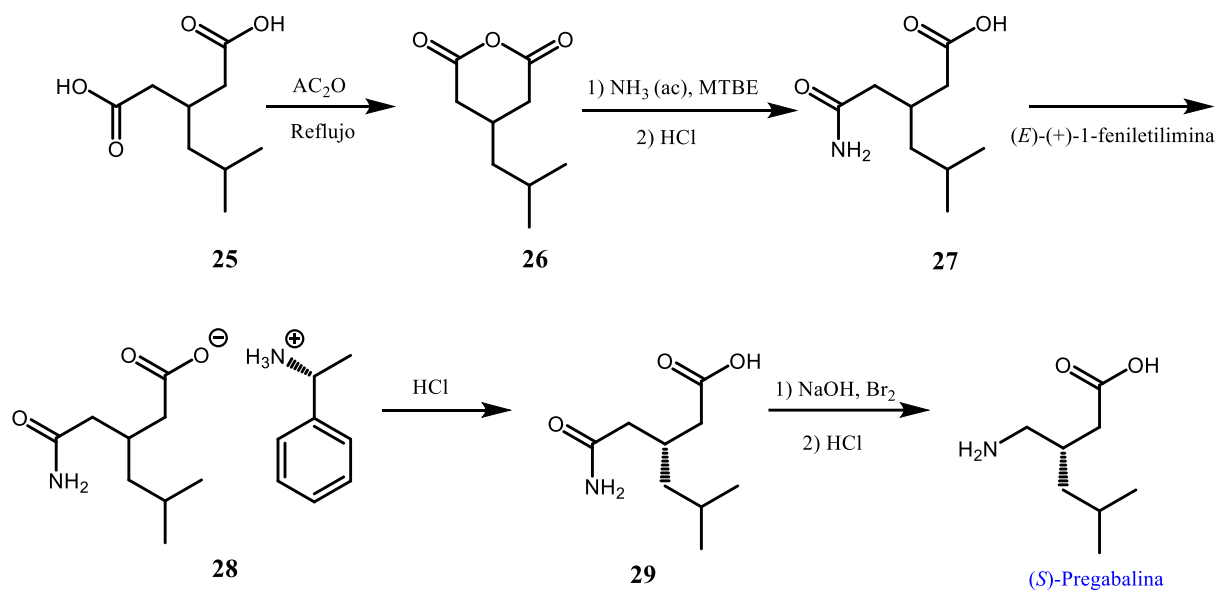
La hidrólisis y la descarboxilación del éster metílico de la γ -lactama **24** produjeron la (*S*)-Pregabalina con un rendimiento del 95 % y un exceso enantiomérico del 72 % (Esquema 4) [21].



Esquema 4. Síntesis de (*S*)-Pregabalina vía reacción de multicomponentes con un catalizador quiral.

Otra metodología a partir de la cual se puede obtener la (*S*)-Pregabalina, es partiendo del ácido 3-isobutilglutárico **25**, y mediante el tratamiento con anhídrido acético a reflujo se convierte en el anhídrido correspondiente **26**. La reacción del anhídrido con NH_4OH produce la monoamida del ácido glutárico **27**, que se resuelve con (*R*)-1-feniletilamina, produciendo la sal de (*R*)-feniletilamina del ácido (*R*)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico **28**. Combinando la sal con un ácido se libera el enantiómero (*R*) **29**. Finalmente, una degradación de Hofmann con Br_2/NaOH proporciona la (*S*)-Pregabalina (Esquema 5) [22].

Una desventaja de este método es que requiere la separación de los dos enantiómeros, dando como resultado de ese modo la pérdida de la mitad del producto, de manera que el coste del proceso es alto.

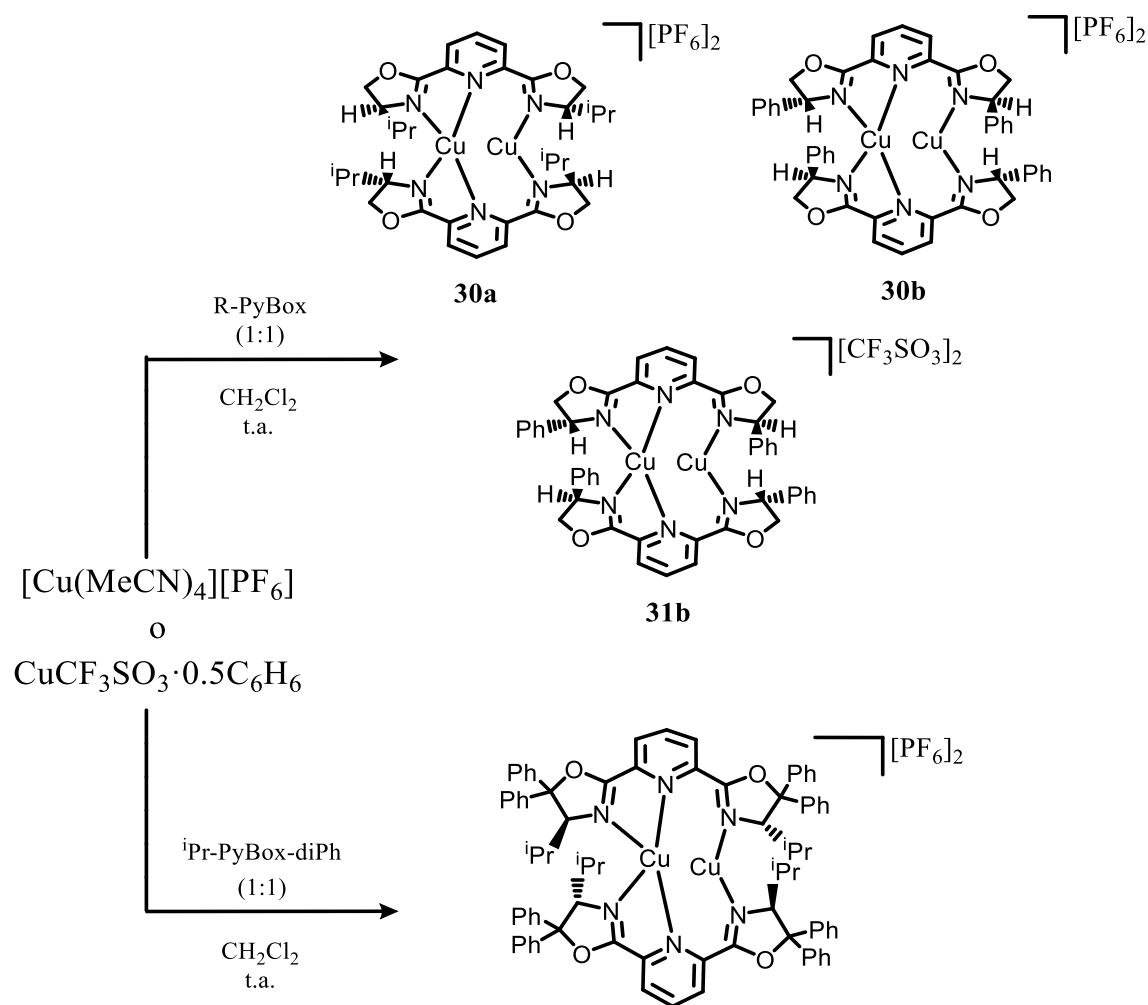


Esquema 5. Síntesis de (*S*)-Pregabalina mediante resolución química.

2.7 Síntesis de complejos de Cobre(I) con ligandos PyBox.

El cobre es un elemento empleado en un amplio espectro de reacciones en síntesis orgánica. En este contexto, los procesos de catálisis asimétrica presentan un gran interés y los complejos quirales de cobre ocupan un lugar destacado en este campo.

La Dra. María Panera en 2010 [23], describió la síntesis de complejos de cobre(I) con ligandos tipo PyBox ópticamente activos, mediante la reacción de los compuestos $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4][\text{PF}_6]$ o $\text{CuCF}_3\text{SO}_3 \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$ con PyBox (iPr-PyBox, Ph-PyBox o iPr-PyBox-diPh) en relación molar (1:1), en diclorometano a temperatura ambiente, lo cual condujo diastereoselectivamente a la formación de los complejos dinucleares **30a**, **30b**, **30c** y **31b** que se aislaron con buen rendimiento (83 – 93 %) (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de los complejos dinucleares **30a**, **30b**, **30c** y **31b**.

Los complejos obtenidos son sólidos de color marrón-granate **30a**, marrón **30b** y **31b** y marrón-anaranjado **30c**. Los complejos **30a** y **30c** son estables al aire mientras que los complejos con el ligando Ph-PyBox, **30b** y **31b**, se oxidan en presencia del oxígeno atmosférico. Todos ellos son solubles en diclorometano, acetona y metanol e insolubles en éter dietílico y hexano.

Las estructuras de los complejos **30a** y **30b** se determinaron a partir de cristales apropiados para el estudio mediante difracción de rayos X de monocristal por difusión lenta de éter dietílico en una disolución de los complejos en diclorometano (**30a**) y acetona (**30b**).

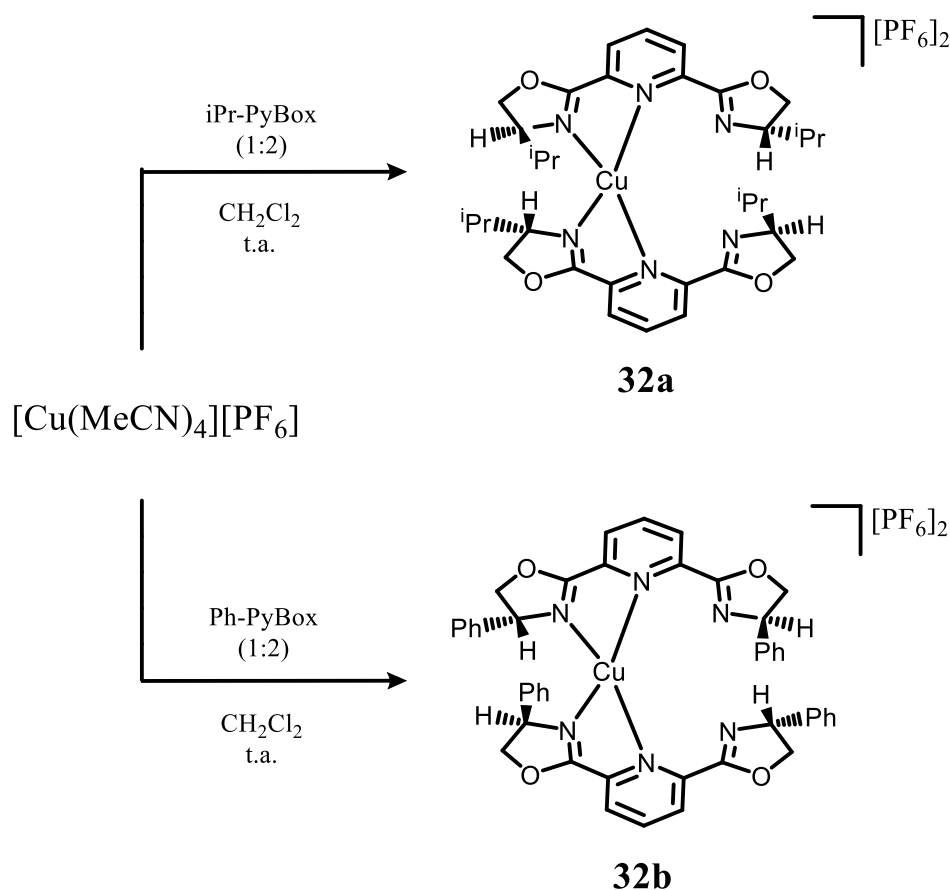
Ambos cationes presentan una estructura dinuclear en la que los dos centros metálicos tienen entornos de coordinación diferentes. El átomo de cobre Cu(I) se encuentra en un entorno pseudotetraédrico, coordinado a dos ligandos PyBox a través de los átomos de nitrógeno del anillo piridina y de uno de los anillos oxazolina. Los ángulos de enlace *N* - Cu(I) - *N* oscilan entre los 78.25(16) ° y los 140.60(17) ° en el complejo 1a y los 81.5(2) ° y 151.6(2) ° en el complejo **30b**. Los ángulos de pinzado *N* (2) - Cu(I) - *N* (3) y *N* (5) - Cu(I) - *N* (6) varían entre 78.25(16) ° y 81.6(2) ° en los dos complejos. Estos valores se encuentran dentro del rango descrito para otros complejos metálicos [24] en los que el ligando PyBox se coordina *K*³-*N*, *N*, *N*.

Otros complejos descritos en esta Memoria, en los que el ligando se coordina *K*²-*N*, *N* a un centro metálico, presentan ángulos de pinzado similares. El átomo de cobre Cu (2) se encuentra enlazado a los dos nitrógenos imínicos restantes en un entorno prácticamente lineal, presentando un ángulo de enlace *N* (1) - Cu (2) - *N* (4) de 176.6(2) ° (**30a**) y de 178.9(3) ° (**30b**).

En ambos complejos se observa que los ligandos PyBox han perdido la planaridad. Uno de los anillos oxazolina de cada ligando rota entorno al enlace carbono-carbono que lo une al anillo de piridina de modo que los átomos de nitrógeno *N* (1) y *N* (4) quedan enlazados al átomo de cobre 2 en una disposición prácticamente "lineal".

De igual forma la Dra. Panera describió los resultados obtenidos al realizar una modificación de la relación molar (1:2) en la reacción del complejo [Cu (MeCN)₄][PF₆] con iPr-PyBox o Ph-

PyBox lo que da lugar a la formación de los complejos $[\text{Cu}(\text{iPr-pybox})_2][\text{PF}_6]$ (**32a**) y $[\text{Cu}(\text{Ph-pybox})_2][\text{PF}_6]$ (**32b**) con rendimientos moderados (51 y 65 %, respectivamente) (Esquema 7).



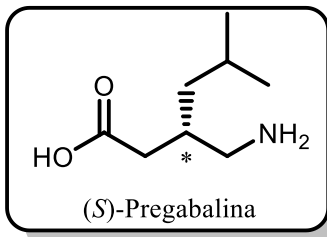
Esquema 7. Síntesis de los complejos mononucleares **32a** y **32b**.

Estos complejos son sólidos de color granate **32a** y marrón **32b**. Son estables al aire, solubles en diclorometano, acetona y metanol e insolubles en éter dietílico y hexano. Los intentos realizados para obtener cristales de los complejos **32a** y **32b** para su estudio por difracción de rayos X de monocristal han sido infructuosos, obteniéndose cristales de las especies dinucleares **30a** o **30b**. Sin embargo, la gran tendencia del cobre(I) a presentar entornos de coordinación tetraédricos permite proponer una estructura en la que los dos ligandos PyBox se coordinan K^2-N, N al mismo centro metálico a través de los nitrógenos de la piridina y de un anillo oxazolina.

3. OBJETIVOS

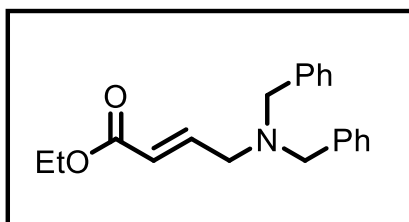
3.1 Objetivo general.

Realizar la síntesis de (*S*)-Pregabalina vía una reacción de adición conjugada 1-4 enantioselectiva catalítica usando complejos bidentados y tridentados de cobre.

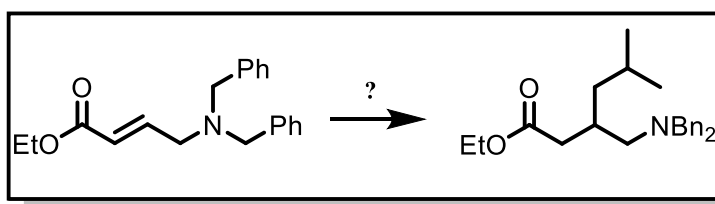


3.2 Objetivos particulares.

- Realizar la síntesis del (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo sobre el cual se realizará la reacción de adición enantioselectiva catalítica.

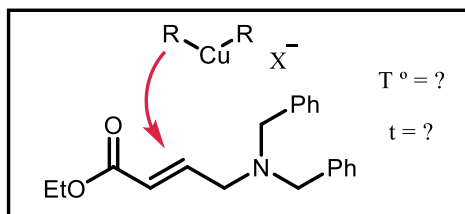


- Realizar una exploración de la reacción de adición 1-4 enantioselectiva catalítica con la finalidad de encontrar las condiciones de reacción.

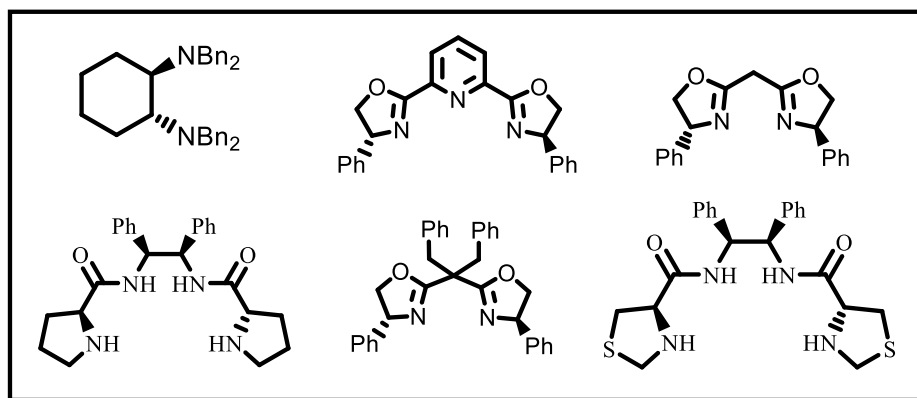


- Encontrar el tiempo de reacción en el cual se obtenga el mejor rendimiento.

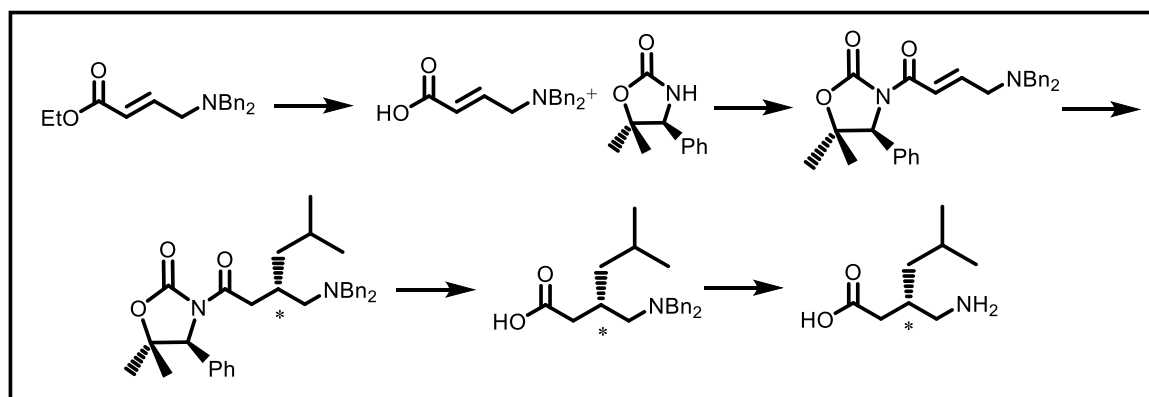
- Encontrar la temperatura a la cual se obtenga una mayor estereoselectividad.



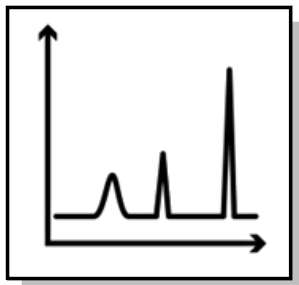
- Estudiar el comportamiento de la reacción en base al uso de diferentes catalizadores quirales con simetría C₂.



- Desarrollar un método sintético para obtener el enantiómero S y en base al tiempo de retención de los productos obtenidos establecer su configuración absoluta.



- Determinar la relación enantiomérica de los compuestos obtenidos, mediante HPLC utilizando una columna quiral.



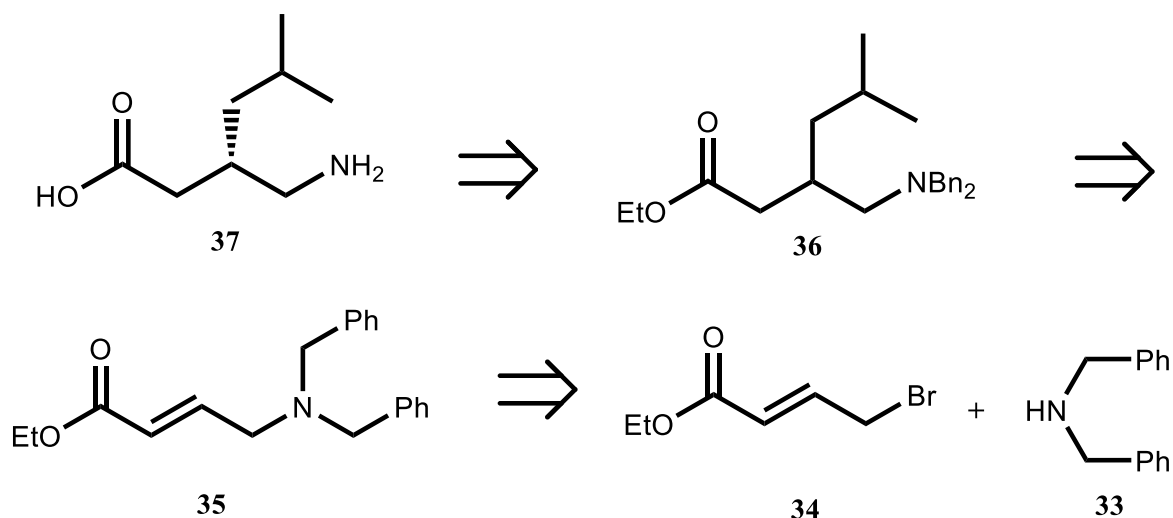
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Síntesis de (S)-Pregabalina vía una reacción enantioselectiva catalítica.

Se propone el siguiente análisis retrosintético (Esquema 8), para la obtención de la (S)-Pregabalina **37**, mediante la desprotección del grupo amino y del éster presentes en el derivado β -sustituido **36**, a través de una hidrogenación catalítica e hidrólisis básica respectivamente.

El derivado β -sustituido **36** se obtendrá a partir de la reacción de adición 1-4 enantioselectiva catalítica usando complejos bidentados y tridentados de cobre sobre el éster (E)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo **35**.

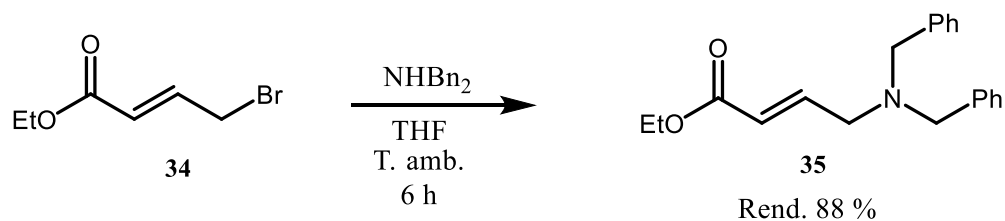
El éster (E)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo **35**, se obtendrá vía una reacción de sustitución nucleofílica a partir de la reacción entre el halogenuro de alquilo **34** y la respectiva amina **33**.



Esquema 8. Análisis retrosintético para la obtención de (S)-Pregabalina.

4.2 Síntesis de (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo. **35**

El trabajo de investigación inició con la preparación del (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo **35**, a partir del bromocrotonato de etilo **34** y dibencilamina **33** en THF, durante seis horas a temperatura ambiente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y Hexano: Acetato de etilo (99:1 a 95:5) como eluyente para obtener el éster (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo **35** como un líquido aceitoso de color amarillo, con un rendimiento del 88 % (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis del éster (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo.

En su espectro de RMN ^1H del éster (*E*)-4-(dibencilamino)but-2-enoato de etilo **35** se observa en 1.28 ppm una señal triple (t) con una constante de acoplamiento de 7.0 Hz que corresponde al grupo metilo del grupo éster, en 3.18 ppm se observa una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 6.0 y 2.0 Hz que se asignó al metileno unido al nitrógeno, en 3.58 ppm se observa una señal simple que integra para cuatro hidrógenos y que se asignó a los metilenos del grupo bencilo, en 4.18 ppm se observa una señal cuádruple (q) con una constante de acoplamiento de 7.0 Hz que corresponde al metileno del grupo éster, en 6.04 ppm una señal doble (d) con una constante de acoplamiento de 15.5 Hz correspondiente al H_a , en 6.99 ppm se observa una señal doble de triples (dt) con constantes de acoplamiento de 15.5 y 6.0 Hz que corresponde al H_b .

En su espectro de ^{13}C se observa la señal característica del grupo carbonilo en 166.3 ppm, los carbonos olefínicos en 146.4 y 122.8 ppm, una señal en 54.2 ppm que corresponde al metileno unido al grupo amino y en 58.2 ppm una señal que corresponde al metileno del grupo bencilo, como se muestra en las figuras 10 y 11.

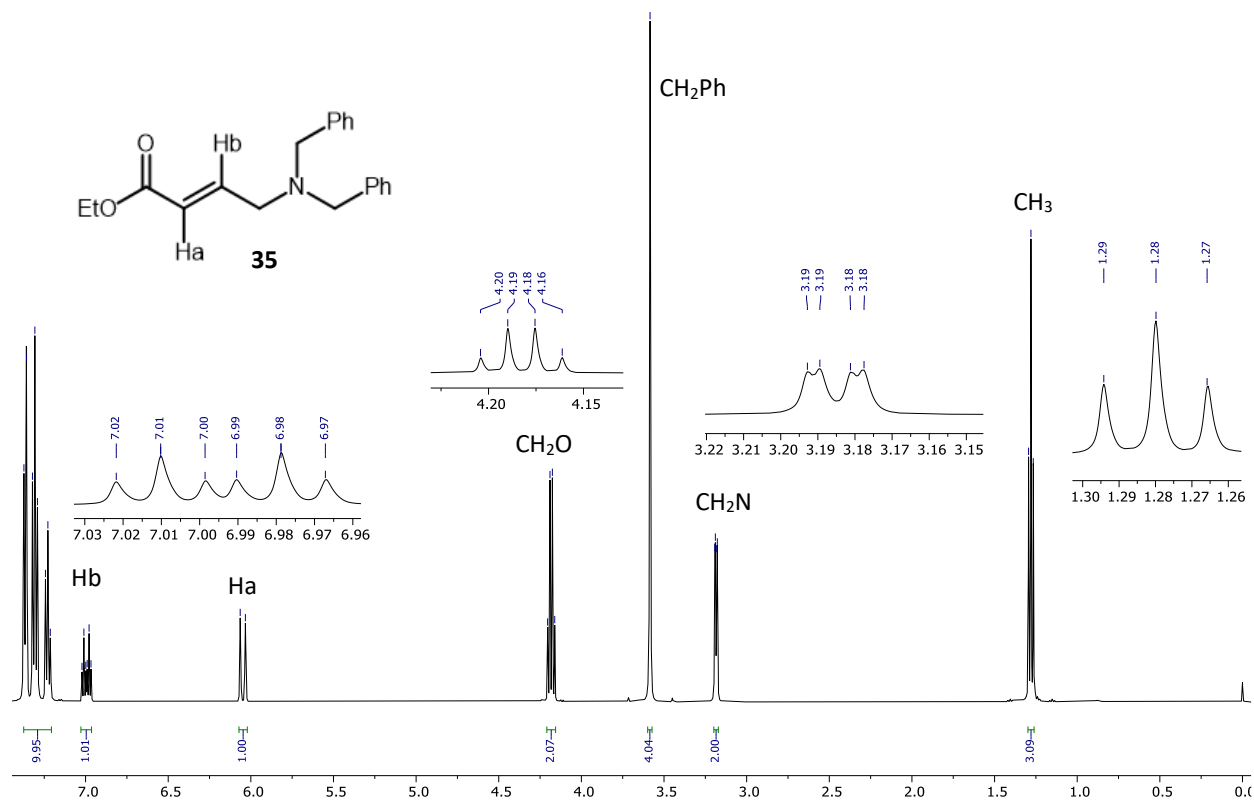


Figura 10. Espectro de RMN ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **35**.

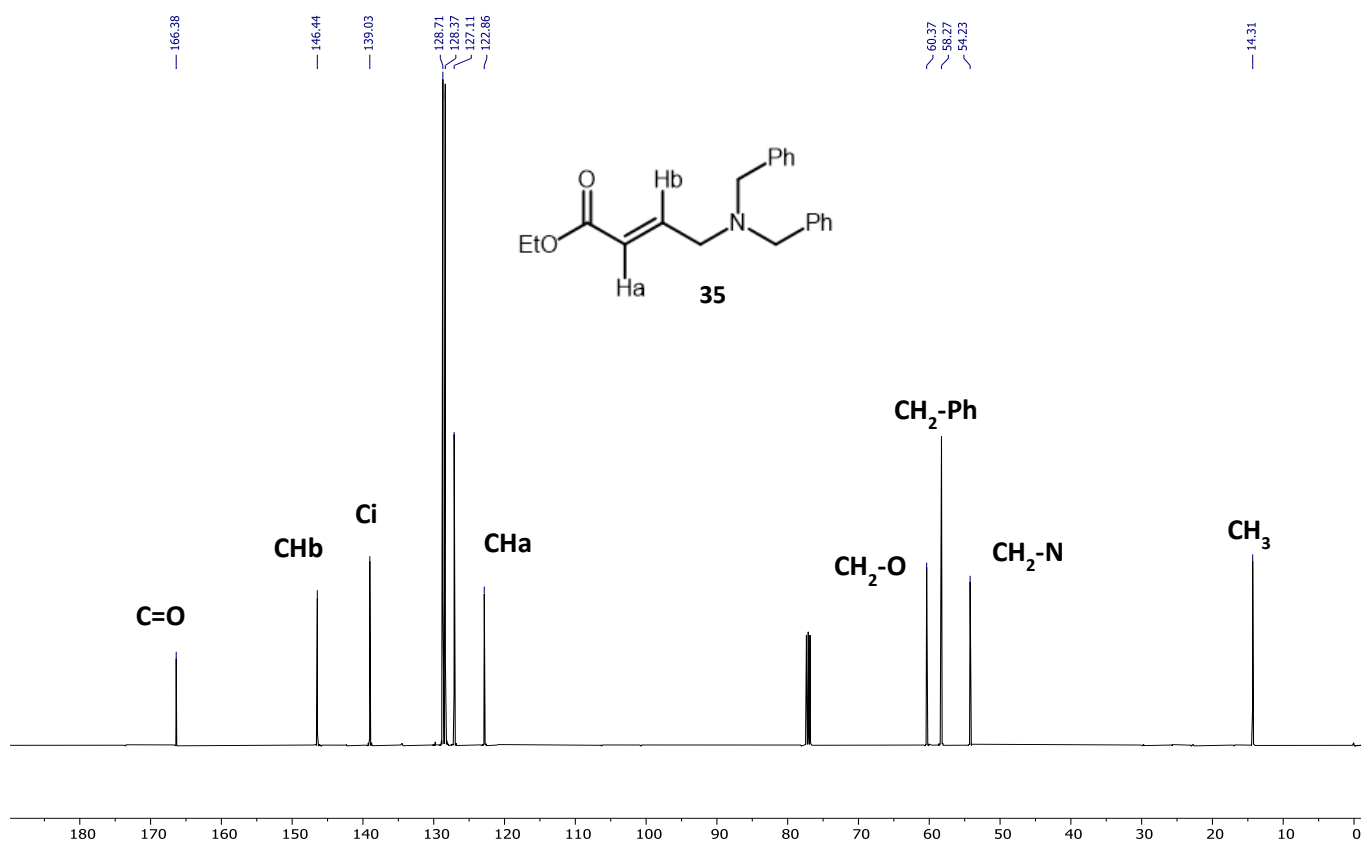


Figura 11. Espectro de RMN ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **35**.

4.3 Síntesis de catalizadores quirales.

Una vez sintetizado el sustrato **35** se procedió a realizar la síntesis de seis catalizadores quirales (Figura 12). Dichos catalizadores son bi, tri y tetradentados, los cuales poseen simetría C₂, esto con el objetivo de limitar los posibles estados de transición, ya que éstos pueden proporcionar entornos electrónicos y estereoquímicos que controlen la estereoselectividad del proceso catalítico.

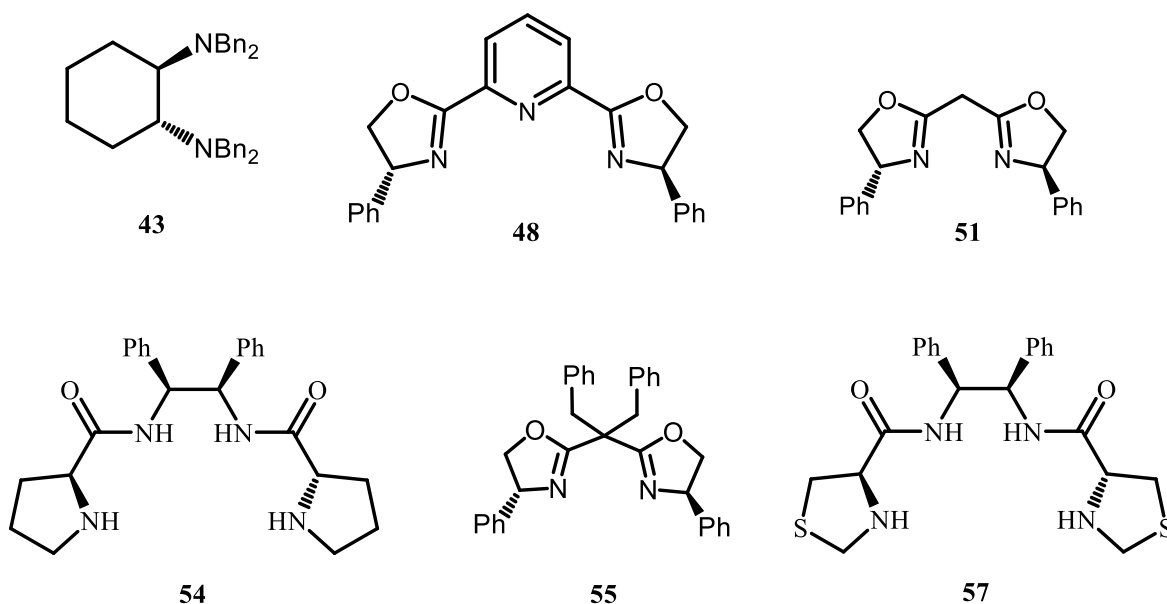
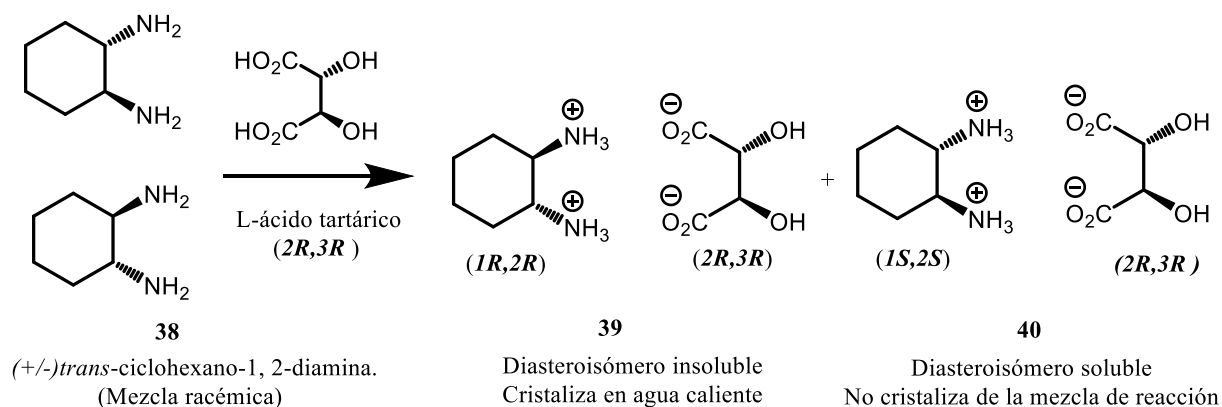


Figura 12. Catalizadores quirales sintetizados para su aplicación en las reacciones enantioselectivas catalíticas.

4.3.1 Síntesis de (1*R*,2*R*)-*N*1, *N*1, *N*2, *N*2-tetrabencilciclohexano-1,2-diamina. **43**

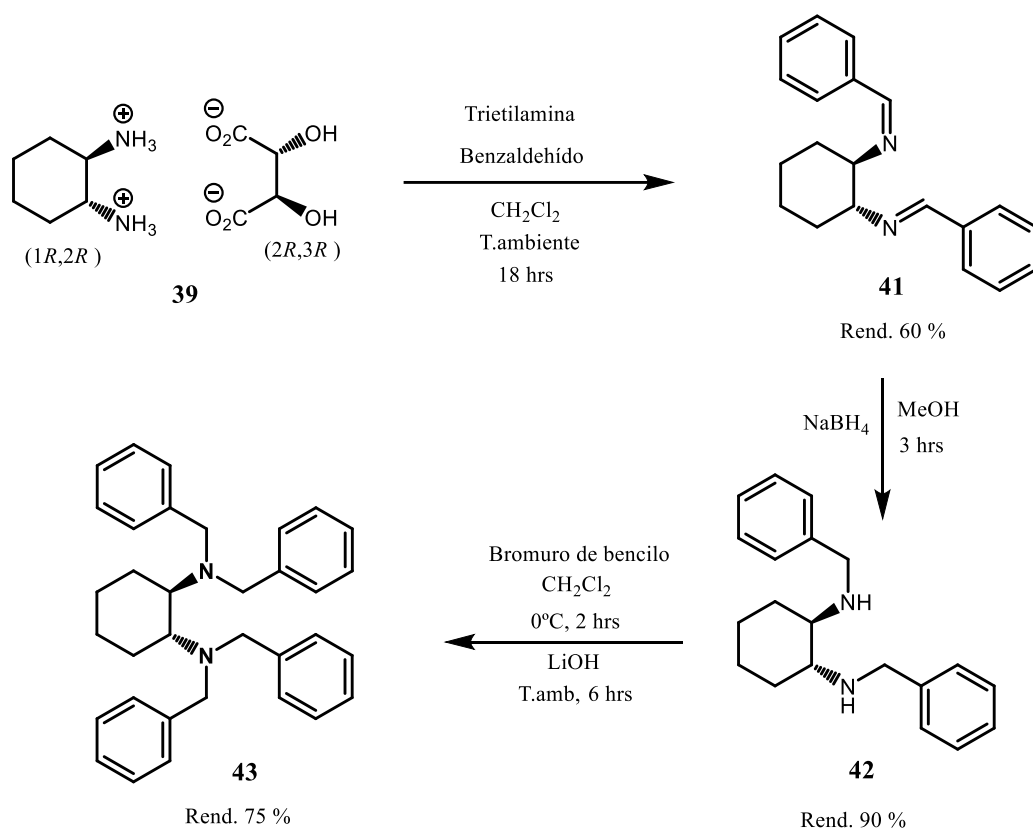
Para la síntesis del catalizador **43** primero se realizó su resolución química de la (+/-) *trans*-ciclohexano-1, 2 -diamina **38**, utilizando el método descrito por Walsh (Esquema 10) [25]. En el cual se disolvió *L*- ácido tartárico en agua y se calentó a 95 ° C, cuando la disolución llegó a esa temperatura se adicionó gota a gota la (+/-) *trans*-ciclohexano-1, 2 -diamina **38** formándose un precipitado el cual fue necesario disolver con un poco más de agua caliente toda vez que se formó hasta terminar con la adición de la diamina. La disolución se tornó de color naranja, se dejó enfriar y se formaron cristales blancos los cuales se filtraron y lavaron con agua fría obteniendo así el compuesto de interés (1*R*, 2*R*) **39**.



Esquema 10. Resolución química de la (+/-) *trans*-ciclohexano-1, 2 -diamina.

Una vez que se llevó a cabo la resolución química mencionada anteriormente, se procedió a realizar la síntesis del compuesto **43** a partir del compuesto **39**. La primera etapa consistió en hacer reaccionar el compuesto **39** con benzaldehído en CH₂Cl₂ en presencia de trietilamina a temperatura ambiente durante 18 horas, obteniendo la imina correspondiente **41** en un 60 % de rendimiento. Posteriormente se realizó una reducción al compuesto **41** utilizando NaBH₄ en MeOH, obteniendo el producto **42** con un rendimiento del 90 %. Finalmente se llevó a cabo una reacción de alquilación, la cual se realizó al adicionar bromuro de bencilo en frío a una disolución de la diamina secundaria **42** en CH₂Cl₂.

anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y posteriormente se colocó a temperatura ambiente para realizar una subsecuente adición de hidróxido de litio monohidratado y continuar con la agitación durante 6 horas más para obtener el producto **43** como un producto sólido de color blanco y con un rendimiento del 75 % (Esquema 11) [26].



Esquema 11. Síntesis del compuesto **43**.

En su espectro de RMN ^1H del compuesto **43**, se observan un par de señales dobles (d) en 3.74 y 3.33 ppm cada una con una constante de acoplamiento de 14.0 Hz que corresponden a los metilenos de los grupos bencilo, de igual forma se observan dos señales dobles (d) en 2.67 y 2.08 ppm con constantes de acoplamiento de 10.0 y 5.0 Hz respectivamente que corresponden a los hidrógenos de los metinos unidos a los grupos amino.

En su espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 140.6 ppm para los carbonos cuaternarios de los grupos fenilo, en 58.2 ppm se observa una señal para los carbonos de los metinos unidos a los grupos amino, de igual forma se observa una señal en 53.2 ppm para los carbonos de los metilenos de los grupos bencilo, y por último se observan dos señales en 25.9 y 24.9 ppm que corresponden a los carbonos de los cuatro metilenos que se encuentran en el ciclohexano, como se observa en las figuras 13 y 14.

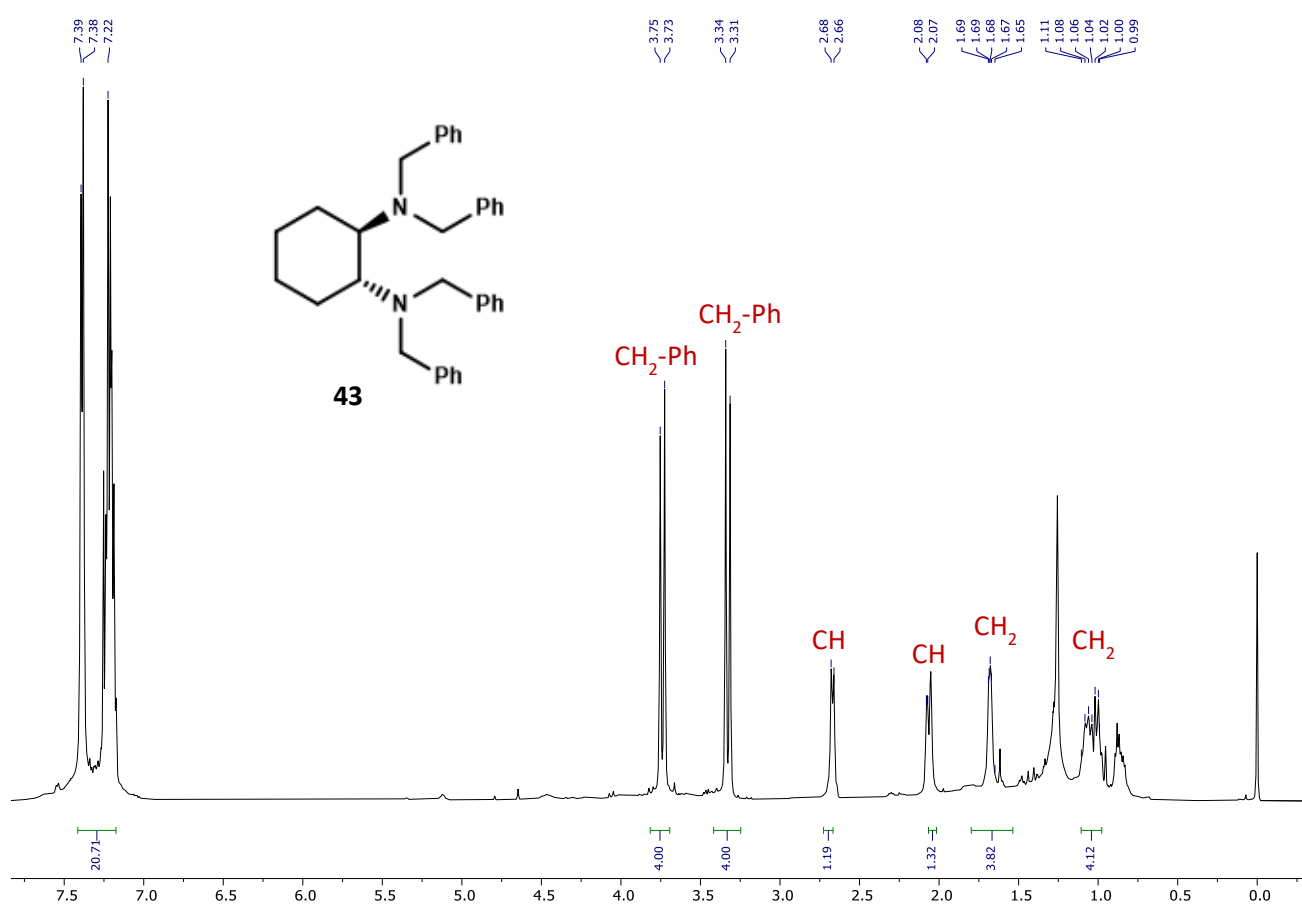


Figura 13. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **43**.

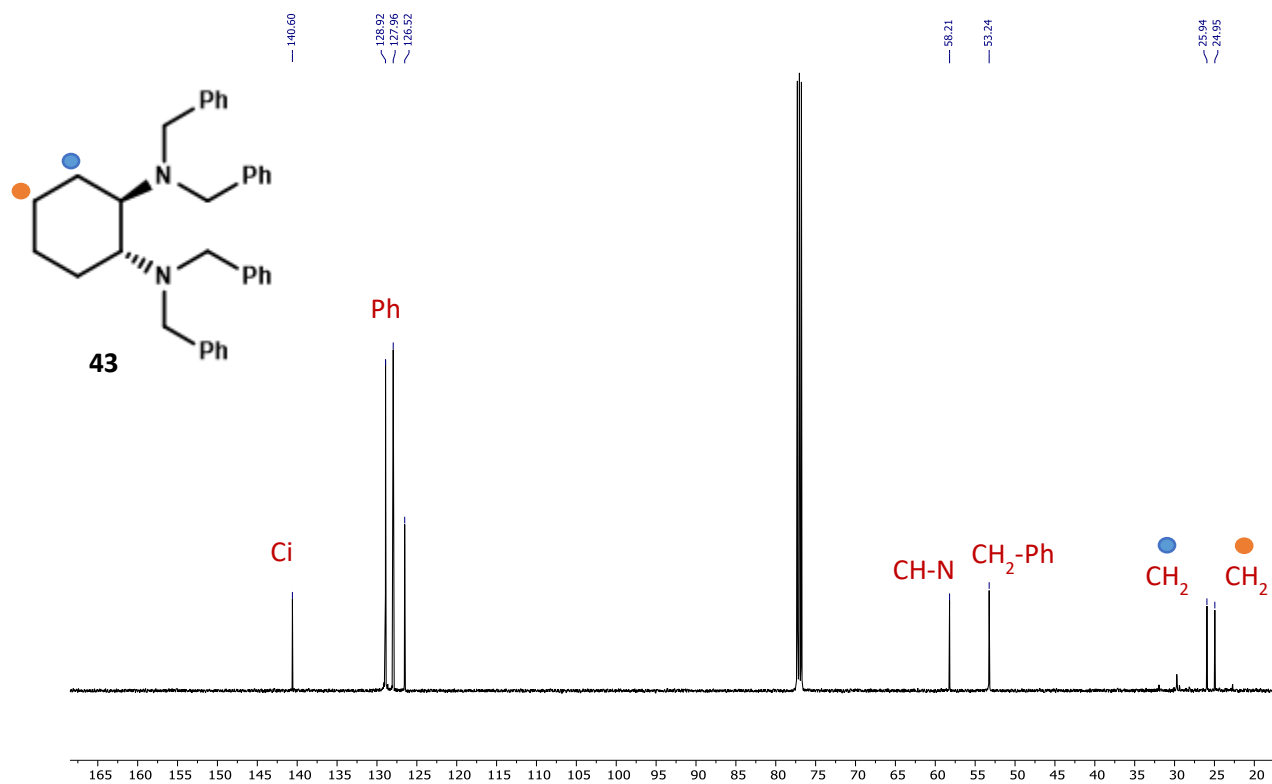
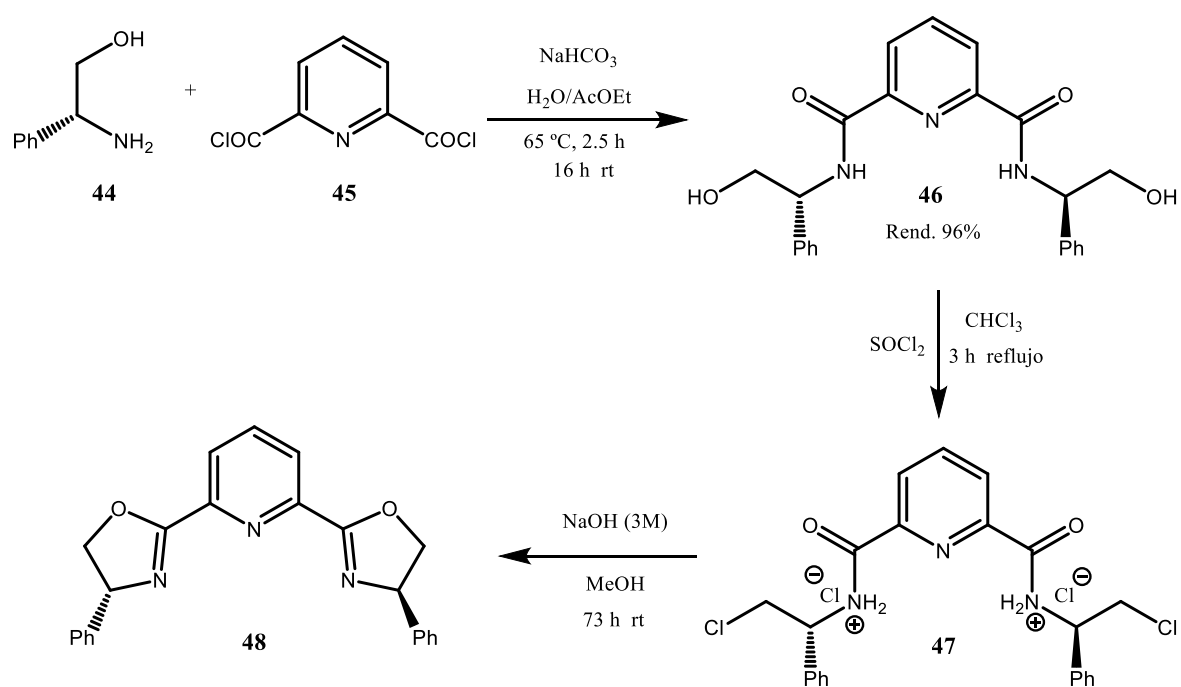


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **43**.

4.3.2 Síntesis de 2,6-bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) piridina. **48**

El catalizador tipo PyBox **48** fue preparado a partir del dicloruro de dicarbonilpiridina **45** siguiendo la metodología descrita por Towers [27]. La primera reacción se llevó a cabo utilizando NaHCO₃ en H₂O mezcla sobre la cual se adicionó (*R*)-(-)-fenilglicinol **44** disuelto en AcOEt. La mezcla se agitó a 65°C y posteriormente, se agregó el dicloruro de dicarbonilpiridina **45** disuelto en cloroformo, obteniendo así el producto **46** en un rendimiento del 96 %. Posteriormente se generó el respectivo clorhidrato de la diamida **46** utilizando cloruro de tionilo en cloroformo y agitando a reflujo durante 3 horas, obteniendo el producto **47** como un sólido beige en rendimiento cuantitativo. La última etapa fue una reacción de ciclación en la cual el clorhidrato **47** se disolvió en metanol y se trató con una solución acuosa de NaOH 3M agitándose a temperatura ambiente durante 73 horas, obteniendo así el producto **48** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis del compuesto **48**.

En su espectro de RMN ^1H del catalizador quiral **48**, se observa en 8.35 ppm una señal doble (d) con una constante de acoplamiento de 8.0 Hz que corresponde a dos de los hidrógenos aromáticos presentes en el anillo de la piridina, de igual forma en 7.92 ppm se observa una señal triple (t) con una constante de acoplamiento de 7.9 Hz que corresponde a otro hidrógeno aromático presente en el anillo de piridina, en 5.46 y 4.93 ppm se observa un par de señales doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 9.0 y 10.5 Hz que corresponden a los hidrógenos de los grupos metileno, de igual forma en 4.43 ppm se observa una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 8.6 y 9.0 Hz que corresponde a los hidrógenos presentes en los grupos metino enlazados a los grupos fenilo.

En su espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 163.5 ppm que corresponde a los carbonos de los grupos C=N, en 141.7 y 137.4 ppm las señales para los carbonos cuaternarios unidos al átomo de nitrógeno presentes en el anillo de la piridina, en 126.3 ppm se observa una señal para los CH del anillo de piridina, también se observa una señal en 75.5 ppm que pertenece a los carbonos de los CH_2 y por último se observa una señal en 70.3 que corresponde a los carbonos de los CH unidos a los grupos fenilo, como se observa en las figuras 15 y 16.

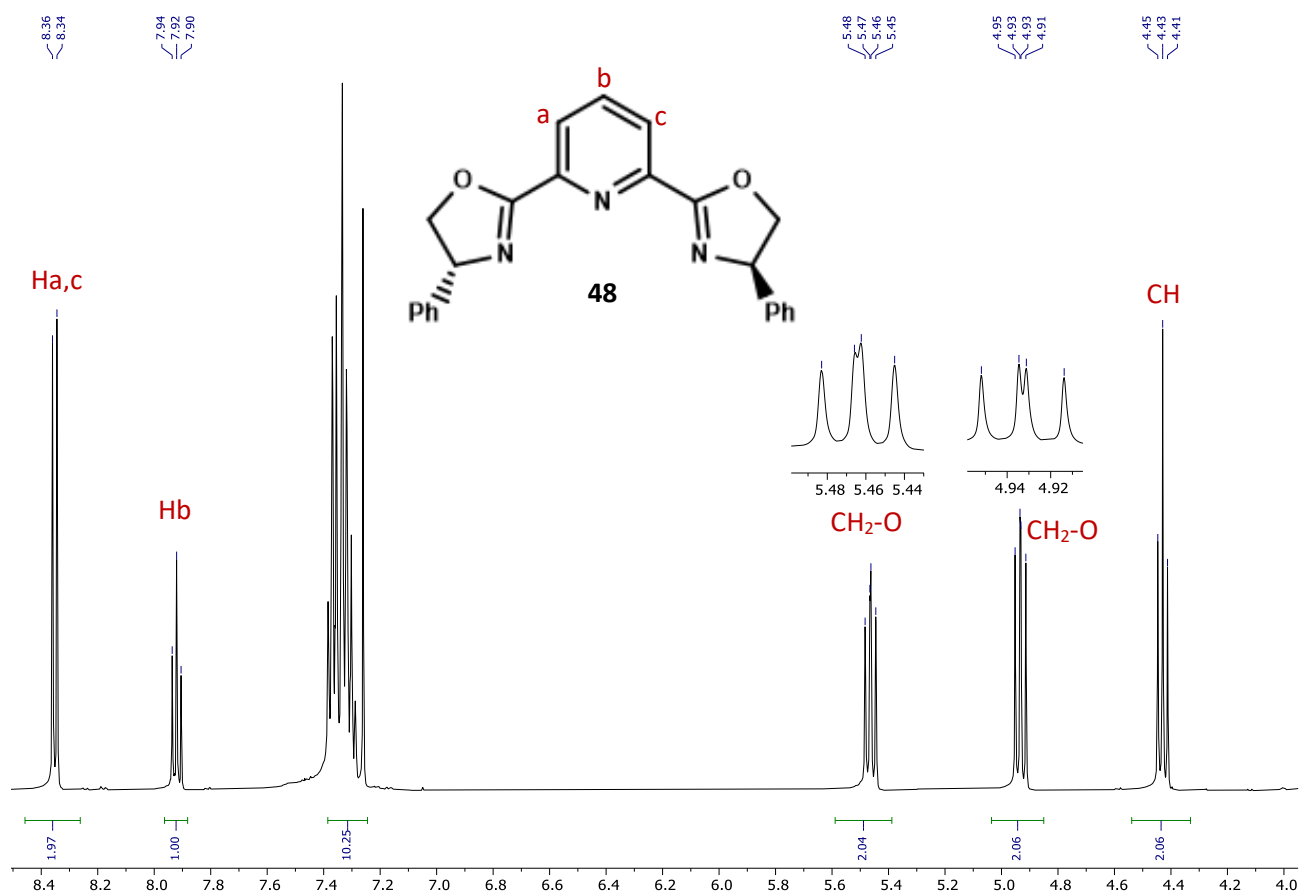


Figura 15. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **48**.

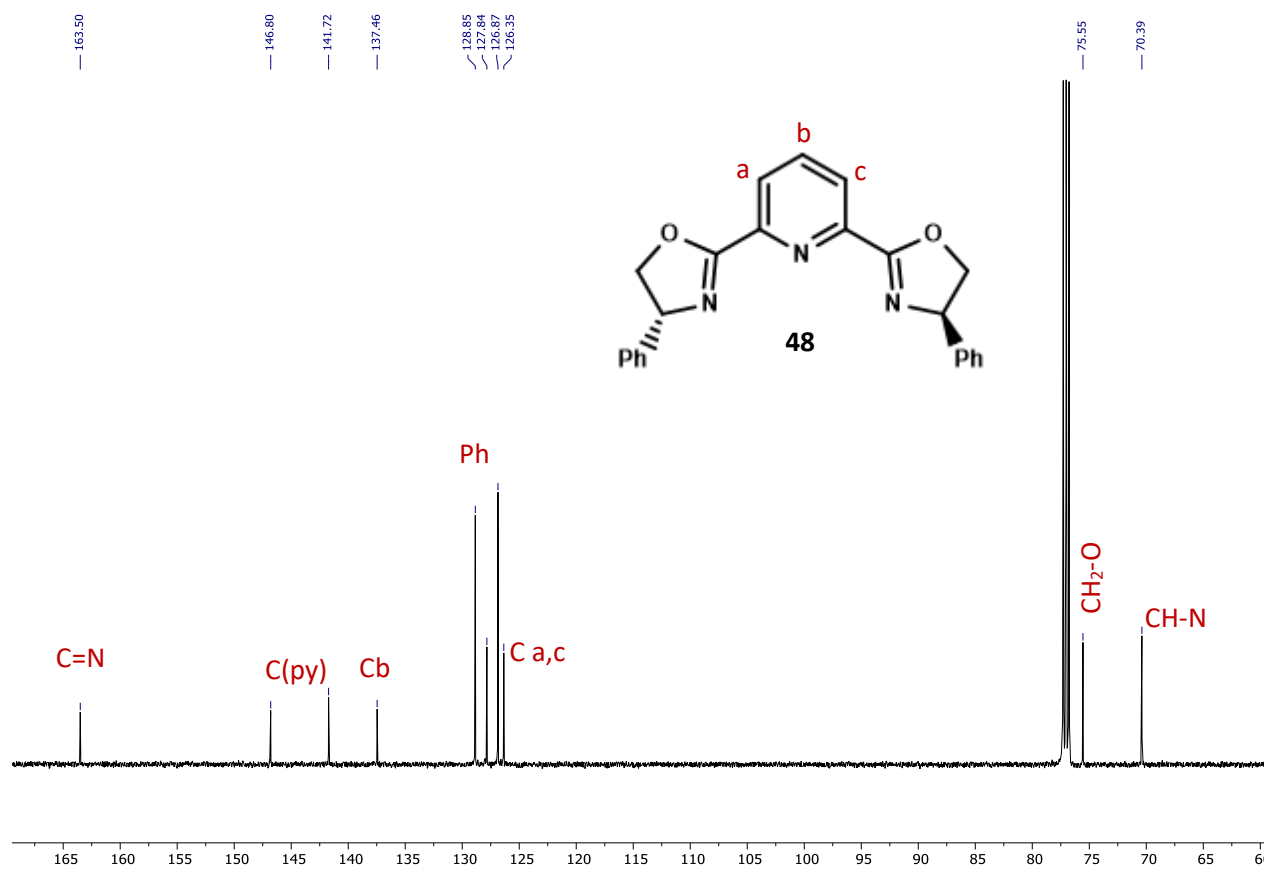
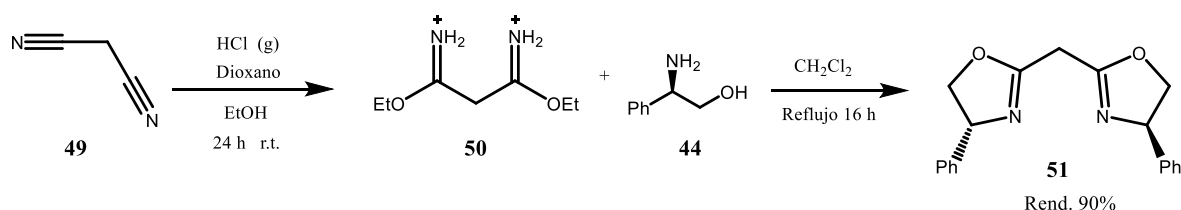


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **48**.

4.3.3 Síntesis de Bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) metano. **51**

El catalizador tipo Box **51** se obtuvo a partir de malonitrilo **49**, haciéndolo reaccionar con cloruro de hidrógeno en EtOH y dioxano durante 24 horas, obteniendo el producto **50** como un sólido blanco. Posteriormente el compuesto **50** se hizo reaccionar con (*R*)-(-)-fenilglicinol **44** en CH₂Cl₂ y se reflujo durante 16 horas, obteniendo así el producto esperado **51** como un aceite viscoso de color marrón con un rendimiento de 90 % (Esquema 13) [28].



Esquema 13. Síntesis del compuesto **51**.

En el espectro de RMN ¹H del catalizador quiral **51** se observa en 5.26 ppm una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 9.0 y 10.0 Hz la cual integra para dos hidrógenos los cuales pertenecen a los dos metinos unidos a los grupos fenilo (2CH-Ph), en 4.69 se observa una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 10.0 y 8.5 Hz que corresponde a uno de los grupos metileno unidos al átomo de oxígeno (CH₂-O), en 5.26 ppm se observa una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 10.0 y 8.5 Hz que corresponde al otro grupo metileno unido al átomo de oxígeno (CH₂-O), por último se observa una señal simple (s) en 3.58 ppm la cual pertenece a los hidrógenos presentes en el grupo metileno (CH₂).

En su espectro de RMN de ¹³C se observa una señal en 168.5 ppm que corresponde a los carbonos de los grupos C=N, en 138.7 ppm una señal para los carbonos cuaternarios (Ci), en 128.6, 127.5, 126.7 ppm las señales de los carbonos aromáticos (Ph), en 65.6 ppm una

señal para los carbonos de los grupos CH-N, en 56.0 ppm una señal para los carbonos CH₂-O y por último una señal en 29.7 ppm que corresponde al carbono CH₂, como se observa en las figuras 17 y 18.

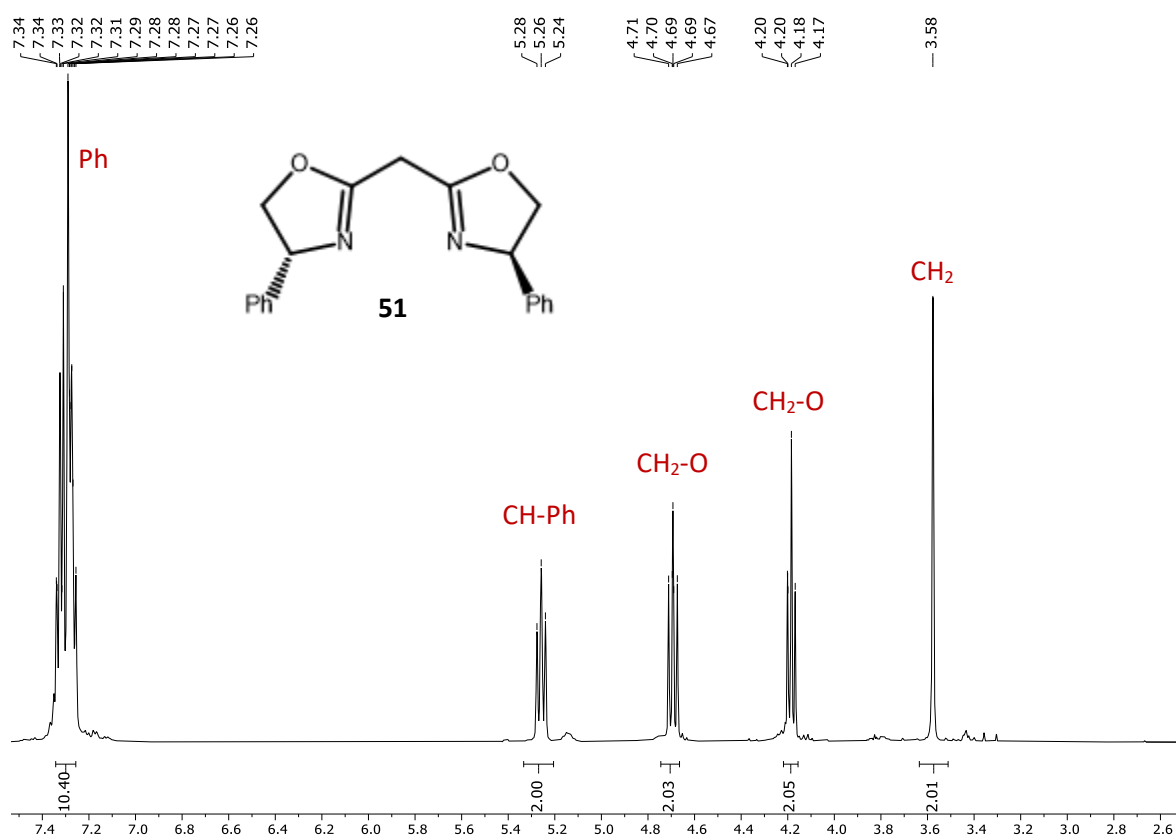


Figura 17. Espectro de RMN ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **51**.

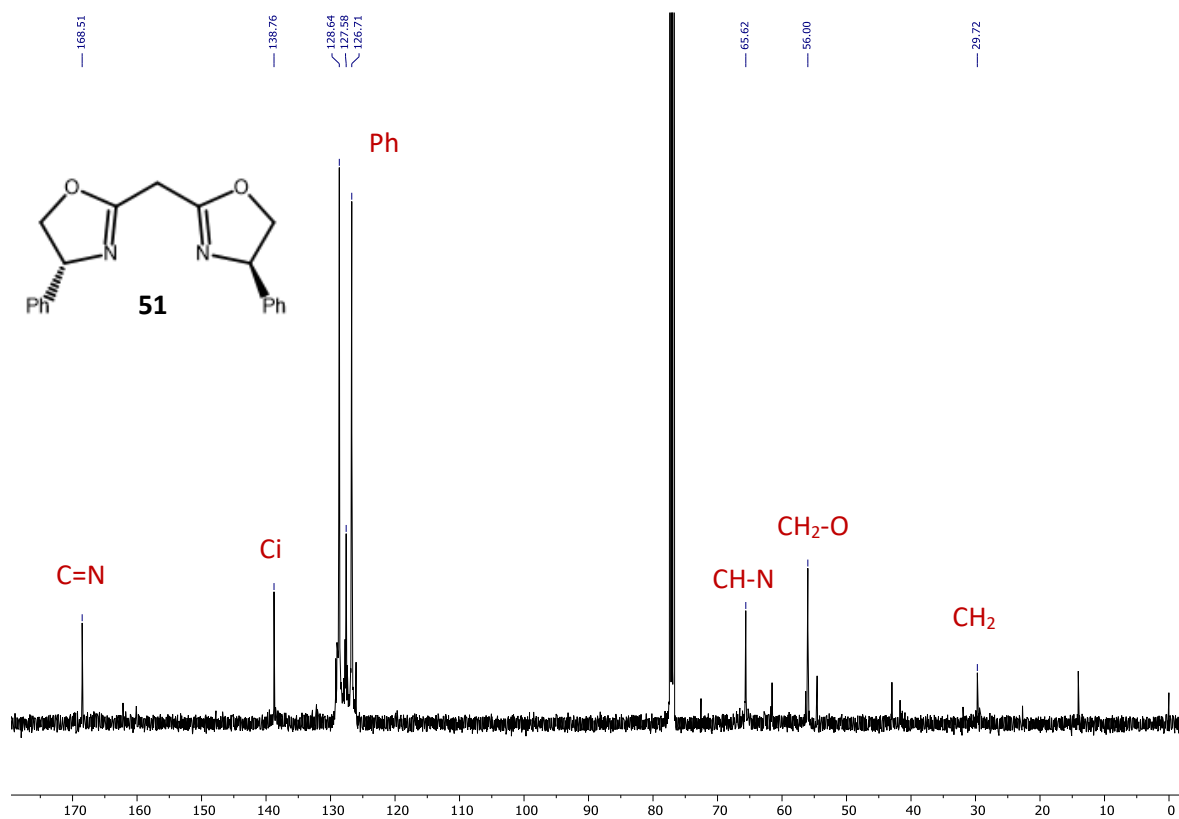
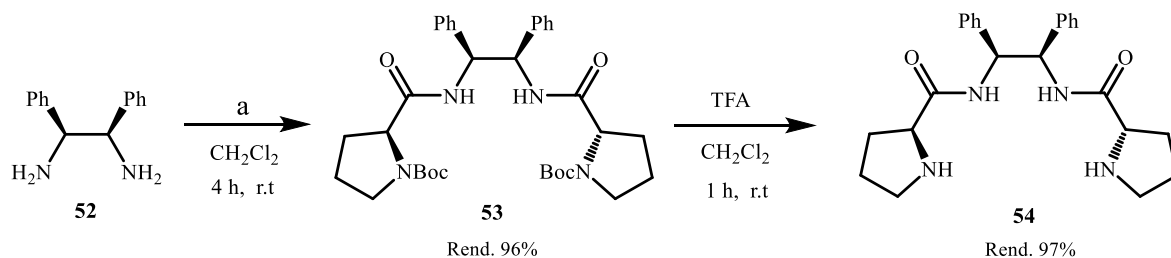


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **51**.

4.3.4 Síntesis de (2*S*,2'*S*) -N, N'-((1*R*,2*S*)-1,2-difeniletano-1,2-diil) bis(pirrolidina-2-carboxamida). **54**

La síntesis del catalizador **54** se obtuvo utilizando el método descrito por Xiong [29]. El compuesto **54** fue preparado a partir de la (1*R*,2*R*)- difeniletilendiamina **52**. La primera etapa inició preparando una solución del ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil) pirrolidina-2-carboxílico en CH₂Cl₂ con una posterior adición de trietilamina y cloruro de isobutilo en frío, la mezcla se agitó durante 15 minutos y después de este tiempo se añadió la (1*R*,2*R*)-difeniletilendiamina **52**, después de agitar durante 4 horas más se obtuvo el producto **53** en un rendimiento del 96 %. La siguiente etapa consistió en realizar una desprotección del producto **53** utilizando ácido trifluoroacético (TFA) y agitación durante una hora. Posteriormente al producto obtenido se le ajustó el pH=12 utilizando una solución acuosa de NaOH 2 M, obteniendo así el producto **54** como un sólido de color blanco con un rendimiento del 97 % (Esquema 14).



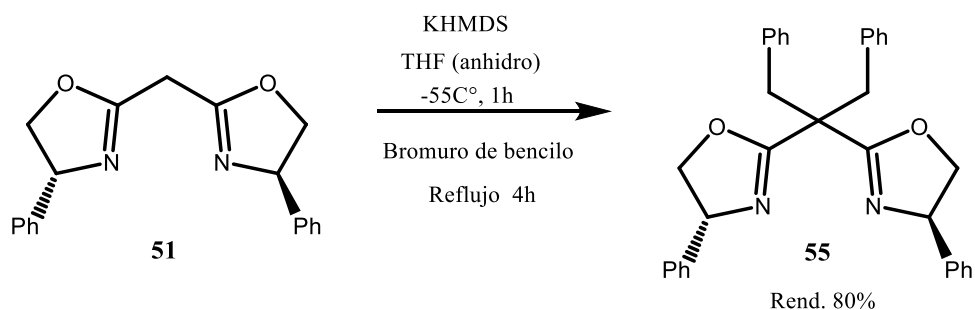
a: Ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico, trietilamina, cloruro de isobutilo.

Esquema 14. Síntesis del compuesto **54**.

4.3.5 Síntesis de (4*R*,4'*R*) -2,2'-(1,3-difenilpropano-2,2-diil) bis (4-fenil-4,5 dihidrooxazol).

55

La síntesis del catalizador **55** se obtuvo utilizando el método descrito por Pedrosa [30]. El compuesto **55** fue preparado a partir del catalizador quiral Box **51**. Para esto se hizo reaccionar el Bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) metano **51** disuelto en THF anhidro, a – 55 °C, con la base Hexametildisilil amiduro de potasio durante 1 h. A continuación, se añadió bromuro de bencilo y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h más, obteniendo así el compuesto **55** como un aceite viscoso incoloro con un rendimiento del 80 % (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis del compuesto **55**.

En el espectro de RMN ^1H del catalizador **55**, se observa en 5.17 ppm una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 8.0 y 9.5 Hz que integra para dos hidrógenos y que corresponden a CH-Ph, en 4.62 ppm una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 8.5 y 9.5 Hz que corresponde a uno de los metilenos unidos al átomo de oxígeno ($\text{CH}_2\text{-O}$), de igual forma en 4.01 ppm una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 8.5 y 9.5 Hz que integra para dos hidrógenos presentes en el otro grupo metileno unido al átomo de oxígeno ($\text{CH}_2\text{-O}$) y por último en 3.51 ppm se observa una señal cuádruple (q) con una constante de acoplamiento de 14.5 Hz la cual corresponde a los dos metilenos presentes en los grupos bencilos ($2\text{CH}_2\text{-Ph}$).

En su espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 167.8 ppm para los carbonos cuaternarios C=N, una señal en 75.0 ppm que corresponde a los carbonos de los metilenos unidos a los átomos de oxígeno ($\text{CH}_2\text{-O}$), en 69.6 ppm una señal que pertenece a los carbonos de los metinos unidos al grupo fenilo (CH-Ph), una señal en 48.8 ppm la cual pertenece al carbono cuaternario en el cual se encuentran los dos grupos bencilo (C-Bn_2) y por último una señal en 39.3 ppm la cual corresponde a los carbonos de los metilenos de los grupos bencilo ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), como se observa en las figuras 19 y 20.

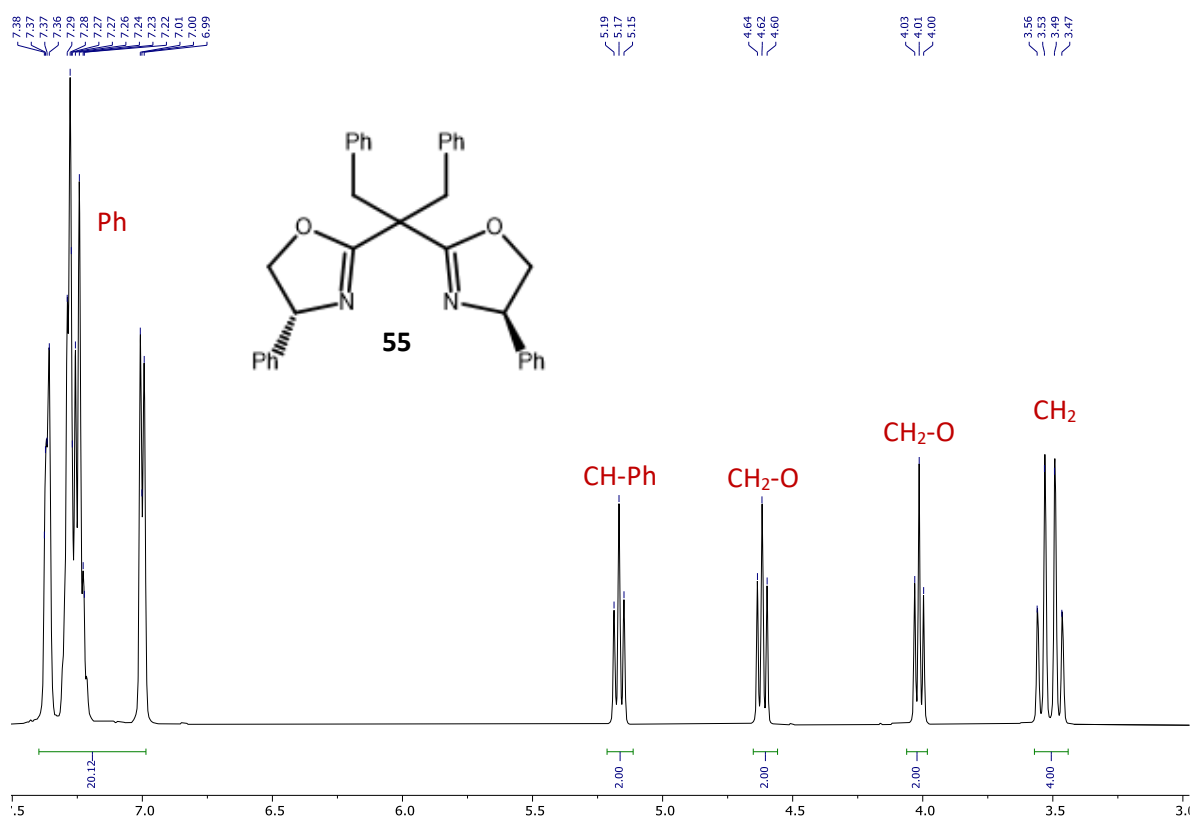


Figura 19. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto 55.

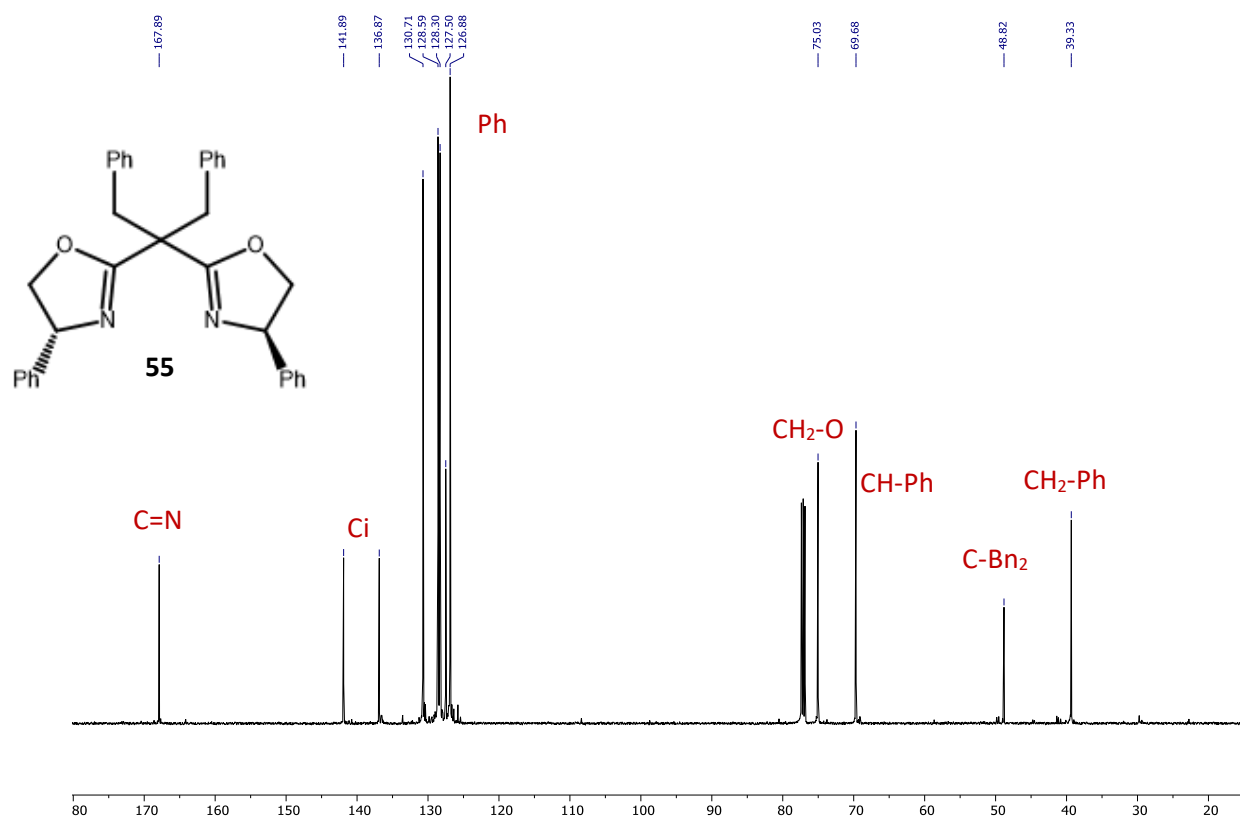
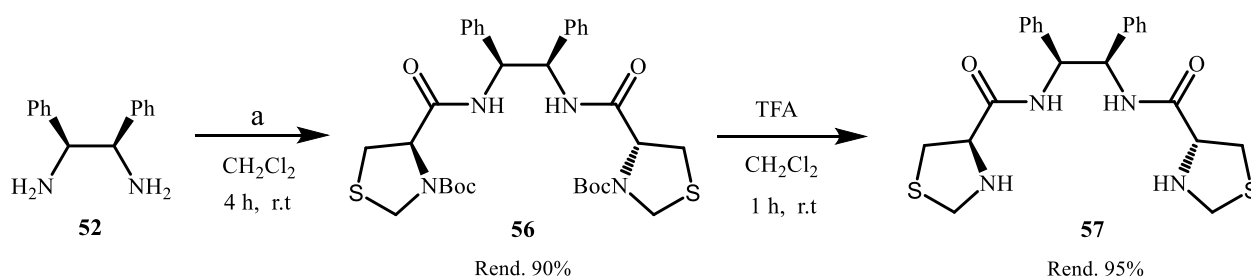


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **55**.

4.3.6 Síntesis de (4*R*,4'*R*) -N, N'-((1*R*,2*S*) -1,2-difeniletano-1,2-diil) bis(tiazolidina-4-carboxamida).**57**

La síntesis del catalizador **57** se obtuvo utilizando el método descrito por Xiong [29]. El compuesto **57** fue preparado a partir de la (1*R*,2*R*)- difeniletildiamina **52**. La primera etapa inició preparando una solución del ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil) tiazolidina-4-carboxílico en CH₂Cl₂ con una posterior adición de trietilamina y cloruro de isobutilo en frío, la mezcla se agitó durante 15 minutos y después de este tiempo se añadió la (1*R*,2*R*)-difeniletildiamina **52**, después de agitar durante 4 horas más se obtuvo el producto **56** en un rendimiento del 90 %. La siguiente etapa consistió en realizar una desprotección del producto **56** utilizando ácido trifluoroacético (TFA) y agitación durante una hora. Posteriormente al producto obtenido se le ajustó el pH=12 utilizando una solución acuosa de NaOH 2 M, obteniendo así el producto **57** como un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 % (Esquema 16).

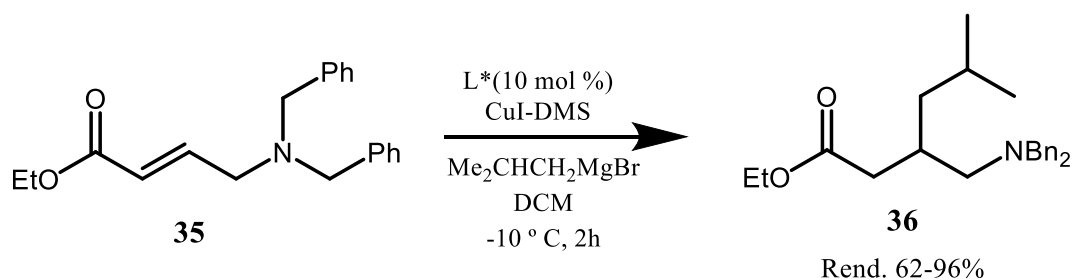


a: Ácido (S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico, trietilamina, cloruro de isobutilo.

Esquema 16. Síntesis del compuesto **57**.

4.4 Reacción de adición enantioselectiva catalítica.

Una vez sintetizados el (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo **35** y los seis ligandos quirales, se procedió a realizar las exploraciones de las reacciones de adición conjugada enantioselectivas catalíticas. Éstas se realizaron adicionando un complejo metálico quiral preparado *in situ* a partir del yoduro de cobre(I) dimetilsulfuro (CuI-DMS) y el ligando quiral correspondiente en CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó una solución 2M de bromuro de isobutil magnesio a -10 °C, con una subsecuente adición del éster (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo **35** y posterior agitación durante dos horas, obteniendo así el producto de adición **36** como un líquido aceitoso de color amarillo, en rendimientos que van desde el 62 al 96 % (Esquema 17).



Esquema 17. Reacción de adición conjugada enantioselectiva catalítica.

Para encontrar las condiciones óptimas de reacción, se llevaron a cabo diversos ensayos, en cada ensayo, se mantuvieron constantes los equivalentes del compuesto **35**, del reactivo de Grignard, del ligando (**48**) y del complejo de cobre CuI-DMS. La única variable que se modificó en estos ensayos fue la temperatura, cuyos resultados se presentan en la Tabla 1.

Como se observa en la Tabla 1, el ensayo número tres fue el que permitió obtener el producto deseado, alcanzando un rendimiento del 48 %, lo que indica que las condiciones empleadas en este ensayo resultaron ser las más adecuadas para la reacción.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la adición conjugada enantioselectiva catalítica.

ENSAYO	TEMPERATURA	TIEMPO	CuI-DMS	GRIGNARD	CATALIZADOR (48)	RENDIMIENTO
1	10 °C	1 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	0 %
2	0 °C	1 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	0 %
3	-10 °C	1 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	48 %
4	-15 °C	1 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	0 %
5	-20 °C	1 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	0 %
6	-30 °C	1 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	0 %
7	-45 °C	1 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	0 %

Teniendo las condiciones de reacción óptimas, la reacción se exploró a diferentes tiempos para determinar el tiempo de reacción necesario para obtener el mayor rendimiento posible el cual fue de 2 horas (Tabla 2).

Tabla 2. Estudio del tiempo de reacción necesario para obtener el mayor rendimiento posible.

ENSAYO	TEMPERATURA	TIEMPO	CuI-DMS	GRIGNARD	CATALIZADOR (48)	RENDIMIENTO
1	-10 °C	1 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	48 %
2	-10 °C	1.5 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	62%
3	-10 °C	2 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	94 %
4	-10 °C	2.5 h	0.06 Eq.	2 Eq.	0.09 Eq.	94 %

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **36**, se observa en 4.09 ppm una señal cuádruple con una constante de acoplamiento de 7.0 Hz que se asignó a los dos hidrógenos del metileno del grupo éster ($\text{CH}_2\text{-O}$), en 3.67 y 3.38 ppm se observa un par de señales doble (d) con una constante de acoplamiento de 13.5 Hz cada una las cuales corresponden a los metilenos presentes en los grupos bencilo ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), también se observa en 2.51 y 2.0 ppm un par de señales doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 15.3 y 4.5 Hz cada una que pertenecen a los hidrógenos diasterotópicos del metileno unido al carbonilo

(CH₂-CO), en 2.27 y 2.24 ppm se observa un par de señales doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 15.3 y 6.2 Hz cada una que pertenecen a los hidrógenos diastereotópicos del metileno enlazado al grupo amino (CH₂-N), en 2.22 ppm se observa una señal múltiple (m) para el hidrógeno de un grupo metino(CH), en 1.22 ppm se observa una señal triple (t) con una constante de acoplamiento de 7.0 Hz para los hidrógenos del metilo del grupo éster (CH₃), también en 1.59 ppm se observa una señal múltiple (m) para el hidrógeno de un grupo metino (CH), en 1.14 y 1.0 ppm se observan un par de señales múltiples (m) de los hidrógenos diastereotópicos del metileno del grupo isobutilo y por último en 0.85 ppm se observa una señal triple (t) con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz la cual integra para seis hidrógenos que pertenecen a los dos grupos metilo presentes en el grupo isobutilo (2CH₃).

En su espectro de RMN de ¹³C se observa una señal en 172.6 ppm que corresponde al C=O, otra señal en 59.0 ppm para el CH₂-O, una señal en 57.8 ppm para los dos metilenos de los grupos bencilo (2CH₂-Ph), una señal en 57.6 ppm para el metileno unido al átomo de nitrógeno (CH₂-N), una señal en 41.5 para un CH₂, una señal en 37.2 ppm para el metileno unido al carbonilo (CH₂-CO), se observan un par de señales en 30.1 y 24.2 ppm para los metinos (CH), una señal en 21.8 ppm para los dos metilos del isobutilo, y por último una señal en 13.2 ppm para el metilo del grupo éster, como se observa en las figuras 21 y 22.

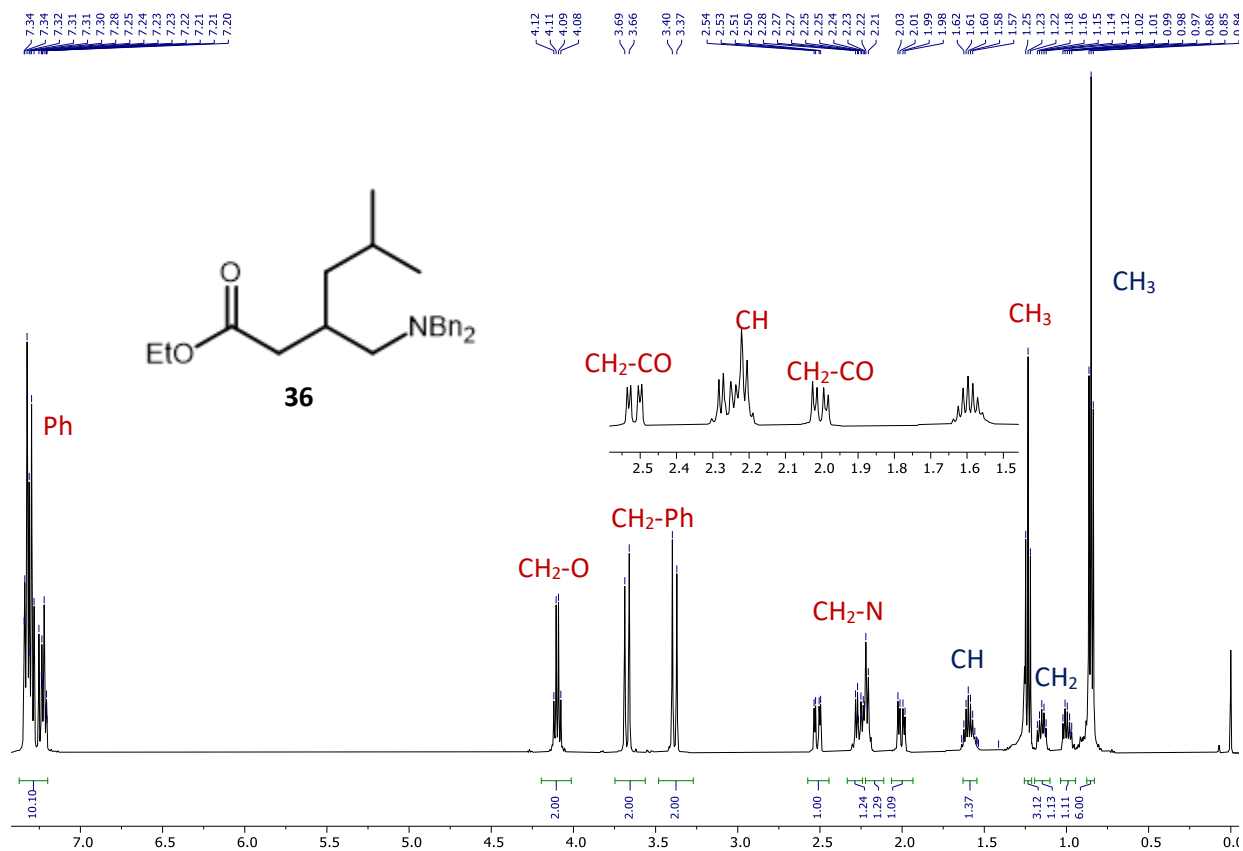


Figura 21. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto 36.

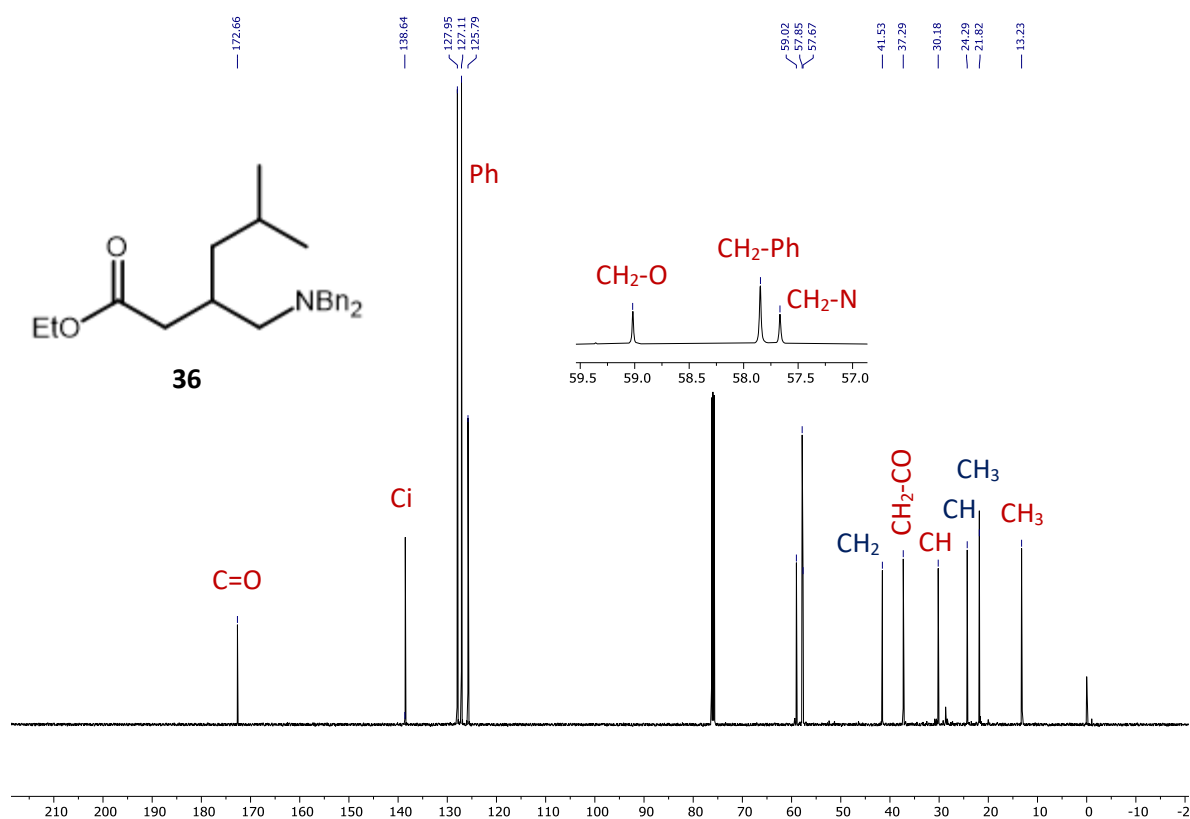


Figura 22. Espectro de RMN ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **36**.

El espectro de RMN de ^1H se asignó con ayuda de espectros de dos dimensiones (COSY, HSQC y HMBC). Con el espectro COSY se pudo determinar la correlación entre las señales doble de dobles (dd) en 2.51 ppm y 2.0 ppm y la correlación entre el otro par de señales doble de dobles (dd) en 2.27 y 2.24 ppm asignadas a los hidrógenos diastereotópicos de los grupos metilenos adyacentes al centro asimétrico, el experimento HSQC permitió determinar la correlación entre la señal múltiple en 2.22 ppm y la señal en 30.1 ppm señales que corresponden al centro asimétrico, la correlación entre las señales en 2.51 y 2.0 ppm con la señal en 37.2 ppm para un grupo metileno y la correlación entre las señales en 2.27 y 2.24 ppm con la señal en 57.6 ppm para otro grupo metileno, éstas correlaciones fueron de utilidad para realizar la asignación del espectro de RMN ^{13}C , como se puede observar en las figuras 23 y 24.

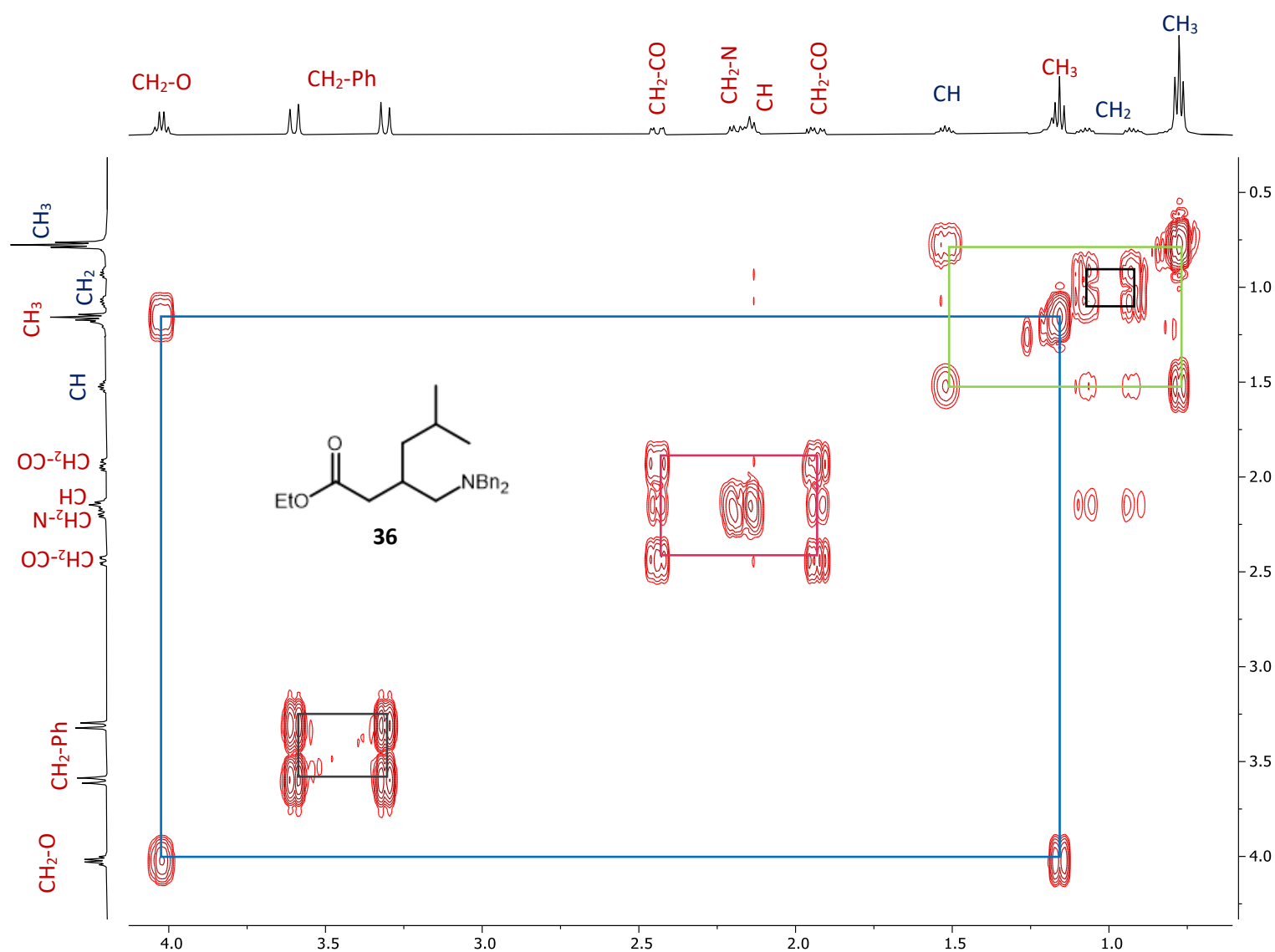


Figura 23. Espectro de 2D RMN COSY a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **36**.

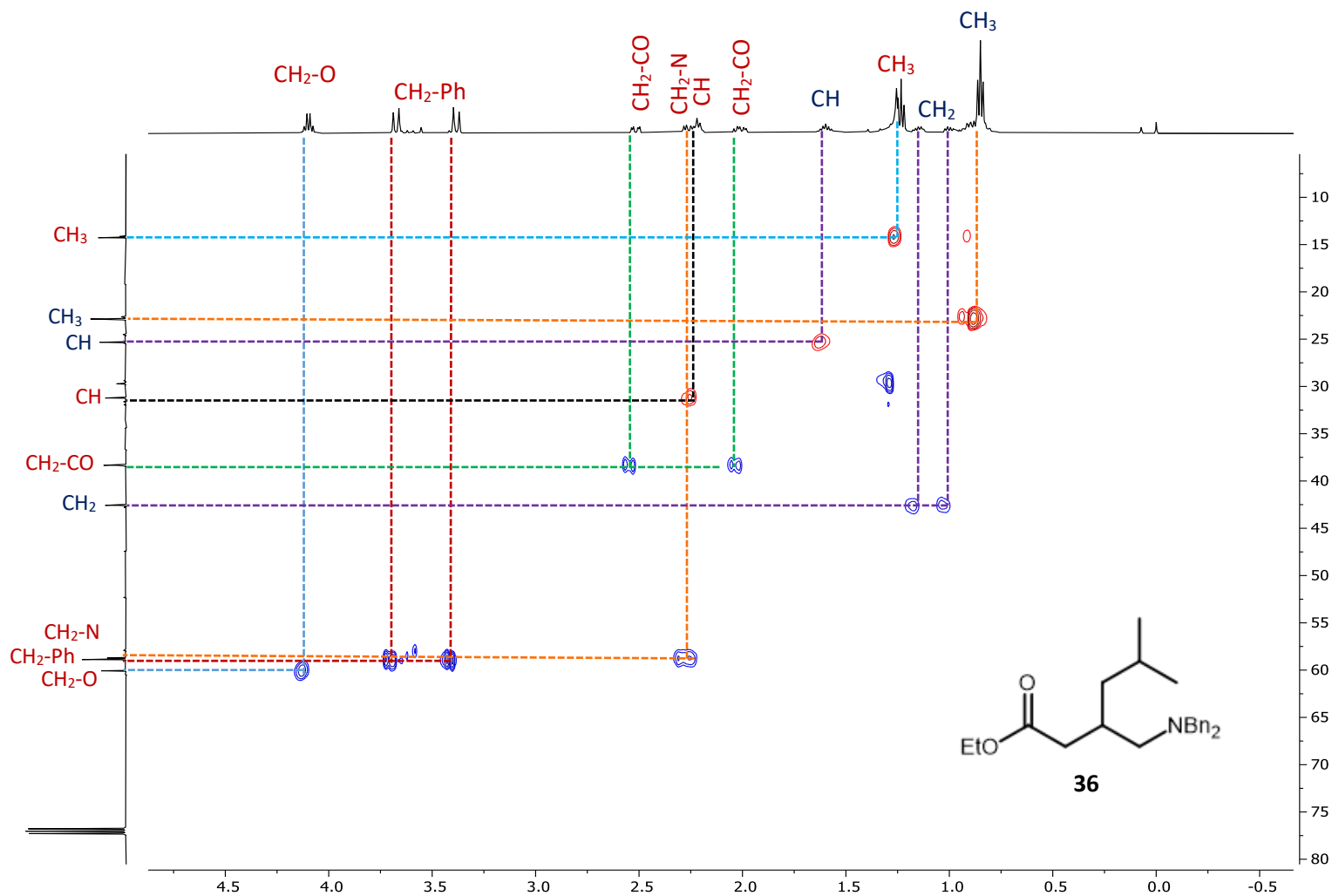


Figura 24. Espectro de 2D RMN HSQC a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **36**.

Sin embargo, quedaba la incertidumbre de cuál de esas señales correspondía al metileno unido al grupo carbonilo y cuál al grupo amino, por lo tanto, se optó en hacer uso del experimento HMBC esto permitió determinar la correlación entre las señales en 2.27 y 2.24 ppm con la señal en 57.6 ppm y la correlación entre las señales en 2.51 y 2.0 ppm con la señal en 172.6 ppm correspondiente al átomo de carbono del carbonilo fue clave para determinar que éstas corresponden al metileno unido al grupo carbonilo y por consecuencia la correlación anterior pertenece al metileno unido al grupo amino, como se puede observar en la figura 25.

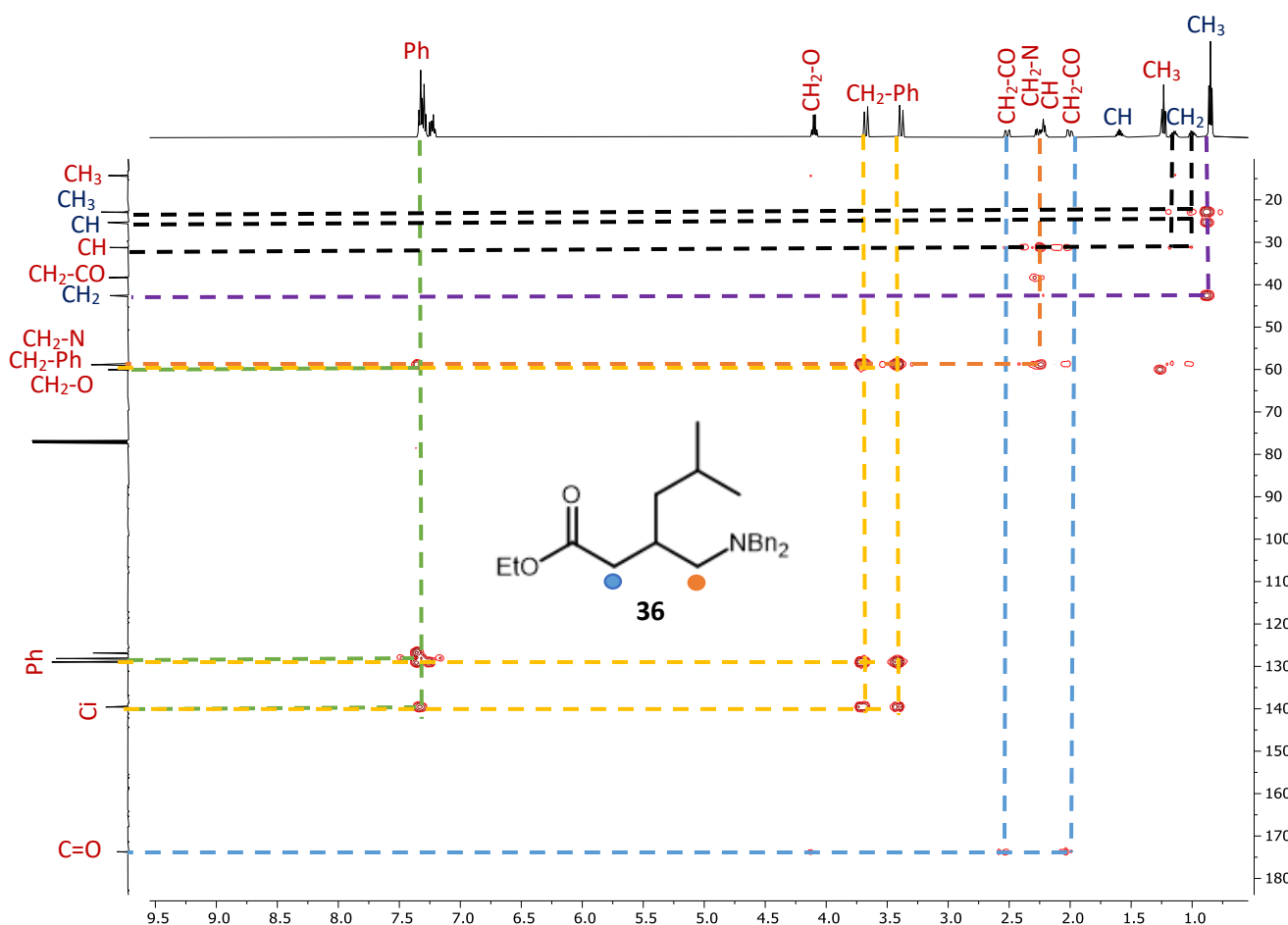


Figura 25. Espectro de 2D RMN HMBC a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **36**.

Una vez que se determinaron las condiciones de reacción óptimas y el tiempo adecuado para obtener el mayor rendimiento posible en la reacción de adición conjugada enantioselectiva catalítica, se realizó una exploración utilizando el resto de los catalizadores quirales sintetizados (Figura 26) para conocer el comportamiento de la reacción ante la presencia de éstos (Tabla 3).

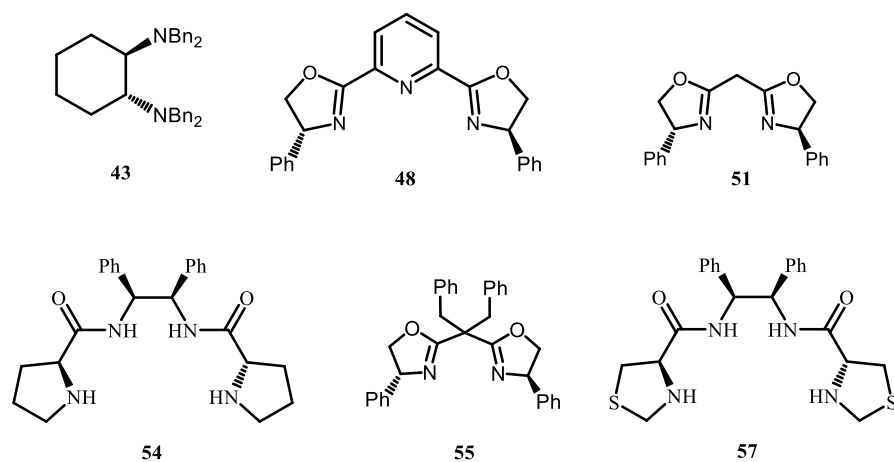


Figura 26. Catalizadores quirales.

Tabla 3. Uso de los distintos catalizadores quirales en la reacción de adición conjugada enantioselectiva catalítica.

CATALIZADOR	TEMPERATURA	TIEMPO	RENDIMIENTO
Sin Catalizador	-10 °C	2 h	34 %
43	-10 °C	2 h	96 %
48	-10 °C	2 h	94 %
51	-10 °C	2 h	92 %
54	-10 °C	2 h	62 %
55	-10 °C	2 h	66 %
57	-10 °C	2 h	88 %

Los resultados muestran un impacto claro del catalizador sobre el rendimiento de la reacción. Como se observa en la tabla 3, la reacción sin catalizador (S/C) presenta un rendimiento limitado del 34 %, lo que indica que la reacción es poco eficiente sin un entorno coordinante adecuado. En contraste, las reacciones en las que se emplearon catalizadores se observó una mejora significativa sobre los rendimientos obtenidos, lo que sugiere que los catalizadores promueven una activación efectiva del sustrato. Los catalizadores **43**, **48** y **51** producen rendimientos aceptables (96, 94 y 92 % respectivamente), de los cuales destaca el catalizador **43** el *trans* (1*R*,2*R*)-tetrabencilciclohexano-1,2-diamina. Los catalizadores **54** y **55** muestran una disminución perceptible en el rendimiento (62 y 66 % respectivamente), indicando que su capacidad electrónica o estérica es menos favorable para la reacción. Mientras que el catalizador **57**, con un 88 % de rendimiento, se comporta como un punto intermedio entre los catalizadores altamente activos y los menos eficientes.

Con el propósito de determinar la enantioselectividad obtenida en las reacciones de adición conjugada enantioselectiva catalítica en base al catalizador utilizado para las mismas, se realizó un estudio enfocado en la evaluación de los excesos enantioméricos generados, para lo cual, se empleó una columna con fase estacionaria quiral en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) como técnica analítica principal, obteniendo los cromatogramas que se presentan a continuación (Figuras 27-33).

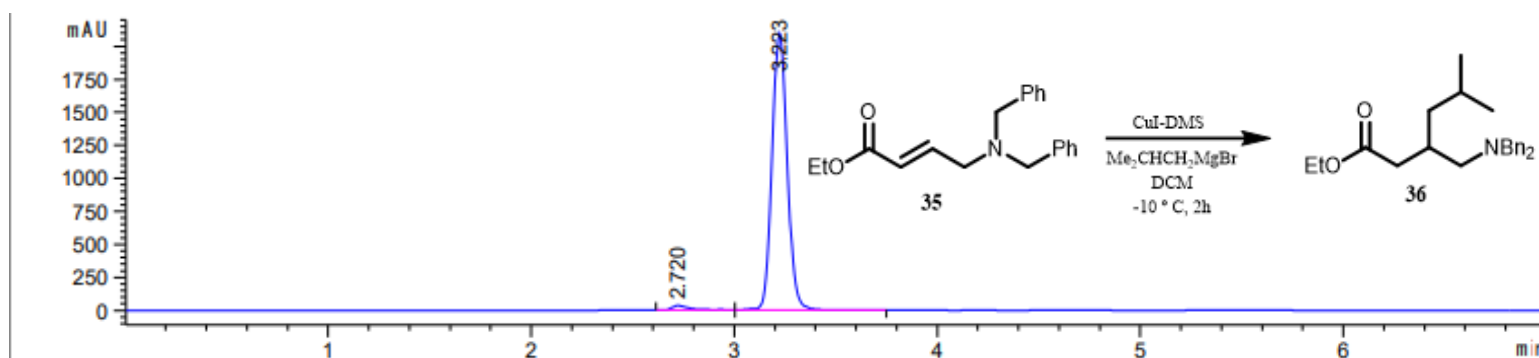


Figura 27. Cromatograma del compuesto **36** obtenido sin el uso de catalizador quiral.

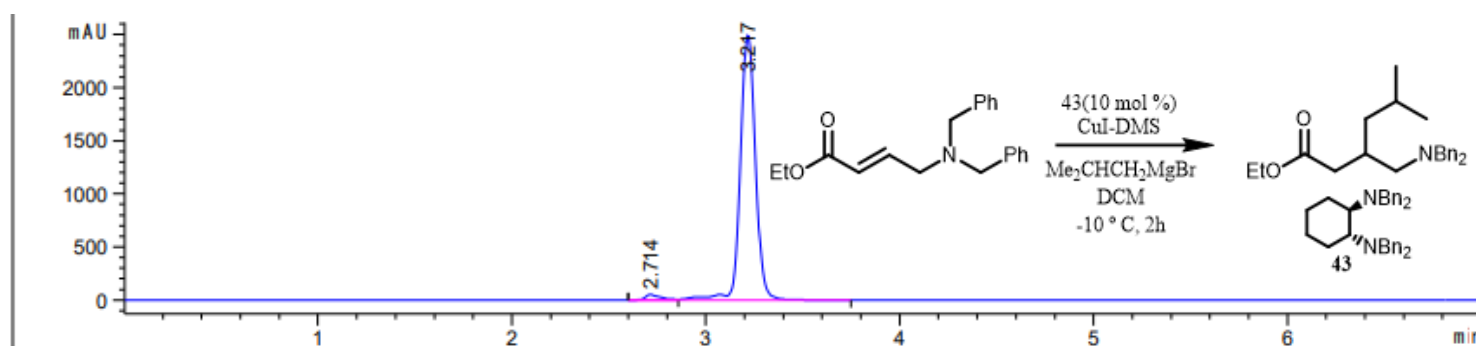


Figura 28. Cromatograma del compuesto **36** obtenido a partir del uso del catalizador **43**.

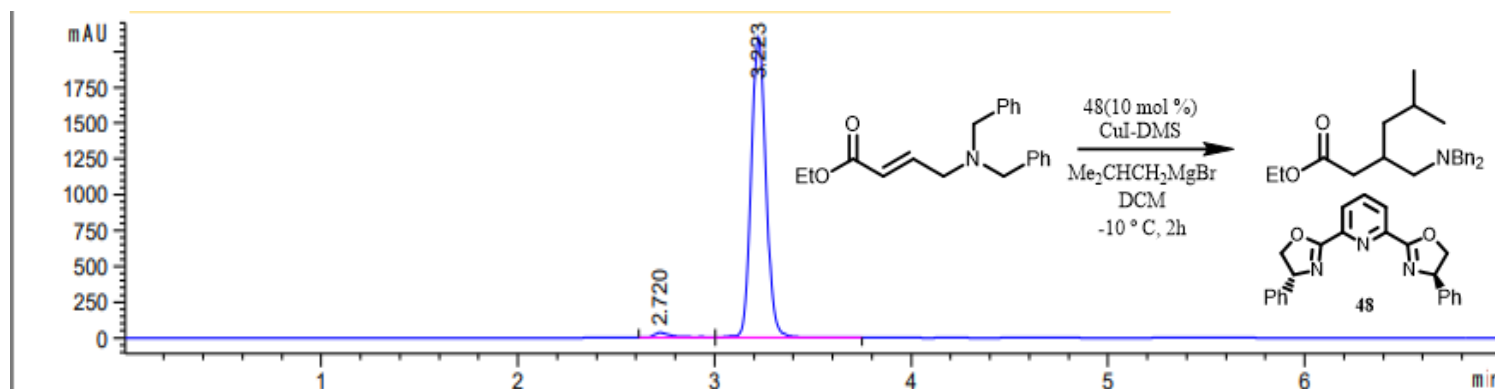


Figura 29. Cromatograma del compuesto **36** obtenido a partir del uso del catalizador **48**.

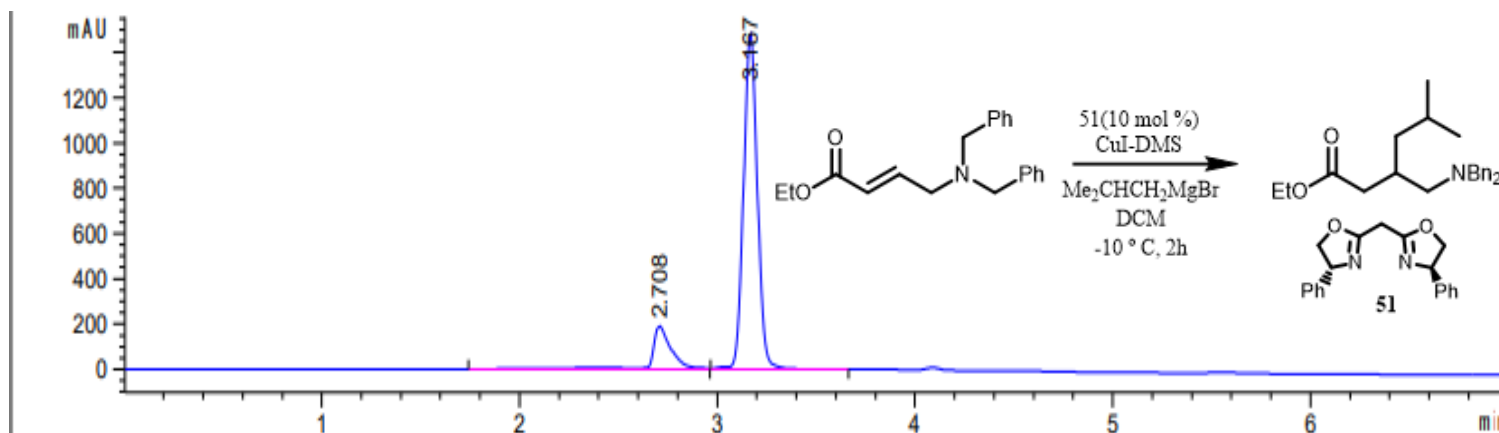


Figura 30. Cromatograma del compuesto **36** obtenido a partir del uso del catalizador **51**.

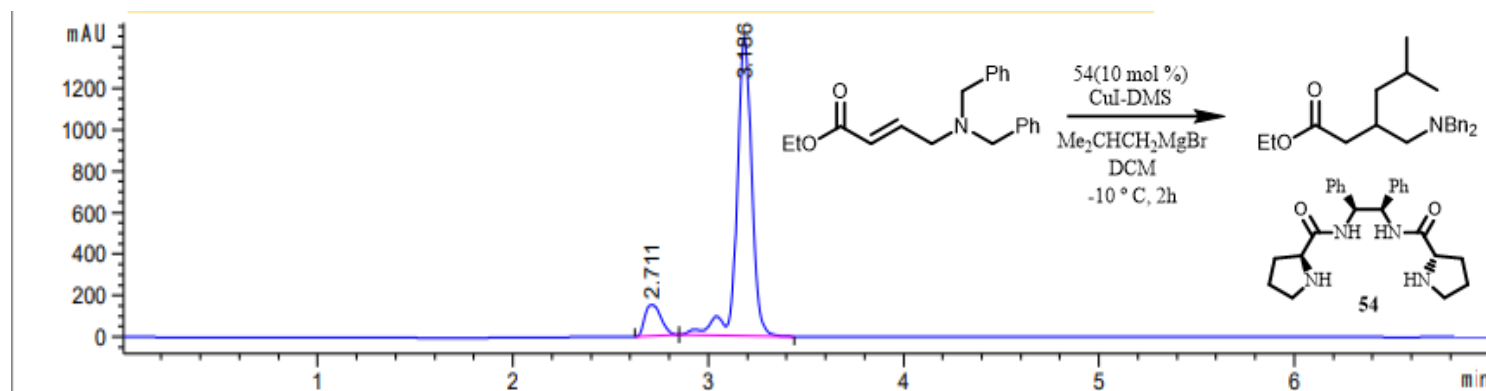


Figura 31. Cromatograma del compuesto **36** obtenido a partir del uso del catalizador **54**.

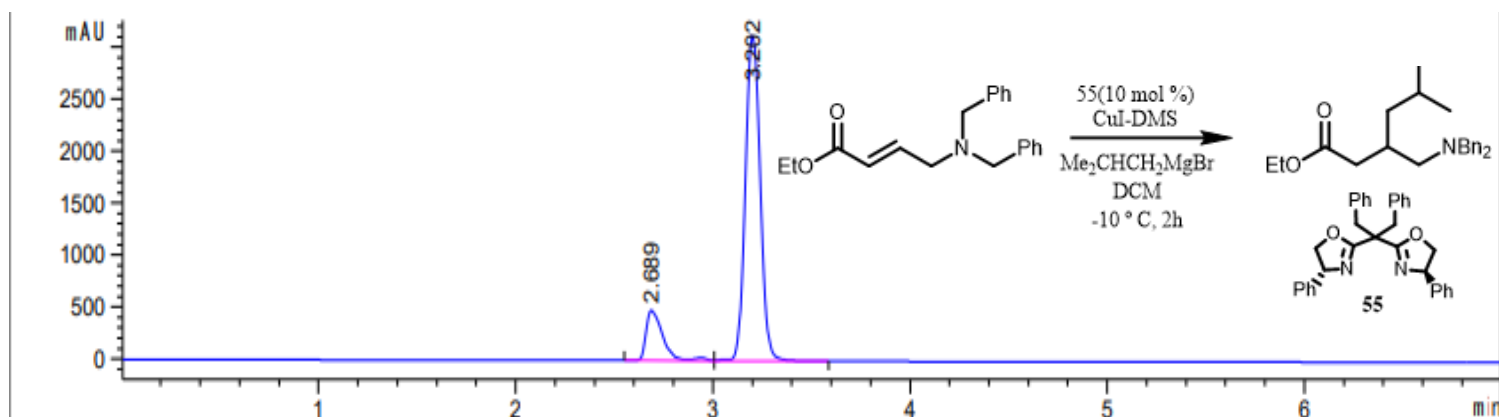


Figura 32. Cromatograma del compuesto **36** obtenido a partir del uso del catalizador **55**.

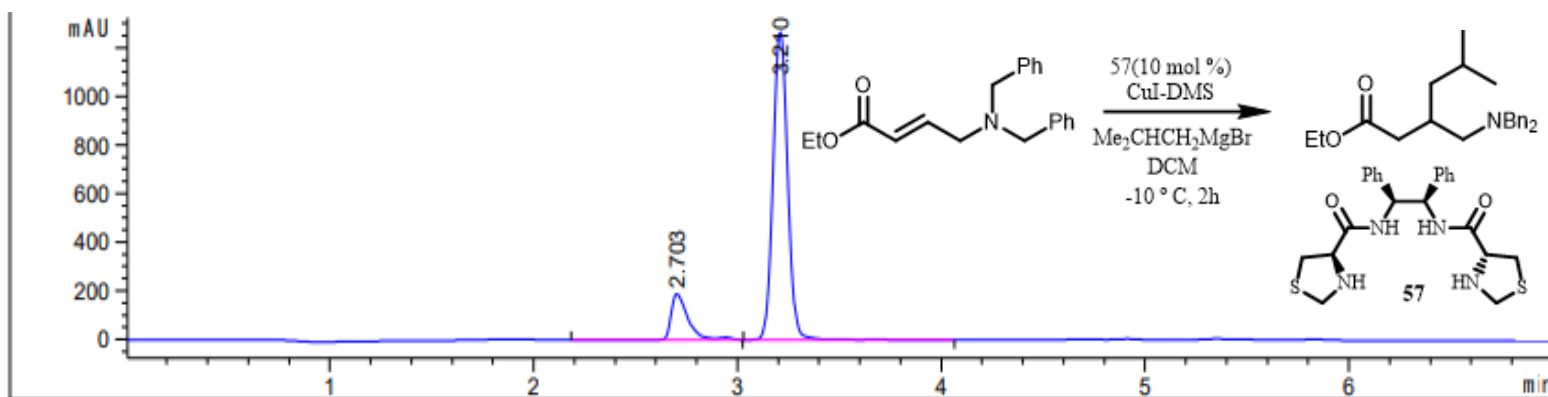


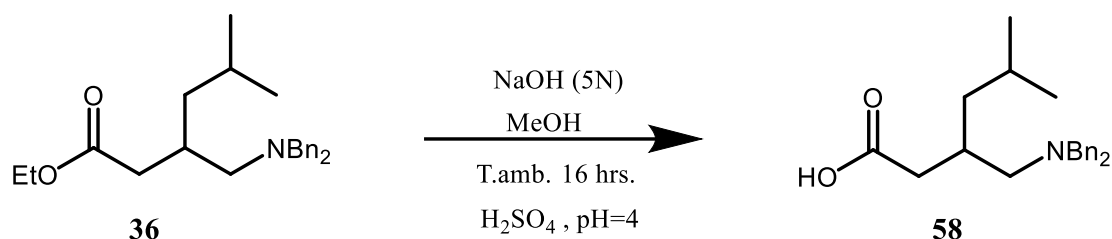
Figura 33. Cromatograma del compuesto **36** obtenido a partir del uso del catalizador **57**.

En las figuras 27-33 se pueden observar dos picos los cuales tienen un tiempo de retención de 2.7 y 3.2 minutos respectivamente, el primero de ellos con una altura y un área bajo la curva mucho menor en comparación con el segundo, lo cual indicaría que esos picos corresponden a los dos enantiómeros del compuesto **36** y por lo tanto que en todos los casos se obtuvo un exceso enantiomérico bastante significativo, sin embargo, al analizar el cromatograma del producto en el cual no se utilizó ningún catalizador quiral (Figura 27), se puede notar que el resultado no es congruente, ya que en este caso no debería de existir un exceso enantiomérico notable debido a la falta de un agente quiral que genere dicha enantioselectividad. Lo cual indica que no se llevó a cabo una correcta resolución de los productos obtenidos y dichas señales no corresponden a los dos enantiómeros esperados.

Debido a que la columna quiral no pudo separar o distinguir ambos enantiómeros fue necesario generar los ácidos carboxílicos correspondientes de los productos de adición, para favorecer una mayor interacción con la fase estacionaria quiral y así poder obtener una mejor resolución de los dos enantiómeros.

4.5 Reacción de hidrólisis de los productos de adición.

Como se mencionó anteriormente para poder llevar a cabo la resolución de los productos de adición fue necesario generar los ácidos carboxílicos correspondientes mediante una reacción de hidrólisis en medio básico, para lo cual, se preparó una solución de los productos de adición **36** en MeOH y se agregó una solución acuosa de NaOH 5N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de este tiempo se evaporó el MeOH al vacío y al residuo obtenido se le adicionó H₂SO₄ gota a gota hasta alcanzar un pH de 4, para obtener el producto **58** como un aceite amarillo denso con rendimientos cuantitativos (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción de hidrólisis básica de los productos de adición.

En el espectro de RMN ¹H del compuesto **58**, se observa la pérdida de un par de señales características de los productos de adición, éstas son una señal cuádruple (q) en 4.09 ppm y una señal triple (t) en 1.22 ppm que correspondían al metileno y metilo respectivamente presentes en el grupo éster de los productos de adición, en cuanto al resto de señales se observan en 4.05 y 3.45 ppm un par de señales dobles (d) con constantes de acoplamiento de 13.0 Hz que corresponden a los metilenos de los grupos bencilo (CH₂-Ph), en 2.57 y 2.53 ppm un par de señales dobles (d) con constantes de acoplamiento 16.0 Hz que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos del metileno unido al grupo carbonilo (CH_aH_b-CO), en 2.37 ppm una señal doble (d) con una constante de acoplamiento de 13.0 Hz para uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno unido al grupo amino (CH_aH_b-N), en 2.04 ppm una señal múltiple para el hidrógeno del centro asimétrico (CH), en 1.78 ppm una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 10.0 y 13.0 Hz para uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno unido al grupo amino (CH_aH_b-N), en

1.58 ppm una señal múltiple para el metileno del grupo isobutilo (CH_2), en 1.36 ppm una señal múltiple para el metino del grupo isobutilo (CH), en 0.84 y 0.81 un par de señales dobles (d) con constantes de acoplamiento de 6.5 Hz para los metilo del grupo isobutilo (CH_3).

En su espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 175.7 ppm que corresponde al $\text{C}=\text{O}$, una señal en 60.0 ppm para el metileno unido al grupo amino ($\text{CH}_2\text{-N}$), una señal en 59.0 ppm para los dos metilenos del grupo bencilo ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), una señal en 43.4 ppm para el metileno unido al grupo carbonilo ($\text{CH}_2\text{-CO}$), una señal en 31.5 ppm para el metino del centro asimétrico (CH), una señal en 29.7 ppm para el metileno del grupo isobutilo (CH_2), una señal en 25.0 ppm para el metino del grupo isobutilo (CH), una señal en 22.8 ppm para un metilo (CH_3) y por último una señal en 22.3 ppm para un metilo (CH_3), como se observa en las figuras 34 y 35.

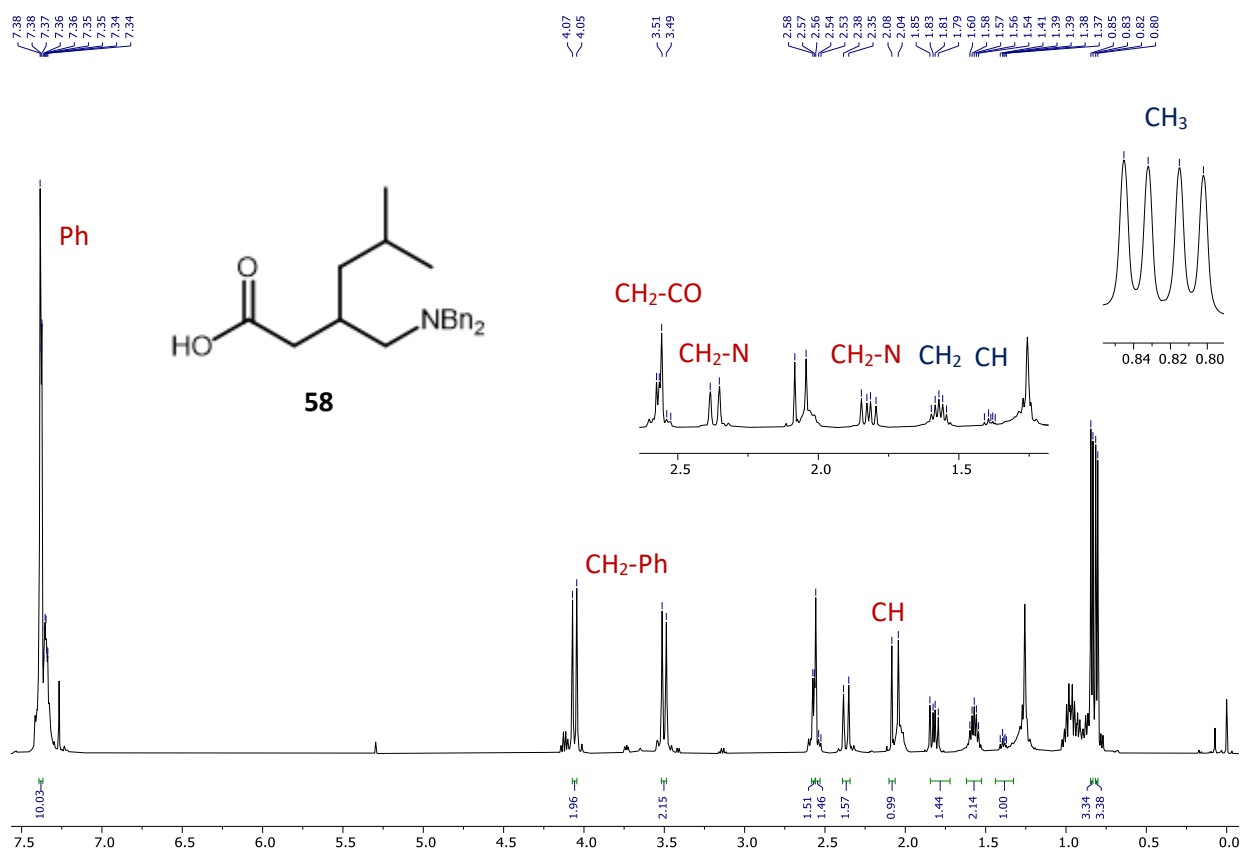


Figura 34. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **58**.

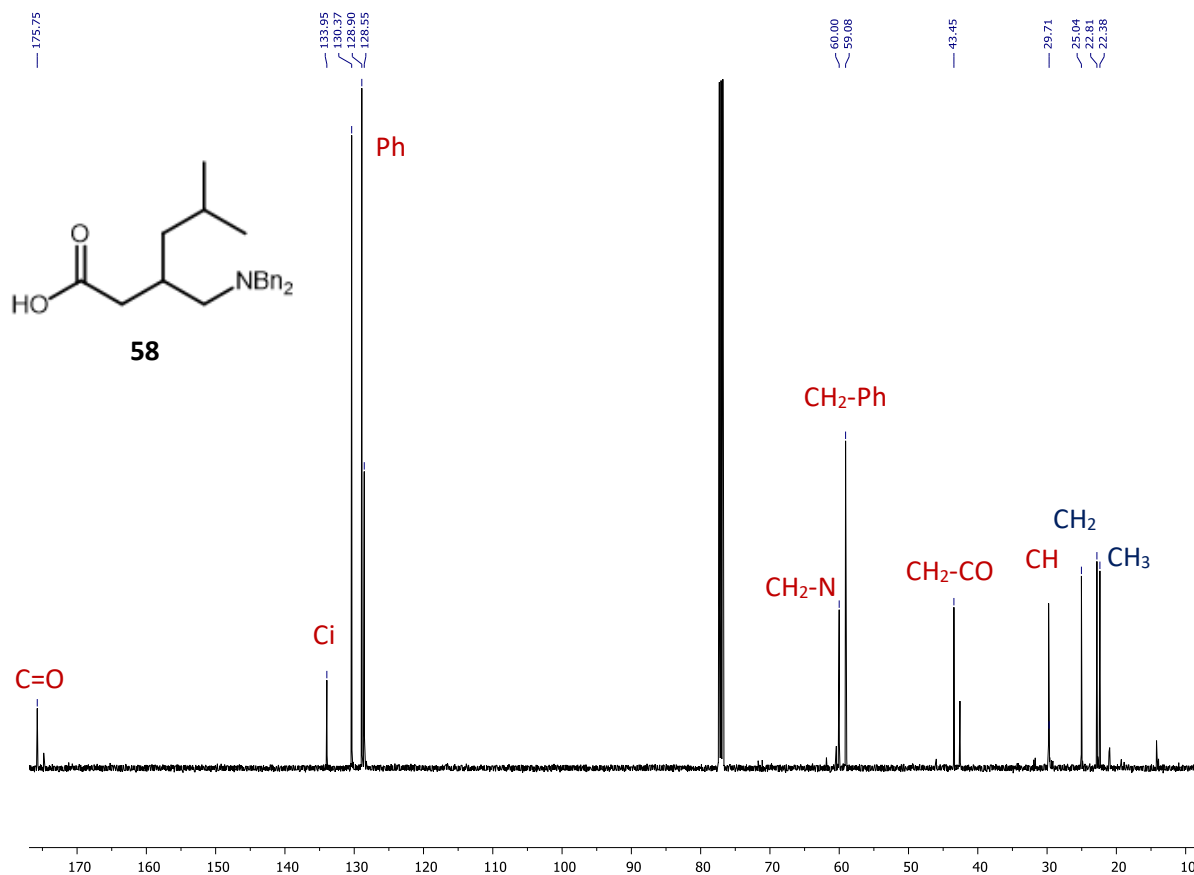


Figura 35. Espectro de RMN ¹³C a 125 MHz en CDCl₃ del compuesto **58**.

Una vez obtenidos los respectivos ácidos carboxílicos de los productos de adición, se procedió a realizar nuevamente el estudio mediante HPLC utilizando una columna quiral, en esta ocasión el realizar dicho estudio utilizando los productos en forma de ácidos carboxílicos **58** y no en su forma de éster **36** permitió obtener una mejor resolución de los racematos y poder así determinar con precisión las relaciones enantioméricas obtenidas como se puede observar en las figuras 36-42.

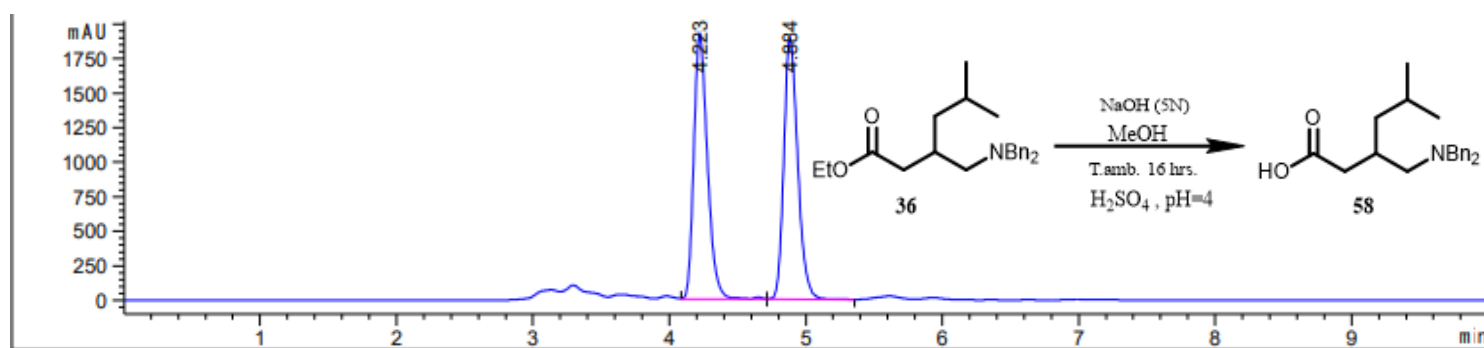


Figura 36. Cromatograma del compuesto **58** obtenido sin el uso de catalizador quiral.

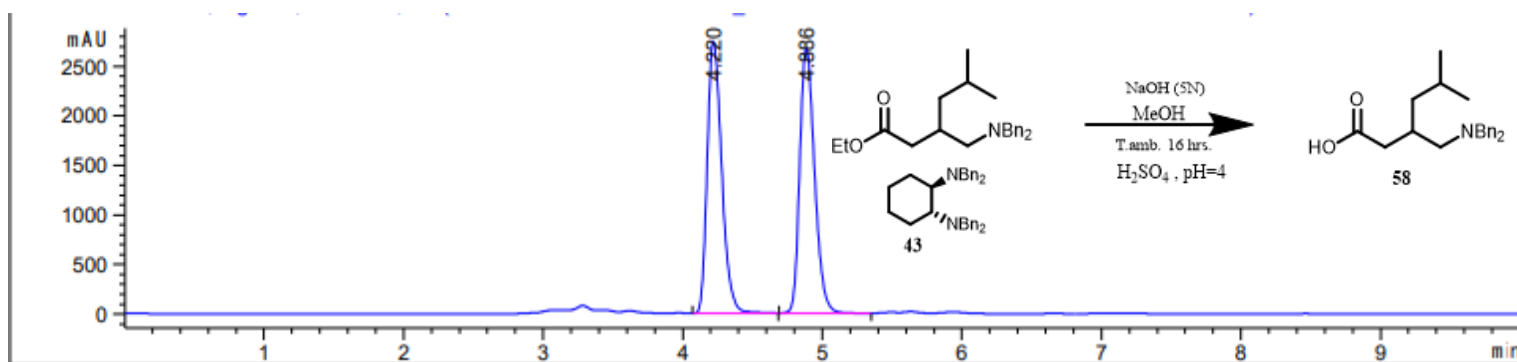


Figura 37. Cromatograma del compuesto **58** obtenido a partir del uso del catalizador **43**.

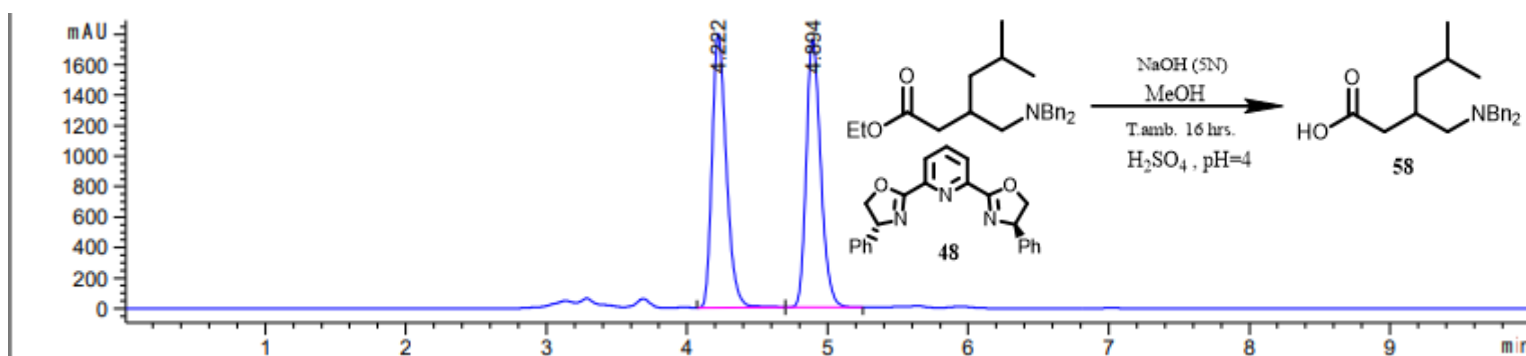


Figura 38. Cromatograma del compuesto **58** obtenido a partir del uso del catalizador **48**.

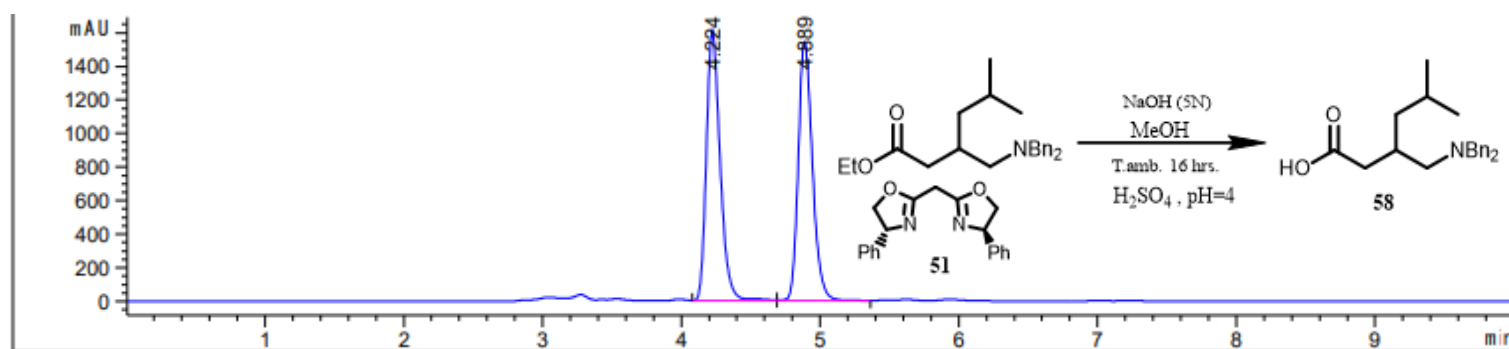


Figura 39. Cromatograma del compuesto **58** obtenido a partir del uso del catalizador **51**.

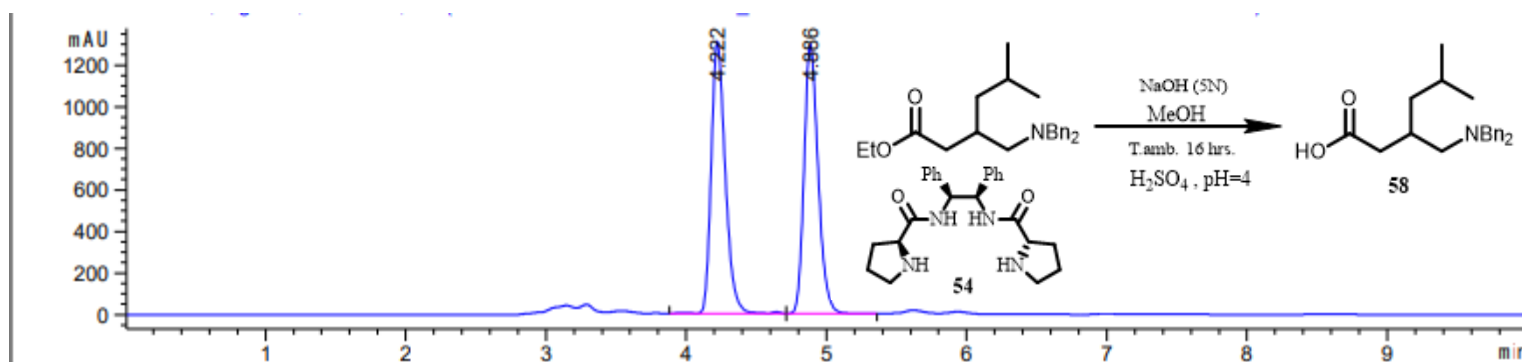


Figura 40. Cromatograma del compuesto **58** obtenido a partir del uso del catalizador **54**.

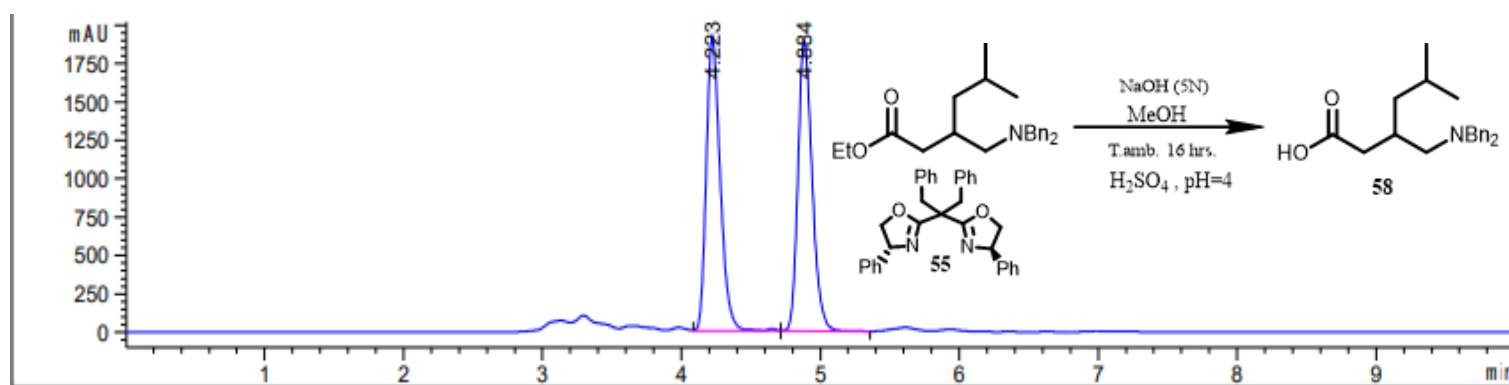


Figura 41. Cromatograma del compuesto **58** obtenido a partir del uso del catalizador **55**.

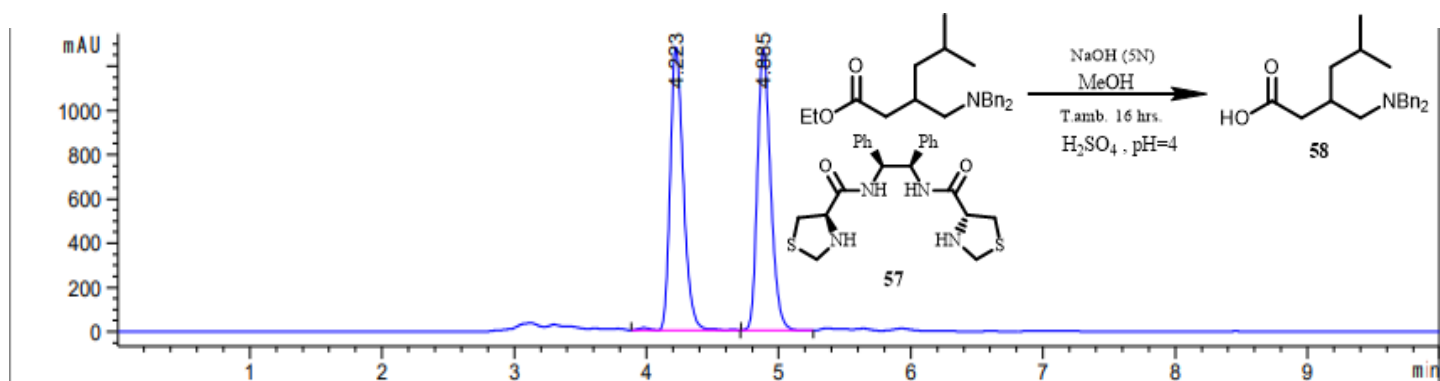


Figura 42. Cromatograma del compuesto **58** obtenido a partir del uso del catalizador **57**.

En el cromatograma del producto hidrolizado **58**, en el cual no se utilizó ningún catalizador quiral (Figura 36), se observa que en esta ocasión si se logró una correcta resolución de los productos obtenidos, ya que el comportamiento de los picos con un tiempo de retención de 4.2 y 4.8 minutos presentes en el cromatograma es consistente con lo esperado, puesto que la altura de éstos son prácticamente del mismo tamaño lo que indica que ambos enantiómeros del compuesto **58** se encuentran presentes en proporciones iguales como era de esperarse.

En el resto de los cromatogramas de los productos en los cuales si se utilizaron catalizadores quirales (Figuras 37-42), se observa que los picos con un tiempo de retención de 4.2 y 4.8 minutos tienen prácticamente la misma área bajo la curva indicando una relación enantiomérica del 50/50, como se observa en la siguiente tabla (Tabla 4).

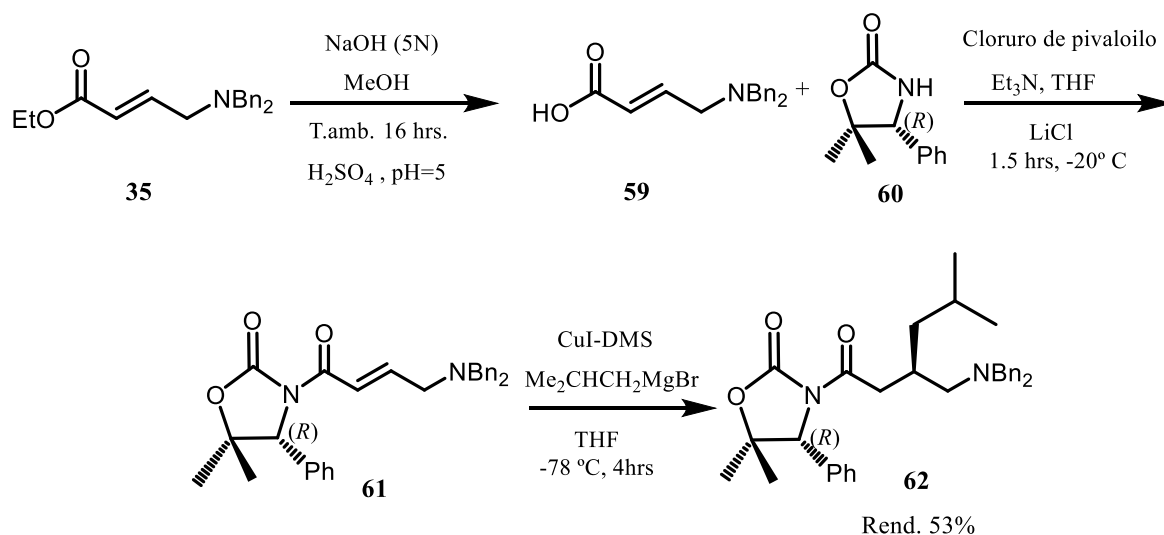
Tabla 4. Rendimientos y relaciones enantioméricas (R. E.) generados a partir del uso de los distintos catalizadores quirales.

CATALIZADOR	TEMPERATURA	TIEMPO	RENDIMIENTO	R.E.
Sin Catalizador	-10 °C	2 h	34 %	50.07/49.92
43	-10 °C	2 h	96 %	50.11/49.88
48	-10 °C	2 h	94 %	50.27/49.72
51	-10 °C	2 h	92 %	50.35/49.64
54	-10 °C	2 h	62 %	50.36/49.63
55	-10 °C	2 h	66 %	49.91/50.08
57	-10 °C	2 h	88 %	50.20/49.79

Como se observa en la tabla 4, la mayoría de los catalizadores generaron una relación enantiomérica con un valor cercano a 50/50, lo que indica que, a pesar de que los catalizadores mostraron eficiencia catalítica y mejoraron el rendimiento de la reacción, no generaron una enantioselectividad significativa bajo estas condiciones de reacción.

4.6 Determinación de la configuración de los productos de adición.

Una vez que se obtuvo la separación de los enantiómeros de los productos de adición mediante HPLC, fue necesario determinar la configuración de estos, para lo cual, se planteó una metodología diastereoselectiva utilizando un inductor quiral de tipo oxazolidinona con la finalidad de favorecer la obtención de uno de los dos enantiómeros y por comparación poder realizar la asignación de la configuración (Esquema 19).



Esquema 19. Método diastereoselectivo para la obtención del producto de adición.

Como se muestra en el esquema 19 para iniciar con el método diastereoselectivo fue necesario generar el ácido (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoico **59** mediante una reacción de hidrólisis en medio básico, para lo cual, se preparó una solución del producto **35** en MeOH y se agregó una solución acuosa de NaOH 5N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de este tiempo se evaporó el MeOH al vacío y al residuo obtenido se

le adicionó H_2SO_4 gota a gota hasta alcanzar un pH de 4, para obtener el producto **59** como un aceite amarillo denso con un rendimiento cuantitativo.

Una vez sintetizado el compuesto **59** se procedió a realizar la reacción de *N*-acilación siguiendo las condiciones de reacción descritas por Martin [31]. Para ello el ácido carboxílico **59** fue tratado con el cloruro de pivaloilo en presencia de Et_3N en THF anhidro a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1.5 horas y una posterior adición de LiCl y la oxazolidinona quiral **60** para obtener la dienoiloxazolidinona **61**.

Posteriormente la dienoiloxazolidinona **61** fue tratada con el organocuprato formado entre el bromuro de isobutil magnesio y CuI-DMS en THF anhidro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas de reacción para obtener el producto de adición **62** con un rendimiento del 53 %.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **62**, se observan las señales para la oxazolidinona quiral en 5.08 ppm una señal simple (s) que corresponde al CHN y dos señales simples (s) e intensas en 1.62 y 0.99 ppm para los grupos metilo. En 3.58 y 4.43 ppm un par de señales dobles (d) con constantes de acoplamiento de 14.0 y 13.5 Hz respectivamente para los grupos $\text{CH}_2\text{-Ph}$, en 3.17 y 2.77 ppm un par de señales doble de dobles (dd) ambas con constantes de acoplamiento de 17.0 y 6.0 Hz que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos del $\text{CH}_2\text{-CO}$, en 2.36 ppm una señal séptuple con una constante de acoplamiento de 6.5 Hz para el hidrógeno base al grupo isobutilo (centro asimétrico), en 2.26 ppm una señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 6.5 y 12.5 Hz, en 2.20 ppm otra señal doble de dobles (dd) con constantes de acoplamiento de 8.5 y 12.5 Hz ambas señales para los hidrógenos diastereotópicos del $\text{CH}_2\text{-N}$, en 1.52 ppm una señal múltiple para el grupo metino del grupo isobutilo, en 1.21 y 0.94 ppm un par de señales doble de doble de dobles (ddd) cada una con constantes de acoplamiento de 6.5, 7.0 y 14.0 Hz que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos del metileno del grupo isobutilo, por último en 0.78 y 0.75 dos señales dobles (d) con constantes de acoplamiento de 6.5 Hz que pertenecen a los metilos del grupo isobutilo.

En su espectro de RMN de ^{13}C se observan en 172.9 y 153.2 ppm dos señales características del grupo carbonilo, en 126.8 -139.5 ppm los carbonos aromáticos, en 82.1 ppm el carbono

cuaternario y en 67.1 ppm el grupo metino CHN, ambos de la oxazolidinona, en 58.8 ppm el grupo metileno unido al grupo amino, en 58.6 ppm la señal para los metilenos del grupo bencilo, en 42.5 ppm el metileno del grupo isobutilo, en 39.2 ppm el metileno unido al grupo carbonilo, en 30.2 ppm el metino base al grupo isobutilo, en 25.3 ppm el metino del grupo isobutilo, por último en 29.0, 23.7, 22.9 y 22.7 ppm se observan los grupos metilo, como se observa en las figuras 43 y 44.

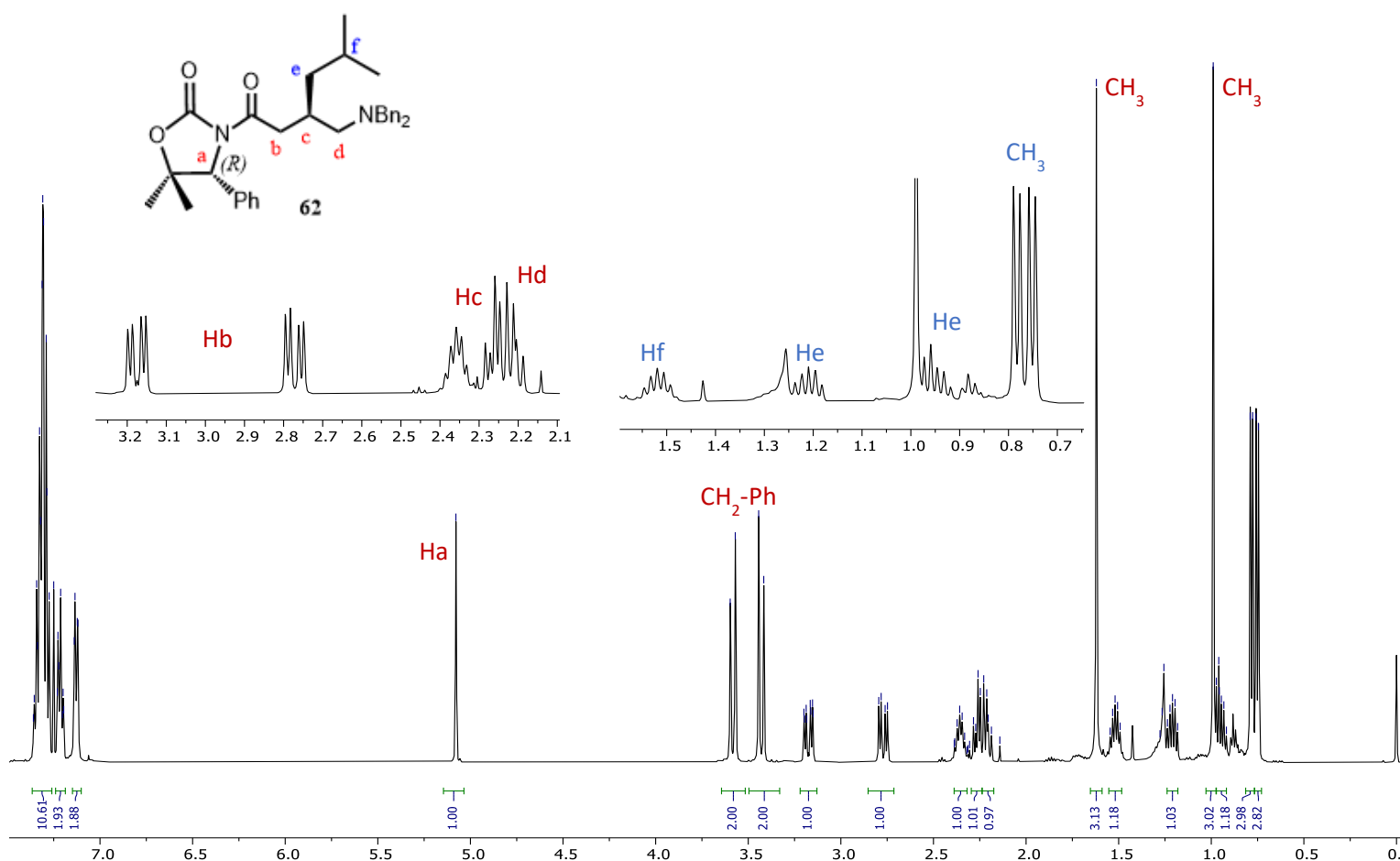


Figura 43. Espectro de RMN ¹H a 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **62**.

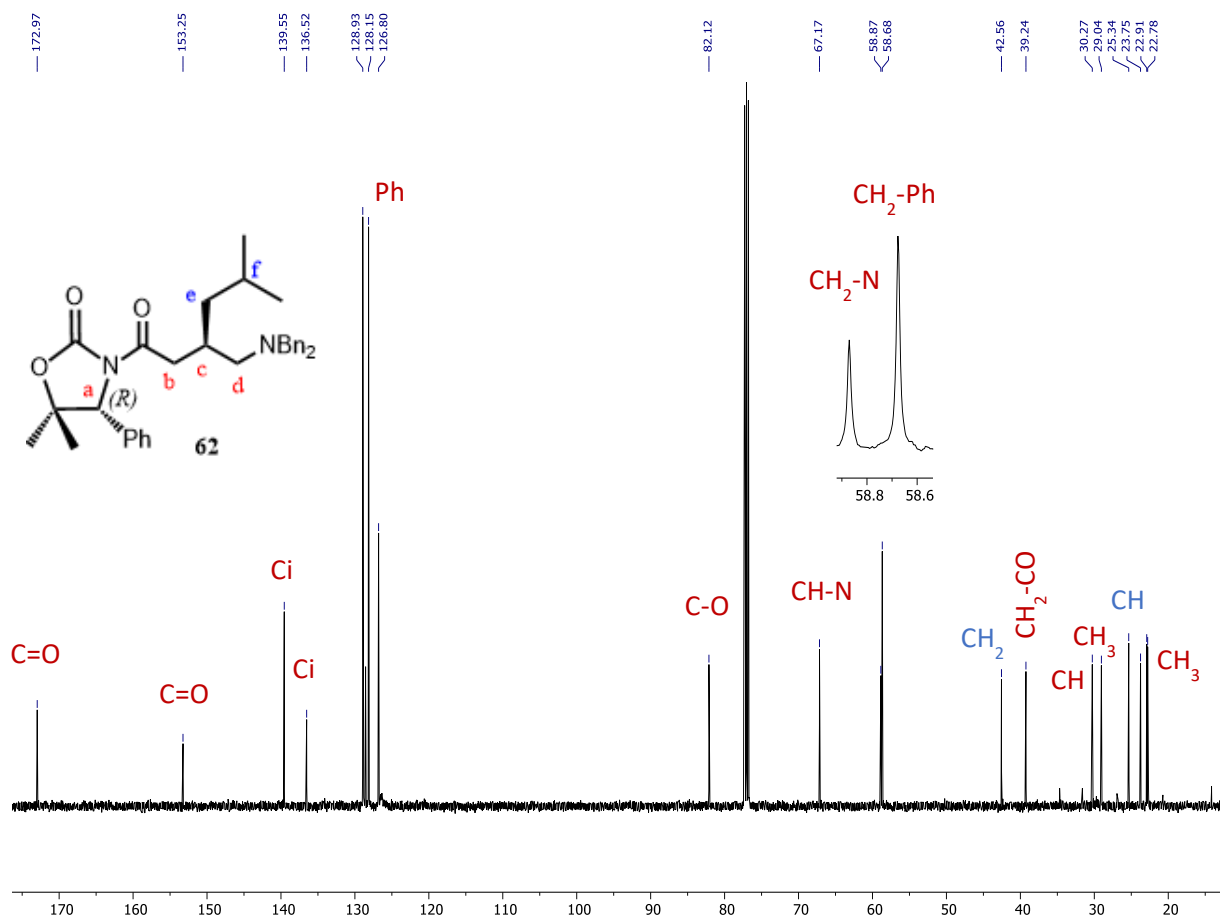


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto **62**.

Cabe mencionar que para realizar una correcta asignación del espectro de RMN ^1H se utilizaron espectros de dos dimensiones (COSY, HSQC Y HMBC), el espectro COSY indicó que el hidrógeno base al grupo isobutilo (centro asimétrico) que se observa como una señal séptuple en 2.36 ppm, correlaciona con las señales doble de dobles en 3.17 y 2.77 ppm asignadas a los hidrógenos diastereotópicos del metileno unido al grupo carbonilo, también se correlaciona con las señales doble de dobles en 2.26 y 2.20 ppm asignadas a los hidrógenos diastereotópicos del metileno unido al grupo amino, como se observa en la figura 45.

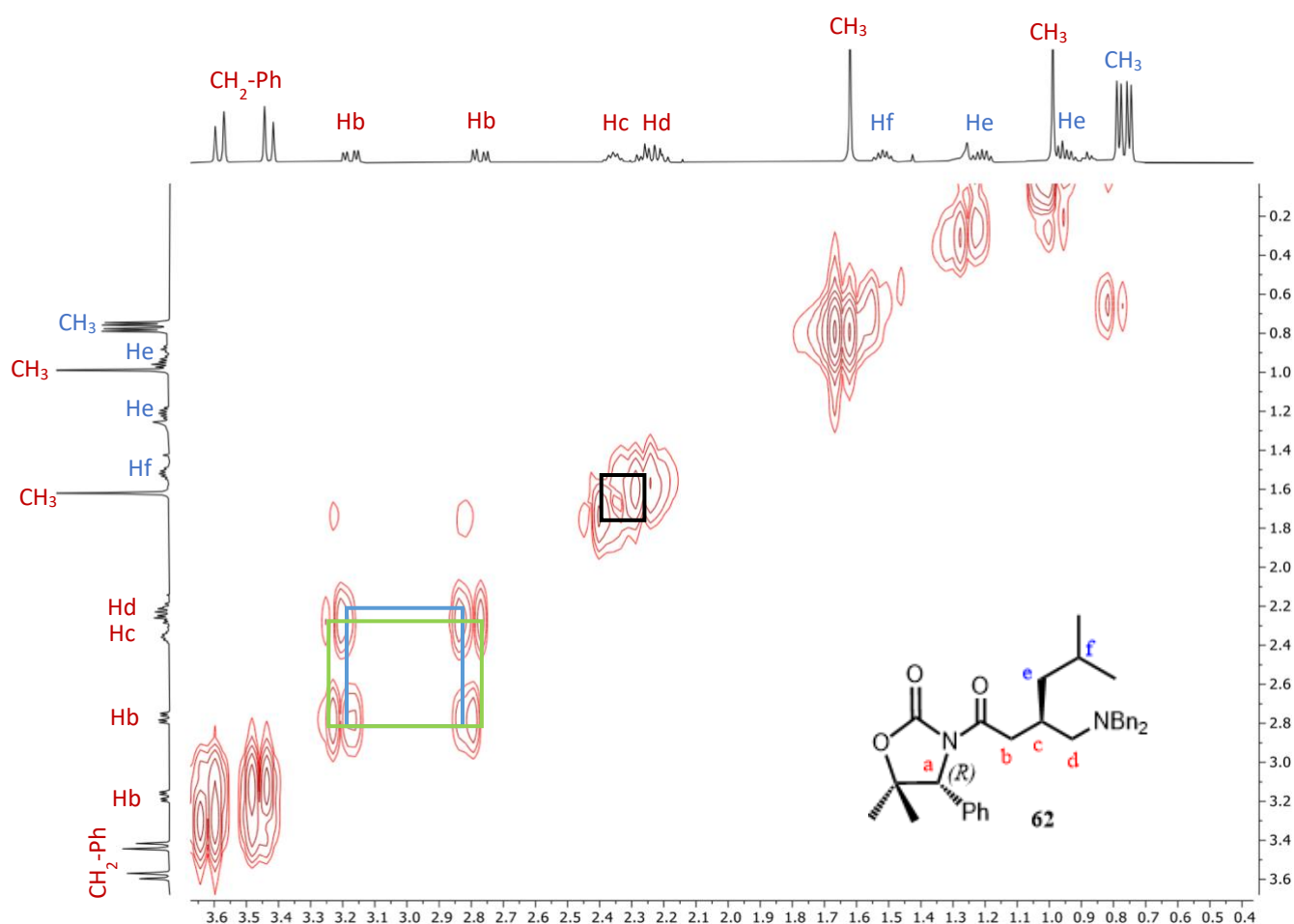


Figura 45. Espectro de RMN 2D COSY a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **62**.

Por otra parte, el espectro HSQC fue de utilidad para realizar la asignación correcta del espectro de ^{13}C , en el cual observamos la correlación de las señales doble de dobles en 3.17 y 2.77 ppm con la señal en 39.2 que corresponde a uno de los metilenos adyacentes al centro asimétrico, la correlación de la señal en 2.36 ppm con la señal en 30.2 ppm que corresponde al CH del centro asimétrico y la correlación de las señales doble de dobles en 2.26 y 2.20 ppm con la señal en 58.8 que corresponde a otro de los metilenos adyacentes al centro asimétrico, sin embargo, éstas correlaciones no determinan cual de esos metilenos esta unido al grupo carbonilo y cual al grupo amino, como se observa en las figuras 46.

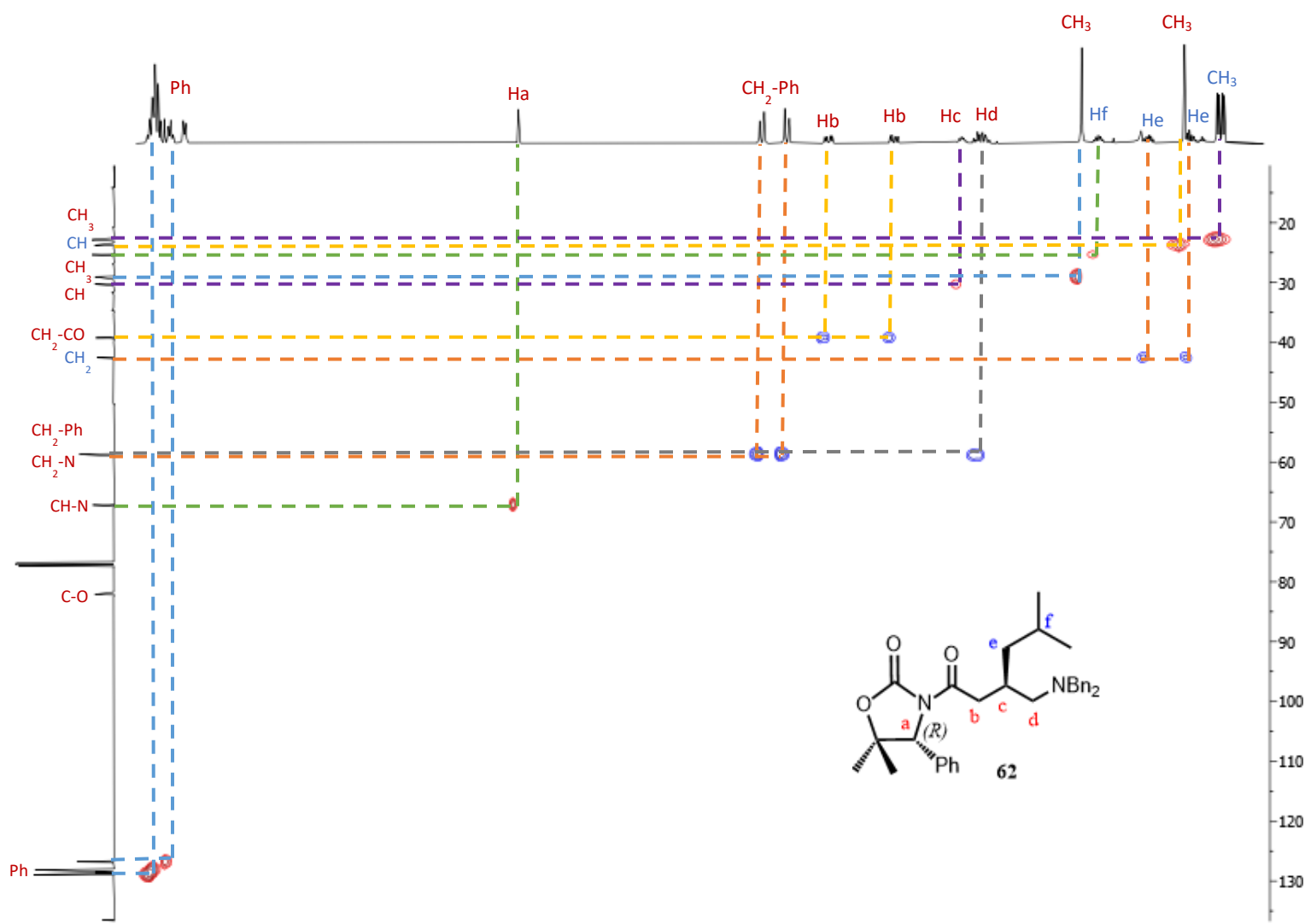


Figura 46. Espectro de RMN 2D HSQC a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto 62.

El espectro HMBC indicó que los hidrógenos diastereotópicos que se observan como un par de señales doble de dobles en 3.17 y 2.77 ppm correlacionan con la señal del grupo carbonilo en 172.9 ppm. Esta correlación fue clave para determinar que las señales de los hidrógenos diastereotópicos mencionadas anteriormente corresponden al metileno unido al grupo carbonilo y por lo tanto el par de señales doble de dobles en 2.26 y 2.20 ppm que correlacionan con la señal en 58.8 ppm corresponden a los hidrógenos diastereotópicos del metileno unido al grupo amino, como se observa en la figura 47.

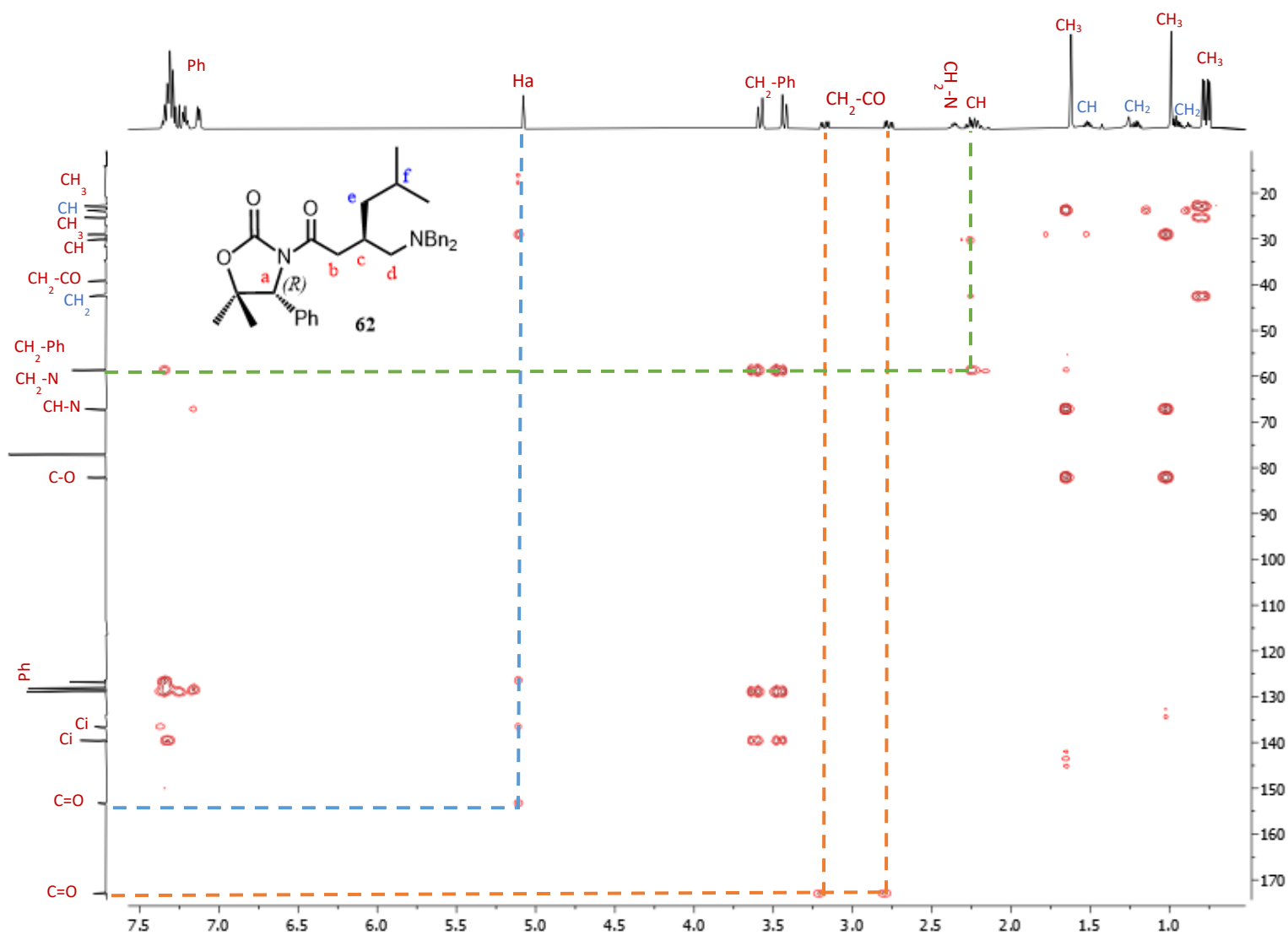
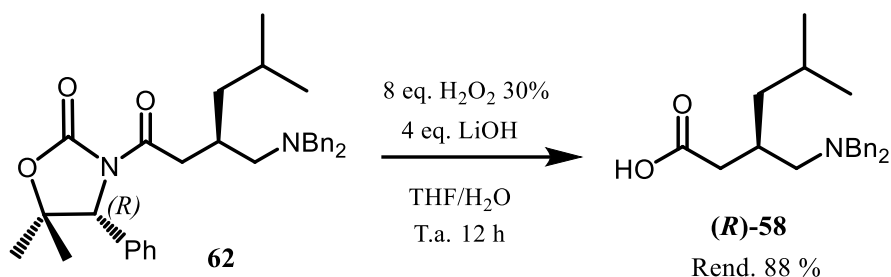
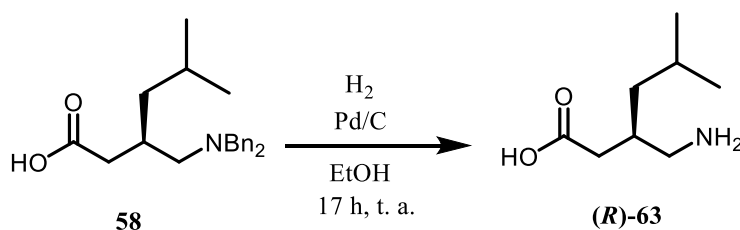


Figura 47. Espectro de RMN 2D HMBC a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **62**.



Esquema 20. Remoción del auxiliar quiral.

Una vez que se obtuvo el producto **62** se llevó a cabo la remoción del auxiliar quiral, para esto el producto de adición **62** se disolvió en una mezcla de THF/H₂O 4:1 y se trató con H₂O₂ al 30 % y LiOH, posteriormente se acidificó con H₂SO₄ hasta alcanzar un pH de 4, obteniendo el producto **58** con un rendimiento del 88 % (Esquema 20).

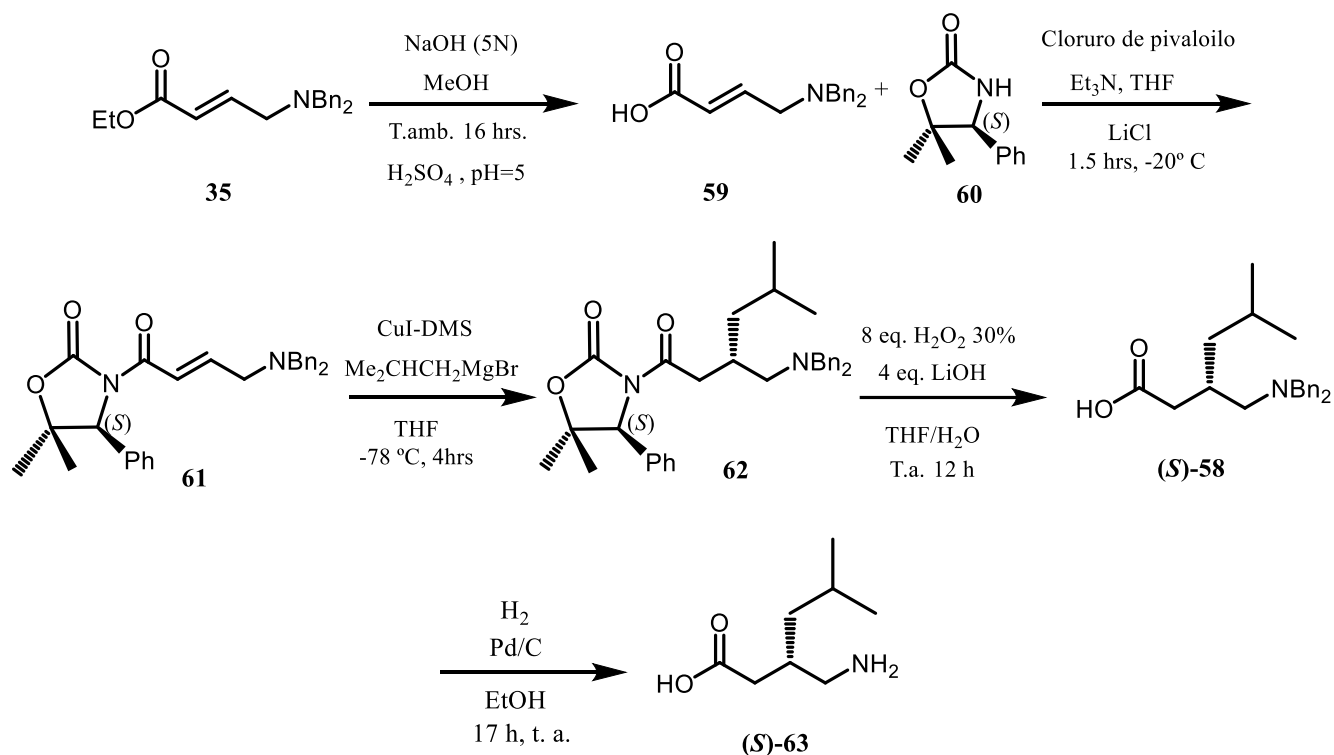


Esquema 21. Reacción de hidrogenación.

Posteriormente el producto **58** fue expuesto a una atmósfera de hidrógeno, usando paladio sobre carbono como catalizador en etanol durante 17 horas a temperatura ambiente para producir cuantitativamente el producto **63** donde ambos grupos bencilo fueron removidos, como se observa en el esquema 21.

Se obtuvo la rotación óptica del producto **63** [α]_D²⁰ = - 24.4° (*c* = 1.0, H₂O) y su configuración absoluta fue establecida por comparación con los datos descritos en la literatura para la (*S*)-Pregabalina [α]_D²⁰ = + 28.0° (*c* = 0.6, H₂O) [32]. Esta comparación nos permite determinar que el producto **63** obtenido mediante el método diastereoselectivo es la (*R*)-Pregabalina.

Como el método diastereoselectivo descrito anteriormente generó la (*R*)-Pregabalina, se desarrolló el mismo método, pero utilizando el inductor quiral con la configuración contraria para así generar la (*S*)-Pregabalina, como se muestra en el esquema 22.



Esquema 22. Método diastereoselectivo para la obtención de la (*S*)-Pregabalina.

Después de haber implementado el nuevo método diastereoselectivo para obtener la (*S*)-Pregabalina, el producto **(S)-58** fue analizado mediante HPLC de la misma manera que los productos obtenidos de manera enantioselectiva catalítica, con la finalidad de poder realizar la asignación de la configuración de los productos obtenidos, obteniendo el cromatograma que se muestra a continuación, en el cual se observa que el enantiómero *S* se obtuvo con un exceso enantiomérico (e.e) del 15 %. Lo que indica que el pico con un tiempo de retención de 4.22 minutos corresponde al enantiómero *S* y el que tiene un tipo de retención de 4.89 minutos corresponde al enantiómero *R* (Figura 48).

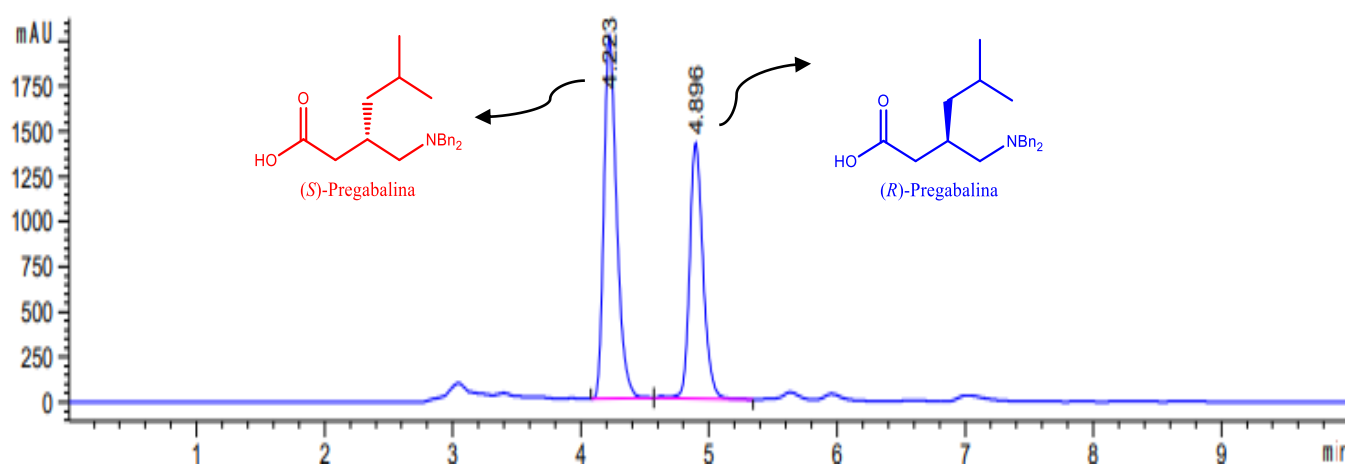
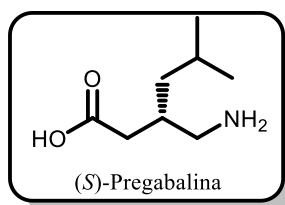


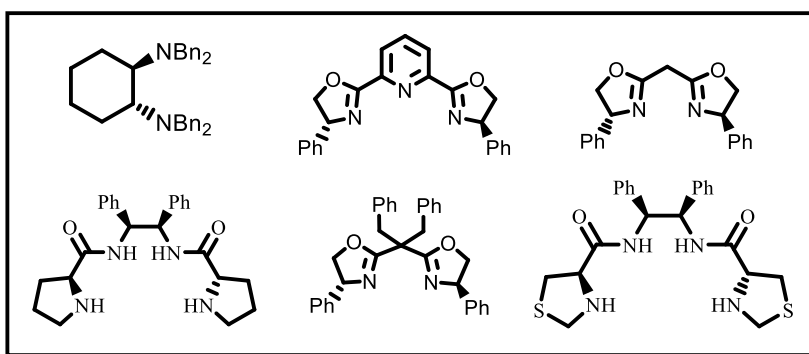
Figura 48. Cromatograma del compuesto **58** obtenido diastereoselectivamente.

5. CONCLUSIONES.

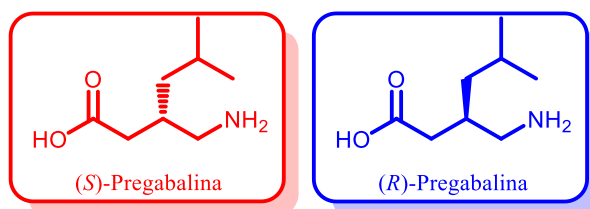
- En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de Pregabalina mediante la reacción de adición conjugada de un organocuprato a un sistema α, β -insaturado vía una reacción de adición enantioselectiva catalítica.



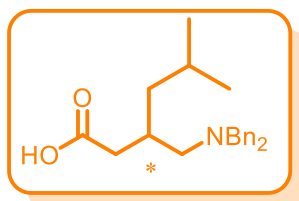
- Se determinó que el uso de los distintos catalizadores quirales en la reacción de adición enantioselectiva catalítica, generaron una eficiencia catalítica aumentando significativamente su rendimiento. Sin embargo, no generaron una enantioselectividad significativa, lo cual sugiere la necesidad de realizar una exploración más detallada en las condiciones de reacción que permitan generar una enantioselectividad más eficiente.



- Se estableció la configuración absoluta de los productos mediante la implementación de una metodología diastereoselectiva y utilizando HPLC como técnica analítica principal, determinando el tiempo de retención para cada uno de los enantiómeros de la Pregabalina, siendo 4.2 minutos para el enantiómero **S** y 4.8 minutos para el enantiómero **R**.



- Se determinó que, para obtener una mejor resolución de la mezcla racémica de los productos de adición, es necesario analizarse en forma de ácido carboxílico.



6. PARTE EXPERIMENTAL

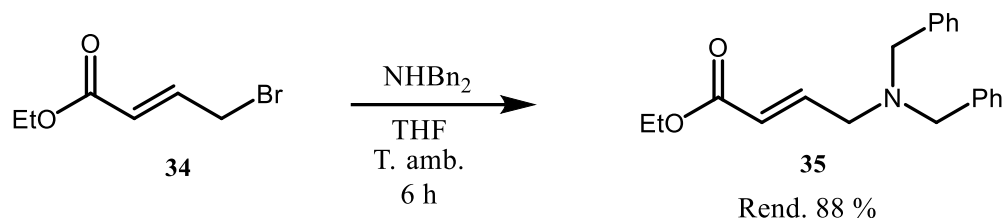
Materiales y métodos

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

Los espectros de RMN ^1H y de ^{13}C se determinaron en un espectrómetro Bruker de 500 MHz, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los valores de los desplazamientos químicos se encuentran en partes por millón (ppm) respecto al TMS y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para la multiplicidad de las señales para un espectro de ^1H se utilizan las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (dq) doble de cuartetos, (ddq) doble de doble de cuartetos, (t) triple, (q) cuádruple, (m) múltiple.

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

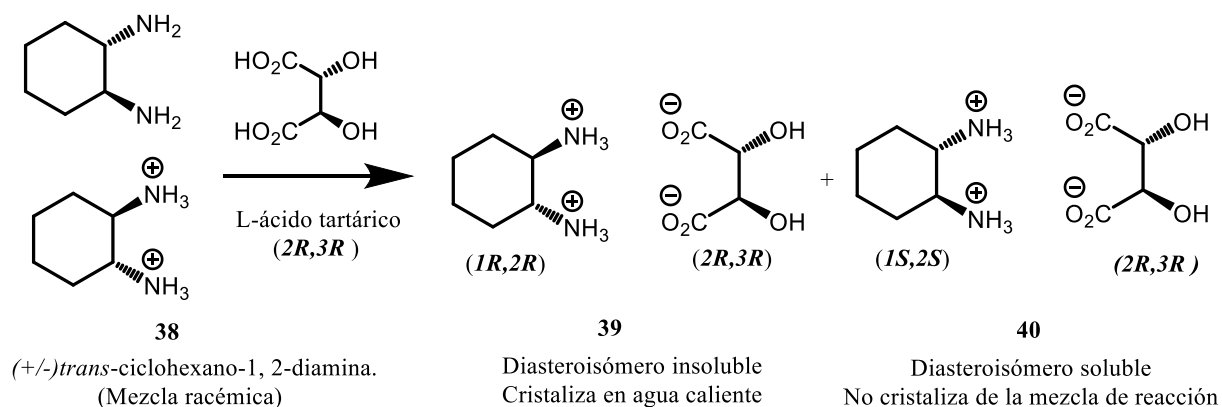
6.1 Obtención del (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo. 35



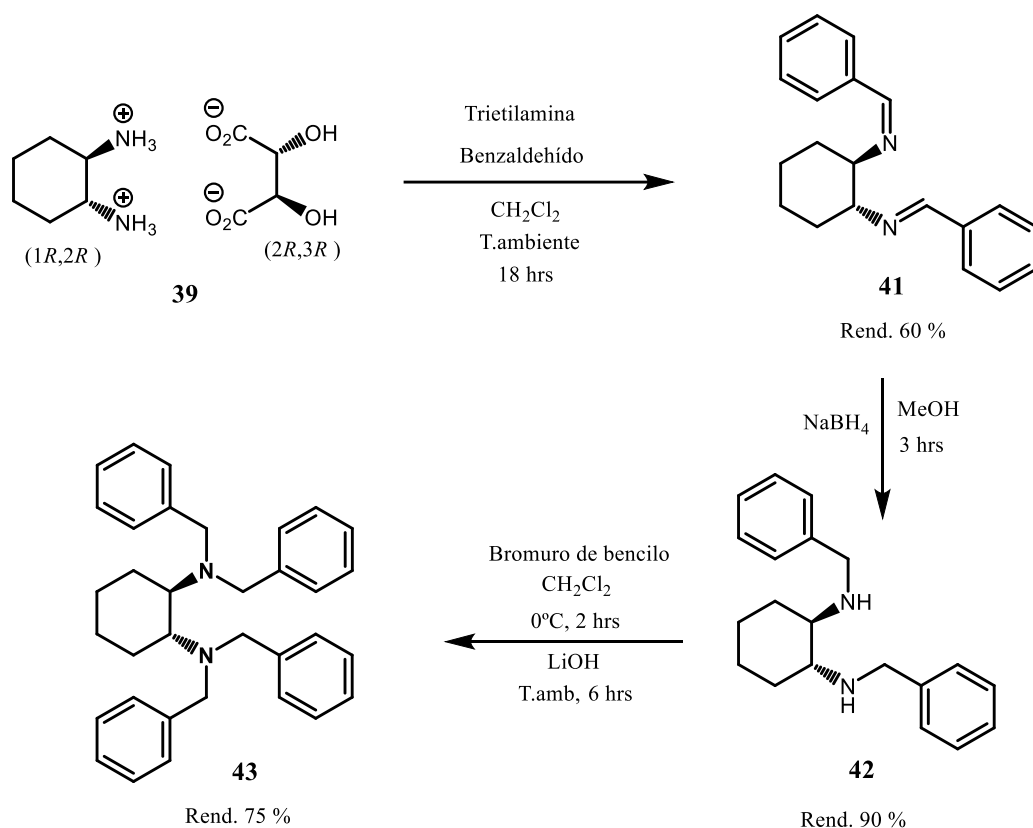
A una solución de (*E*)-4-bromo but-2-enoato **34** (500 mg, 0.66 g, 2.59 mmol) en THF (15 mL) se adicionó dibencilamina (1.02 g, 0.99 mL, 5.18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Una vez terminada la reacción se removió el THF y el crudo de reacción se disolvió con acetato de etilo y se realizaron lavados con HCl 1M (3 x 10 mL) y un lavado con H₂O (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el acetato de etilo. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando Hexano: Acetato de etilo (99:1 a 95:5) para obtener el producto **35** como un líquido incoloro con un rendimiento del 88 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.37-7.21 (10H, m, Ph), 6.99 (1H, dt, *J* = 15.5, 6.0 Hz, CH_b=), 6.04 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, CH_a=), 4.18 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₂O), 3.58 (4H, s, 2 CH₂Ph), 3.18 (2H, dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, CH₂N), 1.28 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.38 (C=O), 146.44 (CH_b=), 139.03 (Ci), 127.11-128.71 (Ph), 122.86 (CH_a=), 60.37 (CH₂O), 58.27 (CH₂Ph), 54.23 (CH₂N), 14.31 (CH₃); IR_{vmax} 2804.8, 1714.6, 1362.7, 1262.4, 1162.9, 1023.2, 743.4 cm⁻¹; IE-MS: calculado C₂₀H₂₃NO₂: 309.1729; encontrado: 309.1557.

6.2 Obtención de catalizadores.

6.2.1 (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*1,*N*2,*N*2-tetrabencilciclohexano-1,2-diamina. 43



En un matraz Erlenmeyer de 250 mL se colocó ácido tartárico (6.25 g, 41.65 mmol) en 17 mL de agua. La solución se calentó a una temperatura de 90-95°C. En un segundo matraz Erlenmeyer de 250 ml se calentó 95 mL de agua a una temperatura de 95°C. Cuando la disolución del ácido tartárico llegó a la temperatura deseada, se le adicionó gota a gota la (+/-)-*trans*-1,2-diaminociclohexano **38** (5.0 mL, 41.61 mmol). Después de agregar aproximadamente 3.0 mL de la diamina **38**, se formó un precipitado, por lo que se adicionó agua caliente hasta disolver los sólidos. Se siguió este procedimiento hasta terminar la adición del *trans*-1,2-diaminociclohexano **38**, la disolución se tornó de color naranja. Posteriormente, se dejó enfriar el matraz a temperatura ambiente y a los 30 minutos se empezaron a formar cristales. Se dejó toda la noche en refrigeración. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron a temperatura ambiente, obteniendo el producto **39** en forma de cristales blancos y con un rendimiento del 75 %.

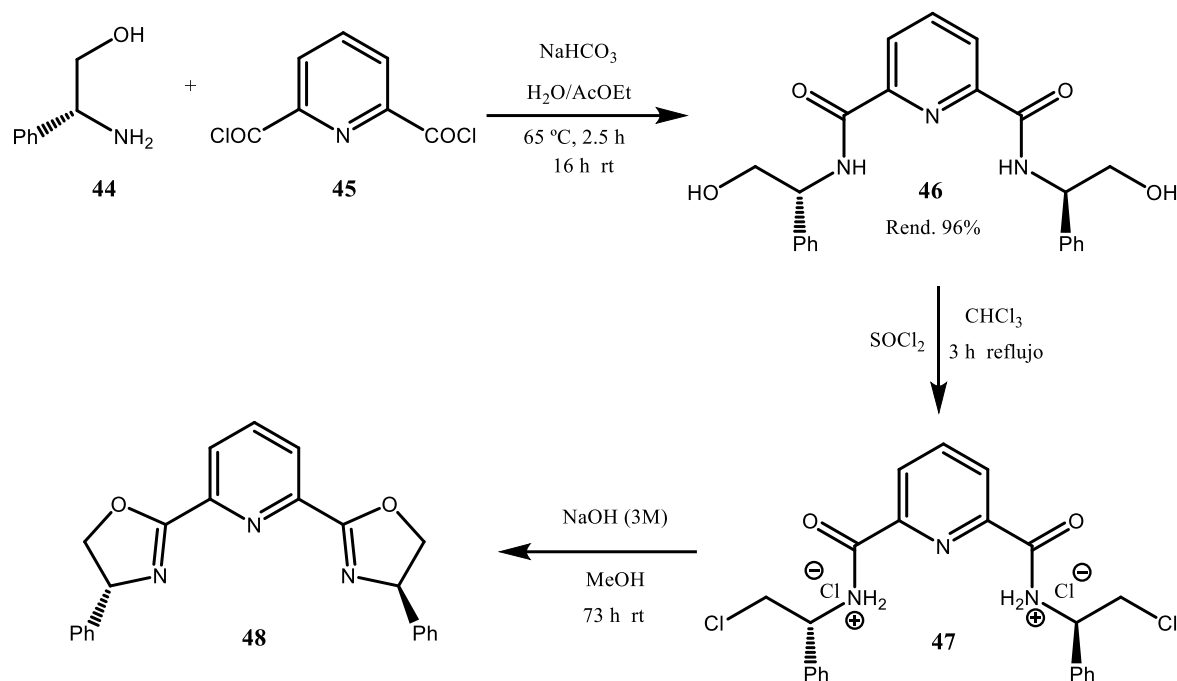


En un matraz de 25 mL se colocó malla molecular y se flameó 2 veces, una vez que el sistema se atemperó, se colocó la materia prima **39** (100 mg, 0.378 mmol, 1 eq), junto con el agitador magnético. A continuación, se agregó trietilamina (0.110 mL, 0.794 mmol, 2.1 eq) y se agitó durante 20 minutos. (se agregaron 4 mL de CH_2Cl_2 para mejorar la solubilidad). Pasado este tiempo se agregó benzaldehído (0.084 mL, 0.832 mmol, 2.2 eq) y se dejó agitando toda la noche. Posteriormente se filtró, utilizando celita y realizando lavados con CH_2Cl_2 , se evaporó el disolvente al vacío para obtener la imina correspondiente **41** en un 60 % de rendimiento.

En un matraz de 100 mL se colocó la imina **41** y se disolvió en MeOH seco (6 mL), a esta solución se le agregó NaBH_4 (2.4 eq) en un baño de hielo y se agitó durante 3 horas. Después de este tiempo se agregaron 10 mL de H_2O y se realizaron extracciones con Acetato de etilo (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó al vacío para obtener el producto **42** como un sólido de color blanco en un 90 % de rendimiento.

En un matraz seco de 100 mL equipado con un agitador magnético y con atmósfera de argón, se colocó la amina secundaria **42** (62.9 mg, 0.213 mmol, 1 eq) y se adicionó CH₂Cl₂ (10 mL), la mezcla se agitó durante 20 min y después de ese tiempo se colocó en un baño de hielo a 0 °C. A continuación, se agregó bromuro de bencilo (76.7 mg, 0.0533 mL, 0.448 mmol, 2.1 eq) y se continuó con la agitación durante 1h más, después de este tiempo el sistema se colocó a temperatura ambiente y se añadió hidróxido de litio monohidratado (18.8 mg, 0.448 mmol, 2.1 eq), esta adición se realizó en dos porciones cada porción se adicionó en intervalos de 1 hora hasta que los 2.1 eq. de hidróxido de litio monohidratado se añadieron por completo. La solución se agitó durante 6 horas más, después de este tiempo se añadió H₂O (20 mL) y se separaron las fases resultantes. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando Hexano: Acetato de etilo (90:10) para obtener el producto **43** como un producto sólido de color blanco y con un rendimiento del 75 %. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.39-7.17 (20H, m, Ph), 3.74 (4H, d, *J* = 14 Hz, CH₂Ph), 3.33 (4H, d, *J* = 14 Hz, CH₂Ph), 2.67 (1H, d, *J* = 10 Hz, CH), 2.08 (1H, d, *J* = 5 Hz, CH), 1.68 (4H, m, 2CH₂a), 1.04 (4H, m, 2CH₂b); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 140.6 (Ci) 126.5, 127.9, 128.9 (Ph), 58.2 (2CH), 53.2 (4CH₂Ph), 25.9 (2CH₂), 24.9 (2CH₂).

6.2.2 2,6-bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) piridina. **48**



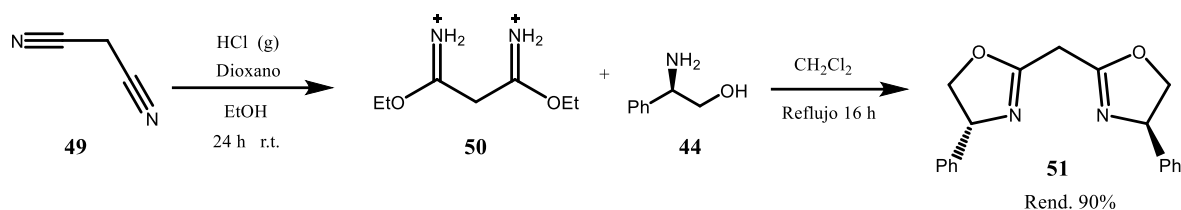
En un matraz de bola provisto de barra magnética se adicionó NaHCO_3 (1.13 g, 13.48 mmol, 2.1 eq), se disolvió con H_2O (10 mL) y se adicionó (*R*)-(-)-fenilglicinol **44** (1.76 g, 12.84 mmol, 2 eq) disuelto en AcOEt (15 mL). La mezcla se agitó con calentamiento hasta alcanzar 65°C . Posteriormente, se disolvió en cloroformo el dicloruro de dicarbonilpiridina **45** (1.13 g, 6.42 mmol, 1 eq) y se adicionó vía cánula. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo 2.5 h y posteriormente se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas más. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniendo el producto **46** como un sólido blanco en 96 % de rendimiento.

En un matraz de 100 mL se colocó *N, N*-bis((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) piridina-2,6-dicarboxamida **46** (2.52 g, 6.22 mmol, 1 eq) disuelto en cloroformo (15 mL), se adicionó cloruro de tionilo (4.5 mL, 62.16 mmol, 10 eq) y se agitó a reflujo durante 3 horas. Posteriormente, el matraz de reacción se colocó a 0°C y se adicionó agua lentamente (10 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Después de juntar las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 (2 x 10 mL) y

posteriormente con solución saturada de NaCl (2 x 10 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo el producto **47** como un sólido beige en rendimiento cuantitativo.

En un matraz de 100 mL se colocó el clorhidrato de 2,6-bis((R)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) piridina **47** (2.75 g, 6.22 mmol) disuelto en metanol (16 mL), se adicionó una solución acuosa de NaOH 3M (16 mL) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 73 horas. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniendo el producto **48** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 8.35 (2H, d, *J* = 8 Hz, py), 7.92 (1H, t, *J* = 7.9 Hz, py), 7.38-7.26 (10H, m, Ph), 5.46 (2H, dd, *J* = 9.0, 10.5 Hz, CH₂), 4.93 (2H, dd, *J* = 9.0, 10.5 Hz, CH₂), 4.43 (2H, dd, *J* = 8.6, 9.0 Hz, 2CH); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 163.5 (C=N), 146.8 (Ph), 141.7, 137.4 (py), 128.8, 127.8, 126.8 (Ph), 126.3 (py), 75.5 (CH₂), 70.3 (CH-Ph).

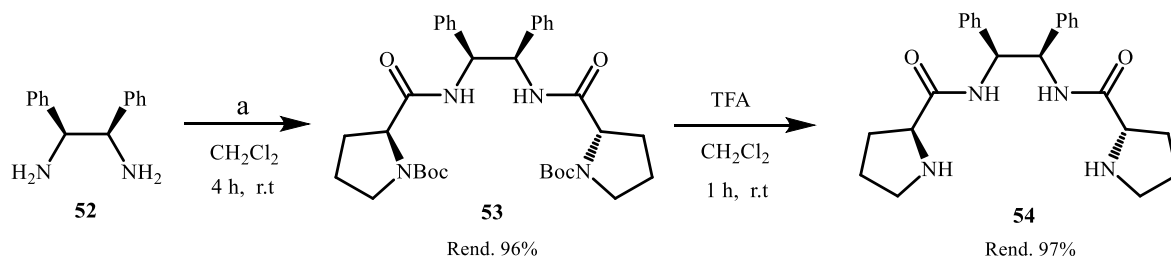
6.2.3 Bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) metano. **51**



En un matraz se colocó malonitrilo **49** (0,51 mol, 10 g, 1 eq.) en EtOH (0,31 mol, 18 mL, 2,05 eq.) y dioxano (230 mL) a 0 °C se burbujeó HCl (g) sobre el cual se observó una precipitación blanca. La reacción se calentó a temperatura ambiente y el gas HCl se burbujeó lentamente durante 2 días. La solución se filtró y el sólido se lavó con Et₂O anhidro. Obteniendo el producto **50** como un sólido blanco, el cual se utilizó en la siguiente reacción.

En un matraz provisto de barra magnética se colocó dietilmalonimidato **50** (305.2 mg, 1.90 mmol, 1 eq) y (*R*)-(-)-fenilglicinol **44** (548 mg, 4.0 mmol, 2.1 eq) en CH₂Cl₂ (50 mL) y se reflujo durante la noche. Después de este tiempo la reacción se detuvo con 30 mL de agua. Se separaron las fases resultantes y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando (9:1 DCM: MeOH) para dar el producto esperado **51** como un aceite viscoso de color marrón. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.26-7.34 (10H, m, Ph), 5.26 (2H, dd, *J* = 9.0, 10.0 Hz, 2CH), 4.69 (2H, dd, *J* = 10.0, 8.5 Hz, CH₂-O), 4.18 (2H, dd, *J* = 10.0, 8.5 Hz, CH₂-O), 3.58 (2H, s, CH₂); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 168.5 (C=N), 138.7 (Ci), 128.6, 127.5, 126.7 (Ph), 65.6 (CH-N), 56.0 (CH₂-O), 29.7 (CH₂).

6.2.4 (2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*R*,2*S*)-1,2-difeniletano-1,2-diil) bis(pirrolidina-2-carboxamida). **54**

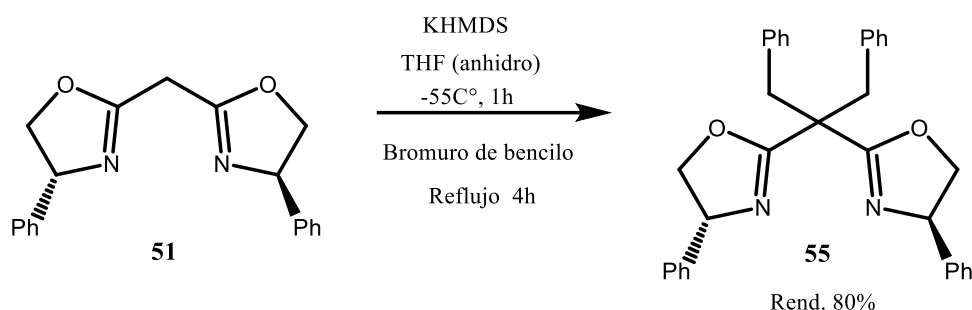


a: Ácido (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico, trietilamina, cloruro de isobutilo.

Se preparó una solución del ácido (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil) pirrolidina-2-carboxílico (430.5 mg, 2.0 mmol, 2 eq) en CH₂Cl₂ y se colocó en un baño de hielo a 0° C, posteriormente se añadió trietilamina (0.31 mL, 2.2 mmol, 2.2 eq) y cloruro de isobutilo (0.21 mL, 2.0 mmol, 2 eq), la mezcla se agitó durante 15 min, después de este tiempo se añadió (1*R*,2*R*)-difeniletildiamina **52** (212.3 mg, 1 mmol, 1 eq). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más. Transcurrido este tiempo la solución se lavó con KHSO₄ 1 M, NaHCO₃ saturado y NaCl saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío obteniendo el producto **53** en un rendimiento del 96 %, el cual se utilizó para la siguiente reacción sin purificar.

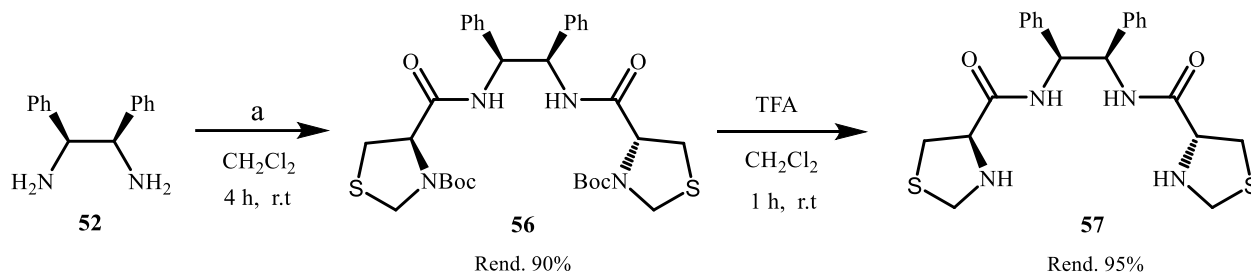
En un matraz se colocó el producto **53** y se disolvió en CH₂Cl₂, posteriormente se le añadió TFA (2 mL) y se agitó durante una hora. Pasado este tiempo, la solución se concentró al vacío obteniendo un residuo al cual se añadió H₂O (4 mL). A continuación, se ajustó el pH de la mezcla a un pH=12 mediante la adición de NaOH 2 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna rápida utilizando MeOH/EtOAc (1:2) como eluyente para obtener el producto **54** como un sólido de color blanco con un rendimiento del 97 %.

6.2.5 (4*R*,4'*R*) -2,2'-(1,3-difenilpropano-2,2-diil) bis(4-fenil-4,5-dihidrooxazol). 55



En un matraz seco de 100 mL equipado con un agitador magnético y con atmósfera de argón se colocó Bis((*R*)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il) metano **51** (99.6 mg, 0.325 mmol, 1 eq) y se disolvió en THF anhidro, la mezcla se colocó a – 55 °C, y se añadió Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.43 mL, 0.715 mmol, 2.2 eq) y la solución resultante se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0.085 mL, 0.715 mmol, 2.2 eq), y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se lavó con una solución saturada de NH₄Cl, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano: acetato de etilo (10:1) como eluyente, obteniendo el producto esperado **55** como un aceite viscoso incoloro con un rendimiento del 80 %. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 6.99-7.38 (20H, m, Ph), 5.17 (2H, dd, *J* = 8.0, 9.5 Hz, 2CH), 4.62 (2H, dd, *J* = 8.5, 9.5 Hz, CH₂-O), 4.01 (2H, dd, *J* = 8.5, 9.5 Hz, CH₂-O), 3.51 (4H, q, *J* = 14.5 Hz, 2CH₂-Ph); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 167.8 (C=N), 141.8 (Ci), 136.8 (Ci), 130.7, 128.5, 128.3, 127.5, 126.8 (Ph), 75.0 (CH₂-O), 69.6 (CH-Ph), 48.8 (C-Bn₂), 39.3 (CH₂-Ph).

6.2.6 (4*R*,4'*R*)-*N,N'*-((1*R*,2*S*)-1,2-difeniletano-1,2-diil)bis(tiazolidina-4-carboxamida). **57**



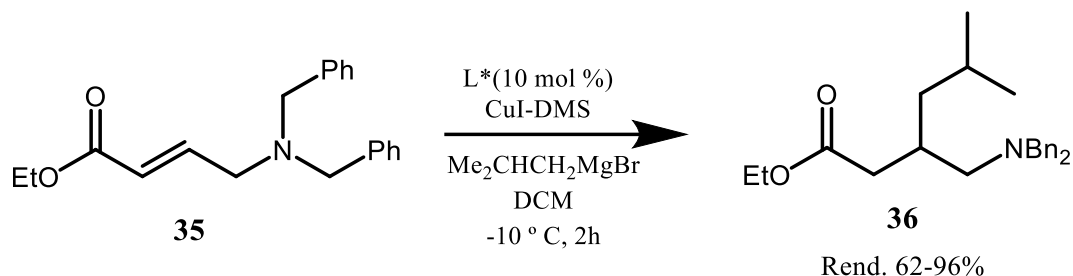
a: Ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico, trietilamina, cloruro de isobutilo.

Se preparó una solución del ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil) tiazolidina-4-carboxílico (439.5 mg, 1.88 mmol, 2 eq) en CH_2Cl_2 y se colocó en un baño de hielo a 0°C , posteriormente se añadió trietilamina (0.28 mL, 2.07 mmol, 2.2 eq) y cloruro de isobutilo (0.19 mL, 1.88 mmol, 2 eq), la mezcla se agitó durante 15 min, después de este tiempo se añadió (1*R*,2*R*)-difeniletildiamina **52** (200 mg, 0.94 mmol, 1 eq). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más. Transcurrido este tiempo la solución se lavó con KHSO_4 1 M, NaHCO_3 saturado y NaCl saturado, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío obteniendo el producto **56** en un rendimiento del 90 %, el cual se utilizó para la siguiente reacción sin purificar.

En un matraz se colocó el producto **56** y se disolvió en CH_2Cl_2 , posteriormente se le añadió TFA (2 mL) y se agitó durante una hora. Pasado este tiempo, la solución se concentró al vacío obteniendo un residuo al cual se añadió H_2O (4 mL). A continuación, se ajustó el pH de la mezcla a un pH=12 mediante la adición de NaOH 2 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna rápida utilizando MeOH/EtOAc (1:2) como eluyente para obtener el producto **57** como un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %.

6.3 METODOLOGÍA GENERAL DE LA REACCIÓN DE ADICIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA CATALITICA

6.3.1 3-((dibencilamino)metil)-5-metilhexanoato de etilo. **36**

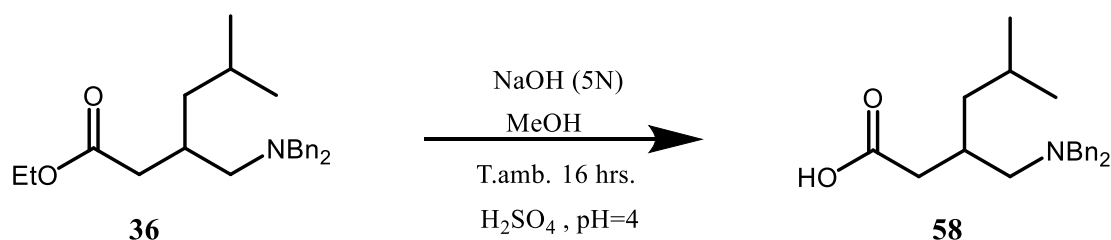


En un vial seco y equipado con un agitador magnético y atmósfera de argón, se colocó CuI-DMS (0.06 equivalentes) y el catalizador a utilizar **L*** (0.09 equivalentes), se disolvieron en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL). La mezcla se enfrió a -10 °C y, después de 10 minutos en agitación, se añadió gota a gota bromuro de isobutil magnesio (2 equivalentes). Después de agitar durante 20 minutos más, se añadió gota a gota una solución del (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoato de etilo **35** (1 equivalente) en CH₂Cl₂ anhidro (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó 2 h a -10 °C y después de este tiempo la mezcla se dejó atemperar.

Una vez atemperada la reacción se agregó una solución de NH₄Cl (8 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) la mezcla se agitó por 20 minutos hasta obtener una solución color azul marino. Se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando Hexano: Acetato de etilo (98:2) para obtener el producto **36** como un líquido viscoso incoloro con rendimientos entre 62 y 96 %. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.34-7.20 (10H, m, Ph), 4.09 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CH₂-O), 3.67 (2H, d, *J* = 13.5 Hz, CH₂-Ph), 3.38 (2H, d, *J* = 13.5 Hz, CH₂-Ph), 2.51 (1H, dd, *J* = 15.3, 4.5 Hz, CH_aH_b-CO), 2.27 (1H, dd, *J* = 15.3, 6.2 Hz, CH_aH_b-N), 2.24 (1H, dd, *J* = 15.3, 6.2 Hz, CH_aH_b-N), 2.22 (1H, m, CH), 2.0 (1H, dd, *J* = 15.3, 4.5 Hz, CH_aH_b-CO), 1.22 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.59 (1H, m, CH), 1.14 (1H, m, CH_aH_b), 1.0 (1H, m, CH_aH_b), 0.85 (6H, t, *J* = 6.5 Hz, 2CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 172.6 (C=O), 138.6 (Ci), 127.9 (Cm), 127.1 (Co), 125.7 (Cp), 59.0 (CH₂-O), 57.8 (2CH₂-Ph), 57.6 (CH₂-

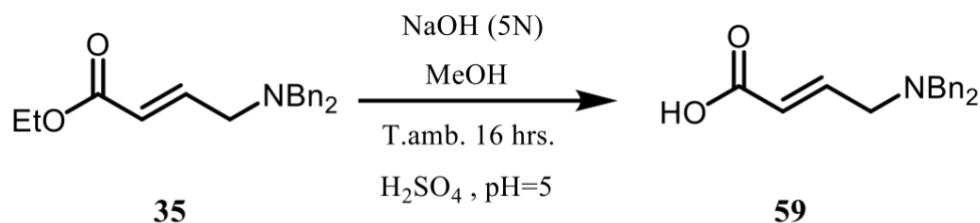
N), 41.5 (CH₂), 37.2 (CH₂-CO), 30.1 (CH), 24.2 (CH), 21.8 (2CH₃), 13.2 (CH₃); FAB-MS: calculado C₂₄H₃₂NO₂ 366.2433; observado 366.2426.

6.4 Ácido 3-((dibencilamino)metil)-5-metilhexanoico. **58**



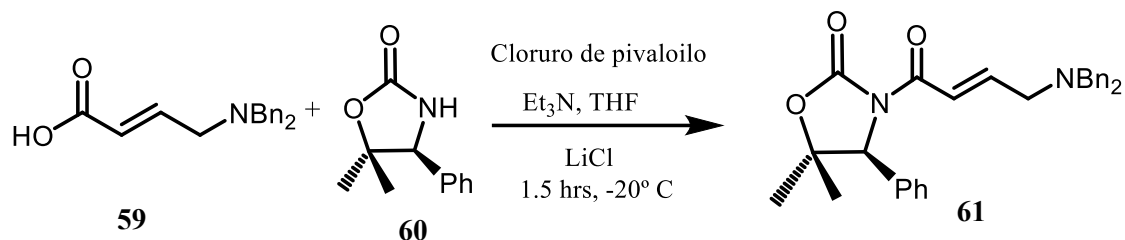
En un matraz de 100 mL equipado con un agitador magnético se preparó una solución del éster **36** en MeOH (10 mL) y se agregó una disolución 5N de NaOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de este tiempo se evaporó el MeOH al vacío y al residuo obtenido se le adicionó H₂O (5 mL). La mezcla formada se agitó y se adicionó H₂SO₄ gota a gota hasta alcanzar un pH de 4. Se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 30 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío, para obtener el producto **58** como un aceite amarillo denso con un rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.39-7.34 (10H, m, Ph), 4.05 (2H, d, *J* = 13.0 Hz, CH₂-Ph), 3.45 (2H, d, *J* = 13.0 Hz, CH₂-Ph), 2.57 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH_aH_b-CO), 2.53 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH_aH_b-CO), 2.37 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, CH_aH_b-N), 2.04 (1H, m, CH), 1.78 (1H, dd, *J* = 13.0, 10.0 Hz, CH_aH_b-N), 1.58 (2H, m, CH₂), 1.36 (1H, m, CH), 0.84 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃), 0.81 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.75 (C=O), 133.95, 130.37, 128.90, 128.55 (Ph), 60.0 (2CH₂-Ph), 59.08 (CH₂-N), 43.45 (CH₂), 31.5 (CH), 29.71 (CH₂), 25.04 (CH), 22.81 (CH₃), 22.38 (CH₃); FAB-MS: calculado C₂₂H₃₀NO₂ 340.2277; observado 340.2274.

6.5 Ácido (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoico. 59



En un matraz de 100 mL equipado con un agitador magnético se preparó una solución del éster **35** en MeOH (10 mL) y se agregó una disolución 5N de NaOH (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de este tiempo se evaporó el MeOH al vacío y al residuo obtenido se le adicionó H₂O (5 mL). La mezcla formada se agitó y se adicionó H₂SO₄ gota a gota hasta alcanzar un pH de 4. Se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 30 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío, para obtener el producto **59** como un aceite amarillo denso con un rendimiento del 94 %. RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 10.02 (1 H, s, OH), 7.41-7.23 (10 H, m, Ph), 7.07 (1H, dt, *J* = 16.0 y 6.0 Hz, CH=), 6.07 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, CH=), 3.67 (4H, s, 2CH₂Ph), 3.26 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₂); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171.3 (C=O), 130.3, 129.0, 128.8, 128.4 (Ph), 137.6 (CH=), 123.5 (CH=), 58.0 (2CH₂-Ph), 53.8 (CH₂); IR_{vmax}. 2698.3, 2605.7, 1548.7, 1395.9, 1249.3, 750.9 cm⁻¹; IE-MS: calculado C₁₈H₁₉NO₂: 281.1416; observado 281.1421.

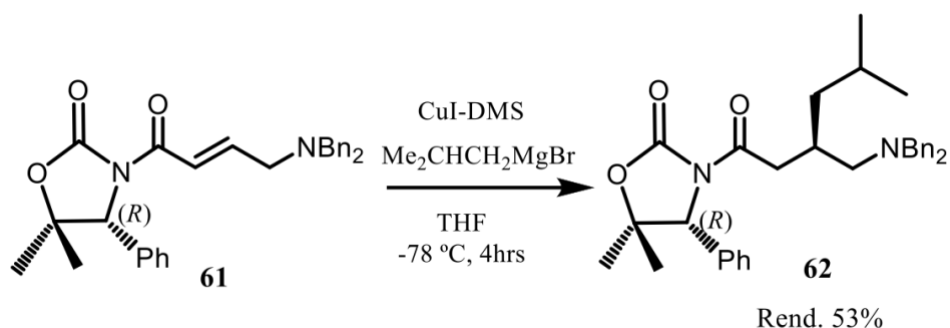
6.6 (*S, E*)-3-[4-(dibencilamino) but-2-enoil]-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona. **61**



En un matraz de bola de 100 mL, provisto con un agitador magnético y atmósfera de argón, se preparó una solución del ácido (*E*)-4-(dibencilamino) but-2-enoico. **59** (0.151 g, 0.54 mmol, 1 eq.) en THF seco (30 mL) y se adicionó gota a gota cloruro de pivaloilo (0.077 g, 0.079 mL, 0.064 mmol, 1.2 eq.) se mantuvo 5 minutos en agitación y después de este tiempo se colocó en un baño a -20°C . A continuación, se añadió gota a gota trietilamina (0.119 g, 0.164 mL, 1.18 mmol, 2.2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción por 1.5 horas a -20°C . Transcurrido este tiempo se continuó la agitación a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó en una sola porción LiCl (0.027 g, 0.064 mmol, 1.2 eq.) seguido de (*S*)-feniloxazolidona **60** (0.123 g, 0.64 mmol, 1.2) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. Posteriormente se adicionó H_2O (10 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se realizó extracción con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1M (1x15 mL), seguido de un lavado con solución saturada de NaHCO_3 (2 x 40 mL) y solución saturada de NaCl (1x40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El crudo de reacción se purificó mediante una cromatografía en columna, utilizando como soporte gel de sílice y eluyente Hexano: Acetato de etilo (90:10) para obtener el producto **61** como un aceite amarillo denso con un rendimiento del 61 %. $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ ($c = 0.94$, CHCl_3), RMN ^1H (500 MHz) δ (ppm): 7.60 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH=), 7.39-7.14 (15H, m, Ph), 7.11 (1H, dt, $J = 16.0, 6.0$ Hz, CH=), 5.11 (1H, s, CHN), 3.58 (4H, s, CH_2Ph), 3.24 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 1.60 (3H, s, CH_3), 0.99 (3H, s, CH_3); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 164.5 (C=O), 153.0 (C=O), 149.0 (CH=), 139.0, 136.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2 (Ph), 127.0 (CH=), 82.3 (C-O), 67.0 (C-N), 58.2

(CH₂Ph), 54.5 (CH₂N), 28.9 (CH₃), 23.6 (CH₃); IR_{vmax}: 2910.8, 1771.6, 1700.8, 1322.7, 903.3, 744.1, 696.4 cm⁻¹; IE-MS: calculado C₂₉H₃₀N₂O₃: 454.2256; observado: 454.2269.

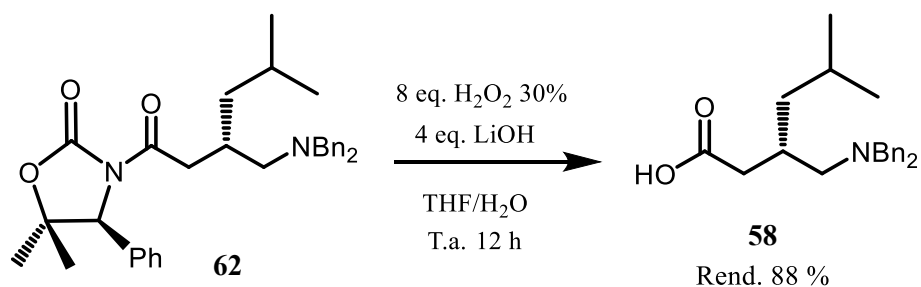
6.7 (S)-3-((S)-3-((dibencilamino)metil)-5-metilhexanoil)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona. 62



En un matraz de 100 mL seco y equipado con un agitador magnético y atmósfera de argón, se colocó CuI-DMS (0.154 g, 0.58 mmol, 2 eq.) y se adicionó THF anhidro (15 mL). El matraz se enfrió a -78 °C y se adicionó gota a gota el bromuro de isobutilmagnesio 2 M en dietil éter (0.58 mL, 1.17 mmol, 4 eq.). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, después se adicionó una disolución de *N*-dienoil oxazolidinodiona **61** (0.13 g, 0.29 mmol) en THF anhidro (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después de este tiempo la reacción se dejó atemperar y se adicionó una solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se agitó por una hora hasta obtener una solución color azul marino. Se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y utilizando un sistema hexano: acetato de etilo (90:10) para dar como producto el compuesto **62** como un aceite incoloro, con un rendimiento químico de 53 %. $[\alpha]^{20}_D = +27.7^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl₃), RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.36-7.12 (15H, m, Ph), 5.08 (1H, s, CHN), 3.58 (2H, d, $J = 14.0$ Hz, CH₂-Ph), 3.43 (2H, d, $J = 13.5$ Hz, CH₂-Ph), 3.17 (1H, dd, $J = 17.0, 6.0$ Hz, CH_aH_b-CO), 2.77 (1H, dd, $J = 17.0, 6.0$ Hz, CH_aH_b-CO), 2.36 (1H, sep, $J = 6.5$ Hz, CH), 2.26 (1H, dd, $J = 12.5, 6.5$ Hz, CH_aH_b-N), 2.20 (1H, dd, $J = 12.5, 8.5$ Hz, CH_aH_b-N), 1.52 (1H, m, CH), 1.21 (1H, ddd, $J = 14.0, 7.0, 6.5$ Hz, CH_aH_b), 0.94 (1H, ddd, $J = 14.0, 7.0, 6.5$ Hz, CH_aH_b), 0.78 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃), 0.75 (3H, d, $J = 6.5$

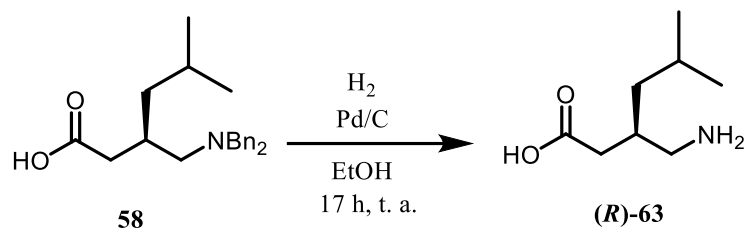
Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 172.9 (C=O), 153.2 (C=O), 139.5, 136.5, 128.9, 128.1, 126.8 (Ph), 82.1 (C-O), 67.1 (CH-N), 58.8 (CH₂-N), 58.6 (CH₂-Ph), 42.5 (CH₂), 39.2 (CH₂-CO), 30.2 (CH), 29.0 (CH₃), 25.3 (CH), 23.7 (CH₃), 22.9 (CH₃), 22.7 (CH₃); FAB-MS: calculado C₃₃H₄₁N₂O₃ 513.3117; observado 513.3116.

6.8 Remoción del auxiliar quiral: Ácido (S)-3-((dibencilamino)metil)-5-metilhexanoico. **58**



En un matraz de 100 mL y equipado con un agitador magnético se disolvió el compuesto **62** en una mezcla de THF/H₂O 4:1, se enfrió a 0 °C y se agregó H₂O₂ al 30 % (0.018 g, 0.013 mL, 0.54 mmol, 8 eq), posteriormente se agregó LiOH (0.011 g, 0.27 mmol, 4 eq), la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas más, pasado este tiempo el medio de reacción se acidificó con H₂SO₄ hasta alcanzar un pH de 4. Posteriormente se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 30 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice como soporte y utilizando un sistema DCM: MeOH (95:5) para obtener el producto **58** como un aceite amarillo denso con un rendimiento del 88 %. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +8.43^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl₃), RMN ¹H (500 MHz) δ (ppm): 7.39-7.34 (10H, m, Ph), 4.05 (2H, d, $J = 13.0$ Hz, CH₂-Ph), 3.45 (2H, d, $J = 13.0$ Hz, CH₂-Ph), 2.57 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, CH_aH_b-CO), 2.53 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, CH_aH_b-CO), 2.37 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH_aH_b-N), 2.04 (1H, m, CH), 1.78 (1H, dd, $J = 16.0, 10.0$ Hz, CH_aH_b-N), 1.58 (2H, m, CH₂), 1.36 (1H, m, CH), 0.84 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃), 0.81 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 175.75 (C=O), 133.95, 130.37, 128.90, 128.55 (Ph), 60.0 (2CH₂-Ph), 59.08 (CH₂-N), 43.45 (CH₂), 31.5 (CH), 29.71 (CH₂), 25.04 (CH), 22.81 (CH₃), 22.38 (CH₃); FAB-MS: calculado C₂₂H₃₀NO₂ 340.2277; observado 340.2274.

6.9 Reacción de hidrogenación: (*R*)-Pregabalina. 63



En un matraz de 25 mL con agitador magnético se colocó una disolución del producto **58** (0.0249 g, 0.156 mmol) en etanol (9 mL) y se adicionó Pd/C (0.0049 g). La mezcla de reacción fue expuesta a una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Transcurrido este tiempo se filtró con celita y se evaporó, para obtener cuantitativamente el producto **63** como un sólido blanco. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -24.41^{\circ}$ ($c = 1.0$, H₂O).

7. REFERENCIAS

- [1] Zhang, Q.; Zhu, L.; Li, H.; Chen, Q.; Li, N.; Li, J.; Zhao, Z.; Xiao, D.; Tang, T.; Bi, C.; Zhang, Y.; Zhang, H.; Zhang, G.; Li, M.; Zhu, Y.; Zhang, J.; Kong, J. Perspectives and Advances in the Biosynthesis, Metabolism, and Physiological Functions of Gamma-Aminobutyric Acid (GABA): A Review. *PeerJ* 2024, 12, e18712. <https://doi.org/10.7717/peerj.18712>.
- [2] PsicoActiva. GABA: Neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico, qué es y cuál es su función (accessed Dec 14, 2025), <https://www.psicoactiva.com/blog/gaba-neurotransmisor-que-es-y-cual-es-su-funcion/>.
- [3] Wafford, K. A.; Van-Niel, M. B.; Ma, Q. P.; Horridge, E.; Herd, M. B.; Peden, D. R.; et al. Novel Compounds Selectively Enhance δ Subunit-Containing GABA_A Receptors and Increase Tonic Currents in the Thalamus. *Neuropharmacology* 2009, 56, 182–189.
- [4] Richardson, R. J.; Petrou, S.; Bryson, A. Established and Emerging GABA_A Receptor Pharmacotherapy for Epilepsy. *Front. Pharmacol.* 2024, 15, 1341472. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1341472>.
- [5] Silverman, R. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 3500–3504.
- [6] Billington, A.; Baird, V. H.; Thom, M.; Duncan, J. S.; Upton, N.; Bowery, N. G. GABA_B(1) mRNA Expression in Hippocampal Sclerosis Associated with Human Temporal Lobe Epilepsy. *Mol. Brain Res.* 2001, 86, 84–89.
- [7] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.; American Psychiatric Publishing: Washington, DC, 2013.
- [8] World Health Organization. Depression (accessed Dec 14, 2025), <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [9] Choudary, P. V.; Molnar, M.; Evans, S. J.; Tomita, H.; Li, J. Z.; Vawter, M. P.; et al. Altered Cortical Glutamatergic and GABAergic Signal Transmission with Glial Involvement in Depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102, 15653–15658.

- [10] Mario, O.; Carlos, C.; Iván, R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2016, 27, 999–1055.
- [11] Kaye, A. D.; Vadivelu, N.; Urman, R. D. *Substance Abuse: Inpatient and Outpatient Management for Every Clinician*; Springer: New York, 2014; p 324; ISBN 978-1-4939-1951-2.
- [12] Lowe, D. Coming to Lyrica. *Science* 2008, Mar 25.
- [13] Dworkin, R. H.; Kirkpatrick, P. Pregabalin. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005, 4, 455–456. <https://doi.org/10.1038/nrd1756>.
- [14] González-Escalada, J. R. Pregabalin for the Management of Peripheral Neuropathic Pain. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005, 12, 169–180.
- [15] Ministerio de Sanidad. Ministerio de Sanidad (accessed Dec 3, 2025), <https://www.sanidad.gob.es/>.
- [16] Assad, S.; Sabala, R.; Jimenez, J.; Sansinenea, E.; Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 1646–1648.
- [17] Sabala, R.; Assad, S.; Mendoza, A.; Jimenez, J.; Sansinenea, E.; Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 1741–1744.
- [18] Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* 2007, 9, 5307–5309.
- [19] Guo, X.-T.; Shen, J.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *Synthesis* 2015, 47, 2063–2071.
- [20] Tovar, G. E.; Morales, N. R.; Fernández, Z. M. *Can. J. Chem.* 2014, 48, 45–48.
- [21] Poe, S. L.; Kobašlija, M.; McQuade, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9216–9221.
- [22] Kansal, V. K.; Chaurasia, B. P.; Rao, V. G.; Tiwari, A. P. Asymmetric Synthesis of (S)-(+)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic Acid. European Patent EP2398579, 2013.
- [23] Castro Panera, M. Síntesis de Complejos de Cobre(I) con Ligandos Pybox. Aplicaciones en Catálisis Asimétrica; Ph.D. Thesis, Universidad de Oviedo, 2010.
- [24] Díez, J.; Gamasa, M. P.; Gimeno, J.; Paredes, P. *Organometallics* 2005.

- [25] Walsh, P.; Smith, D.; Castello, C. J. Chem. Educ. 1998, 75, 1459.
- [26] Arjan, H.; et al. Tetrahedron Lett. 2005, 46.
- [27] Towers, M. K. N.; Woodyate, P. D.; Brimble, M. A. Arkivoc 2003, 43–55.
- [28] Org. Lett. 2018, 20, 154.
- [29] Xiong, Y.; Huang, X.; Gou, S.; Huang, J.; Wen, Y.; Feng, X. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 538–544.
- [30] Pedrosa, R.; Andrés, C.; Mendiguchía, P. J. Org. Chem. 2006, 71, 8854.
- [31] Hethcox, J. C.; Shanahan, C. S.; Martin, S. F. Tetrahedron 2015, 71, 6361–6368.
- [32] Davies, S. G.; Mulvaney, A. W.; Russell, A. J.; Smith, A. D. Parallel Synthesis of Homochiral β -Amino Acids. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18 (13), 1554–1566.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.06.008>