



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

POSGRADO EN CIENCIAS QUIMICAS

INSTITUTO DE CIENCIAS-BUAP

**“Síntesis concisa y estereoselectiva
de (R) -2-bencilmorfolina , ML398 y
de diversas Morfolinas quirales
derivadas de (R)-(-)-2-fenilglicinol”**

TESIS DE DOCTORADO

Presentada por:

MC. Saúl Rene Torres Reyes

Para obtener el grado académico de:

Doctor en Ciencias Químicas



Director de Tesis:

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

Profesor Investigador

Centro de Química

Instituto de Ciencias

Puebla, Pue., Junio de 2020

INDICE

ABREVIATURAS	1
ESTRUCTURAS OBTENIDAS	4
RESUMEN	5
I. INTRODUCCIÓN	6
II. ANTECEDENTES	10
II.1. Rutas de Síntesis de morfolina	10
II.2. Obtención de la morfolin-3-ona a través de la oxidación	13
II.3. Reacción de α -alquilaciones, α -acilaciones y α -aldolizaciones en la morfolin-3-ona	16
II.4. Fármacos quirales que contienen estructura central la morfolina	21
III. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	28
III.1 Síntesis de (R) -2-morfolino-2-feniletan-1-ol 96.	28
III.2 Síntesis de (R) -4- (2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona 97	29
III.3 Alquilación del compuesto 97. Síntesis de (R)-2-Alquil-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona 99a.	31
III.4 Reducción del compuesto 99a. Síntesis de (R)-2-((R)-2-bencilmorfolino)-2-feniletanol 103.	34
III.5 Hidrogenólisis del compuesto 103. Síntesis de (R)-2-Bencilmorfolina y ML398	35
III. 6 α -hidroxilación del compuesto 97. Síntesis de (R)/(S)-2-hidroxi-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona 106a-b	36
III.7 α -aldolización del compuesto 97. Síntesis de (R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona 109a	38
III.8 Adición de Michael al compuesto 97. Síntesis de (R)/(S)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-(3-oxobutil) morfolin-3-ona 112a-b	42
IV. CONCLUSIÓN	43
V. COMPUESTOS SECUNDARIOS OBTENIDOS	45
VI. SOPORTE DE INFORMACION	46
VII. ESPECTROS	49
	55

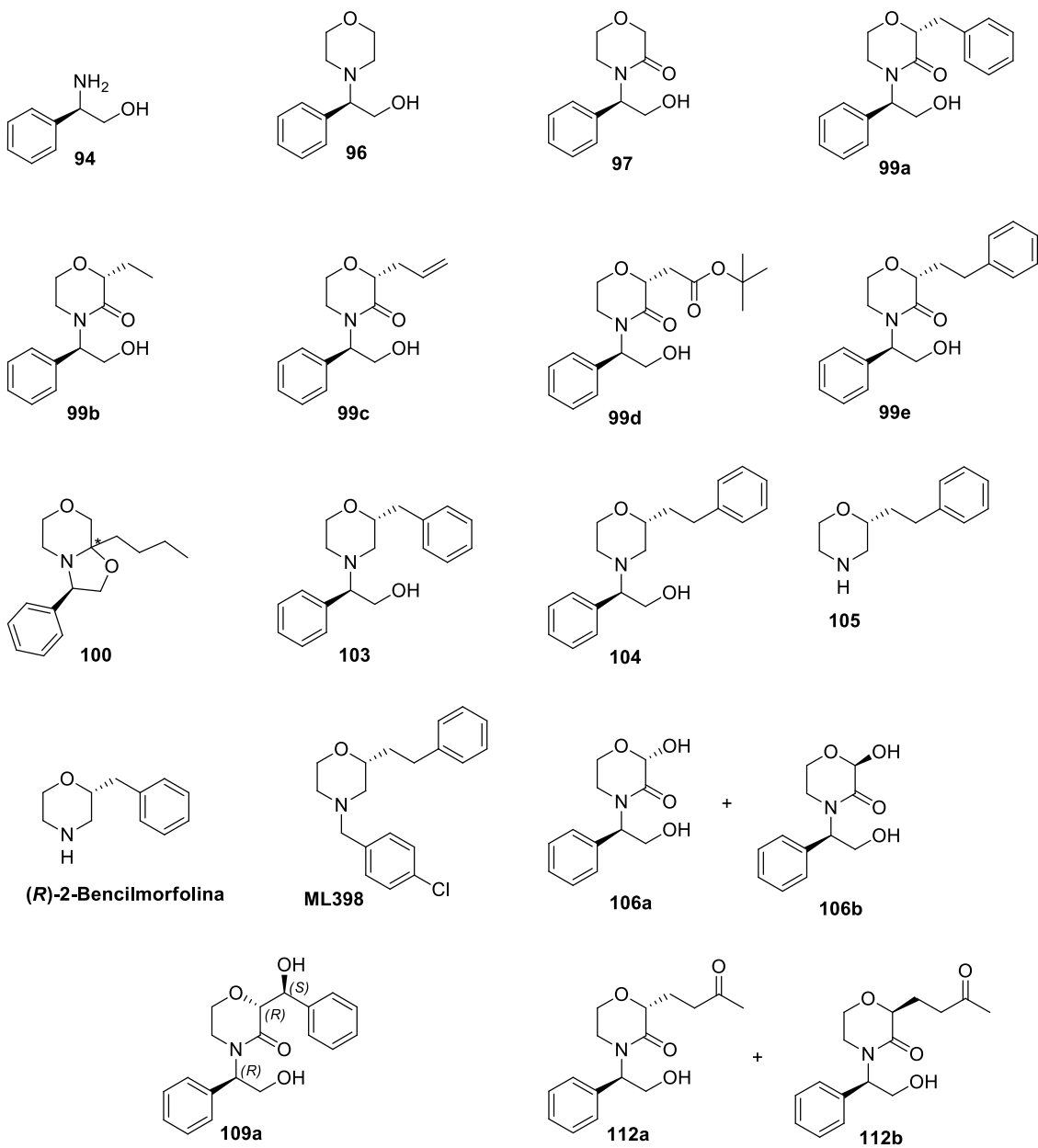
ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
Bu ₃ SnCl	Cloruro de tributilestaño
Cbz-NH ₂	Bencil carbamato
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
d	Doble
DABCO	1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano
dd	Doble de dobles
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
e.e	Exceso enantiomérico
Eq.	Equivalentes
EtOH	Etanol
FDA	Food and Drug Administration : Agencia de Drogas y Alimentos
G.P.	Grupo protector
h	Horas
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución

Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida
M	Molar
M.P.	Materia prima
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
ml	Mililitro
mmol	Milimol
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
NaCl	Cloruro de sodio
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
NaN ₃	Azida de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>N</i> -butil-litio
pH	Potencial de hidrógeno
Ppm	Partes por millón
q	Cuadruple

r.d.	Relación diastereoisomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrogeno
Sa	Señal ancha
Sml ₂	Yoduro de samario
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
T	Triple
T.a.	Temperatura ambiente
TBDPSiCl	Cloruro de <i>terc</i> -butildifenilsilano
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometansulfónico
THF	Tetrahidro furano
TiCl ₄	tetracloruro de titanio
Tl(OAc) ₃	Acetato de talio (III)
TMS	Tetrametilsilano

ESTRUCTURAS OBTENIDAS



RESUMEN

La búsqueda de nuevas formas de obtener compuestos biológicamente activos en estado estereoespecífico es un tema de gran importancia en el campo científico, debido a que, al acceder en pocas etapas de reacción a estos compuestos, es posible mejorar las técnicas y facilita obtenerlos con altos rendimientos, permitiendo bajar costos de producción.

Las morfolininas y morfolinonas quirales, enantiomericamente puras y sus derivados son altamente utilizados en síntesis orgánica estereoselectiva, por ejemplo, como intermediarios para acceder a diversos compuestos biológicos o como estructura central de fármacos.

En este trabajo de tesis Describimos un método estereoselectivo eficiente para la preparación de (R)-2-bencilmorfolina y ML398, siendo que el presente método presenta un alto control diastereo utilizando una oxidación endocíclica de morfolina derivada de fenilglicinol y una alquilación estereoselectiva de morfolin-3-ona quiral no racémica. Además de diversas síntesis de α -alquilación, α -aldolización y α -hidroxilación, en la morfolin-3-ona quiral derivadas de (R)-(-)-2-fenilglicinol, obteniendo diferentes compuestos en rendimientos que varían del 20-85%.

I. INTRODUCCIÓN

En la historia de la humanidad, la búsqueda de productos químicos que alivien el dolor, mitigue enfermedades e infecciones han llevado a investigar en la naturaleza compuestos químicos provocando la creación de medicamentos naturales. En el primer período de la civilización humana, plantas, productos animales y los minerales fueron las principales fuentes de las cuales se obtuvieron dichos medicamentos. Pero debido al difícil acceso a ciertos compuestos y medicamentos naturales se han tenido que buscar nuevas formas de obtener dichos compuestos, por tanto, fue a principios del siglo XVIII donde se llevó el comienzo de esta búsqueda.¹

Durante este período, los químicos se volvieron expertos en diseñar y sintetizar productos químicos sintéticos con propiedades similares o superiores a los de los medicamentos naturales; pero en esta búsqueda se descubrió que ciertos algunos medicamentos que originalmente tenían ciertos propósitos específicos como productos para el alivio del dolor, alergias, trastornos estomacales, protección contra riesgos ambientales podían cumplir con otras propiedades inesperadas como otro valor terapéutico para los humanos y animales, cura de enfermedades infecciosas, alivio de dolores corporales y llagas, remedio para picaduras venenosas e incluso no solo como fármacos sino también servían con propósitos totalmente diferentes como por ejemplo el teñido de telas.² Además, también se encontró que hacer cambios en la estructura química de una sustancia, resultó en la formación de nuevos compuestos que fueron a menudo más seguros y / o más eficaces que los compuestos originales de los que fueron derivados.

En los últimos años, la investigación se ha centrado en muchas clases de compuestos que poseen propiedades biológicas, unos destacables son los llamados heterocíclicos, que son estructuras cíclicas que contienen átomos distintos del carbono (O, S, N), destacando entre ellos los heterociclos que contienen átomos de oxígeno y/o nitrógeno que han resultado ser quimioterapéuticos y farmacoterapéuticos, potenciales agentes que se pueden obtener varios análogos sintéticos útiles con propiedades terapéuticas. Debido a que se encuentran con frecuencia como unidad estructural en drogas sintéticas como el diazepam, amoxapina, emorfazona y moclobemida, etc.³ Figura 1

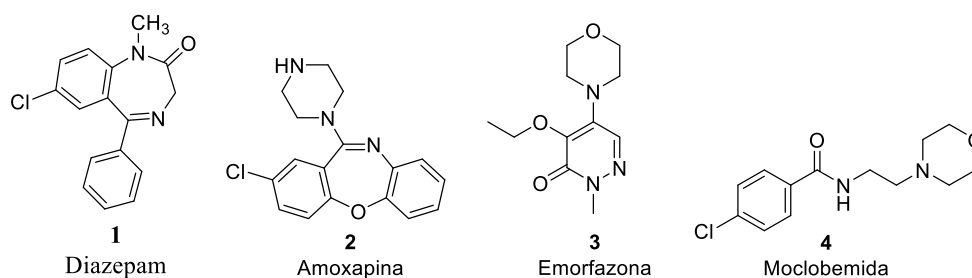


Figura 1

¹ Rupak, K., Vulichi, S.R., Suman., *Int. J. Chem. Sci.* **2016**, *14*, 1777-1788

² Al-Ghorbani, M., Begum, A.B., Zabiulla, M.S.V., Khanum, S.A., *J. Chem. Pharm. Res* **2015**, *7* (5), 281-301

³ Pal'chikov, V. A., *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 787-814.

En esta búsqueda de nuevos compuestos se ha prestado considerable atención a los nuevos métodos para la síntesis de heterociclos que contienen nitrógeno y oxígeno, las denominadas morfolininas (tetrahidro - 1,4 - oxazina), que son, por regla general, un heterociclo de seis miembros que presenta una amina y éter como grupos funcionales.⁴ Figura 2

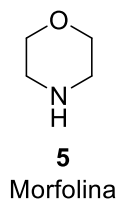


Figura 2

La morfolina se explota con frecuencia en la química debido a que se prefiere como intermediario sintético, que a menudo se ha seleccionado como material de partida para la preparación de α -aminoácidos enantioméricamente puros, β -aminoalcoholes y péptidos.⁵ La alta popularidad de la fracción de morfolina es causada por varios factores. Primero, el átomo de oxígeno en la morfolina puede participar en las interacciones de tipo donante-receptor con el receptor correspondiente, aumentando la unión afinidad. En segundo lugar, el efecto electronegativo del átomo de oxígeno reduce la basicidad del átomo de nitrógeno. En tercer lugar debido a su propiedades fisicoquímicas, biológicas y metabólicas, las morfolininas son una clase significativa de compuestos que han generado gran interés en los últimos años debido a su variedad en actividades como: anti-inflamatorio, analgésico, anestésico local, agente analeptico, contra el cáncer, agente anoréxico, antidepresivo, antiplaquetario, inhibidor selectivo de la proteína quinasa C e hipolipemiantes.⁶ Figura 3

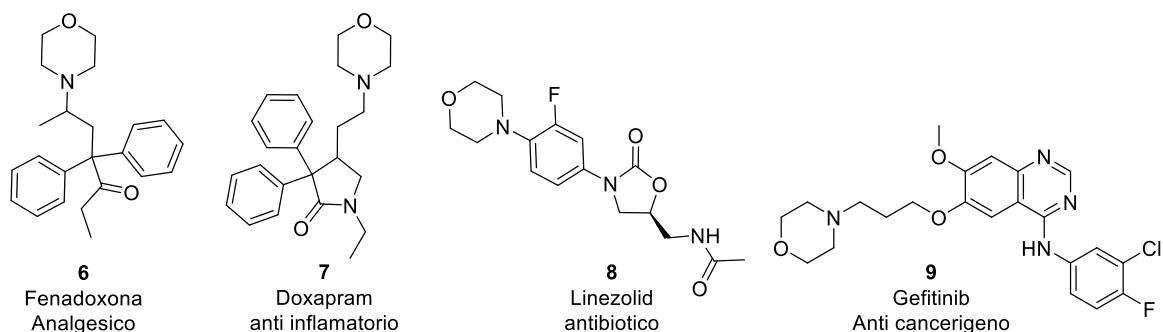


Figura 3

⁴ Kourounakis, A., Xanthopoulos, D., Tzara, A. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry., *Med. Res. Rev.*, **2019**, *12*.; Paul, N., Kaladevi, S., Beneto, A.J., Muthusubramanian, S., Bhuvanesh, N., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6892.

⁵ Carroll, F.I., Muresan, A.Z., Blough, B.E., Navarro, H.A., Mascarella, S.W., Eaton, J.B., Huang, X., Damaj, M.I., Lukas, R.J., *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1441.; Kumar, Y.C.S., Sadashiva, M.P., Rangappa, K.S., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4565; Malviya, M., Kumar, Y.C.S., Mythri, R.B., Venkateshappa, C., Subhash, M.N., Rangappa, K.S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 5526.

⁶ Wilkinson, M.C., Bell, R., Landon, R., Nikiforov, P.O., Walker, A.J., *Synlett*, **2006**, *13*, 2151.; Lippur, K., Elmers, C., Kailas, T., Müürisepp, A.-M., Pehk, T., Kanger, T., Lopp, M., *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 266; Ritzen, B., Hoekman, S., Verdasco, E.D., van Delft, F.L., Rutjes, F.P.J.T., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3461.

En la actualidad se ha descubierto que las morfolinas apropiadamente sustituidas se han convertido en componentes clave de las composiciones farmacéuticas, ya que poseen una amplia gama de acciones biológicas que van desde analgésicos, antiinflamatorios, antioxidantes, antiobesidad, antimicrobianos, antineurodegenerativos y actividad anticancerígena, ejemplos de esto tenemos como: el aprepitant (10) es una sustancia que es antagonista del receptor de neuroquinina NK1 y es el primer medicamento aprobado por la administración de alimentos y medicamentos para el tratamiento de las náuseas inducidas por quimioterapia y vómitos,⁷ la fendimetrazina (11) es un supresor del apetito eficaz y ampliamente recetado y hallazgos preclínicos muestran que muestra propiedades estimulantes similares a la anfetamina.⁸ El fenpropimorf (12) es un fungicida cuyo mayor uso es para controlar enfermedades en los cereales.⁹ La amorofina (13) es un fármaco antifúngico de morfolina que inhibe la reductasa D14 y la isomerasa D7-D8, que agota el ergosterol y causa que el ergosterol se acumule en las membranas celulares citoplasmáticas de los hongos,¹⁰ y el SCH-50911 (14) es un antagonista selectivo de GABAB siendo sus principales aplicaciones en la investigación farmacológica actuando como anticonvulsivo en condiciones normales.¹¹ Figura 4

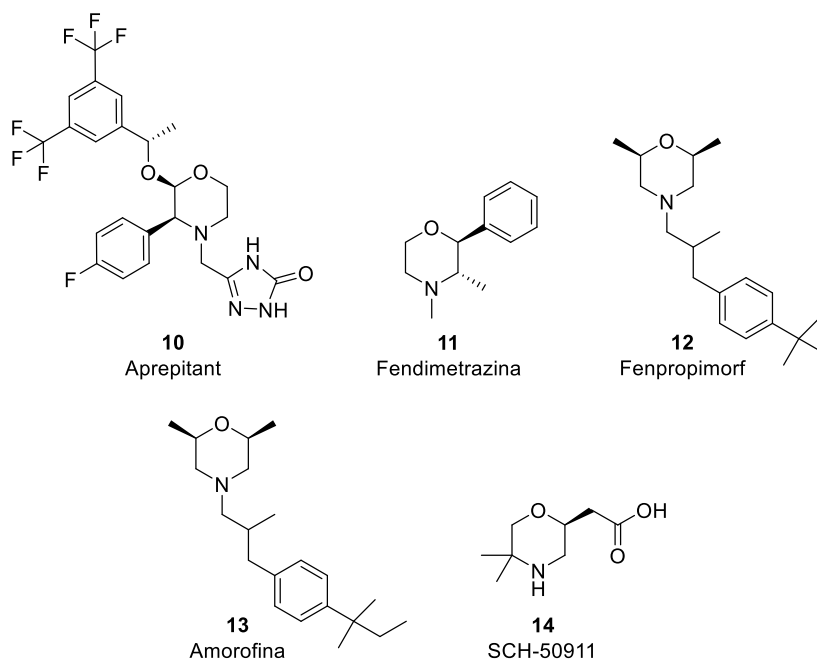


Figura 4

⁷ Barker, A.J., Gibson, K.H., Grundy, W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1911-1914.; Solis, E.Jr., Suyama, J.A., Lazenka, M.F., *Sci Rep.*, **2016**, *6*, 31385.

⁸ Ford, C.W., Zurenko, G.E., Barbachyn, M.R., *Curr. Drug. Targets. Infect. Disord.*, 2001, *1*(2), 181-199.; Swallow, S., *Prog. Med. Chem.*, **2015**, *54*, 65-133.

⁹ Li, D.S., Hoboken, N.J., *Wiley, Canada*, **2007**, 71-81.; Yang, Q., Ulysse, L.G., McLaws, M.D., Keefe, D.K., Haney, B.P., Zha, C., Guzzo, P.R., Liu, S., *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 499.

¹⁰ Bolser, D.C., Blythin, D.J., Chapman, R.W., Egan, R.W., Hey, J.A., Rizzo, C., Kuo, S.C., Kreutner, W.J., *Pharmacol Exp Ther.*, **1995**, *274*(3), 1393-8.

¹¹ Matthew C. O'Reilly, Craig W. Lindsley., *Org Lett.*, **2012**, *1*, 14(11), 2910–2913

Sin embargo, la química para acceder a las morfolinas funcionalizadas enantioméricamente puras en C2 es limitada, ya que depende del conjunto quiral, los auxiliares estequiométricos o la resolución por HPLC de mezclas racémicas. Ejemplos de esto lo tenemos como: la reboxetina (15) que es un fármaco de la clase de inhibidores de la recaptación de noradrenalina, comercializado como un antidepresivo,¹² viloxazina (16) es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina siendo utilizado como antidepresivo en algunos países europeos,¹³ HEC72702 (17) es un compuesto que se encuentra en estudio para tratar el virus de hepatitis B,¹⁴ (R)-2-bencilmorfolina (18) que es un potente fármaco supresor del apetito demostrando también ser útil en el tratamiento de la diabetes y los trastornos cognitivos,¹⁵ y la ML398 (19) que es un potente y selectivo receptor de antagonista de dopamina (D4R), muestra actividad (in vivo) para revertir la hiperlocomoción inducida por la cocaína.¹⁶ figura 5

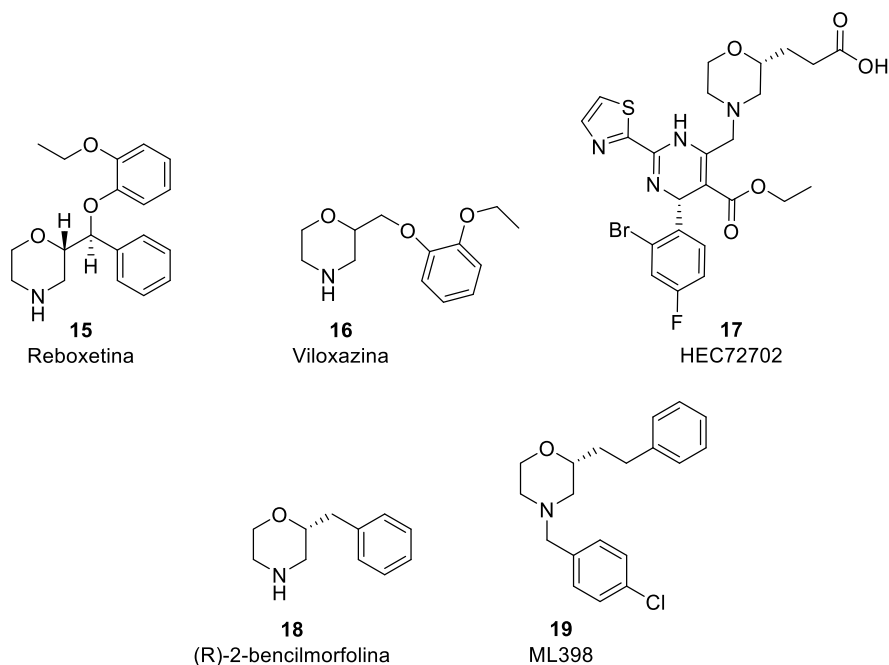


Figura 5

Por lo tanto, la búsqueda de nuevos métodos que permitan la síntesis de morfolinas funcionalizadas enantioméricamente puras en C2 basado en su importancia, ha provocado que los investigadores generen mucho interés en buscar formas de obtenerlos con altos rendimientos y buenos excesos enantioméricos.

¹² Shahzad, D., Faisal, M., Rauf, A., Huang, J.-H., *Org. Process Res. & Dev.* **2017**, *21*, 1705.

¹³ Ghosh, P., DekaAnil, M.J., Saikia, K., *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 5, 4, 690-698

¹⁴ Ren, Q., Liu, X., Yan, G., Nie, Biao., Zou, Z., Li, J., Chen, Y., Wei, Y., Huang, J., Luo, Z., Gu, B., Goldmann, S., Zhang, J., Zhang Y., *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3, 1355-1374

¹⁵ D'Arrigo, P., Lattanzio, M., Fantoni, G. P., Servi, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4021.

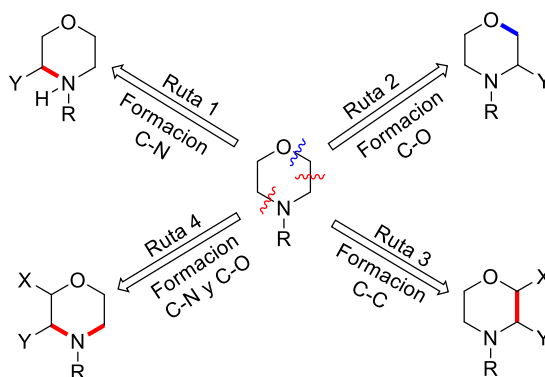
¹⁶ Berry, C.B., Bubser, M., Jones, C.K., Hayes, J.P., Wepy, J.A., Locuson, C., Daniels, J.S., Lindsley, C.W., Hopkins, C. R., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2014**, *5*, 1060.

II. ANTECEDENTES

II.1. Rutas de Síntesis de morfolina

En la búsqueda de nuevas formas de acceder a las morfolininas los químicos han desarrollado numerosas vías accediendo a morfolininas mono, di o polisustituidas, siendo que en las últimas décadas se ha hecho un gran énfasis en las reacciones diastereo y enantioselectivas.¹⁷ En esta búsqueda han surgido nuevos enfoques en los últimos años, que pueden ser de gran interés para los químicos sintéticos.

En la literatura,¹⁸ emergen cuatro estrategias principales para la síntesis de morfolininas Esquema 1. Tres de ellos se basan en la construcción de un enlace, ya sea el enlace C – N (ruta 1), el enlace C – O (ruta 2) o el enlace C – C (ruta 3) utilizando diferentes reacciones y/o catalizadores. La cuarta estrategia (ruta 4) abarca los métodos en los que se forman varios enlaces en la misma reacción, durante un proceso secuencial, a partir de reactivos bifuncionales. Esquema 1



Esquema 1

La gran variedad de rutas para la obtención de la morfolinina provoca que exista una gran variedad de formas de obtenerlas esquema 2, siendo las reacciones intramoleculares las que conducen a la formación de morfolininas y sus derivados.¹⁹ Esquema 2

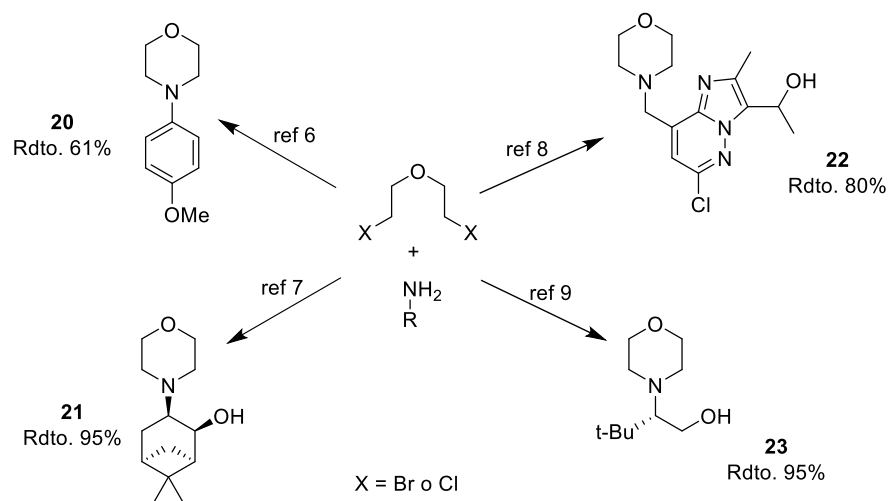
Siendo la síntesis J la más destacada, debido a que la formación de esta morfolinina es a través de una sustitución nucleofílica bimolecular en un proceso secuencial, por lo tanto, es la más simple de formar, además que presentan rendimientos considerables, reactivos baratos y condiciones más fáciles de manejar.²⁰

¹⁷ a) Roehrig, S., Straub, A., Pohlmann, J., Lampe, T., Pernerstorfer, J., Schlemmer, K. H., Reinemer, P., Perzborn, E. J., *Med. Chem.* **2005**, *48*, 5900. b) Liang, P.-H., Hsin, L.-W., Cheng, C.-Y., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3267. c) Mannino, C., Nievo, M., Machetti, F., Papakyriakou, A., Calderone, V., Fragai, M., Guarna, A., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7392.

¹⁸ Trstenjak, U., Ilaš, J., Kikelj, D., *Synthesis.* **2012**, *44*, 3551–3578

¹⁹ Aubineau, T., Cossy, J., *J. Org. Chem.* **2019**, *46*, 7513-7531.

²⁰ Pal'chikov, V. A., *Russ. J. Organ. Chem.* **2013**, *49*, 6, 787-814



Esquema 3

II.2. Obtención de la morfolin-3-ona a través de la oxidación

Los estudios continuos de la morfolina y sus derivados, originaron la formación de las morfolin-3-ona. Una de las primeras oxidaciones de la morfolin-3-ona N-sustituida a las morfolin-3-onas correspondiente fue realizada por **Möhrle**²⁵ en **1970**, utilizando un complejo mercurio (II), EDTA en ácido acético obteniendo el compuesto **24** en un rendimiento 58%, siendo el mayor inconveniente de esta técnica el uso del mercurio, el cual se demostró con los años ser altamente cancerígeno²⁶.

Perrone²⁷ en **1974**, estudio la diferencia en la reactivación de las posiciones α a los dos heteroátomos en el anillo de morfolina, por lo cual utilizo para esta oxidación la combinación de peryodato de sodio y óxido de rutenio (VIII) en dos fases de tetracloruro de carbono y agua, lo cual produjo el producto de morfolin-3-ona **25** con un rendimiento del 36% y N-benzoilmorfolina **26** con un rendimiento del 25%, demostrando en esta metodología es quimioselectiva al generar amidas pero es pobremente regioselectiva al obtener amidas endo y exocíclicas con bajos rendimientos.

Rossi²⁸ en **1978** aplico estudios previos del uso del permanganato como agente oxidante en benceno para realizar la oxidación de la morfolina obteniendo el compuesto **27** en un rendimiento del **45%**, y aunque se aumentó el rendimiento el uso del permanganato genera subproductos de reacción. **Ishii**²⁹ en **1999** genero la oxidación de la morfolina obteniendo las morfolin-3-ona **28** y **29** con un rendimiento del 27% y 24%, respectivamente mediante el uso de oxígeno en presencia de un catalizador de oxidación compuesto por N-hidroxiftalimida y diacetilacetato de cobalto en MeCN, en este caso la reacción demostró ser regioselectiva al obtener amida y ester pero pobremente quimioselectiva por lo tanto además se generaron bajos rendimientos en la reacción.

Explotando un método seguro y conveniente para la oxidación de la morfolin-3-ona, Markgraf³⁰ en el 2000 oxidó con éxito un grupo α al nitrógeno en la morfolina correspondiente **30** con un rendimiento del 76% con permanganato de potasio bajo catálisis de transferencia de fase con cloruro de trietilbencilamonio. Siendo hasta esa fecha la técnica que mejor rendimiento se obtuvo para dichos compuestos. Esquema 4

²⁵ Möhrle, H., Engelsing, R., *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1970**, 303, 1.

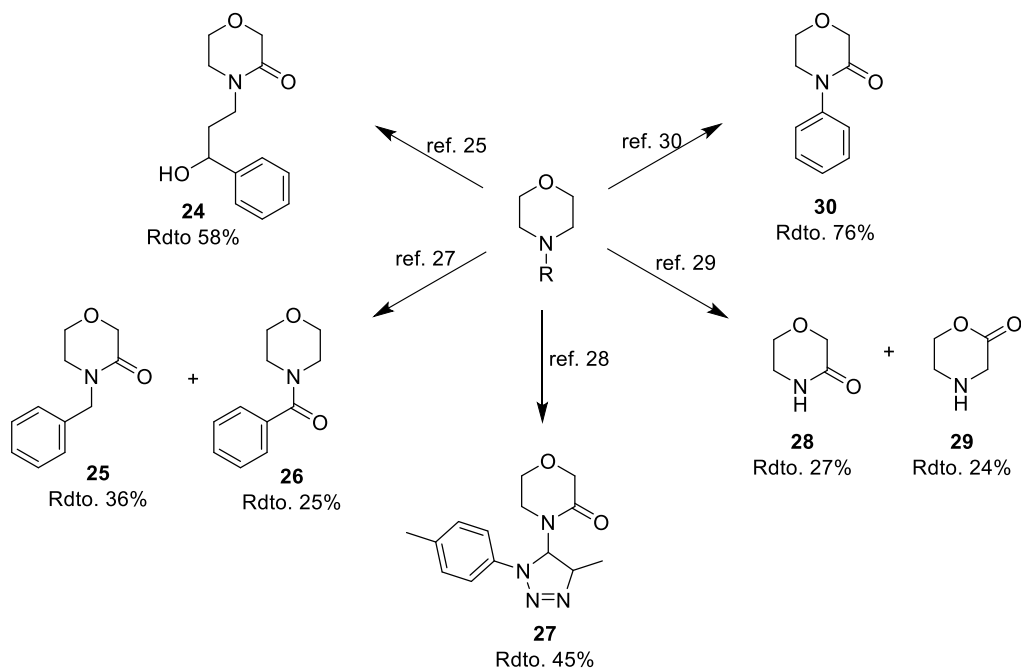
²⁶ Ravinder, K., Surbhi, S., Navjot, K., *J. Pharmacogn. Phytochem.* **2019**, 8, 1, 247-249.

²⁷ Perrone, R., Bettoni, G., Tortorella, V., *Synthesis.* **1976**, 598.

²⁸ Rossi, L., Trimarco, P., *Synthesis.* **1978**, 743.

²⁹ Ishii, Y., Nakano, T., JP 11106377, *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 281986.

³⁰ (a) Markgraf, J. H., Sangani, P.K., Finkelstein, M., *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1285. (b) Markgraf, J.H., Stickney, C.A.J., *Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 109.



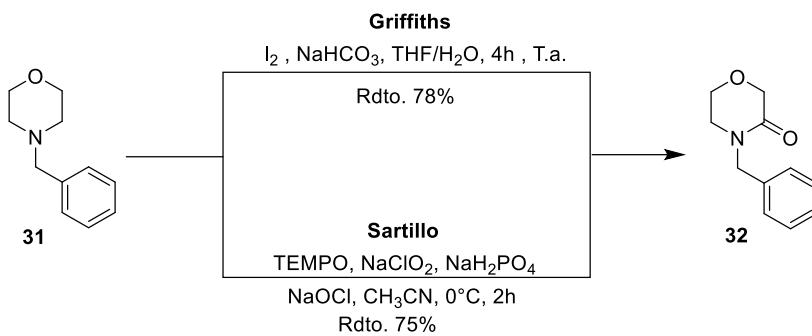
Esquema 4

En la última década se han desarrollado nuevas metodologías químio selectivas de oxidación para la obtención de morfolin-3-onas, esquema 5. Destacando **Griffiths**³¹ en **2017** que desarrollo la oxidación en un rango de N-heterociclos saturados secundarios y terciarios utilizando yodo, bicarbonato de sodio en un sistema bifásico THF/H₂O, destacando el compuesto **32** en un rendimiento del 78 %, el inconveniente de esta metodología fue que algunos N-heterociclos presentan quimioselectividad y regioselectividad endocíclica, lo que hace esta metodología selectiva en algunos N-heterociclos.

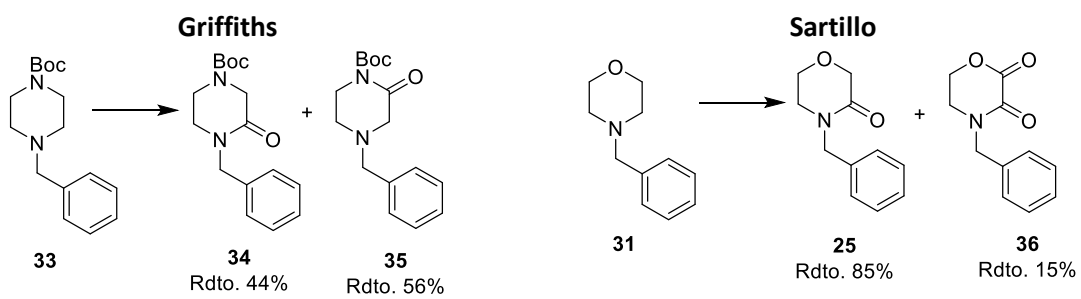
Sartillo³² en **2018** desarrollo una metodología para un rango de N-heterociclos utilizando TEMPO, NaClO₂, NaH₂PO₄, NaOCl, en el disolvente MeCN destacando la obtención del compuesto **32** ya obtenido por **Griffiths**, pero con esta metodología se obtuvo en un rendimiento del 85%, a pesar de que esta metodología abarca una variedad de N-heterociclos presenta la falla de generar doble oxidación en algunos casos por lo tanto es regioselectiva en algunos compuestos. Esquema 6

³¹ Griffiths, R.J., Burley, G.A., Talbot, E.P.A., *Organic Letters*. **2017**, *19*, 4, 870-873.

³² Chamorro-Arenas, Osorio-Nieto, Quintero, Hernández-García, Sartillo-Piscil., *J Org Chem*. **2018**, *21*, 83, 24, 15333-15346.



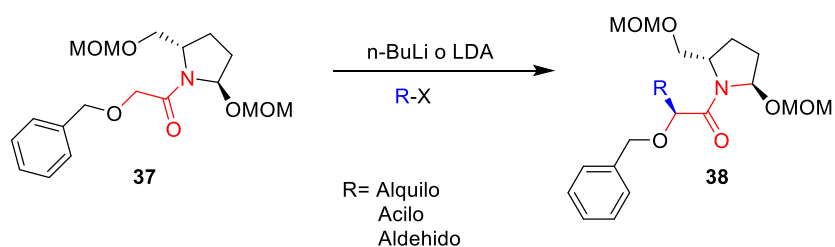
Esquema 5



Esquema 6

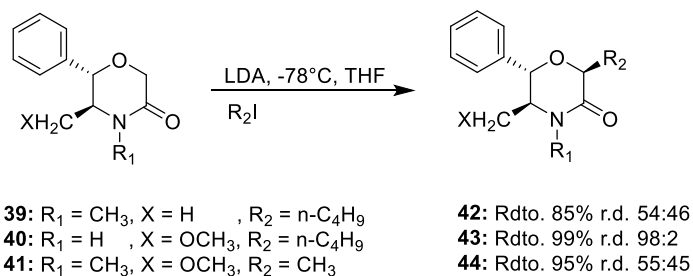
II.3. Reacción de α -alquilaciones, α -acilaciones y α -aldolizaciones en la morfolin-3-ona

La síntesis asimétrica, también denominada síntesis quiral o síntesis enantioselectiva, presente en las morfolinonas quirales se remonta a los estudios de **Enomoto**³³ en el año **1985** donde plantea que en pirrolidinas quirales que tengan el fragmento de la molécula carboxamida, pueden sufrir α -alquilaciones, α -acilaciones α -aldolizaciones vía la formación de enolatos de amida, utilizando bases litiadas, por lo tanto este trabajo abrió las puertas a trabajar con diferentes morfolinonas y sus derivados, ya que introduce la posibilidad de favorecer una quiralidad. Esto es importante en el campo de los medicamentos porque los diferentes enantiómeros o diastereoisómeros de una molécula tienen habitualmente una actividad biológica diferente. Esquema 7



Esquema 7

Ludwig³⁴ en **1986** utilizando morfolinonas 2-4 sustituidas estudio la estereoselectividad que proporciona la formación de enolatos en sistemas cíclicos, arrojando este estudio que los rendimientos de reacciones son buenos pero la relación diastereoisomérica de las alquilaciones varía con diferentes grupos alquilo, surgiendo la duda que si en este sistema cíclico, el enolato al formar el ester imidato afecta la alquilación. Esquema 8

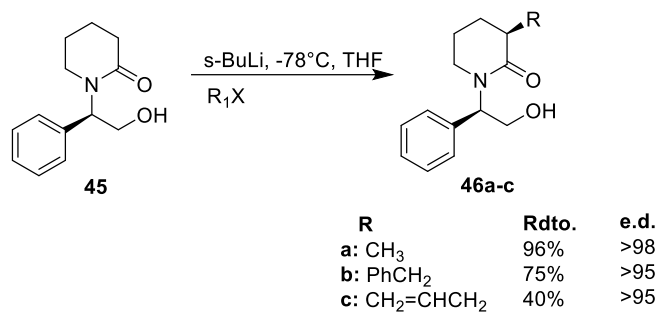


Esquema 8

³³ Enomoto, M., Ito, Y., Katsuki, T., Yamaguchi, M., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 10, 1343-1344

³⁴ Ludwig, J. W., Newcomb, M., Bergbreiter, D.E., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 24, 2731-4.

Micouin³⁵ en 1994 estudiando la formación de esteres imidatos, proporciona un estudio para la síntesis de piperidinas 3-sustituidas enantioméricamente puras. A través de la formación de enolatos en lactamas que poseyera un auxiliar quiral endocíclico, dando como resultado excelentes rendimientos y excesos diastereoisomericos. Esquema 9



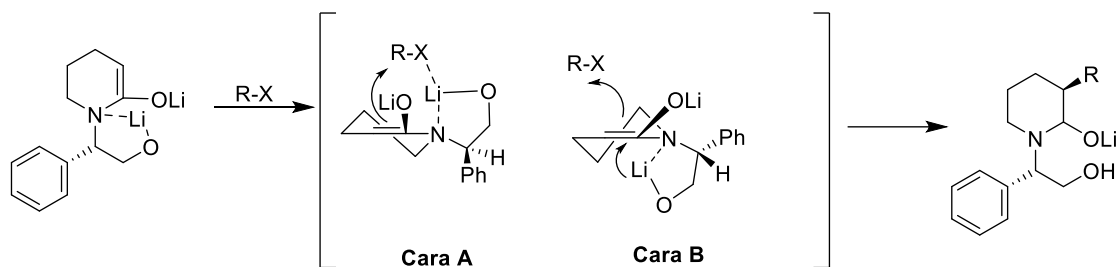
Esquema 9

La excelente diastereoselectividad que acompaña a la alquilación puede explicarse por un proceso de quelación por parte del nitrógeno y el auxiliar quiral que lo acompaña, debido a que el par en el enolato de amida es un muy buen donante de electrones lo que permite la quelación con litio y el oxígeno del auxiliar quiral, esta quelación provoca que se mejore la acidez del protón del carbonilo. Este proceso genera una estructura rígida que favorece la cara A de la estructura haciendo que el haluro de alquilo se acerque al enolato de lactama desde el lado menos impedido, por lo tanto, la cara B de la estructura se convierte la zona más impedida, provocando esto la alta diastereoselectividad. Para comprobar la importancia del quelato en un estudio posterior **Micouin³⁶** protegieron el grupo hidroxilo del auxiliar quiral lo que provocó que la diastereoselectividad se perdiera.

Este estudio proporciona un mejor entendimiento de las alquilaciones en las lactamas y la importancia de este amino alcohol como auxiliar quiral, lo que sienta las bases para buscar alquilaciones en las morfolin-3-onas en posteriores estudios. Esquema 10

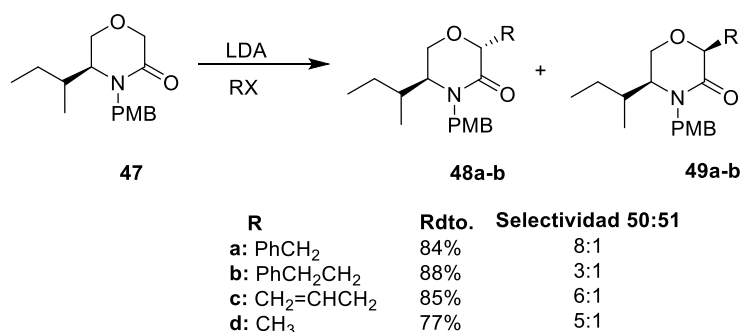
³⁵ a) Micouin, L., Varea, T., Riche, C., Chiaroni, A., Quirion, J-C., Husson, H-P., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 16, 2529-2532. b) Micouin, L., Bonin, M., Cherrier, M-P., Mazurier, A., Tomas, A., Quirion, J-C., Husson, H-P., *Tetrahedron.* **1996**, 52, 22, 7719-7726

³⁶ Micouin, L., Jullian, V., Quirion, J-C., Husson, H-P., *Tetrahedron: Asymmetry.* **1996**, 7, 10, 2839-2846



Esquema 10

Norman³⁷ en 1995 basándose en los estudios de Williams³⁸, propuso un nuevo enfoque para estudiar la alquilación de morfolina, en este caso fue proteger el grupo amino para evitar la formación del ester imidato y así comprobar cuál sería su diastereoselectividad. Observando que en ausencia del ester imidato las alquilaciones presentaron una diastereoselectividad de moderada a baja. Por lo cual es nitrógeno es importante para estas alquilaciones. Esquema 11



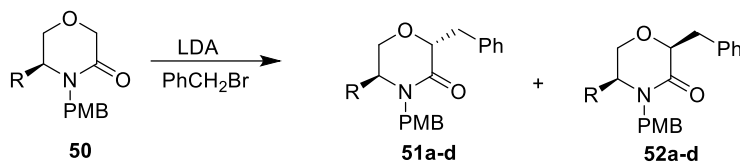
Esquema 11

Norman³⁹ en 1996 siguiendo con su trabajo propuso si la influencia de un centro quiral endocíclico podía influenciar la posición del nuevo centro quiral en el momento de formar el enolato. Por tal motivo en esta ocasión vario el centro quiral y mantuvo fijo el grupo alquilo de adición. Demostrando que en este caso la influencia de un centro quiral endocíclico genera una diastereoselectividad moderada. Esquema 12

³⁷ Norman, B.H., Kroin, J.S., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 24, 4151-4154.

³⁸ Williams, R.M., Im M-N., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 47, 6075-6078.

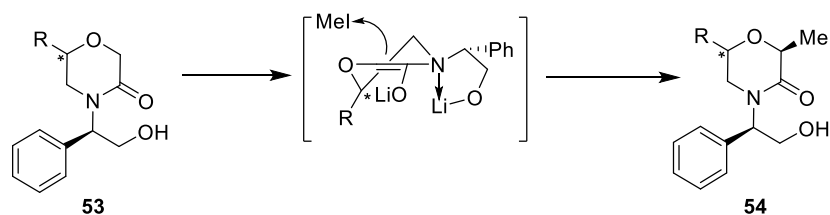
³⁹ Norman, B.H., Kroin, J.S., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4990-4998



R	Rdto.	Selectividad 51:52
a: sec-Bu	84%	8:1
b: PhCH ₂	73%	5:1
c: CH ₂ CH(CH ₃) ₂	81%	8:1
d: CH ₃	85%	3:1

Esquema 12

Bouron⁴⁰ en 1999 estudio la influencia de la orientación del sustituyente C-6 en la diastereoselectividad de la alquilación, ya que buscaron arrojar indicaciones sobre la validez del intermedio de enolato de amida quelado. El enolato de amida se generó en THF a -78 ° C mediante tratamiento con sec-BuLi en presencia de HMPA seguido de la adición de una serie de electrófilos a la misma temperatura (Esquema 13). En todos los casos, la reacción fue altamente diastereoselectiva (d.e.> 95%). Los productos **54a-d** se obtuvieron todos con la misma configuración C-2. Esquema 13

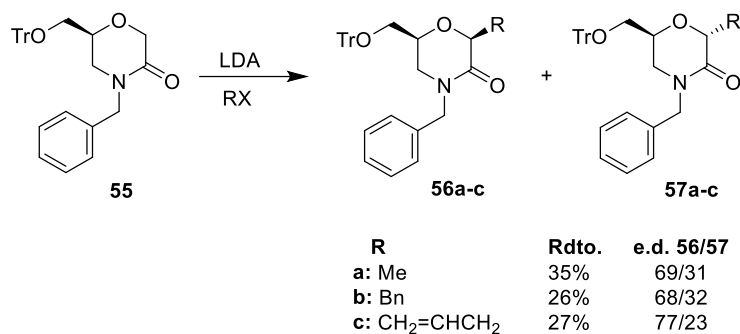


R	Rdto.	e.d.
a: Ph(S)	74%	>95
b: Ph (R)	79%	>95
c: PhCH ₂ OCH ₂ (S)	32%	>95
d: PhCH ₂ OCH ₂ (R)	53%	>95

Esquema 13

Para evaluar la influencia del auxiliar quiral sobre el sustituyente en C-6, realizaron los mismos experimentos de alquilación con lactama 8 derivada de la bencilamina. Esquema 14.

⁴⁰ Bouron, E., Goussard, G., Marchand, C., Bonin, M., Husson, H-P., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7227-7230



Esquema 14

La comparación de estos resultados con los de la serie de fenilglicinol indicó claramente que el sustituyente en C-6 no permite una buena diastereoselectividad para la alquilación del centro C-2. Estos resultados refuerzan la hipótesis de un intermedio quelado rígido para explicar la muy alta diastereoselectividad observada en la primera serie.

II.4. Fármacos quirales que contienen estructura central la morfolina

Las morfolinás quirales 2-sustituidas, en particular los no racémicos son compuestos están presentes en un número de moléculas farmacológicamente activas tales como la viloxazina **58**⁴¹ que sirven para tratar una amplia variedad de trastornos médicos como la depresión. Fendimetrazina **59**⁴² que tienen propiedades anoréxicas, el aprepitan **60**⁴³ que se utiliza en quimioterapia para tratar náuseas y vómitos. NAS-181 **61**⁴⁴, sirve como Inhibidor de los receptores somatodendríticos de la neurona 5-HT1A que detecta la concentración de 5-HT alrededor de los cuerpos celulares⁴⁵. El compuesto **62**⁴⁶ que es útil en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas y como antitumoral y el compuesto **63**⁴⁷ que tiene propiedades anti-inflamatorias. Figura 6

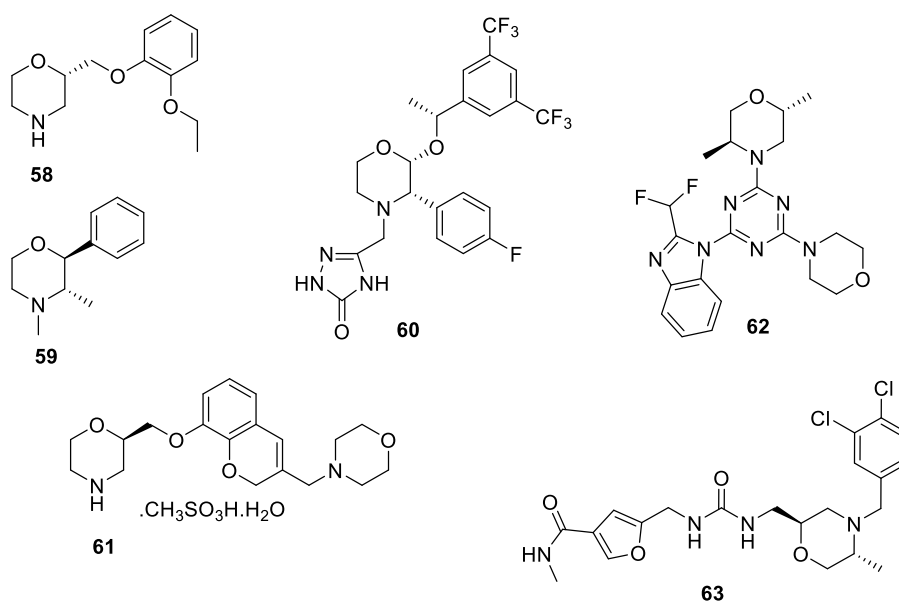


Figura 6

⁴¹ Velasco, A., Hervas, J., Carvajal, A., Alvarez, F. J., Alamo, C., *Method find exp clin.* **1996**, *18*, 8, 507-11.

⁴² Banks, M.L., Blough, B.E., Fennell, T.R., Snyder, R.W., Negus, S.S., *Drug Alcohol Depend.* **2013**, *130*, 158.

⁴³ Zhao M.M., McNamara J.M., Ho G-J., Emerson K.M., Song Z.J., Tschaen D.M., Brands K.M.J., Dolling U-H., Grabowski E.J.J., Reider P.J, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 19, 6743-7

⁴⁴ (a) Berg, S., Larsson, L.-G., Renyi, L., Ross, S.B., Thorberg, S.-O., Thorell-Svantesson, G. J., *Med. Chem.* **1998**, *41*, 1934; (c) Letavic, M. A., Keith, J. M., Ly, K. S., Bonaventure, P., Feinstein, M. A., Lord, B., Kirsten, L., Miller, S., Motley, T., Nepomuceno, D., Sutton, S. W., Carruthers, N. I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5796.

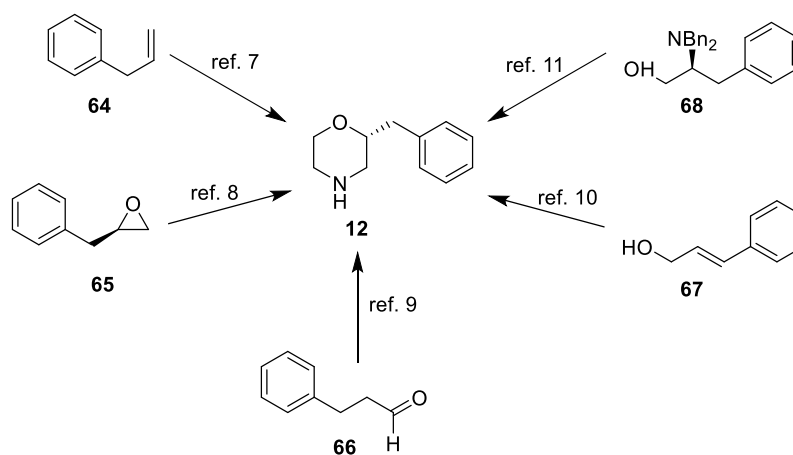
⁴⁵ Hillegaart, V., Ahlenius, S., *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *125*, 8, 1733-43.

⁴⁶ Kawashima, S., Matsuno, T., Yaguchi, S., Sasahara, H., Watanabe, T., Preparation of Heterocyclic Compounds as Antitumor Agents. PCT Int. Appl. WO 02088112, Nov 7, 2002.

⁴⁷ (a) Ong, J., Kerr, D.I.B., Bittiger, H., Waldmeier, P.C., Baumann, P.A., Cooke, N.G., Mickel, S.J., Froestl, W., *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *362*, 27-34. (b) Kuo, S.-C., Blythin, D.J., Kreutner, W. 2-Substituted Morpholine and Thiomorpholine Derivatives as GABA-B Antagonists. U.S. Patent 5,929,236, Jul 27, 1999.

En esa serie de morfolin, 3 compuestos destacan. en primer lugar (*R*)-2-bencilmorfolina **12** es un ejemplo clásico de 2-morfolina quiral, conocido por ser un potente supresor del apetito y ampliamente estudiado por sus propiedades farmacológicas. Además, tiene una potencial utilidad en el tratamiento de la diabetes mellitus y ciertos trastornos del SNC son también bajo investigación. A pesar de su amplia utilidad, la ruta sintética a este valioso compuesto, especialmente los no racémicos son muy limitados.

Hasta ahora, los métodos descritos en la literatura para proporcionar (*R*)-2-bencilmorfolina implican metodologías quimioenzimáticas⁴⁸, resolución con ácido dibenzoil-L-tartárico⁴⁹, así como síntesis asimétrica basada en α -aminooxilación⁵⁰, a través de una epoxidación Sharpless⁵¹ y de un reordenamiento estereoespecífico de un β -amino alcohol usando cantidades catalíticas de $(CF_3CO)_2O$ ⁵². esquema 15



Esquema 15

Una reacción destacada en esta serie fue presentada **Viswanadh** en **2016** debido a que inician la síntesis con el alcohol trans-cinnámico **67**, y sometándolo a condiciones de epoxidación asimétrica utilizando TBHP, L-(+)-DIPT, $Ti(OiPr)_4$, CH_2Cl_2 , 3h, $-20^\circ C$ a $0^\circ C$ obteniendo enantioméricamente puro el epóxido alcohol **69** con un rendimiento del 86% y un e.e. > 99%.

Posteriormente, el epóxido alcohol **69** se convirtió en el azido correspondiente **70** realizando una O-tosilación a baja temperatura seguido de azidación usando azida de sodio en DMF seco.

⁴⁸ D'Arrigo, P., Lattanzio, M., Fantoni, G. P., Servi, S., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 4021.

⁴⁹ Brown, G. R., Forster, G., Foubister, A. J., Stribling, D., *J. Pharm Pharmacol*. **1990**, *42*, 797.

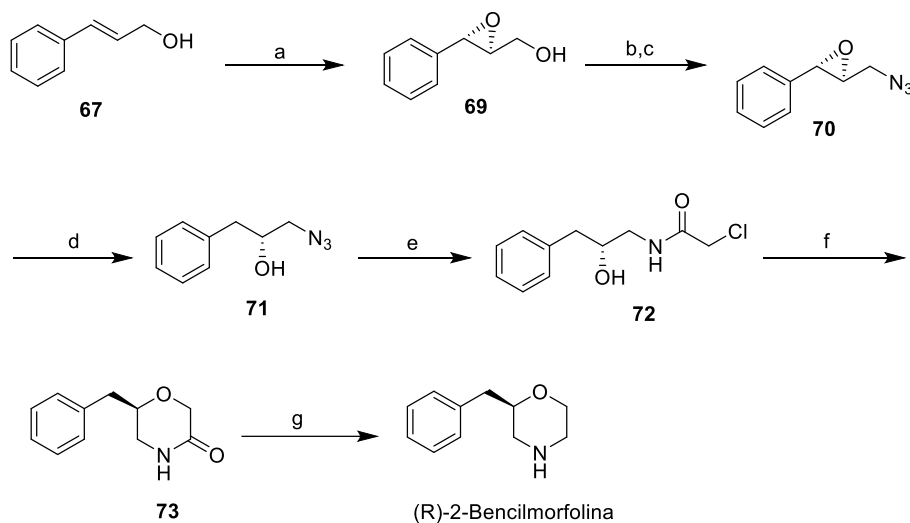
⁵⁰ Sawant, R.T., Waghmode, S.B., *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 2010.

⁵¹ Viswanadh, N., Mujumdar, P., Sasikumar, M., Kunte, S.S., Muthukrishnan, M., *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 861.

⁵² Reddy, M.B., Anandhan, R., *Lett. Org. Chem*. **2019**, *16*, 8, 633-636

A continuación, el azido epóxido **70** fue sometido a hidrogenolisis utilizando paladio catalizado con carbono proporcionando el aminoalcohol **71** en 75% rendimiento.

Seguido de esto el aminoalcohol **71** sufrió una N-acilación con cloruro de cloro acetilo en condiciones básicas proporcionando compuesto **72** en 87% de rendimiento. El siguiente paso fue la ciclación inducida por t-BuOK en el isopropanol dio el derivado de morfolinamida **73** con un rendimiento del 69%. Y Finalmente, se generó la reducción del enlace amida usando Red-Al en THF completó la síntesis de (R)-2-bencilmorfolina, en un rendimiento global del 24%. Esquema 16



Esquema 16

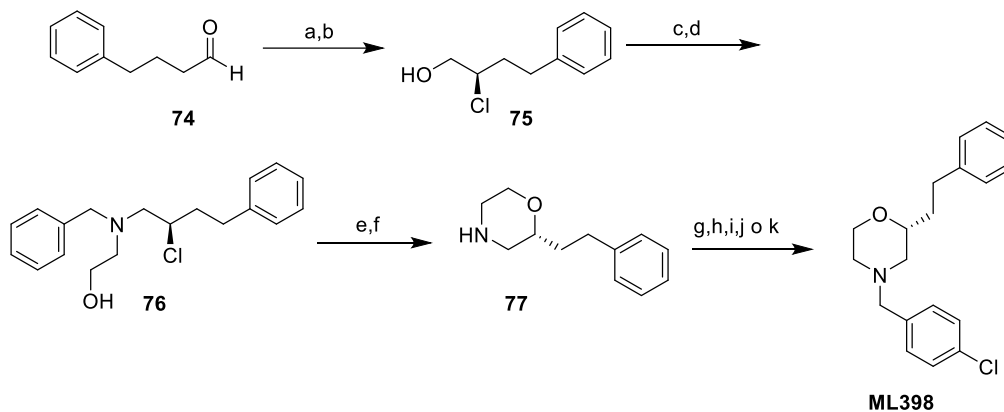
reactivos y condiciones : (a) TBHP, L-(+)-DIPT, Ti(OiPr)₄, CH₂Cl₂, 3h, -20°C a 0°C ; 86%; (b) p-TsCl, TEA, DMA, CH₂Cl₂, -20°C, 8h, (c) NaN₃, DMF, 0°C, 12h, 72%; (d) H₂, Pd/C, MeOH, 6h, rt, 75% (e) cloruro de cloro acetilo , Na₂CO₃, Tolueno-H₂O, 5°C, 2h, 87% (f) t-BuOK, isopropanol, 0°C, 3h, 69% (g) Red-Al, THF, 0°C, 12H, 85%.

Y aunque se obtuvo el compuesto deseado, esta reacción presenta varios inconvenientes, reactivos costosos, los compuestos pueden presentar degradación y la ruta sintética es muy larga.

En segundo lugar, tenemos el compuesto ML398 que es un receptor de dopamina potente y selectivo antagonista (D4R), que muestra actividad (in vivo) para revertir la hiperlocomoción inducida por cocaína. La ML398 solo ha sido obtenido por síntesis asimétrica basada en una organocatalítica α -cloración de aldehídos. Esta síntesis fue presentada por **Berry**⁵³ en **2014** iniciando como compuesto de inicio el 4-fenil butanal **74** utilizando la DL-prolina, NCS, CH₂Cl₂, 0°C; NaBH₄, MeOH obteniendo la halohidrina **75** en un rendimiento del 86%; seguido de esto se llevó a cabo una sustitución nucleofílica utilizando el anhídrido trifluorometansulfónico obteniendo el compuesto **76**

⁵³ a) Berry, C.B., Bubser, M., Jones, C.K., Hayes, J.P., Wepy, J.A., Locuson, C.W., Daniels, J.S., Lindsley, C.W., Hopkins, C.R., *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1060–1064 b) O'Reilly, M, C., Lindsley, C.W., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 11.

en un rendimiento 78%. El siguiente paso fue la ciclación inducida por t-BuOK en acetonitrilo derivando en la morfolina **77** en un rendimiento del 100%. Y finalmente en una reacción posterior se obtuvo la ML398 en un rendimiento global del 68%. Esquema 17



Esquema 17

reactivos y condiciones : (a) DL-prolina,NCS, CH₂Cl₂, 0°C; (b) NaBH₄, MeOH;86%; (c) Tf₂O, lutidina, DCM, -78°C; (d) BnNHCH₂CH₂OH, DCM, -78°C → rt; 78%; (e) t-BuOK, CH₃CN,-12 °C; 54%; (f) H₂, Pd/C, MeOH; (g) C₇ H₆Cl-Br, K₂CO₃, CH₃CN, rt; (h) DIPEA, ácido clorhídrico, DMF, rt, 1h; (i) Pd₂(dba)₃, XANTPHOS, Cs₂CO₃, Bromuro arilo, 1-4-dioxano, 100°C, 18h; (j) isocianato de arilo, THF, rt, 1h; (k) DIPEA, cloruro sulfonilo, dmf, 40°C,1h.

Por último, tenemos a los análogos de la morfolina α-ariloxibencilo son una clase significativa de compuestos debido a su influencia en el sistema nervioso central (SNC), con especial concentración en su potencia antidepresiva.⁵⁴ (±)-Reboxetina, es un ejemplo de tales análogos de α-ariloxibencilo, es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina oralmente activo y selectivo que actualmente se reconoce como un medicamento recetado en más de 60 países para la enfermedad depresiva y se ha estudiado ampliamente por sus características farmacológicas.

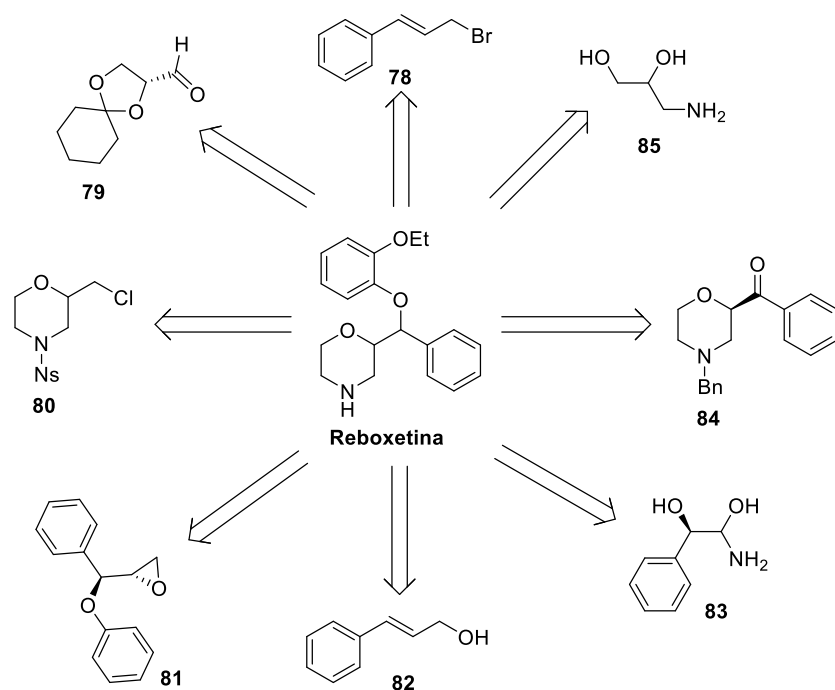
La planificación de enfoques bien organizados para acceder a la reboxetina y sus derivados representa un esfuerzo importante no solo para desarrollar fármacos antidepresivos, sino también para avanzar en los estudios médicos mediante el radiomarcaje de derivados de reboxetina con ¹¹C,¹⁸F o ¹²³I como posibles radioligandos de tomografía por emisión de positrones para obtener imágenes del transportador cerebral de noradrenalina sistema.⁵⁵ Por lo tanto, para cumplir el desafío de crear la arquitectura de reboxetina mediante rutas sintéticas mejoradas, se han diseñado

⁵⁴ a) Reidenberg, M.M., Levy, M., Warner, H., Coutinho, C. B., Schwartz, M.A., Yu, G., *Cheripko. Clin. Pharmacol. Ther.* **1978**, *23*, 371–374.

b) Raison, C.L., Borisov, A.S., Majer, M., Drake, D.F., Pagnoni, G., Woolwine, B.J., Vogt, G.J., Massung, B., Miller, A.H., *Biol. Psychiatry.* **2009**, *65*, 296–303.

⁵⁵ a) Culbertson, F.M., *Am. Psychol.* **1997**, *52*, 25. b) Üstün, T. B., Ayuso-Mateos, J.L., Chatterji, S., Mathers, C., Murray, C.J., *Br. J. Psychiatry.* **2004**, *184*, 386–392.

diferentes procesos sintéticos para la reboxetina y sus derivados. Cada método sintético presenta desventajas y pros, pero al final resultan muy fructífera para las comunidades sintéticas y médicas debido a que aumentan la diversidad de los procedimientos sintéticos y permiten desarrollar nuevos conceptos y percepciones.⁵⁶ Esquema 18



Esquema 18

La reboxetina se anuncia bajo los nombres comerciales Edronax, Norebox, Prolift, Vestra e Integrex en Europa y América Latina⁵⁷. Y se vende como una forma racémica, es decir, una mezcla de los enantiómeros (2S, 3S) **86** y (2R, 3R) **87**, cómo, (2S, 3S) - y (2R, 3R) -2 - [(R) - (2-etoxifenoxi) fenilmetil] morfolina. Sin embargo, el enantiómero (2S, 3S) **86**, es casi 24 veces más eficaz que el enantiómero (2R, 3R) **87** y demuestra la mejor selectividad y afinidad por el transportador de noradrenalina. Mientras que los enantiómeros (2R, 3S) **88** y (2R, 3S) **89**, presentan una actividad más baja que el enantiómero (2R, 3R) **87**. Figura 7

⁵⁶ Shahzad, D., Faisal, M., Rauf, A., Huang, J-H., *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1705-1731

⁵⁷ Henegar, K.E., Ball, C.T., Horvath, C.M., Maisto, K.D., Mancini, S. E., *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 346-353.

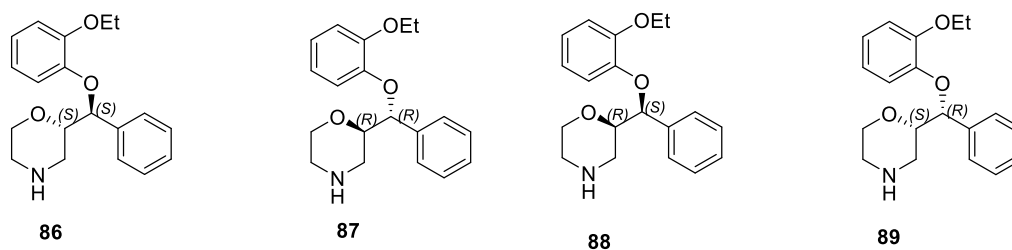


Figura 7

Por tal motivo los investigadores se han enfocado en la búsqueda para la síntesis de estos compuestos ya sea en forma individual o mezclas utilizando métodos como diversas epoxidaciones de Sharpless⁵⁸ y Prilezhaev⁵⁹, resoluciones químicas⁶⁰ y cinéticas⁶¹, la reacción de Mitsunobu⁶², catálisis⁶³ o el uso de multicomponentes⁶⁴. Destacando en este grupo de reacción la resolución química donde por ejemplo Aparicio⁶⁵ y colaboradores reportaron un acceso directo y estereodivergente a los diastereoisómeros (2S, 3R)-reboxetina **89** y (2R, 3S)-reboxetina **88** mediante la aplicación de luz de azufre.

La reacción de condensación de **90** con benzaldehído en presencia de t-BuOK como base en THF conduce al desarrollo de una mezcla diastereomérica 73:27 de trans-epóxidos **91a** y **91b** en rendimiento cuantitativo. La apertura nucleófila de los epóxidos **91a** y **91b** mediante la adición de 20% en moles de éter 18-corona-6 da como resultado una mezcla diastereomérica de los compuestos **92a** y **92b** con un rendimiento del 95%. Los diastereómeros simplemente se separan por cromatografía en columna. **92a** es el diastereoisómero menor en 25% de rendimiento, mientras que **92b** es el principal diastereoisómero en 69% de rendimiento). Reducción de **92b** usando el complejo de borano sulfuro de dimetilo genera **93** en casi 75% de rendimiento.

La morfolina **94** se prepara a partir de **93** en 83% de rendimiento en general a través de una secuencia de reacción de tres pasos: (i) amidificación de **93** con bromuro de 2-bromoacetilo; (ii) tratamiento con t-BuOK; y (iii) manipulación de reducción con BH₃ · Me₂S. La reacción final es una hidrogenólisis quimioselectiva para proporcionar el requerido (2R, 3S)-reboxetina **88** con un

⁵⁸ a) Henegar, K. E., Cebula, M., *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 354–358. b) Hayes, S.T., Assaf, G., Checksfield, G., Cheung, C., Critcher, D., Harris, L., Howard, R., Mathew, S., Regius, C., Scotney, G., Scott, A., *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1305–1314.

⁵⁹ Melloni, P., Della Torre, A., Lazzari, E., Mazzini, G., Meroni, M., *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 1393–1399

⁶⁰ a) Prabhakaran, J., Majo, V. J., Mann, J. J., Dileep Kumar, J. S., *Chirality* **2004**, *16*, 168–173. b) Agejas, J., Lamas, C., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2603–2605.

⁶¹ a) Reddy, R. S., Chouthaiwale, P.V., Suryavanshi, G., Chavan, V.B., Sudalai, A., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5012–5014. b) Son, S. M., Lee, H. K., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8396–8404.

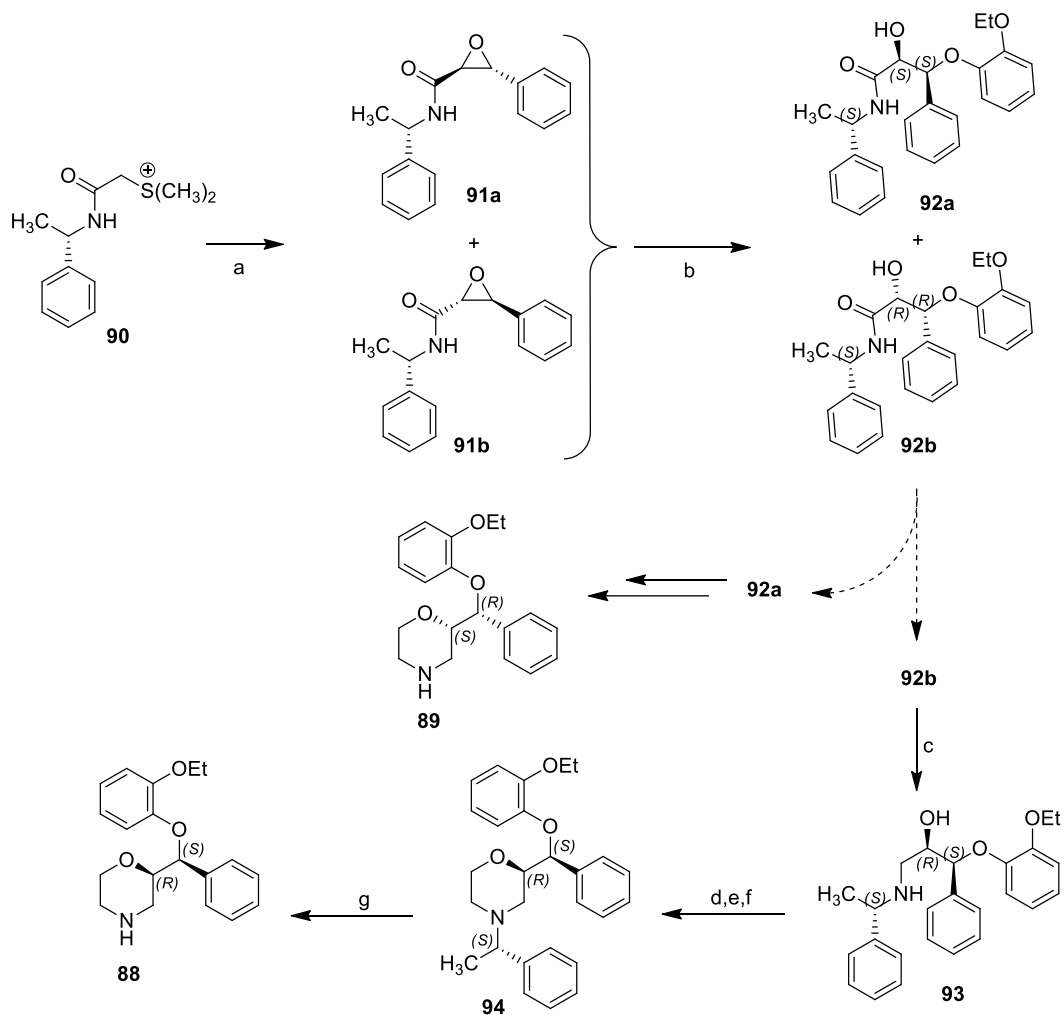
⁶² a) Métro, T.X., Gomez Pardo, D., Cossy, J., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 707–710. b) Dar, A. R., Aga, M. A., Kumar, B., Yousuf, S. K., Taneja, S. C., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6195–6207.

⁶³ Liu, C., Lin, Z., Zhou, Z., Chen, H., *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5395–5401.

⁶⁴ Zhou, J., Yeung, Y.Y., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4644–4649.

⁶⁵ Aparicio, D. M., Terán, J. L., Gnecco, D., Galindo, A., Juárez, J. R., Orea, M. L., Mendoza, A., *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, *20*, 2764–2768.

rendimiento del 80% y del 61% la (2S, 3R) -Reboxetina **89** usando la misma técnica comenzando con diastereómero **92a**. Esquema 19



Esquema 19

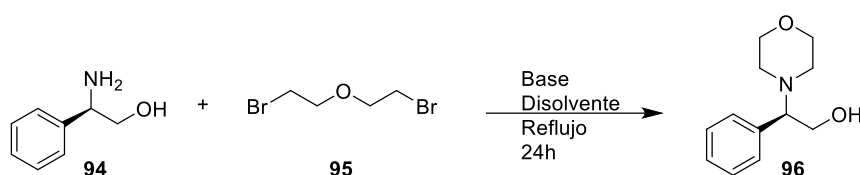
reactivos y condiciones : (a) (C₆H₅CHO), THF, t-BuOK, -30°C, Rdto. 100%, rd. (73:27). (b) C₈H₁₀O₂, Na, 18-crona-6, CH₃CN, reflujo, Rdto. 95%, 87a Rdto. 25%, 87b Rdto 69%. (c) BH₃MeS, THF, 0°C, 75%. (d) BrCOCH₂Br, CH₂Cl₂, NEt₃, 0°C, (e) t-BuOK, THF, 0°C; (f) BH₃, Me₂S, THF, 0°C → rt (g) HCO₂, NH₄, 10% Pd-C, EtOH, reflujo, 67 Rdto. 36% , 88 Rdto. 14%.

III. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

III.1 Síntesis de (R)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol **96**.

La primera parte de este trabajo consistió en encontrar las condiciones óptimas para generar la morfolina quiral, teniendo como punto de partida el auxiliar quiral (R)-(-)-2-fenilglicinol **94**, el cual ha sido utilizado en otros trabajos para generar compuestos piperidínicos⁶⁶ y también ha demostrado ser un buen inductor quiral.⁶⁷

El (R)-(-)-2-fenilglicinol **94** se hace reaccionar con el 2-Bromo etil eter **95**, variando la naturaleza de la base y el disolvente, llevando en todos los experimentos la reacción a reflujo en agitación constante por 24 horas. Tabla 1



Exp.	Base	Disolvente	Rdto (%)
1	Na ₂ CO ₃	Etanol	71
2	Na ₂ CO ₃	MeCN	52
3	K ₂ CO ₃	MeCN	67
4	K ₂ CO ₃	Etanol	92

Tabla 1

Como podemos observar los experimentos 1 y 4 mostraron los mejores resultados con un 71% y 92% de Rdto. respectivamente, mientras que los peores resultados se presentaron en los experimentos 2 y 3, esta diferencia entre los 2 grupos de experimentos se debe a la naturaleza del disolvente, debido a que el acetonitrilo es un disolvente polar aprótico mientras que el etanol es un disolvente polar prótico, a pesar de que en reacciones de tipo SN2 los disolventes polar apróticos son más efectivos⁶⁸, estudios de ciclaciones intramoleculares utilizando 2-Bromo etil eter **95** y derivados cambian este concepto, debido a que la presencia del oxígeno genera una mejor afinidad con disolventes polares próticos⁶⁹. Entre los experimentos 1 y 4 ambas bases son duras, pero la naturaleza del sodio lo hace más difícil de disociar a comparación del potasio que presenta una mejor disociación.

⁶⁶ Rodríguez, R., Estiarte, M. A., Diez, A., Rubiralta, M., *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 22, 7727-7736, b) Freville, S., Bonin, M., Celerier, J-P., Husson, H-P., b) Lhommet, G., Quirion, J-C., Thuy, V. M., *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 25, 8447-8456. c) Maxime, G., Buffat, P., *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 1701-1729

⁶⁷ Varea, T., Dufour, M., Micouin, L., Riche, C., Chironi, A., Quirion, J-C., Husson, H-P., *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 7, 1035-1038

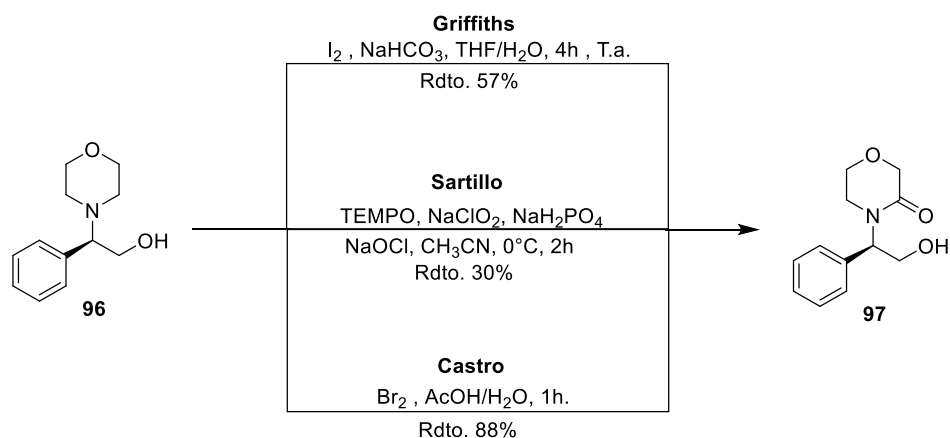
⁶⁸ Peyman, S., Minoo, D., Gholamreza, K., Seddigheh, H., *Synth. Commun*. **2009**, *39*, 2575-2584

⁶⁹ Tseng, S-L., Yang, T-K., *Tetrahedron. Asymmetry*. **2005**, *16*, 773-782

III.2 Síntesis de (R)-4-(2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona 97.

Una vez obtenido las condiciones óptimas para la obtención del compuesto **96**, el siguiente paso en nuestra ruta sintética, fue la oxidación de dicho compuesto. Por lo tanto se utilizaron las condiciones de Griffiths y Sartillo, aplicadas en diversas morfolininas en sus trabajos. Estas condiciones dieron la morfolin-3-ona **97** en rendimientos del 57% y 30% respectivamente. Por tal motivo se buscaron otras condiciones de reacción que nos permitieran obtener mejores resultados.

En la literatura se encontró que **Castro**⁷⁰ en 2005, reportó una eficiente oxidación endocíclica de la piperidina derivada de fenilglicinol para generar la piperidina-2-ona correspondiente. Utilizando estas condiciones se logró obtener la morfolin-3-ona **97** en rendimientos del 88%. Esquema 20



Esquema 20

Este compuesto se obtuvo en forma cristalina y a través de difracción de rayos-X se obtuvo su ORTEP.

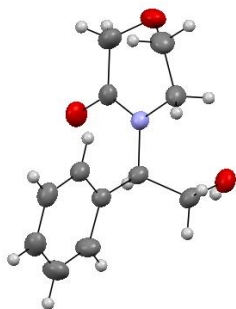


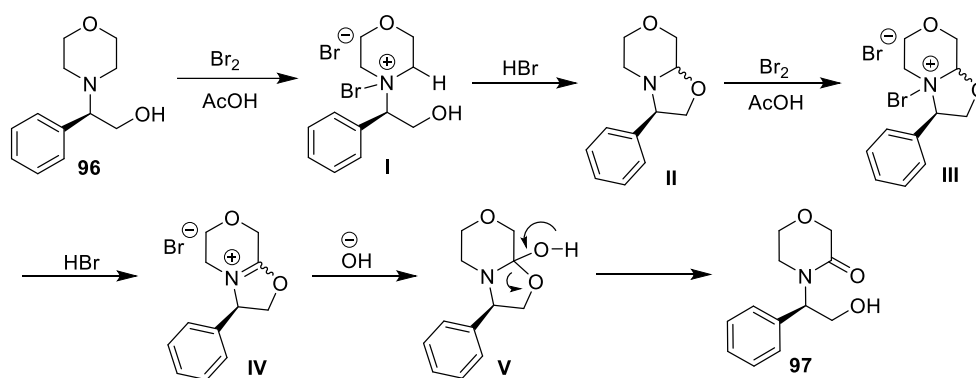
Figura 8.- ORTEP de 97

⁷⁰ Castro, C. A., Juárez P.J., Gnecco, D., Teran, J. L., Galindo, A., Bernes, S., Enriquez, R. G., *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, 16, 5, 949-952.

Este buen resultado se debe a que esta reacción procede a través de la formación inicial del complejo de transferencia de carga **I**,⁷¹ y a diferencia del que se forma con Griffiths, el bromuro estabiliza mejor este complejo.⁷²

Con la formación del HBr en el medio de reacción, el compuesto **II** formado continua reaccionando, proporcionando a continuación la oxazolidina **III**, que en presencia del HBr genera la formación del ion iminio **IV**, la oxidación endocíclica observada probablemente se deba a un E2 anti-periplanar de los enlaces N-Br y C-H_α.

Posteriormente se lleva a cabo el ataque nucleofílico por parte del ion hidroxido en el carbono del ion iminio **IV**. Y finalmente bajo un sistema de reordenamiento endocíclico se genera la morfolin-3-ona **97**. Esquema 21



Esquema 21

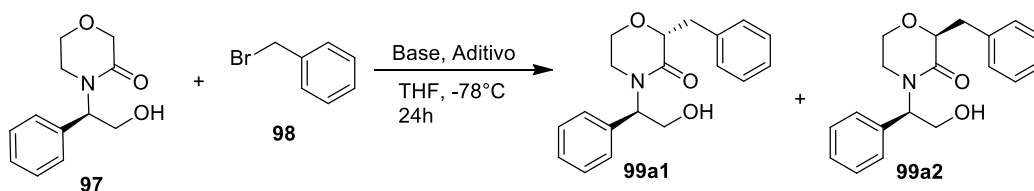
⁷¹ Acheson, R. M., Ferris, M. J., Sinclair, N. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*. **1980**, 2, 579-85, 1972-1999.

⁷² a) Garcia-Rio, L., Mejuto, J. C., Ciri, R., Blagoeva, I. B., Leis, J. R., Ruasse, M-F., *J. Phys. Chem. B*. **1999**, 103, 4997-5004 b) Nagakura, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 520-4.

c) Philippe, L., Varea, T., Quirion, J-C., Husson, Henri, P., *Synlett*. **1994**, 2, 143-4

III.3 Alquilación del compuesto 97. Síntesis de (R)-2-Alquil-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona 99a.

Continuando con la ruta sintética, el siguiente paso consistió en la α -alquilación de la morfolin-3-ona **97**, por este motivo utilizando los reportes previos de alquilaciones a las morfolin-3-onas, buscamos las condiciones más óptimas para este compuesto. Se hizo reaccionar la morfolin-3-ona **97** con el bromuro de bencilo en diferentes bases litiadas con y sin uso de catalizador, en THF a -78°C durante 24 horas, obteniendo como mejor resultado el experimento 5 en un rendimiento del 80% y una relación diastereoisomérica 94/6. Tabla 2, esta relación fue obtenida a través del HPLC donde comparando los factores de retención de ambos diastereoisómeros se pudo demostrar dicha relación.



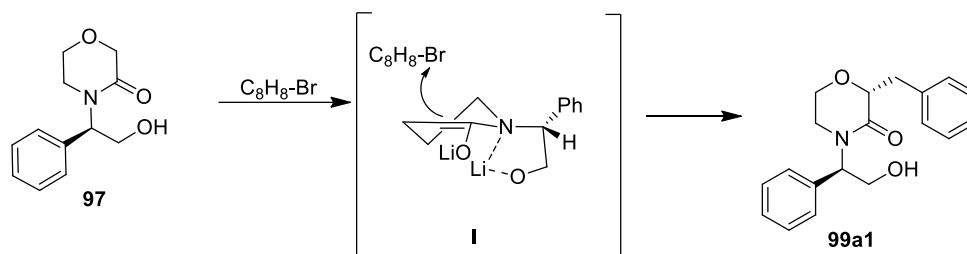
Exp.	Base	Aditivo	Rdto (%)	r.d. 99a1/99a2
1	<i>n</i> -BuLi	-----	40	94/6
2	Sec-BuLi	-----	25	86/14
3	Sec-BuLi	HMPA	35	86/14
4	LDA	HMPA	87	94/6
5	LDA	-----	92	94/6
6	LiHMDS	-----	82	93/7

Tabla 2

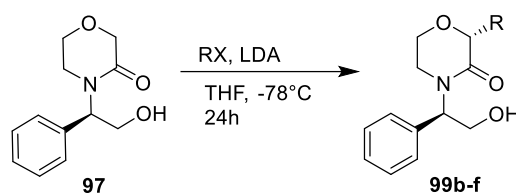
Se asume que la buena diastereoselectividad observada en el experimento 5 en el momento de la alquilación se puede racionalizar mediante la formación de un estado de transición quelado bicíclico **I** donde la cara β es mucho más fácil de atacar, permitiendo la buena diastereoselectividad del compuesto formado; trabajos como el de **Micouin**⁷³ y **Franceschini**⁷⁴ en 2003 en piperidin-2-ona y tiomorfolin-3-onas, apoyan que la formación del quelato es fundamental para la obtención de la buena diastereoselectividad. Esquema 22

⁷³ a) Micouin, L., Varea, T., Riche, C., Chiaroni, A., Quirion, J. C., Husson, H. P., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2529. b) Laube, T., Dunitz, J. D., Seebach, D., *Helv Chim Acta.* **1985**, 68, 1373.

⁷⁴ Franceschini N., Nascimento S. D., Sonnet P., Guillaume D., *Tetrahedron : Asymmetry.* **2003**, 14, 3401.



Buscando el alcance y limitaciones en la formación de α -alquilación estereoselectivas en la morfolin-3-ona **97** en primer lugar se hicieron reaccionar una serie de halogenuros de alquilo de diferentes tipos, obteniendo rendimientos del 20% al 85%



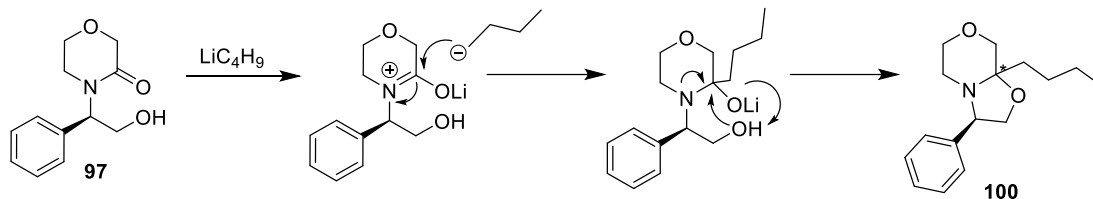
Exp.	RX	Rdto (%)	r.d.
b	CH ₃ CH ₂ I	85	95/5
c	CH ₂ CHCH ₂ Br	63	75/25
d	C ₇ H ₁₂ O ₂ Br	70	95/5
e	PhCH ₂ CH ₂ I	75	94/6
f	PhCH ₂ CH ₂ Cl	20	94/6

Tabla 3

Como podemos notar los halogenuros de alquilo se obtuvieron en buen rendimiento fueron los del Yodo y Bromo , mientras que el de menor rendimiento fue el halogenuro de alquilo de Cloro, esta diferencia se debe al radio atómico que presentan , mientras que el bromo y yodo presentan radios voluminosos lo que hace que soporten mejor las cargas además provocan que sus enlaces sean más lábiles, lo que provocan que sean buenos grupos salientes, a diferencia del Cloro que presenta propiedades contrarias al Yodo y Bromo en este aspecto.

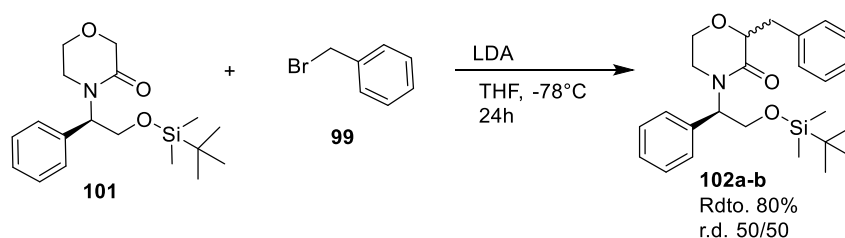
Como mencioné aparte, en esta reacción de α -alquilación también se formó el subproducto **100**, el cual se forma en el experimento 1 tabla 2, debido a que el *n*-butillitio es un compuesto que presenta

propiedades de una base y un nucleófilo.⁷⁵ Y debido al sistema pi presente en la morfolin-3-ona, esta zona de la estructura es ideal para un ataque nucleofílico.⁷⁶ Posteriormente se lleva a cabo un reacomodo intramolecular obteniendo el compuesto **100**. Esquema 23



Esquema 23

En segundo lugar, la importancia del auxiliar quiral para la buena diastereoselectividad quiso ser demostrado, por tal motivo en la morfolin-3-ona **101** que presenta el grupo hidroxilo protegido con TMDMSi, se generó una α -alquilación. Esquema 24



Esquema 24

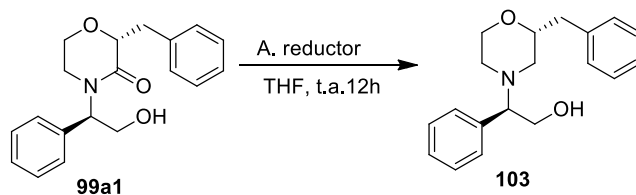
Como se puede observar, al presentar la morfolin-3-ona **101** el grupo hidroxilo protegido, este es incapaz de formar el quelato, por lo tanto, su diastereoselectividad se pierde, obteniendo la mezcla racémica de **102a-b**, estos resultados concuerdan con los descritos por **Bouron** y la importancia de la formación del quelato a través del auxiliar quiral.

⁷⁵ a) Bahajaj, A.A., Vernon, J. M., Wilson, G. D., *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 1247–1253 b) Bahajaj, A. A., Moore, M. H., Vernon, J. M., *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 1235–1246.

⁷⁶ a) Romo, D., Meyers, A. I., *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 9503–9569, b) Meyers, A. I., Brengel, G. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1–8.

III.4 Reducción del compuesto 99a. Síntesis de (R)-2-((R)-2-bencilmorfolino)-2-feniletanol 103

Una vez obtenido el compuesto de interés **99a1**, el siguiente paso consistió en buscar las condiciones óptimas para generar la reducción del carbonilo. Se hizo reaccionar la morfolin-3-ona **98a** con diferentes reductores en THF, 0°C y a temperatura ambiente durante 12 horas, dando el mejor resultado en el experimento 2, utilizando el Borano sulfuro de dimetilo, obteniendo la morfolina **103** en un rendimiento del 84%⁷⁷. Tabla 4



Exp.	Agente reductor	Rdto (%)
1	Red-Al	60
2	(CH ₃) ₂ S*BH ₃	84

Tabla 4

Para determinar la configuración absoluta en C-2 del compuesto **103**, se formó la sal de clorhidrato de **103**, y su radiografía se realizó a través de un análisis de difracción ORTEP. La configuración absoluta del nuevo centro estereogénico C-2 de **103·HCl** se determinó como (*R*), en función de la fuente de quiralidad del (*R*) - (-) -2-fenilglicinol (Figura 8).

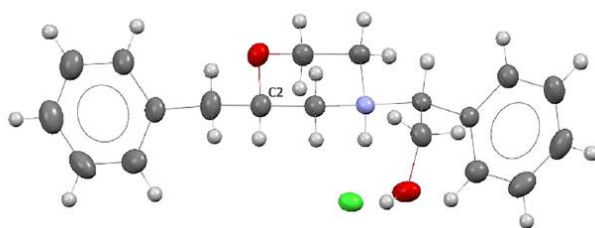
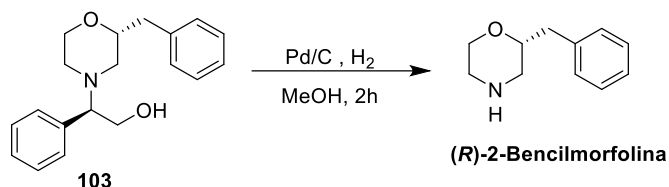


Figura 9.- ORTEP de 103·HCl

⁷⁷ a) Szczepankiewicz, B. G., Heathcock, C. H., *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 8853. b) Iffland, D. C., Davis, J. E., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4150. b) Brenner, E., Baldwin, R. M., Tamagnan, G., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5, 937-939. c) Aparicio, D. M., Terán, J. L., Gnecco, D., Galindo, A., Juárez, J. R., Orea, M. L., Mendoza, A., *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *20*, 2764–2768

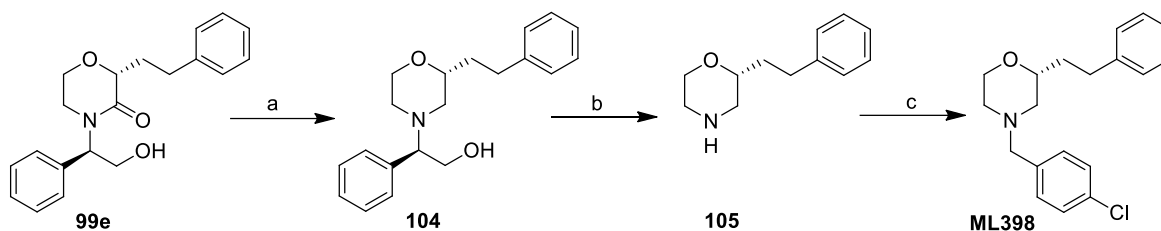
III.5 Hidrogenólisis del compuesto 103. Síntesis de (*R*)-2-Bencilmorfolina y ML398

La síntesis de la (*R*)-2-bencilmorfolina se llevó a cabo a través de una hidrogenación catalítica de la morfolina **103**, para obtener el compuesto de interés biológico (*R*)-2-bencilmorfolina en un 95% de rendimiento y en un rendimiento global del 60%. Esquema 25



Esquema 25

Se utilizó una estrategia similar para la síntesis de ML398 (Esquema 26). A partir de la (*R*)-fenetilmorfolina **98e**; se llevó a cabo la reducción del carbonilo utilizando obteniendo el compuesto **104** en un 80% de rendimiento; posteriormente se llevó a cabo una hidrogenación catalítica obteniendo el compuesto **105** en 95% de rendimiento. Finalmente, alquilación de **105** se llevó acabo el bromuro de 4-clorobencilo proporcionando el compuesto **ML398** con un rendimiento del 70%. Así, la síntesis total de **ML398** se logró en seis pasos en un 35% de rendimiento general. Esquema 26



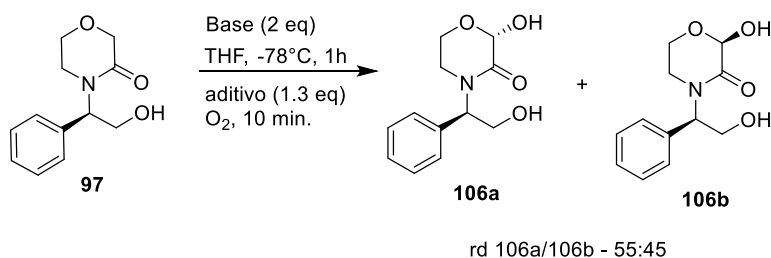
Esquema 26

Reactivos y condiciones: (a) (CH₃)₂S*BH₃, THF, 12h, t.a. (b) H₂, Pd – C 10%, MeOH (c) ClC₆H₄CH₂Br, MeCN, K₂CO₃, 12 h, 20°C

III.6 α -hidroxilación del compuesto 97. Síntesis de (R)/(S)-2-hidroxi-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona 106a-b

Debido a los buenos resultados en la α -alquilación, decidimos intentar con la α -hidroxilación iniciando LHMDS con el aditivo P(OEt)₃. En estas condiciones, se obtuvo una mezcla diastereomérica de α -hidroxiamidas **106a** y **106b** en 25% de rendimiento y una relación diastereoisomérica del 55:45. Cuando se usó n-BuLi en lugar del LHMDS, el rendimiento aumentó ligeramente.

Notablemente, la eficiencia de la reacción mejoró significativamente cuando se realizó en presencia de LDA como base manteniendo el aditivo P(OEt)₃, obteniendo la mezcla diastereoisomérica en un rendimiento del 50%, para comprobar la importancia del aditivo se decidió realizar la reacción en ausencia del P(OEt)₃, en este experimento solo se recuperó la morfolinona **97**.

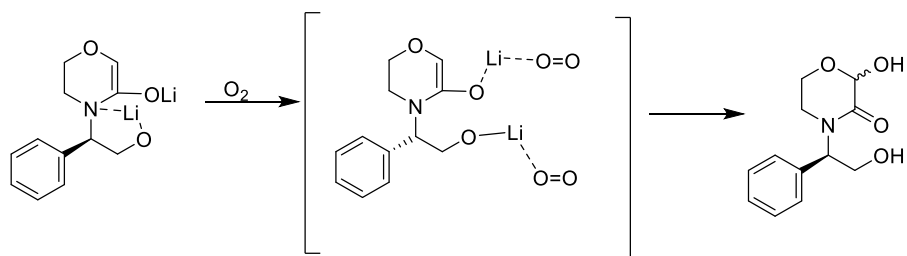


Exp.	RX	Aditivo	Rdto (%)
1	LHMDS	P(OEt) ₃	25
2	n-BuLi	P(OEt) ₃	37
3	LDA	---	0
4	LDA	P(OEt) ₃	50

Tabla 5

Desafortunadamente, la α -hidroxilación exhibió una baja diastereoselectividad (rd 55:45) en comparación con la α -alquilación y con otros enolatos de amida reportados.⁷⁸ Esta baja diastereoselectividad puede explicarse por la ausencia de un intermedio quelado rígido Y lamentablemente no se logró la separación de la mezcla diastereomérica **106a** / **106b**.

⁷⁸a) Lubin, H., Tessier, A., Chaume, G., Pytkowicz, J., Brigaud, T., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1496–1499, b) Adam, W., Metz, M., Prechtel, F., Renz, M., *Synthesis*. **1994**, 563–566. c) Velasco, M., Hernandez, U., Teran, J. L., Gnecco, D., Orea, M. L., Aparicio, D. M., Gomez-Calvario, V., Bernes, S., Juarez, J. R., *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, *12*, 820-824.



Esquema 27

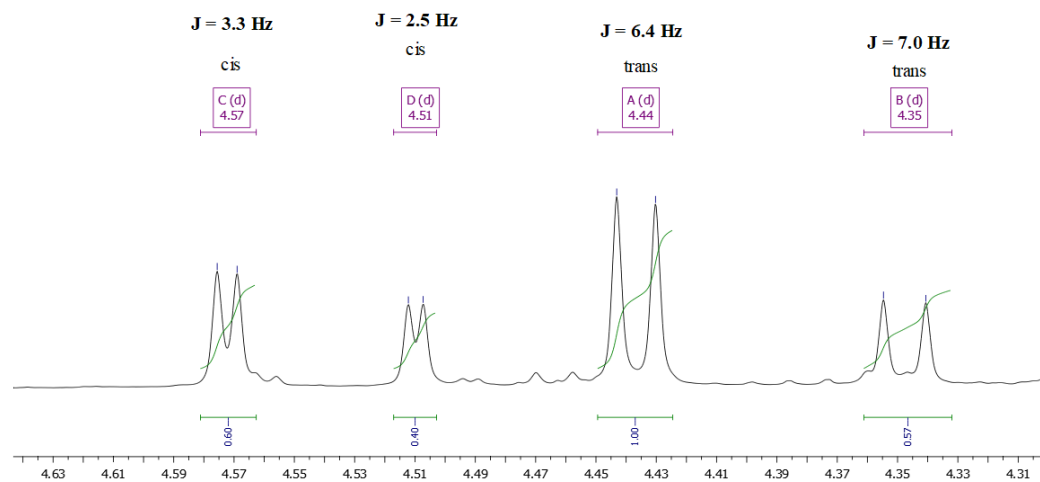
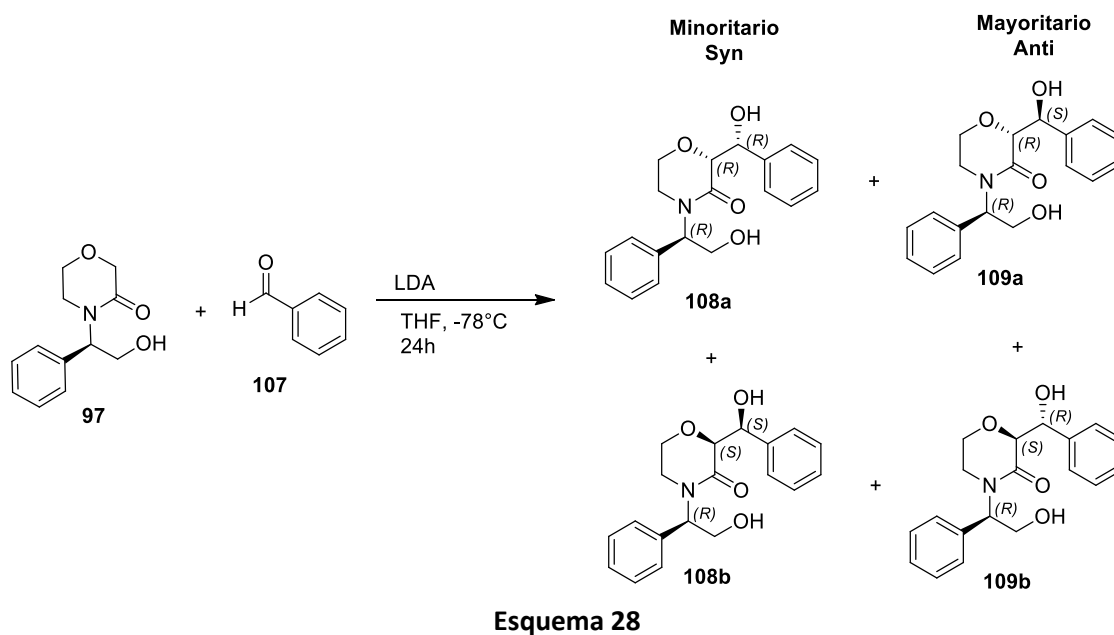
Continuando el estudio de reactividad en la posición α al carbonilo de la morfolin-3-ona **97**, el siguiente paso fue probar la α -aldolización, método utilizado en otras rutas sintéticas, para acceder a diferentes compuestos de interés biológico⁷⁹ o precursores de estos.⁸⁰ Como la reboxetina el cual fue descrito anteriormente.

⁷⁹ Cowden, C. J., Paterson, I., *Organic Reactions (Hoboken, NJ, United States)*. **1997**, 51, b) Reno, D. S., Lotz, B. T., Miller, M. J., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6, 827-30. c) Evans, D. A., Takacs, J. M., McGee, L. R., Ennis, M. D., Mathre, D. J., Bartroli, J., *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109-1127. d) Evans, D. A., Takacs, J. M., McGee, L. R., Ennis, M. D., Mathre, D. J., Bartroli, J., *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109-1127.

⁸⁰ a) Ganesan, K., Brown, H. C., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 24, 7346-7352. b) Zimmerman, H. E., Traxler, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920-1923. c) Dubois, J. E., Fellman, P., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1225-1228.

III.7 α -aldolización del compuesto 97. Síntesis de (R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona 109a

Se hizo reaccionar la morfolin-3-ona **97**, con benzaldehído en las condiciones ya establecidas en la α -alquilación, obteniendo los compuestos **Syn 108a-b** y **Anti 109a-b**. En una relación 40:60 en un 20% y 41% respectivamente. **Esquema 28**. La relación entre los Syn fue de 60:40 y de los Anti de 66:33 medio por RMN en el crudo de reacción. **Figura 10**



Para explicar estos resultados de la baja diastereoselectividad, se plantearon 2 posibilidades:

La 1° posibilidad fue que tuviéramos un efecto rotamerico por parte del grupo hidroxilo, pudiendo ser que la configuración relativa entre los dos estereocentros adyacentes creados durante la condensación aldólica no pudiera ser controlada debido a que es posible que se formen puentes de hidrogeno de 5 y 6 miembros en la estructura, lo que podría generar que tuviéramos 2 compuestos con efecto rotamerico y que en la RMN se observen 4 compuestos, como fue reportado por Bazin⁸¹ en una serie de aldolizaciones. **Figura 11**

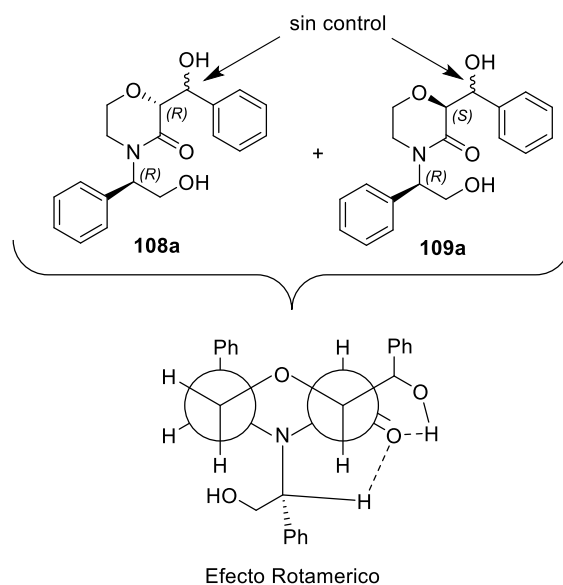
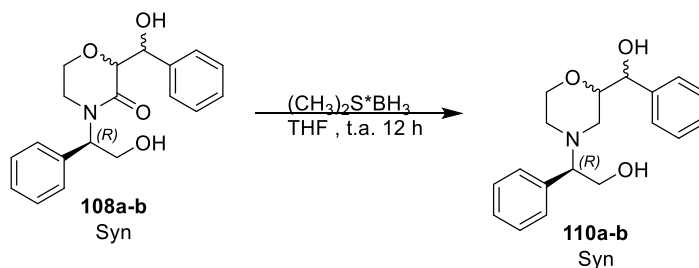


Figura 11

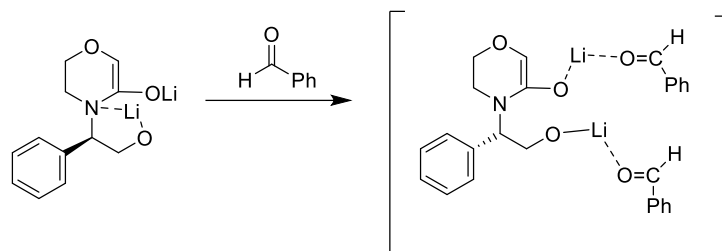
Para descartar esta posibilidad, se decidió romper este puente de hidrogeno, por lo tanto, se hizo reaccionar el par Syn **108a-b** en condiciones ya utilizadas en reducción de carbonilo, obteniendo la mezcla de los compuestos **110a-b** **Esquema 29**, por tal motivo al no existir este puente de hidrogeno se deduce que el efecto rotamerico no existe.



Esquema 29

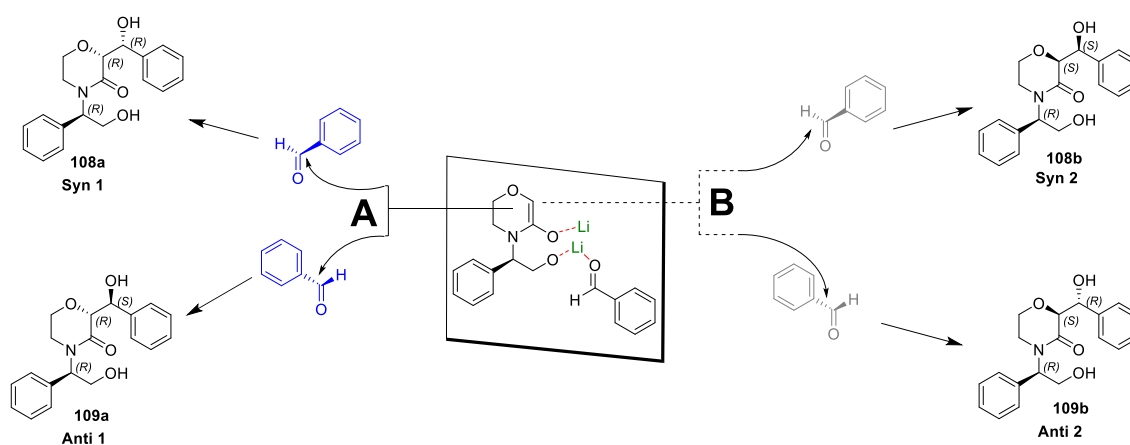
⁸¹ a) Bazin, S., Feray, L., Siri, D., Naubron, J.-V., Bertrand, M. P., *Chem. Commun.* **2002**, 2506–2507; b) Bazin, S., Feray, L., Vanthuyne, N., Bertrand, M. P., *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 4261–4274.

La 2° posibilidad fue que la presencia del grupo carbonilo del benzaldehído, genera la ruptura del intermedio quelado rígido, lo que provocaría que se perdiera la diastereoselectividad **esquema 30**



Esquema 30

Una vez perdido el intermedio quelado rígido, las caras **A** y **B** de la morfolinona **97** quedan disponibles para que el enolato formado en la estructura pueda generar la aldolización en las 4 posibilidades que genera el aldehído en ese momento, por tal motivo se tendrían como resultado 4 compuestos diferentes. **Esquema 31**. Estos resultados pueden ser respaldados por los reportes de **Dobrev**⁸² y **Boot**⁸³ que presentaron estudio de aldolización en diferentes tipos de morfolinonas.



Esquema 31

⁸²Dobrev, A., Nechev, L., Ivanov, C., *Ann. Chem.* **1989**, 815 - 818

⁸³ Boot, J., Cases, M., Clark, B.P., Findlay, J., Gallagher, P. T., Hayhurst, L., Man, T., Montalbetti, C., Rathmell, R. E., Rudyk, H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3, 699-703.

Una vez planteada la segunda posibilidad se buscaron las condiciones para separar los 4 compuestos, pero solamente fue posible separar el compuesto **109a**, **Figura 12** respaldados por el reporte de **Son**⁸⁴ en el año del 2013 para la obtención de la Reboxetina

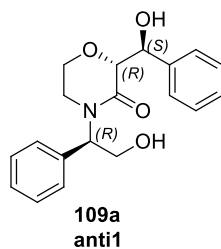


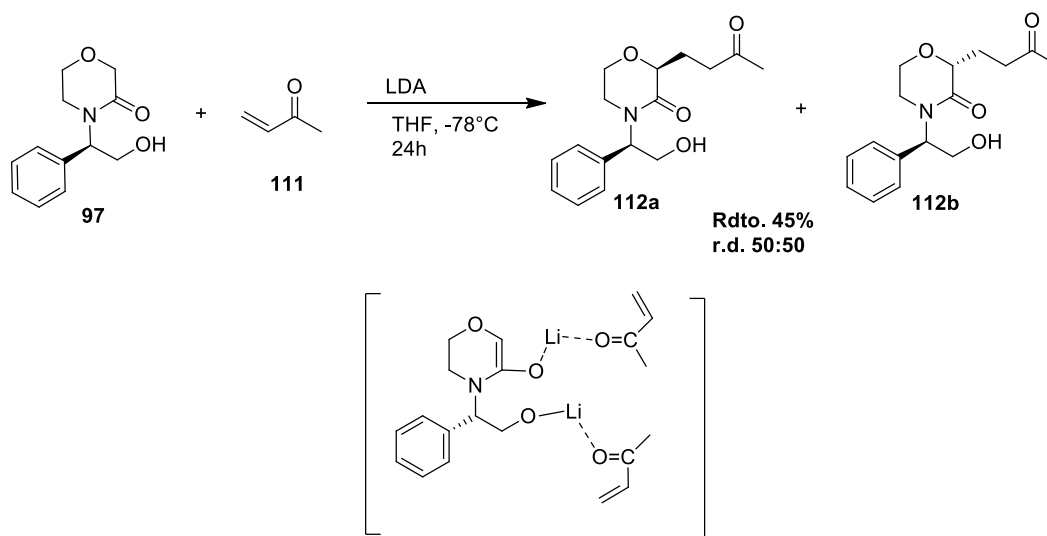
Figura 12

⁸⁴ Son S-M., Lee H-K., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8396–8404

III.8 Adición de Michael al compuesto 97. Síntesis de (R)/(S)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-(3-oxobutil) morfolin-3-ona 112a-b

Para confirmar que la ruptura del quelato se puede llevar en otro tipo de carbonilos se decidió realizar la reacción de Michael, que consiste en una adición nucleófila de un carbanión a un compuesto carbonílico α, β -insaturado.

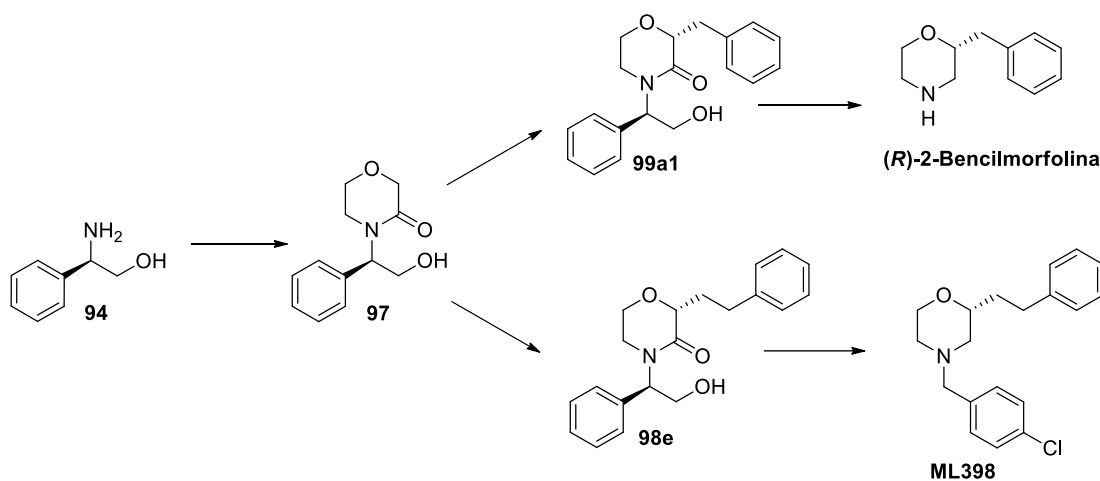
Por ese motivo se hizo reaccionar el compuesto **97** con MVK **111** en las condiciones ya establecidas en la α -alquilación, obteniendo una mezcla inseparable de los compuestos 112a-b en un rendimiento del 45%, en una relación 50:50, por tal motivo comprobamos que este tipo de carbonilos (cetonas y aldehídos) generan la ruptura del intermediario quelato, lo que provoca que se pierda la diastereoselectividad. **Esquema 32**



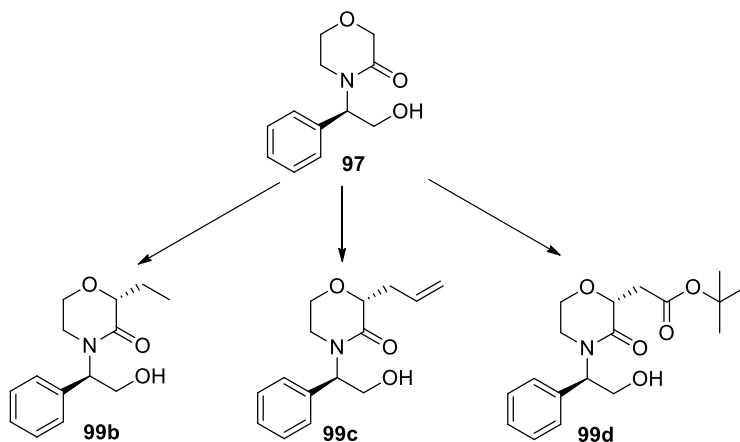
Esquema 32

IV. Conclusión

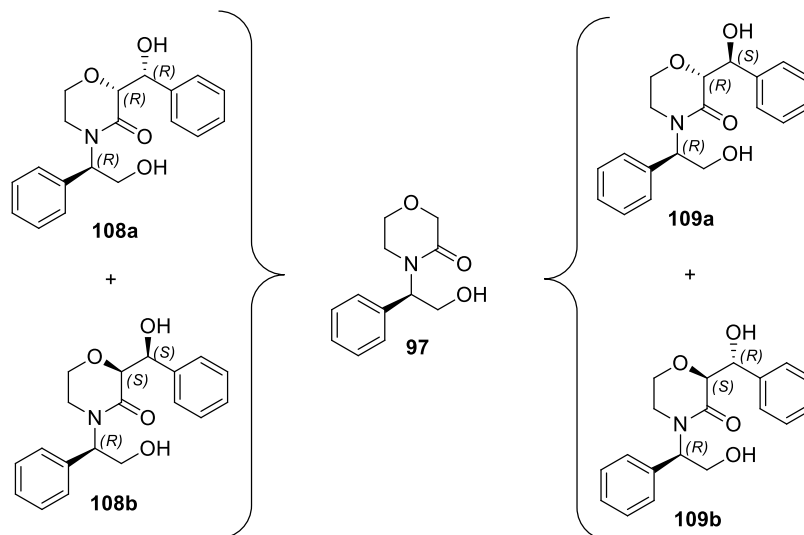
En primer lugar, tenemos que se encontró una metodología adecuada para obtener el compuesto **97** en un rendimiento del 88%, ya que es el compuesto principal para el resto de reacciones. Ya que a partir de este compuesto se generaron 2 rutas sintéticas que nos permitieron obtener los fármacos **(R)-2-Bencilmorfolina** y **ML398** en rendimientos del 60 y 70% respectivamente, con buenos excesos diastereoisomericos. **Esquema 33**



También se demostró que es fundamental la formación del intermediario quelato en el momento de la alquilación, para generar buena diastereoselectividad y así obtener los compuestos **99b-c** en rendimientos que van 20 al 85%. **Esquema 34**

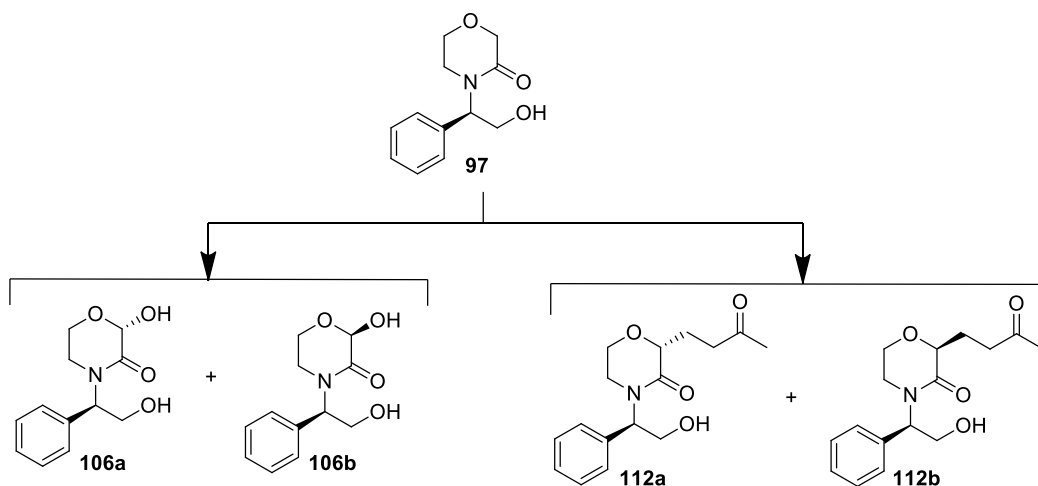


Pudimos demostrar que con α -aldolizaciones el compuesto **97**, es incapaz de formar el intermediario quelato generando los pares de compuestos **Syn 108a-b** y **Anti 109a-b**. En una relación 40:60 en un 20% y 41% respectivamente. Siendo la relación entre los **Syn** fue de 60:40 y de los **Anti** de **66:33**, siendo capaz de separar el compuesto **109a**. **Esquema 35**



Esquema 35

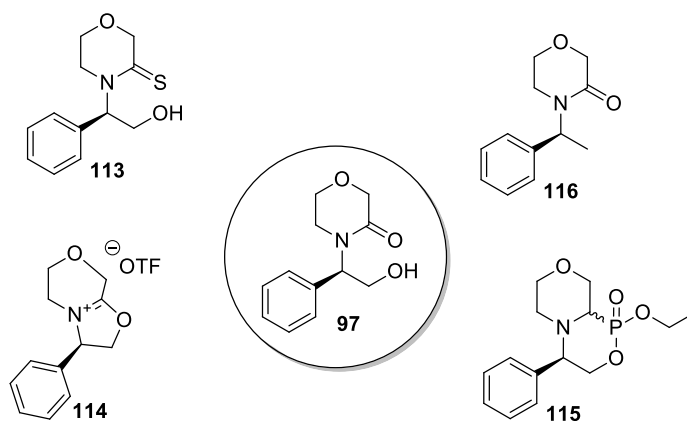
Por ultimo tenemos α -hidroxilación y adiciones de Michael en el compuesto **97** generaron los pares de compuestos **106a-b** en un rendimiento del 25% en una relación 55:45, y los pares de compuestos **112a-b** en un rendimiento del 45% en una relación 50:50, demostrando que el oxígeno y las cetonas también son capaces de impedir la formación del intermediario quelato e impidiendo obtener una buena diastereoselectividad. **Esquema 36**



Esquema 36

V. Compuestos secundarios obtenidos

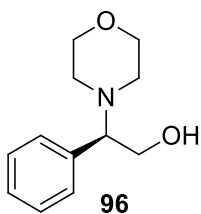
Aparte de los compuestos presentados en la tesis, se obtuvieron otros compuestos de gran interés y que actualmente se encuentran en proceso de estudio para evaluar su aplicación en otras rutas sintéticas o ser parte de otros trabajos, estos compuestos es la (R)-4-(2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-tiona **113**, triflato de (R)-3-fenil-3,5,6,8-tetrahidro-2H-oxazolo[2,3-c] [1,4]oxazin-4-ion **114**, (4R)-1-etoxi-4-fenil hexahidro-1H-[1,4]oxazino [3,4 c][1,4,2] oxazafosfinin 1-oxida **115** y el (S)-4-(1-feniletil) morfolin-3-ona **116**. **Esquema 37**



Esquema 37

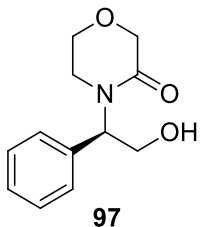
VI. Soporte de información

Síntesis de (*R*)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol **96**.



Una mezcla de (*R*)-fenilglicinol (2,50 g, 18,22 mmol), K_2CO_3 (13,85 g, 100,23 mmol) y 2-bromoetil éter (8,45 g, 36,45 mmol) disuelto en EtOH (130 ml) se llevó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió y se filtró, posteriormente el disolvente se secó (sulfato de sodio) y se eliminó bajo presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto **96**: Aceite amarillo; rendimiento 3.46 g (92%); $[\alpha]_D^{20} = -28.5$ (c 1.05, $CHCl_3$), {lit.1 $[\alpha]_D^{20} = -31.7$ (c 1.05, $CHCl_3$)}; IR (cm^{-1}): ν_{max} 3422 (OH), 1450; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.12–7.48 (5H, m, Ar–H), 3.97 (1H, dd, $J = 10.9, 8.7$ Hz, CH_2OH), 3.66–3.74 (m, 5H, CH_2OH, OC_2H_4), 3.59 (1H, dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, NCHAR), 2.53–2.59 (2H, m, NC_2H_4), 2.35–2.42 (2H, m, NC_2H_4); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C 135.7, 128.8, 128.3, 128.0, 70.5, 67.2, 60.5, 49.8; HRMS (FAB+) calcd. $C_{12}H_{18}NO_2$ $[M + H]^+$ 208.1338; encontrado 208.1332.

Síntesis de (*R*)-4-(2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **97**.



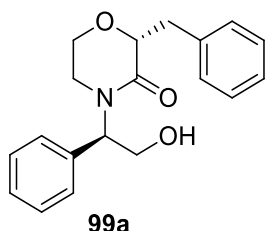
A una solución del compuesto **96** (0,70 g, 3,37 mmol) en ácido acético (3,5 ml, 80%) a 0 ° C, se añadió gota a gota una solución de bromo (10,80 mmol) en ácido acético (3,5 ml). La mezcla se agitó durante 20 min. y luego se añadió agua (23 ml) y se agitó durante 3 h. Posteriormente, la reacción se trató con una solución de hidróxido de sodio (150 ml, 0,5 M), calentado a 90 ° C, y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla se enfrió, y se realizaron lavados con una solución saturada de cloruro de sodio y fue extraído con diclorometano (3 × 80 ml); el combinado orgánico de la mezcla se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar compuesto **97**: Solido blanco; rendimiento 0.65 g (88%); mp 122 °C; $[\alpha]_D^{20} = -87.5$ (c 1.00, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3391 (OH), 1637 (C=O), 1489; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.26–7.38 (5H, m, Ar–H); 5.69 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, NCHAR), 4.28 (2H, d, $J = 4.5$ Hz, OCH_2), 4.15–4.16 (2H, m, CH_2OH), 3.86 (1H, ddd, $J = 11.9, 6.3, 3.8$ Hz, OCH_2), 3.78 (1H, ddd, $J = 11.9, 6.3, 3.8$ Hz, OCH_2), 3.32 (1H, ddd, $J = 12.1, 6.3, 3.8$ Hz, NCH_2), 3.06 (1H, ddd, $J = 12.2, 6.2, 3.9$ Hz, NCH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C 168.2, 135.8, 128.2, 127.8, 128.03, 68.1, 63.9, 61.6, 59.0, 42.5; HRMS (FAB+) calcd. $C_{12}H_{16}NO_3$ $[M + H]^+$ 222.1085; encontrado 222.1079.

Alquilación del compuesto **97**.

Procedimiento general. Una solución de diisopropilamina (0.66 mL, 4.74 mmol) en THF seco (15 ml) se enfrió a 78 ° C bajo atmósfera de nitrógeno. En una solución de hexano 2,5 N de *n*-BuLi (2,16 ml, 5,42 mmol) se añadió cuidadosamente, y la reacción se agitó a 78 °C durante 30 minutos. Una solución de (*R*)-4-(2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **97** (0,3 g, 1,35 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente, y la solución se agitó a 78 °C durante 45 minutos. Un electrófilo (0,41 ml, 3,52 mmol) se añadió gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 6 h. La mezcla se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl ,

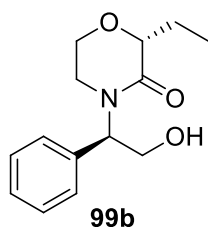
extraído dos veces con AcOEt, secado (sulfato de sodio) y luego se retira bajo presión reducida. La mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc – éter de petróleo 9: 1) proporcionando los compuestos **99a-e**.

(R)-2-Alquil-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona 99a.



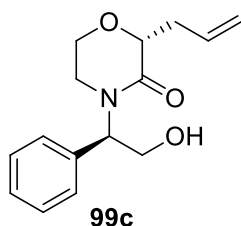
Aceite amarillo, rendimiento 0.38 g (92%); $[\alpha]_D^{20} = -39.6$ (c 2.5, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3394 (OH), 1626 (C=O), 1495; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.24–7.32 (8H, m, Ar–H); 6.93–6.96 (2H, m, Ar–H), 5.53 (1H, dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, NCHAR), 4.53 (1H, dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz, OCH), 4.05–4.12 (2H, m, CH_2OH), 3.89 (1H, ddd, $J = 11.9, 4.0, 2.2$ Hz, OCH_2), 3.71 (1H, ddd, $J = 11.9, 10.3, 3.3$ Hz, OCH_2), 3.26 (1H, dd, $J = 14.1, 3.6$ Hz, CH_2Ar), 3.17 (1H, dd, $J = 14.1, 6.4$ Hz, CH_2Ar), 2.85–2.96 (2H, m, NCH_2), $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.2, 137.2, 135.4, 130.0, 128.6, 128.1, 127.9, 127.7, 126.5, 78.5, 62.7, 61.7, 59.1, 43.2, 38.2; HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 311.1521; encontrado 312.1504.

(R)-2-etil-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona 99b.



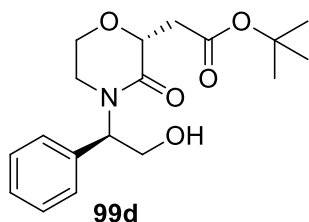
Aceite amarillo; rendimiento 0,35 g (85%); $[\alpha]_D^{20} = -38.5$ (c 1.0, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3390 (OH), 1620 (C=O), 1490; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.71 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 6.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.2, 7.1$ Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.77 (ddd, $J = 11.9, 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.91 (dd, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ_{C} 171.11, 135.91, 128.80, 128.08, 127.86, 78.75, 77.00, 62.51, 61.51, 58.84, 43.11, 25.49, 9.30. HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 249.1365; encontrado 250.1348.

(R)-2-alil-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona 99c.



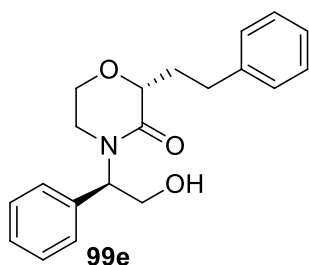
Aceite amarillo; rendimiento 0,26 g (63%); $[\alpha]_D^{20} = -37.2$ (c 1.0, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3392 (OH), 1635 (C=O), 1488; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.31 (ddd, $J = 28.4, 13.9, 7.0$ Hz, 6H), 5.90 – 5.78 (m, 1H), 5.71 (dd, $J = 8.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.94 (dt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J = 12.0, 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 8.0, 3.5$ Hz, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.62 (dt, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.21, 135.86, 133.68, 128.72, 128.02, 127.82, 117.87, 77.35, 77.00, 62.63, 61.10, 58.60, 42.82, 36.61. HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261.1398; encontrado 262.1381.

Tert-butil 2-((R)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)-3-oxomorfolín-2-il) acetato 99d.



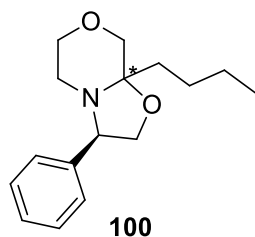
Aceite amarillo; rendimiento 0,28 g (70%); $[\alpha]_D^{20} = -40.8$ (c 1.00, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3396 (OH), 1730 (C=O), 1628 (C=O), 1498; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.37 – 7.28 (m, 5H), 5.23 (dd, $J = 9.5, 4.7$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 5.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 12.0, 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J = 12.0, 10.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.15 (dt, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 16.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.13, 169.73, 136.13, 128.64, 127.94, 127.83, 81.27, 77.00, 74.57, 63.19, 62.56, 61.75, 45.30, 38.29, 28.02. HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 335.1733; encontrado 336.1716.

(R)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)-2-fenilmorfolín-3-ona 99e



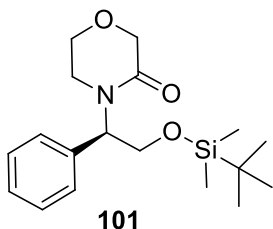
Aceite amarillo, rendimiento 0.33 g (75%); $[\alpha]_D^{20} = -35.3$ (c 1.0, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3406 (OH), 1630 (C=O), 1495; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.10–7.28 (10H, m, Ar-H); 5.63 (1H, dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, NCHAR), 4.11 (1H, dd, $J = 8.1, 3.4$ Hz, OCH), 4.04 (2H, dt, $J = 14.7, 7.1$ Hz, CH_2OH), 3.86 (1H, ddd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, OCH_2), 3.72–3.64 (1H, m, OCH_2), 3.11–3.01 (2H, m, NCH_2), 2.66 (2H, dd, $J = 9.4, 6.7$ Hz, CH_2Ar), 2.25–2.17 (1H, m, CH_2CH_2), 2.09–2.00 (1H, m, CH_2CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.8, 141.3, 135.9, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.7, 125.8, 76.9, 62.4, 61.2, 58.6, 42.9, 33.9, 31.1; HRMS (FAB+) calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 326.1756; encontrado 326.1751.

(3R)-8a-butíl-3-fenilhexahidro oxazolo[2,3-c][1,4]oxazina 100



Aceite amarillo; rendimiento 0,04 g (10%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.39 (dt, $J = 14.6, 4.4$ Hz, 4H), 4.55 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (dd, $J = 11.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J = 15.0, 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.69 (ddd, $J = 14.2, 11.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.51 – 1.45 (m, 1H), 1.40 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ_{C} 138.90, 128.58, 127.96, 127.74, 91.24, 73.50, 68.54, 61.33, 60.72, 42.10, 33.94, 24.95, 22.99, 14.28. HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261.1729; encontrado 261.1712

Síntesis de (R)-4-(2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-feniletíl) morfolin-3-ona **101**

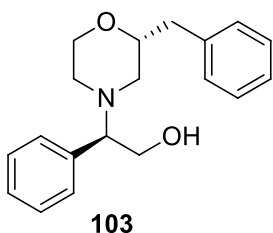


A una solución del compuesto **97** (0,200 g, 9.03 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ° C, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de TBDMSi (0.245g, 1.602 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min. y luego se añadió gota a gota una solución de trietilamina (0.137g, 0.188 mmol). y se agitó durante 12 h. Luego, la mezcla se interrumpió con agua (20 ml) y fue extraído con hexano (5 × 100 ml); el combinado orgánico de la mezcla se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂) para dar compuesto **101**: Sólido blanco; rendimiento 0,40 g (99%); mp 150°C; [α]_D²⁰ = -45.3 (c 1.0, CHCl₃); IR (cm⁻¹): ν_{max} 1640 (C=O), 1457; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_c 7.36 – 7.26 (m, 6H), 5.87 – 5.80 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.87 (ddd, *J* = 11.8, 5.7, 3.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 12.2, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 9H), 0.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ_c 166.97, 136.71, 128.58, 128.04, 127.77, 77.00, 68.16, 64.14, 61.38, 56.18, 42.27, 25.72. HRMS (EI+) calcd. C₁₈H₂₉NO₃Si [M + H]⁺ 335.1917; encontrado 335.1900

Reducción de los compuestos **99a** y **99e**.

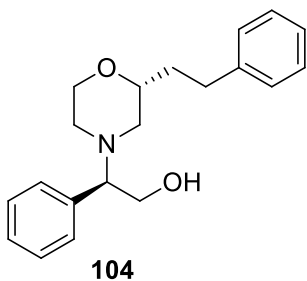
Procedimiento general. A una solución agitada de **99a** o **99b** (0.1 g, Se añadieron 0,32 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 ° C una solución de BMS (0,12 ml, 1,28 mmol). Entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se interrumpió con metanol (2 ml) y agitado a temperatura ambiente durante 1 h. Finalmente los solventes se evaporaron a presión reducida. La mezcla del crudo fue purificada por cromatografía en gel de sílice (EtOAc – éter de petróleo 1: 1) proporcionando los compuestos reducidos **103** o **104**.

(R)-2-((R)-2-bencilmorfolino)-2-feniletanol **103**.



Aceite amarillo, rendimiento 0.08 g (84%); [α]_D²⁰ = -81.8 (c 4, CHCl₃); IR (cm⁻¹): ν_{max} 3364 (OH), 1494; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7.14–7.35 (10H, m, Ar–H); 3.93 (1H, dd, *J* = 10.8, 9.1 Hz, OCH₂), 3.76–3.81 (2H, m, OCH), 3.61–3.65 (1H, m, CH₂OH), 3.53–3.58 (2H, m, OCH₂), 2.83 (1H, dd, *J* = 13.8, 7.0 Hz, CH₂Ar), 2.74 (1H, dt, *J* = 11.1, 1.8 Hz, NHCH₂), 2.63 (1H, dd, *J* = 13.8, 6.5 Hz, CH₂Ar), 2.56 (1H, dd, *J* = 11.4, 1.8 Hz, NHCH₂), 2.20 (1H, dd, *J* = 11.0, 10.0 Hz, NHCH₂), 1.99 (1H, td, *J* = 11.3, 3.2 Hz, NHCH₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c 137.7, 135.4, 129.1, 128.7, 128.3, 128.2, 127.9, 126.2, 76.8, 70.2, 66.8, 60.3, 56.5, 46.6, 40.1; HRMS (EI+) calcd. C₁₉H₂₃NO₂ [M + H]⁺ 297.1729; encontrado 297.1712.

(R)-2-((R)-2-fenetilmorfolino)-2-feniletanol **104**

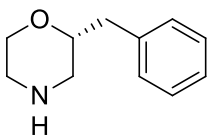


Aceite amarillo, rendimiento 0.08 g (80%); $[\alpha]_D^{20} = -34.5$ (c 4, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3429 (OH), 1452, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.50–7.03 (10H, m, Ar-H), 3.98 (1H, dd, $J = 10.6, 9.5$ Hz, CH_2OH), 3.86 (1H, ddd, $J = 11.2, 2.9, 1.5$ Hz, OCH₂), 3.68 (1H, dd, $J = 10.8, 5.1$ Hz, NHCH_2Ar), 3.61 (1H, ddd, $J = 13.7, 8.1, 2.4$ Hz, NHCH_2Ar), 3.57–3.52 (1H, m, OCH₂), 2.81–2.76 (1H, m, NHCH_2), 2.76–2.71 (1H, m, CH_2Ar), 2.68–2.64 (1H, m, NCH_2), 2.64–2.60 (1H, m, CH_2Ar), 2.21–2.16 (1H, m, NCH_2), 1.99 (1H, td, $J = 11.4, 3.1$ Hz, NCH_2), 1.81–1.73 (1H, m, CH_2CH_2), 1.70–1.63 (1H, m, CH_2CH_2), $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 141.7, 134.8, 128.8, 128.3, 128.2, 128.0, 125.7, 75.0, 70.0, 66.7, 60.0, 57.0, 46.3, 35.1, 31.4; HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 311.1885; encontrado 311.1868

Hidrogenólisis de los compuestos **103** y **104**.

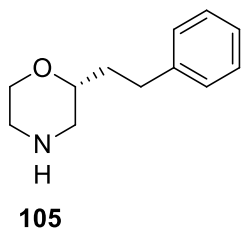
Procedimiento general. A una solución de **103** o **104** (0,12 g, 0,41 mmol) en MeOH (5 ml) en atmósfera de hidrógeno se añadió Pd – C 10%, y la reacción de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego, la reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar **(R)-2-bencilmorfolina** o **105**.

(R)-2-bencilmorfolina.



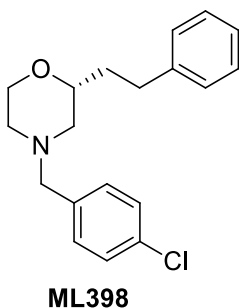
Aceite amarillo, 0.07 g (95%); $[\alpha]_D^{25} = +1.35$ (c 5, CHCl_3); {lit.8a $[\alpha]_D^{25} = +1.31$ (c5, CHCl_3)}; IR (cm^{-1}): ν_{max} 3456 (NH), 1633, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.39–7.18 (5H, m, Ar-H), 3.94–3.86 (1H, m, OCH₂), 3.77–3.71 (1H, m, OCH₂), 3.65 (1H, td, $J = 11.2, 3.1$ Hz, OCH), 3.29 (1H, s, NH), 2.95–2.87 (2H, m, NHCH_2), 2.86–2.83 (2H, m, NHCH_2), 2.68 (1H, dd, $J = 13.9, 6.5$ Hz, CH_2Ar), 2.65–2.59 (1H, m, CH_2Ar). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 137.5, 129.2, 128.3, 127.0, 126.3, 77.0, 67.5, 50.2, 45.2, 40.2. HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 177.1154; encontrado 177.1137.

(R)-2-fenetilmorfolina **105**.



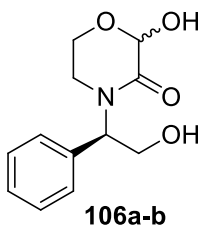
Aceite amarillo, 0.07 g (95%); $[\alpha]_D^{25} = +46.3$ (c 1, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3456 (NH), 1633; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.30–7.24 (2H, m, Ar-H), 7.20–7.15 (3H, m, Ar-H), 3.90 (1H, m, OCH₂), 3.67–3.59 (1H, m, OCH₂), 3.45 (1H, dddd, $J = 10.5, 8.3, 4.3, 2.3$ Hz, OCH), 2.92–2.89 (1H, m, NHCH_2), 2.88–2.86 (2H, m, NHCH_2), 2.81–2.74 (1H, m, CH_2Ar), 2.64 (1H, ddd, $J = 13.8, 9.7, 6.9$ Hz, CH_2Ar), 2.58 (1H, dd, $J = 12.2, 10.4$ Hz, NHCH_2), 1.83–1.73 (1H, m, CH_2CH_2), 1.69–1.61 (1H, m, CH_2CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 141.6, 128.2, 125.7, 75.2, 67.1, 50.3, 45.1, 35.1, 31.2. HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 191.1310; encontrado 191.1293.

Síntesis de ML398.



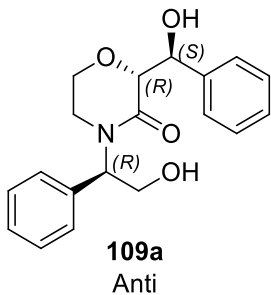
La (*R*)-2-fenetilmorfolina (0,03 g, 0,14 mmol) se suspendió en acetonitrilo anhidro (7,7 ml) y enfriado a 20 ° C. A esta solución se le añadió carbonato de potasio (0,08 g, 0,68 mmol) y 4-bromuro de clorobencilo (0,06 g, 0,03 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas. La reacción fue interrumpida con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La mezcla cruda se purificó usando cromatografía en columna de sílica gel (metanol al 5% en diclorometano) para proporcionar el producto **ML398**: aceite amarillo, rendimiento 0,08 g (70%); $[\alpha]_D^{25} = +31.2$ (c 1, CH₃OH); {lit.10 $[\alpha]_D^{20} = +29.3$ (c 1, CH₃OH)}; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7.34–7.22 (m, 7H), 7.19–7.15 (m, 3H), 3.87 (1H, ddd, *J* = 11.2, 3.1, 1.4 Hz, OCH₂), 3.64 (1H, td, *J* = 11.4, 2.3 Hz, OCH₂), 3.52–3.46 (1H, m, OCH), 3.43 (2H, s, NCH₂), 2.82–2.70 (1H, m, CH₂Ar), 2.69–2.66 (1H, m, NCH₂), 2.65–2.62 (1H, m, NCH₂), 2.61–2.58 (1H, m, NCH₂), 2.16 (1H, td, *J* = 11.4, 3.3 Hz, NCH₂), 1.87 (1H, t, *J* = 10.4, NCH₂), 1.83–1.75 (1H, m, CH₂CH₂), 1.68–1.59 (1H, m, CH₂CH₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 141.9, 136.3, 132.8, 130.4, 129.6, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 125.7, 74.8, 66.6, 62.4, 58.5, 53.1, 35.2, 31.5. HRMS (EI+) calcd. C₁₉H₂₂ClNO [M + H]⁺ 315.1390; encontrado 315.1373.

Síntesis de (*R*)/(*S*)-2-hidroxi-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona **106a-b**



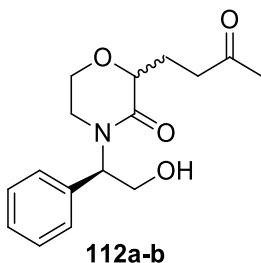
Una solución de diisopropilamina (0,66 mL, 4,74 mmol) en THF seco (15 ml) se enfrió a 78 ° C bajo atmósfera de nitrógeno. En una solución de hexano 2,5 N de n-BuLi (2,16 ml, 5,42 mmol) se añadió cuidadosamente, y la reacción se agitó a 78°C durante 30 minutos. Una solución de (*R*)-4-(2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona **97** (0,3 g, 1,35 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente, y se agitó a 78°C durante 45 minutos. Se adiciona el trietil fosfito (0,116 ml, 6,77 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 5 min. A continuación, se hace burbujear oxígeno durante 20 minutos. La mezcla se interrumpió con una solución acuosa HCl 1 M, y se realizan extracciones dos veces con AcOEt, secado (sulfato de sodio) y luego se retira bajo presión reducida. La mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc – éter de petróleo 9: 1) proporcionando la mezcla de los compuestos **106a-b**. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 7.28 – 7.17 (m, 10H), 5.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 11.9, 10.3, 3.4 Hz, 1H), 4.10 – 4.04 (m, 3H), 4.05 – 4.00 (m, 6H), 3.71 (dd, *J* = 4.2, 2.6 Hz, 1H), 3.68 (td, *J* = 4.4, 3.0 Hz, 2H), 3.65 (dd, *J* = 4.1, 3.1 Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 12.4, 10.7, 4.2 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.07 (ddd, *J* = 12.5, 10.2, 4.3 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.30, 167.19, 90.76, 90.62, 61.81, 61.14, 58.58, 58.54, 57.30, 56.70, 43.19, 42.01, 18.06, 18.02.

Síntesis de (R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona 109a



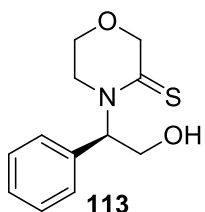
Procedimiento general. Una solución de diisopropilamina (0.66 mL, 4.74 mmol) en THF seco (15 ml) se enfrió a 78 ° C bajo atmósfera de nitrógeno. En una solución de hexano 2,5 N de n-BuLi (2,16 ml, 5,42 mmol) se añadió cuidadosamente, y la reacción se agitó a 78°C durante 30 minutos. Una solución de (R) -4- (2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona **97** (0,3 g, 1,35 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente, y se agitó a 78°C durante 45 minutos. El benzaldehído (0,41 ml, 3,52 mmol) se añadió gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 6 h. La mezcla se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, extraído dos veces con AcOEt, secado (sulfato de sodio) y luego se retira bajo presión reducida. La mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc – éter de petróleo 1: 1) proporcionando los compuestos **109a-b**. $[\alpha]_D^{25} = +25.2$ (c 1, CH₃OH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.19 (m, 10H), 5.75 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.05 (qd, *J* = 11.7, 7.1 Hz, 2H), 3.90 (ddd, *J* = 11.9, 3.8, 2.0 Hz, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.95, 79.21, 74.69, 63.14, 61.07, 58.38, 42.17. HRMS (EI+) calcd. C₁₉H₂₁NO₄ [M + H]⁺ 327.3743; encontrado 327.3720.

Síntesis de (R)/(S)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)-2-(3-oxobutil) morfolin-3-ona 112a-b



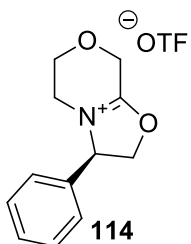
Procedimiento general. Una solución de diisopropilamina (0.66 mL, 4.74 mmol) en THF seco (15 ml) se enfrió a 78 ° C bajo atmósfera de nitrógeno. En una solución de hexano 2,5 N de n-BuLi (2,16 ml, 5,42 mmol) se añadió cuidadosamente, y la reacción se agitó a 78°C durante 30 minutos. Una solución de (R) -4- (2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona **97** (0,3 g, 1,35 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente, y se agitó a 78°C durante 45 minutos. El MVK (0,41 ml, 3,52 mmol) se añadió gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 6 h. La mezcla se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, extraído dos veces con AcOEt, secado (sulfato de sodio) y luego se retira bajo presión reducida. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.30 (m, 5H), 6.09 (ddd, *J* = 24.9, 17.3, 10.7 Hz, 2H), 5.89 (dd, *J* = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 17.2, 9.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 25.6, 17.0, 10.9 Hz, 4H), 3.99 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.16 (dt, *J* = 13.7, 8.6 Hz, 5H), 1.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 1.25 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.56, 170.42, 141.55, 140.80, 129.02, 128.99, 128.38, 128.36, 127.74, 127.70, 114.35, 113.83, 82.19, 81.86, 74.62, 73.83, 63.27, 63.10, 61.09, 61.00, 58.32, 57.86, 42.13, 41.84, 25.41, 22.78.

Síntesis de (R)-4-(2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-tiona **113**



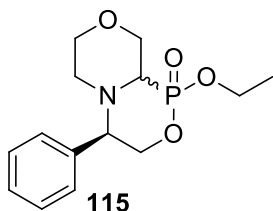
En una solución de benceno 15 ml se coloca la morfolina **101** (4.47 mmol) y se le adiciona el reactivo de lawesson's (2.68 mmol) , posteriormente se pone a reflujo durante 2 horas , pasado el tiempo se enfría la reacción y se concentra , el producto es tratado posteriormente con TBAF 1.13 mmol disuelto en THF anhidro y se deja en agitación durante 2 horas , La mezcla se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , extraído dos veces con éter etílico / agua, secado (sulfato de sodio) y luego se retira bajo presión reducida. La mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato – hexano 3: 1) proporcionando el compuesto **113** en un rendimiento del 65%. $[\alpha]_D^{25} = +26.2$ (c 1, CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.31 (m, 5H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.69 (dt, $J = 18.1, 14.3$ Hz, 2H), 4.34 (dd, $J = 11.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 3.95 (ddd, $J = 11.9, 6.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.80 (ddd, $J = 12.1, 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J = 13.3, 6.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J = 13.3, 6.0, 3.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 198.11, 77.00, 73.84, 63.52, 62.53, 60.63, 43.59. HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 237.0823; encontrado 237.0806.

Síntesis del trifato de (R)-3-fenil-3,5,6,8-tetrahidro-2H-oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-4-ion **114**



En una solución del compuesto **96** (0,70 g, 3,37 mmol) y se le adiciona K_2CO_3 (80 mmol) en cloroformo (5 ml) a 0°C , posteriormente se agrega anhídrido triflico (1.20 mmol) y se deja en agitación 1 hora , pasado se concentra bajo presión reducida. proporcionando el compuesto **113** en forma cuantitativa. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 10H), 5.72 (dd, $J = 10.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 10.6, 9.3$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.85 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 7H), 4.51 (d, $J = 18.8$ Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 2.97 (d, $J = 12.5$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.50, 79.88, 79.28, 66.52, 66.25, 62.29, 62.04, 61.95, 61.73, 43.51, 42.72. HRMS (EI+) calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 353.0545; encontrado 353.0528.

Síntesis de (4R)-1-etoxi-4-fenil hexahidro-1H-[1,4]oxazino [3,4 c][1,4,2] oxazafosfinin 1-oxida **115**

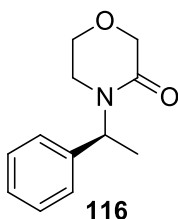


En una solución de CH₂Cl₂ anhidrido 10 ml se coloca 4.91 mmol del oxazolo **114** y se le adiciona P(OEt) 1.96 mmol a -78°C.

Posteriormente se agrega SnCl₄ 9.83 mmol. Una vez finalizada la adición, la reacción se lleva a 25°C y se deja en agitación durante 24 horas, pasado el tiempo la mezcla se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, extraído dos veces con CH₂Cl₂/agua, se pasa a secar con sulfato de sodio y luego se retira

bajo presión reducida.

Síntesis de (S)-4-(1-feniletíl) morfolin-3-ona **116**



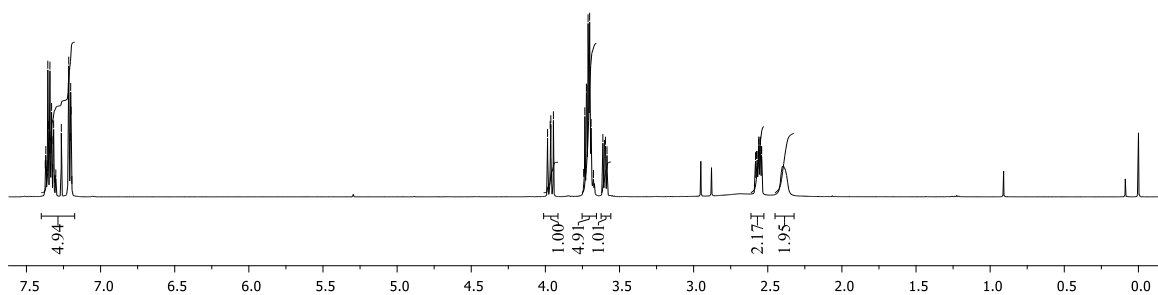
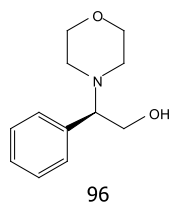
A una solución del (S)-4-(1-feniletíl) morfolina (0,70 g, 3,37 mmol) en ácido acético (3,5 ml, 80%) a 0 ° C, se añadió gota a gota una solución de bromo (10,80 mmol) en ácido acético (3,5 ml). La mezcla se agitó durante 20 min. y luego se añadió agua (23 ml) y se agitó durante 3 h. Posteriormente, la reacción se trató con una solución de hidróxido de sodio (150 ml, 0,5 M), calentado a 90 ° C, y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla se enfrió, y se realizaron lavados con una solución saturada de cloruro de sodio y fue extraído con diclorometano (3 × 80 ml); el

combinado orgánico de la mezcla se secó (sulfato de sodio) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar compuesto **116**: Solido blanco; rendimiento 0.65 g (70%); mp 110°C; [α]_D²⁰ = -66.5 (c 1.00, CHCl₃); IR (cm⁻¹): ν_{max} 1640 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.16 (m, 5H), 6.05 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 3.86 (ddd, J = 11.9, 5.0, 4.1 Hz, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.26 (ddd, J = 11.7, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 12.2, 5.2, 3.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

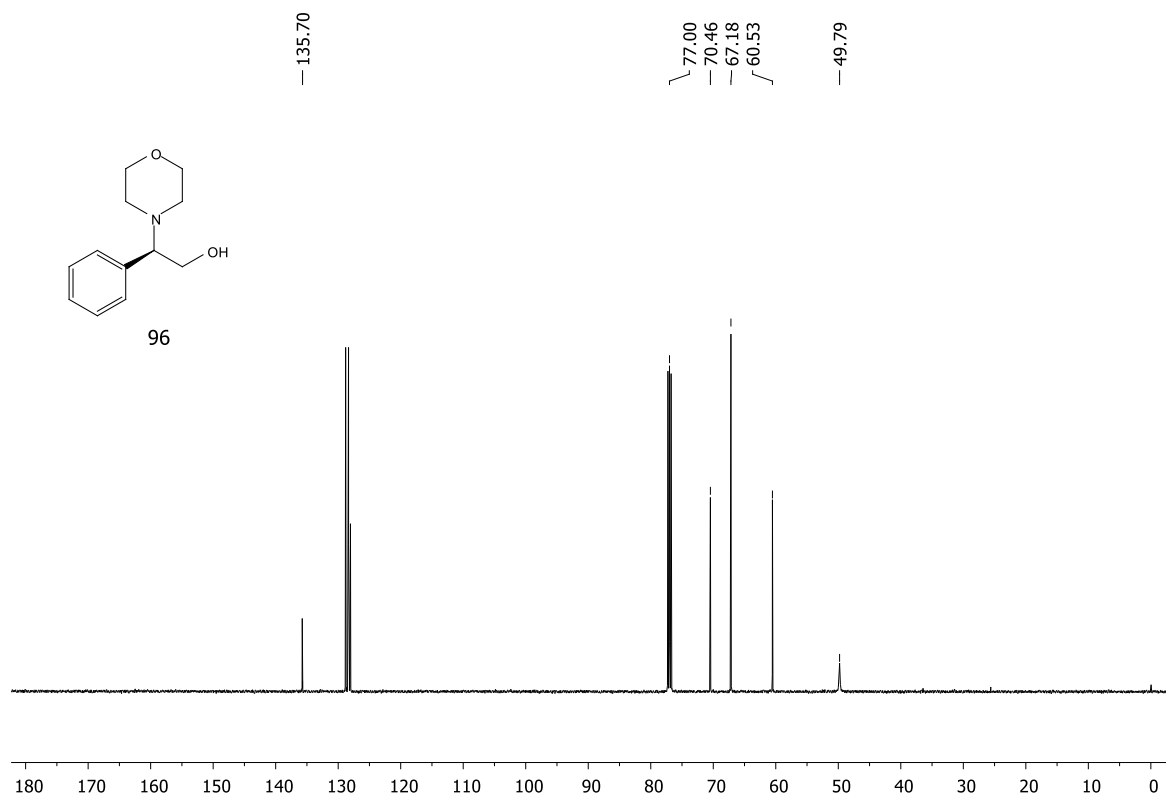
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.39, 138.37, 131.65, 129.07, 121.60, 77.00, 68.08, 63.92, 48.98, 39.98. HRMS (EI+) calcd. C₁₂H₁₅NO₂ [M + H]⁺ 205.1103; encontrado 205.1086.

VII. Espectros

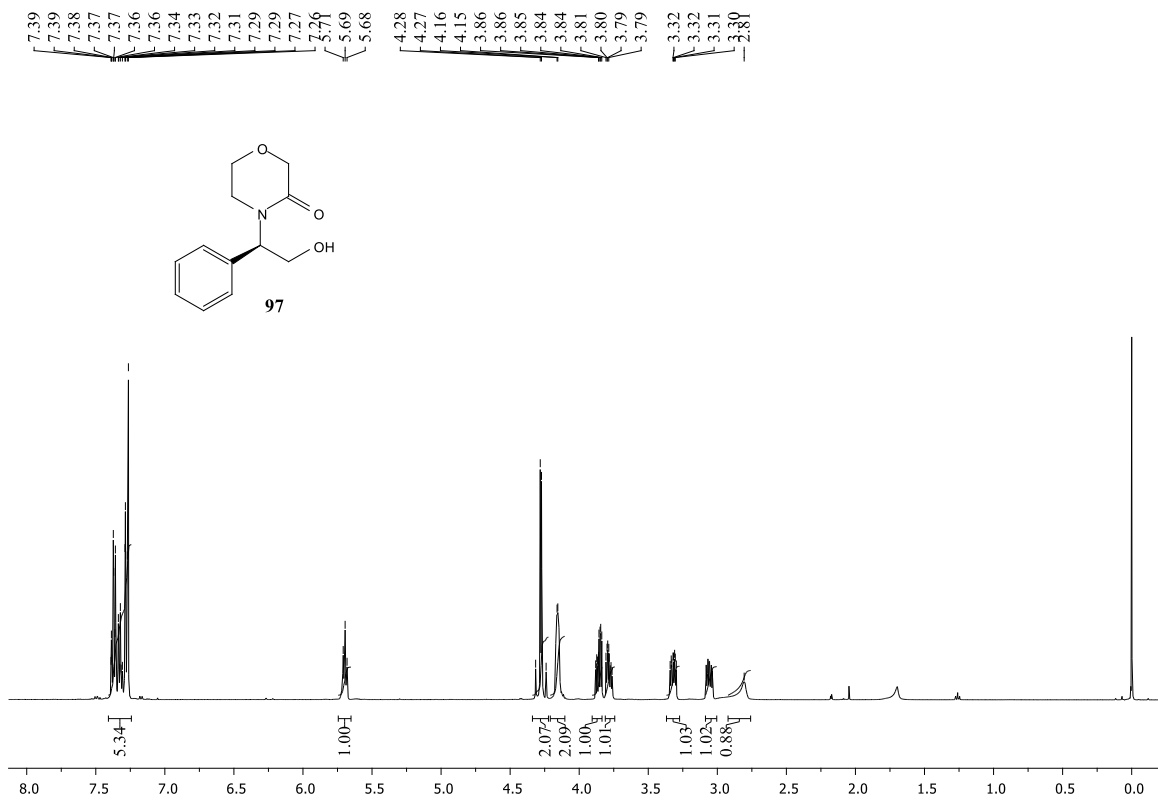
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol **96**.



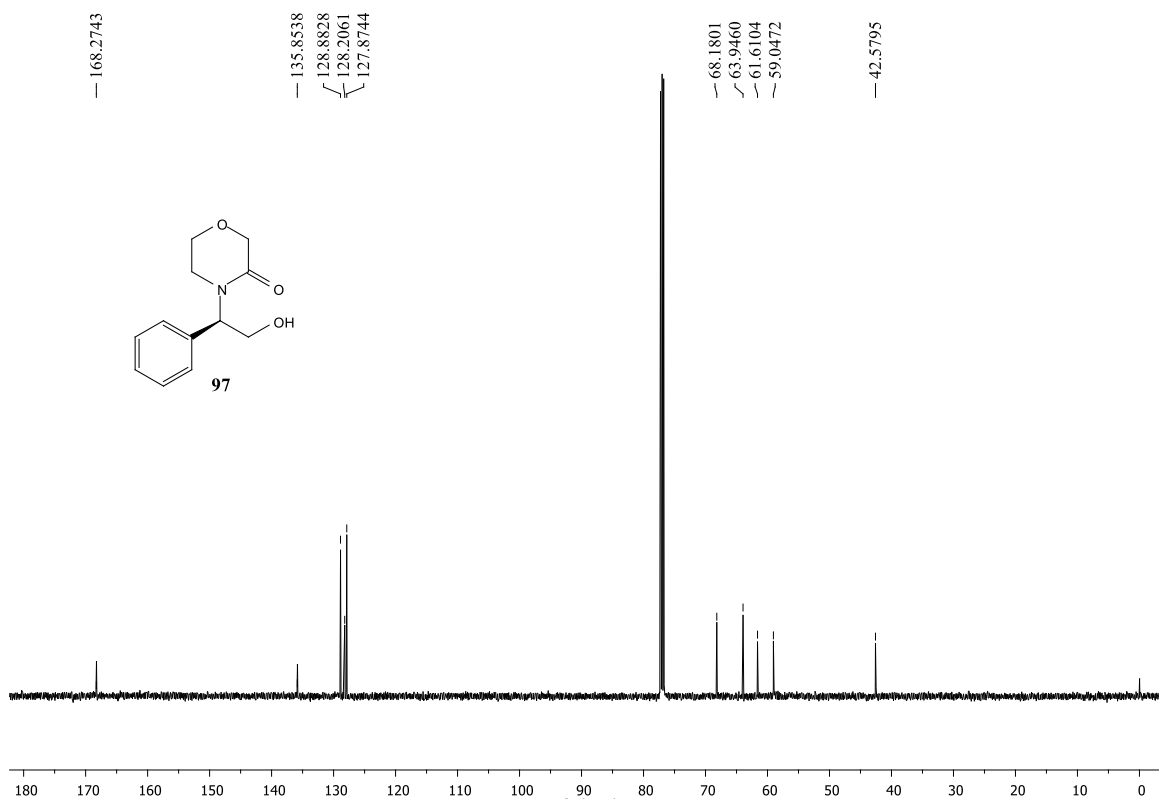
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-morfolino-2-feniletan-1-ol **96**.



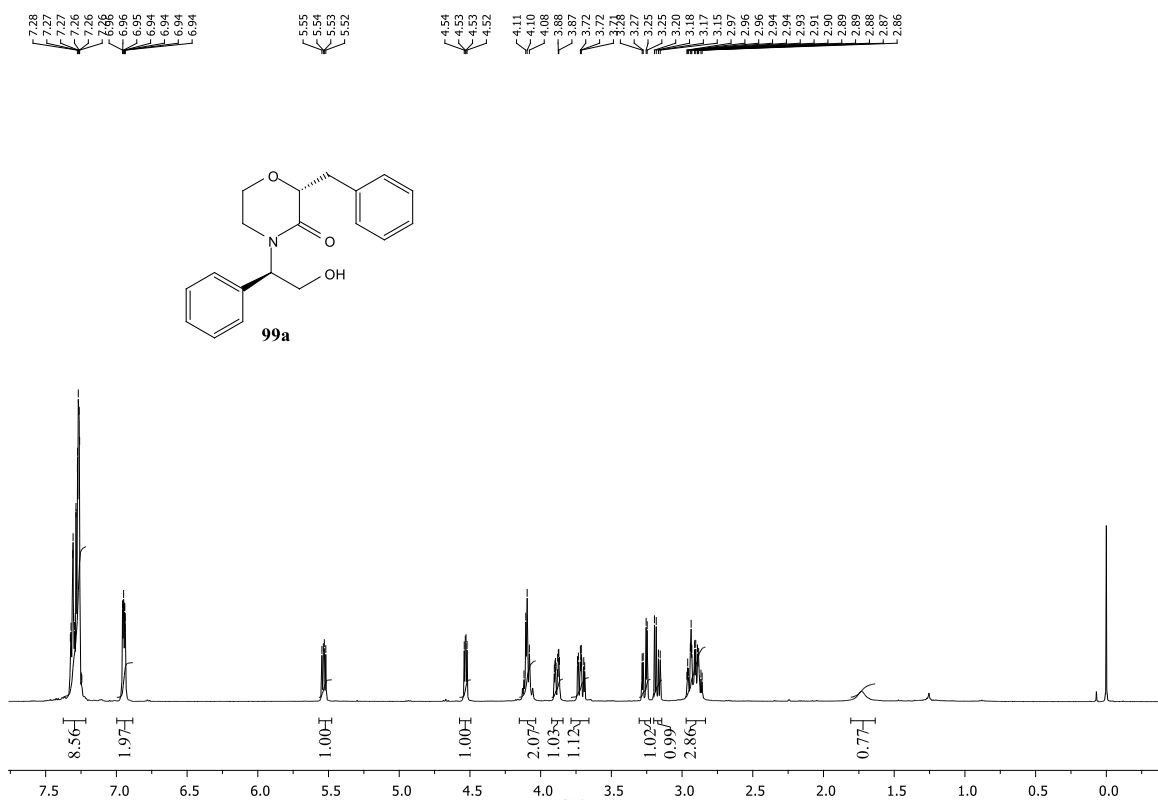
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-4-(2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **97**.



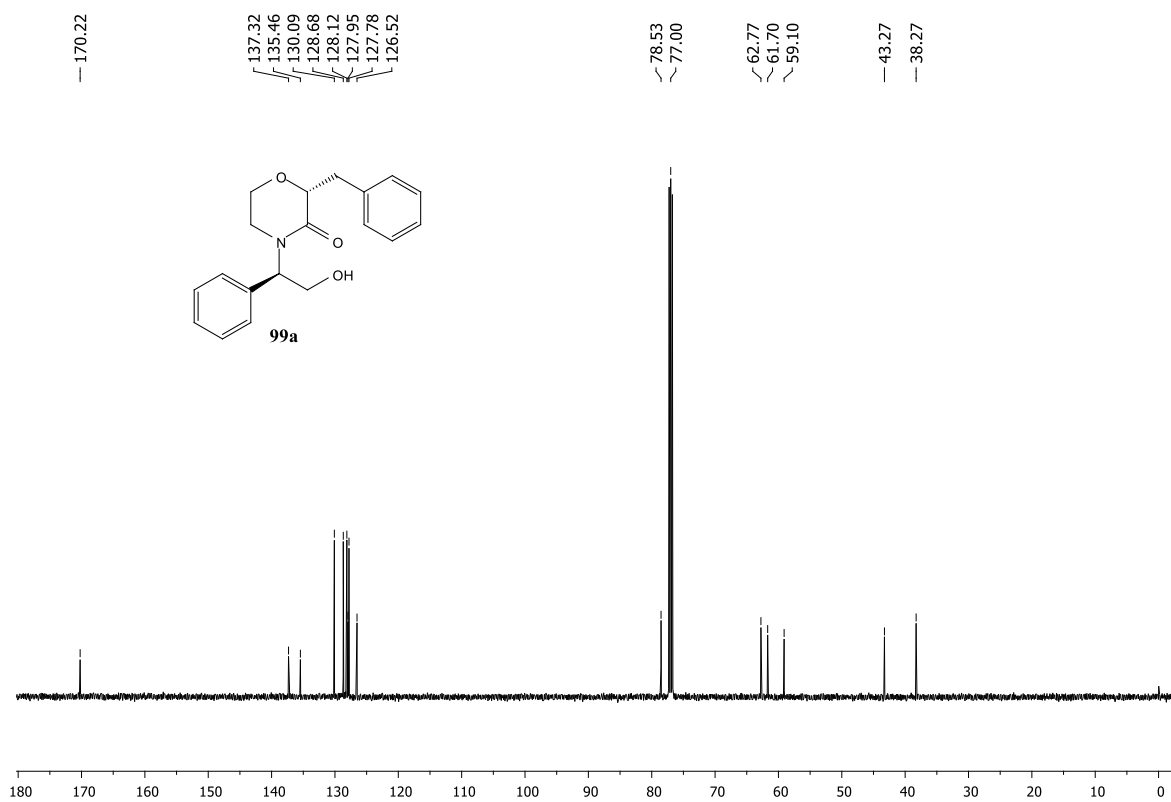
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (*R*)-4-(2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **97**.



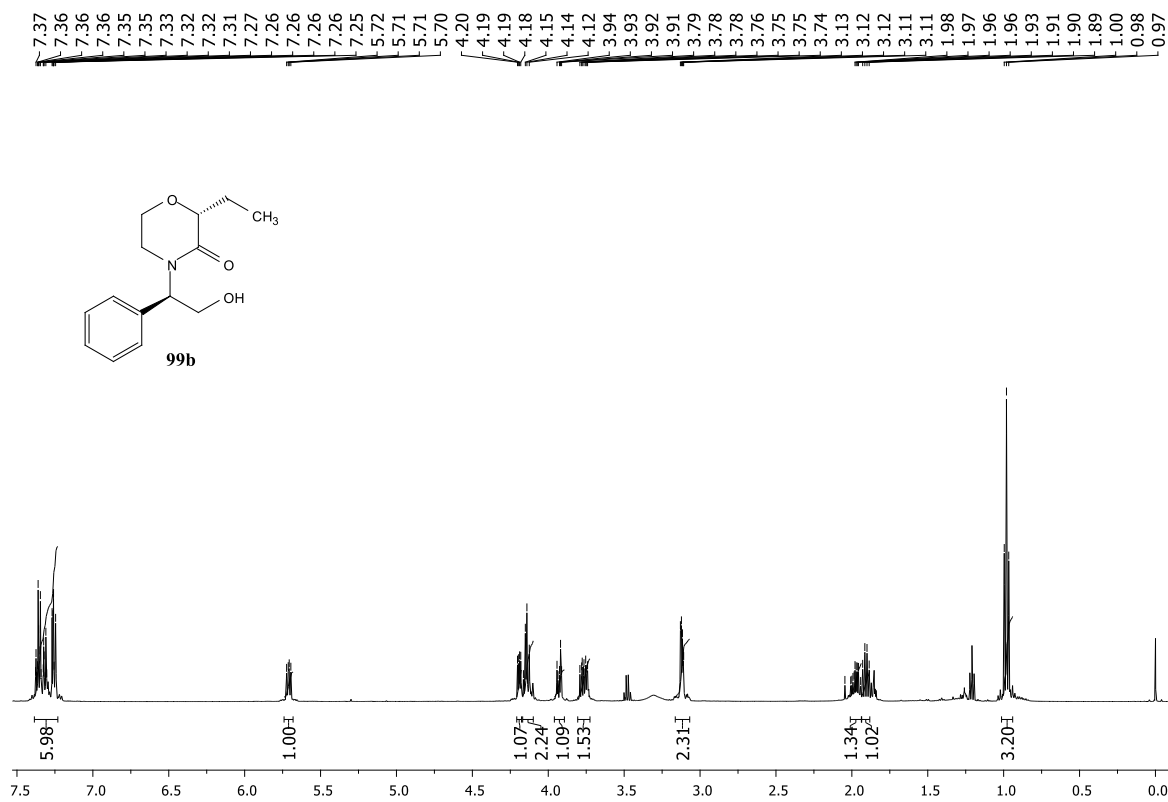
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-Alquil-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona **99a**.



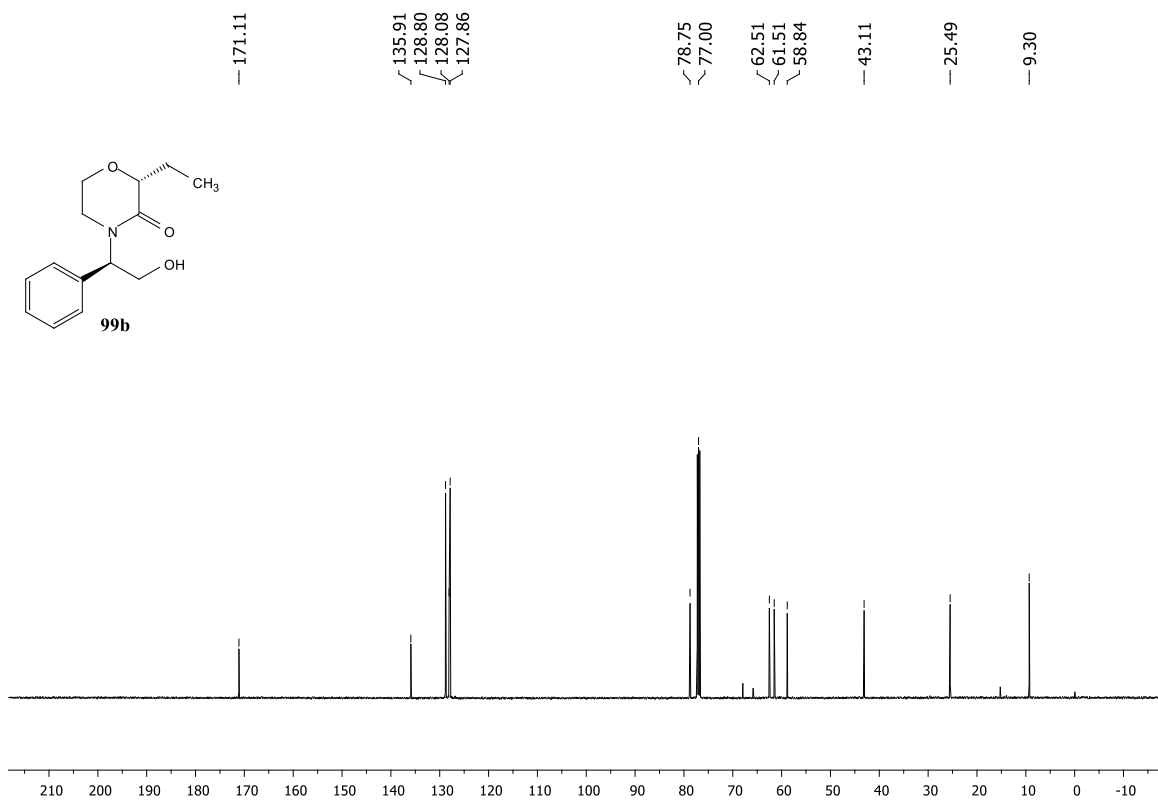
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-Alquil-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **99a**.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-etil-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **99b**.

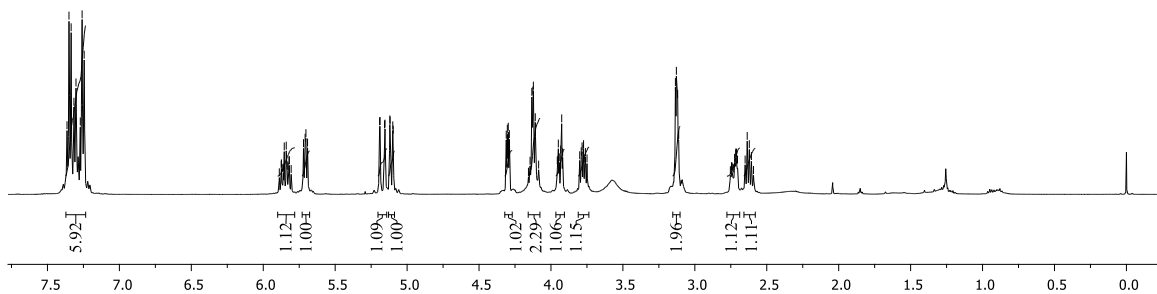
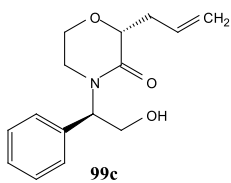


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-etil-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-ona **99b**.

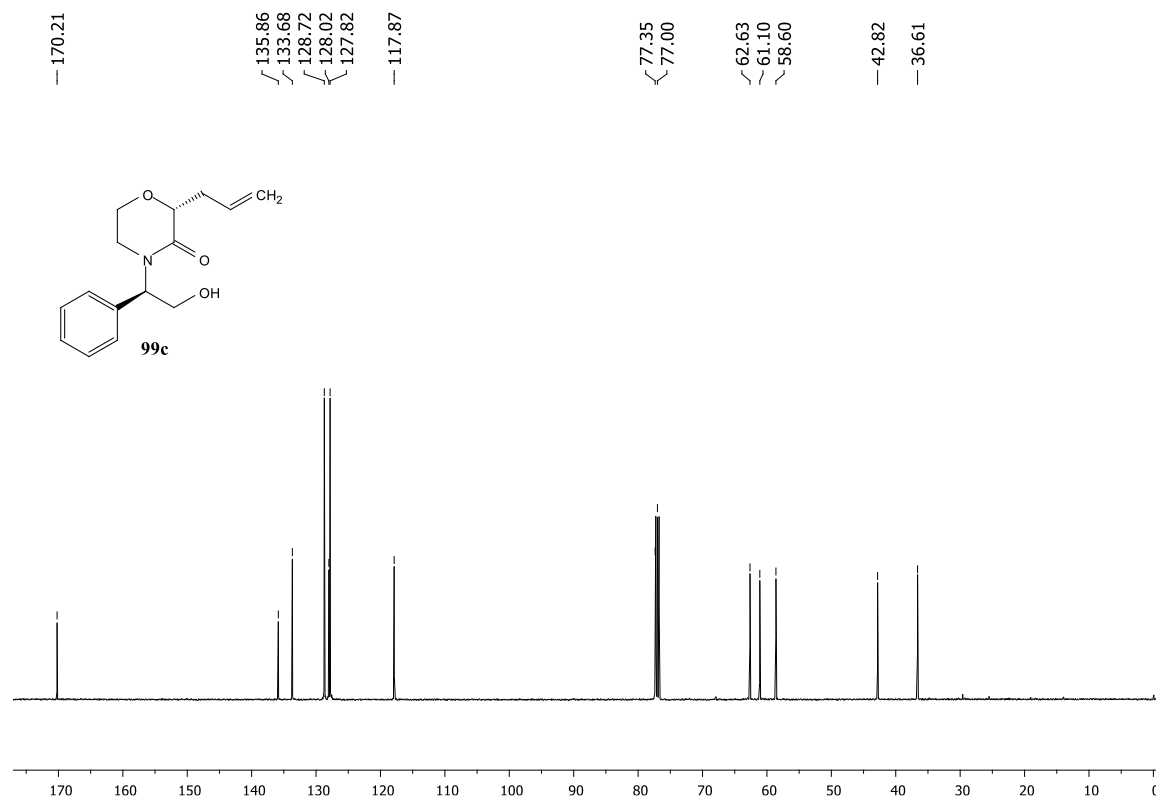


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-alil-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **99c**.

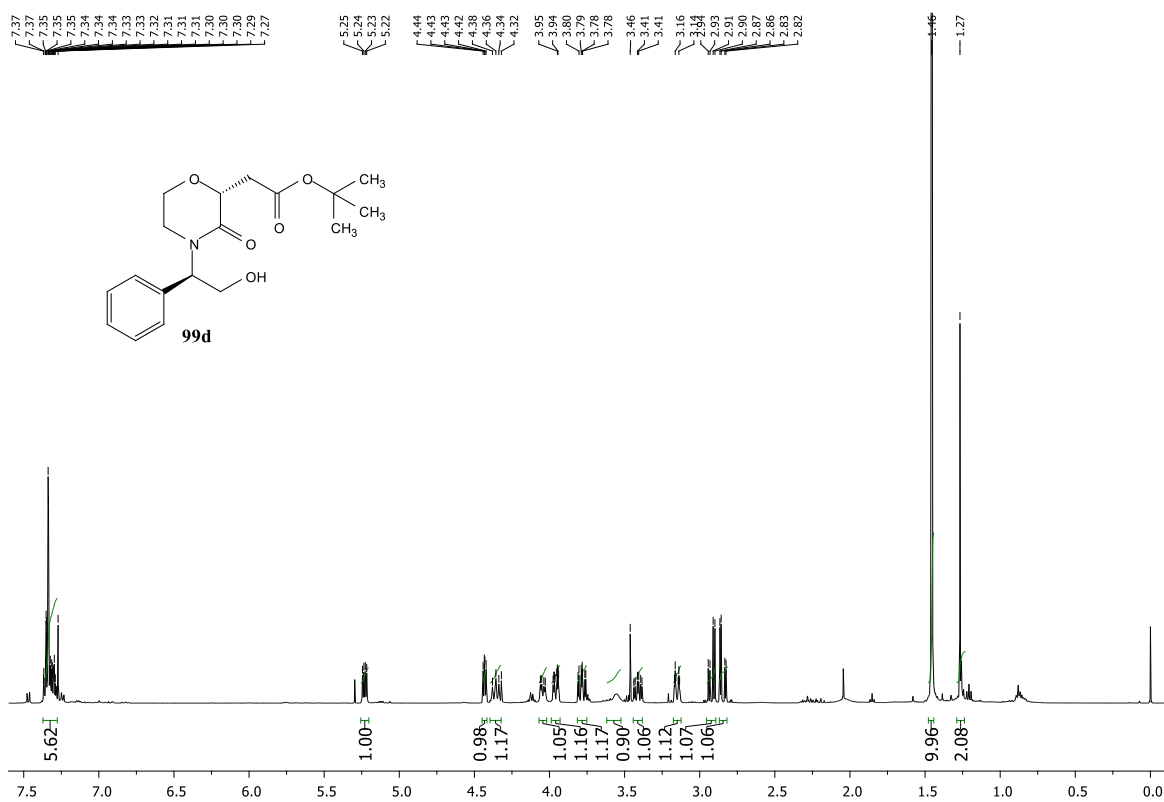
7.3641
7.3504
7.3354
7.3159
7.3016
7.2718
7.2591
7.2448
5.8540
5.8402
5.8191
5.7202
5.7089
5.7033
5.6920
5.1912
5.1880
5.1568
5.1536
5.1199
5.1184
5.0995
5.0966
4.3109
4.3033
4.2969
4.2893
4.1330
4.1260
4.1224
4.1092
3.9488
3.9426
3.9321
3.9254
3.9188
3.8001
3.7897
3.7837
3.7759
3.7735
3.7650
3.7607
3.7495
3.1350
3.1283
3.1192
3.1120
2.7236
2.7157
2.7135
2.7112
2.7034
2.6504
2.6359
2.6213
2.6067



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-alil-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **99c**.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de Tert-butil 2-((*R*)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-3-oxomorfolin-2-il) acetato **99d**.



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de Tert-butil 2-((*R*)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-3-oxomorfolin-2-il) acetato **99d**.

170.13
169.73

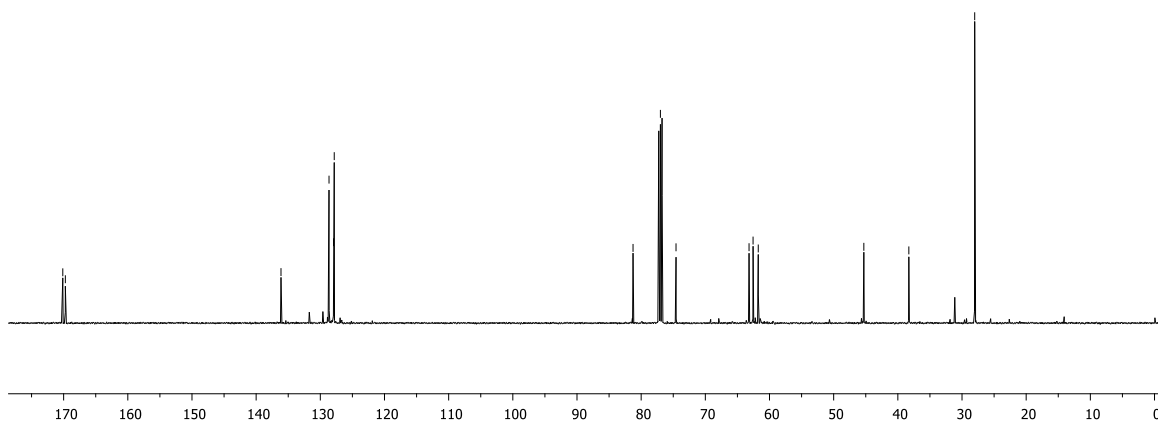
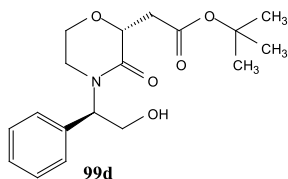
136.13
128.64
127.94
127.83

81.27
77.00
74.57

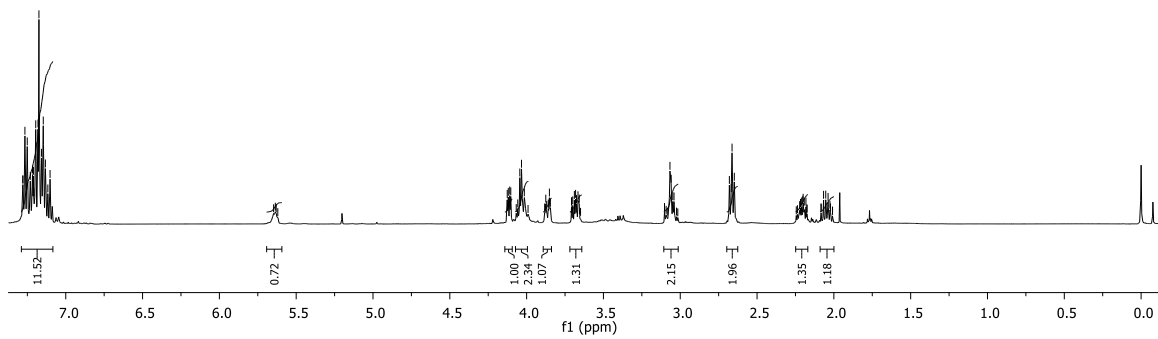
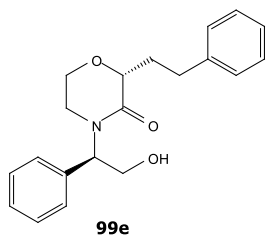
63.19
62.56
61.75

45.30
38.29

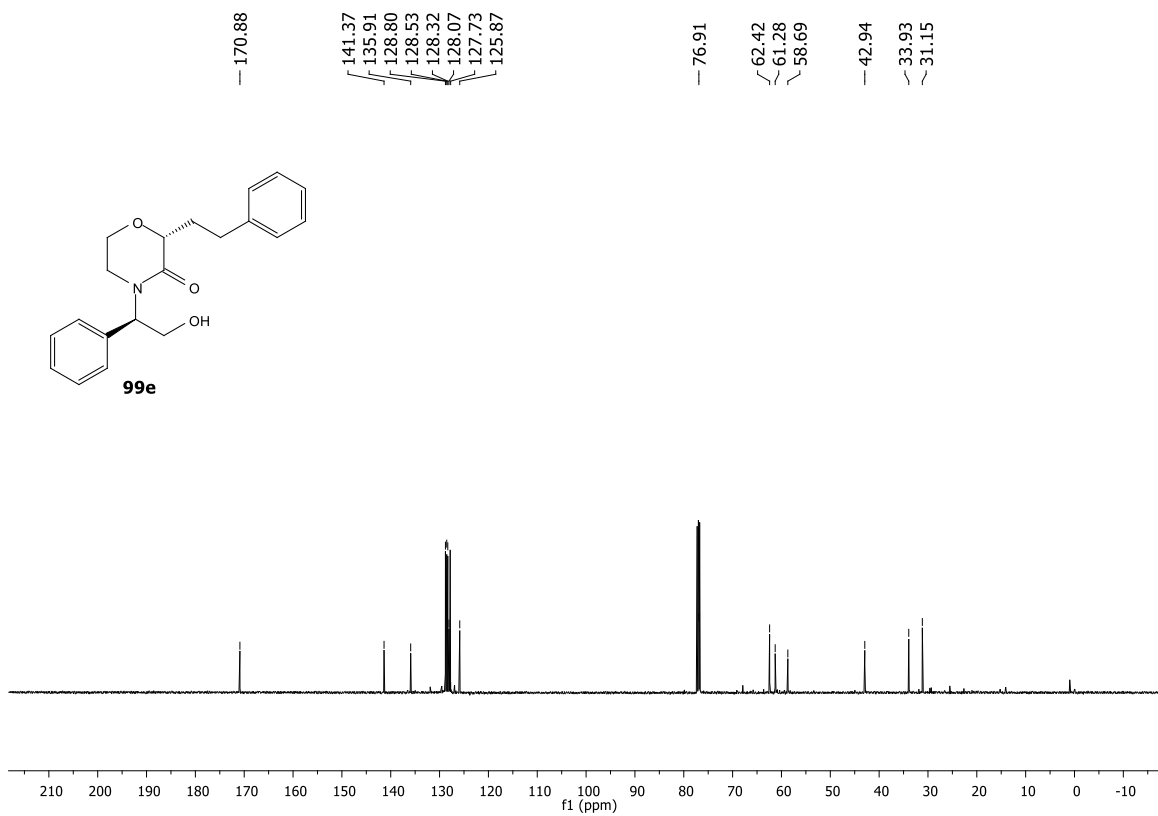
28.02



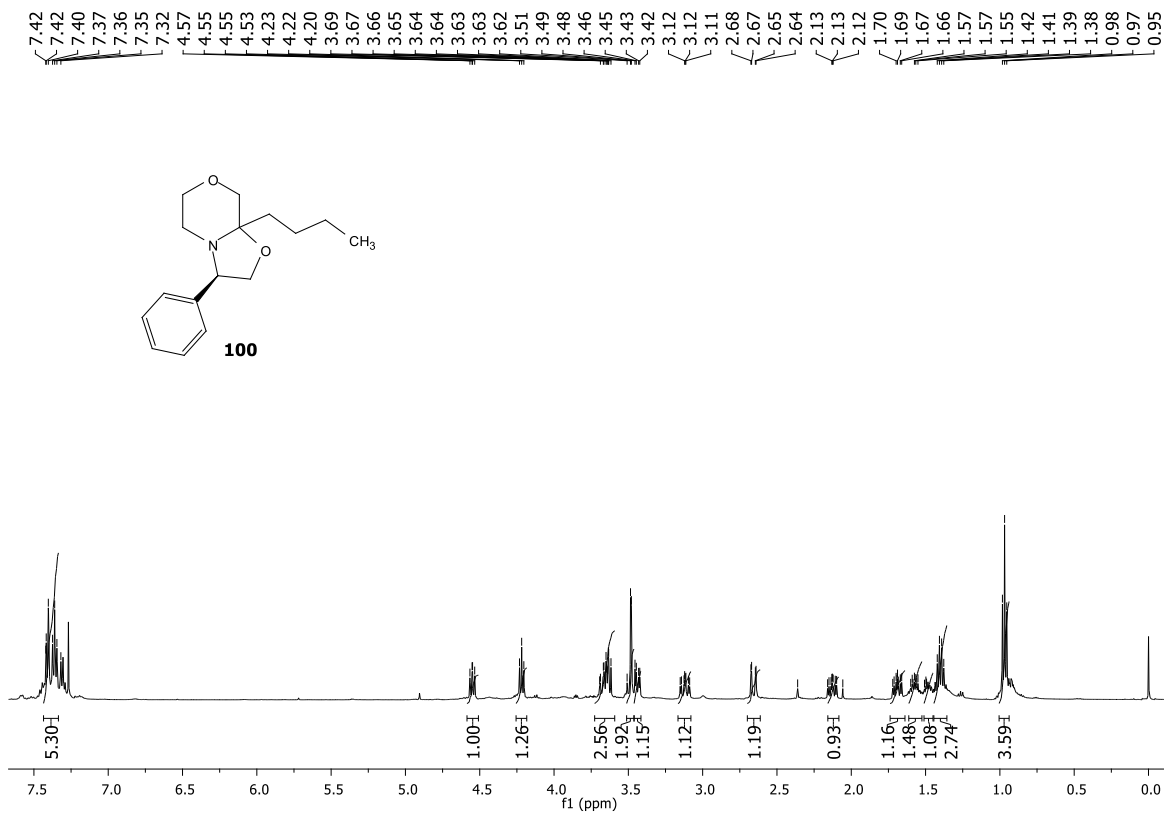
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-fenetilmorfolin-3-ona
99e.



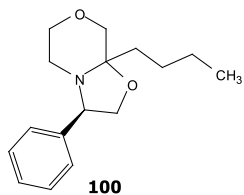
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de *(R)*-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-fenilmorfolin-3-ona
99e.



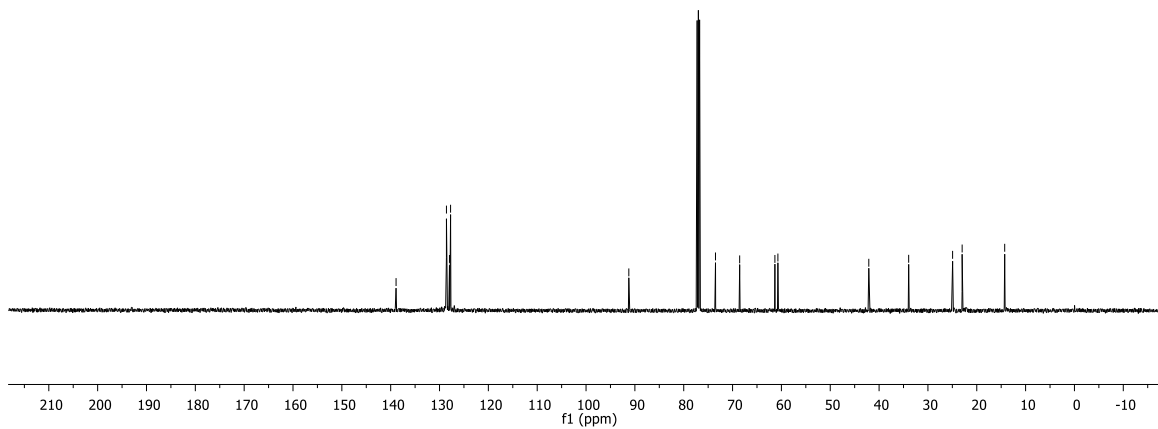
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) de (3*R*)-8a-butil-3-fenilhexahidro oxazolo[2,3-*c*][1,4]oxazina **100**.



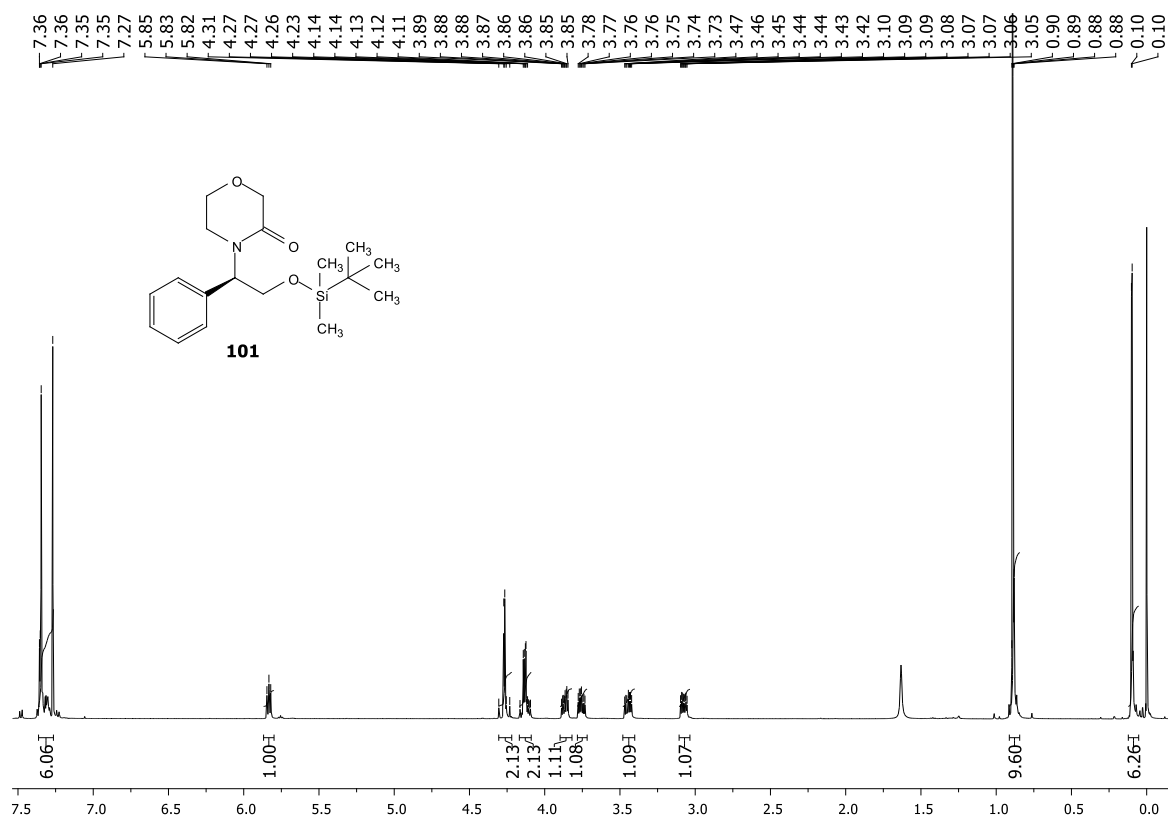
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (3*R*)-8a-butil-3-fenilhexahidro oxazolo[2,3-*c*][1,4]oxazina **100**.



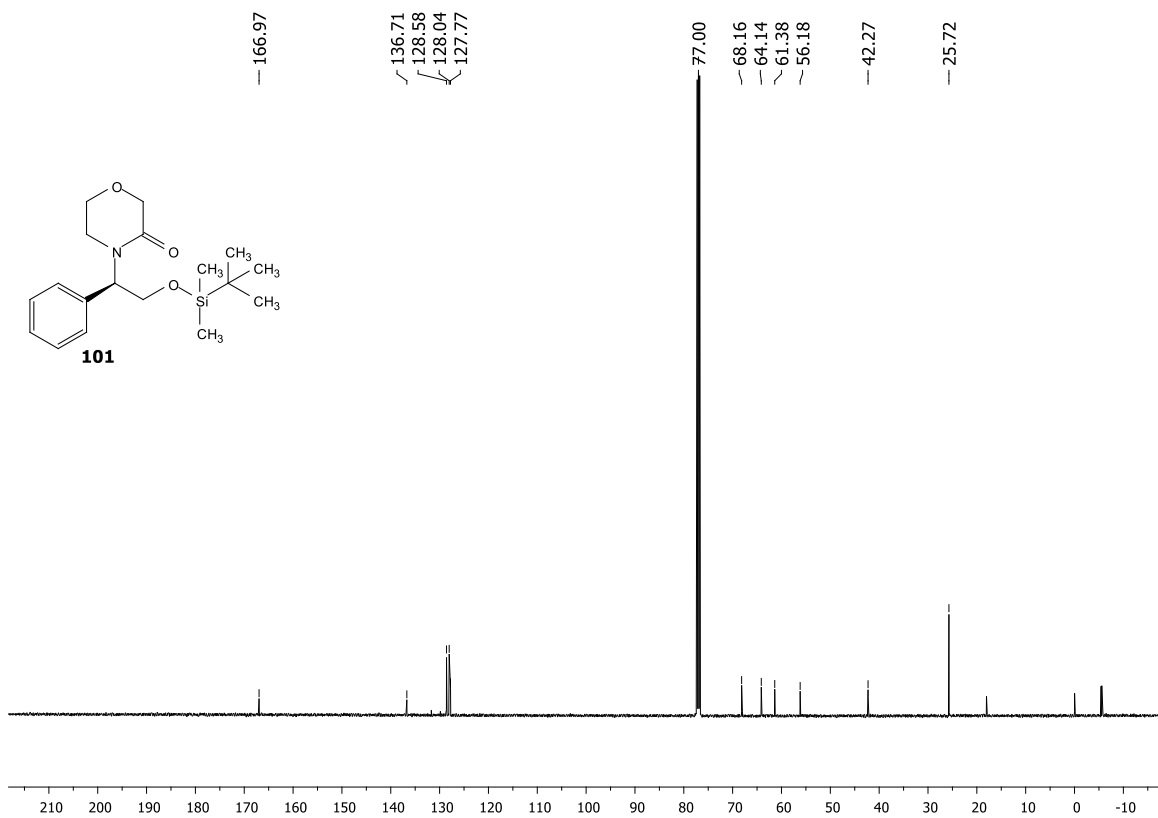
— 138.90
— 128.58
— 127.96
— 127.74
— 91.24
— 73.50
— 68.54
— 61.33
— 60.72
— 42.10
— 33.94
— 24.95
— 22.99
— 14.28



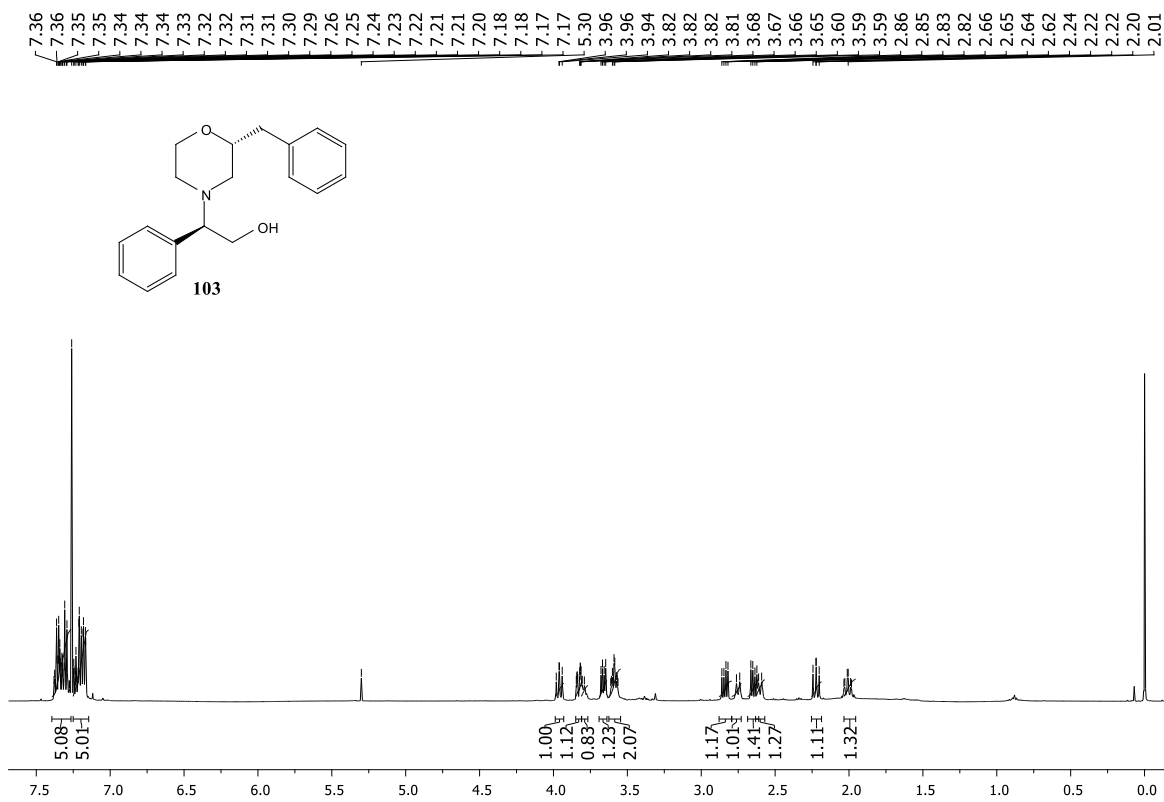
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (R)-4-(2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-feniletil) morfolin-3-ona **101**.



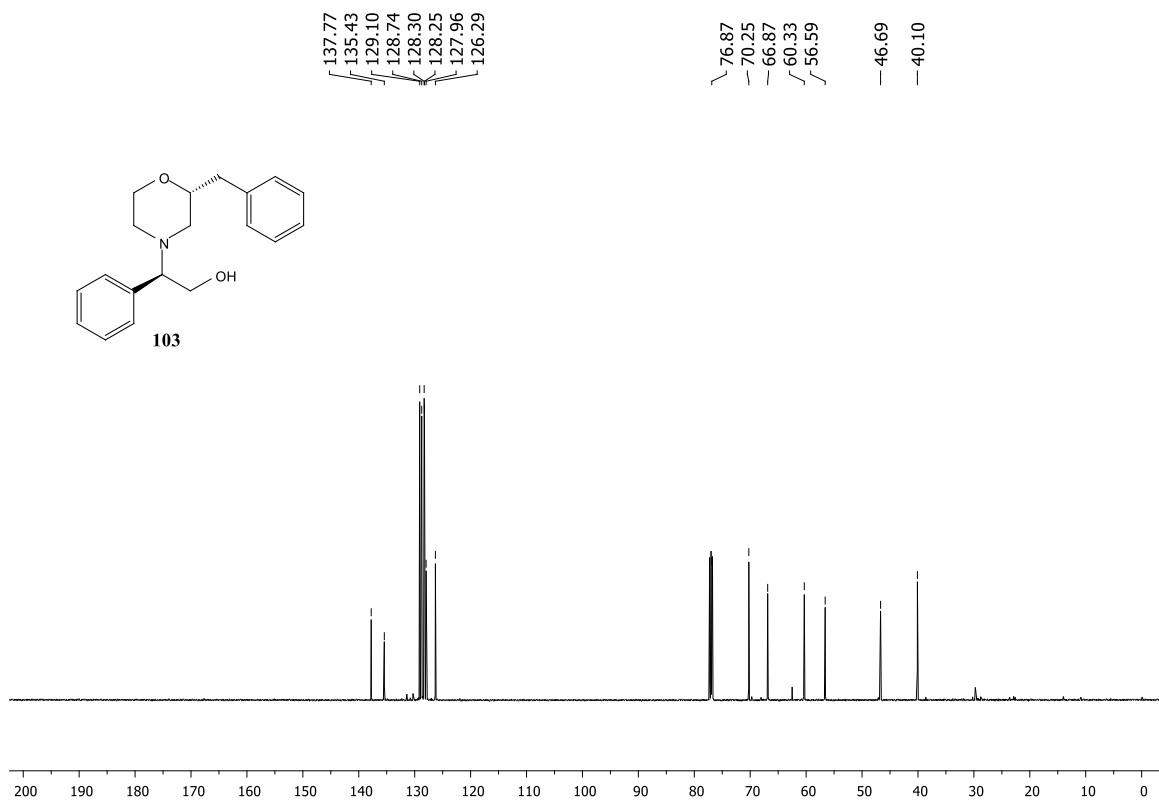
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (R)-4-(2-((tert-butildimetilsilil) oxi)-1-feniletil) morfolin-3-ona **101**.



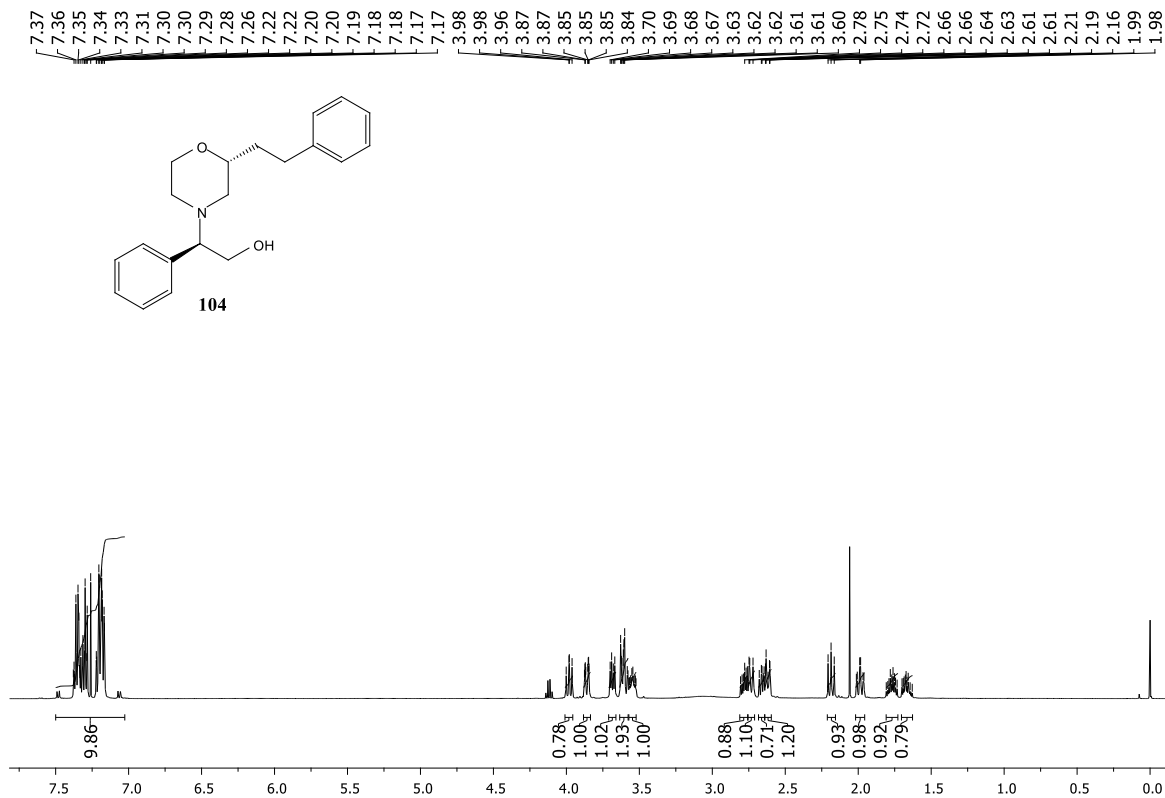
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-((*R*)-2-bencilmorfolino)-2-feniletanol **103**.



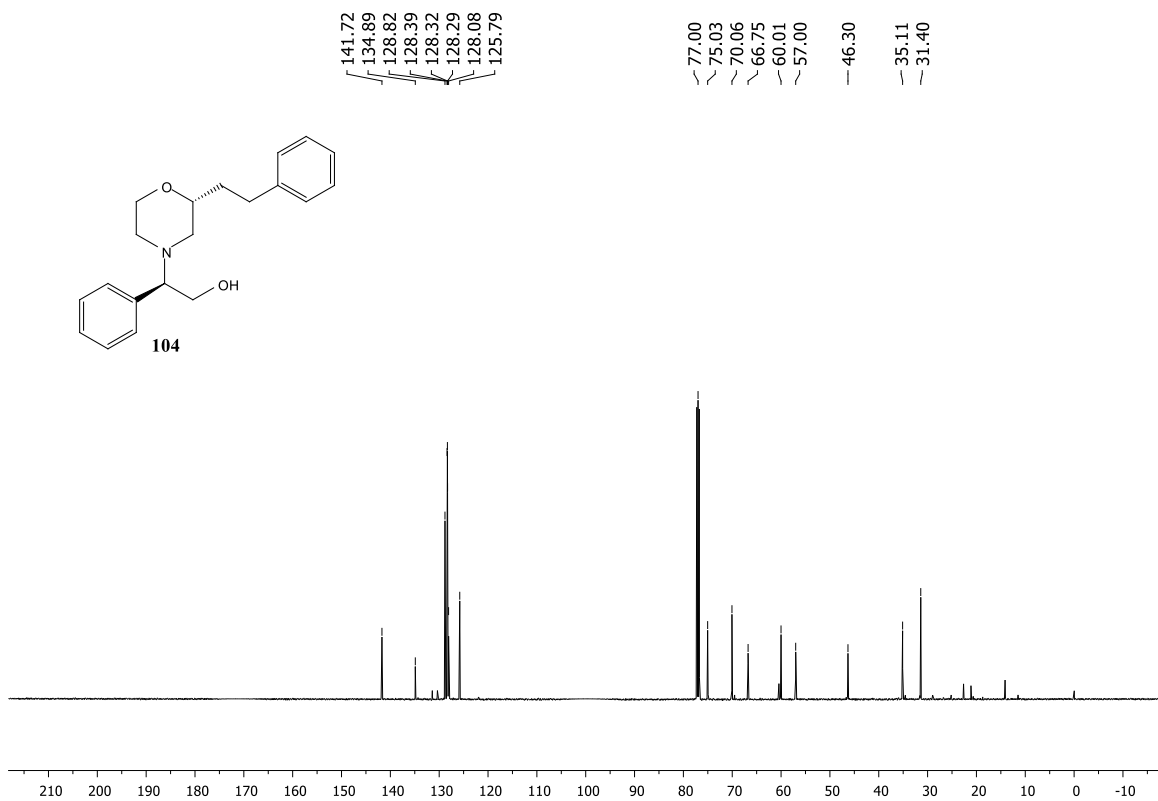
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de *(R)*-2-((*R*)-2-bencilmorfolino)-2-feniletanol **103**.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-((*R*)-2-fenetilmorfolino)-2-feniletanol **104**.



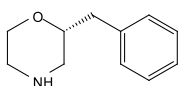
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-((*R*)-2-fenetilmorfolino)-2-feniletanol **104**.



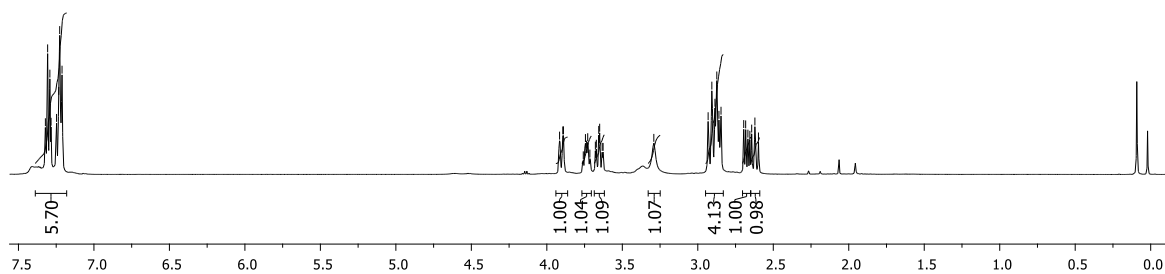
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de **(R)**-2-bencilmorfolina.

7.32
7.31
7.29
7.28
7.25
7.23
7.21

3.92
3.89
3.76
3.74
3.74
3.73
3.71
3.68
3.67
3.66
3.65
3.63
3.63
3.29
2.93
2.91
2.89
2.87
2.86
2.85
2.70
2.68
2.67
2.66
2.64
2.62
2.60



(R)-2-Bencilmorfolina

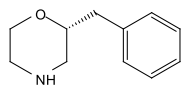


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de **(R)-2-bencilmorfolina**

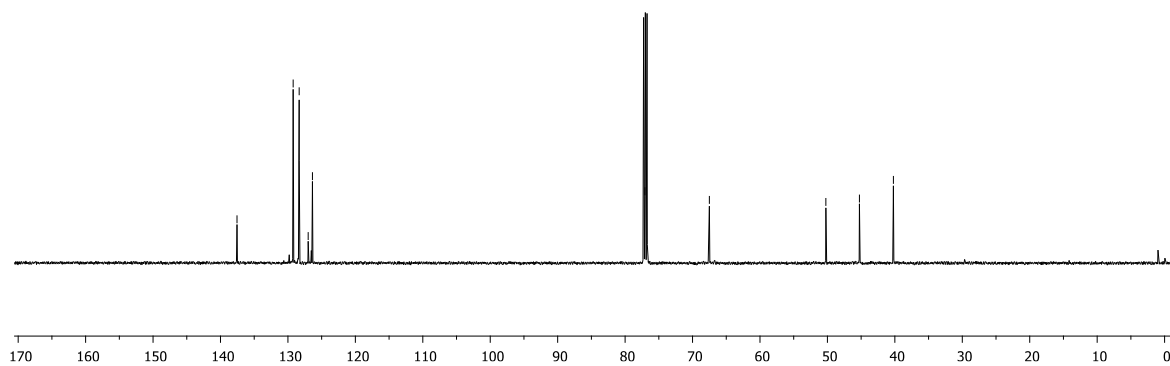
— 137.55
/ 129.22
/ 128.33
/ 127.00
/ 126.36

— 77.06
— 67.51

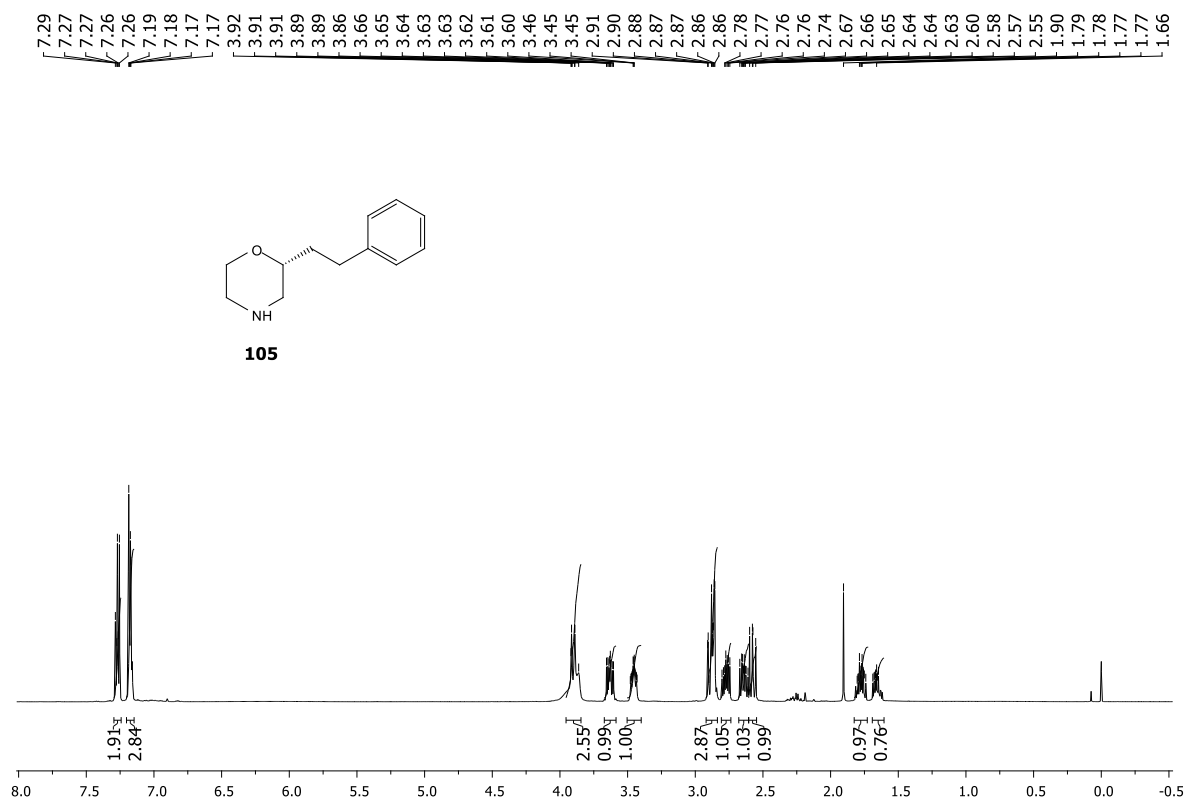
/ 50.23
/ 45.25
/ 40.22



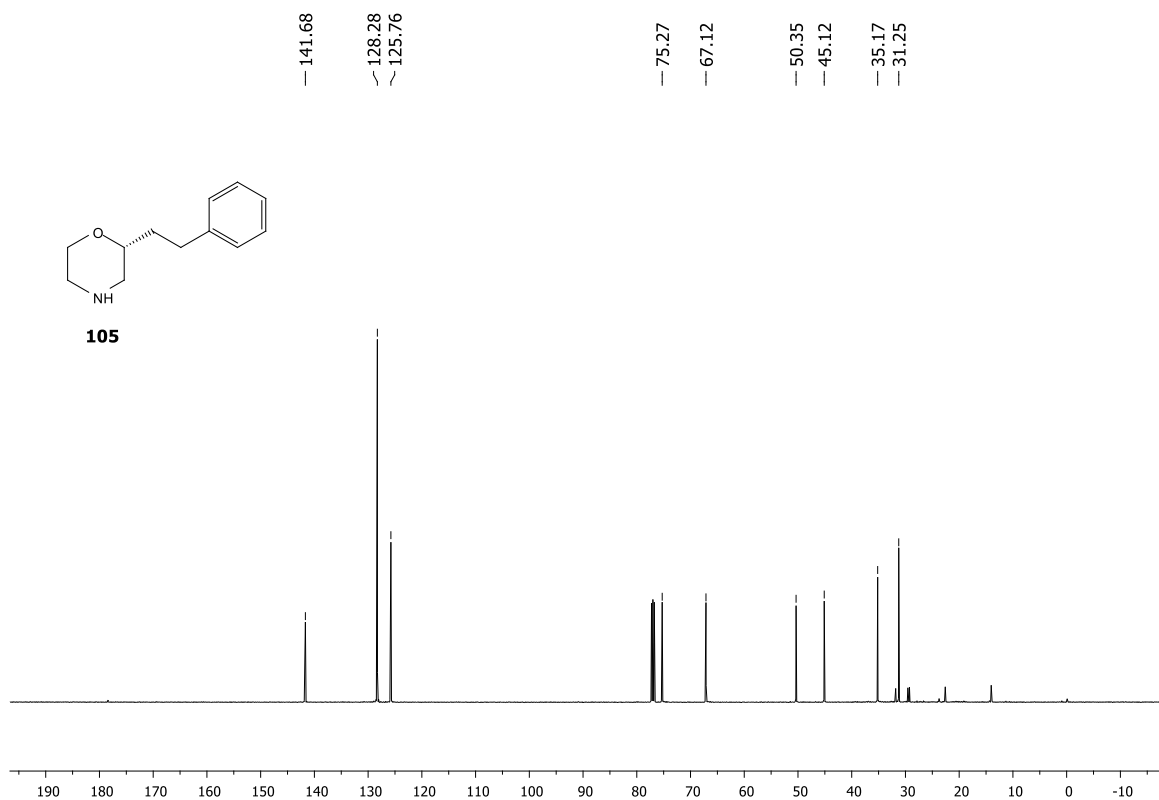
(R)-2-Bencilmorfolina



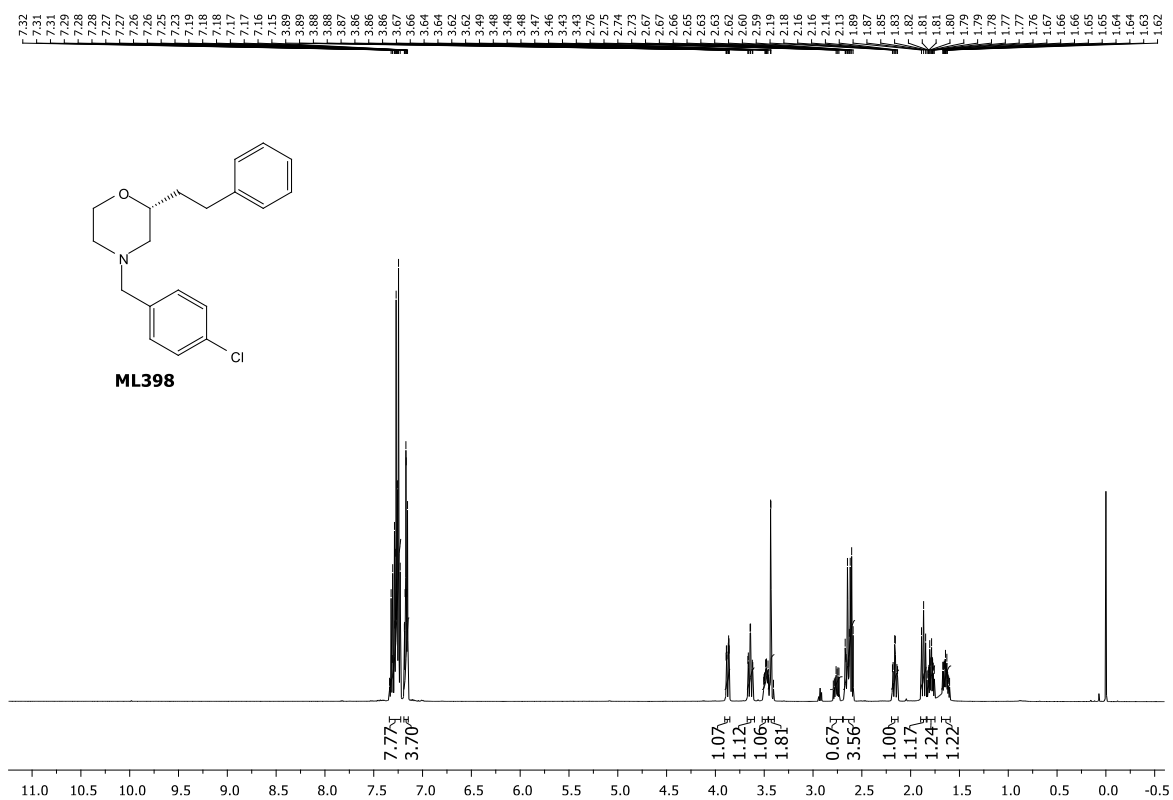
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-fenetilmorfolina **105**.



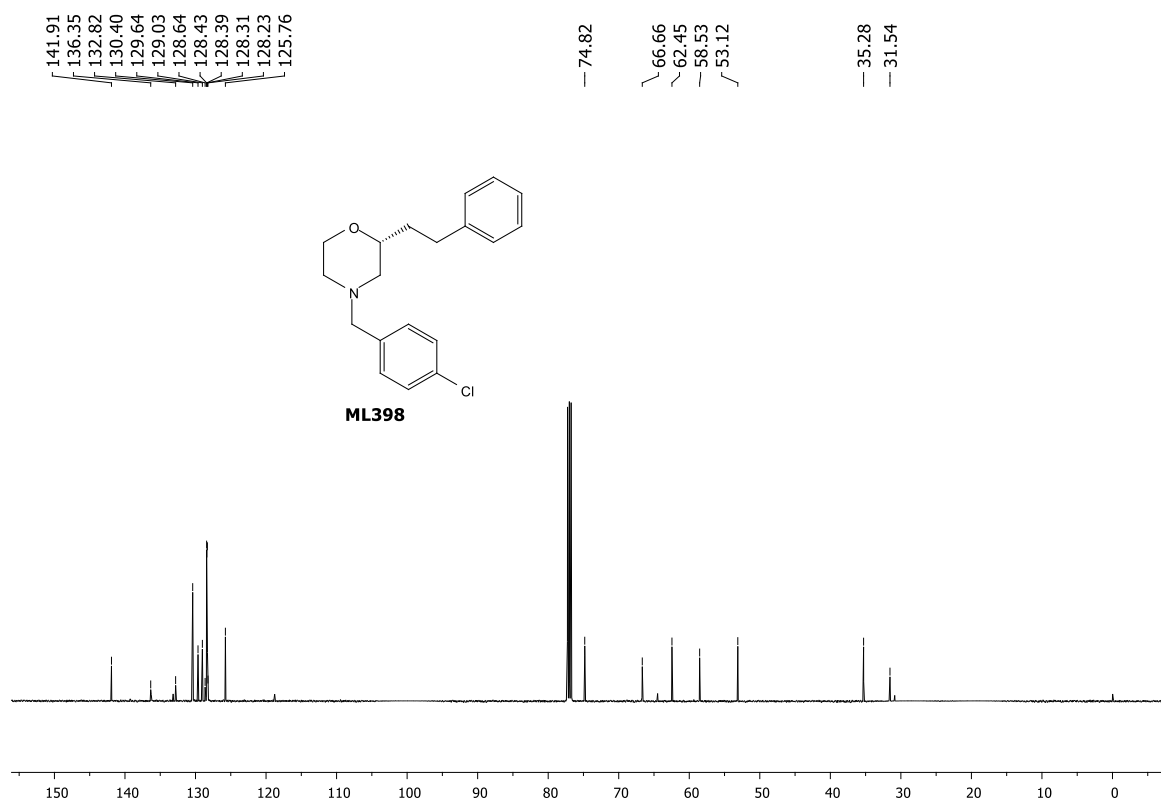
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (*R*)-2-fenetilmorfolina **105**.



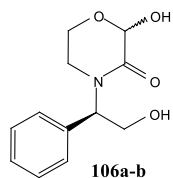
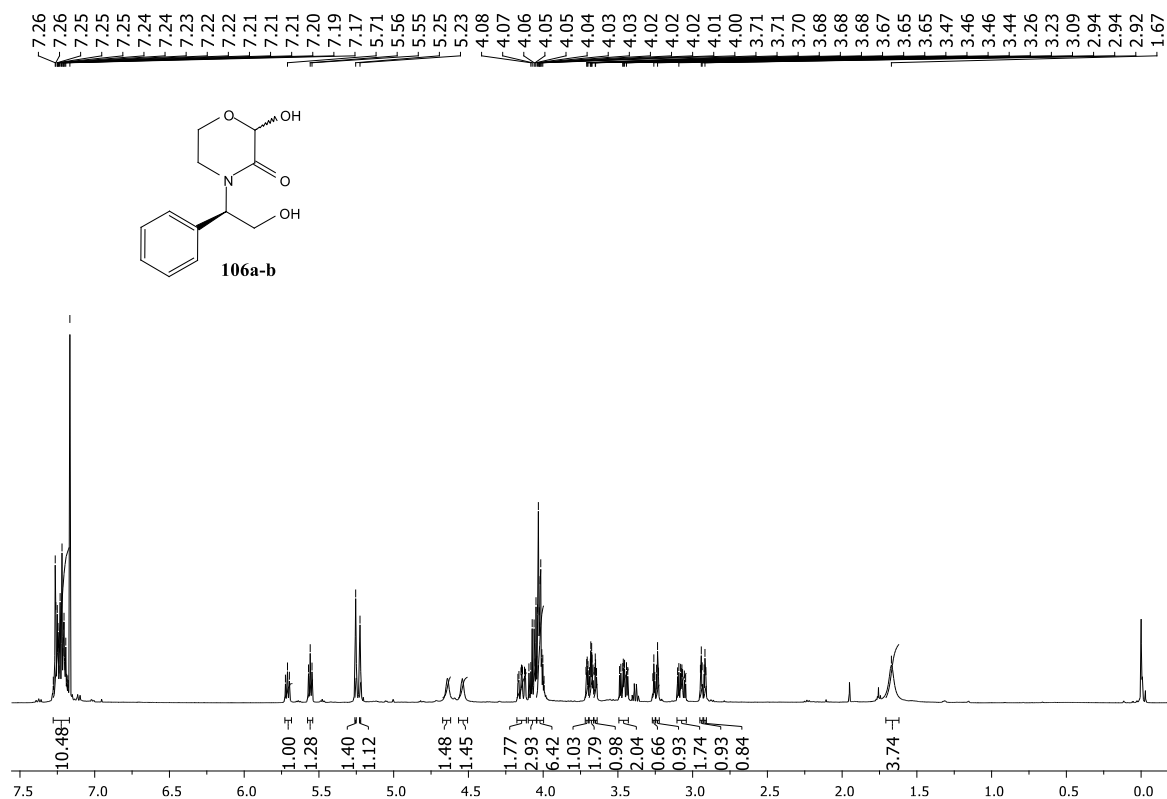
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de **ML398**



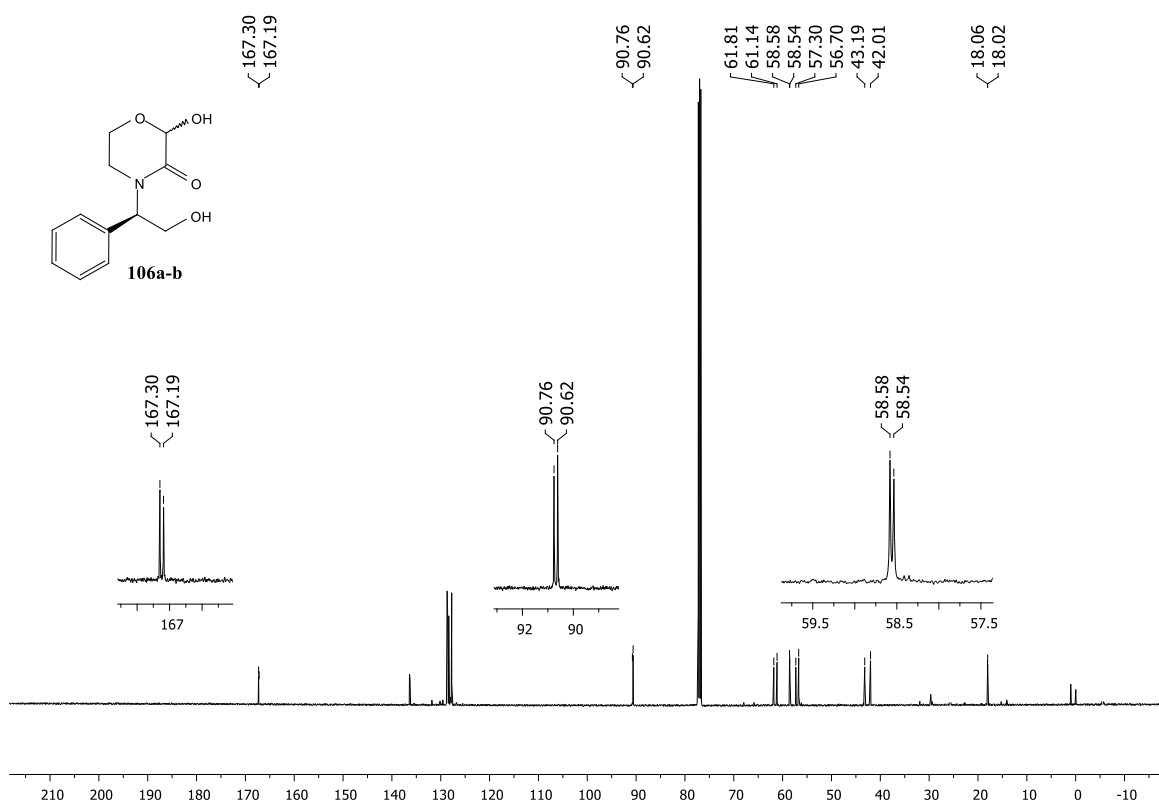
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de **ML398**



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) de (R)/(S)-2-hidroxi-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **106a-b**

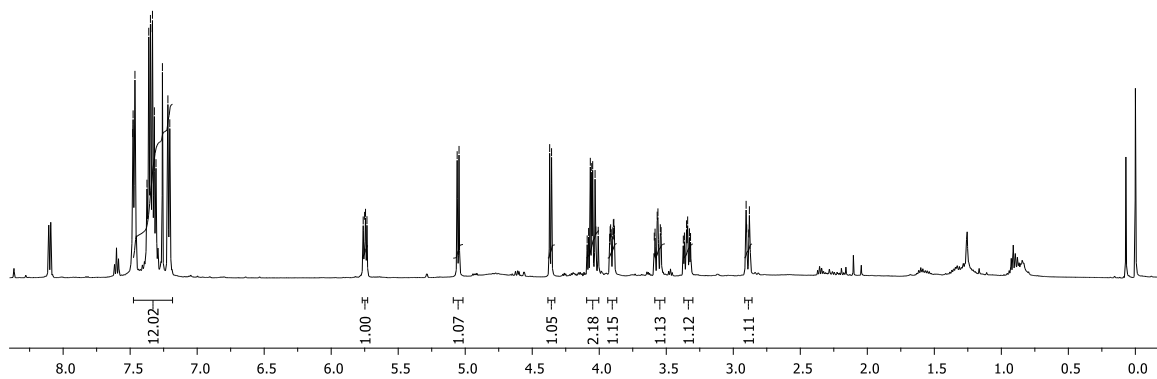
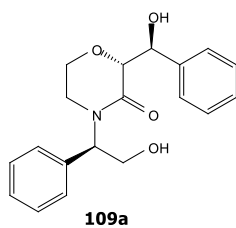


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (*R*)/(*S*)-2-hidroxi-4-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **106a-b**

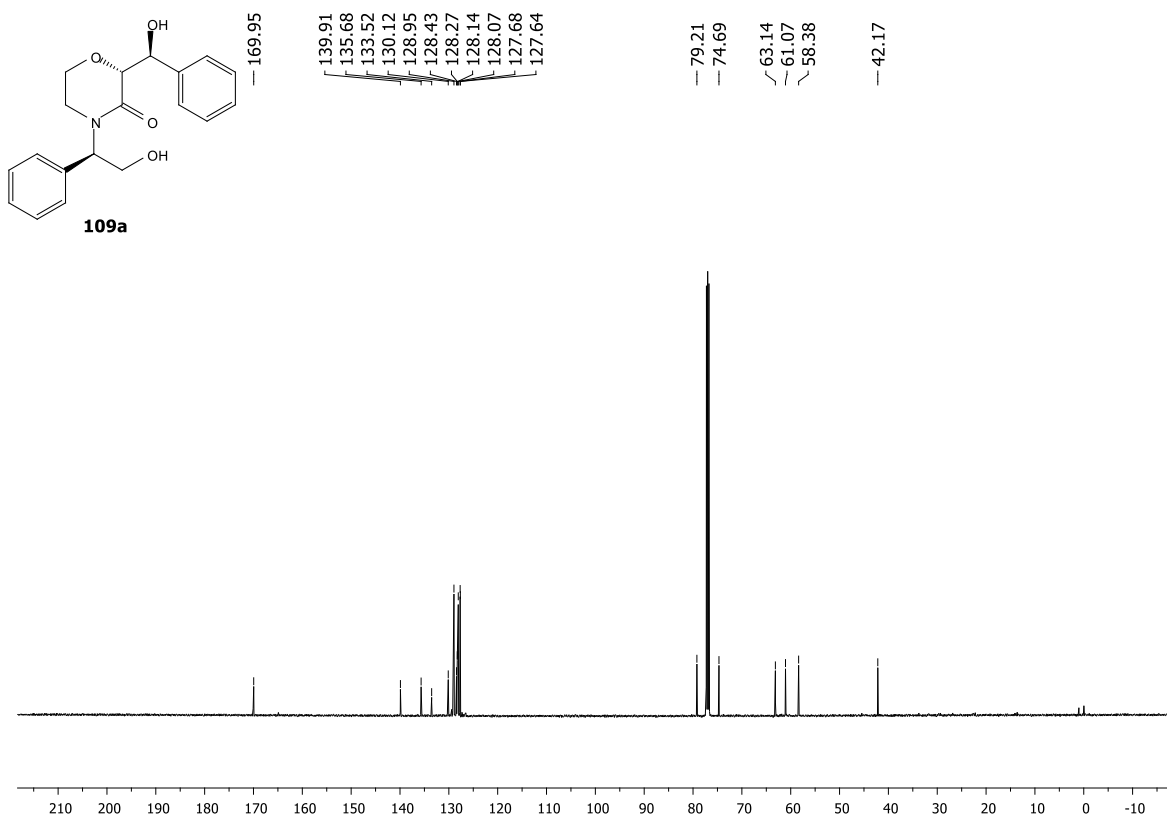


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **109a**

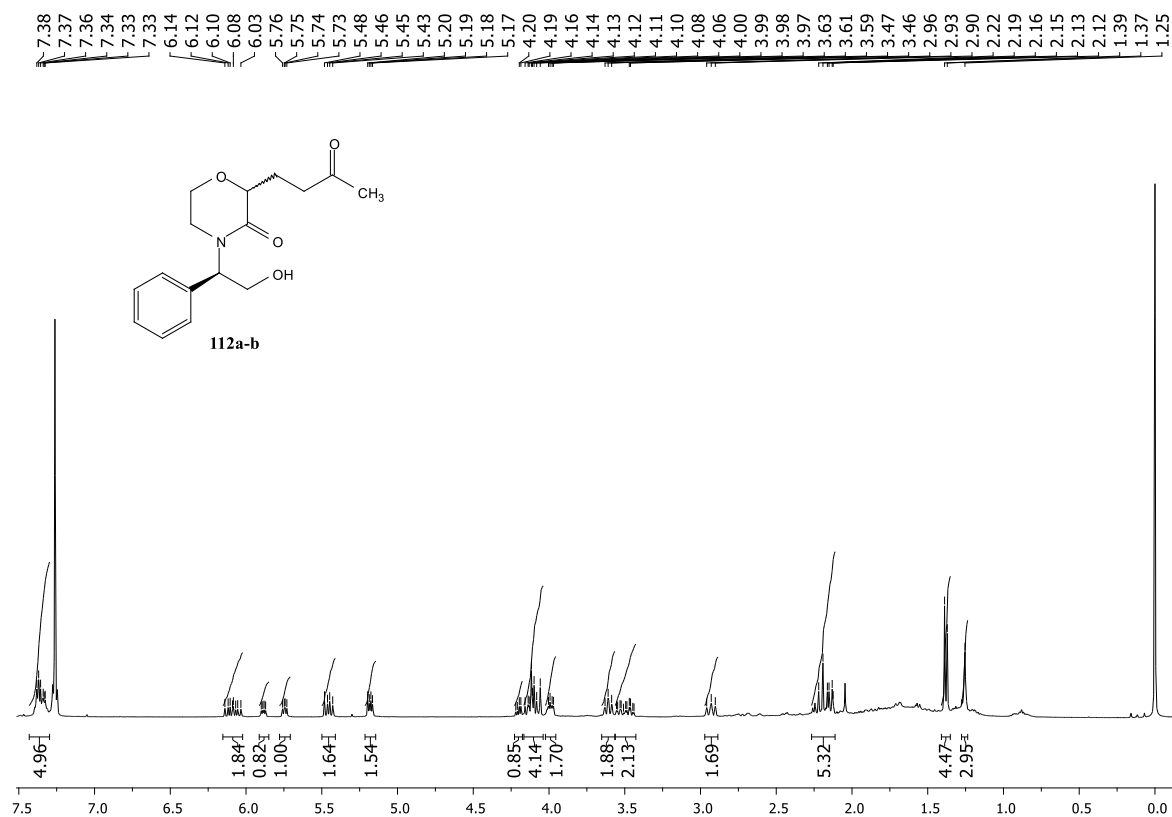
7.48
7.48
7.46
7.37
7.36
7.35
7.35
7.33
7.32
7.31
7.26
7.22
7.20
5.76
5.75
5.74
5.73
5.06
5.05
4.37
4.36
4.07
4.06
4.05
4.03
3.89
3.89
3.57
3.56
3.36
2.90
2.88
2.88



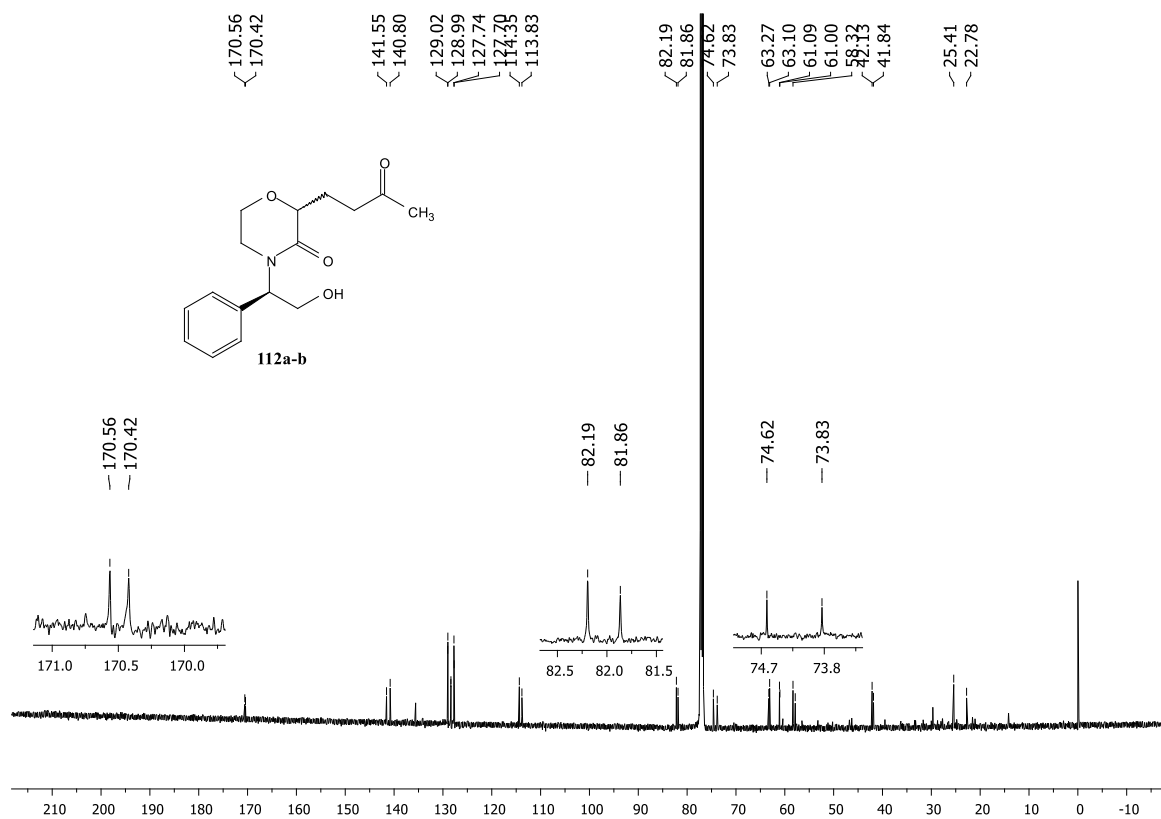
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-ona **109a**



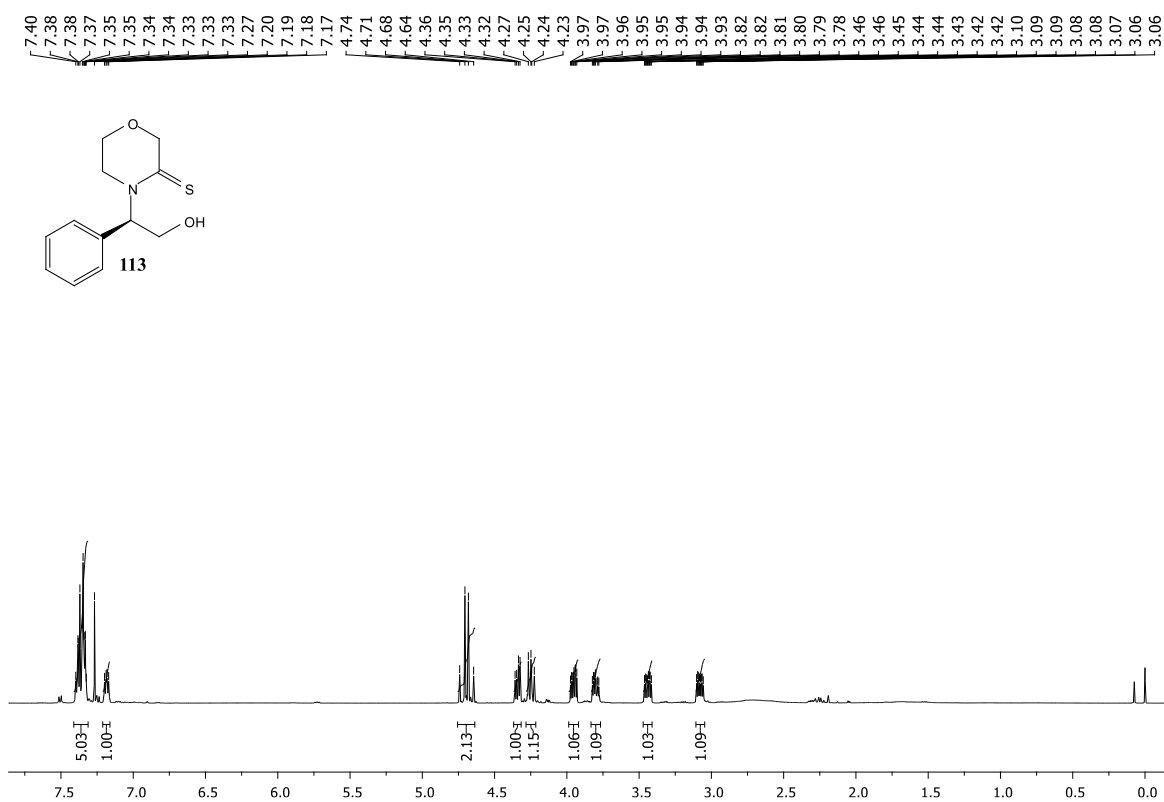
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) de (R)/(S)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-(3-oxobutil) morfolin-3-ona **112a-b**



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) de (R)/(S)-4-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-(3-oxobutil) morfolin-3-ona **112a-b**



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (R)-4-(2-hidroxi-1-feniletil) morfolin-3-tiona **113**



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (R)-4-(2-hidroxi-1-feniletíl) morfolin-3-tiona **113**

—198.11

~77.00

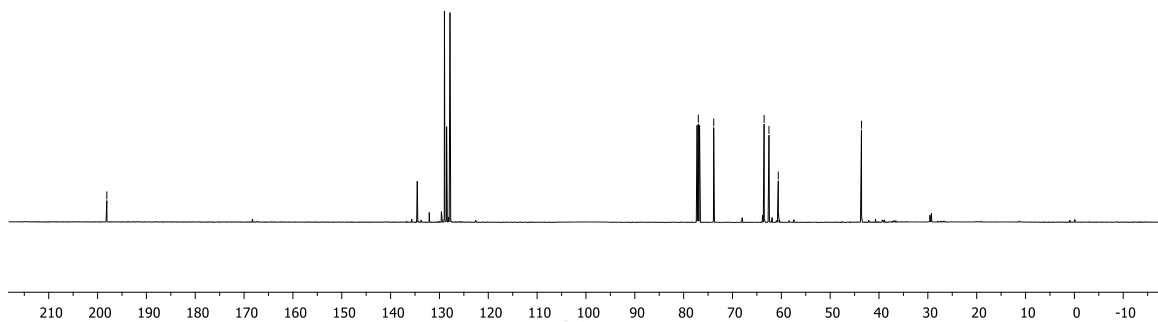
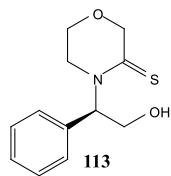
~73.84

~63.52

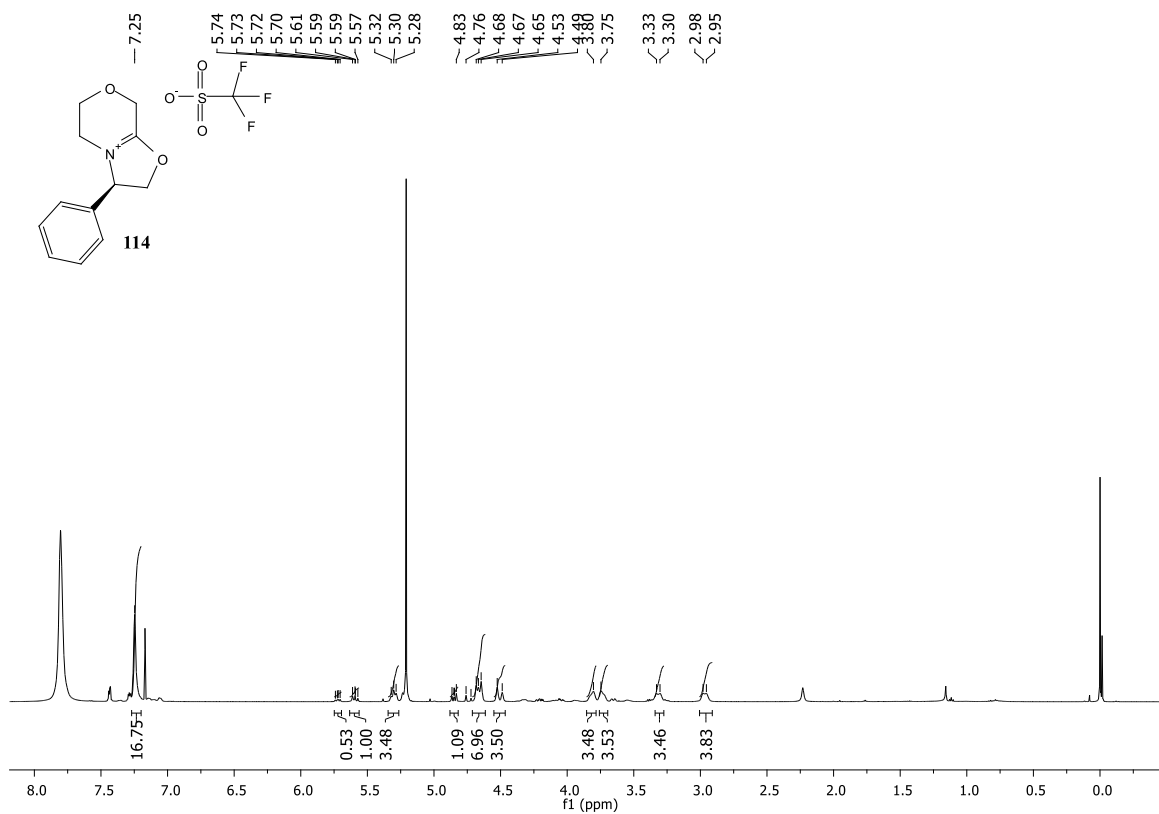
~62.53

~60.63

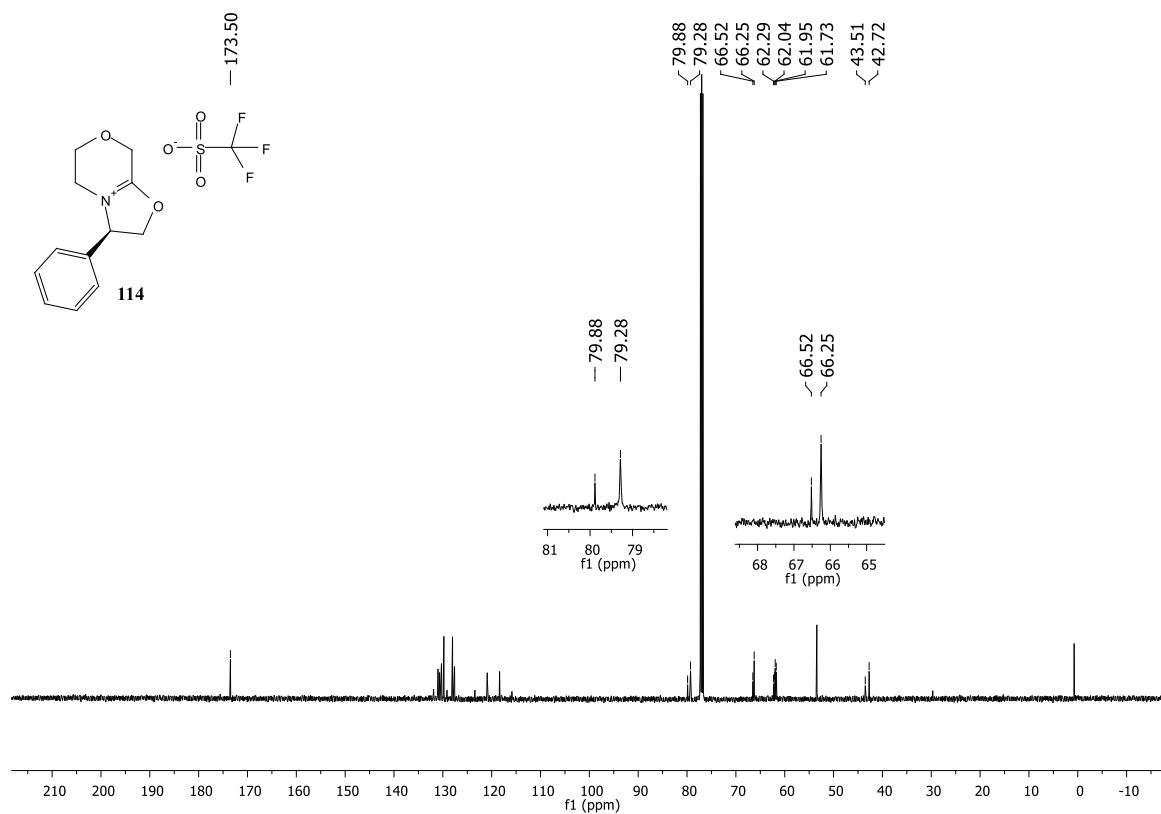
—43.59



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) del triflato de (R)-3-fenil-3,5,6,8-tetrahidro-2H-oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-4-ion **114**



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) del triflato de (R)-3-fenil-3,5,6,8-tetrahidro-2H-oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-4-ion **114**



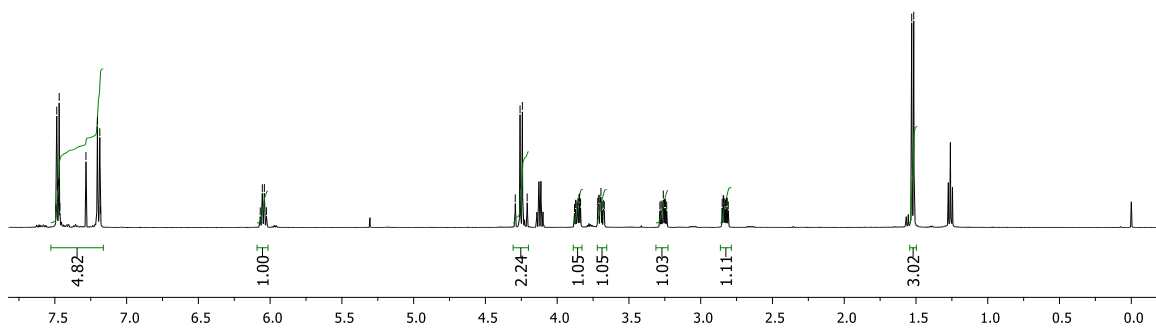
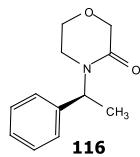
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (4R)-1-etoxi-4-fenil hexahidro-1H-[1,4]oxazino [3,4 c][1,4,2] oxazafosfinin 1-oxida **115**

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (4R)-1-etoxi-4-fenil hexahidro-1H-[1,4]oxazino [3,4 c][1,4,2] oxazafosfinin 1-oxida **115**

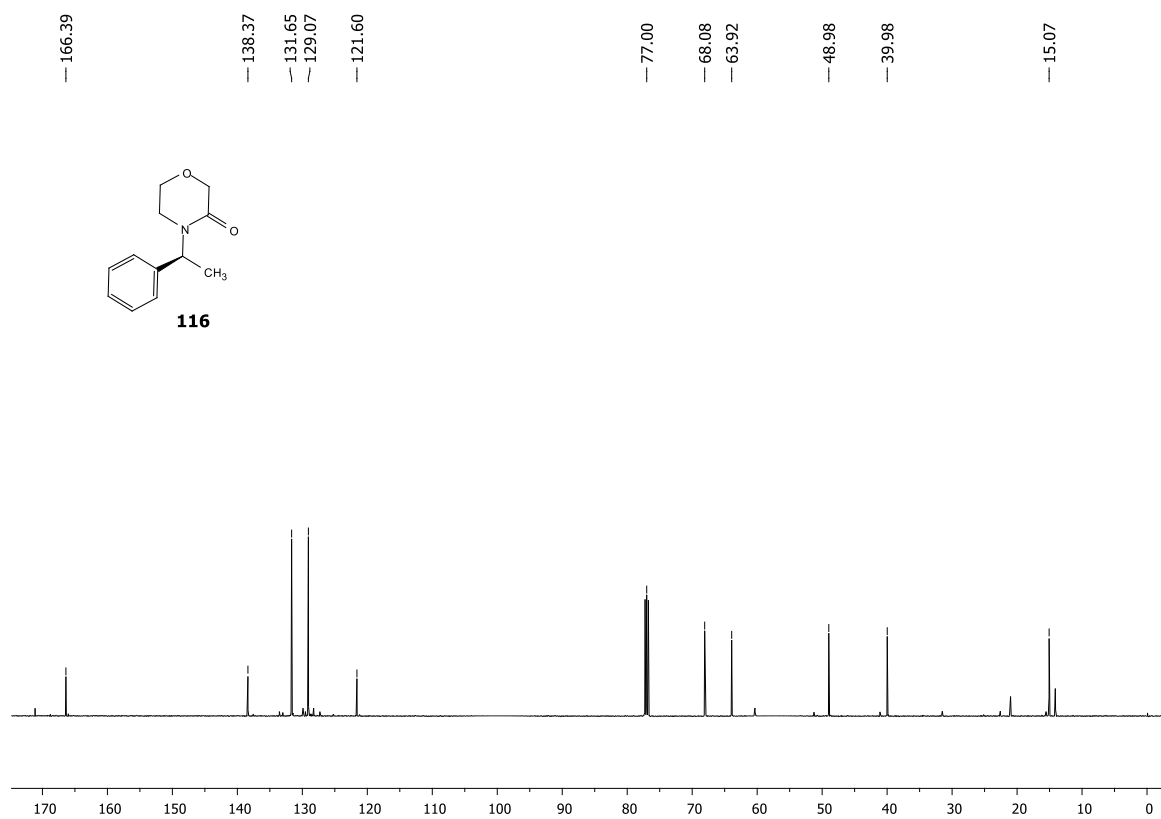
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) de (S)-4-(1-feniletil) morfolin-3-ona **116**

7.49
7.49
7.48
7.47
7.47
7.46
7.28
7.20
7.19
7.18
6.07
6.05
6.04
6.03

4.29
4.26
4.24
4.21
3.85
3.85
3.70
3.70
3.26
3.25
3.24
2.85
2.84
2.84
2.83
2.83
2.82
2.82
2.81
1.53
1.52

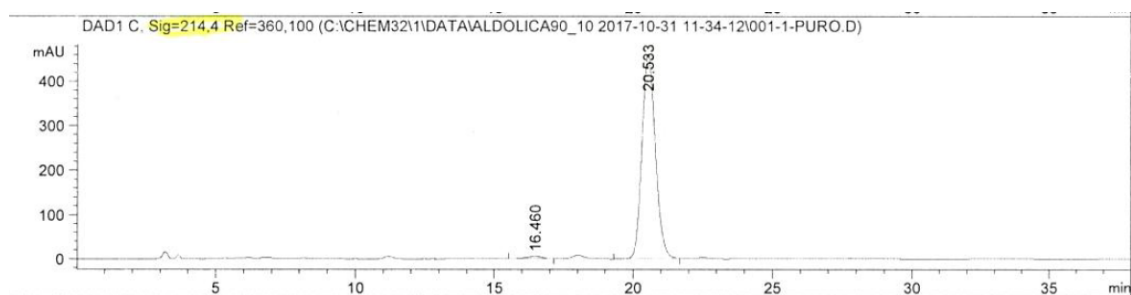


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) de (S)-4-(1-feniletil) morfolin-3-ona **116**

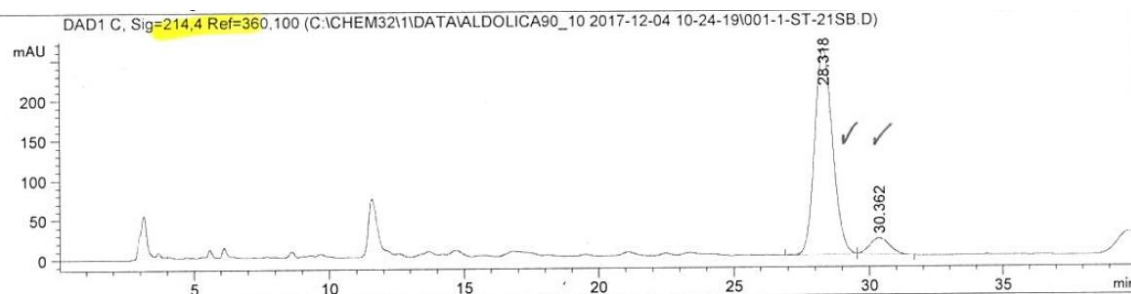


CRONOGRAMAS DE 99a1 y 99a2

Compuesto 99a1 puro



Compuesto 99a2 puro



Crudo de reacción de 99a

