



Benemérita Universidad
Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

Síntesis asimétrica parcial del Curcufenol

Que para obtener el título de Licenciatura en Química Presenta:

Ezequiel Carrera Dorantes

Directores de Tesis:

Dra. Jaqueline Jiménez Hernández

Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez

a 15 de Octubre del 2015

Índice

Abreviaturas	i
1- Introducción	1
2- Antecedentes	4
3- Objetivos	16
4- Discusión de resultados	18
4.1- Hidrogenación asimétrica catalítica de butenamidas acopladas con (S)-metilbencilamina.....	24
4.2- Hidrogenación asimétrica catalítica de butenamidas acopladas con (1S,2R)-(+)-efedrina	29
5- Conclusiones	37
6- Parte experimental	40
6.1- Materiales y métodos.....	40
6.2- Procedimiento general para la obtención de 3-(2-metoxi-4-metilfenil)- 2-metilbutenamidas	45
6.3- Procedimiento general para la hidrogenación de 3-(2-metoxi-4- metilfenil)-2-metilbutenamidas.....	48
7- Bibliografía	55

Abreviaturas

Anh	Anhidro
Ac	Acuosa
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
<i>c</i>	Concentración
Cat.	Catalizador
COSY	Correlated spectroscopy (Espectroscopia de correlación ¹ H- ¹ H)
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DEATMS	Dietilamino(trimetil) silano
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ddq	Señal doble de dobles de cuartetos
dq	Señal doble de cuartetos
ee	Exceso enantiomérico
EISM	Espectrometría de masas por impacto electrónico
equiv.	Equivalente
h	Horas
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HWE	Reacción Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IR	Espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamiduro de litio

m	Señal múltiple
min	minutos
MHz	Megahercio
MOM	Metoximetiléter
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
PCC	Clorocromato de piridinio
q	Señal cuádruple
<i>rac</i>	Racémico
r.d.	Relación diastereomérica
Ref.	Reflujo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROESY	Rotating frame Overhause Effect Spectroscopy
s	Señal simple
sa	Señal ancha
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de Tetrabutilamonio
TEA	Trietanolamina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

1- INTRODUCCIÓN

Los compuestos aromáticos de tipo bisabolanos que forman parte de una gran familia de sesquiterpenos, han sido el objeto de estudio para muchos químicos durante las dos últimas décadas. Los sesquiterpenos son un grupo de terpenoides que están formados por la combinación de tres unidades isoprenoides y se encuentran ampliamente distribuidos en diversos aceites esenciales. Estos aceites han sido utilizados en la industria de perfumes. Además los bisabolanos exhiben un amplio rango de actividades biológicas. En su estructura química se caracterizan por tener un centro estereogénico en la posición bencílica.

Los sesquiterpenos fenólicos de la familia de los bisabolanos han sido aislados de muchas fuente naturales diferentes. Entre ellos se puede citar al (S)-(+)-curcufenol y (+)-curcudiol los cuales fueron aislados e identificados a partir de las esponjas marinas *Didiscus flavus* van Soest y *Epipolasis* sp.

La síntesis asimétrica se ha enfocado en la obtención de derivados que contengan el centro estereogénico en la posición bencílica. Algunas síntesis han generado derivados con excelentes rendimientos y buenos excesos enantioméricos, sin embargo, emplean catalizadores metálicos o ligantes que son costosos y poco accesibles, además de contaminar el medio ambiente. Las síntesis de los ligantes son costosas y su rendimiento químico en la mayoría de los casos son bajos. Otros métodos emplean agentes biológicos que no son fáciles de manipular y requieren condiciones de almacenamiento especiales por su naturaleza enzimática. Por lo que es importante seguir desarrollando nuevas metodologías que sean ambientalmente seguras y fáciles de implementar.

En el presente trabajo se describe una metodología sencilla y fácil de aplicar en cualquier laboratorio a bajo coste. Ésta consiste en acoplar ácidos carboxílicos α,β -insaturados aquirales y acoplarlos con aminas quirales, con el objeto de formar butenamidas quirales las cuales podrán ser expuestas a hidrogenación catalítica con paladio sobre carbono para generar centros estereogénicos bencílicos. En esta hidrogenación asimétrica se valorarán la (S)-metilbencilamina y la (1*S*,2*R*)-efedrina como inductores quirales en la reacción de hidrogenación catalítica. La aplicación de esta metodología podrá generar moléculas quirales útiles en la síntesis de moléculas más complejas.

Antecedentes

2- ANTECEDENTES

Los sesquiterpenos fenólicos de la familia de los bisabolanos han sido aislados de muchas fuente naturales diferentes. Entre ellos se puede citar como ejemplo el S-(+)-curcufenol y (+)-curcudiol los cuales fueron aislados e identificados a partir de la esponja marina *Didiscus flavus* van Soest.¹ El S-(+)-curcufenol también fue aislado de otra esponja marina llamada *Epipolasis* sp. y mostró actividad contra la ATPasa de hidrógeno y potasio gástrica, la cual es una bomba de protones del estómago que intercambia iones de potasio por iones de hidrógeno y es una enzima responsable de la acidificación del contenido estomacal y la activación de la enzima digestiva pepsina. Este enantiómero también muestra actividad antitumoral.¹

En contraste su enantiómero, el R-(-)-curcufenol, la (-)-curcuquinona y la (+)-curcuhidroquinona fueron aislados del coral caribeño gorgonio *Pseudopterogorgia rigida*, y de la planta terrestre *Lasianthaea podocephala*.² Estos compuestos muestran propiedades antibacteriales en contra de *Staphylococcus aureus* y *Vibrio anguillarum*.

En la literatura existen varias síntesis racémicas de sesquiterpenos de tipo bisabolano. Sin embargo, existen pocas síntesis asimétricas de estos sesquiterpenos fenólicos. Esto es debido a la dificultad de introducir un centro estereogénico en la posición bencílica, Figura 1.

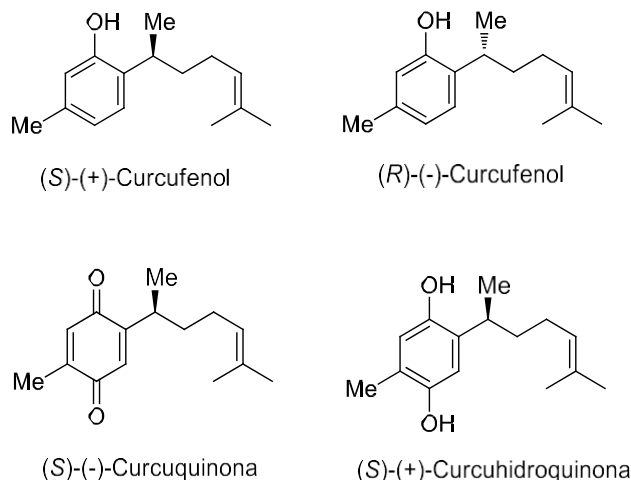
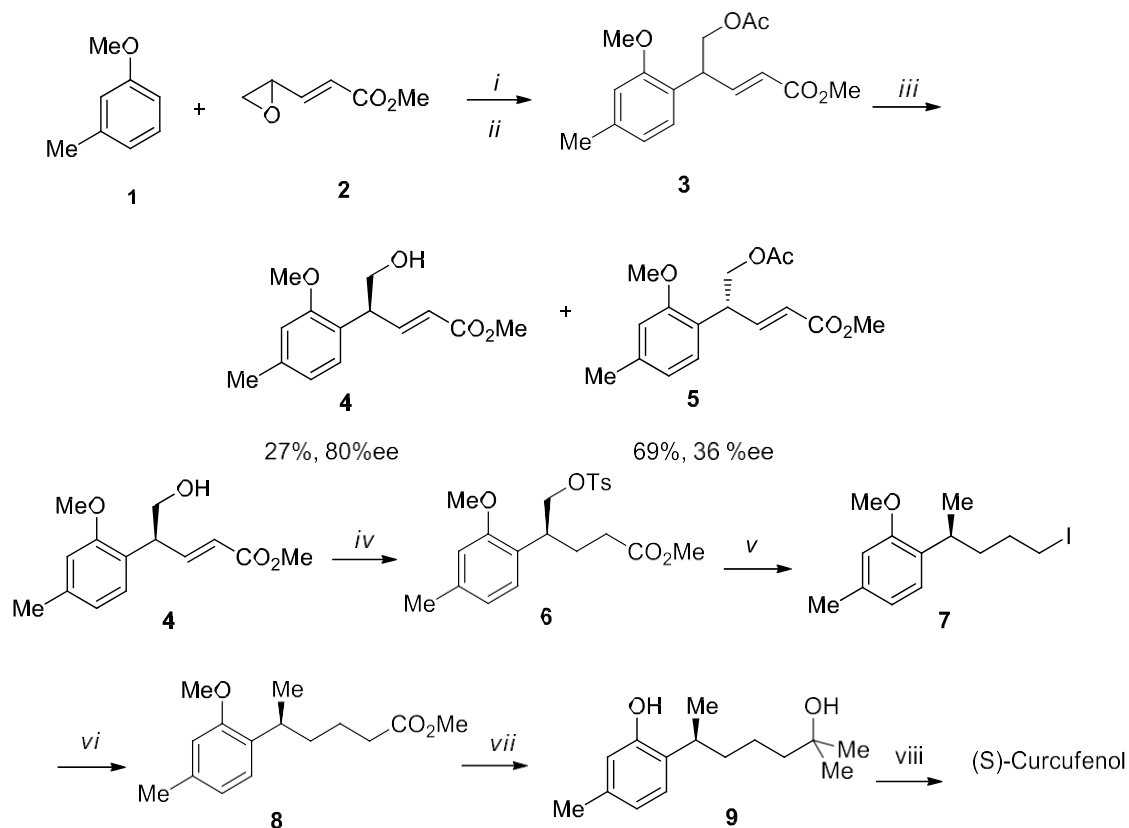


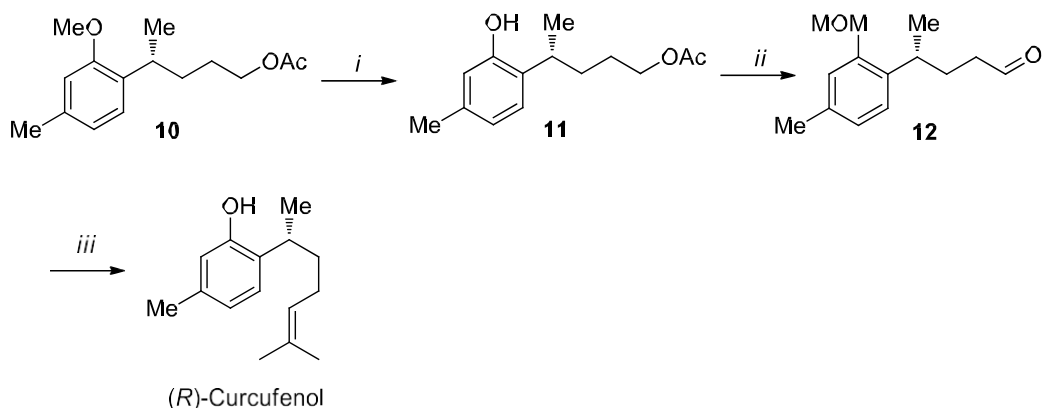
Figura 1

Akita y col. describieron en 1995 la primera síntesis altamente estereoselectiva del (S)-curcufenol, la reacción fue iniciada por la reacción del 3-metoxitolueno **1** y metil 4,5-epoxi-(2E)-pentenoato **2** en la presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para producir el rac-acetato **3**. La exposición de este producto con la lipasa MY-30 de *Candida cylindracea* produjo la hidrólisis enantioselectiva obteniendo el (S)-alcohol **4** en un 27% de rendimiento con un ee% de 80 y el inalterable (R)-Acetato **5** en 69% y con un ee de 36%. Un estudio sistemático con otras lipasas demostró que la estereoquímica del (S)-alcohol **4** está dirigida por la selección de la lipasa. Una posterior hidrogenación catalítica del (S)-alcohol **4** y su respectiva protección con cloruro de tosilo condujo al éster **6**. La síntesis continuó con la aplicación de la reducción del éster a su respectivo alcohol y la conversión de éste a su halogenuro de alquilo **7** con I_2 en la presencia de Ph_3P , la elongación de la cadena se realizó por medio de una sustitución con CN, seguida de una hidrólisis básica y seguida de esterificación para producir **8**. La desmetilación fue llevada a cabo con un ácido de Lewis y EtSH. La adición del yoduro de metilmagnesio al éster condujo al respectivo (S)-curcudiol **9**, La reacción de eliminación del grupo hidroxilo condujo al respectivo (S)-curcufenol como se muestra en el esquema 1.³



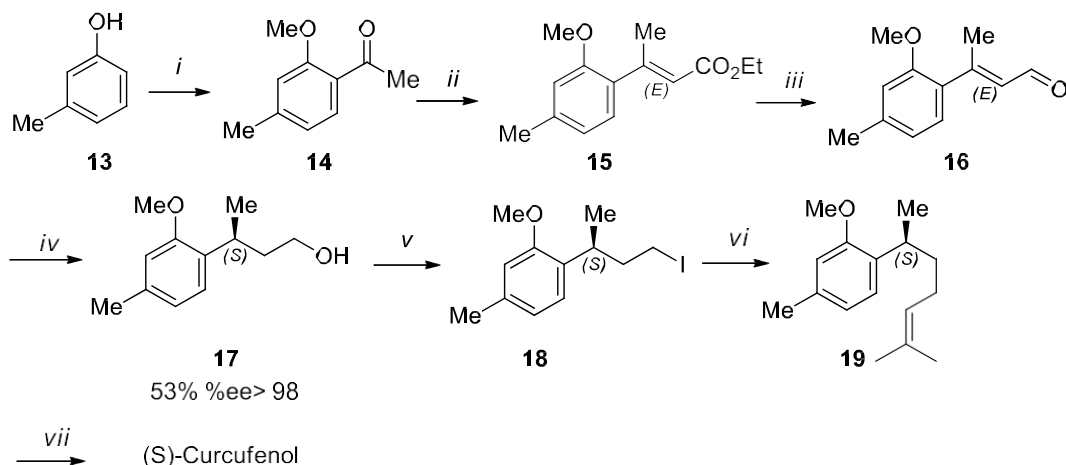
Esquema 1. Reactivos y condiciones i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; ii) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$; iii) Lipasa; iv) 1.- $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, 2.- TsCl/Py ; v) 1.- $\text{NaBH}_4/\text{DMSO}$, 2.- I_2/PPh_3 ; vi) 1.- NaCN/DMF , 2.- NaOH/EtOH , 3.- CH_2N_2 ; vii) 1.- $\text{EtSH}/\text{AlCl}_3$, 2.- $\text{MeMgI}/\text{Et}_2\text{O}$; viii) TsOH , tolueno, Δ .

La síntesis de (*R*)-Curcufenol se llevó a cabo por la misma ruta de síntesis previamente descrita. En esta síntesis el alcohol fue acetilado para producir **10** y la desmetilación con $\text{EtSH}/\text{AlCl}_3$ condujo al respectivo fenol **11**, el cual fue protegido con el cloruro de metoximetilo para dar el MOM-éter **12**, una hidrólisis del grupo acetato seguido de oxidación condujo al grupo aldehído en **12** el cual fue expuesto a condiciones de reacción de Wittig. La desprotección del grupo MOM fue llevada a cabo en medio ácido para generar el (*R*)-curcufenol, como se muestra en el esquema 2.³



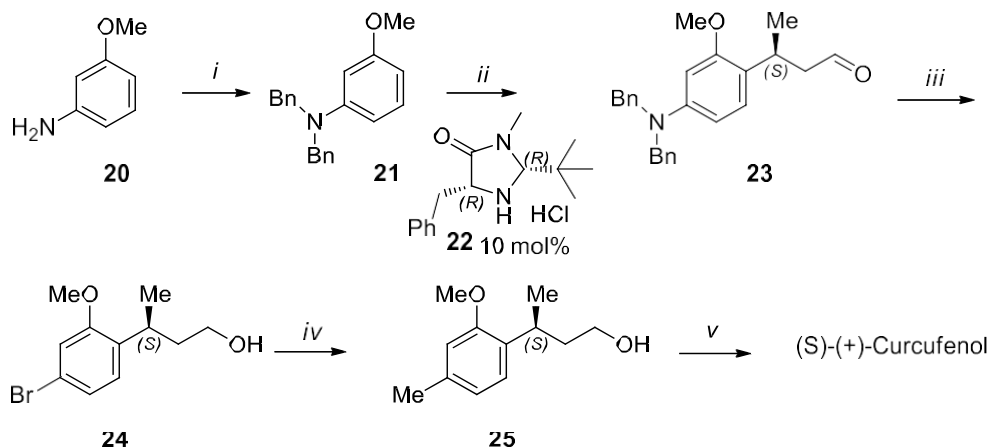
Esquema 2. *Reactivos y condiciones* i) EtSH/ AlCl_3 ; ii) 1.- MeOCH_2Cl , NaH, 18-éter corona-6, 2.- NaOH 1N, MeOH, 3.- PCC; iii) 1.- $\text{Ph}_3\text{PCHMe}_2$, 2.- *n*-BuLi, HCl 2N, *i*PrOH.

Serra y Fuganti, describieron en el 2000 una síntesis enantioselectiva del (S)-Curcufenol vía conversión enzimática de un aldehído α,β -insaturado **16** a su respectivo alcohol quiral saturado **17** a través de la fermentación de levadura de pan. La síntesis fue iniciada por la aplicación de la *transposición de Fries* del *m*-cresol **13** con anhídrido acético en la presencia de AlCl_3 , seguida de la protección del grupo fenólico para producir **14**. La acetofenona **14** obtenida fue expuesta a condiciones de reacción Horner-Wadsworth-Emmons para producir una mezcla de alquenos *E/Z* en una relación 5/1, los cuales fueron separados por cromatografía en columna. El *E*-alqueno **15** fue reducido con LiAlH_4 y el respectivo alcohol fue oxidado con MnO_2 para producir **16**. La exposición del aldehído **16** con levadura de pan durante 4-6 días produjo el alcohol quiral **17** en un rendimiento del 56% y con un exceso enantiomérico de >98%. Posteriormente el alcohol fue transformado a su respectivo tosilato y fue iodado con NaI en acetona para producir **18**. El acoplamiento del ioduro con el reactivo de Grignard catalizado por CuI produjo la elongación de la cadena. Una desprotección del éter condujo a la obtención del (S)-Curcufenol, como se muestra en el esquema 3.⁴



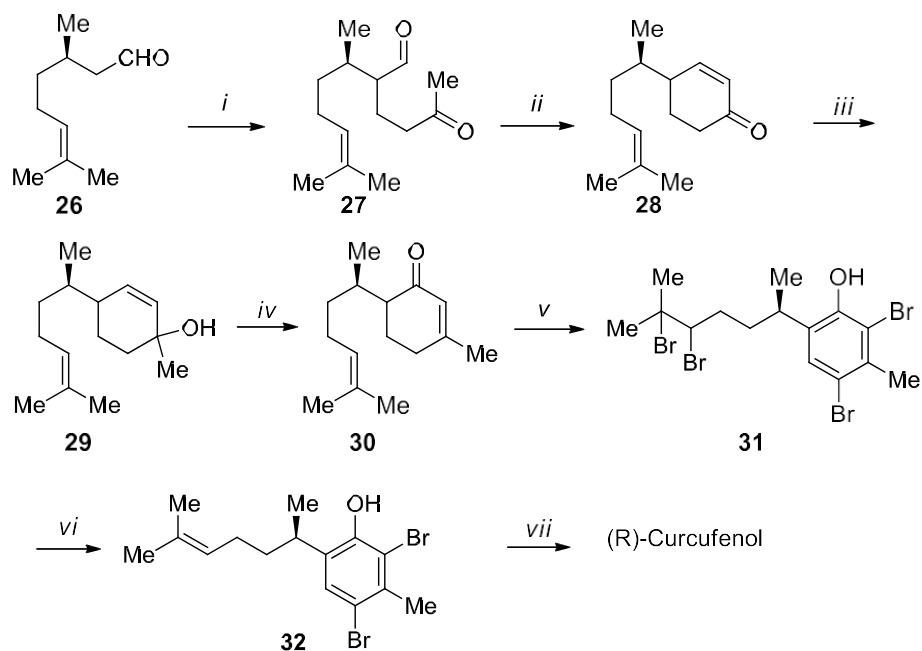
Esquema 3. *Reactivos y condiciones* i) 1.- Ac₂O, py, 2.- AlCl₃, 3.- Me₂SO₄, K₂CO₃, acetona BF₃ Et₂O; ii) (EtO)₂POCH₂CO₂Et, NaH; iii) 1.- LiAlH₄, THF, 2.- MnO₂, DCM, ref.; iv) Levadura de pan, 4-6 días; v) 1.- TsCl, Py, DCM, 2.- NaI, acetona, ref.; vi) Me₂C=CHMgBr, CuI cat. THF; vii) EtSH/AlCl₃.

Kim y col. en el 2005, describió una síntesis total eficiente del (S)-curcufenol vía una organocatálisis asimétrica. La síntesis comenzó con la protección del grupo amino del reactivo comercialmente disponible *m*-anisidina **20** con bromuro de bencilo en la presencia de carbonato de potasio para generar **21**. Este compuesto **21** se hizo reaccionar con crotonaldehído usando la imidazolidinona quiral **22** en un 10 mol % en DCM a – 40 °C para producir el (S)-aldehído **23** en 90 % de rendimiento y con un ee del 90%. El aldehído **23** fue reducido con NaBH₄ y el grupo amino fue desprotegido por medio de hidrogenación y transformado a por bromo por una reacción tipo Sandmeyer para producir **24**, seguida por una metilación catalizada con paladio vía un acoplamiento tipo Negishi produciendo **25**. El grupo hidroxilo fue transformado a su compuesto iodado y un reactivo de Grignard fue acoplado exitosamente en la presencia de Li₂CuCl₄. Finalmente el éter fue desprotegido con etanotiolato de sodio en DMF para producir el (S)-curcufenol, como se muestra en el esquema 4.⁵



Esquema 4. *Reactivos y condiciones* i) BnBr, K₂CO₃; ii) crotonaldehído; iii) 1.- NaBH₄, EtOH, 2.- H₂, Pd/C 10%, HCl, 3.- NaNO₂, CuBr; iv) Me₂Zn, Pd(PPh₃)₂Cl₂; v) 1.- PPh₃, imidazol, I₂, 2.- Me₂C=CHMgBr, Li₂CuCl₄ cat., 3.- EtSNa, DMF.

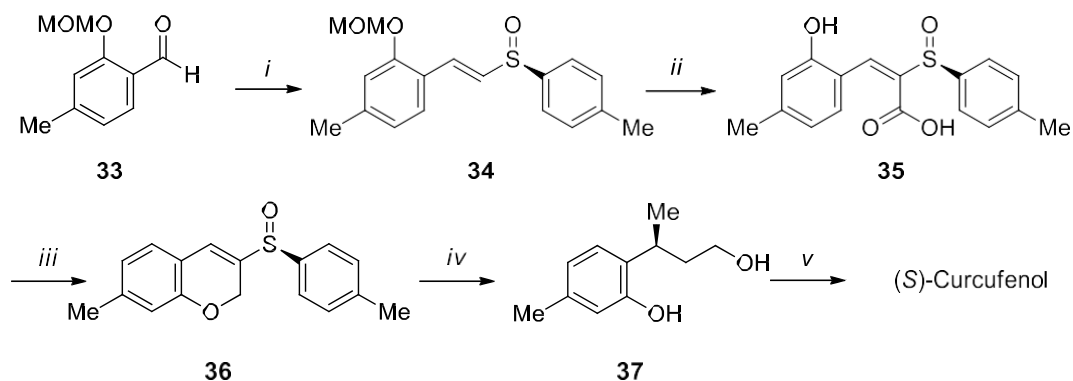
Por otro lado la ciclohexanona **30** fue aislada a partir de *Stevia puypurea* Pers y ha sido sintetizada por Jefferies y col.⁶ Esta ciclohexanona **30** y su diastereómero han sido encontrados junto con otros compuestos de tipo bisabolanos a partir del aceite lantana brasileño obtenido de *Lantana camara* L. (*Verbenaceae*). Hagiwara y otros desarrollaron una síntesis del (S)-curcufenol basada en este producto natural ciclohexanona **30**. La síntesis inició por la adición conjugada de citronelal **26** a buten-3-ona en la presencia de DEATMS (dietilamino(trimetil)silano) para producir el respectivo ceto-aldehído **27**. Su ciclación bajo condiciones de reacción de transferencia usando KOH y el hidróxido de tetrabutil amonio en éter y THF condujo a su respectiva enona **28** seguido de una adición de metillitio para producir el alcohol terciario en **29**. Su oxidación con PCC vía un rearrreglo oxidativo produjo la enona **30** como mezcla de diastereómeros. Se realizó la aromatización de la enona **30** con CuBr₂. El doble enlace trisustituido fue dibromado debido a su alto carácter nucleofílico para producir **31**. Afortunadamente el doble enlace trisustituido fue regenerado por tratamiento de éste con Zinc en ácido acético para dar el respectivo fenol **32**. Finalmente los átomos de bromo en el anillo en **32** fueron removidos por litación con *t*BuLi para producir el (S)-curcufenol en un rendimiento general del 44% a partir de la enona **28**, como se muestra en el esquema 5.⁷



Esquema 5. *Reactivos y condiciones* *i*) MVC, DEATMS cat., MeCN ref.; *ii*) KOH, Bu₄NOH, THF, Et₂O, ref, 4 h; *iii*) MeLi, Et₂O; *iv*) PCC, DCM; *v*) CuBr₂, MeCN; *vi*) Zn-AcOH, Et₂O; *vii*) *t*-BuLi.

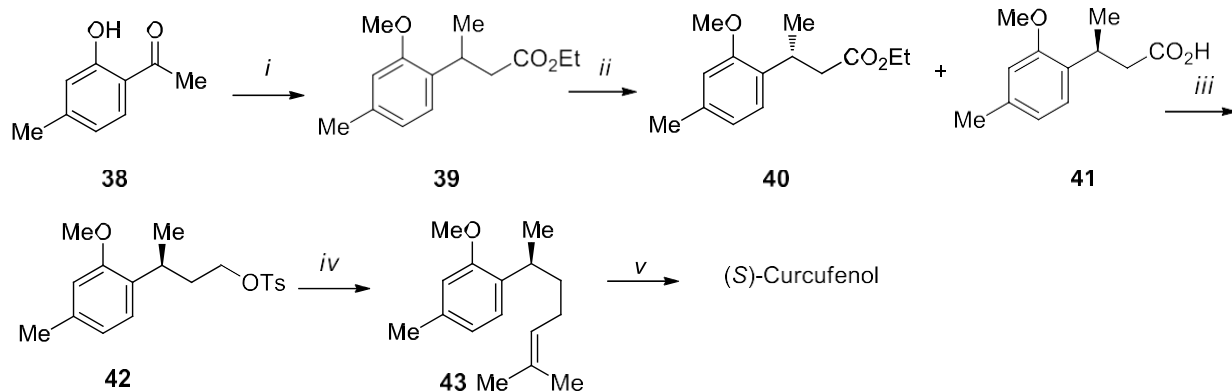
Pan y otros en el 2005 describieron una síntesis estereoselectiva del (*S*)- y (*R*)-curcufenol, donde el paso clave fue la adición conjugada asimétrica de un organocuprato o un reactivo de Grignard a una (*S*)-(+)-3-(*p*-tolilsulfinil)-7-metil-2H-cromen-2-ona **36**. La síntesis inició con la adición del (*R*)-(+)-*p*-tolil sulfóxido de metilo al aldehído **33** en la presencia de diisopropilamiduro de litio seguido del tratamiento de una mezcla en exceso de NaH y MeI en “*one pot*” para producir el *E*-alqueno **34**. El grupo protector MOM fue removido con hidrólisis ácida, y el producto fue expuesto a una α -litiación seguido por carbonilación para producir el ácido **35** su ciclación condujo a la formación de (*S*)-(+)-3-(*p*-tolilsulfinil)-7-metil-2H-cromen-2-ona **36** enantioméricamente pura. Este producto **36** fue tratado con MeCuCNMgI a -78 °C para introducir el grupo metilo en la posición β . El grupo sulfoxido fue removido por medio del tratamiento con amalgama de sodio seguida por reducción con LiAlH₄ para producir el (*S*)-alcohol quiral **37** en 50% y con un ee de 88%. Sin embargo, en la ausencia de CuCN la reacción condujo a la formación del (*R*)-alcohol quiral en 45% de rendimiento y con un ee de 74%. Ambos alcoholes fueron iodados y fueron acoplados con un reactivo de Grignard en la presencia de Li₂CuCl₄ para

producir enantioméricamente puros el (S)- y (R)-curcufenol en rendimientos del 40 y 41 %, como se muestra en el esquema 6.⁸



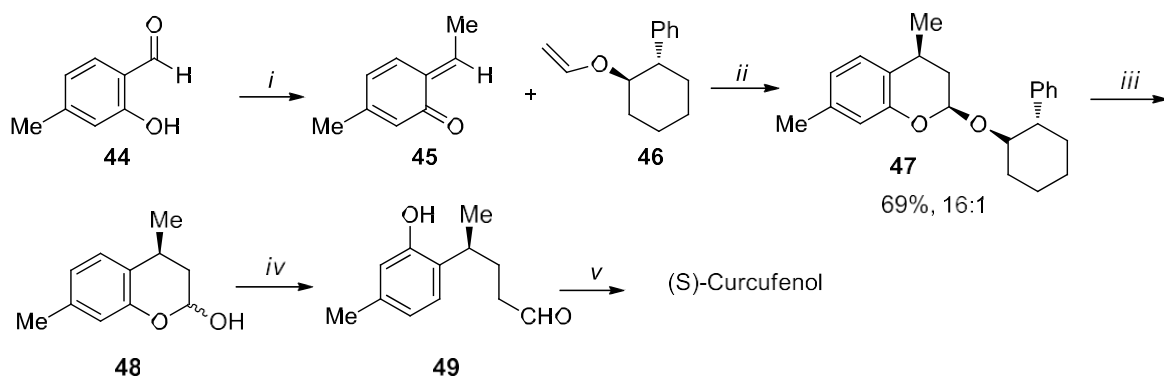
Esquema 6. *Reactivos y condiciones* i) 1.- LDA, (R)-1-metil-4-(metilsulfinil)benceno, THF, -78 °C, 2.- NaH, MeI en exceso; ii) 1.- TsOH, THF, ref., 2.- LDA, CO₂ THF, -78 °C; iii) TsOH, CHCl₃, ref.; iv) 1.- MeCuCNMgI, THF, -78 °C, 2.- Na₂HPO₄, Na(Hg), MeOH, t.a., 3.- LiAlH₄, THF, t.a.; v) 1.- PPh₃, C₃H₄N₂, I₂, DCM, t.a., 2.- Me₂C=CHMgBr, Li₂CuCl₄, THF, -40-0 °C.

Kamal y col. aplicaron en 2007 una ruta quimioenzimática para la síntesis del (S)-curcufenol donde el paso clave fue un proceso de resolución cinética catalizado por lipasa del éster **39** obteniendo éster **40** y el ácido **41** con altos ee >99%. La síntesis consistió en la protección del comercial 4-metil-2-hidroxi acetofenona **38** con dimetilsulfonato y carbonato de potasio. La acetofenona protegida fue convertida en su respectivo éster α,β -insaturado por reacción Horner-Wadsworth-Emmons, seguido por hidrogenación catalítica condujo al éster saturado **39**. La exposición del éster racémico **39** con lipasa condujo a la resolución cinética obteniendo el (S)-éster **40** y el (R)-ácido **41** con buen rendimiento químico y una alta enantioselectividad >99%. Posteriormente el ácido **41** fue reducido con LiAlH₄ y el alcohol resultante fue protegido con cloruro de tosilo para producir **42** y expuesto con un reactivo de Grignard en la presencia de CuBr·SMe₂ para elongar la cadena. El grupo protector en **43** fue removido con BBr₃ en DCM para obtener el (S)-curcufenol, como se muestra en el esquema 7.⁹



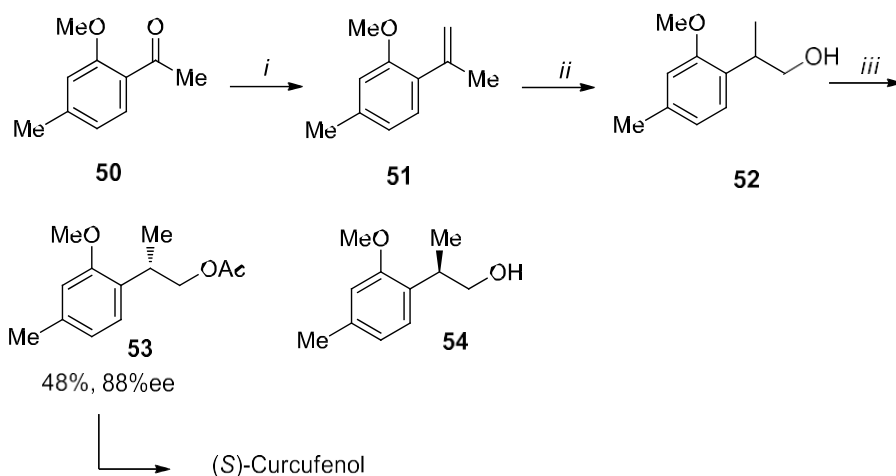
Esquema 7. *Reactivos y condiciones* i) 1.- Me_2SO_4 , K_2CO_3 , acetona, 2.- $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, 3.- H_2 , Pd/C 10%, MeOH; ii) Lipasa; iii) 1.- LiAlH_4 , THF, 2.-TsCl, TEA, DMAP, DCM; iv) $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$, $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$, THF; v) BBr_3 , DCM.

Pettus y col. describieron en 2011 una síntesis diastereoselectiva del (S)-curcufenol donde el paso clave para la generación del centro estereogénico se llevó a cabo a través de una reacción Diels-Alder de demanda inversa entre un una especie intermediaria llamada metiluro de *o*-quinona **45** y el enol quiral **46**. La síntesis inició con la adición de MeMgBr a salicilaldehído **44** a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ generando *in situ* en la presencia de Boc_2O para generar el intermediario metiluro de *o*-quinona **45**. Ésta se hizo reaccionar con el enol quiral **46** vía una reacción Diels-Alder de demanda inversa para producir el cetal cromano **47** con un rendimiento del 69 % y con una diastereoselectividad de 16:1. El producto **47** fue tratado con hidrólisis ácida para producir una mezcla epimérica de lactoles **48**, la cual fue tratada bajo condiciones de homologación de carbonilos para generar **49**. El aldehído **49** fue expuesto a condiciones de reacción wittig para la obtención del (S)-curcufenol, como se describe en el esquema 8.¹⁰



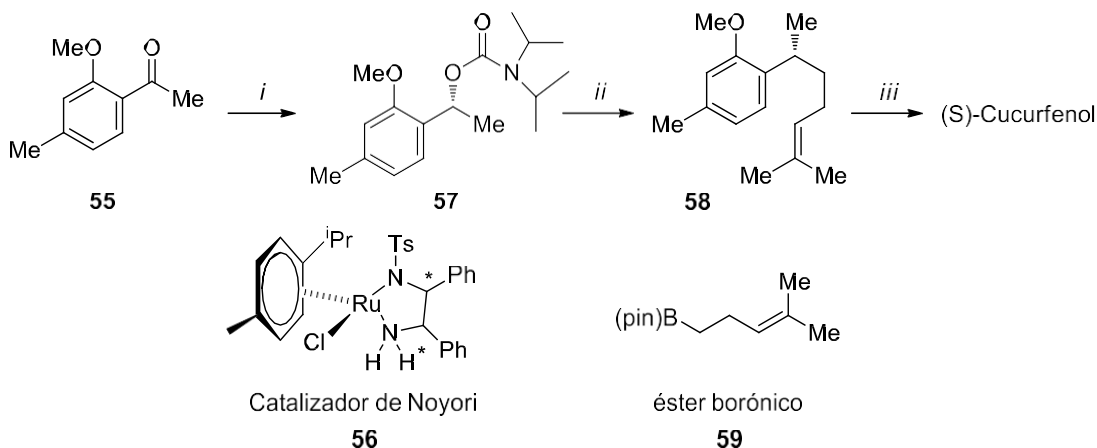
Esquema 8 *Reactivos y condiciones* i) 1.- MeMgBr, Et₂O, aux. quiral - 40 °C, 2.- Boc₂O, - 40 °C; ii)) CSA, MeCN, THF, H₂O, ref.; iii) cicloadición [4 + 2]; iv) 1.- Ph₃PCH₂OMe, 2.- *n*BuLi, THF, HCl; v) Ph₃P*i*Pr, *n*BuLi, THF.

Serra, describió en 2011 una síntesis del 2-arylpropanol sustituido quiral **53** mediante una acetilación vía resolución cinética dinámica, donde el *rac*-2-arylpropanol **52** fue expuesto con una lipasa y vinilacetato resultando el (*S*)-alcohol protegido con acetilo **53** y el (*R*)-alcohol **54** sin proteger. La reacción inició con la adición de MeMgI a la acetofenona sustituida **50**, seguida de la eliminación en medio ácido para generar el respectivo estireno sustituido **51**. Una exposición de éste con el complejo dimetilsulfuro-diborano, seguido de oxidación *in situ* con H₂O₂ en la presencia de NaOH produjo el 2-arylpropanol **52** como mezcla racémica. La exposición de esta mezcla con lipasa en la presencia de vinilacetato produjo la resolución cinética de los alcoholes donde el (*S*)-alcohol **53** se obtuvo protegido en un 48% de rendimiento y con un ee del 88%, como se observa en el esquema 9.¹¹



Esquema 9 *Reactivos y condiciones* i) 1.- MeMgI, Et₂O, 2.- TsOH cat., benceno, ref.; ii) 1.- BH₃·Me₂S, THF, 2.- NaOH/H₂O, H₂O₂; iii) Lipasa, CH₂=CHOAc.

Aggarwal, y otros en 2012 describieron una rápida síntesis enantioselectiva para el (S)-Curcufenol, iniciando por una reducción enantioselectiva catalítica de la acetofenona sustituida **55** que generó el correspondiente alcohol quiral seguido de una carbamoilación que produjo el carbamato **57**. Éste fue tratado con base fuerte en la presencia del éster borónico **59**, con una subsecuente adición de MgBr₂-MeOH generando el respectivo éster borónico. El tratamiento de éste con TBAF·3H₂O produjo el (S)-curcufenol después de su desprotección, como se observa en el esquema10.¹²



Esquema 10 *Reactivos y condiciones* i) 1.- Cat. (S,S)-Noyori, NEt₃, HCO₂H, 2.- CbCl, NaH, THF, ref.; ii) 1.- s-BuLi, -78 °C, Et₂O, 2.- éster borónico, MgBr₂, 3.- TBAF·3H₂O; iii) EtSH, NaH, DMF, 120 °C.

Objetivos

3- OBJETIVOS

- Se realizará la síntesis diastereomérica de derivados del ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)butanoico, las cuales son importantes moléculas quirales precursoras de sesquiterpenos de tipo bisabolanos como cucurdiol o curcufenol.
- Se estudiará la reacción de hidrogenación diastereoselectiva catalítica de distintos isómeros geométricos quirales, donde la (S)-metilbencilamina y la (1*S*,2*R*)-(+)-efedrina actuarán como auxiliares quirales y se estudiará la eficiencia de ambas aminas quirales para inducir quiralidad en una reacción de hidrogenación catalítica con Pd/C.
- A los productos obtenidos se determinará su configuración relativa a través del estudio de difracción de rayos-X o se generarán derivados para comparar sus valores de rotación óptica con los descritos en la literatura.

Discusión de Resultados

4- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La introducción de un centro estereogénico en la posición bencílica de los productos naturales de tipo bisabolano ha significado un reto sintético. En los últimos años se han descrito diferentes tipos de metodologías sintéticas asimétricas y en la mayoría de ellas los rendimientos químicos están en el intervalo de 50-80% y los porcentajes de excesos enantioméricos son aceptables pero no excelentes. En los métodos sintéticos asimétricos se encuentran grandes dificultades que impiden su reproducción. En el caso de síntesis enantioselectiva catalítica, en la preparación del catalizador en muchas ocasiones utilizan ligantes quirales difíciles de preparar y para la formación del complejo metálico se emplean metales costosos. Por la parte de los métodos enzimáticos, las lipasas empleadas no son fáciles de manipular y sus condiciones de almacenaje son rigurosas ya que deben de tener bajas temperaturas.

Por lo que en este trabajo se desarrolló un método diastereoselectivo para la generación del centro estereogénico en condiciones prácticas y disponibles en cualquier laboratorio de síntesis orgánica. Este método de manera general consistió en la hidrogenación catalítica de butenamidas, las cuales están unidas a aminas quirales que actuaron como auxiliares quirales, como se observa en la figura 2.

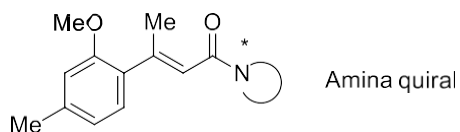
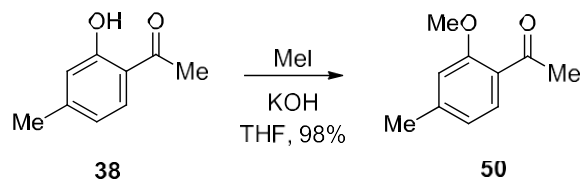


Figura 2 Metodología sintética asimétrica, hidrogenación catalítica de butenamidas quirales

La síntesis asimétrica inició con la protección del 2-hidroxi-4-metil acetofenona **38** con MeI e hidróxido de potasio en THF para producir después de 48 h el compuesto protegido **50** con un rendimiento del 98% como se muestra en el esquema 11.



Esquema 11 protección del alcohol fenólico.

La reacción de Wittig es una reacción estereoselectiva ya que en muchas ocasiones conduce a la formación mayoritaria de la *E*-olefina o de la *Z*-olefina. Esta preferencia está en función del grado de estabilidad del iluro empleado en el proceso.

- *Iluro no estabilizado*: es el iluro que se genera y sólo puede resonar con el átomo de fósforo y estos intermediarios por lo general favorecen la formación de la *Z*-olefina.
- *Iluro estabilizado*: en este caso el iluro que se forma, tiene la posibilidad de resonar no solo con el fósforo si no con el carbonilo adyacente favoreciendo las olefinas con configuración *E*.
- *Iluro estabilizado por anillo aromático*: La presencia de un anillo aromático estabiliza al iluro formado y tiende a favorecer las *E*-olefinas, como se muestra en la figura 3.

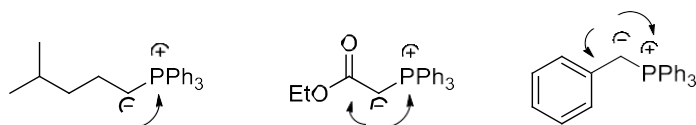
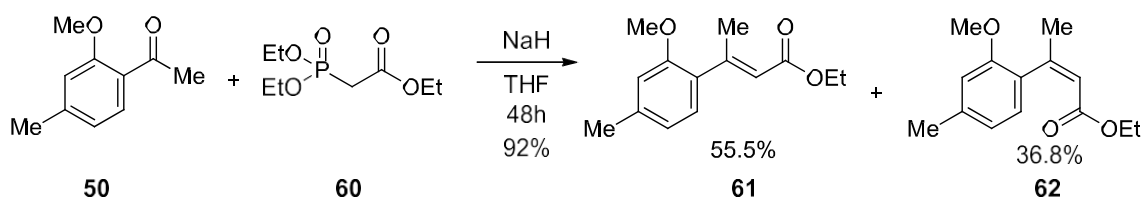


Figura 3 Diferentes tipos de iluros y sus estabilizaciones por resonancia.

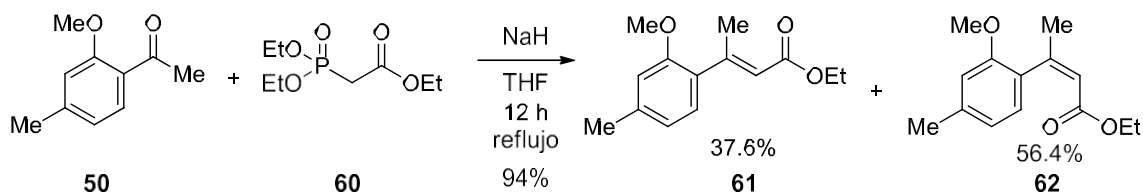
En la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, (HWE) se emplean ésteres de fosfonato en lugar de trifenilfosfina. La razón radica en que los iluros de fosfonato son más reactivos y también pueden reaccionar con cetonas, además estos iluros de fosfonato pueden ser fácilmente generados con alcóxidos o con hidruro de sodio. Por consiguiente la acetofenona sustituida **50** se expuso a las condiciones de reacción HWE. El trietilfosfonoacetato **60** reaccionó con NaH a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de la adición de la acetofenona sustituida **50**.

La mezcla de reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 48 horas para producir un aceite que corresponde a la mezcla de *trans*-**61** y *cis*-**62** de los ésteres α,β -insaturados en un 92% de rendimiento. La mezcla fue separada a través de cromatografía en columna usando como soporte gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 104/1 como eluyente para producir el *trans*-éster α,β -insaturado **61** y *cis*-éster α,β -insaturado **62** en 55.5% y 36.8%, respectivamente como se observa en el esquema 12.



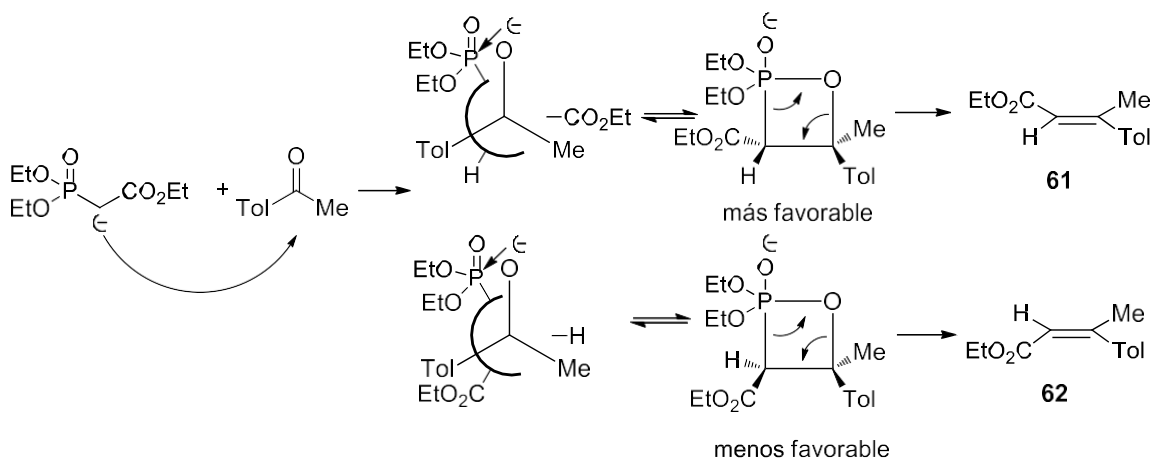
Esquema 12. Reacción Horner-Wadsworth-Emmos.

La reacción fue estereoselectiva favoreciendo al alqueno más estable (*trans*). Sin embargo, un cambio en la condiciones de reacción modificó esa preferencia. La acetofenona sustituida **50** fue expuesta a las mismas condiciones de reacción HWE, el trietilfosonoacetato **60** con el hidruro de sodio reaccionaron por 15 minutos seguida de la adición de **50** y se continuó la agitación por 2 horas a temperatura ambiente, posteriormente la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo por doce horas y la reacción produjo también un aceite que corresponde a los compuestos **61** y **62** en un rendimiento del 94%. La separación por columna cromatográfica con la misma polaridad de eluyente antes mencionado produjo el *trans*-éster α,β -insaturado **61** y *cis*-éster α,β -insaturado **62** en 37.6 % y 56.4 % respectivamente, donde el aumento en la temperatura favoreció la formación del compuesto menos estable **62**, como se observa en el esquema 13.



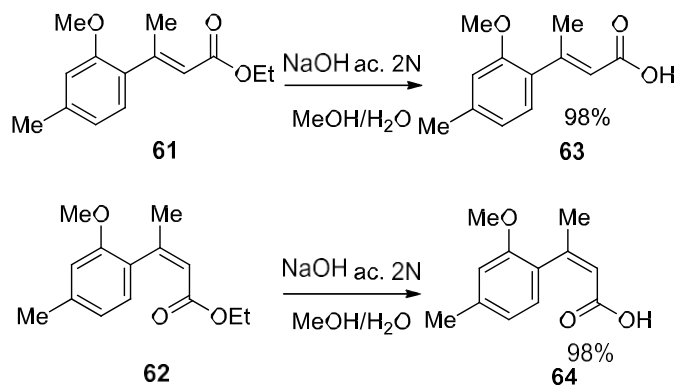
Esquema 13 Reacción HWE a reflujo durante 12 horas.

La reacción de HWE condujo preferentemente a la formación del producto (*E*)-isómero **61**. El mecanismo inicia por una adición del carbanión fosfonato a las caras *si* y *re* de la acetofenona disustituida **50** para formar los intermediarios betaína, donde el intermediario que tiene los sustituyentes más voluminosos opuestos produce el alqueno más estable, sin embargo, un aumento en la temperatura favoreció más al alqueno menos estable como se muestra en el esquema 14.



Esquema 14. Mecanismo de la reacción HWE.

Los ésteres α,β -insaturado **61** y **62** fueron expuestos a condiciones de hidrólisis básica empleando NaOH acuoso en metanol como disolvente. Para ambos ésteres la reacción produjo los respectivos ácidos **63** y **64** en alto rendimiento (98%) como se observa en el esquema 15.



Esquema 15 Desesterificación por hidrólisis básica.

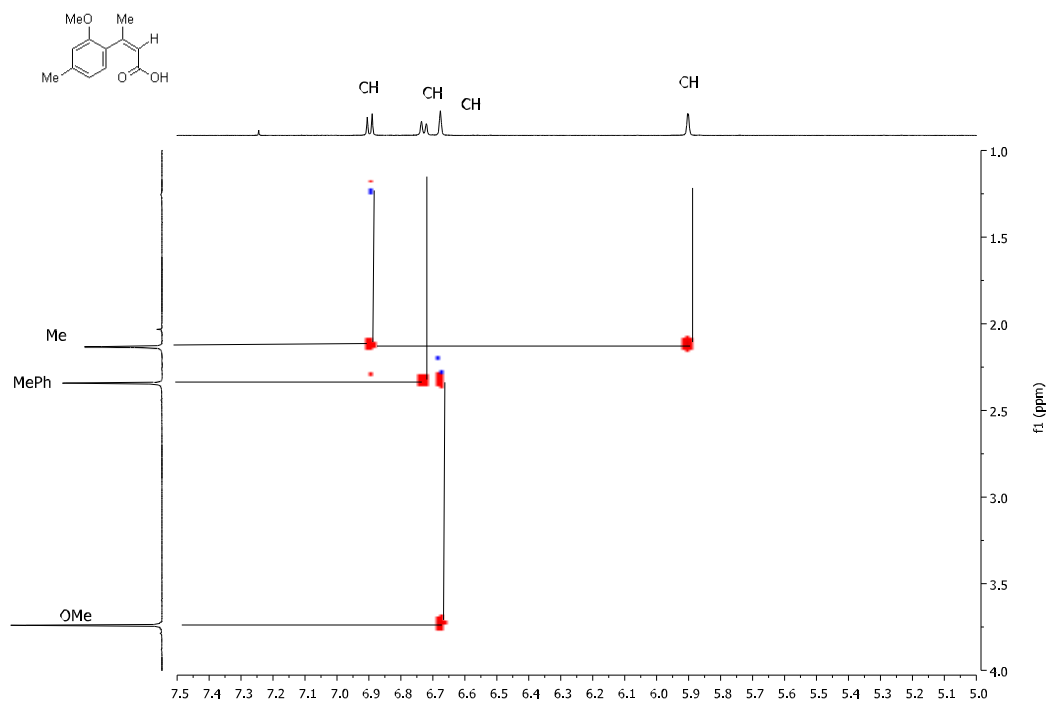
La configuración cinéticamente más estable del producto mayoritario en la reacción HWE es la *trans*, sin embargo en el análisis de los espectros de ^1H de ambos compuestos **63** y **64** se observa que son casi idénticos por lo que se realizó el espectro de 2D ROESY con el objeto de poder tener información de sus acoplamientos a través del espacio. En éste se observa un fuerte acoplamiento entre la señal a 5.90 ppm (CH=) y el grupo Me en 2.13 ppm. Este fuerte acoplamiento permite establecer la configuración *cis* para el compuesto **64**. Se observa que la señal simple en 6.68 ppm se acopla con el grupo MeO en 3.72 ppm, que a su vez se acopla con el metilo del aromático. La señal doble en 6.73 ppm se acopla con el Me en el anillo aromático y por último la señal doble en 6.89 ppm se acopla con el grupo Me del alqueno, como se observa en la figura 4a.

En el espectro ROESY para el compuesto **63**, se observa un ligero acoplamiento de la señal en 5.94 ppm con la señal simple del metilo en 2.50 ppm, este débil acoplamiento permitió establecer la configuración *trans* para el compuesto **63**, ya que para el compuesto **64** este acoplamiento es más fuerte.

En el espectro ROESY también se observan los siguientes acoplamientos, la señal simple del hidrógeno aromático en 6.77 ppm se acopla fuertemente con la señal del grupo metilo en 2.37 ppm y con la señal simple del grupo OMe en 3.82 ppm. La señal doble del hidrógeno aromático en 6.76 ppm se acopla fuertemente con la señal simple del metilo en 2.37 ppm. Se observa, que la señal doble del hidrógeno aromático en 7.05 ppm se acopla ligeramente con la señal del metilo en

2.37 ppm y fuertemente con la señal del metilo en 2.50 ppm como se observa en la figura 4b.

a)



b)

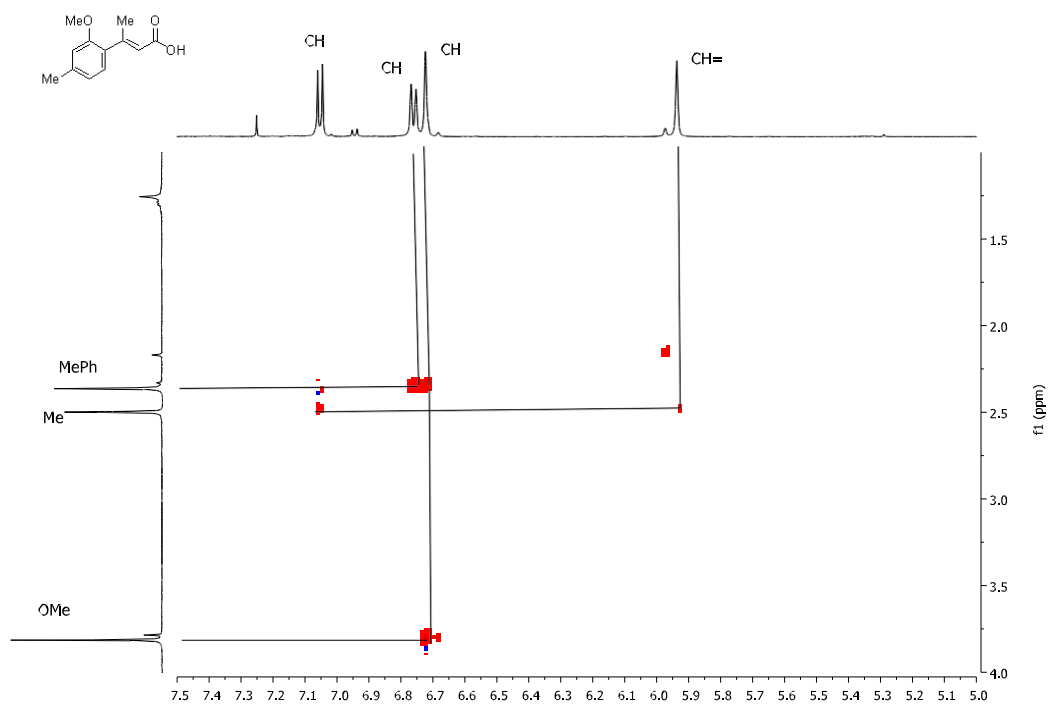
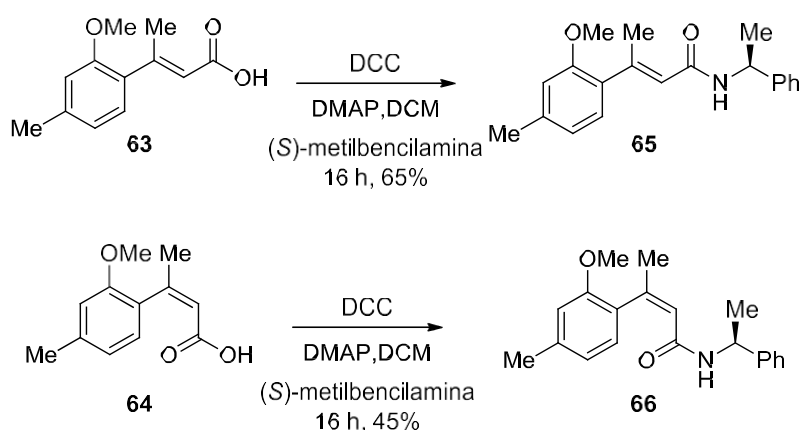


Figura 4 Espectro ROESY del compuesto 63 y 64 a 500 MHz en CDCl₃.

Los ácidos α,β -insaturados **63** y **64** fueron acoplados con *S*-metilbencilamina utilizando diciclohexilcarbodiimida DCC, dimetilaminopiridina DMAP en DCM a temperatura ambiente durante 16 horas para producir las butenamidas quirales **65** y **66**, después de su purificación en ambos casos por columna cromatográfica usando hexano/acetato de etilo 8:2 como eluente, la *trans*-butenamida quiral **65** como un sólido blanco en un 65% de rendimiento y la *cis*-butenamida **66** como un líquido incoloro en 45% de rendimiento, como se muestra en el esquema 16.

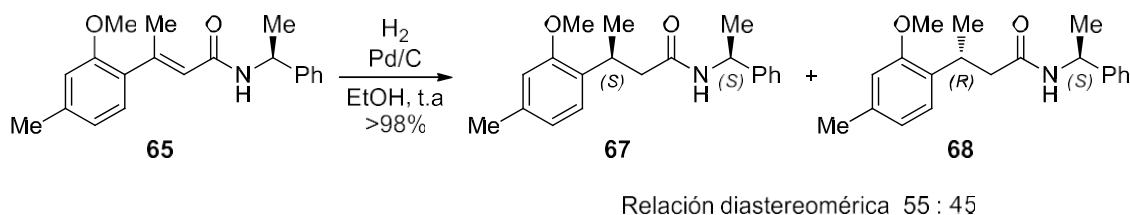


Esquema 16. Formación de butenamidas quirales acoplamiento llevado con (*S*)-metilbencilamina.

4.1- Hidrogenación asimétrica catalítica de butenamidas acopladas con (*S*)-metilbencilamina.

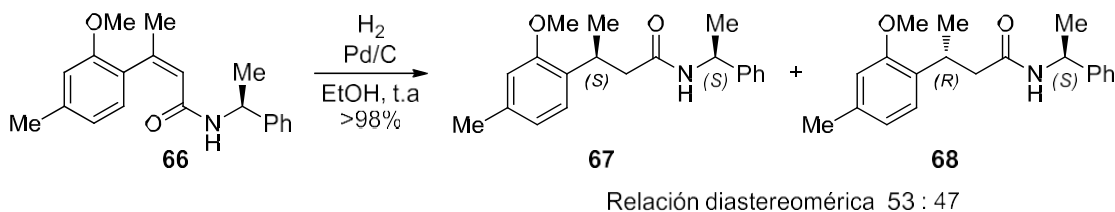
La butenamida quiral **65** fue expuesta a condiciones de hidrogenación catalítica utilizando 20 mol% de paladio sobre carbono Pd/C en etanol a temperatura ambiente y a presión atmosférica. La agitación de esta mezcla durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno produjo una mezcla de diastereómeros en un 98% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 45:55 de la (*S,S*)-butanamida **67** y (*R,S*)-butanamida **68**. Después que esta mezcla diastereomérica fue separada por cromatografía en columna usando Hexano/acetato de etilo 85/15 como eluente produjo 50% de la (*S,S*)-butanamida **67** como un sólido blanco con un punto de fusión de 94 °C, $[\alpha]_D^{25} = -29.74$ (c 0.95, CHCl_3) y 40% de (*R,S*)-butanamida **68**

como un sólido blanco con un punto de fusión de 96 °C, $[\alpha]_D = -30.6$ (c 1.04, CHCl_3), como se muestra en el esquema 17.



Esquema 17. Reacción de hidrogenación asimétrica catalítica de *trans*-butenamida.

Con el propósito de estudiar si algún cambio en la geometría de la materia prima pudiera favorecer la estereoselectividad de la reacción, la *cis*-butenamida quiral **66** se expuso a las mismas condiciones de hidrogenación catalítica, produciendo una mezcla diastereomérica de los productos saturados **67** y **68** en 98% de rendimiento y una diastereoselectividad de 53:47, como se muestra en el esquema 18.



Esquema 18. Reacción de hidrogenación asimétrica catalítica de *cis*-butenamida.

Los espectros de ^1H para los compuestos diastereoméricos **67** y **68** son casi exactamente iguales y las únicas señales que permiten diferenciarlos son los desplazamientos químicos de los grupos OMe, que aparecen como señales simples, para **67** en 3.67 ppm y para **68** en 3.65 ppm y las señales dobles para los grupos metilo de **67** en 1.27 y 1.19 ppm y para **68** en 1.24 y 1.16 ppm, como se observa en las figuras 5 y 7.

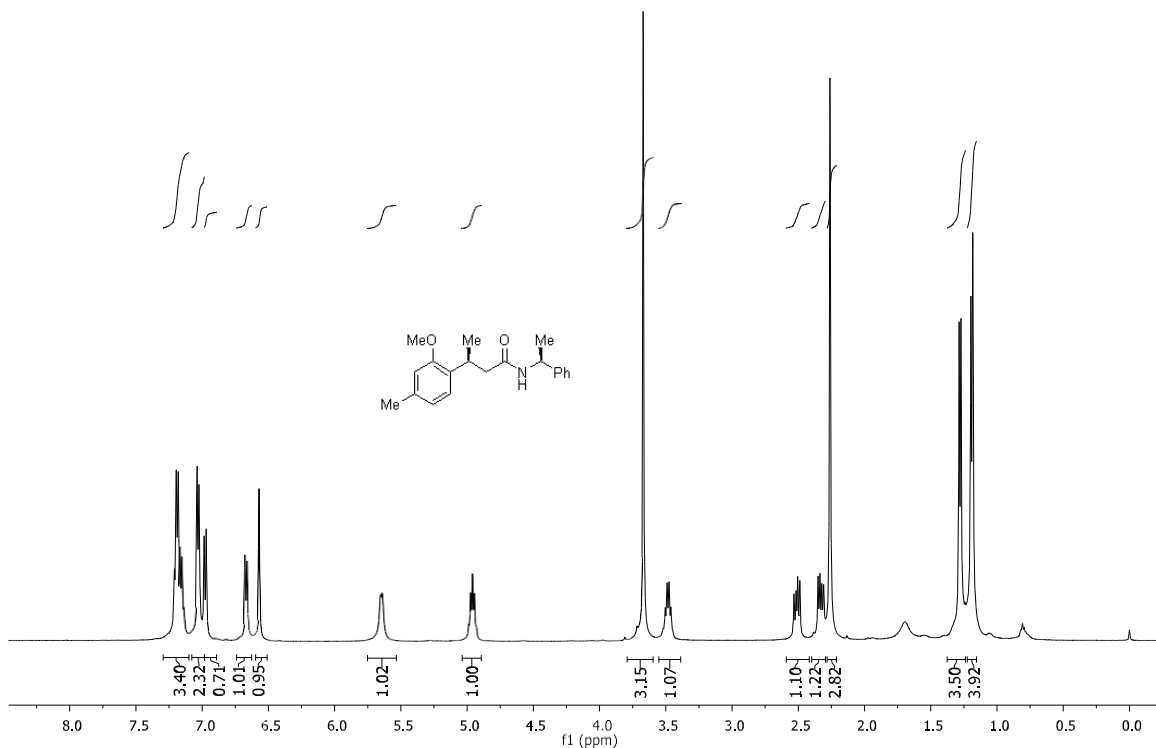


Figura 5. Espectro RMN de ¹H a 500 MHz en CDCl₃ de la Butanamida **67**

El espectro COSY del compuesto **67** permitió una asignación correcta para los grupos metilo los cuales presentan señales dobles muy próximas. En primer lugar la señal ancha en 5.64 ppm correlaciona con la señal dq en 4.95 ppm y ésta correlaciona con la señal doble en 1.27 ppm, por otro lado se observa la correlación de señal ddq en 3.48 ppm con el doble en 1.19 ppm, como se observa en la figura 6.

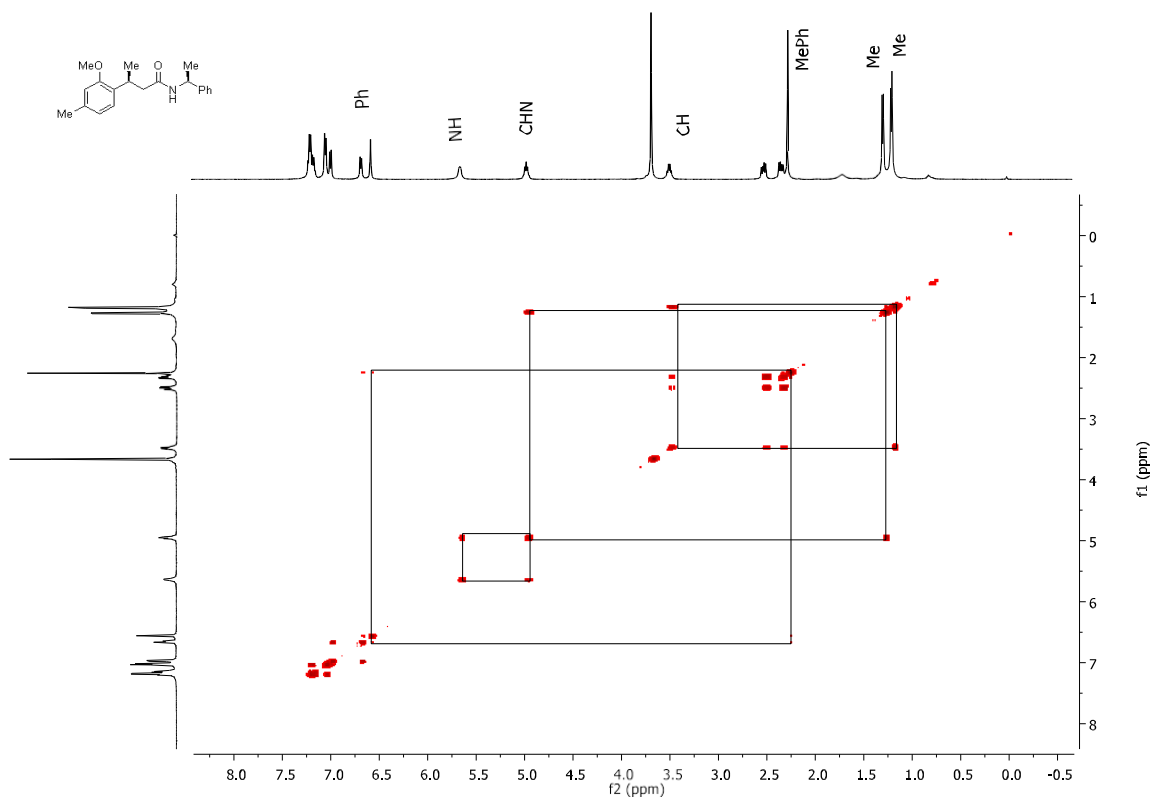


Figura 6 Espectro COSY a 500 MHz en CDCl_3 de la Butanamida **67**

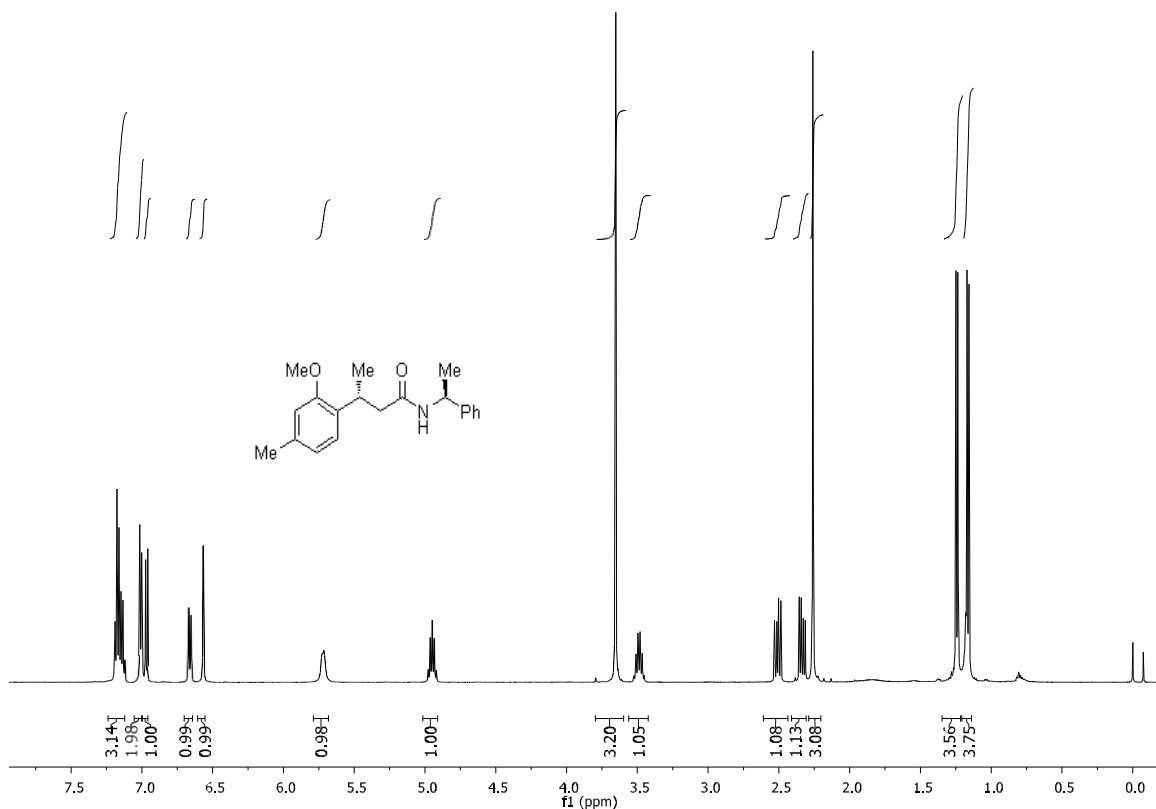
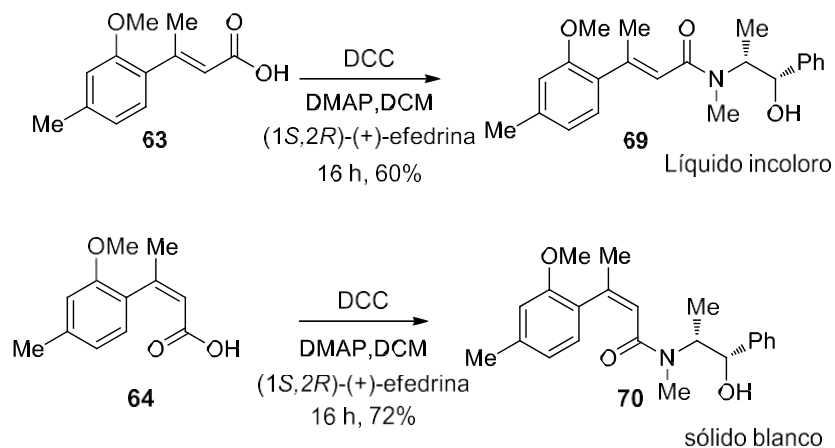


Figura 7. Espectro RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 de la Butanamida **68**

De los resultados obtenidos en cuanto a la diastereoselectividad se observa que la (*S*)-metilbencilamina no fue un buen inductor en la hidrogenación catalítica de la *trans*-butenamida quiral **65** y de la *cis*-butenamida quiral **66** esto es debido posiblemente a la lejanía del centro reactivo con el fragmento quiral. Además tanto en las materias primas **65** y **66** como en los productos **67** y **68** no se observan rotámeros lo que implica una alta libertad para que el fragmento quiral rote y por lo tanto no poder distinguir una cara de la otra del doble enlace. Por lo que los ácidos α,β -insaturados **63** y **64** fueron acoplados con (1*S*,2*R*)-(+)-efedrina, una amina que podría proporcionar mayor impedimento estérico, utilizando diciclohexilcarbodiimida DCC, dimetilaminopiridina DMAP en DCM a temperatura ambiente durante 16 horas para producir la *trans*-butenamida quiral **69** como un líquido incoloro en un 60% de rendimiento después de su purificación por columna cromatográfica usando hexano/acetato de etilo 8:2 como eluente. Un análisis por RMN de ^1H muestra la

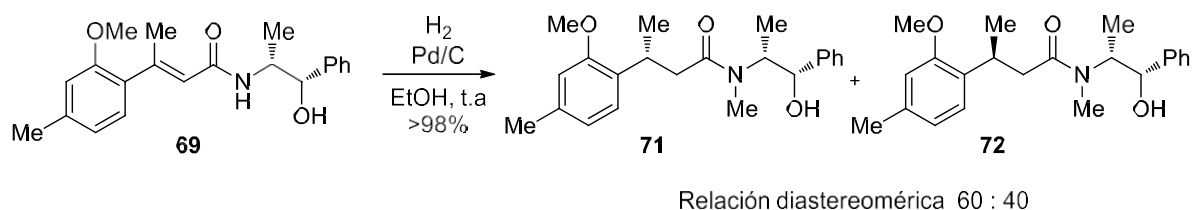
presencia de rotámeros en una relación 3.5:1. La *cis*-butenamida quiral **70** fue obtenida como un sólido blanco en 72% de rendimiento, después de su purificación por columna cromatográfica usando hexano/acetato de etilo 8:2. Un análisis de su espectro de RMN de ^1H muestra la presencia de rotámeros en una relación 2:1, como se muestra en el esquema 19.



Esquema 19. Formación de butenamidas quirales acoplamiento llevado con (1S,2R)-(+)-efedrina.

4.2- Hidrogenación asimétrica catalítica de butenamidas acopladas con (1S,2R)-(+)-efedrina.

La *trans*-butenamida quiral **69** fue expuesta a condiciones de hidrogenación catalítica utilizando 20 mol% de paladio sobre carbono Pd/C en etanol a temperatura ambiente y a presión atmosférica. La agitación de esta mezcla durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno produjo una mezcla de diastereómeros en un 98% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 60:40 de la (*R,R,S*)-butanamida **71** y (*S,R,S*)-butanamida **72**. Después que esta mezcla diastereomérica fue separada por cromatografía en columna usando Hexano/acetato de etilo 85/15 como eluente produjo 60% de la (*R,R,S*)-butanamida **71** como un sólido blanco con un punto de fusión de 109.4 °C, $[\alpha]_D^{25} = +62.0$ (*c* 1.37, CHCl_3) y 40% de (*S,R,S*)-butanamida **72** como un sólido blanco con un punto de fusión de 133 °C, $[\alpha]_D^{25} = +57.0$ (*c* 0.94, CHCl_3), como se muestra en el esquema 20.



Esquema 20. Reacción de hidrogenación asimétrica catalítica de *trans*-butenamida quiral

Ambos compuestos **71** y **72** fueron sólidos y fueron inducidos a su cristalización en hexano/acetato de etilo. El compuesto **72** produjo los mejores cristales para su análisis por difracción de rayos-X. En la estructura del compuesto **72** se observa que la configuración relativa del nuevo centro estereogénico es (*S*) que corresponde al producto minoritario de la reacción de hidrogenación, como se muestra en la figura 8.

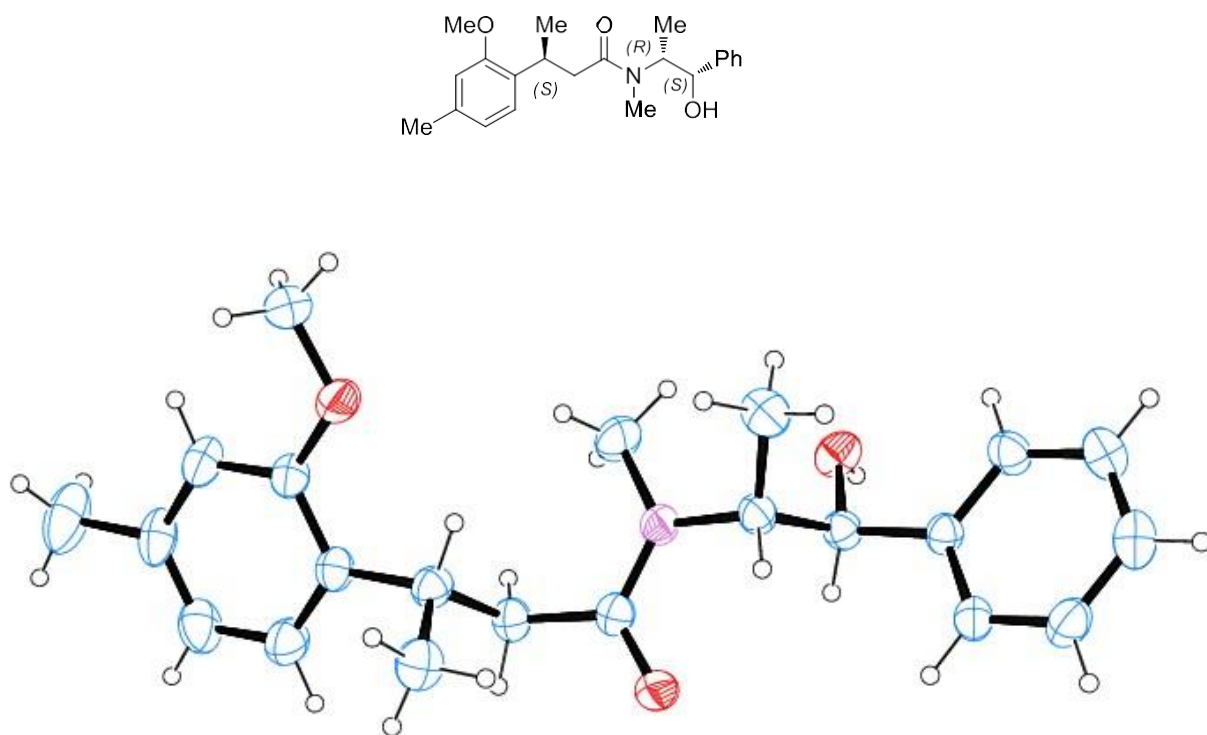
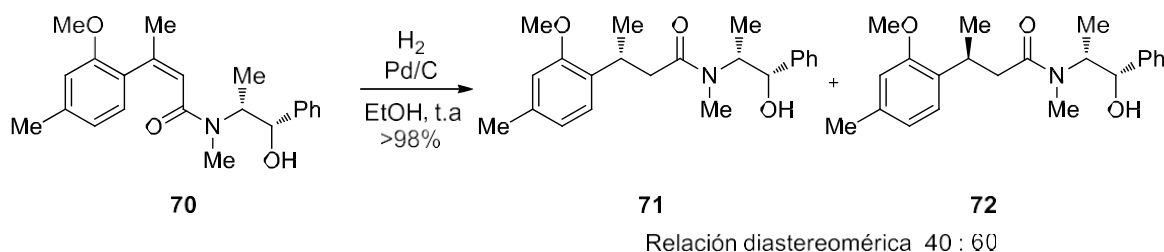


Figura 8. Representación ORTEP del compuesto **72**.

La *cis*-butenamida quiral **70** fue expuesta a condiciones de hidrogenación catalítica utilizando 20 mol% de paladio sobre carbono Pd/C en etanol a temperatura ambiente y a presión atmosférica, la agitación de esta mezcla durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno produjo una mezcla de diastereómeros en un 98% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 40:60 de la (*R,R,S*)-butanamida **71** y (*S,R,S*)-butanamida **72**. Después que esta mezcla diastereomérica fue separada por cromatografía en columna usando Hexano/acetato de etilo 85/15 como eluyente se produjo 40% de la (*R,R,S*)-butanamida **71** y 60% de (*S,R,S*)-butanamida **72**. Es importante destacar que la reacción de hidrogenación asimétrica catalítica fue estereoselectiva ya que la reacción de la *trans*-butenamida quiral **69** produjo mayoritariamente la (*R,R,S*)-butanamida **71** (60:40). Sin embargo, la *cis*-butenamida **70** produjo mayoritariamente la (*S,R,S*)-butanamida **72** (40:60), como se muestra en el esquema 21.



Esquema 21. Reacción de hidrogenación asimétrica catalítica de *cis*-butenamida quiral

En el espectro de RMN de ^1H de los compuestos **71** y **72** se observa la presencia de rotámeros en una relación (4:1) lo que dificulta su asignación. Las señales para los dos diastereómeros **71** y **72** están muy próximas. Por ejemplo la señal simple del grupo (OMe) aparece en 3.81 ppm para **71** mientras que la misma señal para **72** aparece en 3.80 ppm, como se observa en las figuras 9 y 11.

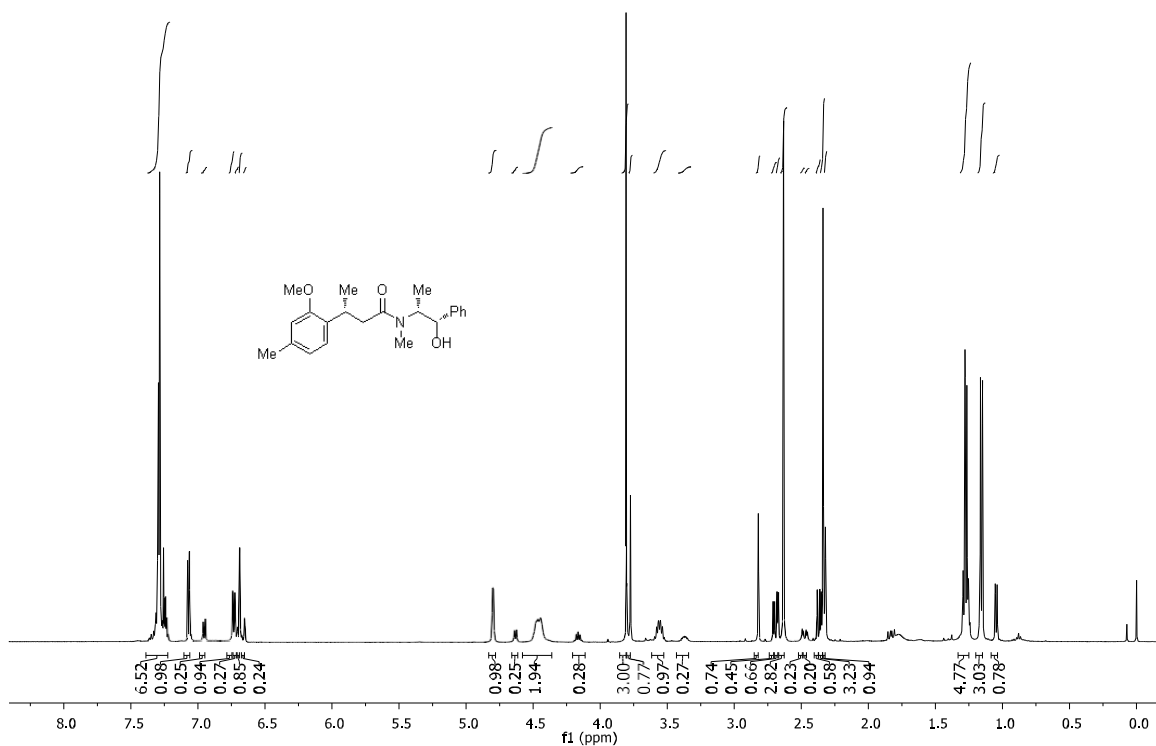


Figura 9. Espectro RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 de la Butanamida **71**

El espectro COSY del compuesto **71** permitió la asignación inequívoca de las señales. La señal en 4.80 ppm que se asignó para el CHPh correlaciona con la señal en 4.46 ppm (CHN) y ésta su vez permitió distinguir al grupo metilo en 1.27 ppm. El grupo metilo en 1.15 ppm correlacionó con la señal múltiple en 3.62 ppm y que corresponde al CHCH_3 del nuevo centro estereogénico, como se observa en la figura 10.

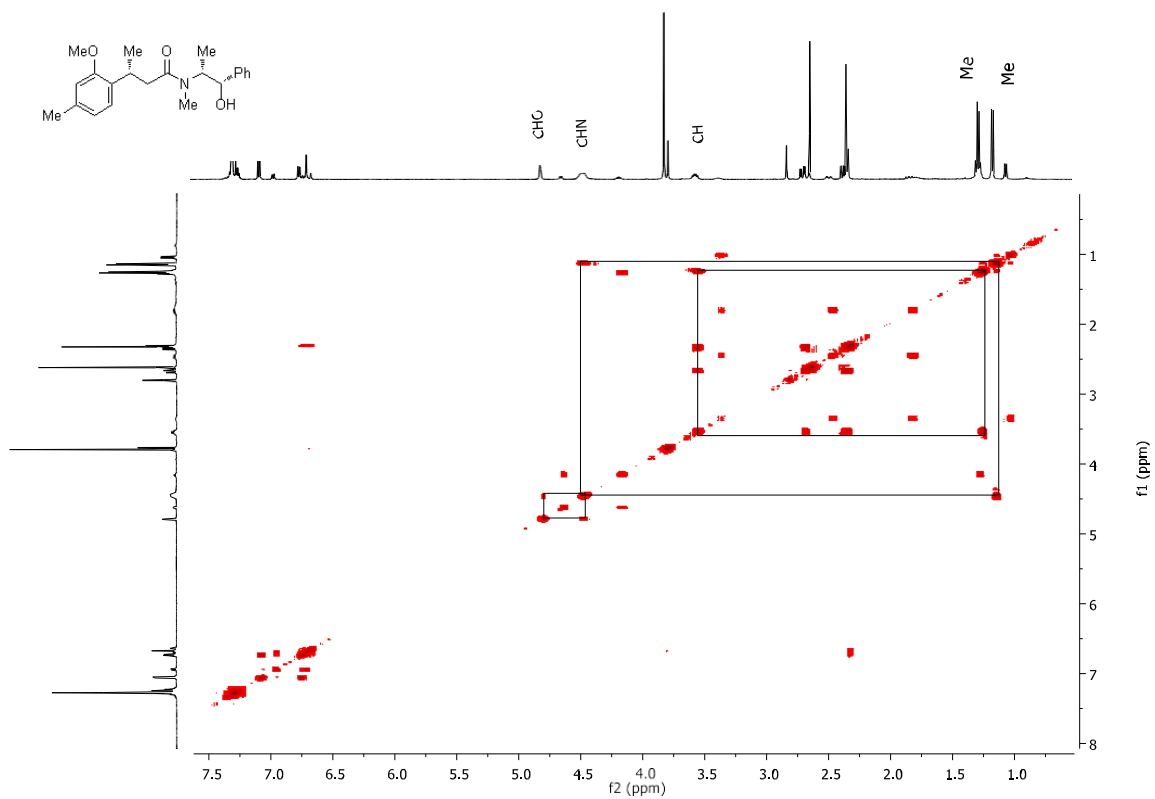


Figura 10. Espectro COSY a 500 MHz en CDCl_3 de la Butanamida 71

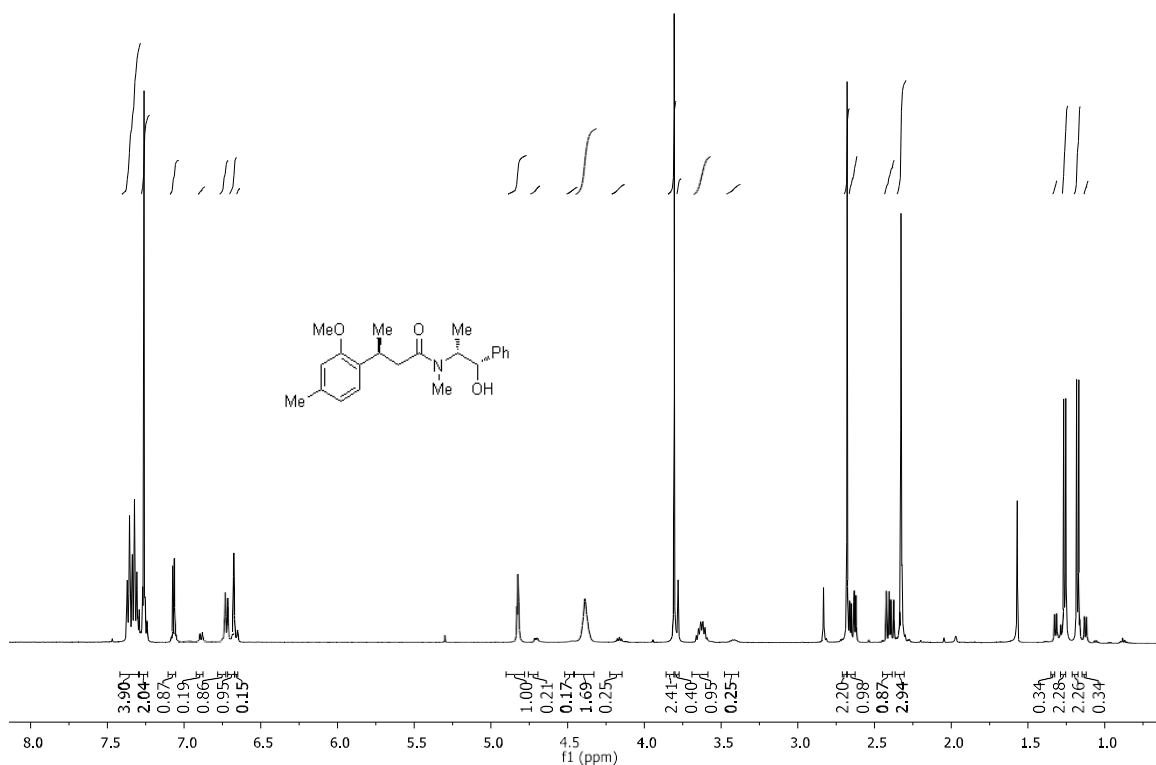
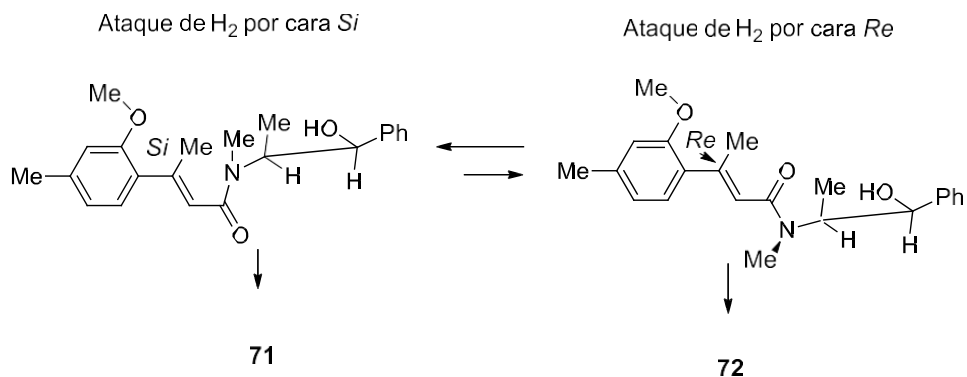


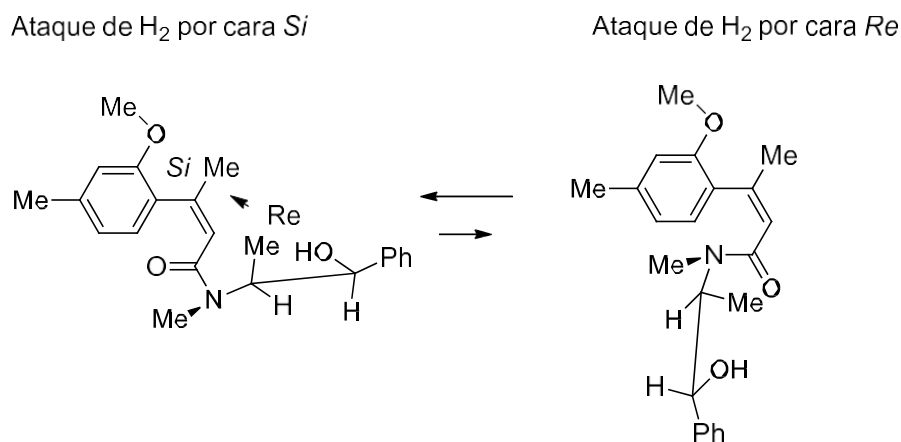
Figura 11. Espectro RMN de ^1H a 500 MHz en CDCl_3 de la Butanamida **72**

La *trans*-butenamida quiral **69** produjo una mezcla de diastereómeros en un 98% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 60:40 de la (*R,R,S*)-butanamida **71** y (*S,R,S*)-butanamida **72**. Esta estereoselectividad puede ser debida a la conformación que adquiere el grupo carbonilo con el doble enlace, en donde la conformación *trans-s*-butenamida **69** debe ser más estable que la conformación *cis-s*-butenamida **70**. En la conformación *trans-s*-butenamida el grupo más voluminoso (Ph) tiende a alejarse lo más posible obligando al grupo metilo adyacente a tomar una posición hacia adelante por lo que el grupo metilo unido al nitrógeno es obligado a estar opuesto cubriendo la cara *Re* haciendo que la reacción se lleve a cabo por la cara *Si* para generar el producto mayoritario **71**, como se observa en el esquema 22.



Esquema 22. Conformación probablemente más estable para el compuesto **69**.

Por otro lado la *cis*-butenamida quiral **70** produjo una mezcla de diastereómeros en un 98% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 40:60 de la (*R,R,S*)-butanamida **71** y (*S,R,S*)-butanamida **72**. En este caso la estereoselectividad se invirtió y el producto mayoritario fue **72**. Puede ser debido a que la conformación más estable ahora es la *cis-s*-butenamida ya que el *N*-sustituyente se puede localizar más lejos del anillo sustituido. Contrario a lo que ocurre en la conformación *trans-s*-butenamida donde el *N*-sustituyente voluminoso está próximo al anillo aromático sustituido. En este caso el ataque del hidrógeno sobre la cara *Re* en el *cis-s*-butenamida produjo el producto más estereoselectivo **72**.



Esquema 23. Conformación probablemente más estable para el compuesto **70**.

Conclusiones

5- Conclusiones

- Los ácidos carboxílicos α,β -insaturados **63** y **64** fueron acoplados exitosamente con (S)-metilbencilamina y (1S,2R)-(+)-efedrina usando DCC para producir las butenamidas quirales **65**, **66**, **69** y **70** en rendimientos que están en el intervalo de 45-72%.
- La *trans*-butenamida quiral **65** fue expuesta a condiciones de hidrogenación catalítica utilizando Pd/C en etanol a temperatura ambiente y a presión atmosférica, produciendo una mezcla de diastereómeros en un 98% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 55:45 de la (S,S)-butanamida **67** y (R,S)-butanamida **68**. La *cis*-butenamida quiral **66** fue expuesta a las mismas condiciones de hidrogenación catalítica para producir la misma mezcla de diastereómeros en un 98% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 53:47 de la (S,S)-butanamida **67** y (R,S)-butanamida **68**. De este resultado se concluye que la (S)-metilbencilamina no indujo quiralidad en la reacción, no fue un buen auxiliar quiral además el cambio en la configuración de *E* a *Z* no produjo algún cambio en la diastereoselectividad de la reacción de hidrogenación. Se observó que la (S)-metilbencilamina como auxiliar quiral en la reacción de hidrogenación no es un buen discriminador de las caras del doble enlace.
- La *trans*-butenamida quiral **69** fue expuesta a las mismas condiciones de hidrogenación catalítica y produjo una mezcla diastereomérica de butenamidas quirales en un 98% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 60:40 de la (R,R,S)-butanamida **71** y (S,R,S)-butanamida **72**. La *cis*-butenamida quiral **70** bajo las mismas condiciones de hidrogenación catalítica produjo una mezcla de diastereómeros en un 98% de rendimiento y una relación diastereomérica de 40:60 de la (R,R,S)-

butanamida **71** y (S,R,S)-butanamida **72**. Es importante destacar que la reacción de hidrogenación asimétrica catalítica fue estereoselectiva ya que la reacción de la *trans*-butenamida quiral **69** produjo mayoritariamente la (R,R,S)-butanamida **71** (60:40). Sin embargo, la *cis*-butenamida **70** produjo mayoritariamente la (S,R,S)-butanamida **72** (40:60). Además la (+)-efedrina produjo una mayor discriminación de las caras del doble enlace.

Parte experimental

6- PARTE EXPERIMENTAL

6.1- Materiales y métodos.

El material de reacción se secó previamente en una estufa a 100 °C toda la noche y bajo flama directa momentos antes de ser utilizado. El diclorometano fue secado con CaH_2 y destilado bajo atmósfera de argón. El tetrahidrofurano anhidro se destiló con Na/benzofenona en atmósfera de argón. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en placa fina utilizando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60. Se utilizó para su revelado una lámpara ultravioleta o una cámara con vapores de yodo. La purificación de productos mediante cromatografía de columna se realizó bajo presión, empleando gel de sílice Macherey-Nagel 60 como fase estacionaria y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano) como eluyentes.

Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se determinaron en espectrómetros Varian 300 MHz y Bruker 500 MHz, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los valores de los desplazamientos químicos se encuentran en partes por millón (ppm) respecto al TMS y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para la multiplicidad de las señales para un espectro de ^1H se utilizan las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (dq) doble de cuartetos, (ddq) doble de doble de cuartetos, (t) triple, (q) cuádruple, (m) múltiple, (sa) señal ancha.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Bamstead Electrothermal 9100 en capilares abiertos.

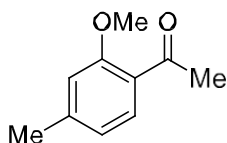
Los espectros de masas se realizaron en el modo espectrometría de masas por impacto electrónico (EI-SM) y espectrometría de masa de alta resolución (HR-SM) en el espectrómetro de masas Jeol *JMS-700*.

Las rotaciones ópticas se realizaron en el polarímetro Perkin Elmer Instruments Modelo 341 y se expresan como valores específicos $[\alpha]$ (longitud de onda empleada: línea D del Na (589 nm)), con indicación del disolvente y la

concentración utilizados en (g/100 mL). Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente.

La determinación de la relación diastereomérica (*rd*) de los crudos de reacción se realizó generalmente por integración de las señales de los diastereómeros presentes en los espectros de ^1H -RMN.

2-metoxi-4-metilacetofenona (**50**).



En un matraz de bola seco y con atmósfera de argón, se preparó una solución de 2-hidroxi-4-metil acetofenona **38** (1.00 g, 0.92 mL, 6.66 mmol) y KOH (0.56 g, 9.99 mmol) en THF anhidro a temperatura ambiente y se adicionó lentamente MeI (0.95 g, 0.41 mL, 6.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y el producto se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniéndose el producto **50** en un rendimiento del 98% (1.07, 6.52 mmol) como un sólido amarillo p.f. = 37.8 °C. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 6.80 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 6.76 (1H, s, Ph), 3.89 (3H, s, CH₃), 2.59 (3H, s, CH₃), 2.38 (3H, s, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 199.2 (C=O), 159.1, 144.9, 130.5, 125.2, 121.3, 112.1 (Ph), 55.3 (OCH₃), 31.9 (CH₃), 21.6 (CH₃).

3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenato de etilo (**61**, **62**).

Método A

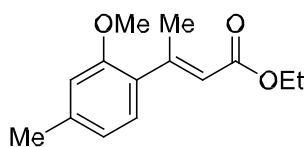
En un matraz de bola seco y con atmósfera de argón, se preparó una solución de NaH 60% (0.31 g, 7.98 mmol) en THF anhidro a temperatura ambiente y se adicionó lentamente trietilfosfonoacetato (1.75 g, 1.55 mL, 7.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, transcurrido este tiempo se adicionó gota a gota 2-metoxi-4-metil acetofenona **50** (1.07 g, 6.52 mmol) y se mantuvo en agitación la mezcla de reacción por 48 horas a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de HCl 1M (20 mL), se evaporó el THF y el producto se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniéndose la mezcla de productos (isómero *trans*) **61** y (isómero *cis*) **62**. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 104:1) obteniendo los productos como aceites incoloros en un

rendimiento total del 92% (1.41 g, 5.99 mmol). Favoreciéndose la formación del isómero *trans*. Producto **61** rendimiento 55.5% (0.84 g, 3.59 mmol), Producto **62** rendimiento 36.8% (0.56 g, 2.40 mmol).

Método B

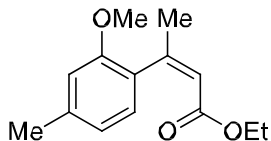
En un matraz de bola seco y con atmósfera de argón, se preparó una solución de NaH 60% (0.31 g, 7.98 mmol) en THF anhidro a temperatura ambiente y se adicionó lentamente trietilfosfonoacetato (1.75 g, 1.55 mL, 7.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos, transcurrido este tiempo se adicionó gota a gota 2-metoxi-4-metil acetofenona **50** (1.07 g, 6.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, posteriormente se mantuvo en agitación la mezcla de reacción por 12 horas a Reflujo. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de HCl 1M (20 mL), se evaporó el THF y el producto se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniéndose la mezcla de productos **61** (isómero *trans*) y **62** (isómero *cis*). El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 104:1) obteniendo los productos como aceites incoloros en un rendimiento total del 94% (1.43 g, 6.10 mmol). Favoreciéndose la formación del isómero *cis*. Producto **61** rendimiento 37.6% (0.57 g, 2.44 mmol). Producto **62** rendimiento 56.4% (0.86 g, 3.66 mmol).

(E)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenolato de etilo (61).



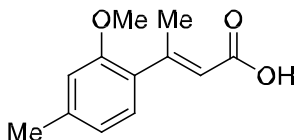
Producto **61** rendimiento 55.5% (0.84 g, 3.59 mmol), RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 6.72 (1H, s, Ph), 5.89 (1H, q, *J* = 1.3 Hz, CH=), 4.19 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 3.82 (3H, s, OCH₃), 2.48 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, CH₃-C), 2.36 (3H, s, CH₃-Ph), 1.30 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃-CH₂). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (C=O), 156.7 (C-O), 156.2 (C=), 139.8, 130.1, 128.6, 121.1, 118.8 (Ph), 111.8 (CH=), 59.7 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 21.6 (CH₃-C), 19.9 (CH₃-Ph), 14.3 (CH₃-CH₂). EI-HRMS: calculado para (C₁₄H₁₈O₃), 234.1256; encontrado, 234.1249.

(Z)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenato de etilo (62).



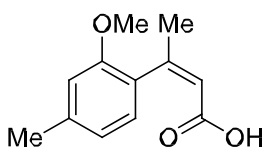
Producto **62** rendimiento 36.8% (0.56 g, 2.40 mmol), RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, Ph), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.71 (1H, s, Ph), 5.93 (1H, q, $J = 1.4$ Hz, CH=), 3.98 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 3.76 (3H, s, OCH_3), 2.34 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.12 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}$), 1.08 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 165.4 (C=O), 154.9 (C-O), 153.3 (C=), 138.5, 127.6, 127.0, 120.7, 118.4 (Ph), 111.4 (CH=), 59.2 (CH_2), 55.1 (OCH_3), 25.9 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 21.4 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 13.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$). EI-HRMS: calculado para ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$), 234.1256; encontrado, 234.1249.

Ácido (E)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenico (63).



En un matraz de bola provisto de barra magnética, se preparó una solución de (E)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenato de etilo **61** (0.83 g, 3.54 mmol) en MeOH a temperatura ambiente y se adicionó una solución acuosa 2 N de NaOH (relación MeOH/NaOH –1mL/6mL por cada 100 mg de materia prima a reaccionar). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, transcurrido este tiempo se adicionó HCl 1M hasta que la mezcla alcanzó un pH=1. Posteriormente el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. Obteniéndose el producto **63** en un rendimiento del 98% (0.71, 3.47 mmol) como un sólido blanco p.f. = 114-116 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.72 (1H, s, Ph), 5.94 (1H, s, CH=), 3.82 (3H, s, OCH_3), 2.50 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, CH_3), 2.37 (3H, s, CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 172.1 (C=O), 159.6 (C=), 156.2, 140.1, 130.0, 128.6, 121.1, 118.3 (Ph), 112.0 (CH=), 55.4 (OCH_3), 21.6 (CH_3), 20.3 (CH_3). IR $_{\text{vmax}}$: 2921.0, 2599.4, 1698.4, 1668.4, 1274.5, 1209.9, 1158.3, 1042.9, 862.9, 798.3 cm^{-1} . EI-HRMS: calculado para ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$), 206.0943; encontrado, 206.0950.

Ácido (*Z*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenico (**64**).

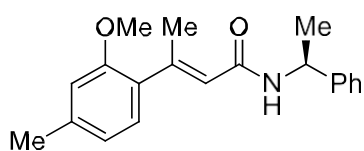


En un matraz de bola provisto de barra magnética, se preparó una solución de (*Z*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenato de etilo **62** (0.55 g, 2.37 mmol) en MeOH a temperatura ambiente y se adicionó una solución acuosa 2N de NaOH (relación MeOH/NaOH – 1mL/6mL por cada 100 mg de materia prima a reaccionar). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, transcurrido este tiempo se adicionó HCl 1M hasta que la mezcla alcanzó un pH=1. Posteriormente el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniéndose el producto **64** en un rendimiento del 98% (0.47, 2.30 mmol) como un sólido blanco p.f. = 128-132 °C. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.74 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.70 (1H, s, Ph), 5.92 (1H, q, *J* = 1.5 Hz, CH=), 3.76 (3H, s, OCH₃), 2.35 (3H, s, CH₃), 2.14 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C=O), 155.2 (C=), 155.1, 139.3, 127.8, 126.5, 121.1, 118.1 (Ph), 112.0 (CH=), 55.4 (OCH₃), 26.6 (CH₃), 21.7 (CH₃). IR_{max}: 2921.0, 2599.4, 1698.4, 1668.4, 1274.5, 1209.9, 1158.3, 1042.9, 862.9, 798.3 cm⁻¹

6.2- Procedimiento general para la obtención de 3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilbutenamidas.

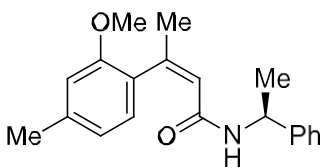
En un matraz de bola seco y con atmósfera de argón, se preparó una solución de correspondiente Ácido 3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenico (1.0 equiv), DCC (1.2 equiv), DMAP (1.0 equiv) y se disolvieron en DCM (50 mL). Después de su agitación durante 10 minutos se adicionó la correspondiente amina quiral (1.2 equiv) y se mantuvo en agitación por 16 horas a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se le evaporó el disolvente a presión reducida, quedando un sólido blanco-amarillo el cual se filtró con una capa de celita (1cm) y con éter etílico (20 mL), se evaporó a presión reducida, obteniéndose el producto deseado.

(E)-N-((S)-1-feniletil)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenamida (65)



El compuesto **65** se preparó a partir del Ácido (*E*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenóico **63** (0.71 g, 3.47 mmol), DCC (0.86 g, 4.16 mmol), DMAP (0.42 g, 3.47 mmol) y (*S*)-metilbencilamina (0.50 g, 0.53 mL, 4.16 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 8:2) obteniéndose el producto **65** en un rendimiento del 65% (0.70 g, 2.26 mmol) como un sólido blanco. p.f. = 117 °C, $[\alpha]_D^{25} = -10.7$ (c 1.01, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.24 (5H, m, Ph), 7.00 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.72 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.70 (1H, s, Ph), 5.76 (2H, s, NH, CH=), 5.20 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, CH), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.45 (3H, s, CH₃), 2.34 (3H, s, CH₃), 1.52 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 166.0 (C=O), 156.3 (C=), 152.6, 143.4, 139.4, 130.5, 128.7, 128.6, 127.3, 126.3, 121.4, 121.1 (Ph), 112.0 (CH=), 55.4 (OCH₃), 48.5 (CH), 21.8 (CH₃), 21.6 (CH₃), 19.4 (CH₃). IR_{νmax}: 3308.7, 2973.8, 2933.7, 1644.4, 1616.6, 1530.2, 1495.5, 1447.6, 1267.8, 1216.1, 1030.2, 864.3, 760.9 cm⁻¹. EI-HRMS: calculado para (C₂₀H₂₃NO₂), 309.1729; encontrado, 309.1705.

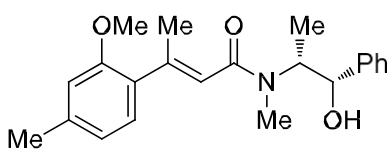
(Z)-N-((S)-1-feniletil)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenamida (66)



El compuesto **66** se preparó a partir del Ácido (*Z*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenóico **64** (0.55 g, 2.37 mmol), DCC (0.59 g, 2.84 mmol), DMAP (0.29 g, 2.37 mmol) y (*S*)-metilbencilamina (0.34 g, 0.37 mL, 2.84 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto **66** en un rendimiento del 45% (0.33 g, 1.07 mmol) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +30.5$ (c 1.18, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.17 (3H, m, Ph), 6.95 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.88-6.86 (2H, m, Ph), 6.76 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.64 (1H, s, Ph), 5.97 (1H, q, *J* = 1.5 Hz, CH=), 5.67 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, NH), 4.90 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, CH), 3.70 (3H, s, OCH₃),

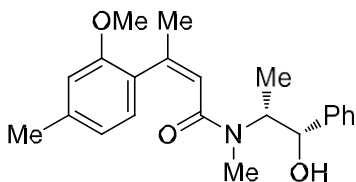
2.36 (3H, s, CH₃), 2.05 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, CH₃), 1.15 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 166.0 (C=O), 155.2 (C=), 144.3, 143.1, 139.5, 128.6, 128.3, 127.0, 126.3, 126.0, 124.3, 121.7 (Ph), 112.0 (CH=), 55.3 (OCH₃), 48.3 (CH), 26.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃). IR_{νmax}: 3314.6, 2932.3, 1618.5, 1534.9, 1224.1, 1044.8, 865.5, 817.6. cm⁻¹.

(*E*)-*N*-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilbutenamida (69)



El compuesto **69** se preparó a partir del Ácido (*E*)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenoico **63** (0.71, 3.47 mmol), DCC (0.86 g, 4.16 mmol), DMAP (0.42 g, 3.47 mmol) y (1*S*,2*R*)-(+)-efedrina (0.68 g, 4.16 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto **69** en un rendimiento del 54.3% (0.67 g, 1.88 mmol) como un líquido transparente. $[\alpha]_D^{25} = +85.2$ (c 1.1, CHCl₃). RMN ¹H (3.5:1, relación de rotámeros, el asterisco denota los picos del rotámero minoritario, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (8H, m, Ph), 7.04 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.88* (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.71 (1H, s, Ph), 6.64* (1H, d, $J = 7.0$ Hz, Ph), 6.63* (1H, s, Ph), 5.96 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, CH=), 5.25* (1H, s, CH=), 4.75 (1H, s, CHPh), 4.56 (1H, sa, OH), 4.53* (1H, d, $J = 7.0$ Hz, CHPh), 4.15* (1H, dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, CHCH₃), 4.05 (1H, m, CHCH₃), 3.80 (3H, s, CH₃), 3.72* (3H, s, CH₃), 2.67* (3H, s, CH₃), 2.55 (3H, s, CH₃), 2.34 (3H, s, CH₃), 2.30* (3H, s, CH₃), 2.13 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, CH₃), 2.02* (3H, d, $J = 1.0$ Hz, CH₃), 0.95 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.70* (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃). RMN ¹³C (3.5:1, relación de rotámeros, el asterisco denota los picos del rotámero minoritario, 125 MHz, CDCl₃) 170.7, 169.1* (C=O), 155.9 (C=), 143.6, 141.8, 141.4*, 139.4, 139.0*, 129.4*, 129.2, 128.4*, 128.0, 127.2, 126.6*, 126.2, 122.1*, 122.0, 121.1*, 121.0 (Ph), 111.6, 111.3* (C=), 76.6, 76.5* (CHPh), 59.3, 58.4* (CH), 55.2, 55.0* (CH₃), 34.7, 34.0* (CH₃), 27.6*, 24.2 (CH₃), 23.8*, 21.6 (CH₃), 13.5*, 11.8 (CH₃). IR_{νmax}: 3417.3, 3324.8, 2926.3, 2851.8, 1592.4, 1453.3, 1249.6, 1045.8, 823.2, 767.6, 703.0 cm⁻¹.

(Z)-N-((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilbutenamida (70)



El compuesto **70** se preparó a partir del Ácido (Z)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-butenoico **64** (0.47 g, 2.30 mmol), DCC (0.57 g, 2.76 mmol), DMAP (0.28 g, 2.30 mmol) y (1S,2R)-(+)-efedrina (0.46 g, 2.76 mmol) de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto **70** en un rendimiento del 72% (0.59 g, 1.67 mmol) como un sólido blanco. Punto de fusión 100.8° C, $[\alpha]_D^{25} = +32.7$ (c 1.4, CHCl₃). RMN¹H (2:1, relación de rotámeros, el asterisco denota los picos del rotámero minoritario, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (2H, d, J = 7.5 Hz, Ph), 7.34-7.24 (6H, m, Ph), 7.05 (1H, d, J = 7.5 Hz, Ph) 7.02* (1H, d, J = 7.5 Hz, Ph), 6.74 (2H, d, J = 7.5 Hz, Ph), 6.72* (1H, s, Ph), 6.71 (1H, s, Ph), 5.98 (1H, s, CH=), 5.77* (1H, s, CH=), 4.91 (1H, s, CHPh), 4.73 (1H, sa, OH), 4.64* (1H, m, CHPh) 4.48 (1H, m, CHCH₃), 4.36* (1H, m, CHCH₃), 3.81* (3H, s, CH₃), 3.80 (3H, s, CH₃), 2.85* (3H, s, CH₃), 2.80 (3H, s, CH₃), 2.37* (3H, s, CH₃), 2.35 (3H, s, CH₃), 2.18 (3H, s, CH₃), 1.93* (3H, s, CH₃), 1.34* (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.25 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃). RMN ¹³C (2:1, relación de rotámeros, el asterisco denota los picos del rotámero minoritario, 125 MHz, CDCl₃) 170.3, 169.0 (C=O), 156.4 (C=), 146.6, 144.2, 141.8, 139.3, 139.0, 129.7, 129.6*, 128.7, 128.5*, 128.2, 128.6, 127.5*. 126.4, 126.3*, 122.8*, 122.0, 121.1, 121.0* (Ph), 112.0*, 111.7 (C=), 76.7, 76.6* (CHPh), 58.5, 58.3* (CHCH₃), 55.4, 55.3* (CH₃), 34.0 (CH₃), 27.6*, 21.6 (CH₃), 19.5*, 19.4 (CH₃), 14.4, 12.1(CH₃). IR_{max}: 3216.1, 2938.3, 1607.4, 1576.5, 1466.9, 1408.3, 1284.8, 1257.8, 1165.2, 1037.9, 835.8, 729.3 cm⁻¹.

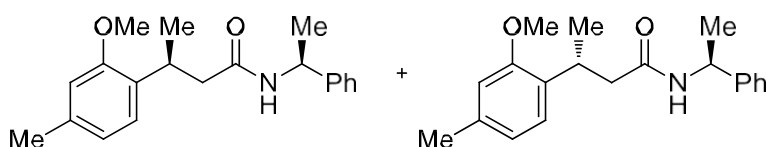
6.3- Procedimiento general para la hidrogenación de 3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilbutenamidas.

En un matraz de bola seco de 50 mL provisto de barra magnética se preparó una solución del correspondiente 3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilbutenamida (1 equiv) en etanol anhidro (15 mL) y se adicionó Pd/C (20% peso). Se colocó el matraz con

el equipo de hidrogenación, se eliminó la atmósfera por medio de vacío sustituyéndola por atmósfera de H₂ y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y se concentró al vacío, obteniéndose el producto deseado como una mezcla diastereomérica.

(*R/S*)-3-3(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-[(*S*)-1-feniletíl]butanamida (67, 68).

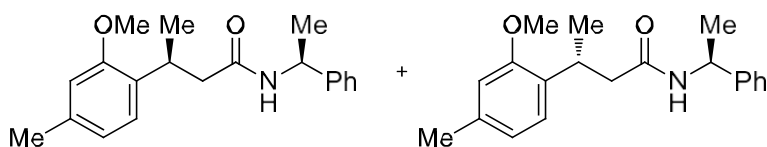
Obtención A



Los compuestos **67** y **68** se prepararon a partir del (*E*)-*N*-[(*S*)-1-feniletíl]-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-

butenamida **65** (0.70 g, 2.27 mmol) y de Pd/C (0.14 g, 20% peso) de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **67** y **68** como una mezcla diastereomérica con una relación **55/45 (67/68)**. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 85:15) obteniéndose los productos **67** y **68** ambos como sólidos blancos en un rendimiento del 98% (0.69 g, 2.22 mmol).

Obtención B

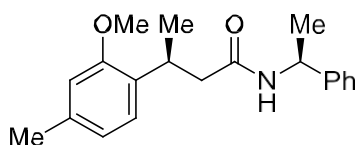


Los compuestos **67** y **68** se prepararon a partir del (*Z*)-*N*-[(*S*)-1-feniletíl]-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-

butenamida **66** (0.50 g, 1.62 mmol) y de Pd/C (0.10 g, 20% peso) de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **67** y **68** como una mezcla diastereomérica con una relación **53/47 (67/68)**. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente

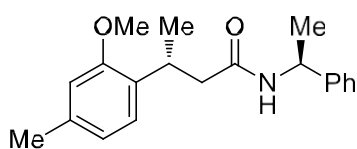
hexano:AcOEt, 85:15) obteniéndose los productos **67** y **68** ambos como sólidos blancos en un rendimiento del 98% (0.49 g, 1.59 mmol).

3S-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-N-[(S)-1-feniletil]butanamida (**67**).



Producto **67** rendimiento 50% (0.35 g, 1.13 mmol), como un sólido blanco. p.f. = 94 °C, $[\alpha]_D^{25} = -29.74$ (c 0.95, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.13 (3H, m, Ph), 7.03 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, Ph), 6.97 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 6.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph), 6.56 (1H, s, Ph), 5.64 (1H, sa, NH), 4.96 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, CHN), 3.67 (3H, s, CH₃), 3.48 (1H, ddq, *J* = 8.0, 7.0, 7.0 Hz, CH), 2.51 (1H, dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, CH_aH_b), 2.33 (1H, dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, CH_bH_a), 2.26 (3H, s, CH₃), 1.27 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.19 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 171.1 (C=O), 156.5, 143.2, 137.2, 130.5, 128.5, 127.2, 127.1, 126.1, 121.5, 111.7 (Ph), 55.3 (CH₃), 48.3 (CHN), 44.3 (CH₂), 30.4 (CH), 21.7 (CH₃), 21.5 (CH₃), 20.7 (CH₃); IR_{max}: 3332.6, 2965.3, 2934.4, 1638.2, 1514.7, 1456.9, 1412.1, 1257.8, 1182.2, 1131.3, 1034.8, 818.8, 757.1 cm⁻¹.

3R-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-N-[(S)-1-feniletil]butanamida (**68**).

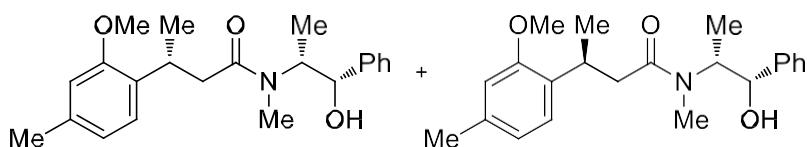


Producto **68** rendimiento 40% (0.28 g, 0.91 mmol), como un sólido blanco. p.f. = 96 °C, $[\alpha]_D^{25} = -30.6$ (c 1.04, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.12 (3H, m, Ph), 7.00 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, Ph), 6.96 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.65 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, Ph), 6.56 (1H, s, Ph), 5.72 (1H, sa, NH), 4.95 (1H, dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, CHN), 3.65 (3H, s, CH₃), 3.48 (1H, ddq, *J* = 8.0, 7.0, 7.0 Hz, CH), 2.51 (1H, dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, CH_aH_b), 2.33 (1H, dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, CH_bH_a), 2.26 (3H, s, CH₃), 1.24 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.16 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃) RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 171.2 (C=O), 156.4, 143.3, 137.2, 130.6, 128.5, 127.1, 127.0, 126.1, 121.5, 111.6 (Ph), 55.2 (CH₃), 48.3 (CHN), 44.3 (CH₂), 30.0 (CH), 21.5 (CH₃), 21.4 (CH₃), 20.8 (CH₃);

IR_νmax: 3295.5, 2956.8, 2926.7, 1629.0, 1541.0, 1492.4, 1452.3, 1139.8, 1035.6, 747.8 cm⁻¹.

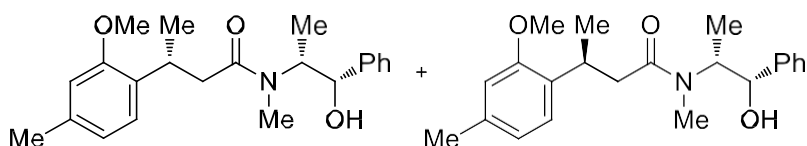
(*R/S*)-*N*-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropanil)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-metilbutanamida (71**, **72**)**

Obtención A



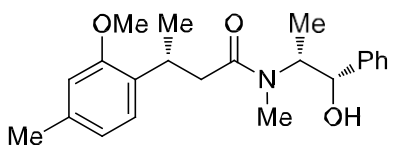
Los compuestos **71** y **72** se prepararon a partir del (*E*)-*N*-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilbutenamida **69** (0.75 g, 2.13 mmol) y de Pd/C (0.16 g, 20% peso) de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **71** y **72** como una mezcla diastereomérica con una relación **60/40** (**71/72**). El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 85:15) obteniéndose los productos **71** y **72** ambos como sólidos blancos en un rendimiento del 98% (0.74 g, 2.08 mmol).

Obtención B



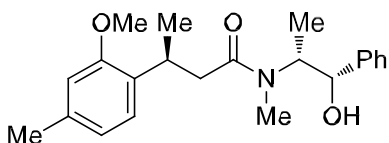
Los compuestos **71** y **72** se prepararon a partir del (*Z*)-*N*-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilbutenamida **70** (0.59 g, 1.67 mmol) y de Pd/C (0.12 g, 20% peso) de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **71** y **72** como una mezcla diastereomérica con una relación **40/60** (**71/72**). El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano:AcOEt, 85:15) obteniéndose los productos **71** y **72** ambos como sólidos blancos en un rendimiento del 98% (0.58 g, 1.64 mmol).

(3R)-N-((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-N-metilbutanamida (71)



Producto **71** rendimiento 60% (0.45 g, 1.28 mmol), como un sólido blanco. p.f. = 109.4 °C, $[\alpha]_D^{25} = +62.0$ (c 1.37, CHCl₃). RMN ¹H (4:1, relación de rotámeros, el asterisco denota los picos del rotámero minoritario, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.22 (5H, 5H*, m, Ph), 7.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.95* (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.71* (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.68 (1H, s, Ph), 6.65* (1H, s, Ph), 4.80 (1H, sa, CHPh), 4.63* (1H, d, $J = 7.5$ Hz, CHPh), 4.46 (1H, m, CHN), 4.17* (1H, dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, CHN), 3.81 (3H, s, CH₃), 3.77* (3H, s, CH₃), 3.55 (1H, m, CH), 3.37* (1H, m, CH), 2.82* (3H, s, CH₃), 2.70 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, CH_aH_b), 2.63 (3H, s, CH₃), 2.47* (1H, dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz, CH_bH_a), 2.36 (1H, dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, CH_aH_b), 2.34 (3H, s, CH₃), 2.32* (3H, s, CH₃), 1.91* (1H, dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, CH_bH_a), 1.28* (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.27 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.15 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.04* (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃). RMN ¹³C (4:1, relación de rotámeros, el asterisco denota los picos del rotámero minoritario, 125 MHz, CDCl₃) 174.6, 174.4* (C=O), 156.7, 156.6*, 142.2*, 141.7, 137.2, 137.0*, 131.5*, 131.1, 128.5, 128.1*, 128.0, 127.4, 127.1, 126.8*, 126.4, 126.0*, 121.2, 121.1, 111.5, 111.3* (Ph), 77.4, 76.2* (CHPh), 55.2, 55.0* (CH₃), 41.4, 41.0* (CH₂), 33.3 (CHN), 30.2, 29.8* (CH₃), 21.5, 21.4* (CH₃), 19.7, 19.1* (CH₃), 15.0*, 12.0 (CH₃); IR_{νmax}: 3370.4, 2924.4, 1610.4, 1451.5, 1404.4, 1255.5, 1121.3, 1037.9, 813.4, 726.2 cm⁻¹.

(3S)-N-((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropanil)-3-(2-metoxi-4-metilfenil)-N-metilbutanamida (72)



Producto **72** rendimiento 40% (0.30 g, 0.85 mmol), como un sólido blanco. p.f. = 132-134 °C, $[\alpha]_D^{25} = +57.0$ (c 0.94, CHCl₃). RMN ¹H (4:1, relación de rotámeros, el asterisco denota los picos del rotámero minoritario, 500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.24 (5H, 5H*, m, Ph), 7.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 7.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.88* (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ph), 6.67 (1H, s, Ph), 6.65* (1H, s, Ph), 4.83 (1H, dd, $J = 3.0, 3.0$ Hz, CHPh), 4.70* (1H, dd, $J =$

7.5, 3.0 Hz, CHPh), 4.48* (1H, sa, OH), 4.40 (2H, sa, CHN, OH), 4.17* (1H, dq, $J=7.0, 7.0$ Hz, CHN), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.78 * (3H, s, CH₃), 3.62 (1H, m, CH), 3.42* (1H, m, CH), 2.83* (3H, s, CH₃), 2.68 (3H, s, CH₃), 2.64 (1H, dd, $J=14.5, 5.2$ Hz, CH_aH_b), 2.40 (1H, dd, $J=14.5, 9.0$ Hz, CH_bH_a), 2.33 (3H, s, CH₃), 2.32 (3H, s, CH₃), 1.32* (3H, d, $J=7.0$ Hz, CH₃), 1.26 (3H, d, $J=7.0$ Hz, CH₃), 1.17 (3H, d, $J=7.0$ Hz, CH₃), 1.12* (3H, d, $J=7.0$ Hz, CH₃). RMN ¹³C (4:1, relación de rotámeros, el asterisco denota los picos del rotámero minoritario, 125 MHz, CDCl₃) 174.3, 172.3* (C=O), 156.8, 156.7*, 142.3*, 142.0, 137.1, 136.7*, 131.4*, 131.2, 128.4*, 128.1, 127.4, 127.0, 126.6*, 126.4, 126.1, 121.1, 121.0*, 111.5, 111.3* (Ph), 77.2, 76.1* (CHPh), 55.2, 52.1* (CH₃), 41.3, 39.8* (CH₂), 33.5 (CHN), 30.0, 28.3* (CH₃), 21.4 (CH₃), 19.7, 19.6* (CH₃), 14.5*, 12.0 (CH₃). IR_{νmax}: 3259.4, 2917.3, 1600.6, 1444.3, 1251.2, 1109.6, 1035.1, 804.4, 752.8 cm⁻¹.

Bibliografía

7- Bibliografía

- 1- Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; McConnell, O. J.; Kohmoto, S.; McCarthy, P. J. *J. Nat. Produc.* **1987**, *50*, 976-978.
- 2- McEnroe, F. J.; Fenical, W. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1661.
- 3- a) Ono, M.; Ogura, Y.; Hatogai, K.; Akita, H. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 1829-1832; b) Ono, M.; Ogura, Y.; Hatogai, K.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1581-1585.
- 4- Fungati, C.; Serra, S. *J. Chem Soc., Perin Trans. 1*, **2000**, 3758-3764.
- 5- Kim, S.-G.; Kim, J.; Jung, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2437-4239.
- 6- Ghisalberti, E.L.; Jefferies, P.R.; Stuart, A.D. *Aust. J. Chem.*, **1979**, *32*, 1627-1630.
- 7- Hagiwara, H.; Okabe, T.; Ono, H.; Kamat, V. P.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 895-900.
- 8- Lu, J.; Xie, X.; Chen, B.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 1435-1438.
- 9- Kamal, A.; Malik, M. S.; Shaik, A. A.; Azeeza, S. *Tetrahedron asymmetry*, **2007**, *18*, 2547-2553.
- 10- Green, J. C.; Jiménez-Alonso, S.; Brown, E. R.; Pettus, T. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5500-5503.
- 11- Serra, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **2011**, *22*, 619-628.
- 12- Aggarwal, V. K.; Ball, L. T.; Carobene, B. S.; Connelly, R. L.; Hesse, M. J.; Partridge, B. M.; Roth, P.; Thomas, S. P.; Webster, M. P. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9230-9232.