



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Posgrado en Ciencias Químicas

Tesis de Maestría

Epoxidación tándem de haloamidas quirales

para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

José Gahel Lerma Gaxiola

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. David Miguel Aparicio Solano

ASESOR DE TESIS:

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Diciembre, 2022

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Química Orgánica básica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección del Dr. David Miguel Aparicio Solano y la asesoría del Dr. Joel Luis Terán Vázquez, profesores investigadores adscritos al Centro de Química de la BUAP.

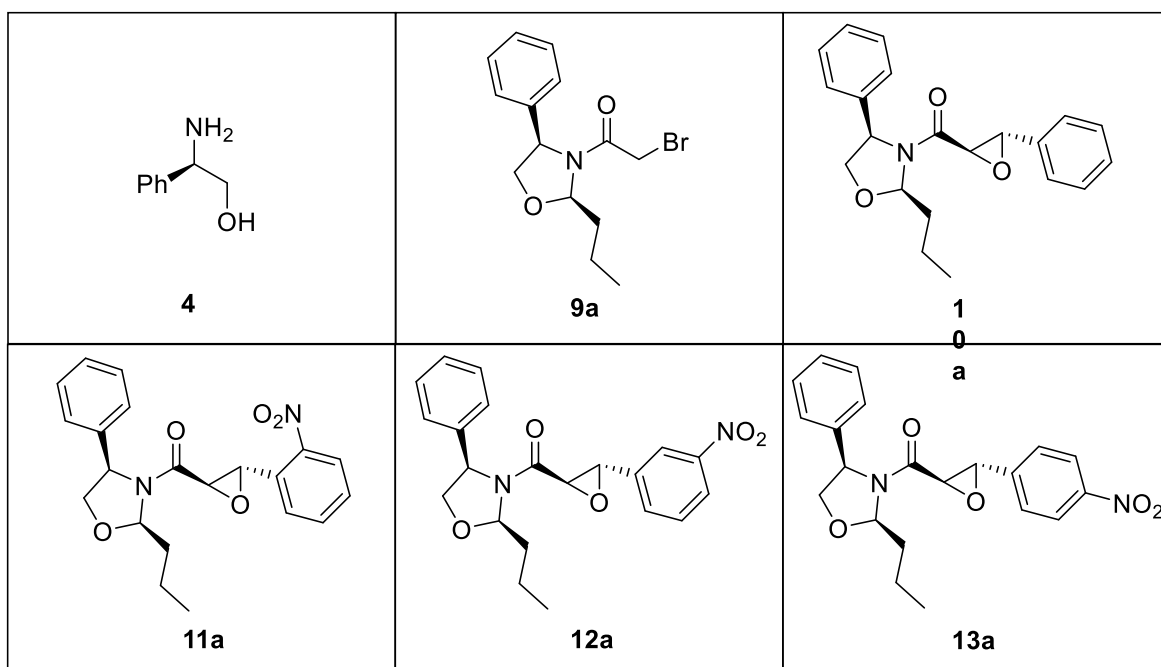
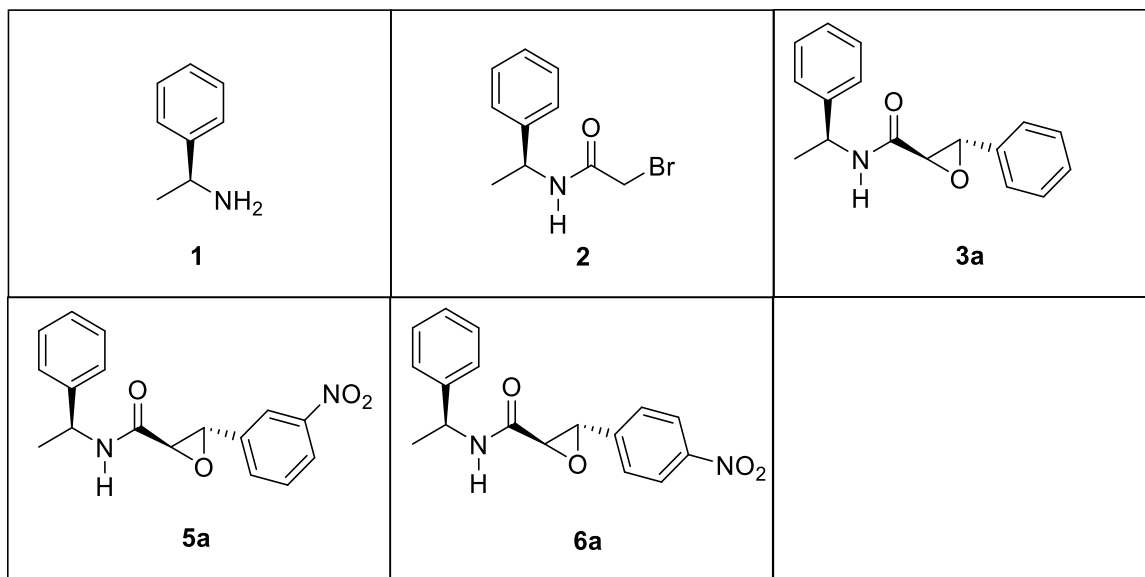
Agradecimientos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de maestría recibida, con el número de registro: 1037390.



Abreviaturas

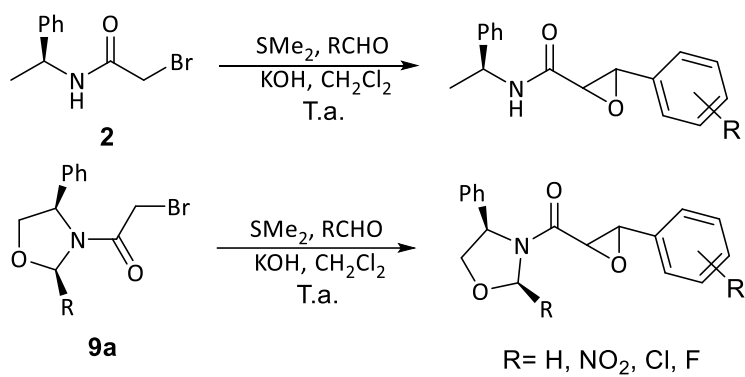
anh	Anhidro
Bn	Bencilo
CCF	Cromatografía en capa fina
DCM	Diclorometano
ee	Exceso enantiómero
Equiv.	Equivalentes
Exp.	Experimento
g	Gramos
h	Horas
min.	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo
ppm	Partes por Millón
<i>rd</i>	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
T	Temperatura
T.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
ac	Acuoso
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Pr	Propilo
s	Señal simple
d	Señal doble
t	Señal triple
mp	Materia prima

Índice de compuestos



Resumen

En este trabajo se presenta una metodología para la generación de amidas glicídicas quirales a partir de haloamidas quirales derivadas de la (*S*)-feniletilamina y de la 1,3-oxazolidinona derivada del (*R*)-fenilglicinol, lo novedoso del método es que las amidas glicídicas son generadas de una manera tándem a partir de las bromo amidas al tratarlas *in-situ* con sulfuro de dimetilo en diclorometano, hidróxido de potasio y el correspondiente aldehído, se accedió en buenos rendimientos químicos y estereoquímicos los productos deseados.

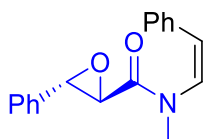


Índice General

1. Introducción.....	10
2. Antecedentes	16
3. Objetivos	25
Objetivo general:	25
Objetivos particulares:	25
4. Discusión de resultados	26
Síntesis de epoxiamida derivada de (<i>R</i>)-(-)-feniletilamina	26
Síntesis diastereoselectiva de 1-3-oxazolidina quiral derivada de butiraldehído con benzaldehído.....	35
5. Conclusiones	46
6. Parte experimental	47
A. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	54

1. Introducción

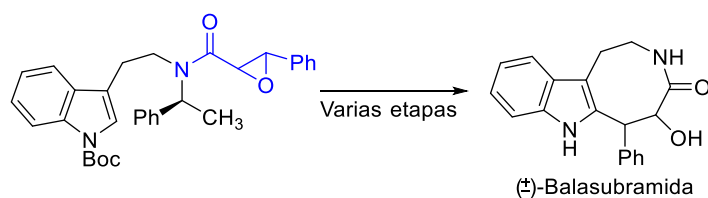
Las amidas glicídicas son encontradas frecuentemente en compuestos con alguna actividad farmacológica útil para el hombre, por ejemplo el (-)-SB204900 es un compuesto nitrogenado utilizado en el tratamiento de la pérdida de memoria¹ (Figura 1).



(-)-SB204900

Figura 1.

Además, las amidas glicídicas también son importantes debido a que son utilizadas como intermediarios versátiles en la síntesis de compuestos con actividad farmacológica, por ejemplo, las han utilizado en la síntesis de la (±)-balasubramida que es un alcaloide con actividad antimalárica (Esquema 1).²



Esquema 1. Síntesis de la (±)-balasubramida.

Es por ello que podemos encontrar en la bibliografía numerosos métodos para la generación de las amidas glicídicas, entre ellos están; la oxidación de amidas α,β -insaturadas,³ la oxidación directa de alilaminas terciarias,⁴ la condensación de Darzens de una haloacetamida,⁵ β -diazoacetamidas,⁶

¹ Yang, L.; Deng, G.; Wang, D.; Huang, Z.; Jie-Ping Zhu, J.; and Wang, M. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1387.

² Fuentes, L.; Hernández-Juarez, M.; Terán, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett*, **2013**, 24, 878.

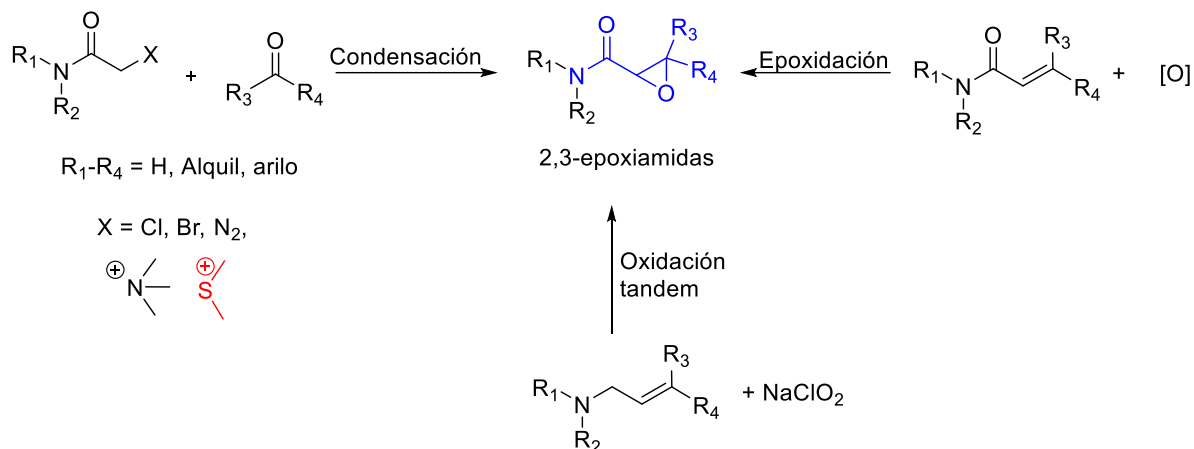
³ Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesika, V.; Tosaki, S.-Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14544.

⁴ Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 5515.

⁵ K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1845.

⁶ He, Li.; Liu, W. J.; Ren, L.; Lei, T.; Gong, L. Z. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 1123; Doyle, M. P.; Mckerverey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, NY, **1998**; Liu, W.-J.; Lv, B.-D.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int., Ed.* **2009**, 48, 6503.

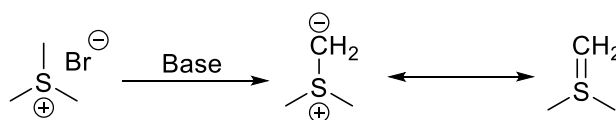
imonioacetamidas⁷ con compuestos carbonílicos o por condensación de un iluro de azufre amídico estabilizado⁸ con un aldehído (Esquema 2).



Esquema 2. Métodos sintéticos para la preparación de 2,3-epoxiamidas (amidas glicídicas).

En esta tesis nos centraremos en el uso de iluros de azufre amídicos estabilizados debido a que han atraído gran atención ya que cuando reaccionan con aldehídos para dar amidas glicídicas estas se generan con una alta selectividad *trans*.⁹

Los iluros de azufre se generan del tratamiento de una sal de sulfonio con una base y pueden ser representados de la siguiente forma (Esquema 3).



Esquema 3. Estructuras resonantes de un iluro de azufre.

Los iluros de azufre pueden clasificarse con respecto a su estabilidad en:

- a) **Iluros no estabilizados**¹⁰. Estos iluros tienen sustituyentes alquílicos enlazados al átomo de carbono con carga negativa (Figura 2).

⁷ Herchl, R.; Stiftinger, M.; Waser, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 7021.

⁸ Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1828.

⁹ Valpuesta Fernandez, M.; Durante-Lanes, P.; Lopez-Herrera, F. J. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7911.

¹⁰ Trost, M.; Hammen, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 367.

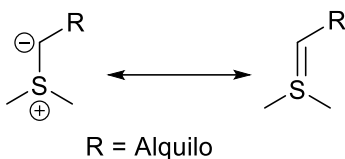


Figura 2. Iliuros no estabilizados.

- b) **Iliuros semi-estabilizados**¹¹. El carbanión está unido a un grupo bencílico o alílico, estabilización por hiperconjugación (Figura 3).

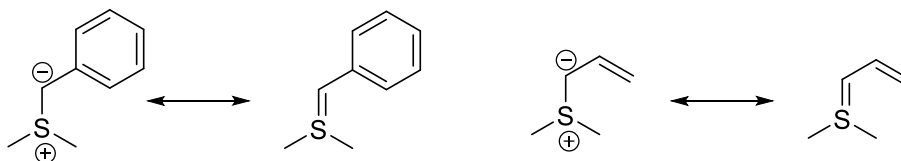


Figura 3. Iliuros semi-estabilizados.

- c) **Iliuros estabilizados**¹². El carbanión está unido a sustituyentes electroattractores como amidas, cetonas, entre otros, que estabilizan la carga negativa (Figura 4).

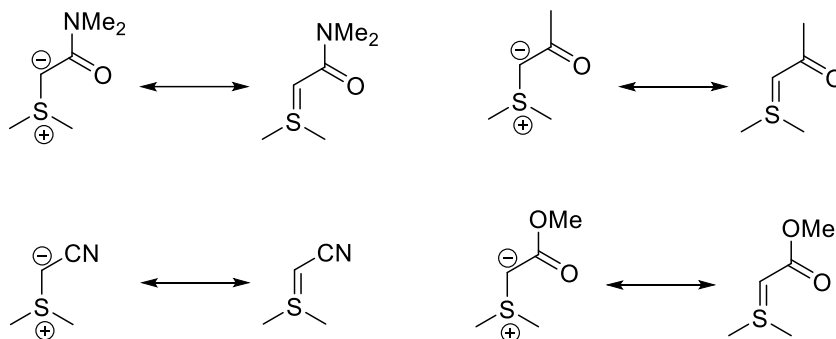


Figura 4. Iliuros estabilizados.

Por otra parte, existen otro tipo de reacciones que son conocidas como tándem que también son una poderosa herramienta en la síntesis de compuestos complejos, el único antecedente de reacciones tándem utilizando iluros de azufre es el reportado por Aggarwal al utilizar iluros de azufre semiestabilizados.¹³

¹¹ Aggarwal, V. K.; Richardson, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2003**, 2644.

¹² a) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3517. b) Borredon, E.; Clavellinas, F.; Delmas, M.; Gaset, A.; Sinisterra, J. V. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 501. c) Aggarwal, V. K.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron: Lett.*, **1998**, *39*, 8517. d) Zhou, YG.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, *1*, 77.

¹³ O. Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 1828.

A continuación, se describe más a detalle que son las reacciones tándem.

Reacciones Tándem

Las reacciones tándem son reacciones secuenciales en donde se mezclan todos los reactivos para dar lugar al producto final sin la necesidad de más adiciones, aislamientos (solo se realiza el aislamiento final del compuesto), siendo una de las herramientas más poderosas para la formación de enlaces C-C y en algunos casos formación de enlaces C-X (X=O, N, S). Se caracterizan por su alta estereoselectividad y por la forma sencillez al llevarlas a cabo.

Este tipo de reacciones permiten acceder a moléculas complejas en pocos pasos lo que contribuye a la conservación de nuestro entorno, por ejemplo, hay ahorro considerable en la cantidad de disolvente que se requiere tanto para llevar a cabo la reacción y así también como en el proceso de purificación de los productos en comparación con los procesos multietapas. Estas reacciones se han estudiado ampliamente en los últimos años y debido a sus favorables cualidades, serán probablemente procesos clave de la química orgánica.¹⁴

No es común que en el laboratorio se realicen reacciones secuenciales, sin embargo, la naturaleza las utiliza habitualmente y son comunes en las rutas enzimáticas. De esta manera, la naturaleza es muy selectiva y eficaz, ya que se rompen y generan varios enlaces sin el aislamiento de intermediarios. Este proceso aparece, por ejemplo, en la biosíntesis de alcaloides, terpenos y esteroides. Un ejemplo claro de ello es la ciclación del óxido de escualeno **7** para producir lanosterol **8**, el cual es un precursor en la síntesis de esteroides (Figura 5).

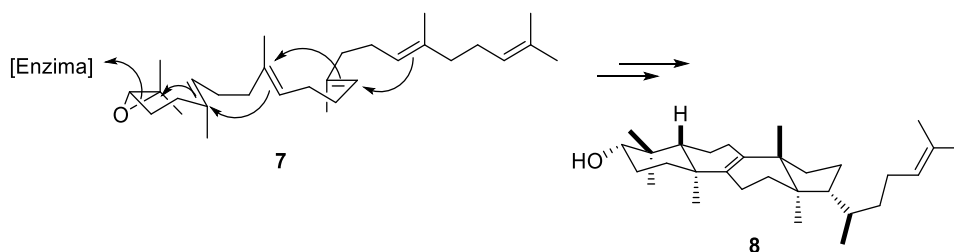


Figura 5. Ciclación del óxido de escualeno **7** para producir lanosterol **8**.

Los primeros reportes que hay sobre este tipo de reacciones fueron la reacción de ciclopropanación y de epoxidación de aldehídos α,β -insaturados llevados a cabo por el equipo de Macmillan y de

¹⁴ Van Tamelen, E.E.; Willet, J.D.; Clayton, R.B.; Lord, K. *E. J. Am chem. Soc.* **1966**, *88*, 4752. b) Corey, E.J.; Russey, W.E.; Ortiz de Montellano, P.R. *ibid.* **1966**, *88*, 4750. c) Corey, E.J.; Virgil, S.C. *ibid.* **1991**, *113*, 4025. d) Corey, E.J.; Virgil, S.C.; Liu, D.R.; Sarshar, S. *ibid.* **1992**, *114*, 1524.

Jorgensen, respectivamente.¹⁵ En ambos ensayos tras la adición nucleofílica del reactivo a través de una activación *vía* ión iminio, tiene lugar un ataque intramolecular (*vía* enamina) con expulsión del grupo saliente que conduce a la formación de un ciclopropano o epóxido (Figura 6).

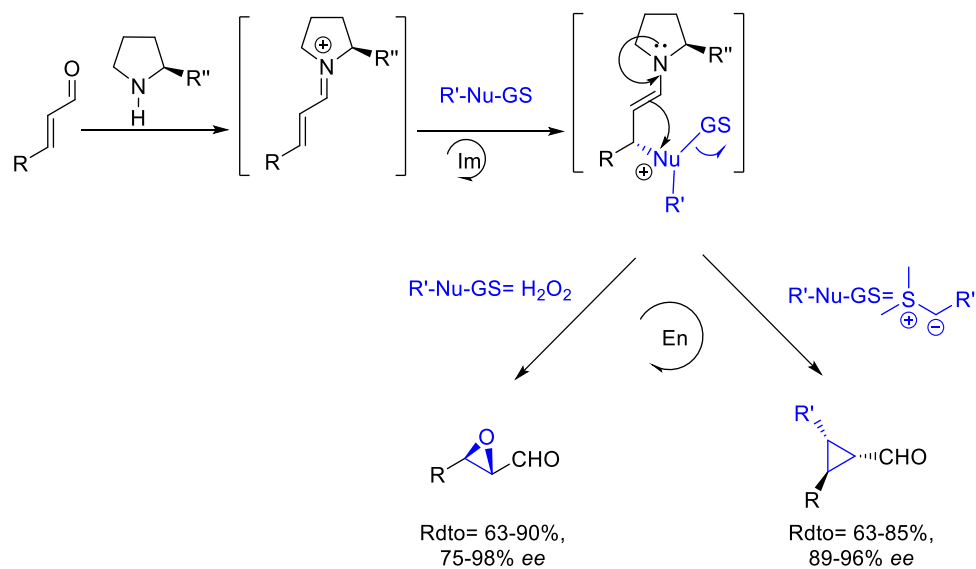


Figura 6. Reacciones de epoxidación y ciclopropanación.

La activación ión iminio/enamina de aldehídos α,β -insaturados en combinación con la adición de nucleofílico y electrofílico fue estudiada simultáneamente por los grupos y representan los primeros ejemplos de reacciones multicomponentes organocatalíticas (Figura 7).¹⁶

¹⁵ a) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240; b) Maringo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jorgensen, K. A. *J. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.

¹⁶ a) Mario, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710. b) Huang, Y.; Waiji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.

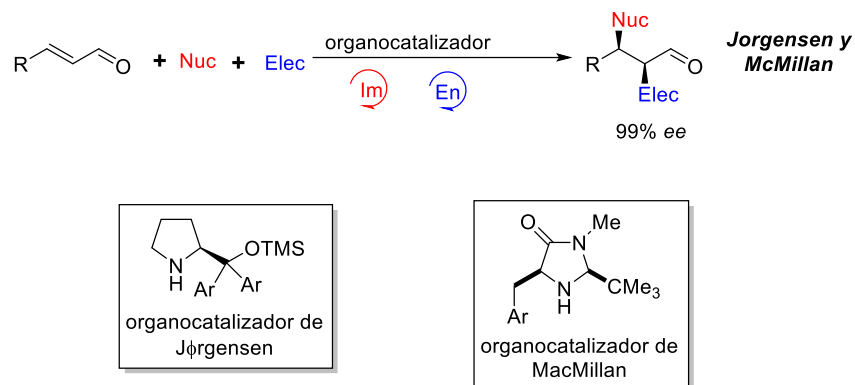


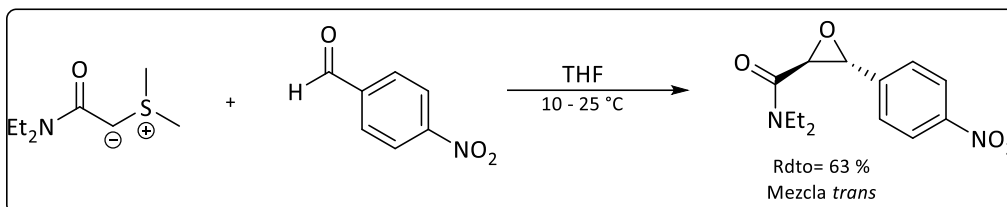
Figura 7. Activación secuencial de un aldehído α,β -insaturado.

Debido a la importancia que han adquirido este tipo de reacciones y aprovechando la experiencia que nuestro grupo de investigación tiene en el uso de aminas quirales enantiopuras en la síntesis estereocontrolada de diversos intermediarios sintéticos, nos vimos motivados en utilizar haloamidas derivadas del (*R*)-feniletilamina y del (*R*)-fenilglicinol en reacciones tándem, específicamente en reacciones secuenciales de generación de sal de sulfonio-iluro estabilizado-epoxidación asimétrica, es por ello que en el siguiente capítulo se describen algunos de los antecedentes más relevantes sobre la epoxidación asimétrica utilizando ilures de azufre estabilizados y un ejemplo de reacción tándem.

2. Antecedentes

La síntesis de las *trans*-2,3-epoxiamidas (llamadas también amidas glicídicas), consiste en hacer reaccionar aldehídos con iluros de azufre estabilizados.

El primer reporte que se tiene sobre el uso de iluros de azufre estabilizados es el de Ratts y colaboradores¹⁷ que en 1965 describieron que al hacer reaccionar al *N,N*-dietil-2-(dimetilsulfuraniluro) acetamida con *p*-nitrobenzaldehído podían acceder a las correspondientes *trans* epoxiamidas exclusivamente (Esquema 1).

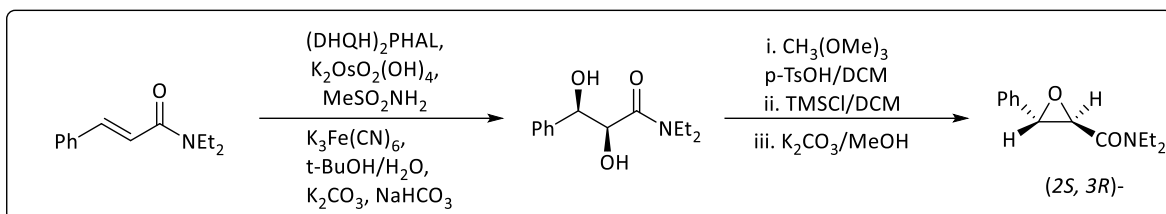
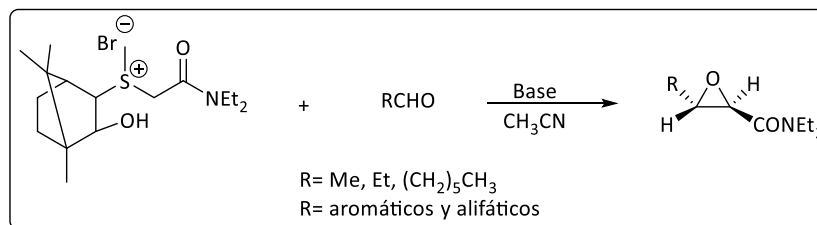


Esquema 1. Síntesis de epoxiamida en condiciones a t.a.

Dai y colaboradores¹⁸ en 1999, reportaron la síntesis enantioselectiva de *trans*-2,3-epoxiamidas, las cuales fueron preparadas por la reacción de aldehídos con iluros de sulfonio amídicos quirales derivados del alcanfor. La sal resultante la hicieron reaccionar con aldehídos aromáticos y alifáticos, en un sistema de transferencia de fase sólido-líquido usando como base KOH y acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente obteniendo las *trans* epoxiamidas quirales en rendimientos químicos del 49-96% y excesos enantioméricos de bajos a moderados (10.9% a 71.4%). La configuración absoluta como (2*R*,3*S*)- la determinaron por comparación de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless de la correspondiente amida α,β -insaturada (Esquema 2).

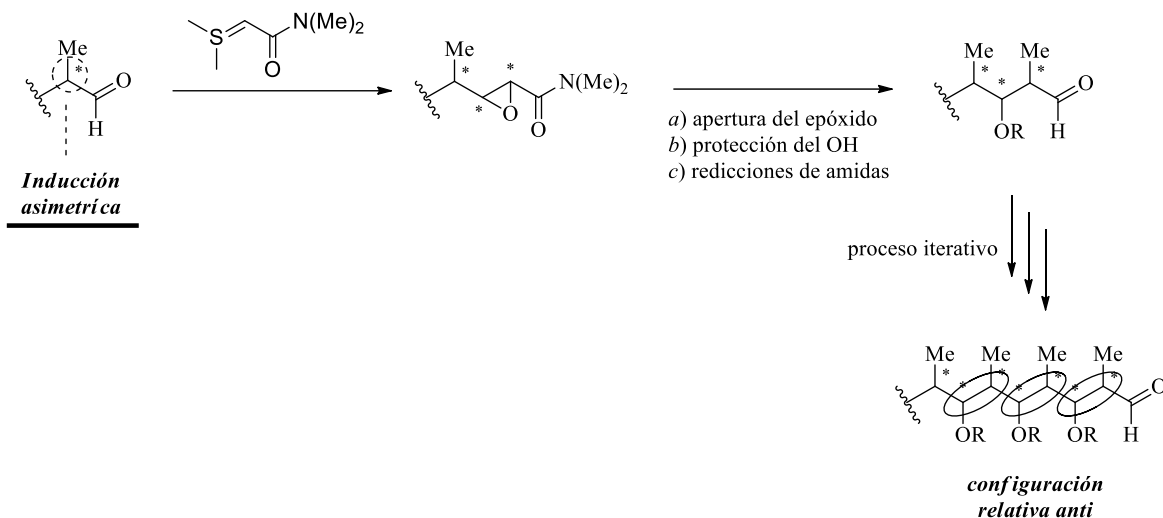
¹⁷Ratts, K. W.; Yao, A. N. Chem. Resonance-Stabilized Sulfonium Ylids, **1965**, 31, 168.

¹⁸ Teruaki Mukaiyama, Takeshi Takeda, y Masaaki Osaki, " Asymmetric Synthesis Based on (*Z*)-(2 *R*, 3 *S*)-6-Benzylidene-3,4-Dimethyl-5,7-Dioxo-2-Phenylperhydro-1,4-Oxazepine. Synthesis of Optically Active 3-Substituted 3-Phenylpropionic Acids ", *Chemistry Letters*, 6.10 (1977), 1165–68
<<https://doi.org/10.1246/cl.1977.1165>>.



Esquema 2. Síntesis de epoxiamidas quirales con la utilización de iluros sulfonio amídicos.

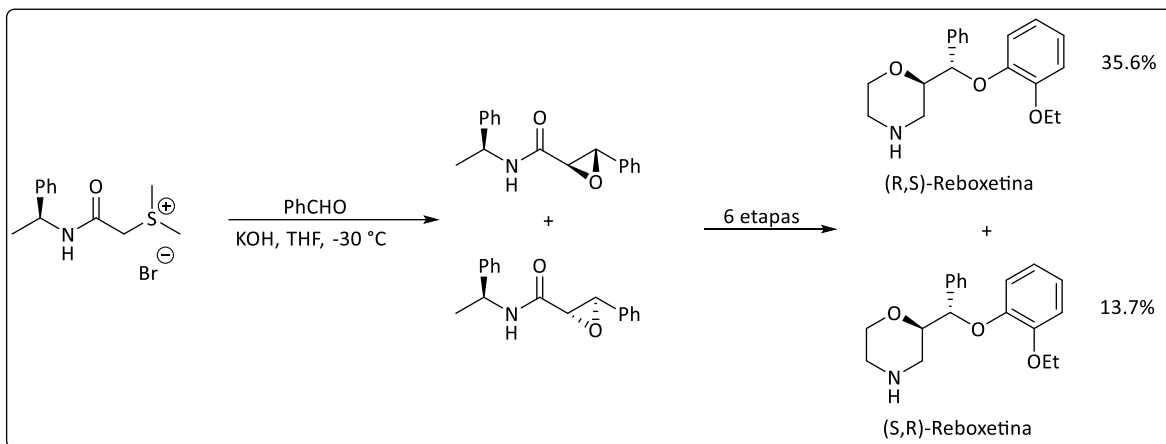
Sarabia,^[5] reportó en el 2008 la síntesis estereoselectiva de cadenas de polipropionato al usar reacciones de iluros de azufre estabilizados amidícos al hacerlos reaccionar con aldehídos quirales. Su estrategia sintética general consistió en emplear un aldehído quiral inicial que después reaccionaría con un iluro de azufre, la estereoselectividad fue dada por la presencia del centro asimétrico en la posición α al aldehído. La amida glicídica resultante se trató con un reactivo organocuprato para provocar la apertura del epóxido, seguida de la protección del alcohol resultante y la remoción de la amida con un hidruro para generar el correspondiente aldehído, este a su vez estaría listo para una segunda secuencia de reacciones con el mismo iluro de azufre dando al acceso a la cadena del polipropionato, cuya estereoquímica fue una consecuencia de la inducción asimétrica producida por el aldehído quiral de partida junto con la selectividad *trans* producida por el iluro de azufre, proporcionando la configuración anti relativa entre los centros quirales de la cadena del polipropionato resultante (Esquema 3).



Esquema 4: Síntesis general de cadenas de polipropionato por la química de los iluros de azufre

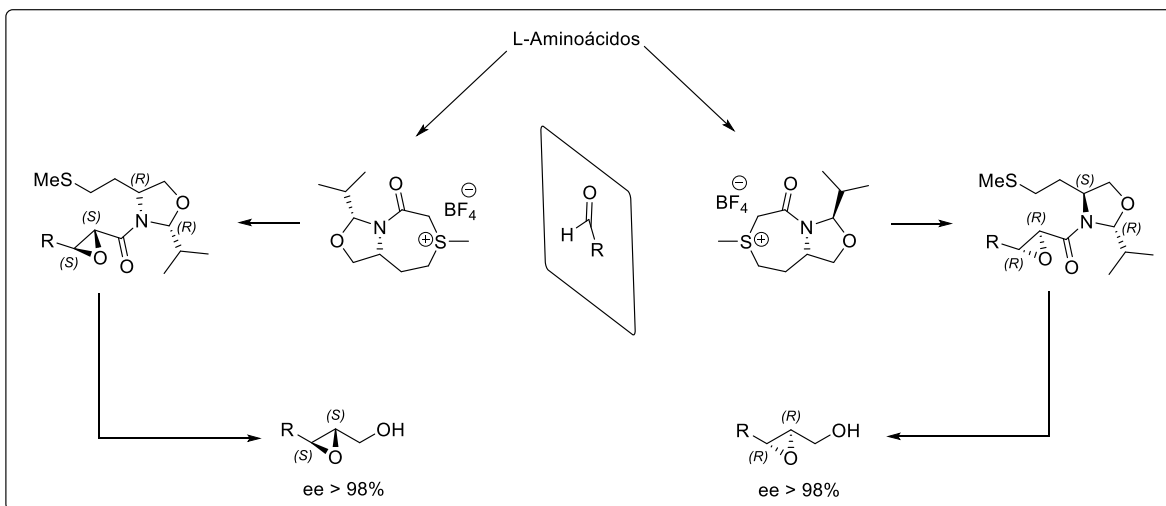
En el 2009 Terán y colaboradores,¹⁹ reportaron la síntesis diastereoselectiva de *trans*-epoxiamidas utilizando sales de sulfonio derivadas de (*S*)-(-)-feniletilamina al tratarlas con *t*-BuOK a una temperatura de -30° C y benzaldehído, utilizando como disolvente THF, con ello accedieron a la mezcla diastereomérica de epoxiamidas *trans* exclusivamente en una proporción 73:27, cabe mencionar que estas fueron inseparables por métodos cromatográficos. Finalmente, a partir de las amidas glicídicas obtenidas, estas fueron utilizadas en la síntesis total de la (*R,S*) y (*S,R*)-Reboxetina en un rendimiento de 36.5% y 13.7% respectivamente (Esquema 5).

¹⁹ David M. Aparicio, Joel L. Terán, et al., "Application of amide-stabilized sulfur ylide reactivity to the stereodivergent synthesis of (*R,S*)- and (*S,R*)-reboxetine", *Tetrahedron Asymmetry*, 20.23 (2009), 2764–68 <<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.12.004>>.



Esquema 5. Síntesis total de (*R,S*)-Reboxetina y (*S,R*)-Reboxetina con la utilización de iluros de zufre amídicos y la apertura de epoxiamidas quirales.

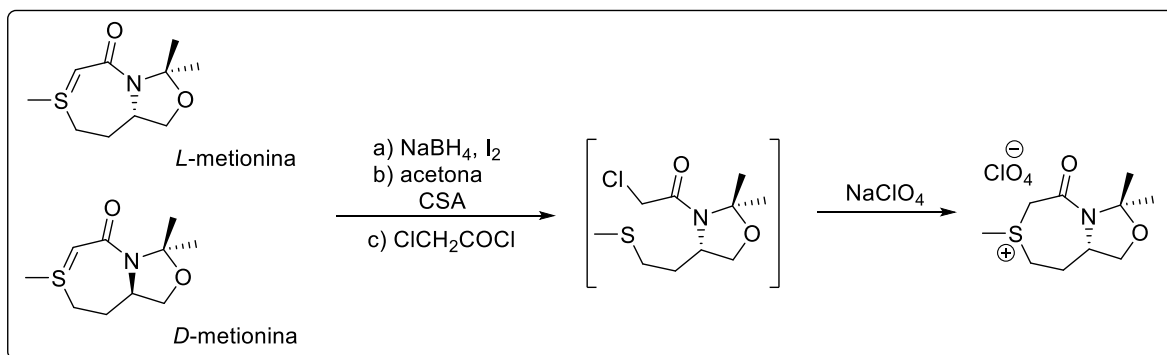
Por otro lado, Sarabia y colaboradores²⁰ reportan la síntesis de nuevos iluros de azufre amídicos cíclicos quirales, usando auxiliares quirales tipo Gleason, derivados de L-aminoácidos como L-Valina o L-Serina para la formación de epoxiamidas, teniendo excelentes rendimientos químicos y estereoquímicos con la utilización de aldehídos aromáticos, en cambio para aldehídos alifáticos, se reportan la formación de mezclas de epoxiamidas *cis* y *trans*. Además, los autores concluyeron que la configuración del carbono en la posición hemiaminal es el responsable del curso estereoquímico de la epoxidación (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de epoxialcoholes con la utilización de auxiliares quirales tipo Gleason.

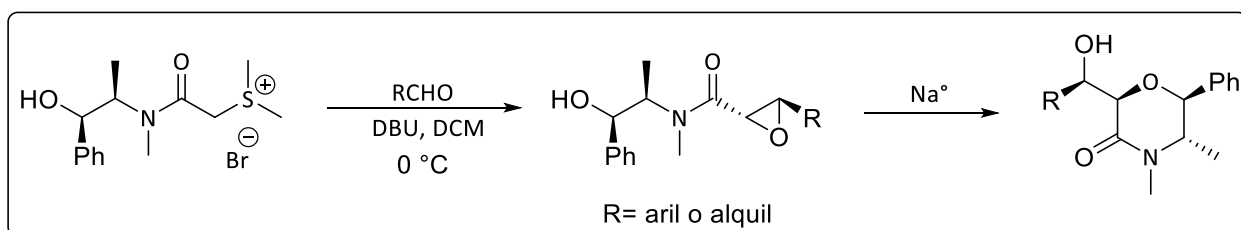
²⁰ Francisco Sarabia et al., "Cyclic sulfur ylides derived from gleason-type chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of epoxy amides", *Journal of Organic Chemistry*, 76.9 (2011), 3139–50 <<https://doi.org/10.1021/jo1025964>>.

Cabe mencionar que la síntesis del auxiliar quiral tipo Gleason utilizado en el grupo de Sarabia se requiere de un par de etapas a partir de la L- o D-metionina respectivamente (Esquema #), la sal de sulfonio generada la obtienen con un rendimiento global del 70%. Actualmente el auxiliar quiral Gleason ya es comercial y tiene un costo aproximado de \$1,500.00 pesos mexicanos por gramo de producto, por lo tanto, el uso de este auxiliar quiral presenta la desventaja es que su síntesis es complicada y el costo para obtenerlo es elevado (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de iluros de azufre quirales cíclicos tipo Gleason.

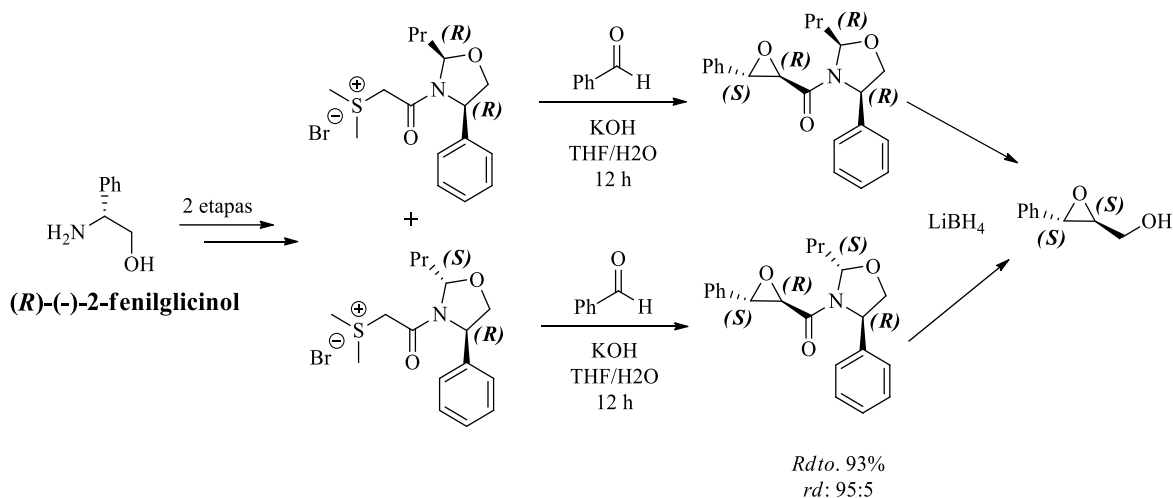
En el año 2012 nuestro grupo de investigación²¹ reportó la síntesis específica y altamente diastereoselectiva de 2,3- epoxiamidas *trans* utilizando el iluro de azufre amídico derivado de pseudoefedrina. Con diferencia de otros iluros de azufre, este iluro quiral reacciona con aldehídos aromáticos o alifáticos obteniendo exclusivamente las epoxiamidas *trans* en rendimientos químicos superiores al 75% y excesos diastereoméricos aproximadamente de 70 al 94%. El tratamiento de estas amidas glicídicas con sodio metálico promueve la síntesis de diversas morfolin-3-onas quirales a través de una reacción de ciclación apertura intramolecular 6-exo-tet (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de morfolin-3-onas quirales partiendo de pseudoefedrina como auxiliar quiral.

²¹ David M. Aparicio, Dino Gnecco, et al., "Diastereoselective synthesis of aryl and alkyl *trans*-glycidic amides from pseudoephedrine-derived sulfonium salt. Chemospecific *exo*-tet ring closure for morpholin-3-ones", *Tetrahedron*, 68.49 (2012), 10252–56 <<https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.047>>.

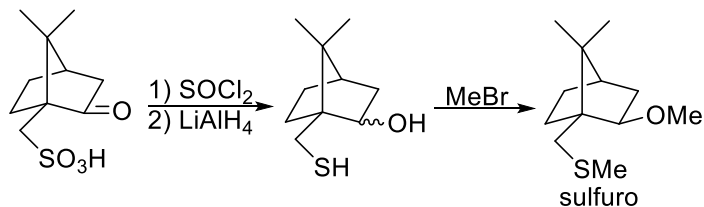
Nuestro grupo de investigación²² en el 2013 reportó la síntesis de nuevos iluros de azufre oxazolidínicos derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol como buenos auxiliares quirales para la síntesis diastereoselectiva de (*2R,3S*)-*trans*-epoxiamidas. Las sales de sulfonio derivadas del (*2R*)-fenilglicinol se obtuvieron en dos etapas. Se trató al (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con diversos aldehídos en diclorometano, posteriormente, adicionaron bromuro de bromoacetilo y una solución acuosa de K₂CO₃ para proporcionar oxazolidinas quirales en rendimientos que van de moderados a excelentes, las proporciones de oxazilidinas variaron dependiendo del sustituyente y el mejor resultado lo obtuvieron cuando se utilizó al butiraldehído, la oxazilidina mayoritaria fue la *cis* y con esta llevaron a cabo su estudio. Después, las oxazolidinas se trataron con sulfuro de dimetilo para acceder a las sales de sulfonio con rendimientos cuantitativos, una vez obtenidas las sales, llevaron a cabo la epoxidación con benzaldehído obteniendo los mejores resultados cuando las sales se trataron con KOH como base en THF/H₂O de 0 °C a temperatura ambiente, obteniendo las *trans*-epoxiamidas con excelentes rendimientos, por último las epoxiamidas se trataron con borohidruro de litio para dar los alcoholes epoxídicos correspondientes. Con este trabajo se demostró que el grupo fenilo (localizado en el C-4 del anillo oxazolidínico), en combinación con una interacción electrostática a través del espacio, son los responsables del curso estereoquímico de este tipo de reacciones (Esquema 9).



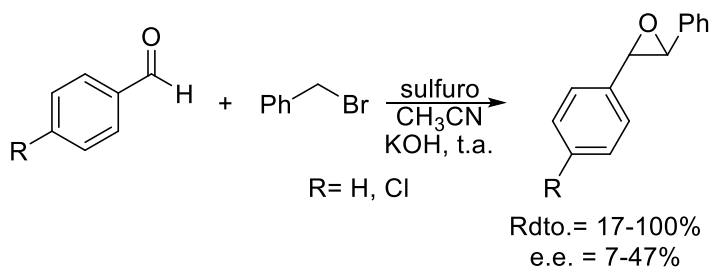
Esquema 9: Síntesis de sales de sulfonio oxazolidínicos derivados del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

²² Gordillo P. G.; Aparicio D. M.; Flores M.; Mendoza A.; Orea L.; Juárez J. R.; Huelgas G.; Gnecco D.; Terán J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561-5565

Finalmente, el grupo de investigación de Furukawa²³ en 1989 reportó que mediante el uso de un tioeter quiral derivado del ácido alcanfor sulfónico (ACS) a través de iluros de azufre semiestabilizados era posible acceder a epóxidos quirales en altos rendimientos químicos y moderadas enantioselectividades en reacciones catalíticas tándem. El tioeter quiral lo obtuvieron al tratar al ACS con SOCl₂ seguido del tratamiento con hidruro de litio y aluminio accediendo de esta forma al correspondiente tiol. Posteriormente, alquilaron tanto el alcohol y el tiol previamente formados.

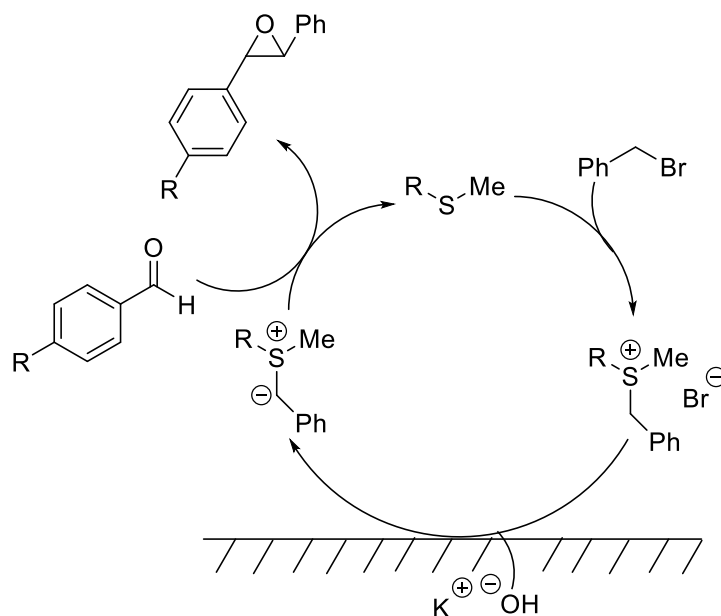


Con el tioeter en mano, llevaron a cabo varias pruebas de epoxidación asimétrica, generando el epóxido deseado en rendimientos que fueron del 30 al 100% y excesos enantioméricos del 7 al 47%.



²³ Furukawa, N.; Sugihara, Y.; and Fuhihara, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *54*, 4222.

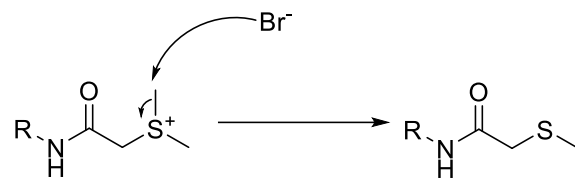
La reacción tándem catalítica que proponen para la generación de los epóxidos es la siguiente.



El tioeter derivado del ACS reacciona con el bromuro de bencilo para generar la sal de sulfonio y esta su vez interactúa con la base para acceder a iluro de azufre, el cual reacciona con el correspondiente aldehído para generar el epóxido deseado y regenerar el tioeter que regresa al ciclo catalítico.

Cabe mencionar que en la bibliografía existen varios reportes de reacciones catalíticas tándem de generación de epóxidos vía la formación de iluros de azufre estabilizados, donde el responsable de la inducción es el tioeter quiral, pero no existen reportes donde se lleven a cabo reacciones tándem de epoxidación asimétrica con iluros de azufre estabilizados donde el responsable de la quiralidad sea el sustrato.

Estos antecedentes nos muestran el gran potencial que tienen las sales de sulfonio como herramientas sintéticas, sin embargo, una de las desventajas de ellas es que cuando estas se están formando en el matraz de reacción comienza la reacción colateral de formación del tioeter.

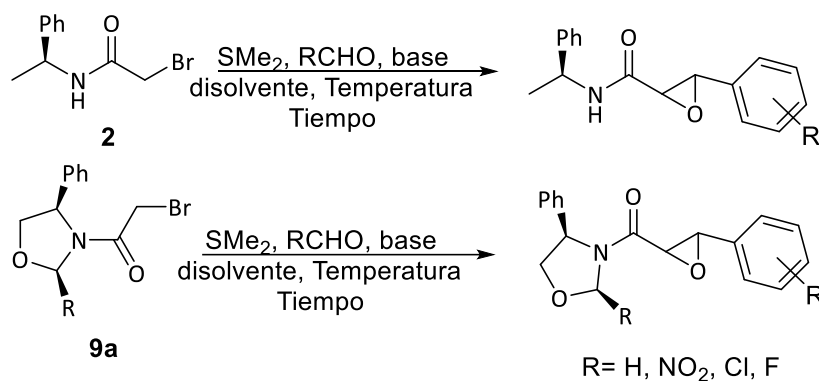


Es por ello que con base en estos antecedentes y tomando en cuenta que no hay reportes de reacciones tándem de epoxidación asimétrica a partir haloamidas vía iluros de azufre estabilizados nos propusimos los siguientes objetivos.

3. Objetivos

Objetivo general:

- Establecer condiciones de reacción para la síntesis de epoxiamidas quirales partiendo de haloamidas quirales derivadas del (*S*)-feniletilamina y del (*2R*)-(-)-fenilglicinol en una reacción tándem con diversos aldehídos aromáticos.



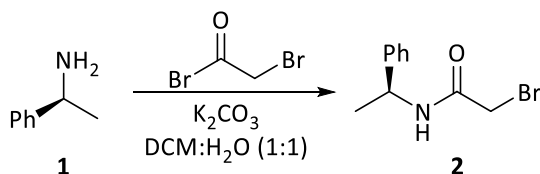
Objetivos particulares:

- Sintetizar las haloamidas quirales derivadas del (*S*)-feniletilamina y (*2R*)-(-)-fenilglicinol.
- Utilizar a las haloamidas en reacciones secuenciales para formar epoxiamidas en un solo paso.
- Caracterizar cada uno de los compuestos obtenidos por diversos métodos espectroscópicos, como son: resonancia magnética nuclear de próton, carbono 13 y de dos dimensiones, infrarrojo.
- Determinar los excesos diastereoméricos de los productos obtenidos y compararlos con los ya reportados por nuestro grupo de investigación, determinar si hubo un cambio en la diastereoselectividad al llevar a cabo un proceso tándem.

4. Discusión de resultados

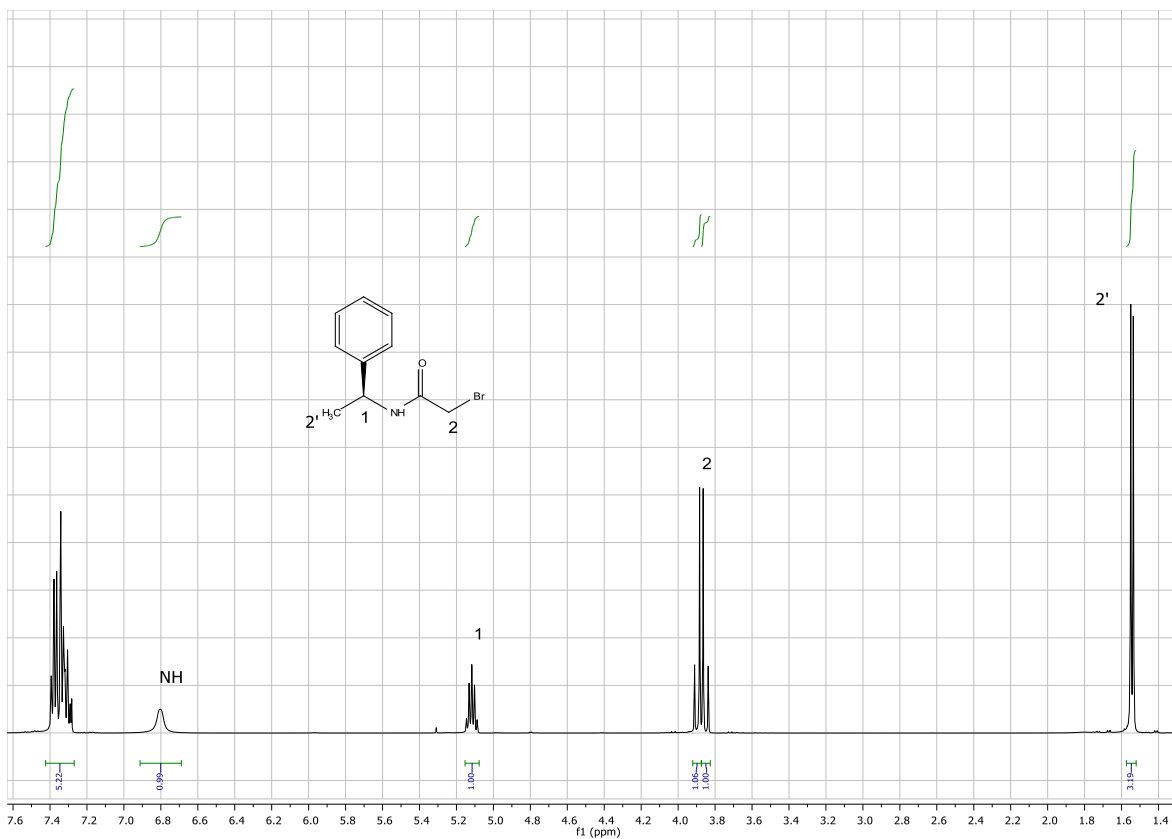
Síntesis de epoxiamida derivada de (*R*)-(-)-feniletilamina

Para la síntesis de la haloamida **2** se hizo reaccionar a la (*S*)-feniletilamina **1** con bromuro de bromoacetilo en un sistema bifásico DCM/H₂O 1:1 usando como base carbonato de potasio. Al cabo de media hora se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. El producto se extrajo con DCM, se secó con sulfato de sodio y evaporó a presión reducida. Finalmente, se purificó por Cromatografía en Columna obteniéndose el producto deseado en un 95% rendimiento (Esquema 10).



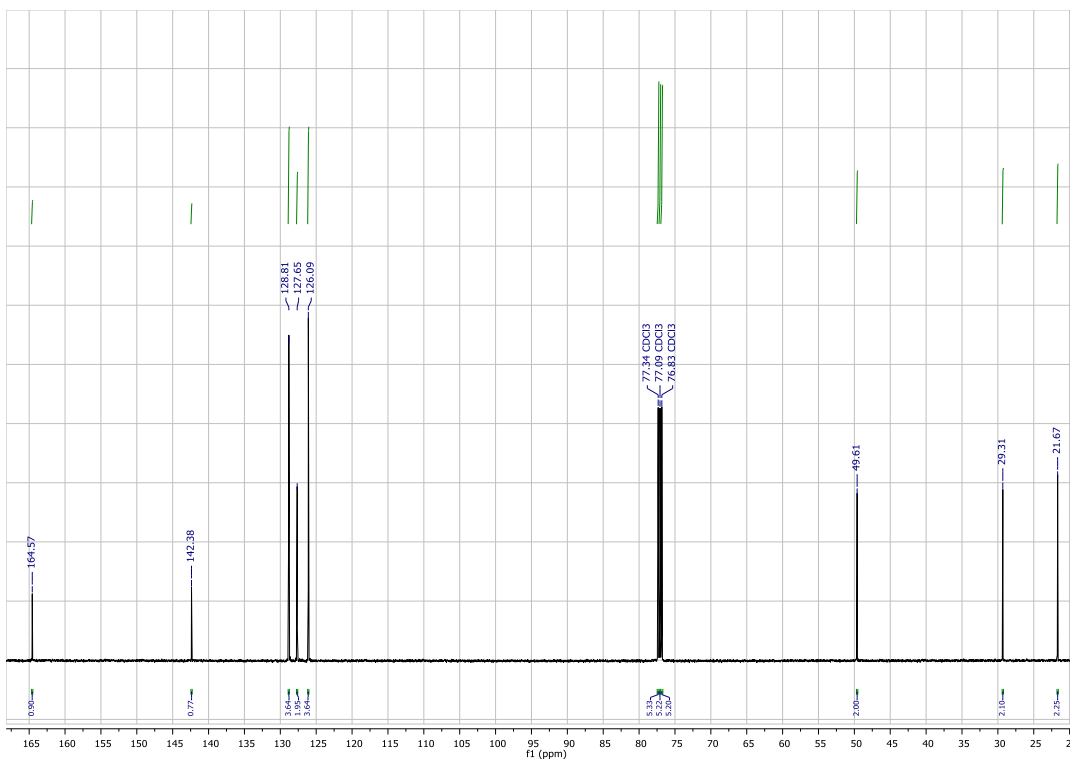
Esquema 10. Formación de haloamida **2**.

En el espectro de RMN de ¹H las señales que confirman la obtención del producto deseado son las siguientes: en 7.34 ppm una señal multiplete que integra para los 5 hidrógenos asignada a los hidrógenos del anillo aromático, una señal en 6.80 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, en 5.12 ppm una señal cuádruple asignada al hidrógeno bencílico H-1' con una constante de acoplamiento de $J = 7.1$ Hz. En aproximadamente 3.86 ppm se observan dos señales dobles que integran cada una para un hidrógeno asignadas a los hidrógenos H-2 con una constante de acoplamiento de $J = 13.6$ Hz. En 1.54 ppm se presenta una señal doble que integra para 3 hidrógenos asignada a H-2' con una constante de acoplamiento de $J = 7.2$ Hz. (Espectro 1).



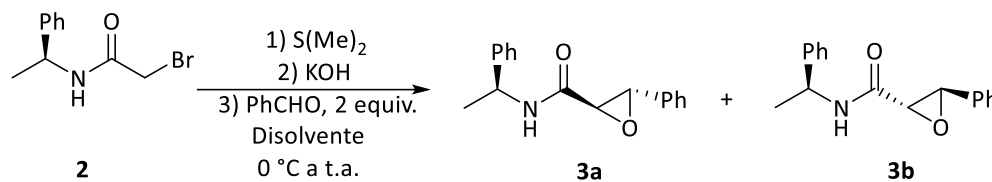
Espectro 1. Espectro de RMN de ¹H de la haloamida **2**.

En el espectro de RMN de ¹³C se presentan las siguientes señales: en 164.5 ppm la señal característica del carbono del grupo carbonilo de la amida C-1. En 142.4 ppm a 126.1 ppm se encuentran las señales asignadas a los carbonos del anillo aromático. En 49.6 ppm se encuentra la señal asignada al carbono C-1'. En 29.3 ppm se encuentra la señal del metileno C-2. Por último, en 21.6 ppm se encuentra la señal asignada al metilo C-2' (Espectro 2).



Espectro 2. Espectro de RMN de ^{13}C de la haloamida **2**.

El siguiente paso fueron las pruebas con la haloamida **2** utilizando como electrófilo al benzaldehído para llevar a cabo el proceso de epoxidación tándem. Se investigaron diversas condiciones de reacción al cambiar los equivalentes de sulfuro de dimetilo, tipo y equivalentes de base. Los resultados más sobresalientes se muestran en la siguiente tabla.



Esquema 11. Formación de la epoxiamida quiral **3a** y **3b** en condiciones tándem.

Exp.	S(Me) ₂ Equiv.	Base Equiv.	Disolvente	Tiempo h	Rdto. %
1	6	TMG (2)	DCM/H ₂ O (1:1)	30	40
2	10	TMG (2)	DCM/H ₂ O (1:1)	20	50
3	6	DBU (2)	DCM	24	46

4	10	DBU (2)	DCM	18	54
5	6	NaOH (2)	DCM/H ₂ O (1:1)	20	55
6	10	NaOH (2)	DCM/H ₂ O (1:1)	16	60
7	10	NaOH (4)	DCM/H ₂ O (1:1)	16	70
8	10	NaOH (6)	DCM/H ₂ O (1:1)	16	65
8	6	KOH (2)	DCM/H ₂ O (1:1)	24	63
9	10	KOH (2)	DCM/H ₂ O (1:1)	20	66
10	10	KOH (4)	DCM/H ₂ O (1:1)	16	90
11	10	KOH (4)	THF/H ₂ O (1:1)	20	85

Tabla 1. Pruebas de epoxidación asimétrica.

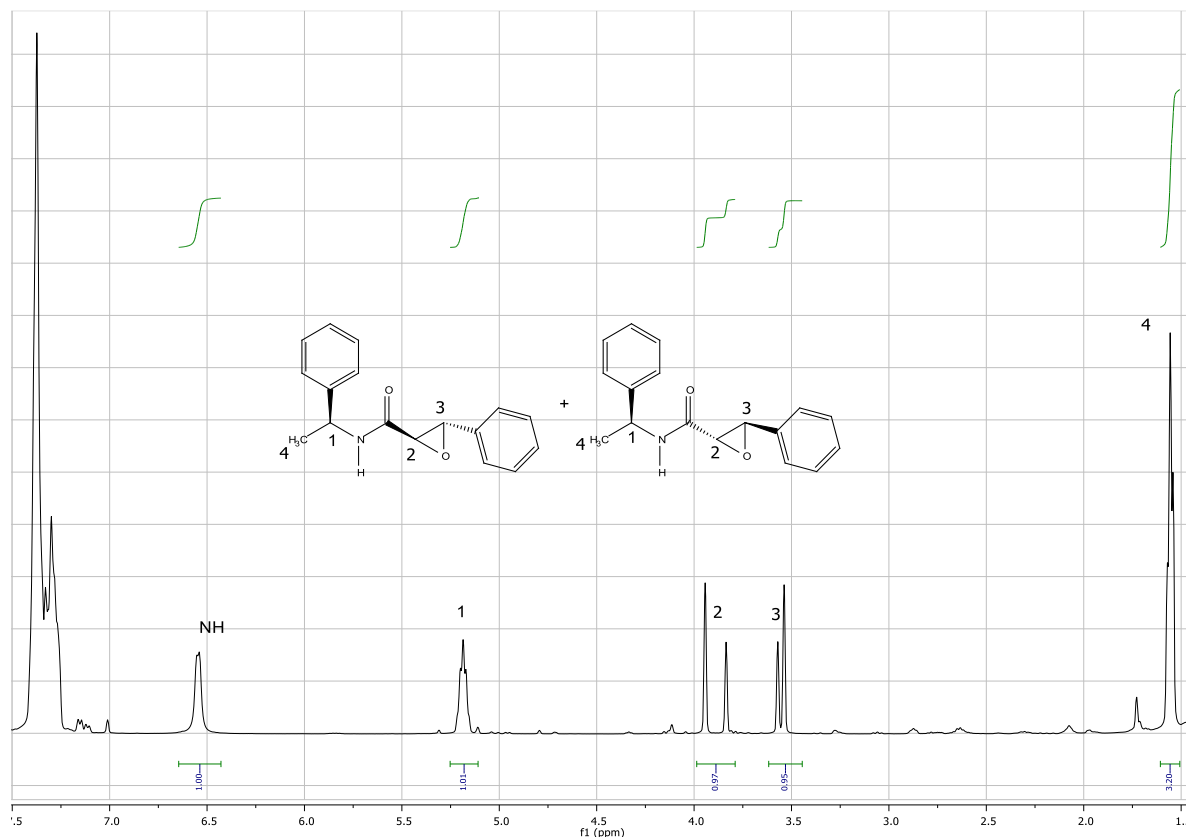
Todos los ensayos fueron utilizando dos equivalentes de benzaldehído como electrófilo a una temperatura de 0 °C a temperatura ambiente.

De la tabla podemos observar en general que los mejores resultados se obtuvieron cuando se fue incrementando los equivalentes de sulfuro de dimetilo, esta mejora probablemente se debe al exceso del nucleófilo garantiza la formación de la sal de sulfonio, cabe destacar que el punto de ebullición de este nucleófilo es bajo (38 °C). Por otra parte, de la tabla también observamos que los mejores resultados fueron obtenidos al utilizar bases inorgánicas y un sistema bifásico diclorometano/agua en una relación 1:1, por ejemplo, cuando se utilizó hidróxido de sodio (Exp. 5, 6, 7 y 8) un aumento en la cantidad de la base y con la cantidad óptima de sulfuro de dimetilo incrementó el rendimiento químico (el mejor resultado obtenido fue de 70%, exp. 7), también destacamos que un exceso de base (exp. 8) produce una ligera disminución en el rendimiento químico y no hay mejora en los tiempos de reacción. Finalmente, los mejores resultados (exp. 10) fueron obtenidos al utilizar 10 equivalentes de sulfuro de dimetilo, 4 equivalentes de hidróxido de

potasio en un sistema bifásico diclorometano/agua 1:1, después de 20h de reacción se accedió al producto de epoxidación asimétrica en un 90% de rendimiento. Cabe mencionar que con las haciendo una pequeña modificación a las condiciones óptimas (exp. 10) se llevó a cabo una última prueba, se cambió el disolvente a una mezcla tetrahidrofurano/agua 1:1 y el resultado fue una ligera disminución en el rendimiento. Es importante señalar que el exceso diastereomérico determinado por resonancia magnética nuclear de hidrógeno de crudo de reacción fue aproximadamente el mismo para todos los ensayos (70:30), exceptuando para los experimentos donde se utilizaron bases orgánicas (relación diastereomérica 50:50).

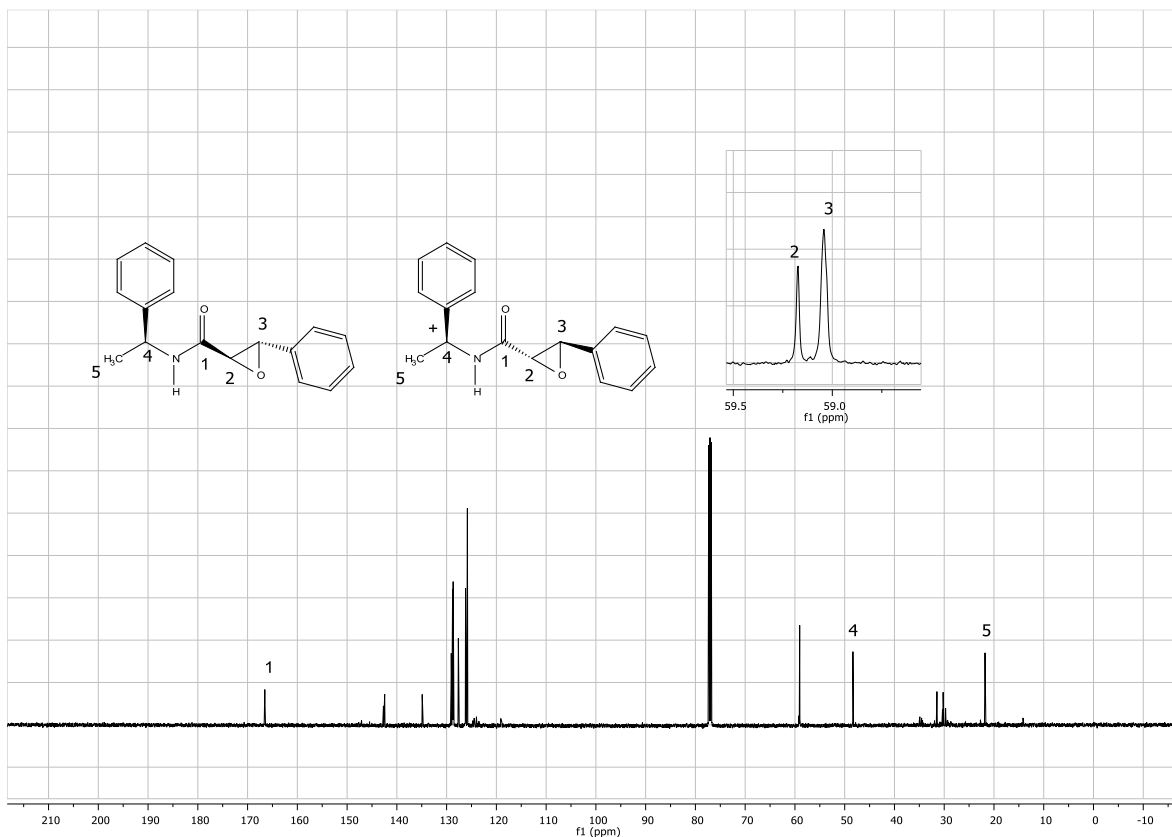
A continuación, se muestra el espectro de las epoxiamidas obtenidas.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **3a** las señales que confirman la formación de la epoxiamida son las señales que aparecen en 3.89 y 3.58 ppm como 2 señales dobles que corresponden a los hidrógenos base de la función epoxidica con constantes de acoplamiento de $J = 2.1, 2.0$ Hz, lo que indica la obtención exclusiva de las epoxiamidas *trans*. De este juego de señales también se determinó la relación diastereomérica que corresponde en aproximadamente a una relación 70:30. (Espectro 3).



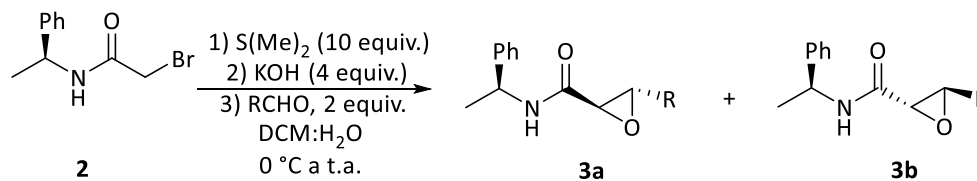
Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H de la epoxiamida **3a** y **3b**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se presentan las siguientes señales: en 166.54 ppm la señal característica del carbono del grupo carbonilo de la amida C-1. En 142.57 ppm a 124.14 ppm se encuentran las señales asignadas a los carbonos del anillo aromático. En 59.17 a 59.04 ppm ppm se encuentra la señal asignada a los carbonos de la función epoxidica C-2 y C-3, respectivamente. En 48.35.3 ppm se encuentra la señal al carbono asignado C-4. Por último, en 21.80 ppm se encuentra la señal asignada al metilo C-5 (Espectro 4).



Espectro 4. Espectro de RMN de ^{13}C de la epoxiamida **3a** y **3b**.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción tándem, decidimos probarlas con una serie de aldehídos aromáticos para observar los alcances y limitaciones del método.



Esquema 11. Alcances y limitaciones de la epoxidación tándem.

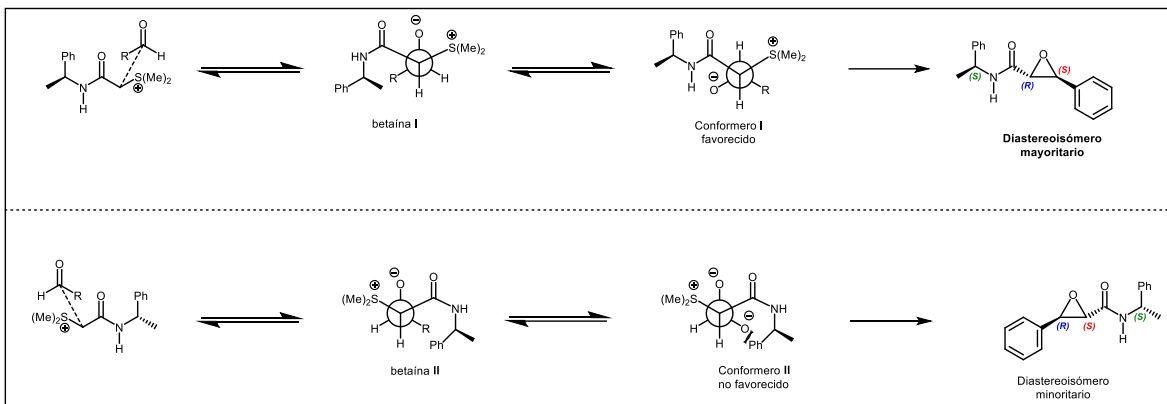
En la siguiente tabla XX se resumen los experimentos realizados de la reacción de epoxidación en condiciones tándem con diferentes aldehídos aromáticos.

Exp.	Aldehído	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	2-nitrobenzaldehído	4a/4b	30	60
2	3-nitrobenzaldehído	5a/5b	18	65
3	4-nitrobenzaldehído	6a/6b	18	72
4	2,6-benzaldehído	7a/b	48	60
5	2-carboxibenzaldehído	8a/8b	48	--

En todas las pruebas realizadas la relación diastereomérica aproximada fue de 70:30.

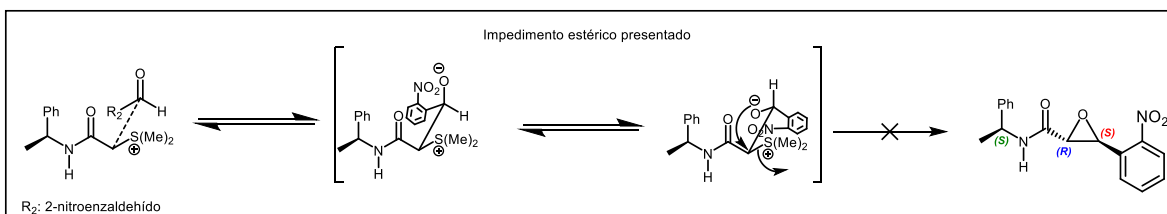
Con base en los resultados obtenidos podemos observar que el método tándem puede ser aplicado para aldehídos con grupos electroattractores (exp. 1, 2 y 3) generando los productos de epoxidación en rendimientos que van del 60 al 72%. Al llevar a cabo la epoxidación asimétrica tándem con halógenos (exp. 4) el producto de la reacción se generó en un 60% de rendimiento. Finalmente, cuando se llevó a cabo la reacción de epoxidación tándem con el 2-carboxibenzaldehído no fue obtenido el producto deseado, probablemente esto debido al grupo 2-carboxi del aldehído que impide que este sea electrofílico. Es importante mencionar que en todos los ensayos la relación diastereomérica fue de 70:30, aproximadamente.

De acuerdo a la bibliografía,¹⁹ la epoxiamida mayoritaria es la de configuración (2R, 3S) y la minoritaria es la (2S, 3R), con esto como base es que proponemos un estudio mecanístico que podría explicar la obtención de las *trans*-epoxiamidas derivadas de la (S)-feniletilamina: la primera etapa consiste en la formación del iluro de azufre y su posterior adición al aldehído para la generación de dos intermediarios posibles en la reacción, betaína I y betaína II, ambos presentando rotación reversible en el enlace generado C-C como consecuencia formando los intermediarios conformero I favorecido y conformero II no favorecido. En el conformero I los grupos fenilo y fenilo y alcoxi presentan una orientación a lados opuestos favoreciendo así este conformero y permitiendo que se lleve a cabo la sustitución. Mientras que en el conformero II se presenta una fuerte repulsión estérica generada entre el grupo fenilo y alcoxi por lo que este intermediario es altamente desestabilizado (Esquema #).

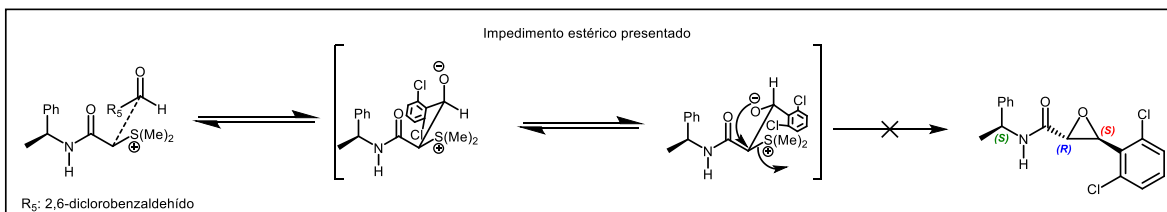


Esquema 12. Mecanismo propuesto para la reacción de *trans*-epoxiamidas partiendo de iluros de azufre estabilizados derivados de (*S*)-feniletilamina.

El moderado rendimiento químico que presenta esta sal derivada de la feniletilamina con los aldehídos con diferentes sustituyentes podría ser debido a interacciones electrostáticas de estos con el sustituyente sulfuro de dimetilo, como se observa en los siguientes esquemas.

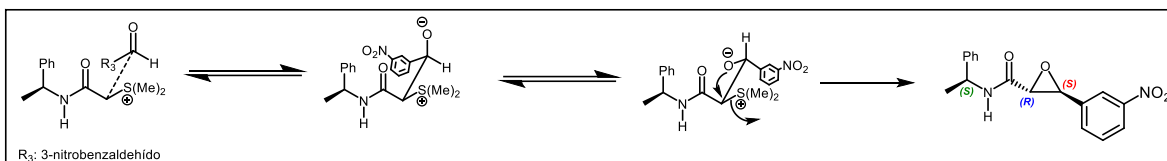


Esquema 13.



Esquema 14.

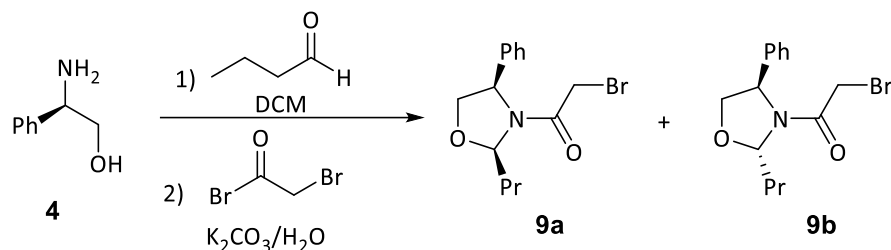
Así mismo con el 3- nitrobenzaldehído ya que la posición en la que se presenta este sustituyente esta a 1 enlace mas alejado que su isómero mencionado anteriormente (2-nitrobenzaldehído) presentando así un mayor grado de libertad y menor impedimento estérico para llevar a cabo dicha reacción.



Esquema 16.

Síntesis diastereoselectiva de 1-3-oxazolidina quiral derivada de butiraldehído con benzaldehído

La primera etapa consistió en llevar a cabo una reacción entre el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y butiraldehído, una vez que se consumió la materia prima se adicionó in-situ dos equivalentes de K₂CO₃, seguidos de la adición a 0 °C de 1.1 equiv. De bromuro de bromoacetilo para dar acceso a la oxazolidinona deseada.



Esquema 16. Formación de oxazolidina y haloamida 9a y 9b.

Posterior a la reacción se llevó a cabo la purificación de la oxazolidina quiral separada por cromatografía, tomando en consideración la formación mayoritaria de la oxazolidina en configuración (*R*) en el C-2 y los hidrógenos bencílico y hemiaminal teniendo una relación en configuración *cis*, con una diferencia notable en el desplazamiento del hidrógeno hemiaminal de los diastereoisómeros *cis* y *trans* (Figura 3).

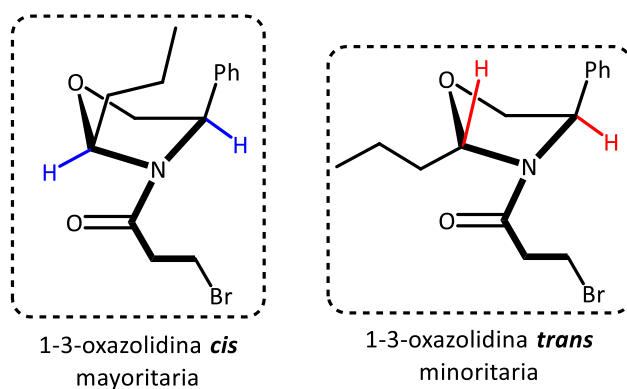
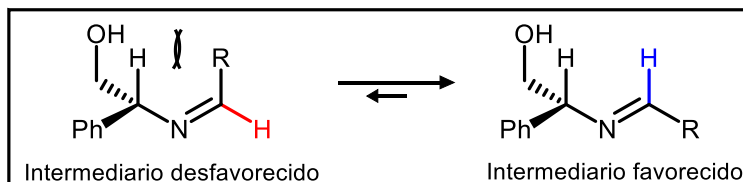


Figura 3.

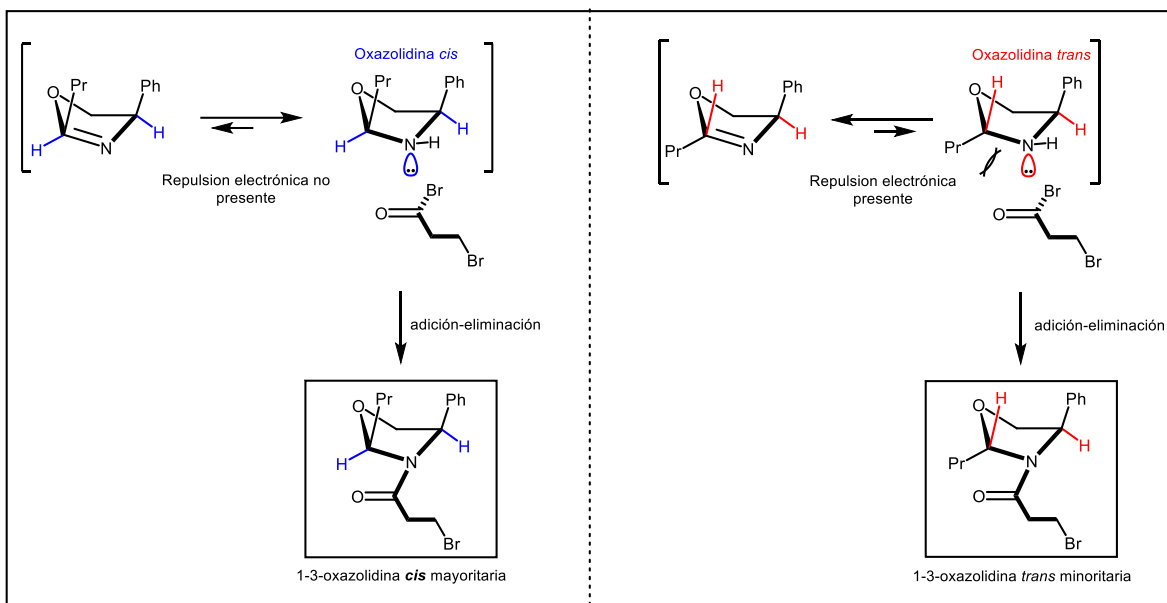
La formación del intermediario tipo imina se explica por la tensión 1,3 alílica generada por hacer reaccionar el butiraldehído con el (*R*)-fenilglicinol dando a suponer la generación de las

correspondientes iminas con configuración *E* y *Z*, presentándose un equilibrio dinámico que esta hacia la imina de configuración *E* presentando una menor tensión alilica (menor energía) concluyendo que ambos hidrógenos del sistema se encuentran en el mismo plano (cara a cara) mientras que en el desplazamiento menos favorecido (mayor energía) ocurre lo contrario, la cadena alifática del propilaldehído esta en el mismo plano que el hidrógeno proveniente del (*R*)-fenilglicinol. Entonces, la adición del átomo de oxígeno al adicionarse al doble enlace C=N lleva a la favorecida formación de la oxazolidina de configuración *cis* (Esquema 17).



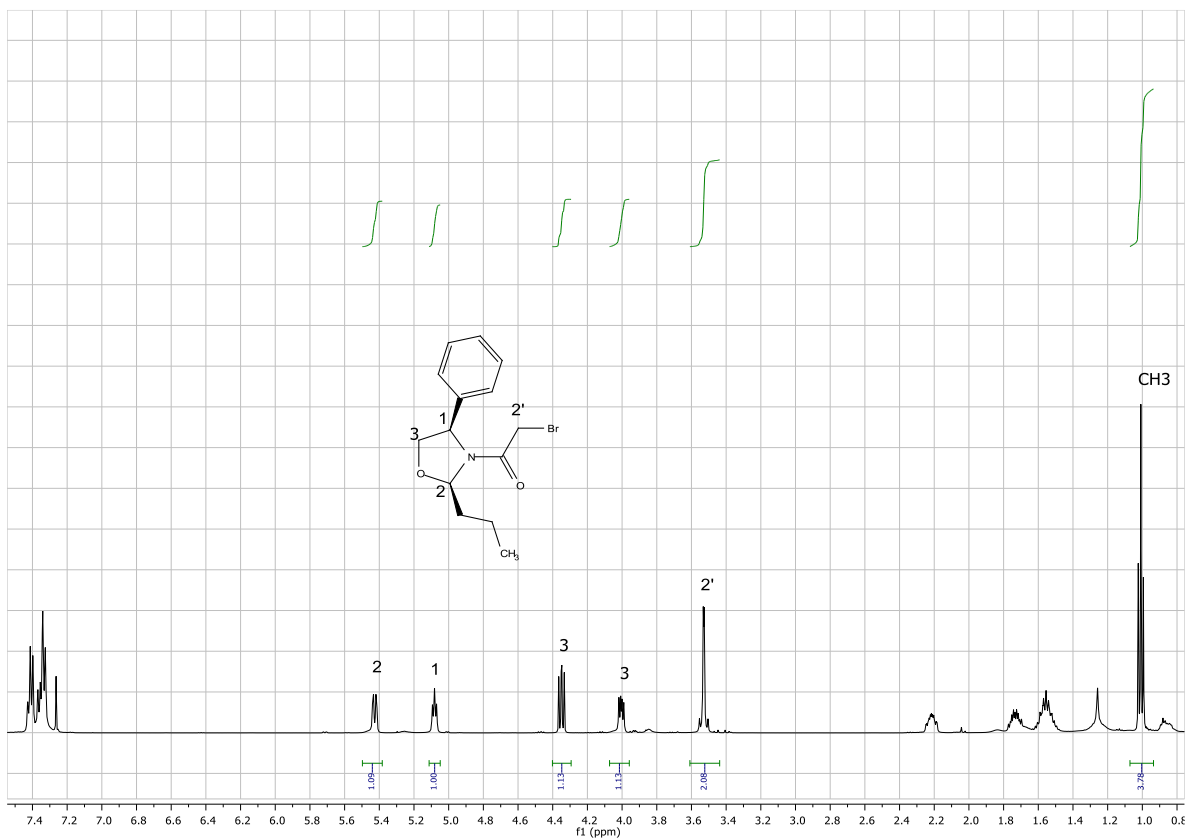
Esquema 17. Equilibrio rotamérico en la formación del intermediario imina.

La alta diastereoselectividad observada puede ser explicada en función del siguiente análisis mecanístico. Como primera etapa ocurre la reacción entre el aminoalcohol con el aldehído correspondiente, en este caso el propilaldehído manifestándose un equilibrio entre la formación de la imina y la oxazolidina. El par electrónico del nitrógeno tiene un juego un papel fundamental en la formación de la oxazolidina ya que muestra cierta repulsión electrónica con la porción alifática constituida por el butiraldehído desfavoreciendo así la generación de la oxazolidina con configuración *trans*. Por el contrario, la síntesis de la oxazolidina con configuración *cis* es altamente favorecida ya que esta repulsión electrónica ejercida por el par de electrones del nitrógeno no se presenta esta repulsión, por lo tanto, favoreciendo en todos los casos la formación de la oxazolidina *cis* (Esquema 18).



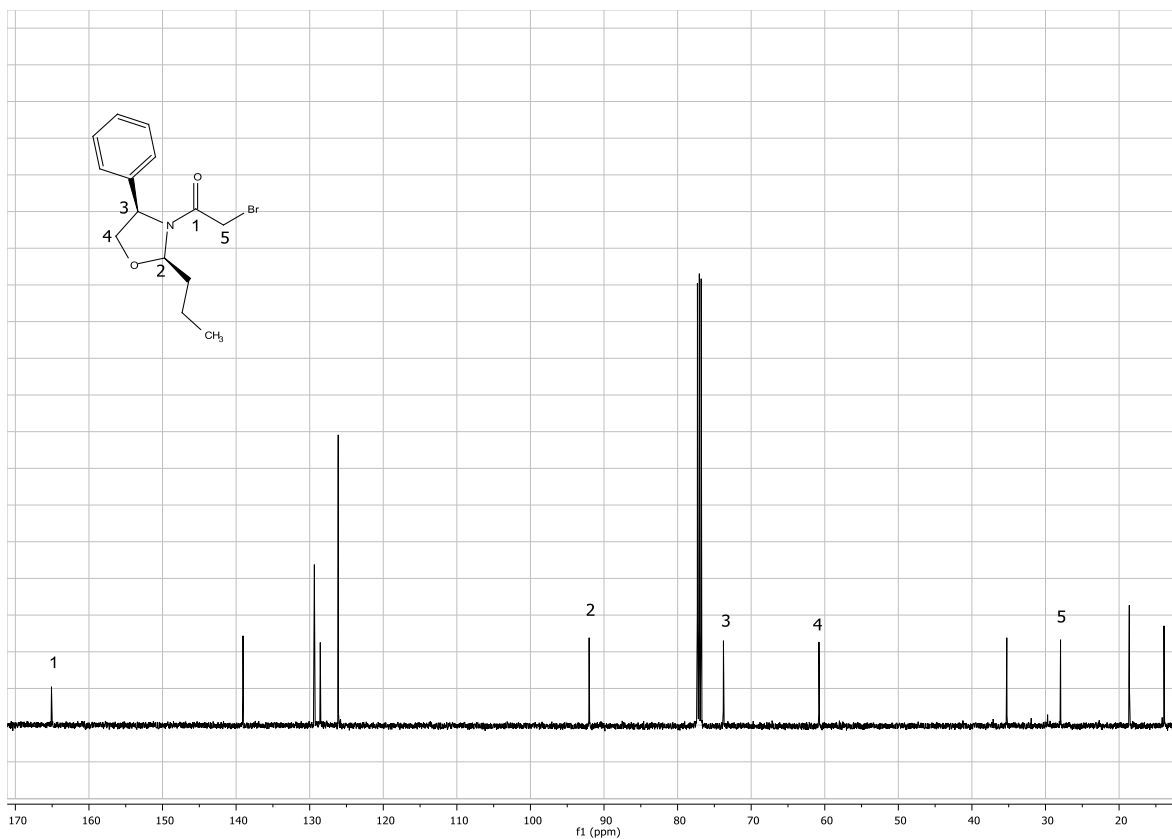
Esquema 18. Propuesta mecanística para la formación de la oxazolidina

En el espectro de RMN de ^1H las señales que confirman la obtención del producto deseado son las siguientes: en 5.43 ppm la cual se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno con $J = 2.5, 9.1$ Hz con asignación al hidrógeno hemiaminal H-2. La señal que aparece en 5.08 ppm asignada al hidrógeno bencílico H-1. En 4.35 y 4.0 ppm se observan dos señales dobles de dobles que hacen la integración para un hidrógeno y cada uno con asignación a los hidrógenos H-3. En 3.53 ppm se presenta una señal doble que corresponde que integra para 2 hidrógenos asignada a H-2'. En 1.01 ppm se presenta una señal triple que integra a los hidrógenos del grupo metilo CH_3 (Espectro 5).



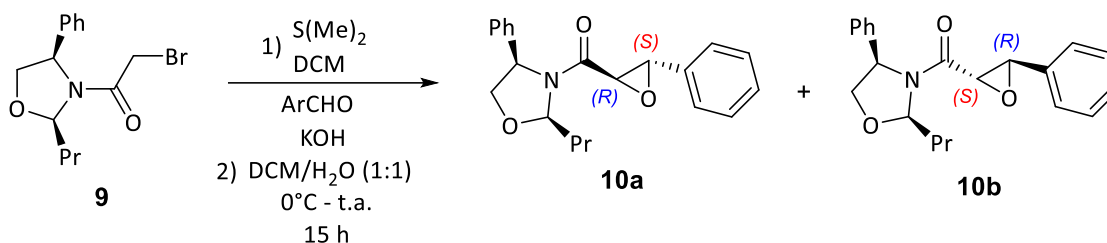
Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H de oxazolidina **9a**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se presentan las siguientes señales: en 164.09 ppm la señal característica del carbono del grupo carbonilo de la amida C-1. En 139.06 a 126.11 ppm se encuentran las señales asignadas a los carbonos del anillo aromático. En 92.02 ppm se encuentra la señal asignada al carbono C-2. En 73.77 ppm se encuentra la señal asignada al carbono C-3. En 60.80 ppm se encuentra la señal asignada al metilo conformado en en anillo de oxazolidina C-4. Por último, en 27.96 ppm se encuentra la señal del metileno soportado al bromo C-5 (Espectro 6).



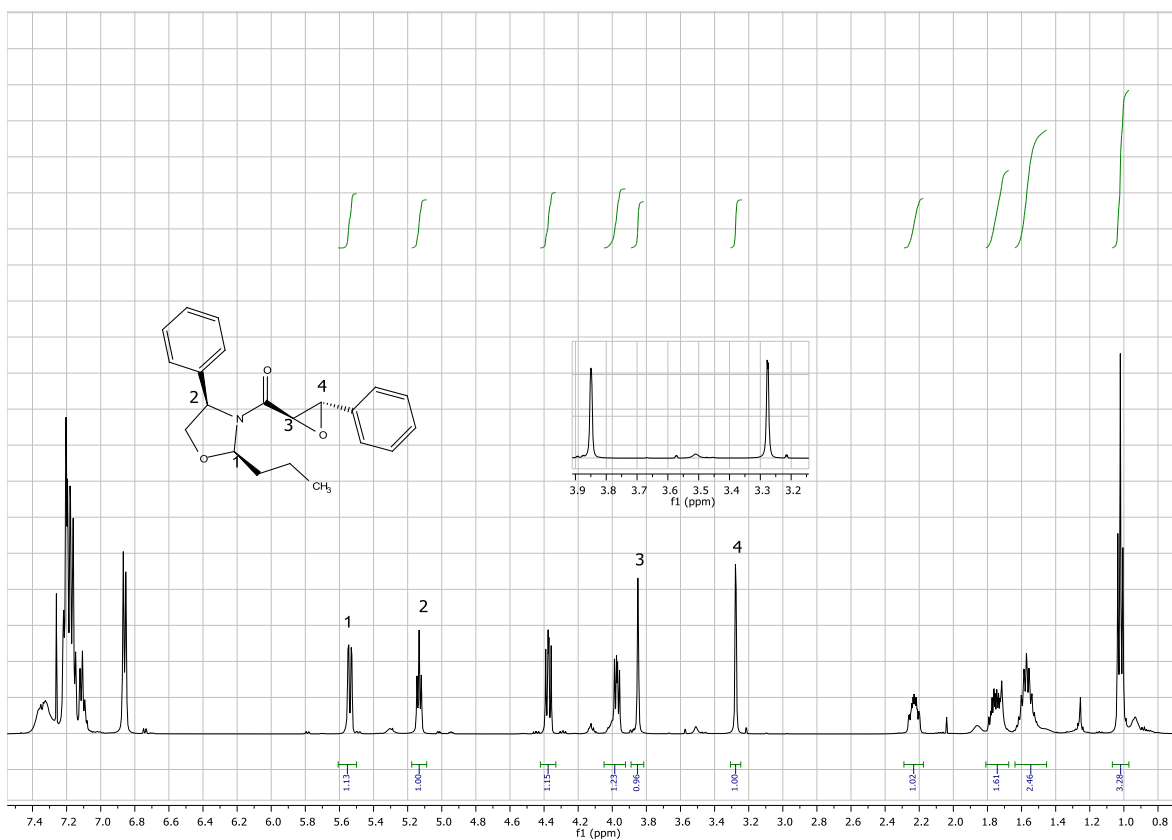
Espectro 6. Espectro de RMN de ^{13}C de oxazolidina **9a**.

Para llevar a cabo la reacción de epoxidación tándem como primera etapa se hizo disolver la haloamida **9** en DCM, posteriormente se agrega sulfuro de dimetilo ($\text{S}(\text{Me})_2$), se deja reaccionar por alrededor 15 en un baño de hielo. Como paso siguiente se procede a añadir una solución acuosa de la base en cuestión, hidróxido de potasio (KOH) para optimizar la formación del iluro de azufre teniéndolo en constante agitación por 15 min. Por último, se agrega y se hace reaccionar el aldehído alifático correspondiente por un total de 15 h.

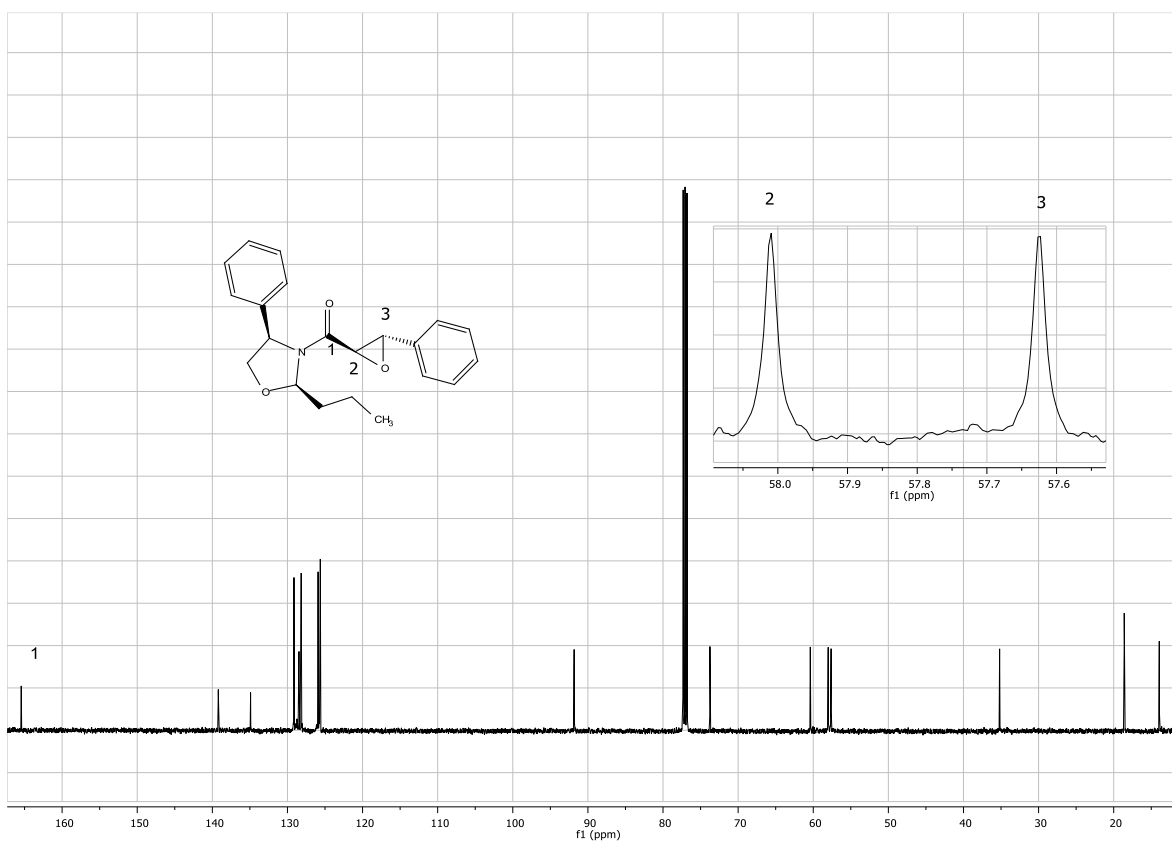


Esquema 19. Formación de la epoxiamida quiral **10a** y **10b** en condiciones tándem.

En el espectro de RMN de ^1H las señales que confirman la obtención del producto deseado son las siguientes: en 3.85 y 3.28 ppm con constantes de acoplamiento de valor $J = 1.9$ y 2.0 Hz respectivamente, nos confirma la formación la integración de las señales correspondientes de los hidrógenos base de la función epoxídica, también a partir de estas señales se concluyó que exclusivamente se obtuvieron las epoxiamidas *trans*, esto fue determinado por el valor de sus constantes de acoplamiento que va de 1.7 a 2.1 Hz aproximadamente (Espectro 7).



En el espectro de RMN de ^{13}C se presentan las siguientes señales: en 165.44 ppm la señal característica del carbono del grupo carbonilo de la amida C-1. En 139.20 a 125.62 ppm se encuentran las señales asignadas a los carbonos del anillo aromático. En 58.01 a 57.63 ppm se encuentran las señales que confirman la formación del epóxido con asignación a los carbonos C-2 y C-3, respectivamente. (Espectro 8).



Espectro 8. Espectro de RMN de ^{13}C de oxazolidina 10a.

A continuación, se muestran los experimentos realizados para la síntesis y obtención de la reacción de epoxidación en condiciones tándem con diferentes aldehídos aromáticos en diferente posición partiendo de la utilización de 1-3- oxazolidina como auxiliar quiral:

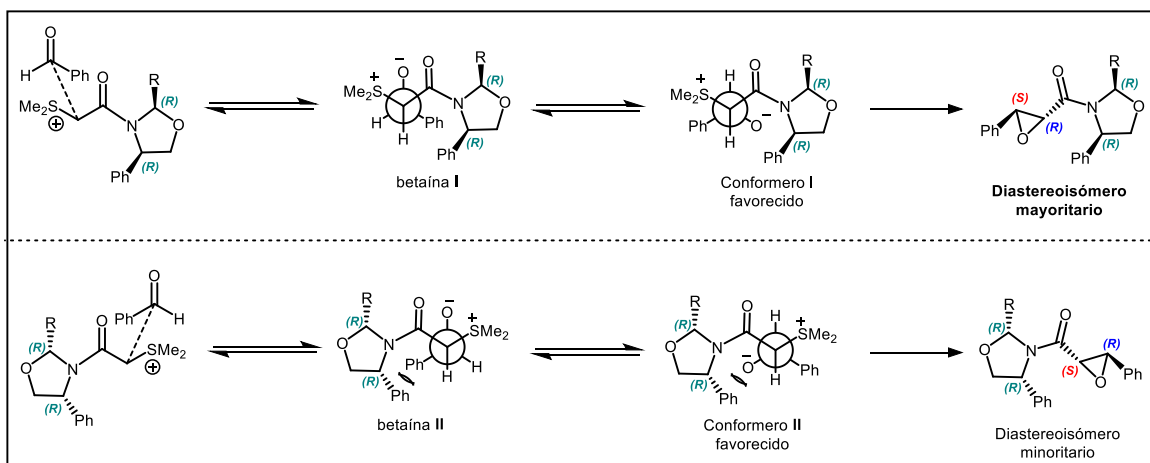
Exp.	Aldehído	Producto	Rendimiento (%)
7	Benzaldehído	10a/10b	76
8	2-Nitrobenzaldehído	11a/11b	70
9	3-Nitrobenzaldehído	12a/12b	78
10	4-Nitrobenzaldehído	13a/13b	85
11	2,6-Diclorobenzaldehído	14a/14b	-
12	2-Carboxibenzaldehído	15a/15b	-

En todas las pruebas realizadas la relación diastereomérica aproximada fue de 90:10.

Con base en los resultados obtenidos se da a entender que la epoxidación asimétrica en condiciones tándem de **10a** y **10b** con aldehídos aromáticos con grupos electroattractores en diferente posición por lo general se obtienen específicamente las *trans*-epoxiamidas en moderados rendimientos químicos y estereoquímicos.

A continuación se hace el estudio del siguiente mecanismo de describe a continuación el curso de reacción de obtención de *trans*-epoxiamidas derivadas del auxiliar quiral tipo 1,3- oxazolidina: la primera etapa consiste en la formación del iluro de azufre y su posterior adición al aldehído para la generación de dos intermediarios posibles en la reacción, betaína I y betaína II, ambos presentando rotación reversible en el enlace generado C-C como consecuencia formando los intermediarios conformero I favorecido y conformero II no favorecido. En el conformero I los grupos fenilo y fenilo y alcoxi presentan una orientación a lados opuestos favoreciendo así este conformero y permitiendo que se lleve a cabo la sustitución. Mientras que en el conformero II se presenta una fuerte repulsión estérica generada entre el grupo fenilo y alcoxi por lo que este intermediario es altamente desestabilizado (Esquema #).

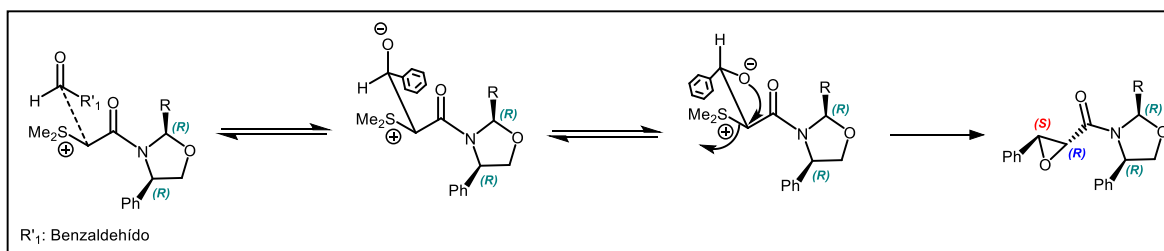
De esta manera se puede corroborar que el responsable del curso estereoquímico hacia la alta diastereoselectividad es gracias al grupo fenilo localizado en la posición C-4 en el anillo de la 1,3-oxazolidina.



Esquema 20. Estudio mecanístico para la epoxidación asimétrica del intermediario sal de sulfonio tipo *cis*-oxazolidina para el acceso a *trans*-epoxiamidas.

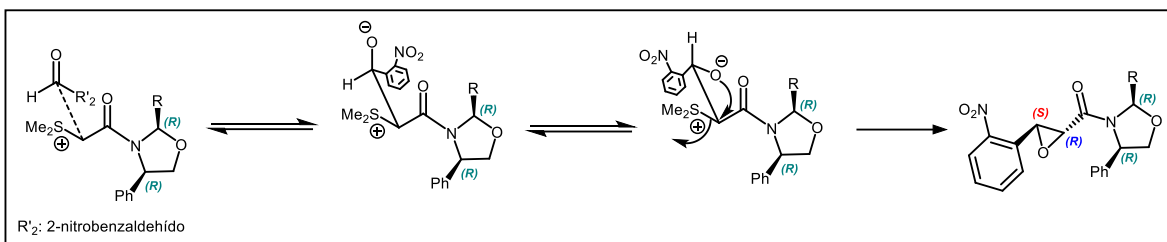
Los resultados obtenidos con este auxiliar tipo oxazolidinico presentaron una mejor relación diastereomerica con rendimientos moderados a buenos. En este caso el tipo de auxiliar empleado es generado mediante una reacción de acetalización dando acceso a una amida terciaria cíclica, a diferencia del auxiliar empleado anteriormente, este presenta una mayor rigidez al contener un heterociclo como núcleo, presentando un menor grado de libertad a la hora de llevar a cabo la reacción de epoxidación y por consiguiente manifestándose en los buenos excesos diastereoméricos y reduciendo el tiempo de reacción bajo las mismas condiciones de reacción.

Analizando el primer caso, la utilización del benzaldehído para llevar a cabo la epoxidación asimétrica al no presentar grupos que influyan tanto positiva o negativamente en el curso de la reacción, la reacción lleva un curso normal manifestándose un excelente exceso diastereomerico.



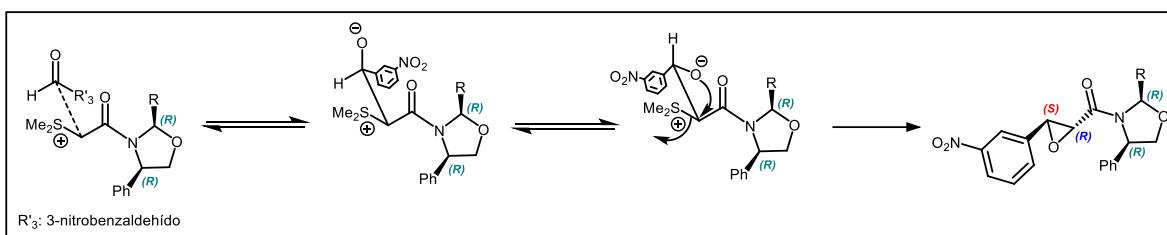
Esquema 21.

En el caso del 2-nitrobenzaldehído el curso de la reacción avanzó satisfactoriamente dando a destacar en este caso la rigidez presentada en el sistema oxazolidinico y la inducción quiral que presenta este tipo de auxiliar quiral, dando acceso a dicha epoxiamida.

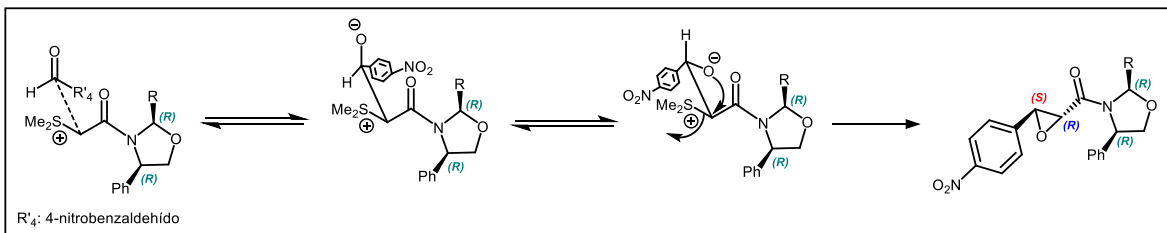


Esquema 22.

Ocurre igual con sus isómeros correspondientes, 3-nitrobenzaldeído y 4-benzaldeído, al no tener un importante impedimento estérico para llevar a cabo la reacción teniendo este ultimo antes mencionado el mejor rendimiento químico contra los demás aldeídos aromáticos.

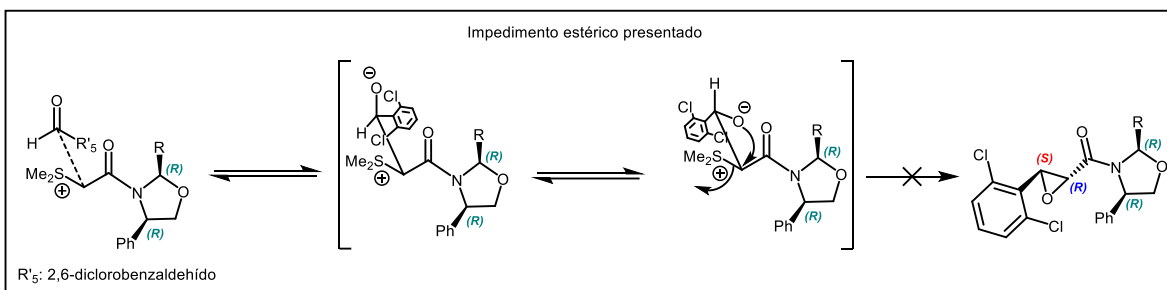


Esquema 23.



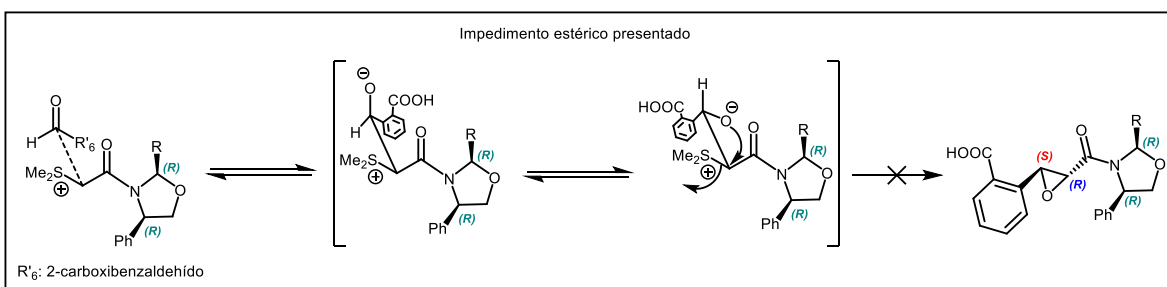
Esquema 24.

Por el contrario, la utilización del 2,6-diclorobenzaldeído ni con el sistema de amida terciaria se pudo dar seguimiento de la reacción ya que la implementación de este aldeído presenta un impedimento estérico bastante grande como par poder llevar a cabo esta reacción.



Esquema 25.

Por último, ocurre el mismo caso que al contener un grupo electrofílico en posición dos con respecto a la función aldehído crea un mayor volumen para la aproximación del iluro de azufre generado e impidiendo así la posible interacción y teniendo un cierto nivel de reactividad y competitividad.



Esquema 26.

5. Conclusiones

- Se lograron sintetizar las haloamidas correspondientes derivadas de (S)-feniletilamina y de tipo oxazolidina a partir de 2-fenilglicinol con la utilización del butiraldehído para llevar a cabo la formación de la oxazolidina con un alto rendimiento y una buena relación de aproximadamente 8:2.
- Se sintetizaron 7 diferentes epoxiamidas en total derivadas de aldehídos aromáticos con la metodología establecida en reacción tándem.
- Se sintetizaron 3 diferentes epoxiamidas derivadas de aldehídos aromáticos por parte de la utilización del auxiliar quiral (S)-feniletilamina con el mejor resultado obteniéndose la amida glicídica derivada del benzaldehído.
- Se sintetizaron 4 diferentes epoxiamidas derivadas de aldehídos aromáticos por parte de la utilización del auxiliar quiral tipo oxazolidina con el mejor resultado obteniéndose la amida glicídica derivada del 4-nitrobenzaldehído.
- Se determinó que la utilización del auxiliar quiral tipo oxazolidinico presenta menor grado de libertad que el auxiliar quiral derivado de (S)-feniletilamina ya que este posee un menor grado de libertad para llevar a cabo la reacción de epoxidación para la formación de epoxiamida por la diferencia que uno posee un mayor rigidez que el otro, determinando así que la utilización de aldehídos sustituidos en para y meta con respecto al grupo aldehído y el tipo oxazolidinico al poseer una amida terciaria cíclica hay una mayor rigidez en el sistema al contrario de la formación del epóxido con (S)-feniletilamina que posee una amida secundaria de cadena abierta.
- Se llegaron a obtener cristales de algunos de los compuestos en estudio para así determinar su configuración absoluta, pero por inconvenientes presentados no se pudo obtener dicho estudio.

6. Parte experimental

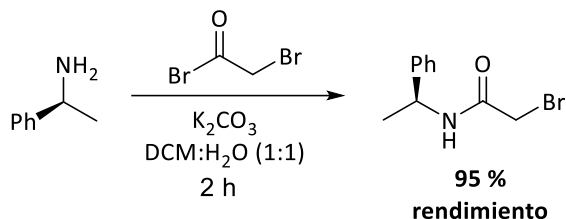
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en cloroformo deuterado (CDCl_3) usando el equipo BRUKER ADVANCE III (Bruker 500 MHz) teniendo como referencia el TMS.

Las asignaciones de ^1H se lograron confirmar por técnicas de correlación ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) fueron dadas en Hz las señales son indicadas por el siguiente listado de abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), q (cuádruple), dd (doble de dobles), m (múltiple).

La cromatografía en capa fina (CCF) fueron hechas en cromatofolios Merck de Gel Sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con espesor de 0.2 mm y de óxido de aluminio 60 con el mismo indicador y espesor, y se revelaron en una cámara de yodo, en una solución de Dragendorff, una solución de permanganato de potasio. Los productos se detectaron con luz ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna se utilizó gel de Sílice 60 (0.063-0.200 mm) Merck, diferentes eluyentes fueron utilizados con cantidades variables de bencina, acetato de etilo, diclorometano, etanol y metanol.

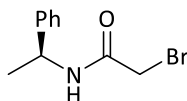
Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad de grado analítico y dependiendo del caso se utilizaron purificados o no purificados, los disolventes empleados en las reacciones químicas se purificaron y se secaron de acuerdo con los métodos reportados en la literatura.

Procedimiento general para la síntesis de haloamida 2



A una solución de la (S)-feniletilamina (0.5 g, 4.13 mmol, 1 equiv) en 30 mL de DCM/agua en una relación 1:1 a 0 °C se adiciona carbonato de potasio (1.14 g, 8.25 mmol, 2 equiv) posteriormente se agregó bromuro de bromoacetilo (0.99 g, 4.95 mmol, 1.2 equiv) la mezcla se mantuvo en agitación por aproximadamente 2 h, tiempo en el cual se comprobó el consumo total de la materia prima monitoreándose por CCF. La reacción se finalizó agregando una solución salina con extracciones en sistema DCM/H₂O (3:1), la fase orgánica se separó, se agregó sulfato de sodio anhidro, se llevó a sequedad y se obtuvo la haloamida correspondiente en un 95% de rendimiento como un sólido blanco.

(R)-2-bromo-N-(1-phenylethyl)acetamida, 2



Rdto. 95%. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.27 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.12 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

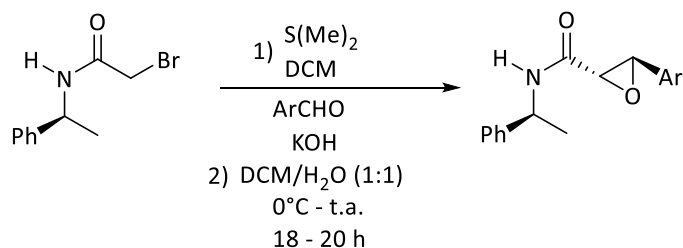
¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃): δ 164.57, 142.38, 128.81, 127.65, 126.09, 49.61, 29.31, 21.67.

Síntesis de diversas epoxiamidas mediante epoxidación tándem, 3a – 6a.

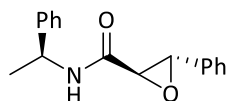
La correspondiente haloamida (0.1 g, 0.41 mmol, 1 equiv) fue disuelta en DCM, como paso siguiente se agrega sulfuro de dimetilo (0.25 g, 4.13 mmol, 10 equiv) se dejó en agitación por aproximadamente 15 minutos para agregar la base correspondiente, en este caso hidróxido de potasio (0.23 g, 4.13 mmol, 10 equiv) para la generación del iluro de azufre, previamente la reacción

se coloca en baño de hielo y se añade la misma cantidad de agua a la reacción para la total disolución de la base.

Como paso final se lleva a cabo la adición del aldehído correspondiente (2 equiv) para llevar a cabo la epoxidación asimétrica por tiempo aproximado de 18 – 20 h.



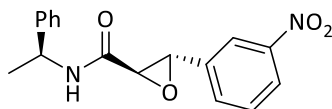
(2R,3S)-3-fenil-N-((S)-1-feniletil)oxirano-2-carboxamida, 3a



Rdto. 86%. 1H -RMN (500MHz, $CDCl_3$): δ 6.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (125MHz, $CDCl_3$): δ 166.51, 142.57, 134.90, 129.05, 128.83, 128.66, 127.64, 126.16, 125.83, 59.04, 48.35, 34.28 – 28.16, 21.80.

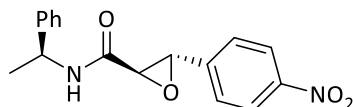
(2R,3S)-3-(3-nitrofenil)-N-((S)-1-feniletil)oxirano-2-carboxamida, 5a



Rdto. 54%. 1H -RMN (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 – 7.47 (m, 9H), 6.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 5.19 – 5.12 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 6H).

¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃): δ 166.32, 142.94, 137.99, 137.22, 132.62, 129.80, 129.44, 128.91, 127.82, 127.22, 63.97, 59.05, 49.65, 48.54, 21.74, 21.43.

(2*R*,3*S*)-3-(4-nitrofenil)-*N*-((*S*)-1-feniletil)oxirano-2-carboxamida, 6a

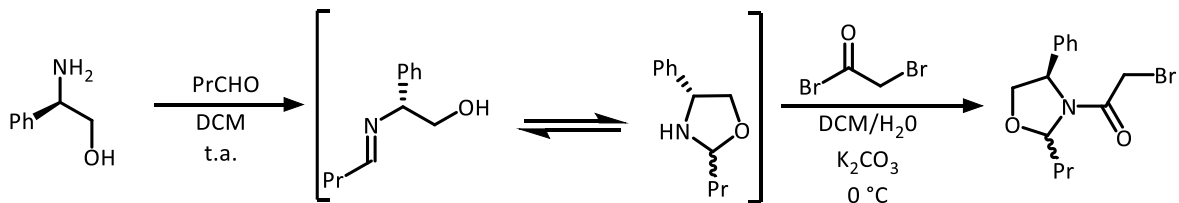


Rdto. 72%. ¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.76 – 7.08 (m, 9H), 6.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H). 1.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H).

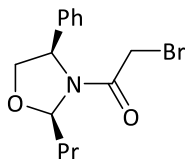
¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃): δ 166.51, 142.69, 142.45, 134.87, 129.05, 128.83, 128.66, 127.64, 126.16, 125.83, 59.11, 48.33, 31.50, 30.34, 30.19, 29.72, 21.83.

Síntesis de α-bromo *N*-acil oxazolidina, 9a.

A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1.0 g, 1 equiv.) en 30 mL de DCM a temperatura ambiente se adiciono propilaldehído (1.05 g, 2 equiv), la mezcla se mantuvo en agitación por 2h, después se adicionó una solución acuosa de K₂CO₃ (2 equiv. en 30 mL) y posteriormente se adicionaron 2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 30 minutos, tiempo en el que no se observó por CCF materia prima. Finalmente, la reacción se terminó adicionando solución salina. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se llevó a sequedad.



2-Bromo-1-((2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona, 9a



Rdto. 80%. **¹H-RMN (500MHz, CDCl₃):** δ 7.75 – 6.92 (m, 5H), 5.43 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.22 (dddd, *J* = 13.0, 9.4, 6.2, 2.5 Hz, 1H), 1.73 (dtd, *J* = 14.2, 9.4, 5.4 Hz, 1H), 1.56 (dddd, *J* = 16.8, 9.6, 7.2, 2.9 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

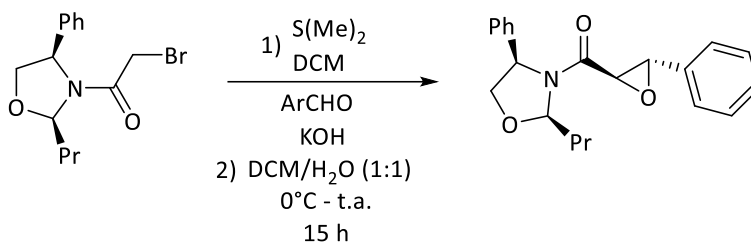
¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃): δ 165.09, 139.06, 129.36, 128.56, 126.12, 92.02, 73.77, 60.79, 35.26, 27.96, 18.61, 13.90.

Procedimiento general para la síntesis de epoxiamidas quirales en condiciones tándem:

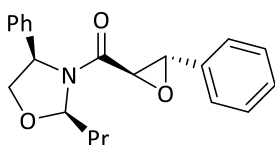
Síntesis de epoxiamidas quirales, 10a – 13a.

La correspondiente haloamida (0.1 g, 0.32 mmol, 1 equiv) fue disuelta en DCM, como paso siguiente se agrega sulfuro de dimetilo (0.2 g, 3.2 mmol, 10 equiv) se dejó en agitación por aproximadamente 15 minutos para agregar la base correspondiente, en este caso hidróxido de potasio (0.18 g, 3.20 mmol, 10 equiv) para la generación del iluro de azufre, previamente la reacción se coloca en baño de hielo y se añade la misma cantidad de agua a la reacción para la total disolución de la base.

Como paso final se lleva a cabo la adición del aldehído aromático correspondiente (2 equiv) para llevar a cabo la epoxidación asimétrica por tiempo aproximado de 15 h.



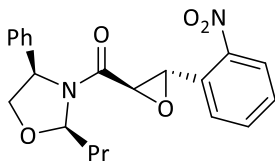
((2R, 4S)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) ((2R, 3S)-3-feniloxiran-2-il) metanona, 10a



Rdto. 76%. $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.31 – 6.95 (m, 8H), 5.54 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 9.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 9.1, 6.3$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.21 (dddd, $J = 13.0, 9.5, 6.3, 2.5$ Hz, 1H), 1.76 (ddd, $J = 17.9, 9.1, 4.3$ Hz, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 3H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3): δ 164.36, 147.89, 142.26, 139.01, 129.27, 128.45, 127.00, 126.11, 123.70, 123.44, 91.94, 73.74, 63.95, 60.50, 58.02, 56.77, 35.02, 18.57, 13.89.

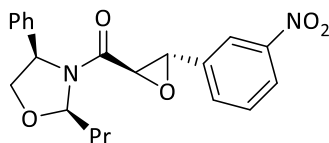
((2R, 3S)-3-(2-nitrofenil)oxiran-2-il) ((2R, 4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) metanona, 11a



Rdto. 70%. $^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.07 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.45 – 7.08 (m, 8H), 5.59 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 5.12 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.26 (dddd, $J = 13.0, 9.5, 6.3, 2.7$ Hz, 1H), 1.77 (dtd, $J = 14.2, 9.3, 5.5$ Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3): δ 164.94, 146.88, 139.06, 134.21, 132.51, 128.94, 128.02, 126.95, 126.03, 124.75, 91.82, 73.74, 60.55, 56.35, 55.85, 35.09, 18.55, 13.93.

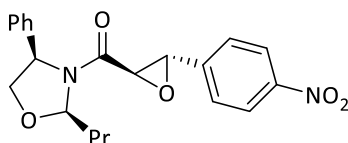
((2R, 3S)-3-(3-nitrofenil)oxiran-2-il) ((2R, 4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) metanona, 12a



Rdto. 78%. **¹H-RMN (500MHz, CDCl₃):** δ 8.07 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.00 (m, 8H), 5.56 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.22 (dddd, *J* = 13.0, 9.5, 6.4, 2.5 Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃): δ 164.30, 148.08, 138.94, 137.30, 131.23, 129.26, 128.33, 125.92, 123.34, 120.68, 91.92, 73.75, 60.57, 58.03, 56.70, 35.04, 18.57, 13.90.

((2R, 3S)-3-(4-nitrofenil)oxiran-2-il) ((2R, 4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) metanona, 13a



Rdto. 85%. **¹H-RMN (500MHz, CDCl₃):** δ 8.24 – 8.17 (m, 2H), 7.23 – 6.97 (m, 5H), 5.54 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.21 (dddd, *J* = 13.0, 9.5, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 1.77 (ddt, *J* = 22.6, 13.0, 4.4 Hz, 2H), 1.63 – 1.46 (m, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃): δ 164.36, 147.89, 142.26, 139.01, 129.27, 128.45, 127.00, 126.11, 123.70, 123.44, 91.94, 73.74, 63.95, 60.50, 58.02, 56.77, 35.02, 18.57, 13.89.

A. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

