



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD



AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

INSTITUTO DE CIENCIAS-BUAP

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS DE MAESTRÍA

“SÍNTESIS DE OXAZOLINAS QUIRALES α , β -INSATURADAS Y EL ESTUDIO
DE SU REACTIVIDAD EN REACCIONES DE ADICIÓN-ALDOLIZACIÓN”

PRESENTADA POR:

L.F. MIRIAM HUITZIL ROLDAN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JORGE R. JUÁREZ POSADAS

PUEBLA, PUE., OCTUBRE DE 2016

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	¡Error! Marcador no definido.
INDICE DE COMPUESTOS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	8
Síntesis Asimétrica	9
ANTECEDENTES	13
Oxazolinas	13
Preparación de oxazolinas	16
A. A partir de aminoalcoholes	16
B. A partir hidroxiamidas	17
C. A partir de la apertura de anillos de Epóxidos/Aziridinas	17
OBJETIVOS.....	21
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	23
Obtención de las oxazolinas 2 y 3	23
Reactividad de las oxazolinas 2 y 3 en reacciones de Diels-Alder	30
Adiciones de Michael	32
Reacciones de adición-aldolización de la oxazolina 2	40
Síntesis de la oxazolina 5	43
Reacciones de alquilación de la oxazolina 5	47
PARTE EXPERIMENTAL.....	58
Preparación de las amidas 1, 4, 6 y 8	60
Oxazolinas 2, 5, 7, y 9	60
Oxazolina 3	60
Producto 10	60

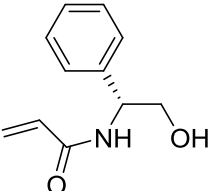
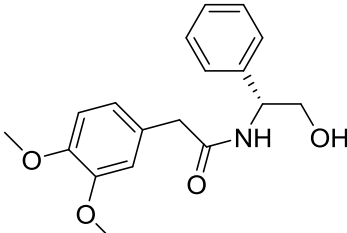
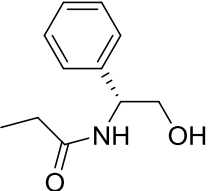
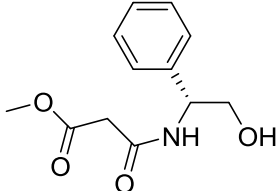
ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
anh.	Anhidro
B(OH) ₃	Ácido bórico
BF ₃ .OEt ₂	Trifluoruro dietil eterato de boro
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrilo
(CF ₃ CO) ₂ O	Anhídrido trifluoroacético
Cu(OTf) ₂	Triflato de cobre (II)
d	Doble
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	Diclorometano
dd	Doble de dobles
eq.	Equivalentes
Et ₂ Zn	Dietilzinc
Et ₃ N	Trietilamina
FDA	Food and Drug Administration: Agencia de Drogas y Alimentos
G. P.	Grupo protector
h	Horas
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LDA	Diisopropilamida de litio
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	Mililitro

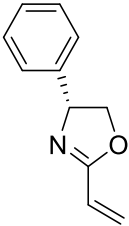
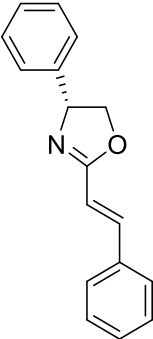
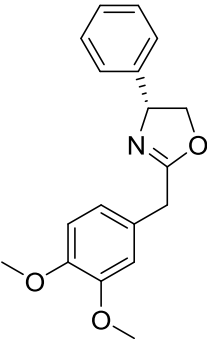
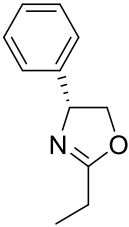
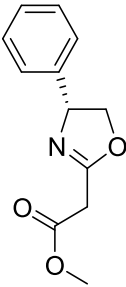
mmol	Milimol
M.P	Materia prima
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butilitio
NBS	N-bromosuccinimida
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
ppm	Partes por millón
Ph	Fenilo
q	Cuadruple
r.d.	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
sa	Señal ancha
<i>sec</i> -BuLi	<i>sec</i> -Butilitio
T.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
Tt	Triple
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo
Zn(OTf) ₂	Trifluorometanosulfonato de zinc

INDICE DE COMPUESTOS

Amidas

 <p>1</p> <p>(R)-N-(2-hidroxi-1-feniletill)acrilamida</p>	 <p>4</p> <p>(R)-2-(3,4-dimetoxifenill)-N-(2-hidroxi-1-feniletill)acetamida</p>
 <p>6</p> <p>(R)-N-(2-hidroxi-1-feniletill)propionamida</p>	 <p>8</p> <p>(R)-3-((2-hidroxi-1-feniletill)amino)-3-oxopropanoato de metilo</p>

2-Oxazolinas

 <p>2</p> <p>(R)-4,5-dihidro-4-fenil-2-viniloxazolina</p>	 <p>3</p> <p>(R)-4,5-dihidro-4-fenil-2-estiriloxazolina</p>	
 <p>5</p> <p>(R)-4,5-dihidro-2-(3,4-dimetoxibenzil)-4-feniloxazolina</p>	 <p>7</p> <p>(R)-4,5-dihidro-2-etil-4-feniloxazolina</p>	 <p>9</p> <p>(R)-4,5-dihidro-2-metil acetato-4-feniloxazolina</p>

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La quiralidad¹ es una característica universal presente en varios niveles de la materia. A nivel molecular, esta propiedad, entendida como la no superponibilidad entre una entidad química y su imagen especular, juega un papel importante tanto en ciencia como en tecnología. Una amplia variedad de funciones biológicas emerge a través del reconocimiento molecular, lo que requiere una estricta coincidencia de quiralidad. Las enzimas y los sitios receptores en sistemas biológicos tienen la capacidad de distinguir entre los dos enantiómeros de un compuesto y por lo tanto provocar diferentes respuestas biológicas.²

De los muchos ejemplos descritos en la literatura, el más dramático fue el caso de la talidomida, un fármaco que se utilizó como sedante en su forma racémica, en donde el enantiómero *R* posee el efecto sedante y antiemético, mientras que el enantiómero *S* posee efectos teratogénicos causando malformaciones en el feto. Del mismo modo, un enantiómero del aspartamo es un edulcorante artificial mientras que el otro enantiómero tiene un sabor amargo (Figura 1).³

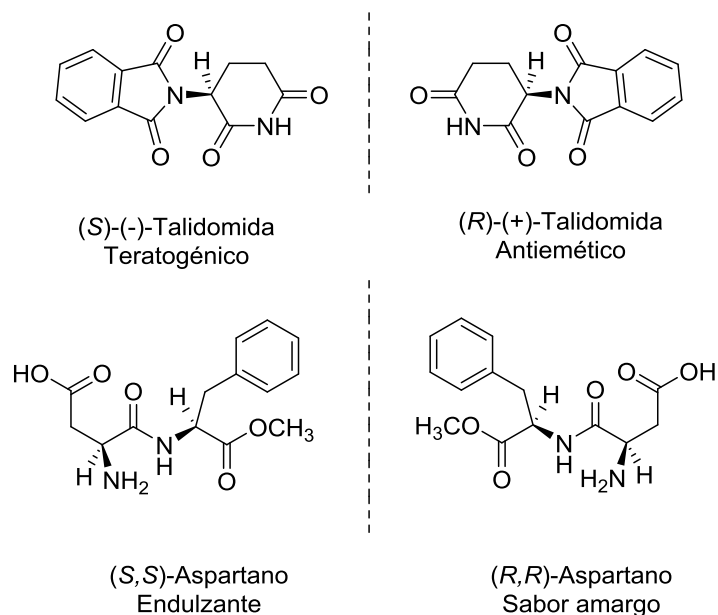


Figura 1.

¹ Mc MurrY, J. *Química Organica*, **2012**, 8° Ed, p.142.

² De Camp, W. H. *Chirality*, **1989**, 1, 2-6.

³ Beck, G. *Synlett* **2002**, 6, 837-850.

Hoy en día, la síntesis asimétrica⁴ es uno de los mejores enfoques para la síntesis enantioselectiva, especialmente en aquellas moléculas que muestran alguna actividad biológica. Para lograr ésta síntesis, se han desarrollado varias metodologías con la finalidad de inducir la estereoselectividad en una reacción, entre éstas se encuentran el empleo de un auxiliar quiral o un catalizador quiral.

Síntesis Asimétrica

La síntesis asimétrica⁵ se puede definir como la obtención estereoselectiva de compuestos quirales a partir de compuestos no quirales a base de la participación de un auxiliar quiral. Dentro de este método podemos distinguir dos grandes estrategias en función de cómo se produce el fenómeno de transferencia de la quiralidad, empleando una cantidad estequiométrica del agente quiral enantiopuro, ya sean auxiliares quirales o reactivos quirales y de la forma catalítica empleando enzimas o catalizadores quirales enantiopuros. Existen varias condiciones para que una síntesis asimétrica sea de utilidad:

- a) Debe ser muy selectiva (>85%)
- b) El nuevo centro de quiralidad se debe separar limpiamente del resto de la molécula.
- c) El agente auxiliar quiral se debe recuperar en un buen rendimiento y sin racemizarse.
- d) El reactivo auxiliar quiral debe ser fácilmente accesible en alto exceso enantiomérico.
- e) La reacción se debe realizar con buen rendimiento químico.

⁴ Evans, D.; Helmchen G. *Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, **2007**, 3-9.

⁵ Juaristi, E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*. **2010**, 119.

Un auxiliar quiral⁶ es una molécula enantioméricamente pura que se une covalentemente a un sustrato con la finalidad de controlar la estereoselectividad de las reacciones realizadas, dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros en distinta relación, los cuales mediante métodos convencionales se pueden separar y dar lugar al producto deseado después de realizar la remoción del auxiliar quiral.

Generalmente, los principales factores que se deben abordar en el desarrollo de transformaciones diastereoselectivas utilizando auxiliares quirales son, (Figura 2)⁷:

- i) La introducción sencilla del auxiliar quiral.
- ii) Obtención de los porcentajes de diastereoselección.
- iii) Una fácil ruptura entre el auxiliar quiral y el producto.
- iv) La recuperación del auxiliar quiral y su reutilización en procesos posteriores.

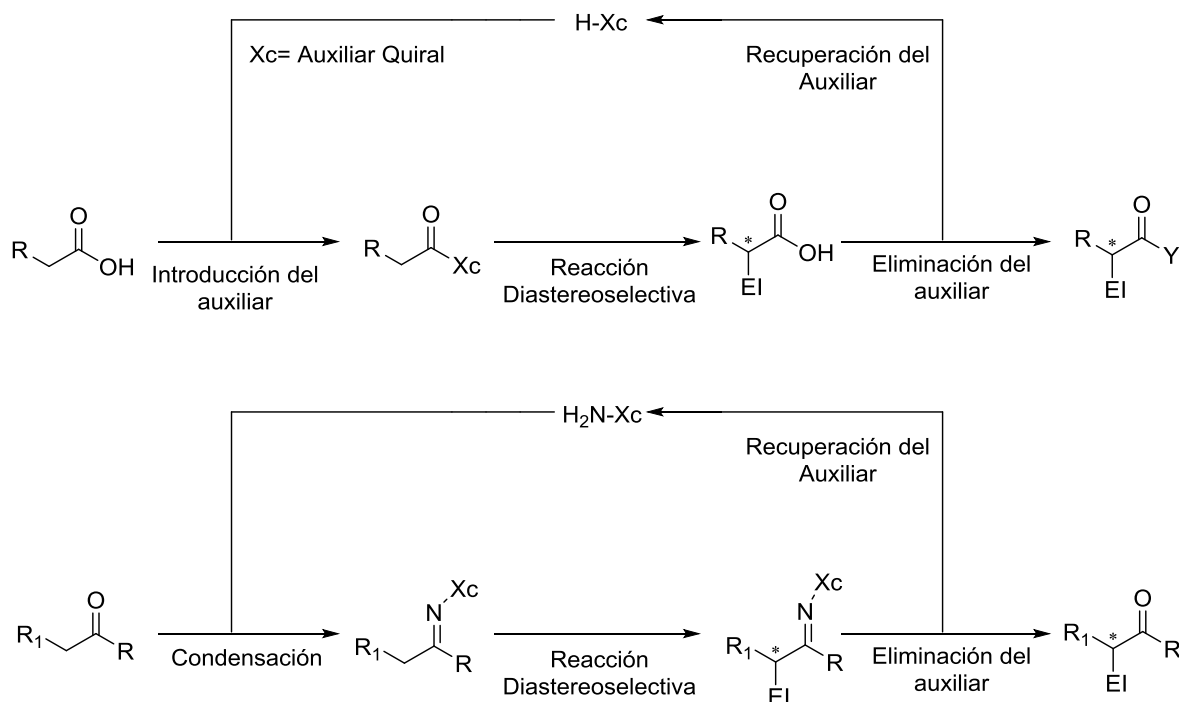


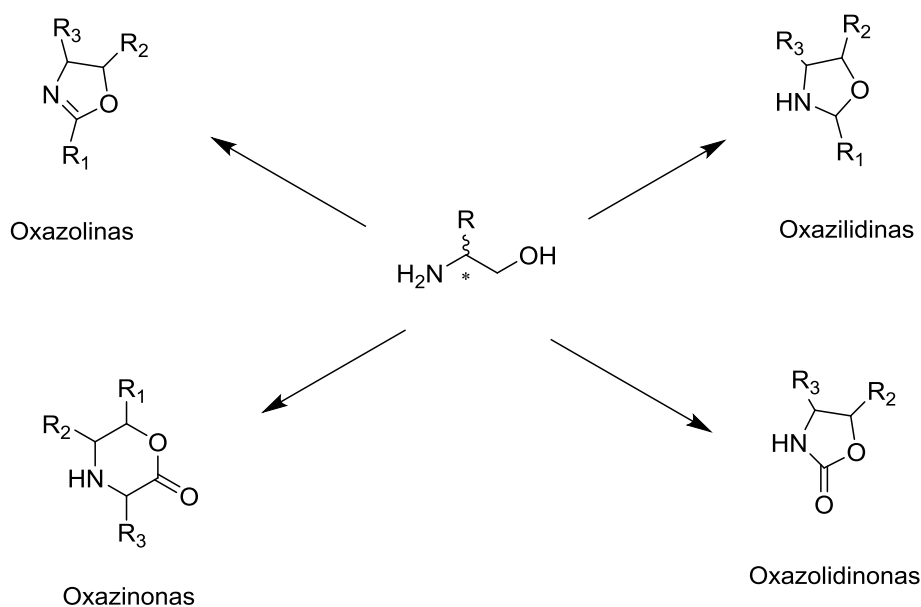
Figura 2. Síntesis diastereoselectiva con auxiliares quirales.

⁶ (a) Evans, D.; Helmchen G. *Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, **2007**, 3-9. (b) Beck, G. *Synlett* **2002**, 6, 837-850.

⁷ (a) Juaristi, E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*. **2010**, 119. (b) Evans, D.; Helmchen G. *Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, **2007**, 3-9.

En la actualidad hay una gran variedad de auxiliares quirales que han sido empleados de forma muy extensa, principalmente en reacciones asimétricas de α -alquilación, aldólicas, Diels-Alder, entre otras, pero solo unos pocos cumplen con todas las exigencias requeridas.

Dentro de los auxiliares quirales⁸ más destacados se encuentran las oxazolidinas, las oxazinonas, oxazilidinonas y oxazolinonas,⁹ todos ellos son derivados de β -aminoalcoholes. La popularidad de este tipo de auxiliares depende en gran medida de la facilidad con que son preparados, las altas diastereoselectividades observadas y la fácil incorporación y remoción del sustrato modificado (Esquema 1).



Esquema 1.

Esta tesis está enfocada en el uso de oxazolinonas como auxiliares quirales, que utilizamos en reacciones de aldolización, adición de Michael, entre otras. Es por eso que en el siguiente capítulo presento los antecedentes más sobresalientes sobre la síntesis y utilización de oxazolinonas como auxiliares quirales.

⁸ Ager, D.; Prakash, I.; Schaad, D. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875.

⁹ Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339-345.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

Oxazolinas

Las 2-oxazolinas son una clase de heterociclos fácilmente disponibles que son generados a partir de la condensación de un aminoalcohol y un ácido carboxílico, o a través de procedimientos sintéticos alternativos por ejemplo a partir de alquenos o epóxidos como sustratos.¹⁰ La unidad estructura oxazolina es muy estable frente a una variedad de reactivos, como nucleófilos, bases o radicales y es en consecuencia frecuentemente utilizada como grupo protector y/o director, o como una fuente poderosa de quiralidad en síntesis asimétrica.^{10,11} Sin embargo, bajo condiciones ácidas son susceptibles a reacciones de apertura de anillo nucleofílicas. Así, el ataque S_N2 del nucleófilo al carbono del éter C5 del anillo conduce a la formación de carboxamidas β-sustituidas como productos.^{10,12} Esta reacción ha sido extensamente empleada en la síntesis de glicosidos, donde oxazolinas anoméricas son utilizadas como donadores de glicopiranosil.^{10,11}

Las oxazolinas son compuestos heterocíclicos de cinco miembros que tienen un doble enlace. El doble enlace puede estar situado en una de tres posiciones, por lo tanto, hace posible la existencia de tres anillos de oxazolinas diferentes. La 2-oxazolina, la 3-oxazolina y la 4-oxazolina, siendo la 2-oxazolina la más común (Figura 3).¹³

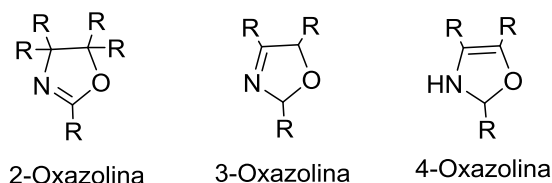


Figura 3.

¹⁰ *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 60: Oxazoles. Synthesis Reactions, and Spectroscopy, Part B* (Ed.; D. C. Palmer), John Wiley & Sons, Hoboken, **2004**.

Para revisiones generales, ver: a) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297. Frump, J. A. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483.

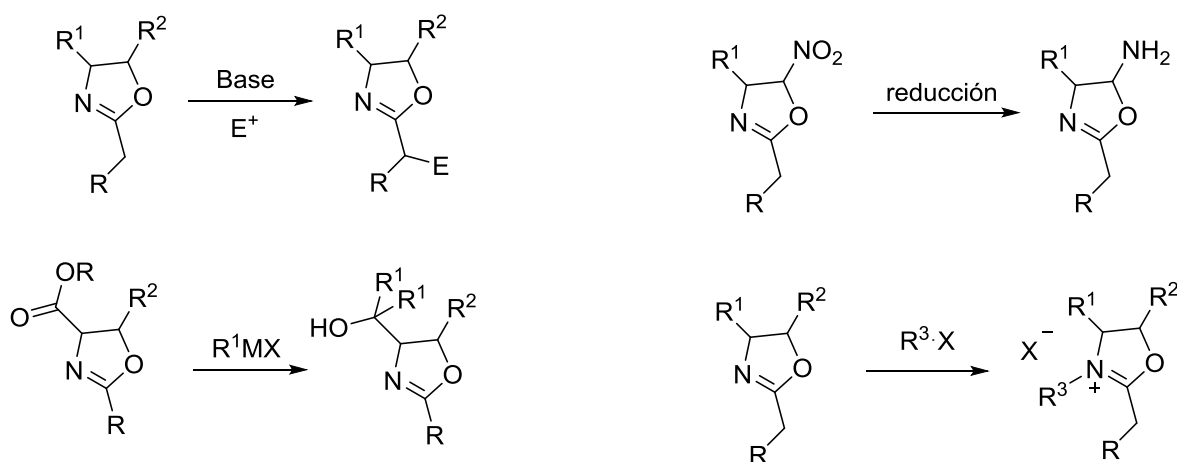
¹¹ a) Johnson, J. S.; Evans, D. A.; *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325. b) Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 769. c) Meyers, A. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 991

¹² a) Banoub, J.; Boullanger, P.; Lafont, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1167. b) Magano, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398. c) Para reacciones de apertura del anillo de oxazolinas con TMSN₃, en la síntesis de análogos del ácido sialico, ver: Lu, Y.; Gervay, Hague, J. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1636. Kok, G. B.; Campbell, M.; Mackey, B.; von Itzstein, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1173. Von Itzstein, M.; Jin, B.; Wu, W.-Y.; Chandler, M. *Carbohydr. Res.* **1993**, *244*, 181. d) Para más reacciones de apertura de oxazolinas con TMSN₃, ver: Lee, S.-H.; Yoon, J.; Chung, S.-H.; Lee, Y.-S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2139. Lee, S.-H.; Yoon, J.; Nakamura, K.; Lee, Y.-S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1243. Saito, S.; Tamai, H.; Usui, Y.; Inaba, M.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1243

¹³ (a) Meyers A.; Mihelich, E.D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 270-281. (b) Meyers A. I., Gant T. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2297-2360.

Específicamente, el anillo de la 2-oxazolina presenta una estructura interesante sobre la cual se puede construir una amplia variedad de compuestos, que tienen propiedades que los hacen de interés en muchos campos de aplicación.

Los hidrógenos situados en el carbono de un grupo alquilo en la posición 2 son activos y se pueden reemplazar fácilmente con otros grupos. Además, el anillo de la 2-oxazolina tiene dos sitios uno en la posición cuatro y otro en la posición cinco, donde se pueden situar grupos reactivos. Por otro lado, el nitrógeno de la oxazolina es básico y puede formar sales con ácidos, y compuestos cuaternarios con haluros de alquilo. La funcionalidad de oxazolinas, la amplia variedad de derivados que ofrecen, y su versatilidad en la aplicación las convierten en un importante grupo de investigación (Esquema 2).¹⁴



Esquema 2.

Estos compuestos se han utilizado como materiales de partida o intermedios en algunas síntesis interesantes, por ejemplo Billman y Parker¹⁵ han desarrollado un proceso mediante el cual las oxazolinas son intermedios en la síntesis de α -amino- β -hidroxi ácidos.

Además, varias moléculas de 2-oxazolinas han sido consideradas para su uso como agentes terapéuticos debido a su relación estructural con la procaína, por lo que se podría

¹⁴ Frump J., *Chem. Rev.*, **1971**, 71, 5.

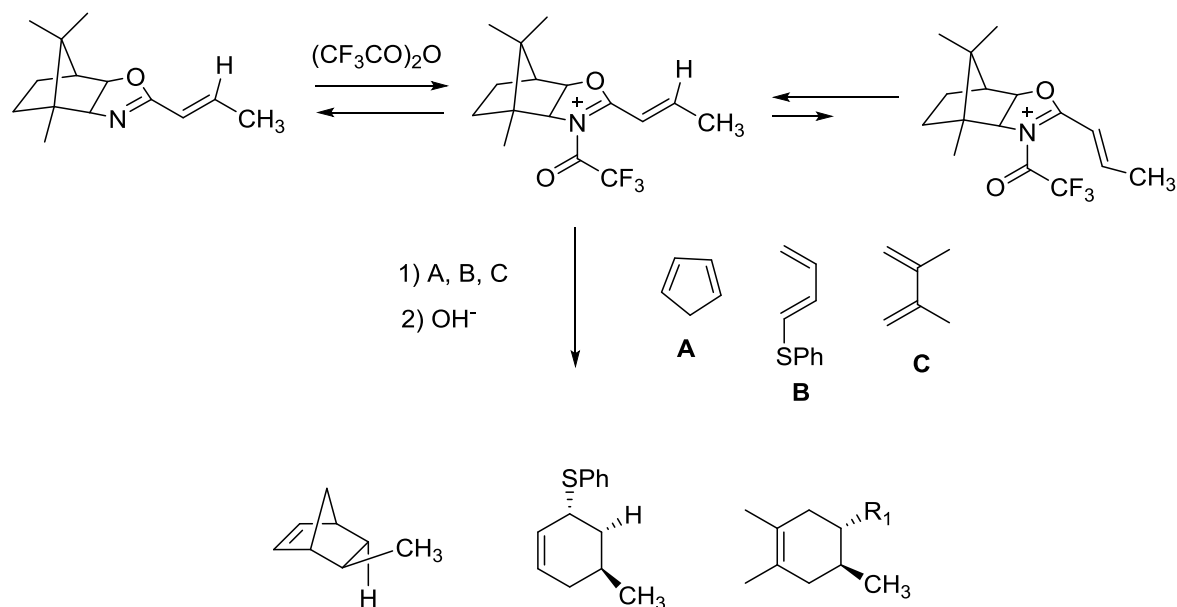
¹⁵ Billmanj., H., Parkeer. E. *J. Am. Chem.* **1945**, 7, 1069-1070.

esperar que análogos de las 2-oxazolininas tengan algún tipo de acción como anestésicos locales.

Adams y Leffler¹⁶ prepararon una serie de estos compuestos y estudiaron su acción como agentes terapéuticos, y encontraron que efectivamente hicieron inducir la anestesia local.

Cabe resaltar que, desde principios de 1970, se han realizado estudios de síntesis asimétrica con este tipo de compuestos.

En 1989 Kouklovsky y colaboradores¹⁷ reportaron el uso de oxazolininas α,β -insaturadas como una herramienta poderosa en reacciones de cicloadición asimétricas de tipo Diels-Alder. Las cuales al ser activadas con anhídrido trifluoroacético, demostraron ser potentes dienófilos. Las reacciones presentaron una buena diastereoselectividad, la cual fue mayor a 90% (Esquema 3).



Esquema 3.

¹⁶ Adams, R., Leffler, M. T. *Chem. Abstracts.*, **1938**, 32, 4726.

¹⁷ (a) Pouilhes, A.; Uriarte, E.; Kouklovsky, C.; Langlois, Y. *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 1395-1398. (b) Kouklovsky, C.; Pouilhes, A.; Langlois, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6672-6679.

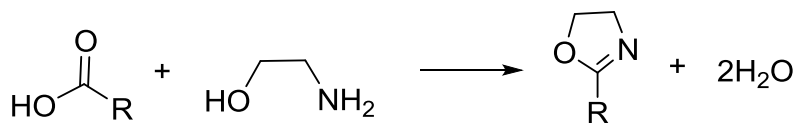
Las oxazolinas quirales han sido empleadas para la formación de enlaces C-C. La principal fuente de quiralidad en estos compuestos se deriva de la quiralidad del amino alcohol a partir del cual fueron preparados. La formación de oxazolinas quirales es interesante y útil como material de partida para diferentes estudios. Varios tipos de reacción de formación de enlace C-C incluyen alquilaciones, adiciones y reacciones organometálicas. Por ello la importancia de sintetizar y estudiar la reactividad de este tipo de compuestos.¹⁸

El anillo de la 2-oxazolina ha sido conocido durante más de un siglo. Un número considerable de métodos preparativos han sido desarrollados para la síntesis de este heterociclo, los cuales siguen siendo utilizados hoy en día.

Preparación de oxazolinas

A. A partir de aminoalcoholes.

Una simple ciclodeshidratación entre un ácido carboxílico y un β -amino alcohol puede producir una oxazolina en condiciones de alta temperatura, lo que implica la remoción azeotrópica de agua, o el uso de un deshidratante. Sin embargo esta metodología no funciona para β -amino alcoholes volátiles o que se descomponen a elevadas temperaturas (Esquema 4).¹⁹



Esquema 4.

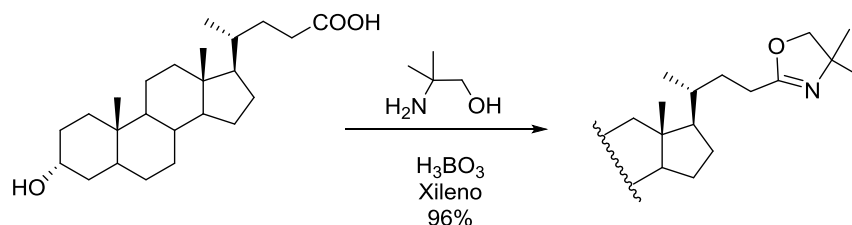
Las oxazolinas también se pueden sintetizar en un procedimiento de un solo paso para una gran variedad de ácidos y amino alcoholes. Barton²⁰ ha descrito un método en un solo paso para la conversión de ácidos carboxílicos a oxazolinas. Utilizan ácido bórico, xileno anhidro, cuya mezcla se lleva a temperatura de reflujo por espacio de 48h, con remoción

¹⁸ (a) Meyers A. I., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6137-6151. (b) Meyers A. I., Gant T. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2297-2360

¹⁹ Aube J., Badiang J., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2484-2487.

²⁰ Barton, D., Motherwell, W.; Wozniak J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1985**, 1865-1869.

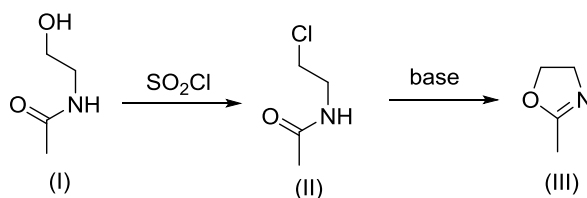
azeotrópica de agua obteniendo buenos rendimientos químicos. Recientemente Trivedi ha utilizado este enfoque para la protección de esteroides (Esquema 5).



Esquema 5.

B. A partir hidroxiamidas

Para sistemas simples, el cierre del anillo inducido por cloruro de tionilo, un precursor de la hidroxiamida (I) a la oxazolona (III) procede particularmente bien. En ocasiones, el problema de la formación de la cloroamida (II) limita la utilidad de esta ruta. Aunque la cloroamida por lo general se puede convertir en la oxazolona, la inclusión de un paso adicional mediado por una base hacen poco atractivo este método (Esquema 6).²¹



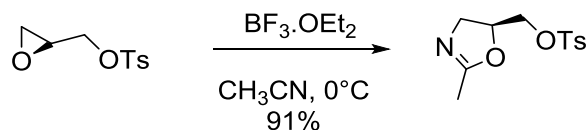
Esquema 6.

C. A partir de la apertura de anillos de Epóxidos/Aziridinas.

Varios grupos de investigación, han descrito reacciones de apertura de anillos tensionados en la formación de oxazolininas. Heime describe cómo la epoxidación asimétrica desarrollada por Katsuki y Sharpless se aplicó a la síntesis de una oxazolinina.

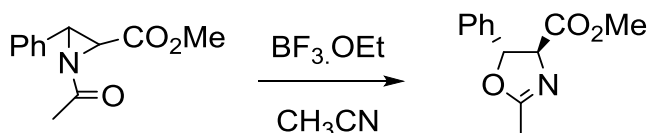
²¹ Frump J., *Chem. Rev.*, **1971**, 71, 5.

La fácil preparación del tosilato de glicidilo, un epóxido enantioméricamente enriquecido, obtenido de la epoxidación de Sharpless, se sometió a la apertura del anillo catalizada por un ácido. La oxazolina ópticamente activa se obtuvo eficientemente en un solo paso, a través de ion nitrilo, en una reacción de tipo Ritter (Esquema 7).²²



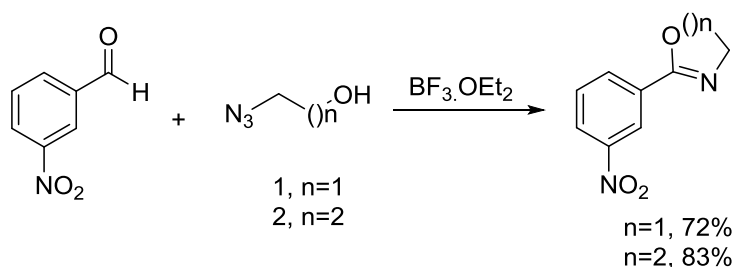
Esquema 7.

Un sistema análogo, *N*-(acil) aziridina ha sido convertido a la correspondiente oxazolina catalizada por un ácido de acuerdo a la ruta anteriormente descrita por Heime. Zwanenburg utiliza este enfoque en la síntesis de derivados de fenilalanina (Esquema 8).²⁴



Esquema 8.

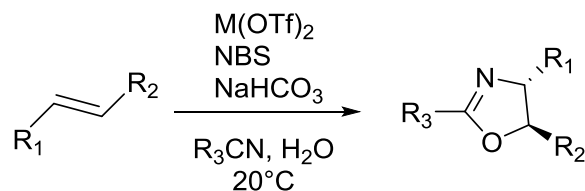
En 1996, Badiang y colaboradores examinaron las reacciones de 1,2- y 1,3-hidroxi azidas con aldehídos en condiciones ácidas, emplearon una gran variedad de ácidos de Lewis de los cuales el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ resultó ser el más conveniente (Esquema 9).



Esquema 9.

²² Aube J., Badiang J., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2484-2487.

En 2008, Hajra y colaboradores reportaron el tratamiento de alquenos con NBS, un alquil nitrilo, NaHCO₃ y agua en presencia de Cu(OTf)₂ o Zn(OTf)₂ obteniendo con este método las oxazolinas en un solo paso y en óptimos rendimientos (Esquema 10).²³



Esquema 10.

Las oxazolinas son compuestos heterocíclicos que se emplean en síntesis orgánica como auxiliares quirales. Desafortunadamente, este tipo de compuestos no han sido ampliamente explotados, por lo que, en este trabajo de tesis se llevó a cabo la síntesis de diversas 2-oxazolidinas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y se evaluó su reactividad en reacciones de aldolización, Diels-Alder y en reacciones tándem secuenciales adición-aldolización.

²³ Hajra S., Sukanta B., Debarshi S., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4320–4322.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo General

Sintetizar oxazolinas quirales α,β -insaturadas y estudiar su reactividad en reacciones de adición-aldolización.

Objetivos Particulares

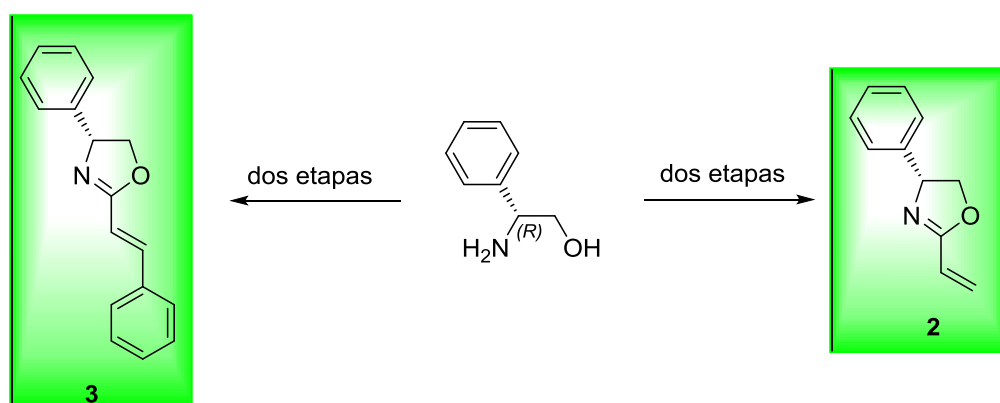
- Sintetizar oxazolinas quirales a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.
- Estudiar la reactividad de oxazolinas α,β -insaturadas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en reacciones Diels-Alder
- Estudiar la reactividad de las oxazolinas quirales en reacciones de aldolización.
- Sintetizar oxazolinas quirales α,β -insaturadas a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.
- Estudiar la reactividad de las oxazolinas quirales α,β -insaturadas en reacciones tipo tándem secuenciales adición-aldolización.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

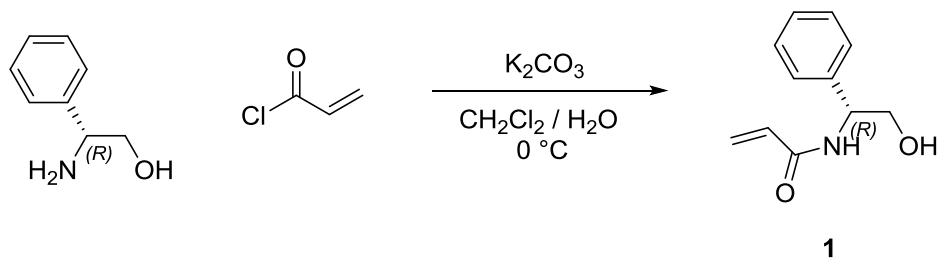
Obtención de las oxazolinas 2 y 3.

Para cumplir con nuestros objetivos, primero se prepararon las oxazolinas; (*R*)-4-fenil-2-vinil-2-oxazolina **2** y (*R,E*)-4-fenil-2-estiril-4,5-dihidrooxazol **3**, derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, con el fin de estudiar su utilidad en reacciones de cicloadición Diels-Alder (Esquema 11).



Esquema 11.

En la primera etapa de reacción se preparó la amida **1**. Esta reacción se llevó a cabo siguiendo las condiciones previamente establecidas en nuestro laboratorio, la cual consistió en la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con cloruro de acrililo, accediendo a la amida **1** en un rendimiento del 99% (Esquema 12).

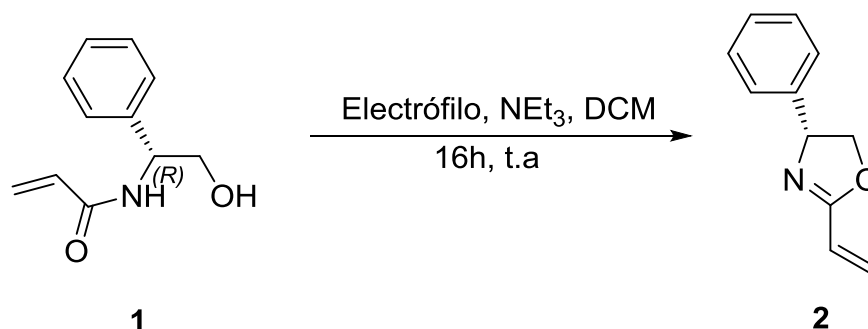


Esquema 12.

La siguiente etapa de reacción consistió en determinar las condiciones de reacción que permitieran la formación de la (*R*)-4-fenil-2-vinil-2-oxazolina **2**, a través de una reacción de

ciclación intermolecular de la amida **1**. Para determinar las mejores condiciones de reacción se llevaron a cabo dos diferentes pruebas experimentales. Las dos pruebas realizadas se llevaron a cabo en un mismo tiempo, obteniéndose mejores resultados cuando la amida **1** fue tratada con cloruro de tosilo (Tabla 1).

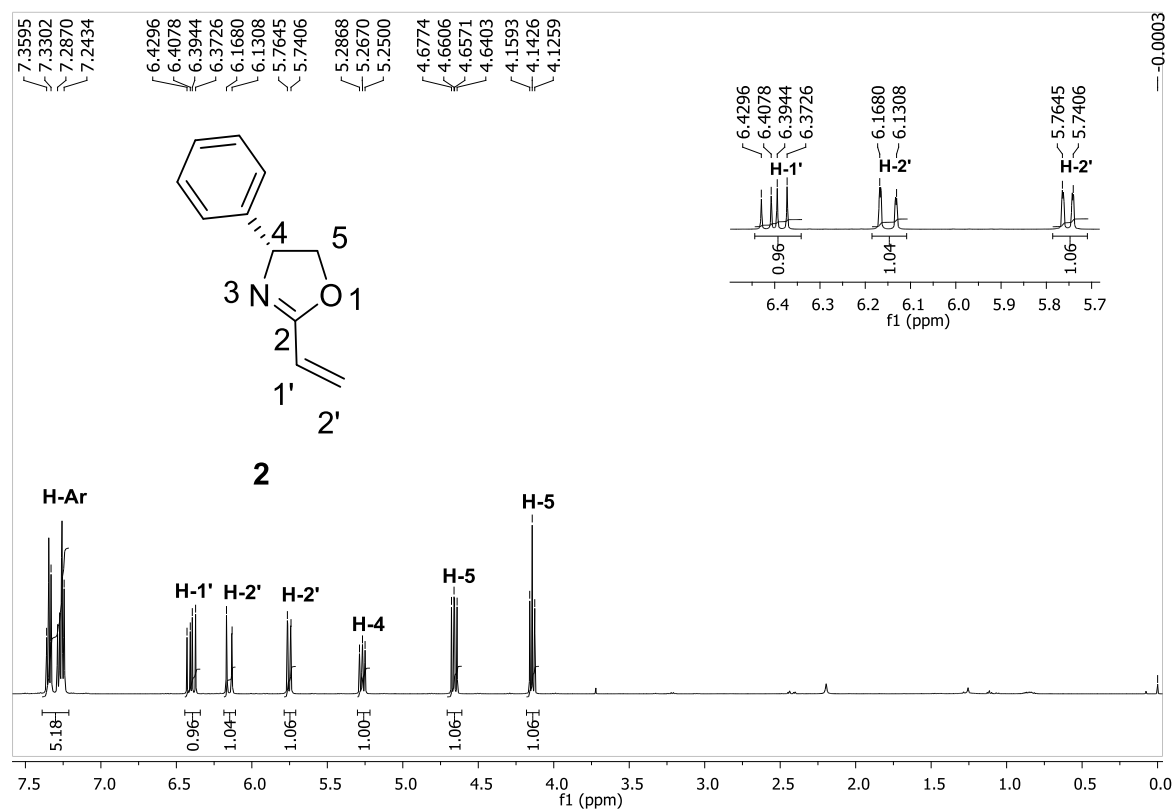
Tabla 1. Ciclación intramolecular para la obtención de la oxazolina **2.**



Exp.	Electrófilo	Rendimiento
1	MsCl	50 %
2	TsCl	75 %

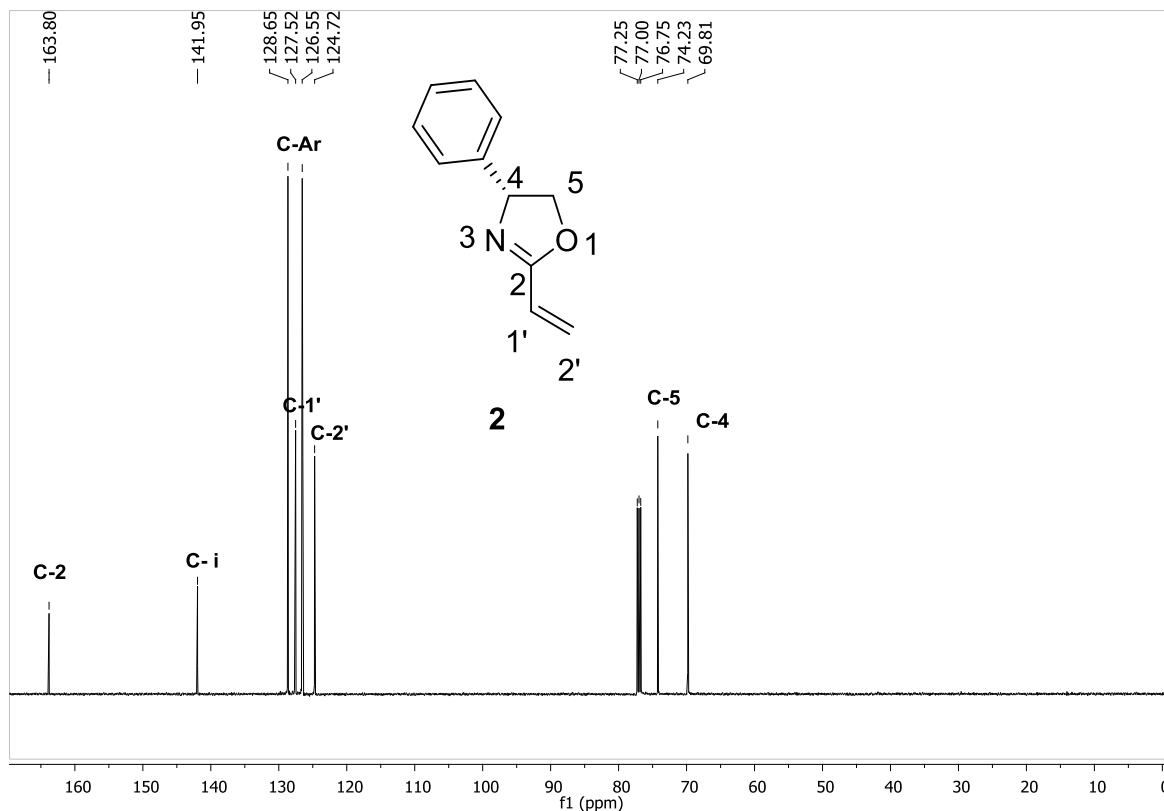
Cabe mencionar que la oxazolina **2** es altamente inestable, la polimerización de este compuesto se lleva a cabo fácilmente en altas temperaturas; y se degrada fácilmente al estar expuesta al medio ambiente o en un tiempo prolongado en gel de sílice prolongado y tiene un tiempo de vida media aproximado de 15 h.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **2**, las señales que confirman la estructura propuesta son las siguientes: En 4.14 y 4.66 ppm los hidrógenos diastereotópicos asignados a H-5 cuya diferencia en desplazamiento es característica de sistemas cíclicos, en 6.3, 6.1 y 5.7 ppm las señales asignadas a los hidrógenos vinílicos H-1' y H-2', el resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 1).



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

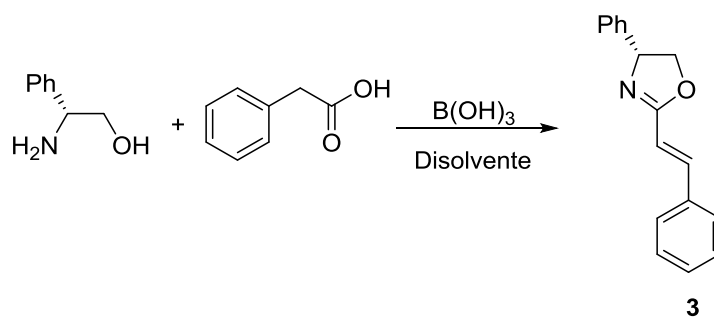
En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **2** destacan en 69 y 74 ppm dos señales asignadas a los carbonos C-4 y C-5 del anillo de oxazolina, además en 163 ppm una señal asignada a C-2 que es característica de carbono imínico del anillo de oxazolina (Espectro 2).



Espectro 2. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **2**.

A continuación, preparamos la oxazolina **3**, para esta síntesis se utilizaron como condiciones las reportadas por Barton y colaboradores²⁴ para la obtención de oxazolinas, en la cual se hace reaccionar el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con el ácido *trans*-cinámico y empleando el ácido bórico como catalizador (Esquema 13).

²⁴ Barton D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**.



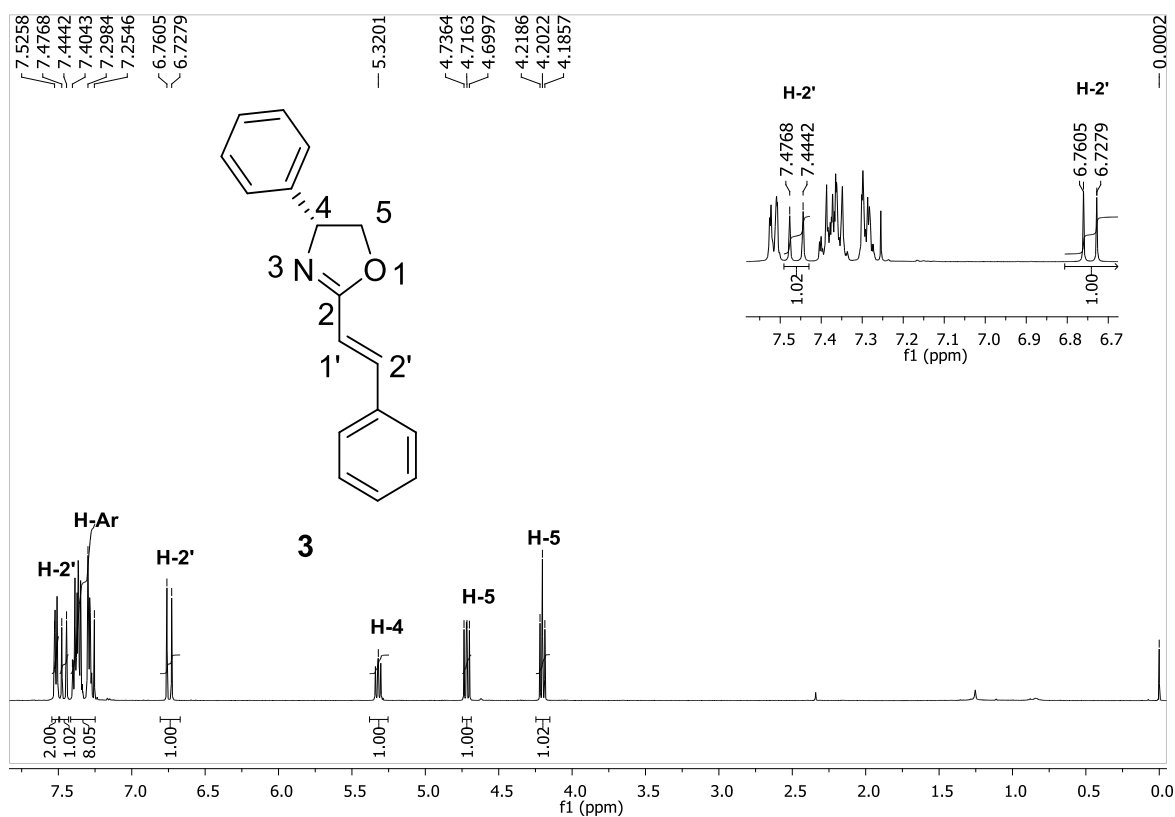
Esquema 13.

Tomando en cuenta algunas referencias en donde se trabajaba con sistemas parecidos, se decidió hacer una prueba más cambiando el disolvente, el mejor rendimiento químico fue obtenido cuando utilizamos xileno como disolvente (Tabla 2).

Tabla 2.

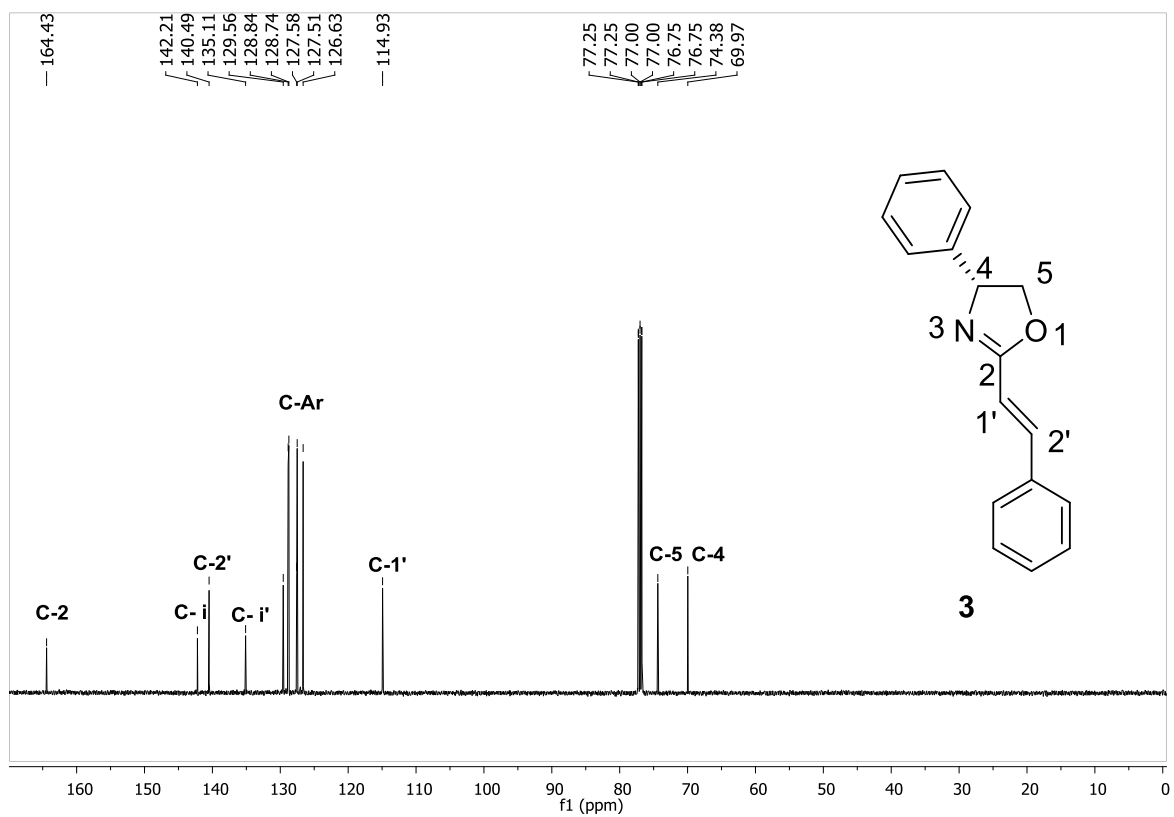
Exp.	Disolvente	Rendimiento
1	Xileno	82%
2	Tolueno	73%

En el espectro de RMN-¹H de la oxazolina **3** destacan una señal doble en 6.7 ppm que integra para un hidrógeno, asignada a H-2', en 7.4 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno asignada a H-1', en 5.3, 4.7 y 4.2 ppm las señales características del anillo de oxazolina asignadas a los hidrógenos H-4 y H-5. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 3).



Espectro 3. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **3**.

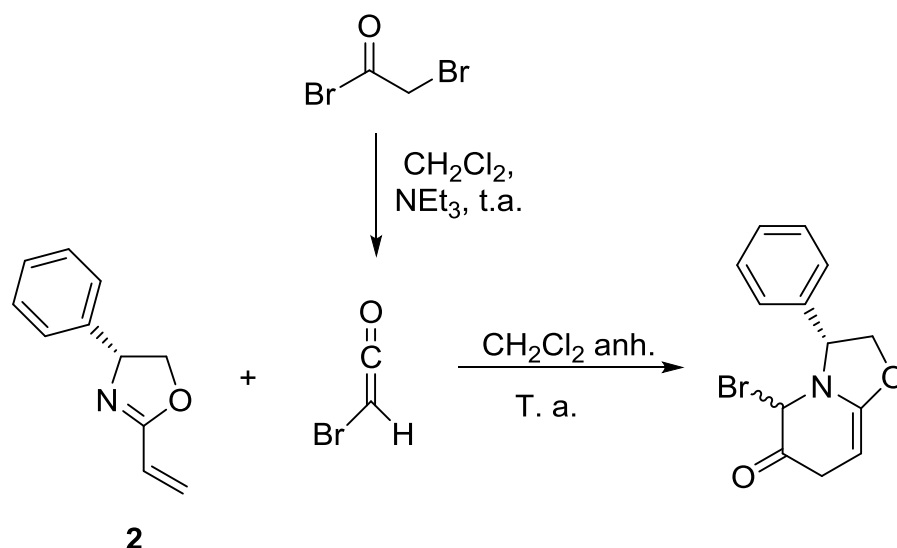
En el espectro de RMN-¹³C las señales más destacadas son las siguientes: una señal en 164 ppm cuyo desplazamiento es característico del carbono imínico de la oxazolina, en 114 ppm una señal asignada al carbono imínico C-1' y en 76 y 69 ppm las señales asignadas a C-5 y C-4 respectivamente. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 4)



Espectro 4. RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) del compuesto 3.

Reactividad de las oxazolinas **2** y **3** en reacciones de Diels-Alder.

Como mencionamos anteriormente, una de las pruebas de reactividad que se llevaron a cabo utilizando las oxazolinas **2** y **3**, fue utilizarlas en una reacción de tipo Diels-Alder, en virtud de que de acuerdo con los antecedentes bibliográficos se pueden considerar como un dieno activado, principalmente por los pares de electrones del átomo de oxígeno de las oxazolinas, por lo tanto, utilizando la condiciones reportadas por Elliott y Kruiswijk²⁵ en donde se emplea como dienófilo una cetena, que se prepara en el mismo medio de reacción, hicimos reaccionar a la oxazolin-2-ona **2** con el fin de acceder al intermediario 5-bromo-3-fenil-2,3-dihidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]prridin-6(7*H*)-ona **3**, que puede ser un excelente intermediario de reacción útil en la síntesis de alcaloides piperidínicos (Esquema 14).



Esquema 14.

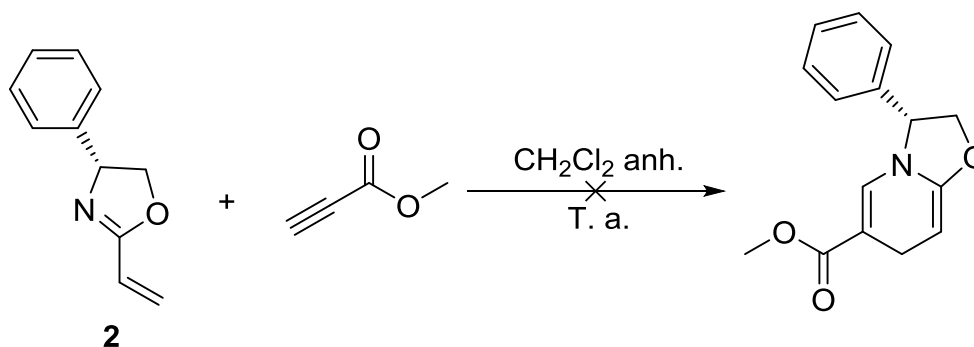
Desafortunadamente, luego de varios intentos en lo que se modificaron la temperatura y los tiempos de reacción; en todos los casos solo observamos la degradación de la oxazolina **2** (Tabla 3). Cabe mencionar que el mismo resultado fue obtenido cuando utilizamos la oxazolina **3** en este tipo de reacciones.

²⁵ Elliott, M.; Kruiswijk, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3157–3166.

Tabla 3.

Exp	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	T. a.	1 h	Polimerización
2	T. a.	30 min	Polimerización
3	0 °C	1 h	Polimerización

Una prueba más en la reacción de ciclo adición a la oxazolina **2** consistió en hacerla reaccionar con propialato de metilo, sin embargo, tampoco se observó la formación de un nuevo producto y se recuperó la oxazolina **2** (Esquema 15).

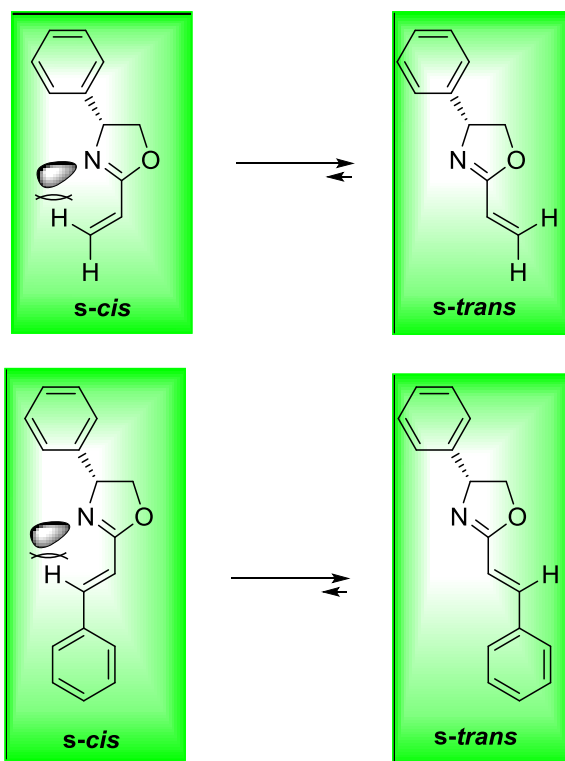


Esquema 15.

Desafortunadamente la reacción tampoco procedió cuando utilizamos la oxazolina **3**, sin embargo, estos resultados nos hacen suponer que la razón por la cual las reacciones Diels-Alder no proceden es que las oxazolinas α,β -insaturadas no tienen una configuración *s-cis* y el rotámero que está favorecido es el *s-trans*, y la condición para llevar a cabo reacciones de este tipo es que el dieno adquiera una configuración *s-cis* (Esquema 16).

Además, suponemos que el equilibrio favorecido hacia el rotámero *s-trans*, se debe a que el rotámero *s-cis* presenta una elevada repulsión estereoelectrónica entre el par de electrones del nitrógeno (que tiene hibridación sp^2) y el hidrógeno vinílico del carbono β del sistema insaturado. Esto no ocurre en el caso del rotámero *s-trans*, y es debido a que el

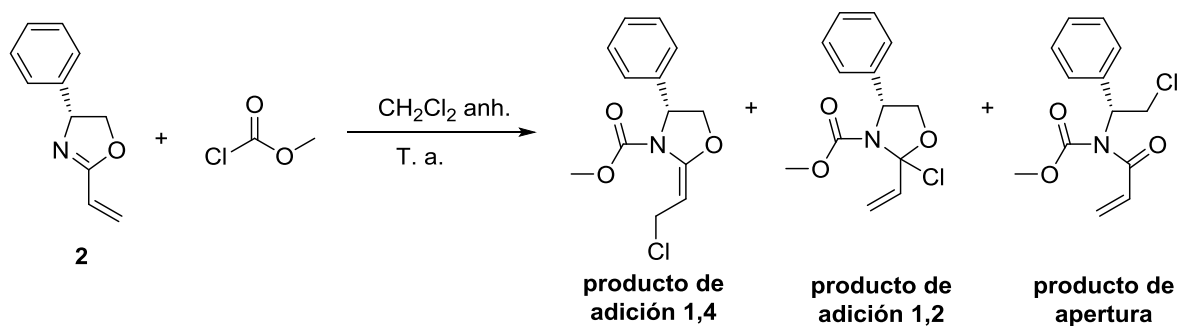
hidrógeno del carbono β ya no presenta la repulsión electrónica con los pares de electrones del oxígeno ya que el oxígeno tiene hibridación sp^3 y por lo tanto los pares de electrones están fuera del plano del sistema insaturado.



Esquema 16. Equilibrio rotamérico que favorece a los dienos *s-trans*.

Adiciones de Michael

A continuación, orientamos nuestra atención hacia el uso de las oxazolidinas α,β -insaturadas en reacciones de adición de Michael. Para lo cual, hicimos reaccionar la oxazolina **2** con cloroformiato de metilo en donde esperábamos que se llevara a cabo la adición 1,2 o 1,4 del ión cloruro o la apertura del heterociclo (Esquema 17).



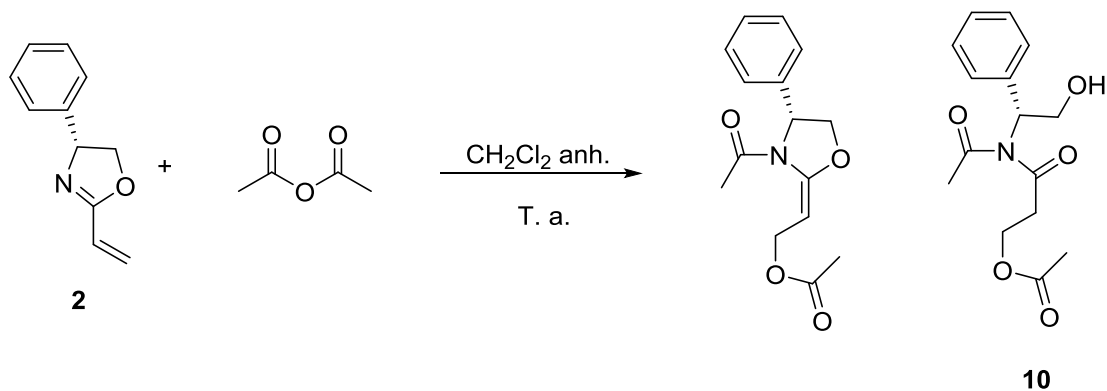
Esquema 17.

Después de varios intentos en los que se modificaron el número de equivalentes del cloro formiato de metilo y el tiempo de reacción; en todos los casos solo se observaba la polimerización de la oxazolina **2** (Tabla 3).

Tabla 3.

Exp.	Nº de equivalentes del cloroformiato	Tiempo	Rendimiento
1	1	1 h	Polimerización
2	1	30 min	Polimerización
3	1	10 min	Polimerización
4	0.8	30 min	Polimerización

Como consecuencia de estos resultados decidimos cambiar el ácido por reactivos que generaran un contraíón más suave, el cual no permitiera la polimerización de la oxazolina **2**. Entonces decidimos utilizar anhídrido acético (Esquema 18).



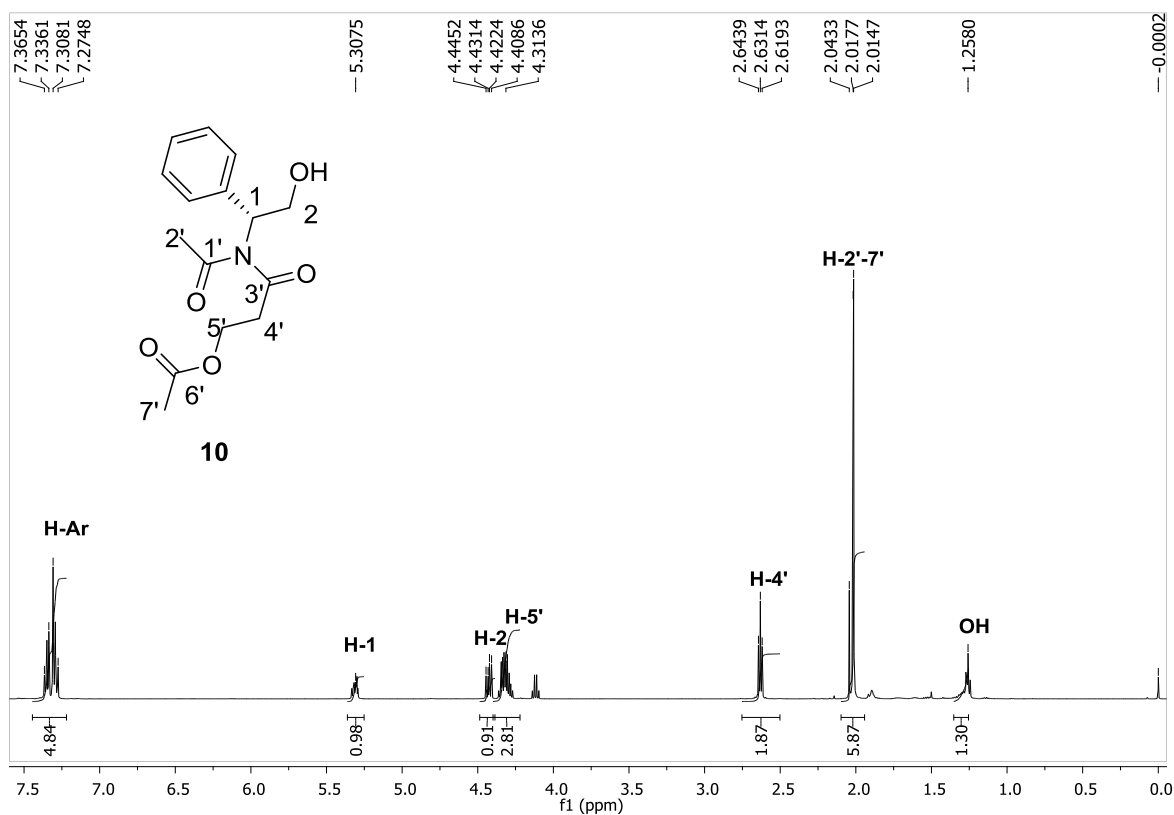
Esquema 18.

Luego de varios intentos en los que se modificaron el número de equivalentes del anhídrido acético se observó que cuando se utilizó 1 eq, no se llevó a cabo la reacción, cuando se emplearon 5 eq la reacción polimerizó, mientras que cuando se usaron 2 eq se accedió al compuesto **10** en un rendimiento pobre (Tabla 4).

Tabla 4.

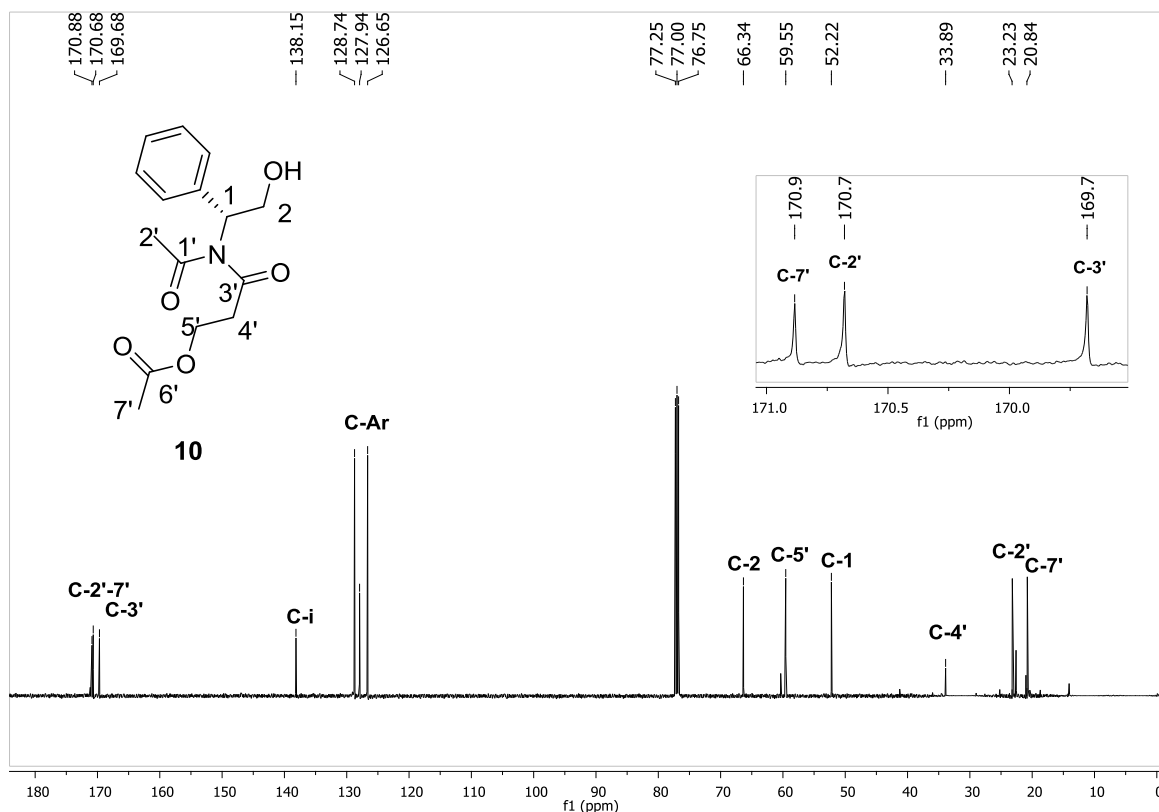
Exp.	N° de equivalentes	Tiempo	Rendimiento %
1	1	15 h	No reaccionó
2	2	1 h	Compuesto 10 (30%)
3	5	1 h	Polimerización

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **10**, las señales que destacan son en 5.3 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-1, en 4.4 y 4.3 ppm dos señales múltiples que integran en total para cuatro hidrógenos asignadas a los hidrógenos H-2 y H-5', en 2.0 ppm dos señales simples cada una integrando para tres hidrógenos asignadas a H-2' y H-7'. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 5).



Espectro 5. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **10**.

En el espectro de RMN-13C del compuesto 10 las señales que destacan son: en 170.8, 170.6 y 169.6 ppm tres señales características de las funciones éster y amida respectivamente, además ya no se observan las señales características de los carbonos vinílicos del sistema α,β -insaturado (Espectro 6).

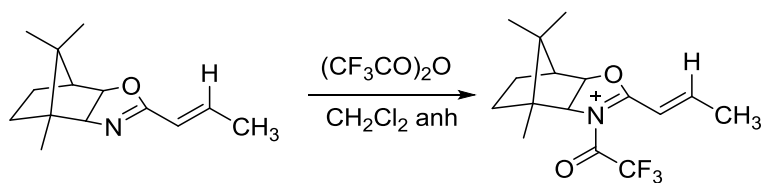


Espectro 6. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **10**.

Después de una revisión bibliográfica minuciosa, decidimos emplear las condiciones reportadas por Kouklovsky²⁶ y Pouilhes²⁷ en donde llevaba a cabo la activación de oxazolinas con anhídrido trifluoroacético (Esquema 19).

²⁶ Kouklovsky, C.; Pouilhes, A.; Langlois, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6672-6679.

²⁷ Pouilhes, A.; Uriarte, E.; Kouklovsky, C.; Langlois, Y. *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 1395-1398.

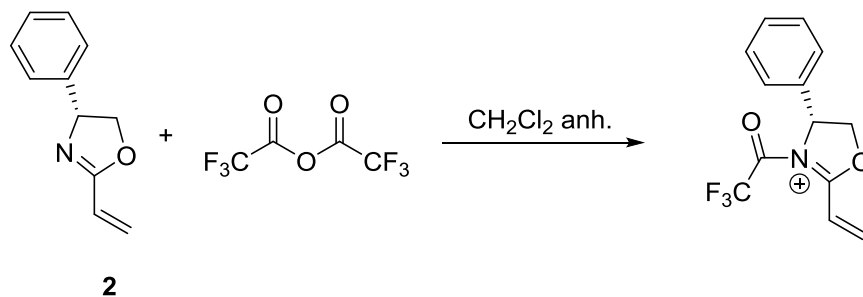


Esquema 19.

Entonces decidimos emplear el anhídrido trifluoroacético para que se llevara a cabo la adición y evitar la reacción de polimerización de la oxazolina.

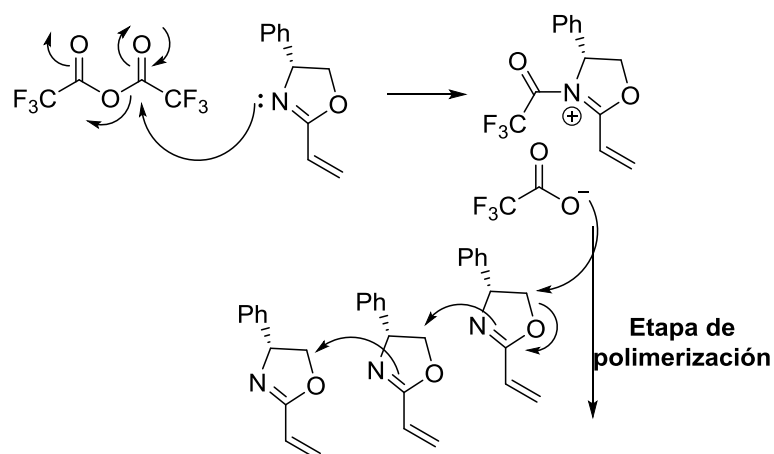
Por lo tanto, se hizo reaccionar la oxazolina **2** con anhídrido trifluoroacético a temperatura ambiente, sin embargo, solo observamos la degradación de la materia prima, motivo por el cual decidimos bajar la temperatura de la reacción, pero manteniendo una temperatura de -78°C , la oxazolina **2** se degrada (Tabla 5).

Tabla 5.



Exp.	Temperatura	Tiempo	Resultado
1	t.a.	30 min	Polimerización
2	-78°C	1 h	Polimerización

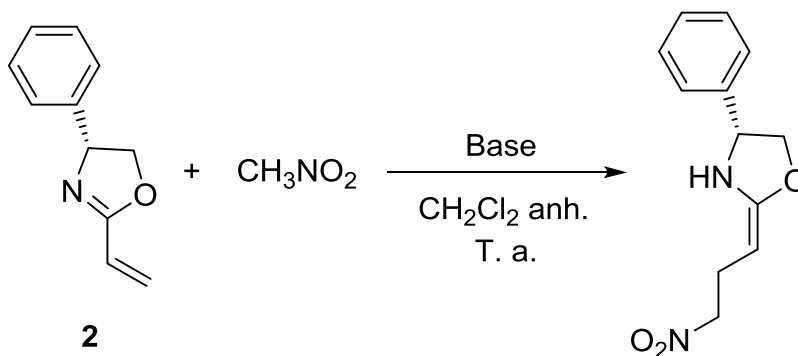
Debido a que las oxazolininas sufren reacciones de polimerización, suponemos que ocurrió lo siguiente: Primero ocurre una reacción de adición eliminación entre la oxazolina **2** y el anhídrido trifluoroacético, formándose la sal I. Después, posiblemente el contra-ion trifluoroacetato es el iniciador de la reacción de polimerización al reaccionar con el carbono unido al oxígeno de la oxazolina (Esquema 20).



Esquema 20. Polimerización de oxazolina **2**.

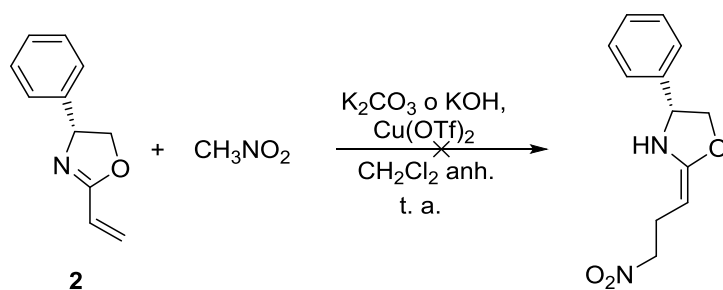
En una prueba posterior se empleó el nitrometano como nucleófilo, para llevar a cabo la reacción de adición empleando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente y fueron probadas dos bases, sin embargo, en ninguna de las reacciones se observó la formación de un nuevo producto, en ambos casos se recuperó la materia prima (Tabla 6).

Tabla 6. Adición de nitrometano al sistema α,β -insaturado



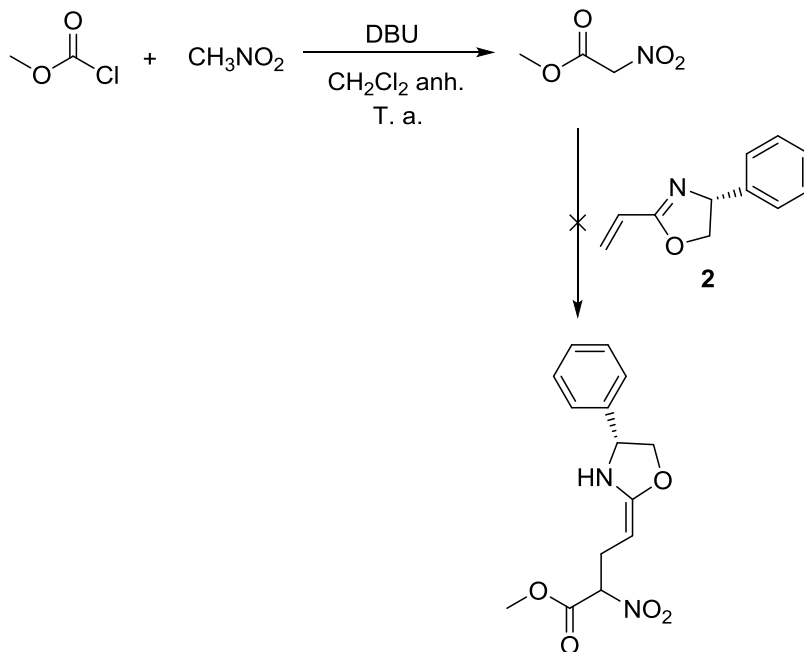
Exp.	Base	Tiempo	Rendimiento
1	K ₂ CO ₃	16 h	Materia prima
2	KOH	16 h	Materia prima

Incluso el uso de ácidos de Lewis como triflato de cobre que de acuerdo con la literatura es un catalizador utilizado en reacciones de adición de Michael, no promovió la adición de nitro metano (Esquema 21).



Esquema 21.

Decidimos preparar un donador de Michael que tuviera hidrógenos más ácidos, entonces preparamos el 2-nitroacetato de metilo cuando hicimos reaccionar el cloroformiato de metilo con nitrometano en DBU. Cuando comprobamos el consumo del cloroformiato, agregamos la oxazolina **2**. Luego de 18h de reacción solo observamos la presencia de la mezcla mecánica de materias primas. Se hicieron otras pruebas aumentando el número de equivalentes de la base, así como aumento de la temperatura de reacción sin observar cambio alguno (Esquema 22).



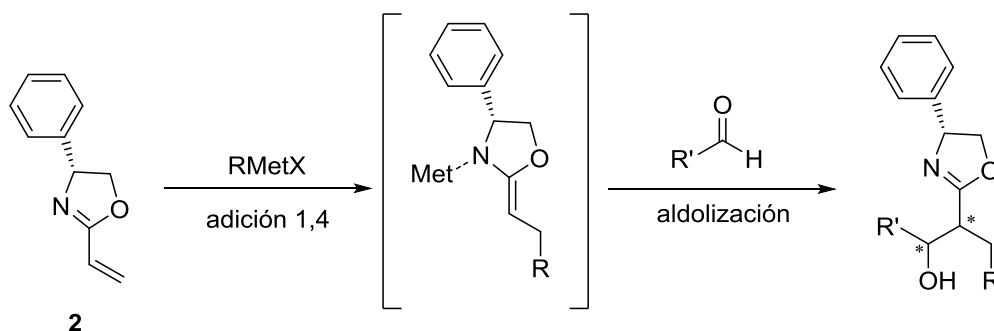
Esquema 22.

Como hemos visto, las oxazolinas insaturadas utilizadas presentaron nula selectividad frente a diversos donadores de Michael, a pesar de haber activado el anillo de oxazolina, sin embargo, en aquellos casos en los que la oxazolina reaccionó solo observamos productos de polimerización.

Continuando con nuestros objetivos, a continuación, abordamos el estudio de la reactividad de oxazolinas α,β -insaturadas en reacciones de adición-aldolización.

Reacciones de adición-aldolización de la oxazolina 2

Continuando con nuestros objetivos, decidimos aprovechar la presencia del sistema α,β -insaturado para llevar a cabo reacciones de adición utilizando compuestos organometálicos, que como resultado de la adición al carbono β de la oxazolina **2** permitieran la formación de un ión enolato que a su vez pudiera ser atrapado con un aldehído como electrófilo. En este proceso es posible generar dos nuevos centros estereogénicos (Esquema 23).

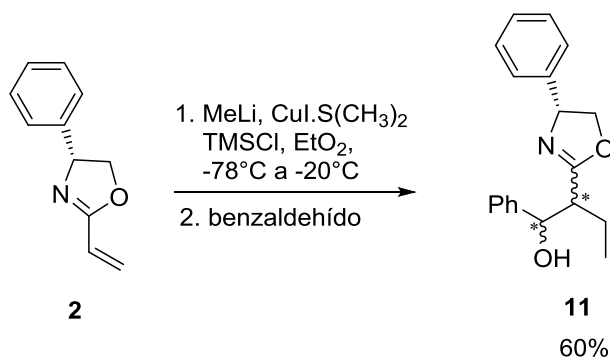


Esquema 23. Reacción de adición-aldolización de la oxazolina **2**.

En el primer experimento decidimos utilizar organocupratos como compuestos organometálicos, ya que de acuerdo con antecedentes bibliográficos, este tipo de nucleófilos

normalmente reaccionan con sistemas α,β -insaturados generando exclusivamente el producto de adición 1,4.²⁸

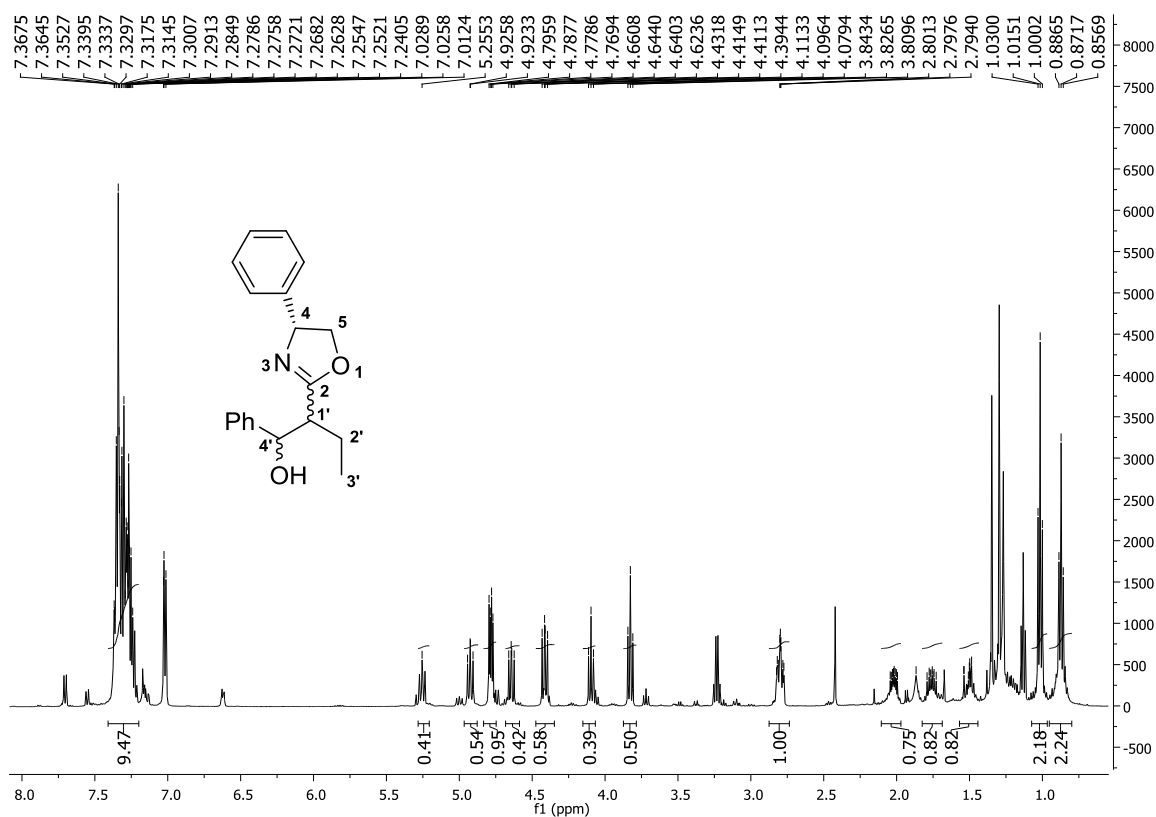
El uso de cloruro de trimetilsilano acelera la reacción de adición del organocuprato al sistema α,β -insaturado. En esta reacción utilizamos metil cuprato como nucleófilo y benaldehído como electrófilo. Luego de 8 horas de reacción, por cromatografía en capa fina comprobamos el consumo total de la materia prima. Una vez que el crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica, logramos aislar un producto que corresponde con el de adición aldolización en un 60% de rendimiento y en una relación diastereomérica 50:50 (Esquema 24).



Esquema 24.

²⁸ Zárata, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Castro, A.; Mendoza, A.; Gnecco, D.; Terán, J. L. *Synthetic Communications*, **2014**, *44*, 2838.

En el espectro de RMN-¹H podemos observar la presencia de un par de diastereoisómeros, en 0.87 y 1.00 ppm aparecen dos señales triples asignadas a los grupos metilo de la cadena hidrocarbonada H-3'. En 3.8 ppm una señal múltiple asignada a H-1' de cada diastereoisómero, en 4.9 ppm una señal doble de dobles asignada a H-4' de cada diastereoisómero, el resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 7)

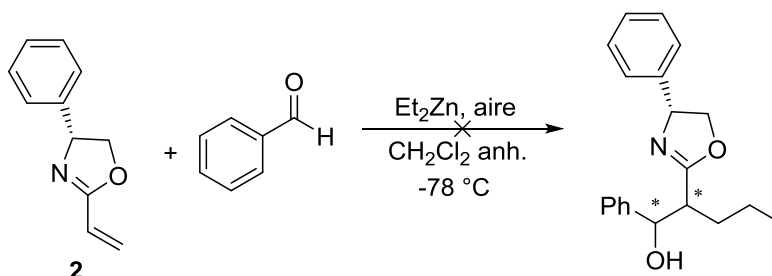


Espectro 7. RMN-¹H del compuesto **11**.

De acuerdo con estos resultados podemos concluir que la reacción de adición-aldolización es diastereoespecífica, ya que de los cuatro diastereoisómeros solo observamos dos. Desafortunadamente no pudimos determinar si se trataban de los productos de aldolización *syn* o *anti*, sin embargo, es un resultado prometedor que será retomado en el desarrollo de mi tesis doctoral.

La oxazolina **3** fue tratada bajo las mismas condiciones de reacción, sin embargo, solo se recuperó la materia prima.

En una segunda prueba decidimos utilizar dietil zinc, ya que se sabe que bajo condiciones aeróbicas es posible llevar a cabo la adición radicalaria a sistemas α,β -insaturados, el radical enoilo formado luego se recombina hacia un radical enolato que puede sufrir reacciones de aldolización. Sin embargo, solo se recuperó la materia prima (Esquema 25).



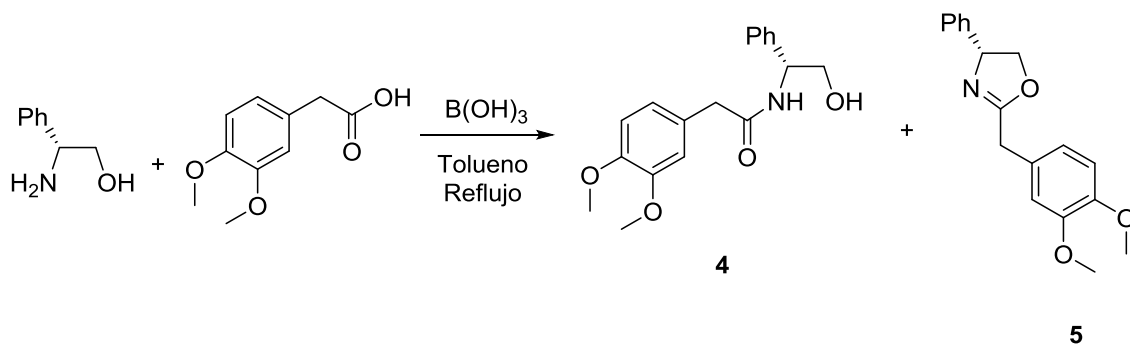
Esquema 25.

Una vez terminado el estudio de la reactividad de oxazolinas α,β -insaturadas, el siguiente objetivo fue preparar oxazolinas que pudieran ser utilizadas en reacciones de aldolización, para lo cual se prepararon oxazolinas que tuvieran hidrógenos alfa al átomo de carbono imínico. A continuación, se describen los resultados obtenidos.

Síntesis de la oxazolina **5**.

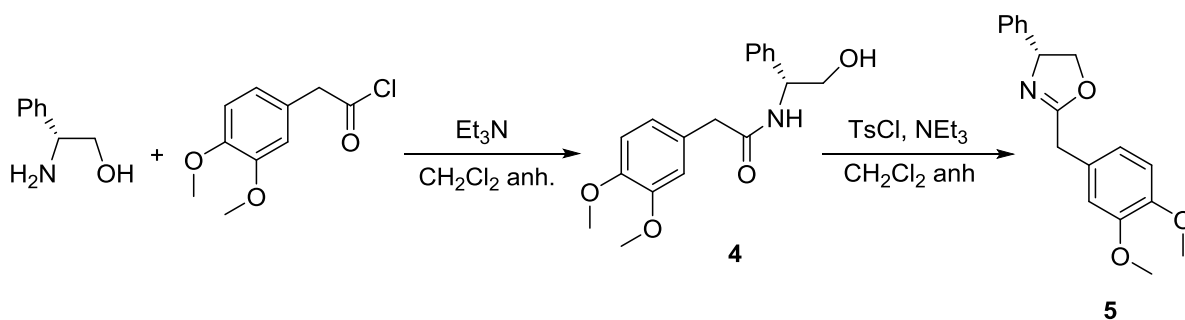
Para la síntesis de la oxazolina **5** se emplearon las condiciones de reacción reportadas por Krause y Fürstner,²⁹ donde se hizo reaccionar el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con el ácido 3,4-dimetoxifenilacético, utilizando ácido bórico. Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo la amida **4** en un rendimiento del 85% y la oxazolina **5** deseada en un 15% (Esquema 26).

²⁹ Krause, H.; Fürstner, A. *Organic Synthesis*. 2005, 81, 262-272.



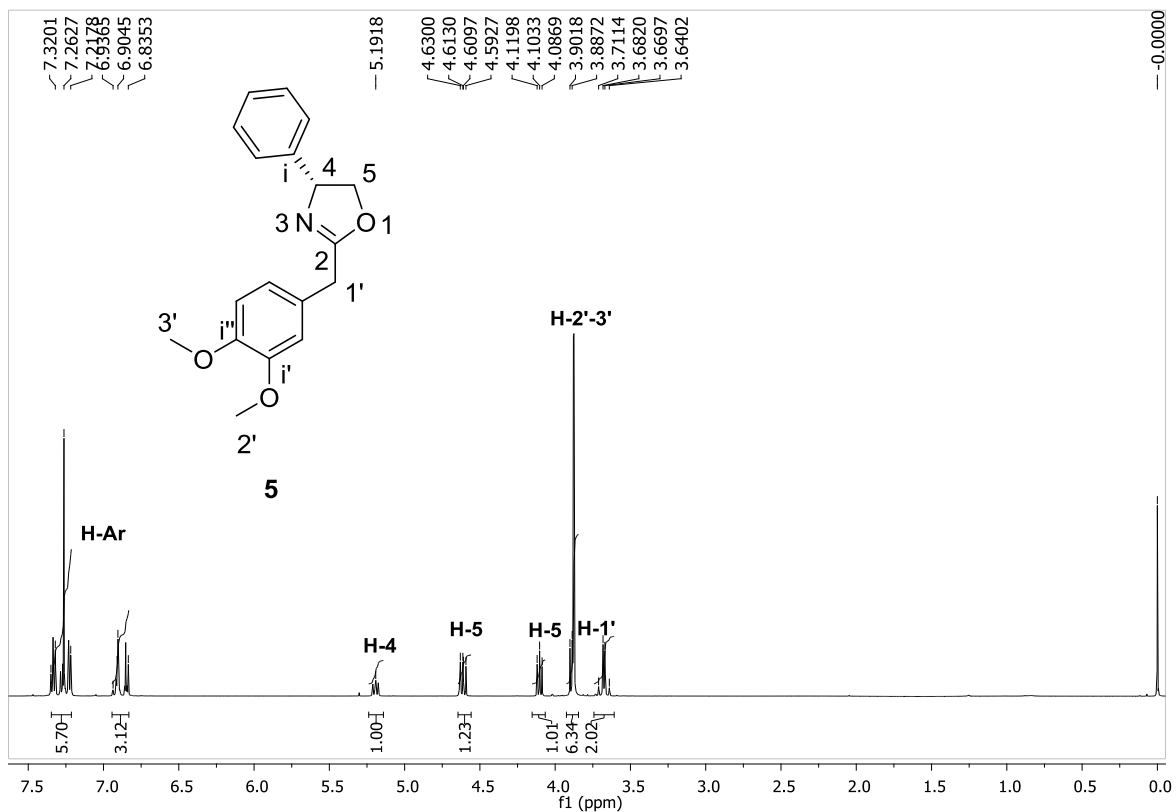
Esquema 26.

En consecuencia, decidimos llevar a cabo la síntesis de la oxazolina **5** en dos etapas; donde la primera etapa consistió en la formación de la amida correspondiente seguida de la reacción de ciclación intramolecular de la amida **4**, cuyo mejor rendimiento fue cuando empleamos cloruro de tosilo como agente esterificante del grupo hidroxilo (Esquema 27).



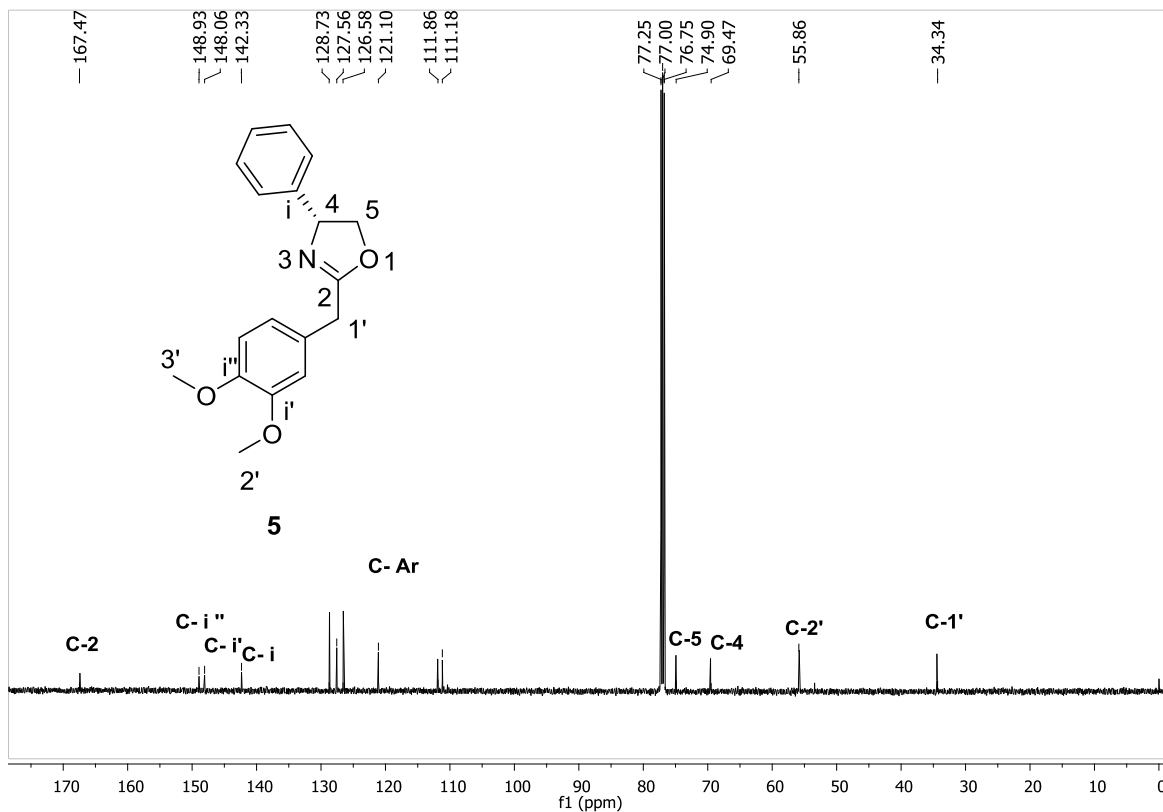
Esquema 27.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **5** destacan las siguientes señales: en 3.6 ppm una señal doble de dobles que integra para dos hidrógenos asignada a H-1', en 3.6 ppm una señal simple que integra para seis hidrógenos asignada a H-2' y H-3', el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 8).



Espectro 8. RMN-¹H (500MHz, CDCl₃) del compuesto **5**.

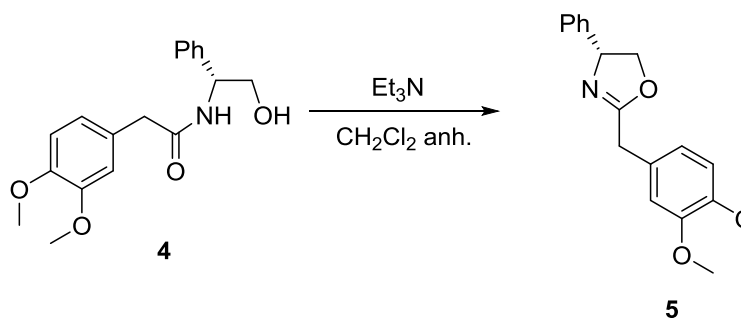
En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **5** destacan las señales; en 34.3 ppm la señal asignada a C-1', en 55.8 ppm la señal asignada a los carbonos C-2' y C-3', en 69.4 y 74.9 ppm las señales asignadas a los carbonos C-4 y C-5 respectivamente, en 167.4 ppm la señal asignada a C-2 característica del carbono imínico del anillo de oxazolina (Espectro 9).



Espectro 9. RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) del compuesto **5**.

Reacciones de alquilación de la oxazolina 5

Luego llevamos a cabo la reacción de alquilación, utilizando el ioduro de alilo como electrófilo y como base LDA, que fue previamente preparada. Luego de comprobar el consumo de las materias primas por cromatografía en placa fina, de purificar el nuevo producto observado y después de ser analizado por RMN se comprobó que era el producto de alilación **12**, que fue obtenido en un 30% de rendimiento (Esquema 28).



Esquema 28.

El bajo rendimiento obtenido fue atribuido a la presencia del anillo aromático que posiblemente desestabilice el carbanion que se forma, entonces decidimos preparar la oxazolina **7**, que cuenta únicamente con un grupo etilo exocíclico al anillo de la oxazolina (Figura 4).

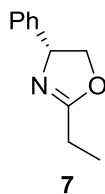
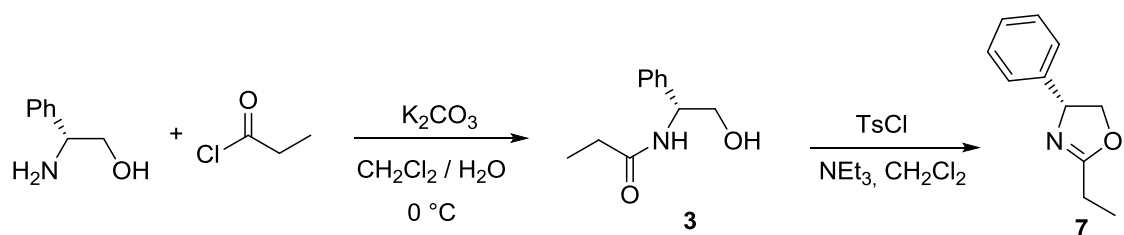
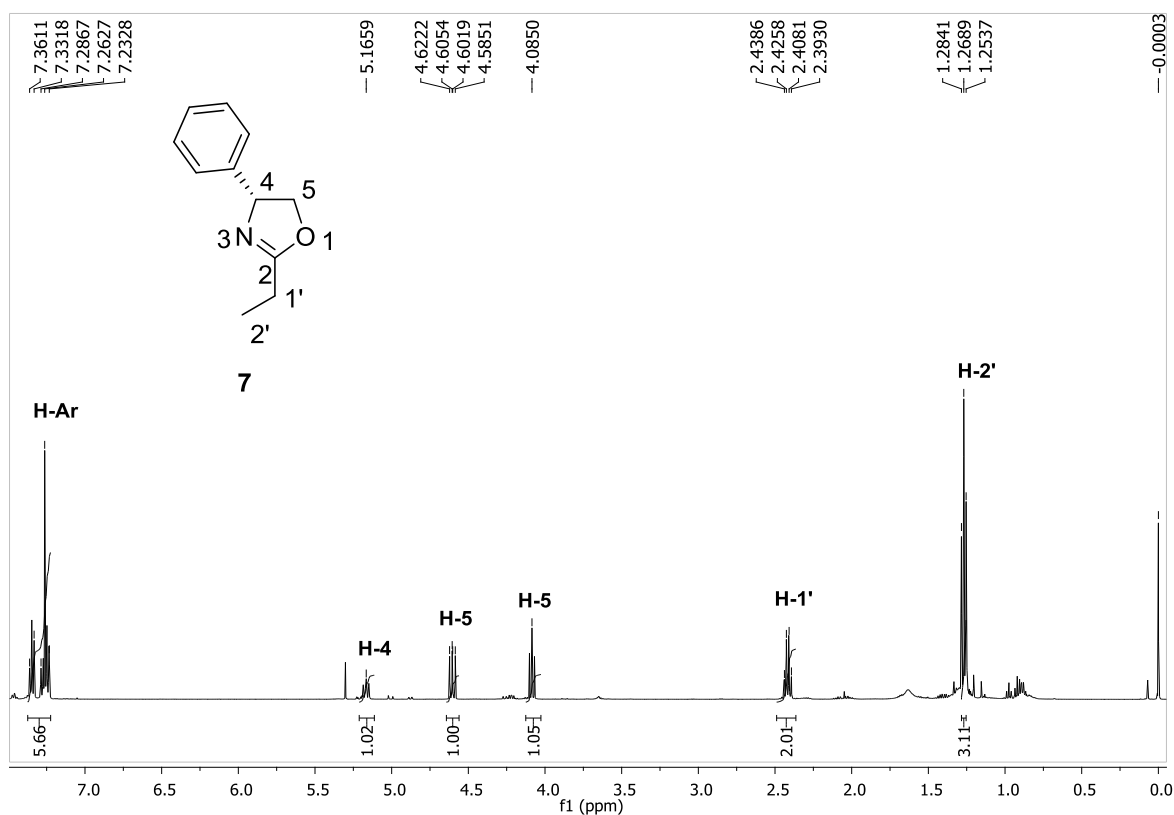


Figura 4. Oxazolina 7

En la primera etapa de reacción se preparó la amida **3**. Esta reacción se llevó a cabo siguiendo las condiciones previamente establecidas en nuestro laboratorio, que consistió en la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con cloruro de propionilo, accediendo a la amida **3** en un rendimiento del 97%. Luego, el compuesto 3 fue tratado con cloruro de tosilo empleando trietil amina como base, obteniendo la oxazolina 7 en un rendimiento del 50% (Esquema 29).



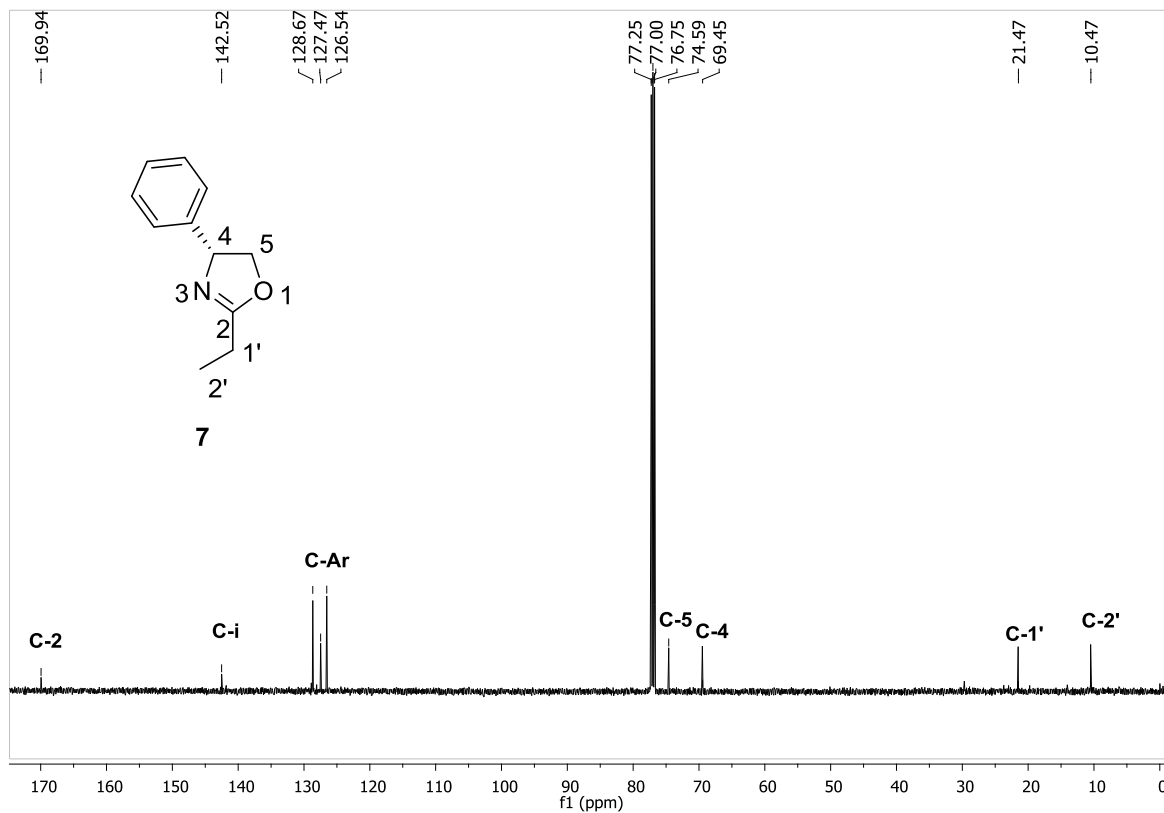
En el espectro de RMN-1H de la oxazolina 7 destacan las señales: en 1.26 ppm una señal triple que integra para tres hidrógenos asignada a H-2', en 2.4 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignada a H-1', lo que confirma la presencia del grupo etilo unido al anillo de oxazolina. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 10)



Espectro 10. RMN-¹H (500MHz, CDCl₃) del compuesto 7.

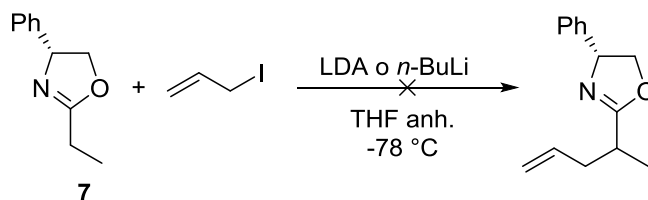
En el espectro de RMN-13C del compuesto 7 destacan las señales: en 10.4 y 21.4 las señales asignadas a los carbonos C-2' y C-1' respectivamente, además una señal en 169.9 ppm

asignada a C-2 que es característica de carbono de imina de un anillo de oxazolina (Espectro 11)



Espectro 11. RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) del compuesto 7.

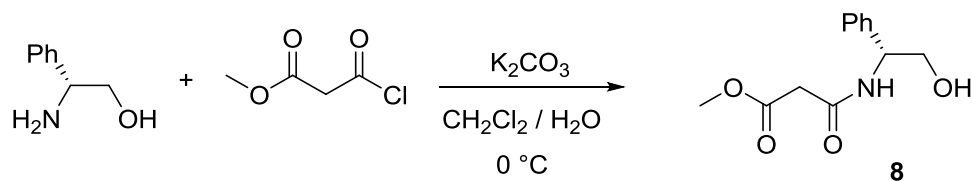
Una vez obtenida la oxazolina **7** se hizo reaccionar con ioduro de alilo empleando como base LDA, previamente preparada o *n*-BuLi (Esquema 30), pero en ambas pruebas solo se recuperó la materia prima.



Esquema 30.

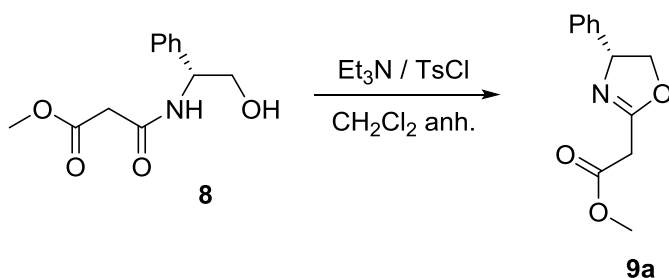
Observando los resultados anteriores decidimos preparar una oxazolina que tuviera hidrógenos más ácidos, por lo que decidimos preparar la oxazolina derivada de 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo y (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

En la primera etapa de reacción se preparó la amida **8**. Esta reacción se llevó a cabo siguiendo las condiciones previamente establecidas en nuestro laboratorio, la cual consistió en hacer reaccionar el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con el 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo, accediendo a la amida **8** correspondiente en un rendimiento del 93% (Esquema 31).



Esquema 31.

La segunda etapa consistió en la ciclación de la amida **8**, que fue tratada con cloruro de tosilo y trietilamina como base generando la oxazolina **9a** en un rendimiento del 55% luego de ser purificada por cromatografía en columna (Esquema 32).



Esquema 32.

La oxazolina **9** se obtuvo en forma de cristales blancos, que cuando fueron analizados por difracción de rayos-X determinamos inequívocamente que corresponde al acetato de metil (*R,Z*)-2-(4-feniloxazolidin-2-ilideno) **9b** (Figura 5).

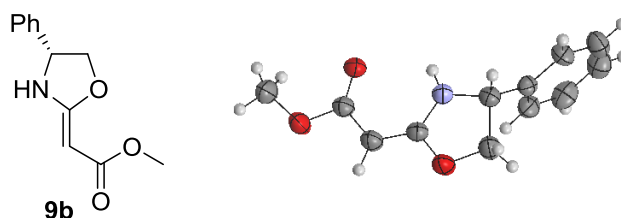
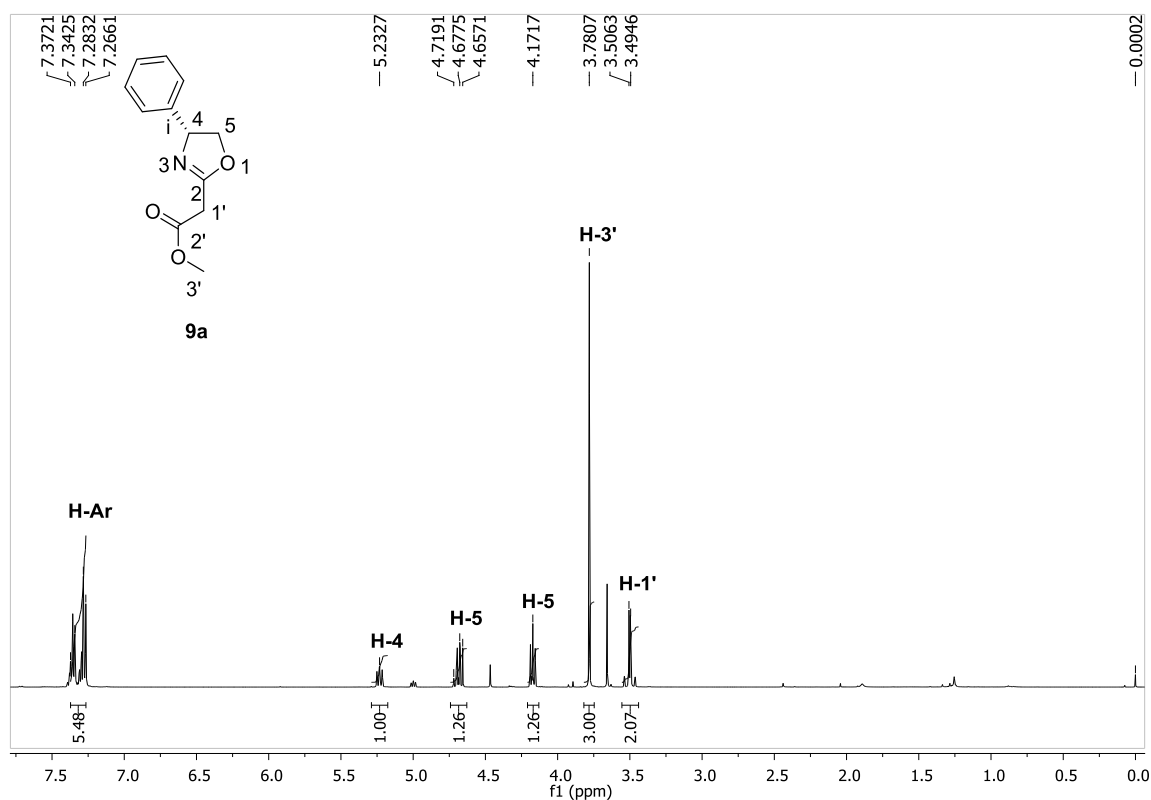


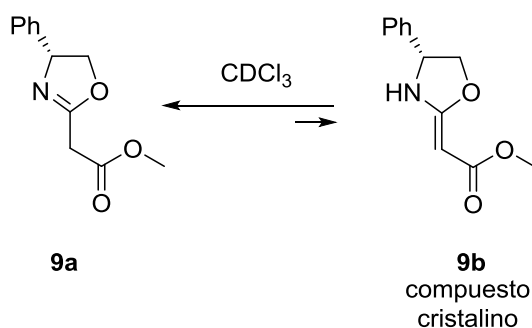
Figura 5. ORTEP del compuesto **9b**.

Este resultado atrajo nuestra atención debido a que en el espectro de RMN-¹H de la oxazolina aparece en 3.4 ppm una señal que integra para dos hidrógenos que es característica de metilenos α a grupos electroattractores. Además, y en menor proporción, aparece una señal simple en 3.6 ppm que suponemos corresponde al hidrógeno vínico del producto que cristalizó (Espectro 12).



Espectro 12. RMN-¹H (500MHz, CDCl₃) del compuesto **9**.

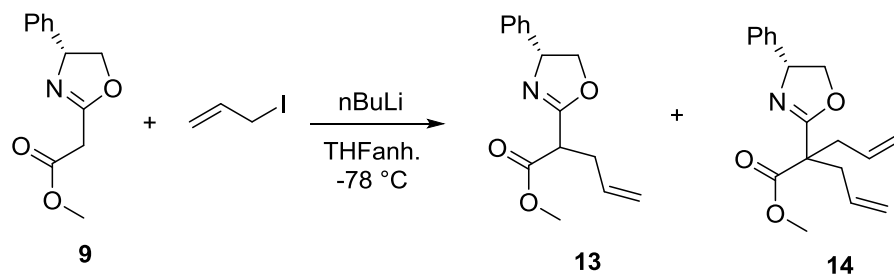
Con base en estos resultados espectroscópicos proponemos que la oxazolina **9a** en solución, se encuentra en equilibrio con su correspondiente feniloxazolidineno **9b**, pero el equilibrio se ve favorecido hacia la forma oxazolidina **9a**, sin embargo, el compuesto que cristaliza en el feniloxazolidineno **9b**. Esto fue confirmado ya que cuando el compuesto cristalino **9b** fue disuelto en cloroformo deuterado observamos nuevamente la presencia de **9a** como isómero mayoritario (Esquema 33).



Esquema 33. Equilibrio en solución de la oxazolina **9a**.

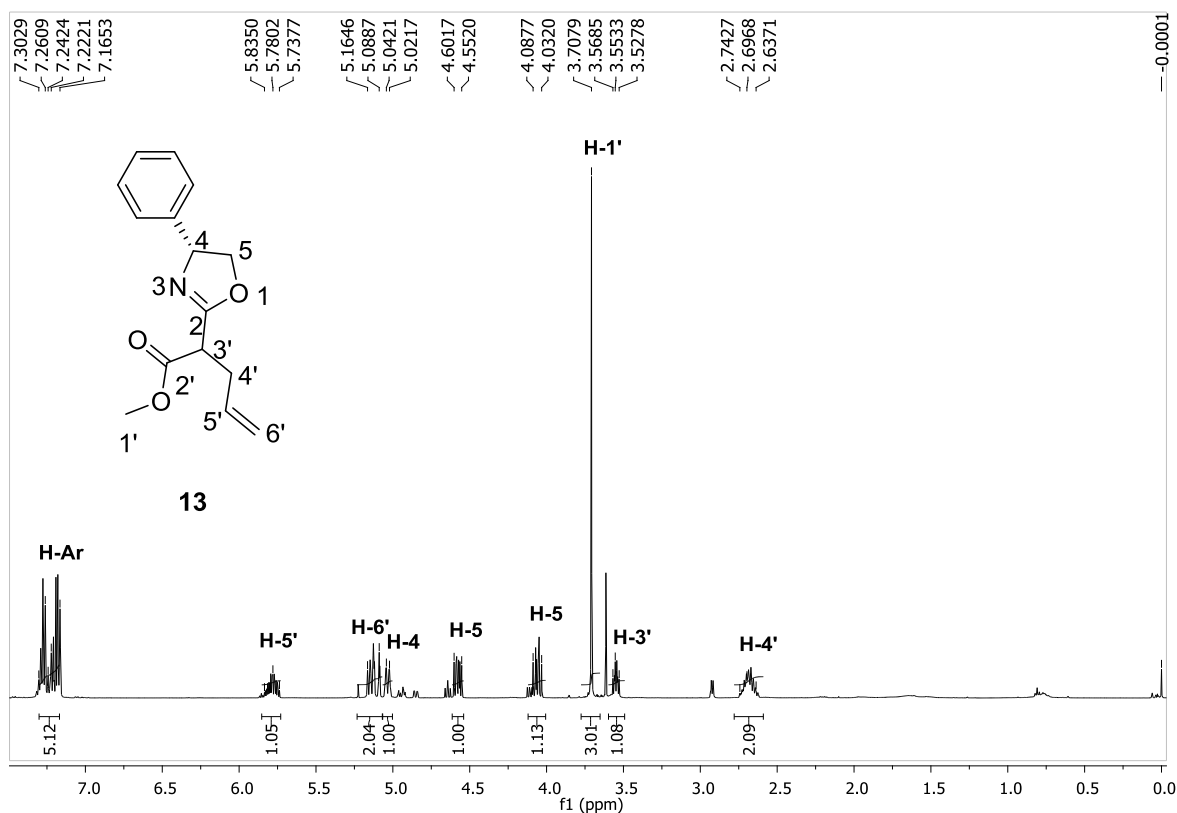
Sabiendo que en solución el equilibrio se favorece hacia la oxazolina **9**, decidimos realizar la reacción de alquilación con ioduro de alilo, bajo las condiciones establecidas en reacciones anteriores. Cabe resaltar que en todas las pruebas realizadas siempre se observó la formación de dos productos, los cuales correspondían al producto monoalilado y al dialilado. El primer experimento al utilizar una base fuerte, se obtuvo únicamente el producto de dialilación al variar el tiempo con estas mismas condiciones observamos que se seguía obteniendo únicamente el producto **14**, por lo que decidimos cambiar la base por una más voluminosa para que el impedimento estérico favoreciera la formación del producto monoalilado. En el experimento 3 al utilizar como base el *sec*-BuLi se observó que también se formaba el compuesto **14**. Pero, al utilizar como base LDA, previamente preparada, se lograban observar ambos productos, por lo tanto, se decidió realizar una prueba más aumentando la temperatura, pero se obtuvo el producto de dialilación (Tabla 7).

Tabla 7.



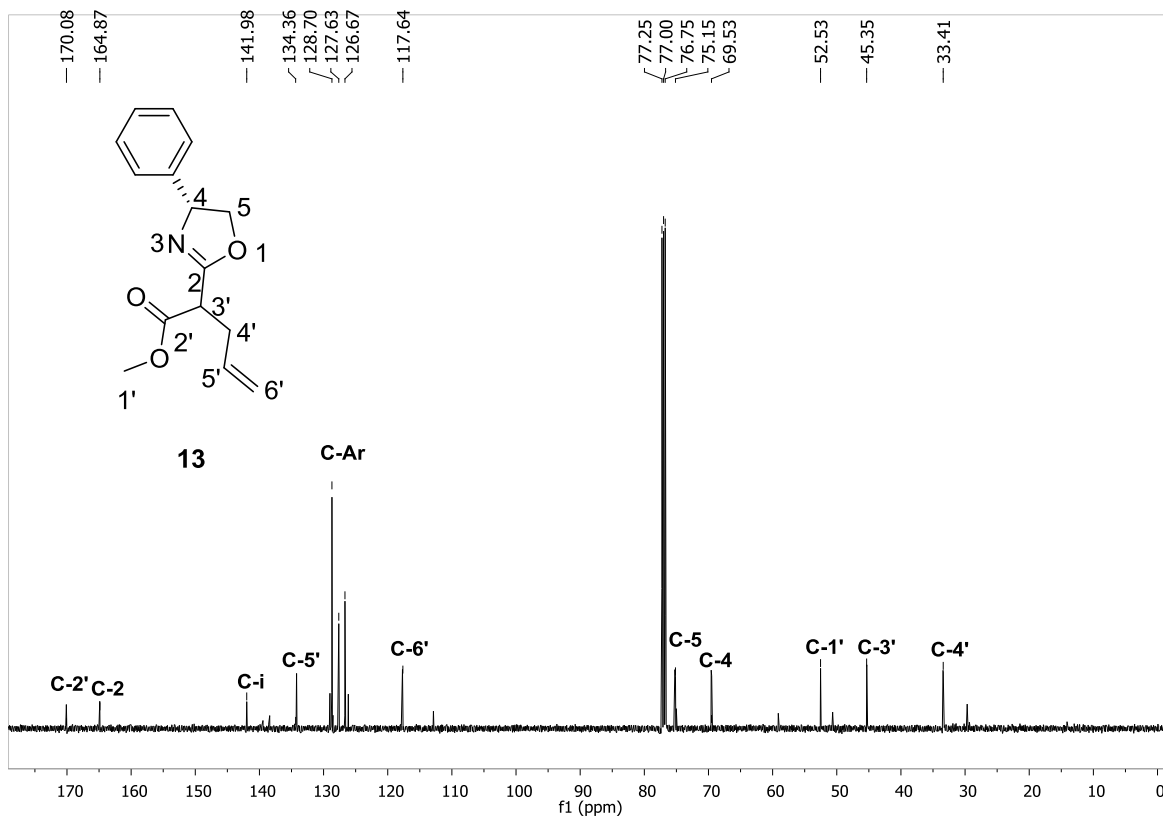
Exp.	Base	Equivalentes de base	Temperatura	Tiempo	Producto (%)
1	n-BuLi	1.5 Eq	-78 °C	1 h	14 (95%) +MP
2	n-BuLi	1.5 Eq	-78 °C	30 min	14 (90%) +MP
3	Sec-BuLi	1.5 Eq	-78 °C	45 min	14 (90%) +MP
4	LDA	1.5 Eq	-78 °C	1 h	13(20%) + 14(55%) MP
5	LDA	1.2 Eq	-78 °C	Inmediatamente	13(15%) + 14(35%) MP
6	LDA	1.2 Eq	-40 °C	inmediatamente	14 (82%)

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **13** las señales más destacadas son las siguientes: en 5.8 y 5.0 ppm las señales asignadas a los tres hidrógenos vinílicos H-5' y H-6', en 5.0 ppm una señal doble de dobles asignada al hidrógeno H-4, en 4.5 y 4.0 ppm las señales asignadas a los hidrógenos H-5, cuyo desplazamiento demuestra que el anillo de oxazolina está presente. Centrada en 3.5 ppm aparece una señal que fue asignada a H-3, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 13)



Espectro 13. RMN-¹H (500MHz, CDCl₃) del compuesto **13**.

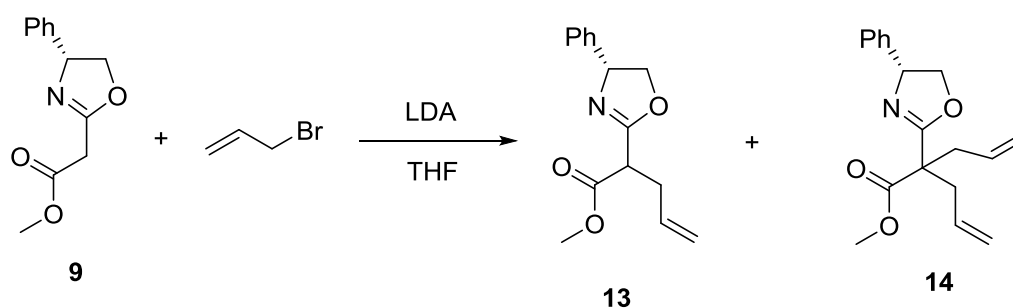
En el espectro de RMN-¹³C del compuesto 13 destacan las siguientes señales: en 117 y 134 ppm las señales de los carbonos vinílicos C-5' y C-6' que confirman la presencia de la cadena alílica en la estructura, en 170 y 164 ppm las señales asignadas a los carbonos de la función éster y la imina de la oxazolina respectivamente, el resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 14).



Espectro 14. RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) del compuesto 13.

Con los resultados descritos anteriormente decidimos cambiar el yoduro de alilo por bromuro de alilo, pensando que el bromo al ser un grupo saliente menos reactivo, nos ayudaría a favorecer la generación del producto monocondensado. Sin embargo, en estas pruebas se observó que al llevar a cabo la adición con bromuro de alilo, por un espacio de 30 minutos se observaba únicamente la formación del compuesto monoalilado, pero transcurrido este tiempo, comenzaba a observarse la formación del compuesto dialilado sin haberse consumido totalmente la materia prima (Tabla 8).

Tabla 8.



Exp.	Base	Equivalentes de base	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	LDA	1.2 Eq	-78 °C	16 h	MP
2	LDA	1.2 Eq	-78 °C	30 min Inmediatamente	MP Productos 13 (15%), 14(30%)
3	LDA	1.2 Eq	-40 °C	30 min Inmediatamente	MP Productos 13(20%),14(35%)

En nuestro laboratorio continuamos trabajando en la determinación de las condiciones óptimas de reacción tanto para reacciones tándem de adición-aldolización, como en las reacciones de aldolización. Los resultados obtenidos hasta ahora dejan en evidencia la elevada reactividad que tienen este tipo de heterociclos y por consiguiente la importancia que juegan como intermediarios de reacción.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras y bajo atmosfera de nitrógeno grado alta pureza.

Los reactivos químicos utilizados se adquirieron de la casa comercial Aldrich Chemical Co. y se utilizaron directamente sin purificar. Los disolventes empleados se purificaron y secaron de acuerdo a los métodos reportados en la literatura. El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de sílice, Merck 60 F₂₅₄. Se revelaron en lámpara de UV, vapor de yodo, solución de Dragendorff y solución de permanganato de potasio.

La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice Merck 60 de 63-200 mallas, como fase estacionaria y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, diclorometano, éter de petróleo, metanol) como eluyentes.

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un equipo PerkinElmer modelo Spectrum One, FT-IR Spectrometer. Rango de longitud de onda: 7800-350 cm⁻¹ con KBr (división de haz). Resolución: 0.5 cm⁻¹ a 64 cm⁻¹. Exactitud de la longitud de onda: 0.1 cm⁻¹ a 1600 cm⁻¹

Los experimentos de RMN de ¹H se realizaron en quipos de RMN Bruker Avance III (500 MHz) y los experimentos de ¹³C se realizaron en equipos de RMN Bruker Avance III (125 MHz.) Todos los experimentos se realizaron utilizando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en δ (ppm), la constantes de acoplamiento *J* (Hz) y la multiplicidad de las señales de ¹H es indicada con las siguientes abreviaturas:

TIPOS DE SEÑALES			
Sa	señal ancha	t	triple
S	simple	q	cuadruple
D	doble	m	múltiple
Dd	doble de dobles		

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341 utilizando D de sodio. Las mediciones se realizaron a 20°C y la concentración de la muestra es reportada en g/100mL.

Los datos de difracción de rayos-X se obtuvieron en un difractómetro marca Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas con detección de área y radiación monocromática de Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). El programa utilizado para coleccionar y refinar la celda unitaria fue CrysAlis PRO. CrysAlis RED se utilizó para reducir los datos. SHELXL-2013 se utilizó para resolver y refinar la estructura.

El análisis de espectrometría de masas se realizó en un equipo Jeol, modelo JMStation-700, modo de ionización: EI⁺, temperatura de la fuente: 260°C, resolución: 1000, voltaje de aceleración: 10.0 kV .

Preparación de las amidas 1, 4, 6 y 8.

Estas cuatro amidas fueron preparadas bajo las mismas condiciones ya establecidas por nuestro laboratorio.

A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1 g, 7.28 mmoles) en un sistema bifásico formado por CH₂Cl₂ (25 mL) y H₂O (15 mL), se adicionaron 2.01 g de K₂CO₃ (14.58 mmoles) y cloruro de acrililo (0.59 mL, 7.28 mmoles). La mezcla de esta reacción se mantuvo en agitación durante 40 minutos a 0 °C hasta comprobar el consumo total de la materia prima mediante cromatografía en capa fina. Finalmente el compuesto deseado se obtuvo de manera cuantitativa, por lo que no fue necesaria su purificación.

Oxazolinas 2, 5, 7, y 9.

A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (0.1 g, 0.52 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (4 mL), se adicionó cloruro de tosilo (0.084 g, 0.44 mmoles) y trietilamina (0.08 mL, 0.52 mmoles). La mezcla de esta reacción se mantuvo en agitación durante 15 h, a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, hasta comprobar el consumo total de la materia prima mediante cromatografía en capa fina. Finalmente el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo), obteniendo de esta manera la amida correspondiente.

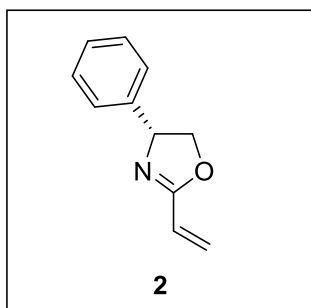
Oxazolina 3

A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (0.1 g, 0.728 mmoles) en xileno (8 mL), se adicionaron ácido trans-cinámico (0.108 g, 0.728 mmoles) y ácido bórico (0.022 g, 0.36 mmoles). La mezcla de esta reacción se mantuvo en agitación y reflujo durante 18 h, hasta comprobar el consumo total de la materia prima mediante cromatografía en capa fina. Finalmente el compuesto deseado se obtuvo de manera cuantitativa, por lo que no fue necesaria su purificación.

Producto 10

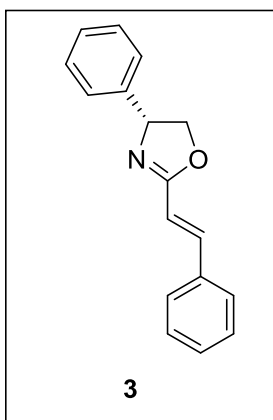
A una solución de con la oxazolina 2 (0.1 g, 0.663 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (4 mL), se adicionaron anhídrido acético (0.084 g, 0.44 mmoles). La mezcla de esta reacción se

mantuvo en agitación durante 15 h, a temperatura ambiente y en atmosfera de nitrógeno, hasta comprobar el consumo total de la materia prima mediante cromatografía en capa fina. Finalmente el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo), obteniendo de esta manera la amida correspondiente.



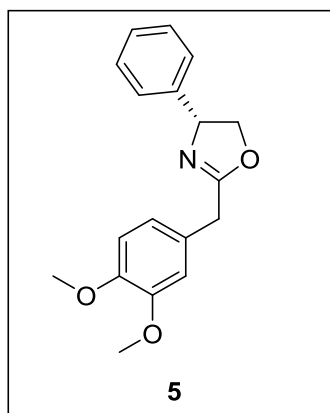
(R)-4,5-dihidro-4-fenil-2-viniloxazolina

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (m, 5H), 6.42-6.37 (dd, 1H, $J= 11.0$ y $17.6.5$ Hz), 6.16-6.13 (d, 1H, $J= 18.6$ Hz), 5.76-5.74 (d, 1H, $J= 12$ Hz), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 163.80, 141.95, 128.65, 127.52, 126.55, 124.72, 77.25, 77.00, 76.75, 74.23, 69.81.



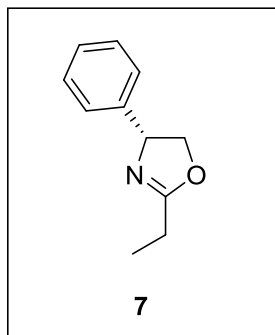
(R)-4,5-dihidro-4-fenil-2-estiriloxazolina

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.26 (m, 10H), 7.47-7.44 (d, 1H, $J= 16.3$ Hz), 6.76, 6.72 (d, 1H, $J= 16.3$ Hz), 5.32 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 163.80, 141.95, 128.65, 127.52, 126.55, 124.72, 77.25, 77.00, 76.75, 74.23, 69.81. δ 164.43, 142.21, 140.49, 135.11, 129.56, 128.84, 128.74, 127.58, 127.51, 126.63, 114.93, 77.25, 77.25, 77.00, 77.00, 76.75, 76.75, 74.38, 69.97.



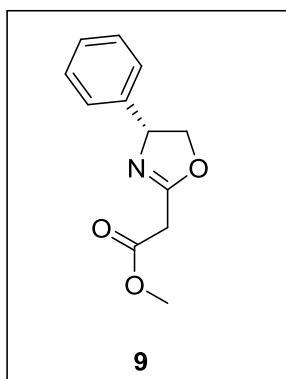
(R)-4,5-dihidro-2-(3,4-dimetoxibenzil)-4-feniloxazolina

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-6.83 (m, 8H), 5.19 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.90-3.88 (s, 6H), 3.71-3.64 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 167.47, 148.93, 148.06, 142.33, 128.73, 127.56, 126.58, 121.10, 111.86, 111.18, 77.25, 77.00, 76.75, 74.90, 69.47, 55.86, 34.34.



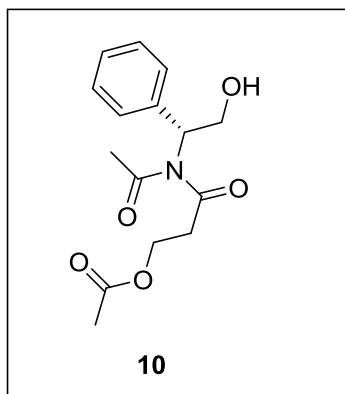
(R)-4,5-dihidro-2-etil-4-feniloxazolina

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.23 (m, 6H), 5.16 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.43-2.39 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.28-1.25 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 169.94, 142.52, 128.67, 127.47, 126.54, 77.25, 77.00, 76.75, 74.59, 69.45, 21.47, 10.47. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$.



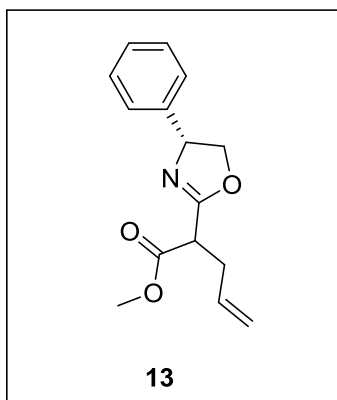
(R)-4,5-dihidro-2-metil acetato-4-feniloxazolina

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.26 (m, 5H), 5.23 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51-3.49 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 167.72, 162.00, 141.74, 139.11, 129.03, 128.70, 127.62, 126.55, 126.08, 77.25, 77.00, 76.75, 75.28, 69.71, 52.53, 50.31, 34.55. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, EI^+ (m/Z) = [220] $^+$



2-(N-acetil-N-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)carbamoil)etil acetato

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.30 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.31 (m, 3H), 2.64- 2.61 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.04-2.01 (s, 6H), 1.26 (sa, OH). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170.88, 170.68, 169.68, 138.15, 128.74, 127.94, 126.65, 77.25, 77.00, 76.75, 66.34, 59.55, 52.22, 33.89, 23.23, 20.84. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$.



2-((*R*)-4,5-dihidro-4-feniloxazol-2-il)pent-4-enoato de metilo

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.16 (m, 5H), 5.83-5.73 (m, 1H), 5.16-5.08 (m, 2H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 170.08, 164.87, 141.98, 134.36, 128.70, 127.63, 126.67, 117.64, 77.25, 77.00, 76.75, 75.15, 69.53, 52.53, 45.35, 33.41.