



# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

INSTITUTO DE CIENCIAS-BUAP

**“Síntesis de *N*-aciloxazolidinonas quirales  
derivadas de (*R*)-(-)-2-Fenilglicinol ”**

**TESIS DE MAESTRÍA**

*Presentada por:*

**Quím. Saúl Rene Torres Reyes**

*Para obtener el grado académico de:*

**Maestro en Ciencias Químicas**



*Director de Tesis:*

**Dr. Jorge R. Juárez Posadas**

*Profesor Investigador*

*Centro de Química*

*Instituto de Ciencias*

*Puebla, Pue., Abril de 2016*

# Contenido

<b>ABREVIATURAS</b> .....	2
<b>RESUMEN</b> .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
<b>I. ANTECEDENTES</b> .....	7
II.1. OXAZOLIDINONAS QUIRALES. ....	8
II.2. SÍNTESIS DE OXAZOLIDINONAS QUIRALES .....	8
II.3. OBTENCIÓN DE <i>N</i> -ACILOXAZOLIDINONAS .....	12
II.4.1. ALQUILACION .....	13
II.4.2. CONDENSACIÓN ALDÓLICA.....	17
II.4.3. REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFILICA BIMOLECULAR.....	19
II.3. REACTIVIDAD DE LAS OXAZOLIDINONAS .....	21
III. OBJETIVO GENERAL.....	22
IV. OBJETIVOS PARTICULARES .....	23
V. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	25
V.1. Obtención del ( <i>R</i> )- <i>tert</i> -butil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato derivado del ( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol .....	25
V.2. Obtención del ( <i>R</i> )-4-feniloxazolidin-2-ona. Derivado del ( <i>R</i> )- <i>tert</i> -butil(2-hidroxy-1-feniletil)carbamato .....	28
V.3. Obtención del <i>N</i> -aciloxazolidinona derivado de la oxazolidinona .....	32
V.4. Reacción de halogenación de <i>N</i> -aciloxaxolidinona.....	43
V.5. Síntesis de análogos de glutaramida a partir de <i>N</i> -aciloxazolidinonas.....	47
V.6. Síntesis de análogos de azepanodiona a partir de <i>N</i> -aciloxazolidinonas. ....	49
VI CONCLUSIONES .....	55
<b>I. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	57
VII.1. Síntesis del ( <i>R</i> )- <i>tert</i> -butil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato.....	59
VII.2. Síntesis del ( <i>R</i> )-4-feniloxazolidin-2-ona .....	61
VII.3. Síntesis de <i>N</i> -aciloxazolidinonas derivadas de halogenuros de acilo .....	63
VII.3 Reacción de iodación de <i>N</i> -aciloxaxolidinona.....	68
VII.4. Síntesis de <i>N</i> -aciloxazolidinonas derivadas de ácidos carboxílicos.....	70

## ABREVIATURAS

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

J	Constante de acoplamiento
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida
M	Molar
M.P.	Materia prima
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
ml	Mililitro
mmol	Milimol
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
NaCl	Cloruro de sodio
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
NaN <sub>3</sub>	Azida de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>N</i> -butil-litio
pH	Potencial de hidrógeno
Ppm	Partes por millón
q	Cuadruple
r.d.	Relación diastereoisomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrogeno

Sa	Señal ancha
$\text{SmI}_2$	Yoduro de samario
$\text{S}_{\text{N}}2$	Sustitución nucleofílica bimolecular
T	Triple
T.a.	Temperatura ambiente
TBDPSiCl	Cloruro de <i>terc</i> -butildifenilsilano
$\text{Tf}_2\text{O}$	Anhídrido trifluorometansulfónico
THF	Tetrahidro furano
$\text{TiCl}_4$	tetracloruro de titanio
$\text{Tl}(\text{OAc})_3$	Acetato de talio (III)
TMS	Tetrametilsilano

## RESUMEN

El uso de auxiliares quirales es en la actualidad un tema de gran importancia en el campo científico debido a que permiten acceder en pocas etapas de reacción a compuestos estereoespecíficos con altos rendimientos.

Las *N*-aciloxazolidinonas quirales, enantioméricamente puras y sus derivados son altamente utilizados en síntesis orgánica estereoselectiva, por ejemplo, como auxiliares quirales o como estructura central de diversos fármacos.

En este trabajo de tesis fueron sintetizados de manera eficiente *N*-aciloxazolidinonas enantioméricamente puras a partir de un  $\beta$ -aminoalcohol en buenos rendimientos.

Las *N*-aciloxazolidinonas se prepararon a través de una reacción con una oxazolidinona quiral enantioméricamente pura con halogenuros de alquilo y ácidos carboxílicos, en rendimientos que varían del 35-82%; el método es simple, eficiente y es considerablemente más corto que otros enfoques sintéticos.

Las *N*-aciloxazolidinonas, pueden servir como precursores para la síntesis de muchos compuestos de interés biológico.

## INTRODUCCIÓN

Desde hace años el punto de interés para los químicos sintéticos ha sido el desarrollo de novedosas metodologías que le permitan llevar a cabo la construcción de moléculas biológicamente activas, en un menor número de etapas de reacción, pero a la vez, que los rendimientos sean elevados y que la ruta de síntesis sea altamente estereoselectiva.

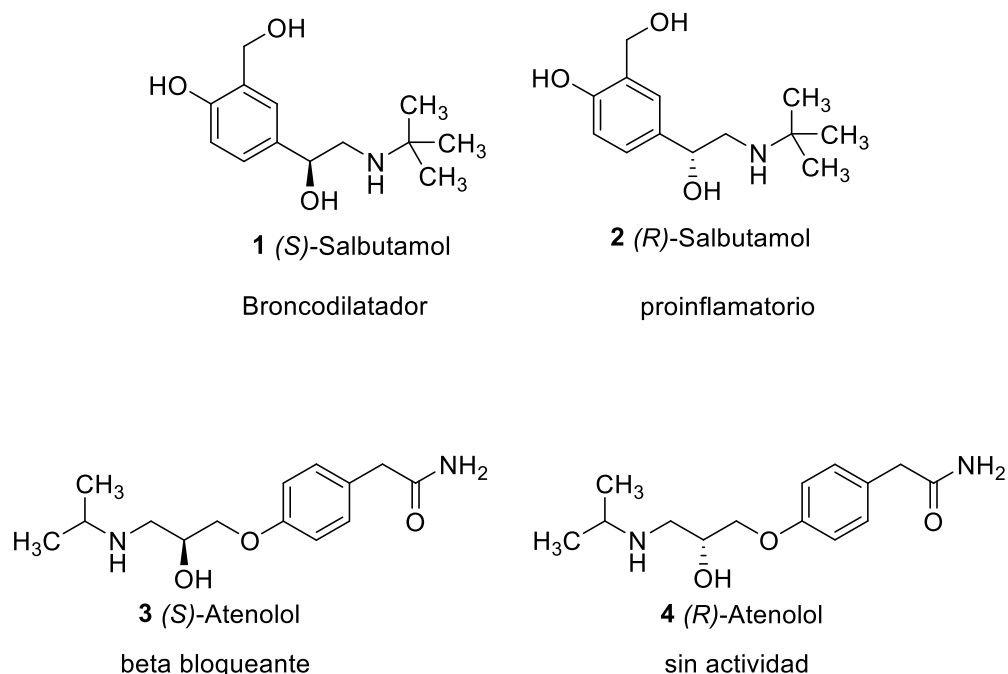
Específicamente, la quiralidad de las moléculas bioactivas es determinante para establecer sus efectos farmacodinámicos, dado el alto grado de reconocimiento quiral inherente a la mayoría de los procesos biológicos, siendo poco probable que ambos enantiómeros de una molécula exhiban el mismo nivel, o incluso, el mismo tipo de respuesta biológica específica.<sup>1</sup>

Como por ejemplo: el (*S*)-salbutamol **1** que posee actividad broncodilatadora mientras que el (*R*)-salbutamol **2** es un antagonista de los beneficios de su enantiómero ya que posee efectos pro inflamatorios. Por otra parte candidatos de la droga en la que un enantiómero está "activo", mientras que el otro enantiómero es "inactivo" son el (*S*)-atenolol **3** que posee una actividad beta bloqueante mientras que el (*R*)-atenolol **4** no posee actividad.<sup>2</sup> Figura 1

---

<sup>1</sup> a) Nguyen, L.A.; Pham-Huy, HeHC.; *Chiral drugs . An overview. Inter J. Biomed. Sci.* **2006**,2,85

<sup>2</sup> b) Matera, M.G.; Calzetta, L.; Rogliani, P.; Bardaro, F.; Page, C.P.; Cazzola, M.; *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* **2011**, 24, 221



**Figura 1** .amino alcoholes con actividad biológica

Por lo tanto, la relación estructura-actividad es el principal motivo de dirigir la investigación básica al conocimiento de los factores que controlan la estereoquímica de las reacciones, generando de esta forma nuevos métodos de síntesis que permiten la preparación de moléculas quirales enantioméricamente puras.

De ahí que la Síntesis Asimétrica ha sido una de las herramientas más importantes para la obtención de moléculas quirales. La importancia de esta área de la química, es implementar las diversas transformaciones sintéticas necesarias para llegar a dichas moléculas dado el constante descubrimiento y empleo de éstas en varios ámbitos, principalmente en la industria farmacéutica, de cosméticos, industrias agroquímicas, etc.



Por lo tanto, de manera general, si las moléculas con estereocentros no son obtenidas a partir de fuentes naturales, se pueden obtener por resolución de mezclas racémicas, catálisis asimétrica o por el uso de un auxiliar quiral.<sup>3</sup>

En este sentido, la utilización de auxiliares quirales se ha revelado como un procedimiento muy adecuado para la creación de centros estereogénicos en una gran variedad de moléculas. El uso de auxiliares quirales en las reacciones químicas presenta grandes analogías con los grupos protectores ya que: deben unirse fácilmente al sustrato; tienen que ser estables en las condiciones de reacción, y han de poder ser eliminados al finalizar la síntesis; sin embargo, a diferencia del grupo protector, que no debe intervenir en la reacción, un auxiliar quiral tiene que provocar una inducción asimétrica en el sustrato.

Un auxiliar quiral ideal debe poder emplearse con una amplia variedad de compuestos y ha de unirse al sustrato con un elevado rendimiento, además de presentar estabilidad en las condiciones de reacción, proporcionando un alto grado de inducción asimétrica, y finalmente, el auxiliar debe ser eliminado con facilidad.<sup>4</sup>

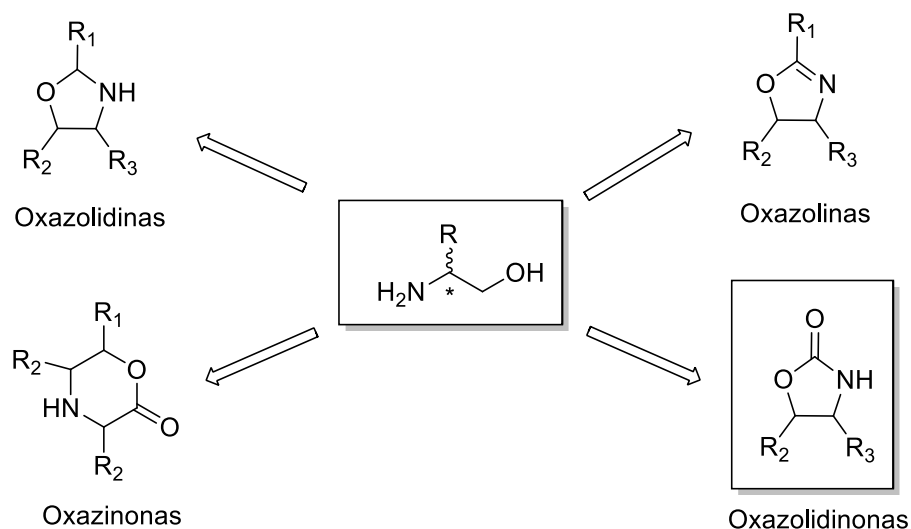
Los  $\beta$ -aminoalcoholes son ideales para acceder a los auxiliar quirales ya que son estructuras químicas con importantes propiedades y aplicaciones. En la naturaleza, estos compuestos forman parte de una gran variedad de sustancias bioactivas tales como los aminoácidos serina y treonina, o productos naturales de una considerable diversidad estructural. Algunos auxiliares derivados de  $\beta$ -aminoalcoholes son por ejemplo las oxazolidinas, las oxazinonas, las oxazolininas y las oxazolidinonas.<sup>5</sup> Figura 2

---

<sup>3</sup> a) Gladysz, J.; Michl, J.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 739., b) Trost, B.M.; Crawley, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921., c) Hashimoto, T.; Maruoka, K.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656

<sup>4</sup> a) Kennon, M.J.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568. b) Prasad, A.S. y Satyanarayana B.; *der Pharma Chemica*. **2012**, *4*, 93

<sup>5</sup> a) Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Aceña, J. L.; Asensio, A.; Fernandez, B.; del Pozo, C.; Sanz-Cervera, J.F.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3414. b) Mahy W.; Plucinski P.K., y Frost C.G.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5020



**Figura 2 .**Auxiliares quirales derivados de  $\beta$ -aminoalcoholes

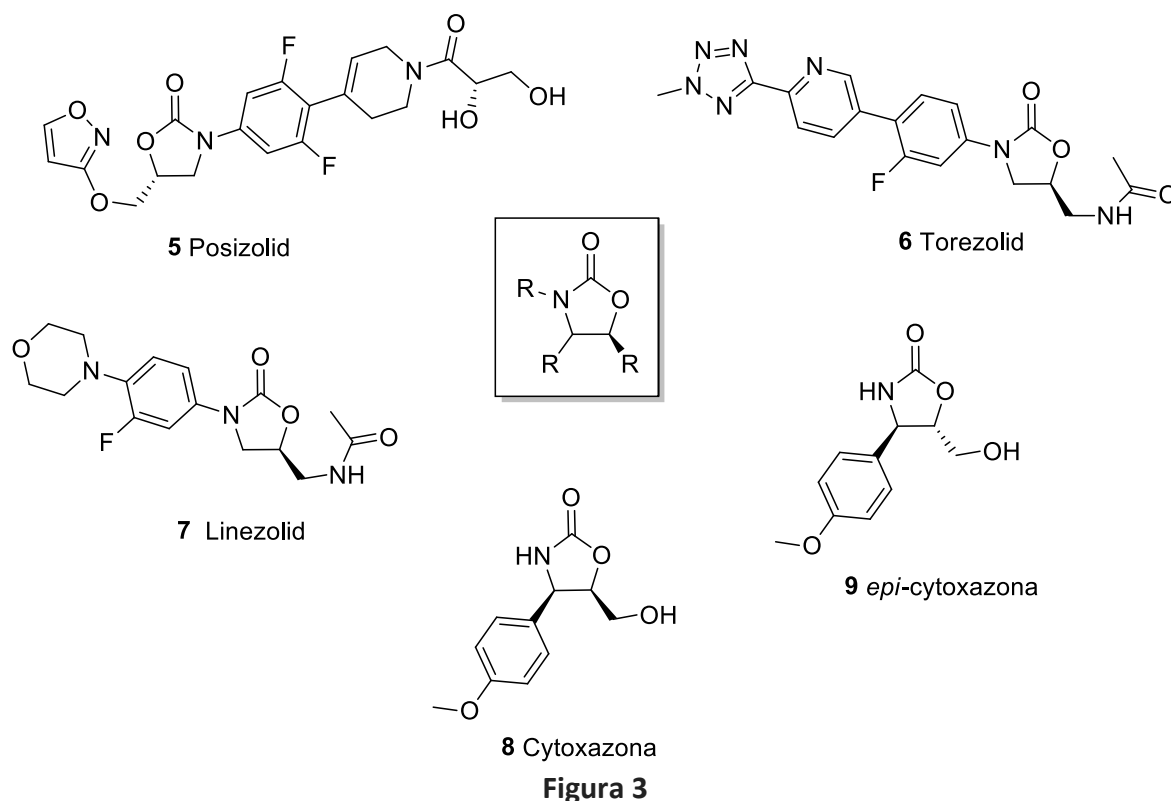
En concreto, las oxazolidinonas han sido ampliamente utilizadas desde que, en 1981, Evans describió sus propiedades como auxiliares quirales proporcionando, en general, un alto grado de inducción asimétrica, además que varios compuestos que contienen oxazolidinonas han mostrado prometedoras actividades farmacológicas.<sup>6</sup> Los derivados de oxazolidinonas han demostrado recientemente poseer mecanismo de acción contra el cáncer y el VIH.<sup>7</sup> Además que están siendo utilizados como una nueva clase de agentes antibacterianos contra importantes patógenos humanos.<sup>8</sup> Los ejemplos más destacados de este tipo de oxazolidinonas son:

<sup>6</sup> a) Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. b) Evans, D.A.; Takacs, J.M.; McGee, L. R.; Ennis, M.D.; Matrhe, D.J.; Bartroli, J.; *J. Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109

<sup>7</sup> a) Rami, M.; Macherla, R., Patent Number. 7879892, **2008**. b) Madariaga, M.G.; Swindells, S.; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2007**, *51*, 1130; c) Jones, T.Z.E.; Fleming, P.; Eyermann, C.J.; Gravestock, M.B.; Ramsay, R.R.; *Biochemical Pharmacology*. **2005**, *70*, 407. d) Welsch-Kunze, S.; Kuschinsky, K.; *Psychopharmacology*. **1990**, *101*, 421. e) Brnardic, E.J.; Fraley, M.E.; Garbaccio, R.M.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, *20*, 3129.

<sup>8</sup> a) Brickner, S.J.; *Current Pharmaceutical Design*. **1996**, *2*, 175. b) Mukhtar, T.A.; Wright, G.D.; *Chemical Reviews*. **2005**, *105*, 529. c) Michalska, K.; Karpiuk, I.; Król, M.; Tyski, S.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2013**, *21*, 577.

Posizolid **5** es un antibiótico que está siendo investigado por Astrazeneca para el tratamiento de infecciones bacterianas.<sup>9</sup> Torezolid **6** se usa para tratar las infecciones complicadas de la piel.<sup>10</sup> Linezolid **7** es un ejemplo de la nueva clase de los compuestos antibacterianos sintéticos que bloquean la biosíntesis de proteínas.<sup>11</sup> Cytoxazona **8** es un producto natural y se utiliza para la actividad de inhibición de las células Th2.<sup>12</sup> y *epi*-cytoxazona **9** es un epímero y derivado sintético de Cytoxazona **8**, el cual está siendo estudiado como modulador de la Citocina.<sup>13</sup> Figura 3.



<sup>9</sup> Wookey, A.; Turner, P.J.; Greenhalgh, J.M.; Eastwood, M.; Clarke, J.; Sefton, C.; *Clinical Microbiology and Infection*. **2004**, *10*, 247.

<sup>10</sup> Im, W.B.; Choi, S.H.; Parka, J.; Choi, S.H.; Finn, J.; Yoona, S.; *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**, *46*, 1027.

<sup>11</sup> a) Barbachyn, M.R.; Ford, C.W.; *Angewandte Chemie International*. **2003**, *42*, 2010. b) Kloss, P.; Xiong, L.; Shinabarger, D.L.; Mankin, A.S.; *Journal of Molecular Biology*. **1999**, *294*, 93. c) Brickner, S.J.; Barbachyn M.R.; Hutchinson, D.K.; Manninen, P.R.; *Journal of Medicinal Chemistry*. **2008**, *51*, 1981.

<sup>12</sup> Kakeya, H.; Morishita, M.; Koshino, H.; Morita, T.; Kobayashi, K.; Osada, H.; *The Journal of Organic Chemistry*. **1999**, *64*, 1052.

<sup>13</sup> Carter, P.H.; LaPorte, J.R.; Scherle, P.A.; Decicco, C.P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2003**, *13*, 1237.

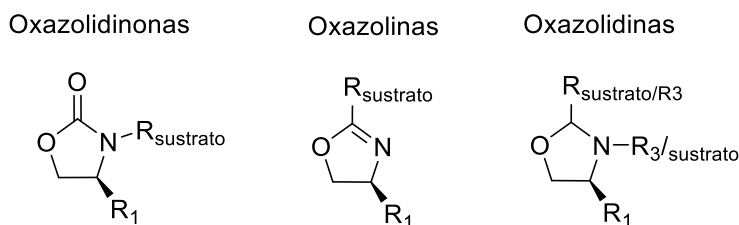
Por lo tanto, la búsqueda de nuevos métodos que permitan la síntesis de compuestos enantioméricamente puros o, al menos, la obtención de un enantiómero mayoritariamente sobre el otro, es un importante reto para el químico orgánico actual<sup>14</sup>.

## I. ANTECEDENTES

La creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros, ha obligado al desarrollo de una gran cantidad de métodos en la síntesis asimétrica; sin duda, el empleo de auxiliares quirales ha sido una de las principales herramientas utilizadas en una variedad de reacciones, especialmente en la década pasada.<sup>15</sup>

Los auxiliares quirales son moléculas enantioméricamente puras que están asociadas a sustratos e influyen directamente en la estereoquímica en el curso de una reacción. Son entidades químicas que se unen covalentemente a un sustrato proquiral de manera temporal, induciendo estereo selectivamente la creación de un nuevo centro estereogénico sobre él mismo.

Los auxiliares quirales más destacados provenientes de  $\beta$ -aminoalcoholes son las oxazolidinonas, oxazolininas y oxazolidinas, ya que son un grupo de compuestos heterocíclicos comúnmente utilizados como auxiliares quirales en síntesis orgánica.<sup>16</sup> La popularidad de este tipo de auxiliares depende en gran medida de su fácil viabilidad para prepararlos, las altas diastereoselectividades observadas generalmente en muchas transformaciones asimétricas y por supuesto, su fácil introducción e hidrólisis del sustrato modificado. Figura 4



**Figura 4.** Auxiliares quirales derivados de  $\beta$ -aminoalcoholes

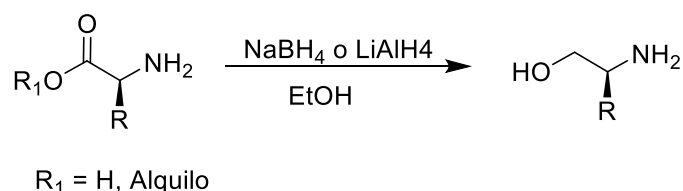
<sup>14</sup> Naresh A.; Rao M.V.; Kotapalli S. S.; Ummanni R.; Rao B.V.; *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, 80, 295.

<sup>15</sup> Ross, G.; *Compendium of chiral auxiliary applications*, Academic press:san diego, **2002**

<sup>16</sup> Mülhaupt, T.; Kaspar, H.; Otto, S.; Reichert, M.; Bringmann, G.; Lindel, T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 334.

## II.1. OXAZOLIDINONAS QUIRALES.

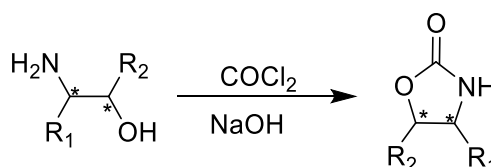
En general, los precursores más comunes de 2-oxazolidinonas quirales son los  $\beta$ -aminoalcoholes enantioméricamente puros; las estrategias descritas para la obtención de  $\beta$ -aminoalcoholes quirales son muy variadas. Pero el método más general para la obtención de  $\beta$ -aminoalcoholes quirales es la reducción de  $\beta$ -aminoésteres y  $\beta$ -aminoácidos quirales con  $\text{LiAlH}_4$  y  $\text{NaBH}_4$ .<sup>17</sup> Esquema 1



Esquema 1.

## II.2. SÍNTESIS DE OXAZOLIDINONAS QUIRALES

Los métodos desarrollados para la síntesis de oxazolidinonas son variados por ejemplo, el tratamiento de  $\beta$ -aminoalcoholes con fosgeno conduce a la formación de estos compuestos. El proceso es aplicable a la síntesis de derivados quirales si se utilizan  $\beta$ -aminoalcoholes enantioméricamente puros como materiales de partida.<sup>18</sup> Esquema 2



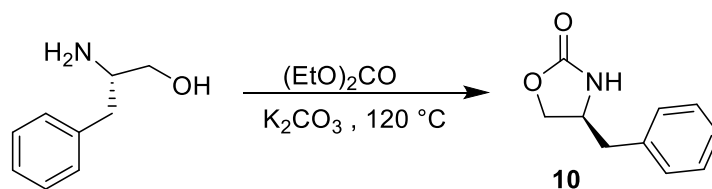
Esquema 2.

Sin embargo, y dado que el fosgeno es altamente tóxico, se han ido desarrollando nuevos métodos para la obtención de oxazolidinonas. Como por ejemplo el descrito por Evans<sup>19</sup> y Gage **1990**, quienes obtuvieron (*S*)-4-bencil-2-oxazolidinona haciendo reaccionar (*S*)-fenilalaninol con carbonato de dietilo en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a  $120^\circ\text{C}$  obteniendo la oxazolidinona correspondiente con un rendimiento del 78%. Esquema 3

<sup>17</sup> Leshner, G.Y.; Surrey, A. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 636

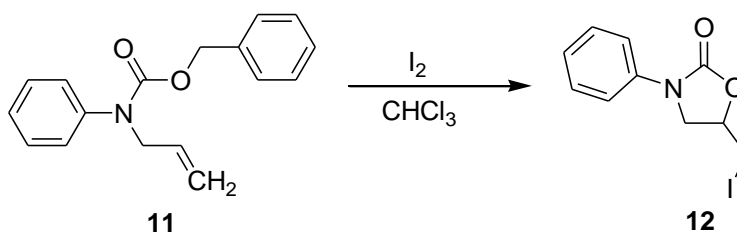
<sup>18</sup> a) Newman, M. S.; Kutner A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4199. b) Crowther, H. L.; McCrombie, R. J.; *Chem. Soc.* **1913**, 27. c) Hyne, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 6058.

<sup>19</sup> Gage J. R.; Evans, D. A.; *Org. Synth.* **1990**, 68, 77.



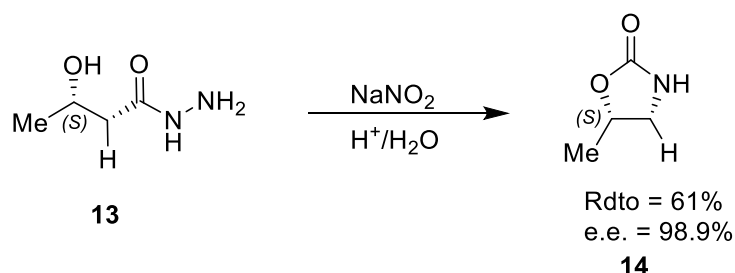
Esquema 3.

Brickner<sup>20</sup> y colaboradores en **1996** reportaron unas condiciones de reacción más suaves para la obtención de la oxazolidinona **12** en forma racémica, a través de la reacción del compuesto **11** con yodo. Esquema 4



Esquema 4.

Se han reportado métodos más recientes para la obtención de oxazolidinonas como por ejemplo Bertau<sup>21</sup> y colaboradores en el **2001** obtuvieron el compuesto **14** a partir de una hidrazida **13**, la cual se hizo reaccionar con nitrito de sodio en condiciones ácidas. Esquema 5

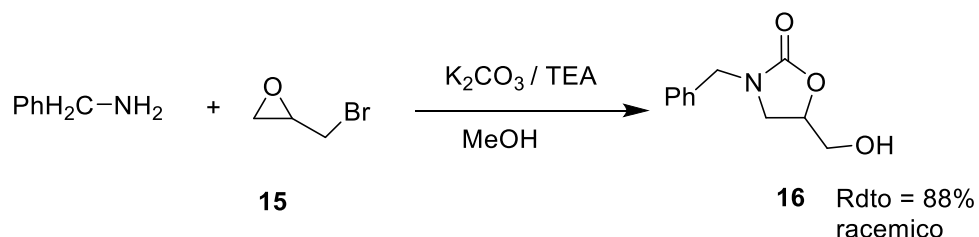


Esquema 5.

<sup>20</sup> Brickner, S.J.; "Oxazolidinone antibacterial agents," *Current Pharmaceutical Design*. **1996**, 2, 175.

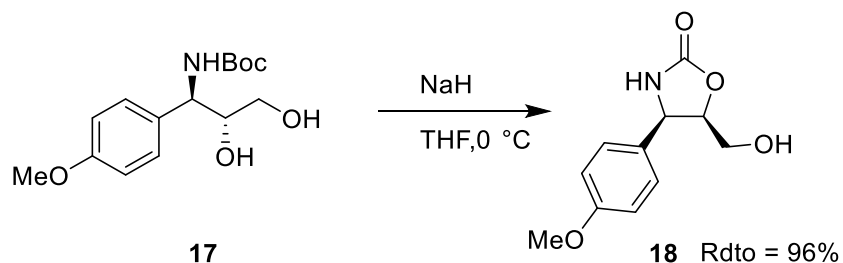
<sup>21</sup> Bertau, M.; Burlib, M. y Wagnerb, P.; *Tetrahedron Asymetry*. **2001**, 12, 2103.

Otros reportes presentados para la síntesis de oxazolidinonas fueron dados por Osa<sup>22</sup> y colaboradores en **2005** donde plantean el uso de bromometiloxirano y la bencilamina para hacerlos reaccionar con sales de carbonato ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ) disueltas en MeOH, en presencia de TEA para dar la oxazolidinona racemica **16**. Esquema 6



Esquema 6.

Se han reportado métodos para la obtención de oxazolidinonas a través de ciclaciones intramoleculares como los descritos por Narina<sup>23</sup> y colaboradores que en **2007** obtuvieron el compuesto **18** a partir de un  $\beta$ -aminoalcohol protegido con boc **17** que en presencia de Hidruro de sodio disuelto en THF a 0 °C, dio el correspondiente compuesto. Esquema 7



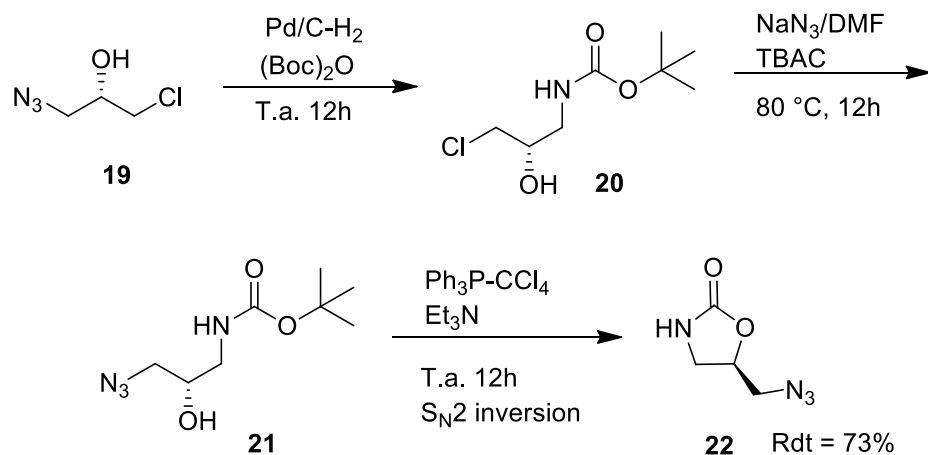
Esquema 7.

Vinculado al reporte anterior Madhusudhan<sup>24</sup> y colaboradores en **2008** realizaron la reducción del compuesto **19** con el fin de obtener una amina primaria la cual protegieron con boc resultando el compuesto **20**, el cual hicieron reaccionar con  $\text{NaN}_3$  y TBAC para dar el azido alcohol **21**, y finalmente realizaron la reacción de Appel para obtener la oxazolidinona **22**. Esquema 8

<sup>22</sup>Osa, Y.; Hikima, Y.; Sato, Y.; *Journal of Organic Chemistry*. **2005**, *70*, 5737.

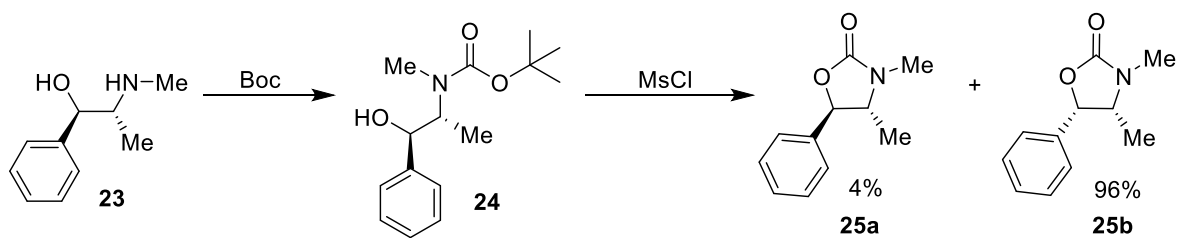
<sup>23</sup>Narina, S.V.; Kumar, T.S.; George, S.; Sudalai A.; *Tetrahedron Letters*. **2007**, *48*, 65

<sup>24</sup>Madhusudhan, G.; Reddy, G.O.; Rajesh, T.; Ramanatham, J.; Dubey, P.K.; *Tetrahedron*. **2008**, *49*, 3060



Esquema 8.

Otro método que destaca para la síntesis de oxazolidinonas fue reportado por Moncef<sup>25</sup> y colaboradores en el **2010** a partir de un  $\beta$ -aminoalcohol **23** que fue protegido con boc para dar el compuesto **24**, el cual se hizo reaccionar con cloruro de metansulfonilo para generar una reacción “one pot” para la obtención de los compuestos **25a** y **25b**. Esquema 9



Esquema 9

<sup>25</sup> Moncef, A.E.; Hadrami, E.M.E.; Gonzalez, M.A.; Zaballo, E.; Zaragoza, R.J.; *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 5173



## II.3. OBTENCIÓN DE N-ACILOXAZOLIDINONAS

El uso de las oxazolidinonas como auxiliar quiral se ve reflejado en la formación de una *N*-aciloxazolidinona y la posterior funcionalización de la cadena lateral en las posiciones  $\alpha$  y/o  $\beta$ . La importancia de la oxazolidinona es que su presencia provoca la formación de un diastereoisomero mayoritario por lo cual el uso de este tipo de auxiliares quirales se ha vuelto de gran importancia.<sup>26</sup> Figura 5.

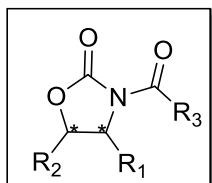
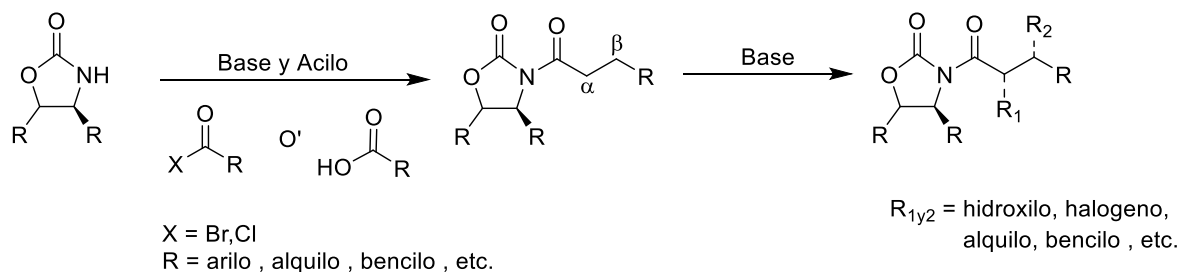


Figura 5. *N*-aciloxazolidinona

Las *N*-aciloxazolidinonas pueden obtenerse, en general, por tratamiento de las oxazolidinonas en presencia de una base fuerte para generar las reacciones con halogenuros de acilo y base débil con grupos acilo para generar reacciones con ácidos carboxilos para generar la formación de *N*-aciloxazolidinonas; una vez obteniendo este compuesto, las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  pueden ser funcionalizadas a través de reacciones de condensación, aldolización, sustitución nucleofílica bimolecular, etc., con el fin de generar diastereoisómeros estereoselectivos.<sup>27</sup> Esquema 10



Esquema 10.

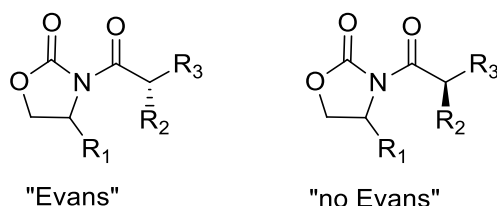
<sup>26</sup> Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. b) Canan, K.S.S.; Chamberlin, A. R.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725. c) Gage, J. R.; Evans, D. A.; *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.

<sup>27</sup> a) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; Kim, A.S.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1961. b) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.

## II.4.1. ALQUILACION

Los avances en el desarrollo de métodos para la preparación de enolatos quirales de *N*-aciloxazolidinonas con elevados niveles de estereoselectividad (LDA, NaHMDS o LiHMDS, y tetracloruro de titanio, en presencia de una amina terciaria y un ácido de Lewis) han propiciado la obtención de excelentes grados de inducción asimétrica en reacciones de alquilación de aquéllas con una amplia variedad de agentes electrofílicos.<sup>28</sup>

La alquilación asimétrica en la cadena lateral de las *N*-aciloxazolidinonas 4-asimétricamente sustituidas origina derivados en los que el sustituyente del nuevo centro estereogénico y el de la posición 4 pueden encontrarse en lados distintos o en el mismo lado; en el primer caso, se dice que se ha obtenido el producto "Evans" y, en el segundo, el "no Evans". La obtención de uno u otro depende, entre otros factores, del metal empleado en la formación del enolato y de la base que acompaña al metal.<sup>29</sup> Esquema 17



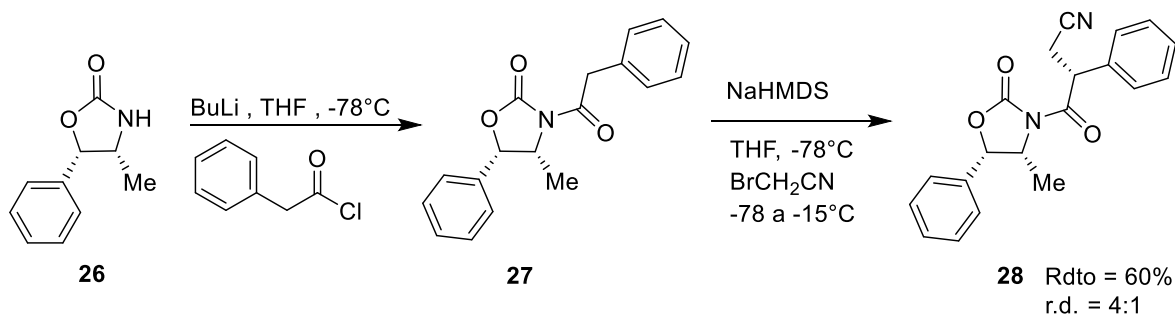
**Figura 6.** *N*-aciloxazolidinonas Tipo Evans y no Evans

Casos reportados de la obtención de productos tipo Evans fueron descritos por Azam<sup>30</sup> y colaboradores en **1996**, donde obtienen la *N*-acilación del compuesto **26** utilizando como base el butilitio y haciéndolo reaccionar con el cloruro de fenilacetilo para la obtención del compuesto **27**, posteriormente generaron un enolato con el NaHMDS con el fin de funcionalizar la posición  $\alpha$  al carbonilo con el electrófilo bromoacetronitrilo para la obtención del compuesto **28**, obteniendo una relación diastereoisomérica 4:1.

<sup>28</sup> a) Ager, D.J.; Allen, D. R.; Froen, D.E.; Schaad, D.R.; *Synthesis* **1996**, 1283. b) Ho, G.J.; Mathre, D. J.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2271.

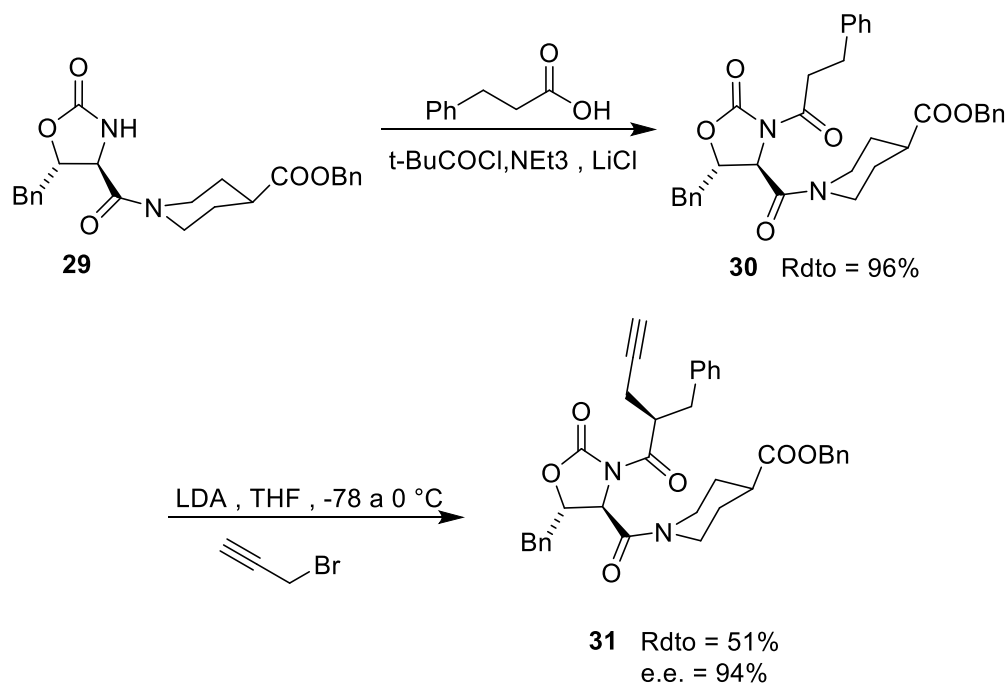
<sup>29</sup> a) Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. b) Evans, D.A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

<sup>30</sup> Azam, S.; D'Souza, A.A.; Wyatt, P.B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, *1*, 621



**Esquema 11.**

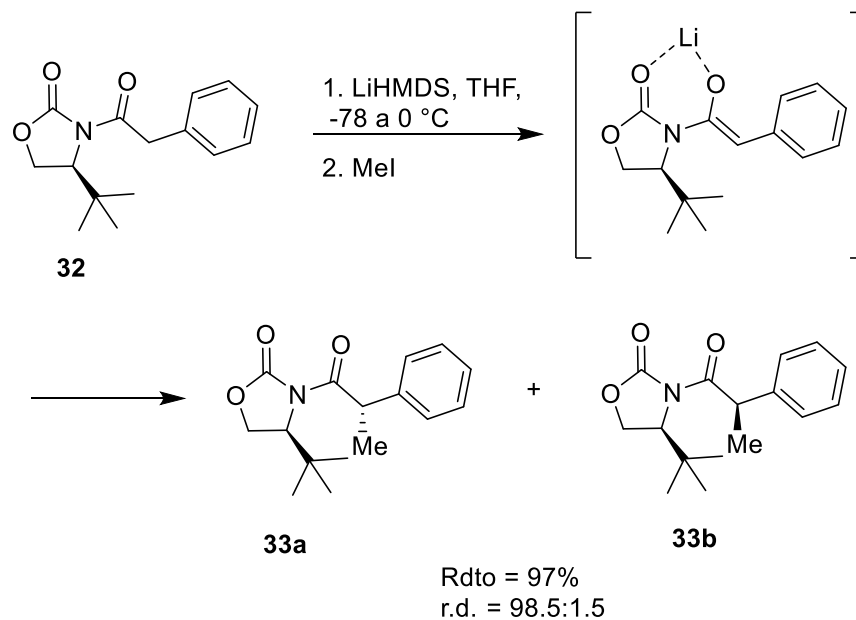
Vinculado al anterior reporte tenemos que Kotake<sup>31</sup> y colaboradores en **2004**, obtienen la *N*-acilación del compuesto **29** utilizando la trietilamina, cloruro de litio y el cloruro de trimetil acetilo para hacer la reacción con el ácido fenilpropanoico para obtener el compuesto **30**, posteriormente realizaron la funcionalización en la posición  $\alpha$  al carbonilo a través de la formación de un enolato generado por el LDA y como electrófilo el 3-Bromopropino para la obtención del compuesto **31**.



**Esquema 12.**

<sup>31</sup> Kotake, T.; Rajesh, S.; Hayashi, Y.; Mukai, Y.; Ueda, M.; Kimura, T.; Kiso, Y.; *Tetrahedron Letters*. **2004**, *45*, 3651

La síntesis reportada por Bull<sup>32</sup> y colaboradores en **2006**, describen que a partir del compuesto **32**, generan la formación de un enolato utilizando LiHMDS para funcionalizar la posición  $\alpha$  al carbonilo y utilizando el electrófilo yoduro de metilo obtienen los compuestos **33a** y **33b** con un rendimiento del 97% y una relación diastereisomerica del 98.5:1.5.

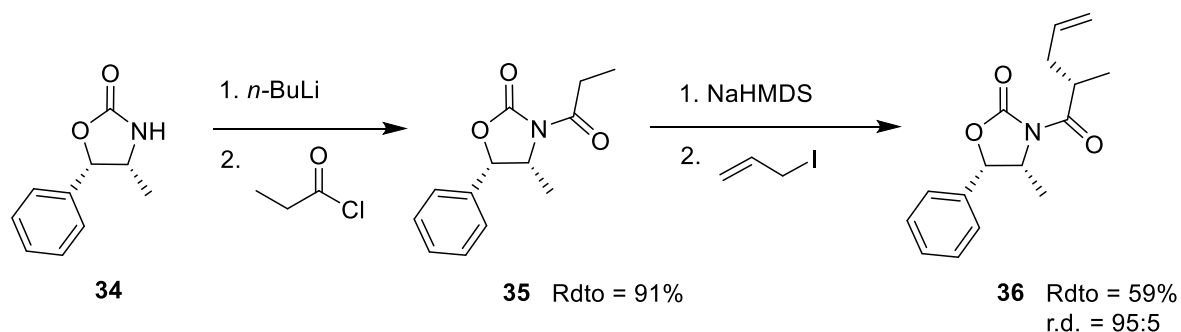


**Esquema 13.**

Vinculado a lo anterior Taaning<sup>33</sup> y colaboradores en **2008**, reportaron que a partir del compuesto **34** se obtiene la *N*-aciloxazolidiona **35** utilizando *n*-Buli y cloruro de propionilo, seguido de esto generan la funcionalización al carbonilo  $\alpha$  a través de la formación de un enolato generado por el NaHMDS y el electrófilo yoduro de alilo obteniendo el compuestos **36** con una relación diastereoisomérica del 95:5.

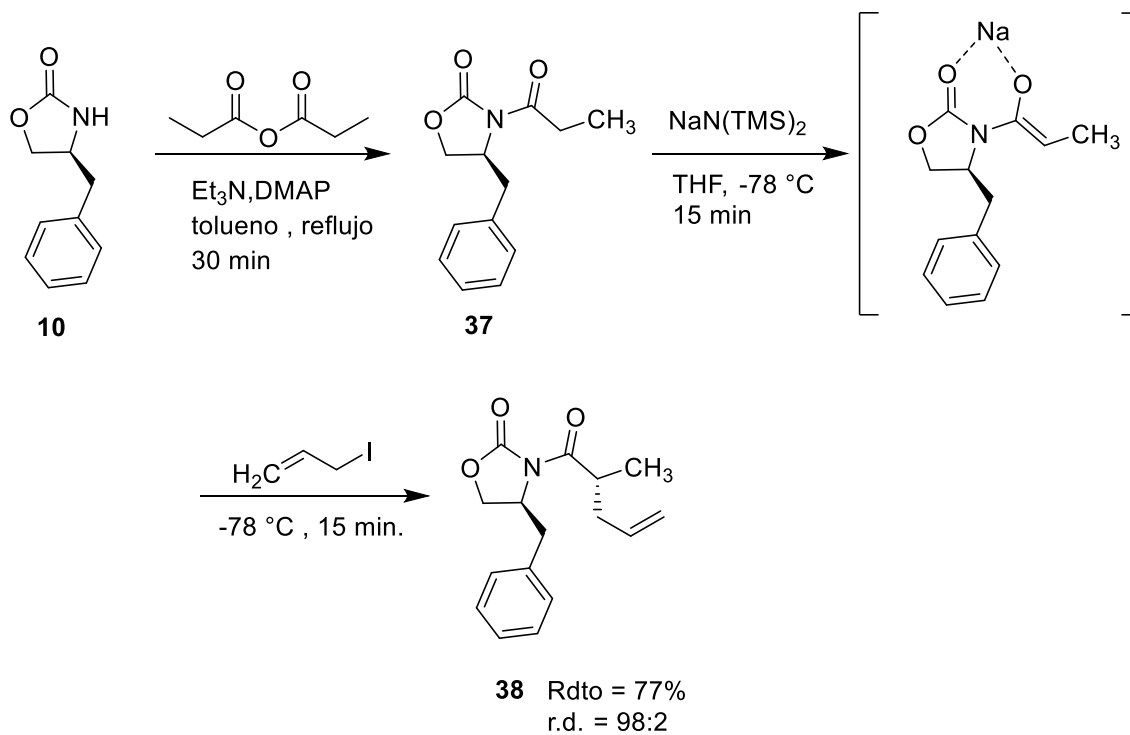
<sup>32</sup> Bull, S.D.; Davies, S.G.; Garner, A.C.; Kruchinin, D.; Key, M.S.; Roberts, P.M.; Savory, E.D.; Smith, A.D.; Thomson, J.E.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2945

<sup>33</sup> Taaning, R.H.; Thim, L.; Karaffa, J.; Campan A.G.; Hansen, A.M.; Troels, S.; *Tetrahedron*, **2008**, *64* 11884



**Esquema 14.**

Smith<sup>34</sup> y colaboradores reportaron en **2008**, que a partir del compuesto **10** el cual en presencia de trietilamina y DMAP se hizo reaccionar con el anhídrido propionico para la obtención del compuesto **37**, a continuación generaron la funcionalización al carbonilo  $\alpha$  a través de la formación de un enolato generado por el NaHMDS y el electrófilo yoduro de alilo obteniendo el compuestos **36** con una relación diastereoisomérica del 98:2.



**Esquema 15.**

<sup>34</sup> Smith, T.E.; Richardson, D.P.; Truran, G.A.; Belecki, K.; Onishi M.; *J. Chem. Edu.* **2008**, *85*, 5

## II.4.2. CONDENSACIÓN ALDÓLICA

Las condensaciones aldólicas asimétricas llevadas a cabo en presencia de auxiliares quirales es uno de los métodos más generales para la formación de enlaces carbono-carbono. La importancia de esta reacción queda demostrada por el gran número de ejemplos descritos en la literatura científica en los que se pueden encontrar una gran variedad de auxiliares quirales que conducen a los productos con elevada diastereoselectividad.<sup>35</sup>

En una reacción de condensación aldólica de N-aciloxazolidinonas quirales con formación de dos nuevos estereocentros es posible la obtención de cuatro diastereoisómeros que, según la terminología de Evans, pueden ser: “*sin* Evans”, “*anti* Evans”, “*sin* no Evans” y “*anti* no Evans”.<sup>36</sup> Figura 7.

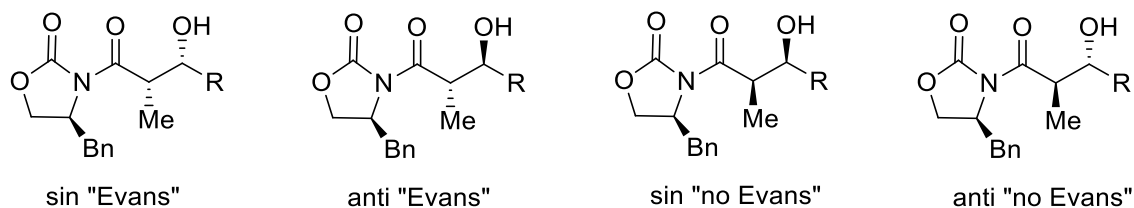


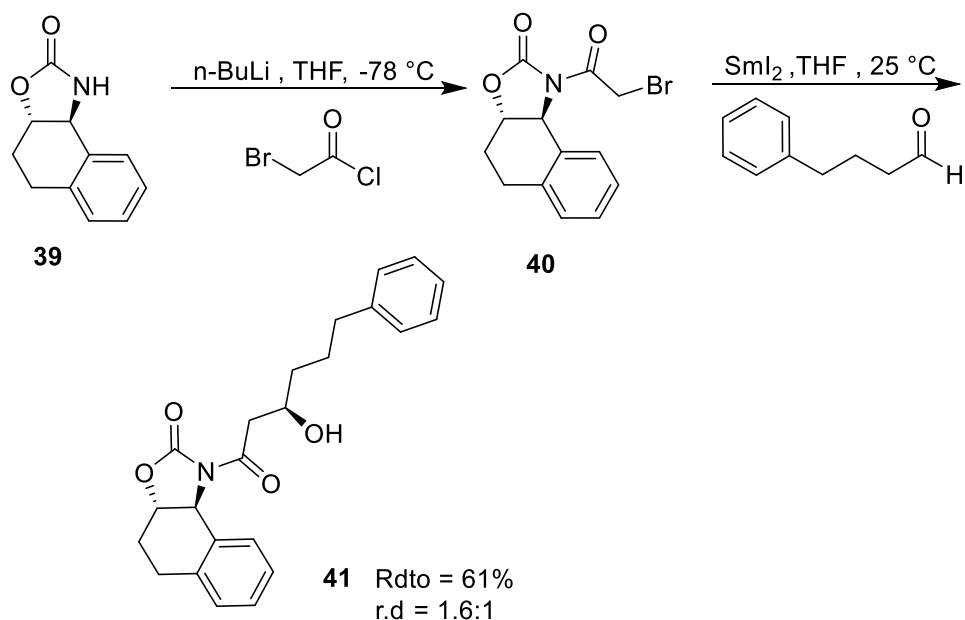
Figura 7.

Un método que destaca para la síntesis de condensaciones aldólicas para N-aciloxazolidinona fue reportado por Orsini<sup>37</sup> y colaboradores en **2005**, que a partir del compuesto **39** se obtiene la N-aciloxazolidinona **40** utilizando *n*-Buli y cloruro de 2-bromoacetilo, seguido de esto generaron la aldolización utilizando el Sml<sub>2</sub> y el 4-fenilbutanal para la obtención del compuesto **41** con una relación diastereoisomérica del 1.6:1.

<sup>35</sup> Yan T.-H.; Tan, C.W.; Lee, H.C.; Lo, H.C.; Huang, T.Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2613.

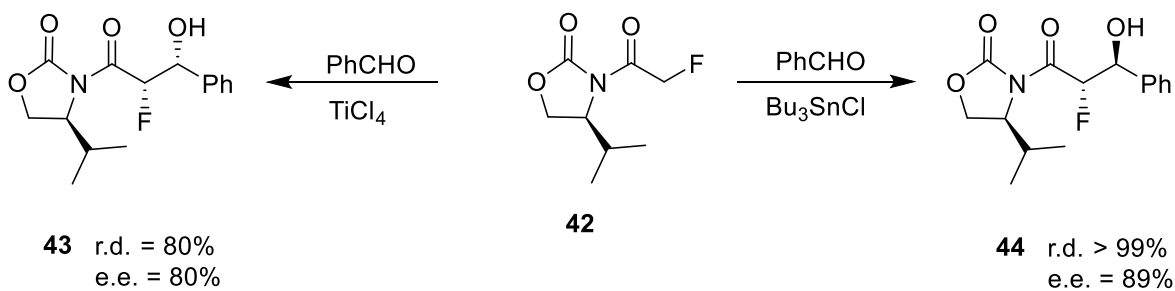
<sup>36</sup> Draanen V.; Arseniyadis, S.; Crimmins, M. T.; Heathcock, C. H.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499.

<sup>37</sup> Orsini, F.; Sello, G.; Mnazo, A.M.; Lucci, E.M.; *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, *16*, 1913



**Esquema 19.**

Brunnet<sup>38</sup> y colaboradores en **2007**, reportaron que el uso de diferentes ácidos de Lewis generan alta diastereoselectividad en la formación de la aldolización por ejemplo, describieron que a partir del compuesto **42** al hacerlo reaccionar con benzaldehído y  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  se obtiene el compuesto el compuesto **44** en forma *trans*, mientras que al tratar el compuesto **42** con benzaldehído y  $\text{TiCl}_4$  se obtiene el compuesto **43** en forma *cis*.



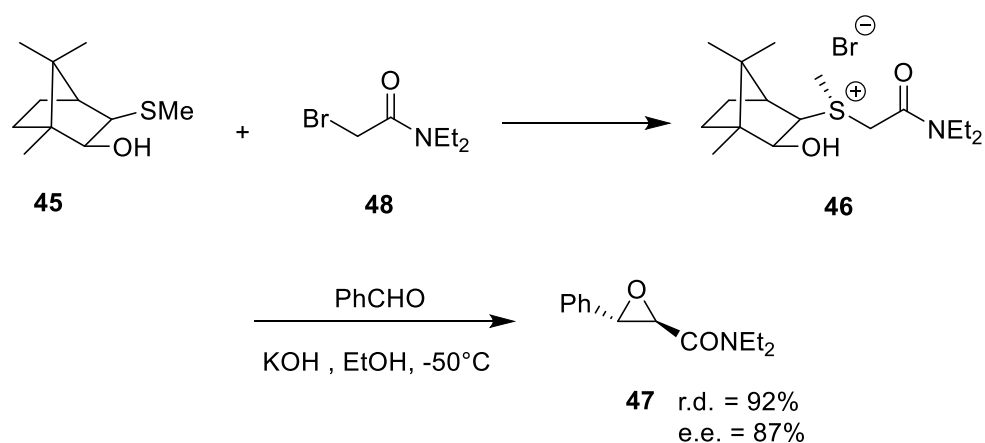
**Esquema 20.**

<sup>38</sup> Brunnet, V.A.; O'Hanagan, D.; Slawin, A.M.Z.; *J. Fluorine Chem.* ,**2007** ,128 ,1271

## II.4.3. REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFILICA BIMOLECULAR

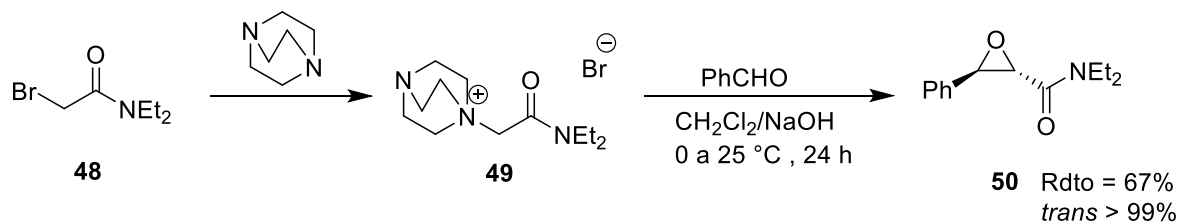
La reacción de sustitución nucleofica en la cadena lateral es ampliamente usada ya sea por oxazolidinas y las *N*-aciloxazolidinonas originando nuevos productos que por lo general son intermediarios aislables que son utilizados para posteriores reacciones.

La síntesis Reportada por Aggarwal<sup>39</sup> y colaboradores en **2006**, describe que a partir del compuesto **45** que en presencia del 2-bromo-*N,N*-dietilacetamida se genera la formación de un iluro azufre **46**, el cual se hicieron reaccionar con benzaldehído y KOH en EtOH, dando como resultado la obtención del compuesto **47**.



Esquema 21.

Vinculado al reporte anterior Waser<sup>40</sup> y colaboradores en **2011** describieron que a partir del compuesto **48** en presencia del DABCO obtuvieron el iluro de amonio **49**, el cual en presencia de benzaldehído y NaOH se obtuvieron el compuesto **50**.



Esquema 22.

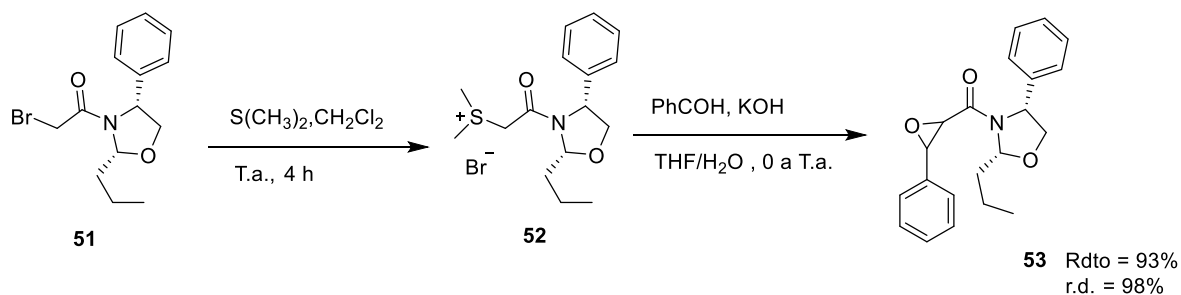
<sup>39</sup> Aggarwal, V.K.; Charmant, J.P.H.; Fuentes, D.; Harvey, J.N.; Hynd, G.; Ohara, D.; Picoul, W.; Robiette R.I.; Smith, C.; Vasse, J.L.; Winn C.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2105.

<sup>40</sup> Waser, M.; Herchl, R.; Muller, N.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2170.



Los casos más representativos de sustitución nucleofica en la cadena lateral nos las dan las oxazolinas quirales que actualmente están siendo utilizadas para acceder a sales de iluros de azufre y amonio, compuestos intermedios de gran funcionalidad que nos aportan una ruta sintética para obtener epóxidos quirales.

Un ejemplo destacado en la formación de epóxidos a través del uso de iluros de azufre fue reportado por Teran<sup>41</sup> y colaboradores en **2013** que a partir del compuesto **51** en presencia de sulfuro de dimetilo, obtuvieron el iluro de azufre **52**, la cual hicieron reaccionar con benzaldehído, hidróxido de potasio a 0 °C, obteniendo los epóxidos trans deseados en un rendimiento químico del 93% y una relación diastereoisomérica del 98%. Esquema 24



Esquema 23.

<sup>41</sup> Gordillo, P.G.; Aparicio, D.M.; Flores, M.; Mendoza, A.; Orea, L.; Juarez J.R.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Teran, J.L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561

## II.3. REACTIVIDAD DE LAS OXAZOLIDINONAS

El uso de las oxazolidinonas como auxiliar quiral se ve reflejado en la formación de una *N*-aciloxazolidinona, pero también ha sido utilizada para generar diferentes amidas quirales a través de la apertura del anillo oxazolidinico por parte de reactivos de grignard .

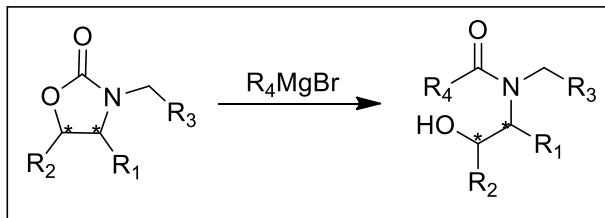
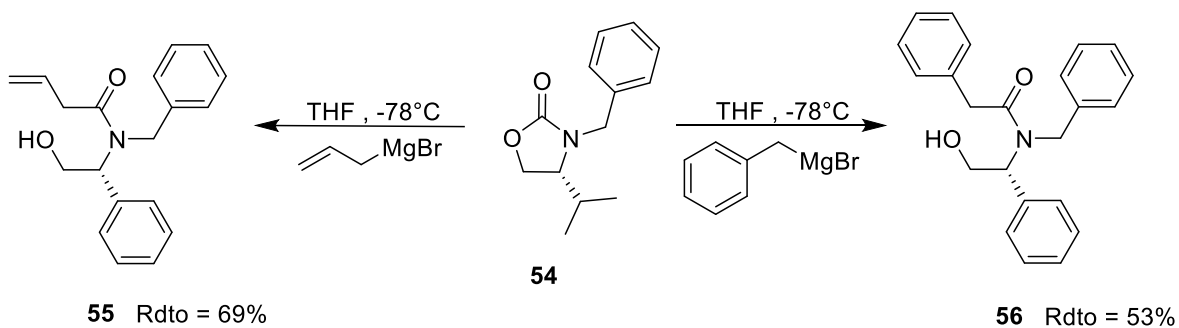


Figura 8.

Bensa<sup>42</sup> y colaboradores en **2008**, reportaron la apertura del anillo oxazolidinico utilizando diferentes reactivos de grignard para la obtención de amidas quirales, describieron que a partir del compuesto **54** en presencia de bromuro de alil magnesio a -78 °C obtuvieron la amida **55** en un rendimiento del 69% y si se encuentra en presencia del bromuro de benzil magnesio se obtendrá el compuesto **56** en un rendimiento del 53%.



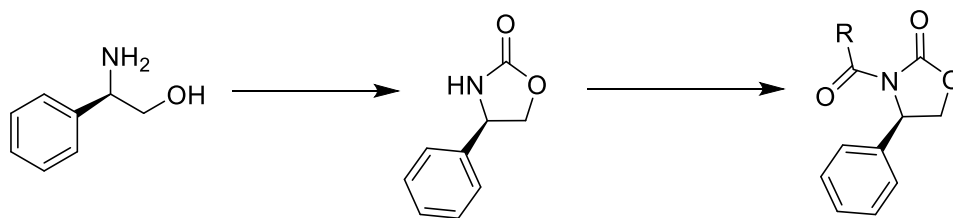
Esquema 24.

Tomando en cuenta los antecedentes expuestos nos propusimos los siguientes objetivos:

<sup>42</sup> Bensa, D.; Coldham, I.; Feinaugle, P.; Pathaka, R.B.; Butlinb, R.J.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1410

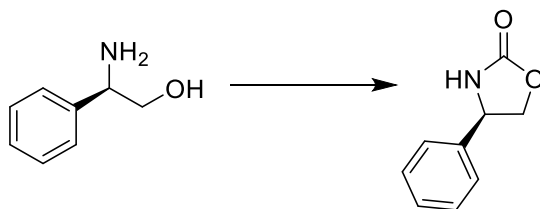
### III. OBJETIVO GENERAL

Establecer una metodología para la síntesis de *N*-aciloxazolidinonas quirales a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con buenos rendimientos. Esquema 25

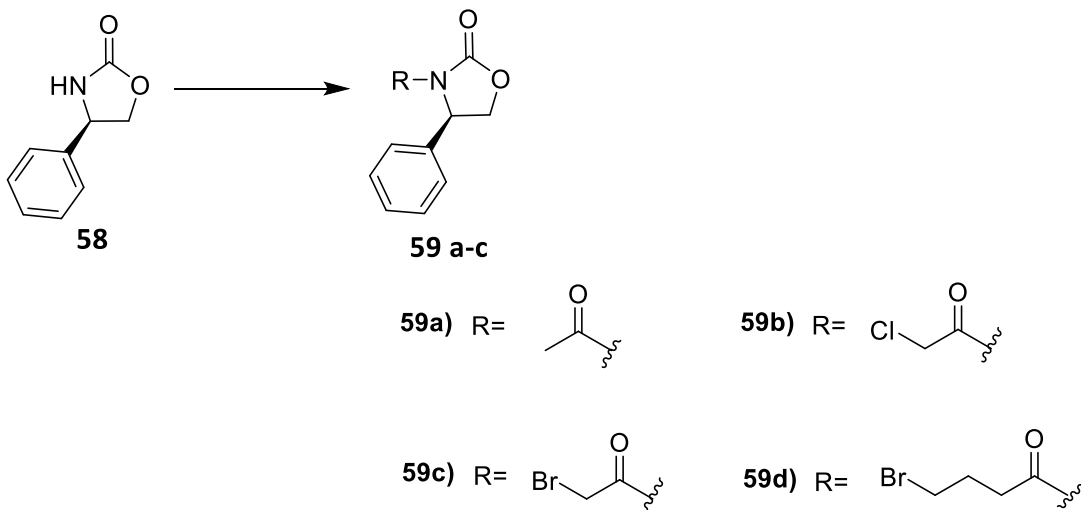


## IV. OBJETIVOS PARTICULARES

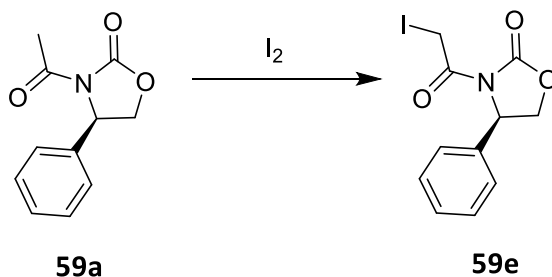
1. Establecer una metodología para la síntesis (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona en buenos rendimientos.



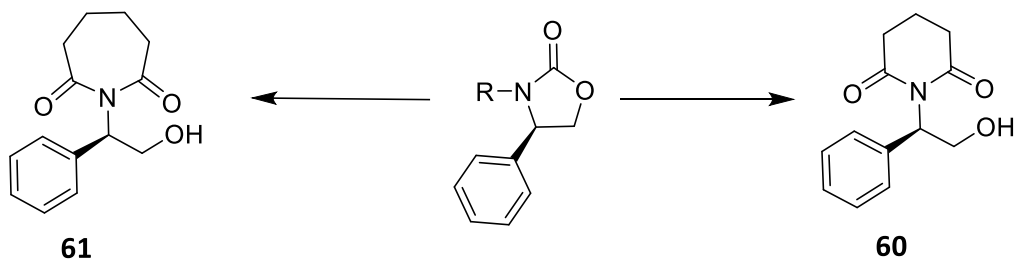
2. Establecer una metodología para la síntesis de *N*-aciloxazolidionas utilizando diversos halogenuros de ácido.



3. Investigar las condiciones de reacción para la halogenación con yodo de la *N*-aciloxazolidinona **59e** para completar la serie de *N*-aciloxazolidinonas halogenadas.



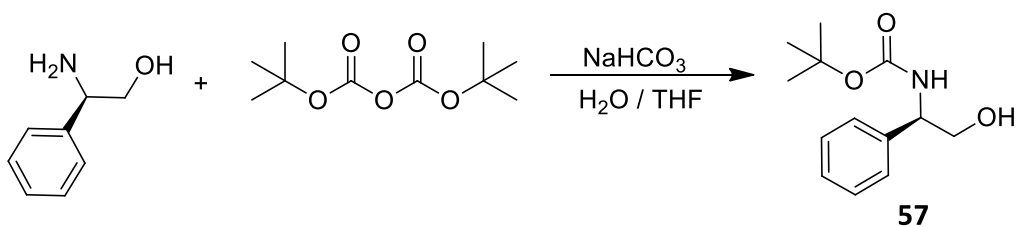
4. Obtener análogos de la glutaramida y azepanodiona a través de una ciclación intramolecular a partir de *N*-aciloxazolidonas



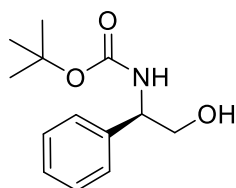
## V. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

### V.1. Obtención del (*R*)-*tert*-butil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato derivado del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol

Siguiendo la estrategia propuesta en el análisis retro sintético, la primera etapa consistió en la obtención del (*R*)-*tert*-butil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato **57** derivado del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol . Para lo cual, llevamos la protección de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con *di-tert* dicarbonato de butilo, siguiendo las condiciones de reacción previamente establecidas en nuestro laboratorio, accediendo al carbamato deseado en un rendimiento cuantitativo. Esquema 25

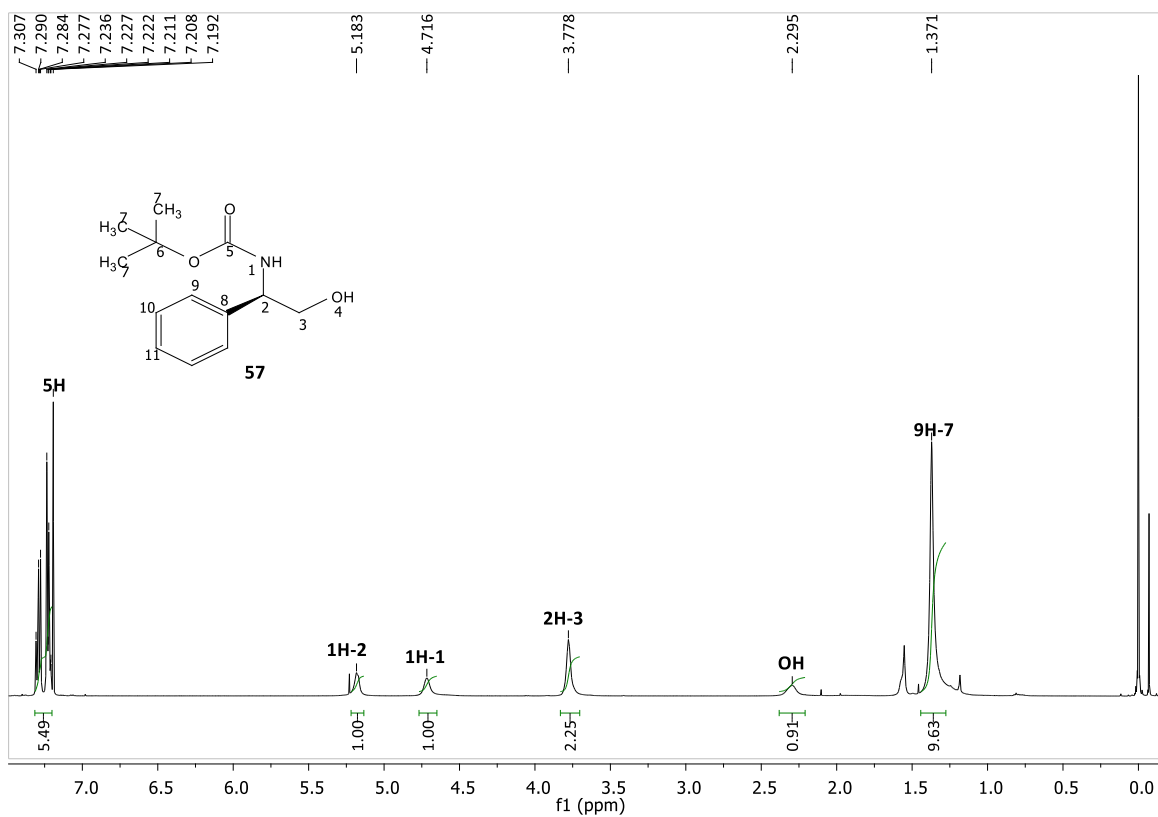


**Esquema 25.** (*R*)-*tert*-butil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato



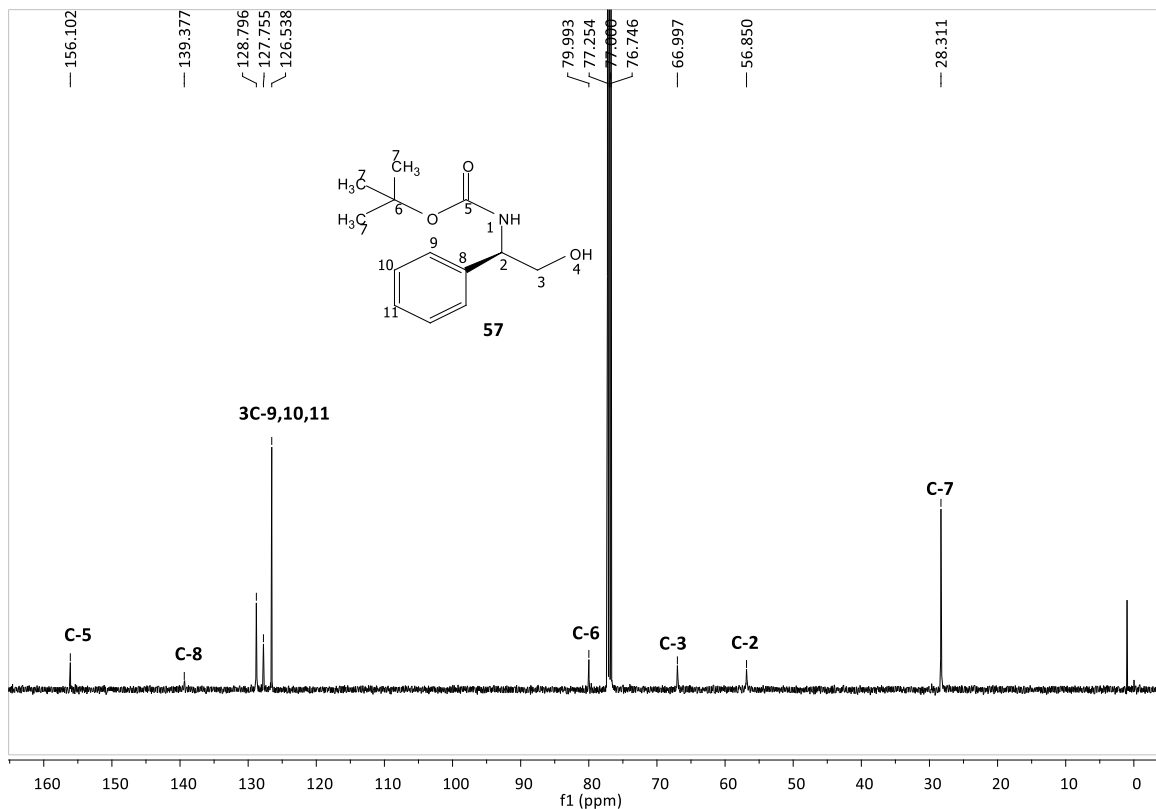
**Figura 9.** Compuesto **57**

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **57**, se observa una señal ancha en 5.18 ppm que integra para 2 hidrógenos de **H-2**, en 4.71 ppm una señal ancha que integra para 1 hidrogeno de **H-1**, en 3.78 ppm una señal ancha asignada a 2 hidrógenos de **H-3** y 1.37 ppm una señal ancha que integra para 9 hidrógenos asignado **H-7**. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 1).



**Espectro 1.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **57**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **57**, se observa una señal en 156.1 ppm asignado a **C-5**, en 66.9 ppm una señal asignado al **C-3**, en 56.8 ppm una señal asignado al **C-2**, en 28.3 se observa una señal asignada al **C-7**. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 2).

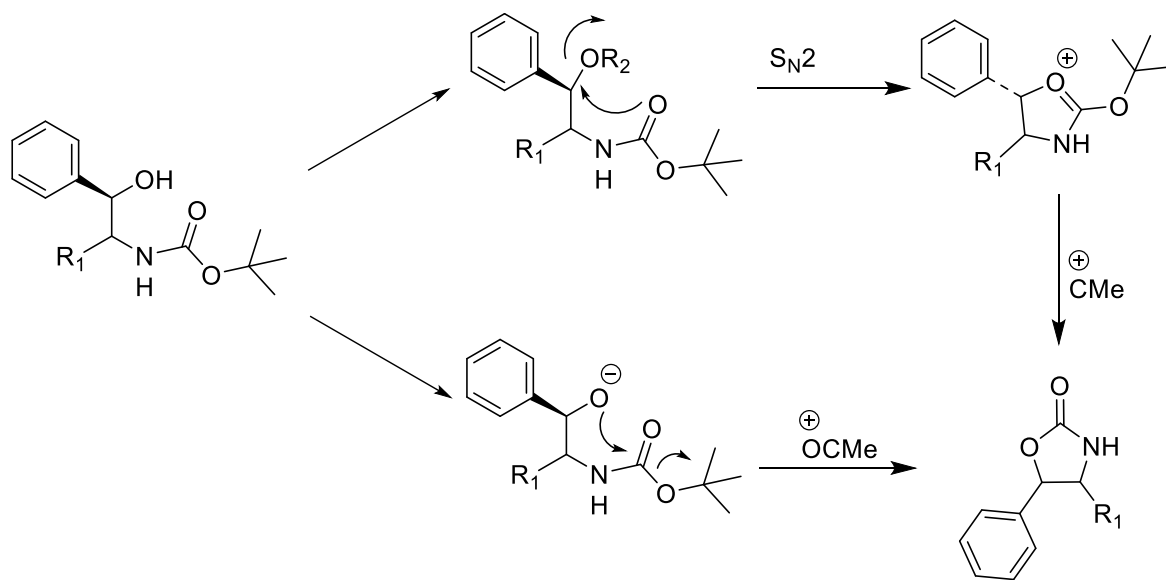


**Espectro 2.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **57**.



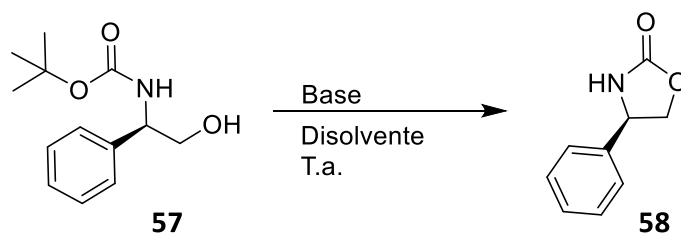
## V.2. Obtención del (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona. Derivado del (*R*)-*tert*-butil(2-hidroxy-1-feniletil)carbamato .

Continuando con nuestros objetivos, la siguiente etapa consistió en la formación del (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona. Para la obtención de oxazolidinonas a través del carbamato derivado de (*R*)-(-)-2-fenilflicinol se plantearon 2 rutas posibles. La primera consistiría en convertir el grupo hidroxilo en un buen grupo saliente para generar un ataque intramolecular por parte del grupo carbonilo del carbamato, pero en esta situación se generaría una inversión de configuración del centro quiral. La segunda consistiría en la formación de un alcoxido por parte del hidroxilo; por lo cual se necesitaría encontrar una base que genere un alcoxido lo suficientemente estable para que este genere una ciclación al carbonilo del carbamato, manteniendo la configuración del centro quiral. Planteándonos estas 2 rutas, se optó por la segunda opción. Esquema 2



Esquema 26

Por lo cual se llevó a cabo la reacción de ciclación intramolecular entre el carbamato **57** y diversas bases con diferentes disolventes, con el fin de encontrar las condiciones que nos diera un alcoxido lo suficientemente estable para formar la ciclación. En la tabla **1** se resumen los resultados obtenidos.



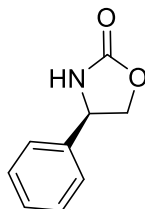
**Esquema 27**

<b>Tabla 1</b>				
<b>Exp.</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Base (eq. 4)</b>	<b>Tiempo (h)</b>	<b>Rendimiento %</b>
1	CHCl <sub>3</sub>	Imidazol	6	No reacciona
2	CHCl <sub>3</sub>	Imidazol /DMAP	6	No reacciona
3	THF	NaH	8	65
4	THF	<i>t</i> -BuOK	12	80

En el 1° experimento se trató el carbamato **57** con una base débil por lo cual se utilizó el Imidazol disuelto en cloroformo, observándose por CCF que no hubo reacción, por lo cual, se optó para el 2° experimento adicionar DMAP como catalizador, pero nuevamente se observó por CCF que no hubo reacción.

Debido a los resultados anteriores se optó por cambiar el disolvente y se planteó usar bases fuertes, por lo cual el 3° experimento se trató el carbamato **57** con NaH disuelto en THF siguiendo las condiciones en la tabla 1 experimento 3, en este caso se obtuvo la oxazolidinona **58** en un rendimiento químico del 65%.

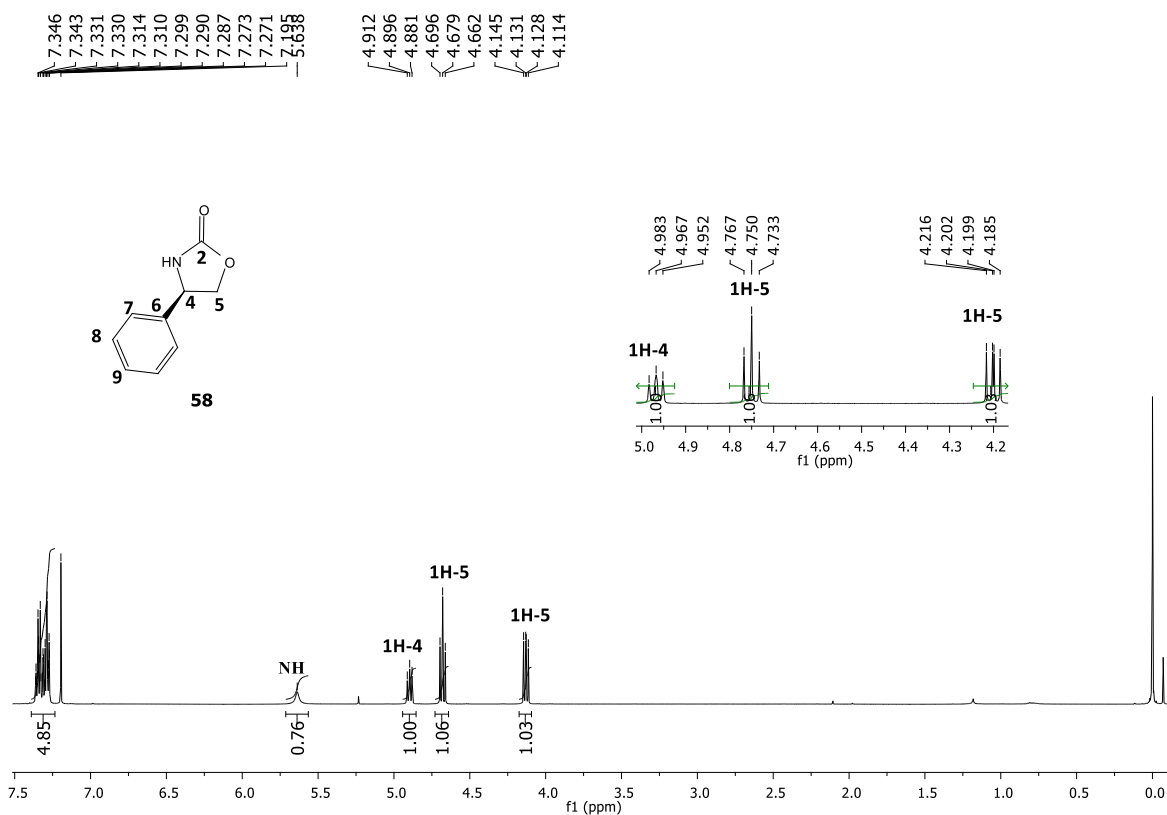
Considerando el resultado anterior se planteó que se podría mejorar el rendimiento cambiando la base para mejorar la formación del alcóxido, por lo cual se optó para el 4° experimento tratar el carbamato **57** con *t*-BuOK disuelto en THF, en esta reacción se obtuvo la oxazolidinona **58** en un rendimiento químico del 80%; el aumento de rendimiento se cree que se debió a que el *t*-BuOK genera una mejor disolución en THF en lugar que el NaH que presenta una disolución baja en este disolvente. La oxazolidinona **58** se obtuvo en forma de cristales blancos. Figura 10.



**Figura 10.** (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona **58**

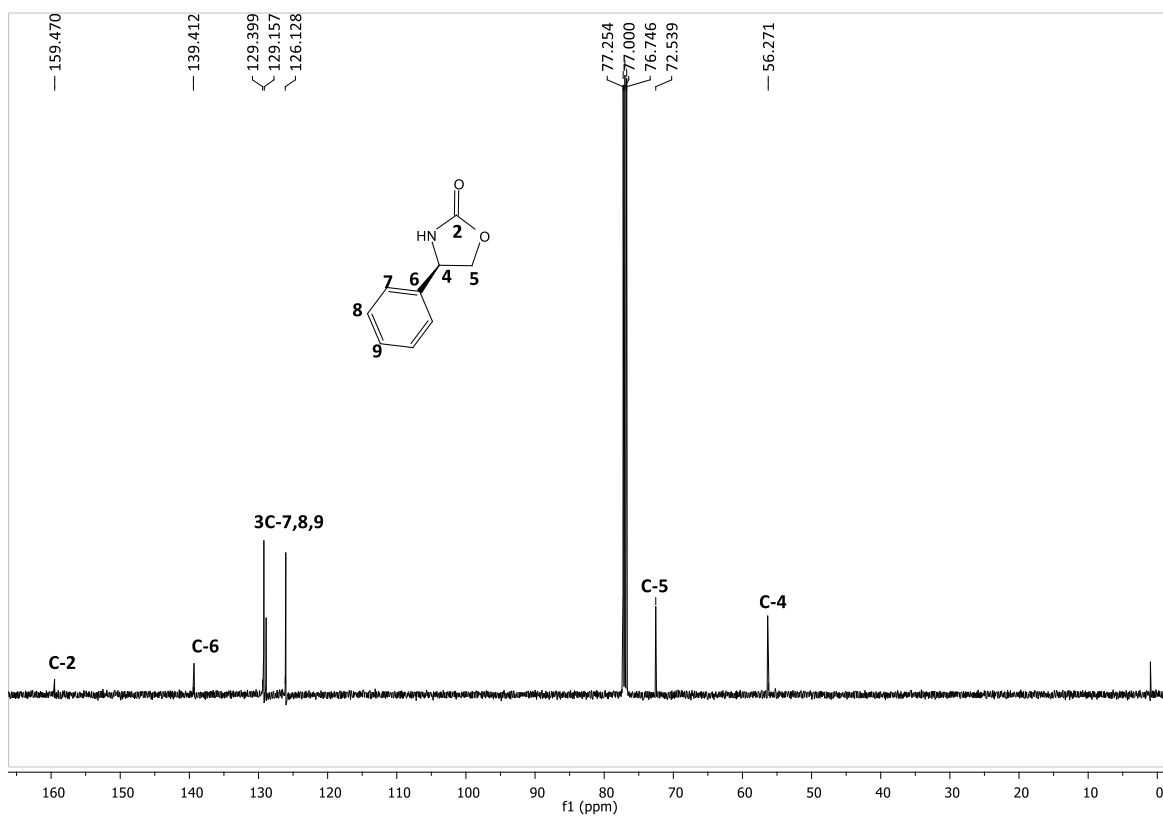
A continuación se describen las características espectroscópicas más importantes de la oxazolidinona **58**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa, en 4.96 ppm una señal dd con  $J = 7.5, 8$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-4**, en 4.75 una señal t con  $J = 8$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5** y 4.19 ppm 1 señal dd con  $J = 1.5, 7$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**. El resto de la señales confirman la estructura propuesta.



**Espectro 3.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **58**

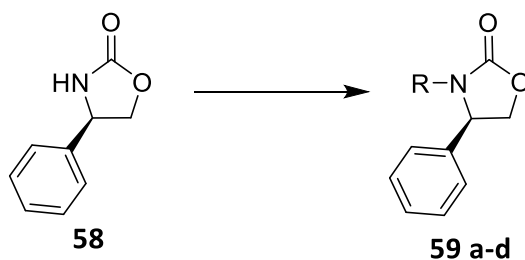
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **58**, se observa una señal en 159.4 ppm asignado a **C-2**, en 72.5 ppm una señal asignado al **C-5**, en 56.2 ppm una señal asignado al **C-4**, El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 4).



Espectro 4. RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **58**

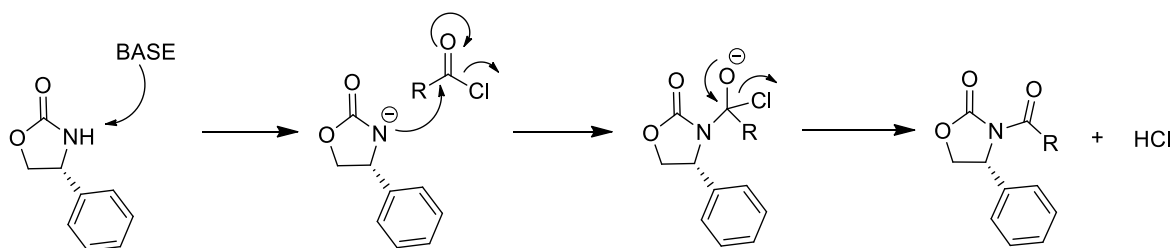
### V.3. Obtención del *N*-aciloxazolidinona derivado de la oxazolidinona

Continuando con nuestros objetivos, la siguiente etapa consistió, en el estudio del carácter nucleofílico de la oxazolidinona **58** para la obtención de *N*-aciloxazolidinonas a través de la sustitución nucleofílica a halogenuros de ácido. Esquema 28



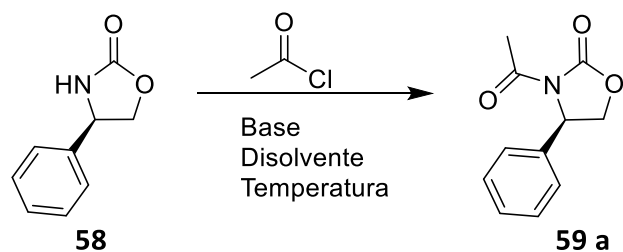
Esquema 28.

La metodología seguida para la preparación de *N*-aciloxazolidinonas derivadas de halogenuros de ácido consiste en la utilización de una base que extraiga el hidrogeno del nitrógeno de la oxazolidinona **58** el cual generara en ella la formación de un amiduro el cual actuara como nucleofilo en la reacción, mientras que el halogenuro de ácido al poseer un átomo electronegativo de cloro, el cual sustrae densidad electrónica del carbono carbonílico, generando en la molécula un carácter electrofílico. Esquema 29



Esquema 29.

Para las pruebas de esta reacción se utilizó como electrófilo el cloruro de acetilo variando las bases, temperaturas y disolventes. En la tabla **2** se resumen los resultados obtenidos.



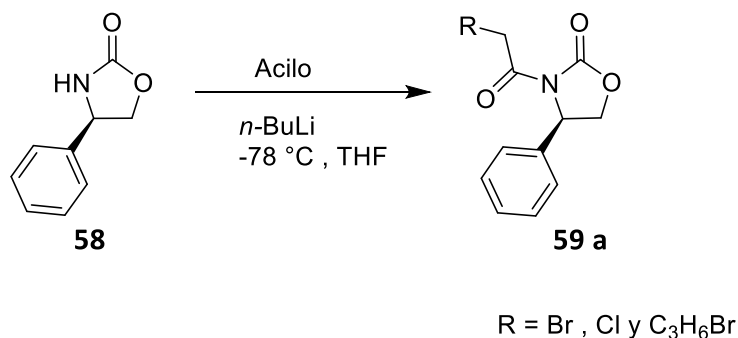
**Esquema 30.**

<b>Tabla 2</b>					
<b>Exp.</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Base</b>	<b>Temperatura °C</b>	<b>Tiempo (h)</b>	<b>Rendimiento %</b>
1	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N eq. 1	T.a.	8	No reacciono
1	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N eq. 2	0 a T.a.	8	No reacciono
2	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N/DMAP eq. 2	T.a.	8	No reacciono
3	THF	<i>n</i> -BuLi eq. 1	-78	12	77

En el 1° experimento se trató la oxazolidinona **58** con una base débil por lo cual se utilizó la trietilamina disuelta en cloroformo siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 2 , observándose por CCF que no hubo reacción, por lo cual, se optó para el 2° experimento incrementar el número de equivalentes siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 2 , observándose por CCF que no hubo reacción por lo cual, se optó para el 3°adicionar DMAP como catalizador, pero nuevamente se observó por CCF que no hubo reacción.

Debido a estos resultados, se optó por cambiar a una base fuerte la cual pudiera generar un amiduro lo suficientemente reactivo para llevar a cabo la reacción, así que se optó por usar el *n*-butilitio , siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 2 , se obtuvo las *N*-aciloxazolidinona **59a**, con un rendimiento químico del 77%

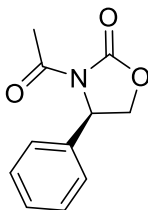
Una vez encontrada las condiciones de reacción para la formación de *N*-aciloxazolidinonas nos planteamos obtener diversas de ellas para posteriores estudios, los resultados se muestran en la tabla 3



**Esquema 31.**

Tabla 3				
Exp.	Halogenuro de acido	Tiempo (h)	N-aciloxazolidinona	Rendimiento %
<b>1</b>	Cloruro de cloro acetilo	12	<b>59b</b>	82
<b>2</b>	Bromuro de bromo acetilo	12	<b>59c</b>	75
<b>3</b>	Cloruro de bromo butiril	8	<b>59d</b>	92

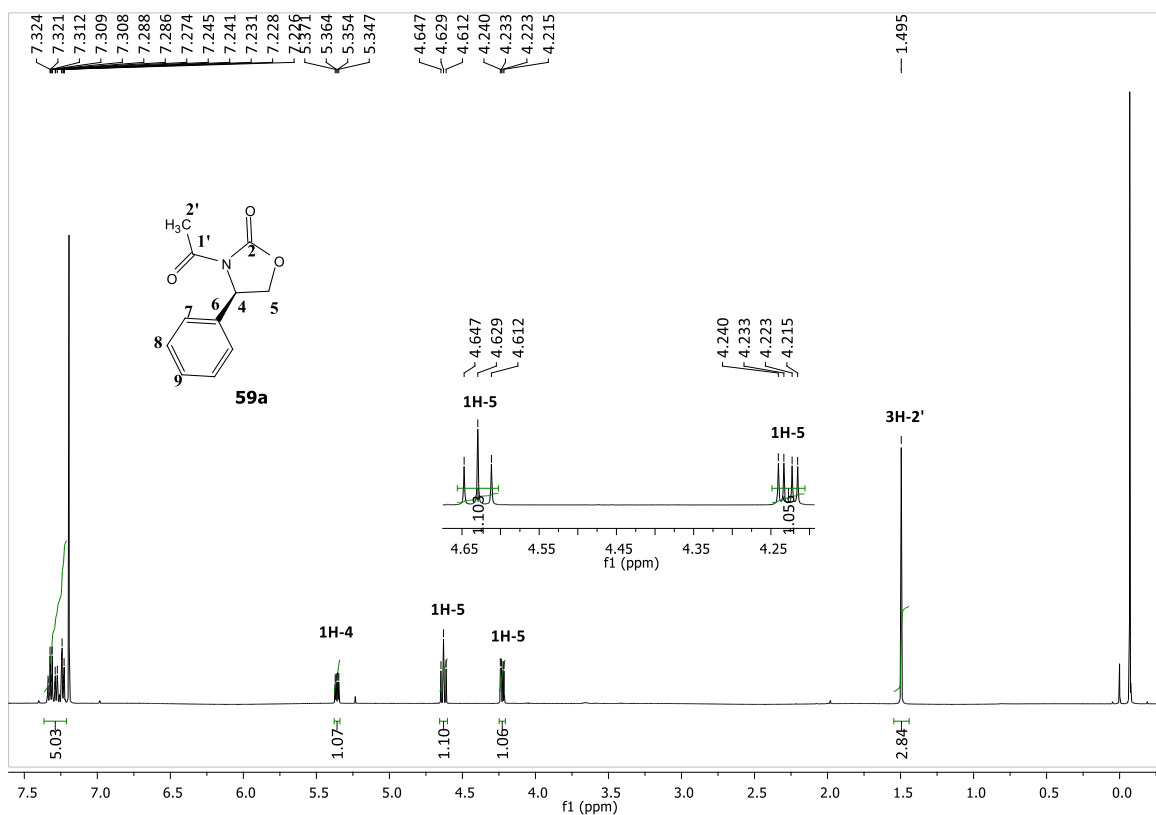
El compuesto **59a** se obtuvo en forma de cristales blancos y fue caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y por análisis de difracción de rayos X. Figura 11.



**Figura 11. (R)-3-acetil-4-feniloxazolidin-2-ona 59a**

A continuación se describen las características espectroscópicas más importantes de la oxazolidinona **59a**.

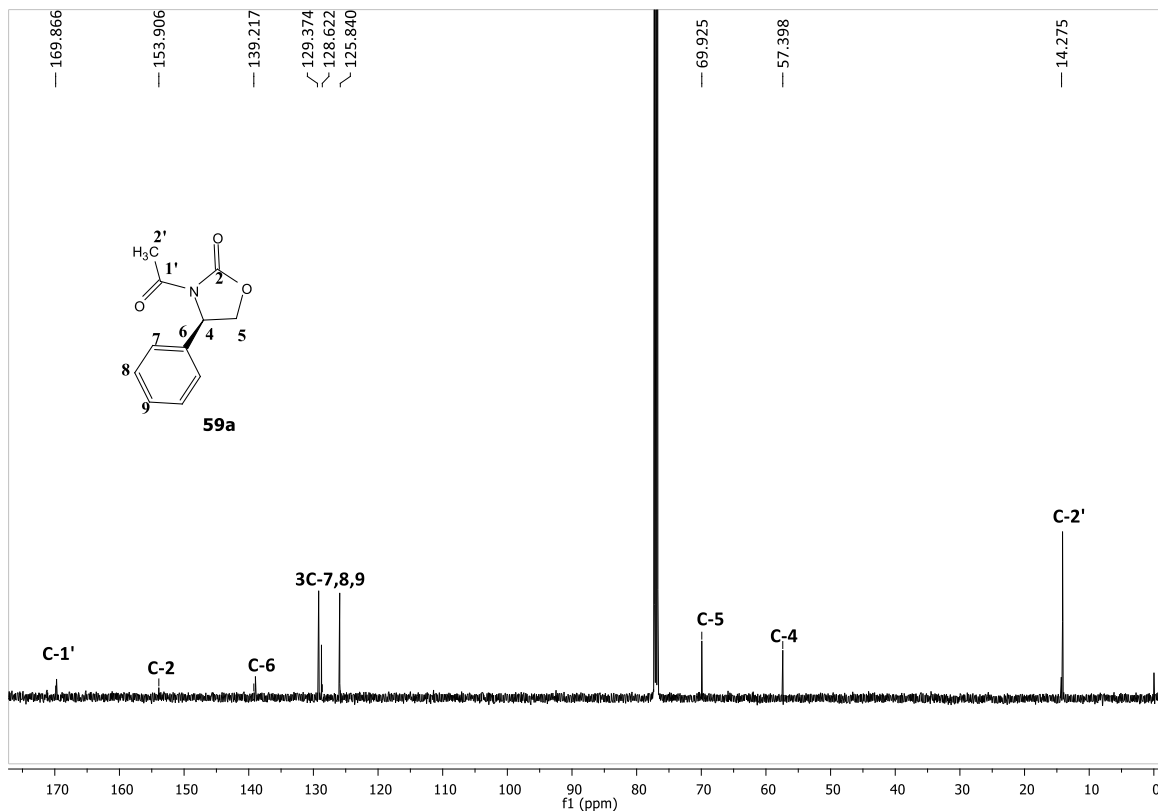
En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa, en 5.36 ppm una señal dd con  $J = 3.5, 5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-4**, en 4.62 una señal dd con  $J = 8.5, 9$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**, en 4.23 ppm 1 señal dd con  $J = 3.5, 5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5** y en 1.49 una señal s que integra para 1 hidrogeno de **H-2'**. El resto de la señales confirman la estructura propuesta.



**Espectro 5. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 59a**

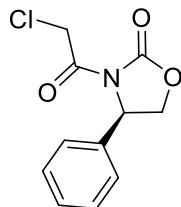


En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **59a**, se observa una señal en 169.8 ppm asignado al **C-1'**, en 153.9 ppm una señal asignado al **C-2**, en 69.9 ppm una señal asignado al **C-5**, en 57.3 ppm una señal asignado al **C-4** y en 14.2 ppm una señal asignado al **C-2'**. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.



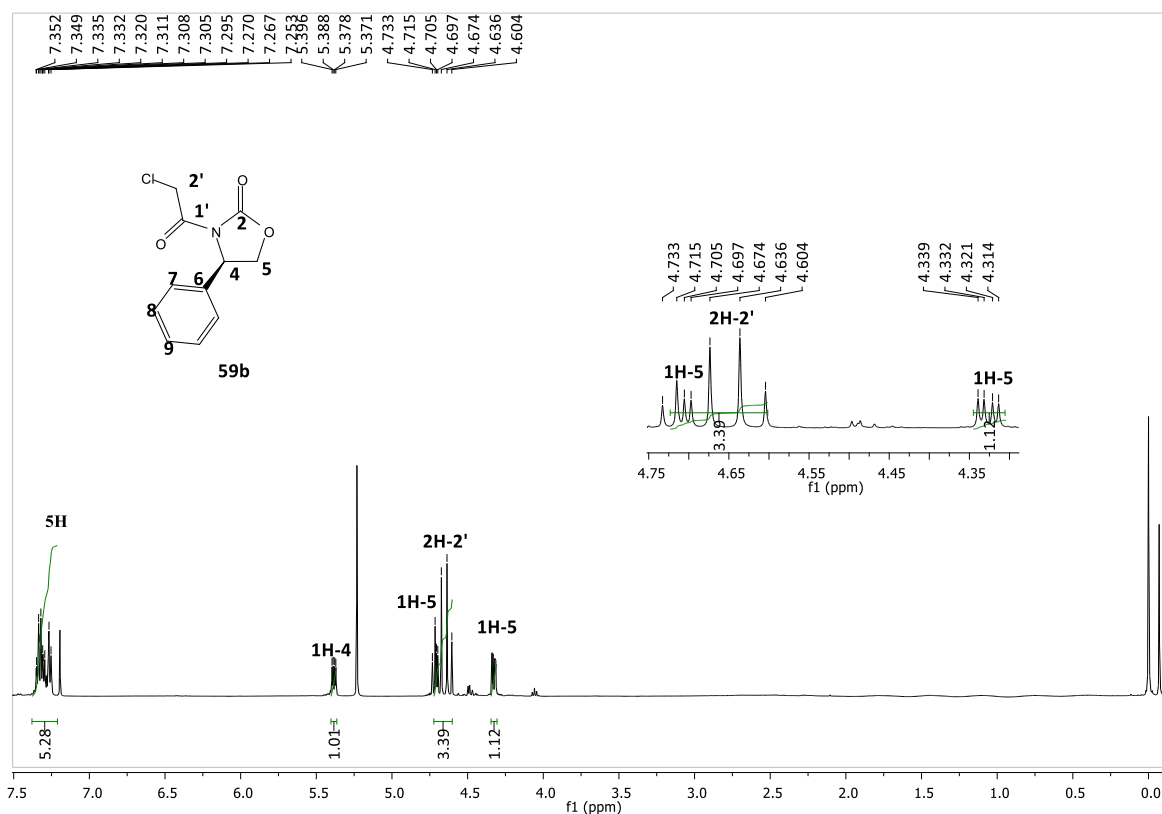
**Espectro 6.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59a**

El compuesto **59b** se obtuvo en forma de cristales amarillos y fue caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y por análisis de difracción de rayos X. Figura 12.



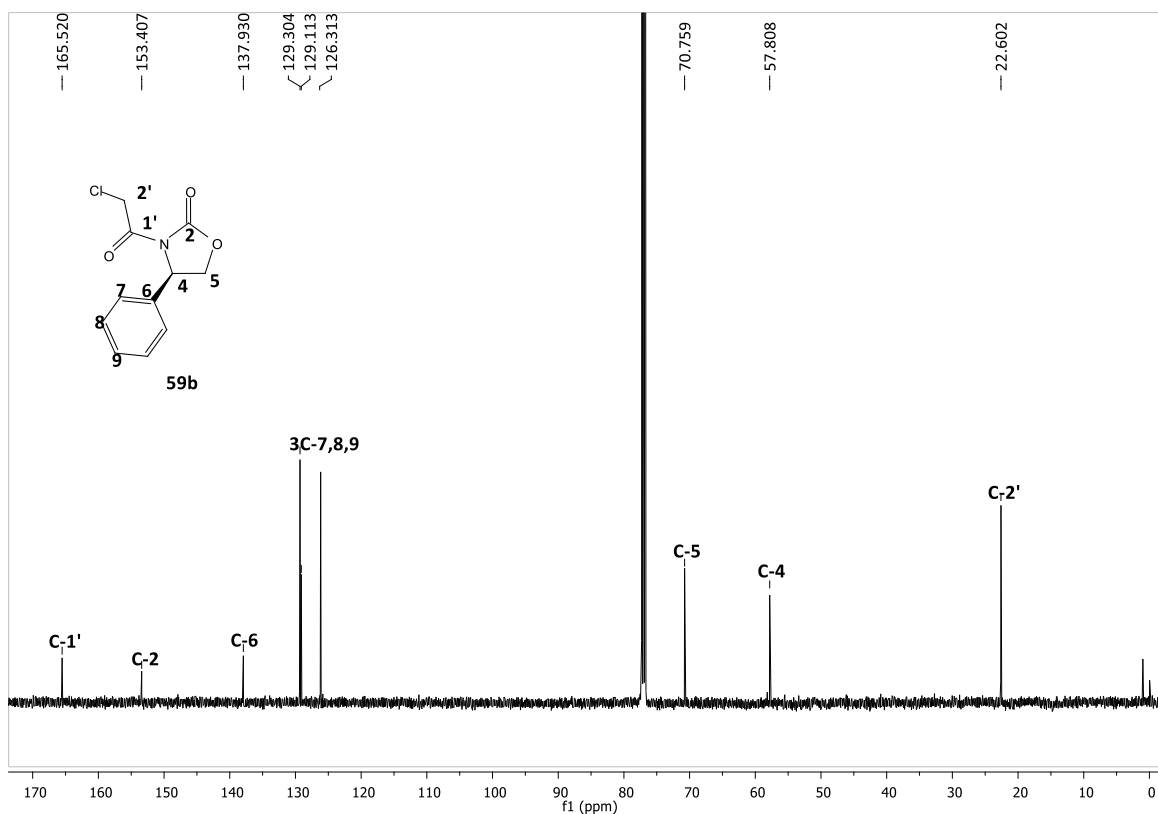
**Figura 12.** (*R*)-3-(2-cloroacetyl)-4-feniloxazolidin-2-ona **59b**

A continuación se describen las características espectroscópicas más importantes de la oxazolidinona **59b**. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa, en 5.38 ppm una señal dd con  $J = 3.5, 5.5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-4**, en 4.71 una señal t con  $J = 9$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**, en 4.67 ppm 1 señal dd con  $J = 16, 19$  Hz que integra para 2 hidrógenos de **H-2'** y en 4.33 una señal dd con  $J = 3.5, 5.5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**. El resto de la señales confirman la estructura propuesta.



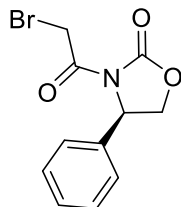
**Espectro 7.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59b**

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **59b**, se observa una señal en 165.2 ppm asignado al **C-1'**, en 153.4 ppm una señal asignado al **C-2**, en 70.7 ppm una señal asignado al **C-5**, en 57.8 ppm una señal asignado al **C-4** y en 22.6 ppm una señal asignado al **C-2'**. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.



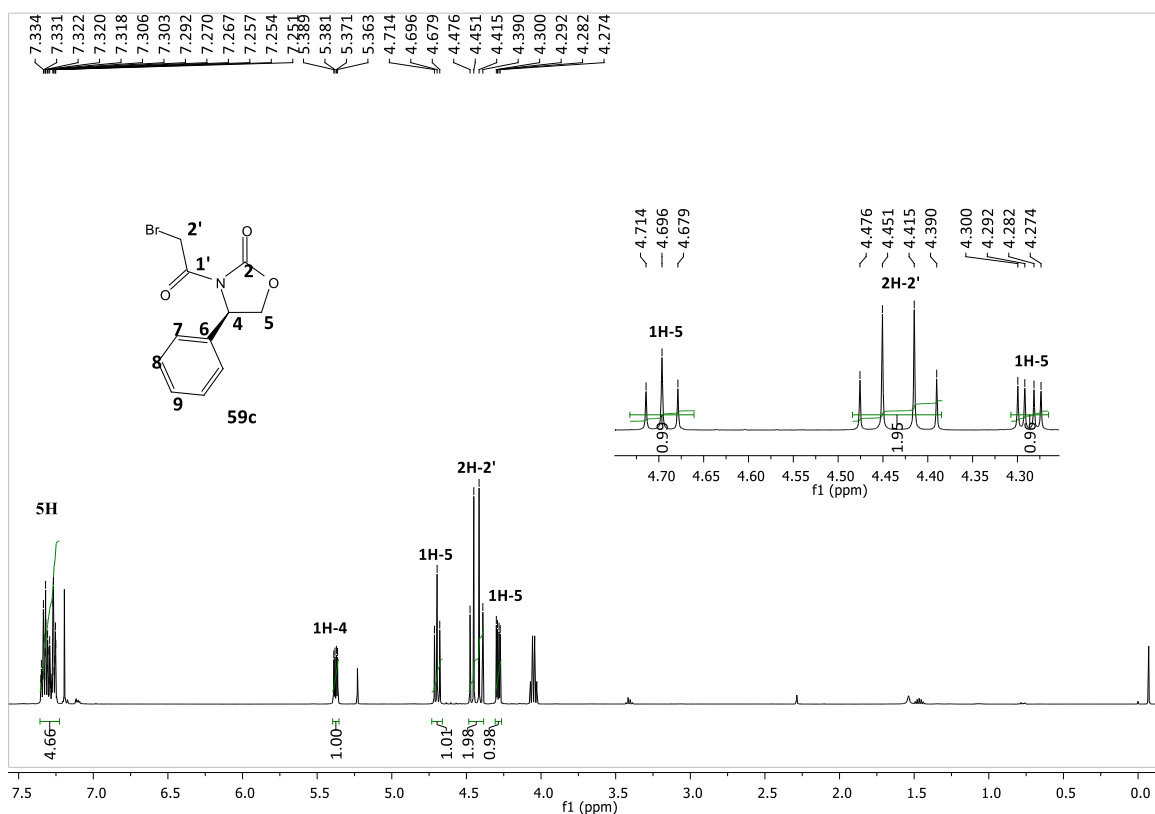
**Espectro 8.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59b**

El compuesto **59c** se obtuvo en forma de cristales blancos y fue caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y por análisis de difracción de rayos X. Figura 13.



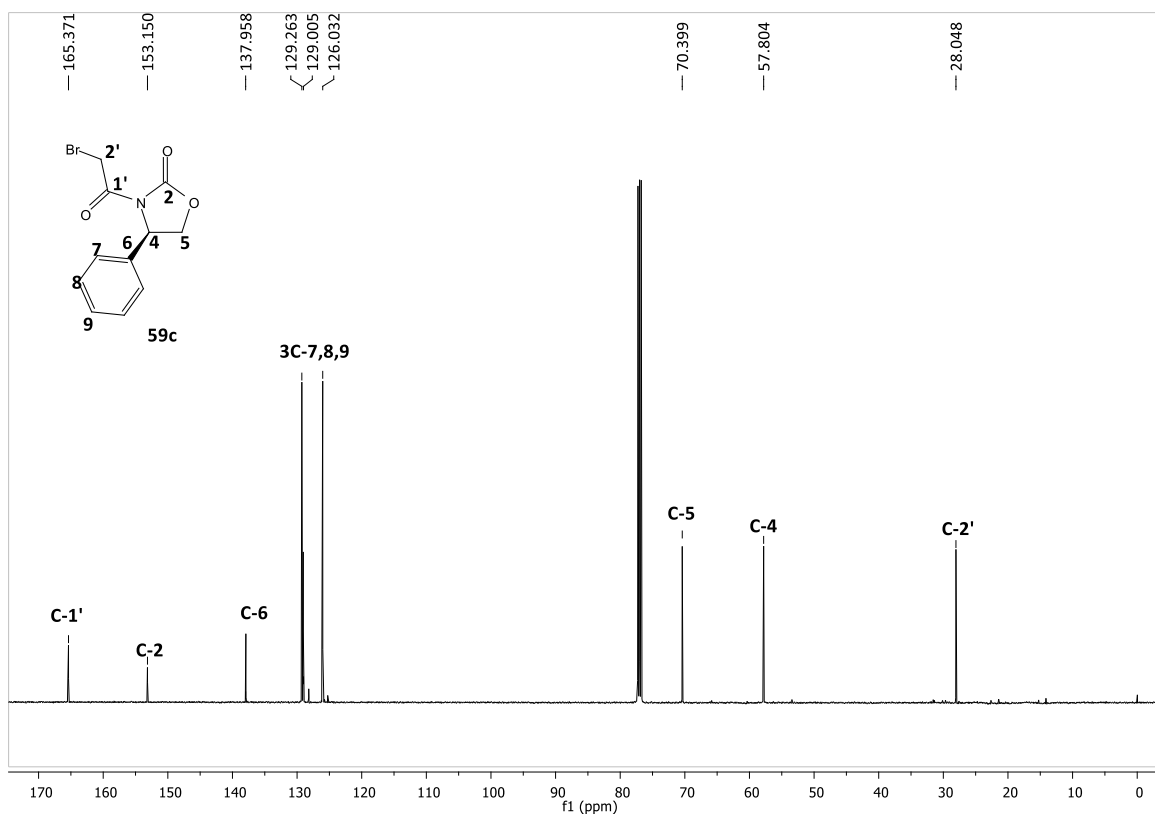
**Figura 13.** (*R*)-3-(2-bromoacetyl)-4-feniloxazolidin-2-ona **59c**

A continuación se describen las características espectroscópicas más importantes de la oxazolidinona **59c**. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa, en 5.37 ppm una señal dd con  $J = 4, 5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-4**, en 4.69 una señal dd con  $J = 8.5, 9$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**, en 4.45 ppm 1 señal dd con  $J = 12.5, 18$  Hz que integra para 2 hidrógenos de **H-2'** y en 4.29 una señal dd con  $J = 4, 5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**. El resto de la señales confirman la estructura propuesta.



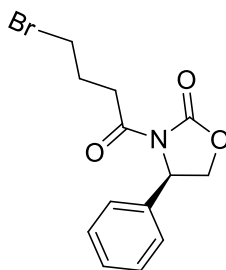
**Espectro 9.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59c**

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **59c**, se observa una señal en 165.3 ppm asignado al **C-1'**, en 153.1 ppm una señal asignado al **C-2**, en 70.3 ppm una señal asignado al **C-5**, en 57.8 ppm una señal asignado al **C-4** y en 28.0 ppm una señal asignado al **C-2'**. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.



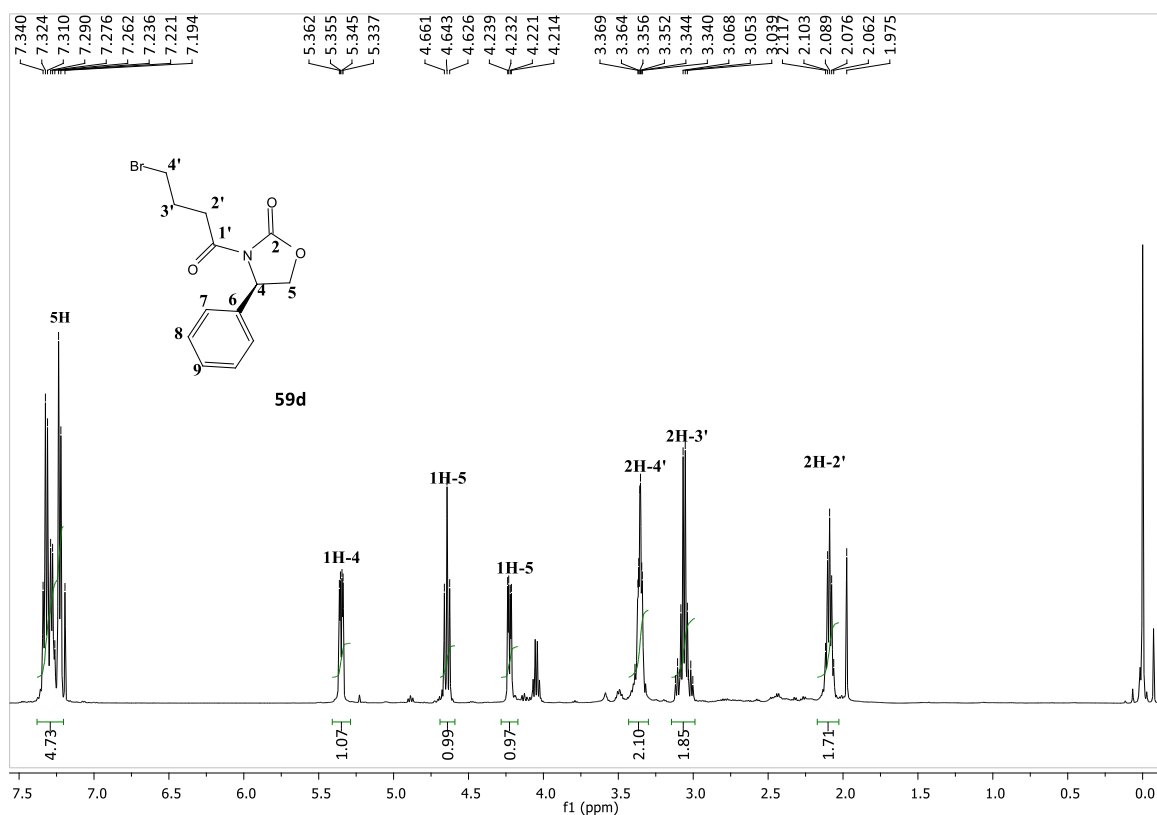
**Espectro 10.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59c**

El compuesto **59d** se obtuvo en forma de aceite amarillo y fue caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C. Figura 14.



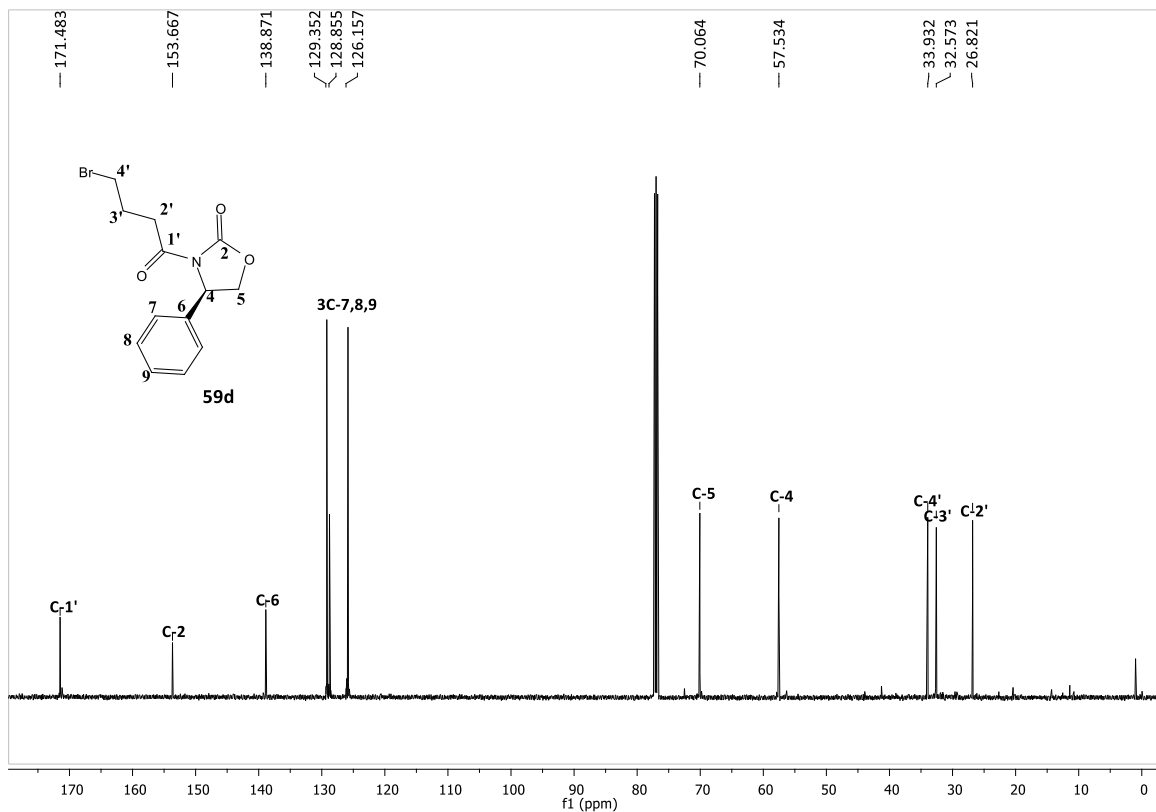
**Figura 14.** (R)-3-(4-bromobutanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona **59d**

A continuación se describen las características espectroscópicas más importantes de la oxazolidinona **59d**. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa, en 5.35 ppm una señal dd con  $J = 3.5, 5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-4**, en 4.64 una señal dd con  $J = 8.5, 9$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**, en 4.23 ppm 1 señal dd con  $J = 3.5, 5.5$  Hz que integra para 1 hidrógenos de **H-2'**, en 3.36 ppm una señal m que integra para 2 hidrogeno de **H-4'**, en 3.06 una señal m que integra para 2 hidrogeno de **H-5'**, y en 2.07 ppm 1 señal m que integra para 2 hidrógenos de **H-2'**. El resto de la señales confirman la estructura propuesta.



**Espectro 11.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59d**

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **59d**, se observa una señal en 171.4 ppm asignado al **C-1'**, en 153.6 ppm una señal asignado al **C-2**, en 70.0 ppm una señal asignado al **C-5**, en 57.5 ppm una señal asignado al **C-4**, en 33.9 ppm una señal asignado al **C-4'**, en 32.5 ppm una señal asignado al **C-3'** y en 26.8 ppm una señal asignado al **C-2'**. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.

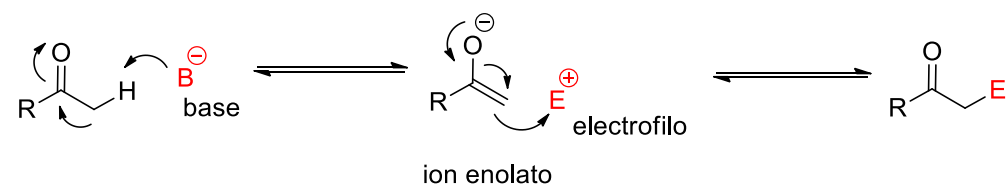


**Espectro 12.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59d**

## V.4. Reacción de halogenación de *N*-aciloxazolidinona

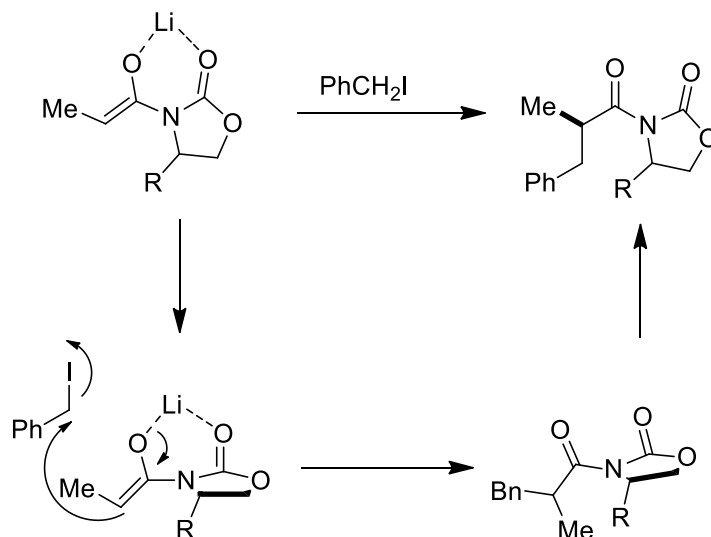
Continuando con nuestros objetivos, se realizó la formación de un enolato en una de las *N*-aciloxazolidinonas usando diferentes bases para generar una halogenación y obtener una nueva *N*-aciloxazolidinona.

El carbono alfa de compuestos que contienen el grupo carbonilo (aldehídos, cetonas, ésteres, dicetonas, diésteres, nitratos, nitrilos, etc.), es el centro de muchas reacciones de formación de enlace C-C. Debido a la acidez de los H $\alpha$ , éstos sufren un  $\alpha$ -desprotonación en presencia de una base, con la consiguiente formación de un carbanión. La carga negativa resultante sobre el C $\alpha$  al C=O, es estabilizada por resonancia, por el mismo grupo carbonilo. Esquema 32



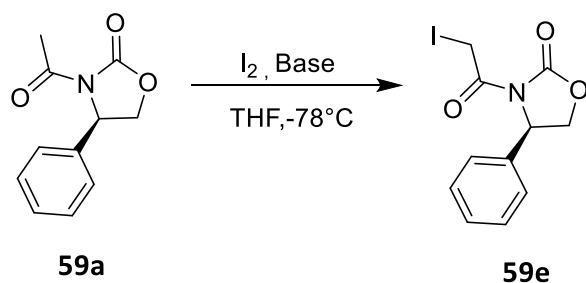
**Esquema 32.**

Por lo general los enolatos de litio son ideales para diferentes reacciones como por ejemplo : aldólicas , condensación , etc.; estos iones enolatos usualmente se obtienen con LDA a -78 °C, temperaturas en la cual es relativamente estable por 1 ó 2 horas, gracias al enlace fuerte O-Li. Esquema 33





A partir de la *N*-aciloxazolidiona **59a** se llevó a cabo un estudio para generar enolatos, con el fin de tratarlo con yodo y finalmente obtener una nueva *N*-aciloxazolidiona. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4. Esquema 32

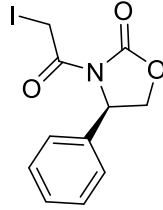


**Esquema 34.**

<b>Tabla 4</b>				
<b>Exp.</b>	<b>Base (eq. 1)</b>	<b>Tiempo de enolato (h)</b>	<b>Tiempo de reacción (h)</b>	<b>Rendimiento %</b>
<b>1</b>	Bis(trimetilsilil) amiduro de sodio	1	1	No reaccionó
<b>2</b>	Bis(trimetilsilil) amiduro de potasio	1	1	No reaccionó
<b>3</b>	<i>Sec</i> -Butilitio	.5	.5	35

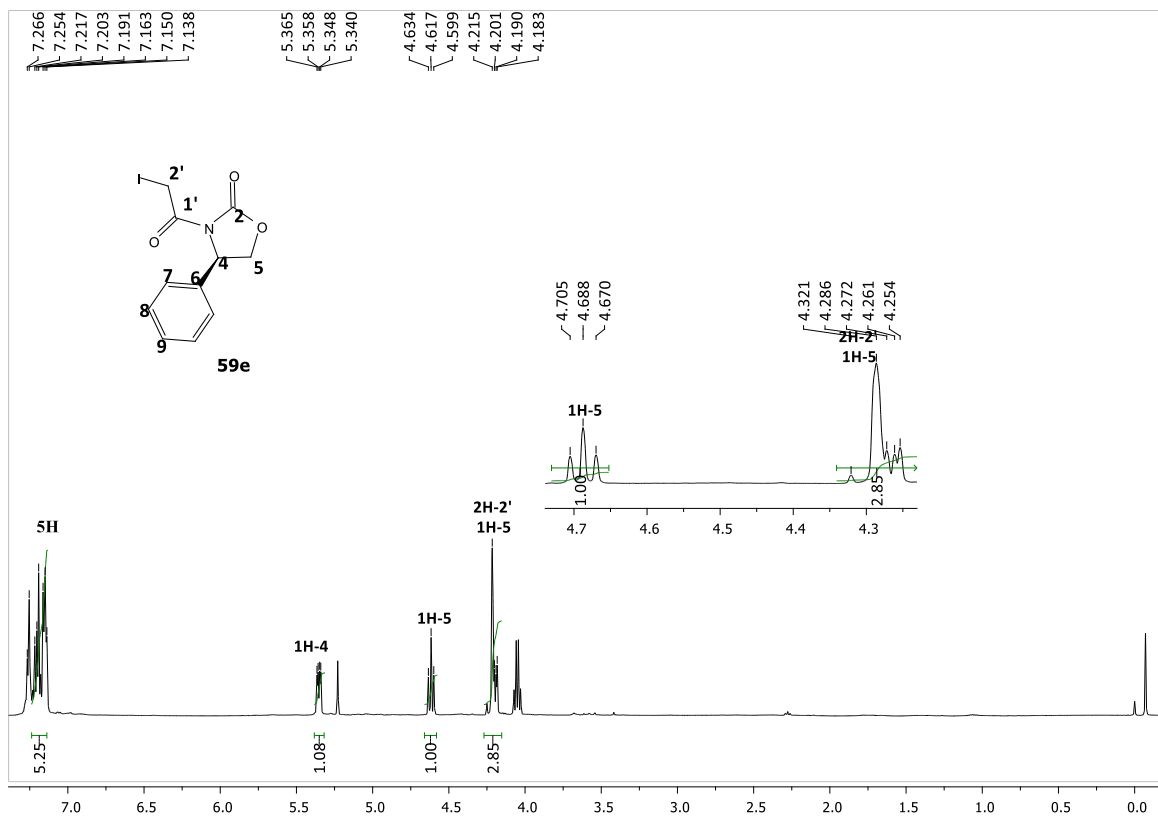
En el 1° experimento se trató la oxazolidinona **59e** con bis (trimetilsilil) amiduro de sodio siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 4, observándose por CCF que no hubo reacción, por lo cual, se optó para el 2° experimento utilizar la bis (trimetilsilil) amiduro de potasio siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 4, observándose por CCF nuevamente que no hubo reacción.

Debido a estos resultados, se optó por cambiar la base a una base litiada la cual para el 3° experimento se utilizó el *sec*-butilitio siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 4, dando como resultado la obtención de la *N*-aciloxazolidinona **59e** en un rendimiento químico del 35%. El compuesto se obtuvo en forma de aceite amarillo y fue caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C. Figura 14.



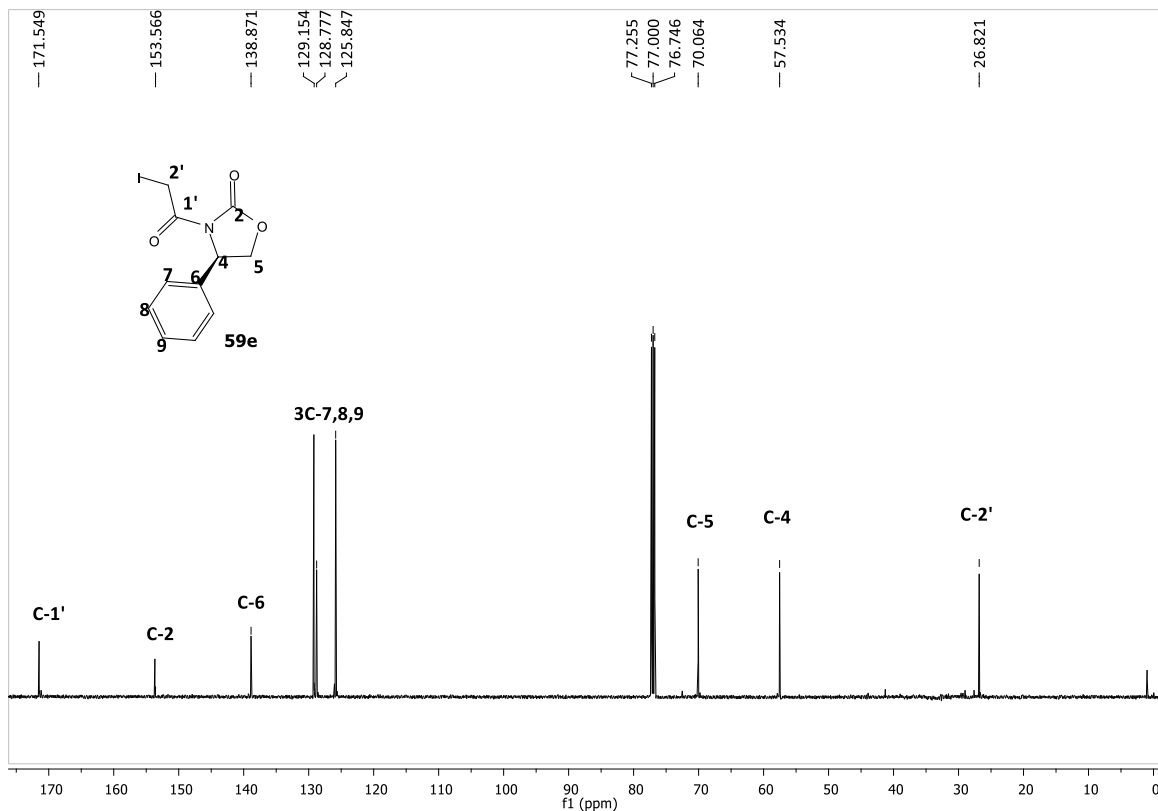
**Figura 15.** (*R*)-3-(2-iodoacetyl)-4-feniloxazolidin-2-ona **59e**

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa, en 5.35 ppm una señal dd con  $J = 3.5, 5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-4**, en 4.61 una señal dd con  $J = 8.5, 9$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**, en 4.28 ppm 1 señal m que integra para 2 hidrógenos de **H-2'** y en 4.25 una señal m que integra para 1 hidrogeno de **H-5**. El resto de la señales confirman la estructura propuesta.



**Espectro 13.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59e**

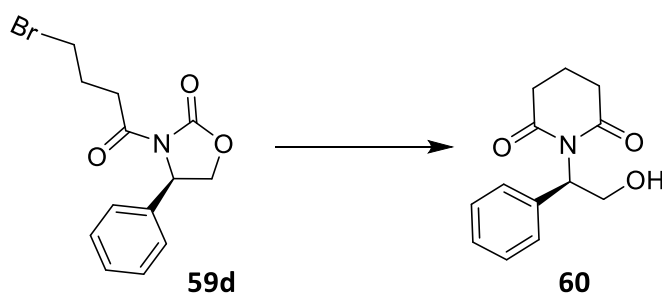
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **59c**, se observa una señal en 171.5 ppm asignado al **C-1'**, en 153.5 ppm una señal asignado al **C-2**, en 70.0 ppm una señal asignado al **C-5**, en 57.5 ppm una señal asignado al **C-4** y en 26.8 ppm una señal asignado al **C-2'**. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.



**Espectro 14.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59e**

## V.5. Síntesis de análogos de glutaramida a partir de *N*-aciloxazolidinonas.

Continuando con nuestros objetivos, la siguiente etapa consistió en encontrar las condiciones para la formación de un análogo de la glutaramida a partir de la *N*-aciloxazolidinona **59d**



**Esquema 34**

Para generar una ciclación intramolecular hay que considerar las reglas de Baldwin. En química orgánica, las reglas de Baldwin que fueron propuestas por primera vez por Jack Baldwin en 1976, son un conjunto de lineamientos que delínean los favoritismos relativos de las reacciones de formación de anillos en los compuestos alicíclicos.

Las reglas clasifican la ciclación de anillo en tres formas:

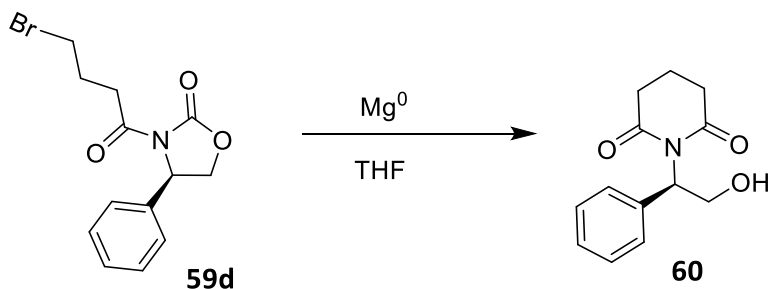
1. el número de átomos en nuevos anillos formados
2. en cierres de anillo **exo** y **endo**, dependiendo de si el enlace roto durante el cierre del anillo está adentro (endo) o afuera (exo) del anillo que se forma
3. en **tet**, **trig** y **dig**, dependiendo de si el carbono electrofílico es tetraédrico/ $sp^3$  (**tet**), trigonal/ $sp^2$ , (**trig**) o digonal/ $sp$ , (**dig**)

Baldwin descubrió que los requerimientos de traslape de orbitales para la formación de enlaces favorecen sólo ciertas combinaciones de tamaño de anillo y de los parámetros *exo/endo/dig/trig/tet*.

Las reglas se aplican cuando un par libre de un nucleófilo ataca un centro electrofílico y se enlaza a él, expulsando otro grupo denominado grupo saliente en un ángulo ideal. Estos ángulos son  $180^\circ$  para las reacciones *exo-tet*,  $109^\circ$  para las reacciones *exo-trig*, y  $120^\circ$  para las reacciones *endo-dig*.

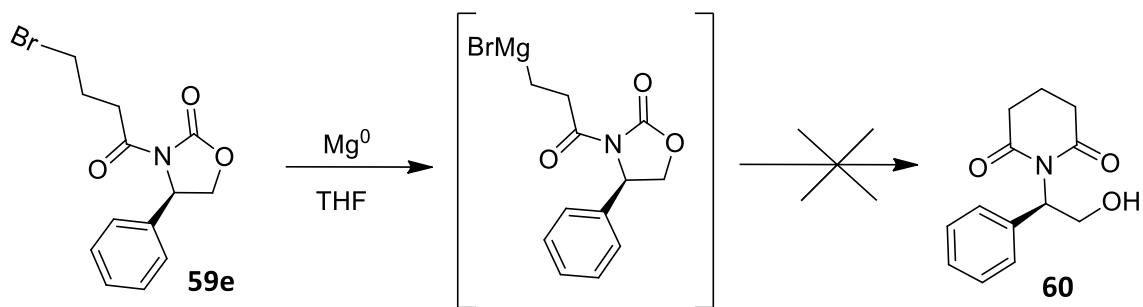
Tomando estas reglas como base, se planteó la formación de un reactivo de Grignard en la *N*-aciloxazolidinona **59d** con el objetivo de generar una ciclación intramolecular debido a que cumple con los procesos favorecidos por las reglas de Baldwin de sistemas

tetraédricos 6-*exo-tet*, para la formación de la glutaramida. Los resultados se muestran en la tabla 5



Exp.	Temperatura °C	Mg <sup>0</sup> Equivalentes	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	-78	3	8	No reaccionó
2	-78 a T.a.	4	12	No reaccionó
3	Reflujo	4	3	degradación

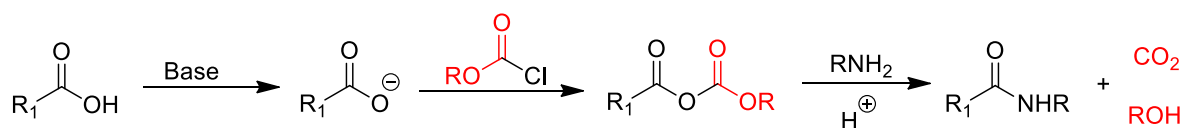
En el 1° experimento se trató la oxazolidinona **59d** con 3 equivalentes de magnesio molecular siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 5, observándose por CCF que no hubo reacción, por lo cual, se optó para el 2° experimento 4 equivalentes de magnesio molecular siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 5, observándose por CCF nuevamente que no hubo reacción. Debido a estos resultados, se optó por llevar la reacción a reflujo siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 5, observándose por CCF la degradación del compuesto **59e**.



## V.6. Síntesis de análogos de azepanodiona a partir de N-aciloxazolidinonas.

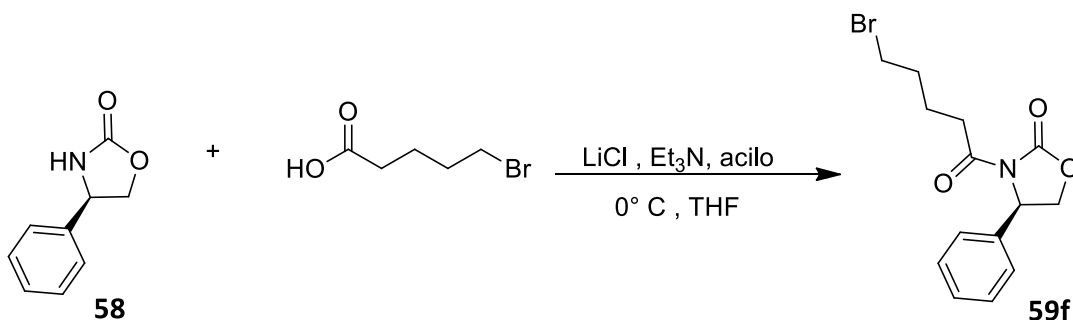
Continuando con nuestros objetivos, la obtención de *N*-aciloxazolidinonas también se puede llevar a cabo a través de la formación de un anhídrido mixto, el cual se llevó a cabo en una reacción de un ácido carboxílico con un agente acilante.

Los anhídridos mixtos de ácidos carbónicos son útiles debido a que a pesar de que son especies transitorias, son aislables y duran unas pocas horas. Las reacciones de este tipo se emplean a temperaturas y tiempos de activación mínimas. Ya que el hecho de que dos átomos de oxígeno flanquean uno de los grupos carbonilo en el compuesto intermedio activado provocan la disminución de su reactividad de manera que el ataque nucleófilo sea dirigido hacia el carbonilo del componente carboxilo original. Esquema 33



**Esquema 36.** Formación de un anhídrido mixto

Para la obtención de una nueva *N*-aciloxazolidinona se planteó usar como ácido de reacción al ácido 5-bromovalérico, además se optó por usar una base débil por lo cual se utilizó la trietilamina y como catalizador se decidió utilizar el cloruro de litio, mientras que como agente acilante se decidió emplear diferentes reactivos. En la tabla se resumen los resultados obtenidos. Esquema 6



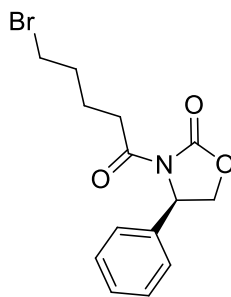
**Esquema 37.**

Tabla 6			
Exp.	Acilo (eq. 2)	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	Cloruro de metansulfonilo	8	No reaccionó
2	Cloruro de fenil acetilo	6	No reaccionó
3	Cloruro de acetilo	6	45

Para que cualquier tipo de sustitución nucleofílica funcione, ya sea mediante un mecanismo  $S_N1$  o mediante un mecanismo  $S_N2$ , el sustrato debe contener un buen grupo saliente. Si se desea efectuar una reacción  $S_N2$  sobre un alcohol o ácido hay que activarlo previamente hacia el proceso de sustitución, bien mediante protonación o bien mediante esterificación con un agente acilante.

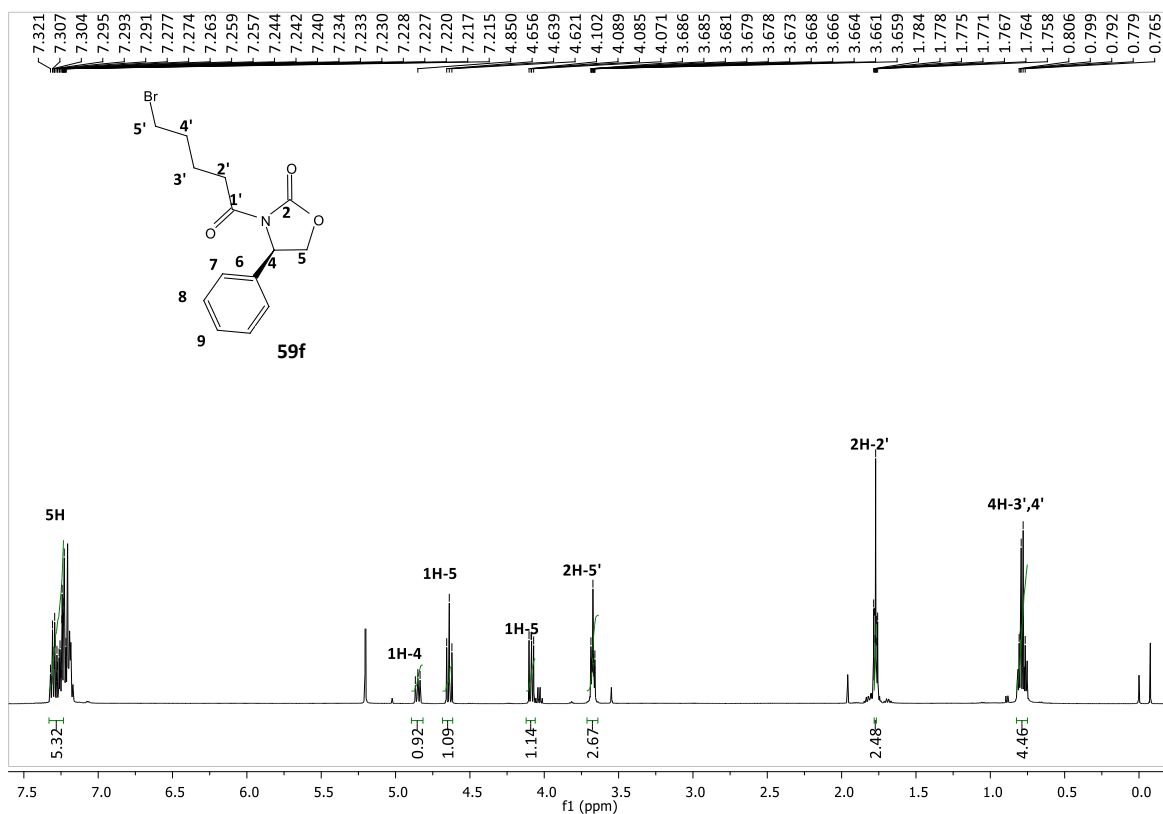
En el 1° experimento se trató la oxazolidinona **58** con cloruro de metansulfonilo en THF siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 6, observándose por CCF que no hubo reacción, por lo cual, se optó para el 2° experimento utilizar Cloruro de fenil acetilo en THF siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 6, observándose por CCF nuevamente que no hubo reacción.

Debido a estos resultados, se optó por cambiar de agente acilante por lo cual para el 3° experimento se utilizó el cloruro de acetilo siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 6, dando como resultado la obtención de la *N*-aciloxazolidinona **59f** en un rendimiento químico del 45%. El compuesto se obtuvo en forma de aceite amarillo y fue caracterizado por RMN- $^1H$ , RMN- $^{13}C$ . Figura 16.



**Figura 16.** (*R*)-3-(5-bromopentanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona **59f**

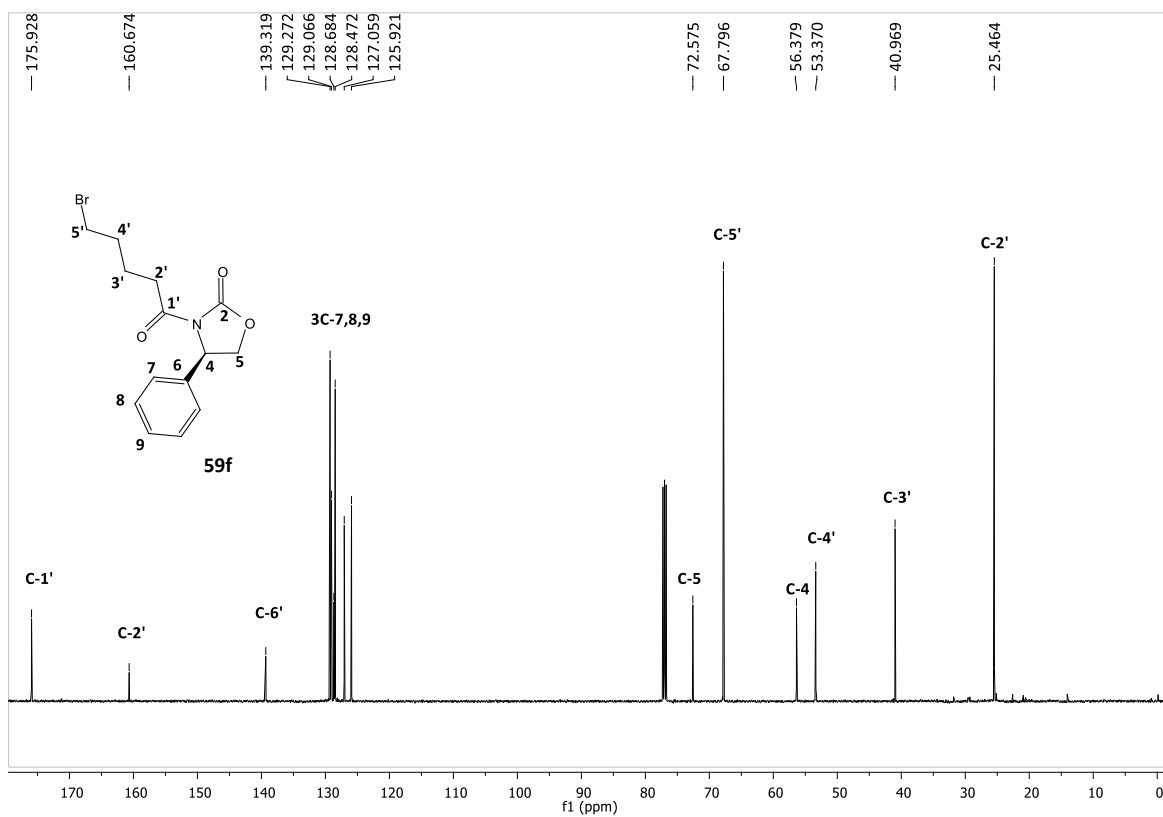
A continuación se describen las características espectroscópicas más importantes de la oxazolidinona **59f**. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa, en 4.85 ppm una señal dd con  $J = 7.5, 8.5$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-4**, en 4.63 una señal dd con  $J = 8.5, 9$  Hz que integra para 1 hidrogeno de **H-5**, en 4.10 ppm 1 señal dd con  $J = 6.5, 7$  Hz que integra para 1 hidrógenos de **H-5**, en 3.67 ppm una señal m que integra para 2 hidrogeno de **H-5'**, en 1.77 una señal m que integra para 2 hidrogeno de **H-2'**, y en 0.79 ppm 1 señal m que integra para 4 hidrógenos de **H-3' y 4'**. El resto de la señales confirman la estructura propuesta.



**Espectro 14.** RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59f**

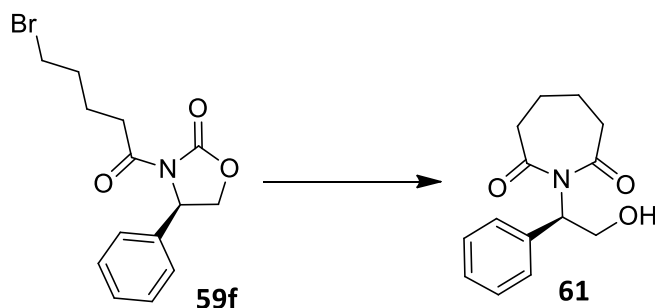


En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **59f**, se observa una señal en 175.9 ppm asignado al **C-1'**, en 160.6 ppm una señal asignado al **C-2**, en 72.5 ppm una señal asignado al **C-5**, en 67.7 ppm una señal asignado al **C-5'**, en 56.3 ppm una señal asignado al **C-4**, en 53.3 ppm una señal asignado al **C-4'**, en 40.9 ppm una señal asignado al **C-3** y en 25.4 ppm una señal asignado al **C-2'**. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.



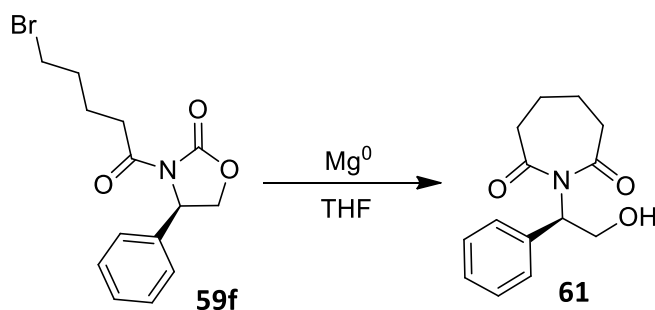
**Espectro 15.** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto **59f**

Continuando con nuestros objetivos, la siguiente etapa consistió en encontrar las condiciones para la formación de un análogo de la glutaramida a partir de la *N*-aciloxazolidinona **59f**



**Esquema 38**

Tomando Las reglas de Baldwin , se planteó la formación de un reactivo de grignard en la *N*-aciloxazolidinona **59f** con el objetivo de generar una ciclación intramolecular debido a que cumple con los procesos favorecidos por las reglas de Baldwin de sistemas tetraédricos *7-exo-tet* , para la formación de la azepanodiona. Los resultados se muestran en la tabla 7

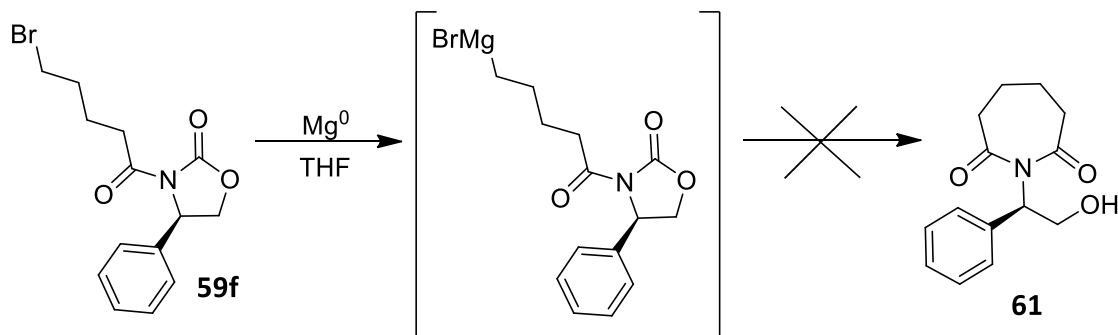


**Esquema 39**

<b>Exp.</b>	<b>Temperatura °C</b>	<b>Mg<sup>0</sup> Equivalentes</b>	<b>Tiempo (h)</b>	<b>Rendimiento %</b>
<b>1</b>	-78	3	8	No reaccionó
<b>2</b>	-78 a T.a.	4	12	No reaccionó
<b>3</b>	Reflujo	4	3	degradación

En el 1° experimento se trató la oxazolidinona **59f** con 3 equivalentes de magnesio molecular siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 7, observándose por CCF que no hubo reacción, por lo cual, se optó para el 2° experimento 4 equivalentes de

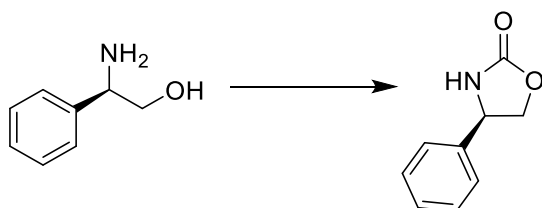
magnesio molecular siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 7, observándose por CCF nuevamente que no hubo reacción. Debido a estos resultados, se optó por llevar la reacción a reflujo siguiendo las condiciones que se muestran en la tabla 5, observándose por CCF la degradación del compuesto **59f**.



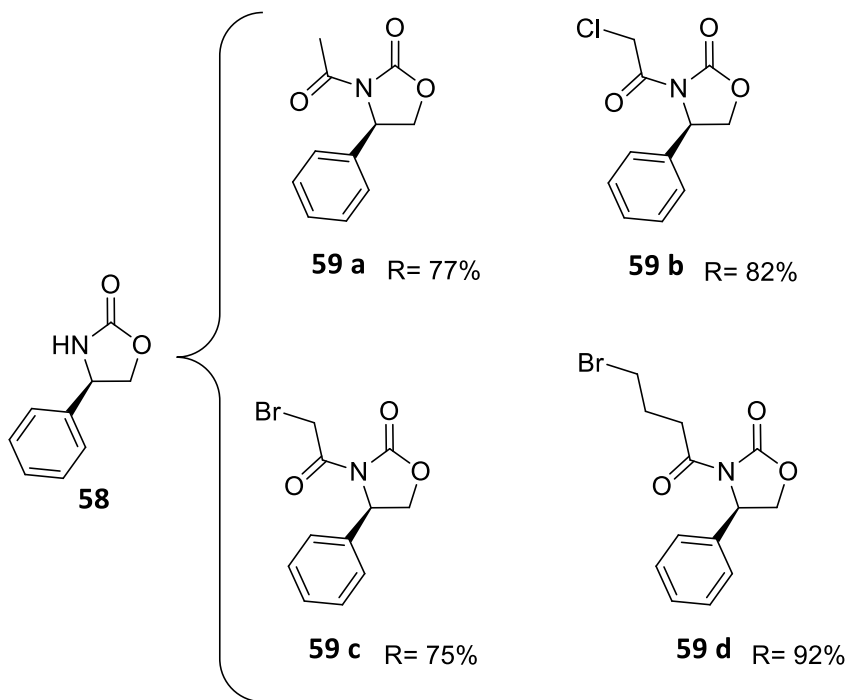
Esquema 40

## VI CONCLUSIONES

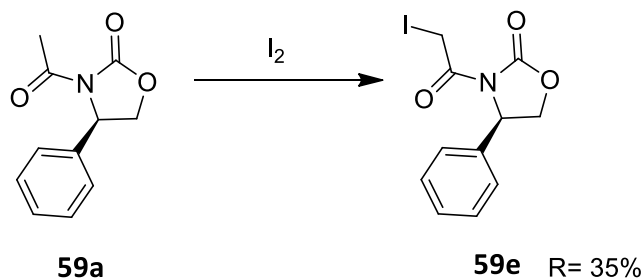
1. Se realizó la síntesis (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona **58** a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol , en rendimientos del 80%.



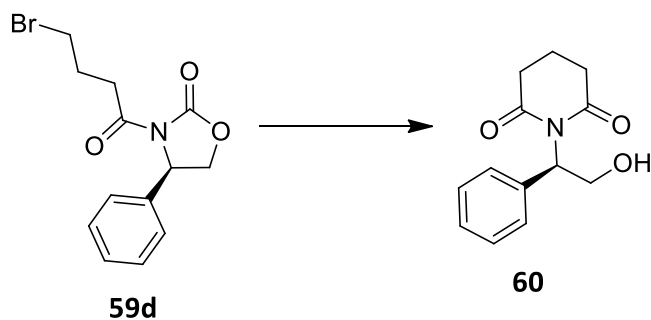
2. A partir de la oxazolidinona **58**, se desarrolló una metodología adecuada para la obtención de diferentes *N*-aciloxazolidinonas quirales enantiopuras **59a-d**



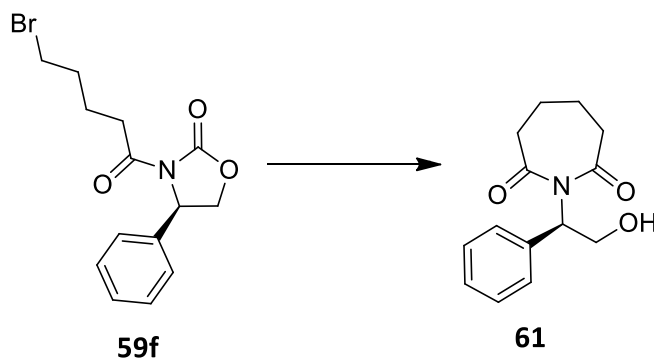
3. A partir de la *N*-aciloxazolidiona **59a**, se desarrolló una metodología adecuada para la obtención de *N*-aciloxazolidiona **59e** en un rendimiento promedio del 35%.



4. Después de varios intentos en que las condiciones se cambiaron no se logro obtener un análogo de la glutaramida **60** a partir de la *N*-aciloxazolidiona **59d**



5. Después de varios intentos en que las condiciones se cambiaron no se logro obtener un análogo de la azepanodiona **61** a partir de la *N*-aciloxazolidionas **59f**



## I. 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 F<sub>254</sub>. 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<sup>-1</sup> con KBr (división de haz). Resolución: 0.5 cm<sup>-1</sup> a 64 cm<sup>-1</sup>. Exactitud de la longitud de onda: 0.1 cm<sup>-1</sup> a 1600 cm<sup>-1</sup>

Los experimentos de RMN de <sup>1</sup>H se realizaron en quipos de RMN Bruker Avance III (500 MHz) y los experimentos de <sup>13</sup>C 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  $\delta$  (ppm), la constantes de acoplamiento  $J$  (Hz) y la multiplicidad de las señales de <sup>1</sup>H 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.

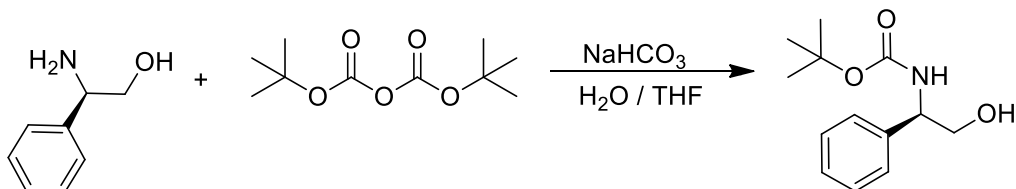
Los puntos de fusión se determinaron con la técnica de capilar abierto utilizando un fusiómetro marca SEV con escala en grados Celsius y no fueron corregidos.

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 $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). 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<sup>+</sup>, temperatura de la fuente: 260 °C, resolución: 1000, voltaje de aceleración: 10.0 kV .

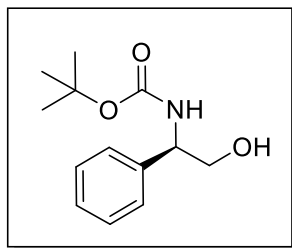
Los experimentos DART<sup>+</sup> (Análisis directo en Tiempo Real), se realizaron en un espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC.

## VII.1. Síntesis del (*R*)-*tert*-butil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato



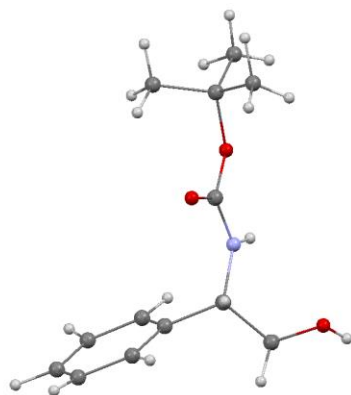
En un matraz provisto de barra magnética se preparó una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (7.28 mmol, 0.1 g) en una solución bifásica THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1 , 4 ml) a una temperatura de 0 °C, después se agregó bicarbonato de potasio (2.18 mmol 0.18 g) y *di-tert*-butil dicarbonato (1.09 mmol, 0.23g) , la reacción se mantuvo en agitación constante por 30 minutos a 0 °C , posteriormente , se llevo la reacción a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 12 horas y se siguió por CCF ( $\text{SiO}_2$ , diclorometano-metanol, 95:5). Posteriormente la reacción se extrajo con una mezcla éter etílico-agua, se recupero la fase orgánica y el disolvente se elimino por evaporación a presión reducida. El rendimiento final fue al 100%.





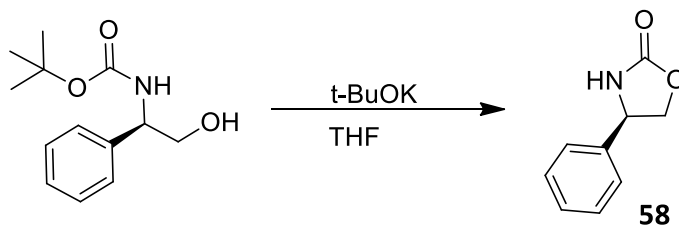
**(R)-tert-butyl(2-hidroxy-1-feniletil)carbamato**

Rendimiento: 100%  $[\alpha]_D^{20} = -29.1$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Cristal amarillo. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1637. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (m, 5H, Ar), 5.18 (sa, 2H), 4.71 (sa, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.29 (sa, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 139.3, 128.8, 127.7, 126.5, 79.9, 66.9, 56.8, 28.3.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ,  $\text{EI}^+$  (m/z) = [237] $^+$ .

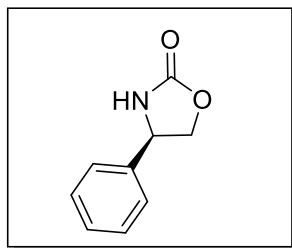


**Figura 19.** ORTEP del compuesto.

## VII.2. Síntesis del (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona



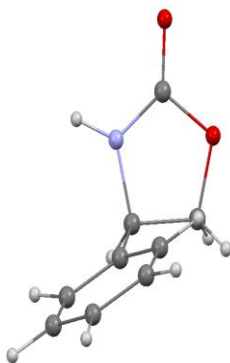
En un matraz provisto de barra magnética se preparó una solución de (*R*)-*tert*-butil(2-hidroxy-1-feniletíl)carbamato **57** (4.27 mmol, 1.0 g) en THF (10 ml) en atmosfera de nitrógeno, después se agregó el *terc*-butoxido de potasio (0.021 mmol, 2.39 g) , la reacción se mantuvo en agitación constante durante 12 horas y se siguió por CCF (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo-eter de petróleo, 50:50). Posteriormente la reacción se extrajo con una mezcla éter etílico-agua, se recuperó la fase orgánica y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El rendimiento final fue al 80%.



**(R)-4-feniloxazolidin-2-ona**

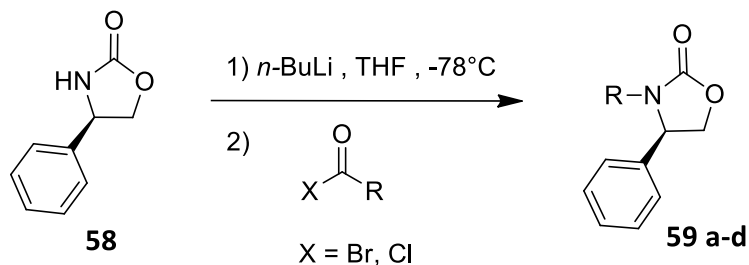
Rendimiento: 80%.  $[\alpha]_D^{20} = -55.2$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Cristales blancos. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1637.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.31 (m, 5H, Ar), 5.63 (s, 2H), 4.96 (dd,  $J = 7.5, 8$  Hz, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.19 (dd,  $J = 1.5, 7$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 139.49, 129.3, 129.1, 126.1, 72.5, 56.2.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$ , EI<sup>+</sup> (m/Z) = [163]<sup>+</sup>.



**Figura 20.** ORTEP del compuesto **58**.

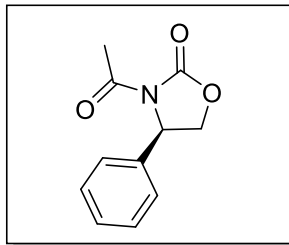
### VII.3. Síntesis de *N*-aciloxazolidinonas derivadas de halogenuros de acilo



- 59a)** R= Cloruro de acetilo  
**59b)** R= Bromuro de bromo acetilo  
**59c)** R= Cloruro de cloro acetilo  
**59d)** R= Cloruro de 4-bromo butirilo

En un matraz de provisto de barra magnética se preparó una solución de (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona (3.06 mmol, 0.050 g) en THF (0.07 M) bajo atmosfera de nitrógeno, a -78°C, después se agregó *n*-butilio (1.6 M en hexano, 3.18 mmol, 0.020 g) gota a gota, la reacción se mantuvo en agitación por 2 horas. Posteriormente se agregó el halogenuro de acilo (1.5 equivalentes) manteniéndose la reacción a -78°C en agitación por 1 hora, transcurrido este periodo se llevo la reacción a temperatura ambiente y se mantendrá en agitación por 24 horas, se monitoreó por CCF (SiO<sub>2</sub>, Acetato de etilo-Eter de petróleo, 50:50).

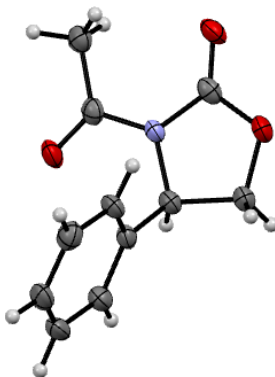
La reacción se finalizo con una solución buffer de fosfato (0.01 M) , posteriormente se extrajo con éter etílico-agua , recuperando la fase orgánica , el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Acetato de etilo-Eter de petróleo, 80:20). El rendimiento final promedio fue de 81%



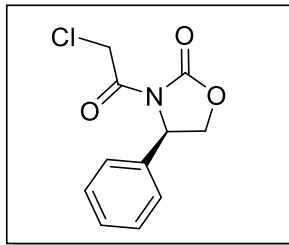
**(R)-3-acetil-4-feniloxazolidin-2-ona**

Rendimiento: 77%.  $[\alpha]_D^{20} = -45.5$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Cristales blancos. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1637.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.21 (m, 5H, Ar), 5.36 (dd,  $J = 3.5, 5$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 8.5, 9$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 3.5, 5$ , 1H), 1.49 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 153.9, 139.2, 129.3, 128.6, 125.8, 69.9, 60.4, 57.2, 14.2.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ,  $\text{EI}^+$  (m/z) = [205] $^+$ .

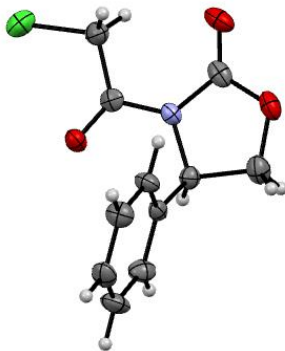


**Figura 21.** ORTEP del compuesto **59a**.

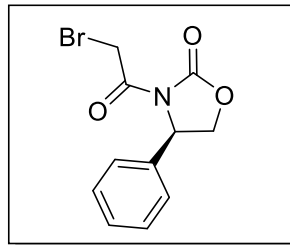


**(R)-3-(2-cloroacetil)-4-feniloxazolidin-2-ona 59b**

Rendimiento: 82%.  $[\alpha]_D^{20} = -29.9$  (*c* 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Cristales amarillo. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1637. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30(m, 5H, Ar), 5.38 (dd,  $J = J = 3.5, 5, 1\text{H}$ ), 4.71(t, 1H), 4.67 (dd,  $J = 16, 19 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.33 (dd,  $J = 3.5, 5.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5, 153.4, 137.9, 129.3, 129.1, 126.3, 70.7, 57.8, 22.6.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ ,  $\text{EI}^+$  ( $m/z$ ) = [239] $^+$ .

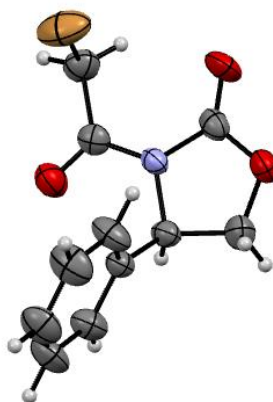


**Figura 23.** ORTEP del compuesto **59b**.

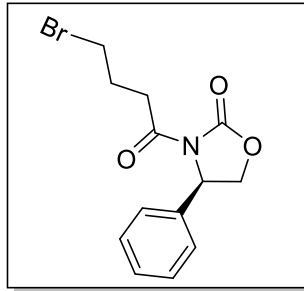


**(R)-3-(2-bromoacetyl)-4-feniloxazolidin-2-ona**

Rendimiento: 75%.  $[\alpha]_D^{20} = -30.1$  (*c* 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Cristales blancos. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1637. **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.23 (m, 5H), 5.37 (dd,  $J = 4, 5$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 8.5, 9$  Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J = 12.5, 18$  Hz, 2H), 4.29 (dd,  $J = 4, 5$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.3, 153.1, 137.9, 129.2, 129.0, 126.0, 70.3, 57.8, 28.0.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ ,  $\text{E}^+$  ( $m/z$ ) = [282] $^+$ .



**Figura 22.** ORTEP del compuesto **59c**.



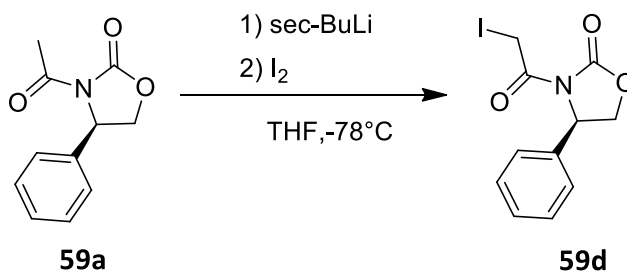
**(R)-3-(4-bromobutanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona**

Rendimiento: 92%.  $[\alpha]_D^{20} = -70.5$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Aceite amarillo. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1637.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (m,  $J = 27.7, 17.5, 7.7$  Hz, 5H), 5.35 (dd,  $J = 3.5, 5$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 8.5, 9$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 3.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.07 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 153.6, 138.8, 129.3, 128.8, 126.1, 70.0, 57.5, 33.9, 32.5, 26.8.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ ,  $\text{EI}^+$  (m/Z) = [311] $^+$ .

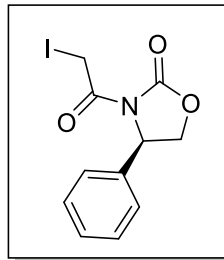


### VII.3 Reacción de iodación de *N*-aciloxazolidinona



En un matraz de provisto de barra magnética se preparó una solución de la *N*-aciloxazolidinona **59a** ( 4.87 mmol, 0.020 g) en THF (0.07 M) bajo atmosfera de nitrógeno a -78°C, después se agregó *sec*-butilitio (7.31 mmol, 0.012 g), la reacción se mantuvo en agitación por 30 minutos y a continuación se agregó yodo (4.87 mmol, 0.006 g) , la reacción se mantuvo en agitación por 30 minutos .

La reacción se finalizo agregando una solución de cloruro de amonio, posteriormente se realizaron extracción con éter etílico-agua , recuperando la fase organica , el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Acetato de etilo-Eter de petróleo, 80:20). El rendimiento final promedio fue de 35%

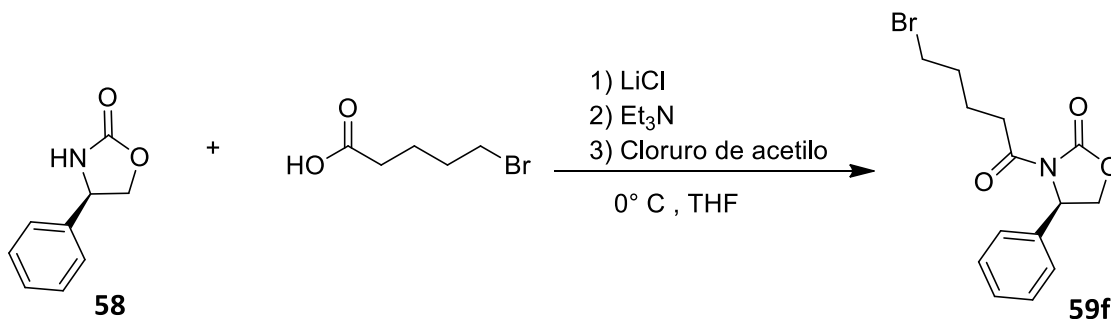


**(R)-3-(2-iodoacetyl)-4-feniloxazolidin-2-ona**

Rendimiento: 35%.  $[\alpha]_D^{20} = -28.9$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Aceite amarillo. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1637.

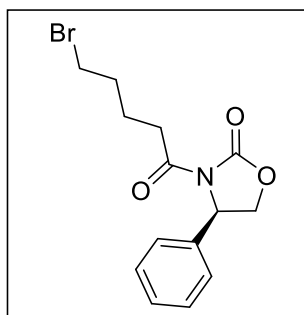
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.21 (m, 5H, Ar), 5.35 (dd,  $J = 3.5, 5$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 8.5, 9$  Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.25 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 153.5, 138.8, 129.1, 128.7, 70.0, 57.5, 26.8.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{INO}_3$ ,  $\text{EI}^+$  (m/z) = [330] $^+$ .

## VII.4. Síntesis de *N*-aciloxazolidinonas derivadas de ácidos carboxílicos



En un matraz de provisto de barra magnética se preparó una solución de ácido 5-bromovalérico (7.35 mmol, 0.020 g) en THF (0.07 M) bajo atmosfera de nitrógeno a 0°C , después se agregó cloruro de litio (6.13 mmol, 0.002 g) y trietilamina (1.47 mmol, 0.015 g) , la reacción se mantuvo en agitación por 30 min .a continuación se agregó el cloruro de acetilo , manteniendo la reacción en agitación por 2 horas . Posteriormente se agregó el (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona **58** (6.13 mmol , 0.020 g) llevando la reacción a temperatura ambiente y dejándolo en agitación por 18 horas , se monitoreo por CCF fina (SiO<sub>2</sub>, Acetato de etilo-Eter de petróleo, 50:50).

La reacción se finalizo agregando a la solución de cloruro de amonio, posteriormente se realizaron extracción con diclorometano-agua, recuperando la fase orgánica, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Finalmente se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Acetato de etilo-Eter de petróleo, 80:20). El rendimiento químico fue del 45%



**(R)-3-(5-bromopentanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona**

Rendimiento: 45%.  $[\alpha]_D^{20} = -77.1$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Aceite amarillo. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 1637.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 – 7.23 (m, 5H, Ar), 4.85 (dd,  $J = 7.5, 8.5$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 8.5, 9$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 6.5, 7$  Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.79 (m, 4H), **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9, 160.6, 139.3, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 127.0, 125.9, 72.5, 67.8, 56.3, 53.3, 40.9, 25.4.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ ,  $\text{EI}^+$  (m/Z) = [311] $^+$ .