



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

“SÍNTESIS DE ACRILAMIDAS DERIVADAS DE AMINAS PRIMARIAS Y SU FUNCIONALIZACIÓN CON PROPIALATO DE METILO.”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:
JESÚS GUADALUPE ORTEGA MONTES

DIRECTORES DE TESIS
DRA. MARÍA LAURA A. ÓREA FLORES
DR. HUGO PILOTZI XAHUENTITLA

ABRIL 2024



"El pasado que has perdido nunca volverá. Yo mismo he cometido muchos errores, pero podemos aprender del pasado para no repetirlo".

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que han sido parte fundamental no solo en el desarrollo de esta tesis, sino que a través de toda la licenciatura. Este logro no hubiera sido posible sin su inestimable apoyo, orientación y dedicación.

En primer lugar, agradezco a mis padres por su amor y apoyo incondicional que es el regalo más valioso que he recibido a lo largo de este emocionante viaje. Sus palabras de aliento, comprensión y confianza en mí han sido un pilar fundamental para motivarme a seguir adelante.

Igualmente quiero expresar el apoyo que me han brindado mis hermanos, que, aunque las mayorías de las veces nos peleamos, siempre han estado a mi lado, ayudándome en cada etapa de la vida. Su amor y amistad son invaluable para mí al ser mi fuente constante de alegría y apoyo.

Al mismo tiempo, a mis adorables sobrinas, quiero agradecerles por llenar mi vida de risas, alegría y amor a través de esa luz y energía que son contagiosas. Son verdaderamente especiales, y estoy agradecido por cada momento que hemos compartido juntos. Claro que sin olvidar a mi querida cuñada, por ser una parte valiosa de nuestra familia. Tu amabilidad, apoyo y cariño significan mucho para mí.

Mi gratitud también se extiende a mis directores de Tesis, por su guía experta, paciencia y constante motivación. Sus conocimientos y pasión por la química han sido una fuente constante de inspiración para mí, y estoy sumamente agradecido por haber compartido su tiempo y sabiduría.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a la Comisión Revisora por su dedicación y contribución invaluable en la evaluación de esta tesis. Sus comentarios constructivos y sugerencias han enriquecido significativamente este trabajo y han sido fundamentales para su mejora.

No puedo pasar por alto a mis compañeros de Laboratorio de Síntesis de Orgánica, cuyas discusiones y colaboración han enriquecido mi experiencia como estudiante de QFB. Cada día de trabajo con ustedes ha sido una oportunidad para aprender y crecer, y estoy agradecido por la camaradería y el espíritu de equipo que compartimos. Por todas esas veces en las que no sabía qué hacer y estaba perdido y no dudaron ni por un minuto en extenderme la mano.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mis queridos amigos. Su apoyo incondicional y palabras de aliento han sido un motor invaluable que me ha impulsado a superar cada obstáculo. En los momentos de desafío, su presencia ha sido reconfortante, recordándome que no estoy solo en este camino académico. Agradezco profundamente las largas horas de conversación, las discusiones constructivas y el compartir de ideas que hemos tenido durante estos últimos años. Este logro no sería posible sin su amistad leal y su disposición constante para brindar su apoyo.

Por último, agradezco a la Facultad de Ciencias Químicas y a todos los profesores, maestros y doctores que contribuyeron a mi formación. Cada clase, cada experimento y cada concepto que he aprendido aquí han sido esenciales para este logro.

Es así, que esta tesis no es solo el resultado de mi esfuerzo individual, sino el resultado del apoyo y colaboración de muchas personas. A todos ustedes, **¡gracias de todo corazón!**

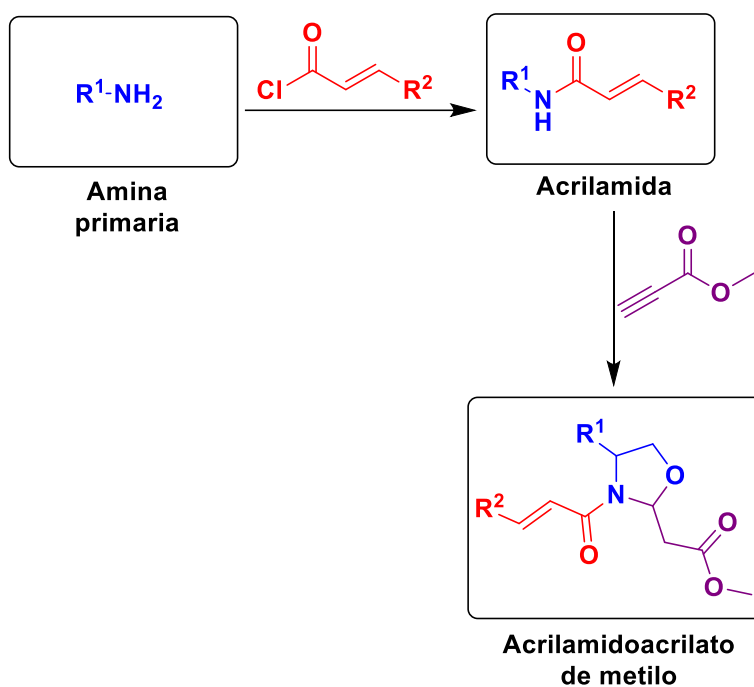
ÍNDICE

RESUMEN	i
ÍNDICE DE COMPUESTOS	ii
ABREVIATURAS	iii
INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	3
1.1 Aminas Primarias	4
1.2 Reactividad de Aminas Primarias	4
1.3 Cloruros de Acilo	5
1.4 Reactividad de Cloruros de Acilo	6
1.5 Carbonilos α,β -Insaturados	8
1.6 Acrilamidas	9
1.7 Reactividad de Acrilamidas	9
1.8 Propiolato de Metilo	11
1.9 Reactividad del Propiolato de Metilo	11
OBJETIVOS	13
Objetivo Académico	14
Objetivo General	14
Objetivos Particulares	15
2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	16
2.1 SÍNTESIS DE ACRILAMIDAS	17
2.1.1 Síntesis de la <i>N</i> -bencilacrilamida 30	17
2.1.2 Síntesis de la (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-feniletil)acrilamida 31	19
2.1.3 Síntesis de la (<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-feniletil)acrilamida 32	21

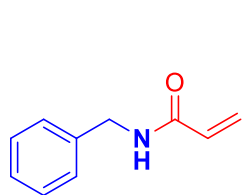
2.1.4 Síntesis de la (<i>R,E</i>)-3-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-feniletíl)acrilamida 33	24
2.2 <i>FUNCIONALIZACIÓN DE LAS ACRILAMIDAS CON PROPIOLATO DE METILO</i>	27
2.2.1 Síntesis de <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -vinilacrilamida 34	27
2.2.2 Síntesis del (<i>S,E</i>)-3-(<i>N</i> -(1-feniletíl)acrilamido)acrilato de metilo 36	31
2.2.3 Síntesis del 2-((4 <i>R</i>)-3-acriloil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo 38	32
2.2.4 Síntesis del 2-((4 <i>S</i>)-3-((<i>E</i>)-3-(4-fluorofenil)acriloil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo 40	37
CONCLUSIONES	42
Conclusiones	43
3. PARTE EXPERIMENTAL	44
3.1 Generalidades	45
3.2 <i>N</i> -Bencilacrilamida 30	46
3.3 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-Feniletíl)acrilamida 31	48
3.4 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-Hidroxi-1-feniletíl)acrilamida 32	50
3.5 (<i>R,E</i>)-3-(4-Fluorofenil)- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-feniletíl)acrilamida 33	52
3.6 2-((4 <i>R</i>)-3-Acriloil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo 38	54
3.7 2-((4 <i>S</i>)-3-((<i>E</i>)-3-(4-Fluorofenil)acriloil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo 40	57

RESUMEN

Este trabajo de tesis aborda el estudio de la adición de aminas primarias a compuestos carbonilo α,β -insaturados, particularmente cloruros de ácido, para obtener las correspondientes acrilamidas. La posterior funcionalización de dichas acrilamidas mediante una segunda reacción de adición ahora con el propiolato de metilo, nos permitió acceder a los acrilamidoacrilatos de metilo, que son compuestos que pueden funcionar como intermediarios en la síntesis de diversos compuestos, por ejemplo, alcaloides derivados de la piperidina.

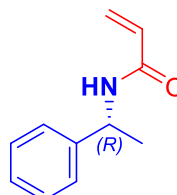


ÍNDICE DE COMPUESTOS



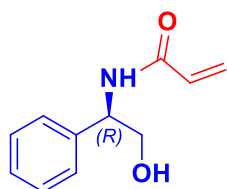
30

N-Bencilacrilamida



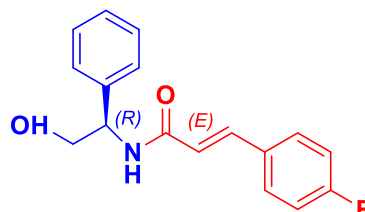
31

(*R*)-*N*-(1-Feniletíl)acrilamida



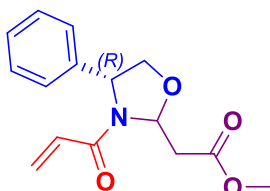
32

(*R*)-*N*-(2-Hidroxi-1-feniletíl)acrilamida



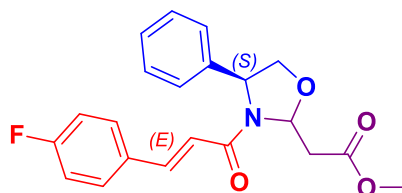
33

(*E*)-3-(4-Fluorofenil)-*N*-((*R,E*)-1-Hidroxi-3-vinilpent-3-en-2-il)acrilamida



38

2-((*4R*)-3-Acridoil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo



40

2-((*4S*)-3-((*E*)-3-(4-Fluorofenil)acridoil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo

ABREVIATURAS

δ	Desplazamiento químico
°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
DCM	Diclorometano
eq	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
rd	Relación diastereoisomérica
Rdto	Rendimiento
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
SiO ₂	Gel de sílice
t.a.	Temperatura ambiente

INTRODUCCIÓN

El ser humano ha pasado años estudiando a la materia a través de la química, particularmente la Química Orgánica, se encarga del estudio de las moléculas y su síntesis.¹

La síntesis es de suma importancia, ya que se encarga de realizar la creación de nuevas moléculas, por ejemplo, en la industria farmacéutica tanto con sustancias naturales como diseñadas.² En este sentido, la síntesis química se lleva a cabo con diferentes grupos funcionales entre ellos, por ejemplo, las aminas que son compuestos con características nucleofílicas de bastante interés en la síntesis de amidas. Dentro de las amidas podemos encontrar a las acrilamidas, sus derivados tienen un papel importante en una gran variedad de reacciones orgánicas, tales como las de cicloadición, reacciones con radicales, adiciones nucleofílicas, entre otras.

La síntesis asimétrica en química orgánica es una rama de la química que se centra en la producción de moléculas químicas que contienen átomos de carbono en disposición asimétrica, lo que significa que tienen un átomo de carbono quiral y, por lo tanto, pueden existir en formas enantioméricas, es decir, isómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.³ Estos isómeros enantioméricos pueden tener propiedades químicas y biológicas significativamente diferentes, por lo que es importante desarrollar métodos para sintetizar compuestos químicos en su forma enantioméricamente pura.⁴

Uno de los dilemas a los que se enfrenta la química moderna es la búsqueda de métodos aplicables a materias primas para la preparación de compuestos biológicamente activos.

¹ Ciccio, J. F. *InterSedes*. **2013**, 28, 167.

² Nocolaou, K. C. *Proc. R. Soc. A*. **2014**, 470.

³ Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Donninger, C.; Popjak, G.; Ryback, G.; Schroepfer, G. J. *Proc. R. Soc. B*. **1966**, 163(993), 436.

⁴ Davies, S. G.; Bashiardes, G.; Beckett, R. P.; Coote, S. J.; Dordor-Hedgecock, I. M.; Goodfellow, C. L.; Gravatt, G. L.; McNally, J. P.; Whittaker, M.; Reetz, M. T. *Proc. R. Soc. A*. **1988**, 326(1592), 619.

Es así, que las acrilamidas también pueden ser intermediarios interesantes en la síntesis asimétrica de alcaloides.⁵

⁵ Kulakov, I. V.; Nurkenov O. A. *Chemistry for Sustainable Development*. **2012**, 20, 237.

1. ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

1.1 Aminas Primarias

Las aminas primarias son compuestos orgánicos que contienen un grupo amino (-NH₂) unido a un átomo de carbono. Tienen la fórmula general R-NH₂, donde R representa un grupo alquilo o un grupo arilo (Figura 1).

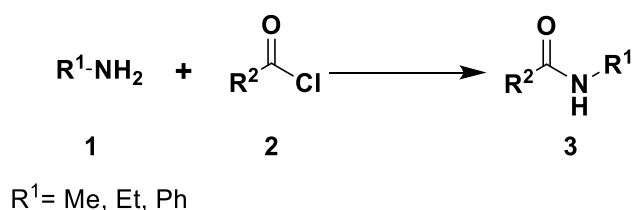


Figura 1. Estructura de amina primaria

Las aminas primarias representan derivados orgánicos del amoníaco que cuentan con un grupo alquilo o arilo unido al átomo de nitrógeno. Debido al gran momento dipolar del par de electrones no enlazados, junto con los momentos dipolares de los enlaces C-N, y H-N, las aminas exhiben una alta polaridad.⁶

1.2 Reactividad de Aminas Primarias

Las aminas primarias **1** pueden reaccionar con haluros de ácido **2** para generar amidas **3**. Este proceso constituye una sustitución nucleofílica del cloruro por el amino (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de amina primaria con haluro de ácido

⁶ Wade, L. G. *Química Orgánica*, Pearson, 2012.

Por lo general, las amidas generadas en esta reacción no suelen sufrir acilación adicional, ya que las amidas exhiben una menor basicidad y capacidad nucleofílica en comparación con las aminas.⁷

Debido a la importancia de las amidas, continuamente se desarrollan nuevos métodos para la síntesis de estas. La reacción de cloruros de ácido y aminas es uno de los métodos más eficaces y utilizados para dicha síntesis.^{8,9}

1.3 Cloruros de Acilo

Los cloruros de acilo son compuestos orgánicos que contienen al grupo funcional de fórmula general R-COCl, donde R puede representar un grupo alquilo, arilo u otro grupo funcional (Figura 2).



Figura 2. Estructura de un cloruro de acilo

Los cloruros de acilo se consideran derivados de los ácidos carboxílicos, donde el grupo hidroxilo (-OH) del ácido carboxílico se ha reemplazado por un átomo de cloro (-Cl). Son compuestos altamente reactivos debido a que el ion cloruro es un buen grupo saliente en reacciones de sustitución nucleofílica.¹⁰

⁷ McMurry, J. *Química Orgánica*, Cengage Learning, 2016.

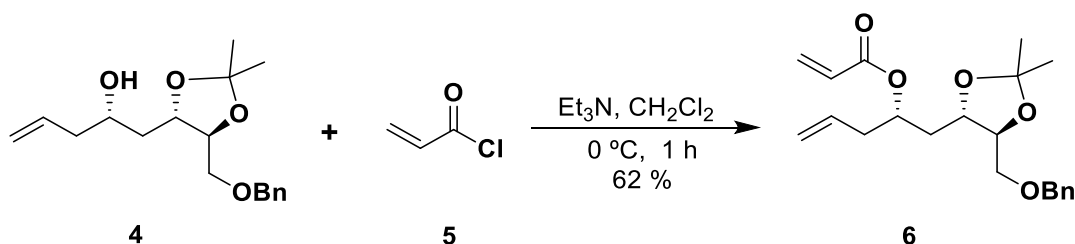
⁸ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1999.

⁹ Sewald N. & Jakubke, H.-D. *Peptides: Chemistry and Biology*, VCH Publishers, 2002.

¹⁰ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, 2007.

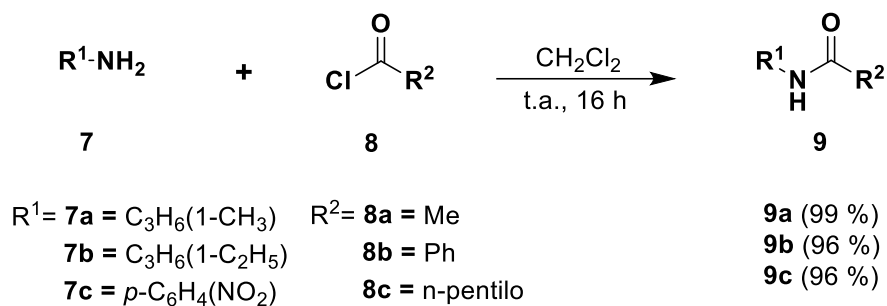
1.4 Reactividad de Cloruros de Acilo

Los cloruros de acilo se utilizan ampliamente en la síntesis orgánica como reactivos para la introducción selectiva de grupos funcionales en moléculas orgánicas. Por ejemplo, en el 2003 Ghosh A. y Kim J. realizaron una esterificación del alcohol **4** con el cloruro de acrililo **5** y Et₃N para generar el éster de acrilato **6** en un rendimiento del 62 % después de tan solo 1 hora de reacción (Esquema 2).¹¹



Esquema 2. Síntesis enantioselectiva del **6**

Roice M. y colaboradores en el 2004, describieron reacciones en solución con un exceso del agente acilante **8** con aminas primarias **7** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente; demostrando que todas las reacciones dan las correspondientes amidas con excelente conversión y pureza **9** (Esquema 3).¹²

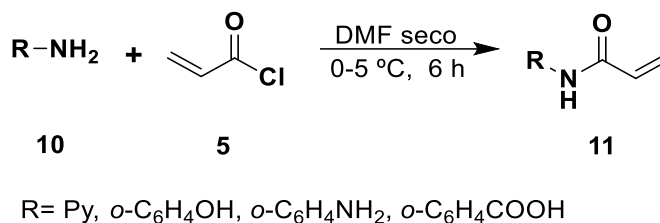


Esquema 3. Reacciones de aminas primarias con cloruros de acilo

¹¹ Ghosh, A. K.; Kim, J. H. *Tetrahedron Letters*. **2003**, *44*, 3967.

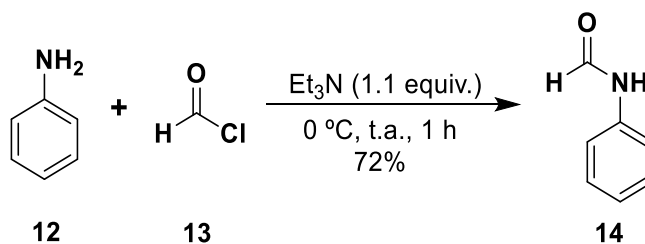
¹² Roice, M.; Christensen, S. F.; Meldal, M. *Eur. J. Org Chem.* **2004**, *10*, 4407.

Por otro lado, en la investigación llevada a cabo por Ghoneim M. y colaboradores en el 2015, ocuparon cloruro de acrililo **5** y aminas **10** para la preparación de monómeros de acrililo **11** utilizando como disolvente *N,N*-dimetilformamida (DMF) seco de 0 a 5 °C durante 6 horas, pero no reportaron los rendimientos (Esquema 4).¹³



Esquema 4. Formación de monómeros de acrililo

Por otro lado, Bousfield T. W. y colaboradores en 2019, hicieron reaccionar a la anilina **12** con el cloruro de ácido **13** para generar la amida **14** con buen rendimiento al utilizar como base a la trietilamina (Et₃N) de 0 °C a t.a., esta metodología no requirió extensos procesos de purificación ni de lavados acuosos o cromatografía en columna, obteniendo a la amida **14** con un rendimiento del 72%. (Esquema 5).¹⁴



Esquema 5. Síntesis de amidas en cireno

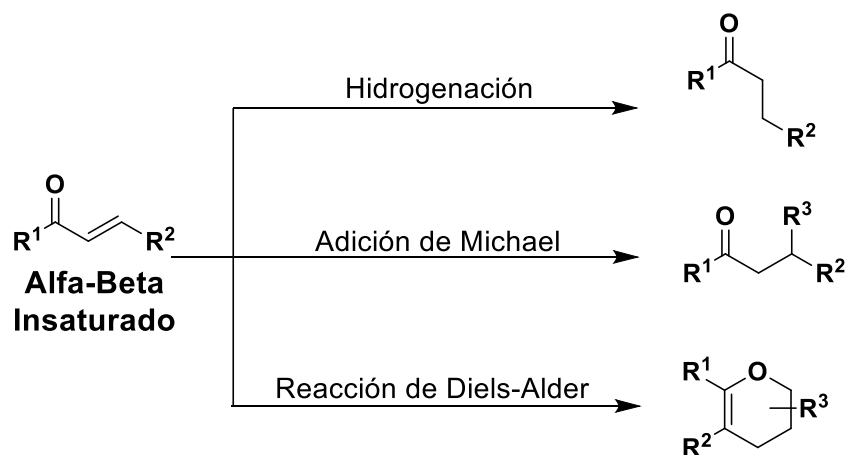
¹³ Ghoneim, M. M.; El-Sonbati, A. Z.; Diab, M. A.; El-Bindary, A. A.; Serag, L. S. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. **2015**, *54*(9), 968.

¹⁴ Bousfield, T. W.; Pearce, K. P.; Nyamini, S. B.; Dimakis, A. A.; Camp, J. E. *The Royal Society of Chemistry*. **2019**, *21*, 3675.

1.5 Carbonilos α,β -Insaturados

Unos de los componentes claves de la química orgánica son los compuestos carbonílicos α,β -insaturados, ya que las reacciones de carbonilación son de gran utilidad para poder transformar una gran variedad de sustratos como lo son cetonas, aldehídos, ésteres, amidas y ácidos carboxílicos en productos carbonilados α,β -insaturados.¹⁵

Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados forman parte importante de los intermediarios tanto de la síntesis orgánica como en productos de la industria química. Por lo que dichos compuestos son utilizados hoy en día para compuestos bioactivos que están dentro de los productos farmacéuticos¹⁶, así como también de precursores de materiales.¹⁷ Es así que se han desarrollado una gran variedad de metodologías donde se utilizan a los carbonílicos α,β -insaturados como intermediarios en la síntesis de diversos compuestos (Esquema 6).¹⁸



Esquema 6. Reactividad de carbonilos α,β -Insaturados

¹⁵ Zhang, S.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 3187.

¹⁶ Christoph, Z.; Grohmann, C.; Glorius F. *Angew. Chem.* **2013**, *52*, 5393.

¹⁷ Green, O.; Smith, N. A.; Ellis, A. B.; Burstyn, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5952.

¹⁸ Momiyama, N.; Konno, T.; Furiya, Y.; Iwamoto, T.; Terada M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294.

1.6 Acrilamidas

Las acrilamidas, también conocidas como amidas acrílicas, tienen tanto aplicaciones industriales como en la síntesis orgánica. Las acrilamidas son moléculas reactivas α,β -insaturadas.^{19,20} Dicho en otras palabras, las acrilamidas son amidas α,β -insaturadas que contiene el grupo funcional acrilamida ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)-$) (Figura 3).

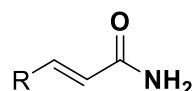


Figura 3. Estructura general de una acrilamida

1.7 Reactividad de Acrilamidas

Las acrilamidas poseen dos sitios reactivos, el primero es el doble enlace conjugado (rojo) y el segundo es el grupo carbonilo (azul) (Figura 4).

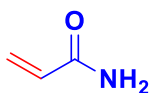


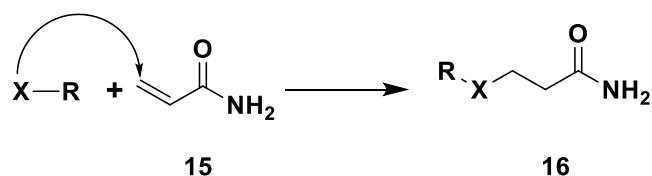
Figura 4. Sitios reactivos de la acrilamida

Las acrilamidas **15** pueden funcionar como aceptores de Michael, ya que el fragmento α,β -insaturado representa el centro electrofílico requerido para la reacción de adición de Michael (Esquema 7).²¹

¹⁹ Erkekoglu, P.; Baydar, T. *Nutritional Neuroscience*. **2014**, *17*(2), 49.

²⁰ Garzotti, M.; Rovatti, L.; Hamdan, M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1998**, *12*, 484.

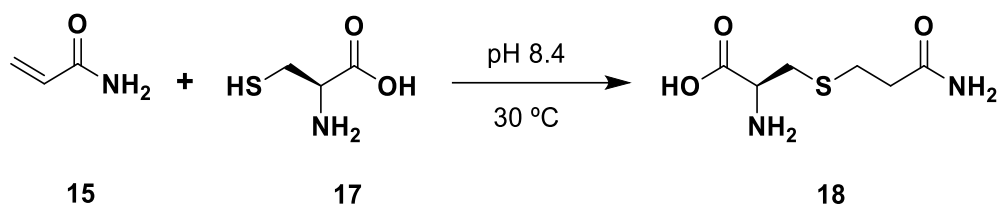
²¹ Elgiushy, H. R.; Hammad, S. F.; Hassan, A. S.; Aboutaleb, N.; Abouzid, K. A. *Journal of Advanced Pharmacy Research*. **2018**, *2*(4), 221.



X= Halógeno

Esquema 7. Adición de Michael en acrilamida

Por lo cual las acrilamidas se han utilizado en investigaciones para modificar selectivamente los grupos sulfhidrilo (SH) en algunas proteínas estructurales y funcionales. En este sentido, Mendel F. en el 2003 indicó que en la cisteína **17**, el grupo tiol que posee puede adicionarse al doble enlace de la acrilamida **15**, mediante un ataque nucleofílico a pH de 8.4 a una temperatura de 30 °C, pero no presentó rendimiento (Esquema 8).²²

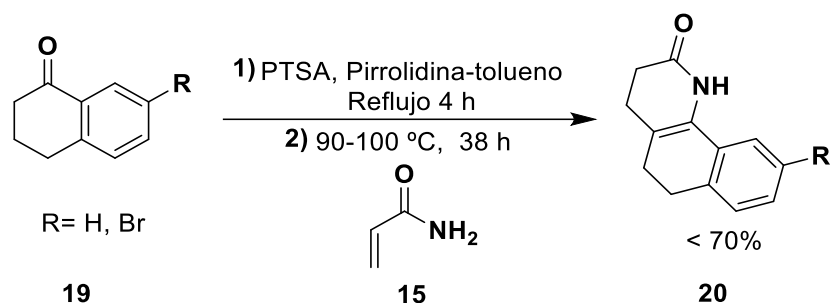


Esquema 8. Reacción de nucleofílica de la cisteína

En el 2001 Moore G. y colaboradores estudiaron la reactividad de las tetralonas 7-sustituidas **19** con acrilamidas **15** a través de una versión alternativa de enamina Stork, generando productos tricíclicos en menos del 70 % de rendimiento **20** en dos etapas; la primera fue en reflujo con PTSA y pirrolidina-tolueno durante 4 horas, y la segunda etapa fue cuando se adiciono la acrilamida **15** dejándolo a una temperatura de 90 a 100 °C durante 38 horas (Esquema 9).²³

²² Mendel, F. J. *Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4504.

²³ Moore, G.; Levacher, V.; Bourguignon, J.; Dupas, G. *Tetrahedron Letters.* **2001**, *42*, 261.



Esquema 9. Secuencia de reacción de enamina de Stork domino/formación de enamina intramolecular

1.8 Propiolato de Metilo

Los propiolatos, también denominados ésteres acetilénicos, son precursores funcionales que desempeñan un papel sumamente valioso en la síntesis orgánica, sobre todo como aceptores de Michael.²⁴

La formación del anión acetiluro es lo que genera la reactividad de los propiolatos, ya que este actúa como un nucleófilo con su correspondiente electrófilo para generar derivados alquilados.

Por lo que al llevar a cabo reacciones con bases fuertes va a producir alquiluros, esto a consecuencia de la acidez relativa del enlace entre el carbono e hidrógeno acetilénico terminal.²⁵

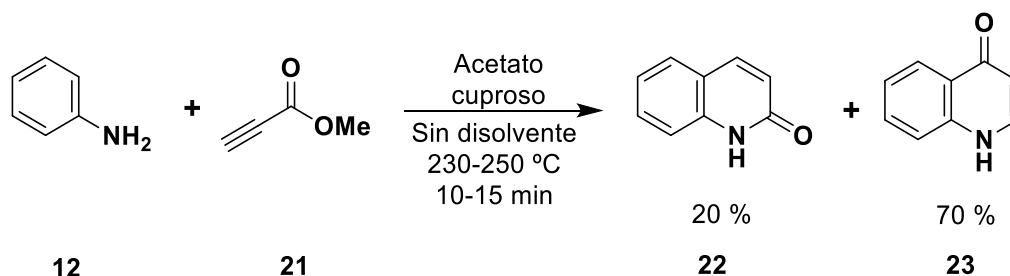
1.9 Reactividad del Propiolato de Metilo

Reisch J. en 1963 reportó la reacción de anilina **12** con el propiolato de metilo **21** en presencia de acetato cuproso sin disolvente y a una temperatura de 230 a 250 °C por 15

²⁴ Hirst, G. C. "Methyl Propiolate". *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2001.

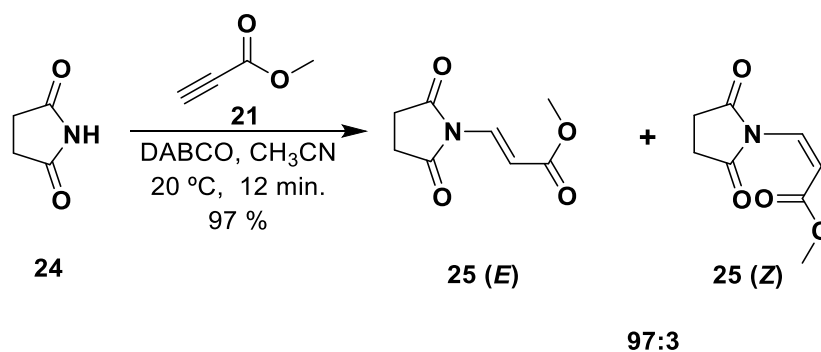
²⁵ Mola, L.; Font, J.; Bosch, L.; Caner, J.; Costa, A.; Jordi, G.; Pineda, O. J. *Org. Chem.* **2013**, 79, 5832.

minutos máximo, da una mezcla de 2(1*H*)-quinolona **22** y 4(1*H*)-quinolona **23**, con rendimientos del 20 y 70% respectivamente (Esquema 10).²⁶



Esquema 10. Reacción de anilina y propiolato de metilo

Mola L. y colaboradores en el 2013 realizaron una adición del propiolato de metilo **21** a la Succinimida **24** catalizada por DABCO como base nucleofílica en acetonitrilo (CH_3CN) a 20 °C, durante 12 minutos. Obteniendo un rendimiento del 97 %, pero con un predominio del isómero *E* **25** (Esquema 11).²⁵



Esquema 11. Adición de propiolato de metilo a la succinimida

²⁶ Reisch, J. *Angew. Chem.* **1963**, *24*, 1203.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

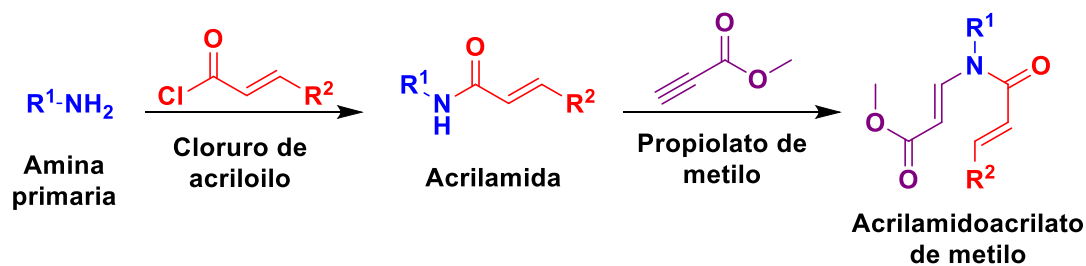
Objetivo Académico

1. Introducir al estudiante en las técnicas metodológicas de la Síntesis Orgánica, así como reforzar sus conocimientos en espectroscopía, aplicándola de manera efectiva en la elucidación de los compuestos obtenidos de los procesos de síntesis.

De acuerdo con los antecedentes bibliográficos presentados de la reacción de adición de aminas primarias a cloruro de ácido α,β -insaturados, y la reactividad del propiolato de metilo, nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo General

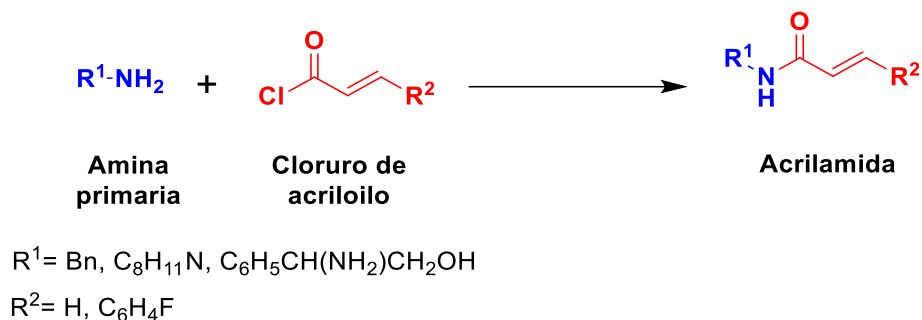
1. A partir de aminas primarias y cloruros de ácido α,β -insaturados, sintetizar acrilamidas que puedan ser funcionalizadas con propiolato de metilo (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de acrilamidas y funcionalizadas con propiolato de metilo

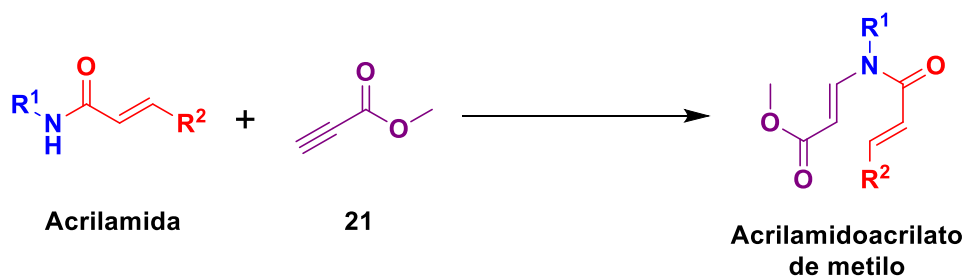
Objetivos Particulares

1. Establecer las condiciones de reacción para la síntesis de acrilamidas a partir de las aminas primarias: bencilamina **26**, (*R*)-(+)-feniletilamina **27** y (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **28**, con el cloruro de acrililo **5** y el cloruro de (4-fluorofenil) acrililo **29** (Esquema 13).



Esquema 13. Reacción de síntesis de acrilamidas

2. Encontrar las mejores condiciones de reacción para funcionalizar a las acrilamidas obtenidas con el propiolato de metilo **21** (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción de funcionalización de Acrilamidas con Propiolato de metilo

3. Caracterizar todos los compuestos obtenidos mediante la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C y polarimetría.

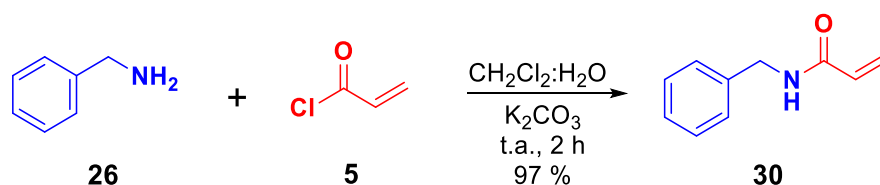
2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.1 SÍNTESIS DE ACRILAMIDAS

2.1.1 Síntesis de la *N*-bencilacrilamida **30**

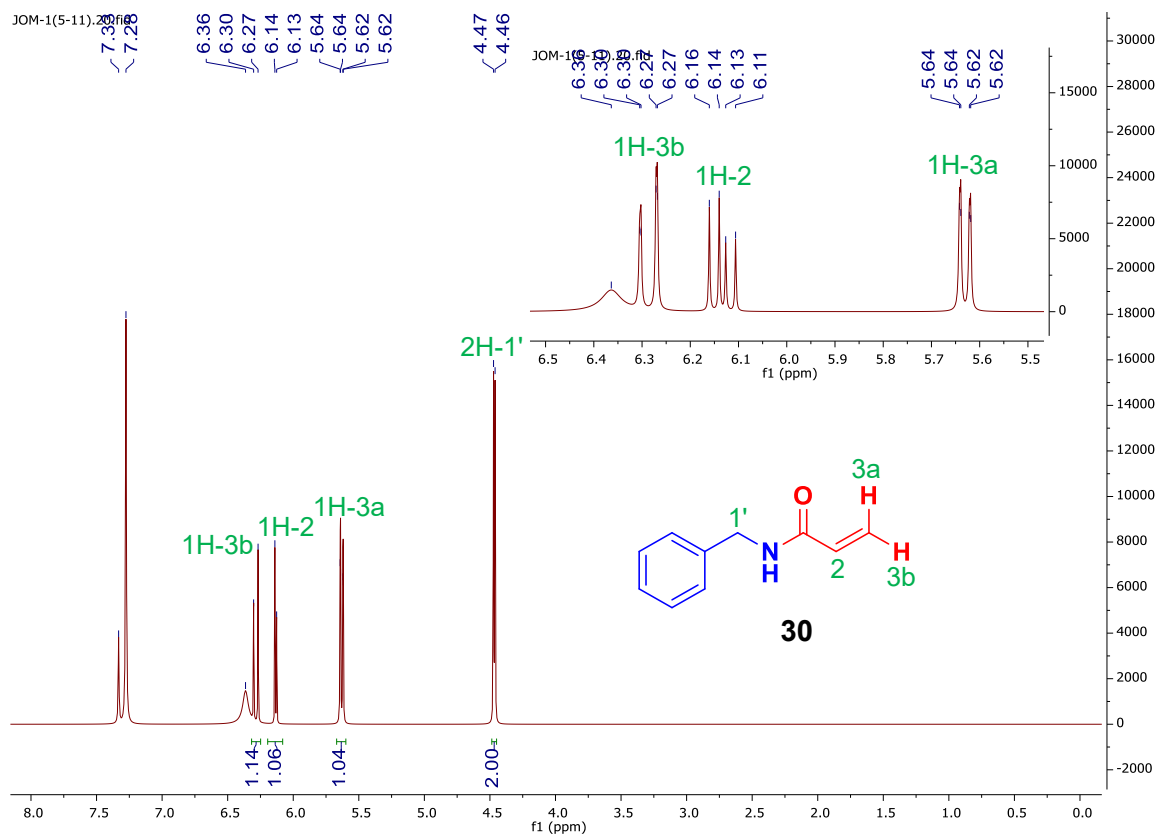
Para realizar la primera aproximación de la síntesis de acrilamidas, decidimos llevar a cabo la reacción de condensación de la bencilamina **26** con el cloruro de aciloilo **5**, para ello utilizamos CH₂Cl₂ como disolvente y una solución de K₂CO₃ en agua como base. La mezcla anterior se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente por 2 horas, tiempo en el cual se observó por CCF (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt 1:1) el consumo total de la materia prima. Posteriormente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) y la acrilamida **30** se obtuvo con un rendimiento del 97 % sin purificar (Esquema 15).²⁷



Esquema 15. Síntesis de la *N*-bencilacrilamida **30**

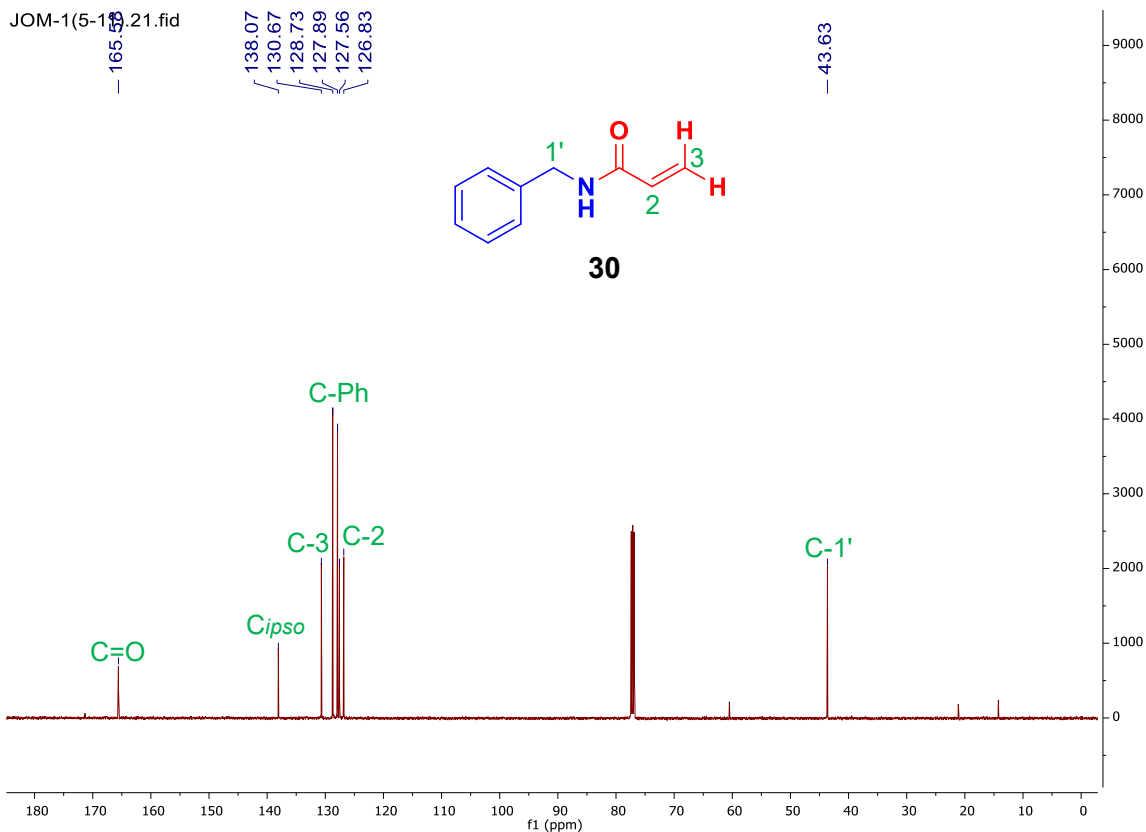
En el espectro de RMN-¹H en CDCl₃ de la acrilamida **30** se observa en 4.47 ppm una señal doble que integra para 2H que corresponden a los H-1' con una *J* = 5.6 Hz, además en 5.64 ppm se observa una señal doble de doble que integra para 1H del H-3a con *J* = 10.2 y 1.4 Hz, en 6.14 ppm una señal doble de doble que integra para 1H del H-2 con una *J* = 10.2 y 17.0 Hz, en 6.30 ppm hay una señal doble de doble que integra para 1H del H-3b. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 1).

²⁷ Aparicio, D.; Gnecco, D.; Juárez, J.; Orea, M.; Terán, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 68, 10252.



Espectro 1. RMN- ^1H (500 MHz en CDCl_3) de la acrilamida **30**

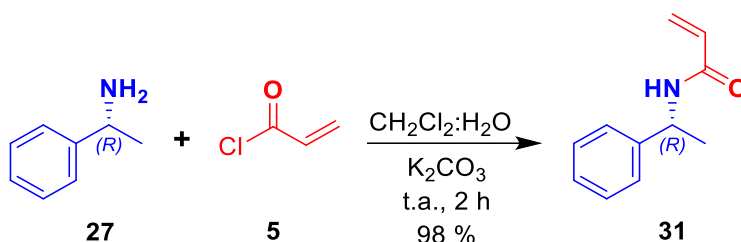
En el espectro de RMN- ^{13}C en CDCl_3 de la acrilamida **30** se observa en 43.6 ppm una señal que pertenece al C-1', en 126.8 ppm la señal correspondiente para el C-2, en 130.6 ppm la señal para el C-3. Finalmente, en 165.5 ppm la señal del C=O de amida, el resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 2).



Espectro 2. RMN-¹³C (125 MHz en CDCl₃) de la acrilamida **30**

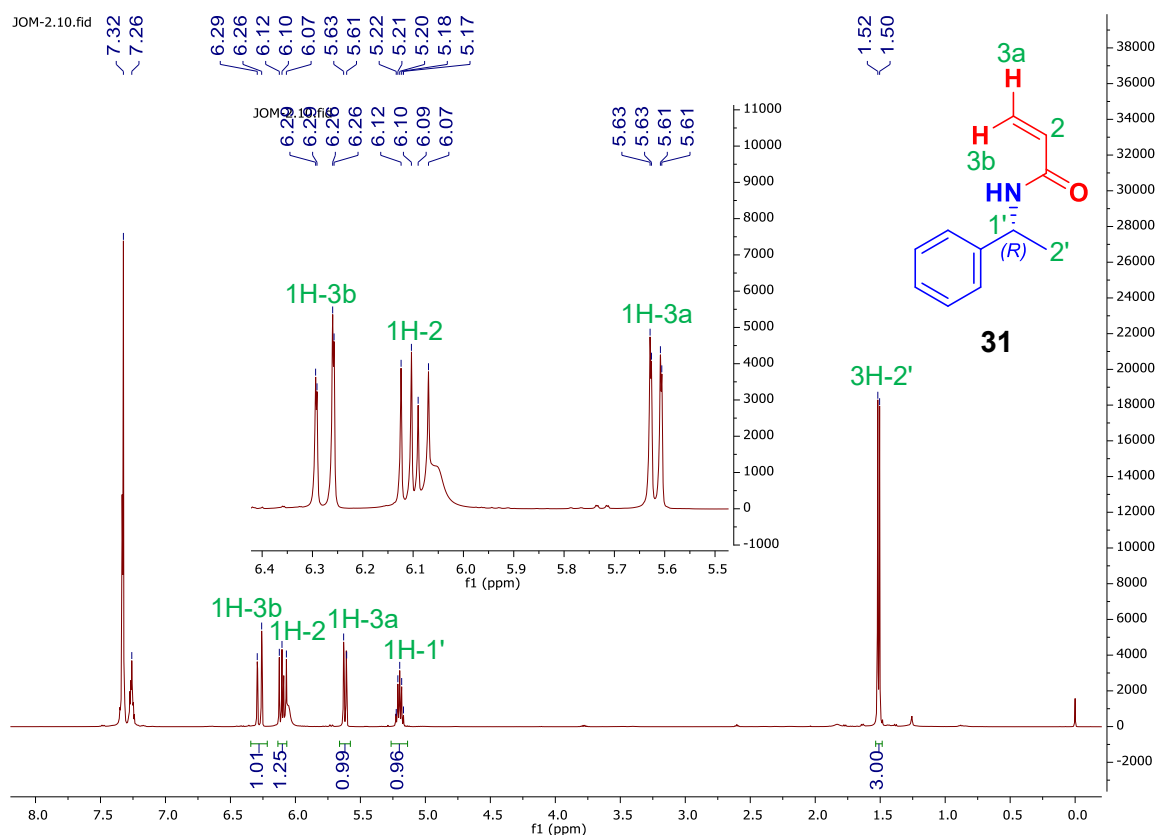
2.1.2 Síntesis de la (*R*)-*N*-(1-feniletíl)acrilamida **31**

Después llevamos a cabo la síntesis de la acrilamida quiral **31** mediante la reacción de la (*R*)-(+)-feniletilamina **27** con el cloruro de acrilóilo **5**, utilizando la misma metodología que en el experimento anterior, empleamos CH₂Cl₂ como disolvente y una solución de K₂CO₃ en agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, tiempo en el cual se pudo observar por CCF (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5) el consumo total de la materia prima. Posteriormente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) y la acrilamida **31** se obtuvo con un rendimiento del 98 %, sin la necesidad de purificar (Esquema 16).

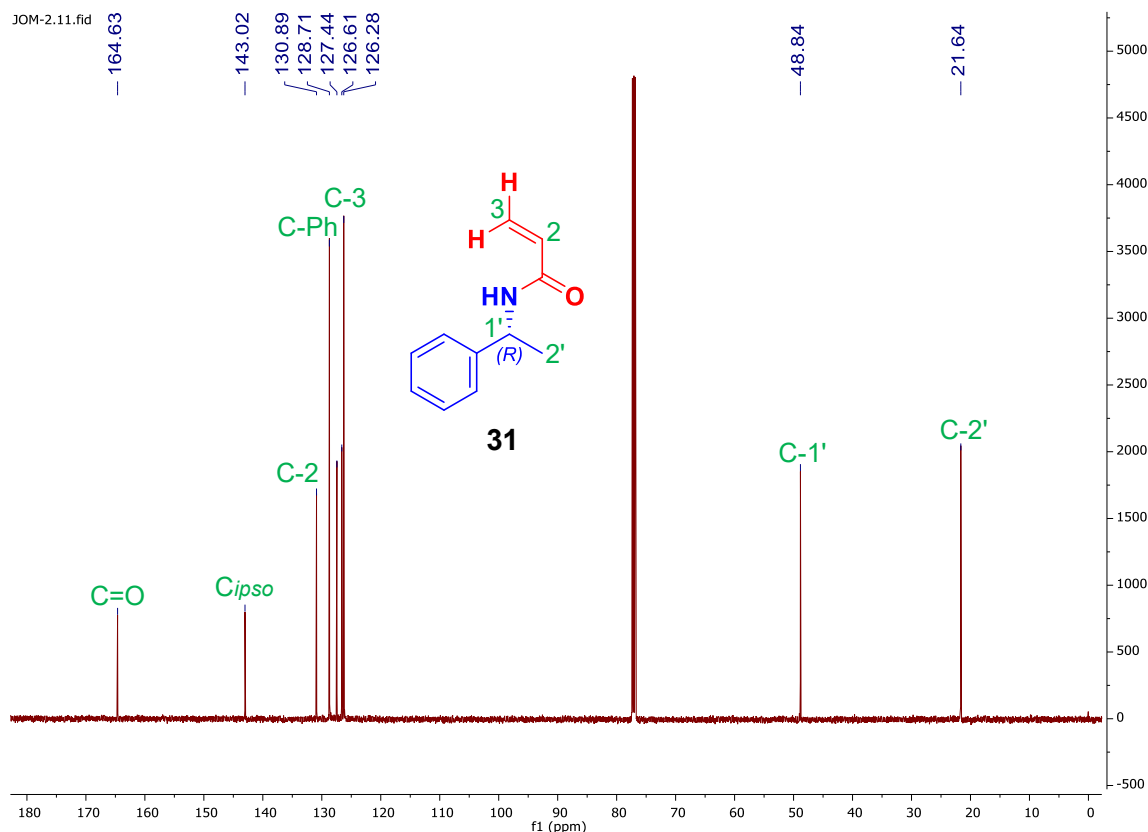


Esquema 16. Síntesis de la (*R*)-*N*-(1-feniletíl)acrilamida **31**

En el espectro de RMN-¹H en CDCl₃ de la acrilamida **31** se observa en 1.50 ppm una señal doble que integra para los 3H que corresponden a los H-2' con una *J* = 7.0 Hz, en 5.20 ppm una señal quintuple con una *J* = 7.0 Hz que integra para 1H del H-1', en 5.63 ppm una señal doble de doble que corresponde a 1H del H-3a con una *J* = 10.3 y 1.4 Hz, en 6.10 ppm una señal doble de doble con una *J* = 10.3 y 17.0 Hz que integra para un 1H que pertenece al H-2, en 6.29 ppm una señal doble de doble con una *J* = 17.0 y 1.4 Hz que integran para 1H del H-3b. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 3).



En el espectro de RMN-¹³C en CDCl₃ de la acrilamida **31** se observa en 21.6 ppm una señal que corresponde al C-2', en 48.8 ppm una señal que pertenece al C-1', en 126.6 ppm se observa la señal correspondiente al C-3, y en 130.9 ppm la señal del C-2. Finalmente, en 164.6 ppm se observa la señal que pertenece al C=O de la amida, el resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 4).

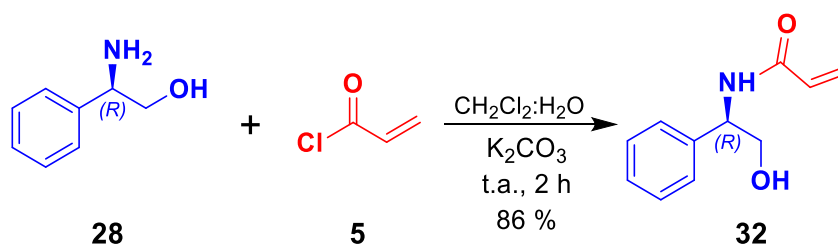


Espectro 4. RMN-¹³C (125 MHz en CDCl₃) de la acrilamida **31**

2.1.3 Síntesis de la (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)acrilamida **32**

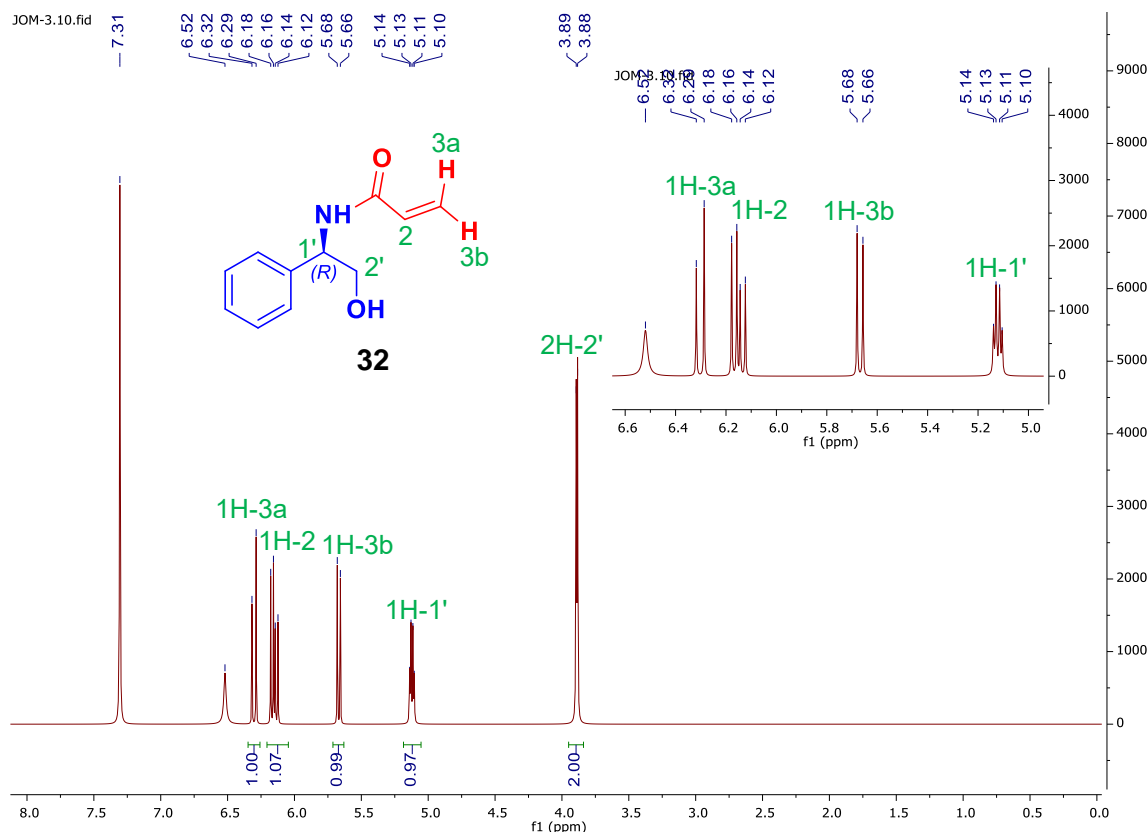
Para obtener a la acrilamida **32** se continuó con el mismo procedimiento descrito anteriormente, a través de la reacción del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **28** con el cloruro de acrililoilo **5**, en CH₂Cl₂ como disolvente y una solución de K₂CO₃ en agua. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, tiempo en cual se observó

por CCF (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 8:2) el consumo total de la materia prima. Después se hicieron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), obteniendo así a la acrilamida **32** con un rendimiento del 86 % sin purificar. Cabe señalar que hay una disminución del rendimiento químico en relación con las acrilamidas **30** y **31** previamente sintetizadas. Debido a que el grupo hidroxilo del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **28** tiene carácter nucleofílico, existe competencia con el grupo NH₂, sin embargo, nunca se observó el derivado esterificado, por lo que podemos decir que es una reacción quimioselectiva para la formación de la acrilamida **32** (Esquema 17).



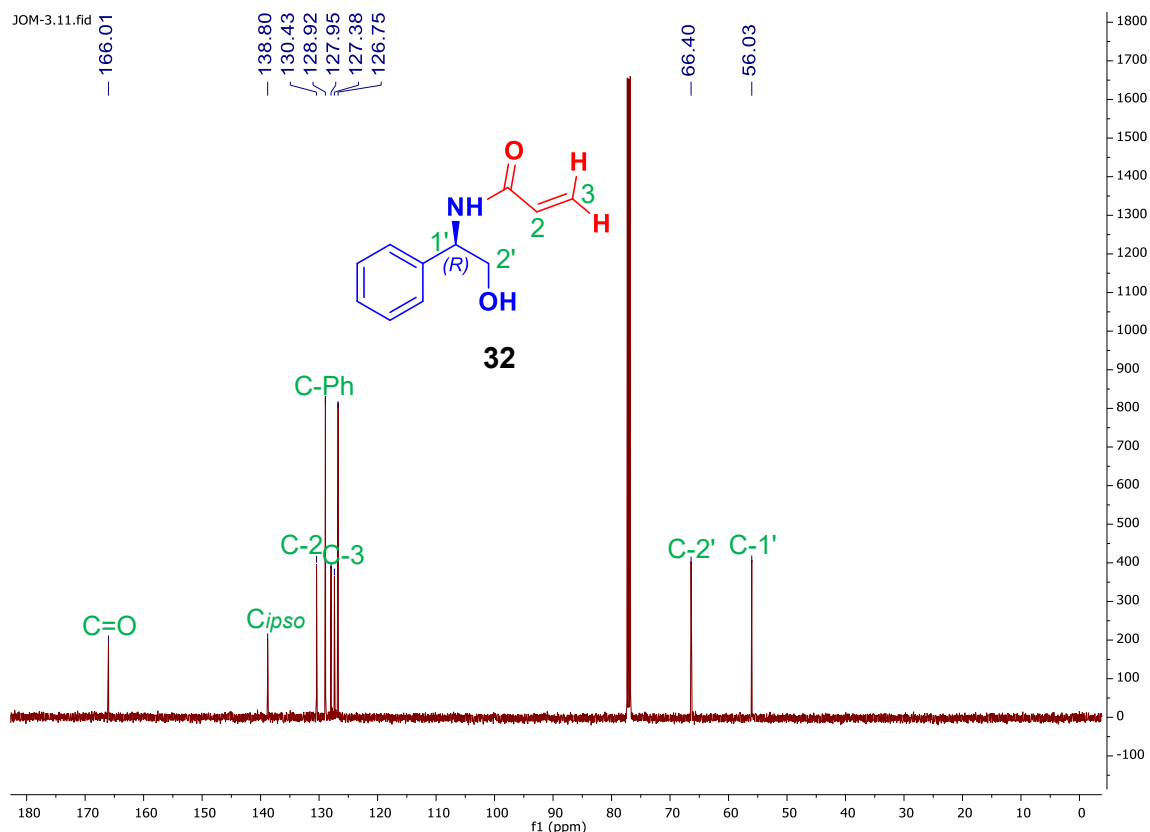
Esquema 17. Síntesis de la (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)acrilamida **32**

En el espectro de RMN-¹H en CDCl₃ de la acrilamida **32** se observa en 3.90 ppm una señal doble con una *J* = 5.0 Hz que integra para 2H que pertenece a los H-2', en 5.11 ppm una señal doble de doble con *J* = 5.0 y 7.0 Hz que integra para 1H que corresponde al H-1', en 5.68 ppm una señal doble que integra para 1H del H-3b con una *J* = 11.5 Hz, en 6.16 ppm una señal doble de doble con una *J* = 10.3 y 17.0 Hz que integra para 1H que pertenece al H-2, y en 6.30 ppm una señal doble que integra para 1H del H-3a con *J* = 15.6 Hz. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 5).



Espectro 5. RMN-¹H (500 MHz en CDCl₃) de la acrilamida **32**

En el espectro de RMN-¹³C en CDCl₃ de la acrilamida **32** las señales características que nos confirman la obtención del compuesto son las siguientes: en 56.0 ppm una señal correspondiente para el C-1', en 66.4 ppm una señal que pertenece para el C-2', en 127.9 ppm se observa la señal correspondiente al C-3, en 130.4 ppm la señal pertenece al C-2 y en 166.0 ppm la señal que corresponde al C=O de la amida, el resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 6).



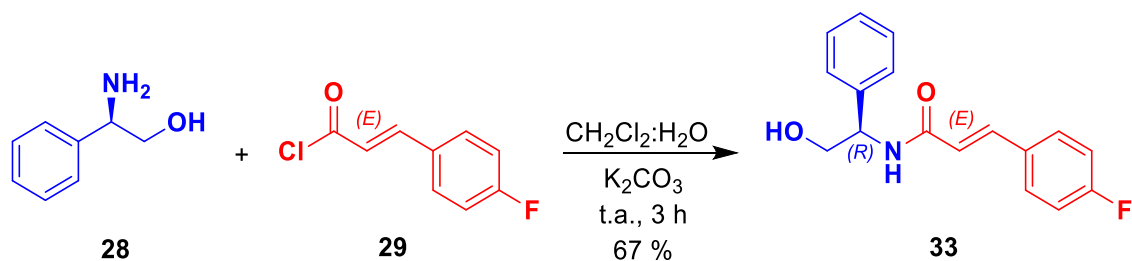
Espectro 6. RMN-¹³C (125 MHz en CDCl₃) de la acrilamida **32**

2.1.4 Síntesis de la (*R*, *E*)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)acrilamida **33**

Una vez que encontramos las mejores condiciones de reacción para la síntesis de acrilamidas con el cloruro de aciloilo **5**, decidimos utilizar un cloruro de ácido diferente, el cloruro de (4-fluorofenil) aciloilo **29**.

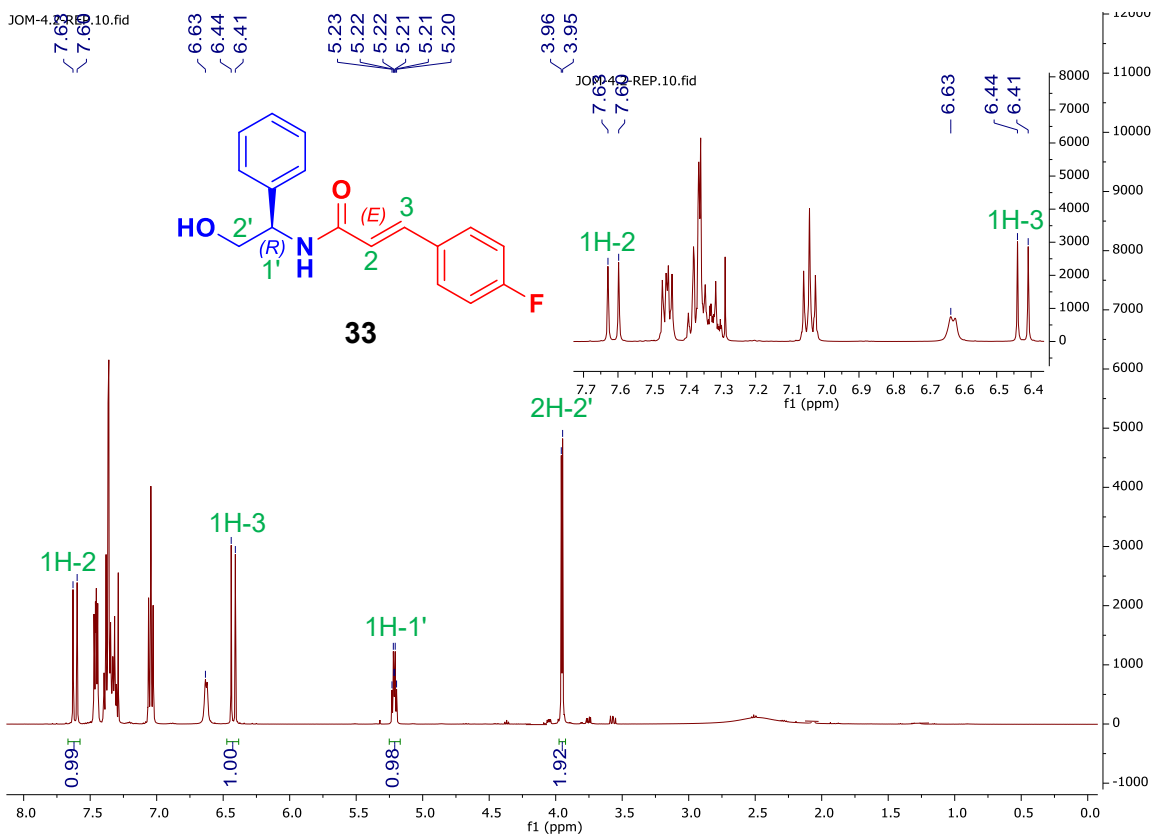
El procedimiento para la obtención de la acrilamida **33**, fue el mismo explicado previamente, manteniendo la misma estequiometría, donde se hizo reaccionar al (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **28**, con el cloruro de (4-fluorofenil) aciloilo **29** en CH₂Cl₂ como disolvente y una solución de K₂CO₃ en agua. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo en el cual se observó por CCF (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5) el consumo total de la materia prima para realizar posteriormente extracciones con AcOEt (3

x 15 mL). Cabe señalar que el incremento en el tiempo de reacción se pudo deber a que se trató de un compuesto carbonílico α,β -insaturado, con un sustituyente en el átomo de carbono β . La acrilamida **33** se obtuvo con un 67 % de rendimiento después de purificar por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 95:5) (Esquema 18).



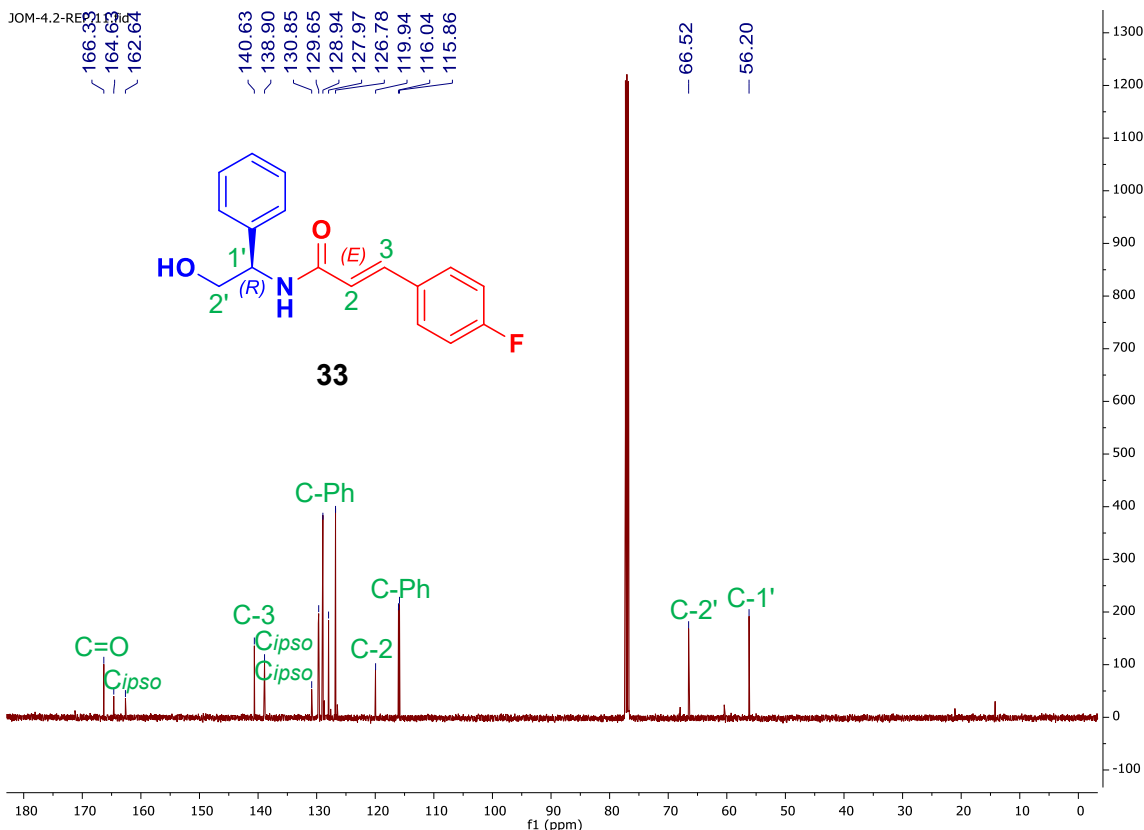
Esquema 18. Síntesis de la (R, E)-3-(4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi-1-feniletíl)acrilamida **33**

En el espectro de RMN- ^1H en CDCl_3 de la acrilamida **33** se observa en 3.95 ppm una señal doble con una $J = 5.0$ Hz que integra para 2H que corresponden a los H-2', en 5.21 ppm se observa una señal doble de doble de doble con una $J = 5.0, 5.0$ y 7.0 Hz que integra para 1H que pertenece al H-1', en 6.41 ppm una señal doble con una $J = 15.6$ Hz que corresponde al H-3, y en 7.60 ppm una señal doble con una $J = 15.6$ Hz que integra para 1H que pertenece al H-2. El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 7).



Espectro 7. RMN-¹H (500 MHz en CDCl₃) de la acrilamida **33**

En el espectro de RMN-¹³C en CDCl₃ de la acrilamida **33** las señales más características son las siguientes: en 56.2 ppm se observa una señal que pertenece al C-1', en 66.5 ppm la señal que corresponde para el C-2', 119.9 la señal correspondiente para el C-2, en 140.6 ppm la señal que pertenece al C-3, y en 166.3 ppm se observa la señal que corresponde al C=O de la amida. El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta (Espectro 8).



Espectro 8. RMN-¹³C (125 MHz en CDCl₃) de la acrilamida **33**

2.2 FUNCIONALIZACIÓN DE LAS ACRILAMIDAS CON PROPIOLATO DE METILO

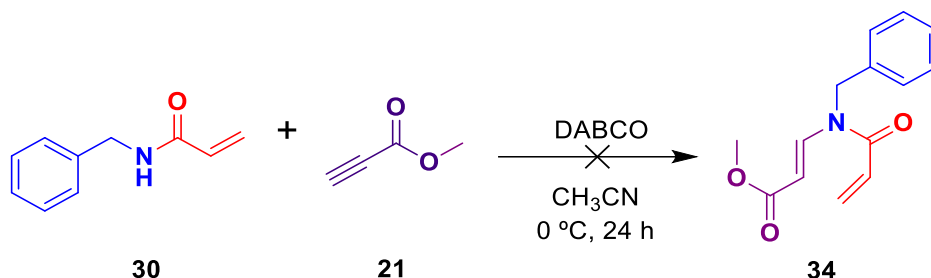
La siguiente etapa fue hacer reaccionar las acrilamidas **30**, **31**, **32** y **33** con el propiolato de metilo **21** para generar los correspondientes β-enaminoésteres. Cabe resaltar que se decidió realizar las reacciones a 0 °C ya que el propiolato de metilo **21** es altamente volátil.

2.2.1 Síntesis de *N*-bencil-*N*-vinilacrilamida **34**

La segunda parte de la investigación inició con la adición 1,4 de la acrilamida **30** con el propiolato de metilo **21**, la reacción se realizó en condiciones básicas catalizadas con

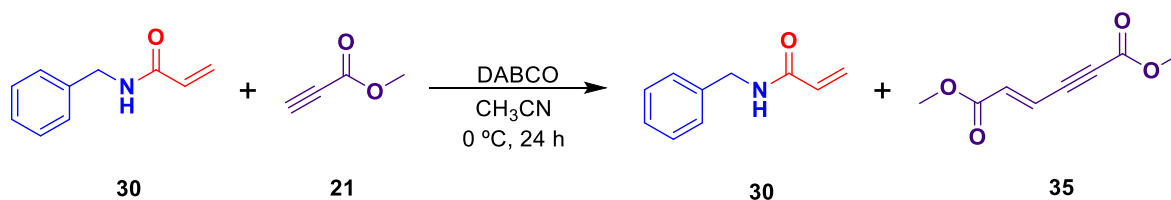
DABCO en acetonitrilo grado HPLC (CH₃CN) a una temperatura de 0 °C y en agitación durante 4 horas. El seguimiento de la reacción por CCF (SiO₂, AcOEt:Bencina 7:3) se realizó monitoreando el consumo de la acrilamida debido a que el propiolato de metilo **21** es muy volátil. En el seguimiento no se observó el consumo de la acrilamida **30**, por lo que se decidió dejar la reacción durante 24 horas, tiempo en el cual se observó aún la presencia de la acrilamida **30** y la formación de un nuevo compuesto (Experimento 1).

El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:Bencina 2:8) y en el análisis por RMN de ¹H y ¹³C, se concluyó que no obtuvimos al β-enaminoéster deseado **34** (Esquema 19).



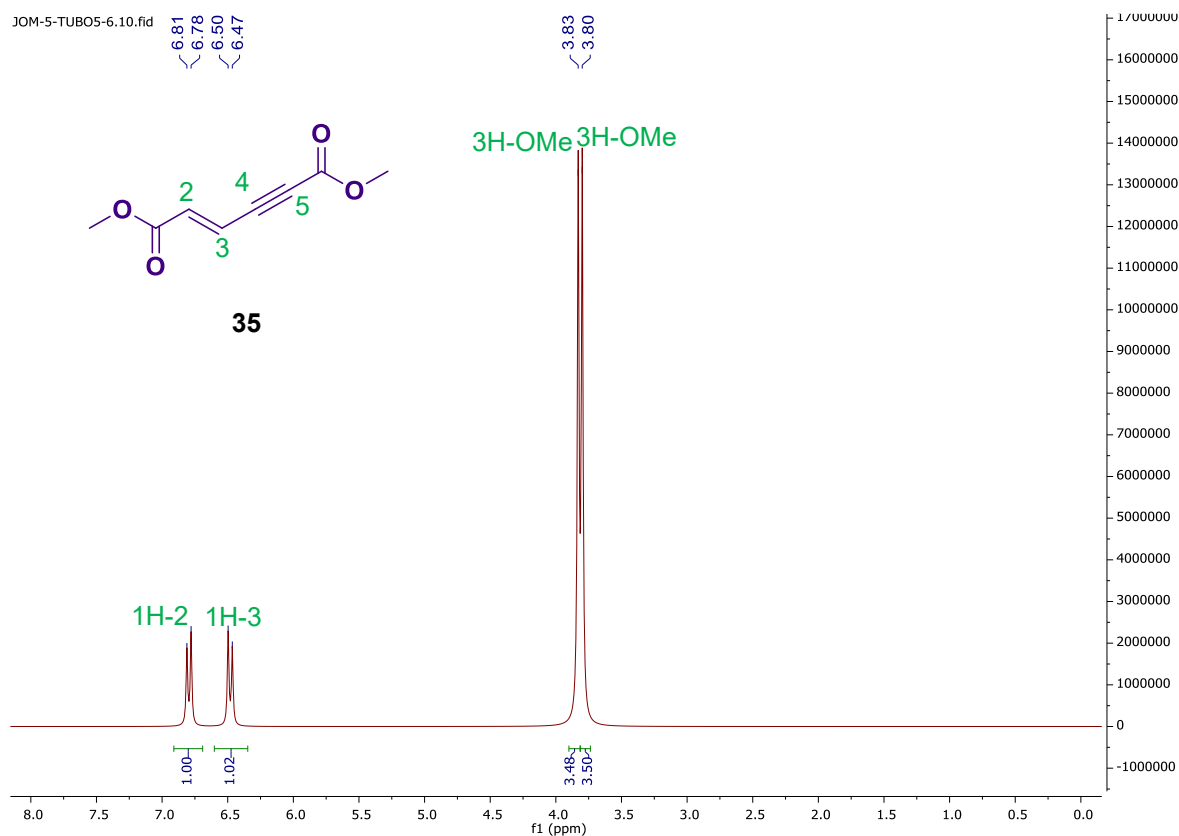
Esquema 19. Síntesis de *N*-bencil-*N*-vinilacrilamida **34**

Una vez que se elucidaron los espectros de RMN de la fracción correspondiente al compuesto formado se llegó a la conclusión de que se trataba del dímero de propiolato de metilo **35**. Este compuesto se obtuvo en un rendimiento del 25 % (Esquema 20).



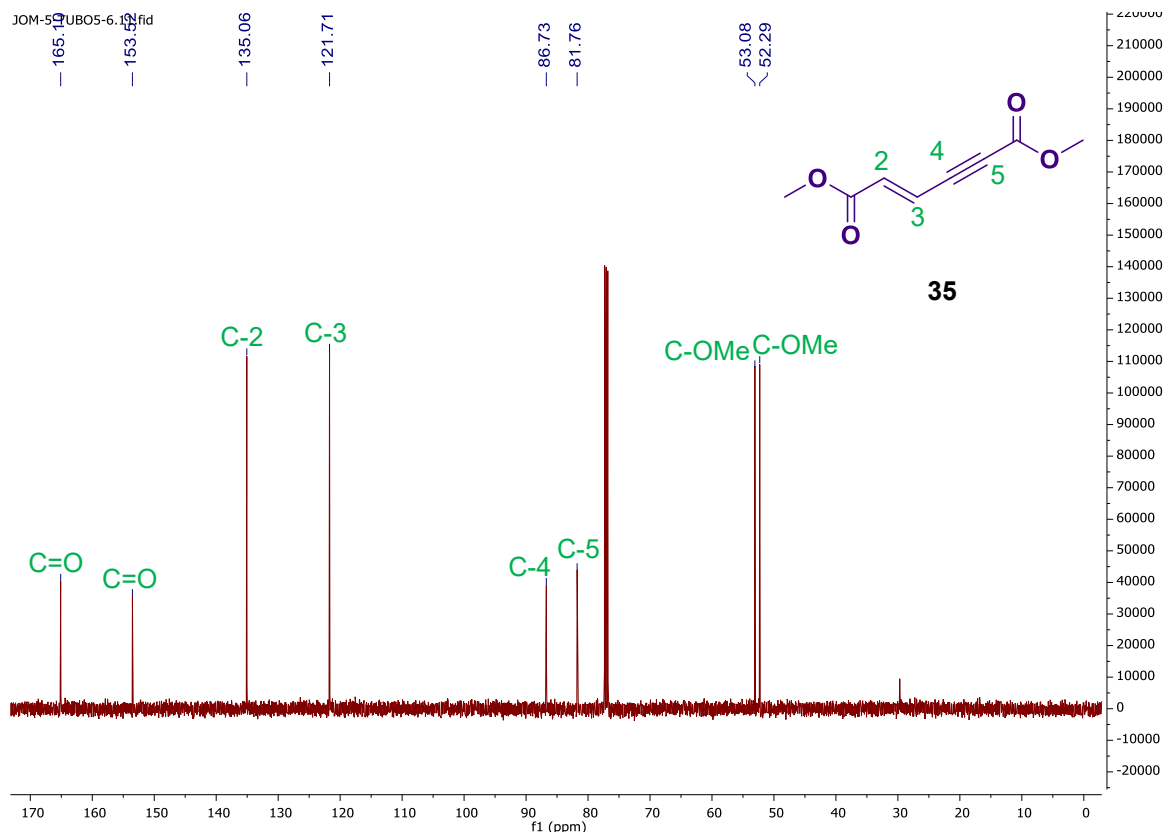
Esquema 20. Obtención del dímero de propiolato de metilo **35**

En el espectro de RMN-¹H en CDCl₃ del dímero **35** se observa en 3.80 y 3.83 ppm se observan una señal doble que integra para 6H que pertenecen a los hidrógenos del OMe del dímero, en 6.47 y 6.50 ppm se observa una señal doble que integra para 1H que pertenece al H-3, y en 6.78 y 6.81 ppm una doble que integra para 1H que pertenece al H-2 (Espectro 9).



Espectro 9. RMN-¹H (500 MHz en CDCl₃) del dímero **35**

En el espectro de RMN-¹³C en CDCl₃ del dímero de propiolato de metilo **35** se observa en 52.2 y 53.0 ppm las señales que pertenece a los carbonos del OMe, en 81.7 ppm la señal corresponde para el C-5, 86.7 ppm la señal pertenece al C-4, en 121.7 ppm la señal pertenece al C-3, en 135.0 ppm la señal corresponde al C-2, y en 153.5 y 165.1 ppm se observan las señales que pertenecen a los C=O del dímero (Espectro 10).



Espectro 10. RMN- ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del dímero **35**

Es así como se decidió repetir la reacción en las mismas condiciones, pero ahora utilizando como base DMAP (Experimento 2), en este caso en el seguimiento por CCF tampoco se observó el consumo de la materia prima, pero si la formación del dímero de propiolato de metilo **35** (Esquema 19, Tabla 1).

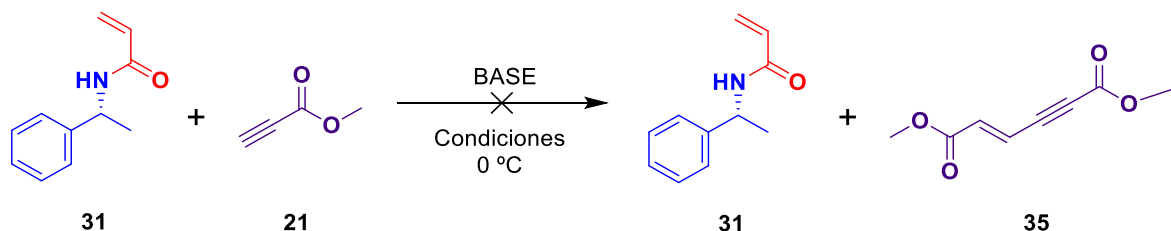
Experimento	Base	Eq.	Resultado	Rendimiento de 35
1	DABCO	0.1	No Rx	25 %
2	DMAP	1	No Rx	23 %

Tabla 1. Condiciones de reacción para síntesis de *N*-bencil-*N*-vinilacrilamida **34**

2.2.2 Síntesis del (S,E)-3-(N-(1-feniletil)acrilamido)acrilato de metilo **36**

Posteriormente decidimos intentar la funcionalización de la acrilamida **31** con el propiolato de metilo **21** y formar el correspondiente β -enaminoéster, en un medio básico con DABCO en CH₃CN grado HPLC a una temperatura de 0 °C y en agitación durante un período de 4 horas. Tiempo en el cual se observó por CCF (SiO₂, AcOEt:Bencina 1:1) la presencia de la materia prima, por lo que se decidió dejar la reacción durante 24 horas, tiempo en el cual se observó aún la presencia de la acrilamida **31**, además de la formación del dímero de propiolato de metilo **35** (Experimento 1).

El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:Hexano 4:6) y después de realizar el análisis por RMN de ¹H y ¹³C, se concluyó que no obtuvimos al β -enaminoéster deseado **36** y se obtuvo el dímero de propiolato de metilo **35** con un rendimiento del 20 % (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis del (S,E)-3-(N-(1-feniletil)acrilamido)acrilato de metilo **36**

Es así como decidimos repetir la reacción en las mismas condiciones, pero ahora utilizando como base DMAP (Experimento 2), pero de igual forma resultó en la ausencia de la formación del compuesto **36**, pero si la formación del dímero de propiolato de metilo **35**.

Por último, realizamos una prueba con las condiciones del primer experimento, pero ahora utilizando como disolvente al CH₂Cl₂, y en una atmósfera inerte (nitrógeno) durante 2 horas (Experimento 3). Desafortunadamente no se observó el consumo de la materia prima.

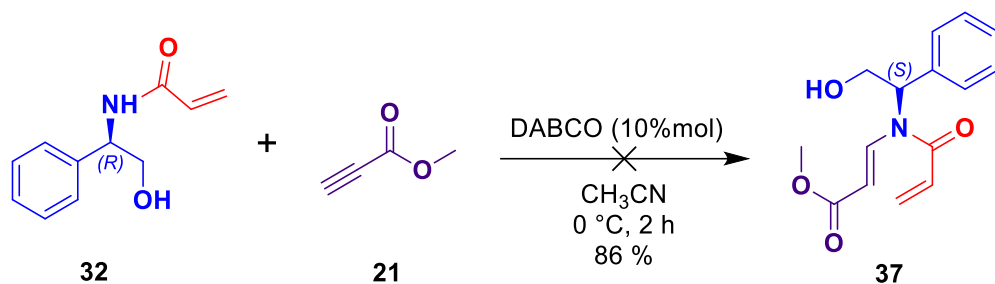
Es así que para los tres experimentos no se generó el β -enaminoéster deseado **36**, y en su lugar, solo se logró recuperar la acrilamida **31** y al dímero del propiolato de metilo **35** (Esquema 20, Tabla 2)

Experimento	Base	Eq.	Condiciones	Resultado	Rendimiento de 35
1	DABCO	0.1	CH ₃ CN, 24 h	No Rx	20 %
2	DMAP	1	CH ₃ CN, 24 h	No Rx	19 %
3	DABCO	0.1	CH ₂ Cl ₂ , 2 h, en atm inerte (nitrógeno).	No Rx	22 %

Tabla 2. Condiciones de reacción para síntesis del (*S,E*)-3-(*N*-(1-feniletíl)acrilamido)acrilato de metilo **36**

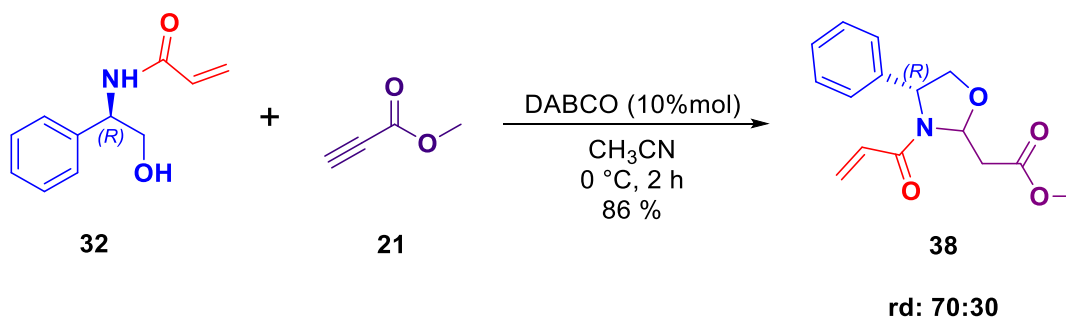
2.2.3 Síntesis del 2-((4*R*)-3-acriloil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo **38**

A pesar de los resultados anteriores, intentamos funcionalizar a la acrilamida **32** con el propiolato de metilo **21** con la misma metodología, en CH₃CN grado HPLC, en condiciones básicas catalizada con el DABCO. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 2 horas, tiempo en cual se comprobó por CCF (SiO₂, AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1) el consumo total de la materia prima. Posteriormente se evaporó el disolvente y después de purificar el crudo de la reacción por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:AcOEt 8:2) y de llevar a cabo los del análisis por RMN de ¹H y ¹³C, se concluyó que no se obtuvo al β -enaminoéster **37** planteado (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis del (*S,E*)-3-(*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)acrilamido)acrilato de metilo **37**

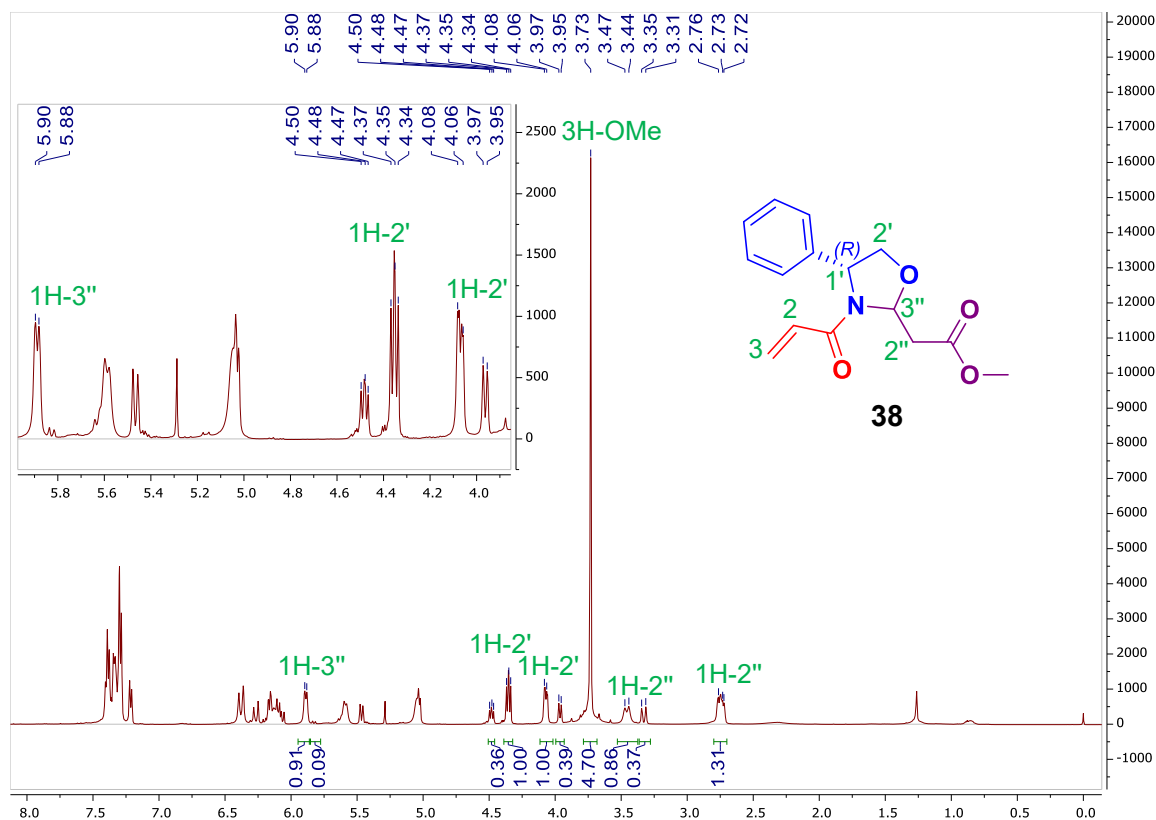
Al elucidar los espectros de RMN del compuesto formado se llegó a la conclusión de que se obtuvo la oxazolidina **38** con un rendimiento del 86 % y una relación diastereoisomérica del 70:30 (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis del 2-((*4R*)-3-acrilóil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo **38**

En el espectro de RMN-¹H en CDCl₃ de la oxazolidina **38** se observa la mezcla de los diastereoisómeros en una relación 70:30 determinada del crudo de la reacción. A continuación, se describen las señales más características del diastereoisómero mayoritario.

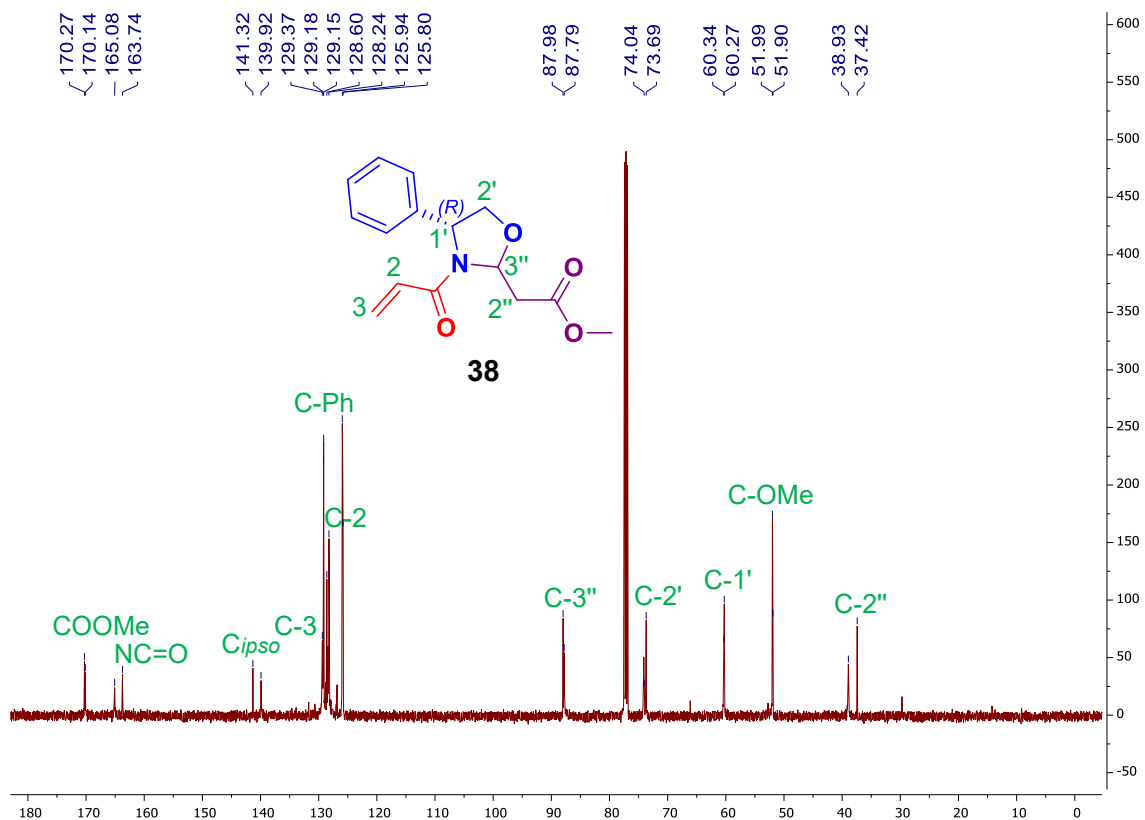
En 2.75 y 3.33 ppm se observan dos señales múltiples que integra cada una para 1H que se asignan a los H-2", en 3.73 ppm una señal simple que integra para 3H que corresponden al OMe, en 4.07 y 4.35 ppm se observan las señales que integran cada una para 1H asignadas a los H-2', en 5.88 ppm una señal múltiple que integra para 1H correspondiente al H-3". El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta y la descripción completa se describe en la parte experimental (Espectro 11).



Espectro 11. RMN-¹H (500 MHz en CDCl₃) de la oxazolidina **38**

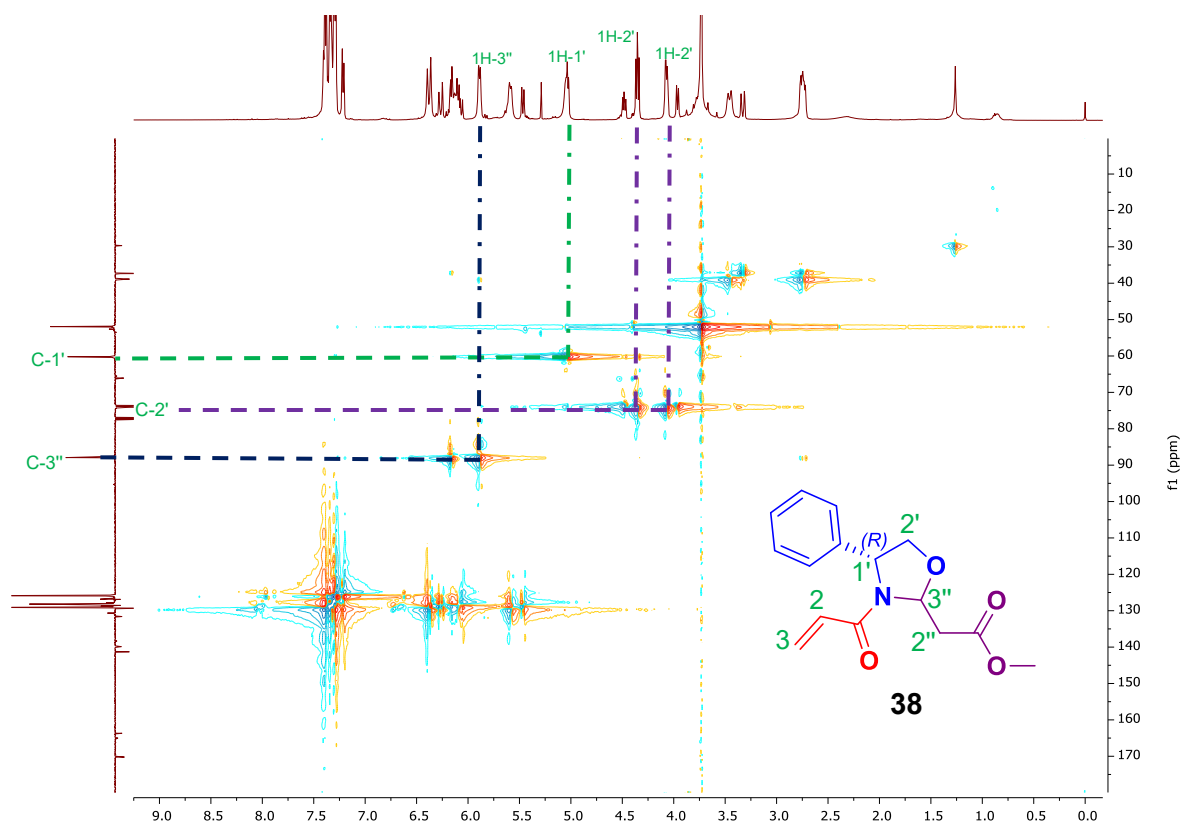
En el espectro de RMN-¹³C en CDCl₃ de la oxazolidina **38** se describen las señales características del diastereoisómero mayoritario.

En 37.4 ppm se observa una señal que corresponde para el C-2'', en 51.9 ppm la señal que pertenece al OMe, en 73.6 ppm la señal que corresponde al C-2', en 87.9 ppm la señal que pertenece al C-3'', la señal en 165.0 corresponde para el C=O de amida y la de 170.2 ppm la señal pertenece al C=O del éster. El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta y la descripción completa se describe en la parte experimental (Espectro 12).



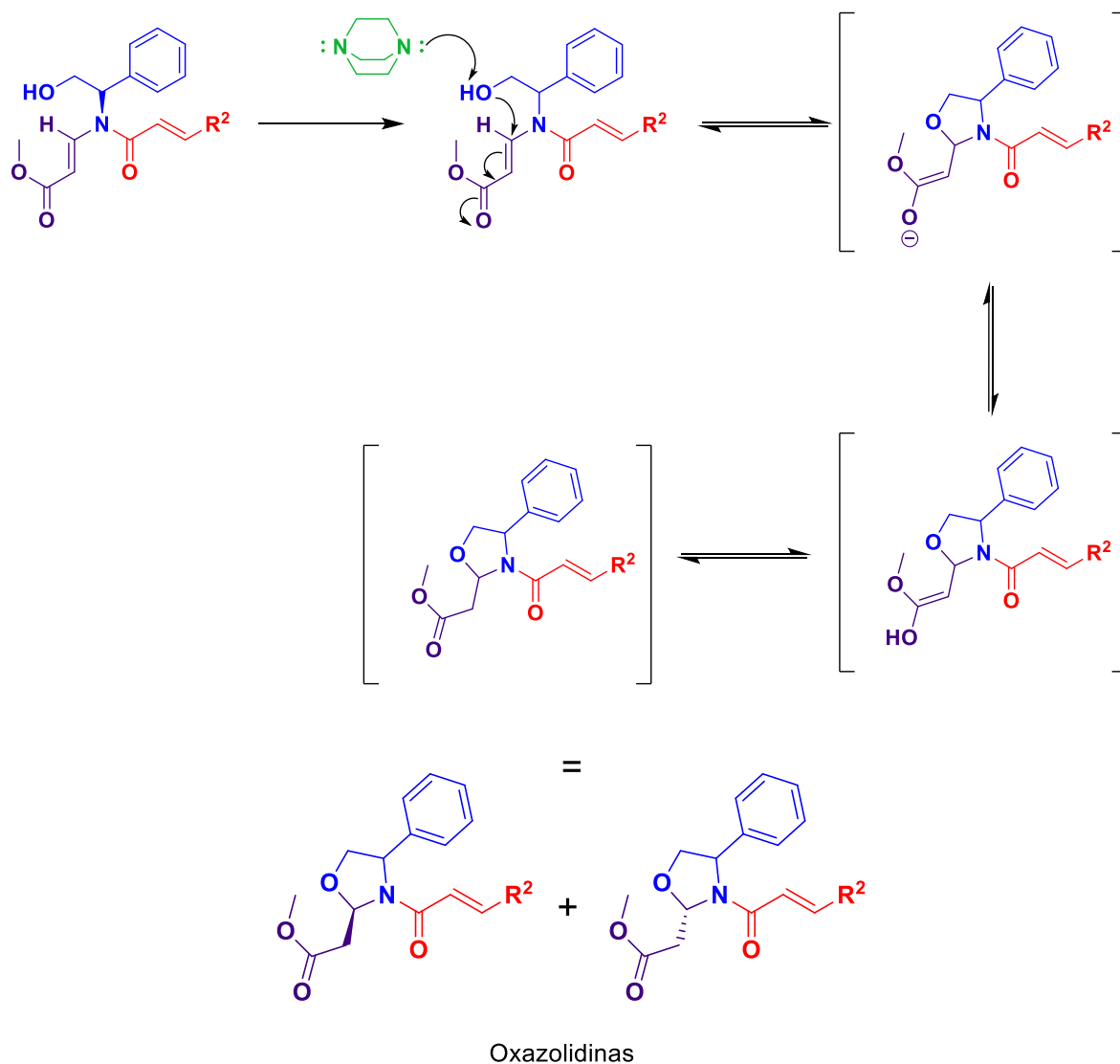
Espectro 12. RMN-¹³C (125 MHz en CDCl₃) de la oxazolidina **38**

En el espectro de RMN-HSQC en CDCl₃ de la oxazolidina **38**, la señal del C-1' en 60.2 ppm se intercepta con el H-1' en 5.04 ppm, la señal del C-2' en 73.6 ppm se intercepta con las dos señales de sus 2H, en 4.07 y 4.35 ppm respectivamente, y la señal del C-3'' en 87.9 ppm intercepta con su H-3'' en 5.88 ppm (Espectro 13).



Espectro 13. RMN-HSQC (en CDCl_3) de los diastereoisómeros de la oxazolidina **38**

De acuerdo con los resultados observados podemos explicar la formación de la oxazolidina **38** y no del β -enaminoéster esperado **37**, ya que en el medio de reacción si se debe formar el correspondiente β -enaminoéster, sin embargo, cuando se trata de las acrilamidas **30** y **31** que no poseen un grupo hidroxilo (-OH), el DABCO debe de capturar el hidrógeno beta del correspondiente β -enaminoéster y entonces sucede su descomposición mediante una reacción retro-Michael, por otro lado, con la acrilamida **32** derivada del (*R*)-2-fenilglicinol **28**, el DABCO reacciona primero con el H del grupo -OH, generando el correspondiente alcóxido que realiza un ataque nucleofílico sobre el átomo del C beta formando la oxazolidina **38** correspondiente (Esquema 24).

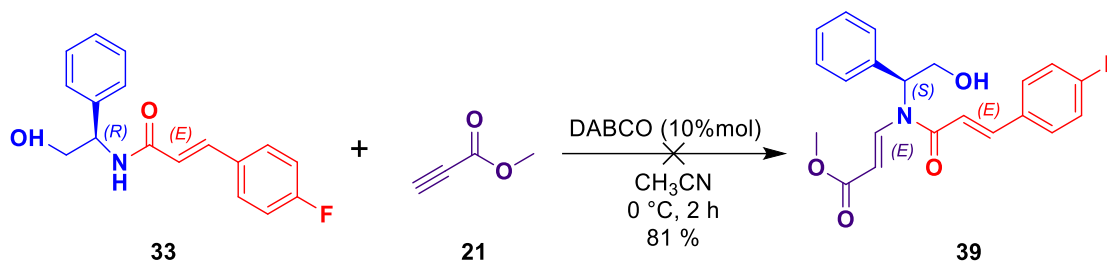


Esquema 24. Formación de la Oxazolidina

2.2.4 Síntesis del 2-((4S)-3-((E)-3-(4-fluorofenil)acrilóil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo 40

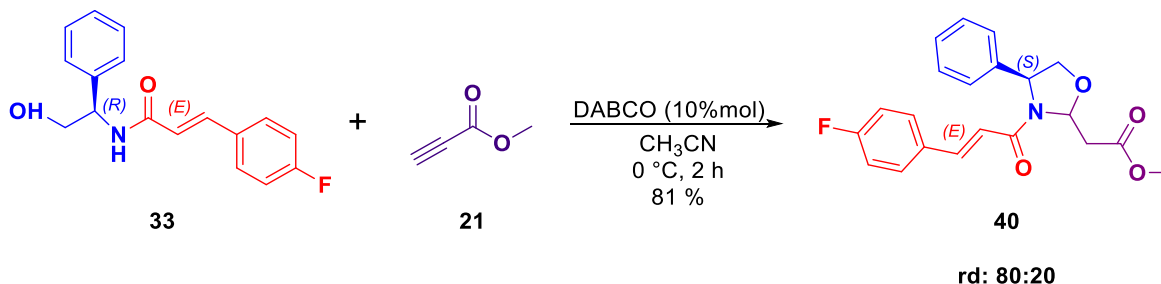
Finalmente, se llevó a cabo la reacción de la acrilamida **33** utilizando el mismo procedimiento, comenzando con la adición de esta con el propiolato de metilo **21** en CH_3CN grado HPLC, bajo condiciones básicas catalizadas con DABCO. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, tiempo en el cual se verificó el consumo total de la materia

prima mediante CCF (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 1:1). Luego, se evaporó el disolvente y tras purificar el crudo de la reacción mediante cromatografía en columna (SiO₂, Hexano:AcOEt 7:3) y llevar a cabo los análisis por RMN de ¹H y ¹³C, se determinó que no se formó el β-enaminoéster **39** (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis del (*E*)-3-((*E*)-3-(4-fluorofenil)-*N*-((*S*)-2-hidroxi-1-feniletil)acrilamido)acrilato de metilo **39**

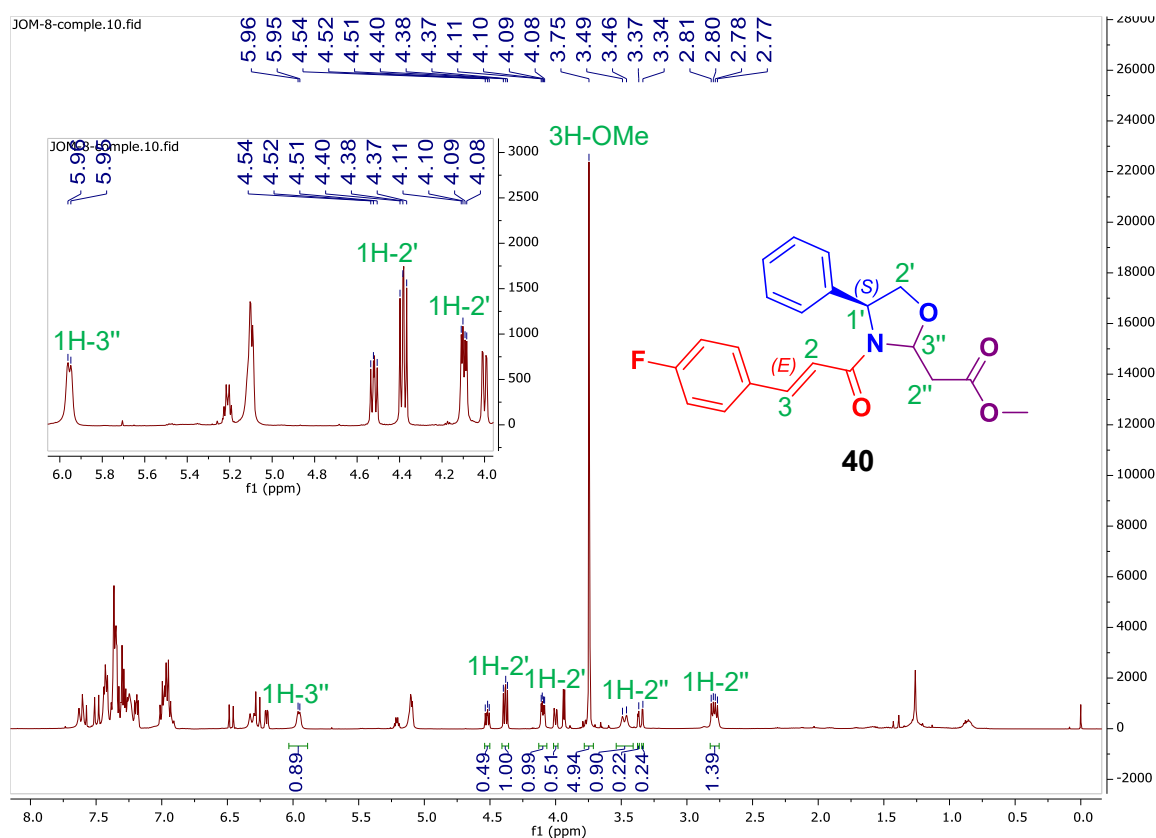
Después de analizar al compuesto puro por RMN se llegó a la conclusión de que se obtuvo la oxazolidina **40** con un rendimiento del 81 % (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis del 2-((4*S*)-3-((*E*)-3-(4-fluorofenil)acriloil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo **40**

En el espectro de RMN-¹H en CDCl₃ de la oxazolidina **40** se observa la mezcla de los diastereoisómeros en una relación 80:20 determinada del crudo de la reacción. A continuación, se describen las señales más características del diastereoisómero mayoritario.

En 2.79 y 3.49 ppm se observan dos señales múltiples que integra cada una para 1H que se asignan a los H-2'', en 3.75 ppm una señal simple que integra para 3H que corresponden al OMe, en 4.10 y 4.38 ppm se observan las señales que integran cada una para 1H asignadas a los H-2', en 5.96 ppm una señal múltiple que integra para 1H correspondiente al H-3''. El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta y la descripción completa se describe en la parte experimental (Espectro 14).

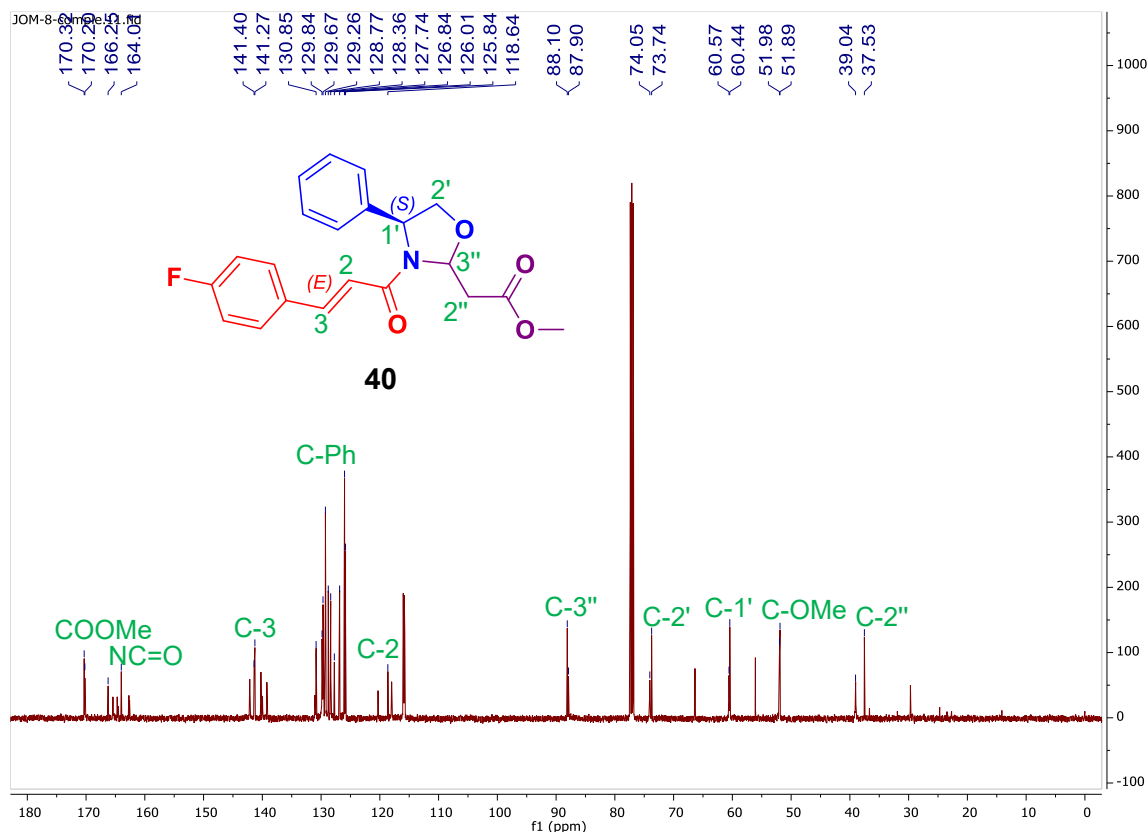


Espectro 14. RMN-¹H (500 MHz en CDCl₃) de la oxazolidina **40**

En el espectro de RMN-¹³C en CDCl₃ de la oxazolidina **40** se describen las señales más características del diastereoisómero mayoritario.

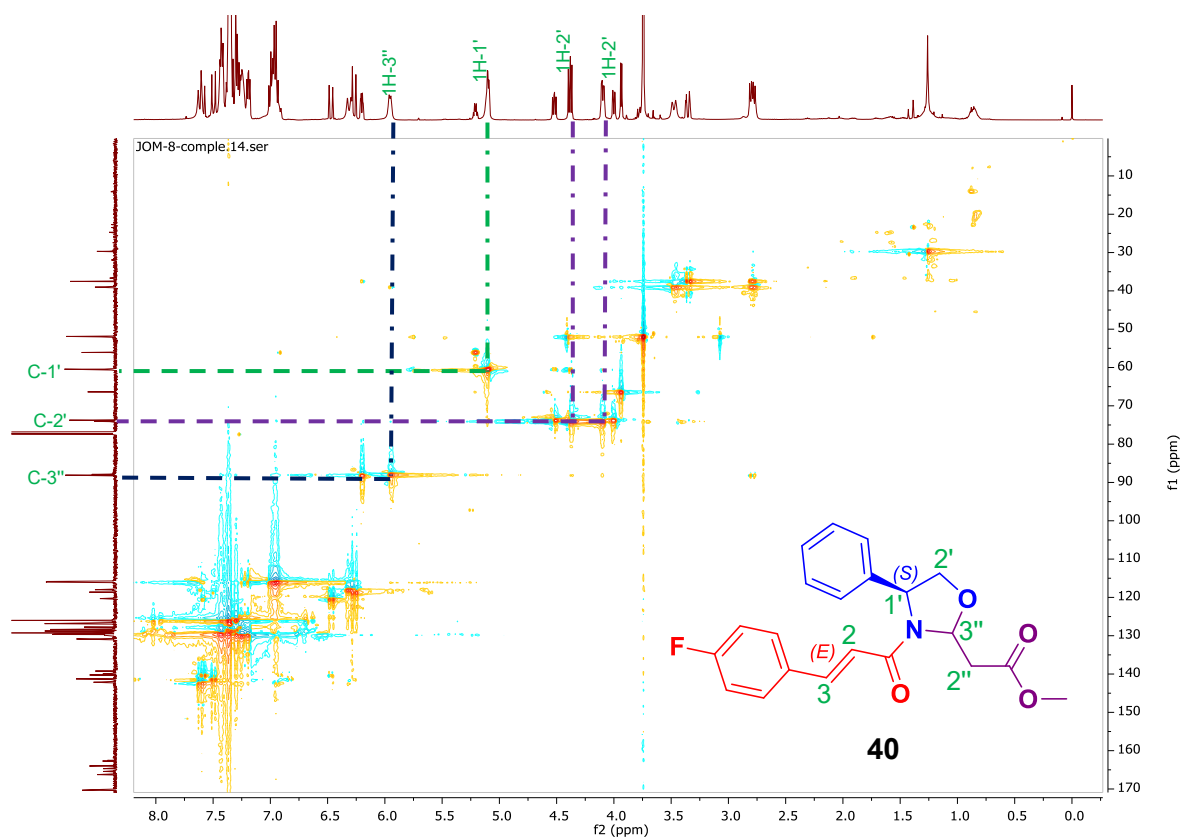
En 37.5 ppm se observa una señal que pertenece al C-2'', en 51.8 ppm la señal corresponde al OMe, en 73.7 ppm la señal corresponde al C-2', en 88.1 ppm la señal pertenece al C-3'', la señal en 166.2 ppm corresponde al C=O de amida y la señal en 170.3 ppm pertenece al

C=O del éster. El resto de las señales concuerda con la estructura propuesta y la descripción completa se describe en la parte experimental (Espectro 15).



Espectro 15. RMN-¹³C (125 MHz en CDCl₃) de la oxazolidina **40**

En el espectro de RMN-HSQC en CDCl₃ de la oxazolidina **40**, la señal del C-1' en 60.4 ppm se intercepta con el H-1' en 5.10 ppm, la señal del C-2' en 73.7 ppm se intercepta con las dos señales de sus 2H, en 4.10 y 4.38 ppm respectivamente, y la señal del C-3'' en 88.1 ppm intercepta con su H correspondiente en 5.96 ppm, volviendo a confirmar la ciclación que se obtuvo (Espectro 16).



Espectro 16. RMN-HSQC (en CDCl_3) de los diastereoisómeros de la oxazolidina **40**

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Conclusiones

Se logro desarrollar una metodología eficaz para la síntesis de las acrilamidas a partir de una solución de amina primaria con CH_2Cl_2 y K_2CO_3 con el cloruro de acrililoilo **21** en agitación a temperatura ambiente. Se establecieron las condiciones de reacción para funcionalizar a las acrilamidas derivadas del *R*-(-)-2-fenilglicinol, de dicho proceso se obtuvieron las oxazolidinas **38** y **40**, como mezclas diastereoisoméricas en buenos rendimientos químicos.

3. PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

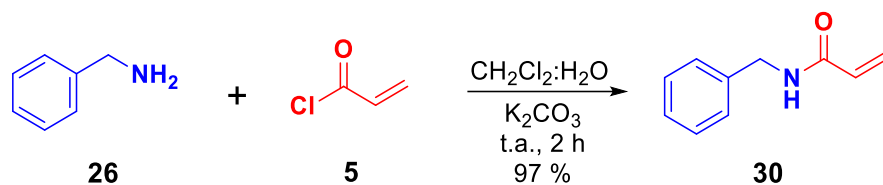
3.1 Generalidades

Los espectros de RMN se obtuvieron con un espectrómetro marca Bruker Avance III (500 MHz), utilizando como referencia interna TMS. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes:

Tipo de Señal	
s	Simple
d	Doble
dd	Doble de Doble
t	Triple
c	Cuádruple
q	Quíntuple
m	Múltiple

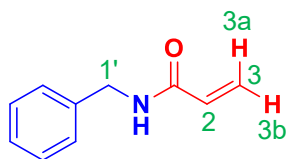
Se emplearon reactivos de calidad analítica, los cuales se utilizaron sin requerir una etapa de purificación adicional. Asimismo, todos los disolventes utilizados fueron sometidos a purificación y secado siguiendo los procedimientos descritos en la literatura científica.

3.2 *N*-bencilacrilamida **30**



Para la obtención de la acrilamida **30** se preparó una solución de bencilamina **26** (0.2 g, 1.86 mmol) en 2 mL de CH_2Cl_2 , posteriormente se adicionó una solución de K_2CO_3 (0.386 g, 2.79 mmol, en 2 mL de agua). Después se agregaron gota a gota 0.166 mL de cloruro de acrililoilo **5** (0.185 g, 2 mmol). La mezcla de reacción estuvo en agitación a temperatura ambiente por 2 horas, tiempo en el cual se observó por CCF (SiO_2 , Éter de petróleo:AcOEt 1:1) el consumo de la materia prima. Posteriormente se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La acrilamida **30** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 97 %.

N-Bencilacrilamida



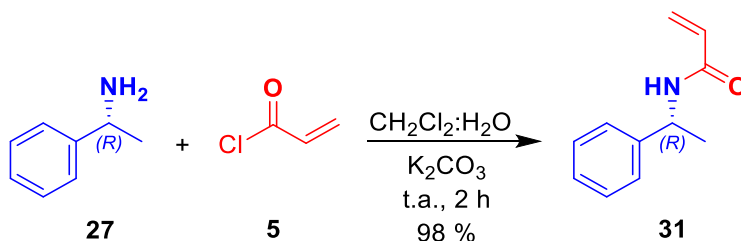
30

Rendimiento (%)	97
------------------------	----

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		J (Hz)
4.47	d, 2H, H-1'	5.6
5.64	dd, 1H, H-3a	10.2, 1.4
6.14	dd, 1H, H-2	10.2, 17.0
6.30	dd 1H, H-3b	17.0, 1.4
6.36	s, 1H, NH	-----
7.33	m, 5H, H-Ph	-----

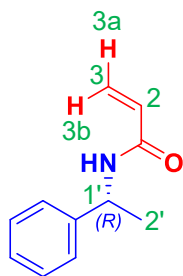
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm)	
43.6	C-1'
126.8	C-2
127.5-128.7	Ph
130.6	C-3
138.1	C _{ipso}
165.5	C=O

3.3 (*R*)-*N*-(1-feniletíl)acrilamida **31**



La preparación de la acrilamida **31** se realizó agregando (*R*)-(+)-feniletilamina **27** (0.2 g, 1.65 mmol) a 2 mL de CH_2Cl_2 , junto con una solución de K_2CO_3 (0.342 g, 2.47 mmol, en 2 mL de agua). Consecutivamente se adicionó gota a gota 0.148 mL de cloruro de aciloilo **5** (0.164 g, 1.81 mmol). La reacción se dejó en agitación por 2 horas a temperatura ambiente, y para confirmar que ya había finalizado la reacción se realizó una CCF (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 95:5). Después de eso se le realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Finalizando las extracciones, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó con el rotavapor. Se logró obtener la acrilamida **31** en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 98 %.

(R)-N-(1-Feniletil)acrilamida



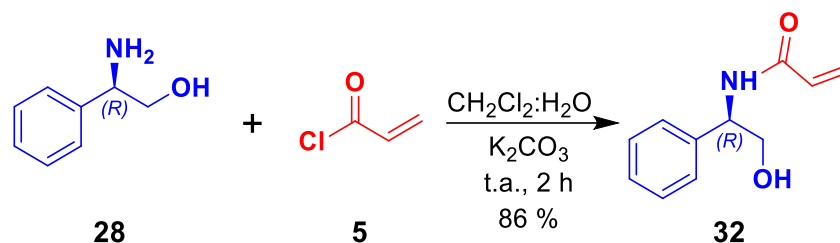
31

Rendimiento (%)	98
$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1, CH ₂ Cl ₂)	+169.71 °

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		J (Hz)
1.50	d, 3H, H-2'	7.0
5.20	q, 1H, H-1'	7.0
5.63	dd, 1H, H-3a	10.3, 1.4
6.05	s, 1H, NH	-----
6.10	dd, 1H, H-2	10.3, 17.0
6.29	dd, 1H, H-3b	17.0, 1.4
7.20-7.30	m, 5H, H-Ph	-----

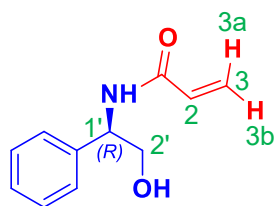
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm)	
21.6	C-2'
48.8	C-1'
126.6	C-3
126.3, 127.4-128.7	Ph
130.9	C-2
143.0	C _{ipso}
164.6	C=O

3.4 (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)acrilamida **32**



La obtención de la acrilamida **32**, se llevó a cabo preparando una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **28** (0.2 g, 1.45 mmol) con 2 mL de CH₂Cl₂, agregándole una solución de K₂CO₃ (0.302 g, 2.18 mmol, en 2 mL de agua). Después se agregó gota a gota 0.130 mL de cloruro de acrilóilo **5** (0.145 g, 1.60 mmol) de manera lenta. La reacción se quedó en agitación por 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se confirmó la finalización de la reacción por CCF (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 8:2). Posteriormente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Terminando las extracciones se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó con el rotavapor. La acrilamida **32** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 86 %.

(R)-N-(2-Hidroxi-1-feniletil)acrilamida



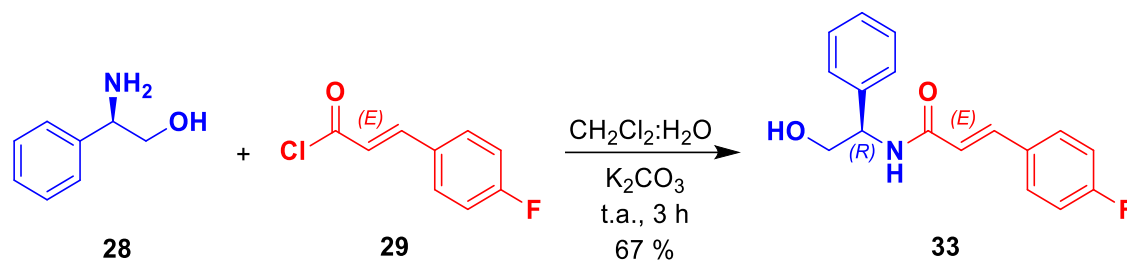
32

Rendimiento (%)	86
$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1, CH ₂ Cl ₂)	-118.97 °

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		J (Hz)
3.90	d, 2H, H-2'	5.0
5.11	dd, 1H, H-1'	5.0, 7.0
5.68	d, 1H, H-3b	11.5
6.16	dd, 1H, H-2	10.3, 17.0
6.30	d, 1H, H-3a	15.6
6.52	s, 1H, NH	-----
7.31	s, 5H, H-Ph	-----

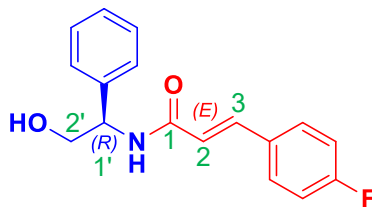
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm)	
56.0	C-1'
66.4	C-2'
126.7, 127.4	Ph
127.9	C-3
128.9	Ph
130.4	C-2
138.8	C _{ipso}
166.0	C=O

3.5 (*R,E*)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletil)acrilamida **33**



La preparación de la acrilamida **33** se realizó agregando (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **28** (0.250 g, 1.82 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂, junto con una solución de K₂CO₃ (0.377 g, 2.73 mmol, en agua 2 mL), dejando primero en agitación por 10 minutos, después se agregó el cloruro de 4-fluorofenil acrililoilo **29** (0.370 g, 2 mmol) en solución con 2 mL de CH₂Cl₂ gota a gota, dejando la reacción en agitación por 3 horas a temperatura ambiente. Se confirmó la finalización de la reacción a través de una CCF (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5). Posteriormente se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 15 mL). Para finalizar, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó con el rotavapor. La acrilamida **33** se obtuvo como un sólido blanco, consiguiendo un rendimiento del 67 %.

(R,E)-3-(4-Fluorofenil)-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acrilamida



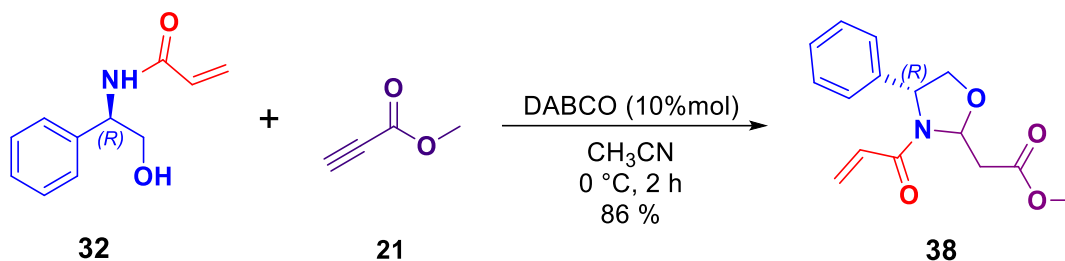
33

Rendimiento (%)	67
$[\alpha]_D^{20}$ (C = 1, CH ₂ Cl ₂)	+19.39 °

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		J (Hz)
2.51	s, 1H, OH	-----
3.95	d, 2H, H-2'	5.0
5.21	ddd, 1H, H-1'	5.0, 5.0, 7.0
6.41	d, 1H, H-3	15.6
6.63	d, 1H, NH	6.4
7.0-7.5	m, 9H, H-Ph	-----
7.60	d, 1H, H-2	15.6

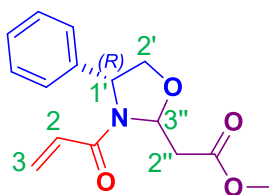
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm)	
56.2	C-1'
66.5	C-2'
115.8, 116.0	Ph
119.9	C-2
126.8-129.7	Ph
130.8	<i>Cipso</i>
138.9	<i>Cipso</i>
140.6	C-3
164.6	<i>Cipso</i>
166.3	C=O

3.6 2-((4*R*)-3-acriloil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo **38**



Para la obtención de la oxazolidina **38** se preparó una solución de la acrilamida **32** (0.1 g, 5.2 mmol) en 10 mL de CH₃CN, posteriormente se adiciono una solución de DABCO (10% mol, en 2 mL de CH₃CN) que se dejó por 10 minutos en agitación. Después se añade rápidamente 0.0698 mL de propiolato de metilo **21** (0.066 g, 7.853 mmol). La reacción estuvo en agitación a 0 °C por 2 horas. Transcurrido el tiempo, se confirmó la finalización de la reacción por CCF (SiO₂, CH₂Cl₂:AcOEt 1:1). Después el solvente se evaporó con el rotavapor a presión reducida. Cuando terminó el secado del disolvente, se realizó una cromatografía en columna al crudo de la reacción con SiO₂ como fase estacionaria y distintas mezclas de CH₂Cl₂:AcOEt como fase móvil para separar el DABCO. Una vez que se identificó la oxazolidina **38** (CH₂Cl₂:AcOEt 8:2) se le realizaron RMN-¹H y RMN-¹³C. La oxazolidina **38** se obtuvo como un sólido blanco, obteniéndolo con un rendimiento del 86 %.

2-((4*R*)-3-Aciloil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo



38

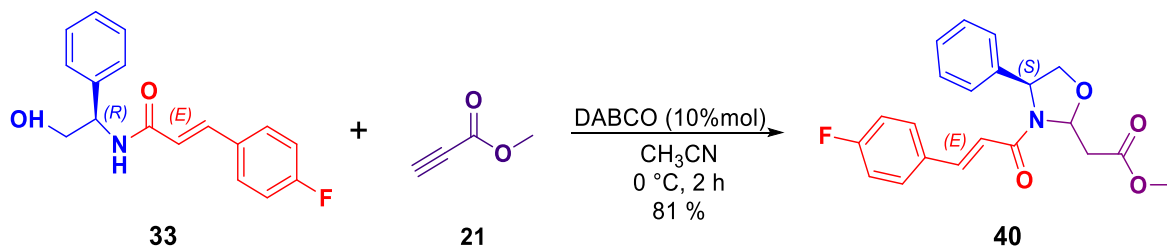
Rendimiento (%)	86
-----------------	----

RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃), δ (ppm)		J (Hz)
2.75	m, 1H, H-2''	-----
3.33	m, 1H, H-2''	-----
3.73	s, 3H, OMe	-----
4.07	dd, 1H, H-2'	9.0, 3.7
4.35	dd, 1H, H-2'	9.0, 6.6
5.04	m, 1H, H-1'	-----
5.58	d, 1H, H-3b	10.3
5.88	m, 1H, H-3''	-----
6.11	m, 1H, H-2	-----
6.40	d, 1H, H-3a	17.0
7.4-7.2	m, 5H, H-Ph	-----

RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃), δ (ppm)	
37.4	C-2''
51.9	C-OMe
60.2	C-1'
73.6	C-2'
87.9	C-3''
125.9-129.1	Ph
128.2	C-2
129.3	C-3
141.2	C _{ipso}

165.0	NC=O
170.2	COOMe

3.7 2-((4S)-3-((E)-3-(4-fluorofenil)acriloil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo **40**



La preparación de la oxazolidina **40** se realizó agregando la acrilamida **33** (0.1 g, 3.5 mmol) a 10 mL de CH₃CN, junto con una solución de DABCO (10% mol, en 2 mL de CH₃CN) dejándolo en agitación por 10 minutos. Posteriormente se agregaron 0.0468 mL de propiolato de metilo **21** (0.044 g, 5.26 mmol) de manera rápida. La reacción se dejó en agitación por 2 horas a 0 °C. Se confirmó la finalización de la reacción a través de una CCF (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5). La reacción se retiró y se evaporó con el rotavapor el CH₃CN a presión reducida. Para aislar el DABCO restante de la reacción, se continuo con una cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria al SiO₂ y como fase móvil distintas mezclas de Hexano:AcOEt. Una vez que se identificó la oxazolidina **40** (Hexano:AcOEt 70:30) se le realizaron RMN-¹H y RMN-¹³C. La oxazolidina **40** se obtuvo como un sólido blanco, obteniéndolo con un rendimiento del 81 %.

