



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DIAMINAS QUIRALES
DERIVADAS DE (S)-PROLINA CON POSIBLE ACTIVIDAD
ORGANOCATALÍTICA EN REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS
DE α -AMINACIÓN.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A
CARLOS ALBERTO CRUZ HERNÁNDEZ**

CUENTA 30201615-8

**DIRECTOR DE TESIS Dr. EUSEBIO JUARISTI Y COSÍO
ASESOR DE TESIS Dr. JOSÉ IGNACIO REGLA CONTRERAS**

México, D. F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo permitió la publicación de:

- J. Vargas-Caporalí, C. Cruz-Hernández, E. Juaristi, "Synthesis of Versatile Bifunctional Derivatives of Chiral Diamines Obtained Through Anchimerically Assisted Nucleophilic Substitution Reactions on Diastereomeric Phenylprolinols." *Heterocycles*, **2012**, *86*, 1275-1300.

Parte de estos resultados se presentaron en:

- 45° Congreso Mexicano de Química
J. Vargas-Caporalí, C. Cruz-Hernández, E. Juaristi, "*Síntesis y Caracterización de Diaminas Quirales Derivadas de la (S)-prolina con Potencial Utilidad como Organocatalizadores.*"
Riviera Maya, Quintana Roo, del 18 al 22 de septiembre de 2010.

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio 51 del Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional bajo la Dirección del Dr. Eusebio Juaristi y Cosío, la asesoría experimental y de redacción de tesis del Ing. Q. Jorge Vargas Caporalí y con la tutoría del Dr. José Ignacio Regla Contreras de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México. Se recibió el apoyo económico de la beca como Ayudante de Investigador Nacional Nivel III, Exp. 92 No. 6759 otorgada por el Sistema Nacional de Investigadores.

Dedico esta tesis, años de trabajo y esfuerzo a:

- A mi abuelo José Cruz[†], por ser mi mentor, por sus consejos y lecciones y por enseñarme que no hay mayor dicha que ejercer la profesión que se ama.
- A mis Padres Socorro y Juan por los consejos, regaños y palabras de aliento que siempre van conmigo. Por levantarme sólo las veces necesarias y motivarme en todo momento. Por los sacrificios realizados para que esto fuera posible. Gracias por la crianza y la confianza.
- A mis hermanos Oswaldo y Karen por los buenos y malos momentos, por hacer las veces de mi conciencia, por ser pilares insustituibles en mi crecimiento personal porque su dedicación y perseverancia son fuente de inspiración.
- A mi familia; tíos, primos y abuelos por su apoyo, cariño y confianza incondicionales. Gracias por ser esa familia unida y siempre preocupada por cada uno de sus integrantes.
- A mis hermanos de otra sangre Brenda, Arlen, Liuba, Omar, César, Israel, Jacob y Juan Por motivar mi camino, por su cariño y todos los años de amistad.

Agradecimientos

- Agradezco al Dr. Eusebio Juaristi y Cosío por la dirección de esta tesis, por permitir que forme parte de su grupo de investigación y por ser un ejemplo y una motivación para seguir mi desarrollo científico.
- Al Ingeniero Químico Jorge Vargas por su fuerte influencia en mi desarrollo académico y personal, por su apoyo en la redacción y revisión de esta tesis, por todo el conocimiento compartido, por su paciencia durante mis comienzos y sobre todo por su amistad.
- A los miembros del jurado por el tiempo e interés dedicados a la revisión de esta tesis y por sus acertadas recomendaciones.
- A mis compañeros y amigos de los laboratorios 19 y 51 del Departamento de Química del CINVESTAV; Gloria, Gabriela, Erika, Margarita, Elizabeth, Jorge, Alberto, Omar, Arturo y Carlos por sus consejos y recomendaciones.
- Al Dr. José Ignacio Regla y a la M. en C. Patricia Demare por la oportunidad de trabajar en su laboratorio y conducir mis pasos hacia la ciencia.
- Al M. en C. Manuel López por instruir mis primeros pasos y compartir conmigo el cariño a la química orgánica. Gracias por la buena amistad.
- A mis compañeros y amigos del L-9 de la UMIEZ; Manuel, Iván y Axel por sus enseñanzas.
- A mis amigos de generación, Berenice, Dulce, Marian, Marisol, Rodrigo, Adrián, Daniel, Jorge, Gabriel, Oscar y Jacobo por todos los buenos momentos.
- A los Profesores de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por sus enseñanzas y constante interés en el desarrollo profesional de los estudiantes.

ÍNDICE

❖ ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	VII
❖ ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	X
❖ INTRODUCCIÓN.....	XII
❖ FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	1
➤ Estereoquímica.....	2
➤ Descriptores Cahn-Ingold-Prelog.....	5
➤ Importancia de la Quiralidad.....	6
➤ Principios de la Síntesis Asimétrica.....	8
➤ Organocatálisis Asimétrica.....	10
➤ (S)-Prolina y sus Derivados en Organocatálisis.....	13
➤ Bibliografía.....	15
❖ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
❖ OBJETIVOS.....	18
❖ HIPÓTESIS.....	20
❖ MATERIALES Y REACTIVOS.....	21
❖ METODOLOGÍA.....	24
❖ CAPÍTULO 1: Síntesis de Diaminas Quirales Derivadas de (S)-Prolina Empleando el Grupo Protector Etoxicarbonilo.....	25
➤ Resumen.....	26
➤ Antecedentes.....	26
▪ Síntesis de Diaminas Vecinales a Partir de β -Aminoalcoholes.....	26
➤ Objetivo.....	30
➤ Resultados y Discusión.....	30
▪ Síntesis de β -Aminoalcoholes <i>N</i> -Alcoxicarbonil-Protegidos.....	30
▪ Reacción de Sustitución Nucleofílica Mediante la Formación de Mesilato para la Obtención de Azidas Diastereoméricas.....	33
▪ Reacción de Reducción del Grupo Azido en (S,S)- y (S,R)- 8 Mediante Hidrogenación Catalítica y Ensayos de Remoción del Grupo Etoxicarbonilo.....	35
➤ Conclusiones.....	38
➤ Bibliografía.....	39
❖ CAPÍTULO 2: Síntesis de Diaminas Quirales Derivadas de la (S)-Prolina <i>N</i> -Bencilada... 41	41
➤ Resumen.....	42
➤ Antecedentes.....	42
➤ Objetivo.....	48
➤ Resultados y Discusión.....	48
▪ Síntesis de las Azidas Precursoras de las Diaminas Deseadas Vía una Reacción <i>S_N1b</i> : Reacción de las Clorofenilpiperidinas derivadas de los carbinolos enantiopuros (S,S)- y (S,R)- 14	48
▪ Caracterización de las Azidas (S,S)-, (S,R)- 16 y (R,R)- 17 Mediante Experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de una y dos Dimensiones....	51
▪ Confirmación de la Configuración Mediante Análisis de Difracción de Rayos X.....	65

▪ Síntesis de los Derivados Propuestos Mediante Reacciones en el Nitrógeno Exocíclico	67
▪ Remoción del Grupo Bencilo	69
➤ Conclusiones	72
➤ Bibliografía.....	74
❖ CAPÍTULO 3: Evaluación de las Diaminas Derivadas de la (S)-Prolina como Catalizadores	77
➤ Resumen	78
➤ Introducción	78
▪ Importancia de las Aminas	78
▪ Síntesis Enantioselectiva de Aminas	80
▪ Basicidad de las Aminas	83
➤ Objetivo	86
➤ Resultados y discusión	87
➤ Conclusiones	95
➤ Bibliografía.....	97
❖ CONCLUSIONES GENERALES	98
❖ PARTE EXPERIMENTAL	100

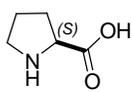
Abreviaturas y Acrónimos.

(-)	Levógiro	Cbz	Benzoxycarbonilo
(+)	Dextrógiro	CbzCl	Cloroformiato de bencilo
(E)	Entgegen	CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
(R)	Rectus	CCD	Cromatografía en capa delgada
(S)	Sinister	CDCl ₃	Cloroformo deuterado
(Z)	Zusammen	COSY	Correlation Spectroscopy
Å	Ángstrom	<i>d</i>	Dextrógiro
Ac	Acetilo	d	Doblete
ac.	Acuoso	D ₂ O	Óxido de deuterio
AcCl	Cloruro de acetilo	DAADs	Dialquilazodicarboxilatos
AcOEt	Acetato de Etilo	dd	Doble de doble
AcOH	Ácido acético	ddd	Doble de doble de doble
Anal. Calc.	Análisis elemental calculado por combustión	DIBAL	Hidruro de di- <i>iso</i> -butilaluminio
APT	Attached Proton Test	DMF	Dimetilformamida
Ar	Arilo	DMSO	Dimetilsulfóxido
ArSO ₂ Cl	Cloruro de arilsulfonilo	DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
atm	Atmósfera(s)	E	Energía
BH ₃ ·DMS	Complejo borano-dimetilsulfuro	ee	Exceso enantiomérico
Bn	Bencilo	EN	Electronegatividad
BnBr	Bromuro de bencilo	equiv.	Equivalentes
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	Et	Etilo
Boc ₂ O	Bicarbonato de di- <i>ter</i> -Butilo	Et ₂ O	Éter etílico
br	Ancha (broad)	Et ₃ N	Trietilamina
Cat.*	Catalizador quiral	EtOH	Etanol
		eV	Electron-Volts

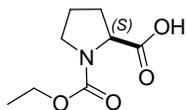
FT	Transformada de Fourier	mmHg	Milímetros de mercurio
g	Gramos	mmol	Milimol(es)
GP	Grupo protector	mol	Mol(es)
h	Hora(s)	MsCl	Cloruro de metansulfonilo
Hex	Hexano	MW	Microondas
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy	n.d.	No determinado
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital	<i>n</i> -BuLi	Butil litio
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución	neat	Libre de disolvente
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy	nm	Nanómetro
Hz	Hertz	p.e.	Punto de ebullición
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propilo	p.f.	Punto de fusión
IR	Infrarrojo	P/P	Concentración porcentual peso- Peso
<i>J</i>	Constante de acoplamiento	pH	-log[H ⁺]
K-selectride	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de potasio	Ph	Fenilo
<i>l</i>	Levógiro	Ph-N=C=S	Reactivo de Edman
M	Molar	<i>pK</i> _a	-log[<i>K</i> _a]
m	Masa	ppm	partes por millon
m/z	Relación masa-carga	psi	Libra por pulgada cuadrada
Me	Metilo	<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo
MeOH	Metanol	<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
MHz	Megahertz	<i>R</i> [‡]	Estado de transición de configuración (<i>R</i>)
min.	Minuto(s)	Rac.	Racémico
mL	Mililitros	rd	Relación diastereomérica
mm ³	Milímetros cúbicos	re	Relación enantiomérica
		RMN	Resonancia Magnética Nuclear

s	Singulete	ΔS	Cambio de entropía
S [‡]	Estado de transición de configuración (S)	ΔS^{\ddagger}	Entropía de activación
s-BuLi	sec-Butil litio	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$	Diferencia de energías de activación
S _N 1	Sustitución Nucleofílica Unimolecular		
S _N 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular		
S _N i	Sustitución Nucleofílica Interna		
t	Tiempo		
t.a.	Temperatura ambiente		
t-Bu	ter-Butilo		
td	Triple de dobles		
THF	Tetrahidrofurano		
TMS	Tetrametilsilano		
TMSN ₃	Trimetilsililazida		
TOF	Tiempo de vuelo (time of fly)		
Tol	Tolueno		
ROESY	Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy		
Ts	Toluensulfonilo (tosilo)		
UV	Ultravioleta		
V	Volumen		
V/V	Concentración porcentual volumen-volumen		
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana		
δ_C	Desplazamiento químico de carbono		
δ_H	Desplazamiento químico de hidrógeno		

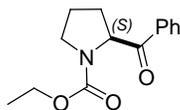
ÍNDICE DE COMPUESTOS.



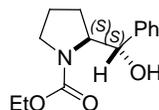
(S)-prolina
(S)-1



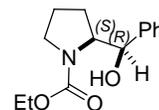
(S)-2



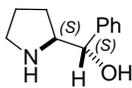
(S)-3



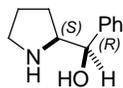
(S,S)-4



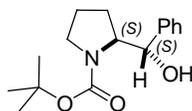
(S,R)-4



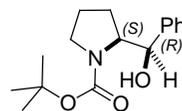
(S,S)-4(a)



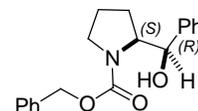
(S,R)-4(a)



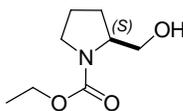
(S,S)-4(b)



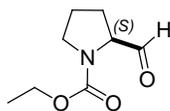
(S,R)-4(b)



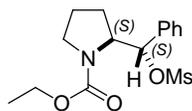
(S,R)-4(c)



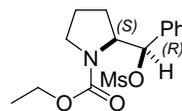
(S)-5



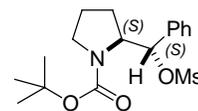
(S)-6



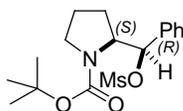
(S,S)-7



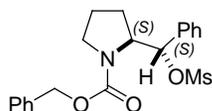
(S,R)-7



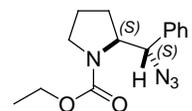
(S,S)-7(b)



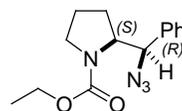
(S,R)-7(b)



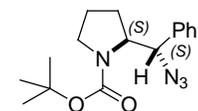
(S,S)-7(c)



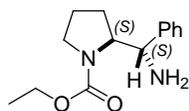
(S,S)-8



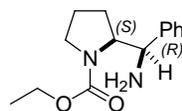
(S,R)-8



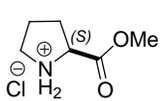
(S,S)-8(b)



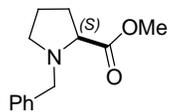
(S,S)-9



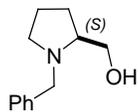
(S,R)-9



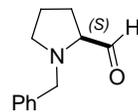
(S)-10



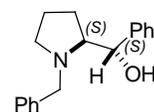
(S)-11



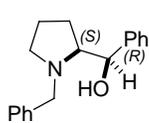
(S)-12



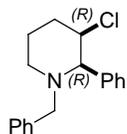
(S)-13



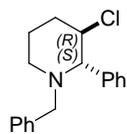
(S,S)-14



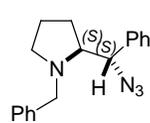
(S,R)-14



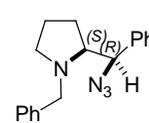
(R,R)-15



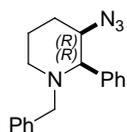
(S,R)-15



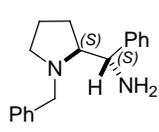
(S,S)-16



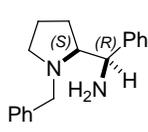
(S,R)-16



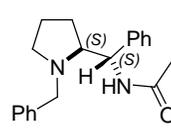
(R,R)-17



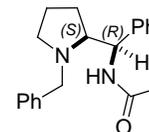
(S,S)-18



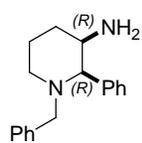
(S,R)-18



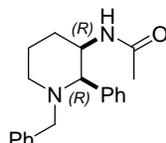
(S,S)-19



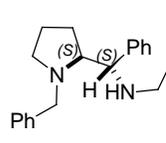
(S,R)-19



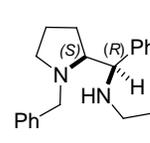
(R,R)-20



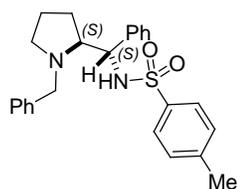
(R,R)-21



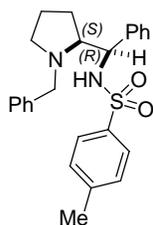
(S,S)-22



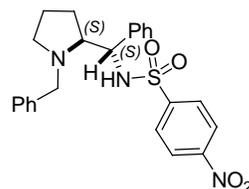
(S,R)-22



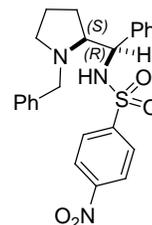
(S,S)-23



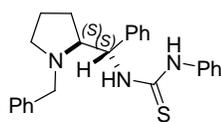
(S,R)-23



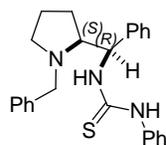
(S,S)-24



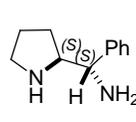
(S,R)-24



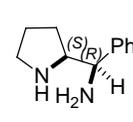
(S,S)-25



(S,R)-25



(S,S)-26



(S,R)-26

INTRODUCCIÓN.

Aunque los avances actuales en materia de *síntesis orgánica* facilitan la obtención de una gran diversidad de compuestos, las rutas sintéticas empleadas convencionalmente para obtener productos quirales aún suelen dar lugar a mezclas racémicas. Esto último es considerado cada vez menos conveniente, pues el rendimiento químico máximo que se podría lograr para un estereoisómero deseado es del 50%. Por esta razón, una de las áreas de la química orgánica con mayor desarrollo en los últimos años es la *catálisis asimétrica*, ya que ésta permite obtener diversos compuestos enantioméricamente puros con valor agregado tales como fármacos, vitaminas, aditivos alimenticios, entre otros⁽¹⁾.

Básicamente, existen tres tipos de catalizadores empleados en *síntesis asimétrica*: 1) las enzimas, 2) los complejos metálicos de coordinación y 3) los *organocatalizadores*. La *organocatálisis* consiste en el empleo de moléculas orgánicas quirales de tamaño moderado como catalizadores. El auge de estos catalizadores se debe a que generalmente no se requieren condiciones especiales de reacción (atmósfera inerte, disolventes anhidros, regulación del pH) a diferencia de los complejos de coordinación y las enzimas^(2,3).

El aminoácido natural (*S*)-prolina es un ejemplo de organocatalizador por excelencia, ya que gracias a su bifuncionalidad puede actuar como ácido o base. Por un lado el nitrógeno pirrolidínico le confiere una gran capacidad de funcionar ya sea como base de Lewis o actuar como nucleófilo; favoreciendo así la catálisis vía un ión iminio o enamina (Fig. 1). Así también, el fragmento de ácido carboxílico permite llevar a cabo transformaciones químicas mediante la formación de enlaces de hidrógeno⁽⁴⁾.

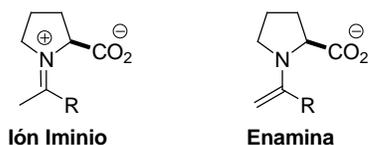


Figura 1. Modos de acción de la prolina como organocatalizador.

La síntesis de diaminas quirales derivadas de la (*S*)-prolina ha despertado gran interés debido a la posibilidad de emplear estos compuestos como organocatalizadores. En el campo de la organocatálisis se han utilizado diaminas sintetizadas a partir de la (*S*)-prolina

en reducciones enantioselectivas de cetonas proquirales⁽⁵⁻⁷⁾. Estas diaminas, a diferencia de los correspondientes aminoalcoholes análogos^(8,9), proporcionan una mayor funcionalización a través del grupo amino no pirrolidínico, lo cual facilita la síntesis de nuevos compuestos con posible actividad organocatalítica en la reacción aldólica, adición de Michael-aminación, reacción de Mannich, etc. (Fig. 2).

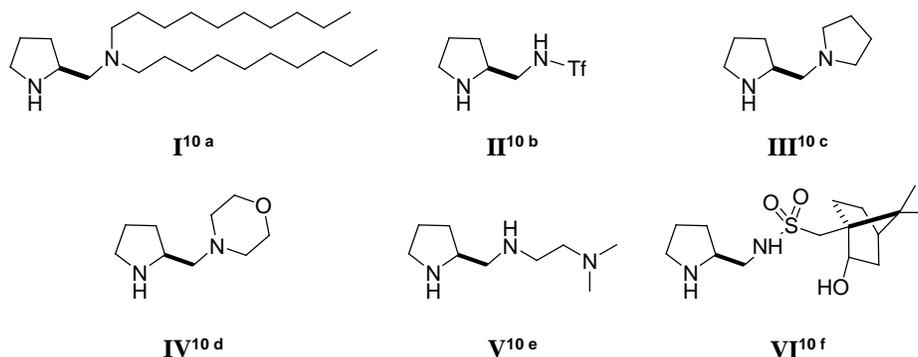
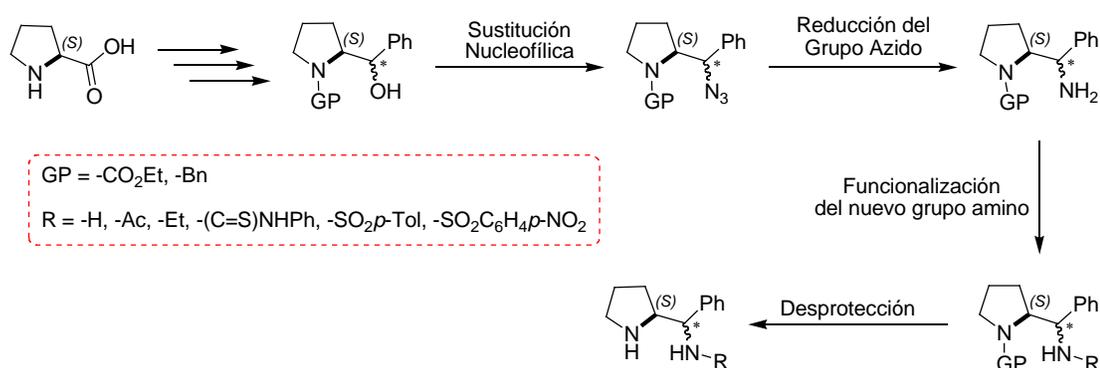


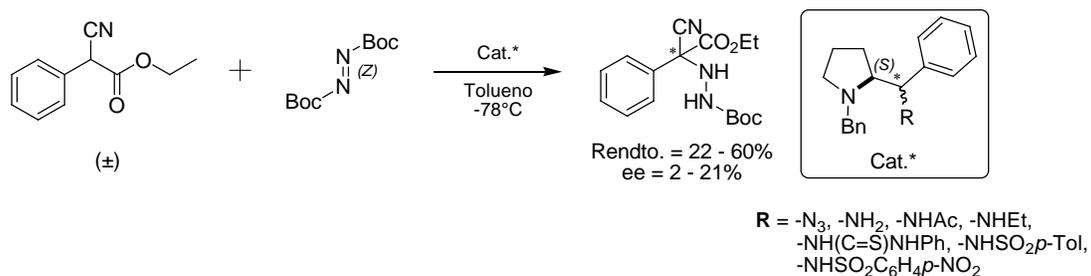
Figura 2. Ejemplos de diaminas quirales derivadas de la (S)-prolina empleadas como organocatalizadores⁽¹⁰⁾.

Este proyecto se enfoca en la síntesis, caracterización y funcionalización de nuevas diaminas quirales derivadas de la (S)-prolina, con el objetivo de obtener nuevos derivados con potencial actividad organocatalítica. Para ello, se probaron los grupos etoxicarbonilo y bencilo como protectores del nitrógeno pirrolidínico. Esta protección facilitó las transformaciones adecuadas, aunque la remoción fue difícil una vez lograda la obtención de las diaminas (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis general de las diaminas derivadas de (S)-prolina.

Por otro lado, los nuevos compuestos quirales obtenidos fueron probados, como organocatalizadores, en la reacción de α -aminación de α -fenil- α -cianoacetato de etilo, utilizando como electrófilo al azodicarboxilato de di-*ter*-butilo, obteniéndose rendimientos moderados con bajos excesos enantioméricos (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de α -aminación organocatalizada.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS.

ESTEREOQUÍMICA.

En química es esencial el conocimiento exacto de la estructura molecular de los compuestos, ya que de ésta dependerán las propiedades físicas, químicas, e incluso su interacción con los sistemas vivos. Por lo anterior, un químico debe estar totalmente seguro de la composición, conectividad, configuración y conformación de las moléculas bajo su estudio, pues existen moléculas que están compuestas del mismo tipo y número de átomos (misma composición) pero que difieren en su conectividad, es decir, en la forma en la que se enlaza cada átomo. A estas sustancias se les denomina *isómeros* y aunque sus fórmulas moleculares sean exactamente las mismas, presentan diferentes propiedades físicas y químicas. Un ejemplo de este tipo de isómeros son el etanol y el éter metílico, cuya fórmula molecular es C_2H_6O pero cuya estructura y propiedades son diferentes⁽³⁾ (Fig. 1).

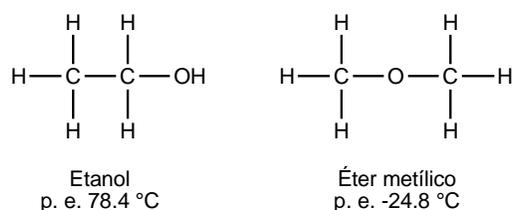


Figura 1. Estructura de los isómeros constitucionales etanol y el éter metílico, el primero reacciona violentamente con sodio metálico mientras que el segundo no.

No obstante, éste no es el único tipo de isomería, pues existen moléculas con la misma constitución y conectividad y a pesar de ello distintas. Por ejemplo, Engelhard encontró que el ácido α -hidroxipropiónico (ácido láctico) aislado por Scheele de la leche agria en 1780 rota el plano de la luz polarizada hacia la izquierda mientras que el encontrado en 1807 por Berzelius en los tejidos musculares lo hace a la derecha.

Este tipo de observaciones condujeron a que en 1874 Le Bel y Van't Hoff propusieran que las moléculas muestran actividad óptica debido a que presentan átomos de carbono sustituidos con 4 ligantes diferentes, orientados hacia las esquinas de un tetraedro en cuyo centro está situado el átomo de carbono con dichos sustituyentes^(3, 11) (Fig. 2).

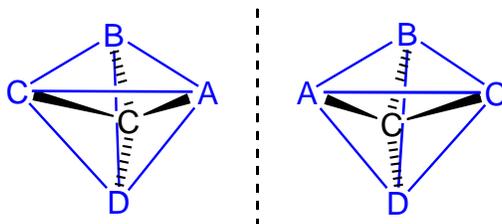


Figura 2. Estructura tetraédrica de un carbono con 4 ligandos distintos. Nótese que las estructuras guardan una relación de imagen especular.

De la figura 2 también es evidente que ambas estructuras guardan una relación de imágenes en el espejo que no son superponibles. A este tipo de moléculas se les denomina *quirales*, palabra que deriva del vocablo griego *quiros* (mano) y se emplea para describir objetos que presentan una relación de imágenes en el espejo que no son superponibles (la misma situación que se presenta en nuestras manos).

Así, al tipo de isómeros que presentan la misma constitución y conectividad pero que difieren en la orientación en el espacio de algunos de sus átomos se les denomina *estereoisómeros* y son estudiados por la *Estereoquímica*, el área de la química dedicada al estudio tridimensional de las moléculas.

Los estereoisómeros se pueden dividir en dos grupos: 1) los *isómeros conformacionales*, los cuales se pueden interconvertir por rotación en torno a un enlace σ , y 2) los *isómeros configuracionales* que pueden dividirse a su vez en dos subclases: a) los *isómeros geométricos*, en los que la orientación restringida debido a un anillo o un enlace múltiple determina la disposición espacial de los átomos y b) los *isómeros ópticos*, que difieren en la relación tridimensional de los sustituyentes en torno a uno o más átomos. Dentro de esta última categoría se encuentran los *enantiómeros* y los *diastereoisómeros*. La figura 3 muestra la clasificación de los tipos de isomería⁽¹²⁾.

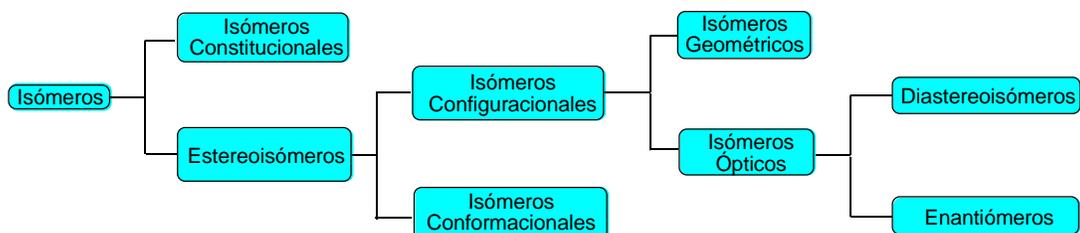


Figura 3. Clasificación de los isómeros.

Los enantiómeros son el tipo de estereoisómeros que se caracterizan por ser imágenes especulares no superponibles entre sí. Generalmente esta característica se debe a la presencia de un carbono tetraédrico con cuatro sustituyentes diferentes denominado centro estereogénico, aunque esto no es una condición, pues existen diversos bifenilos y espiranos que son quirales a pesar de no poseer un átomo de carbono asimétrico⁽³⁾ (Fig. 4).

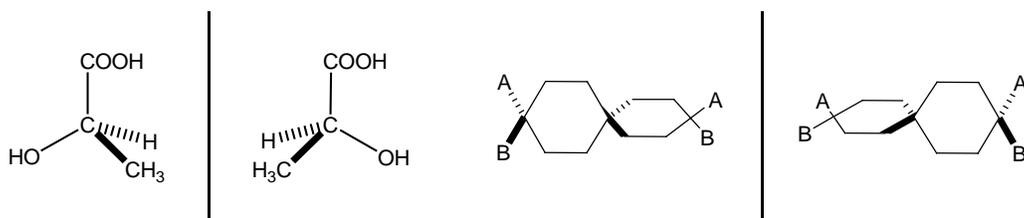


Figura 4. Ejemplo de un par de enantiómeros con un carbono tetraédrico unido a cuatro sustituyentes distintos (ácido *d* y *l*-hidroxipropiónicos) y un par de enantiómeros sin carbono con estas características (espiranos).

Además del carbono, existen otros átomos capaces de inducir quiralidad, como por ejemplo el azufre en los sulfóxidos y sales de sulfonio, el nitrógeno en los anillos tensionados pequeños como las aziridinas y en moléculas donde el nitrógeno está tetra-coordinado como en las sales de amonio o en los *N*-óxidos, así como algunos compuestos con silicio, fósforo y arsénico^(12, 13) (Fig. 5).

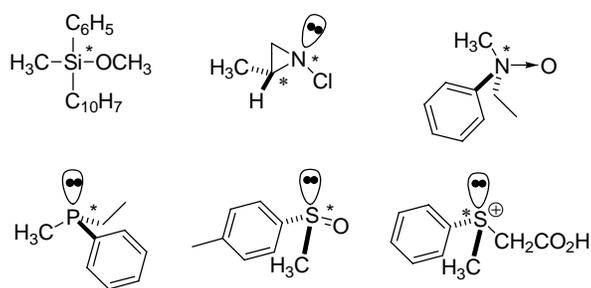


Figura 5. Ejemplos de moléculas quirales con átomos estereogénicos diferentes al carbono.

Los enantiómeros al tener la misma constitución y conectividad poseen las mismas propiedades físicas (punto de fusión, punto de ebullición, solubilidad, densidad, acidez, etc.), químicas (reactividad) y termodinámicas (energía libre, entalpía, entropía, etcétera); lo que complica el aislamiento o la síntesis de sólo uno de ellos. No obstante, este tipo de

moléculas presentan diferencias en ambientes quirales, tales como los sistemas vivos y la luz polarizada.

Por otra parte, los diastereómeros se definen como los estereoisómeros que no son imágenes especulares y pueden ser ya sea isómeros *cis-trans* (alquenos) o compuestos que contienen dos o más centros de quiralidad. Los estereoisómeros generalmente tienen propiedades físicas, químicas y termodinámicas diferentes (Fig. 6), por lo que en contraste con los enantiómeros pueden ser separados por métodos físicos ordinarios como la destilación, la recristalización y la cromatografía⁽¹³⁾.

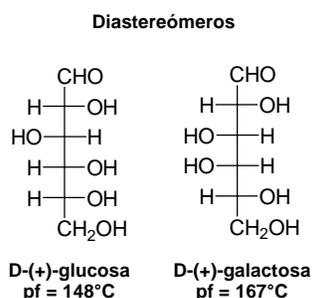


Figura 6. Ejemplo ilustrativo de diastereómeros.

DESCRIPTORES CAHN-INGOLD-PRELOG.

En 1956 R. S. Cahn, C. K. Ingold y V. Prelog propusieron el sistema de nomenclatura *S/R* para diferenciar entre un par de enantiómeros. En este sistema se asigna una prioridad a cada uno de los cuatro sustituyentes en torno al átomo estereogénico, una vez hecho esto, la molécula se observa desde el lado opuesto al grupo de menor prioridad y entonces se observa en qué dirección se pasa del grupo de mayor prioridad al segundo y al tercero. Si la dirección es en el sentido de las manecillas del reloj entonces la configuración es (*R*), del latín *rectus* (derecha); cuando el sentido es opuesto al giro de las manecillas del reloj entonces la configuración asignada es (*S*) del latín *sinister* (izquierda)⁽³⁾ (Fig. 7).

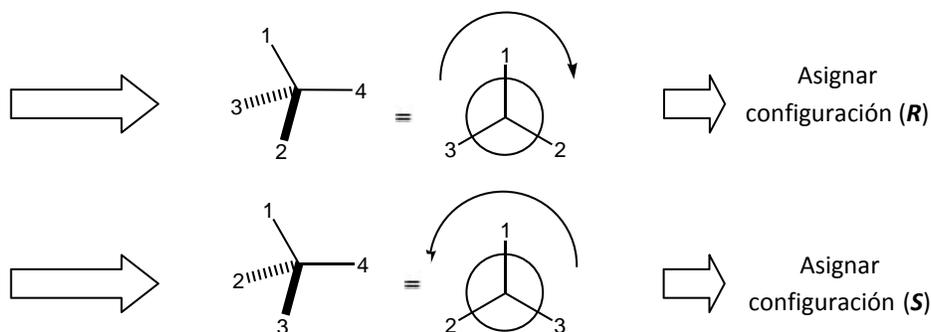


Figura 7. Determinación de la configuración (R) ó (S).

Las reglas para asignar las prioridades a los sustituyentes se pueden condensar en:

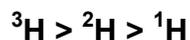
- a) El átomo directamente unido al átomo estereogénico de mayor número atómico obtiene mayor prioridad, ejemplo:



- b) En caso de haber más de un sustituyente con el mismo número atómico en el átomo directamente enlazado al carbono estereogénico, se consideran los sustituyentes de dichos átomos, ejemplo:



- c) Los enlaces dobles y triples se duplican o triplican según sea el caso; de esta forma el grupo formilo tendrá precedencia ante un grupo alquilhidroxílico, o el grupo fenilo ante un segmento olefínico.
- d) En presencia de isótopos, aquel con mayor masa atómica tiene prioridad, ejemplo:



IMPORTANCIA DE LA QUIRALIDAD.

Generalmente los ambientes quirales son capaces de diferenciar entre uno y otro estereoisómero. Por ejemplo, los estereoisómeros de compuestos quirales con actividad biológica pueden mostrar propiedades farmacológicas y/o toxicológicas muy distintas dentro de los organismos vivos, pues estos son en esencia quirales. A su vez, la especificidad con la que un receptor puede llegar a reconocer distintos enantiómeros es crucial para inducir un

efecto determinado como consecuencia de la interacción entre el receptor y el principio activo en cuestión⁽¹⁴⁾ (Fig. 8).

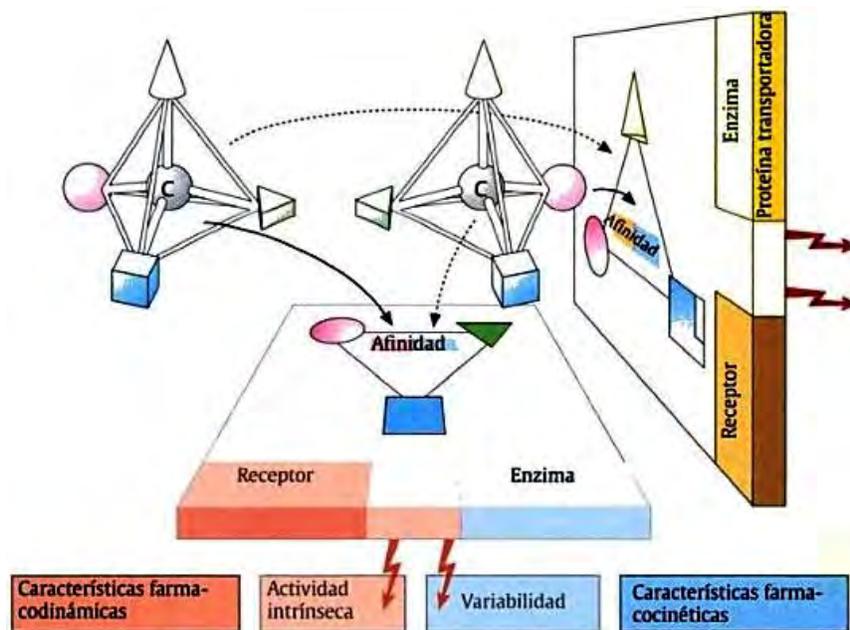


Figura 8. Estereoespecificidad biológica de los enantiómeros.

Así, el efecto de los fármacos se puede dividir en tres categorías⁽¹⁴⁾:

- a) *Estereoespecificidad de la afinidad.* Los receptores presentan tres sitios de reconocimiento para tres de los sustituyentes del carbono estereogénico, de modo que sólo uno de los dos enantiómeros se relaciona de manera óptima, dando lugar a una diferencia muy marcada con respecto a su tendencia a interactuar (Fig. 8). Un ejemplo de esto lo constituyen la dexetimida que posee una afinidad casi 10,000 veces mayor hacia los receptores muscarínicos que su enantiómero levetimida. Así mismo el (S)-propranolol muestra una afinidad 100 veces mayor que su enantiómero hacia los receptores β (Fig. 9).

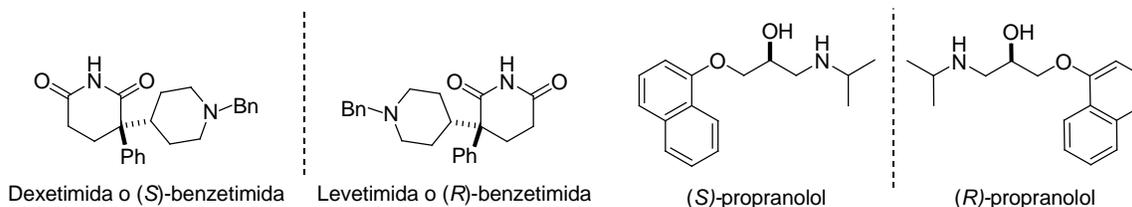


Figura 9. Ejemplos de fármacos enantioméricos con distinta afinidad por un receptor común.

- b) *Estereoespecificidad de la actividad intrínseca.* El tipo de contacto con el receptor no sólo influye en la afinidad, sino que también define el desencadenamiento de un efecto; es decir, si la molécula es agonista o antagonista. Por ejemplo, en la mezcla racémica de dobutamina (Fig. 10) el enantiómero levógiro actúa como agonista de los receptores α -adrenérgicos, mientras que su forma dextrógira es antagonista.

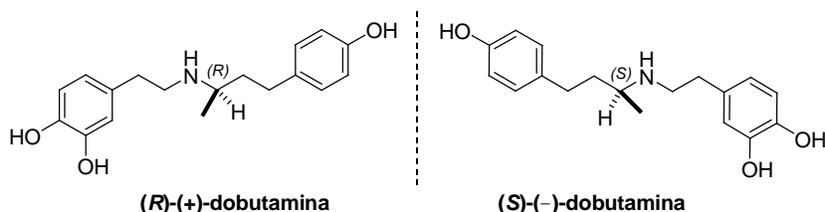


Figura 10. Enantiómeros de la dobutamina.

- c) *Estereoespecificidad hacia otro receptor.* En este caso un enantiómero que constituye la forma menos adecuada para la interacción con un receptor puede tener una configuración óptima para asociarse con otro receptor. Por ejemplo la (+)-dobutamina tiene un efecto antagónico hacia los receptores α -adrenérgicos y un efecto agonista en los receptores β y α_1 es 10 veces más afín por estos receptores que su enantiómero (Fig. 10).

En resumen, los enantiómeros presentes en una mezcla racémica pueden diferenciarse por sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y por lo tanto, representar dos principios activos diferentes. Por esta razón el químico orgánico dedicado a la obtención de sustancias farmacológicamente activas, debe desarrollar procesos mediante los cuales se obtengan estas moléculas con elevada enantioselectividad.

PRINCIPIOS DE LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

Para la obtención selectiva de un enantiómero se cuenta con dos metodologías generales; 1) la *resolución* y 2) la *síntesis asimétrica*. La *resolución* es el método mediante el cual se separan dos enantiómeros de una mezcla racémica y puede llevarse a cabo por diversas metodologías tales como:

- Separación manual de cristales enantiomórficos.
- Resolución mediante la conversión a diastereómeros (resolución química).

- c) Resolución cinética (por ejemplo, enzimática).
- d) Resolución cinética dinámica.
- e) Resolución cromatográfica (Fase estacionaria quiral).
- f) Resolución mediante la formación de compuestos de inclusión⁽¹⁵⁾.

Por otro lado, la síntesis de moléculas quirales a partir de sustratos y reactivos aquirales da como resultado mezclas equimolares de los dos posibles enantiómeros; es decir, una mezcla racémica. Esto debido a que los estados de transición de ambos productos son también enantioméricos y por ende de igual energía, lo cual hace que la velocidad de formación de ambos isómeros sea la misma (Fig. 11). Así pues, la *Síntesis Asimétrica*, definida por Morrison y Mosher en 1971 como; “Una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en proporciones distintas”, está basada en la generación de estados de transición diastereoméricos que presentan energías distintas, lo que da lugar a una diferencia de energías de activación y por lo tanto una diferencia en las velocidades de formación de los isómeros⁽³⁾ (Fig. 11).

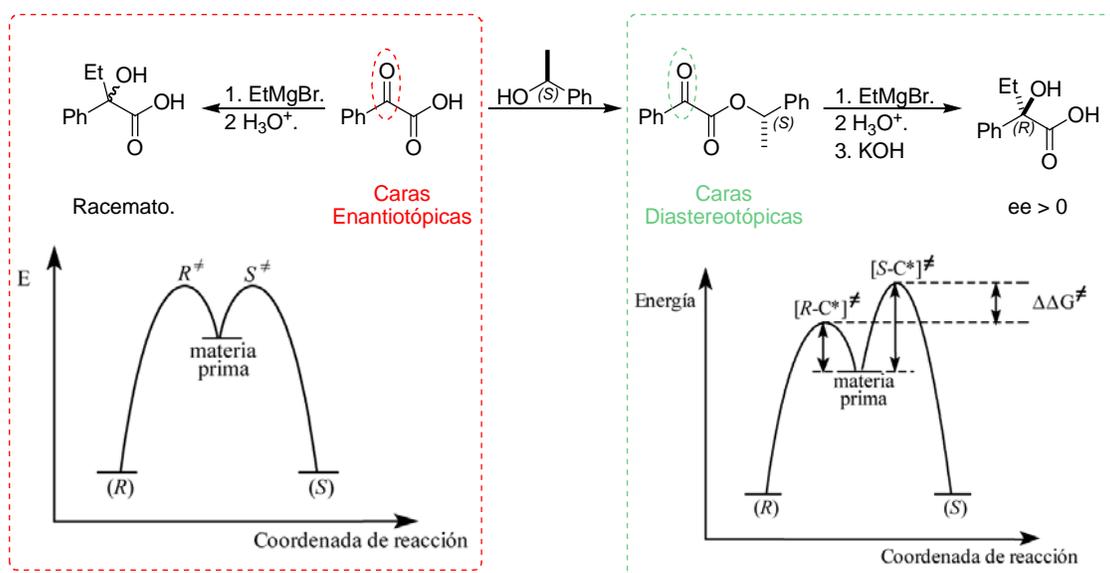


Figura 11. Perfil energético de una reacción con estados de transición enantioméricos (izquierda) y una con estados de transición diastereoméricos (derecha).

La selectividad que se observa en reacciones que se apegan al perfil energético con estados de transición diastereoméricos dependerá de la diferencia en las energías de activación, $\Delta\Delta G^\ddagger$, (control cinético). Así pues, el producto más abundante es el que proviene

de la energía de activación más baja y que por lo tanto se forma más rápidamente. Aunque no se sabe mucho acerca de la naturaleza de los estados de transición, es de suponer que mientras más organizado y rígido sea éste, mayor será el efecto de interacciones estéricas, enlaces de hidrógeno, solvatación selectiva, etcétera; y por tanto, mayor la inducción asimétrica resultante.

Las metodologías empleadas en síntesis asimétrica para la generación de estados de transición diastereoméricos son:

- 1) Síntesis asimétrica vía un catalizador quiral.
- 2) Síntesis asimétrica a partir de sustratos quirales (empleo de auxiliares quirales).
- 3) Síntesis asimétrica entre un sustrato aquiral y un reactivo quiral.

Finalmente, las condiciones para que una síntesis asimétrica sea de utilidad son:

- a) Debe ser muy selectiva ($\geq 85\%$).
- b) El catalizador quiral se debe recuperar en un buen rendimiento y sin racemizarse.
- c) El catalizador quiral debe ser accesible en alto exceso enantiomérico.
- d) La reacción debe proceder con buen rendimiento químico.
- e) El balance entre el catalizador quiral y el producto debe ser bueno.

ORGANOCATÁLISIS ASIMÉTRICA.

Hoy en día se cuenta con tres métodos catalíticos para la síntesis asimétrica de compuestos orgánicos con valor agregado tales como, fármacos, agroquímicos, aditivos alimenticios, productos de química fina, intermediarios en síntesis, etc.: 1) la catálisis enzimática, 2) la catálisis con complejos quirales de metales de transición y 3) la organocatálisis⁽¹⁾.

La catálisis enzimática hace uso de la quiralidad inherente de organismos vivos y sus enzimas y ha servido como base para el desarrollo de las otras dos formas de catálisis. Así pues, la primera metodología desarrollada fue la catálisis empleando complejos de coordinación, partiendo del hecho de que gran parte de las enzimas presentan en su sitio activo un átomo metálico. Un ejemplo representativo son las aldolasas tipo II, que poseen en

su sitio activo un ión Zn(II), el cual funciona como un ácido de Lewis y cuyo papel catalítico se muestra en la figura 12b⁽¹⁶⁾.

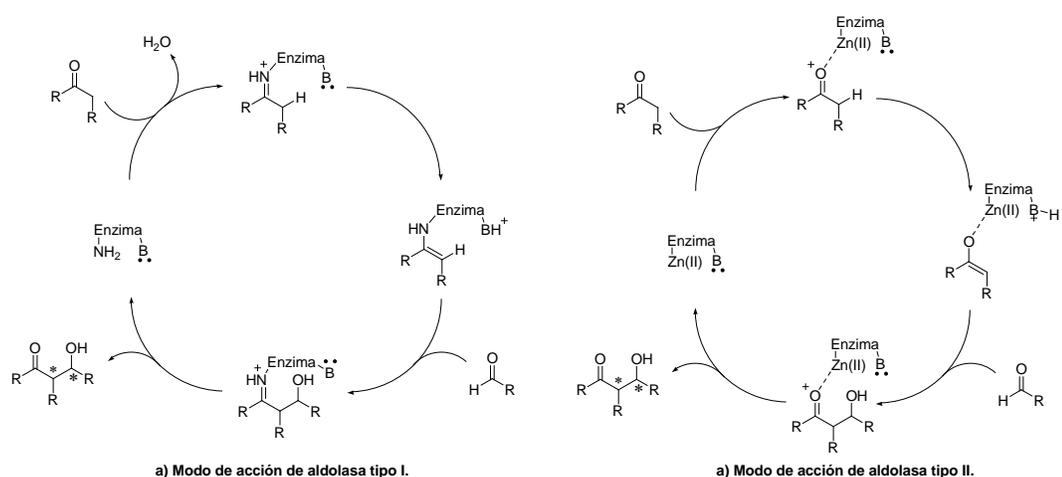


Figura 12. Ciclos catalíticos de las aldolasas tipo I y II.

En la catálisis con complejos quirales de metales de transición es el átomo metálico el que cataliza la reacción, mientras que el ligante quiral es el responsable de la inducción asimétrica. Por otra parte, la actividad catalítica de un organocatalizador recae en una molécula orgánica quiral por sí sola. Esta metodología está igualmente inspirada en el funcionamiento enzimático, pues las aldolasas tipo I –que no poseen un átomo metálico en su sitio activo– catalizan la reacción aldólica actuando como bases de Lewis⁽¹⁶⁾ (Fig. 12a).

Algunas ventajas que otorga la organocatálisis son:

- Los organocatalizadores son estables y relativamente fáciles de diseñar y sintetizar.
- Generalmente son derivados de compuestos no tóxicos y fácilmente asequibles tales como azúcares, péptidos, aminoácidos, etc.
- Pueden unirse a soportes sólidos facilitando su recuperación.
- Generalmente no requieren de condiciones especiales de reacción tales como atmósfera inerte o disolventes anhidros.

Según el tipo de interacción entre el organocatalizador y el sustrato, la catálisis puede dividirse en: 1) catálisis covalente, en la que el catalizador y el sustrato forman enlaces covalentes que perduran durante el proceso catalítico y que se disocian una vez formado el producto final, tal es el caso de la formación de enaminas; y 2) la catálisis no covalente, la cual involucra la formación de enlaces de hidrógeno o de un par iónico⁽²⁾ (Fig. 13).

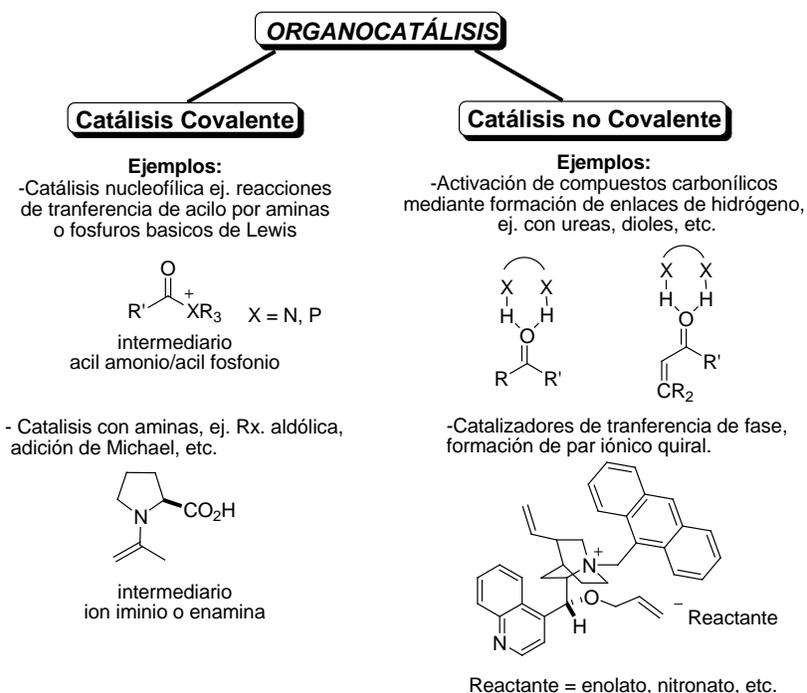


Figura 13. Tipos de interacción en organocatálisis.

Por último, la mayoría de los organocatalizadores pueden ser clasificados como ácidos de Lewis, bases de Lewis, ácidos de Brønsted o bases de Brønsted, dependiendo de sus propiedades químicas, forma de activación e interacciones presentes en el ciclo catalítico⁽¹⁷⁾ (Fig. 14).

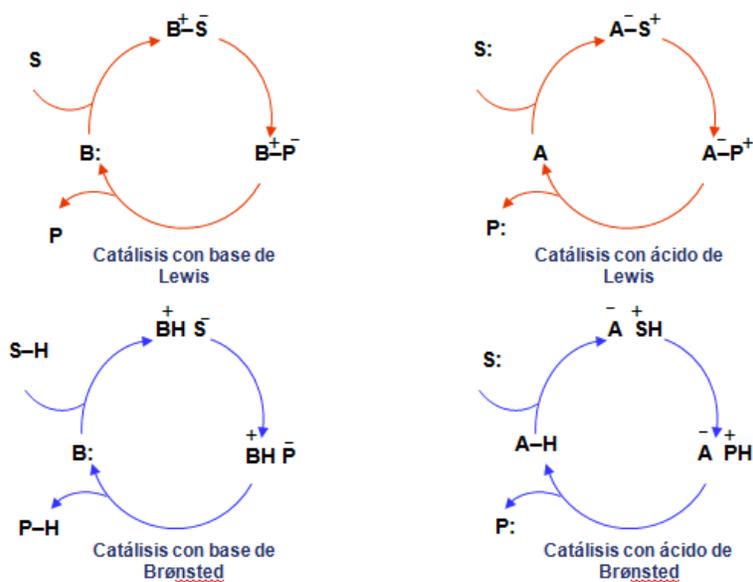
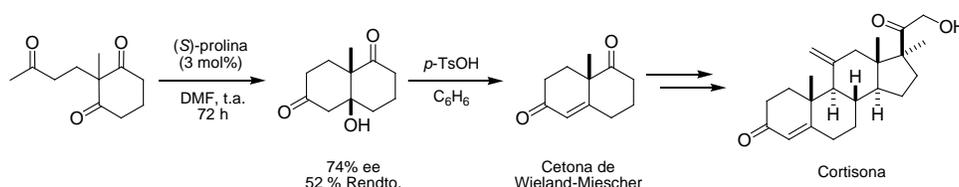


Figura 14. Ciclos organocatalíticos.

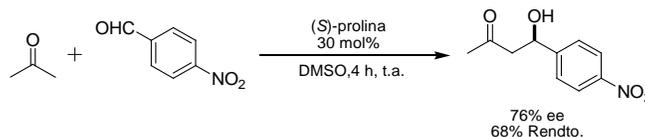
(S)-PROLINA Y DERIVADOS EN ORGANOCATÁLISIS.

Una transformación química clave en el advenimiento del auge de la organocatálisis fue la reacción aldólica intramolecular catalizada por la (S)-prolina, la cual fue desarrollada independientemente por Hajos y Parrish (Hoffmann-La Roche) y Eder, Sauer y Wiechert (Schering), cuyos productos hidroxicetónicos fueron obtenidos con buenos rendimientos y altos excesos enantioméricos⁽¹⁸⁾. Cabe destacar que la cetona de Wieland-Miescher, resultante de la deshidratación ácida del producto aldólico enantioenriquecido, es un importante precursor de esteroides⁽¹⁹⁾ (Esquema 1).



Esquema 1. Obtención de un precursor de esteroide por medio de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

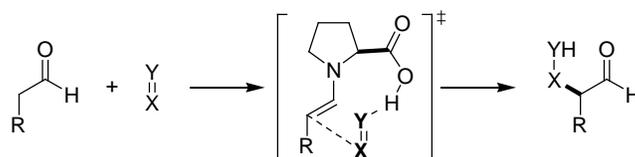
A pesar de la importancia de este descubrimiento, no fue sino hasta finales del siglo anterior que se reconsideró la relevancia y el alcance de esta reacción. List, Lerner y Barbas III fueron los primeros en emplear la (S)-prolina como organocatalizador, reportando condensaciones aldólicas intermoleculares en las cuales se obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos⁽²⁰⁾ (Esquema 2).



Esquema 2. Ejemplo de condensación aldólica intermolecular catalizada por (S)-prolina.

La reacción de condensación aldólica organocatalizada por la (S)-prolina ha sido ampliamente estudiada⁽²¹⁾. Además, también se ha evaluado este aminoácido de forma bastante intensiva en otras reacciones de formación de enlaces C–C y de α -funcionalización de compuestos carbonílicos⁽²²⁾, tales como: las reacciones asimétricas de Mannich⁽²³⁾ y de α -aminación⁽²⁴⁾, entre otras. Dada la gran diversidad de reacciones en las cuales es posible emplear la (S)-prolina como organocatalizador, cabe destacar que se han identificado varios

métodos de activación⁽²⁵⁾. Por ejemplo, las reacciones mencionadas anteriormente siguen el principio mecanístico de catálisis vía enamina, el cual suele ser el más común.



Donde $\begin{matrix} Y \\ || \\ X \end{matrix}$ es un doble enlace electrofílico.

Si, Y: O	y X: CH-R, X=Y: aldehído	Reacción Aldólica*
Si, Y: N-R	y X: CH-R, X=Y: imina	Reacción Mannich*
Si, Y: N-Boc	y X: N-Boc, X=Y: azodicarboxilato	α -Aminación*
Si, Y: N-Ph	y X: O, X=Y: nitrosobenceno	α -Aminoxilación*

Esquema 3. Reacción general entre un compuesto carbonílico enolizable y diversos electrófilos catalizada por (S)-prolina.

Debido a lo expuesto anteriormente, diversos grupos de investigación se han dedicado al desarrollo de derivados de la (S)-prolina, modificando o introduciendo una extensa gama de variaciones estructurales⁽²⁶⁾ e incrementando el espectro de sustratos con los cuales se pueden obtener compuestos enantioenriquecidos. En la figura 15 se pueden visualizar varias aminas sintetizadas a partir de la (S)-prolina que han sido empleadas exitosamente como organocatalizadores.

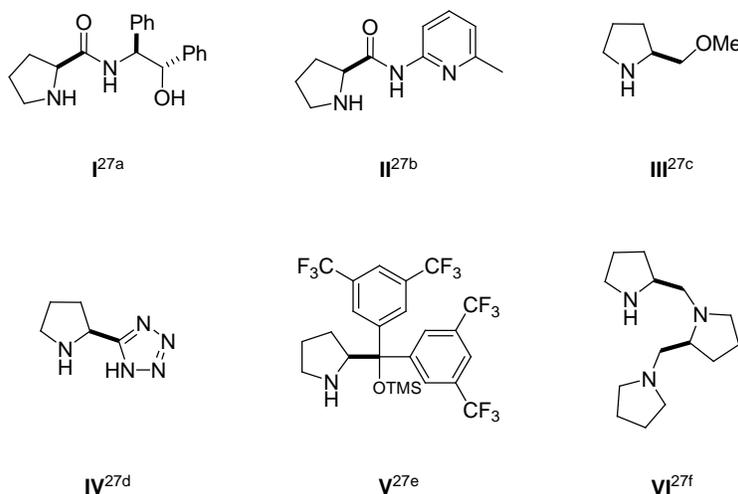


Figura 15. Derivados de (S)-prolina empleados exitosamente en organocatálisis⁽²⁷⁾.

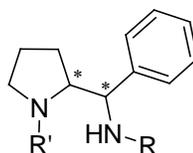
BIBLIOGRAFÍA

1. S. C. Pan, B. List, *Ernst Shering Foundation Symposium Proceedings*; **2008**, 2, 1-43.
2. A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis –From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, pp. 1-8.
3. E. Juaristi, *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, El Colegio Nacional: México, **2007**.
4. B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573-5590.
5. D. Basavaiah, K. V. Rao, B. S. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 1041–1044.
6. D. Basavaiah, K. V. Rao, B. S. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 968–974.
7. J. L. Olivares-Romero, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9992–9998.
8. E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 6135-6138.
9. P. J. Chua, B. Tan, X. Zeng, G. Zhong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 3915–3918.
10. a) N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 734-735. b) W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5077-5079. c) Notz, A.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 199-201. c) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 4476-4478. d) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3737-3740. e) S. V. Pansare, K. Pandya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 9624-9625 f) P.-M. Liu, D.-R. Magar, K. Chen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 5705-5713.
11. E. Juaristi, E. Eliel, P. A. Lehmann, X. A. Domínguez, *Tópicos Modernos de Estereoquímica*, Limusa: México, **1983**, pp. 9-23, 49-89.
12. L. G. Wade, *Química Orgánica–5ª Ed.*, Pearson-Prentice Hall: Madrid, **2005**, pp. 167-207.
13. M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Química Orgánica – 2ª Ed.*, Pearson Educación: México, **2000**, pp. 223-269.
14. H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein, *Farmacología Texto y Atlas–6ª Ed.*, Médica Panamericana: Madrid, **2010**, pp. 64-65.
15. F. Toda, *Top. Curr. Chem.*, **1987**, 140, 43-69.
16. a) T. D. Machajewski, C-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1352-1375. b) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, pp. 169-173.
17. J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 719-724.
18. a) Z. G. Hajos, D. R. J. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615–1621. b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, 496–497.
19. B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573-5590.
20. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395.

-
21. H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 493-529.
22. a) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron Asymm.*, **2006**, *17*, 1465-1492. b) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 757-797.
23. B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9336-9337.
24. a) A. Bøgeving, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1790-1793. b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5656-5657.
25. S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2178-2189.
26. a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 794-494. b) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6964-6965.
27. a) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5262-5263. b) Z. Tang, L.-F. Cun, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1263-1266. c) A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7749-7752. d) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Synlett.*, **2004**, 558-560. e) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18296-18304. f) S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4305-4309.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las moléculas del tipo:

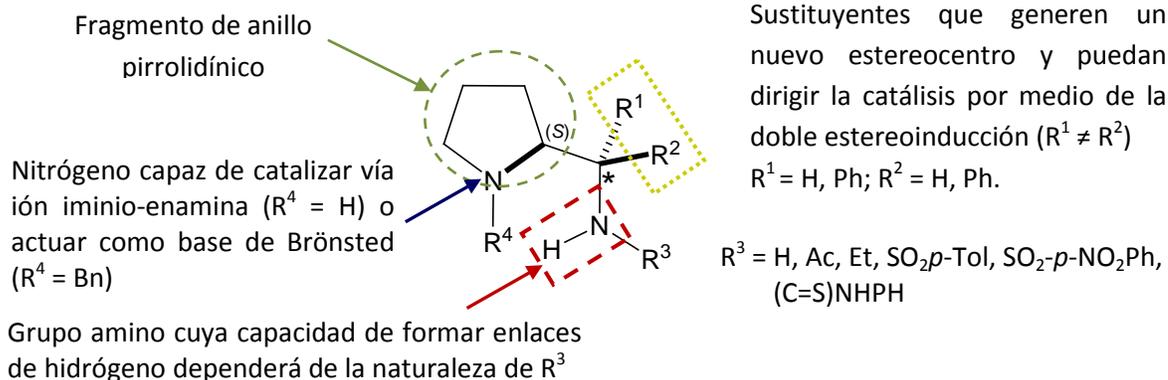


Son muy útiles en el tratamiento de diversos trastornos del comportamiento tales como: demencia, esquizofrenia y mal de Parkinson⁽ⁱ⁾. Además, el desarrollo de metodologías de síntesis de diaminas quirales es importante ya que gracias a sus características estructurales se piensa que estos compuestos podrían ser empleados en síntesis asimétrica ya sea *per se* en reacciones organocatalíticas⁽ⁱ⁾ o funcionar como ligantes en complejos metálicos que catalicen reacciones de manera enantioselectiva⁽ⁱ⁾.

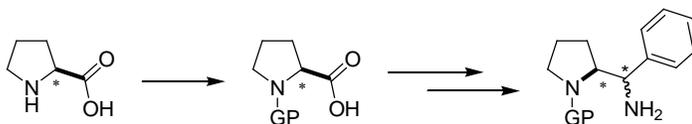
i) Para mayor información revisar las referencias 18, 19 y 20 citadas en el capítulo 2.

OBJETIVOS.

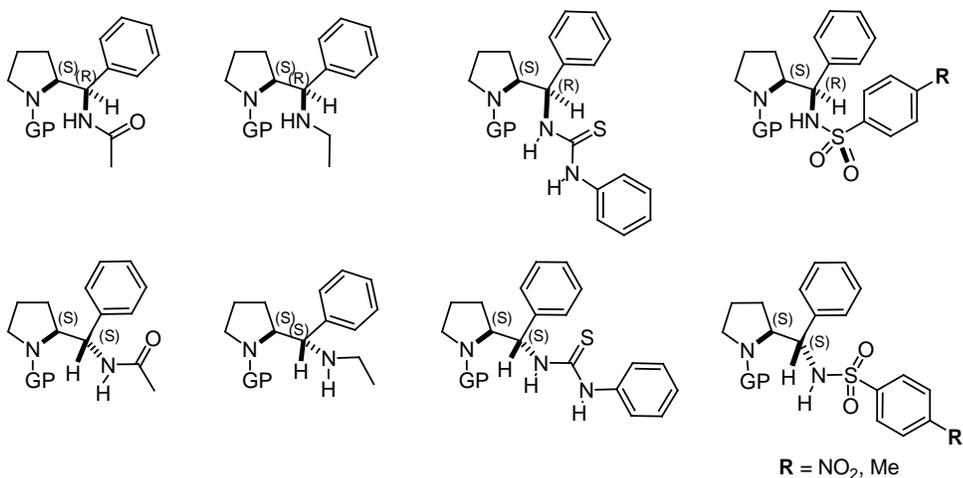
- Sintetizar y caracterizar diaminas quirales derivadas de la (S)-prolina con dos centros estereogénicos vecinales, cuya estructura base se muestra en la figura.



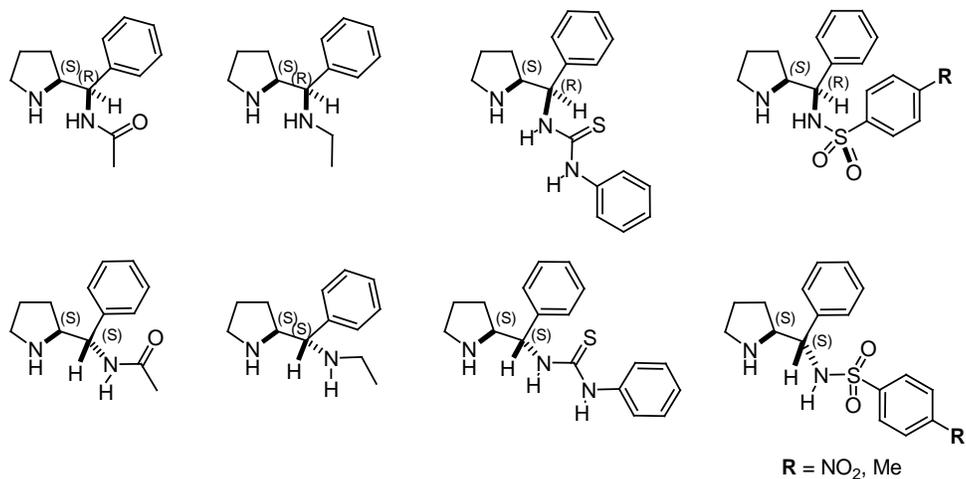
- Para cumplir con el objetivo anterior, primero se deben optimizar las condiciones de reacción para la transformación del grupo carboxílico de la (S)-prolina a grupo amino, formando de esta manera las diaminas deseadas.



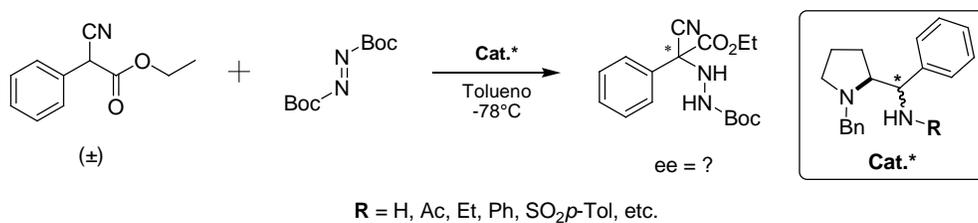
- Realizar la funcionalización del nuevo grupo amino formado, para obtener los derivados mostrados a continuación:



- Remove the protecting group from the nitrogen of the pyrrolidine, obtaining the corresponding diamines.



- Test the diastereomeric *N*-benzylated diamines in the reaction of α -aminacylation of α -phenyl- α -cyanoacetate of ethyl using diazodicarboxylate of *t*-butyl as a source of nitrogen.



HIPÓTESIS.

Las diaminas sintetizadas a partir de la (S)-prolina pueden funcionar como organocatalizadores quirales capaces de inducir enantioselectividad en diversas reacciones asimétricas; por una parte, los derivados *N*-alquil protegidos en el anillo de pirrolidina aún son lo suficientemente básicos para actuar como bases de Brønsted y activar mediante interacciones no covalentes, mientras que los derivados desprotegidos podrán activar vía la formación de una enamina quiral. Además, algunos de los derivados presentan grupos funcionales donadores de enlaces de hidrógeno, con lo que se puede activar electrófilos, obteniendo así catalizadores bifuncionales.

MATERIALES Y REACTIVOS.

Sustancias.

- Ácido acético
- Azida de sodio
- Bicarbonato de sodio
- Bromuro de bencilo
- Bromuro de fenilmagnesio
- Bromuro de litio
- Carbonato de sodio
- Cloroformiato de etilo
- Cloruro de 4-nitrobencensulfonilo
- Cloruro de acetilo
- Cloruro de aluminio
- Cloruro de metansulfonilo
- Cloruro de oxalilo
- Cloruro de *p*-toluensulfonilo
- Cloruro de tionilo
- Diazodicarboxilato de di-*t*-butilo
- α -Fenil- α -cianoacetato de etilo
- Hidrógeno (gas)
- Hidróxido de amonio
- Hidróxido de paladio (20 %-peso soportado sobre carbón activado)
- Hidróxido de potasio
- Hidróxido de sodio
- Hidruro de litio y aluminio
- Isotiocianato de fenilo
- Nitrógeno (gas)
- (S)-Prolina
- Paladio (10 %-peso soportado sobre carbón activado)
- Salmuera
- Sodio metálico
- Sulfato de sodio anhidro
- Trietilamina
- Ácido clorhídrico 1 M
- Hidruro de diisobutilaluminio 1 M
- K-selectride 1 M
- Butil-litio 2.5 M (solución en hexano)

Disolventes.

Grado Técnico:

- Acetato de etilo

-
- Acetona
 - Agua destilada
 - Cloruro de metileno
 - Etanol
 - Éter etílico
 - Hexano
 - Metanol

Grado reactivo:

- Benceno (anhidro)
- Cloruro de metileno (anhidro)
- Dimetilsulfóxido
- Dimetilformamida
- Tetrahidrofurano (anhidro)
- Tolueno (anhidro)

Deuterados:

- Cloroformo (CDCl_3)
- Dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$)
- Óxido de deuterio (D_2O)

Material general.

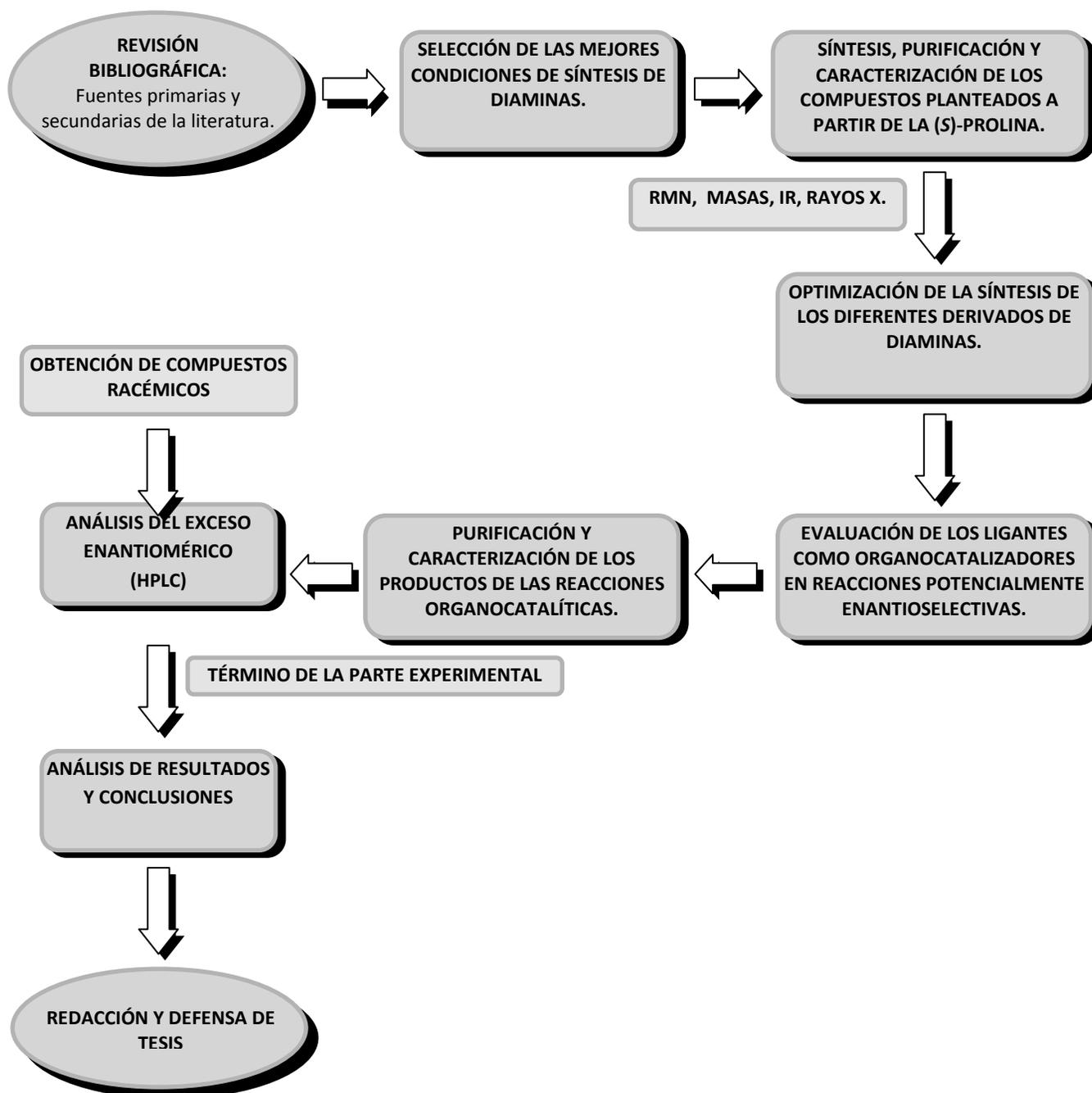
- Agitadores magnéticos
- Anillos metálicos de diversos diámetros
- Capilares de vidrio
- Columnas de vidrio de diferentes diámetros y longitudes
- Cromatofolios de sílica gel F254 (Merck)
- Cromatofolios Merck 60 F₂₅₄
- Embudo Büchner
- Embudo de adición de distintas capacidades
- Embudo de separación “Pyrex” de diversos volúmenes
- Embudo Hirsch
- Embudos de vidrio de tallos corto y largo
- Matraces balón (25, 50, 100, 250, 500, 1000 mL)
- Matraces Erlenmeyer (50, 125, 250, 500 mL)
- Matraces Kitasato (50, 250, mL)
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Pipetas Pasteur
- Probetas “Pyrex” (10, 25, 100, 150 mL)
- Refrigerantes 24/40, 19/22, rectos y de serpentín
- Soportes universales
- Termómetro de alcohol de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$
- Termómetro Tyler de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$

-
- Vasos de precipitados “Pyrex” (25, 100, 150 mL)
 - Viales de distintas capacidades

Instrumentos y equipos.

- Analizador elemental CHNSO-O Thermo Finigan modelo flash 111.2
- Analizador Elemental Thermo-Finnigan CHNS/O 1112
- Aparato Melt-Temp “Electrothermal” para toma de puntos de fusión
- Balanza analítica Ohaus AP210S
- Balanza granataria
- Balanza semianalítica Sartorius BL 310
- Baño Calefactor Büchi B-491
- Bomba de alto vacío
- Canastillas de calentamiento
- Detector UV/Visible Waters 2487
- Difractómetro Enraf-Nonius Kappa CCD
- Espectrofotómetro Varian FT-IR 600
- Espectrómetro Agilent LC/MSD-TOF modelo 1069 A
- Espectrómetro de RMN Bruker Advance 300 (300 MHz)
- Espectrómetro de RMN JEOL ECA-500 (500 MHz)
- Espectrómetro de RMN JEOL Eclipse 400 (400 MHz)
- Espectrómetro JEOL GSX-270 (270 MHz)
- Estufa
- HPLC Waters 600E
- Kugelrohr
- Lámpara UV 254/366 nm
- Manómetro
- Placas de calentamiento y agitación
- Polarímetro Perkin-Elmer 241
- Reactor Discover System CEM
- Recirculador de agua
- Reóstatos
- Rotavapor Büchi R-210

METODOLOGÍA.

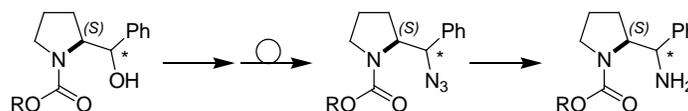


CAPÍTULO 1

SÍNTESIS DE DIAMINAS QUIRALES DERIVADAS DE LA (S)-PROLINA EMPLEANDO EL GRUPO PROTECTOR ETOXICARBONILO.

RESUMEN.

En esta sección se describe una ruta de síntesis para obtener diaminas diastereoméricas derivadas de la (S)-prolina empleando el fragmento etoxicarbonilo como grupo protector del nitrógeno pirrolidínico. En primera instancia, el sustituyente permitió la conversión del carbinol a la amina por medio de la formación de una azida por una reacción de sustitución nucleofílica (S_N2), conduciendo a la inversión de configuración del carbono exocíclico (Esquema 1.1).



Esquema 1.1. Conversión del grupo hidroxilo en grupo amino mediante sustitución nucleofílica bimolecular.

Sin embargo, la difícil remoción del grupo etoxicarbonilo resultó en el abandono de esta metodología y en el desarrollo de una nueva ruta sintética.

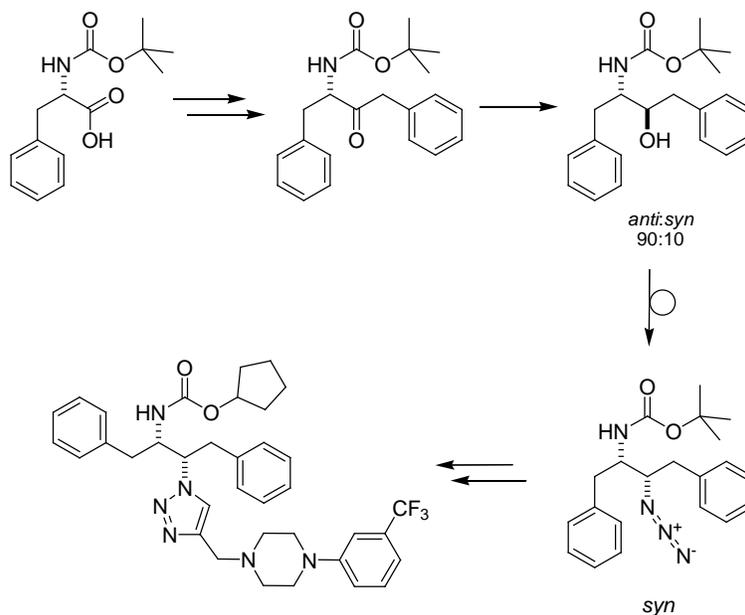
ANTECEDENTES.

SÍNTESIS DE DIAMINAS VECINALES A PARTIR DE β -AMINOALCOHOLES.

Muchos compuestos con propiedades biológicas valiosas contienen el fragmento 1,2-diamino en sus núcleos estructurales⁽¹⁾. En años recientes, los derivados de diaminas sintéticas quirales han sido empleados como agentes medicinales, particularmente en quimioterapia⁽²⁾. Además, la aplicación de esta familia de compuestos en síntesis orgánica se ha incrementado, especialmente en estrategias de inducción catalítica asimétrica mediante la *organocatálisis*.

Una de las metodologías más utilizadas para la obtención de diaminas vecinales enantiopuras consiste en el empleo de aminoalcoholes quirales *N*-alcoxicarbonil protegidos, los cuales se convierten mediante una reacción de sustitución a aminoazidas⁽³⁾. Un buen ejemplo del alcance de esta reacción fue el reportado por Sharpless, Fokin y col.⁽⁴⁾ quienes sintetizaron una serie de α -aminoazidas a partir de aminoalcoholes quirales derivados de

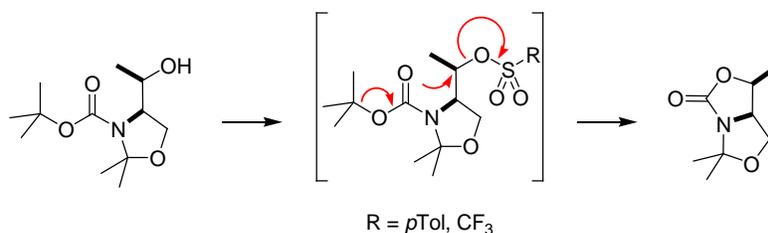
aminoácidos. Cabe destacar que dicha librería de aminoazidas fue empleada para obtener una serie de triazoles, que fueron evaluados como inhibidores de la proteasa del VIH-1. En el esquema 1.2 se muestra el α,β -triazolcarbamato que exhibió la mayor actividad farmacológica en el estudio referido.



Esquema 1.2. Síntesis de una *syn*- α -aminoazida derivada de la (S)-fenilalanina, la cual es precursora de un potente inhibidor de la proteasa del VIH-1.

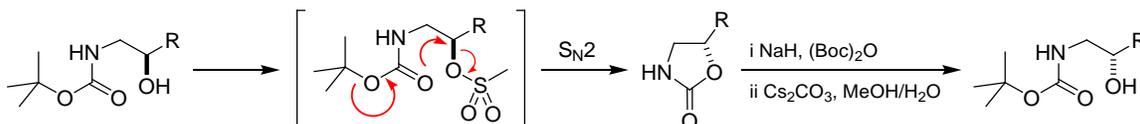
Asimismo, el grupo azido se reduce al grupo amino mediante hidrogenación catalítica⁽⁵⁾, reacción de Staudinger^(5,6) o reducción con hidruros metálicos⁽⁷⁾. Sin embargo, aunque la reacción de sustitución nucleofílica (S_N2) utilizando aminoalcoholes *N*-protegidos como sustrato de partida constituye una alternativa bastante viable para acceder –vía aminoazidas– a diaminas vecinales; existen algunas particularidades que se deben tomar en cuenta en esta clase de reacciones⁽⁸⁾.

Shin y colaboradores⁽⁹⁾ estudiaron la reacción de sustitución nucleofílica en derivados de (*R*)-1-oxazolidiniletanol *N*-Boc protegidos, y encontraron que en vez de llevarse a cabo la reacción intermolecular prevista, el grupo hidroxilo –activado mediante la previa formación del alquil o arilsulfonato– era desplazado intramolecularmente por el oxígeno carbonílico del carbamato, dando lugar a una dihidro-oxazolo-oxazolona (Esquema 1.3).



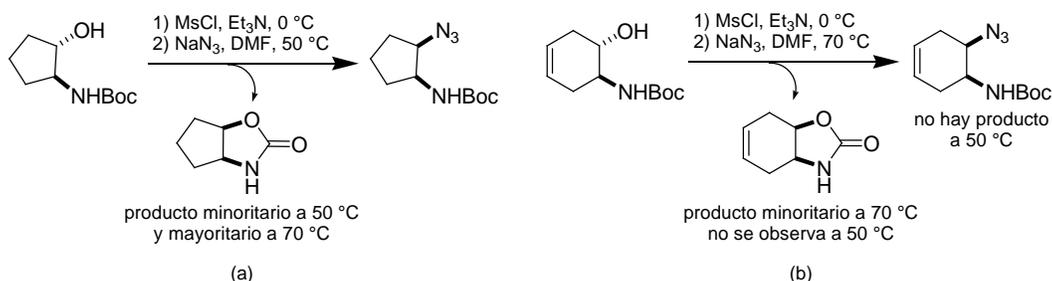
Esquema 1.3. Reacción de sustitución nucleofílica intramolecular, donde un oxígeno carbonílico actúa como nucleófilo.

Posteriormente, Benedetti y Norbedo⁽¹⁰⁾ aplicaron esta reacción de ciclación estereoespecífica para invertir la configuración de estereocentros carbinólicos en *N*-Boc- β -aminoalcoholes. Las oxazolidinonas resultantes del desplazamiento intramolecular S_N2 (Esquema 1.4) pudieron ser reconvertidas a aminoalcoholes *N*-Boc protegidos.



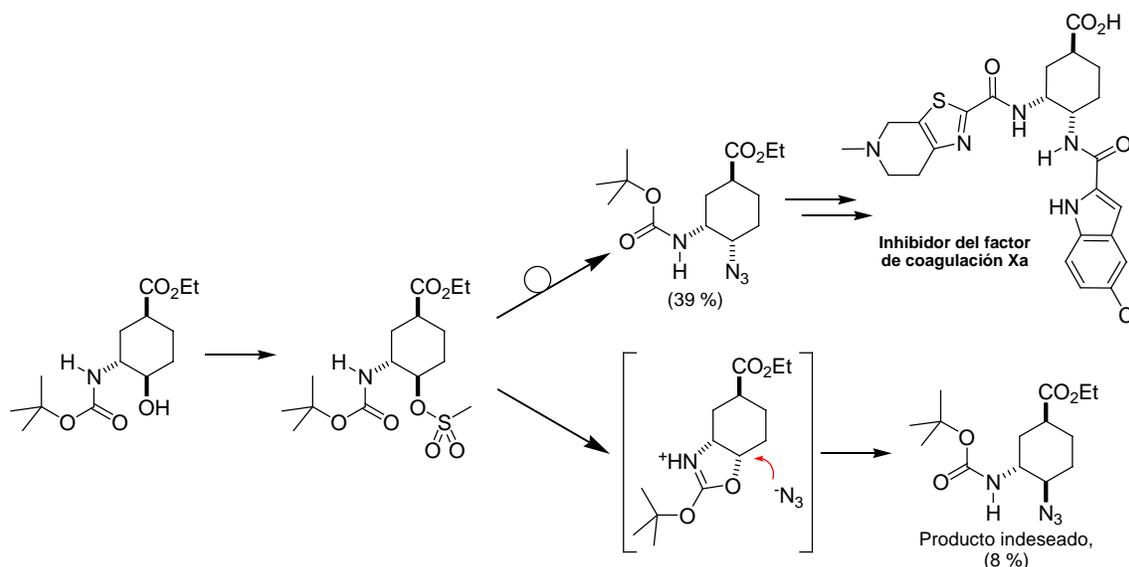
Esquema 1.4. Reacción de inversión de la configuración de *N*-Boc- β -aminoalcoholes vía ciclización S_N2 a oxazolidinonas.

Otros ejemplos donde se usó esta reacción intramolecular fueron reportados por Rebolledo y Gotor⁽¹¹⁾, quienes observaron la competencia entre la reacción de sustitución intermolecular empleando azida como nucleófilo y la formación de la oxazolidinona mediante el mecanismo descrito anteriormente (Esquema 1.5). Estos autores lograron favorecer la formación de β -aminoazida *cis* a partir del *trans*-2-aminociclopentanol mediante la disminución de la temperatura de calentamiento^(11a); sin embargo, la misma técnica no resultó adaptable para el análogo de aminociclohexenol (Esquema 1.5b).



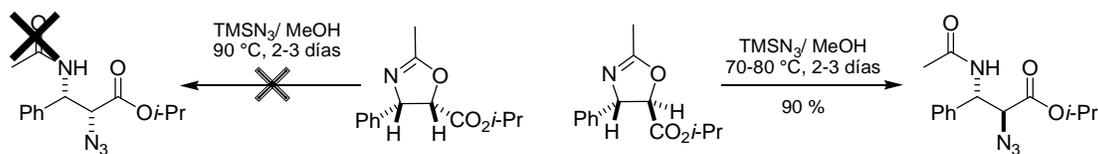
Esquema 1.5. Síntesis de *cis*-1,2-aminoazidas *N*-Boc-protegidas.

Por otro lado, el ataque intramolecular del oxígeno carbonílico proveniente del fragmento de *t*-butoxicarbonilo no resulta necesariamente en la formación de una oxazolidinona. Nagata y colaboradores⁽¹²⁾, obtuvieron la mezcla de epímeros *N*-Boc protegidos de una β -aminoazida (Esquema 1.6) cuando solo esperaban la inversión de configuración del estereocentro carbinólico. En este caso, el oxígeno carbonílico realizó una participación de grupo vecino dando lugar a un intermediario oxazolidínico sin la pérdida del fragmento *t*-butoxilo en el producto final.



Esquema 1.6. Participación de grupo vecinal en la sustitución nucleofílica de un mesilato⁽¹²⁾.

La reactividad de esta clase de sustratos está sujeta incluso a variaciones en su estereoquímica. Lee y colaboradores⁽¹³⁾ estudiaron reacciones de sustitución en oxazolinas diastereoméricas (Esquema 1.7) y observaron que un estereoisómero permite la introducción del grupo azido, donde el desplazamiento del grupo saliente implica la apertura del anillo de dihidrooxazol, mientras que su diastereómero no dio lugar al producto de sustitución.



Esquema 1.7. Reacción de sustitución mediante apertura selectiva de un anillo de *trans*-oxazolina.

Por último, cabe mencionar que la reacción de Mitsunobu proporciona una buena alternativa a la sustitución nucleofílica convencional, ya que se prescinde del paso de conversión alcohol a sulfonato^(13,14). Sin embargo, dicha reacción requiere del empleo de ácido hidrazóico cuyo manejo incrementa el riesgo de mayor toxicidad y explosividad en comparación con el anión azido⁽¹⁵⁾.

OBJETIVO.

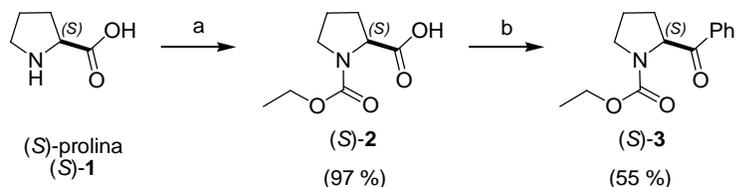
Desarrollar una metodología de síntesis partiendo de la (S)-prolina en la cual se evalúen la capacidad de diversos carbamatos como grupos protectores de la funcionalidad amino, la facilidad con que estos grupos permitan efectuar las reacciones para la transformación de la funcionalidad carboxilo a una amino, además de su posterior funcionalización, y finalmente la facilidad con que se lleve a cabo la desprotección.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El trabajo de esta sección de la tesis se dividió en tres partes, la primera consiste en la síntesis de los β -aminoalcoholes diastereoméricos precursores de las aminoazidas vecinales de interés, la segunda parte aborda la reacción de sustitución nucleofílica mediante la formación de un mesilato, y la tercera incluye los ensayos de desprotección del nitrógeno pirrolidínico.

Síntesis de β -aminoalcoholes *N*-alcoxicarbonil-protectidos.

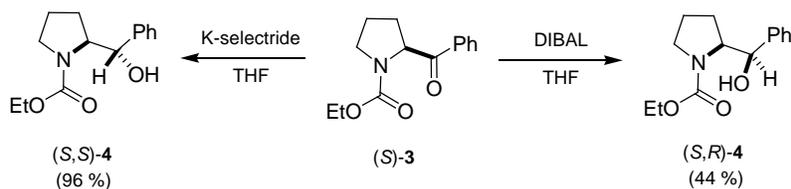
Para la obtención de los aminoalcoholes diastereoméricos se utilizó la metodología propuesta por Soai y Ookawa⁽¹⁶⁾. Primero se protegió al grupo amino de la (S)-prolina mediante la formación del carbamato (S)-2 mediante el empleo de cloroformiato de etilo en medio básico. Posteriormente se formó el cloruro de ácido por reacción del carbamato (S)-2 con cloruro de oxalilo. Una vez obtenido el cloruro de ácido, se realizó la acilación de Friedel-Crafts empleando benceno y tricloruro de aluminio para obtener la cetona (S)-3 (Esquema 1.8).



a) 1. NaOH 1M, ClCO_2Et ; 2. H^+ . b) 1. ClCOCOC1 , DMF, CH_2Cl_2 . 2. AlCl_3 , benceno.

Esquema 1.8. Reacción de Friedel-Crafts para la obtención de la cetona (S)-3.

Acorde con la metodología propuesta por Soai, la reducción de la cetona (S)-3 con NaBH_4 dio lugar a mezcla de diastereoisómeros prácticamente en relación 1:1, lo cual se corroboró con RMN de protón. Esta mezcla resultó de difícil separación cromatográfica bajo fases móviles convencionales; por lo tanto, la cetona (S)-3 fue reducida de forma diastereoselectiva con dos agentes reductores diferentes (Esquema 1.9). De esta manera, la reacción con DIBAL (hidruro de di-*i*-butilaluminio) dio lugar al aminoalcohol (S,R)-4 y la reducción con K-selectride (tri-*s*-butilborohidruro de potasio) generó al aminoalcohol diastereomérico (S,S)-4.



Esquema 1.9. Obtención de aminoalcoholes diastereoméricos mediante reducción selectiva.

Soai y Ookawa, explican la estereoinducción en la reducción de la cetona (S)-3 mediante el control estérico de los modelos de Cram. Por lo tanto, proponen que el modelo de cadena abierta puede ser aplicado a la reacción con el agente reductor nucleofílico K-selectride; mientras que para el agente reductor electrofílico DIBAL, se puede emplear el modelo quelante o modelo de cadena cerrada (Fig. 1.1).

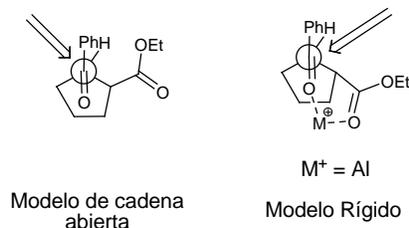
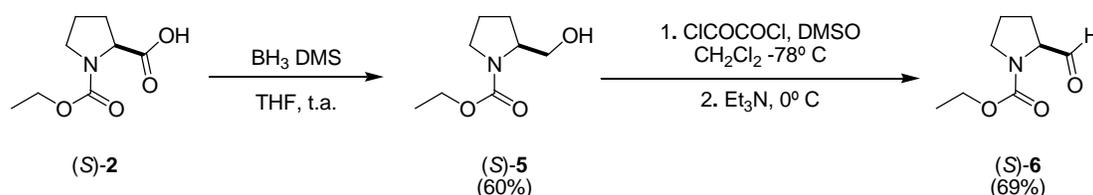


Figura 1.1. Modelos de Cram para explicar la estereoinducción en la reducción de la cetona (S)-3.

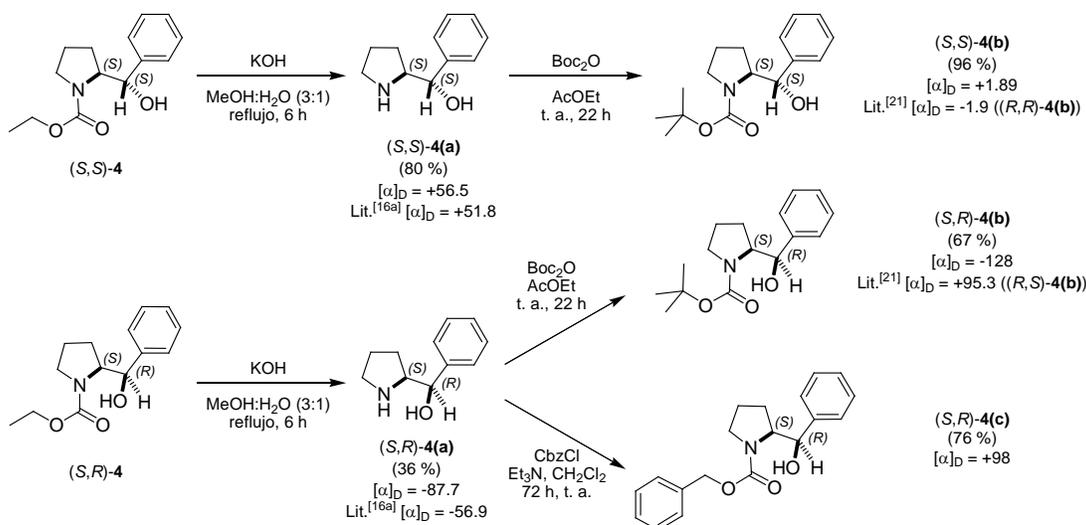
Alternativamente, se ensayó otra ruta para la obtención de la mezcla de diastereómeros (*S,R*)- y (*S,S*)-**4** similar a la propuesta por Solladié-Cavallo y colaboradores⁽¹⁷⁾. La reducción del carboxilo en (*S*)-**2** al alcohol correspondiente (*S*)-**5** se realizó directamente con borano en dimetil sulfuro, y el alcohol resultante se oxidó por el método de Swern obteniendo el aldehído (*S*)-**6** (Esquema 1.10). Cabe mencionar que las condiciones de reacción para la oxidación de Swern fueron las desarrolladas por Ikeda y col.⁽¹⁸⁾ y más recientemente empleadas por Fujimoto y colaboradores⁽¹⁹⁾, utilizando cloruro de oxalilo en vez de piridina·SO₃.



Esquema 1.10 Ruta para la obtención del aldehído (*S*)-6** utilizado como posible precursor de los alcoholes (*S,S*)- y (*S,R*)-**4**.**

El aldehído (*S*)-**6** no reaccionó satisfactoriamente con el reactivo de Grignard, en este caso bromuro de fenilmagnesio, para generar los alcoholes diastereoméricos (*S,R*)- y (*S,S*)-**4**; por tanto, se descartó esta ruta.

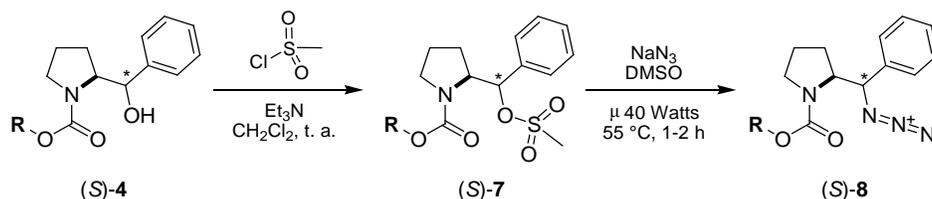
Considerando que la metodología de Soai⁽¹⁶⁾ permitió obtener a cada aminoalcohol diastereomérico de forma separada⁽²⁰⁾ y puesto que estos aminoalcoholes son fácilmente desprotegidos en medio básico,^(16b) se sintetizó una mayor cantidad de (*S,S*)- y (*S,R*)-**4** para obtener los aminoalcoholes diastereoméricos –tanto (*S,S*) como (*S,R*)– *N*-protegidos con otros grupos carbamato, tales como *t*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo (Esquema 1.11).



Esquema 1.11. Obtención de aminoalcoholes diastereoméricos *N*-alcoxicarbonil protegidos.

Reacción de sustitución nucleofílica mediante la formación de mesilato para la obtención de azidas diastereoméricas.

La obtención de las aminoazidas protegidas (*S,R*)- y (*S,S*)-**8** a partir de los aminoalcoholes (*S,S*)- y (*S,R*)-**4** se llevó a cabo preparando inicialmente los mesilatos (*S,S*)- y (*S,R*)-**7** respectivamente, que luego, se sustituyeron con azida de sodio como nucleófilo vía una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) (Esquema 1.12). Asimismo, se evaluó dicha sustitución en mesilatos de los alcoholes (*S,S*)- y (*S,R*)-**4(b)**, y (*S,R*)-**4(c)**. Los resultados se muestran en la tabla 1.1.



Esquema 1.12.

Alcohol (<i>S</i>)- 4	Sustituyente, - R	Producto, (<i>S</i>)- 8	Rendimiento (<i>S</i>)- 8 , (%)*
(<i>S,R</i>)- 4	Et	(<i>S,S</i>)- 8	64
(<i>S,S</i>)- 4	Et	(<i>S,R</i>)- 8	62
(<i>S,R</i>)- 4(b)	<i>t</i> -Bu	(<i>S,S</i>)- 8(b)	12
(<i>S,S</i>)- 4(b)	<i>t</i> -Bu	(<i>S,R</i>)- 8(b)	n.d.
(<i>S,R</i>)- 4(c)	Bn	(<i>S,S</i>)- 8(c)	n.d.

* Rendimientos considerados con respecto a los aminoalcoholes. Los mesilatos no fueron aislados sino fueron empleados como crudos.

Tabla 1.1. Reacción de sustitución nucleofílica con aminoalcoholes *N*-alcoxicarbonil-prottegidos.

De la tabla anterior cabe resaltar que los alcoholes con un fragmento de uretano, (*S,R*)- y (*S,S*)-**4**, dieron lugar respectivamente a las azidas, (*S,S*)- y (*S,R*)-**8**, en buen rendimiento. Los demás carbamatos, a excepción de (*S,R*)-**4(b)**, no dieron lugar a las azidas de interés, observándose solo productos de descomposición.

La obtención en bajo rendimiento de la azida (*S,S*)-**8(b)** a partir de (*S,R*)-**4(b)**, aún hacía que se tomara en consideración al grupo Boc, especialmente por las características de su remoción; sin embargo, dicha azida descompone rápidamente a un aceite rojizo de composición variada, pudiéndose observar compuestos con diferente *R_f* por cromatografía de placa delgada. Esto último establece una marcada diferencia con respecto a las azidas (*S,R*)- y (*S,S*)-**8** las cuales se pueden almacenar por periodos de tiempo relativamente prolongados.

La azida (*S,S*)-**8(b)** pudo ser caracterizada por IR y RMN de ^1H y ^{13}C , a pesar de su inestabilidad, lográndose registrar los espectros de RMN a 120 °C para suprimir el efecto dinámico propio de los carbamatos. En la figura 1.2 se observa un segmento correspondiente al espectro de protón de (*S,S*)-**8(b)**.

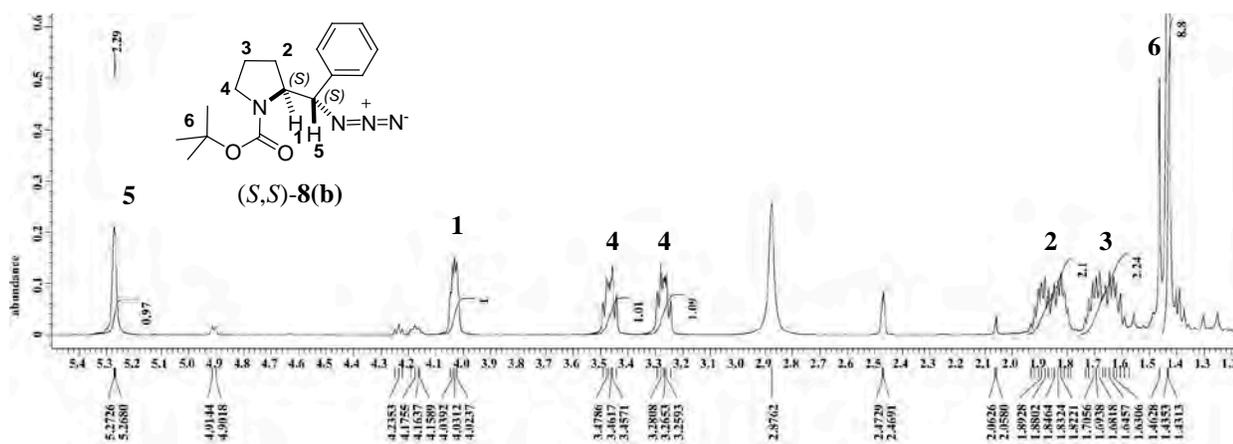
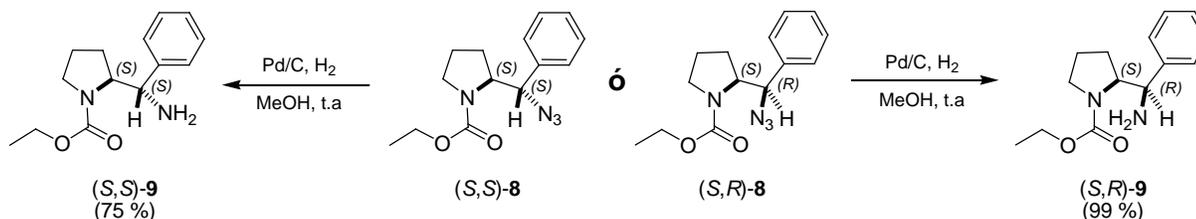


Figura 1.2. Espectro de RMN ^1H (500 MHz) de la azida (*S,S*)-**8(b)** colectado en $\text{DMSO-}d_6$ a 120 °C.

Reacción de reducción del grupo azido en (*S,R*)- y (*S,S*)-**8** mediante hidrogenación catalítica y ensayos de remoción del grupo etoxicarbonilo.

Las azidas diastereoméricas (*S,R*)- y (*S,S*)-**8** fueron reducidas a través de una reacción de hidrogenación catalítica (Pd/C) llevada cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica de H₂, generando así las diaminas deseadas (*S,R*)- y (*S,S*)-**9** (Esquema 1.13).



Esquema 1.13. Hidrogenación catalítica de las azidas diastereoméricas (*S,S*)- y (*S,R*)-8**.**

Se realizaron ensayos con las técnicas más comunes de desprotección de aminas con grupo etoxicarbonilo, las cuales usualmente consisten en el empleo de una base, como sosa, potasa o carbonato de potasio en solución metanólica, tanto a temperatura ambiente como a reflujo por tiempo prolongado⁽²²⁾. Sin embargo, sólo se recuperaron los uretanos de partida (*S,R*)- y (*S,S*)-**9**. Además de evaluar el hidróxido de potasio en una mezcla de metanol-agua 3:1 a reflujo, se realizó un experimento con irradiación de microondas (100 watts) a 60° C, empleando como base el metóxido de sodio formado a partir de sodio y metanol que también funge como disolvente; sin embargo, la reacción tampoco procedió bajo esas condiciones.

Examinando el mecanismo de reacción propuesto por Kanth y Periasamy⁽²³⁾ para la remoción del grupo etoxicarbonilo en el etiluretano del α -difeníl-(*S*)-prolinol (Fig. 1.3a) se planteó la posibilidad de remover este grupo de la misma forma, para lo cual se requería la formación de un amiduro por medio de una base más fuerte tal como el *n*-butil litio.

Un paso decisivo en el mecanismo propuesto por Kanth y Periasamy es la formación de una oxazolidinona que al sufrir un segundo ataque de la base, se hidroliza para dar lugar al aminoalcohol desprotegido y CO₂. Sin embargo, la reacción del carbamato (*S,R*)-**9** con *n*-butil litio en THF a baja temperatura (-68 °C → -20 °C) sólo dio lugar a la formación de una urea

cíclica equivalente a la oxazolidinona clave en esta clase de desprotección asistida (Fig. 1.3b).

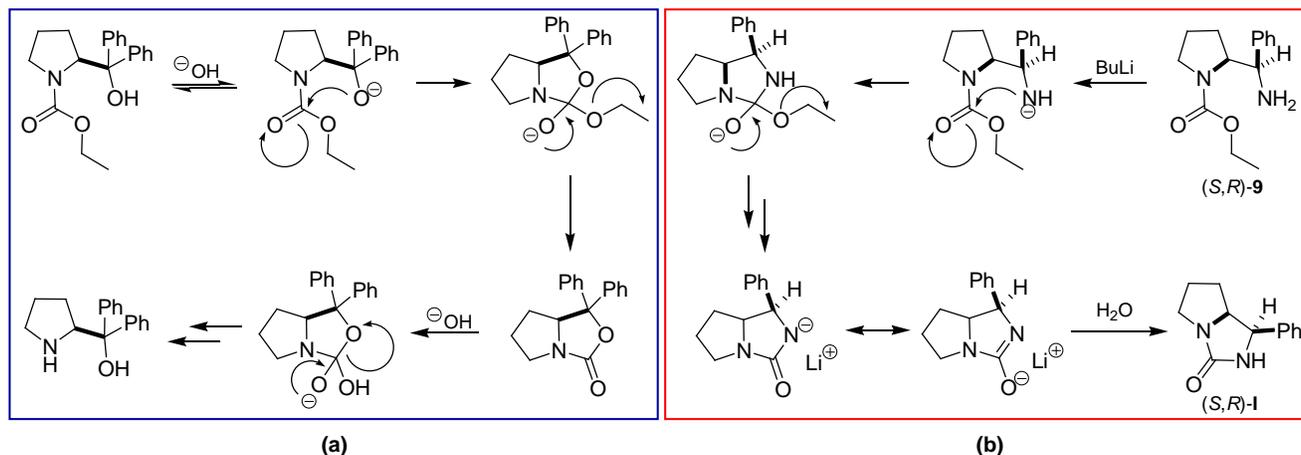
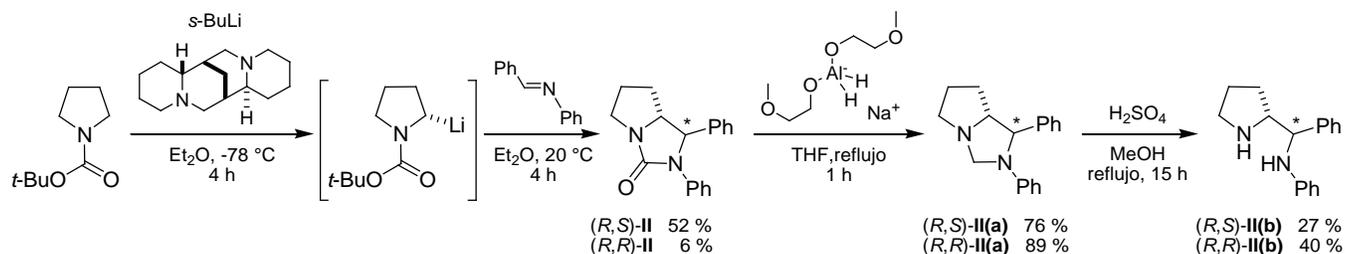


Figura 1.3. (a) Asistencia del alcóxido vecinal en la desprotección del nitrógeno pirrolidínico para dar lugar al α,α -difeníl-(*S*)-prolinol libre vía una oxazolidinona⁽²³⁾. (b) Ataque intramolecular del amiduro –análogo al alcóxido mencionado anteriormente– el cual genera la urea (*S,R*)-I.

Aunque inicialmente se esperaba un mecanismo similar al descrito en la figura 1.3a, la diamina *N*-etoxicarbonil-protegida no favoreció la desprotección, ya que la urea cíclica generada a partir de la diamina vecinal resulta ser más estable que la oxazolidinona formada a partir de un β -aminoalcohol. Esta estabilidad se puede explicar debido a que una vez que el amiduro ataca al grupo carbonilo del carbamato, el NH presente en la urea recién formada es susceptible a una nueva desprotonación, que por un lado también consumirá BuLi y por otro, dará lugar a una especie nucleofílica en vez de electrofílica. Las estructuras resonantes mostradas en la figura 1.3b permiten visualizar la naturaleza nucleofílica de la urea desprotonada, lo cual impide el ataque del carbanión butilo sobre el carbonilo, de manera que no se forma la diamina. Cabe mencionar que un eventual sustituyente (alquilo o arilo) impediría la desprotonación aunque la urea resultante seguiría siendo más estable y menos propensa a un ataque nucleofílico sobre el carbonilo en comparación con la oxazolidinona.

Recientemente, Asami y colaboradores^(24c) reportaron la síntesis de los epímeros *N*-fenil sustituidos de la urea (*S,R*)-II a partir de la desprotección estereoselectiva de pirrolidina *N*-Boc protegida (Esquema 1.15). Estos autores lograron la desprotección de la diamina en dos pasos, ambos bajo drásticas condiciones de reacción: primero reducen el carbonilo con un fuerte agente reductor $[\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2]$ a reflujo y posteriormente hidrolizan el

aminal formado de la reducción mediante condiciones fuertemente ácidas (H_2SO_4 -MeOH, reflujo, 15 h).

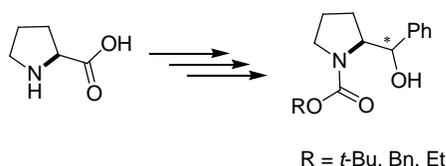


Esquema 1.15. Metodología desarrollada por Asami y col.^(24c) de remoción en dos pasos del fragmento de carbonilo en ureas cíclicas, para obtener diaminas vecinales.

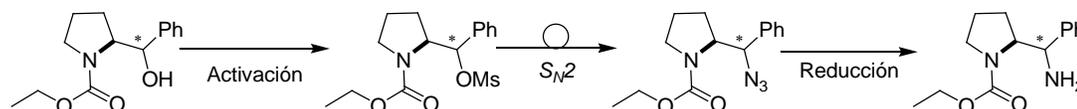
Finalmente, se decidió descartar el uso de grupos protectores de carbamato para la síntesis de las diaminas de interés, teniendo en cuenta las condiciones drásticas de hidrólisis de ureas generalmente reportadas en la literatura,^(23,24) y considerando la reactividad de los grupos funcionales⁽²⁵⁾ eventualmente resultantes de la derivatización del fragmento amino exocíclico (tales como amidas y sulfonamidas). Este último punto es importante debido a nuestro interés en sintetizar derivados bifuncionales de diaminas vecinales. Así mismo es necesario recordar que el nitrógeno pirrolidínico ya sea libre⁽²⁶⁾ o con propiedades básicas⁽²⁷⁾ (anuladas en los carbamatos) es clave para el objetivo de evaluar estos compuestos como organocatalizadores.

CONCLUSIONES.

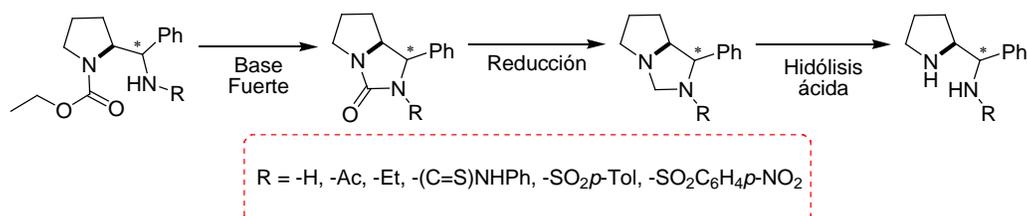
- Mediante la metodología descrita en este trabajo se sintetizaron de diversos β -aminoalcoholes diastereoméricos *N*-alquilocarbonil protegidos y se evaluaron como posibles precursores de las diaminas deseadas.



- Mediante una secuencia de reacciones que involucró la activación del hidroxilo como su mesilato y su subsecuente reacción con azida de sodio seguida de una hidrogenación catalítica, se obtuvo la diamina (S,S)-9 con un rendimiento global del 25 % mientras que la diamina (S,R)-9 se logró con un rendimiento del 14%, partiendo en ambos casos de (S)-prolina protegida con el grupo etoxicarbonilo.



- A pesar de los buenos resultados obtenidos hasta este punto, la metodología debió ser abandonada dada la difícil remoción del grupo etoxicarbonilo, el cual requeriría de una secuencia de tres pasos de reacción empleado condiciones drásticas y seguramente incompatibles con los nuevos grupos funcionales deseados.



BIBLIOGRAFÍA.

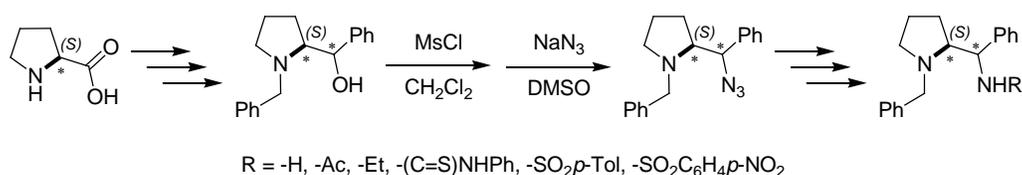
1. P. Kulanthaivel, Y. F. Hallock, C. Boros, S. M. Hamilton, W. P. Janzen, L. M. Ballas, C. R. Loomis, J. B. Jiang, B. Katz, J. R. Steiner, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6452-6453.
2. J. Vujić, G. N. Kaluđerović, M. Milovanović, B. B. Zmejkovski, V. Volarević, D. Živić, Đurđević, N. Arsenijević, S. R. Trifunović, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4559-4565.
3. a) A. Luna, I. Alfonso, V. Gotor, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3627-3629. b) S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 3341-3347.
4. M. Whiting, J. C. Tripp, Y.-C. Lin, W. Lindstrom, A. J. Oslon, J. H. Elder, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7697-7710.
5. R. J. Cherney, J. B. Brogan, R. Mo, Y. C. Lo, G. Yang, P. B. Miller, P. A. Scherle, B. F. Molino, P. H. Carter, C. P. Decicco, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 597-601.
6. L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier: Amsterdam, **2005**, pp. 428-429.
7. a) J. H. Boyer, S. E. Ellzey, Jr., *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 127-129. b) J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 5865-5866. c) Z. Dokuzović, N. K. Roberts, J. F. Sawyer, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2034-2039. d) V. J. Gatto, K. A. Arnold, A. M. Viscariello, S. R. Miller, C. R. Morgan, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5373-5384.
8. a) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford, **2001**, pp. 420-443. b) E. Juaristi, *Fisicoquímica Orgánica*, El Colegio Nacional: México D. F., **2008**, pp. 119-133.
9. Y. Nakamura, M. Hirai, K. Tamotso, Y. Yonezawa, C.-H. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 1369-1377.
10. F. Benedetti, S. Norbedo, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 10071-10074.
11. a) F. J. Quijada, V. Gotor, F. Rebolledo, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3602-3605. b) F. J. Quijada, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7670-7674.
12. T. Nagata, M. Nagamochi, S. Kobayashi, S. Komoriya, T. Yoshino, H. Kanno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 4587-4592.
13. S.-H. Lee, J. Yoon, S.-H. Chung, Y.-S. Lee, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2139-2145.
14. a) S. Y. Ko, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2689-2691. b) D. Hugues, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1996**, *28*, 127-164.

15. a) J. Wiss, C. Fleury, C. Heuberger, U. Onken, *Org. Proc. Res. Develop.*, **2007**, *11*, 1096-1103. b) H. Wolff, *Organic Reactions* (N. Y.), **1946**, 307-336 (frag. 327-331). Reportes de incidentes: c) P. G. Urben, *Chem. Engineer. News*, **1993**, *71*, 4. d) E. L. Shapiro, *Chem. Engineer. News*, **1974**, *52*, 5. e) B. R. Cowley, J. F. Oughton, *Chem. Ind.* (London, UK), **1973**, *10*, 444.
16. a) A. Ookawa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 1465-1470. b) K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7111-7115.
17. A. Solladié-Cavallo, K. Azyat, M. Schmitt, R. Welter, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1055-1060.
18. H. Ishibashi, H. Ozeki, M. Ikeda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, *9*, 654-655.
19. N. Tanaka, R. Goto, R. Ito, M. Hayakawa, A. Sugidachi, T. Ogawa, F. Asai, K. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, *48*, 245-255.
20. Un ejemplo más reciente acerca de la función del DIBAL en la obtención de un α -fenilprolinol *N*-alcoxicarbonil protegido con alta diastereoselectividad es el reportado por Cossy et. al: *Synlett*, **2009**, 2157-2161.
21. J. L. Bilke, S. P. Moore, P. O'Brien, J. Gilday, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1935-1938.
22. a) K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6094-6100. b) D. Yang, S.-H. Kim, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4715-.
23. J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5127-5132.
24. a) J. Akester, J. Cui, G. Fraenkel, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 431-434 b) N. Graf Von Keyserlingk, J. Martens, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 301-308 c) H. Hosoda, H. Kamito, M. Katano, Y. Takebe, Y. Yamaguchi, M. Asami, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1739-1746.
25. Por ejemplo, un fragmento de sulfonamida de amina primaria resistiría el calentamiento con LiAlH_4 , no así el reflujo con $\text{NaAlH}_2[\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$; sin embargo, el fragmento de *N*-sulfonilo es lábil a calentamiento con mezclas de ácidos tales como HBr-AcOH , $\text{HClO}_4\text{-AcOH}$ y pH ácido en general (pH 1-6), ver: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis-3rd Ed.*, Wiley-Interscience: New York, 1999, pp. 603-607, 744-745 y referencias adjuntas a esta sección.
26. S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2178-2189.
27. Y. Liu, R. Melgar-Fernández, E. Juaristi, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1522-1525.

CAPÍTULO 2
SÍNTESIS DE DIAMINAS QUIRALES
DERIVADAS DE (S)-PROLINA
N-BENCILADA.

RESUMEN.

Debido a la difícil remoción del fragmento etoxicarbonilo en el nitrógeno pirrolidínico de las diaminas derivadas de (S)-prolina, (S,R)- y (S,S)-**9**, se decidió probar una nueva ruta de síntesis empleando al bencilo como grupo protector. Esta metodología, a diferencia de la desarrollada anteriormente, no partió de reacciones diastereoselectivas que dieran lugar a los aminoalcoholes diastereoméricos por separado, sino que por medio de una reacción de Grignard se obtuvo la mezcla de epímeros, los cuales pudieron ser separados mediante cromatografía en columna. Esta metodología permitió sintetizar diversos derivados bifuncionalizados como; aminosulfonamidas, aminotioureas, aminoamidas, etc.



ANTECEDENTES.

Al emplear los aminoalcoholes *N*-bencilados se planteó un nuevo reto a considerar: la *asistencia anquimérica*, pues el átomo de nitrógeno terciario del anillo de pirrolidina sigue siendo muy nucleofílico.

Regularmente, cuando cierto tipo de sustratos utilizados en reacciones de sustitución nucleofílica poseen un sustituyente con un par de electrones libre en posición β (o algunas veces más alejado) con respecto al grupo saliente, este sustituyente podrá actuar como nucleófilo, lo cual resultará en velocidades de reacción mayores a las esperadas. Además, en el caso de que la sustitución se lleve a cabo en un carbono estereogénico, se observará la retención de configuración en vez de inversión o racemización. El mecanismo que opera en tales casos se denomina *participación del grupo vecino* y esencialmente consiste en dos sustituciones nucleofílicas S_N2, cada una causando una inversión y siendo la retención de la configuración el resultado neto. En la primera etapa de esta reacción el grupo vecino actúa como un nucleófilo, desplazando al grupo saliente pero permaneciendo unido a la molécula, formándose de esta manera un intermediario cíclico que presenta una carga positiva formal

en el átomo que funge como grupo vecino. En la segunda etapa un nucleófilo externo Y^- desplaza al grupo vecino por un nuevo ataque nucleofílico. Esto puede dar origen a una mezcla de productos regioisoméricos, pues el catión onio cíclico puede ser atacado en cualquiera de los carbonos heterotópicos (Fig. 2.1).

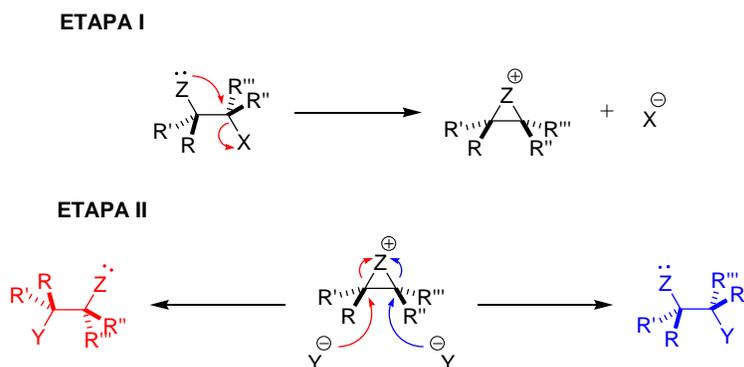


Figura 2.1. Mecanismo de la participación del grupo vecino.

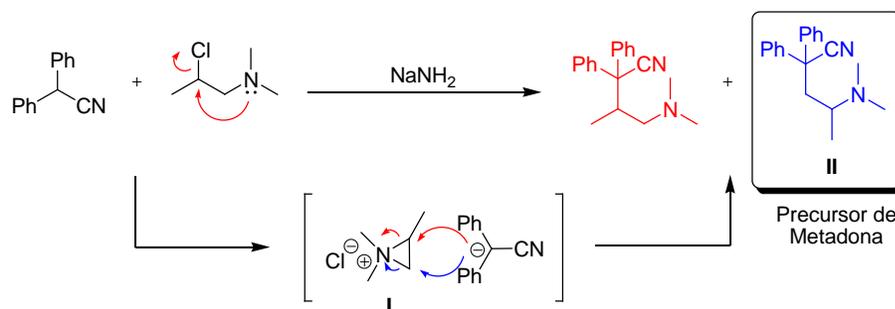
La razón por la que el ataque llevado a cabo por Z puede tener mayor ventaja que el ataque del nucleófilo Y^- es porque el grupo Z se encuentra mucho más disponible debido a su posición. En cambio, para que Y^- reaccione, debe colisionar con el sustrato compitiendo con la gran disponibilidad de Z . Además, una reacción entre el sustrato y Y^- supone mayor disminución en la entropía de activación (ΔS^\ddagger), puesto que los reactivos tendrían mucho menos libertad en el estado de transición que antes, así pues, la reacción con Z supone una menor pérdida de entropía.

Como es de esperarse, la efectividad de la participación del grupo vecinal dependerá principalmente de la facilidad con la que dicho grupo logre la disposición requerida en un ataque nucleofílico. La velocidad de reacción observada en un mecanismo de participación del grupo vecino sigue una cinética de primer orden, es decir, su velocidad depende de la formación del catión onio cíclico.

Los siguientes son algunos de los grupos más importantes que pueden presentar el mecanismo de asistencia del grupo vecino: COO^- (no así $COOH$), $COOR$, $COAr$, $OCOR$, OR , OH , RO^- , NH_2 , NHR , NR_2 , $NHCOR$, SH , SR , S^- , I , Br , $Cl^{(1-4)}$.

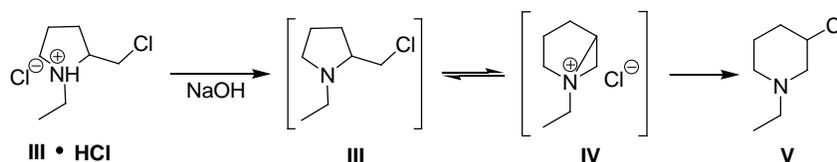
Una vez introducido este fenómeno es importante analizar los resultados reportados en la literatura con respecto a las reacciones de las β -cloroalquilaminas, de las cuales se conoce la capacidad para formar cationes onio cíclicos desde antes de la primera guerra mundial. No obstante, con el desarrollo de los gases mostaza azufrados y nitrogenados fue que este proceso químico tomó importancia, pues explica su toxicidad y gran reactividad⁽⁵⁾.

Este tipo de intermediarios fueron propuestos para justificar la cinética de reacción en la dimerización, hidrólisis y sustitución nucleofílica en β -cloroetilaminas terciarias⁽⁶⁾. También se ha empleado para explicar el reordenamiento que ocurre en las reacciones de sustitución nucleofílica en 1-dialquilamino-2-cloropropanos⁽⁷⁾. Por ejemplo, Sprague y col.⁽⁸⁾ justificaron la obtención de dos productos regioisoméricos en la síntesis del precursor **II** mediante la formación del ion aziridinio **I**. El compuesto **II** es precursor de la amidona (metadona), un potente analgésico (Esquema 2.1).



Esquema 2.1. Explicación de la mezcla obtenida en la síntesis del nitrilo **II** precursor de la metadona.

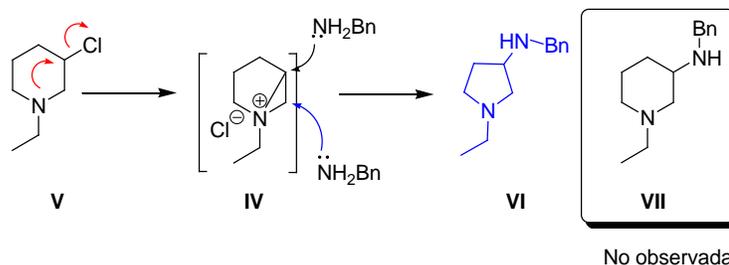
Este comportamiento propio de las β -cloroalquilaminas impulsó a que en 1948 Fuson y Zirkle⁽⁹⁾ realizaran la reacción de reordenamiento de la 2-clorometil-1-etilpirrolidina **III**, obteniendo el producto de expansión de anillo, la 3-cloro-1-etilpiperidina **V**, a través del ion aziridinio **IV** como intermediario (Esquema. 2.2).



Esquema 2.2. Reacción de expansión del anillo de la pirrolidina **III** a la piperidina **IV**.

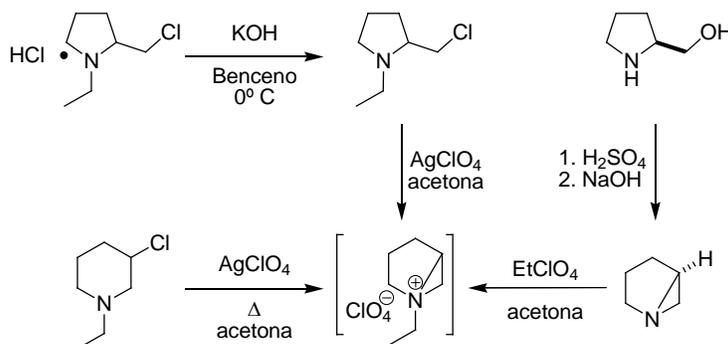
En el mismo año, Reitsemá⁽¹⁰⁾ describió la contracción del anillo de la de la 3-cloro-1-etilpiperidina al reaccionar con una amina tal como la bencilamina, produciendo la *N*-bencil-1-

etilpirrolidin-3-amina. En este caso también se postuló la formación del ión aziridinio **IV** como intermediario, señalando que este puede reaccionar con un nucleófilo a través de dos caminos, generando ya sea el ciclo de pirrolidina o el de piperidina (Esquema 2.3). Además es muy importante señalar que Reitsema dedujo que la dirección de la apertura del ion aziridinio depende de la naturaleza del nucleófilo empleado; así, un grupo fuertemente básico, como las aminas, favorecen la formación del anillo de pirrolidina.



Esquema 2.3. Reacción de contracción de anillo realizada por Reitsema.

No obstante, fue hasta 1966 que Hammer y Heller⁽¹¹⁾ lograron comprobar la existencia de este ión aziridinio (1-etil-1-azoniobiciclo [3.1.0]hexano) al lograr aislarlo y caracterizarlo por ¹H-RMN como sal de perclorato (Esquema 2.4). En su reporte emplean diversas metodologías para comprobar la formación de dicho intermediario.



Esquema 2.4. Síntesis del perclorato de aziridinio para corroborar su existencia como intermediario.

Posteriormente Hammer y col.⁽¹²⁾ reportaron estudios sobre la síntesis, cinética, regio- y estereoquímica de esta reacción. En su trabajo probaron 14 nucleófilos y encontraron que estos juegan un papel importante en la proporción de productos formados, de modo que nucleófilos fuertes (CN^- , aminas) generan sólo el anillo de 5 miembros mientras que nucleófilos débiles (OH^- , OAc^-) dan origen a la mezcla de productos.

Los estudios de la cinética de formación del ión aziridinio confirmaron que dicho proceso sigue un comportamiento de primer orden que involucra la sustitución nucleofílica interna S_Ni mediante la participación de grupo vecino, y que este es el paso determinante de la velocidad de reacción. Además, se encontró que al incrementar la fuerza iónica y la polaridad de los disolventes, aumenta la velocidad de la reacción. Así mismo, empleando el perclorato de sodio encontraron que un aumento en la concentración de dicha sal también aumenta la velocidad de la reacción, hechos que dan indicio de la presencia de intermediarios iónicos.

Por otra parte, los estudios donde se emplearon los iones hidroxilo, cianuro y acetato como nucleófilos demostraron que la velocidad de reacción del nucleófilo con el ion aziridinio (segunda etapa) depende de su concentración, estableciéndose de esta manera una cinética de adición del tipo S_N2 , descartando un mecanismo S_N1 que involucre un ión α -aminocarbonio como intermediario.

El empleo de esta metodología ha tenido como propósito la formación selectiva de los derivados cíclicos de seis miembros⁽¹³⁾ debido a que muchas moléculas biológicamente activas como antagonistas no peptídicos de la neuroquinina-1^(14a,14b), compuestos anticancerígenos y antimaláricos^(14c), entre otros, contienen el núcleo de piperidina (Fig. 2.2).

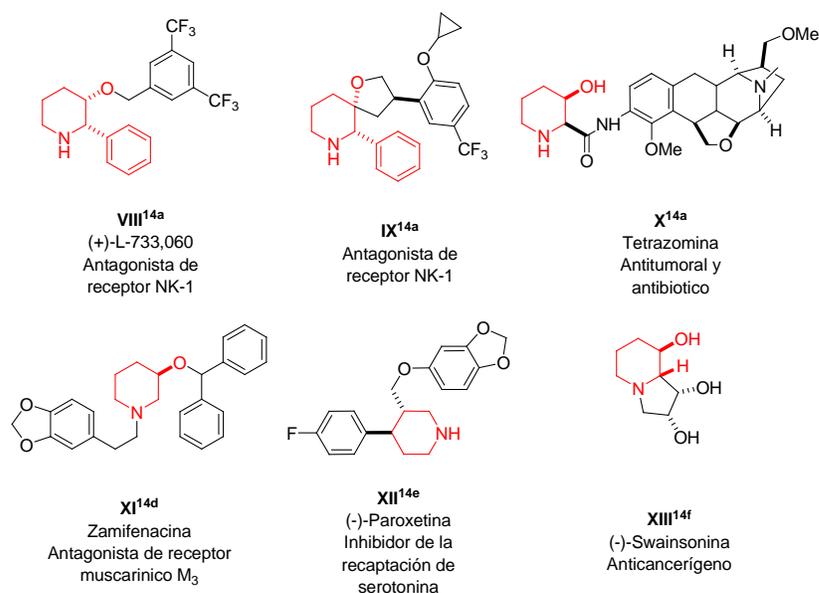
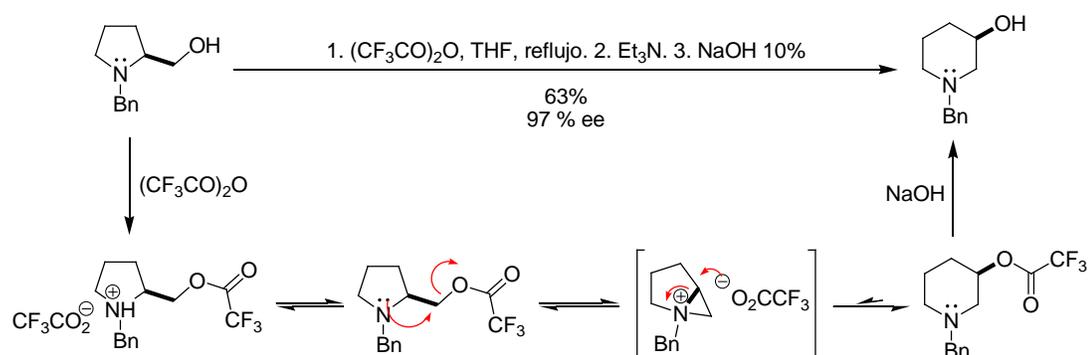


Figura 2.2. Moléculas farmacológicamente activas sintetizadas mediante la expansión de anillo piperidínico.

En este contexto, la expansión enantioselectiva de anillo de prolinoles ha sido intensamente estudiada por J. Cossy y col.⁽¹⁵⁾ Así, en 1995 diseñaron una ruta de síntesis para obtener regioselectivamente los derivados de 3-hidroxipiperidina a partir de 2-hidroximetil-*N*-bencilpirrolidina mediante una secuencia de reacciones que involucran la esterificación del grupo hidroxilo con anhídrido trifluoroacético, seguida de la formación de un par iónico íntimo, asistida por trietilamina, entre el aziridinio y el trifluoroacetato, el cual reacciona dando lugar al producto de expansión de anillo esterificado, que finalmente se saponifica con hidróxido de sodio para dar el producto deseado^(15a,15c) (Esquema 2.5).



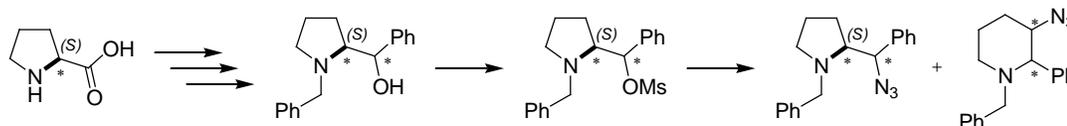
Esquema 2.5. Reacción de expansión de anillo de prolinoles desarrollada por Cossy y col⁽¹⁵⁾.

Esta metodología se ha explotado para la síntesis de diversos derivados de 3-hidroxipiperidinas^(13a,15b), así como para la obtención de moléculas biológicamente activas^(14d-9). Además, se ha empleado para la isomerización de β -aminoalcoholes derivados de α -aminoácidos⁽¹⁶⁾. Finalmente es importante mencionar que recientemente Cossy y col. diseñaron una metodología para obtener derivados de 3-azido-*N*-alquilpiperidinas⁽¹⁷⁾.

En este punto, es importante resaltar que esta metodología ha sido poco explorada para la generación selectiva de las pirrolidinas correspondientes, pese a que son moléculas importantes en medicina⁽¹⁸⁾ y en síntesis asimétrica, tanto en organocatálisis⁽¹⁹⁾ como en catálisis mediada por metales de transición⁽²⁰⁾ (Fig. 2.3). De este modo, el resto del capítulo se enfocará en los resultados obtenidos en cuanto a la síntesis de derivados de (*N*-bencilpirrolidin-2-il)metanaminas, los cuales se cree pueden tener actividad como organocatalizadores.

OBJETIVO.

Obtener diaminas derivadas de (*S*)-prolina empleando el grupo bencilo como funcionalidad protectora del átomo de nitrógeno pirrolidínico, considerando la posibilidad de un reordenamiento vía un ión aziridinio como intermediario en la secuencia: activación y desplazamiento nucleofílico del grupo hidroxilo.



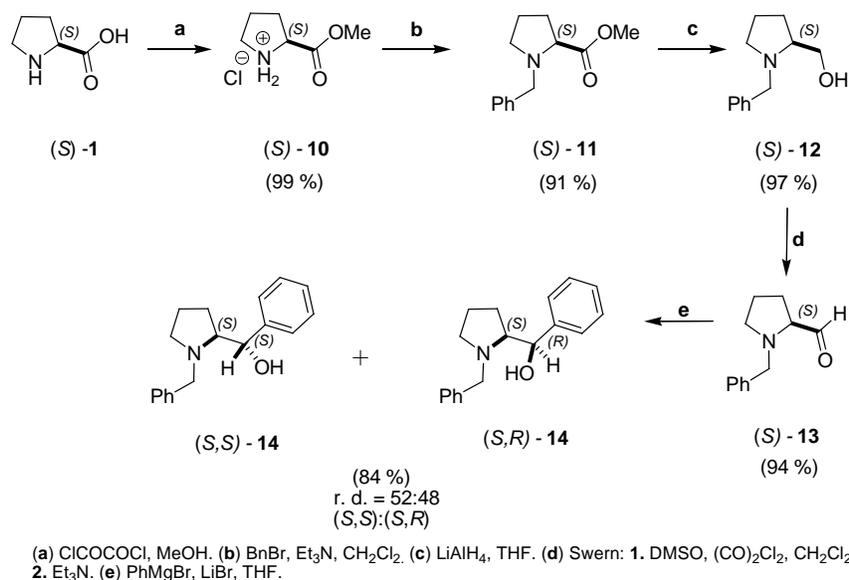
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Los resultados de este capítulo se dividieron en cinco partes que involucran 1) la síntesis de las azidas (*S,R*)- y (*S,S*)-**16**, 2) la caracterización de dichos precursores mediante resonancia magnética nuclear, 3) la confirmación de la estereoquímica mediante Difracción de Rayos X de monocristal, 4) la funcionalización del grupo amino exocíclico y 5) la remoción del grupo bencilo.

Síntesis de las azidas precursoras de las diaminas deseadas vía una reacción S_N1 : Reacción de las clorofenilpiperidinas derivadas de los carbinoles enantiopuros (*S,R*)- y (*S,S*)-**14**.

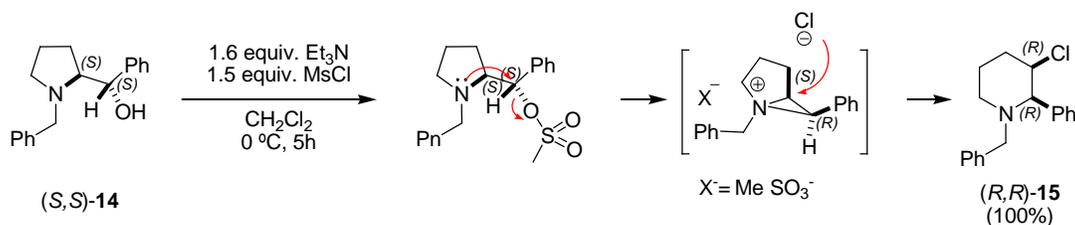
La primera parte de este nuevo enfoque consistió en la síntesis de los carbinoles diastereoméricos (*S,R*)- y (*S,S*)-**14** (Esquema 3.8) usando una metodología similar a la desarrollada por Yus y col.⁽²¹⁾ Inicialmente, se llevó a cabo la esterificación de la (*S*)-prolina para formar el éster metílico, seguida de la protección con bromuro de bencilo para dar lugar al producto *N*-bencilado (*S*)-**11**, el cual fue reducido al aminoalcohol (*S*)-**12** empleando hidruro de litio y aluminio. El (*S*)-prolinol *N*-bencilado (*S*)-**12** se sometió a una oxidación de Swern, obteniéndose así el aminoaldehído (*S*)-**13**. A partir de (*S*)-**13** se generaron los aminoalcoholes

diastereoméricos (*S,S*)-**14** y (*S,R*)-**14** vía una reacción de Grignard con bromuro de fenilmagnesio (Esquema 2.6).



Esquema 2.6. Ruta de síntesis de los aminoalcoholes diastereoméricos (*S,S*)- y (*S,R*)-14** empleando el grupo bencilo como grupo protector.**

Para realizar la transformación del grupo hidroxilo al grupo amino deseado, se realizó un procedimiento similar al empleado para los aminoalcoholes diastereoméricos *N*-etoxicarbonil protegidos (*S,S*)- y (*S,R*)-**4**; es decir, mediante la activación del grupo hidroxilo con cloruro de mesilo. El intermediario activado en estos aminoalcoholes proviene de una 3-cloropiperidina⁽²²⁾, la cual resulta del rápido desplazamiento nucleofílico interno por parte del nitrógeno pirrolidínico hacia el grupo metansulfonato, dando lugar a la formación de un ión aziridinio que posteriormente se abre por un segundo ataque nucleofílico, esta vez efectuado por el ión cloruro presente en el medio (Esquema 2.7). Cabe mencionar que dicho ión aziridinio se puede regenerar a partir de la 3-cloropiperidina mediante calentamiento, lo que concuerda con los estudios anteriormente reportados utilizando el aminoalcohol análogo (1-etilpirrolidin-2-il)metanol⁽¹²⁾.



Esquema 2.7. Mecanismo propuesto para la formación de la piperidina (*R,R*)-15** como producto mayoritario en la activación del grupo hidroxilo con cloruro de metansulfonilo.**

La estructura de la piperidina (*R,R*)-**15**, que es sensible a la luz, fue confirmada mediante difracción de rayos X de monocristal, comprobando así su formación y la configuración relativa de ambos estereocentros⁽²³⁾ (Fig. 2.4).

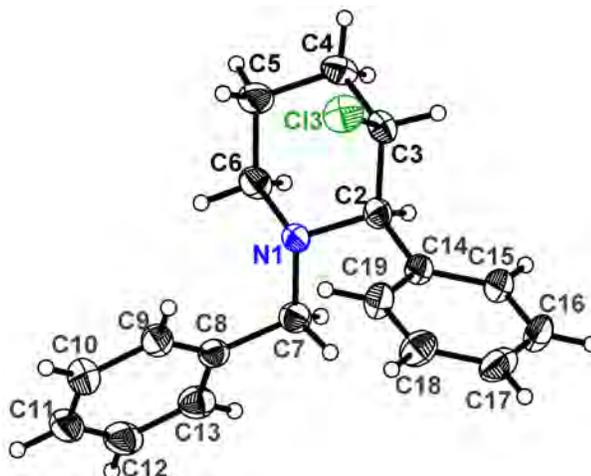
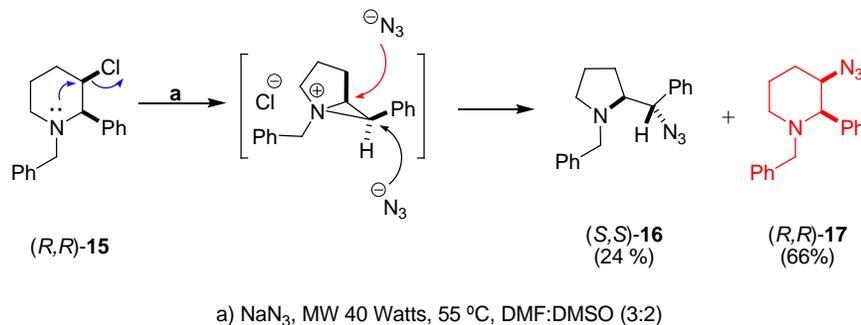


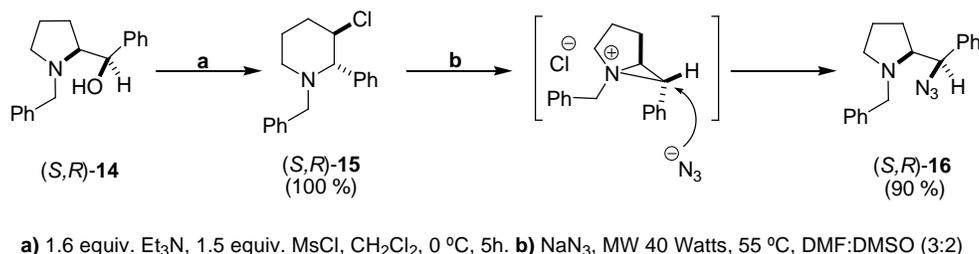
Figura 2.4. Estructura de la piperidina (*R,R*)-**15** obtenida mediante difracción de rayos X (elipsoides térmicas mostradas con un 30% de probabilidad)⁽²³⁾.

Posteriormente, la piperidina clorada (*R,R*)-**15** fue sometida a una reacción de sustitución nucleofílica utilizando una solución de azida de sodio en DMSO-DMF e irradiando con microondas (40 watts) por dos horas. Aunque se obtuvo el derivado deseado de azidopirrolidina (*S,S*)-**16**, el producto mayoritario correspondió a la azidopiperidina (*R,R*)-**17**, producto de la expansión de anillo, lo cual se puede explicar mediante la formación de un ión aziridinio intermediario, el cual se abre por el ataque del ion azida generando así la mezcla de los productos (*S,S*)-**16** y (*R,R*)-**17** (Esquema 2.8).



Esquema 2.8. Síntesis de la azida (*S,S*)-**16** e intermediario propuesto para explicar la obtención de la piperidina (*R,R*)-**17**.

De la misma forma, el aminoalcohol (S,R) -**14** da lugar a la cloropiperidina análoga (S,R) -**15** como previamente lo describieron Langlois y col.⁽²²⁾ No obstante, es importante resaltar que cuando (S,R) -**15** se hizo reaccionar con NaN_3 bajo las mismas condiciones usadas con (R,R) -**15**, se generó únicamente la azida deseada (S,R) -**16** (Esquema 2.9).



Esquema 2.9 Obtención de la azida (S,R) -**16**.

La divergencia en la reactividad observada para (S,R) -**15** y (R,R) -**15** puede deberse a que en el caso de ion aziridinio formado a partir de (S,R) -**15**, los grupos voluminosos *N*-bencilo y fenilo se encuentran orientados hacia el mismo lado (*syn*), lo cual provoca cierta repulsión estérica que a su vez induce la elongación y debilitamiento del enlace $\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{Ph})$. Este efecto promueve el ataque nucleofílico regioselectivo por parte de la azida, ocasionando eventualmente la formación de la piperidina deseada. En contraste, para el caso de la piperidina (R,R) -**15**, el grupo bencilo está *anti* al grupo fenilo, de modo que no hay interacción estérica entre dichos grupos; por lo que el ataque de la azida no es regioselectivo, generando así, la mezcla de los productos heterocíclicos de 5 y 6 miembros (Fig. 2.5).

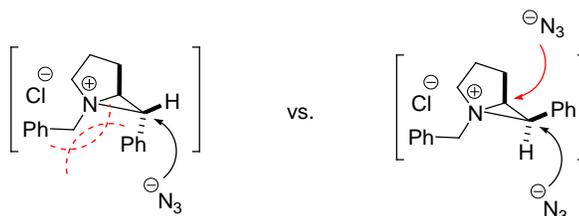


Figura 2.5 Comparación de los iones aziridinio.

Caracterización de las azidas (S,R) -**16**, (S,S) -**16** y (R,R) -**17** mediante experimentos de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones.

A partir de los experimentos de RMN de una y dos dimensiones se logró caracterizar con certeza cada una de las tres azidas, (S,R) -**16**, (S,S) -**16** y (R,R) -**17**. Los experimentos de

HSQC (**heteronuclear single quantum coherence**, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) permitieron asignar la correspondencia entre los hidrógenos y los carbonos, así como también el tipo de carbono (CH_2 ó CH , para estos sistemas) mediante el cambio de fase en las marcas o *spots*. Asimismo, la naturaleza de cada carbono también fue corroborada por un espectro de APT (**attached proton test**). A continuación se muestra el espectro de HSQC (Fig. 2.6) correspondiente a (*S,R*)-**16**, donde resaltan los dos pares de señales para protones diastereotópicos, pertenecientes a los metilenos de C-6 (dobletes pertenecientes al $-\text{CH}_2-$ bencílico) y C-4 (metileno pirrolidínico diastereotópico con mayor δ_{H} por su vecindad al N). El protón metínico H-5 es el protón alifático que aparece a campos más bajos como un doblete en concordancia con un único acoplamiento (a H-1).

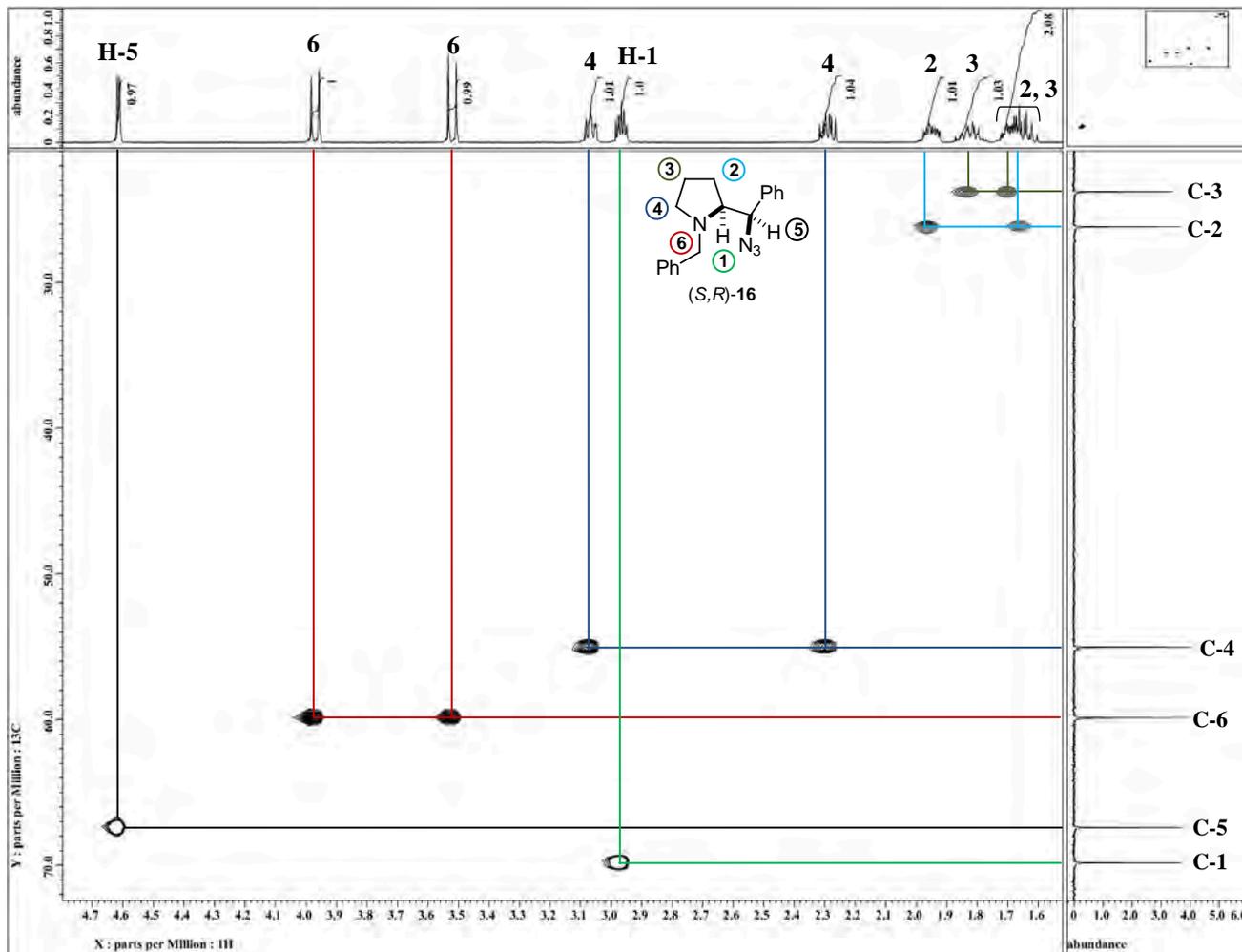
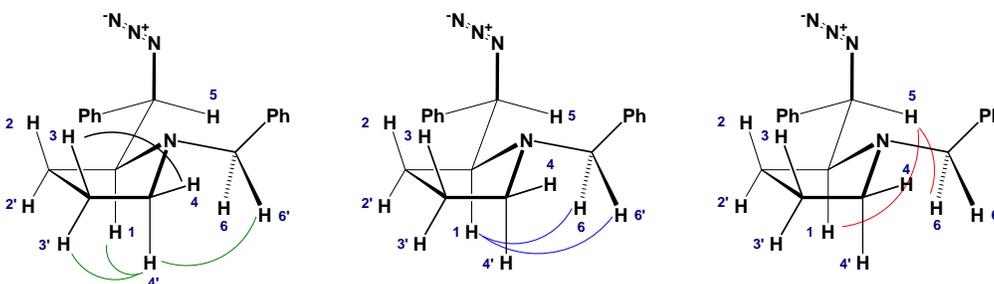


Figura 2.6. Espectro HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) para la azida (*S,R*)-**16**. (CDCl_3 , 500 MHz)

Mediante experimentos de *t*-ROESY (transverse rotating-frame overhauser enhancement spectroscopy) se lograron elucidar interacciones entre protones a varios enlaces, lo cual también permitió tener una mejor idea de la posible conformación que adopta este compuesto en solución y asimismo, asignar con mayor certidumbre diversas de las señales diastereotópicas en la azida (*S,R*)-**16**. En la figura 2.7 se logran visualizar las principales interacciones, entre las que destacan las correspondientes al protón metínico del estereocentro pirrolidínico, **H-1**, el cual interactúa con los dos protones diastereotópicos del grupo bencilo (**H-6**, **H-6'**) y también con el protón enlazado al estereocentro exocíclico, **H-5**. Este último a su vez, sólo interactúa con uno de los dos protones metilénicos del fragmento de bencilo, **H-5**→**H-6**. Además, se logró asignar la señal del protón que se encuentra más cercano al metino estereogénico del anillo (**H-1**) respecto del par perteneciente al metileno unido al nitrógeno, esto gracias a la interacción entre ambos (**H-4'**→**H-1**). En la tabla 1 se muestran los desplazamientos correspondientes a las señales que se lograron asignar inequívocamente mediante este experimento, más los desplazamientos para señales anteriormente asignadas apoyándonos en el experimento de HSQC. Cabe mencionar que aunque las señales de **H-2'** y **H-3'** se traslapan, apareciendo los multipletes entre 1.55-1.69 ppm, se esperaría que el desplazamiento químico de **H-2'** fuera ligeramente mayor a **H-3'**, puesto que este último protón pertenece al metileno más alejado de todos los sustituyentes.



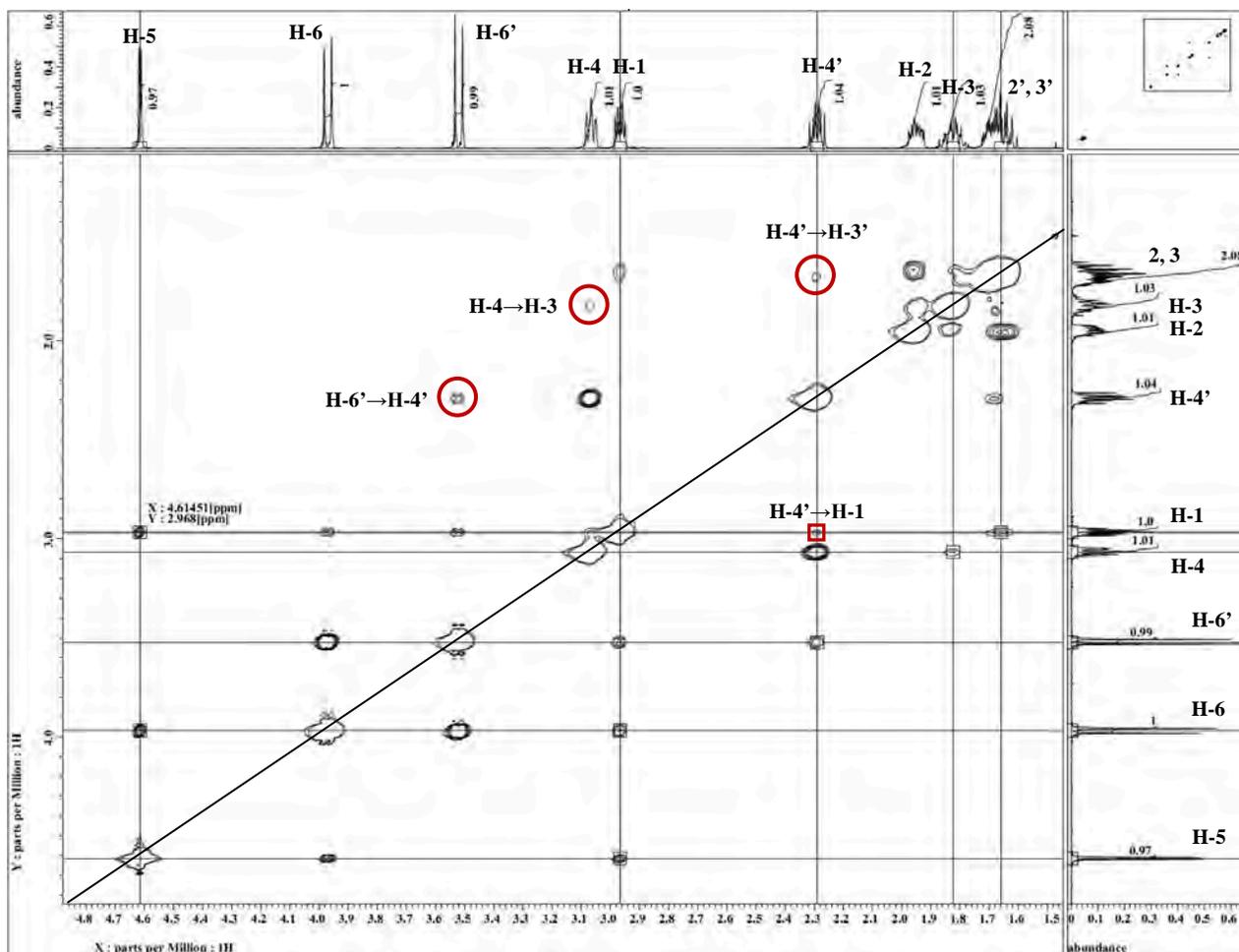


Figura 2.7. Experimento de t -ROESY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) para la azida (S,R)-16. (CDCl_3 , 500 MHz).

Protón (H-)	δ (ppm)*	Multiplicidad	Protón (H-)	δ (ppm)*	Multiplicidad
H-5	4.57	d	H-1	2.92	ddd
H-6	3.93	d	H-4'	2.25	ddd
H-6'	3.48	d	H-2	1.87-1.96	m
H-4	3.03	ddd	H-3	1.71-1.84	m

* TMS referenciado a 0 ppm.

Tabla 2.1 Desplazamientos químicos asignados a los protones de la azida (S,R)-16. (CDCl_3 , 500 MHz).

En el experimento de HMBC (**h**eteronuclear **m**ultiple **b**ond **c**oherence) se determinaron las interacciones a dos y tres enlaces ^1H - ^{13}C existentes en (S,R)-16. Por ejemplo, mientras que el protón **H-4** interactúa con $^*\text{C-1}$ y **C-2**, su contraparte metilénica **H-4'** interactúa con el carbono vecinal **C-3** y con el carbono bencílico **C-6**. Una interacción significativa a tres enlaces es la existente entre el protón metínico exocíclico **H-5** y el carbono metilénico **C-2**, mientras que éste también interactúa a dos enlaces con el carbono quiral $^*\text{C-1}$. Cabe señalar que ambos protones bencílicos (**H-6**, **H-6'**) interactúan tanto con $^*\text{C-1}$ como **C-4**. Por último,

se logró determinar con certeza el δ_C para cada C-*ipso* por las interacciones ^1H - ^{13}C a dos enlaces; por tanto, el protón estereogénico H-5 interactúa con C-7(*ipso*), teniendo éste un $\delta_C = 138.46$ ppm, y la interacción de ambos protones bencílicos con C-8(*ipso*) asignaron su respectiva señal en ^{13}C a 139.4 ppm.

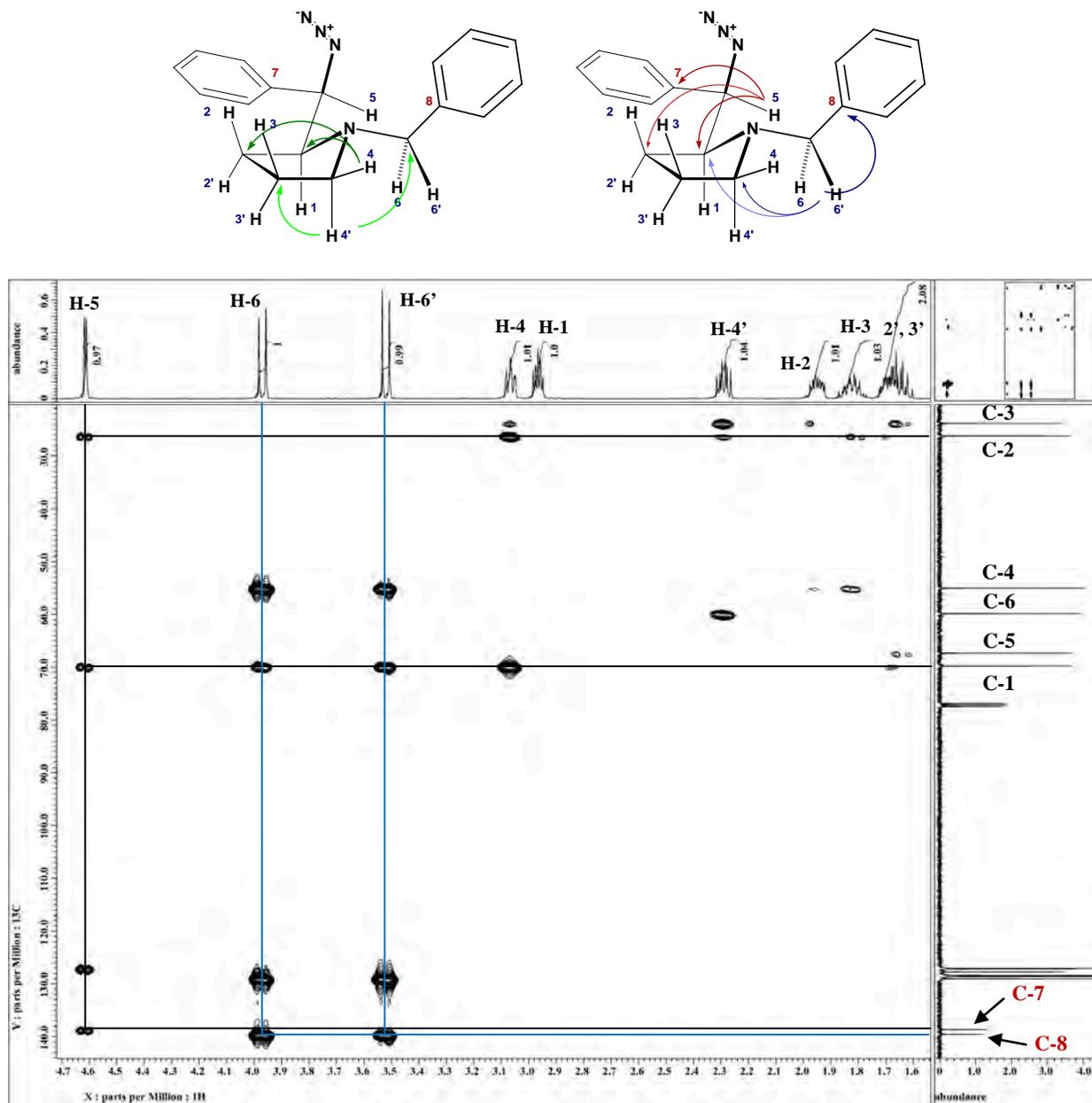


Figura 2.8. Espectro HMBC para la azida (*S,R*)-16. (CDCl_3 , 500 MHz)

De la misma forma, (*S,S*)-16 fue identificado por experimentos de una dimensión y dos dimensiones. En la figura 2.9 se muestra el espectro de HSQC perteneciente a (*S,S*)-16,

asignándose las correlaciones $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ para este compuesto, después del previo análisis de las correlaciones $^1\text{H}/^1\text{H}$ en el espectro COSY (**c**orrelation **s**pectroscopy). En este espectro se aprecia el protón metínico **H-5** con un δ_{H} menor al protón estereogénico análogo en (*S,R*)-**16**. Además, es notable la diferencia en desplazamientos para el sistema AX correspondiente a los protones diastereotópicos bencílicos en la azida (*S,S*)-**16** ($\Delta\nu = 388$ Hz), en comparación con los 225 Hz que separa al sistema AX equivalente en (*S,R*)-**16**. Dicho sistema de espines AX también contrasta en ambos epímeros por los desplazamientos del conjunto de señales, ya que éste aparece a campos más altos en (*S,S*)-**16** en comparación con su diastereómero. Por último, la señal correspondiente para H-1 en (*S,S*)-**16** no se encuentra entre el par de señales correspondientes al metileno diastereotópico unido al nitrógeno pirrolidínico, como en el caso de (*S,R*)-**16**. Finalmente ***C-1** ahora no corresponde al carbono alifático con mayor desplazamiento.

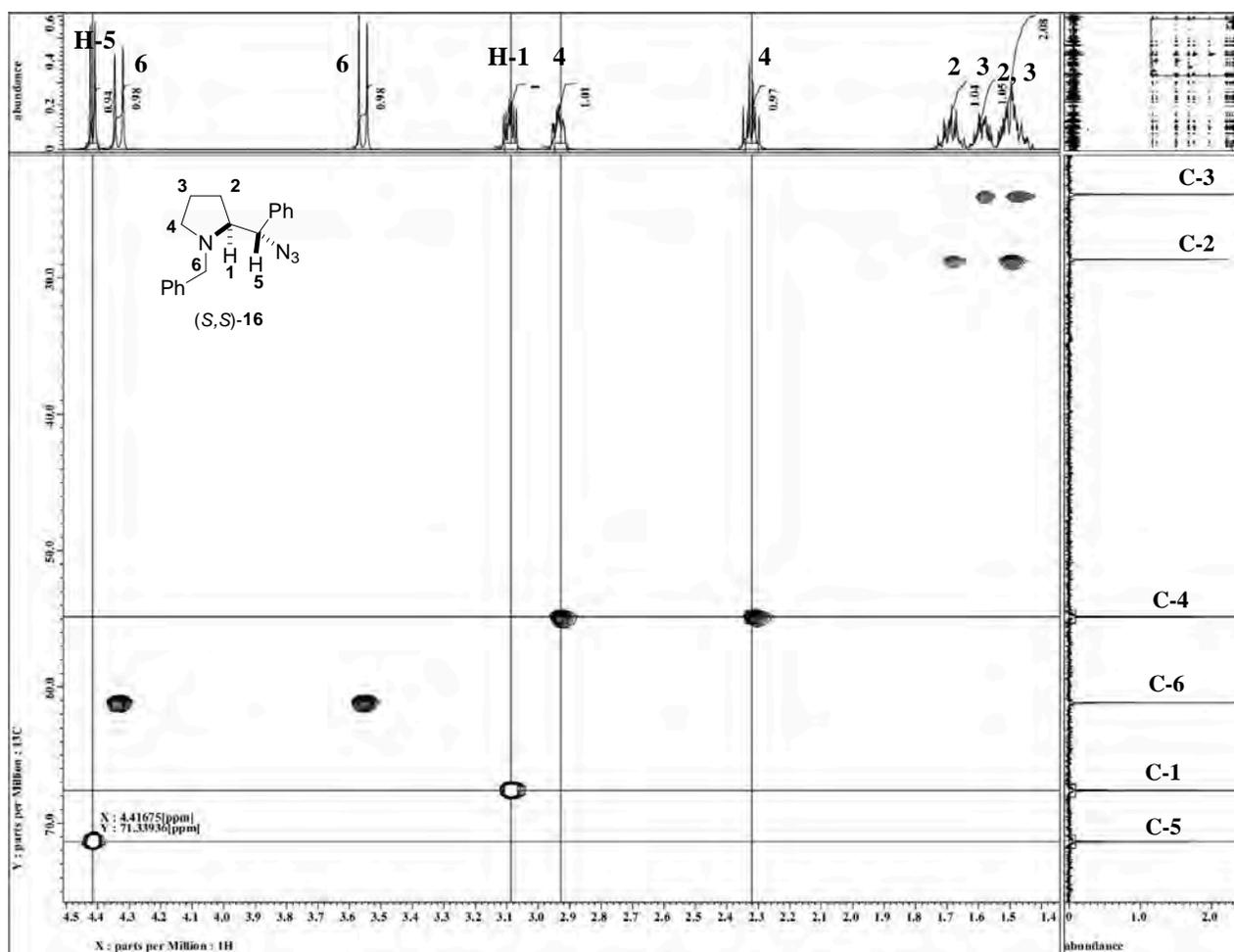
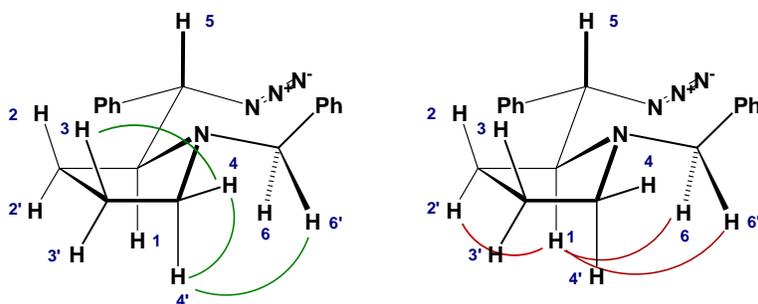


Figura 2.9. Espectro HSQC correspondiente a la azida (*S,S*)-**16**. (CDCl_3 , 500 MHz).

En el experimento de *t*-ROESY también existen algunas diferencias entre (*S,S*)-**16** y (*S,R*)-**16** destacando la desaparición de la interacción a tres enlaces entre los dos protones estereogénicos **H-1** y **H-5** (estereocentro exocíclico). Asimismo, desaparece la interacción entre **H-5** y **H-6** (protón bencílico diastereotópico) lo que sugiere que éste se encuentra en posición *anti* con respecto a **H-1**. De este espectro también se deduce que ahora el protón **H-2'** posee mayor desplazamiento químico que el valor de $\delta_{\text{H-2}}$, debido posiblemente al efecto de desapantallamiento inducido por la orientación del fenilo, dado que en este epímero éste parece encontrarse más cercano a **H-2'**, contrario a la azida (*S,R*)-**16** donde se encuentra más cercano a **H-2**.



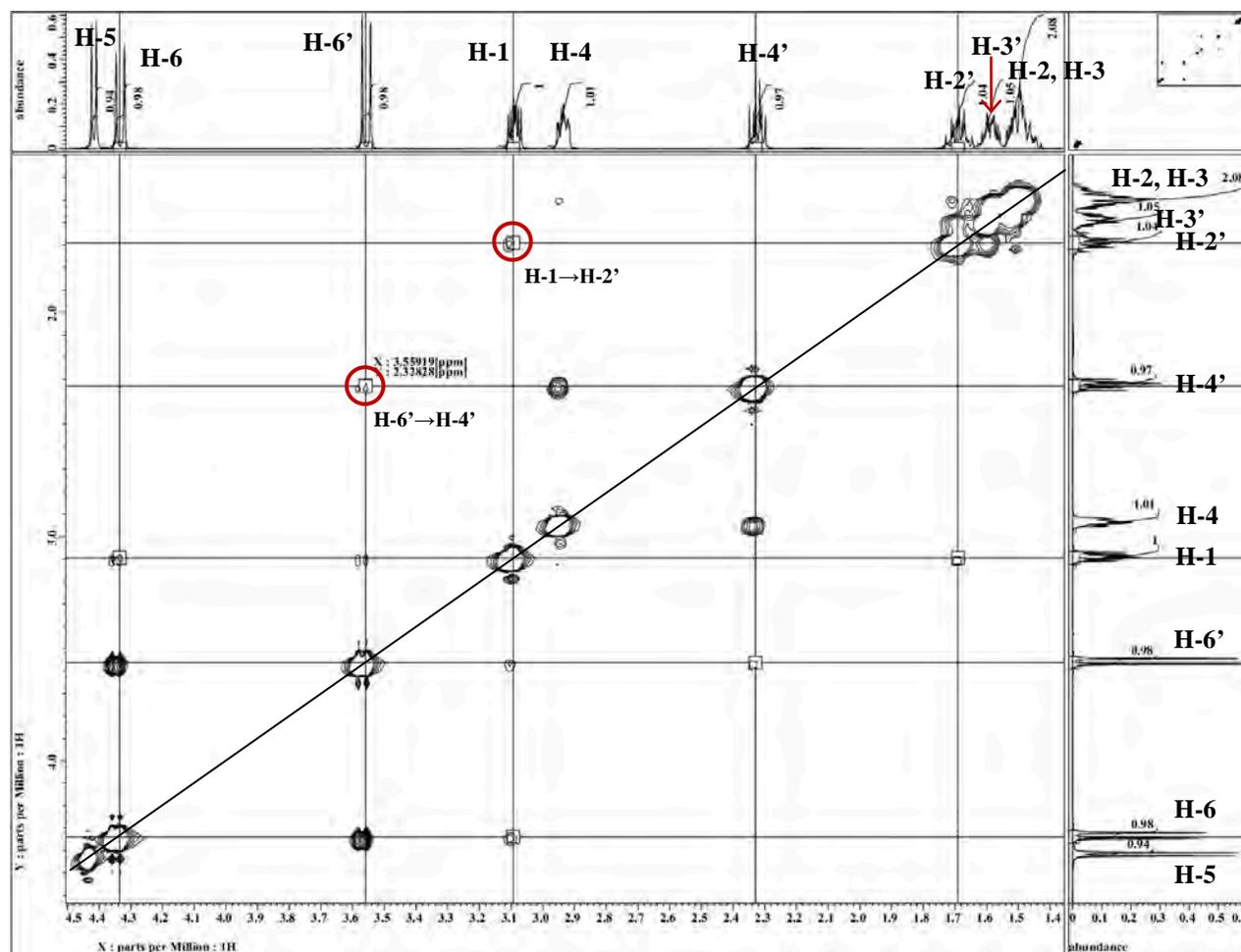


Figura 2.10. Experimento de t -ROESY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) para la azida (S,S)-16. (CDCl_3 , 500 MHz).

Protón (H-)	δ (ppm)*	Multiplicidad	Protón (H-)	δ (ppm)*	Multiplicidad
H-5	4.39	d	H-4	2.91	ddd
H-6	4.31	d	H-4'	2.30	td
H-6'	3.53	d	H-2	1.61-1.72	m
H-1	3.07	ddd	H-3	1.53-1.61	m

* TMS referenciado a 0 ppm.

Tabla 2.2. Desplazamientos químicos asignados a los protones de la azida (S,S)-16. (CDCl_3 , 500 MHz).

En el espectro de HMBC para (S,S)-16 (figura 2.11) se observa que el protón H-5 también interactúa con C-2 y *C-1, y nuevamente, la interacción (a dos enlaces) con el carbono *ipso* (C-7) del fenilo unido al estereocentro exocíclico ayuda a determinar su desplazamiento químico ($\delta_{\text{C-7}} = 138.2$ ppm). De forma similar, las interacciones a dos enlaces entre cada protón bencílico –H-6 y H-6'– y el respectivo C-*ipso*, confirman el desplazamiento de la señal de este otro carbono terciario ($\delta_{\text{C-8}} = 139.8$ ppm). Exceptuando la interacción entre H-1 y C-6, las demás interacciones son muy similares a las observadas en (S,R)-16 (Fig. 2.8),

lo que corrobora la asignación de las señales para **H-2'** y **H-3'**, las cuales ahora presentan mayores valores de δ_H en comparación con sus respectivos protones diastereotópicos **H-2** y **H-3**, contrario a lo observado en (*S,R*)-**16**.

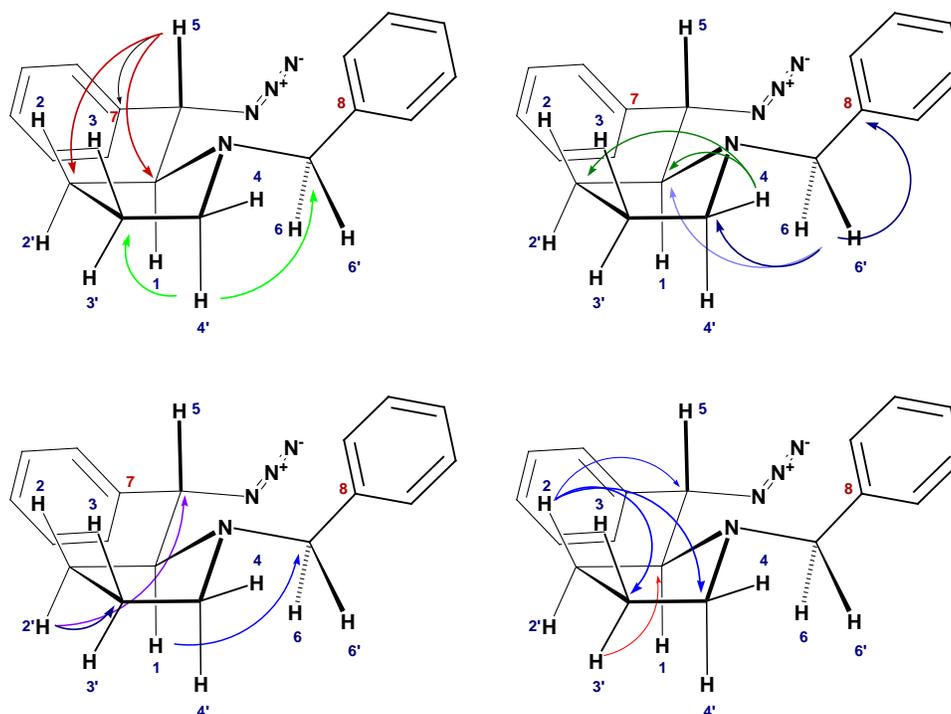


Figura 2.11a. Principales interacciones $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a dos, tres y cuatro enlaces identificadas en el espectro HMBC para (*S,S*)-**16**.

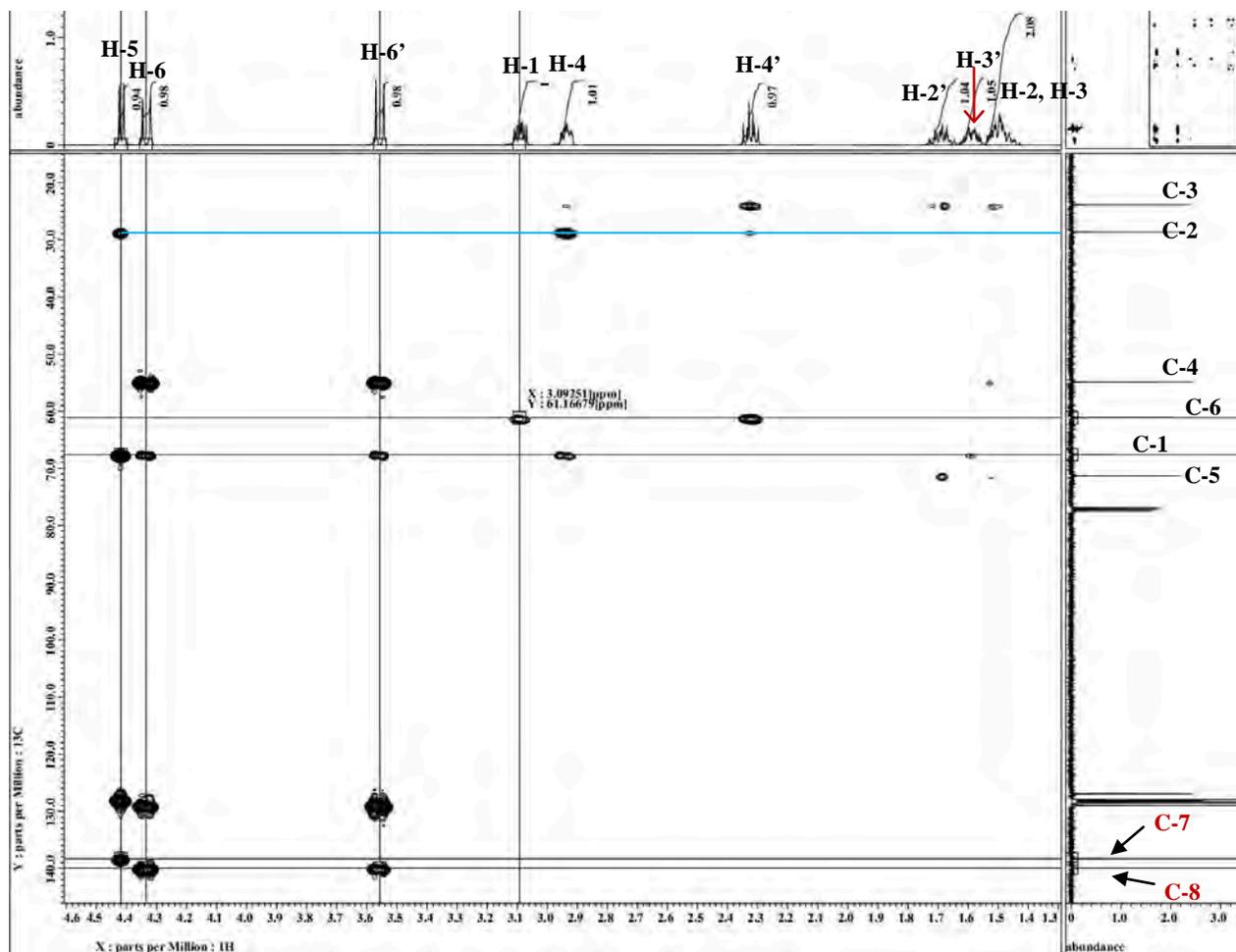


Figura 2.11b. Espectro HMBC correspondiente a la azida (*S,S*)-16. (CDCl_3 , 500 MHz)

Finalmente, como se puede corroborar en el espectro de HSQC (Fig. 2.12), las discrepancias más notables se observan en la azidopiperidina (*R,R*)-17. Mientras que por un lado el protón metínico, **H-1**, procedente del carbono estereogénico enlazado a un fenilo ahora se encuentra a campos más altos, el protón metínico unido al estereocentro que incluye al grupo azido (**H-2**), se encuentra a campos más bajos. Estos dos protones, en conjunto con un protón diastereotópico perteneciente a un metileno alicíclico ($\text{CH}_2\text{-N}$), se localizan entre las dos señales correspondientes al par de protones alifáticos del grupo *N*-bencilo; lo cual contrasta con lo observado para (*S,R*)- y (*S,S*)-16. Además, la diferencia en desplazamientos químicos ($\Delta\nu$) para cada par de protones metilénicos aumentó sustancialmente, lo que es congruente con una estructura piperidínica.

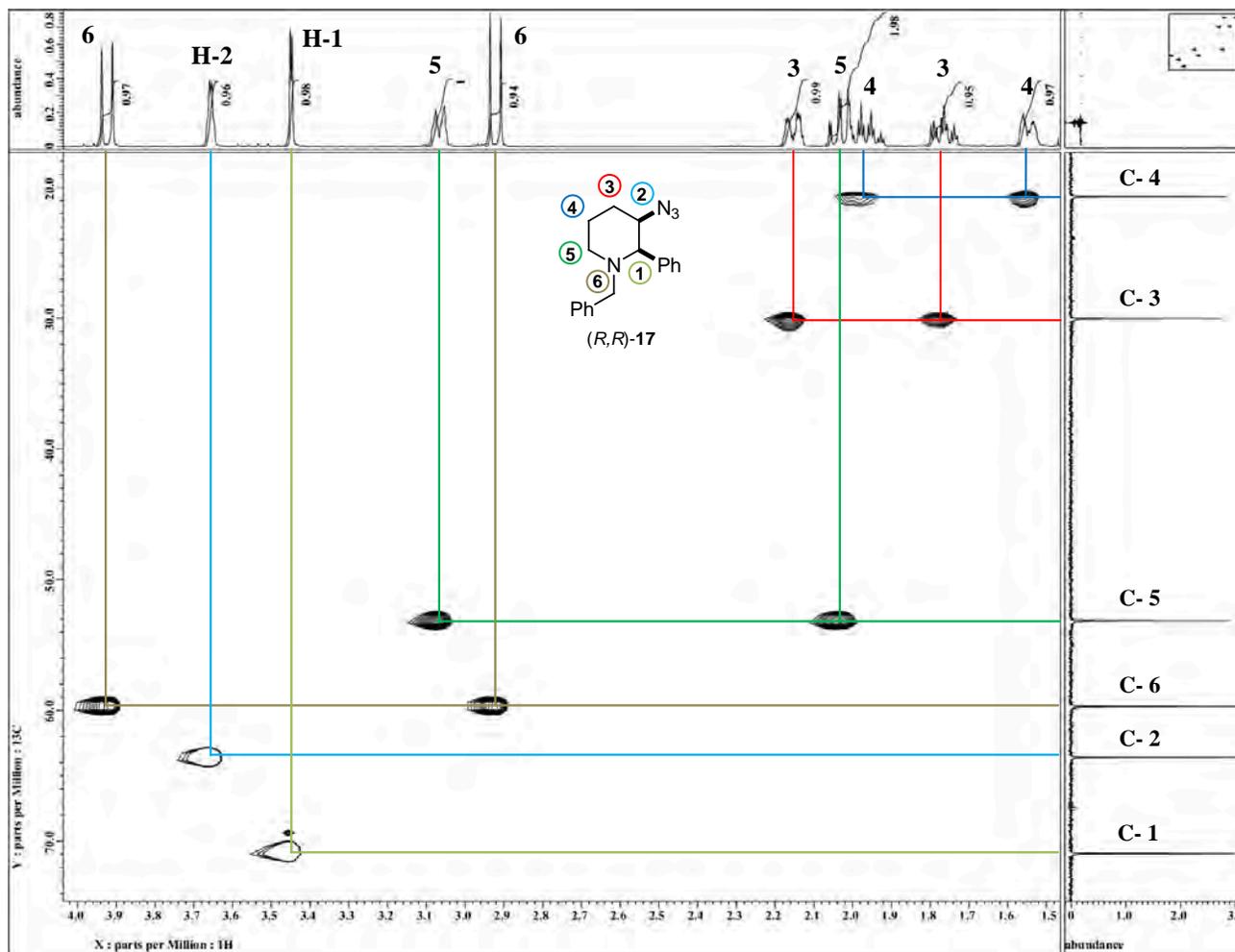


Figura 2.12. Espectro HSQC correspondiente a la azida (*R,R*)-17. (CDCl_3 , 500 MHz)

El experimento de *t*-ROESY permitió asignar con mayor claridad las señales de los metilenos diastereotópicos (Fig. 2.13). Particularmente, la interacción entre **H-1** con uno de los protones metilénicos unidos al **C-3** permitió asignar la respectiva señal como aquella correspondiente a un protón axial (en el mismo sentido que **H-1**), donde teóricamente esta conformación da lugar a una mayor proximidad entre **H-1** y el protón en cuestión, **H-3'**. En contraste, **H-3** –contraparte ecuatorial de **H-3'**– presentó correlación con la señal perteneciente a un protón metilénico vecinal (unido a **C-4**), que pertenece al protón rotulado como **H-4** y que proponemos se encuentra en posición axial (hacia arriba). Además, la interacción entre **H-1** y uno de los protones unidos a **C-6** proporcionó evidencia para asignar la señal **H-6'** como la del protón bencílico más cercano al protón enlazado con el carbono estereogénico ***C-1**. Cabe notar que el par de señales traslapadas (1.87-2.04 ppm)

compuesto por la señal tt (1.91 ppm), perteneciente a un protón metilénico unido a **C-4**, y la señal ddd (1.99 ppm) de otro protón metilénico enlazado a **C-5**, se asignan como **H-4'** (ecuatorial) y **H-5'** (axial) respectivamente, considerando que ambos protones interaccionan con **H-1**.

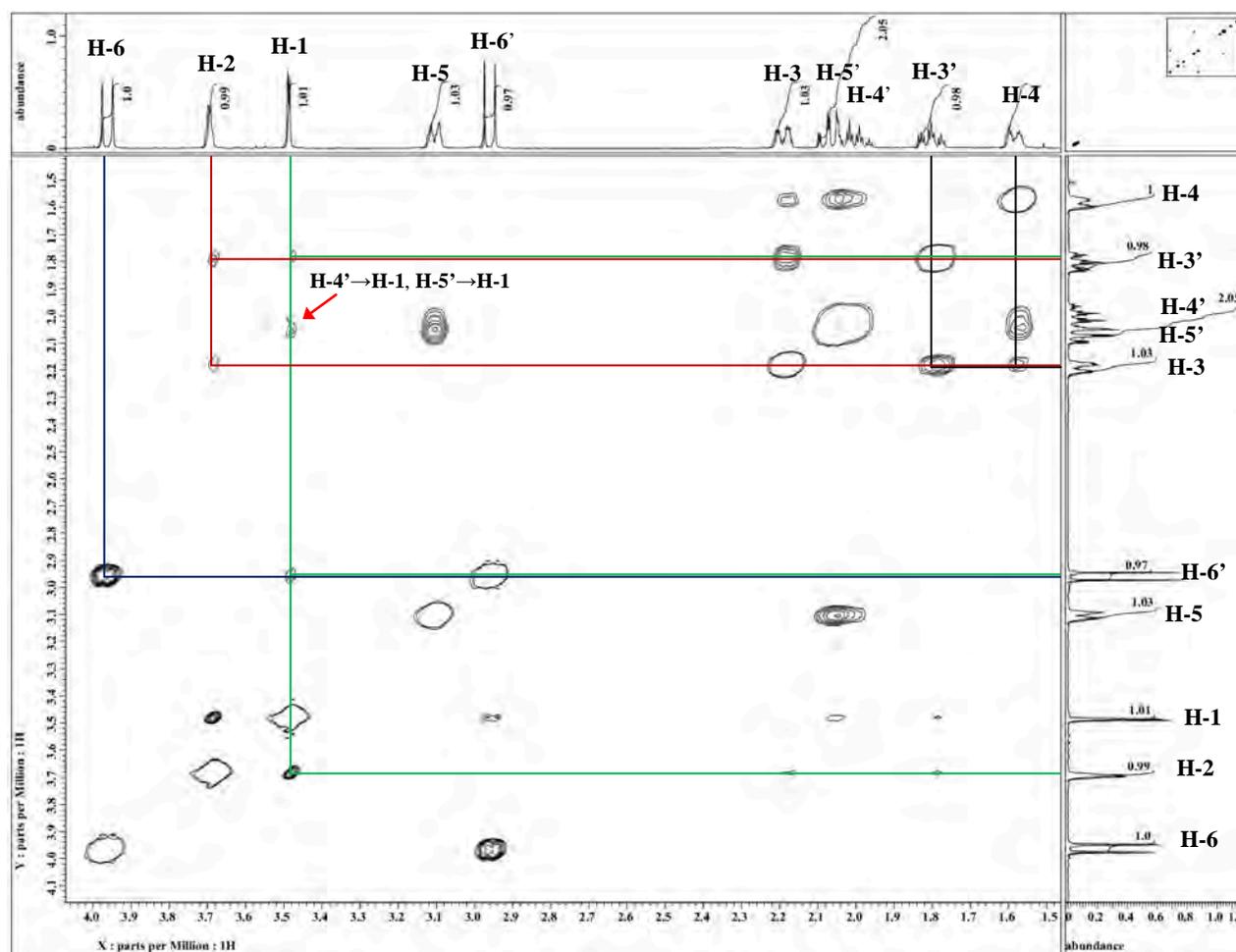
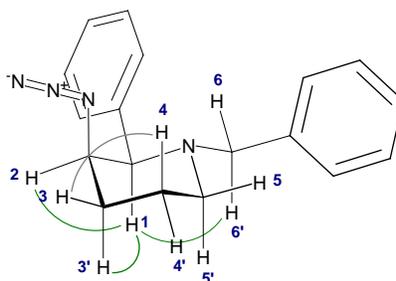


Figura 2.13. Experimento de t -ROESY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) para la azida (*R,R*)-17. (CDCl_3 , 500 MHz)

Protón (H-)	δ (ppm)*	Multiplicidad	Protón (H-)	δ (ppm)*	Multiplicidad
H-6	3.88	d	H-3	2.11	dddd
H-2	3.62	dd	H-5'	1.99	ddd
H-1	3.41	d	H-4'	1.91	tt
H-5	3.03	dtd	H-3'	1.72	tdd
H-6'	2.88	d	H-4	1.47-1.54	m

* TMS referenciado a 0 ppm.

Tabla 2.3. Desplazamientos químicos asignados a los protones de la azida (*R,R*)-17. (CDCl₃, 500 MHz)

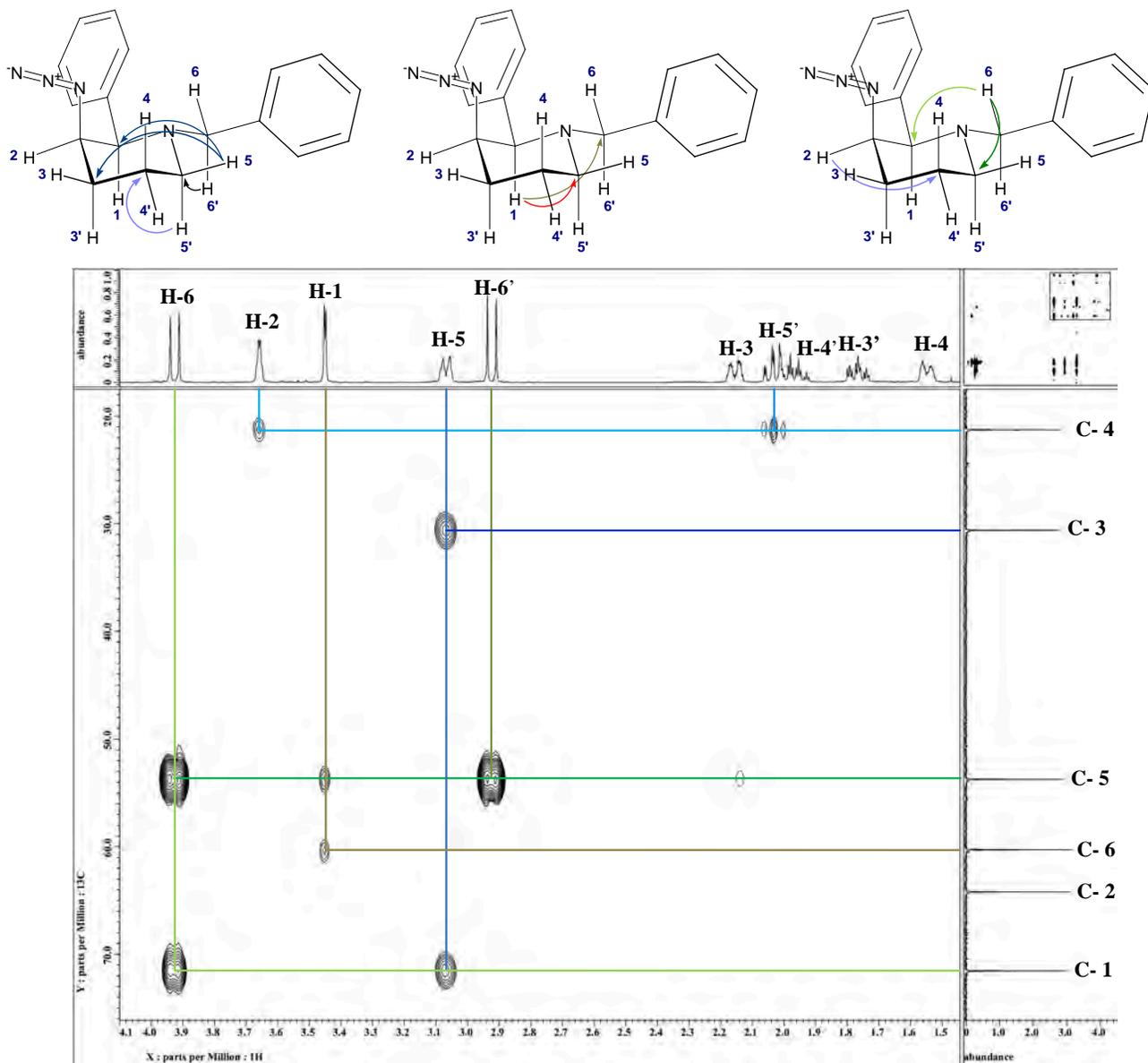


Figura 2.14. Espectro HMBC correspondiente a la azida (*R,R*)-17. (CDCl₃, 500 MHz)

Asimismo, en la figura 2.14 se pueden apreciar las principales interacciones $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a dos y tres enlaces donde destaca la interacción entre el protón metínico $^*\text{CH-1}$ y los carbonos metilénicos **C-5** (unido al nitrógeno) y **C-6** (bencilo). Los carbonos *ipso* una vez más fueron asignados por las interacciones a dos enlaces $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (Fig. 2.15). Por lo tanto, la señal a 138.6 ppm corresponde al fenilo bencílico mientras que la señal a 140.4 ppm pertenece al fenilo directamente unido al anillo piperidínico. Esto último es contrario a lo observado para las azidas piperidínicas (*S,R*)- y (*S,S*)-**16**, donde el carbono *ipso* bencílico aparece a mayor desplazamiento químico.

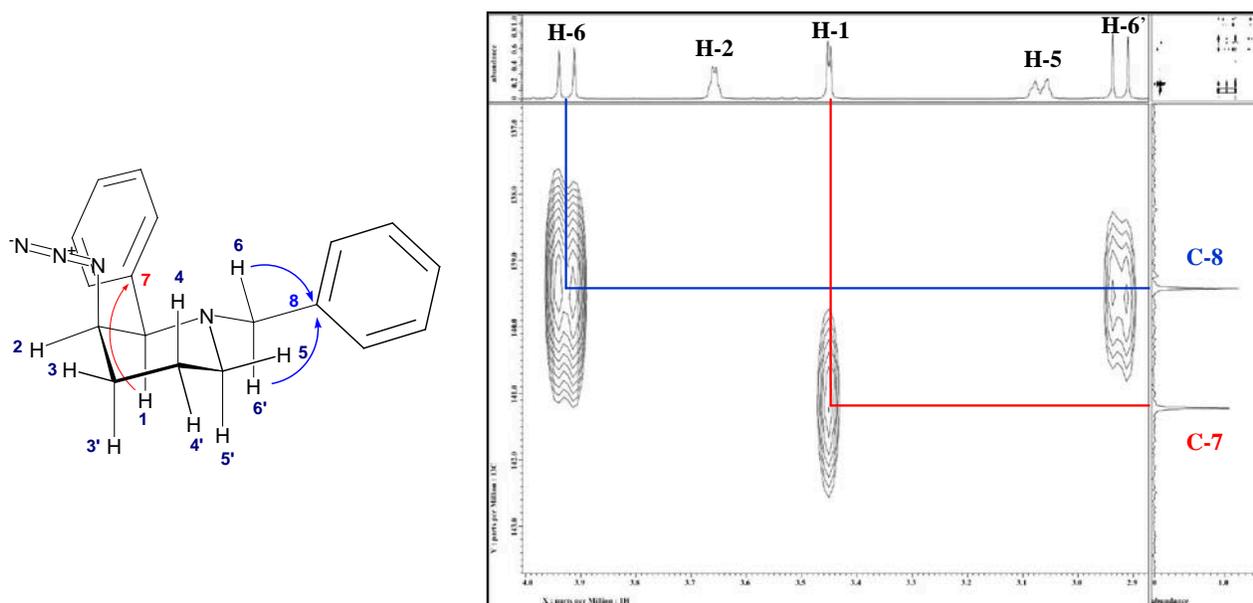


Figura 2.15. Asignación de carbonos *ipso* en la azida (*R,R*)-**17** mediante su espectro de HMBC.

La figura 2.16 compara fragmentos de los espectros de RMN de protón de las azidas (*S,R*)-**16**, (*S,S*)-**16** y (*R,R*)-**17**, en los cuales la asignación se basó en experimentos de RMN de una y dos dimensiones. Las observaciones sobresalientes de esta comparación son:

1. La constante de acoplamiento $^3J_{1/5} = 3.72$ Hz para el caso de (*S,R*)-**16** es menor que la observada en (*S,S*)-**16** que es $^3J_{1/5} = 7.45$ Hz. Esta es una tendencia similar a la observada en los aminoalcoholes análogos dado que $^3J_{1/5} = 2.92$ Hz para el isómero (*S,R*)-**14**, mientras que para (*S,S*)-**14** es $^3J_{1/5} = 5.18$ Hz.
2. El protón metínico H(1) en (*S,S*)-**16** aparece a campo más bajo con respecto al mismo protón en (*S,R*)-**16**.

3. La diferencia en desplazamiento químico para el sistema AB en los protones bencílicos H(6) es mayor en (*R,R*)-**17** que en los diastereómeros (*S,S*)-**16** y (*S,R*)-**16**.

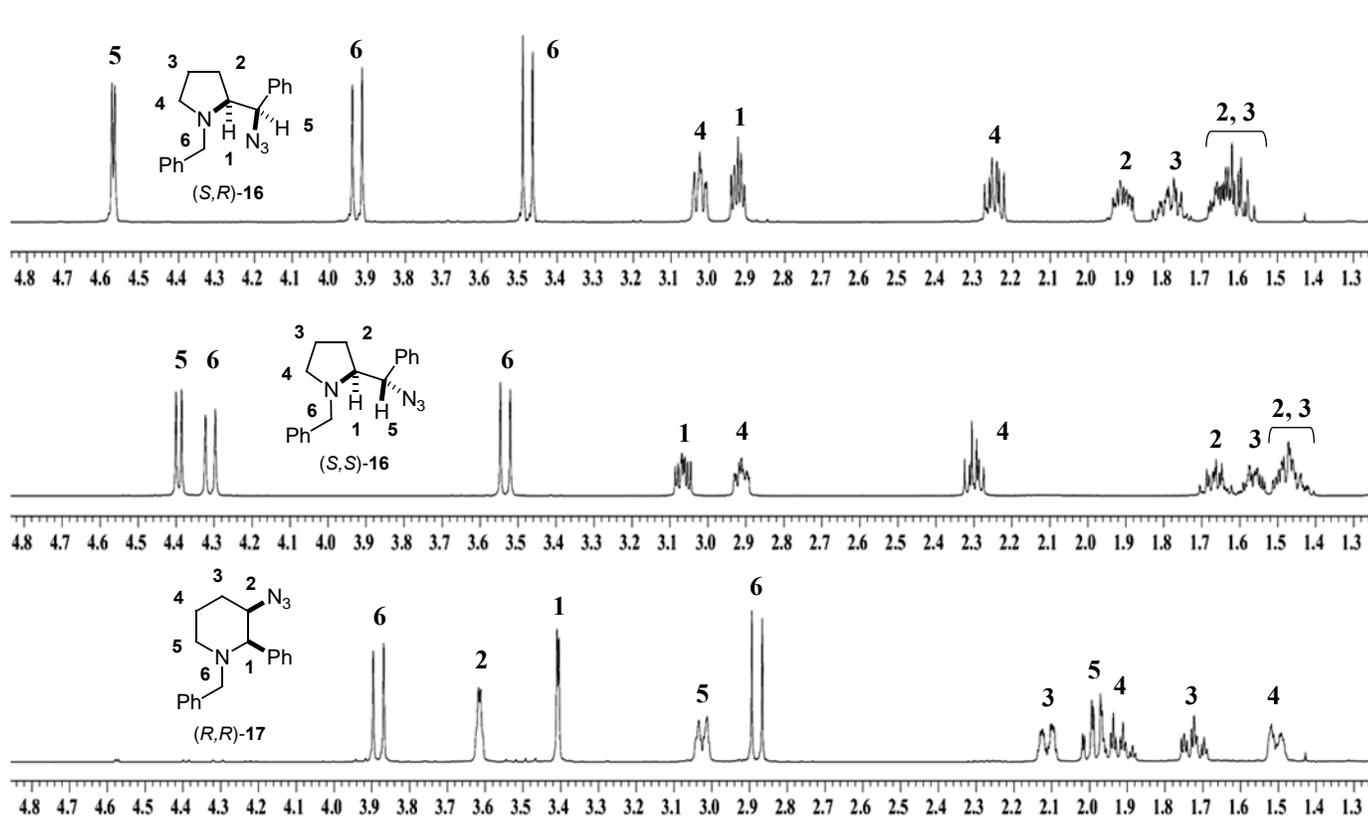
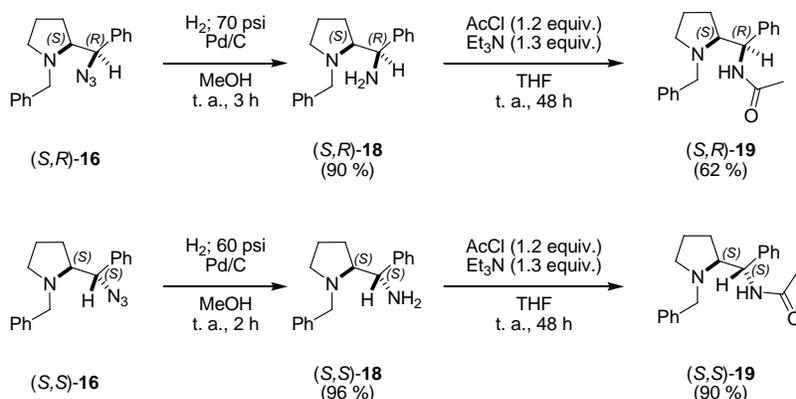


Figura 2.16. Fragmentos de los espectros de ^1H -RMN para las azidas (*S,R*)-**16**, (*S,S*)-**16** y (*R,R*)-**17**.

Confirmación de la Configuración Mediante Análisis de Difracción de Rayos X.

Una vez que se identificaron las azidas de interés, se realizaron las respectivas reacciones de hidrogenación catalítica, generando así a las diaminas diastereoméricas *N*-benciladas (*S,S*)- y (*S,R*)-**18**, las cuales fueron sometidas a una reacción de acetilación empleando cloruro de acetilo y trietilamina, obteniendo los derivados cristalinos (*S,S*)- y (*S,R*)-**19** (Esquema 2.10).



Esquema 2.10. Reacción de hidrogenación catalítica de las azidas diastereoméricas (S,R)- y (S,S)-16 y subsecuente acilación de las diaminas obtenidas.

Finalmente, la estereoquímica anticipada en las azidas (S,R)- y (S,S)-16 fue corroborada mediante la colección en el difractor de rayos X de los monocristales correspondientes a sus respectivos derivados de aminoamida, (S,R)- y (S,S)-19⁽²⁴⁾ (Fig. 2.17). Esto a su vez permitió confirmar que el aminoalcohol (S,R)-14 da origen a la azida (S,R)-16 mediante un doble ataque nucleofílico vía ion aziridinio, que como se ha explicado anteriormente, es un intermediario derivado de la piperidina (S,R)-15. Se puede llegar a una conclusión similar para el caso del aminoalcohol (S,S)-14, el cual también da lugar a la azida (S,S)-16 con retención global de la configuración. De las estructuras de rayos X, también puede apreciarse la orientación de los átomos de hidrógeno metínicos (en **C2** y **C6**), los cuales se encuentran *anti* en la amida (S,S)-19, mientras que para la aminoamida (S,R)-19 se encuentran *gauche*.

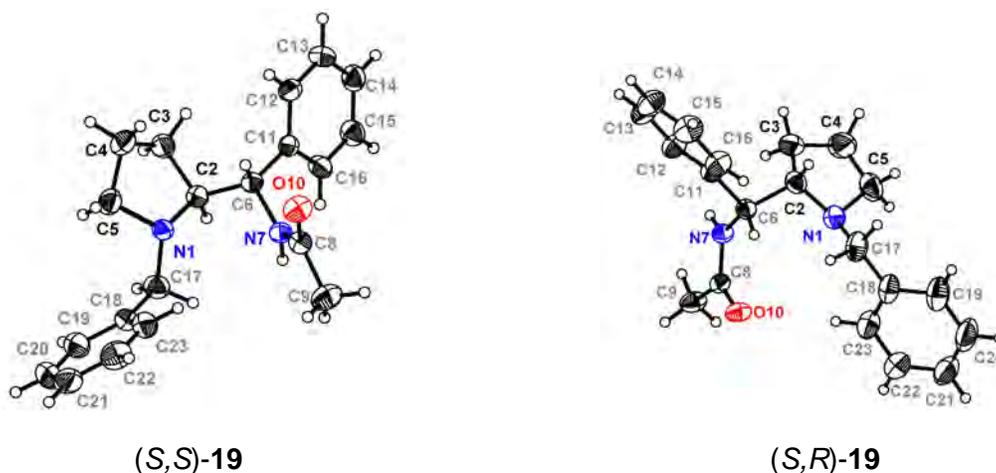
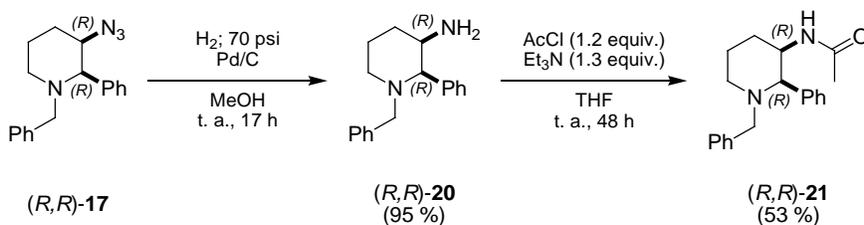


Figura 2.17. Estructuras de las aminoamidas diastereoméricas (S,S)- y (S,R)-19 obtenidas por difracción de rayos X⁽²⁴⁾ (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad).

Se siguió el mismo procedimiento para el producto de expansión de anillo, la azidopiperidina (*R,R*)-**17**, obteniéndose así el derivado acetilado (*R,R*)-**21** (Esquema 2.11).



Esquema 2.11. Reducción del grupo azida de la piperidina (*R,R*)-**17** y acetilación de la diamina resultante.

También fue posible obtener la estructura de (*R,R*)-**21** mediante difracción de rayos X, con lo que se pudo corroborar su formación y estereoquímica⁽²⁵⁾ (Fig. 2.18). Además, la configuración relativa *syn* entre ambos estereocentros ayudó a corroborar el mecanismo de sustitución nucleofílica mediante asistencia anquimérica y descartar el mecanismo vía una simple reacción tipo S_N2 que resultaría en la inversión de la configuración en **C3**.

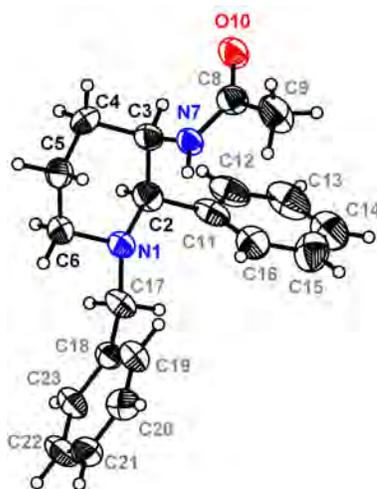
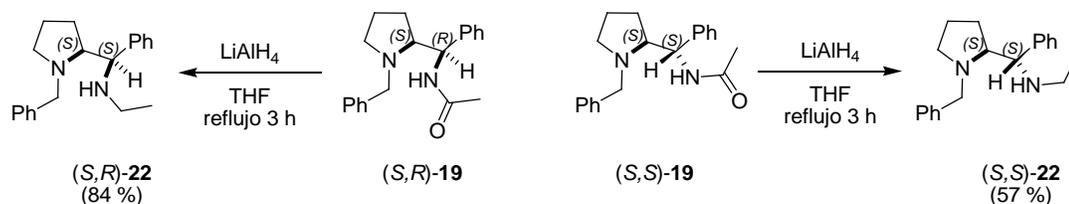


Figura 2.18. Estructura de la piperidina (*R,R*)-**21**⁽²⁵⁾ (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad).

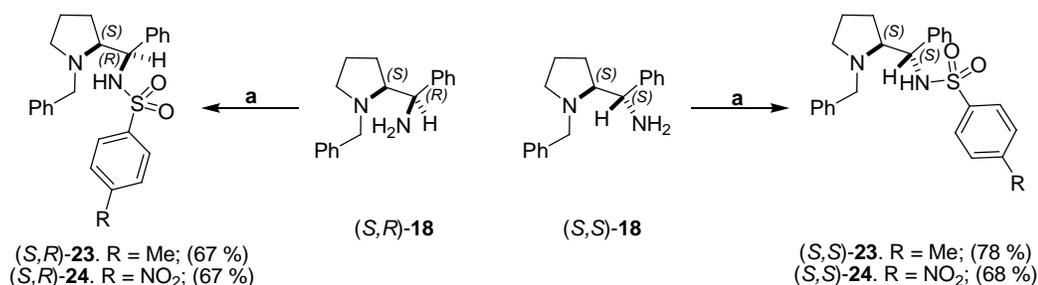
Síntesis de los derivados propuestos mediante reacciones en el nitrógeno exocíclico.

En primer lugar se obtuvieron los derivados *N*-alquilados (*S,S*)- y (*S,R*)-**22** mediante la reducción del carbonilo de las aminoamidas (*S,S*)- y (*S,R*)-**19** empleando hidruro de litio y aluminio, obteniéndose rendimientos de moderados a buenos (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Reducción de las aminoamidas (S,S) - y (S,R) -19 para obtener los productos N -alquilados (S,S) - y (S,R) -22.

Posteriormente se realizó las síntesis de las sulfonamidas (S,S) -23, (S,R) -23 (fragmento *p*-tolilo), (S,S) -24 y (S,R) -24 (fragmento nosilo), obteniéndose derivados que exhiben características de ácido de Brönsted (Esquema 2.13). En estas reacciones los productos se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos. Cabe mencionar que se logró obtener un cristal de la sulfonamida (S,R) -23 idóneo para su análisis estructural por difracción de rayos $X^{(26)}$ (Fig. 2.19).



a) 1.1 equiv. Et₃N, 1.05 equiv. ArSO₂Cl, THF, t. a., 12 h.

Esquema 2.13. Síntesis de derivados sulfonamida.

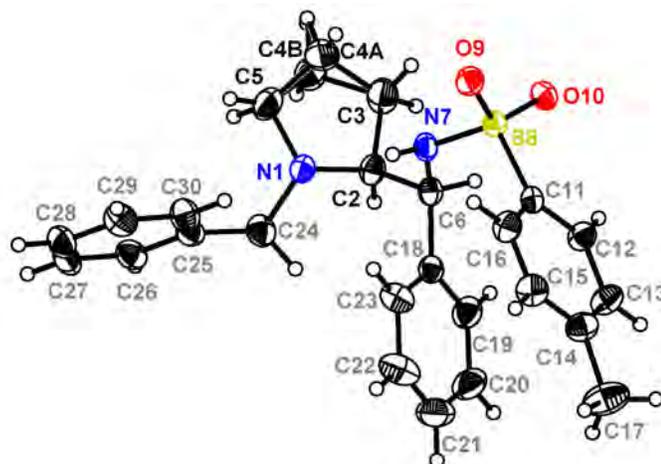
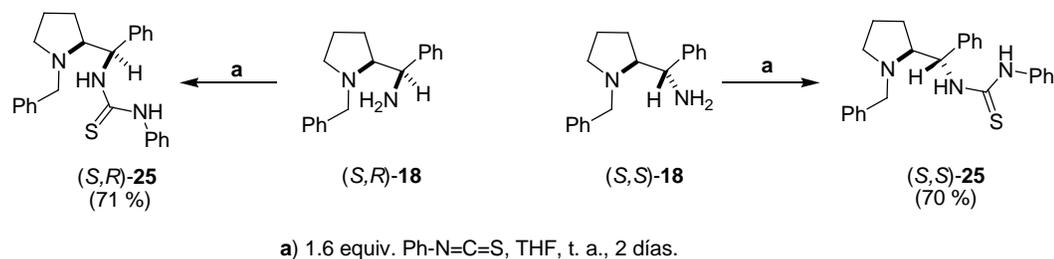


Figura 2.19. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X de la sulfonamida (S,R) -23⁽²⁶⁾ (elipsoides térmicas al 30% de probabilidad).

Finalmente, se obtuvieron las tioureas (*S,S*)- y (*S,R*)-**25** mediante la reacción de las diaminas diastereoméricas (*S,S*) y (*S,R*)-**18** con isotiocianato de fenilo (reactivo de Edman) (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Obtención de las tioureas (*S,S*) y (*S,R*)- **25** a partir de las diaminas (*S,S*) y (*S,R*)- **18**.

Estos grupos funcionales son importantes dado que actúan de manera sinérgica en la enantioinducción. Así, mientras el nitrógeno pirrolidínico forma una enamina (activación del nucleófilo), el grupo *R* en el grupo amino exocíclico incrementa la acidez de su hidrógeno, logrando anclar diversos sustratos (electrófilos carbonílicos, azodicarboxilatos, etc.) por medio de enlaces de hidrógeno⁽²⁷⁾ (Fig. 2.20).

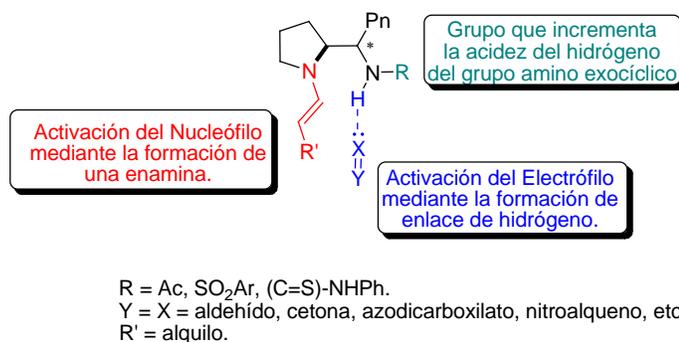


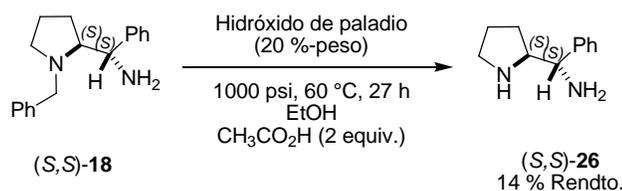
Figura 2.20. Modo de acción de los catalizadores propuestos.

Remoción del grupo bencilo.

Una vez obtenida esta serie de derivados se procedió con el desarrollo de la metodología para la remoción del grupo bencilo, pues éste impide que el nitrógeno pirrolidínico de las moléculas sintetizadas participe en un mecanismo de iminio-enamina⁽²⁸⁾. (No obstante, este grupo al parecer no afecta el carácter básico de Brønsted de dicho átomo de nitrógeno.)

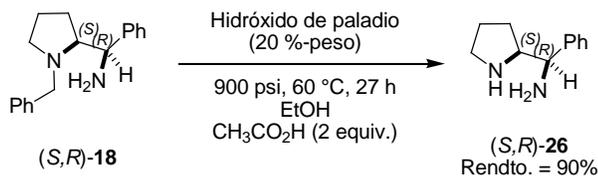
Para esta tarea se inició con la reacción convencional de hidrogenación catalítica. En esta parte del trabajo se ensayaron distintos catalizadores de paladio, tales como Pd/C húmedo, Pd/C y Pd(OH)₂/C, siendo este último con el que se obtuvieron los mejores resultados. Con respecto a la presión de hidrogeno utilizada, primero se realizaron ensayos a presiones bajas (1 atmósfera y 60 psi) y temperatura ambiente; sin embargo el grupo *N*-bencilo no sufrió ningún cambio. Después, las pruebas se llevaron a cabo en un reactor de alta presión utilizando 1200 psi, 1100 psi, 900 psi y 600 psi, así como temperaturas entre 25 y 60 °C.

Para el diastereómero (S,S)-**18** las mejores condiciones de reacción involucraron el empleo de 20 %-peso de hidróxido de paladio como catalizador y una presión de hidrógeno de 1000 psi, con etanol absoluto como disolvente, dos equivalentes de ácido acético y calentamiento de 60 °C. No obstante, el máximo rendimiento obtenido para este diastereómero fue del 14% (Esquema 2.15)



Esquema 2.15. Desprotección del grupo amino pirrolidínico mediante hidrogenación catalítica.

En el caso de la diamina bencilada (S,R)-**18** los resultados fueron mucho mejores pues el producto (S,R)-**26** se obtuvo con un 90% de rendimiento, mediante el empleo de hidróxido de paladio como catalizador, 900 psi de presión de hidrógeno, 60 °C y empleando etanol como disolvente (Esquema 2.16).



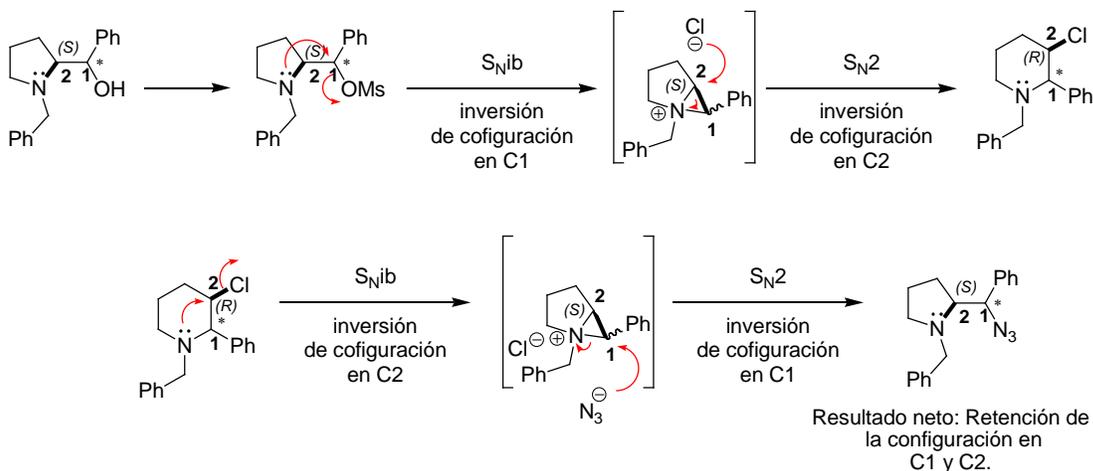
Esquema 2.16. Desbencilación de la diamina (S,R)-18.

Aunque se lograron funcionalizar las diaminas derivadas de (S)-prolina con diversos sustituyentes, no fue posible el empleo de condiciones drásticas de remoción del grupo

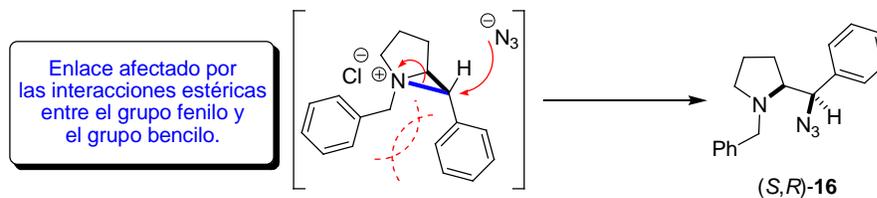
bencilo mediante hidrogenación catalítica, en gran medida porque los grupos funcionales generados a partir de la amina primaria resultan ser lábiles a condiciones de presión y temperaturas elevadas. Cabe señalar también que los catalizadores de paladio son especialmente proclives a sufrir envenenamiento por trazas de ciertos compuestos azufrados por lo que además, las hidrogenaciones con tioureas, por citar un ejemplo, ciertamente no serían reacciones muy limpias. Sin embargo, buena parte de estos derivados fueron probados en la reacción de α -aminación enantioselectiva (Capítulo 3).

CONCLUSIONES.

- La síntesis de las azidas (*S,S*)- y (*S,R*)-**16** sigue un mecanismo con asistencia anquimérica, que involucra una reacción de sustitución nucleofílica interna, seguida de una reacción S_N2 , lo cual tiene como resultado la retención de la configuración en el átomo de carbono exocíclico.

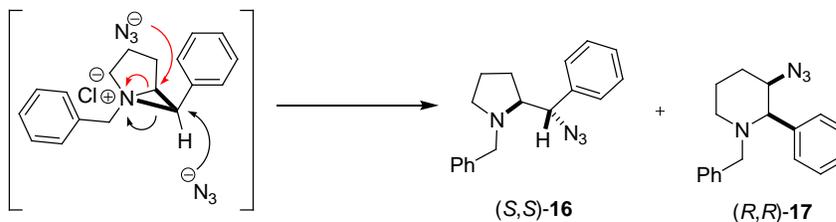


- Para la obtención de la aminoazida (*S,R*)-**16** se observó la formación del anillo pirrolidínico, lo cual está de acuerdo con reportes previos que indican que los nucleófilos fuertes tienden a reaccionar con los iones aziridinio intermediarios de forma regioselectiva, generando los anillos de 5 miembros^(10,12). Dicha selectividad es atribuida al debilitamiento de uno de los enlaces N-C debido a interacciones estéricas entre sus sustituyentes.

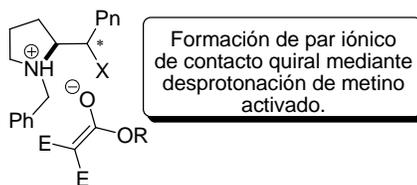


- Por otra parte, en la síntesis de la aminoazida (*S,S*)-**16** se observó la formación de la mezcla de isómeros estructurales; es decir, tanto el anillo de pirrolidina como el de piperidina, siendo este último el mayoritario. Este resultado concuerda con los obtenidos recientemente por Cossy y col.⁽¹⁷⁾ en los cuales los efectos estéricos de los

sustituyentes presentes en los sustratos juegan un papel determinante en la obtención de los anillos de 6 miembros, aún con el uso de nucleófilos fuertes.



- La reacción de desprotección, vía hidrogenólisis, fue eficiente solo en condiciones de alta presión y temperatura, además de tiempos prolongados, lo cual la hace poco conveniente para la desprotección de los derivados sintetizados. Sin embargo, estos derivados aún son candidatos en organocatálisis debido a que pueden actuar como bases de Brønsted gracias al grupo amino pirrolidínico⁽²⁹⁾, pudiendo catalizar reacciones a través de interacciones no covalentes.



$X = \text{OH}, \text{N}_3, \text{NH}_2, \text{NHAc}, \text{NHSO}_2\text{-p-tol}, \text{NHSO}_2\text{-p-NO}_2\text{Ph}, \text{N}(\text{H})\text{C(=S)N-Ph}$
 $R = \text{Alquilo}; E = \text{Grupo electroattractor (CN, NO}_2, \text{Ar, etc.)}$

BIBLIOGRAFÍA.

1. R. T. Morrison, R. N. Boyd, *Química Orgánica*. 5^o Ed., Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington **1990**, pp. 719-730.
2. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*. 2nd Ed., Oxford University Press, **2012**, pp. 931-937.
3. M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*. 6th Ed., Wiley-Interscience: Hoboken, **2007**, pp. 446-468.
4. Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanism*. 5th ed. Springer Science; New York **2007**, pp 419-425.
5. A. Gilman, F. S. Philips, *Science*, **1946**, 103, 409-415.
6. a) P. D. Bartlett, S. D. Ross, C. G. Swain, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2971-2977. b) P. D. Bartlett, J. W. Davis, S. D. Ross, C. G. Swain, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2977-2982.
7. a) J. F. Kerwin, G. E. Ulliot, R. C. Fuson, C. L. Zirkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2961-2965. b) S. D. Ross, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2982-2983. c) E. M. Schultz, J. M. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 48-52.
8. a) E. M. Schultz, C. M. Robb, J. M. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 188-189. b) E. M. Schultz, C. M. Robb, J. M. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2454-2459.
9. R. C. Fuson, C. L. Zirkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2760-2762.
10. R. H. Reitsema, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2041-2043.
11. C. F. Hammer, S. R. Heller, *Chem. Comm (London)*. **1966**, 24, 919-920.
12. a) C. F. Hammer, S. R. Heller, J. H. Craig, *Tetrahedron*, **1971**, 28, 239-253. b) C. F. Hammer, M. McCarthy Ali, J. D. Weber, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1767-1772. c) C. F. Hammer, J. D. Weber, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 2173-2180.
13. a) J. Cossy, D. G. Pardo, *CHEMTRACTS-Org. Chem.*, **2002**, 15, 579-605. b) S. B. D. Jarvis, A. B. Charette, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3830-3833. c) S. Kovačková, M. Dračinský, D. Rejman, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 1485-1500.
14. a) A. Cochi, B. Burger, C. Navarro, D. Gomez Pardo, J. Cossy, Y. Zhao, T. Cohen, *Synlett*, **2009**, 2157-2161. b) Y. Shishido, H. Wakabayashi, H. Koike, N. Ueno, A. Sakakibara, K. Satake, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 7193-7205. c) J. L. Bilke, S. P. Moore, P. O'Brien, J. Gilday, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1935-1938. d) J. Cossy, C. Dumas, D. Gomez Pardo, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 1343-1344. e) J. Cossy, O. Mirguet, D. Gomez Pardo, J-R. Desmurs, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3543-3551. f) I. Déchamps, D. Gomez Pardo, J. Cossy,

- Tetrahedron.*, **2007**, 63, 9082-9091. g) I. Déchamps, D. Gomez Pardo, P. Karoyan, J. Cossy, *Synlett*, **2005**, 1170-1172.
15. a) J. Cossy, C. Dumas, P. Michel, D. Gomez Pardo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 549-552. b) I. Déchamps, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Synlett*, **2007**, 263-267. c) J. Cossy, D. Gomez Pardo, C. Dumas, O. Mirguet, I. Déchamps, T.-X. Métro, B. Burger, R. Roudeau, J. Appenzeller, A. Cochi, *Chirality*, **2009**, 21, 850-856. d) A. Cochi, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4442-4445. e) A. Cochi, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2023-2039.
16. a) T. X. Métro, J. Appenzeller, D. Gómez Pardo, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3509-3512. b) T. X. Métro, D. Gómez Pardo, J. Cossy, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6556-6561.
17. A. Cochi, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4442-4445.
18. R. S. Cheeseman y col., Du Pont Merck, U. S. Patent US **1993/5254569**; b) G. Dargazanli y col., Sanofi-Aventis, U. S. Patent US **2007/0208006 A1**.
19. a) J. L. Olivares-Romero, E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9992. b) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 1249. c) M. Pouliquen, J. Blanchet, J. Maddaluno, *Tetrahedron Asymm.*, **2010**, 21, 1511. d) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.*, **2009**, 1807.
20. a) R. Roudeau, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2388. b) T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 1205. c) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron Asymm.*, **2007**, 18, 2828. d) J. E. D. Martins M. Wills, *Tetrahedron Asymm.*, **2008**, 19, 1250. e) S. Bräse, T. Baumann, S. Dahmen, H. Vogt, *Chem. Commun.*, **2007**, 1881. f) R. Melgar-Fernández, R. González-Olvera, J. L. Olivares-Romero, V. González-López, L. Romero-Ponce, M. Ramírez-Zárate, P. Demare, I. Regla, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 655. g) C.-L. Liu, C.-Y. Wei, S.-W. Wang, Y.-G. Peng, *Chirality*, **2011**, 23, 921. h) M. Jaworska, M. Welniak, J. Zięciak, A. Kozakiewicz, A. Wojtczak, *ARKIVOC*, **2011**, ix, 189.
21. R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2828-2840.
22. Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9447-9450.
23. Datos cristalográficos para (*R,R*)-**15**: C₁₈H₂₀ClN, monoclinico, grupo espacial P2₁, a = 6.1910 (0) Å, b = 16.5440(0) Å, c = 7.7750(0) Å, α = 90°, β = 99.759(0)°, γ = 90°, V = 784.82 Å³, Tamaño del cristal: 0.625 x 0.55 x 0.5 mm³, R₁ = 0.0393, (wR₂ = 0.0994). CCDC 898455.
24. a) Datos cristalográficos para (*S,R*)-**19**: C₂₀H₂₄N₂O, ortorrómbico, grupo espacial P2₁2₁2₁, a = 8.4980 (0) Å, b = 9.8990(0) Å, c = 21.46999(0) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, V = 1806.00 Å³, Tamaño del cristal: 0.425 x 0.375 x 0.125 mm³, R₁ = 0.0730, (wR₂ = 0.2048). CCDC 898457. b) Datos cristalográficos para (*S,S*)-**19**: C₂₀H₂₄N₂O, Monoclinico, grupo espacial C2, a = 20.8080 (0) Å, b = 5.1620(0) Å, c = 16.3680(0) Å, α = 90°, β = 97.510(0)°, γ = 90°, V = 1743.02 Å³, Tamaño del cristal: 0.8 x 0.1 x 0.08 mm³, R₁ = 0.0568, (wR₂ = 0.1362). CCDC 898459.

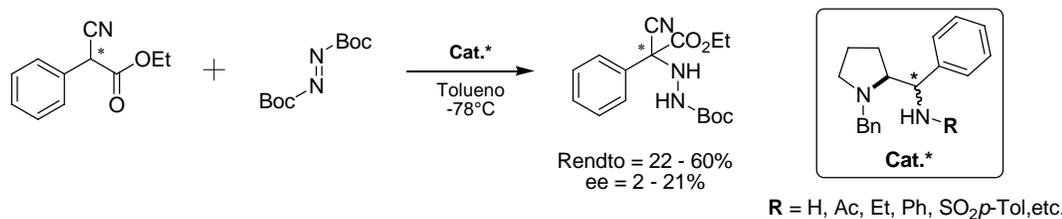
25. Datos cristalográficos para (*R,R*)-**21**: C₂₀H₂₄N₂O, ortorrómbico, grupo espacial P3₁, a = 20.573(0) Å, b = 20.573(0) Å, c = 11.2766(0) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 120°, V = 4129.48 Å³, Tamaño del cristal: 0.25 x 0.25 x 0.15 mm³, R₁ = 0.0774, (wR₂ = 0.1998). CCDC 898456.
26. Datos cristalográficos para (*S,R*)-**23**: C₂₀H₂₄N₂O, monoclinico, grupo espacial P2, a = 10.2330(0) Å, b = 9.7000(0) Å, c = 11.6750(0) Å, α = 90°, β = 101.2099°, γ = 90°, V = 1136.75 Å³, Tamaño del cristal: 0.45 x 0.3 x 0.125 mm³, R₁ = 0.0432, (wR₂ = 0.1117). CCDC 898458.
27. a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672-12673 b) T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 625-627 c) M. P. Lalonde, Y. Chen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6366-6370 d) Y.-J. Cao, Y.-Y. Lai, X. Wang, Y.-J. Li, W.-J. Xiao, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 21-24. e) M. Hernández-Rodríguez, C. G. Ávila-Ortiz, J. M. del Campo, D. Hernández-Romero, M. J. Rosalez-Hoz, E. Juaristi, *Aus. J. Chem.* **2008**, *61*, 364. f) P.-M. Liu, D.-R. Magar, K. Chen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 5705-5713. g) J.-Y. Fu, Q.-W. Wang, L.-X. Wang, W.-Y. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4870- h) L. Wang, C. Cai, D. P. Curran, W. Zhang, *Synlett*, **2010**, 433-436.
28. Revisar referencia 26 del capítulo 1.
29. Revisar referencia 27 del capítulo 1.

CAPÍTULO 3

EVALUACIÓN DE LAS DIAMINAS DERIVADAS DE (S)-PROLINA COMO CATALIZADORES.

RESUMEN.

Los compuestos bifuncionales *N*-bencilados fueron evaluados como organocatalizadores en la reacción asimétrica de α -aminación. Esta posibilidad se planteó debido a que el empleo de determinados sustratos permite que dicha reacción pueda ser catalizada por aminas terciarias mediante un mecanismo distinto a la formación de una enamina. En particular, las aminas terciarias pueden actuar como bases de Brønsted, sustrayendo un protón ácido α -carbonílico y formando así, un par iónico entre la sal de amonio quiral y el enolato resultante de la α -desprotonación del compuesto carbonílico. De este modo, y anticipando el carácter básico del grupo amino terciario en el anillo de pirrolidina, se eligió un sistema ya empleado anteriormente por nuestro grupo⁽¹⁾, utilizando como el precursor de enolato al α -fenil- α -cianoacetato de etilo y como electrófilo al diazodicarboxilato de di-*ter*-butilo.



INTRODUCCIÓN.

IMPORTANCIA DE LAS AMINAS.

Las aminas son un grupo de compuestos trascendentales en los sistemas biológicos, pues realizan funciones vitales como la biorregulación, la neurotransmisión y mecanismos de defensa contra depredadores⁽²⁾ (Fig. 3.1). Además, el carácter básico o nucleofílico que le confiere el par de electrones libres, los hace atractivos para su uso como organocatalizadores⁽³⁾ o ligantes en síntesis asimétrica⁽⁴⁾.

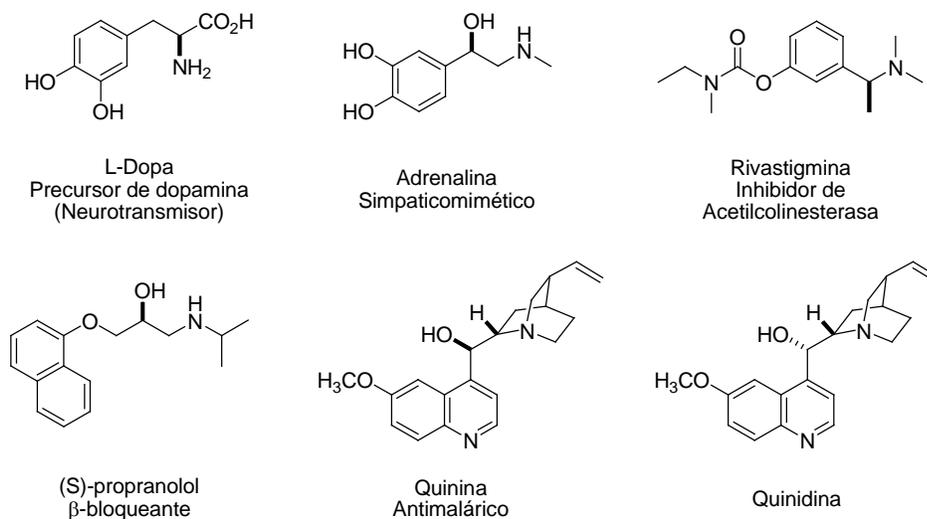
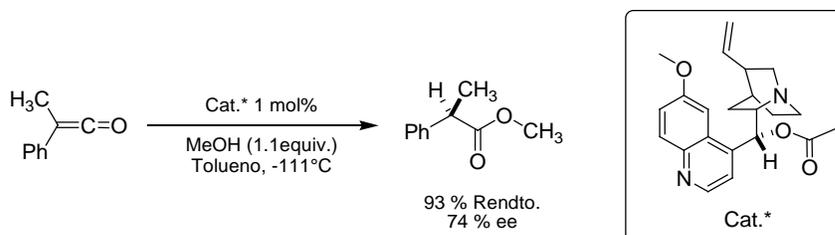


Figura 3.1. Ejemplos de aminas Biológicamente activas.

Un grupo importante de aminas biológicamente activas son los alcaloides, los cuales son sintetizados principalmente por plantas para protegerse de insectos y animales. Un ejemplo importante es la quinina; la cual, además de ser el primer tratamiento efectivo contra la malaria, fue utilizada en una reacción asimétrica organocatalítica en un trabajo pionero realizado por Bedig y Fiske a inicios de 1912. Estos dos químicos alemanes reportaron que la adición de ácido cianhídrico a benzaldehído es acelerada por los alcaloides quinina y quinidina y mejor aún, las cianohidrinas resultaron ópticamente activas, obteniendo así rendimientos ópticos de alrededor del 10%.⁽⁵⁾

Posteriormente en 1960, Pracejus⁽⁵⁾ retomó esta idea empleando el derivado O-acetilado de la quinina para catalizar la adición de metanol a fenilmetilcetena, obteniendo buenos resultados en cuanto a rendimiento y enantioinducción (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Adición de metanol a fenilmetilcetena empleando un derivado de la quinina como catalizador⁽⁵⁾.

SINTESIS ENANTIOSELECTIVA DE AMINAS.

Existen diversas metodologías para la síntesis enantioselectiva de aminas, como son la aminación reductiva⁽⁶⁾, la aminación nucleofílica⁽⁷⁾ y la aminación electrofílica⁽⁷⁾ (Fig. 3.2). Sin embargo, solo se abordará la tercera metodología, pues es la que se apega a nuestro posible sistema catalítico.

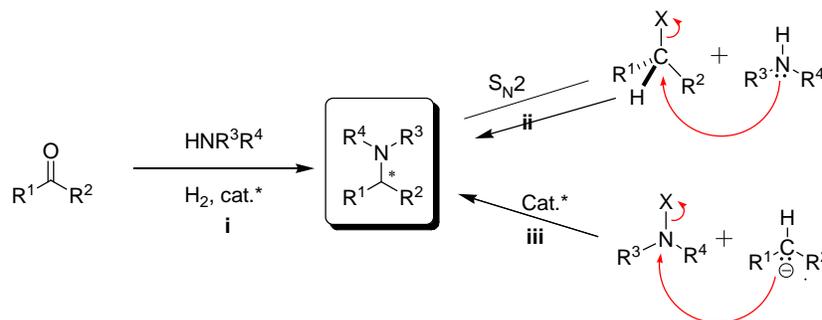


Figura 3.2. Métodos generales de síntesis de aminas; i: aminación reductiva, ii: aminación nucleofílica y iii: aminación electrofílica.

En la aminación electrofílica un carbono nucleofílico desplaza a un grupo saliente en un átomo de nitrógeno electrofílico (Fig. 3.2iii). Algunos de los electrófilos más empleados son la cloramina **1**, compuestos derivados de hidroxilamina **2** y **3**, y sustratos con enlaces múltiples N-N **4** (Fig. 3.3.). En el caso de los tres primeros reactivos la amina se forma directamente mientras que en el último se requieren reacciones subsecuentes para la desprotección del aducto.⁽⁷⁾

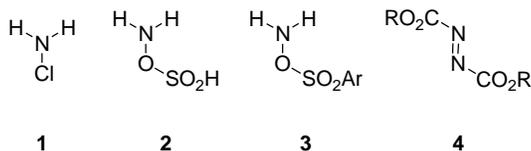
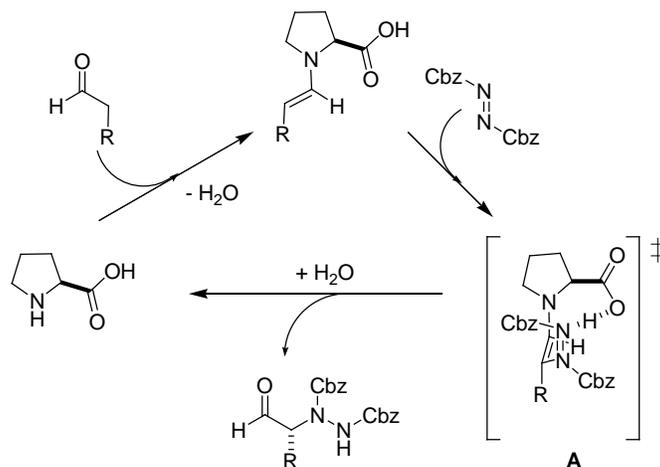


Figura 3.3. Reactivos empleados comúnmente como fuente de nitrógeno en la aminación electrofílica.

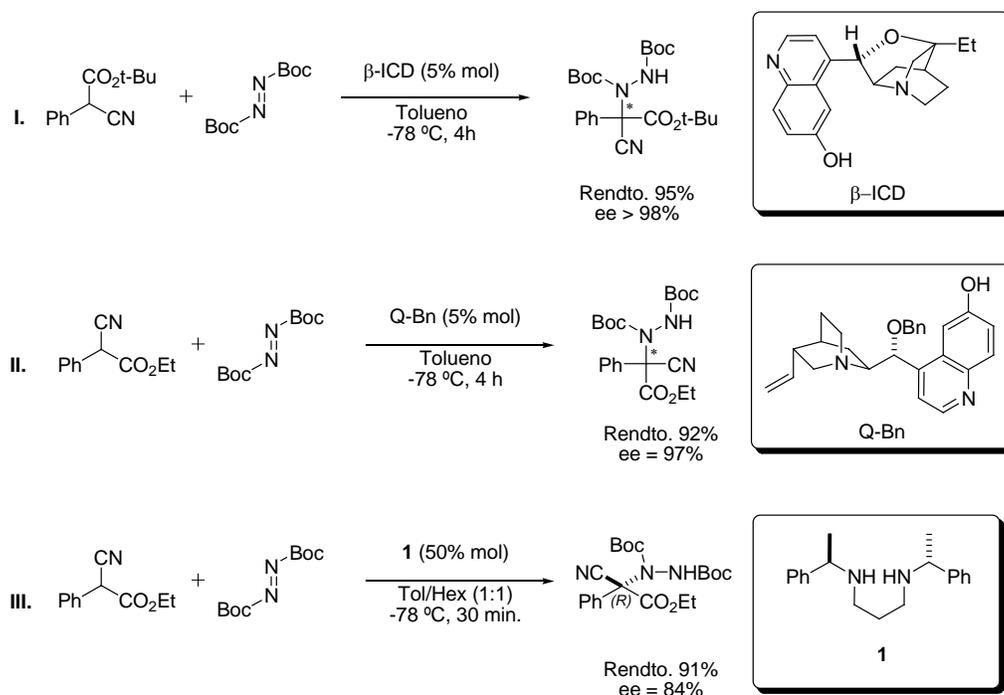
Esta metodología fue empleada en los primeros reportes de organocatálisis realizados por List⁽⁸⁾ y Jørgensen^(9,10) para la síntesis enantioselectiva de aminas. En sus trabajos hacen uso de la (*S*)-prolina como catalizador, como fuente de nucleófilo a compuestos carbonílicos como aldehídos^(8,9) o cetonas⁽¹⁰⁾ y finalmente azodicarboxilatos como electrófilos. En estos procesos, inicialmente se da la activación del carbonilo por acción de la (*S*)-prolina, generando

una enamina, la cual reacciona selectivamente por una de sus caras diastereotópicas con el azodicarboxilato dando lugar posiblemente al estado de transición **A** (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Mecanismo y estado de transición propuestos por List para explicar la enantioinducción de la (S)-prolina en la reacción de α-aminación.

Posteriormente Jørgensen⁽¹¹⁾ y Deng⁽¹²⁾ independientemente publicaron los primeros reportes de la α-aminación electrofílica con el empleo de derivados de quinina y quinidina como organocatalizadores utilizando α-fenil-α-cianoacetatos con dialquil azodicarboxilatos (DAADs). En el trabajo realizado por Jørgensen y col.⁽¹¹⁾ se reportó el empleo de α-cianoacetatos α-sustituidos, β-cetoésteres y β-dicetonas como nucleófilos en reacciones catalizadas por β-isocupreimidina (β-ICD), obteniendo excelentes resultados (Esquema 3.3 I). Por otra parte Deng y col.⁽¹²⁾ reportaron el empleo de diversos derivados de quinina y quinidina en la reacción entre α-cianoacetatos α-sustituidos y azodicarboxilatos obteniendo rendimientos y excesos enantioméricos buenos (Esquema 3.3 II). Como se ha explicado, estos primeros reportes hacen uso de aminas derivadas de productos naturales de peso molecular relativamente elevado. En contraste, Juaristi y col.⁽¹⁾ evaluaron diversas aminas derivadas de (S)-feniletilamina de menor peso molecular y de fácil obtención, logrando buenos resultados (Esquema 3.3III).



Esquema 3.4. Reacciones de α -aminación enantioselectivas de α -fenil- α -cianoacetatos reportadas por (I) Jørgensen, (II) Deng y (III) Juaristi.

El mecanismo de la catálisis con estos derivados de alcaloides aun no está totalmente elucidado y solamente se ha establecido la posibilidad de que el carácter básico (Brønsted) del nitrógeno del biciclo y la alta acidez del hidrógeno alfa en los α -fenilcianoacetatos de alquilo juegan un papel importante en la formación de un par iónico quiral entre el enolato y la sal de amonio del catalizador (Fig. 3.4). De esta manera, la enantioselectividad de este proceso se debe a la formación de un par iónico de contacto entre el enolato del sustrato y la sal de amonio quiral derivada del organocatalizador conduciendo a la adición selectiva del azodicarboxilato de di-*ter*-butilo por una de las caras diastereotópicas del sustrato.

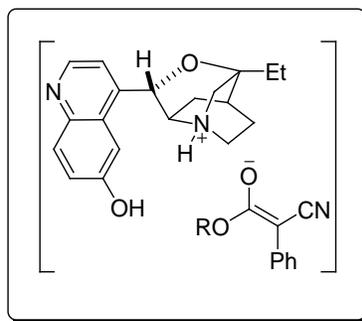


Figura 3.4. Intermediario en la catálisis de aminas terciarias en la reacción de α -aminación.

Posteriormente se estableció la importancia del empleo de catalizadores bifuncionales⁽¹³⁾ conteniendo una amina terciaria capaz de funcionar como base de Brønsted, activando el nucleófilo mediante la formación de un enolato y un fragmento donador de enlaces de hidrógeno⁽¹³⁾ como son las ureas, tioureas, etcétera a modo de activar el componente electrofílico, en este caso el azodicarboxilato de di-alquilo. En la figura 3.5 se muestran algunos ejemplos de catalizadores empleados exitosamente en esta transformación.

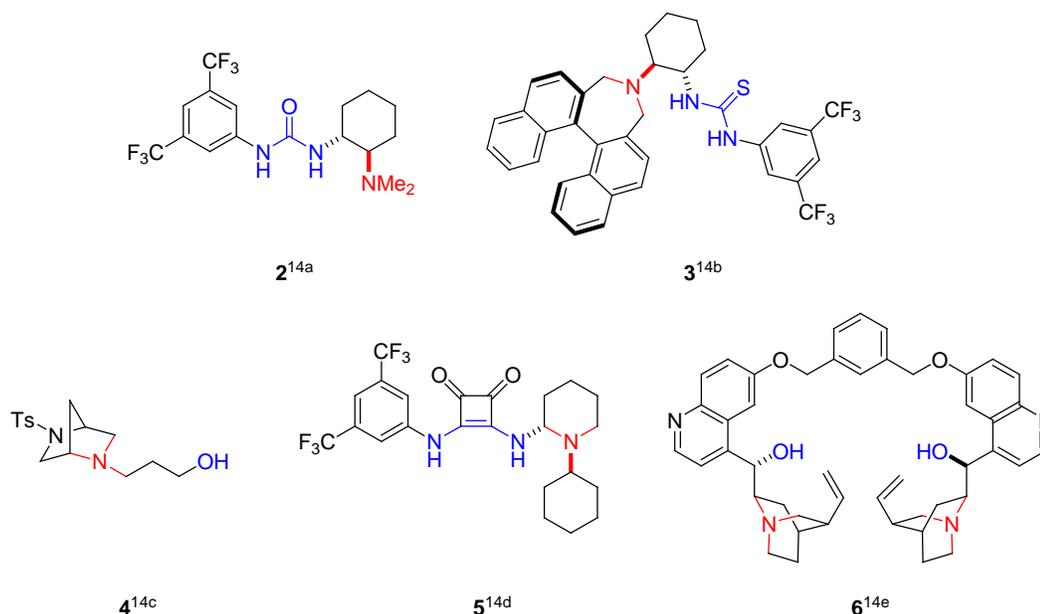


Figura 3.5. Ejemplos de organocatalizadores bifuncionales empleados exitosamente en la reacción de α -aminación.

Basicidad de las aminas.

Las aminas poseen características ya sea de bases de Lewis (nucleófilos) o de Brønsted (aceptores de protones) gracias a que poseen un par de electrones libres. La basicidad de Brønsted de estos compuestos está determinada por factores como la accesibilidad al par de electrones y el grado de estabilización de la carga positiva generada. Por otra parte, el grado de basicidad suele establecerse en función de la estabilidad de su ácido conjugado, de modo que el ácido conjugado más estable, es decir, de mayor pK_a resultará de una base más fuerte.

La accesibilidad al par de electrones es el primer factor importante en la basicidad: mientras más accesibles son los electrones, más fuerte es la base. Así, una base con carga negativa es mejor que una neutra (Fig. 3.6) y aquella con la carga deslocalizada será más débil que una con la carga concentrada o localizada. La accesibilidad a los electrones, depende de su energía, que generalmente corresponde al *HOMO* (highest occupied molecular orbital), de tal manera que a mayor energía, mayor reactividad y por ende mayor basicidad. La energía del *HOMO* es afectada por la electronegatividad del átomo en que se encuentra el par de electrones, de modo que la energía disminuye en átomos más electronegativos (Fig. 3.6). Además, la deslocalización, la unión de grupos electroattractores y la hibridación del átomo que soporta al par de electrones también afectan negativamente la energía del orbital molecular del par de electrones libre, un orbital con mayor carácter *s* será de menor energía y por lo tanto disminuirá la basicidad del compuesto⁽¹⁵⁾ (Fig. 3.6).

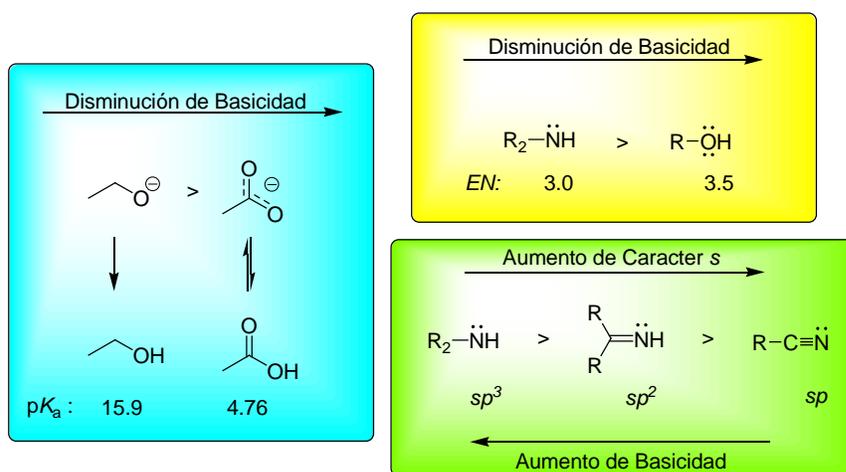


Figura 3.6. Factores que afectan la energía del orbital molecular del par de electrones y por lo tanto su accesibilidad y basicidad.

Por otra parte, la estabilización de la carga positiva generada depende de dos factores que se contraponen, el grado de sustitución con grupos electrodonadores y la estabilización por solvatación. El grado de sustitución con grupos electrodonadores tiene dos efectos positivos, en primer lugar, incrementan la densidad electrónica en el nitrógeno lo que aumenta la energía de su par de electrones y por otra parte estabilizan la carga mediante efecto inductivo positivo. No obstante, a medida que la sustitución aumenta, el grado de estabilización por solvatación, formación de enlaces de hidrógeno, disminuye, observando una tendencia de basicidad que va de amina secundaria > amina terciaria > amina primaria. Es importante resaltar que este segundo factor depende del disolvente de modo que la

tendencia puede cambiar de un disolvente a otro. En fase gas, en la que este efecto de solvatación se ve eliminado la tendencia es $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ ⁽¹⁵⁾ (Fig. 3.7).

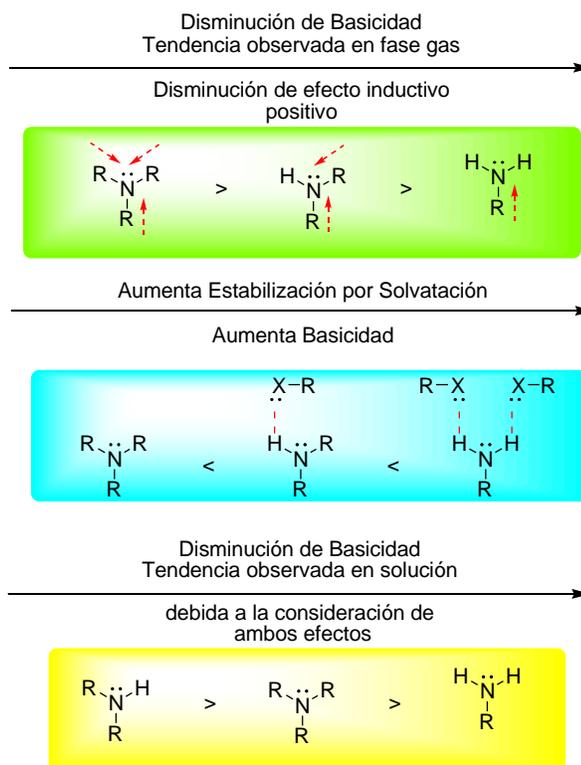


Figura 3.7. Factores que afectan la estabilización de la carga positiva generada mediante la protonación.

Por otra parte, Howard⁽¹⁶⁾ resumió los factores responsable de la basicidad de las diaminas en:

1. La afinidad efectiva hacia el protón de uno de los grupos amino.
2. El efecto de estabilización provocado por la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares en el catión (ión amonio) resultante.
3. La eventual atenuación de tensión estérica provocada por la desaparición de la repulsión entre los pares libres de electrones (de nitrógenos) en la molécula protonada, en comparación con la molécula neutra.
4. Introducción de tensión estérica por el plegamiento de la molécula de diamina durante la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares (ángulos de enlace).
5. La diferencia entre las energías de solvatación de las formas neutras y protonadas.

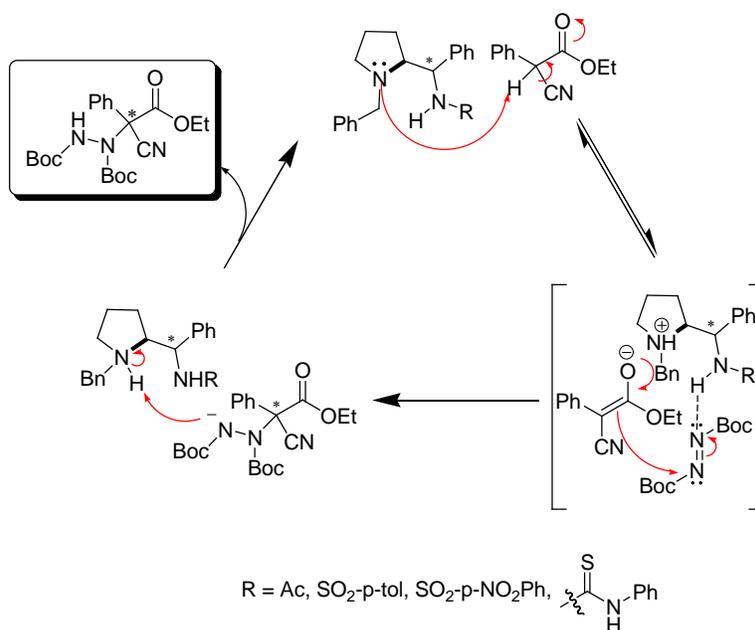
Cabe mencionar que el equilibrio de disociación usado para describir la fuerza de un ácido en agua (ec. 1), no describe la situación real en medios de polaridad relativamente baja tal como el THF, en el cual tiene lugar un apareamiento iónico generalizado. El grado en que se forman pares iónicos a partir del catión (generado por la protonación de la base) con aniones (A^-) depende del disolvente, el tamaño de los iones, y la distribución de carga en los iones. La tendencia general es que los iones pequeños tienden a formar pares iónicos separados por el disolvente (ec. 2), mientras que los iones grandes con cargas deslocalizadas tienden a formar pares iónicos de contacto⁽¹⁷⁾ (ec. 3).



El THF es un aceptor de enlaces de hidrógeno bastante fuerte y solvata eficientemente los grupos amino protonados. Por otro lado, el que una diamina protonada forme enlaces de hidrógeno intramoleculares en THF depende de cuál de los dos posibles efectos estabilizantes prevalece: (1) enlaces de hidrógeno intramoleculares con baja eficiencia de solvatación, ó (2) alta eficiencia de solvatación en ausencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares (dada la baja energía de solvatación de la molécula neutra)⁽¹⁷⁾.

OBJETIVO.

Evaluar el efecto catalítico como base de Brønsted de los derivados *N*-bencilados preparados a partir de (*S*)-prolina en el capítulo anterior. De este modo, se realizarán pruebas en la reacción de alfa aminación enantioselectiva de α -fenil- α -cianoacetato de etilo. En dicha reacción se espera que los nuevos derivados catalicen de forma semejante a los derivados de la quinina y quinidina, mediante la desprotonación del carbono α al carbonilo, generando así un par iónico quiral entre el catión amonio y el enolato. Además se espera que derivados, como amidas, sulfonamidas y tioureas, sean capaces de activar al azodicarboxilato de di-*t*-butilo mediante la formación de enlaces de hidrógeno (Esquema 3.4).

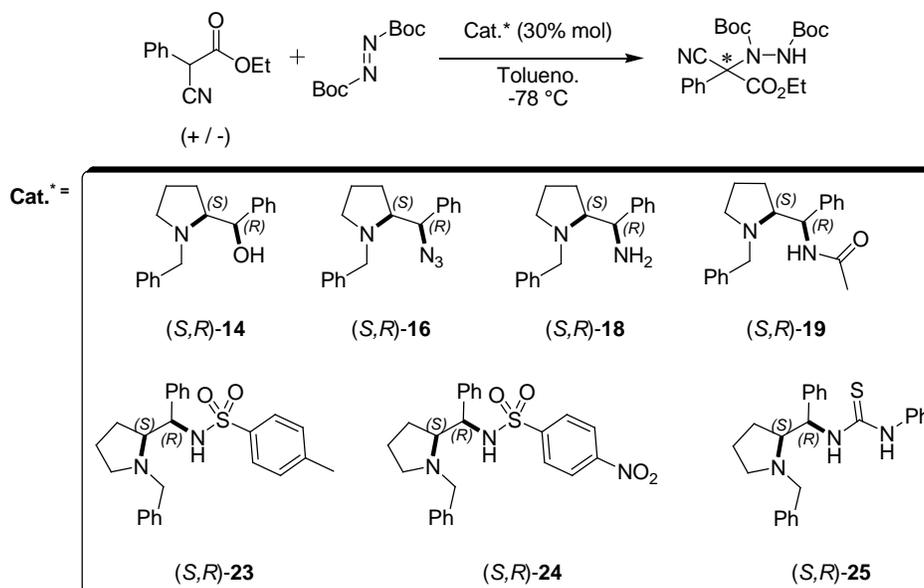


Esquema 3.4. Mecanismo de catálisis esperado para las reacciones de α -aminación catalizadas por los derivados de (*S*)-prolina sintetizados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Las primeras pruebas se realizaron empleando como catalizadores los diastereoisómeros (*S,R*). La reacción se llevó a cabo de forma análoga a las metodologías reportadas en la literatura.^(1,11,12) mediante la mezcla inicial del α -fenil- α -cianoacetato de etilo con 30% mol del catalizador en tolueno anhidro, dejando esta mezcla en agitación durante media hora a temperatura ambiente para permitir la formación del par iónico entre el enolato del sustrato con la sal de amonio quiral (especie reactiva). Posteriormente, se adicionó el azodicarboxilato de di-*ter*-butilo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los resultados de esta primera prueba se muestran en la tabla 3.1, obteniendo rendimientos moderados para la mayoría de moléculas evaluadas. El mejor resultado se obtuvo con la azida (*S,R*)-**16** (entrada 2) obteniéndose el producto de α -aminación con un 43% de rendimiento y con una relación enantiomérica de 61:39 a favor del isómero (*S*)-(+). Por otra parte, con el derivado (*S,R*)-**19** se obtuvo una relación enantiomérica de 58:42, pero esta vez favoreciéndose el enantiómero (*R*)-(–). Por otra parte, el mejor rendimiento se obtuvo con el derivado (*S,R*)-**18**.



Entrada	Catalizador	Rendimiento %	re ((<i>S</i>)-(+)/(<i>R</i>)-(-))
1	(<i>S,R</i>)-14	22	n. d.
2	(<i>S,R</i>)-16	43	61:39
3	(<i>S,R</i>)-18	54	57:43
4	(<i>S,R</i>)-19	35	42:58
5	(<i>S,R</i>)-23	42	50:50
6	(<i>S,R</i>)-24	-	-
7	(<i>S,R</i>)-25	-	-

Tabla 3.1. Resultados de la reacción de α -aminación empleando los derivados diastereoméricos (*S,R*).

Puede observarse que todos los derivados, a excepción de (*S,R*)-16, presentan un hidrógeno enlazado a un átomo más electronegativo, que lo hace susceptible a formar enlaces de hidrógeno, lo cual es deseable por lo descrito anteriormente. No obstante, parece que esta interacción ocurre de forma intramolecular, siendo más intensa y favorable en los derivados con grupos más electroattractores **24** y **25**. Así, este enlace de hidrógeno intramolecular explica los bajos rendimientos obtenidos con los derivados **14** y **19**, y la nula actividad de los derivados **24** y **25**, pues dicha interacción inhibe el carácter como base de Brønsted de estos derivados (Fig. 3.8a). Por otra parte, aunque el derivado **18** es también proclive a esta interacción desfavorable, parece que el segundo átomo de nitrógeno con

características más básicas o nucleofílicas, son las responsables de su buen papel en esta reacción en comparación con los demás derivados, ya que ambos nitrógenos actúan de manera sinérgica en la desprotonación formando un catión amonio más estable (Fig. 3.8b).

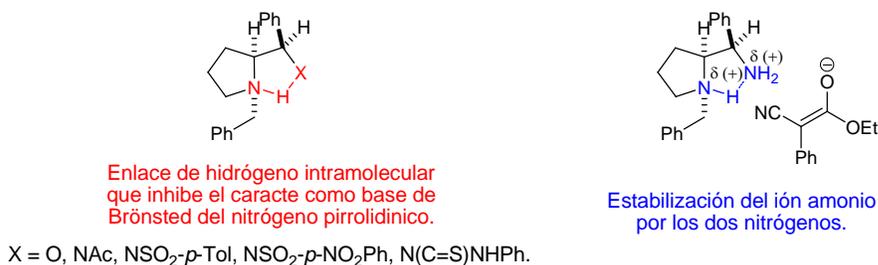
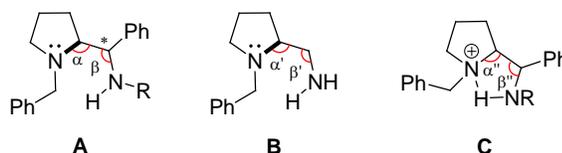
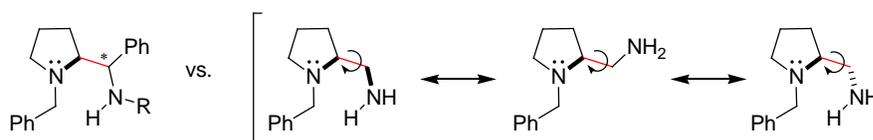


Figura 3.8. Factores que posiblemente afectaron la capacidad de los compuestos evaluados como catalizadores.

La formación de esta interacción intramolecular supone una analogía con las reacciones de cierre de anillo, de modo que se espera un comportamiento cinético y termodinámico similar. Así, la formación de enlace de hidrógeno se puede explicar por medio de un hecho bien conocido en química orgánica, al igual que en la formación de heterociclos saturados: la presencia de sustituyentes favorece la formación del enlace de hidrogeno ("ciclación") por el denominado *Efecto Thorpe –Ingold*⁽¹⁵⁾, haciendo que tanto la entalpía como la entropía de activación sean favorables para el proceso. Primero, la presencia de estos grupos disminuye los ángulos de enlace haciéndolos más cercanos a los ángulos de enlace en un ciclo de 5 miembros, de modo que la energía necesaria para distorsionar dichos enlaces es menor que en la molécula análoga sin sustituyentes, es decir, disminuye la entalpía de activación (Fig. 3.9). Por otra parte, la presencia de los sustituyentes restringe muchas conformaciones por efecto estérico, así que debe perderse menos entropía en el estado de transición. De este modo, la entropía de activación es menos negativa, haciendo a la energía de activación menos positiva y por tanto, favorece el proceso (Fig 3.9).



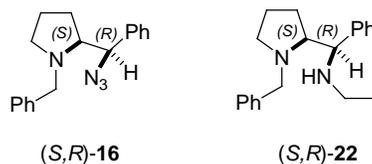
Los ángulos de enlace de la estructura **A** son más cercanos a los de la estructura **C** en comparación con los de la **B** a causa de la repulsión que ejercen los grupos Ph, NR y el mismo ciclo entre ellos, disminuyendo la energía de activación al disminuir la entalpía de activación.



La presencia de los grupos Ph y NHR en **A** restringen el giro alrededor del enlace sigma marcado, favoreciendo el acercamiento del par de electrones del nitrógeno pirrolidínico con el hidrógeno ácido, por otra parte en **B** el giro es libre de modo que en **B** se pierde más entropía en el estado de transición que en **A**.

Figura 3.9. Factores que favorecen la formación del enlace de hidrógeno intramolecular.

Se continuó con la evaluación de los derivados (*S,R*), pero esta vez valorando el efecto de la cantidad de catalizador. Se empleó la azida (*S,R*)-**16** ya que fue la que produjo el mejor exceso enantiomérico. Además se probó la diamina (*S,R*)-**22**, considerando que ésta tendría un efecto mejor al observado para la diamina (*S,R*)-**18**, pues ésta es mejor base de Brønsted al ser una amina secundaria⁽¹⁴⁾ (Tabla 3.2).

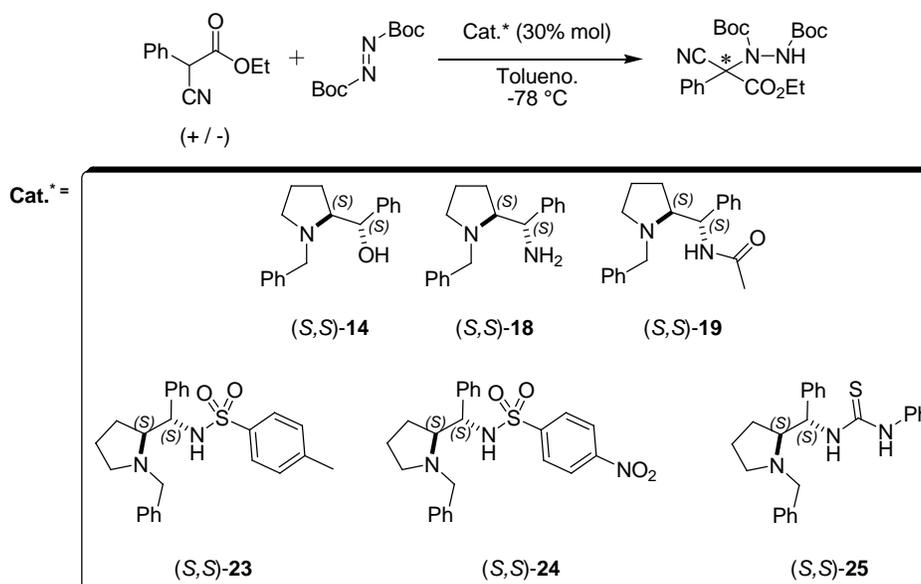


Entrada	Catalizador	Cantidad mol%	Rendimiento %	re
1	(<i>S,R</i>)- 16	10	50	55:45
2		50	43	n.d.
3	(<i>S,R</i>)- 22	10	46	55:45
4		30	53	n.d.
5		50	72	57:43

Tabla 3.2. Ensayos variando la cantidad de catalizador.

Con estos experimentos se encontró que al disminuir la cantidad de la azida (*S,R*)-**16** se observa un incremento en el rendimiento, pero una disminución en el exceso enantiomérico. Así mismo, el aumento de azida conduce al abatimiento del exceso enantiomérico manteniendo el mismo rendimiento (entrada 2 de la tabla 3.1). Por otra parte se puede observar que para el derivado (*S,R*)-**22** la cantidad de catalizador empleada juega un papel importante en el rendimiento de reacción, observando un efecto lineal entre estos dos parámetros, mientras que, la cantidad de catalizador no tiene relevancia alguna en la relación enantiomérica.

Derivado de estos resultados se optó por emplear las condiciones iniciales, con 30% mol de los catalizadores, para la evaluación los derivados diastereoméricos (*S,S*). Se obtuvieron rendimientos de moderados a bajos y relaciones enantioméricas menores a las observadas para los derivados (*S,R*) (tabla 3.3).

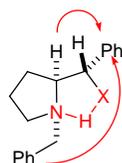


Entrada	Catalizador	Rendimiento %	re
1	(<i>S,S</i>)- 14	23	51:49
2	(<i>S,S</i>)- 18	45	54:46
3	(<i>S,S</i>)- 19	60	52:48
4	(<i>S,S</i>)- 23	-	-

5	(S,S)- 24	47	50:50
6	(S,S)- 25	27	51:49

Tabla 3.3. Resultados de la reacción de α -aminación empleando los derivados diastereoméricos (S,S).

Una diferencia interesante entre estos derivados con sus correspondientes diastereoisómeros (S,R) es que esta vez los compuestos **24** y **25** sí catalizan la reacción, lo cual sugiere que el enlace de hidrógeno intramolecular en estos compuestos se ve afectado por algún tipo de interacción. Así, al examinar los modelos moleculares de dichos derivados, se puede apreciar que posibles efectos estéricos perjudican la interacción intramolecular (Fig. 3.10), dejando libre el par de electrones del átomo de nitrógeno pirrolidínico para su acción como base de Brönsted.

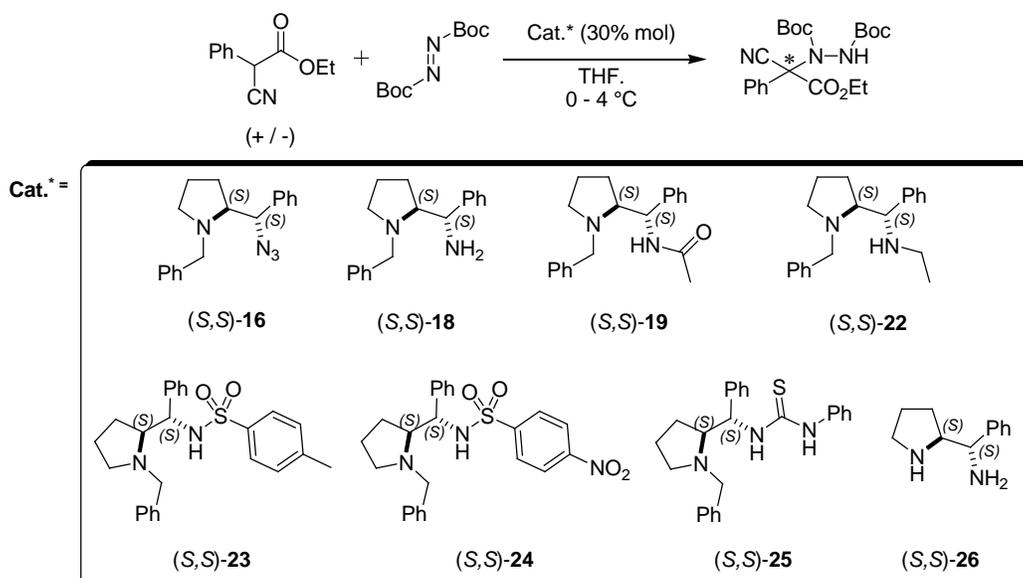


Interacciones estéricas que afectan la formación del enlace de hidrógeno intramolecular en ciertas conformaciones.

X = O, NAc, NSO₂-*p*-Tol, NSO₂-*p*-NO₂Ph, N(C=S)NHPH.

Figura 3.10. Interacciones que desestabilizan la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular.

Finalmente se probaron otras condiciones de reacción, esta vez llevando a cabo la adición del azodicarboxilato de *ter*-butilo a 0 °C y manteniendo la mezcla a 4 °C y empleando como disolvente THF anhidro. Se usó este disolvente por su mayor polaridad que el tolueno. Como se ha mencionado, el THF favorece la basicidad de las aminas al ser un buen aceptor de enlaces de hidrógeno promoviendo la formación del par iónico de contacto enolato-amonio⁽¹⁷⁾. Los resultados de estas pruebas se muestran en la tabla 3.4, cabe mencionar que solamente se alcanzó a evaluar los isómeros (S,S).



Entrada	Catalizador	Rendimiento %	re
1	(S,S)-16	51	57:43
2	(S,S)-18	38	50:50
3	(S,S)-19	42	50:50
4	(S,S)-22	40	54:56
5	(S,S)-23	-	-
6	(S,S)-24	-	-
7	(S,S)-25	-	-
8	(S,S)-26	36	52:48

Tabla 4.4. Ensayos con cambio en el disolvente en la reacción de α -aminación empleando los derivados (S,S) como catalizadores.

El cambio de tolueno por THF como disolvente de la reacción provocó la disminución de los rendimientos así como de los excesos enantioméricos en los derivados (S,S)-18, 19, 23, 24 y 25. Los tres últimos no catalizaron la reacción. Por su parte, los ensayos con (S,S)-22 y la diamina (S,S)-26 arrojaron rendimientos moderados aunque relaciones enantioméricas cercanas a 1:1. Por su parte, para la diamina 26 se anticipaba una activación distinta a la de todos los demás derivados, mediante la formación de una enamina (Fig. 3.11). Lamentablemente, este efecto no marcó diferencia. Finalmente, el derivado que mejores

resultados proporcionó fue la aminoazida (*S,S*)-**16**, con la cual se obtuvo el mejor rendimiento y relación enantiomérica. Cabe resaltar que este mismo resultado se produjo con su diastereómero (*S,R*)-**16**, el cual también dio lugar a los mejores resultados para su grupo de prueba (tabla 3.1).

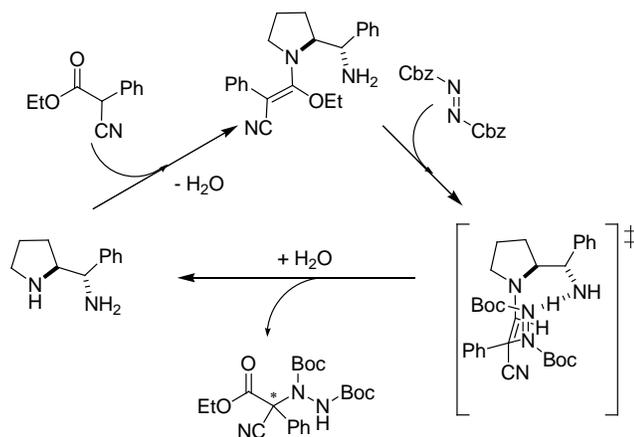
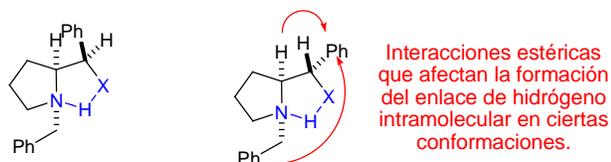


Figura 3.11. Posible modo de activación de la diamina (*S,S*)-**26**.

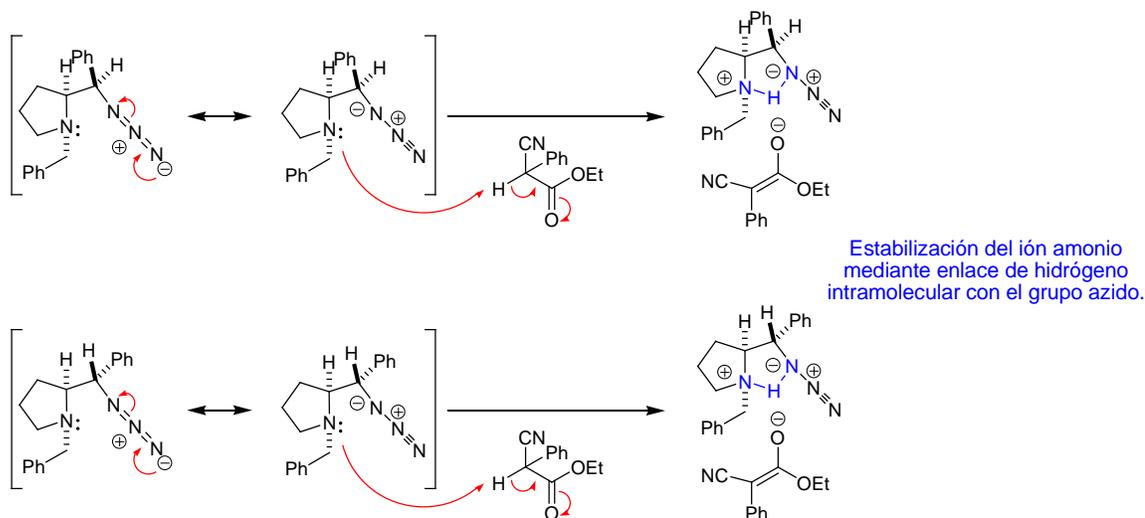
CONCLUSIONES.

- La diferencia en reactividad de los derivados (*S,R*)-**24** y **25** con respecto a sus diastereómeros (*S,S*) se explica por la posible formación de un enlace de hidrógeno intramolecular que inhibe el carácter como base de Brønsted en los derivados (*S,R*), lo que no es posible en los diastereómeros (*S,S*) debido a efectos de naturaleza estérica.



X = NSO₂-*p*-NO₂Ph, N(C=S)NPh.

- El buen papel de los derivados aminoazida puede deberse a tres factores principalmente: 1) el grupo azida es un grupo sin hidrógenos ácidos, por lo que no interfiere con la basicidad del par de electrones del nitrógeno pirrolidínico, 2) es un grupo lineal que a diferencia de los demás derivados, no involucra un efecto de impedimento estérico y 3) este grupo es capaz de estabilizar la carga positiva del nitrógeno pirrolidínico protonado mediante la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular⁽¹⁷⁾.



- Finalmente, los bajos excesos enantioméricos obtenidos se explican por la formación de un par iónico de contacto sin una preferencia específica sobre una de las caras

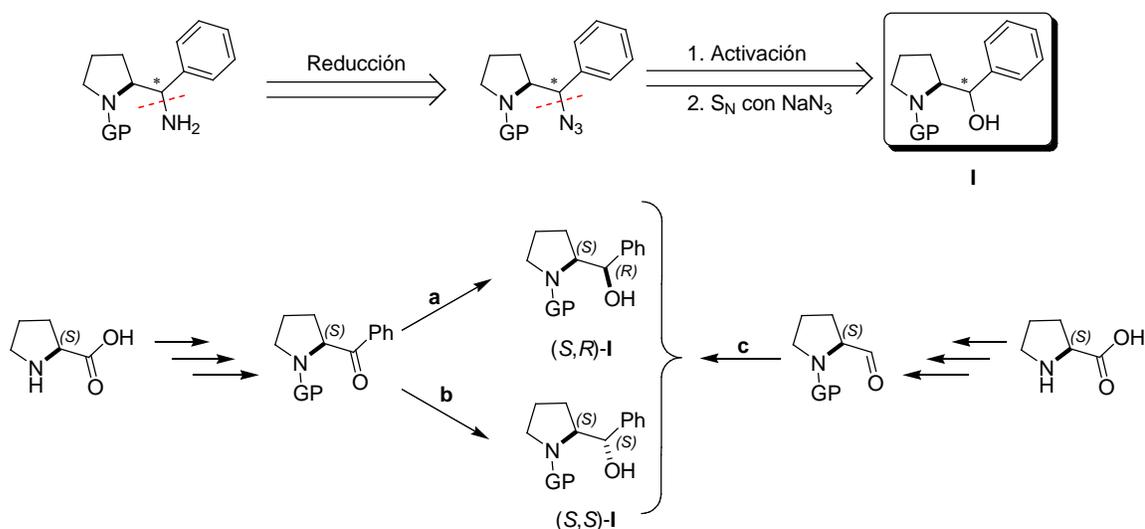
enantiotópicas del enolato. Por otra parte, la derivatización del nitrógeno exocíclico con grupos funcionales donadores de enlace de hidrógeno para el anclaje y activación del azodicarboxilato no fue fructífera probablemente por las distancias de enlace intermoleculares inherentes al sistema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Y. Liu, R. Melgar-Fernández, E. Juaristi, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1522-1525.
2. L. G. Wade, *Química Orgánica – 5ª ed.*, Pearson-Prentice Hall: Madrid, **2005**, pp. 836-887.
3. a) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 580-591. b) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.*, **2009**, 1807-1821.
4. D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.*, **2010**, 1, 13-31.
5. A. Berkessel, H. Göger, *Asymmetric Organocatalysis – from Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Alemania, Ed. Wiley – VCH; **2005**, pp. 1-12.
6. a) V. I. Tararov, A. Börner, *SYNLETT*, **2005**, 203-211. b) R. I. Storer, D.E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 85-86.
7. C. Greck, J. P. Genêt, *SYNLETT*, **1997**, 741-748.
8. B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 5656-5657.
9. A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1790-1793.
10. N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6254-6255.
11. S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8120-8121.
12. X. Liu, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.*, **2005**, 7, No. 2, 167-169.
13. Para mayor información sobre el uso de catalizadores bifuncionales en organocatalisis revisar:
a) S. J. Connon, *Chem. Commun.*, **2008**, 2499-2510. b) X. Liu, L. Lin, W. Feng, *Chem. Commun.* **2009**, 6145-6158. c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5713-5743.
14. a) X. Xu, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto, *SYNLETT*, **2006**, 137-140. b) S. M. Kim, J. H. Lee, D. Y. Kim, *SYNLETT*, **2008**, 2659-2662. c) R. Melgar-Fernández, R. González-Olvera, J. L. Olivares-Romero, V. González-López, L. Romero-Ponce, M. R. Ramírez-Zárte, P. Demare, I. Regla, E. Juaristi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 655-672. d) H. Konishi, T. Y. Lam, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2028-2031. e) T. Bui, G. Hernández-Torres, C. Milite, C. F. Barbas III, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5696-5699.
15. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 1st Ed., Oxford University Press, **2001**: para basicidad de aminas: pp 197-206; para efecto Thorpe-Ingold pp 1134-1140.
16. S. T. Howard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8238-8244.
17. E.-I. Rööm, A. Kütt, I. Kaljurand, I. Koppel, I. Leito, I. A. Koppel, M. Mishima, K. Goto, Y. Miyahara, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 7631-7643.

CONCLUSIONES GENERALES.

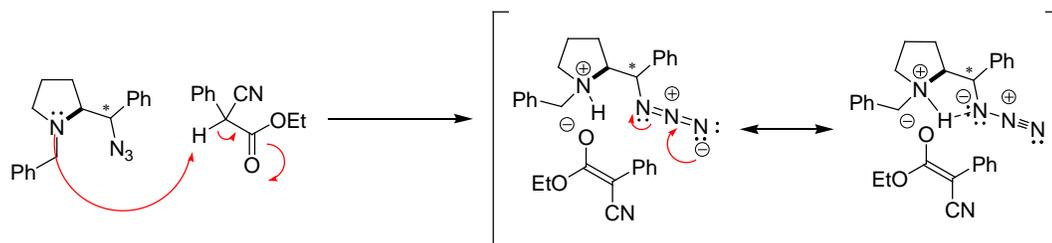
- El análisis retrosintético de las diaminas objetivo, permitió concluir que los aminoalcoholes *N*-protegidos **I** podrían ser los mejores precursores, los cuales fueron sintetizados mediante dos rutas de síntesis diferentes empleando como funcionalidades protectoras los grupos carbamato, con el cual se llegó a los alcoholes diastereoméricos de forma estereoselectiva y el grupo bencilo con el cual se obtuvieron los productos como una mezcla de diastereómeros capaz de ser separada por cromatografía en columna.



a: DIBAL, b: K-selectride, c: Bromuro de fenilmagnesio

- Se concluyó que la desbencilación vía hidrogenólisis, no es el método para obtener los derivados con el nitrógeno pirrolidínico libre con el cual se esperaba una activación mediante la formación de enaminas gracias a sus propiedades como base de Lewis.
- Se realizó la evaluación de los derivados *N*-bencilados en la reacción de α -aminación, obteniendo rendimientos moderados aunque excesos enantioméricos bajos, lo cual se explica mediante interacciones intramoleculares, facilitadas por la misma estructura molecular, que bloquean la capacidad de algunos de los derivados para actuar como bases de Brønsted. La baja estereoinducción puede deberse a un pobre apareamiento iónico entre el enolato y la sal de amonio quiral, resultando en la nula diferenciación entre las caras enantiotópicas de dicho enolato.

- Finalmente, se puede concluir que las aminoazidas son capaces no solo de desprotonar al α -fenil- α -cianoacetato de etilo, sino que al parecer estabilizan al ión amonio mediante la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular. Lo que permitió obtener los mejores resultados.



PARTE EXPERIMENTAL.

Los reactivos adquiridos de casas comerciales fueron utilizados tal como se recibieron, los disolventes anhidros fueron obtenidos mediante técnicas de destilación rutinarias⁽¹⁾. El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa delgada (CCD) con placas cromatográficas de aluminio Merck AL TLC cubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ reveladas con luz UV, vapores de Yodo, Solución de sulfato cérico amoniacal o ninhidrina. La purificación cromatográfica se llevó a cabo con sílica gel Merck (0.040-0.063 mm).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt Temp "Electrothermal", la rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con una celda de 0.1 dm y capacidad de 0.6 mL.

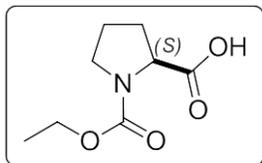
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C fueron registrados con los espectrómetros: JEOL GSX-270 (270 MHz), Bruker Advance 300 (300 MHz), JEOL Eclipse 400 (400 MHz) y JEOL ECA-500 (500 MHz), los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) empleando TMS como referencia y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Varian 640-IR FT-IR con sistema de reflexión total atenuada (ATR), las frecuencias están dadas en cm⁻¹. La espectrometría de masas de alta resolución se realizó en un espectrómetro Agilent LC/MSD-TOF modelo 1069 A.

El análisis elemental se obtuvo con un aparato Thermo-Finnigan CHNS/O 1112. Los datos para las estructuras de difracción de rayos X de monocristal fueron adquiridos con un difractómetro Enraf-Nonius Kappa CCD.

Los experimentos realizados con irradiación de microondas se realizaron en un reactor Discover System de la corporación CEM.

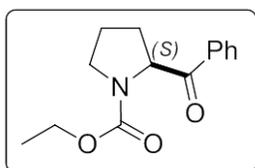
Las diastereoselectividades fueron medidas directamente de los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, mientras que, las enantioselectividades se determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en un equipo Waters 600 E acoplado a un detector UV/Vis Waters 2487, utilizando la columna quiral AD-H.



Síntesis del ácido (S)-1-(etoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico⁽²⁾, (S)-

2. En un matraz balón de tres bocas de 1000 mL que contiene 175.8 mL de una solución 1M de NaOH equipado con agitación y en un baño de hielo, se adicionaron 18.4 g de (S)-prolina (0.16 mol). La mezcla se

mantuvo con agitación constante y a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente el matraz se colocó nuevamente en el baño de hielo y se comenzó con la adición de 175.8 mL de NaOH 1.0 M y 17.3 mL (0.18 mol) de cloroforniato de etilo, adicionando ambos lenta y simultáneamente. Una vez concluida la adición, se dejó la mezcla con agitación constante por 12 horas. Al término de la reacción se adicionaron 29.0 mL de HCl_(ac) (36% V/V) y se realizaron extracciones con acetato de etilo (2 x 250 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se evaporó el disolvente y finalmente se secó al vacío, obteniéndose 29.2 g (0.16 mol) del producto deseado como un aceite amarillo. 97.4 %.

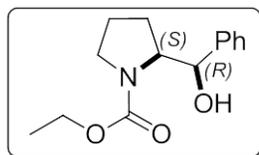


Síntesis de (S)-2-benzoilpirrolidin-1-carboxilato de etilo, (S)-3⁽²⁾.

En un matraz balón de 500 mL acondicionado con atmósfera de nitrógeno se disolvieron 19.37 g (0.1 mol) de (S)-2 en 250 mL de CH₂Cl₂ seco. Se adicionaron 3.9 mL de DMF a 0°C y lentamente 9.7 mL de cloruro de

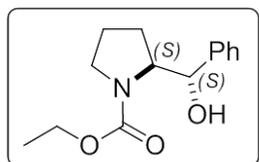
oxalilo (0.1 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo estas condiciones con agitación constante durante 60 minutos y después de este tiempo se mantuvo otros 60 minutos a temperatura ambiente. Se destiló el disolvente y se secó al vacío, obteniéndose un aceite verde-amarillento (cloruro de acilo correspondiente). Dicho producto se redisolvió en 350 mL de benceno seco, esta solución se acondicionó con atmósfera inerte para después adicionar 29 g de AlCl₃ (0.22 mol) a 0 °C. Después de 90 minutos bajo las condiciones descritas se vertió la reacción sobre hielo y una solución saturada de NaHCO₃ hasta llegar a pH neutro. Luego se separó el benceno de la fase acuosa y esta última se extrajo con acetato de etilo (2 x 700 mL). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna, empleando una fase de hexano/acetato de etilo 9:1. El producto obtenido fue destilado al vacío obteniéndose 13.19 g (0.05 mol, 55 %) de producto. δ_H (DMSO-d₆, 120 °C, 400 MHz): 1.09 (br, 3H); 1.78-1.94 (m, 4H); 2.30-2.42 (m, 1H); 3.51 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 3.99 (br, 1H), 5.32 (dd, 1H, J = 4.2 Hz, 8.4 Hz); 7.5-7.56, 7.6-7.66, 7.95-7.99 (3m, 5H); δ_C (DMSO-d₆, 120 °C, 100.5 MHz): 14.9, 24.0, 30.1, 47.0, 61.0, 62.0, 128.2, 129.1, 133.5, 135.9, 155.0, 198.8. IR (ATR cm⁻¹): 2978,

2360, 1704 (C=O), 1596, 1448, 1422, 1382, 1348, 1224, 1178, 1122, 1084, 988, 882, 770, 702. Los datos espectroscópicos concuerdan con los de la literatura⁽²⁾.



Síntesis de (S)-2-[(R)-α-hidroxibencil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo, (S,R)-4⁽²⁾. A una solución de la cetona (S)-3 (5.06 g, 0.02 mol) en THF a -78 °C se adicionaron 45.02 mL (2.2 eq) de DIBAL 1.0 M.

Después de agitarse durante 10 h, la reacción se terminó con 20 mL de metanol/agua 1:1 y H₂O₂. La mezcla se acidificó con HCl 1.0 M, obteniéndose 2.25 g del producto (0.009 mol, 44 %). El producto se separó de la materia prima remanente utilizando una fase de cloruro de metileno / hexano 1:1 y terminando con cloruro de metileno. $[\alpha]_D^{25} = -81$. Los datos espectroscópicos concuerdan con los de la literatura⁽²⁾.

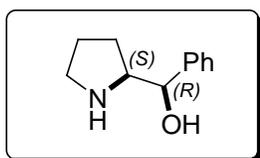


Síntesis de (S)-2-[(S)-α-hidroxibencil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo, (S,S)-4⁽²⁾. A una solución de la cetona (S)-3 (4.6 g, 0.019 mol) en THF a -

78 °C se adicionaron 40.8 mL (2.2 eq) de K-selectride 1.0 M. La mezcla se agitó por 6 h y después se llevó a temperatura ambiente. La reacción se terminó con agua y se agregaron a 0° C cuidadosamente 20 mL de H₂O₂ al 35 %. Se agregó sulfato de sodio para descomponer el exceso de agua oxigenada, se acidificó con HCl 3.0 M, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvieron 4.48 g de producto en la reacción, lo cual corresponde a un rendimiento de 97 %. El producto se logró separar mediante columna con gradiente de polaridad de fase empezando con cloruro de metileno y finalizando con mezclas de cloruro de metileno / acetato de etilo. $[\alpha]_D^{25} = -17$. δ_H (DMSO-d₆, 120° C, 500 MHz): 0.92-1.13 (m, 1H); 1.21 (t, 3H, J = 7Hz); 1.42-1.49 (m, 1H); 1.68-1.84 (m, 2H); 3.20-3.32 (m, 1H); 4.05-4.15 (m, 3H); 4.91 (d, 1H, J = 5.25Hz); 5.03 (s, 1H); 7.20-7.35 (m, 5H); δ_C (DMSO-d₆, 120° C, 125 MHz): 15.1, 23.2, 26.0, 47.2, 60.9, 63.1, 72.8, 127.2, 127.4, 128.1, 142.9, 155.66. IR (ATR cm⁻¹): 3417, 2977, 2880, 1667, 1418, 1380, 1335, 1193, 1113, 1051, 1027, 773, 751, 702, 576. Los datos espectroscópicos concuerdan con los de la literatura⁽²⁾.

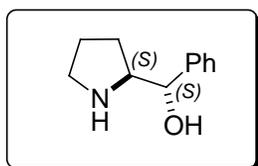
Procedimiento general para la desprotección de los aminoalcoholes N-etoxicarbonil protegidos (S,S)- y (S,R)-4. En un matraz equipado con agitación magnética se disolvió una determinada cantidad del aminoalcohol 4 en metanol, posteriormente se adicionaron 2.4

equivalentes de hidróxido de potasio disueltos en agua (mezcla MeOH/H₂O debe ser 3:1). A continuación se llevó a reflujo con agitación constante durante el tiempo necesario para la total desaparición de la materia prima por CCD. Al término de la reacción, se destiló el metanol al vacío y se realizaron extracciones en medio ácido. Posteriormente la fase acuosa se llevó a pH básico y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna empleando CH₂Cl₂/MeOH 9:1 a 1:1 como fase móvil.



Síntesis de (R)-fenil((S)-pirrolidin-2-il)metanol, (S,R)-4(a)⁽²⁾. Se siguió el procedimiento general anterior empleando 1.13 g (4.51 mmol) del aminoalcohol *N*-etoxicarbonil protegido (S,R)-4, 0.61 g (10.83 mmol) de KOH y 36 mL de MeOH/H₂O 3:1, calentando a reflujo durante un periodo

de 6 horas. obteniendo 0.29 g (1.6 mmol, 36 %) del producto puro como un aceite ligeramente amarillo con: $[\alpha]_D^{25} = -87.7$. δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.41-1.49 (m, 1H); 1.59-1.77 (m, 3H); 2.79 (br 2H); 2.89-2.6 (m, 1H); 2.98-3.04 (m, 1H); 3.41 (td, 1H, *J* = 7.6, 4.5 Hz); 4.74 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz); 7.22-7.27 (m, 2H); 7.30-7.38 (m, 3H); δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 24.9, 25.6, 46.9, 64.0, 74.1, 125.9, 127.2, 128.3, 142.2.

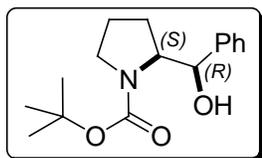


Síntesis de (S)-fenil((S)-pirrolidin-2-il)metanol, (S,S)-4(a)⁽²⁾. Se siguió el procedimiento general anterior con 2.36 g (9.5 mmol) del aminoalcohol *N*-etoxicarbonil protegido (S,S)-4, 1.27 g (22.7 mmol) de KOH y 64 mL de MeOH/H₂O 3:1, llevando a reflujo durante un periodo de 15 horas,

obteniendo 1.32 g (7.44 mmol, 79 %) del producto puro como un sólido blanco de p.f. 80-84° C. $[\alpha]_D^{25} = +56.5$. δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.51-1.63 (m, 1H); 1.64-1.75 (m, 2H); 1.78-1.89 (m, 1H); 2.91-3.02 (m, 2H); 3.20-3.58 (m, 3H); 4.28 (d, 1H, *J* = 6.85 Hz) 7.24-7.38 (m, 5H); δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 26.2, 28.5, 46.4, 64.9, 75.5, 126.7, 127.5, 128.4, 143.1.

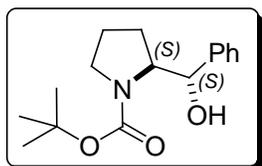
Procedimiento general para la protección de los aminoalcoholes (S,S)- y (S,R)-4(a) con el grupo *tert*-butoxicarbonilo. En un matraz equipado con agitación magnética se disolvió una determinada cantidad del aminoalcohol 4(a) en AcOEt GR, se adicionó 0.9 equivalentes Boc₂O y se deja bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante el tiempo necesario para la total desaparición de la materia prima por CCD. La reacción se trabajó

agregando una solución de cloruro de amonio y extrayendo con AcOEt, se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato de sodio anhidro y el disolvente es removido mediante destilación al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando Hex/AcOEt 95:5 como fase móvil.



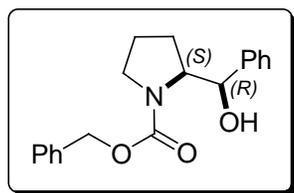
Síntesis de (S)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo, (S,R)-4(b). Se utilizó el procedimiento anterior con 2.18 g

(12.30 mmol) del aminoalcohol (S,R)-4(a) con 2.38 g (10.90 mmol) de anhídrido de *ter*-butoxicarbonilo en 150 mL de AcOEt, dejando agitar a temperatura ambiente durante un periodo de 19 h, obteniendo 2.28 g (8.22 mmol, 67 %) de producto puro como un sólido blanco de p.f. 70-73° C. $[\alpha]_D^{25} = -127.6$. δ_H (DMSO-d₆, 120° C, 500 MHz): 1.41 (s, 9H); 1.44-1.66 (m, 2H); 1.81-1.95 (m, 2H); 3.19-3.28 (m, 1H); 3.34-3.41 (m, 1H); 3.85-3.93 (m, 1H); 4.91-5.03 (m, 2H); 7.15-7.24 (m, 1H); 7.25-7.34 (m, 4H); δ_C (DMSO-d₆, 120° C, 125 MHz): 24.0, 25.2, 28.9, 47.5, 63.7, 73.2, 78.9, 126.4, 126.9, 128.2, 144.2, 154.5.



Síntesis de (S)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo, (S,S)-4(b). Se utilizó el procedimiento anterior con 0.32 g

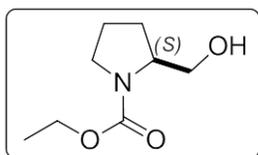
(1.81 mmol) del aminoalcohol (S,S)-4(a) con 0.36 g (1.65 mmol) de anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en 150 mL de AcOEt, dejando agitar a temperatura ambiente durante un periodo de 22 h, obteniendo 0.49 g (1.77 mmol, 96.3 %) de producto puro como un aceite claro. $[\alpha]_D^{25} = +1.89$. δ_H (DMSO-d₆, 120° C, 500 MHz): 0.88-0.99 (m, 1H); 1.42 (s, 9H); 1.65-1.80 (m, 2H); 2.71-2.79 (m, 1H); 3.12-3.22 (m, 1H); 3.99-4.05 (m, 1H); 4.89-4.95 (m, 1H); 4.96-5.07 (m, 1H); 7.15-7.31 (m, 5H); δ_C (DMSO-d₆, 120° C, 125 MHz): 23.2, 26.0, 28.9, 47.2, 62.9, 72.8, 79.2, 127.2, 127.3, 128.0, 143.0, 155.0.



Síntesis de (S)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (S,R)-4(c). En un matraz bola acondicionado con atmósfera de nitrógeno y equipado con agitación magnética se disolvieron 0.61 g

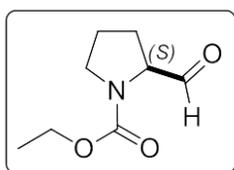
(3.44 mmol) del aminoalcohol (S,R)-4(a) en 20 mL de CH₂Cl₂ seco. Se llevó a 0° C y se adicionaron 0.63 mL (4.48 mmol) de Et₃N y posteriormente 0.6 mL (4.13 mmol) de clorofornato de bencilo (adición lenta). La mezcla se dejó bajo agitación constante y a temperatura ambiente durante 48 h hasta la total desaparición de la MP (verificado por

CCD). Para trabajar la reacción se adicionaron 15 mL de agua y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 , se mezclaron los extractos orgánicos, se les hizo un lavado con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se destiló a vacío. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna empleando Hex/AcOEt 9:1, para dar 0.82 g (2.63 mmol, 76.4 %) de producto puro como un aceite amarillo claro. $[\alpha]_D^{25} = +98.4$. δ_{H} (DMSO- d_6 , 120° C, 500 MHz): 1.48-1.59 (m, 1H); 1.62-1.71 (m, 1H); 1.87-1.99 (m, 2H); 3.31-3.41 (m, 1H); 3.42-3.55 (m, 1H); 3.94-4.04 (m, 1H); 5.02-5.12 (m, 3H); 7.14-7.40 (m, 10H); δ_{C} (DMSO- d_6 , 120° C, 125 MHz): 24.2, 25.0, 47.7, 64.0, 66.5, 72.9, 126.3, 127.0, 128.0, 128.1, 128.3, 128.8, 137.8, 144.9, 154.9.



Síntesis de (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo, (S)-5⁽³⁾. En un matraz bola de 250 mL se disolvieron 5.28 g (0.03 mol) de (S)-2 en THF anhidro. La solución resultante se enfrió a 0 °C con

agitación constante. Posteriormente se adicionaron 56 mL (0.06 mol) de borano - dimetil sulfuro 1.0 M. La mezcla de reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción se adicionó metanol, se destiló todo el disolvente a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. Se obtuvieron 2.9 g (0.02 mol, 60 %) de producto como un aceite claro. δ_{H} (CDCl_3 , 270 MHz): 1.10-1.31 (m, 3H); 1.45-2.10 (m, 4H); 3.20-3.70 (m, 4H); 3.83-4.19 (m, 3H); 4.57 (br, 1H); δ_{C} (CDCl_3 , 68 MHz): 14.7, 24.0, 28.6, 47.2, 60.5, 61.5, 67.2, 157.5. Los datos espectroscópicos concuerdan con los de la literatura.⁽³⁾

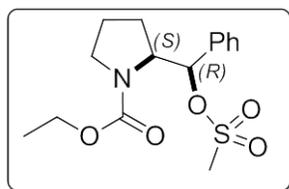


Síntesis de (S)-1-(etoxicarbonil)pirrolidin-2-carbaldehído (S)-6⁽⁴⁾. En un matraz bola de 100 mL con 10 mL de cloruro de metileno anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0.75 mL de cloruro de oxalilo. La solución se enfrió a -78 °C para posteriormente agregarle 1.38 mL de

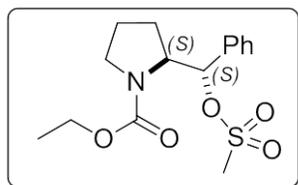
DMSO anhidro disueltos en 5 mL de cloruro de metileno, manteniéndose en agitación durante 25 min. A esta mezcla de reacción se le adicionó lentamente el aminoalcohol (S)-5 (1.43 g, 8.3 mmol) disuelto en 10 mL de cloruro de metileno anhidro y se dejó agitando por 30 min. Posteriormente se adicionó 5.18 mL de trietilamina y se colocó la mezcla de reacción en un baño de hielo manteniéndose en agitación a 0 °C durante 1 h más. Para finalizar la reacción se agregó salmuera y se extrajo con cloruro de metileno, evaporando la fase orgánica al vacío. El crudo de reacción se secó a presión reducida y fue purificado mediante destilación

en el Kugelrohr a una temperatura de entre 100 y 104 °C y una presión de 2 mmHg. Se obtuvieron 0.98 g de producto (5.7 mol, 69 %).

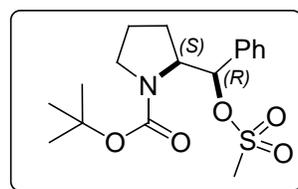
Procedimiento general para la activación del grupo hidroxilo a través de la formación de un metansulfonato. En un matraz equipado con agitación magnética y acondicionado con atmósfera de nitrógeno se disolvió una determinada cantidad del aminoalcohol **4** en CH₂Cl₂ anhidro. Posteriormente se adicionaron lenta y simultáneamente 3.3 equivalentes de Et₃N y 2.9 equivalentes de MeSO₂Cl a 0° C, dejando a esta temperatura y con agitación constante por un periodo de 2 h. Transcurrido ese tiempo, se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Finalmente se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se destila el disolvente a presión reducida. El metansulfonato resultante se emplea en la reacción de sustitución nucleofílica con azida de sodio sin ser purificado.



Síntesis de (S)-2-((R)-((metilsulfonil)oxi)(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo (S,R)-7. Se siguió el procedimiento general anterior utilizando 0.38 g (1.53 mmol) del compuesto (S,R)-**4**, 0.7 mL (5.02 mmol) de Et₃N, 0.34 mL (4.39 mmol) de MeSO₂Cl y 25 mL de cloruro de metileno seco, obteniendo 0.53 g del producto crudo (97%).



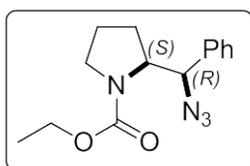
Síntesis de (S)-2-((S)-((metilsulfonil)oxi)(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo (S,S)-7. Se utilizó el procedimiento anterior con 1.65 g (6.6 mmol) del compuesto (S,S)-**4**, 3.25 mL (23.3 mmol) de Et₃N, 1.5 mL (19.4 mmol) de MeSO₂Cl y 50 mL de cloruro de metileno seco, obteniéndose 2.23 g del producto crudo (99%).



Síntesis de (S)-2-((S)-((metilsulfonil)oxi)(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (S,R)-7(b). Se utilizó el procedimiento anterior empleando 0.5 g (1.80 mmol) del compuesto (S,R)-**4(b)**, 0.83 mL (5.93 mmol) de Et₃N, 0.41 mL (5.23 mmol) de MeSO₂Cl y 50 mL de cloruro de metileno seco, obteniéndose 0.65 g del producto crudo, el cual fue empleado sin purificar en la siguiente reacción.

Procedimiento general para la reacción S_N2 del grupo metansulfonato con NaN₃. En un matraz equipado con agitación magnética se disuelve una determinada cantidad del

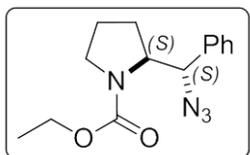
metansulfonato **7** en DMSO, posteriormente se lleva a 50° C con ayuda de un baño de aceite y se adicionan 5 equivalentes de NaN₃. Se deja reaccionar de 5-15 horas bajo estas condiciones. Concluido el tiempo de reacción (seguido por CCD), se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se agrega salmuera y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se destila el disolvente. El producto puro se obtiene después de purificar el crudo mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla Hex:AcOEt (98:2) como eluyente.



Síntesis de (S)-2-((R)-azido(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo

(S,R)-8. Se llevó a cabo el procedimiento anterior con 2.23 g (6.8 mmol) de (S,S)-**7**, 2.15 g (33.1 mmol) de NaN₃ y 50 mL de DMSO, obteniendo 1.144 g de la azida deseada (S,R)-**8** como un aceite transparente (4.2

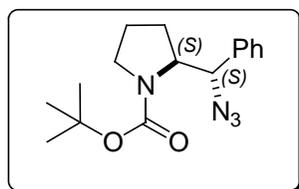
mmol, 64 %) después de 15 horas de reacción. $[\alpha]_D^{25} = -50$ (c = 1.03, CHCl₃); **IR (ATR cm⁻¹):** 3030, 2978, 2933, 2879, 2099 (N₃), 1692 (C=O), 1603, 1452, 1412, 1379, 1354, 1333, 1256, 1198, 1113, 1027, 773, 749, 701. **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculado para C₁₄H₁₈O₂N₄: 275.1502; encontrado: 275.1504 (error = 0.5360).



Síntesis de (S)-2-((S)-azido(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo

(S,S)-8. Se siguió el procedimiento anterior con 1.38 g (4.2 mmol) de (S,R)-**7**, 1.37 g (21.1 mmol) de NaN₃ y 50 mL de DMSO. La mezcla de reacción se dejó durante 5 horas, obteniendo 0.51 g de producto como un

aceite ligeramente amarillo. (18.5 mmol, 44 %) $[\alpha]_D^{25} = -102.6$ (c = 1.06, CHCl₃); **δ_H (DMSO-d₆, 120° C, 500 MHz):** 1.19 (t, 3H, J = 7.05 Hz); 1.56-1.77 (m, 2H); 1.78-1.98 (m, 2H); 3.26-3.36 (m, 1H); 3.45-3.53 (m, 1H); 3.95-4.13 (m, 3H); 5.25 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 7.25-7.41 (m, 5H); **δ_C (DMSO-d₆, 120° C, 125 MHz):** 14.9, 23.8, 26.2, 47.5, 61.1, 62.7, 67.1, 127.1, 128.3, 129.0, 137.9, 155.1. **IR (ATR cm⁻¹):** 3031, 2978, 2879, 2099 (N₃), 1691 (C=O), 1603, 1451, 1412, 1379, 1354, 1333, 1256, 1195, 1113, 1024, 772, 749, 700. **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculado para C₁₄H₁₈O₂N₄: 275.1502; encontrado: 275.1504 (error = 0.5360).

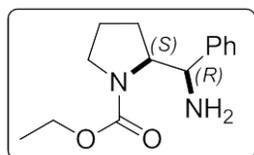


Síntesis de (S)-2-((S)-azido(fenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de

terc-butilo (S,S)-8(c). Se siguió el procedimiento general para la sustitución nucleofílica con azida de sodio utilizando 0.66 g (1.86

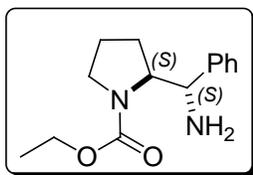
mmol) de *(S,R)*-**7(b)**, 0.72 g (11.08 mmol) de NaN_3 y 40 mL de DMSO. En este caso la reacción se colocó a en el equipo de microondas a 40 watts y 55°C durante 1 hora, la reacción se trabaja y purifica como se hizo para los derivados anteriores, obteniendo 0.66g (0.22 mmol, 11.8 %) de producto puro como un aceite claro. $[\alpha]_D^{25} = -102.6$ ($c = 1.06$, CHCl_3); δ_{H} (DMSO- d_6 , 120°C , 500 MHz): 1.43 (s, 9H); 1.59-1.74 (m 2H); 1.78-1.94 (m, 2H); 3.23-3.34 (m, 1H); 3.43-3.55 (m, 1H); 4.0-4.07 (m, 1H); 7.24-7.39 (m, 5H); δ_{C} (DMSO- d_6 , 120°C , 125 MHz): 23.8, 26.2, 28.7, 47.5, 62.6, 67.1, 79.6, 127.1, 128.2, 129.0, 138.0, 154.2.

Procedimiento general para la reducción catalítica del grupo azido. En un matraz bola equipado con agitación magnética y acondicionado con atmosfera inerte se disuelve una cantidad determinada de la azida **8** en metanol GR, posteriormente se adiciona 10% p/p de Pd/C y se colocan 2 globos llenos de hidrógeno, se deja reaccionar por un periodo de 15 horas. Una vez concluido el tiempo de reacción, se filtra sobre celita para remover el catalizador y se destila el disolvente a presión reducida. Finalmente el crudo se purifica mediante cromatografía en columna empleando una fase móvil con gradiente de polaridad utilizando distintas proporciones de CH_2Cl_2 -AcOEt.



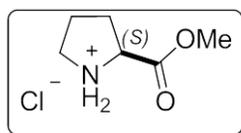
Síntesis de *(S)*-2-((*R*)-amino(phenil)metil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo *(S,R)*-9**.** Se siguió el procedimiento anterior con 0.15 g (0.55 mmol) de *(S,R)*-**8**, 0.015 g de Pd/C y 20 mL de metanol GR, obteniéndose 0.14 g (0.55 mmol) de producto, un aceite ligeramente amarillo en un 99 % de

rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -29.79$ ($c = 0.94$, CHCl_3); δ_{H} (DMSO- d_6 , 120°C , 500 MHz): 1.22 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$); 1.44-1.58 (m, 2H); 1.67-1.73 (m, 2H); 3.23-3.29 (m, 2H); 3.97-4.02 (m, 1H); 4.09 (c, 2H, $J = 7.03\text{Hz}$); 4.18 (d, 1H, $J = 5.85\text{Hz}$); 7.24-7.28 (m, 5H); δ_{C} (DMSO- d_6 , 120°C , 125 MHz): 15.1, 23.6, 26.0, 47.0, 57.0, 60.7, 63.9, 127.1, 127.8, 128.3, 144.4, 155.4. **Masas DIP 20 eV, m/z (%):** 41.1 (8), 43.1 (55), 56.15 (12), 68.15 (22), 70.05 (100), 71.05 (26), 77.0 (10), 79.05 (47), 91.05 (12), 96.05 (9), 98.2 (88), 99.05 (9), 106.05 (100), 107.05 (27), 114.05 (52), 120.15 (10), 132.15 (8), 142.05 (100), 143.20 (52), 160.15 (25), 232.2 (16); **HR-ESI-TOF, $[\text{M}+1]^+$** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 249.1597; encontrado: 249.1601 (error = 1.3864).



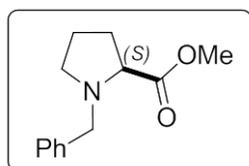
Síntesis de (S)-2-((S)-amino(phenyl)methyl)pirrolidin-1-carboxilato de etilo (S,S)-9. Se utilizó el procedimiento general anterior con 0.24 g (0.9 mmol) de la azida (S,S)- 8, 0.027 g de Pd/C y 20 mL de metanol, obteniendo 0.17 g (0.67 mmol, 75%) de producto puro, un aceite

ligeramente amarillo con un $[\alpha]_D^{25} = -3.37$ ($c = 1.01$, CHCl_3); δ_{H} (**DMSO-d6, 120 °C, 500 MHz**): 1.16 (t, 3H, $J = 7.05$ Hz); 1.48-1.58 (m, 1H); 1.59-1.69 (m, 1H); 1.78-1.96 (m, 2H); 3.25 (ddd, 1H, $J = 6.25\text{Hz}, 7.55\text{Hz}, 10.55\text{Hz}$); 3.45 (ddd, 1H, $J = 6.29\text{Hz}, 7.9\text{Hz}, 10.45\text{Hz}$); 3.91-4.04 (m, 3H); 4.36 (d, 1H, $J = 3.95$ Hz); 7.14-7.19 (m, 1H); 7.24-7.29 (m, 2H); 7.30-7.35 (m, 2H); δ_{C} (**DMSO-d6, 120 °C, 125 MHz**): 15.0, 24.0, 25.7, 47.7, 56.8, 60.6, 64.1, 126.8, 127.1, 128.3, 144.7, 155.3. **HR-ESI-TOF, $[M+1]^+$** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 249.1597; encontrado: 249.1602 (error = 1.7877).



Síntesis del Clorhidrato de (S)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo, (S)-10.^(5a) En un matraz bola de 1000 mL provisto con agitación magnética se

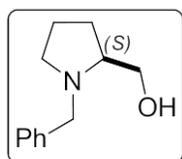
disolvieron 28.64 g (0.25 mol) de (S)-prolina en 500 mL de metanol grado reactivo, posteriormente se adicionaron lentamente 76 mL (123.956 g, 1.04 mol) de cloruro de tionilo a 0° C. Una vez concluida la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente fue evaporado a presión reducida. El producto (S)-10 fue obtenido en un 99% de rendimiento (42 g, 0.2536 mol) como un aceite ligeramente amarillo y fue empleado en el paso de alquilación siguiente sin purificación. $[\alpha]_D^{25} = -34$ ($c = 3.66$, MeOH) {lit.,^(5b, c) $[\alpha]_D^{25} = -33.9$ ($c = 3.55$, MeOH)}; δ_{H} (**D₂O, 270 MHz**): 2.35-2.52 (m, 3H); 2.71-2.78 (m, 1H); 3.64-3.88 (m, 3H); 4.16 (s, 3H). δ_{C} (**D₂O, 68 MHz**): 23.8, 28.6, 47.0, 54.4, 60.2, 170.9. Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura^(5b, c).



Síntesis de (S)-1-bencilpirrolidin-2-carboxilato de metilo, (S)-11.^(5a) En un matraz bola de 1000 mL acondicionado con atmósfera inerte y provisto con agitación magnética se

disolvieron 41.2 g (0.25 mol) de clorhidrato (S)-10 en cloruro de metileno seco. Posteriormente se adicionó lentamente 77.0 mL (55.9 g, 0.55 mol) de trietilamina a 0° C (en esta etapa se formó un sólido blanco, clorhidrato de trietilamina). A continuación se comenzó la adición lenta de 33.2 mL

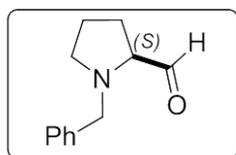
(47.74 g, 0.28 mol) de bromuro de bencilo. Una vez concluida la adición se dejó llegar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada durante 17 h. Se realizaron extracciones con cloruro de metileno (3 x 400 mL), los extractos orgánicos fueron secados con sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo crudo fue purificado por destilación a presión reducida (120° C, 0.5-1 mmHg), dando 49.6 g (0.23 mol) del producto (S)-**11** como un aceite claro en un 91 % de rendimiento. $R_f = 0.7$ (Hex/AcOEt, 7:3), $[\alpha]_D^{25} = -65$ ($c = 3.0$, CH_2Cl_2) {Aldrich, 97% ee $[\alpha]_D^{25} = -62$ (*neat*)}, δ_H (CDCl_3 , 300MHz): 1.71-1.79 (m, 1H); 1.88-2.0 (m, 2H); 2.06-2.17 (m, 1H); 2.39 (dd, 1H, $J = 17$ Hz); 3.0-3.08 (m, 1H); 3.25 (dd, 1H, $J = 6.4$ Hz); 3.57 (d, 1H, $J = 12.75$ Hz); 3.64 (s, 3H); 3.89 (d, 1H, $J = 12.75$ Hz); 7.24-7.35 (m, 5H). δ_C (CDCl_3 , 75MHz): 23.4, 29.8, 52.1, 53.7, 59.2, 65.7, 127.5, 128.6, 129.7, 138.5, 174.9. Los desplazamientos químicos concuerdan con los reportados en la literatura⁽⁶⁾



Síntesis de (S)-(1-bencilpirrolidin-2-il)metanol, (S)-12. En un matraz bola de

1000 mL acondicionado con atmósfera inerte se disolvieron 49.6 g (0.23 mol) de (S)-**11** en 400 mL de THF seco, posteriormente se adicionaron lentamente, a 0 °C y bajo agitación constante 25.75 g (0.68 mol) de hidruro de litio y aluminio. Una vez concluida la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla fue enfriada nuevamente hasta 0° C para poder eliminar el excedente de LiAlH_4 . La eliminación se realizó adicionando cuidadosamente la mezcla de reacción fría en 1.5 L de hielo contenidos en un matraz Erlenmeyer de 4 L colocado en un baño de hielo. La mezcla fue filtrada a vacío sobre un lecho de celita, el residuo sólido fue lavado con 300 mL de acetato de etilo caliente, el filtrado bifásico resultante fue separado y el THF presente en la fase acuosa fue eliminado en un rotavapor, la fase acuosa resultante fue extraída con acetato de etilo. Finalmente se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo de reacción fue purificado mediante destilación a presión reducida (110° C, 1.5 mmHg) obteniéndose 41.8 g (0.22 mol) del aminoalcohol deseado como un líquido incoloro en un 97% de rendimiento. $R_f = 0.4$ (Hex/EtOAc, 7:3), $[\alpha]_D^{25} = -60$ ($c = 1.0$, CHCl_3) {litt.⁷, $[\alpha]_D^{25} = -59.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3)}, δ_H (CDCl_3 , 500 MHz): 1.60-1.69 (m, 2H); 1.78 (sext., 1H, $J = 6.5$ Hz); 1.84-1.92 (m, 1H); 2.23 (dd, 1H, $J = 0.95$ Hz, 8.45Hz); 2.64-2.59 (m, 1H); 2.92 (quint., 1H, $J = 4.7$ Hz); 3.26 (br, 1H); 3.31 (d, 1H, $J = 12.95$ Hz); 3.45 (dd, 1H, $J =$

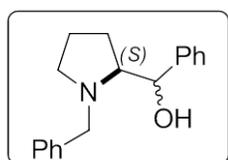
2.65Hz, 10.8Hz); 3.59 (dd, 1H, $J = 3\text{Hz}$, 10.75Hz); 3.95 (d, 1H, $J = 12.95\text{Hz}$); 7.18-7.23 (m, 1H); 7.27 (d, 4H, $J = 4.05\text{Hz}$). δ_{C} (CDCl_3 , 125MHz): 23.5, 28.0, 54.6, 58.9, 62.4, 64.6, 127.1, 128.5, 128.9, 139.4. IR (ATR, cm^{-1}): 3420, 3060, 3026, 2960, 2872, 2796, 1738, 1602, 1494, 1452, 1374, 1352, 1250, 1210, 1076, 1030, 912, 848, 740, 700. Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los encontrados en la literatura⁷.



Síntesis de (S)-1-bencilpirrolidin-2-carbaldehído, (S)-13.^(8,9) En un

matraz bola de tres bocas de 2000 mL provisto de agitación magnética, dos embudos de adición, trampas para gases y acondicionado bajo atmósfera inerte se adicionaron a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 21.05 mL (31.56 g, 0.25 mol) de

cloruro de oxalilo a 600 mL de cloruro de metileno seco. Posteriormente se adicionaron lentamente y a la misma temperatura, 38.6 mL (42.4 g, 0.54 mol) de DMSO. La mezcla se dejó durante 1 hora bajo estas condiciones. Transcurrido este tiempo se adicionaron, lentamente y también a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 41.8 g (0.22 mol) del aminoalcohol (S)-12 disuelto en 100 mL de cloruro de metileno seco. La mezcla resultante se dejó bajo estas condiciones durante 3 h. Posteriormente se adicionaron lentamente 142 mL (103.1 g, 1.02 mol) de trietilamina dejando que la mezcla de reacción llegara a los 0°C , se mantuvo en agitación constante a esta temperatura durante 3 h. Posteriormente se adicionaron 300 mL de salmuera y la fase orgánica fue lavada tres veces para remover la mayor cantidad de DMS. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y se secó el producto durante un periodo prolongado a vacío para obtener 39 g del aldehído (S)-13 (94.2%) como un aceite anaranjado. El producto es inestable por lo que se emplea sin purificación y rápidamente en la siguiente reacción. $R_f = 0.5$ (Hex/EtOAc, 7:3), δ_{H} (CDCl_3 , 270 MHz): 1.79-1.91 (m, 4H); 2.34-2.44 (m, 1H); 2.95-3.02 (m, 1H); 3.06-3.15 (m, 1H); 3.65 (d, 1H, $J = 12.9\text{Hz}$); 3.75 (d, 1H, $J = 12.9$); 7.22-7.35 (m, 5H); 9.3 (dd, 1H, $J = 0.78\text{Hz}$, 3.7Hz). δ_{C} (CDCl_3 , 68 MHz): 23.5, 26.5, 54.0, 59.4, 71.6, 127.3, 128.8, 129.1, 138.3, 202.5. HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$: 190.1226; encontrado: 190.1226 (error = -0.2141). Los desplazamientos químicos están de acuerdo con los reportados en la literatura¹⁰.



Síntesis de (S) y (R)-[(2S)-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanol, (S,S) y (S,R)-14.⁽⁷⁾ En un matraz balón de 1000 mL provisto con agitación

magnética y acondicionado bajo atmósfera inerte se agregaron 27.49 g

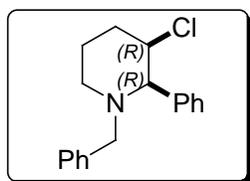
(1.1313 mol) de Mg y 250 mL de THF seco. Posteriormente se adicionaron a 0 °C y lentamente, 119 mL (177.4 g, 1.13 mol) de bromobenceno recién destilado. Una vez formado el reactivo de Grignard (bromuro de fenilmagnesio) se adicionaron a 0° C 17.9 g (0.21 mol) de LiBr disueltos en 100 mL de THF anhidro y se dejó en agitación durante 1 hora, posteriormente se adicionaron 39 g (0.21 mol) de (*S*)-**13** disueltos en THF seco, dicha adición debe ser lenta y a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 4 h y a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se trabajó adicionando lentamente y a 0 °C 200 mL de una solución saturada de NH₄Cl. Una vez eliminado todo el reactivo de Grignard, se filtró y lavó los sólidos precipitados, y se extrajo los líquidos residuales tal como se describe en el procedimiento para la síntesis de (*S*)-**12**. El acetato de etilo fue destilado bajo presión reducida obteniéndose la mezcla cruda de los productos diastereoméricos. Los aminoalcoholes fueron separados mediante cromatografía en columna con gradiente (Hex/EtOAc 95:5 a 85:15) se obtuvo 23.71 g (0.09 mol) de (*S,R*)-**14** y 21.9 g (0.08 mol) del diastereómero (*S,S*)-**14** (r. d. 52:48, 81% de rendimiento).

(*R*)-[(2*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanol, (*S,R*)-14**.** Aceite Amarillo; R_f = 0.55 (Hex/EtOAc, 7:3) $[\alpha]_D^{298} = -69$ (c = 1.16, CHCl₃), {lit.³ $[\alpha]_D^{298} = -69.2$ (c = 1.3, CHCl₃)}, δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 1.28-1.43, 1.6–1.83 (1H y 3H respectivamente, 2m, CH₂CH₂CH), 2.36 (1H, q, J = 8.65 Hz, 1 x CH₂CHHN), 2.89–2.98 (1H, m, CH-CHOH), 3.03–3.14 (1H, m, 1 x CH₂CHHN), 3.5, 4.22 (1H cada uno, 2d, J = 12.88 Hz, CH₂Ph), 4.93 (1H, d, J = 2.92 Hz, CH-OH), 7.34–7.59 (10H, m, ArH); δ_C (CDCl₃, 100 MHz): 23.3, 24.1 (CH₂CH₂CH), 54.8 (CH₂CH₂N), 58.4 (NCH₂Ph), 69.3 (CH₂CHN), 70.2 (CH-OH), Ar: 125.6, 126.9, 127.3, 128.2, 128.6, 128.9, 139.1 (C-*ipso*), 141.6 (C-*ipso*).

(*S*)-[(2*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanol, (*S,S*)-14**.** Sólido blanco; p. f. 72-74° C (EtOAc/Hex); R_f = 0.33 (Hex/EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{298} = +118.3$ (c = 1.04, CHCl₃), {lit.³ $[\alpha]_D^{298} = +101.8$ (c = 1.1, CHCl₃)}, δ_H (CDCl₃, 270 MHz): 1.71–1.84, 1.91–2.04 (3H y 1 respectivamente, 2m, CH₂CH₂CH), 2.36–2.48, 2.92–3.01 (1H cada una, 2m, CH₂CH₂N), 3.05–3.14 (1H, m, -CHN), 3.35, 3.66 (1H cada una, 2d, J = 12.9 Hz, N-CH₂Ph), 4.39 (1H, d, J = 5.2 Hz, *CH-OH), 7.20–7.41 (10H, m, ArH); δ_C (CDCl₃, 68 MHz): 24.3, 29.3 (CH₂CH₂CH), 54.2 (CH₂CH₂N), 61.2 (NCH₂Ph), 70.2 (CH₂CHN), 75.2 (CH-OH), Ar: 126.1, 127.0, 127.1, 128.2, 128.3, 128.7, 139.4

(C-*ipso*), 143.7 (C-*ipso*). Los datos espectroscópicos de ambos diastereoisómeros concuerdan con los reportados en la literatura por Yus y col.^(9, 11)

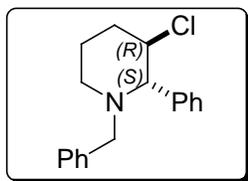
Procedimiento general para la síntesis de las 1-bencil-3-cloro-2-fenilpiperidinas. Se disuelve una cantidad determinada del aminoalcohol requerido **14** con cloruro de metileno en un matraz balón de tres bocas equipado con agitación magnética y acondicionado bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionan simultáneamente y a 0° C 1.6 equivalentes de Et₃N y 1.5 equivalentes de MeSO₂Cl. La mezcla de relación se deja bajo agitación a esta temperatura por tres horas. Una vez concluido este periodo de tiempo, se finaliza la reacción al extraer dos veces con una solución saturada de NaHCO₃ y luego con salmuera, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro. Se adiciona carbón activado a la fase orgánica y se calienta ligeramente antes de su filtración a través de un lecho de celita en un filtro de vidrio poroso. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el aceite resultante se disuelve nuevamente en el mínimo volumen de una mezcla caliente de Hex/AcOEt (95:5). Esta solución saturada es enfriada, para provocar la precipitación de cristales incoloros, los cuales son filtrados y secados a vacío.



Síntesis de (2*R*,3*R*)-1-bencil-3-cloro-2-fenilpiperidina (*R,R*)-15. Se siguió el procedimiento general descrito anteriormente con 5.5 g (0.02 mol) de (*S,S*)-**14**, 4.6 mL (3.34 g, =.03 mol) de Et₃N y 2.4 mL (3.55 g, 0.03 mol) de MeSO₂Cl y 100 mL de CH₂Cl₂. Se obtuvieron 5.8 g de la

piperidina (*R,R*)-**15** deseada (98.4%) como un sólido incoloro, p. f. = 94-96 °C (AcOEt/Hex); R_f = 0.58 (Hex/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +20$ (c = 1.07, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.48-1.55, (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-), 1.96 (tdd, 1H, J = 13.5, 3.5, 3.2 Hz, -CHCl-CH₂-), 2.04 (td, 1H, J = 12.0, 3.2 Hz, -CH₂-N), 2.14-2.25 (m, 2H, -CHCl-CH₂-CH₂-), 2.93 (d, 1H, J = 14.0 Hz, NCH₂Ph), 3.06 (ddd, 1H, J = 12.0, 5.0, 3.2 Hz, -CH₂-CH₂-N), 3.54 (d, 1H, J = 2.2, -CHPh-CHCl-), 3.93 (d, 1H, J = 14.0 Hz, NCH₂Ph), 4.22 (ddd, 1H, J = 3.2, 2.2, 1.7 Hz, CHPh-CHCl), 7.18-7.37 (m, 8H, ArH), 7.46-7.51 (m, 2H, Ar). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 20.1 (CH₂-CH₂-CH₂-), 33.6 (-CHCl-CH₂-), 53.3 (CH₂-N), 59.2 (NCH₂Ph), 64.0 (-CHCl-), 71.4 (-CHPh-CHCl-), ArC: 126.7, 127.6, 127.9, 128.1, 128.6, 129.0, 138.9 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 140.5 (-CHPh-CHCl-, C-*ipso*); IR (ATR, cm⁻¹): 3060, 3023, 2954, 2929, 2804, 1600, 1492, 1449, 1315, 1304, 1133, 1099, 1065, 1028,

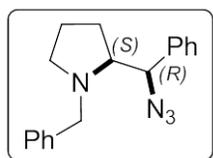
996, 941, 885, 755, 737, 703, 640, 600. HR-ESI-TOF $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{21}ClN$: 286.1357; encontrado: 286.1357 (error = -0.0139).



Síntesis de (2*S*,3*R*)-1-bencil-3-cloro-2-fenilpiperidina (S,*R*)-15. Se siguió el procedimiento general para la síntesis de las piperidinas con 4.0 g (0.02 mol) de (S,*R*)-**14**, 3.34 mL (2.43 g, 0.02 mol) de Et_3N y 1.74 mL (2.58 g, 0.02 mol) de $MeSO_2Cl$ y 80 mL de CH_2Cl_2 obteniéndose 4.27 g

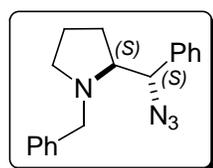
de la piperidina (S,*R*)-**15** (99%) como un sólido incoloro, p. f. 60-61°C (AcOEt/Hex) (ref. ¹² 61 °C); $R_f = 0.67$ (Hex/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +25$ (c = 1.0, $CHCl_3$), {lit. ⁸ $[\alpha]_D^{298} = +27$ (c = 1.6, $CHCl_3$)}; δ_H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.63-1.81 (m, 3H); 2.00-2.06 (m, 1H); 2.35-2.40 (m, 1H); 2.87 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz); 2.93 (m, 1H); 3.19 (d, 1H, $J = 9.55$ Hz); 3.68 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz); 3.96 (ddd, 1H, $J = 4.5$ Hz, 9.55Hz, 11.55Hz); 7.18-7.49 (m, 10H); δ_C ($CDCl_3$, 125 MHz): 25.4, 36.4, 52.2, 59.5, 63.7, 75.6, 126.9, 127.9, 128.2, 128.5, 128.6, 139.4, 141.4. HR-ESI-TOF $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{21}ClN$: 286.1357; encontrado: 286.1358 (error = 0.3559). Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura.⁽¹²⁾

Procedimiento general para la reacción de sustitución nucleofílica empleando NaN_3 . Se disuelve la cantidad requerida de la piperidina **15** en 10-20 mL de DMF, y se adiciona a un matraz de 100 mL de cuello largo (especial para el equipo de microondas empleado) conteniendo 1.1 equivalentes de NaN_3 previamente homogeneizados en 30-40 mL de una mezcla de DMF:DMSO (9:1). Se agita esta mezcla y luego se coloca el matraz dentro del equipo de microondas para irradiar la reacción con 40 watts de potencia para calentar a 55° C. La reacción es irradiada durante 2 h bajo control de temperatura empleando enfriamiento externo con aire comprimido. Al finalizar este periodo, se enfría la reacción a temperatura ambiente y subsecuentemente se adiciona en un matraz con 100 mL de salmuera a 0° C para facilitar la extracción con éter etílico (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados son lavados con 30 mL de agua para remover los disolventes polares remanentes, secados con Na_2SO_4 anhidro y concentrados en el rotavapor. El crudo se seca a presión reducida y es purificado por cromatografía en columna (2% de AcOEt en Hexano) obteniéndose las azidas correspondientes.



Síntesis de (S)-2-[(R)-azido(fenil)metil]-1-bencilpirrolidina (S,R)-16. Se siguió el procedimiento general descrito anteriormente con 2.54 g (9 mmol) de la cloropiperidina (S,R)-15, 0.64 g (10 mmol) de NaN_3 y 50 mL de DMF:DMSO (9:1) obteniéndose 2.54 g (8 mmol) de la azida (S,R)-17 como

un aceite claro (89%); $R_f = 0.59$ (Hex/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{298} = -97$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_H (CDCl_3 , 500 MHz): 1.55-1.69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71-1.84 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87-1.96 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.25 (ddd, 1H, $J = 9.9, 9.35, 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.92 (ddd, 1H, $J = 8.8, 4.65, 4.1$ Hz, NCHCH_2), 3.03 (ddd, 1H, $J = 9.2, 7.1, 2.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.48, 3.93 (d, 1H cada una, $J = 12.89$ Hz, NCH_2Ph), 4.57 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, CHCHN_3), 7.21-7.35 (m, 10H, ArH); δ_C (CDCl_3 , 125 MHz): 23.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 26.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 59.7 (NCH_2Ph), 67.2 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{N}_3$], 69.7 (NCHCH_2), ArC: 126.9, 127.0, 127.6, 128.3, 128.4, 128.8, 138.5 (NCH_2Ph , C-*ipso*), 139.4 [$\text{CH}(\text{Ph})\text{N}_3$, C-*ipso*]; IR (ATR cm^{-1}): 2967.4, 2795.5, 2096.6 (N_3), 1494.8, 1451.6, 1351.2, 1288.0, 1269.1, 1122.1, 1073.8, 1028.9, 845.9, 739.6, 697.4. MS (IE) m/z (%): 65.1 (22.96), 77.1 (8.88), 89.1 (8.2), 90.1 (8.88), 91.1 (100), 92.1 (9.62), 104.1 (13.7), 118.1 (25.06), 146 (11.38), 160.2 (29.52), 194.2 (10.52), 236.3 (10.6). HR-ESI-TOF, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4$: 293.1760; encontrado: 293.1764 (error = 1.1143).

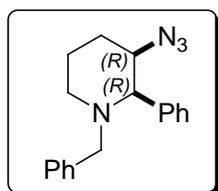


Síntesis de (S)-2-[(S)-azido(fenil)metil]-1-bencilpirrolidina (S,S)-16 y (2R,3R)-3azido-1-bencil-2-fenilpiperidina (R,R)-17. Se siguió el procedimiento general descrito para la S_N con NaN_3 empleando 2.73 g (9.6 mmol) de la cloropiperidina (R,R)-15, 0.64 g (10.5 mmol) de NaN_3 y 50 mL de

DMF:DMSO (9:1) obteniéndose 0.86 g (3 mmol) de la azida deseada (S,S)-16 (31%) y 1.5 g (5.3 mmol) de la azidopiperidina (R,R)-17 (55%) ambos como aceites incoloros.

(S)-2-[(S)-azido(fenil)metil]-1-bencilpirrolidina (S,S)-16. $R_f = 0.41$ (Hex/AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{298} = +84$ ($c = 1.0$, CHCl_3); δ_H (CDCl_3 , 500 MHz): 1.39-1.52 (m, 2H, uno para cada uno, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.53-1.61 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.61-1.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.30 (td, 1H, $J = 9.42, 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.91 (ddd, 1H, $J = 10.0, 6.52, 2.97$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.07 (ddd, 1H, $J = 8.95, 7.45, 3.94$ Hz, NCHCH_2), 3.53, 4.31 (d, 1H cada uno, $J = 13.03$ Hz, NCH_2Ph), 4.39 (d, 1H, $J = 7.45$ Hz, CHCHN_3), 7.22-7.43 (m, 10H, ArH); δ_C (CDCl_3 , 125 MHz): 23.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

CH₂-), 28.5 (CH₂CH₂CH), 54.7 (CH₂CH₂N), 61.0 (NCH₂Ph), 67.4 [CH(Ph)N₃], 71.2 (NCHCH₂), ArC: 126.8, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.8, 138.2 (NCH₂Ph, *C-ipso*), 139.8 [CH(Ph)N₃, *C-ipso*]. **IR (ATR, cm⁻¹):** 3032, 2970, 2939, 2866, 2796, 2090 (N₃), 1493, 1453, 1343, 1275, 1249, 1098, 1027, 917, 870, 818, 751, 699, 657, 606. **MS (EI) m/z (%):** 65.1 (13.66), 91.0 (100), 160.2 (70.71), 161.2 (9.31). **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculado para C₁₈H₂₁N₄: 293.1760; encontrado: 293.1767, (error = 2.1376).

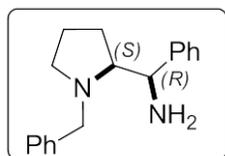


(2R,3R)-3-azido-1-bencil-2-phenilpiperidina (R,R)-17. R_f = 0.54 (Hex:/AcOEt

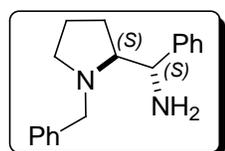
9:1); $[\alpha]_D^{298} = -36.7$ (c = 1.09, CHCl₃); **δ_H (CDCl₃, 500 MHz):** 1.47-1.54 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.72 (tdd, 1H, J = 13.39, 4.01, 3.22 Hz, -CH₂CH₂CHN₃), 1.91 (tt, 1H, J = 12.82, 3.46 Hz, CH₂CH₂CH), 1.99 (ddd, 1H, J = 12.17,

11.46, 2.46 Hz, CH₂CH₂N), 2.11 (dddd, 1H, J = 13.69, 6.17, 3.22, 1.63 Hz, CH₂CH₂N), 2.88 (d, 1H, J = 13.75 Hz, NCH₂Ph), 3.03 (dtd, 1H, J = 11.01, 3.03, 1.43 Hz, CH₂CH₂N), 3.41 [d, 1H, J = 2.43, NCH(Ph)CH(N₃)], 3.62 [dd, 1H, J = 5.87, 3.01 Hz, CH(Ph)CH(N₃)], 13.88 (d, 1H, J = 13.75 Hz, NCH₂Ph), ArH: 7.18-7.23 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.47-7.54 (2H); **δ_C (CDCl₃, 125 MHz):** 20.5 (CH₂-CH₂-CH₂-), 29.8 (CH₂CH₂CHN₃), 53.0 (CH₂CH₂N), 59.5 (NCH₂Ph), 63.4 [CH(Ph)CH(N₃)], 70.8 [NCH(Ph)CH(N₃)], ArC: 126.7, 127.6, 128.1, 128.4, 128.6, 128.6, 138.6 (NCH₂Ph, *C-ipso*), 140.4 [CH(Ph)CH(N₃), *C-ipso*]. **IR (ATR, cm⁻¹):** 3028, 2942, 2792, 2360, 2104 (N₃), 1700, 1650, 1494, 1452, 1332, 1268, 1132, 1070, 1032, 962, 898, 744, 702. **MS (EI) m/z (%):** 65.1 (24.31), 91.1 (100), 104.1 (13.76), 118.1 (25.34), 146.2 (10.39), 160.2 (29.13), 194.2 (10.24), 236.3 (9.67). **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculado para C₁₈H₂₁N₄: 293.1760; encontrado: 293.1762, (error = 0.4321).

Procedimiento general para la hidrogenación catalítica del grupo azido. Se disuelve una cantidad determinada de la azida requerida **16** con 50 mL de EtOH en un vaso para hidrogenación PYREX[®] acondicionado con atmosfera inerte. Posteriormente se adiciona 10% p/p de Pd/C (1%), se coloca el recipiente en el hidrogenador y se purga el sistema dos veces con presión de hidrógeno. Finalmente se carga con 60-70 psi dejando con agitación mecánica durante 2-5 h. La reacción es monitoreada por CCF y una vez que la azida inicial se ha consumido, se filtra a través de un lecho de celita en un embudo de vidrio poroso para remover el catalizador. El crudo es purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/AcOEt (9:1) obteniéndose la diamina correspondiente.

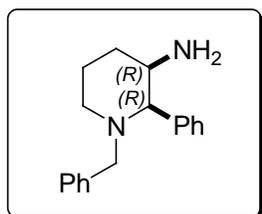

Síntesis de (R)-[(S)-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanamina (S,R)-18.

Se utilizó el procedimiento general descrito anteriormente con 2.48 g (9.31 mmol) de la azida (S,R)-16 y 0.25 g de Pd/C (1% p/p) suspendido en 50 mL de EtOH bajo una presión de hidrógeno de 60 psi durante 3 h con agitación mecánica. Se obtuvo la diamina (S,R)-18 en un 90% de rendimiento (2.03 g, 7.6 mmol) después de su purificación por cromatografía como un aceite amarillo, se alcanza una mejor purificación mediante destilación en Kugelrohr (150° C, 0.5-1 mmHg). $R_f = 0.63$ (CH₂Cl₂/AcOEt, 9:1); $[\alpha]_D^{25} = -44$ (c = 1.05, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.36 (ddd, 1H, $J = 17.54, 12.9, 8.73$ Hz, CH₂CH₂CH), 1.54-1.7 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.70-1.84 (b, 2H, NH₂), 1.89 (dddd, 1H, $J = 12.9, 9.1, 6.38, 4.1$ Hz, CH₂CH₂CH), 2.20 (td, 1H, $J = 9.52, 7.2$ Hz, CH₂CH₂N), 2.77 (ddd, 1H, $J = 9.24, 6.23, 3.44$ Hz, NCHCH₂), 3.00 (ddd, 1H, $J = 8.99, 6.84, 2.29$ Hz, CH₂CH₂N), 3.38, 4.10 (d, 2 X 1H, $J = 13.1$ Hz, NCH₂Ph), 4.24 [d, 1H, $J = 3.29$ Hz, CHCH(Ph)NH₂], 7.19-7.27 (m, 2H, ArH), 7.29-7.37 (m, 6H, ArH), 7.38-7.42 (m, 2H, ArH). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.5 (CH₂-CH₂-CH₂-), 24.0 (CH₂CH₂CH), 54.8 [CHCH(Ph)NH₂], 55.1 (CH₂CH₂N), 59.0 (NCH₂Ph), 70.0 (NCHCH₂), ArC: 126.8, 126.8, 127.0, 128.3, 128.4, 128.8, 140.0 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 143.7 [CH(Ph)NH₂, C-*ipso*]. IR (ATR cm⁻¹): 3025, 2961, 2871, 2787, 1681, 1602, 1494, 1451, 1373, 1290, 1207, 1118, 1071, 1028, 912, 873, 736, 697, 648. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₃N₂: 267.3881; encontrado: 267.1855, (error = 0.8407).


Síntesis de (S)-[(S)-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metanamina (S,S)-18.

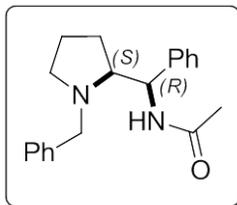
Se empleó el procedimiento general descrito anteriormente con 3.66 g de la azida (S,S)-16 y 0.37 g de Pd/C (1% p/p) suspendido en 100 mL de EtOH bajo una presión de hidrógeno de 60 psi durante 2 h. Se obtuvieron 3.23 g de la diamina (S,S)-18, después de la purificación del crudo por cromatografía en columna, como un aceite amarillo (97%). $R_f = 0.68$ (CH₂Cl₂/AcOEt); $[\alpha]_D^{25} = +41$ (c = 1.0, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.54-1.7 (m, 3H, CH₂CH₂CH), 1.73-1.81 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.82-1.92 (b, 2H, NH₂), 2.31 (td, $J = 9.16, 6.35$ Hz, CH₂CH₂N), 2.92 (ddd, 1H, $J = 9.99, 6.34, 3.62$ Hz, NCHCH₂), 3.01 (ddd, 1H, $J = 9.02, 6.45, 2.86$ Hz, CH₂CH₂N), 3.44 (d, 1H, $J = 13.32$ Hz, NCH₂Ph), 3.84 [d, 1H, $J = 6.59$ Hz, CHCH(Ph)NH₂], 3.97 (d, 1H, $J = 13.32$ Hz, NCH₂Ph), 7.2-7.27 (m, 2H, ArH), 7.28-7.37 (m, 6H, ArH), 7.37-7.42 (m, 2H, ArH). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 24.3 (CH₂-CH₂-CH₂-), 28.6 (CH₂CH₂CH), 54.7 [CHCH(Ph)NH₂], 60.5 (CH₂CH₂N), 61.8 (NCH₂Ph), 70.4 (NCHCH₂),

ArC: 126.7, 126.9, 127.4, 128.1, 128.2, 128.5, 140.4 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 144.6 [CH(Ph)NH₂, C-*ipso*]. IR (ATR cm⁻¹): 3060, 3025, 2964, 2870, 2787, 1663, 1601, 1493, 1451, 1352, 1122, 1069, 1028, 910, 870, 737, 697, 673, 597, 568. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₃N₂: 267.3881; encontrado: 267.1857, (error = 0.4665).



Síntesis de (2*R*,3*R*)-1-bencil-2-fenilpiperidin-3-amina (*R,R*)-20. Se usó el procedimiento descrito para la hidrogenación catalítica del grupo azido descrito con anterioridad con 4.67 g (15.8 mmol) de la azidopiperidina (*R,R*)-17 y 0.47 g de Pd/C (1% p/p) suspendidos en 100 mL de EtOH a una presión de hidrógeno de 60 psi durante toda la noche. Se obtuvo la diamina (*R,R*)-20 en un rendimiento de 97%, después de purificar por cromatografía, como un aceite amarillo (4.08 g, 15.3 mmol). δ_{H} (CDCl₃, 500 MHz): 1.45-1.52 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.58 (br, 2H, NH₂), 1.69-1.87 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.90-2.02 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH), 2.83-2.88 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.85 (d, 1H, *J* = 13.92 Hz, NCH₂Ph), 3.00 (dt, 1H, *J* = 11.54, 4.00 Hz, CH₂CH₂CH₂CH), 3.40 (d, 1H, *J* = 2.32 Hz, CHCHNBn), 3.93 (d, 1H, *J* = 13.92 Hz, NCH₂Ph), 7.18-7.45 (m, 10H, ArH); δ_{C} (CDCl₃, 125 MHz): 20.0 (CH₂CH₂CH₂CH), 32.2 (CH₂CH₂CH₂CH), 52.0 (CH₂CH₂CHNH₂), 53.7 (CH₂CH₂CH₂CH), 59.7 (NCH₂Ph), 72.6 (CHCHNBn) ArC: 126.6, 127.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 139.5 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 142.0 [CH(Ph)CH, C-*ipso*]. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₃N₂: 267.1855; encontrado: 267.1856, (error = 0.0922).

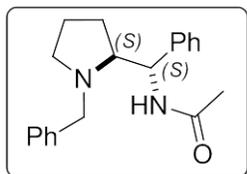
Procedimiento general para la reacción de acetilación. En un matraz equipado con agitación magnética y acondicionado con atmósfera de nitrógeno se disuelve una cantidad determinada de diamina en THF anhidro. Posteriormente se adicionan simultáneamente y a 0° C 1.3 equivalentes de Et₃N y 1.2 equivalentes de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se deja con agitación constante y a temperatura ambiente durante 48 h. Después de este periodo de tiempo, se concentra la reacción y el crudo es extraído dos veces con salmuera y AcOEt. Subsecuentemente, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se evapora todo el disolvente a presión reducida. Las acetamidas correspondiente se obtienen después de su purificación por cromatografía en columna empleando una fase móvil de CH₂Cl₂/AcOEt (9:1).



Síntesis de *N*-{(*R*)-[(*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il]}(fenil)metil}acetamida

(*S,R*)-19. Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 2.13 g (8 mmol) de la diamina (*S,R*)-**18**, 1.5 mL (1.05 g, 10.4 mmol) de Et₃N y 0.7 mL (0.75 g, 9.6 mmol) de MeCOCl y 30 mL de THF para obtener la

acetamida (*S,R*)-**19** en un 62% de rendimiento aislado después de su recristalización, como un sólido blanco, p. f. 180-181° C (AcOEt/Hex); $R_f = 0.48$ (CH₂Cl₂:MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{25} = -62$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.36-1.48 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 1.48-1.62 (m, 3H, CH₂CH₂CH), 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 2.23 (td, 1H, $J = 9.04, 8.45$ Hz, CH₂CH₂N), 2.88 (td, 1H, $J = 7.59, 4.96$ Hz, CH₂CHN), 2.94 (ddd, 1H, $J = 9.54, 7.11, 2.63$ Hz, CH₂CH₂N), 3.28 (d, 1H, $J = 12.82$ Hz, NCH₂Ph), 4.04 (d, 1H, $J = 12.89$ Hz, NCH₂Ph), 5.07 (t, 1H, $J = 5.12$ Hz, CHCHNHAc), 6.35 (d, 1H, $J = 4.15$ Hz, NH), 7.18-7.35 (m, 10H, ArH); δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.8 (COCH₃), 23.4 (CH₂-CH₂-CH₂-), 26.0 (CH₂CH₂CH), 53.5 (CH₂CH₂N), 54.2 [CH(Ph)NHAc], 58.3 (NCH₂Ph), 67.3 (NCHCH₂), ArC: 126.3, 126.8, 127.0, 128.2, 128.3, 128.7, 139.0 (NCH₂Ph, *C-ipso*), 140.2 [CH(Ph)NHAc, *C-ipso*], 170.4 [NH(C=O)CH₃]. IR (ATR, cm⁻¹): 3323, 2793, 1640, 1550, 1455, 1132, 1029, 978, 845, 739, 696, 644, 581. MS (IE) m/z (%): 91.1 (42), 160.05 (100), 161.05 (11). HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₅N₂O: 309.1961; encontrado: 309.1968, (error = 2.1343).

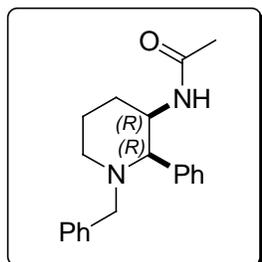


Síntesis de *N*-{(*S*)-[(*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il]}(fenil)metil}acetamida

(*S,S*)-19. Se utilizó el procedimiento anterior con 1.15 g (4.3 mmol) de la diamina (*S,S*)-**18**, 0.8 mL (0.57 g, 5.6 mmol) de Et₃N 0.37 mL (0.41 g, 5.2 mmol) de MeCOCl y 15 mL de THF anhidro para obtener la acetamida

(*S,S*)-**19** en un 90% de rendimiento como un sólido blanco, p. f. 136° C (AcOEt/Hex); $R_f = 0.53$ (CH₂Cl₂/MeOH); $[\alpha]_D^{25} = +76$ ($c = 1.0$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.58-1.72 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.72-1.78 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.07-2.13 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.13 (s, 3H, CH₃CO), 2.24 (td, 1H, $J = 9.85, 6.35$ Hz, CH₂CH₂N), 2.90 (ddd, 1H, $J = 9.20, 6.77, 2.36$ Hz, CH₂CH₂N), 2.97 (d, 1H, $J = 13.03$ Hz, NCH₂Ph), 3.19 (ddd, 1H, $J = 9.49, 4.77, 2.11$ Hz, NCHCH₂), 3.26 (d, 1H, $J = 12.89$ Hz, NCH₂Ph), 5.06 (dd, 1H, $J = 8.31, 2.0$ Hz, CHCHNHCOCH₃), 6.85 (d, 1H, $J = 8.02$ Hz, NH), 7.09-7.39 (m, 10H, ArH); δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 23.5 (COCH₃), 24.2 (CH₂-CH₂-CH₂-), 30.6 (CH₂CH₂CH), 55.3 (CH₂CH₂N), 55.7 [CH(Ph)NHCOCH₃], 60.5 (NCH₂Ph), 67.7 (NCHCH₂), ArC: 125.9, 126.8, 126.9, 128.2, 128.4,

128.6, 139.5 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 141.5 [CH(Ph)NHAc, C-*ipso*], 169.8 [NH(C=O)CH₃]. IR (ATR, cm⁻¹): 3337, 2970, 2801, 1646, 1534, 1373, 1295, 1140, 1111, 744, 700, 627. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₅N₂O: 309.1961; encontrado: 309.1963, (error = 0.5172).



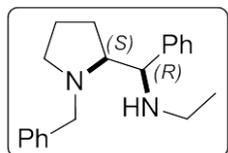
Síntesis de N-((2R,3R)-1-bencil-2-fenilpiperidin-3-il)acetamida (R,R)-21.

Se realizó el procedimiento general descrito para la reacción de acetilación utilizando 4.1 g (15.3 mmol) de la diamina (R,R)-20, 2.8 mL (2.02 g, 20 mmol) de Et₃N y 1,3 mL (1.44 g, 18.4 mmol) de MeCOCl y 100 mL de THF obteniéndose la acetamida (R,R)-21 en un 78% de

rendimiento como un sólido blanco, p. f. de 160-161° C (AcOEt/Hex); R_f = 0.61 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1); [α]_D²⁵ = +3.3 (c = 1.0, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.51-1.58 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.59-1.80 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.86 (s, 3H, CH₃CO), 1.92-1.98 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.02 (ddd, 1H, J = 11.89, 11.86, 2.94 Hz, CH₂CH₂CH₂), 2.87 (d, 1H, J = 13.89 Hz, NCH₂Ph), 3.02 (ddd, 1H, J = 11.81, 3.97, 3.94 Hz, CH₂CH₂CH₂), 3.46 (d, 1H, J = 2.58 Hz, CHCHNBn), 3.95 (d, 1H, J = 13.89 Hz, NCH₂Ph), 4.14 (dd, 1H, J = 8.88, 2.72 Hz, CH₂CHNHAc), 6.30 (d, 1H, J = 8.73 Hz, NH), 7.19-7.40 (m, 10H, ArH); δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 20.6 (COCH₃), 23.3 (CH₂-CH₂-CH₂-), 29.8 (CH₂CH₂CH), 50.1 (CH₂CH₂N), 53.4 [CH(Ph)NHCOCH₃], 59.4 (NCH₂Ph), 70.5 (NCHCH₂), ArC: 126.9, 127.3, 127.8, 128.2, 128.2, 128.6, 138.6 (NCH₂Ph, C-*ipso*), 140.3 [CH(Ph)NHAc, C-*ipso*], 169.0 [NH(C=O)CH₃]. IR (ATR, cm⁻¹): 3244, 3060, 2944, 2793, 2359, 2162, 1978, 1651, 1625, 1538, 1495, 1449, 1370, 1288, 1225, 1203, 1134, 1105, 1030, 737, 701, 598. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₅N₂O: 309.1961; encontrado: 309.1965, (error = 1.1640).

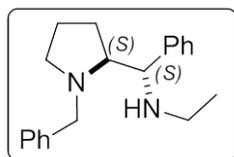
Procedimiento general para la reducción del grupo acetamido con LiAlH₄. En un matraz bola equipado con agitación magnética y acondicionado con atmósfera de nitrógeno se disuelve una cantidad determinada de la acetamida **19** en THF anhidro. Posteriormente se adicionan lentamente, bajo agitación y a 0° C de 4.5-5 equivalentes de LiAlH₄. Una vez concluida la adición, se lleva a reflujo durante 3-4 h. Pasado este periodo de tiempo se deja llegar a temperatura ambiente y para consumir el remanente de agente reductor, se vierte la mezcla sobre 100 mL de hielo contenidos en un matraz Erlenmeyer de 1 L colocado en un baño de hielo. El sólido formado es filtrado sobre un lecho de celita y lavado con AcOEt

caliente; se separan las fases del filtrado resultante, se destila el THF de la fase acuosa bajo presión reducida y se extrae con AcOEt. Finalmente se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se destila todo el disolvente a vacío. La etilamina pura deseada se obtiene por destilación.



Síntesis de N-((R)-((S)-1-bencilpirrolidin-2-il)(fenil)metil)etanamina (S,R)-22.

Se siguió el procedimiento general anterior con 0.6 g (1.9 mmol) de la aminoamida (S,R)-19, 0.4 g (9.8 mmol) de hidruro de litio y 50 mL de THF anhidro, obteniendo 0.48 g (1.6 mol, 84%) de la etilamina deseada como un aceite claro $[\alpha]_D^{25} = -88$. δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.1 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); 1.50-1.58 (m, 1H); 1.59-1.67 (m, 1H); 1.95-2.06 (m, 2H); 2.17-2.22 (m, 1H); 2.32, (dc, 1H, $J = 7$ Hz, 11.6Hz); 2.56 (dc, 1H, $J = 7.3$ Hz, 11.6Hz); 2.66 (td, 1H, $J = 3.6$ Hz, 8Hz); 2.98-3.02 (m, 1H); 3.37 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz); 3.84 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz); 4.09 (d, 1H, $J = 13.15$ Hz); 7.19-7.39 (m, 10H); δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 15.6, 22.7, 24.5, 42.4, 55.0, 58.7, 62.6, 69.9, 126.5, 126.8, 127.5, 128.0, 128.3, 128.6, 140.0, 142.7. **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculado para C₂₀H₂₆N₂: 295.2168; encontrado: 295.217 (error = 0.4216).

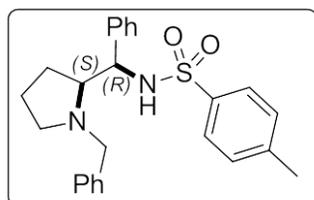


Síntesis de N-((S)-((S)-1-bencilpirrolidin-2-il)(fenil)metil)etanamina, (S,S)-22.

Se procedió como indica la metodología para la reducción de grupo acetamido con 0.95 g (3.6 mmol) del compuesto (S,S)-19, 0.6 g (15.8 mmol) de LiAlH₄ y 50 mL de THF seco, se obtuvieron 0.52 g de la etilamina deseada (57%) como un aceite claro. $[\alpha]_D^{25} = -80$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **IR (ATR cm⁻¹):** 3026.1, 2961.9, 2792.8, 1493.3, 1451.8, 735.2, 697.8, 618.4; **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculado para C₂₀H₂₆N₂: 295.2168; encontrado: 295.2168 (error = -0.2557).

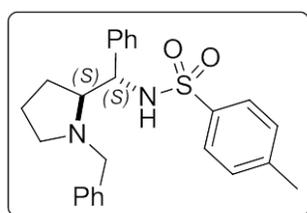
Procedimiento general para la conversión del grupo amino en una funcionalidad sulfonamida. En un matraz equipado con agitación magnética y acondicionado con atmosfera de nitrógeno se disuelve una cantidad determinada de la diamina en THF anhidro. Posteriormente se adicionan a temperatura ambiente 1.1 equivalentes de Et₃N, después se adicionan a 0° C y lentamente 1.05 equivalentes del cloruro de bencensulfonilo *p*-sustituido requerido disuelto en THF seco y se mantiene la agitación a esta temperatura durante 1-2 h y a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este periodo de tiempo, se

concentra la solución y se extrae el crudo dos veces con salmuera y CH_2Cl_2 . Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo resultante es purificado mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de Hex/AcOEt (8:2) como eluyente para obtener la sulfonamida correspondiente.



Síntesis de *N*-[*(R)*-[*(S)*-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil]-4-metilbencen sulfonamida (*S,R*)-23. Se siguió el procedimiento general para la síntesis de sulfonamidas con 1.4 g (5.3 mmol) de la diamina (*S,R*)-**18**, 0.81 mL (0.59 g, 5.8 mmol) de Et_3N , 1.06 g (5.6

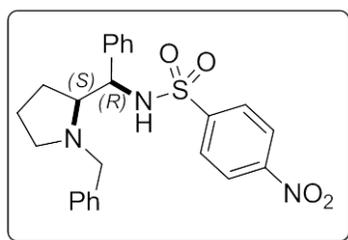
mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 50 mL de THF seco; obteniéndose 1.5 g de la sulfonamida deseada (3.57 mmol, 67%) como cristales blancos después de su recristalización, p. f. 140 °C; $R_f = 0.49$ (Hex/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -104$ (c = 1.0, CHCl_3); δ_H (**CDCl_3 , 500 MHz**): 1.21-1.31 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ -), 1.45-1.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ -), 1.81 (dddd, 1H, $J = 13.35, 10.27, 8.16, 5.51$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ -), 2.13 (td, 1H, $J = 9.16, 8.45$ Hz, $\text{CHNCH}_2\text{CH}_2$), 2.27 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.64 (td, 1H, $J = 8.16, 4.41$ Hz, NCHCHPh), 2.97 (ddd, 1H, $J = 9.45, 7.59, 2.58$ Hz, $\text{CHNCH}_2\text{CH}_2$), 3.00, 3.57 (d, 2 x 1H, $J = 13.25$ Hz, NCH_2Ph), 4.37 (d, 1H, $J = 4.41$ Hz, NCHCHPh), 5.5-6.0 (br, 1H, NH), 6.98-7.02 (m, 2H, ArH), 7.14-7.18 (m, 2H, ArH), 7.19-7.3 (m, 6H, ArH), 7.3-7.35 (m, 2H, ArH), 7.53-7.57 (m, 2H, ArH). δ_C (**CDCl_3 , 125 MHz**): 21.4 ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 21.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ -), 24.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ -), 53.7 ($\text{CHNCH}_2\text{CH}_2$), 56.6 (NCHCHPh), 56.8 (NCH_2Ph), 67.9 (NCHCHPh), ArC: 127.0, 127.1, 127.3, 127.4, 128.0, 128.3, 128.3, 129.3, 135.9 (NCH_2Ph , C-*ipso*), 138.2 ($\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, C-*ipso*), 138.6 (NCHCHPh , C-*ipso*), 143.3 ($\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$, C-*ipso*). **IR (ATR, cm^{-1})**: 3303, 2926, 2801, 1599, 1423, 1321, 1152, 1054, 839, 807, 755, 697, 670, 590. **MS (IE) m/z (%)**: 160.1 (100), 161.1 (12.96). **HR-ESI-TOF $[\text{M}+\text{H}]^+$** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 421.1944; encontrado: 421.1943 (error = -0.3007).



Síntesis de *N*-[*(S)*-[*(S)*-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil]-4-metilbencen sulfonamida (*S,S*)-23. Se utilizó el procedimiento general para la síntesis de sulfonamidas con 1.4 g (4.24 mmol) de la diamina (*S,S*)-**18**, 0.65 mL (0.47 g, 4.7 mmol) de Et_3N , 0.88 g (4.6

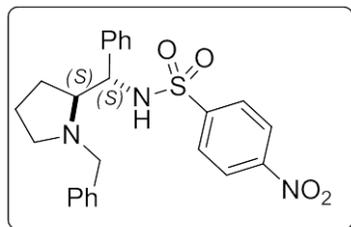
mmol) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo y 40 mL de THF anhidro; obteniéndose después de recristalización, 1.38 g de la sulfonamida (*S,S*)-**23** como

cristales blancos (3.28 mmol, 77%), p. f. 137-138° C (AcOEt/Hex); $[\alpha]_D^{25} = +127$ (c = 0.98, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.49-1.71 (m, 3H, -CH₂CH₂CH-), 1.89 (ddd, 1H, *J* = 17.61, 12.39, 8.95 Hz, -CH₂CH₂CH-), 2.28 (ddd, 1H, *J* = 9.74, 9.09, 6.8 Hz, CHNCH₂CH₂), 2.35 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 2.82 (ddd, 1H, *J* = 9.88, 6.52, 3.44 Hz, CHNCH₂CH₂), 3.04 (dt, 1H, *J* = 9.16, 4.03 Hz, NCHCHPh), 3.13, 3.38 (d, 2 x 1H, *J* = 12.96 Hz, NCH₂Ph), 4.28 (d, 1H, *J* = 4.03, NCHCHPh), 7.08-7.19 (m, 9H, ArH), 7.21-7.33 (m, 3H, ArH), 7.54-7.58 (m, 2H, ArH). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.4 (-C₆H₄CH₃), 23.9 (-CH₂CH₂CH-), 29.3 (-CH₂CH₂CH-), 54.3 (CHNCH₂CH₂), 60.3 (NCHCHPh), 60.7 (NCH₂Ph), 68.8 (NCHCHPh), ArC: 126.8, 126.9, 127.0, 128.1, 128.3, 128.6, 129.1, 137.8 (NCH₂Ph, *C-ipso*), 139.1 (SO₂C₆H₄-, *C-ipso*), 140.3 (NCHCHPh, *C-ipso*), 142.8 (C₆H₄-CH₃, *C-ipso*). IR (ATR, cm⁻¹): 3303, 2926, 2801, 1599, 1423, 1321, 1152, 1054, 839, 807, 755, 697, 670, 590. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉N₂O₂S: 421.1944; encontrado: 421.1949 (error = 1.1237). Anal. Calc. para C₂₅H₂₈N₂O₂S: C, 71.40; H, 6.71; N, 6.66. encontrado: C, 71.04; H, 6.89; N, 6.98.



Síntesis de *N*-[*(R)*-[*(S)*-1-bencilpirrolidin-2-il](fenil)metil]-4-nitrobenzen sulfonamida (*S,R*)-24. Se siguió el procedimiento general descrito anteriormente con 1.4 g (5.3 mmol) de (*S,R*)-18, 0.81 mL (0.59 g, 5.8 mmol) de Et₃N, 1.22 g (5.5 mmol) de cloruro de 4-nitrobenzen-1-sulfonilo y 50 mL de THF anhidro;

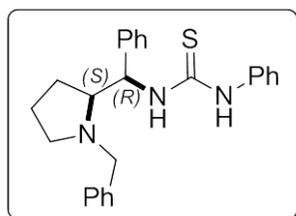
obteniéndose 1.6 g (3.54 mmol, 67%) de la sulfonamida deseada después de su recristalización como cristales amarillo pálido, p. f. 162 - 163° C (AcOEt/Hex); *R*_f = 0.26 (Hex/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -92$ (c = 1.0, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.32-1.35 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 1H), 2.22 (dd, 1H, *J* = 8.6, 17.95 Hz), 2.75 (ddd, 1H, *J* = 7.95, 4.5, 8.0 Hz), 3.03-3.04 (m, 1H), 3.18 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz), 3.76 (d, 1H, *J* = 13.35 Hz), 4.53 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 7.25 (m, 10H); 7.74 (d, 2H, *J* = 8.95Hz), 7.99 (d, 2H, *J* = 8.95Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 21.7, 25.3, 54.0, 57.2, 57.2, 67.7, 123.8, 127.3, 127.40, 127.8, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 137.7, 138.2, 145.4, 149.9. IR (ATR, cm⁻¹): 3172, 2880, 1527, 1338, 1309, 1172, 1127, 1090, 858, 735, 687. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆N₃O₄S: 452.1638; encontrado: 452.1638 (error = -0.1212). Anal. calcd. para C₂₄H₂₅N₃O₄S: C, 63.84; H, 5.58; N, 9.31; S, 7.10. Encontrado: C, 63.98; H, 5.63; N, 9.13; S, 6.86.



Síntesis de *N*-[*(S)*-(*(S)*-1-bencilpirrolidin-2-il)(fenil)metil]-4-nitrobenzen sulfonamida, (*S,S*)-24. Se siguió el procedimiento general para la síntesis de sulfonamidas con 1.48 g (5.6 mmol) de la diamina (*S,S*)-18, 0.85 mL (0.62 g, 6.1 mmol) de Et₃N, 1.34 g (6 mmol) de cloruro de 4-nitrobenzen-1-sulfonylo y 50 mL de THF

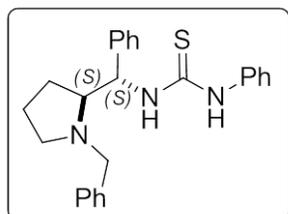
seco; obteniendo 1.71 g (3.79 mmol, 68%) de la sulfonamida deseada como una resina amarilla. $R_f = 0.54$ (Hex/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25} = +94$ ($c = 1.05$, CHCl₃); δ_H (CDCl₃, 500 MHz): 1.22-1.28 (m, 1H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.30 (d, 1H, $J = 12.95$ Hz), 3.41 (d, 1H, $J = 12.95$ Hz), 4.26 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.99 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.67 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 8.07 (d, 2H, $J = 9.05$ Hz). δ_C (CDCl₃, 125 MHz): 24.2, 29.3, 54.7, 61.1, 61.2, 68.7, 123.7, 127.3, 127.4, 127.7, 128.3, 128.4, 128.6, 128.9, 139.0, 139.1, 146.9, 149.5. IR (ATR, cm⁻¹): 3292, 2962, 2800, 1606, 1527, 1494, 1347, 1309, 1106, 1091, 853, 926, 735, 699, 605. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆N₃O₄S: 452.1638; encontrado: 452.1647 (error = 1.8691).

Procedimiento general para la conversión del grupo amino en una funcionalidad tiourea. En un matraz bola equipado con agitación magnética y acondicionado con atmósfera de nitrógeno se disuelve la cantidad necesaria de la diamina en THF anhidro. Posteriormente se adicionan a 0° C 1.6 equivalentes del reactivo de Edman (isotiocianato de fenilo) y se deja con agitación constante a temperatura ambiente durante 48 h. Después de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción es concentrada y el crudo extraído dos veces con salmuera y acetato de etilo. Posteriormente se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se destila el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla de Hex/AcOEt (8:2) como eluyente para obtener la tiourea correspondiente.



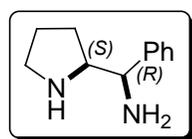
Síntesis de 1-((*R*)-(*(S)*-1-bencilpirrolidin-2-il)(fenil)metil)-3-feniltiourea, (*S,R*)-25. Se siguió el procedimiento detallado anteriormente con 1.4 g (5.3 mmol) de (*S,R*)-18, 1.6 mL (1.14 g, 8.4 mmol) de PhN=C=S y 50 mL de THF anhidro; obteniéndose 1.49 g de

la tiourea (S,R)-26 (3.7 mmol, 71%) como una espuma amarillo pálido. $R_f = 0.34$ (Hex/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -45$ (c = 1.0, CHCl₃); δ_H (DMSO-d₆, 120 °C, 500 MHz): 1.48-1.68 (m, 5H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.31 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 3.99 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 5.69 (s, 1H), 7.05-7.40 (m, 15H). δ_C (DMSO-d₆, 120 °C, 125 MHz): 22.7, 26.9, 53.9, 58.5, 59.0, 68.1, 114.9, 123.9, 124.8, 124.9, 127.0, 127.2, 127.5, 128.5, 129.0, 129.2, 129.3, 140.2, 182.2. IR (ATR, cm⁻¹): 2966, 2798, 1597, 1521, 1494, 1451, 732, 695. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈N₃S: 402.1998; encontrado: 402.2002 (error = 0.8792).



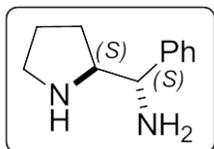
Síntesis de 1-((S)-((S)-1-bencilpirrolidin-2-il)(fenil)metil)-3-feniltiourea, (S,S)-25. Se realizó la metodología descrita para la síntesis de tioureas con 1.25 g (4.7 mmol) de la diamina (S,R)-18, 1.43 mL (1.02 g, 7.5 mmol) de PhN=C=S y 40 mL de THF anhidro; obteniendo 1.31 g de la tiourea deseada (3.3 mmol, 69%) como un

sólido blanco, p. f. 155 - 156° C; $R_f = 0.38$ (Hex/AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25} = -212.255$ (c = 1.02, CHCl₃); δ_H (DMSO-d₆, 120 °C, 500 MHz): 1.61 (s, 2H), 1.85 (br, 1H), 2.04 (br, 1H), 2.17 (br, 1H), 2.55 (br, 1H), 2.83 (br, 1H), 3.12 (br, 1H), 3.21 (br, 1H), 5.53 (br, 1H), 6.71 (br, 1H), 7.14-7.46 (m, 15H). δ_C (DMSO-d₆, 120 °C, 125 MHz): 24.1, 31.2, 55.1, 60.4, 61.8, 68.5, 125.7, 126.3, 126.7, 127.0, 127.9, 128.2, 128.7, 130.3, 136.3, 139.5, 141.3, 150.0, 181.1. IR (ATR, cm⁻¹): 3140, 2956, 1595, 1491, 1449, 1243, 1067, 794, 750, 668, 696. HR-ESI-TOF [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈N₃S: 402.1998; encontrado: 402.1997 (error = -0.3639). Anal. calcd. para C₂₅H₂₇N₃S: C, 74.77; H, 6.78; N, 10.46. Encontrado: C, 74.98; H, 7.02; N, 10.66.



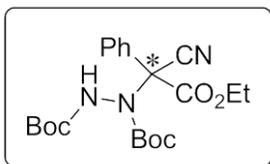
Síntesis de (R)-fenil-((S)-pirrolidin-2-il)metanamina (S,R)-26. En un vaso para hidrogenador se disolvieron 0.61 g de la diamina (S,R)-18 en 100 mL de metanol grado reactivo y 0.26 mL de ácido acético glacial, posteriormente se adicionaron 0.12 g de hidróxido de paladio bajo corriente de nitrógeno y se colocó en el hidrogenador a una presión de hidrógeno de 900 psi. y a 60° C por 27 horas. Se filtró sobre celita y el metanol fue destilado a vacío, el crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna obteniéndose 0.36 g de producto puro (90%); δ_H (CDCl₃, 400 MHz): 1.68-2.01 (m, 4H); 3.23-3.35 (m, 2H); 3.77-3.85 (m, 1H); 4.54 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz); 5.52 (s, br, 3H); 7.22-7.39 (m, 5H); δ_C (CDCl₃, 100 MHz): 24.3, 24.4, 45.9, 54.7, 65.2, 126.6,

128.0, 128.9, 141.2. **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculado para C₁₁H₁₆N₂: 177.1386; encontrado: 177.1389 (error = 1.5517).



Síntesis de (S)-fenil-((S)-pirrolidin-2-il)metanamina (S,S)-26. En un vaso para hidrogenador se disolvieron 0.78 g de la diamina (S,S)-**18** en 100 mL de MeOH grado reactivo, posteriormente se adicionaron 0.36 mL de ácido acético glacial y se colocó bajo corriente de nitrógeno para adicionar 0.16 g de hidróxido de paladio. Finalmente se colocó en el equipo de hidrogenación a 1000 psi y 60 °C. la reacción fue monitoreada mediante CCF comprobando el termino de la reacción después de 27 horas.

Para trabajar la reacción se filtró sobre celita, posteriormente se evaporó todo el metanol y se realizo una extracción ácido-base. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna obteniéndose 0.071 g de producto (13.7%); δ_H (CDCl₃, 270 MHz): 1.26-1.88 (m, 4H); 2.08 (br, s, 3H); 2.95 (t, 2H, *J* = 6.7Hz); 3.23 (dd, 1H, *J* = 15Hz, 7.56Hz); 3.65 (d, 1H, *J* = 8.15 Hz); 7.22-7.33 (m, 5H); δ_C (CDCl₃, 68 MHz): 25.9, 29.0, 46.6, 61.0, 65.1, 127.0, 128.2, 128.5, 144.6. **HR-ESI-TOF [M+H]⁺** calculado para C₁₁H₁₆N₂: 177.1386; encontrado: 177.1384 (error = -1.1384).



Procedimiento para la reacción daminación . En un tubo de ensayo se pesa una cantidad de catalizador de 30% en peso de fenilcianoacetato de etilo, posteriormente se lleva a atmósfera inerte y se agregan 2 mL de tolueno seco, una vez disuelto el catalizador, se

agrega 0.1 mL de fenilcianoacetato de etilo, dejando esta mezcla en agitación durante 30 min. A temperatura ambiente. Una vez transcurrido dicho tiempo la mezcla se lleva a -78 °C y se agregan 0.121 g de azodicarboxilato de di-*t*-butilo disueltos en 2 mL de tolueno seco. Esta mezcla se dejó aprox. 6 h a -78 °C y 7h de -78 °C a 15 °C. Para trabajar las reacciones se adicionan 0.17 mL de HCl 1M y se realiza extracciones con agua (2 x 15 mL) y con salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica es evaporada a sequedad y el crudo de reacción purificado mediante cromatografía en columna Hex/AcOEt 9:1. Los resultados de presentan en las tablas 3.1, 3.2, y 3.3 (pp. 88, 90 y 91)

Para el caso de las pruebas empleando THF como disolvente el procedimiento es el mismo solo cambiando la temperatura de adición del electrófilo a 0° C. Resultados en la tabla 3.4 (pp. 93).

BIBLIOGRAFÍA

1. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed. Pergamon Press, Oxford: Inglaterra, **1988**.
2. Ookawa, A.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987** 1465-1470.
3. Solladié-Cavallo, A.; Azyat, K.; Schmitt, M.; Welter, R. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1055-1060.
4. Sato, T.; Tsujimoto, K. I.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2308-2312
5. a) Olivares-Romero, J. L.; Juaristi, E. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9992-9998. b) P. Huy, J.-M. Neudörfel and H.-G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 216; c) G. Szöllösi, G. London, L. Balásperi. C. Somlai and M. Bartók, *Chirality*, 2003, *15*, S90.
6. P.-A. Wang, W.-M. Liu and X.-L. Sun, *Org. Prep. Proc. Int.*, 2011, *43*, 477.
7. S. Itsuno, I. Shinichi, A. Hirao and S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1984, 2887.
8. Cremonesi, G.; Dalla Croce, P.; Fontana, F.; Forni, A.; La Rosa, C.; *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 1667-1675.
9. Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2828 – 2840.
10. W. Yang, B. Mao, S. Zhu, X. Jiang, Z. Liu and R. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 3790.
11. R. Roudeau, D. Gomez Pardo, and J. Cossy, *Tetrahedron*, 2006, *62*, 2388; (b) T. Hamada, K. Manabe and S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.*, 2006, *12*, 1205
12. a) Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N.; *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 9447-9450. b) R. Roudeau, D. Gomez Pardo, and J. Cossy, *Tetrahedron*, 2006, *62*, 2388 ; (b) S. B. D. Jarvis and A. B. Charette, *Org. Lett.*, 2011, *13*, 3830;