



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**APERTURA ENANTIOSELECTIVA DE AZLACTONAS POR TIOUREAS
BIFUNCIONALES**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

CARLOS AGUSTÍN ROMÁN CHAVARRÍA



MÉXICO, D.F.

2016



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: CONSUELO GARCÍA MANRIQUE.

VOCAL: MARGARITA ROMERO ÁVILA.

SECRETARIO: MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ.

1er. SUPLENTE: GUILLERMINA YAZMÍN ARELLANO SALAZAR.

2° SUPLENTE: JACINTO EDUARDO MENDOZA PÉREZ.

UNAM INSTITUTO DE QUÍMICA

LABORATORIO 1-2

ASESOR DEL TEMA: MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ.

SUPERVISOR TÉCNICO: EDDY IVANHOE JIMÉNEZ GUTIÉRREZ.

SUSTENTANTE: CARLOS AGUSTÍN ROMÁN CHAVARR

ÍNDICE

	Página
Índice de figuras	II
Lista de abreviaturas	III
1 Introducción	1
2 Antecedentes	
2.1 Síntesis asimétrica	4
2.2 Organocatálisis	5
2.2.1 Modos de activación en organocatálisis	6
2.2.2 Catálisis por puente de hidrógeno	6
2.2.3 Tioureas bifuncionales	7
2.3 Resolución cinética dinámica (RCD)	9
2.4 Azlactonas	10
2.4.1 Aminoácidos no naturales	13
3 Hipótesis	14
4 Objetivo general	15
4.1 Objetivos particulares	15
5 Resultados y Discusión	16
5.1 Síntesis de azlactonas	17
5.1.1 Síntesis de N-benzoil- α -aminoácidos 22a-22f.	18

5.1.2 Síntesis general de 2-fenil-4-alkiliden-5(4 <i>H</i>)-oxazolonas, 24	18
5.1.3 Hidrólisis de los compuestos, 24.	20
5.1.4 Reducción de los 2,3-dehidro aminoácidos, 25.	21
5.1.5 Síntesis de azlactonas racémicas 26 con DCC y DMAP	22
5.1.6 Síntesis de azlactonas racémicas 26 con anhídrido acético	22
5.1.7 Síntesis de azlactonas racémicas 26 con TFAA	23
5.2 Ésteres racémicos	24
5.3 Resolución Cinética Dinámica de azlactonas	
5.3.1 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 26f con diferentes tioureas	25
5.3.2 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 26f a temperaturas variables.	27
5.3.3 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 26f a concentración diferente del organocatalizador 5.	27
5.3.4 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 26f a concentración diferente de agua.	28
5.3.5 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 26f con las tioureas 17 y 18.	28
5.3.6 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 26f con diferentes disolventes.	29
5.3.7 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona 26f con diferentes alcoholes.	30
5.3.8 Apertura enantioselectiva de las azlactonas 26 a-q, con condiciones optimizadas y alcohol bencílico	31

5.4 Discusión del mecanismo de reacción de la RCD de azlactonas por tioureas Bifuncionales.	33
6 Conclusiones.	36
7 Parte experimental	
7.1 Síntesis de ácido hipúrico, 21	37
7.1.1 Procedimiento general para la síntesis de N-benzoil- α -aminoácidos 22a-22f.	38
7.2 Síntesis general de 2-fenil-4-alquiliden-5(4 <i>H</i>)-oxazolonas, 24.	39
7.2.1 Síntesis de azlactona 24k	40
7.3 Procedimiento general para la hidrólisis de los compuestos 24	42
7.4 Procedimiento general para la reducción de los 2,3-dehidro aminoácidos 25.	44
7. 4.1 Hidrogenación del compuestos 25g con Pd/C	44
7.4.2 Procedimiento general para la reducción de alquenos 25	44
7.4.3 Síntesis de amalgama de Zn/Hg	44
7.5 Síntesis de azlactonas racémicas	46
7.5.1 Ciclación de la azlactona 26f con DCC	46
7.5.2 Síntesis de la azlactona 26g	47
7.5.3 Procedimiento general para la síntesis de azlactonas 26 con anhídrido trifluoroacético.	47
7.6 Ésteres racémicos	49
7.6.1 Preparación de esteres racémicos con H ₂ SO ₄	49
7.7 Resolución cinética dinámica de azlactonas	

7.7.1 Método general para la apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona, 26f con alcohol alílico.	50
7.7.2 Metodología general para la apertura enantioselectiva de las azlactonas 26 a-q, con condiciones optimizadas y alcohol bencílico.	50
8 Referencias	54
Anexo I	57

Índice de figuras.

	Página
Figura 1. Barón William Thomson Kelvin a los 28 años de edad.	1
Figura 2. Enantiómeros de un átomo de carbono asimétrico, estas dos imágenes especulares no son superponibles.	1
Figura 3. En 1966 se realizó la primera conferencia sobre estereoquímica.	2
Figura 4. Enantiómeros de tiroxina, a) <i>R</i> -(+)-tiroxina b) <i>S</i> -(-)-tiroxina.	3
Figura 5. Métodos de obtención de nuevos carbonos asimétricos.	4
Figura 6. Agujeros de oxianiónicos de una proteasa de serina.	6
Figura 7. Interacciones que influyen en la rotación de grupos fenilo.	7
Figura 8. Reacción asimétrica de Strecker.	8
Figura 9. Organocatalizador de Takemoto interaccionando con un electrófilo y un nucleófilo mediante puentes de H	8
Figura 10. Reacción de adición Michael entre el nitroalqueno y un compuesto 1-3 dicarbonílico.	9
Figura 11. Oxazolona muestra la numeración adecuada de los átomos que conforman el anillo.	10
Figura 12. RCD de azlactona, usando distintos organocatalizadores.	13
Figura 13. Organocatalizadores utilizados para la RCD de azlactonas.	16
Figura 14. Organocatalizadores seleccionados para la RCD de diversas azlactonas.	31
Figura 15. Reconocimiento de la tiourea hacia la azlactona donde se da preferentemente uno más rápido que el otro.	35
Figura 16. Intermediarios en la RCD, de color morado se encuentra la tiourea formando puentes de H con la azlactona, así como un puente de H con el alcohol alílico (color rojo).	35

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
°C	grado centígrado
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
Anthrac.	Antraceno
APTS	Ácido p-toluensulfónico
Bn	Bencilo
Cat.	Catalizador
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfoxido deuterado
E	Electrófilo
ET	Estado de transición
Eq.	Equivalente
exp.	Experimento
GEA	Grupo electroattractor
hrs.	Horas
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
KR	Kinetic resolution
Me	Metilo
min.	Minuto
mmol	Milimol
Naphth	Naftilo
Ph	Fenilo
RCD	Resolución cinética dinámica
RMN	Resonancia magnética nuclear
SOMO	Singly occupied molecular orbital
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Nu	Nucleófilo
Rend.	Rendimiento
e.e.	Exceso enantiomérico

"I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself."

W.T. KELVIN

1 Introducción:

En 1884 Kelvin postuló que una figura es quiral o posee la propiedad de quiralidad si ésta y su imagen especular no pueden llegar a coincidir una con la otra, es decir, no son superponibles una con la otra. Por otro lado sillas, cucharas o camas, son todos idénticos a sus imágenes especulares y por lo tanto no son quirales. Entre algunos objetos que son quirales se encuentran las manos, éstas son imágenes especulares entre sí pero no pueden hacerse coincidir en su totalidad. Hay que mencionar que la quiralidad es por lo tanto una propiedad geométrica la cual presenta dicotomía (solo pueden existir 2 estructuras).

En química orgánica, la quiralidad ocurre con mayor frecuencia en moléculas que contienen un carbono unido a cuatro sustituyentes diferentes (figura 2). El carbono tetraédrico con esta característica se le conoce como centro de quiralidad, centro asimétrico o estereocentro. Al par de moléculas que se relacionan por ser imágenes especulares no superponibles se clasifican como enantiómeros.²

Cuando la luz polarizada pasa a través de una disolución que contiene un compuesto quiral, dicho compuesto ocasiona que el plano de vibración de la luz gire. El giro del plano de la luz polarizada se conoce como actividad óptica.

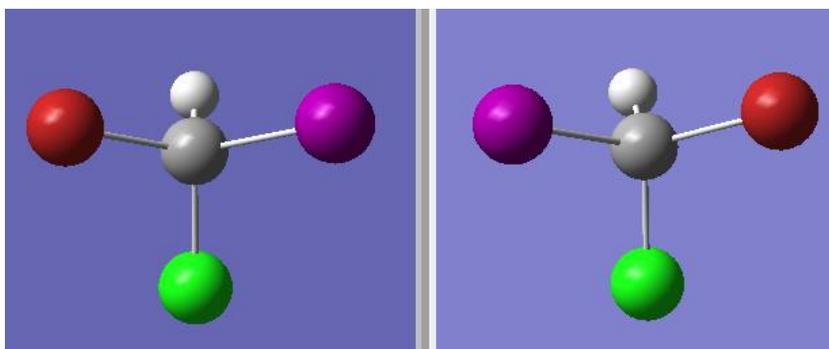


Figura 2. Enantiómeros de un átomo de carbono asimétrico, estas dos imágenes especulares no son superponibles.

Dos enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, excepto por la dirección en la que giran el plano de la luz polarizada, (causan una rotación del plano de polarización en cantidades exactamente iguales pero en direcciones opuestas).

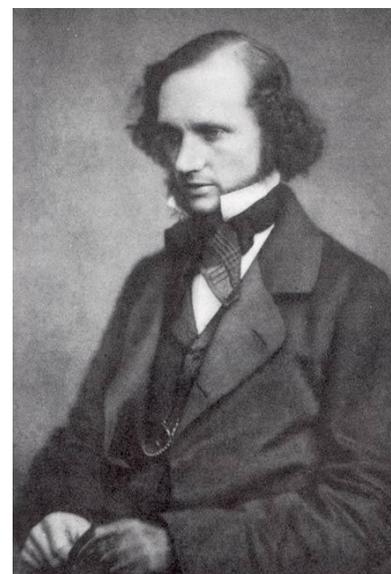


Figura 1. Barón William Thomson Kelvin a los 28 años de edad.¹

Los compuestos que giran hacia a la derecha (en el sentido de las manecillas del reloj) el plano de la luz polarizada se conocen como dextrógiros. Los compuestos que giran el plano hacia la izquierda (en sentido contrario de las manecillas del reloj) se conocen como levógiros. De acuerdo con la notación IUPAC, el sentido del giro se especifica mediante el signo (+, dextrógiro) o (—, levógiro).

Las representaciones tridimensionales donde existen centros asimétricos tienen configuraciones (*R*) o (*S*) y se asignan de acuerdo a las reglas de Cahn-Ingold-Prelog,³ estas formas de describir la configuración de un centro quiral son absolutas; es decir, proporcionan la orientación real de los átomos en el espacio.

La configuración absoluta de aminoácidos y azúcares se obtuvieron en 1951, cuando se utilizó por primera vez el método de Bijvoet en difracción de rayos X para descubrir la orientación espacial de los átomos. Antes de 1951 no había manera de vincular los dibujos estereoquímicos con enantiómeros reales y los giros observados. Hay que mencionar que si no se conoce previamente la estructura tridimensional el signo y magnitud de la rotación óptica no indican nada acerca de la configuración absoluta de una sustancia.⁴



Figura 3. En 1966 se realizó la primera conferencia sobre estereoquímica que tuvo lugar en Bürgenstock, un centro turístico suizo con vistas al lago de Lucerna. La fotografía muestra a Cahn, Ingold y Prelog (izquierda a derecha).⁵

Un ejemplo de como la quiralidad afecta a los seres vivos es la (–)-tiroxina, un aminoácido de la glándula tiroides que acelera el metabolismo. Su enantiómero, (+)-tiroxina, no tiene ninguno de los efectos reguladores del metabolismo, pero antes se les administraba a los pacientes con problemas cardiacos para disminuir sus niveles de colesterol,² (figura 4).

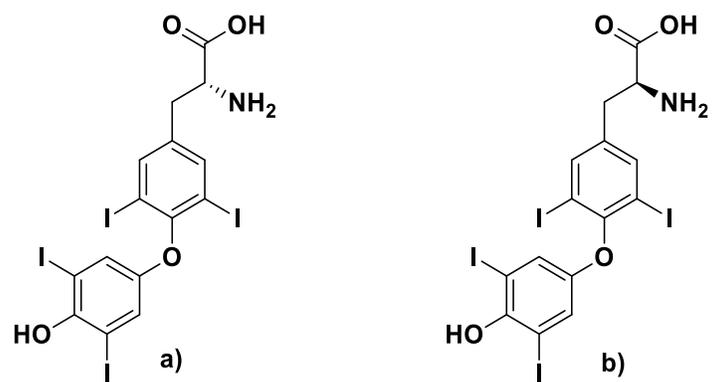


Figura 4. Enantiómeros de tiroxina, a) (*R*)-(+)-tiroxina b) (*S*)-(-)-tiroxina.

2 Antecedentes:

2.1 Síntesis asimétrica.

Muchas funciones biológicas se llevan a cabo a través de reconocimiento molecular. Estos mecanismos de reconocimiento en enzimas y receptores incluso tienen la capacidad de distinguir entre dos enantiómeros de un compuesto. Debido a esto cada enantiómero puede presentar diferente respuesta biológica. Por ejemplo un enantiómero del aspartame es un edulcorante artificial mientras que el otro enantiómero tiene un sabor amargo. De esta manera la síntesis química de compuestos ópticamente puros, desempeña un papel importante en el desarrollo de nuevos fármacos, productos agroquímicos y productos intermedios.

Aparte del reto que representa la preparación de compuestos enantiopuros otra problemática actual es que la producción sea económicamente viable. Los métodos actuales para la obtención de enantiómeros se muestran en la figura 5.⁶



Figura 5. Métodos de obtención de nuevos carbonos asimétricos.

La creación de un nuevo carbono asimétrico se puede llevar a cabo mediante métodos resolutivos en los cuales a partir de la mezcla 50:50 de cada enantiómero se separan por métodos físicos, cristalización de diastereómeros o resolución enzimática donde solo uno de ellos reacciona. La síntesis asimétrica se puede llevar a cabo por reacciones diastereoselectivas a partir de materias primas quirales empleando el acervo de quiralidad (azúcares, aminoácidos, terpenos, etc.) o auxiliares quirales. Otra manera de síntesis es con reacciones enantioselectivas en donde el reactivo es quiral o por métodos catalíticos (metales, organocatálisis o biocatálisis) para generar enantiómeros puros.

La definición de la síntesis asimétrica (o síntesis estereoselectiva) de la IUPAC^{7a} es:

A chemical reaction (or reaction sequence) in which one or more new elements of chirality are formed in a substrate molecule and which produces the stereoisomeric (enantiomeric or diastereoisomeric) products in unequal amounts.

Reacción química en que uno o más elementos de quiralidad se forman en una molécula sustrato y produce productos estereoisoméricos (enantioméricos o diastereoméricos) en cantidades diferentes.

Históricamente la primera obtención de enantiómeros puros fue la resolución manual de la sal racémica del tartrato de sodio y amonio realizada por Pasteur en 1860. Probablemente Le Bel en 1894 realizó la primera síntesis biocatalítica enantioselectiva transformando el ácido citracónico con hongos en ácido citramálico. Por medios químicos se llevó a cabo la primera síntesis estereoselectiva por Emil Fisher en 1890 realizando un protocolo para elongar la cadena de L-arabinosa adicionando ácido cianhídrico.

En 1904 Markwald realiza la descarboxilación del ácido etilmetilmalónico con brucina y crea el concepto de síntesis asimétrica, así como la primera reacción enantioselectiva.

En los años 50's Prelog examinó las interacciones entre diversas conformaciones disponibles para reactivos. Cram por otro lado estableció el control estérico como un factor importante en la inducción asimétrica. Los esfuerzos de la comunidad química continúan empleando materias primas quirales para introducir nuevos estereocentros. A la par que los auxiliares quirales se vuelven metodologías eficientes para introducir quiralidad a finales de los 70's se comenzaron a hacer reacciones enantioselectivas de catálisis con metales. A los pioneros que desarrollaron una catálisis enantioselectiva eficiente. Knowles, Noyori y Sharpless, se les otorgó el premio Nobel de química en 2001.⁸ Es a principios de este siglo cuando empieza otra rama de estudio que es la Organocatálisis.

2.2 Organocatálisis.

El término organocatálisis se comienza a utilizar a partir del año 2000 por el Dr. Mcmillan,⁹ y lo define como: "el uso de moléculas orgánicas pequeñas para catalizar transformaciones orgánicas...". Aunque se reconoce que ya se usaban compuestos orgánicos desde el siglo pasado, no se reconocía como un método general para activar moléculas. Entre las ventajas que puede tener esta catálisis se encuentra que los catalizadores no son afectados por el agua y oxígeno, los precursores de los catalizadores son en general compuestos quirales accesibles y no hay metales pesados en la reacción por lo que se reduce el costo de su tratamiento como residuo al final, no se necesitan condiciones de reacción especiales y el procedimiento experimental resulta ser más sencillo.

2.2.1 Modos de activación en organocatálisis.

De acuerdo a la forma como se activan las moléculas (nucleófilo o electrófilo) se dividen en: enamina, iminio, SOMO, puente de hidrógeno, contraíón quirál, carbeno y base de Lewis.¹⁰

2.2.2 Catálisis por puente de hidrógeno.

El enlace de hidrógeno juega un papel central en la biocatálisis, únicamente 30 % de las enzimas tienen metales en sus sitios activos por lo que la naturaleza no requiere de la reactividad de los metales para la mayoría de sus transformaciones. Entre las interacciones que utilizan las enzimas para aumentar la reactividad se encuentran los puentes de hidrógeno. Un ejemplo de esto son los agujeros oxoaniónicos los cuales son una cavidad en el sitio activo de una enzima que estabiliza por puentes de hidrógeno el estado de transición negativo de un oxígeno el cual pasa a ser de un carbonilo a un alcóxido como se muestra en la proteasa de la serina (Fig 6).¹¹

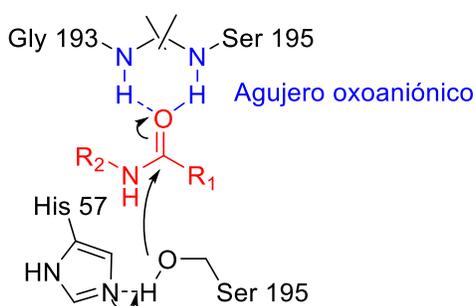
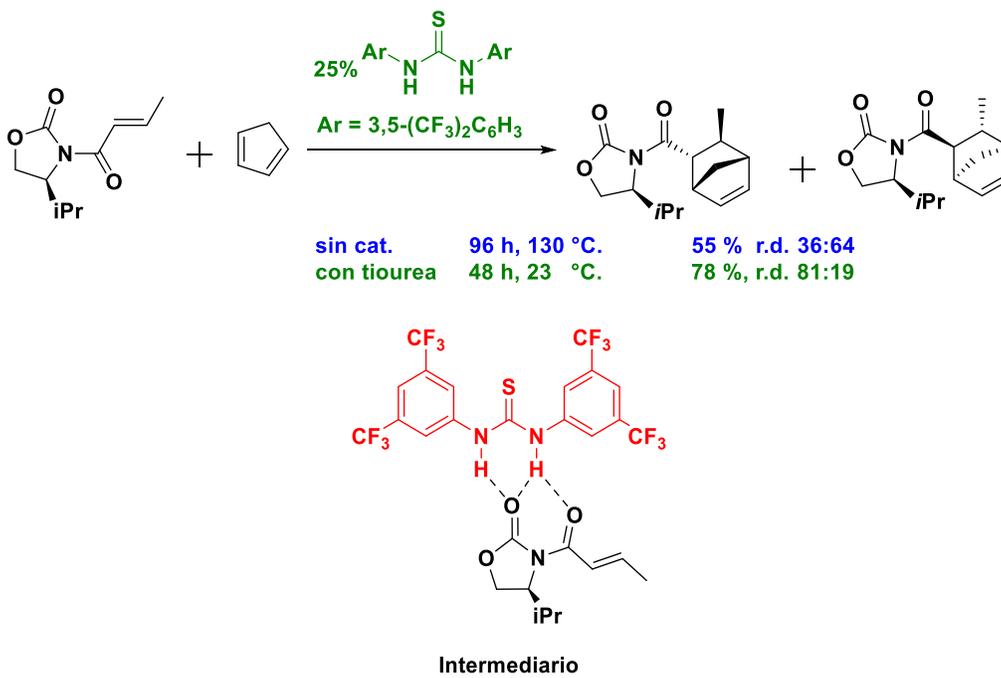


Figura 6. Agujeros oxoaniónicos de la proteasa de serina (negro) negativo estabiliza la acumulación de carga en el estado de transición del sustrato (rojo) usando enlaces de hidrógeno a partir de amidas de cadena principal de la enzima (azul).

En síntesis orgánica uno de los primeros en aplicar este concepto en reacciones fueron Curran en una reacción de alilación encontró que diarilureas y diariltiureas aumentaba la selectividad y propone que se necesita la formación de puentes de hidrógeno para que la reacción ocurra.¹²

Años después Schreiner encuentra que la *N,N'*-3,5-bistrifluorometilfeniltiurea aumenta la velocidad de las reacciones, entre sus reportes la reacción de Diels-Alder (Esquema 1). En los resultados de Schreiner la reacción se hace sin y con la tiourea, donde se observa que la presencia de la tiourea conduce a tener condiciones menos drásticas y una mayor selectividad. Schreiner plantea que la tiourea activa la oxazolidinona al formar puentes de hidrógeno y la hace más susceptible a ataques por el ciclopentadieno.¹³



Esquema 1. Reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y una oxazolidinona.

Este grupo arilo con trifluorometilos ha sido extensamente utilizado en la catálisis con tioureas y ureas. Debido a que el sustituyente electroattractor aumenta la acidez de los hidrógenos de la tiourea e incrementa su capacidad para donar enlaces de hidrógeno y por consecuencia se mejoran sus efectos catalíticos. Un factor adicional es la rigidez de la tiourea, debido a una débil formación de puente de hidrogeno (C-H--S). Aunque un efecto inductivo mayor se daría si el sustituyente electroattractor está en orto, este haría impedimento estérico a la tiourea y tampoco existiría una conformación rígida como la mostrada en la figura 7.¹⁴

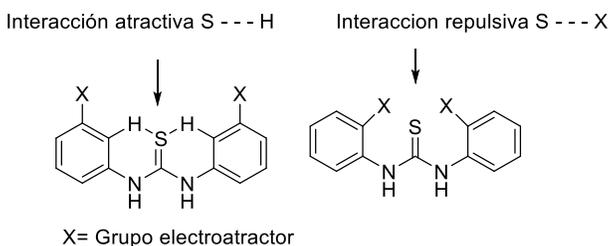


Figura 7. Interacciones que influyen en la rotación de grupos fenilo.

2.2.3 Tioureas bifuncionales.

La primera reacción estereoselectiva mediante la activación por puente de hidrogeno fue la reacción de Strecker por Jacobsen, entre HCN e iminas, usando tioureas como organocatalizadores. Por experimentos de RMN ¹H observó interacciones entre los hidrógenos de la tiourea y el nitrógeno de la imina, además de otras interacciones débiles. Esto lo llevo a concluir que la alta actividad catalítica

se debe a la unión de enlaces de hidrógeno entre el electrófilo y el catalizador además de orientar la entrada del nucleófilo (figura 8).¹⁵

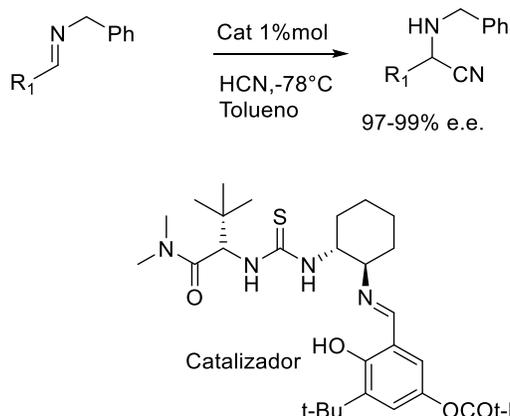


Figura 8. Reacción asimétrica de Strecker.

Actualmente esta manera de activar electrófilos por puentes de hidrógeno se aplica a una variedad de estructuras como nitroalquenos, compuestos carbonílicos, etc.¹⁶

Takemoto reportó en 2003 un nuevo catalizador el cuál además de la tiourea para llevar a cabo la catálisis por puente de hidrogeno y activar el electrófilo, se incorpora una amina terciaria la cual funciona como base de Brønsted y sirve para desprotonar el nucleófilo. De esta manera hay una activación simultánea de ambos componentes de la reacción y de ahí su denominación como catalizador bifuncional (figura 9).

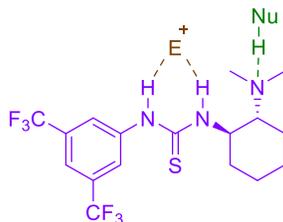


Figura 9. Organocatalizador de Takemoto interaccionando con un electrófilo y un nucleófilo mediante puentes de H.

La tiourea se evaluó en la reacción de Michael entre una nitroolefina y un compuesto 1-3 dicarbonílico (figura 10) y se realizaron modificaciones al catalizador donde se concluyó que mientras más ácidos sean los H de la tiourea, se tiene mejor enantioselectividad.¹⁷

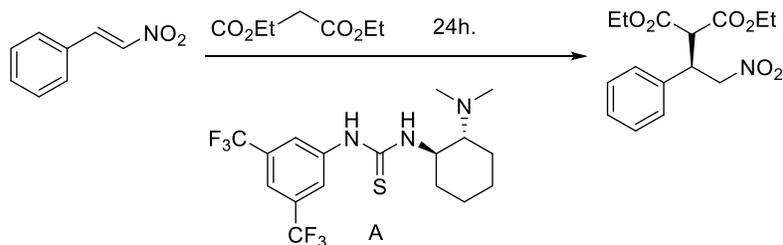
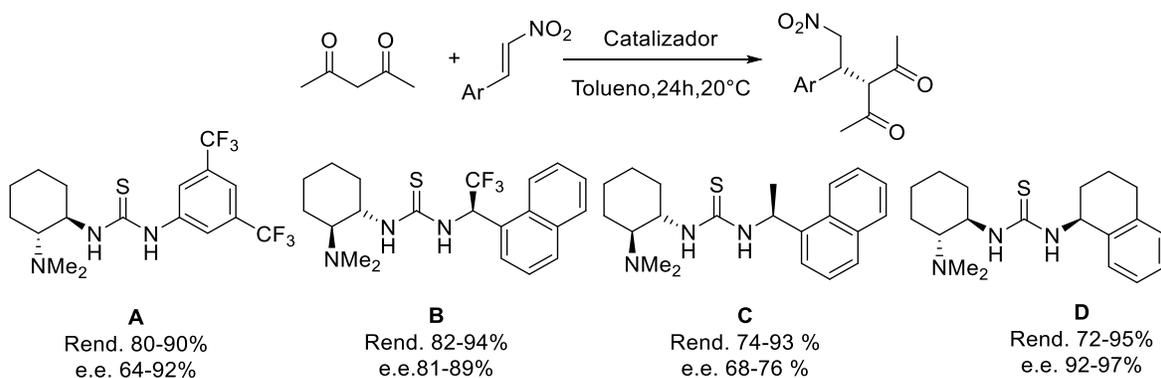


Figura 10. Reacción de adición Michael entre el nitroalqueno y un compuesto 1-3 dicarbonílico.

En el grupo de trabajo se realizaron experimentos de adición de β -nitroestirenos a compuestos 1-3, dicarbonílicos usando diferentes tioureas (esquema 2). Se observó que el catalizador con trifluorometilo B fue superior en rendimiento y selectividad al análogo no fluorado C. También se encontró que el catalizador D con una disposición diferente del grupo quiral fue muy selectivo.



Esquema 2. Reacción de adición Michael, entre un compuesto 1-3, dicarbonílico y una serie de derivados de β -nitroestireno, usando tioureas con y sin grupo trifluorometilo.

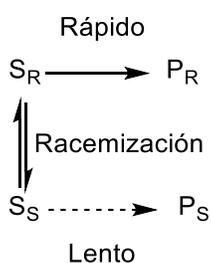
2.3 Resolución Cinética Dinámica (RCD).

La separación de un racemato en sus dos enantiómeros se conoce como resolución, y existen diversos métodos para separar enantiómeros. El método de resolución más conocido es la resolución de sales diastereoméricas que consiste en la adición de un reactivo enantiopuro a la mezcla racémica que conduce a la formación de un par de diastereoisómeros. Cada diastereoisómero tiene diferentes propiedades físicas por lo que se pueden separar. La eliminación del compuesto auxiliar produce el producto enantiopuro deseado. Otra técnica comúnmente utilizada es el tratamiento de un racemato con una enzima, que reconoce un enantiómero y la convierte en un producto diferente, mientras que el otro enantiómero permanece intacto. En este punto, las dos formas enantioméricas son diferentes compuestos y tienen diferentes propiedades físicas y químicas y se pueden separar fácilmente. Estas resoluciones cinéticas se basan en que la cinética de un enantiómero es

mayor que el otro. La limitación de estos tipos de resoluciones cinéticas "clásicas" (RC), es que sólo se pueden obtener con un rendimiento teórico máximo de 50%.

Por ello se han tenido que desarrollar procedimientos novedosos en la resolución de mezclas racémicas que proceden más allá del 50% de rendimiento. La conversión de un racemato en uno de los enantiómeros correspondientes teóricamente al 100% de rendimiento y pureza óptica sin aislamiento de compuestos intermediarios se conoce como deracemización

La resolución cinética dinámica es un método de deracemización, es una combinación del método clásico de resolución cinética en el que un racemato se resuelve por transformación química en un producto, y además en esta RCD ocurre un proceso de racemización del enantiómero que no reacciona para lograr rendimientos mayores del 50%(Esquema 3).¹⁹



Esquema 3. Resolución cinética dinámica.

2.4 Azlactonas.

Oxazol-5-(4*H*)-ona también conocida como azlactona propiamente por la IUPAC⁴⁵ u oxazolona como nombre trivial, es un compuesto heterocíclico que contiene oxígeno y nitrógeno en un anillo de 5 miembros (figura 11).

En 1883 Plöchl sintetiza la oxazolona por condensación de benzaldehído con ácido hipúrico en la presencia de anhídrido acético y en 1893, la estructura correcta de la oxazolona fue establecida por Friedrich Gustav Carl Emil Erlenmeyer, al realizar una reacción de benzaldehído con *N*-acetilglicina en presencia de anhídrido acético y acetato de sodio.

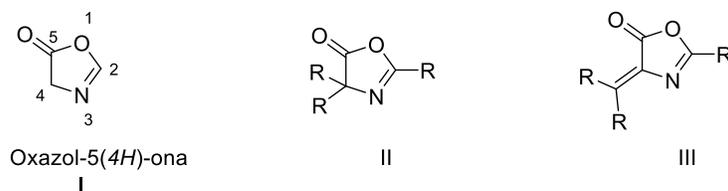
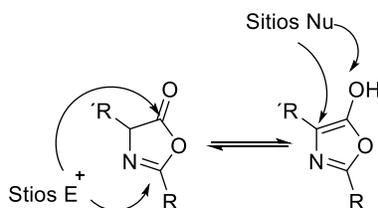


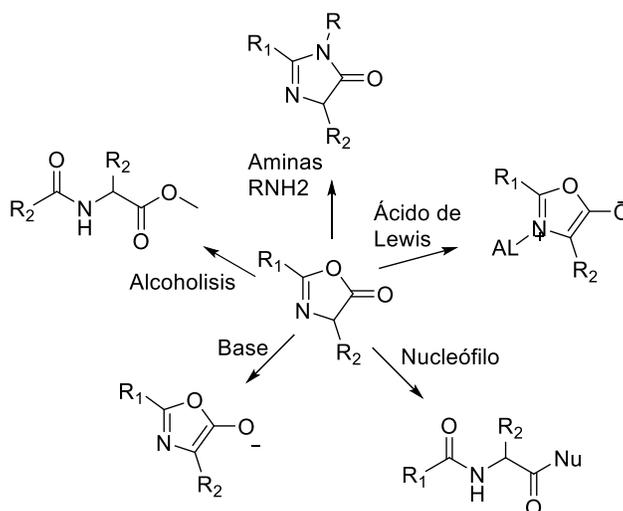
Figura 11. I. Oxazolona, se muestra la numeración adecuada de los átomos que conforman el anillo. II. Aunque el anillo es conocido como azlactona, en la forma III se reconoce por la IUPAC como una azlactona insaturada.

Las azlactonas tienen un comportamiento dual, ya que presentan carácter nucleofílico y electrofílico (Esquema 4), lo que hace a las azlactonas, compuestos con una reactividad interesante.



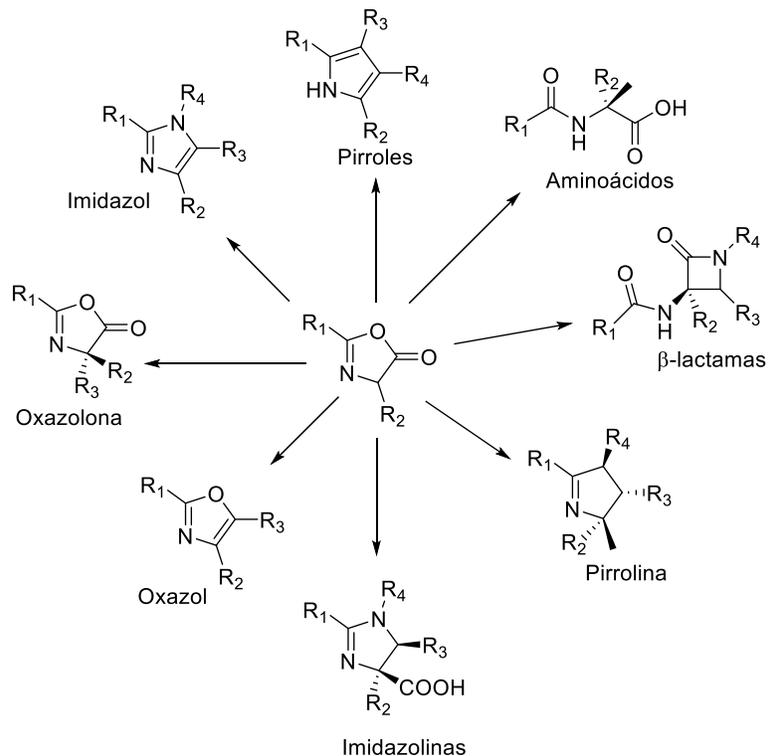
Esquema 4. Sitios reactivos de la azlactona.

Debido a la alta reactividad que tienen las azlactonas resultan ser material de partida para muchas reacciones, donde se obtienen compuestos con una gran variedad de aplicaciones y se ilustran algunas en el Esquema 5.



Esquema 5. Reacciones más representativas de azlactonas.

Las azlactonas son importantes intermediarios para la síntesis de varios compuestos tales como amino alcoholes, amidas, aminoácidos, colorantes, precursores heterocíclicos (esquema 6) así como biosensores y dispositivos de acoplamiento de composición fotosensible para las proteínas. Las oxazolonas son cruciales para la fabricación de diversos compuestos con actividad biológica como: anti-microbianos, anti-diabéticos, anti-virales, anti hongos, anti-cáncerígenos, cardioprotectores, alergenicos de contacto, anti-inflamatorios, la obesidad, antidepressivos, anti-VIH, anti-angiogénicos, anti-convulsivos, sedantes, inhibidor de la tirosinasa, fungicidas y herbicidas.²⁰⁻²²

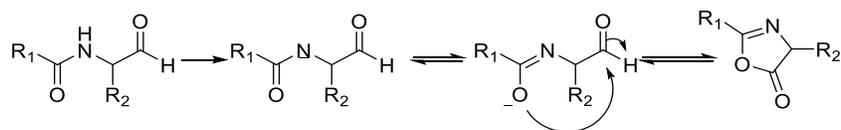


Esquema 6. Compuestos que se pueden obtener a partir de las azlactonas

La reacción más importante en la química de oxazolonas es la apertura nucleófila del anillo heterocíclico, hidrólisis y alcoholisis de oxazolona dando los respectivos ácidos y ésteres de aminoácidos que se utilizan para preparar una variedad de nuevos aminoácidos sintéticos.

Método general de síntesis.

Hay numerosos reportes para la síntesis de azlactonas pero el método general de síntesis es el propuesto por Erlenmeyer donde el compuesto se sintetiza por condensación intramolecular de *N*-acilaminoácidos en presencia de un agente deshidratante tal como anhídrido acético o carbodiimidas. El mecanismo general de la formación de oxazolona se representa en el Esquema 7. Para mejorar el rendimiento se han usado diferentes tipos de catalizadores tales como óxido de zinc, pentafluoruro de antimonio, ácido dodecatungstofosfórico, los catalizadores de samario y cloruro de rutenio, así como el uso de diferentes disolventes tal como cloroformo, metanol, etanol y DMF, obteniendo mejoras en casos aislados.



Esquema 7. Mecanismo de formación de la oxazolona a partir de un derivado de ácido hipúrico.²⁰⁻²²

En el 2006 Berkessel desarrolló la resolución cinética dinámica de azlactonas, empleando catalizadores bifuncionales para llevar a cabo la alcoholisis de estas moléculas racémicas. Entre sus resultados se encuentra que el catalizador de Takemoto tiene buen rendimiento pero al cambiar el grupo 3-5-bistrifluorometilfenil de la tiourea por un grupo quiral, aumenta la selectividad aunque disminuye la reactividad.²³

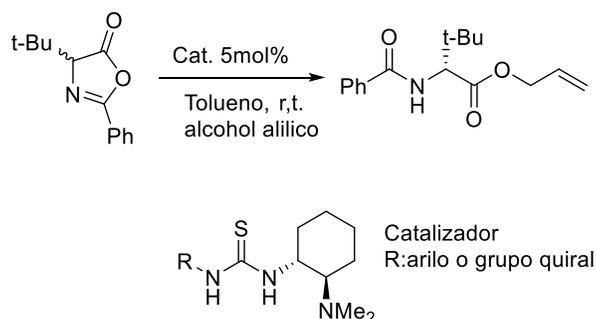


Figura 12. RCD de azlactona, usando distintos organocatalizadores, si el grupo R es arilo la selectividad disminuye y aumenta si es un sustituyente quiral.

2.4.1 Aminoácidos no naturales.

Mediante síntesis química es posible obtener aminoácidos no naturales. Se han realizado numerosos esfuerzos para formar péptidos a partir de aminoácidos no naturales y posteriormente obtener proteínas que tengan aplicación para generar nuevos antibióticos, tratamientos contra enfermedades como el cáncer.

También se busca que las nuevas proteínas donde se incorporan los aminoácidos no naturales tengan resistencia a la proteólisis, causada por diferentes factores físicos o químicos.²⁴

3 Hipótesis.

Se conoce que en la RCD de azlactonas el estereocentro adicional del catalizador bifuncional aumenta la selectividad pero la reactividad es baja respecto al grupo 3,5-bistrifluorometilfenil. Si se emplea una tiourea con un estereocentro, pero que acidifique el NH tendremos un catalizador con buena selectividad y una buena reactividad. Para cumplir tal función proponemos un grupo quiral con α -trifluorometilo.

4 Objetivo general.

Estudiar tioureas quirales con el grupo α -trifluorometilo aplicados en la resolución cinética dinámica de azlactonas.

4.1 Objetivos particulares.

- Probar los diversos organocatalizadores, en la resolución cinética dinámica de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona.
- Aplicar el mejor organocatalizador y explorar otras condiciones para obtener una mayor selectividad en la reacción modelo con el 4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona.
- Lograr la síntesis de oxazolonas de Erlenmeyer-Plöch.
- Sintetizar derivados racémicos de 2-feniloxazol-5(4*H*)-ona.
- Aplicar el mejor catalizador en la resolución cinética dinámica de un grupo de derivados de la 2-feniloxazol-5(4*H*)-ona.

5 Resultados y Discusión.

Se evaluarán las siguientes tioureas y ureas en la resolución de azlactonas.

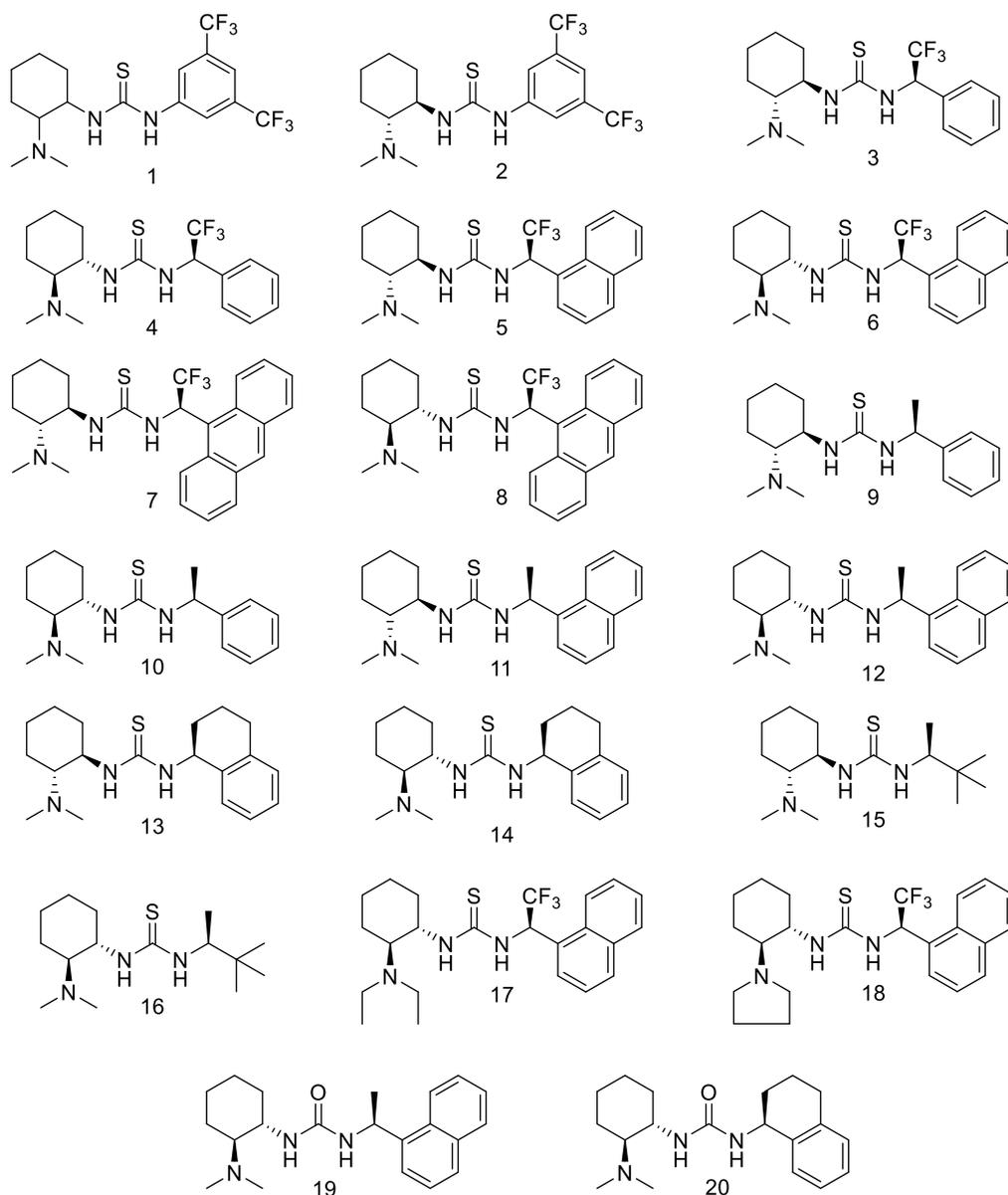
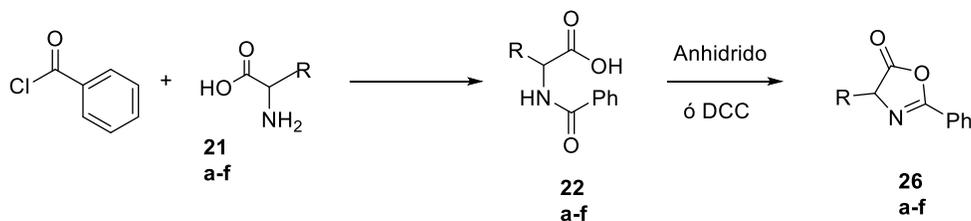


Figura 13. Organocatalizadores utilizados para la RCD de azlactonas.

5.1 Síntesis de azlactonas.

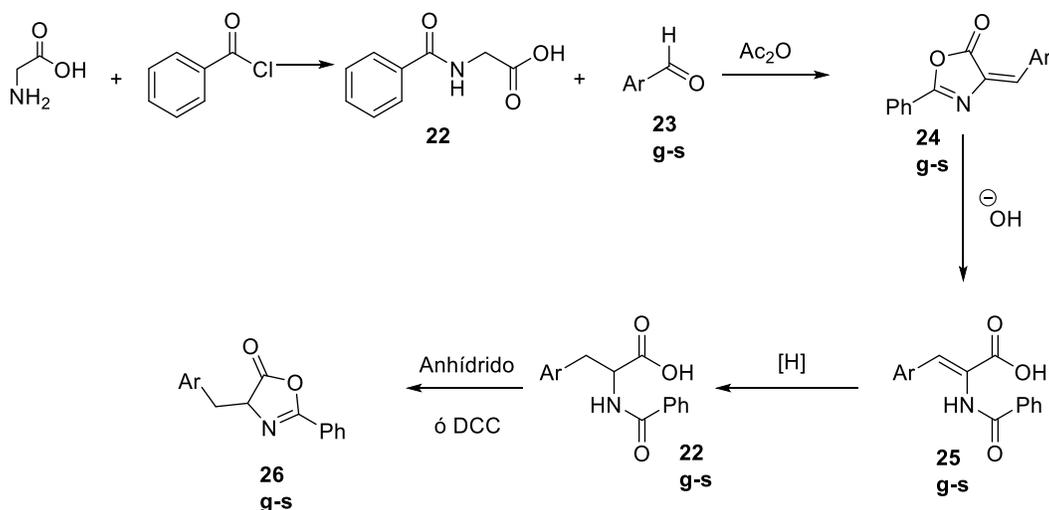
Se tienen reportados 2 métodos para realizar la síntesis de azlactonas. La primera emplea α -aminoácidos, en los cuales se llevan a cabo la *N*-benzoilación y posteriormente el cierre del heterociclo (Esquema 8).²⁵



R= a. Me, b. *i*-Pr, c. *t*-Bu, d. *i*-Bu, e. Ph, f. Bn.

Esquema 8. Síntesis de oxazolonas partiendo del aminoácido racémico.

La segunda metodología para la obtención de estos heterocícllos es empleando la metodología de Erlenmeyer. Mediante esta estrategia se puede sintetizar aminoácidos no naturales. Empleando el ácido hipúrico **22** se hace reaccionar con el aldehído para generar **24**. Esta se abre y reduce el doble enlace y posteriormente se vuelve a cerrar el aminoácido (esquema 9).²⁶



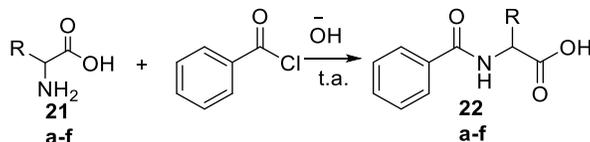
Ar= g. 4-ClC₆H₄, h. 4-BrC₆H₄, i. 4-OMeC₆H₄, j. 4-MeC₆H₄, k. 1-Naphth, l. 2-BrC₆H₄, m. 4-NO₂C₆H₄, n. Sin Sustituyente, o. 2-MeC₆H₄, p. 9-Anthrac, q. 2-Thiofenil, s. C₆H₁₀O

Esquema 9. Azlactonas sintetizadas a partir de aldehídos y cetonas.

5.1.1 Síntesis de *N*-benzoil- α -aminoácidos **22a-22f**.

La primera ruta emplea aminoácidos racémicos los cuales se protegen con benzoilo para obtener los compuestos **22 a-f** en altos rendimientos.

Tabla 1. Rendimientos en la síntesis de derivados de ácido hipúrico.

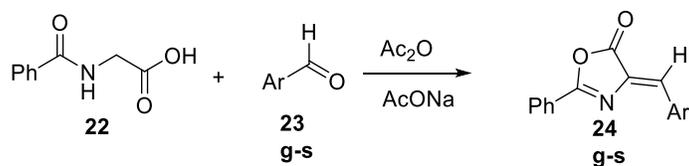


#	Ácido racémico	R(sustituyente)	Rendimiento (%)
1	22 a	Me	89
2	22 b	<i>i</i> -Pr	93
3	22 c	<i>t</i> -Bu	88
4	22 d	<i>i</i> -Bu	89
5	22 e	Ph	87
6	22 f	Bn	89

5.1.2 Síntesis general de 2-fenil-4-alkiliden-5(4*H*)-oxazolonas, **24**.

En la obtención de azlactonas insaturadas (**24g-s**) las condiciones de reacción cambian dependiendo del sustituyente, así mismo los rendimientos que se obtienen de aldehídos derivados de benzaldehído tienen rendimientos en promedio del 70% excepto cuando se está sustituido con metilo en **2** (**24o**). Las diferencias en temperatura y tiempos de reacción se pueden atribuir a los grupos funcionales que contiene la molécula. Cuando son electroattractores el aldehído es más reactivo (susceptibles de ataque al carbonilo), mientras que los otros grupos funcionales requieren un mayor aumento de la temperatura, así como de tiempos más largos por ser menos reactivos. En algunos casos se requiere bajar la temperatura para evitar la descomposición de la azlactona. Por otro lado con el sustituyente naftilo (compuesto **24k**) se disminuye considerablemente el rendimiento y con 9-antraceno no hay reacción. La reacción **12** tiene rendimientos bajos porque la ciclohexanona no es tan reactiva, cabe resaltar que se están obteniendo los isómeros *Z*.^{34, 38.}

Tabla 2. Rendimientos obtenidos de la síntesis de azlactonas insaturadas.



#	Azlactona insaturada	Ar	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	24 g	4-ClC ₆ H ₄	0.5	60	74
2	24 h	4-BrC ₆ H ₄	0.5	60	92
3	24 i	4-OMeC ₆ H ₄	5	95	69
4	24 j	4-MeC ₆ H ₄	3	95	65
5	24 k	1-Naphth	0.2	139	39
6	24 l	2-BrC ₆ H ₄	5	95	67
7	24 m	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.5h	60	90
8 ^a	24 n	H	0.7	80	32
9	24 o	2-MeC ₆ H ₄	1	60	40
10	24 p	9-Anthrac.	3	95	NR
			2	60	NR
11	24 q	2-thiofenil	1	100	74
12 ^b	24 s	C(CH ₂) ₅	3	60	21

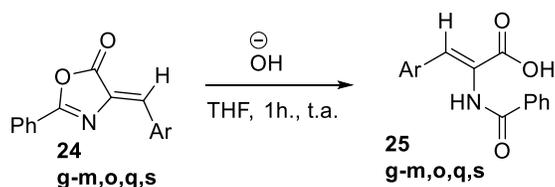
^a No se adiciono ningún aldehído o cetona.

^b Se utilizó ciclohexanona.

5.1.3 Hidrólisis de los compuestos, 24.

No está reportada la reducción directa y de hecho hay un reporte que menciona que no es posible.²⁶ Intentamos la reducción con hidrógeno y paladio y observamos que no ocurre alguna reacción. Así que seguimos con la ruta planteada originalmente que es la apertura del ácido. La hidrólisis con ácido no fue exitosa, pero la hidrólisis básica para formar el ácido correspondiente nos dio rendimientos del 90%, mientras que el compuesto **25m** formo otros subproductos. Cabe aclarar que los procedimientos indican que la azlactona debe estar disuelta en un alcohol, el inconveniente que se observó es la formación del éster como subproducto, ya que es difícil la purificación del producto de interés se hicieron pruebas con diferentes disolventes, encontrando que el THF tenía las mejores propiedades al permitir la solubilidad con una solución básica acuosa y al mismo tiempo tener en disolución la azlactona sin descomponerse o formar productos no deseados. Esto permitió tener altos rendimientos y muy pocas impurezas que habrían dificultado la purificación.

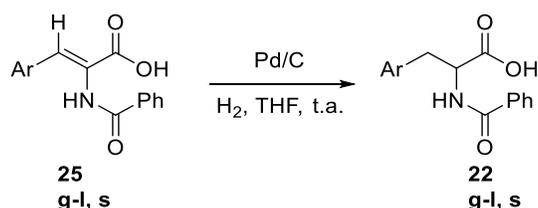
Tabla 3. Apertura de azlactonas en medio básico.



#	Ácido	Ar	Rendimiento (%)
1	25 g	4-ClC ₆ H ₄	90
2	25 h	4-BrC ₆ H ₄	90
3	25 i	4-OMeC ₆ H ₄	94
4	25 j	4-MeC ₆ H ₄	95
5	25 k	1-Naphth	98
6	25 l	2-BrC ₆ H ₄	91
7	25 m	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NR
8	25 o	2-MeC ₆ H ₄	90
9	25 q	2-thiofenil	94
10	25 s	C(CH ₂) ₅	74

5.1.4 Reducción de los 2,3-dehidro aminoácidos, 25.

Reducción con Pd/C.



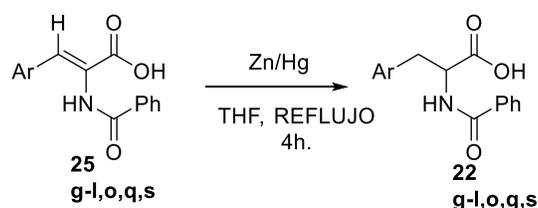
Esquema. Síntesis de ácidos racémicos usando Pd/C e H_{2(g)} en THF.

Se intentó hidrogenar el doble enlace del ácido usando un catalizador de Pd/C, con una atmosfera de H₂ sin lograr resultados consistentes. Por ello se decidió reducir el doble enlace con un protocolo descrito en la literatura con amalgama de zinc/mercurio.

Reducción con Zn/Hg.

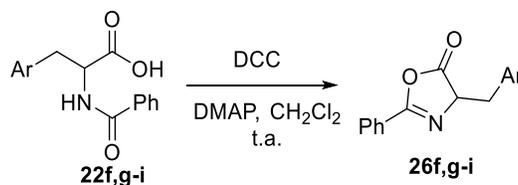
La amalgama logró reducir la mayoría de los compuestos y con buenos rendimientos, aunque el ácido con el sustituyente ciclohexilo (experimento 9) presentó el problema de reactividad y solubilidad a temperatura ambiente.

Tabla 4. Reducción de 2,3-dehidroaminoácidos con amalgama de zinc-mercurio.



#	Ácido racémico	Ar	Rendimiento (%)
1	22 g	4-C ₆ H ₄	98
2	22 h	4-BrC ₆ H ₄	94
3	22 i	4-OMeC ₆ H ₄	94
4	22 j	4-MeC ₆ H ₄	99
5	22 k	1-Naphth	96
6	22 l	2-BrC ₆ H ₄	91
7	22 o	2-MeC ₆ H ₄	88
8	22 q	2-Thiofenil	92
9	22 s	CH(CH ₂) ₅	NR

5.1.5 Síntesis de azlactonas racémicas 26, con DCC y DMAP.



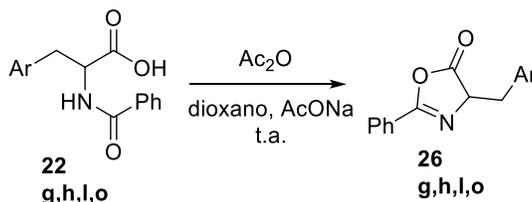
Esquema 10. Reacción para obtener la azlactona racémica usando DCC YDMAP en CH₂Cl₂

En la síntesis de azlactonas racémicas se tuvieron muchas dificultades, ya que estas moléculas son sensibles al ácido y a la humedad, regresando al ácido de partida de manera espontánea a temperatura ambiente. El primer agente para llevar a cabo la ciclación fue DCC. En escala mediana con el bencilo se pudo lograr el compuesto aunque impuro con dicitohexilurea a pesar de dos purificaciones cromatográficas. Sin embargo, al pasar a escalas pequeñas con los aminoácidos no naturales se perdían las azlactonas en las purificaciones, además de que se formaron residuos que ya no se pueden quitar por precipitación, ni columna cromatográfica.

5.1.6 Síntesis de azlactonas 26, con anhídrido acético.

Se decidió utilizar anhídrido acético donde la reacción ocurre sin la formación de productos no deseados. Sin embargo, se observó como subproducto la azlactona acetilada en el carbono 4, el cual ya no se pudo remover. Esto lo atribuimos al punto de ebullición alto del anhídrido acético el cual se tuvo que remover en rotavapor y calentar la solución. Aunado el bajo rendimiento se procedió a buscar otro agente para la formación del heterociclo.

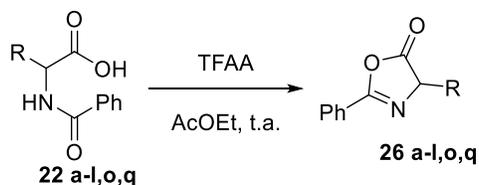
Tabla 5. Uso de anhídrido acético para la obtención de azlactonas racémicas.



#	Azlactona	Ar	Rendimiento (%)
1	26 g	4-ClC ₆ H ₄	46
2	26 h	4-BrC ₆ H ₄	32
3	26 l	2-BrC ₆ H ₄	43
4	26 o	2-MeC ₆ H ₄	75

5.1.7 Síntesis de azlactonas racémicas **26**, con TFAA.

Finalmente al utilizar anhídrido trifluoroacético (debido a que es más reactivo que el anhídrido acético), se obtuvieron mejorías muy notables en el rendimiento, además la purificación se simplificó porque simplemente con realizar lavados con disolución acuosa de bicarbonato, secado y se obtuvieron los productos puros. El único subproducto es la materia prima sin reaccionar que se pierde en los lavados con NaHCO_3 , por lo que no hay necesidad de purificar con columna cromatográfica u otro medio. En el primer experimento la azlactona **26 a** tenía un punto de ebullición muy bajo y se perdía el compuesto al tratar de quitar el disolvente en el rotavapor, también se tuvieron que repetir en varias ocasiones los experimentos ya que las azlactonas se descomponían en cuestión de horas aun guardadas en el congelador, debido a ello se usaban en el momento, y se verificaban por cromatoplaca al ser usadas.

Tabla 6. Síntesis de oxazolonas usando TFAA

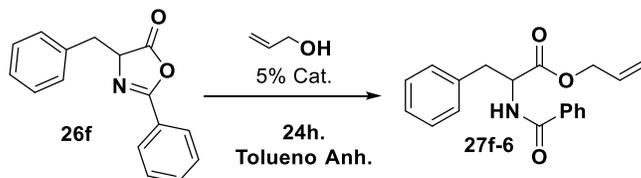
#	azlactona	Sustituyente R	Rendimiento (%)
1	26 a	Me	-
2	26 b	<i>i</i> -Pr	66
3	26 c	<i>t</i> -Bu	45
4	26 d	<i>i</i> -Bu	30
5	26 e	Ph	85
6	26 f	Bn	86
7	26 g	CH ₂ -4-ClC ₆ H ₄	21
8	26 h	CH ₂ -4-BrC ₆ H ₄	86
9	26 i	CH ₂ -4-OMeC ₆ H ₄	90
10	26 j	CH ₂ -4-MeC ₆ H ₄	84
11	26 k	CH ₂ -1-Naphth	66
12	26 l	CH ₂ -2-BrC ₆ H ₄	83
13	26 o	CH ₂ -2-MeC ₆ H ₄	93
14	26 q	CH ₂ -2-Thiopheno	52

5.2 Ésteres racémicos.

Para evaluar la estereoselectividad en la RCD se obtuvieron algunos ésteres racémicos por esterificación de Fisher, como se muestran en la tabla 8, otros compuestos racémicos se obtuvieron mediante el uso del catalizador **1** y el alcohol correspondiente.

las tioureas **7** y **8** presentan el inconveniente de descomponerse con la luz así que para efectos comparativos se emplearon las tioureas con naftilo o tetrahidronaftilo para seguir su estudio.

Tabla 8. Apertura enantioselectiva de la 4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona **26f** con diferentes tioureas y ureas en tolueno anhidro, y alcohol alílico a 20°C.



#	Tioureas y ureas	Rendimiento (%)	r.e.(<i>R</i> : <i>S</i>)
1	-	NR	---
2*	1	71	50:50
3	2	73	70:30
4	3	85	85:15
5	4	83	14:86
6	5	81	88:12
7	6	84	13:87
8	7	80	86:14
9	8	80	20:80
10	9	80	85:15
11	10	74	15:85
12	11	77	85:15
13	12	66	17:83
14	13	84	79:21
15	14	24	21:79
16	15	71	82:18
17	16	48	15:85
18	19	20	24:76
19	20	20	23:77

* Tiourea racémica

5.3.2 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4H)-ona **26f** a temperaturas variables.

Como se mencionó anteriormente se estudiarán a mayor profundidad las tioureas con naftilo. Por cuestiones de cantidad de compuesto disponible se decidió realizar la optimización de la reacción con el catalizador **5**. Al estudiar el efecto de la temperatura en la reacción no se observó algún cambio en la enantioselectividad únicamente en el rendimiento de la reacción así que se concluye que el catalizador es activo en ese intervalo de temperatura. Las reacciones se siguieron realizando a temperatura ambiente (20 °C) para mantener condiciones operacionalmente sencillas.

Tabla 9. Apertura enantioselectiva de la azlactona **26f** con tolueno anhidro usando la tiourea **5** en alcohol alílico pero variando las temperaturas del medio de reacción.

#	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	r.e. (R:S)
1	-17(48h)	90	84:16
2	3	91	87:13
3	t.a	81	88:12
4	40	95	87:13

5.3.3 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4H)-ona **26f** a concentración diferente del organocatalizador **5**.

Otro factor importante fue la cantidad de catalizador en la reacción encontrando nuevamente que no hay un efecto en la enantiodiscriminación y únicamente es afectado el rendimiento de la reacción. Esto se debe a una mayor concentración del catalizador y por lo tanto directamente una mayor velocidad de reacción.

Tabla 10. Apertura enantioselectiva de la azlactona **26f** con tolueno anhidro y alcohol alílico, usando la tiourea **5** a diferentes concentraciones a 20°C.

#	Concentración Catalizador	Rendimiento (%)	r.e. (R:S)
1	1%	14	84:16
2	2.5%	41	85:15
3	5%	80	86:14
4	10%	99	85:15

5.3.4 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4H)-ona **26f** a concentración diferente de agua.

Se estudió la cantidad de agua ya que esta normalmente afecta a la catálisis por puente de hidrógeno sobre todo en la selectividad, y se observó que no hay cambio en la selectividad únicamente disminuye el rendimiento ligeramente. Esto significa que la reacción tolera cantidades de agua apreciables sin disminuir su eficacia.

Tabla 11. Apertura enantioselectiva de la azlactona **26f** con tolueno anhidro, en alcohol alílico usando la tiourea **5** con diferentes concentraciones de agua a 20°C.

#	Eq. de Agua	Rendimiento (%)	r.e. (R:S)
1	-	94	86:14
2	1	80	86:14
3	5	77	85:15
4	10	83	86:14

5.3.5 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4H)-ona **26f** con las tioureas **17** y **18**.

Pensando en que el impedimento estérico del catalizador esté relacionado con la relación enantiómerica, se emplearon otros sustituyentes en el nitrógeno (tioureas **17** y **18**), se encontró que no hay cambios significativos en la selectividad, más que en el rendimiento de la reacción.

Tabla 12. Apertura enantioselectiva de la azlactona **26f** en tolueno anhidro y alcohol alílico con tioureas **17** y **18** a 20 °C.

#	Tiourea	Rendimiento (%)	r.e. (R:S)
1	17	43	10:90
2	18	92	13:87

5.3.6 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4H)-ona **26f** con diferentes disolventes.

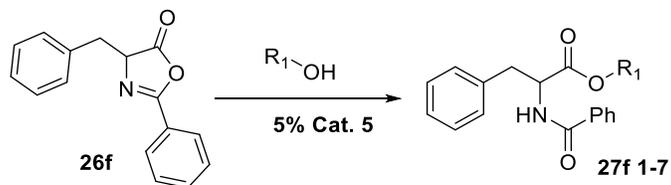
Tabla 13. Apertura enantioselectiva de la azlactona **26f** con diferentes disolventes usando la tiourea **5** y alcohol alílico a 20°C.

#	Disolvente	Rendimiento (%)	r.e. (R:S)
1	Tolueno	80	86:14
2	Dicloroetano	78	86:14
3	Benceno	82	85:15
4	Cloroformo	74	85:15
5	DMF	50	84:16
6	AcOEt	18	86:14
7	THF	Trazas	-

Se buscó optimizar el resultado obtenido en la RCD con otras variables, primero con otros disolventes, encontrando que disolventes polares disminuyen el rendimiento de la reacción y los mejores resultados son en tolueno o benceno (tabla 13). Con otros alcoholes se encontró que es muy sensible a los efectos estéricos ya que con isopropanol o terbutanol no hubo reacción y con fenol tampoco. Es así que los mejores resultados se obtuvieron con alcoholes alílico y bencílico (Tabla 14), como el alcohol bencílico daba mejor rendimiento y aumentaba la cantidad de producto (mayor aumento de peso molecular), se continuaron los estudios con alcohol bencílico. Estos alcoholes tienen la particularidad de tener dobles enlaces en posición β con respecto del hidróxilo por lo que deben tener algún tipo interacción π que ayuda a mejorar el rendimiento y la selectividad.

5.3.7 Apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona con diferentes alcoholes.

Tabla 14. Apertura enantioselectiva de la azlactona **26f** en tolueno anhidro usando la tiourea **5** y con distintos alcoholes a 20 °C.



#	Alcohol	Ester	Rendimiento (%)	r.e. (R:S)
1	Metanol	27f-1	71	81:19
2	Etanol	27f-2	50	48:52
3	Isopropanol	27f-3	6	ND
4	Terbutanol	27f-4	trazas	ND
5	Bencílico	27f-5	90	85:15
6	Alílico	27f-6	80	86:14
7	Fenol	27f-7	49	58:42

5.3.8 Apertura enantioselectiva de las azlactonas 26 a-q, en condiciones optimizadas y alcohol bencílico.

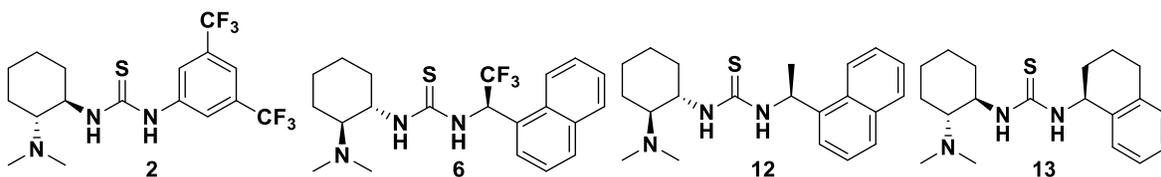
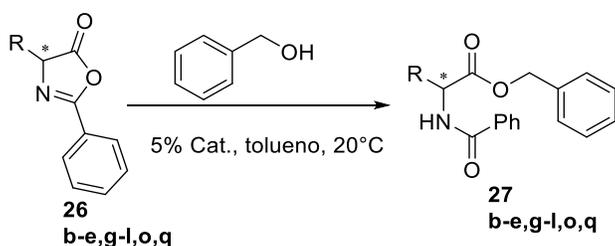


Figura 14. Organocatalizadores seleccionados para la RCD de diversas azlactonas.

Para la RCD con diferentes azlactonas se probó de manera conjunta con la tiourea quiral de Takemoto **2** para tener un control sobre una tiourea ya reportada y las tioureas **6** y **12** para comparar el efecto del trifluorometilo vs metilo y por último con la tiourea **13** ya que fue muy selectiva en la reacción de Michael. Analizando globalmente los resultados obtenidos se observa que la tiourea **6** tiene los mejores rendimientos, pero en todos los demás casos se conserva la misma tendencia por lo que el grupo trifluorometilo incrementa la velocidad de reacción pero no tiene influencia sobre la selectividad, ya que al observar la relación enantiomérica, las tioureas **6**, **12** tienen enantioinducción semejante. Se encontró que sustituyentes sin anillos aromáticos la reacción no es eficiente al igual si el fenilo está directamente unido al estereocentro.

Tabla 15. Resolución cinética dinámica de azlactonas por tioureas seleccionadas.



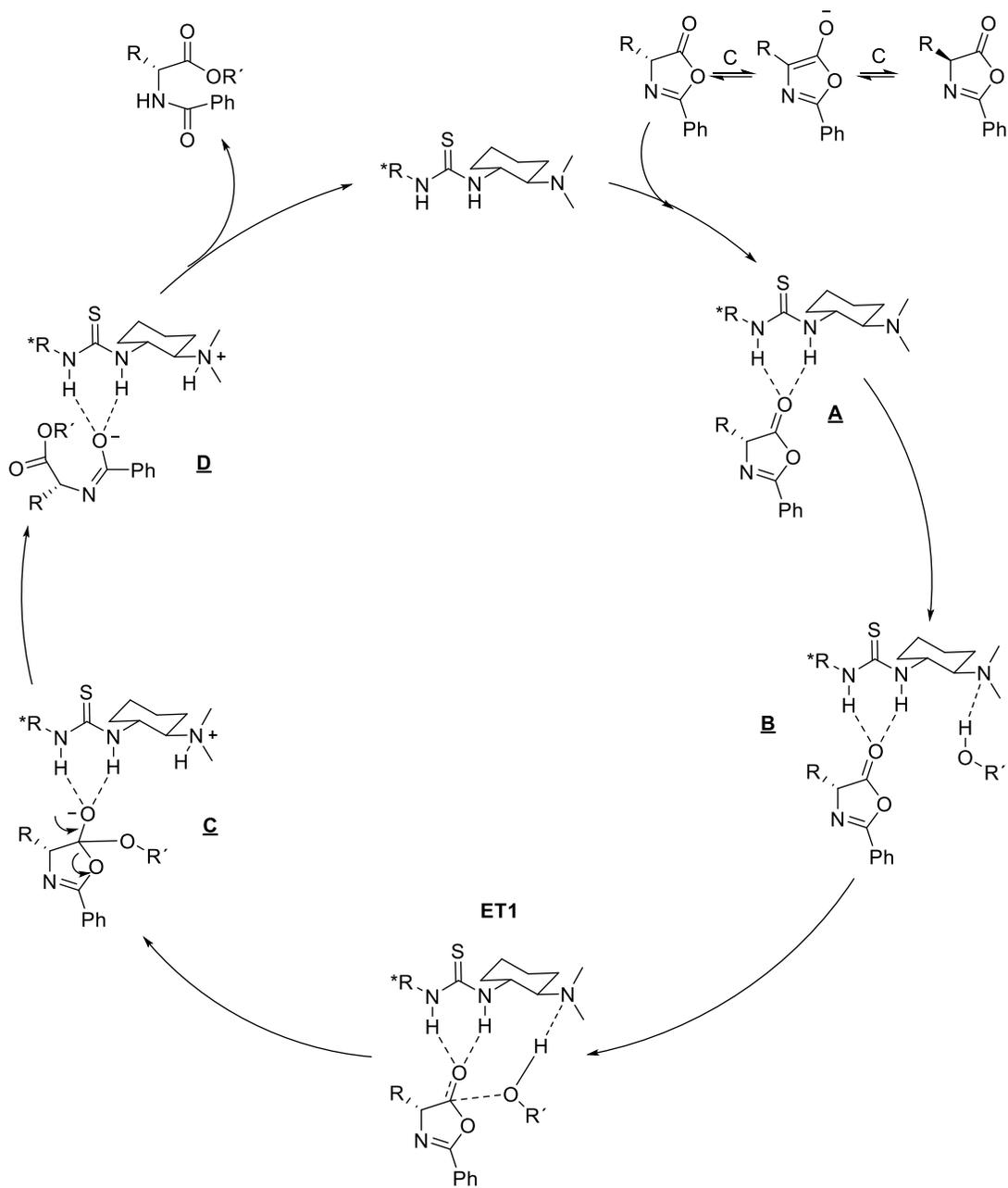
R	Ester	2 ^a	6 ^a	12 ^a	13 ^a
	27 b	66, 50:50	74, 49:51	67, 50:50	71, 50:50
	27 c	14, 71:29	12, 23:72	44, 8:92 ^b	22, 48:52
	27 d	20, 79:21	20, 33:67	19, 31:69	20, 97:3
	27 e	34, 51:49	50, 51:49	31, 51:39	18, 52:48
	27 g	77, 79:21	74, 19:81	79, 25:75	77, 88:12
	27 h	71, 78:22	80, 21:79	69, 25:75	70, 88:12
	27 i	63, 63:37	90, 24:76	77, 25:75	61, 77:23
	27 j	75, 62:38	99, 23:77	83, 28:72	80, 79:21
	27 k	83, 48:52	82, 25:75	74, 29:71	77, 65:35
	27 l	81, 62:38	83, 28:72	79, 32:68	74, 70:30
	27 o	56, 66:34	83, 22:78	23, 30:70	27, 74:26
	27 q	45, 72:28	76, 12:88	77, 16:84	31, 68:32

^a Reacción con el catalizador que indica el número, reporta el rendimiento y relación enantiomérica (*R*:*S*). ^b Reacción con otro lote de azlactona.

5.4 Discusión del mecanismo de reacción de la RCD de azlactonas por tioureas Bifuncionales.

En el esquema 10 se muestra el ciclo catalítico de la reacción.

La oxazolona está en un proceso de racemización continua debido al carácter básico del catalizador. En el ciclo catalítico solo entra un enantiómero de la oxazolona y forma el aducto supramolecular **A** con la tiourea. El grupo amino que está en frente forma un puente de hidrógeno con el alcohol formando el agregado termolecular **B**. Se tiene un estado de transición **ET1** para formar el enlace C-C y conduce al intermediario **C**. Posteriormente se regenera carbonilo expulsando la amida desprotonada **D** la cual se libera tomando el hidrógeno del amonio y tautomeriza al producto.



Esquema 10. Ciclo catalítico de la tiourea en la RCD de azlactonas.²⁸

Para explicar la enantioselectividad observada tomamos en cuenta dos factores:

(1) La orientación de la oxazolona en el intermediario **A** se basa en observaciones de Berkessel por NOESY de este aducto con el catalizador de Takemoto el cual encuentra un efecto nOe entre el arilo y el CH del estereocentro²⁷.

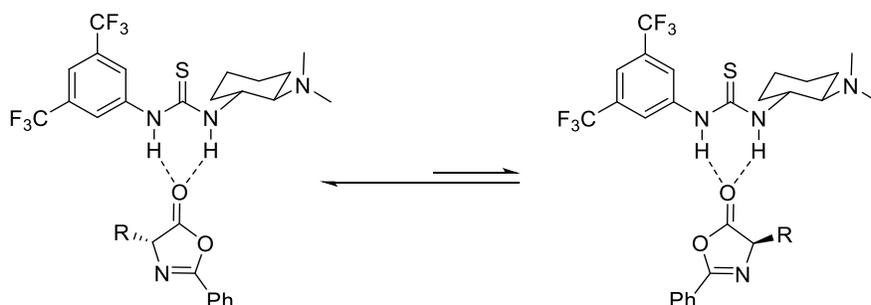


Figura 15. Reconocimiento de la tiourea hacia la azlactona donde se da preferentemente uno más rápido que el otro.

(2) Los Intermediarios B que conducirían a cada enantiómero tienen diferente estabilidad. Con la diamina (*R,R*) se tiene el intermediario B_R que conduce al enantiómero (*R*) y el intermediario B_S que conduce a su enantiómero. En el aducto B_S el alcohol que se aproxima por enfrente choca con el bencilo (que también apunta hacia enfrente) de la oxazolona lo cual hace que proceda en menor proporción.

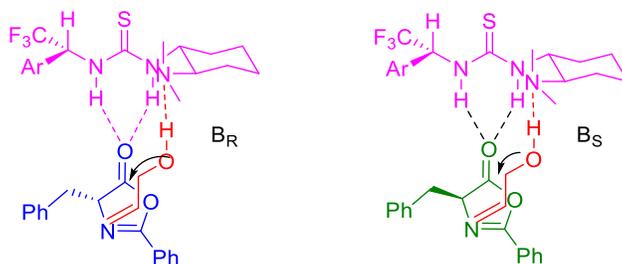


Figura 16. Intermediarios en la RCD, de color morado se encuentra la tiourea formando puentes de H con la azlactona, así como un puente de H con el alcohol alílico (color rojo).

6 Conclusiones.

- La RCD no ocurre si no hay catalizador para efectuar esta reacción.
- Hay una mayor actividad catalítica de las nuevas tioureas que la de Takemoto, así como de las ureas **19** y **20**.
- Los mejores disolventes para llevar a cabo la reacción son en tolueno y benceno.
- El agua y la concentración del catalizador no afecta la selectividad pero si el rendimiento.
- Los alcoholes primarios llevan a cabo la reacción, pero se tienen mejores rendimientos con alcoholes primarios β insaturados.
- La temperatura no parece afectar de manera significativa el rendimiento ni la selectividad de la reacción.
- El que exista impedimento estérico en el sitio básico de la tiourea no hace más selectiva la RCD.
- En la RCD de azlactonas el grupo trifluorometilo incrementa la velocidad de reacción pero no interviene en la selectividad.
- En los experimentos realizados la configuración del estereocentro “adicional” de la tiourea no es determinante para la selectividad de la reacción.
- Se sintetizaron 9 compuestos nuevos (**26l** y **27g-l,o,q**) puesto que no se encontró registro en bases de datos como scifinder y reaxys.
- Se mejoró la síntesis de azlactonas racémicas al usar anhídrido trifluoroacético, ya que se mejora el rendimiento y su purificación se hace menos costosa.
- Las azlactonas racémicas se descomponen con facilidad por lo que se deben usar al momento.
- Se obtuvieron rendimientos del 90-98% en la apertura de azlactonas insaturadas con muy buena pureza al usar THF como disolvente.
- La síntesis de los compuestos **22 g-l,o,q,s** solo fue posible al usar amalgama de Zn/Hg, y sus rendimientos fueron del 88-98% con buena pureza.

7 Parte Experimental.

Todos los reactivos utilizados se obtuvieron de Sigma- Aldrich.

La purificación de los compuestos 27 b-e, g-l.o.q, 27f1-7 se llevó a cabo mediante cromatografía *flash* con gel de sílice 60(0.4-0.63mm, 230-400 mesh), utilizando disolventes grado técnico y el monitoreo de las reacciones se hizo por cromatografía en capa fina sobre cromatofolios de gel de sílice F254 utilizando luz UV de 254 y 366 nm como revelador.

El punto de fusión de los compuestos se determinó en un aparato Fisher-jones y no están corregidos los datos.

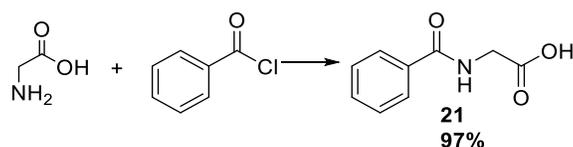
Los espectros de RMN ^1H Y ^{13}C fueron obtenidos a 300 y 75 Mhz, respectivamente, en equipos Varian Inova (300Mhz), Bruker Avance o Jeol Eclipse (300Mhz). En la determinación se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO_{d6}) como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

El análisis de espectrometría de masas por impacto electrónico a 70eV se llevó a cabo en equipos JEOL JMS-SX 102a o Jeol-AX505HA. Para el análisis mediante DART se utilizó el equipo JEOL modelo the accuTOF, JMS-T100LC usando gas helio en estado triplete.

El análisis de cromatografía por HPLC se realizó en un cromatógrafo de líquidos Waters 1525 con un detector UV-Vis Waters 2487 Dual y una columna CHIRALCEL OJ 250x 4.6mm, la longitud de onda de los cromatogramas 220nm.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un equipo FT-IR marca Bruker modelo tensor 27, las muestras fueron preparadas en pastillas de KBr.

7.1 Síntesis de ácido hipúrico, 21.

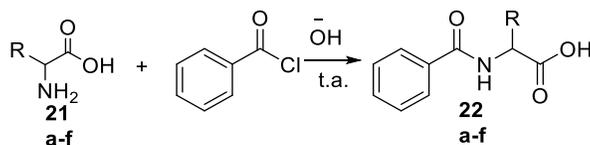


Se preparó una disolución de 40 g (0.53 mol) de glicina en 400 ml de una solución de NaOH al 10%. Se adicionó 103 ml (0.74 mol, 1.4 eq.) de cloruro de benzoilo en pequeñas porciones, agitando vigorosamente. Terminada la adición, se adiciono 250 g de hielo y después gota a gota HCl concentrado hasta obtener un pH entre 2 y 3. Se dejó en el refrigerador 30 minutos durante los cuales el producto crudo precipitó y se filtró, se recrystalizó de etanol-agua 1:1, y posteriormente se filtró. Se llevó a cabo una trituration del sólido con éter y finalmente se secó a alto vacío a 60 °C, obteniendo 92 g (97% rend.) de un sólido blanco con p.f. =190-191 °C.

21. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ = 7.86 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 4.10 (s, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ = 173.11, 170.48,

135.12, 132.86, 129.55, 128.36, 42.26. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3337, 068, 2936, 1740, 1685, 1601, 1552, 1488, 1415, 1394, 1298, 1177, 1076, 1026, 998, 940, 846, 804, 720, 691, 659, 628, 542, 433$. EM (IE, 70eV): $m/z (\%) = 180 (2) [M^{+}+1], 161 (3), 134 (20), 122 (7), 105 (100), 77 (39), 51 (7)$.

7.1.1 Procedimiento general para la síntesis de N-benzoil- α -aminoácidos **22a-22f**.



Sustituyente R= **a.** Me **b.** *i*-Pr, **c.** *t*-Bu, **d.** *i*-Bu, **e.** Ph, **f.** Bn.

En un matraz Erlenmeyer de 100 ml se disolvió el aminoácido correspondiente (**22 a-f**) (70 mmol, 1 eq) en 50 ml de NaOH 10%. Enseguida se adicionó en porciones 11 mL (77 mmol, 1.1 equiv.) de cloruro de benzoilo con agitación vigorosa y se dejó reaccionar por 6 h. Enseguida se añadió hielo (50 g) y se acidificó con HCl concentrado hasta $\text{pH} \leq 2$. El sólido formado se filtró a vacío, se disolvió en THF y se le añadió Na_2SO_4 , se filtró y se añadió a hexano, el sólido se filtró y se secó a vacío.^{25, 29}

22 a. Sólido blanco con un 89% de rendimiento. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.86$ (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 176.28, 170.07, 135.29, 132.76, 129.48, 128.45, 49.96, 17.54$. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3366, 3067, 2879, 2818, 2672, 2548, 1786, 1680, 1622, 1577, 1543, 1450, 1418, 1323, 1287, 1210, 1179, 1121, 1070, 926, 891, 804, 703, 664, 627, 606, 547, 438, 403$. DART (positivo): $m/z (\%) = 194 (100) [M^{+}+1], 123 (43), 105 (15)$.

22 b. Sólido blanco con un 89% de rendimiento. p. f.: 95-99°C. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.84$ (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.37 – 2.20 (m, 1H), 1.05 (m, $J = 6.8$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 174.95, 170.66, 135.56, 132.76, 129.53, 128.50, 59.84, 31.77, 19.70, 18.86$. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3363, 3063, 2962, 933, 2876, 2665, 2559, 1723, 1683, 1623, 1576, 1535, 1491, 1414, 1354, 1289, 1268, 1206, 1182, 1156, 1125, 1040, 908, 802, 704, 685, 636, 612, 548, 512, 424$. DART (positivo): $m/z (\%) = 222 (100) [M^{+}+1], 204 (5), 176 (69), 123 (44)$.

22 c. Sólido blanco con un 87% de rendimiento. p. f.: 164 – 165 °C. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.87 - 7.77$ (m, 2H), 7.61 – 7.40 (m, 3H), 4.56 (s, 1H), 1.11 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): $\delta = 174.26, 170.50, 135.62, 132.79, 129.57, 128.48, 62.37, 35.35, 27.30$. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3361, 3066, 2966, 2904, 2870, 2693$,

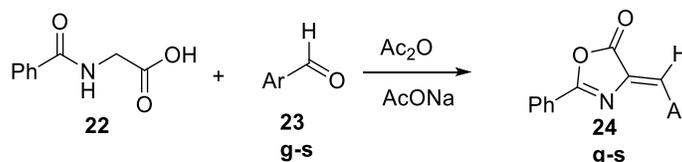
2579, 2359, 1719, 1620, 1537, 1491. 1420, 1368, 1333, 1301, 1215, 1173, 1085, 960, 921, 847, 797, 703, 686, 595, 477, 417. DART (positivo): m/z (%) = 236 (100) [M⁺+1], 218 (11).

22 d. Sólido blanco con un 88% de rendimiento. p. f.: 115 – 117 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-_{d6}): δ = 12.90 (a, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 1.86 – 1.53 (m, 3H), 0.90 (d, J = 12.4, 6.3 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-_{d6}): δ = 174.22, 167.32, 132.83, 130.78, 129.26, 128.54, 50.87, 24.56, 22.94, 21.16. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3068, 2949, 2871, 2824, 2662, 2604, 2550, 2362, 1676, 1579, 1451, 1419, 1322, 1287, 1181, 1126, 1070, 1024, 929, 805, 702, 664, 545, 430. DART (positivo): m/z (%) = 236 (100) [M⁺+1], 123 (18).

22 e. Sólido blanco con un 88% de rendimiento. p. f.: 177 – 178 °C. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.56 – 7.29 (m, 8H), 5.69 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ = 173.74, 169.91, 138.08, 135.15, 132.87, 129.77, 129.51, 129.36, 128.96, 128.59, 58.63. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3314, 3061, 2837, 2653, 1699, 1636, 1528, 1492, 1416, 1349, 1288, 1224, 1189, 935, 801, 719, 692, 668, 630, 536, 481, 404. DART (positivo): m/z (%) = 256 (100) [M⁺+1], 238 (3), 210 (8), 106 (5).

22 f. Sólido blanco con un 93% de rendimiento. p. f.: 125 - 128 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-_{d6}): δ = 12.37 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.58 – 7.17 (m, 8H), 4.84 – 4.54 (m, 1H), 3.36 – 2.98 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-_{d6}): = 173.20, 166.39, 138.27, 133.95, 131.36, 129.09, 128.24, 128.18, 127.38, 126.35, 54.29, 36.27. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3324, 2825, 2482, 1715, 1606, 1571, 1535, 1491, 1438, 1325, 1265, 1226, 1188, 1100, 1026, 968, 930, 755, 722, 698, 667, 599, 552, 495, 479, 425. DART (positivo): m/z (%) = 270 (100) [M⁺+1].

7.2 Síntesis general de 2-fenil-4-alkiliden-5(4H)-oxazolonas, 24.



Sustituyente R= **g.** CH-4-ClC₆H₄, **h.** CH-4-BrC₆H₄, **i.** CH-4-OMeC₆H₄, **j.** CH-4-MeC₆H₄, **k.** CH-1-Naphth, **l.** CH-2-BrC₆H₄, **m.** CH-4-NO₂C₆H₄, **n.** Sin Sustituyente, **o.** CH-2-MeC₆H₄, **p.** CH-9-Anthrac, **q.** CH-2-Thiofenil, **s.** C₆H₁₀O.

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvieron 5g (27.9 mmol, 1.2 eq.) de ácido hipúrico, 23.2 mmol (1 eq.) del aldehído, 0.46 g (5.6 mmol, 0.24 eq.) de acetato de sodio en 8.2 ml (84 mmol, 3.6 eq.) de anhídrido acético, se calentó en baño de aceite con agitación vigorosa a la temperatura y tiempo indicados en la tabla 2, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 20 ml de una mezcla de etanol-agua 1:1, se agitó 1 h. Se filtró el sólido resultante y se lavó con 30 ml de mezcla EtOH-agua

(1:1). Se disolvió el sólido en diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente.³⁰⁻³⁷

7.2.1 Síntesis de azlactona 24k

Se preparó una disolución de 1-naftaldehído con THF 0.64 M, y a esta se añadió el ácido hipúrico, anhídrido acético y acetato de sodio, se dejó a reflujo por 12 min, se dejó enfriar, evaporar THF y añadir mezcla de etanol-agua, dejar toda la noche en agitación, filtrar, lavar y secar conforme se ha indicado.

24 g. Sólido amarillo con un 79% de rendimiento. p. f.: 191 - 193 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 – 8.09 (m, 4H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.47, 164.01, 137.40, 133.75, 133.68, 133.64, 132.14, 130.12, 129.36, 129.12, 128.57, 125.55. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3087, 3062, 3041, 1791, 1766, 1651, 1584, 1553, 1484, 1447, 1406, 1359, 1322, 1298, 1232, 1157, 1090, 1068, 979, 885, 862, 823, 776, 690, 620, 593, 554, 487, 459, 438. DART (positivo): *m/z* (%) = 284 (100) [M⁺+1].

24 h. Sólido amarillo con un 86% de rendimiento. p. f.: 202 - 204 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + DMSO-*d*₆): δ 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (s, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67 – 7.38 (m, 5H), 7.07 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + DMSO-*d*₆): δ = 166.58, 163.27, 133.17, 133.13, 131.84, 131.60, 129.41, 128.51, 127.83, 125.21, 124.73. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3085, 3039, 2044, 1790, 1766, 1649, 1581, 1555, 1483, 1448, 1402, 1360, 1324, 1299, 1232, 1157, 1102, 1068, 1000, 979, 892, 860, 820, 776, 691, 666, 580, 554, 484, 437. DART (positivo): *m/z* (%) = 329 (100) [M⁺+1].

24 i. Sólido amarillo con un 64% de rendimiento. p. f.: 157 - 158 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 – 8.11 (m, 4H), 7.63 – 7.46 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.07, 162.56, 162.31, 134.70, 133.08, 131.98, 131.23, 128.99, 128.25, 126.69, 125.97, 114.63, 55.56. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3015, 2936, 2842, 1785, 1766, 1650, 1595, 1553, 1509, 1446, 1428, 1308, 1262, 1158, 1100, 1027, 980, 887, 860, 829, 769, 691, 626, 546, 508, 448, 411. DART (positivo): *m/z* (%) = 280 (100) [M⁺+1].

24 j. Sólido amarillo con un 65% de rendimiento. p. f.: 139 - 140 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 – 8.16 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.73 – 7.48 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 2.44 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.88, 163.09, 142.20, 133.26, 132.64, 132.53, 132.12, 131.01, 129.83, 129.00, 128.37, 125.83, 21.90. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3039, 2914, 2852, 1789, 1767, 1649, 1602, 1555, 1488, 1446, 1416, 1361, 1321, 1295, 1236, 1157, 1102, 1066, 979, 887, 860, 815, 772, 689, 613, 555, 512, 486, 438, 417. DART (positivo): *m/z* (%) = 264 (100) [M⁺+1].

24 k. Sólido amarillo con un 41% de rendimiento. p. f.: 165 - 166 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.99 – 7.86 (m, 2H), 7.69 – 7.49 (m, 6H). RMN ¹³C (75 MHz,

CDCl₃): δ = 167.81, 164.18, 133.99, 133.79, 133.51, 132.55, 132.13, 132.03, 129.40, 129.24, 129.07, 128.55, 127.56, 127.07, 126.35, 125.86, 125.72, 122.89. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3059, 1784, 1638, 1568, 1546, 1510, 1486, 1446, 1321, 1294, 1244, 1216, 1164, 1111, 1091, 1066, 1019, 974, 870, 796, 769, 694, 678, 641, 577, 497, 428, 404. DART (positivo): m/z (%) = 300 (100) [M⁺+1].

24 l. Sólido amarillo con un 71% de rendimiento. p. f.: 153 - 154 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.88 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 2H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.22, 164.62, 134.67, 133.79, 133.62, 133.47, 133.12, 132.06, 129.23, 129.11, 128.64, 127.86, 127.53, 125.46. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3054, 1792, 1649, 1583, 1552, 1488, 1445, 1432, 1367, 1325, 1290, 1229, 1165, 1110, 1068, 1049, 1022, 983, 888, 862, 756, 691, 559, 439, 416. DART (positivo): m/z (%) = 329 (96) [M⁺+1], 327 (100), 280 (17).

24 m. Sólido amarillo con un 89% de rendimiento. p. f.: 242 - 245 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-_{d6}): δ = 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 – 7.42 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-_{d6}): δ = 166.19, 166.03, 147.00, 140.86, 133.32, 132.08, 130.81, 130.60, 129.32, 128.58, 127.86, 123.68. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3103, 3069, 3045, 2922, 2850, 1795, 1654, 1597, 1555, 1516, 1486, 1451, 1413, 1341, 1324, 1294, 1224, 1161, 1107, 1069, 980, 888, 864, 823, 771, 746, 682, 587, 551, 523, 477, 450, 428. DART (positivo): m/z (%) = 295 (100) [M⁺+1].

24 n. Sólido amarillo con 44% de rendimiento. p. f.: 98 - 99 °C. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3093, 3049, 2813, 2726, 2671, 2550, 1677, 1590, 1491, 1422, 1320, 1297, 1280, 1175, 1127, 1090, 1013, 927, 850, 808, 759, 681, 628, 546, 521, 471.

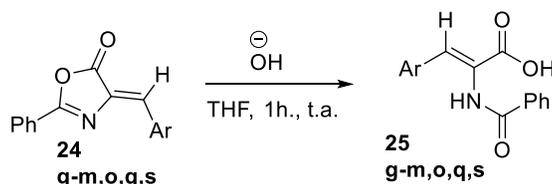
24 o. Sólido amarillo con un 43% de rendimiento. p. f.: 138 – 140 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.94 – 8.70 (m, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.91, 163.80, 140.06, 133.42, 133.27, 132.31, 132.15, 131.30, 130.81, 129.03, 128.62, 128.48, 126.67, 125.73, 20.15. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3059, 1789, 1771, 1644, 1595, 1551, 1485, 1446, 1324, 1293, 1233, 1196, 1164, 1095, 1067, 976, 889, 857, 766, 692, 579, 560, 508, 451, 421. DART (positivo): m/z (%) = 264 (100) [M⁺+1].

24 q. Sólido amarillo con un 73% de rendimiento. p. f.: 179 – 180 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 5H), 7.17 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.01, 162.54, 137.73, 135.44, 135.05, 133.25, 130.99, 129.01, 128.37, 128.02, 125.69, 124.91. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3068, 3035, 1789, 1769, 1640, 1598, 1554, 1490, 1450, 1414, 1327, 1294, 1248, 1234, 1165, 1152, 1097, 1049, 979, 914, 888, 855, 771, 756, 720, 694, 683, 580, 565, 480, 429. DART (positivo): m/z (%) = 256 (100) [M⁺+1].

24 s. Sólido amarillo con un 21% de rendimiento. p. f.: 139 – 140 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.69 – 7.31 (m, 3H), 3.18 – 2.91 (m, 2H),

2.89 – 2.71 (m, 2H), 1.91 – 1.52 (m, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 165.85, 161.62, 159.33, 132.46, 129.15, 128.87, 127.72, 126.28, 32.16, 29.13, 28.38, 28.27, 26.09. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 2936, 2860, 1774, 1748, 1654, 1596, 1569, 1486, 1445, 1319, 1286, 1253, 1166, 1129, 1096, 1070, 1014, 976, 912, 881, 775, 700, 648, 544, 508, 469, 425. DART (positivo): m/z (%) = 242 (100) [$\text{M}^+ + 1$], 117 (9).

7.3 Procedimiento general para la hidrólisis de los compuestos 24.



Sustituyente R= **g.** CH-4- ClC_6H_4 , **h.** CH-4- BrC_6H_4 , **i.** CH-4- OMeC_6H_4 , **j.** CH-4- MeC_6H_4 , **k.** CH-1-Naphth, **l.** CH-2- BrC_6H_4 , **m.** CH-4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, **o.** CH-2- MeC_6H_4 , **q.** CH-2-Thiofenil, **s.** C_6H_{10} .

Se disolvió 1.21 mmol de la azlactona en 40.6 ml de THF, una vez disuelta o parcialmente disuelta se añadió 10 ml de una disolución de NaOH 1.5 M y se agitó una hora. Se evaporó el THF y se añadió HCl (1M) hasta tener pH =3. Se agitó una hora durante el cual se formó un sólido. Se filtró el sólido se lavó con agua y se dejó la noche en vacío para eliminar el agua.^{38,39}

25g. Sólido blanco con un 91% de rendimiento. p. f.: 212 - 213 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 9.94 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.82 – 7.31 (m, 8H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 166.21, 166.03, 133.72, 133.46, 132.75, 131.84 (x2), 131.36, 128.62, 128.47, 128.08, 127.71. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3231, 2842, 2629, 1694, 1641, 1507, 1475, 1429, 1311, 1263, 1207, 1154, 1089, 1009, 911, 842, 816, 756, 735, 706, 688, 574, 529, 461. DART (positivo): m/z (%) = 302 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

25 h. Sólido blanco con un 91% de rendimiento. p. f.: 217 - 218 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 9.93 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 5H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 166.21, 166.03, 133.72, 133.46, 132.75, 131.84 (x2), 131.36, 128.62, 128.47, 128.08, 127.71. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3224, 2978, 2844, 2668, 2573, 1693, 1643, 1583, 1504, 1474, 1432, 1312, 1278, 1206, 1182, 1153, 101, 1005, 913, 810, 735, 693, 644, 588, 527, 460, 430, 398, 352. DART (positivo): m/z (%) = 347 (97) [$\text{M}^+ + 1$], 345 (100).

25i. Sólido blanco con un 84% de rendimiento. p. f.: 224 - 226 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 12.58 (a, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.74 – 7.49 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 166.55, 165.94, 160.17, 133.70, 133.43, 131.65 (x2), 128.45, 127.65, 126.21, 124.99, 114.11, 55.24. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3238, 2973, 2911, 2840, 2628, 2572, 1691, 1646, 1605, 1575, 1504, 1575, 1504, 1481, 1431, 1319, 1275, 1253,

1176, 1117, 1027, 914, 822, 735, 717, 689, 590, 535, 484, 412. DART (positivo): m/z (%) = 298 (100) [M⁺+1].

25j. Sólido blanco con un 95% de rendimiento. p. f.: 221 - 222 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.69 (a, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.66 – 7.47 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.46, 165.94, 139.20, 133.65, 133.29, 131.75, 130.98, 129.80, 129.19, 128.47, 127.66, 126.54, 20.94. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3258, 2914, 2853, 2627, 2508, 1791, 1694, 1640, 1604, 1507, 1480, 1425, 1319, 1294, 1259, 1185, 1155, 1070, 981, 905, 862, 811, 728, 689, 580, 530, 464, 418. DART (positivo): m/z (%) = 282 (100) [M⁺+1].

25k. Sólido blanco con un 85% de rendimiento. p. f.: 214 - 216 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.95 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.07 – 7.81 (m, 6H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.34, 166.23, 133.56, 133.21, 131.77, 131.04, 130.87, 129.89, 129.82, 129.10, 128.58, 128.39, 127.71, 126.70, 126.58, 126.21, 125.50, 124.14. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3224, 3059, 2997, 2820, 2635, 2531, 1686, 1643, 1577, 1512, 1480, 1438, 1339, 1280, 1210, 1152, 1112, 921, 861, 797, 771, 713, 692, 616, 581, 476, 437, 410. DART (positivo): m/z (%) = 318 (98) [M⁺+1].

25l. Sólido blanco con un 91% de rendimiento. p. f.: 215 - 217 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.93 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.76 – 7.42 (m, 6H), 7.39 – 7.22 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.26, 166.04, 133.87, 133.36, 132.80, 131.94, 130.75, 130.57, 129.94, 129.53, 128.50, 127.75, 124.27. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3307, 3067, 2838, 2625, 2520, 1689, 1654, 1601, 1580, 1505, 1472, 1432, 1296, 1270, 1211, 1140, 1047, 1026, 930, 879, 842, 800, 756, 737, 706, 684, 662, 636, 608, 572, 480, 435, 404, 378. DART (positivo): m/z (%) = 347 (98) [M⁺+1], 345 (100), 266 (69), 105 (12).

25 o. Sólido blanco con un 90% de rendimiento. p. f.: 223 - 224 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.80 (a, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.40 (m, 5H), 7.30 – 7.07 (m, 3H), 2.33 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.29, 166.17, 137.05, 133.60, 133.00, 131.69, 131.23, 130.14, 128.76, 128.37, 128.29, 128.07, 127.64, 125.72, 19.62. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3306, 2794, 2627, 2526, 1686, 1653, 1601, 1507, 1474, 1433, 1299, 1275, 1228, 1141, 1096, 1028, 955, 932, 844, 788, 766, 748, 726, 706, 684, 637, 612, 583, 481, 441. DART (positivo): m/z (%) = 282 (100) [M⁺+1].

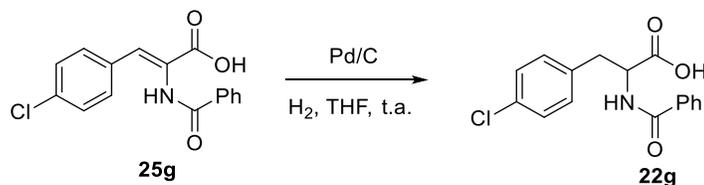
25q Sólido blanco con un 96% de rendimiento. p. f.: 239 - 240 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.72 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.25, 166.00, 136.51, 133.78, 133.54, 131.83, 131.49, 129.62, 128.52, 127.78, 127.13, 124.01. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3191, 3104, 2947, 2662, 2595, 2520, 1690, 1655, 1631, 1509, 1481, 1432, 1413, 1339, 1289,

1267, 1236, 1210, 1141, 1050, 941, 855, 798, 708, 690, 610, 572, 522, 493, 450.
DART (positivo): m/z (%) = 274 (100) [M++1], 151 (12).

25s. Sólido blanco con un 74% de rendimiento, p.f. 237-237 °C. Este compuesto tuvo la problemática que no se disolvía en CDCl₃, DMSO o acetona, por lo que no se pudo obtener su espectro de RMN¹H o ¹³C.

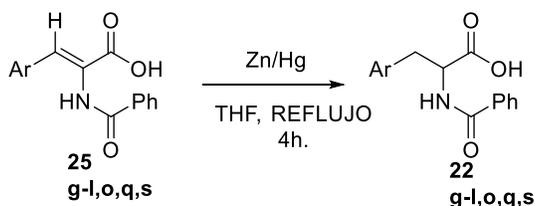
7.4 Procedimiento general para la reducción de los 2,3-dehidro aminoácidos **25**.

7.4.1 Hidrogenación del compuesto **25g** con Pd/C.



Se disolvió 2.32 mmol del ácido **25g** en 30 ml de THF, se añadió 0.5 ml de ácido acético y 0.07 g de Pd/C (10%). Se purgó con hidrógeno y se agitó por 4 h. Se filtró sobre celita y se lavó la celita con THF y AcOEt. Se concentró obteniendo el ácido **22g**.

7.4.2 Procedimiento general para la reducción del alqueno **25**.



Sustituyente R= **g.** CH₂-4-ClC₆H₄, **h.** CH₂-4-BrC₆H₄, **i.** CH₂-4-OMeC₆H₄, **j.** CH₂-4-MeC₆H₄, **k.** CH₂-1-Naphth, **l.** CH₂-2-BrC₆H₄, **o.** CH₂-2-MeC₆H₄, **q.** CH₂-2-Thiofenil, **s.** C₆H₁₀.

Se disolvió 11.5 mmol del ácido **24** en 57 ml de THF, se añadió 97 ml de HCl 3 N, se calentó a reflujo, y cuando se inició la ebullición se adiciono cuidadosamente 11.48 g de amalgama Zn/Hg en pequeñas porciones (se proyecta la disolución al añadir la amalgama), se dejó en reflujo 3 horas y se filtró en caliente para quitar la amalgama. Se evaporó el THF en rotavapor y después de dejar en el refrigerador toda una noche, la disolución acuosa se filtró el sólido, se dejó en vacío toda la noche. El sólido se suspendió en 100 ml de diclorometano y se agitó una noche. Se filtró nuevamente el sólido y finalmente se secó en estufa por 5 min.⁴⁰

7.4.3 Síntesis de amalgama de Zn/Hg.

Disolver 10 g de cloruro de mercurio II en 5 ml de HCl concentrado y se agregó 150 ml de agua destilada. Se añadió en una porción 50 g de zinc metálico en polvo

(previamente se le ha quitado el óxido al dejarlo reaccionar con HCl al 10% y no dejar que toque el aire) y se agito 15 min. Se filtró el sólido (la amalgama) con 250 ml de agua destilada, después con 100 ml de etanol y finalmente se lavó con 100 ml de hexano.

Como precaución para almacenar la amalgama esta se guardó en un recipiente tapado con hexano cuidando de que haya el menor contacto con el aire y cuidar que la amalgama siempre se encuentre cubierta de hexano.⁴¹

22g. Sólido blanco con 80% de rendimiento. p. f.: 165 - 168 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.74 (a, 1H), 8.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.59 – 7.40 (m, 5H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.82 – 4.46 (m, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.92, 166.37, 137.63, 133.85, 131.34, 131.01, 128.25, 127.30, 119.54, 53.86, 35.62. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3292, 3272, 3062, 3030, 2926, 1706, 1641, 1530, 1489, 1415, 1328, 1291, 1237, 1188, 1158, 1090, 1015, 925, 863, 816, 692, 551, 518, 493, 405. DART (positivo): m/z (%) = 304 (100) [M⁺+1].

22h. Sólido blanco con 93% de rendimiento. p. f.: 173 - 175 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.76 (a, 1H), 8.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.69 (m, 2H), 7.58 – 7.40 (m, 3H), 7.33 (s, 4H), 4.79 – 4.51 (m, 1H), 3.27 – 2.94 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.95, 166.38, 137.21, 133.86, 131.37, 131.05, 130.94, 128.25, 128.10, 127.30, 53.93, 35.56. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3316, 2950, 2923, 2839, 2475, 1710, 1606, 1570, 1532, 1486, 1438, 1355, 1318, 1291, 1263, 1225, 1187, 1157, 1115, 1073, 1007, 978, 932, 879, 815, 713, 693, 669, 602, 506, 482, 430. DART (positivo): m/z (%) = 349 (99) [M⁺+1], 347 (100).

22i. Sólido blanco con 91% de rendimiento. p. f.: 172 - 173 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.73 (a, 1H), 8.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.64 – 7.34 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.72 – 4.47 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.21 – 2.91 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 173.30, 166.41, 157.86, 133.97, 131.38, 130.09, 128.27, 127.37, 113.64, 54.93, 54.53, 35.46. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3406, 2953, 2907, 2832, 1720, 1621, 1574, 1523, 1509, 1485, 1444, 1413, 1252, 1202, 1178, 1111, 1030, 888, 868, 835, 809, 777, 710, 616, 550, 499, 436. DART (positivo): m/z (%) = 300 (100) [M⁺+1], 178 (18).

22j. Sólido blanco con 91% de rendimiento. p. f.: 176 - 177 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.74 (a, 1H), 8.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.72 (m, 2H), 7.62 – 7.39 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 40.0, 7.8 Hz, 4H), 4.69 – 4.48 (m, 1H), 3.24 – 2.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 173.27, 166.37, 135.32, 135.09, 133.94, 131.38, 128.95, 128.81, 128.27, 127.36, 54.36, 35.90, 20.64. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3331, 2523, 2472, 1715, 1609, 1571, 1540, 1433, 1350, 1285, 1247, 1223, 1192, 963, 842, 714, 693, 604, 585, 566, 496, 479, 427. DART (positivo): m/z (%) = 284 (100) [M⁺+1].

22k. Sólido blanco con 88% de rendimiento. p. f.: 207 - 209 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.89 (a, 1H), 8.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00

– 7.89 (m, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 3H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 4.92 – 4.69 (m, 1H), 3.91 – 3.71 (m, 1H), 3.57 – 3.43 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 173.29, 166.44, 134.05, 133.87, 133.47, 131.41, 131.36, 128.77, 128.21, 127.32, 127.19, 126.29, 125.63, 125.35, 123.26, 53.40, 33.66. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3265, 3050, 2841, 2571, 1719, 1635, 1535, 1428, 1348, 1314, 1267, 1236, 1186, 1094, 957, 938, 871, 800, 775, 711, 687, 647, 586, 472, 446, 426. DART (positivo): m/z (%) = 320 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

22i. Sólido blanco con 89% de rendimiento. p. f.: 175 - 176 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 12.82 (a, 1H), 8.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.37 (m, 5H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.00 – 4.57 (m, 1H), 3.32 – 3.09 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 172.92, 166.37, 137.17, 133.85, 132.55, 131.80, 131.41, 128.73, 128.27, 127.48, 127.30, 124.07, 51.89, 36.69. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3346, 2860, 2633, 1710, 1646, 1532, 1424, 1346, 1303, 1242, 1186, 1155, 1095, 1021, 938, 888, 860, 750, 712, 685, 660, 593, 560, 475, 452. DART (positivo): m/z (%) = 349 (98) [$\text{M}^+ + 1$], 347 (100), 268 (44).

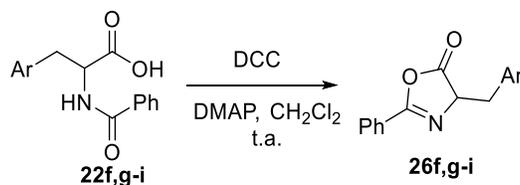
22 o. Sólido blanco con 91% de rendimiento. p. f.: 174 - 175 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$): δ = 12.66 (a, 1H), 8.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.57 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 4H), 4.73 – 4.57 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.34 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$): δ = 173.33, 166.39, 136.28, 136.00, 133.93, 131.28, 130.00, 129.58, 128.16, 127.32, 126.41, 125.54, 52.63, 33.87, 18.88. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3322, 3015, 2920, 2478, 1718, 1610, 1572, 1533, 1490, 1444, 1352, 1321, 1262, 1226, 1187, 944, 879, 754, 720, 698, 669, 593, 575, 535, 453, 428. DART (positivo): m/z (%) = 284 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

22q. Sólido blanco con 92% de rendimiento. p. f.: 175 – 177 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 13.62 (a, 1H), 9.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.41 – 8.16 (m, 3H), 8.14 – 8.00 (m, 1H), 7.85 – 7.57 (m, 2H), 5.51 – 5.21 (m, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 172.63, 166.45, 140.08, 133.95, 131.45, 128.31, 127.40, 126.73, 126.19, 124.69, 54.27, 30.69. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3334, 2923, 2478, 1713, 1606, 1570, 1534, 1491, 1439, 1353, 1262, 1225, 1187, 968, 931, 878, 841, 808, 717, 694, 667, 583, 527, 469, 430. DART (positivo): m/z (%) = 276 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

7.5 Síntesis de azlactonas racémicas.

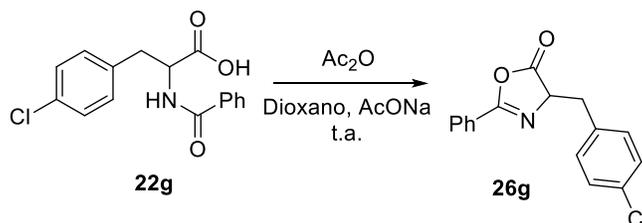
Todas las azlactonas sintetizadas en este trabajo se descomponen con mucha facilidad en horas o días, por lo que una vez hechas se deberán conservar a una temperatura aproximada de -17°C y protegidas de la luz, agua y ácidos.

7.5.1 Ciclación de la azlactona **26f** con DCC.



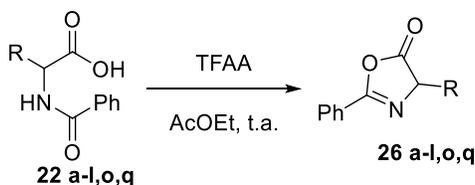
Se añadió en un matraz de fondo redondo 0.5 g (1.94 mmol, 1 eq.) del ácido **22f** y 3.8 ml de CH₂Cl₂, se agregó 0.4415 g (2.14mmol, 1,1 eq.) de DCC y 0.1893g (1.55mmol, 0.8 eq.) de DMAP, se agito durante 30min en baño de hielo, y después se agito a temperatura ambiente por 18 h. Se filtró el sólido obtenido y lavo con CH₂Cl₂, se filtró y añadió dietil éter, después se colocó en el congelador por 6 horas a -17°C, se filtró el sólido obtenido y lavo con dietil éter, finalmente se purifico en columna cromatográfica en hexano-acetato de etilo 8:2.^{43,44}

7.5.2 Síntesis de la azlactona **26g**.



Se disolvió 0.5 g (1.81 mmol, 1 eq.) del ácido **22g** en 7.5 ml de dioxano anhidro, se adicionó 0.5 mL (5.4 mmol, 3 eq.) de anhídrido acético y 0.035 g (0.43 mmol, 0.2 eq.) de acetato de sodio y se agitó 48 hrs. a temperatura ambiente. Se purificó en columna cromatográfica de sílica flash con eluyente hexano acetato de etilo 80:20, nota no disolver la azlactona con diclorometano.

7.5.3 Procedimiento general para la síntesis de azlactonas **26** con anhídrido trifluoroacético.



Sustituyente R= **a.** Me **b.** *i*-Pr, **c.** *t*-Bu, **d.** *i*-Bu, **e.** Ph, **f.** Bn. **g.** CH₂-4-ClC₆H₄, **h.** CH₂-4-BrC₆H₄, **i.** CH₂-4-OMeC₆H₄, **j.** CH₂-4-MeC₆H₄, **k.** CH₂-1-Naphth, **l.** CH₂-2-BrC₆H₄, **o.** CH₂-2-MeC₆H₄. **q.** CH₂-2-Thiofenil,

En un matraz de fondo redondo se suspendió 1.94 mmol (1 eq.) del ácido **22** en 6.5 ml de AcOEt. Se adicionó 0.3 ml (2.1 mmol, 1.1 equiv.) de anhídrido trifluoroacético (TFAA), se agito a temperatura ambiente hasta observar en cromatoplacas que se consumió todo el ácido, que por lo general fue 8-16 hrs.se evaporo el disolvente en

rotavapor y se lavó la mezcla de reacción con solución sobresaturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró obteniendo las azlactonas **26** en buena pureza.

26b. . RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.71 – 7.39 (m, 3H), 4.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.57 – 2.18 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.84, 161.73, 132.71, 128.84, 127.96, 126.05, 70.76, 31.32, 18.85, 17.63.

26c. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.64 – 7.41 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 1.14 (s, 9H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.04, 161.33, 132.67, 128.82, 127.96, 126.10, 74.13, 35.99, 26.27.

26d. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.71 – 7.34 (m, 3H), 4.41 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 1H), 1.02 (m, J = 6.8 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 179.11, 161.48, 132.73, 128.87, 127.96, 126.17, 64.05, 40.89, 25.33, 22.84, 22.16.

26e. Sólido ligeramente amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 – 8.07 (m, 2H), 7.59 – 7.35 (m, 8H), 5.53 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.35, 162.66, 133.63, 133.17, 129.13, 129.01, 128.84, 128.24, 126.98, 125.83, 68.26.

26f. Sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.17 (m, 5H), 4.69 (dd, J = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.67, 161.80, 135.40, 132.80, 129.68, 128.83, 128.51, 127.97, 127.30, 125.89, 66.62, 37.42. IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3062, 3029, 2953, 2927, 2852, 1808, 1646, 1601, 1578, 1491, 1448, 1322, 1295, 1238, 1149, 1075, 1045, 1021, 988, 921, 899, 877, 778, 754, 692, 641, 604, 543, 500, 473, 419.

26g. Líquido ligeramente amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.57 – 7.40 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 4H), 4.66 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 14.0, 6.6 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.43, 161.98, 133.84, 133.27, 132.96, 131.07, 128.89, 128.68, 127.99, 125.71, 66.40, 36.63.

26h. Líquido ligeramente amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.32 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.0, 6.6 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.29, 162.07, 134.31, 132.99, 131.63, 131.41, 128.89, 127.99, 125.62, 121.42, 66.23, 36.64.

26i. Líquido transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 – 7.84 (m, 2H), 7.60 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.07 (m, 2H), 6.88 – 6.69 (m, 2H), 4.74 – 4.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 – 3.22 (m, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ =

177.72, 161.71, 158.73, 132.78, 130.75, 128.81, 127.93, 127.18, 125.82, 113.83, 66.80, 55.20, 36.46.

26j. Líquido transparente. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.59 – 7.27 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 32.2, 7.5 Hz, 4H), 4.74 – 4.50 (m, 1H), 3.49 – 3.21 (m, 1H), 3.21 – 3.01 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 177.56, 161.51, 136.64, 132.61, 132.16, 129.41, 129.06, 128.66, 127.80, 125.76, 66.56, 36.79, 21.01.

26k. Líquido transparente. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 – 8.09 (m, 1H), 7.96 – 7.70 (m, 4H), 7.57 – 7.31 (m, 7H), 4.90 – 4.64 (m, 1H), 3.96 – 3.69 (m, 1H), 3.61 – 3.34 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 177.80, 161.66, 133.90, 132.73, 131.96, 131.87, 128.88, 128.73, 128.17, 128.05, 127.91, 126.17, 125.76, 125.71, 125.43, 123.81, 66.17, 34.73.

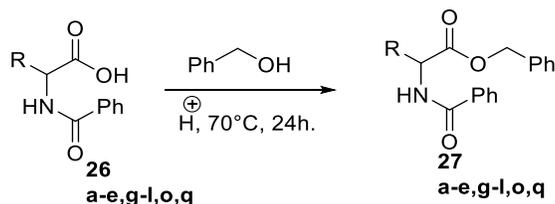
26l. Líquido transparente. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 8.13 – 7.91 (m, 2H), 7.60 – 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.24 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 177.41, 162.00, 135.60, 133.15, 132.93, 131.83, 129.07, 128.88, 128.10, 127.65, 125.91, 124.94, 65.17, 38.16.

26 o. Líquido transparente. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 – 7.87 (m, 2H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 4.64 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 14.2, 5.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 177.81, 161.74, 136.95, 134.25, 132.80, 130.54, 130.10, 128.83, 127.95, 127.37, 126.12, 125.86, 66.43, 34.61, 19.83.

26q. Líquido transparente. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.15 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 6.99 (m, 1H), 6.96 – 6.73 (m, 2H), 4.73 – 4.52 (m, 1H), 3.68 – 3.27 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 176.82, 162.05, 136.41, 132.61, 128.58, 127.76, 126.96, 126.66, 125.58, 124.98, 65.97, 31.10.

7.6 Ésteres racémicos.

7.6.1 Preparación de ésteres racémicos con H_2SO_4 .

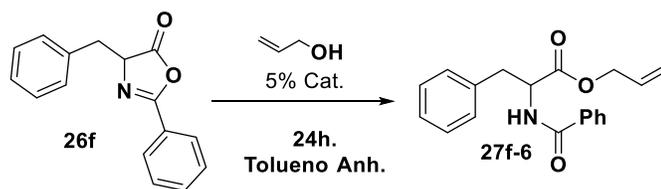


Sustituyente R= **a.** Me **b.** *i*-Pr, **c.** *t*-Bu, **d.** *i*-Bu, **e.** Ph, **g.** CH_2 -4- ClC_6H_4 , **h.** CH_2 -4- BrC_6H_4 , **i.** CH_2 -4- OMeC_6H_4 , **j.** CH_2 -4- MeC_6H_4 , **k.** CH_2 -1-Naphth, **l.** CH_2 -2- BrC_6H_4 , **o.** CH_2 -2- MeC_6H_4 , **q.** CH_2 -2-Thiofenil.

Se disolvió en un vial de 7 ml, 0.36 mmol de ácido racémico, 37 μ L (0.36mmol) de alcohol bencílico, 1.8 ml THF, y posteriormente se añadió 2 μ L (0.036mmol) de H₂SO₄, dejar en agitación a 70°C por 24 h. Evaporar disolvente, adsorber en celita y se realizó columna cromatográfica en sílica flash con eluyente hexano y acetato de etilo en una proporción 80:20.

7.7 Resolución cinética dinámica de azlactonas.

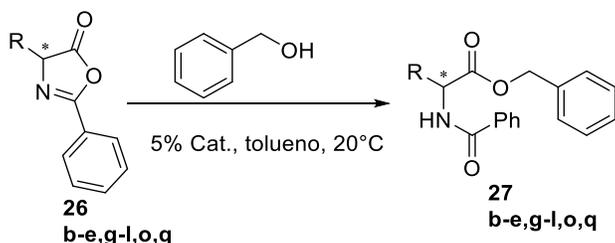
7.7.1 Método general para la apertura enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4H)-ona, 26f con alcohol alílico.



En un vial se colocó la azlactona 0.05 g (0.2 mmol, 1 eq) y la tiourea (0.01mmol, 0.05 eq.), enseguida se adiciono 0.66 ml de tolueno anhidro, dejándose agitar por 10 minutos y finalmente se adicionó alcohol alílico 20 μ l (0.3 mmol, 1.5 eq). La reacción se agitó a 25°C por 24 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se evaporó y el producto crudo se adsorbió sobre Celita® para someterlo a columna cromatográfica (10 g de sílica gel, Hexano/Acetato de etilo 80/20).

Para determinar la relación enantiómerica se realizaron análisis en HPLC con las siguientes condiciones: Columna Chiralpak IA fase móvil Hexano/Etanol 90/10, flujo 0.8 y 220 nm. (Tiempos de retención promedio: 16.3 (R), 18.7 (S))

7.7.2 Metodología general para la apertura enantioselectiva de las azlactonas 26 a-q, con condiciones optimizadas y alcohol bencílico.



Sustituyente R= **b.** *i*-Pr **c.** *t*-Bu, **d.** *i*-Bu, **e.** Ph, **g.** CH₂-4-ClC₆H₄, **h.** CH₂-4-BrC₆H₄, **i.** CH₂-4-OMeC₆H₄, **j.** CH₂-4-MeC₆H₄, **k.** CH₂-1-Naphth, **l.** CH₂-2-BrC₆H₄, **o.** CH₂-2-MeC₆H₄, **q.** CH₂-2-Thiofenil.

Se añadió a un vial de 4 ml, 0.075 mmol (1 eq) de azlactona, 0.25 ml de tolueno anhidro, después se agregó 0.0037 mmol (0.05 eq) de catalizador, y finalmente se

agregó 11 μl de alcohol bencílico (0.113 mmol, 1.5 eq), se dejó en agitación a 25°C por 24 hrs. Se purificó en columna cromatográfica con sílica flash con eluyente hexano y acetato de etilo en una proporción 80:20.

Nota: cuando las azlactonas no se solubilizan bien, indica que se están descomponiendo por lo que no es posible realizar la RCD, y tendrá que ser sintetizadas nuevamente.

27b RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.60 – 7.17 (m, 8H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 2.45 – 2.11 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 172.02, 167.34, 135.29, 134.14, 131.63, 128.57, 128.52, 128.43, 128.34, 127.06, 67.07, 57.46, 31.56, 19.01, 17.86.

27c. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.65 – 7.22 (m, 8H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.76, 167.24, 135.29, 134.39, 131.84, 128.75, 128.72, 128.64, 128.59, 127.14, 67.16, 60.39, 35.50, 26.81. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 16.3 min (*R*), 18.7 min (*S*).

27d. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.65 – 7.11 (m, 8H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.32 – 5.06 (m, 2H), 5.03 – 4.81 (m, 1H), 1.92 – 1.48 (m, 3H), 0.94 (m, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.19, 167.24, 135.41, 134.00, 131.73, 128.65, 128.58, 128.46, 128.25, 127.14, 67.18, 51.34, 41.72, 25.03, 22.90, 22.08 HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 16.3 min (*R*), 18.7 min (*S*).

27e. Sólido amarillo. p. f.: 95 – 98 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 – 7.11 (m, 13H), 5.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.37 – 5.00 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.00, 166.72, 136.56, 135.16, 133.71, 131.95, 130.25, 129.06, 128.68, 128.60, 128.44, 128.01, 127.45, 127.25, 67.63, 57.01. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 16.3 min (*R*), 18.7 min (*S*).

27f. Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.54 – 7.20 (m, 11H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36 – 5.04 (m, 3H), 3.40 – 3.11 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.55, 166.92, 135.80, 135.11, 133.98, 131.80, 129.46, 128.70, 128.65, 128.63, 127.16, 127.08, 67.43, 53.62, 37.87. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 31.9 (*R*), 34.5 (*S*).

27g. Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 – 7.22 (m, 8H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz,

1H), 5.43 – 4.89 (m, 3H), 3.37 – 3.04 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = δ 171.38, 166.91, 134.97, 134.28, 133.84, 133.12, 132.03, 130.86, 128.95, 128.88, 128.83, 128.80, 128.78, 127.10, 67.67, 53.55, 37.29. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 1.0 ml/min, λ= 220 nm, tiempo de retención: 15.2 min (R), 20.3 min (S).

27h. Sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.56 – 7.20 (m, 10H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.33 – 4.97 (m, 2H), 3.34 – 3.07 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.36, 166.92, 134.98, 134.84, 133.87, 132.03, 131.74, 131.24, 128.94, 128.88, 128.84, 128.81, 127.11, 121.26, 67.67, 53.52, 37.39. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 1.0 ml/min, λ= 220 nm, tiempo de retención: 16.5 min (R), 23.0 min (S).

27i. Sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.54 – 7.28 (m, 8H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 5.09 (dt, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.29 – 3.09 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.67, 166.91, 158.82, 135.20, 134.08, 131.87, 130.53, 128.80, 128.76, 128.73, 127.70, 127.13, 114.11, 67.46, 55.30, 53.78, 37.10. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ= 220 nm, tiempo de retención: 21.7 min (R), 23.7 min (S).

27j. Sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.60 – 7.24 (m, 8H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 – 5.01 (m, 3H), 3.35 – 3.11 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.65, 166.92, 136.82, 135.17, 134.06, 132.59, 131.87, 129.41, 129.38, 128.78, 128.75, 128.73, 128.70, 127.13, 67.47, 53.68, 37.53, 21.19. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ= 220 nm, tiempo de retención: 15.1 min (R), 17.2 min (S).

27k. Sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 – 8.08 (m, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 – 7.05 (m, 12H), 6.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 5.16 – 4.94 (m, 2H), 3.70 (d, J = 6.4 Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.89, 167.15, 134.99, 134.00, 133.89, 132.41, 132.35, 131.86, 128.94, 128.66 (x2), 128.58, 128.51, 128.12, 127.76, 127.15, 126.54, 125.91, 125.44, 123.78, 67.45, 53.82, 35.33. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 95:5, 0.8 ml/min, λ= 220 nm, tiempo de retención: 19.4 min (R), 21.8 min (S).

27l. Sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.57 – 7.26 (m, 9H), 7.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 3.59 – 3.43 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.03, 167.03, 141.08, 137.16, 135.09, 134.01, 131.96, 128.80, 128.76, 128.66, 127.72, 127.20, 127.07, 125.04, 67.75, 53.55, 32.17. HPLC: Chiralcel OJ, Hexano/Etanol = 90:10, 1.0 ml/min, λ= 220 nm, tiempo de retención: 23.0 min (R), 26.8 min (S).

27 o. Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 – 7.19 (m, 8H), 7.19 – 6.95 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 – 4.99 (m, 3H), 3.37 – 3.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 172.16, 167.08, 136.97, 135.08, 134.28, 133.93, 131.89, 130.77, 129.99, 128.71, 128.69, 128.58, 128.51, 127.35, 127.12, 126.15, 67.45, 53.00, 35.89, 19.54. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 13.9 min (R), 16.1 min (S).

27q. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.60 – 7.29 (m, 8H), 7.15 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 – 6.60 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.18 – 5.05 (m, 1H), 3.63 – 3.41 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.04, 167.01, 137.16, 135.11, 134.05, 131.96, 128.81, 128.77, 127.20, 127.08, 125.06, 67.77, 53.56, 32.21. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 80:20, 0.6 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 16.3 min (R), 18.7 min (S).

27f-1 Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38 – 3.14 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 172.13, 166.92, 135.97, 133.98, 131.83, 129.40, 128.69, 128.67, 127.25, 127.10, 53.63, 52.47, 37.95. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 22.9 (S), 24.9 (R).

27f-2. Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 – 3.14 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.73, 166.92, 136.05, 134.11, 131.84, 129.53, 128.71, 128.66, 127.24, 127.11, 61.73, 53.67, 38.06, 14.25. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 20.1 min (R), 21.6 min (S).

27f-5. Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.97 – 5.81 (m, 1H), 5.39 – 5.23 (m, 2H), 5.11 (dt, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 5.9, 1.2 Hz, 2H), 3.40 – 3.16 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.43, 166.95, 135.93, 134.01, 131.86, 131.47, 129.52, 128.70, 127.28, 127.11, 119.29, 100.00, 66.27, 53.66, 38.00. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 16.3 min (R), 18.7 min (S).

27f-6. Sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.62 – 7.16 (m, 11H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 13.1, 6.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 170.45, 167.10, 150.44, 135.75, 133.94, 132.05, 129.69, 129.68, 128.94, 128.83, 127.59, 127.19, 126.38, 121.40, 53.83, 38.17. HPLC: Chiralpak IA, Hexano/Etanol = 90:10, 0.8 ml/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: 16.3 (R), 19.0 (S).

8 Referencias:

1. Crosbie Smith, M. Norton Wise. Energy and Empire: A Biographical Study of Lord Kelvin, **1989**, Cambridge University Press, pág. 145.
2. Francis A. Carey, *Química Orgánica*, **2006**, Mc Graw Hill, 6a ed., México, pág. 288-297, 300-301.
3. Robert Sidney Cahn; Christopher Kelk Ingold; Vladimir Prelog, *Angewandte Chemie International*, **1966**, Edition 5 (4): 385–415.
4. L. G. Wade. Jr., *Química Orgánica*, **2011**, Pearson, 7a ed. Vol. 1, México, pág. 172-186.
5. Fotografía tomada de la página web :
https://webpace.yale.edu/chem125/125/history99/6Stereochemistry/CIP_Prelstory.html
El día 17 de septiembre del 2015.
6. Beck Gerhard, *Synlett*, **2002**, 6, pág.837-850.
7. IUPAQ, Compendium of Chemical Terminology Gold Book, 2014, pág. 1451.
8. H. B. Kagan, K. Gopalaiah, *New. J. Chem.* **2011**, 35, 1933.
9. Mc Millan W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, pág.4243-4244.
10. Mc Millan W. C., *Nature*, **2008**, 455, pp.304-308.
11. Goodman J.M. *J. Org. Chem*, **2010**, 75, 1831–1840.
12. Curran D. P. *tetrahedron letters*, **1995**, 36, pp. 6647-6650.
13. Schreiner P., A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, 4, 217.
14. Schreiner P. R., *Chem. Eur. J.* **2003**, 2, pp.407-414.
15. Jacobsen E. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, pp.10012-10014

16. Wang W., *Chem. Asian J.* **2008**, 3, pp.516 – 532.
17. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, pp.12672-12673.
19. Rachwalsky M., *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, pp. 9268-9282.
20. Banerjee N. S. J., *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.*, **2015**, 2, pp. 964-987.
21. Ríos R. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, pp.720 – 734.
22. Tepe. J.J. *Synthesis*, **2009**, 17, pp 2825–2839.
23. Berkessel A., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, pp.4319–4330.
24. Cox, Vanessa; Gaucher, Eric. Abstracts of Papers, 249th ACS National Meeting & Exposition, Denver, CO, United States, March 22-26, **2015**, Pages: BIOT-316.
25. Mesaik, M. A., *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, pp. 2049-2057.
26. Seebach D., *Tetrahedron.* **1999**, 55, pp. 723-738.
27. Berkessel A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, pp.807–811.
28. Pihko P. M., *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, Alemania, pp.21.
29. Weber, M., Jautze, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, pp.14792-14804.
30. Chavez F., *Tetrahedron letters*, **2010**, 51, pp. 1533-1536.
31. Conway P., *Tetrahedron*, **2009**, 65, pp. 2935- 2938.
32. Schramm L., *J. Org. Chem.*, **1949**, 14 (2), pp. 298–301.
33. Cativiela C., *Synthesis*, **1983**, 11, pp. 899-902.
34. Trost M. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, pp. 17823–17831.
35. Vandenberg G. *Organic Syntheses*, **1973**, Coll. Vol. 5, pp. 46.
36. Das P. J., *Synthetic Communications*, **1998**, 28, pp. 4187-4191.

37. Mukerjee A. K., *Synthesis*, **1984**, 5 pp. 418-422.
38. Taudien S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, pp.73-84.
39. Griffith R. K. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29 (9), pp. 2658–2662.
40. Wong H. N. C., *Synthesis*, **1992**, pp. 793-797.
41. Caesar P. D. *Organic Syntheses, Coll.* **1963**, 4, pp. 695; Vol. 33, p.47 (1953).
42. Montalbetti C. A. G. N., *Tetrahedron*, **2005**, 61, pp. 10827–10852
43. Glaser C. B., *J.Org. Chem.*, **1970**, Vol.35, pp. 1954-1962.
44. Steglich W., *Organic Syntheses, Coll. Vol. 7*, **1990**, p.93 ; Vol. 63, p.183(1985).
45. *Pure Appl. Chem.* 1995, 67, 1307 (Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995)) on page 1321.

Anexo I

Espectros seleccionados.

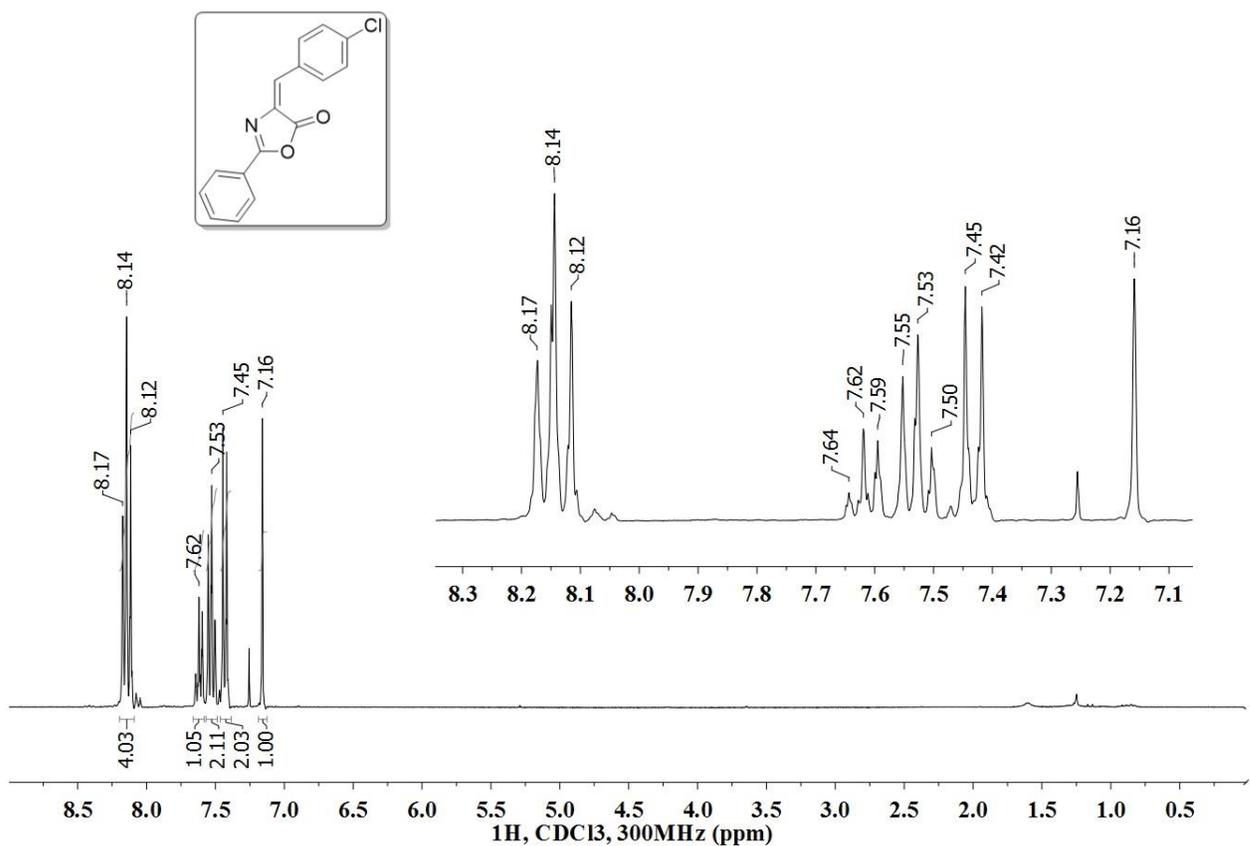


Figura 17. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) del compuesto 24g.

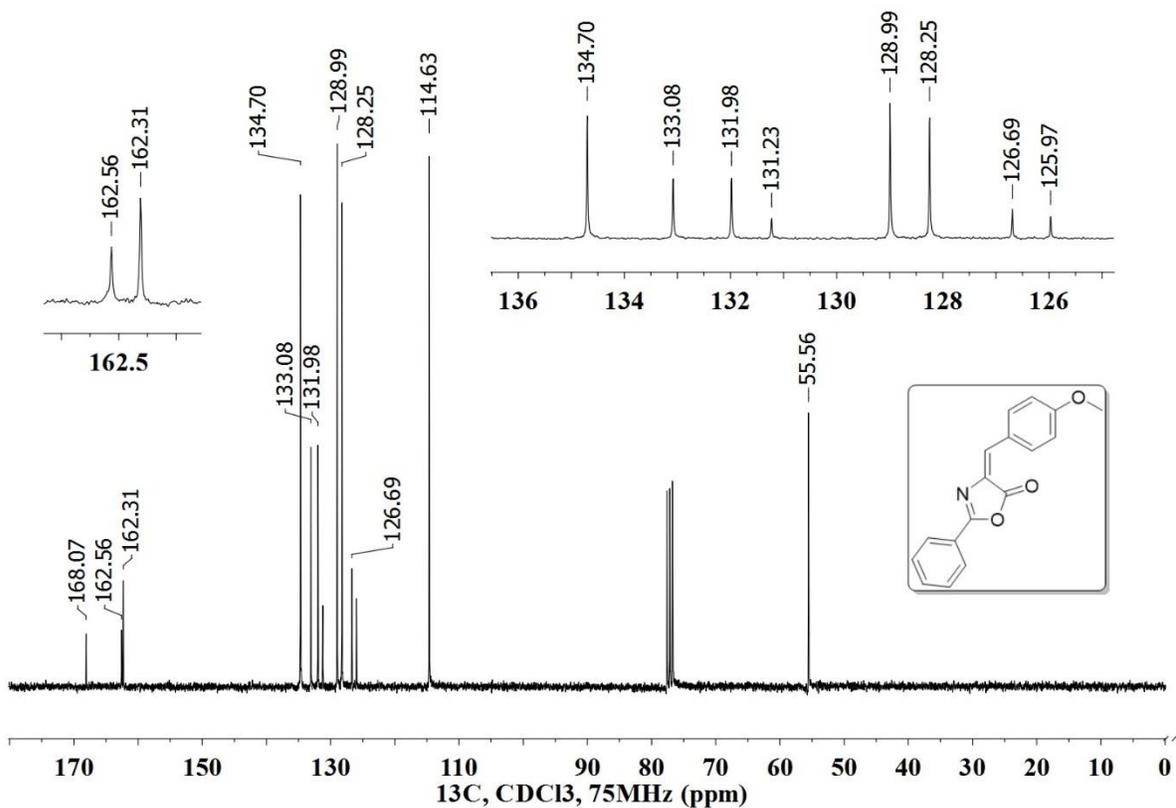


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) del compuesto 24i.

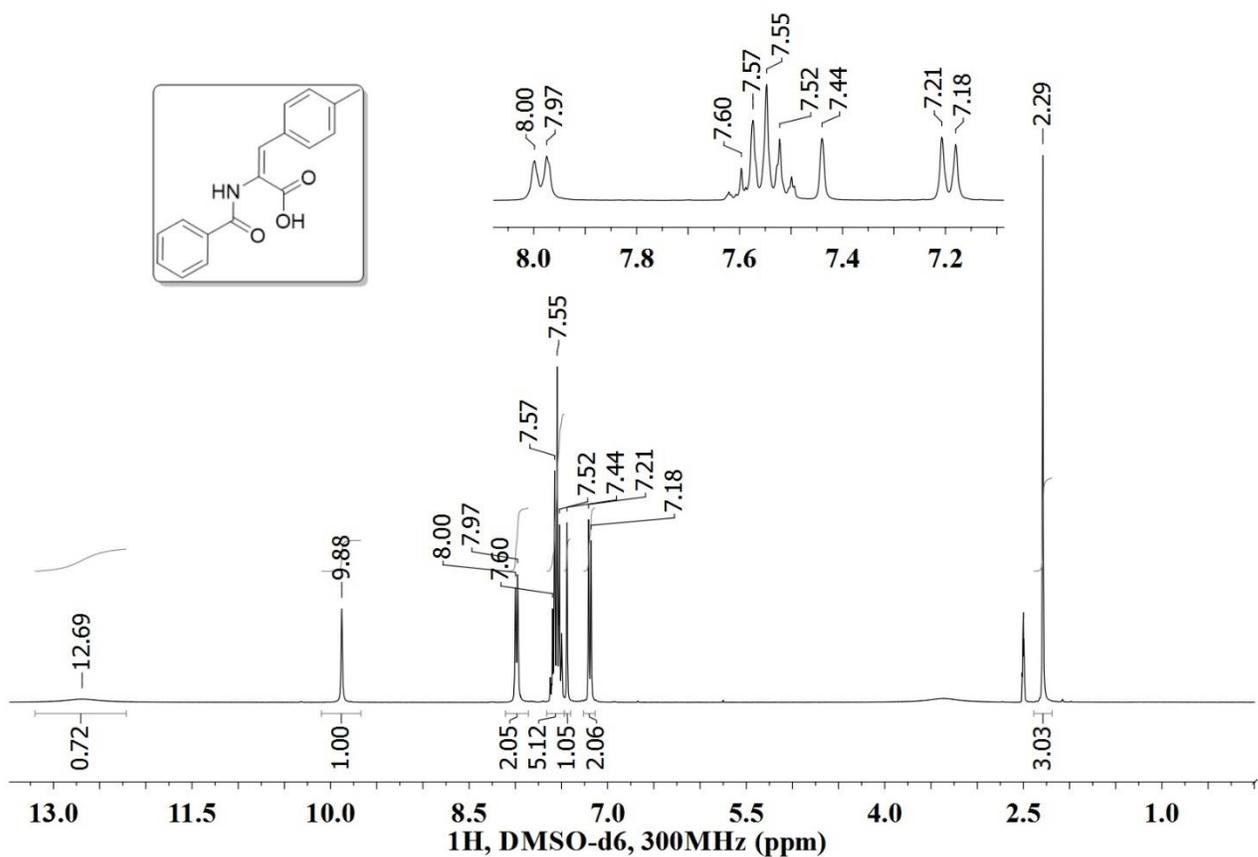


Figura 19. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) del compuesto 25j.

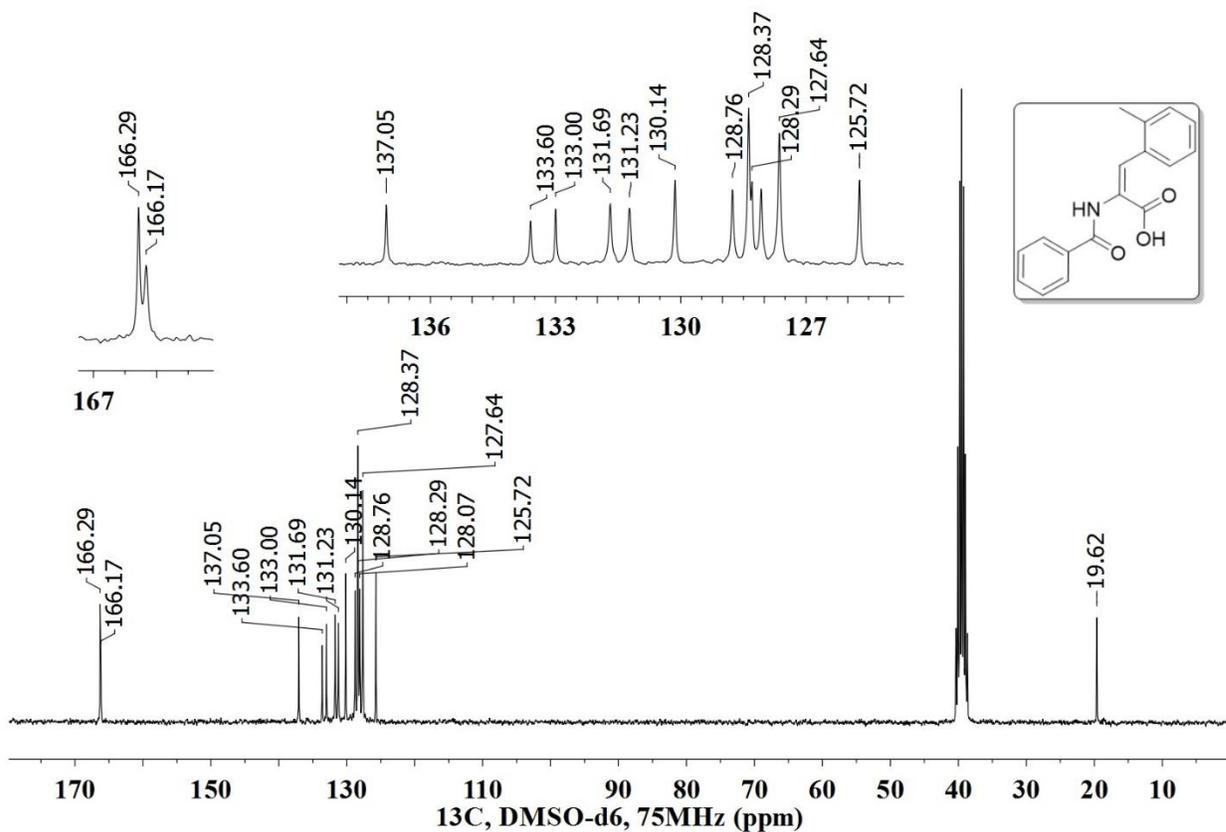


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) del compuesto 25o.

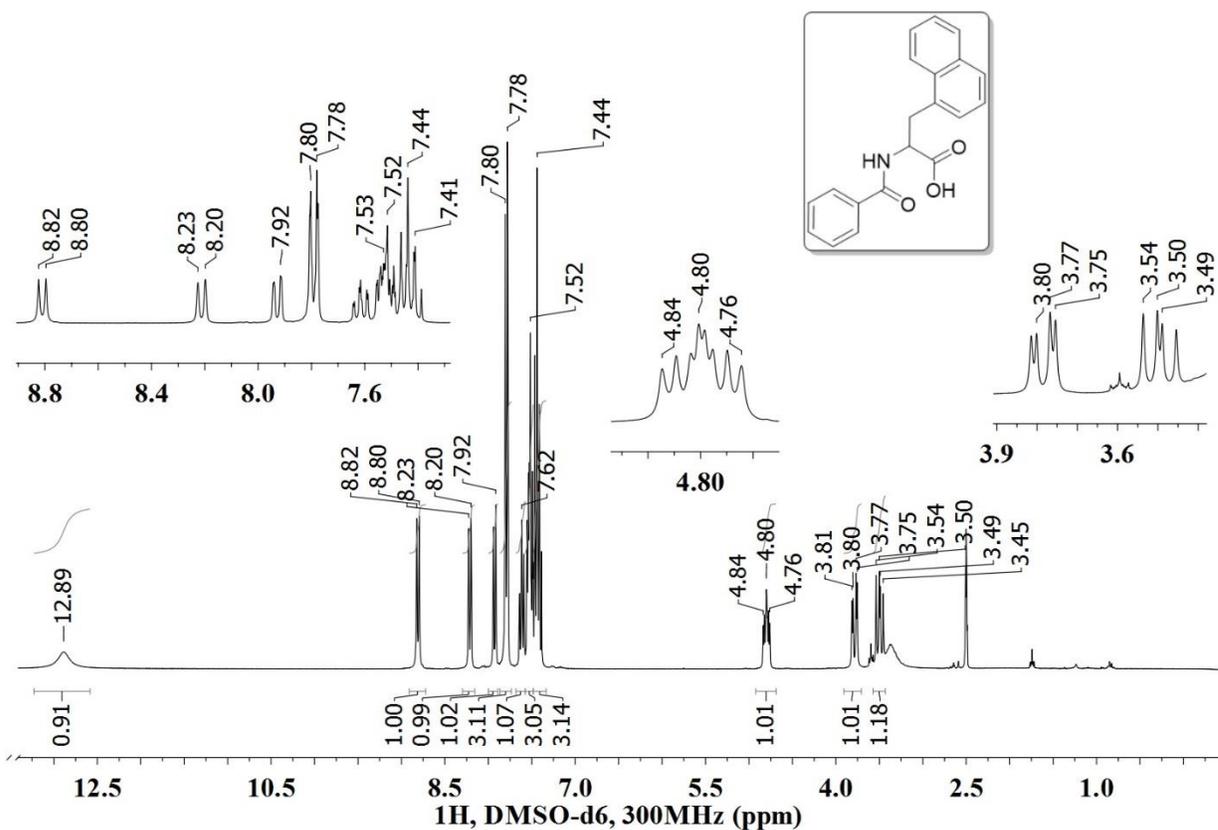


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) del compuesto 22k.

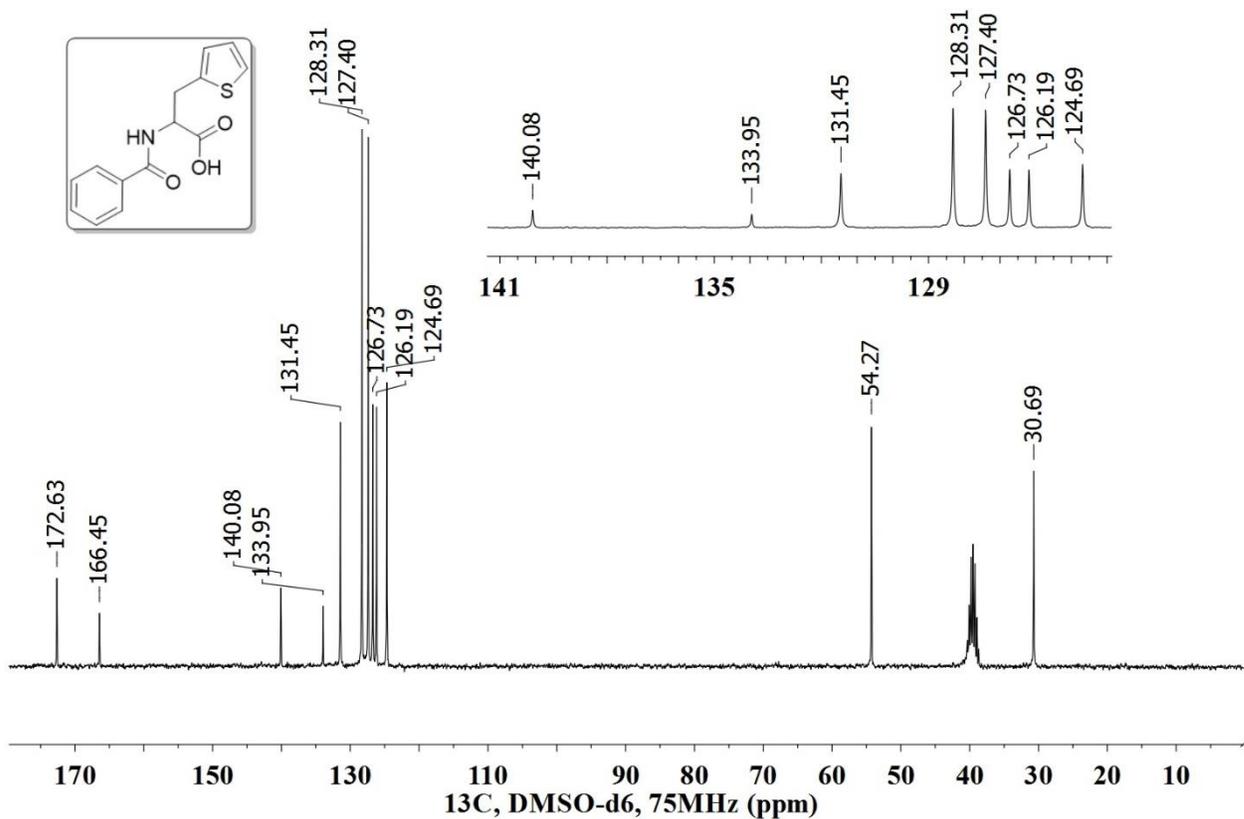


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) del compuesto 22q.

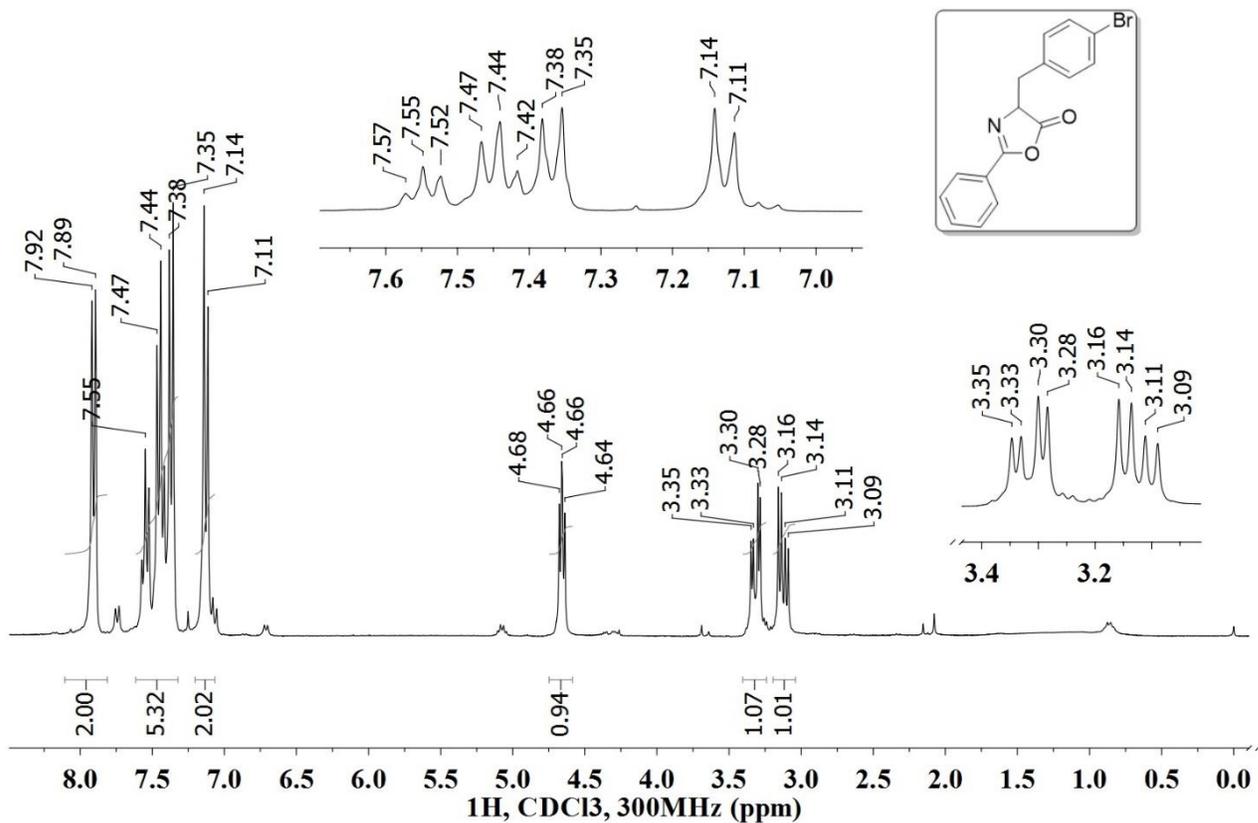


Figura 23. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) del compuesto 26h.

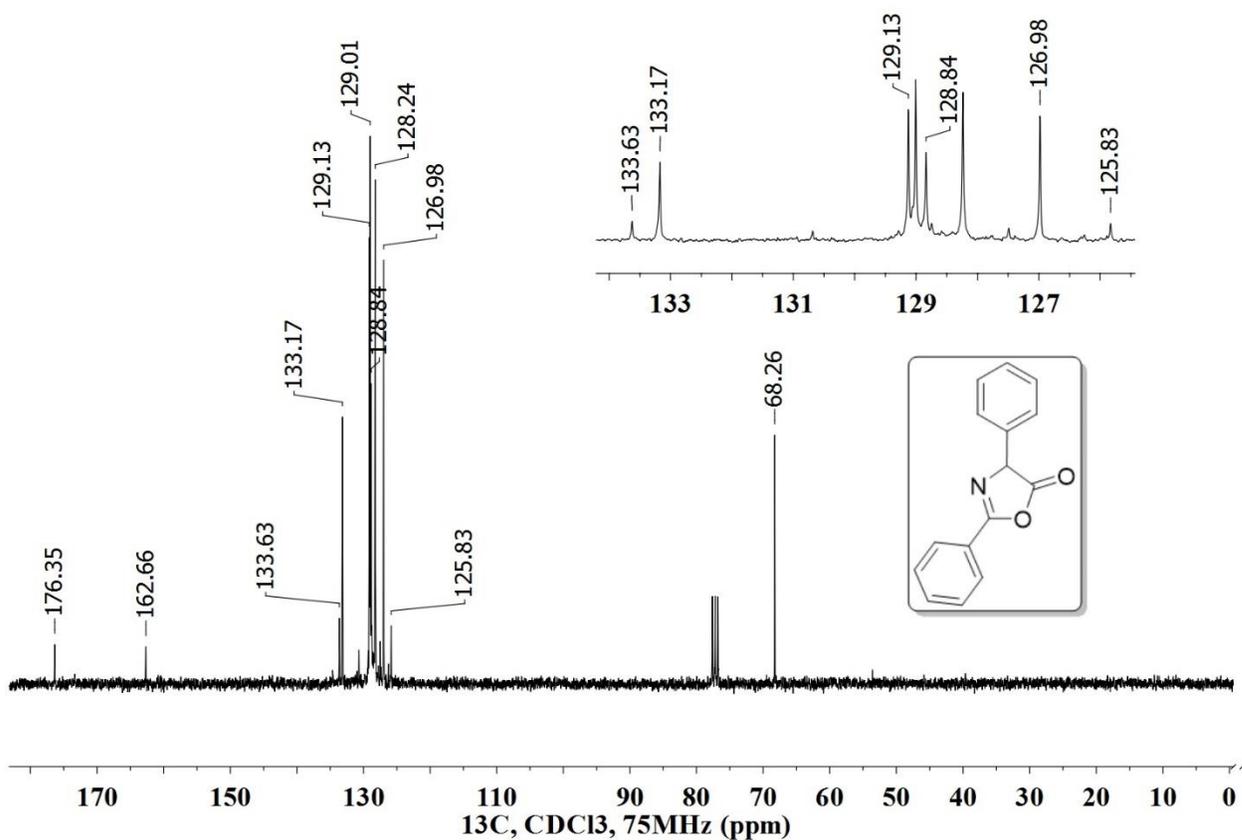


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) del compuesto 26e.

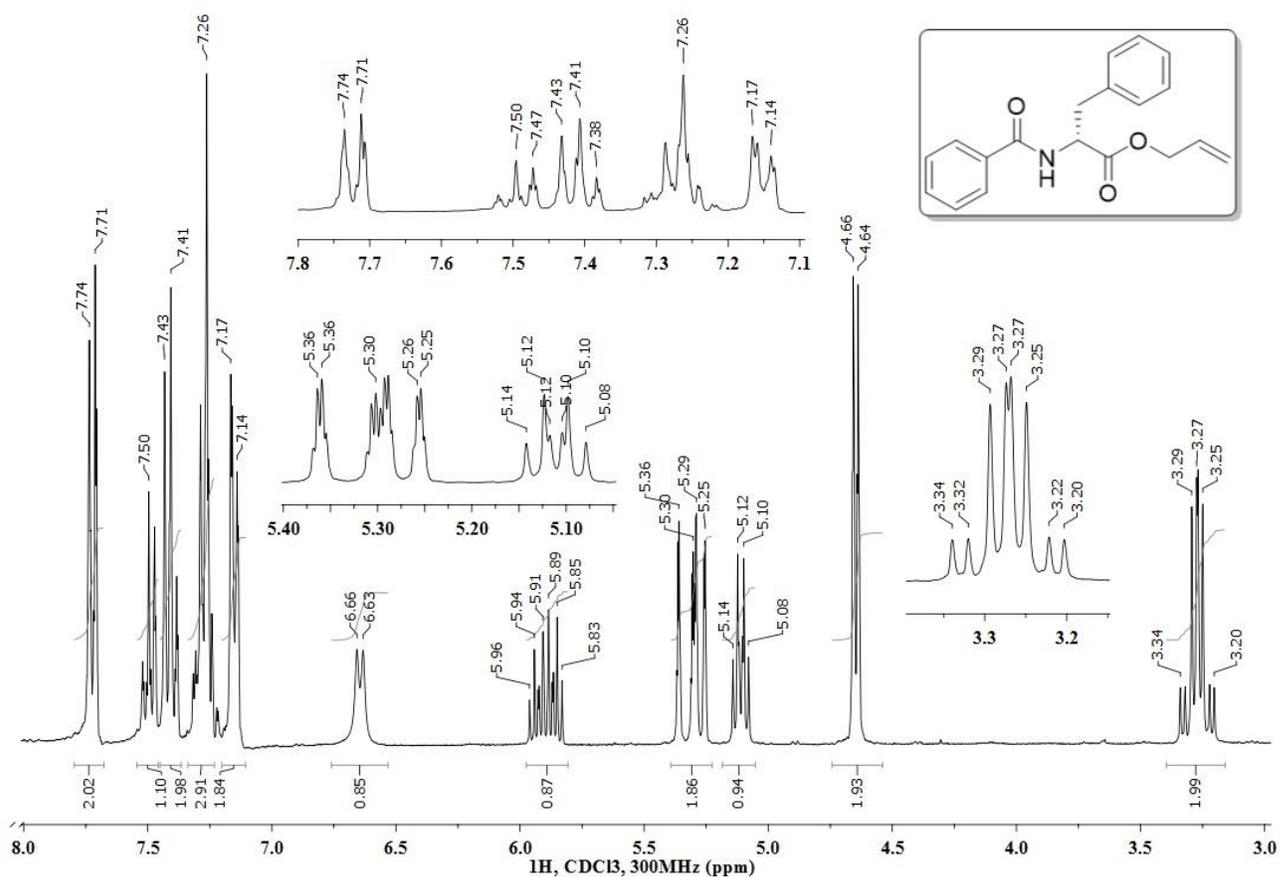


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) del compuesto **27f-5**.

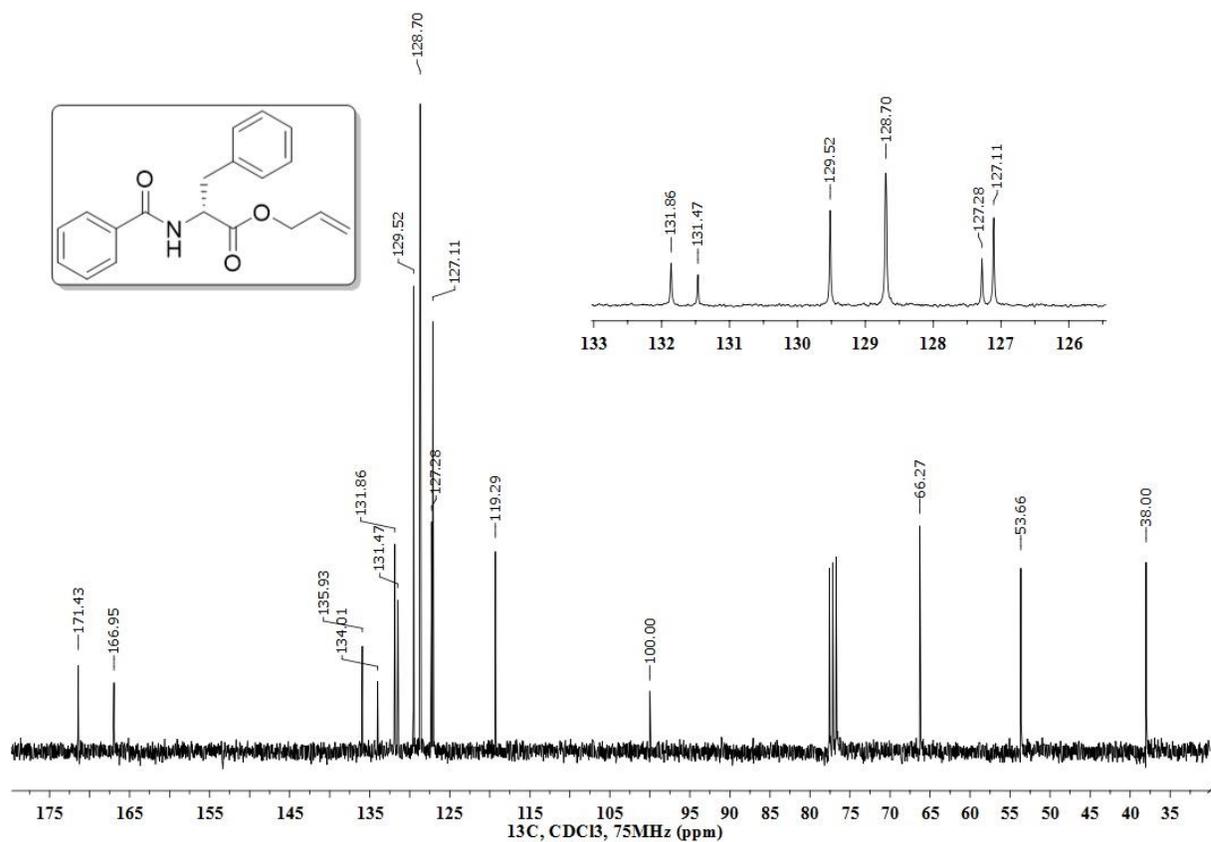


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) del compuesto **27f-5**.

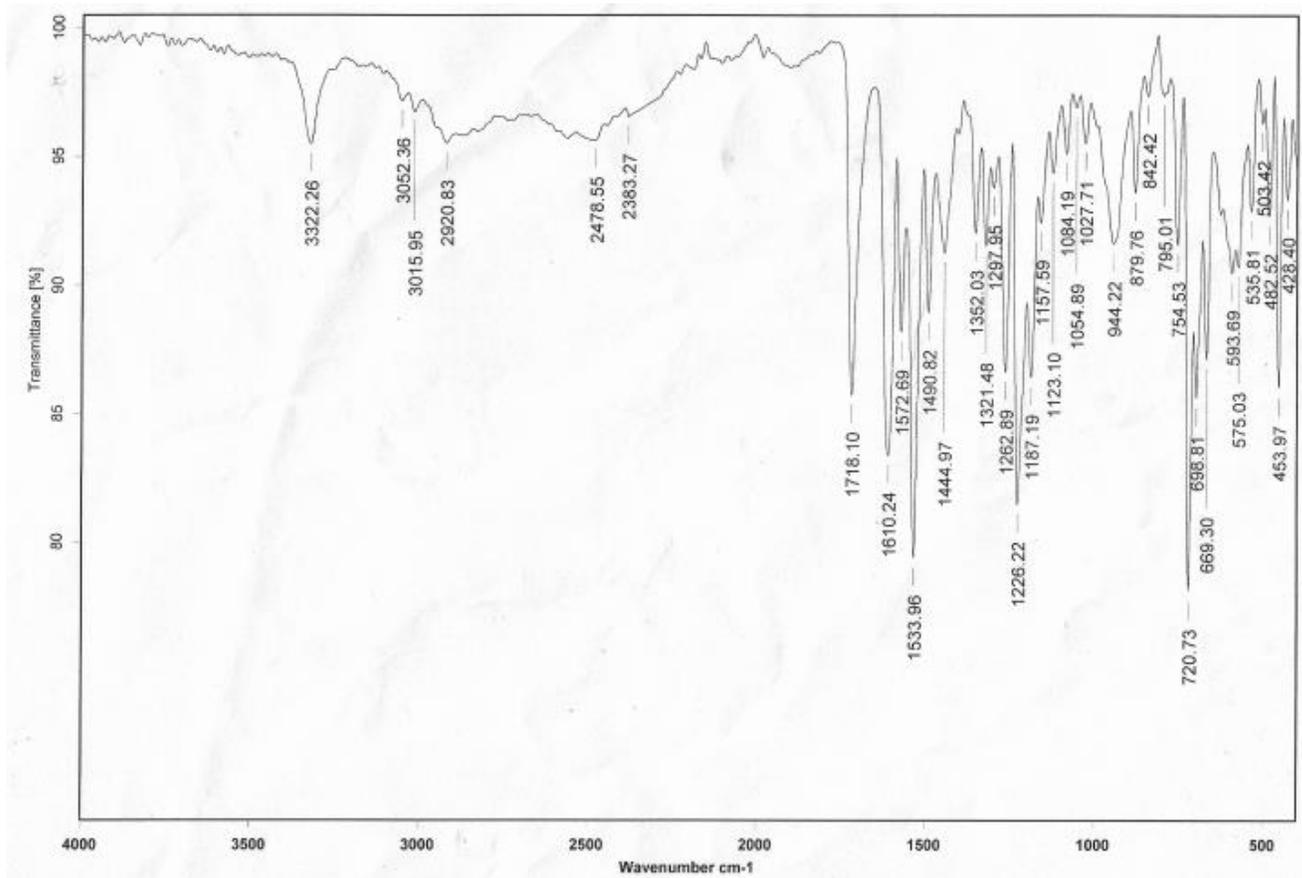


Figura 27. Espectro de IR en KBr del compuesto 22 o.

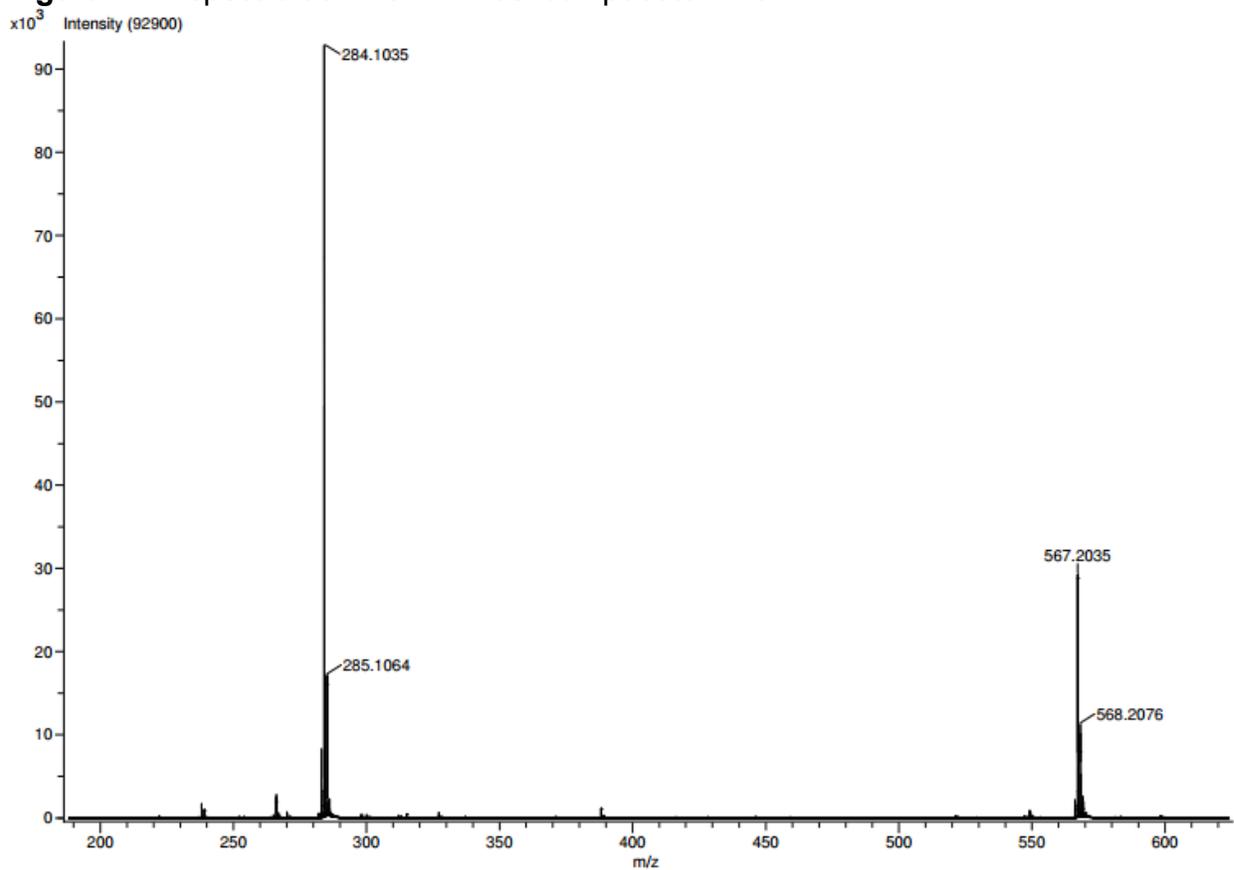


Figura 28. Espectro de masas por IE del compuesto 22 o.

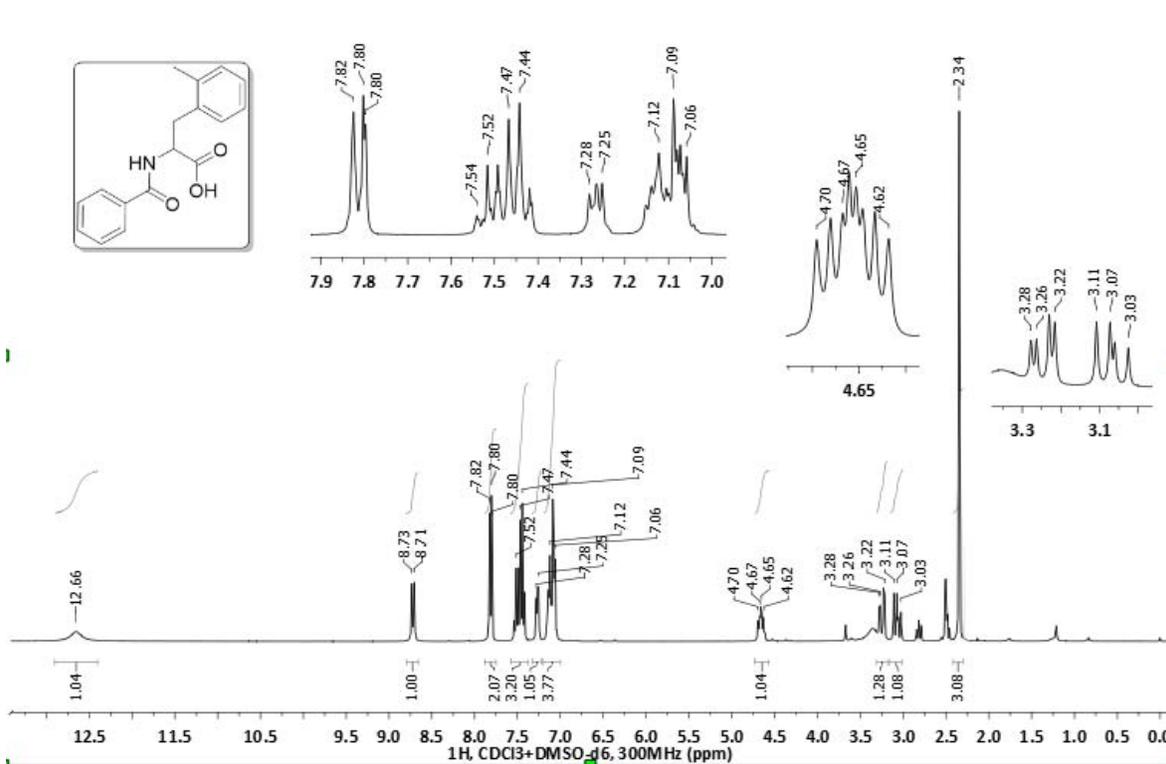


Figura 29. Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) del compuesto 22 o.

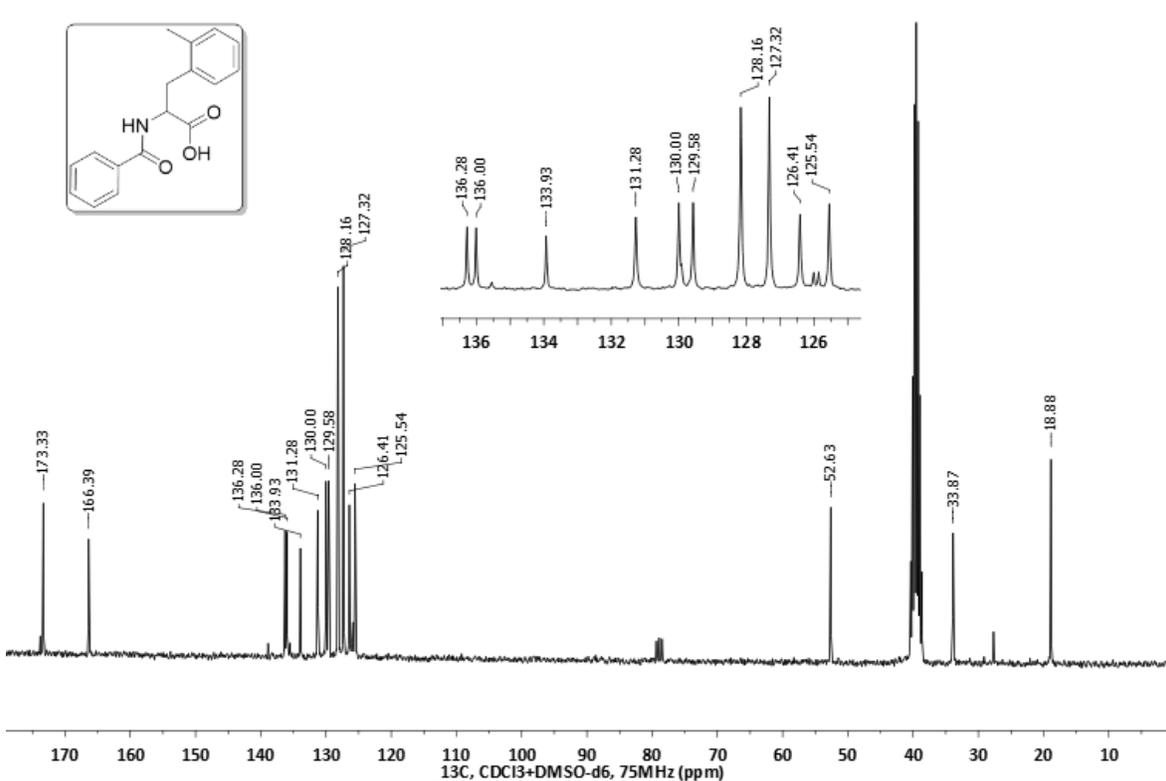


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75MHz) del compuesto 22 o.

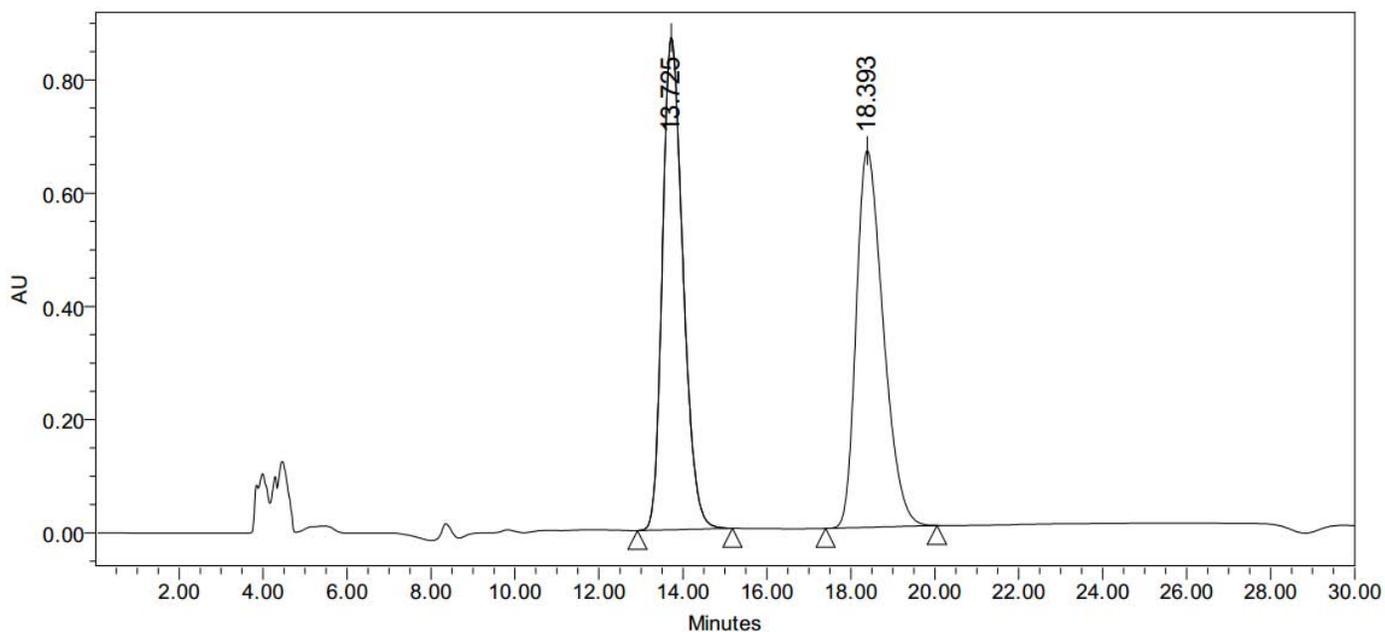


Figura 31. Espectro de HPLC del compuesto racémico **27f-5**.

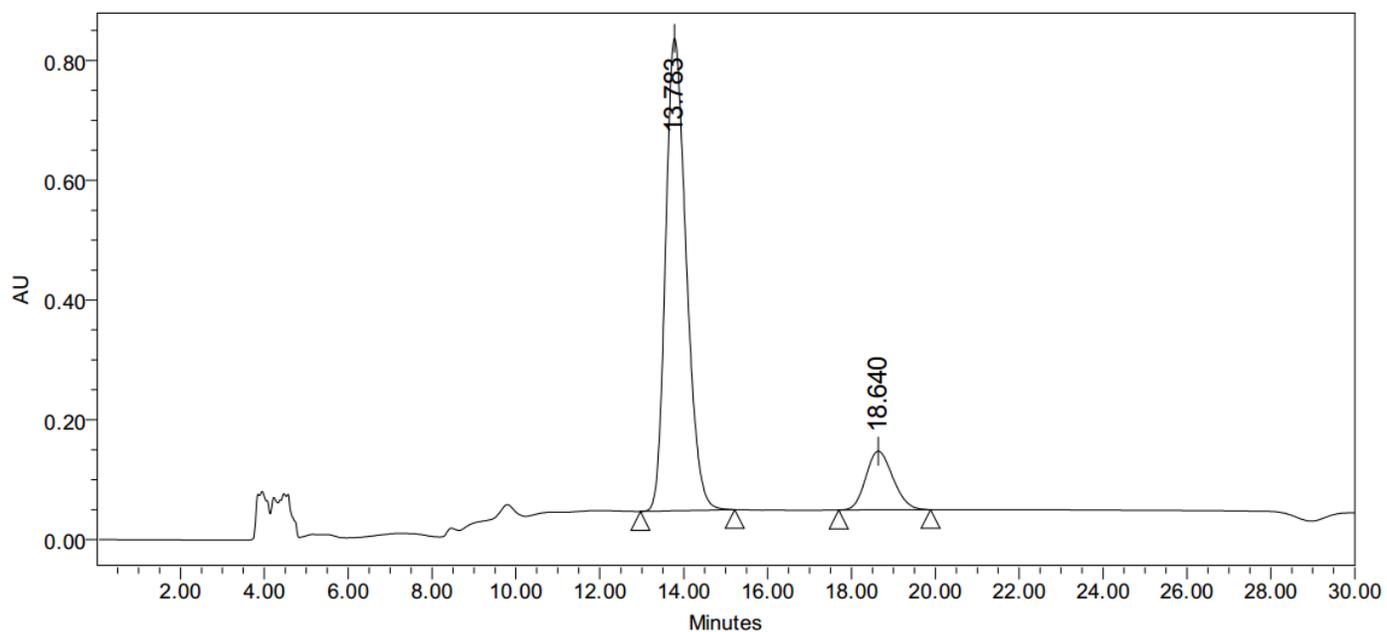


Figura 32. Espectro de HPLC del compuesto **27f-5** después de la RCD con la tiourea **5**.