



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis del aminoácido no-proteinogénico 4-hidroxiisoleucina

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. A. Itzel Alonso Vanegas

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Facultad de Química, UNAM

Ciudad de México, 14 de diciembre 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi *Alma Mater*, la Universidad Nacional Autónoma de México, y a la Facultad de Química por abrirme las puertas desde mis estudios de Licenciatura y permitirme desarrollar mi proyecto de Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas.

Al Dr. Alfredo Vázquez Martínez por su gran apoyo y sus enseñanzas.

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet por su asesoría.

A CONACyT por la beca otorgada No. 596793

A mi jurado por todas sus aportaciones.

A mis padres por su apoyo y amor incondicional.

A mis amigos por su apoyo: Andrés Borja, Mónica Carrillo, Juan Alva, Diego Madroñero y Edgar Bonilla.

A todos mis amigos y compañeros del Laboratorio 207.

Este trabajo fue realizado en la Facultad de Química, edificio B, Posgrado laboratorio 207.

Y fue presentado en el 52° Congreso Mexicano de Química de la Sociedad Química de México.

CONTENIDO

1. Abreviaturas	1
2. Introducción	4
3. Antecedentes	7
3.1 Generalidades de aminoácidos	7
3.2 Usos y aplicaciones de aminoácidos	12
3.3 Aminoácidos no-proteinogénicos	13
3.4 Síntesis química de aminoácidos	14
3.5 Obtención de aminoácidos en forma enantiopura	15
3.6 Reacciones pericíclicas	18
3.7 Nitronas	22
3.8 4-Hidroxiisoleucina	24
4. Objetivos	28
5. Estrategia de Síntesis	29
6. Resultados y Discusión	31
6.1 Obtención del auxiliar quiral	31

6.2 Obtención de nitronas	34
6.3 Obtención productos de cicloadición 1-3 dipolar	53
6.4 Desulfonación de los productos de cicloadición 1-3 dipolar	58
7. Conclusiones	62
8. Sección Experimental	63

1. ABREVIATURAS

Å	Angstrom
AcOEt	Acetato de etilo
anh.	Anhidro
Bn	Grupo protector bencilo
°C	Grados Celsius
CCF	Cromatografía en capa fina
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
COSY	Espectroscopía de coorelación (Correlated Spectroscopy en inglés)
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
e.e.	Exceso enantiomérico
EtOH	Etanol
EM	Espectrometría de masas
Et ₃ N	Trietilamina
equiv	Equivalentes
g	gramos
h	horas
Hz	Hertz
H ⁺	Protón/ medio ácido
Hex	Hexanos
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence

HOMO	Orbital molecular ocupado más alto (Highest Occupied Molecular Orbital en ingles)
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (High Performance Liquid Chromatography en inglés)
HSQC	Espectroscopía de coorelación cuántica heteronuclear simple (Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy en inglés)
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramos
LUMO	Orbital molecular desocupado más bajo (Lowest Unoccupied Molecular Orbital en inglés)
m	señal multiple
M	Concentración Molar
M^+	Ión molecular
m -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
Me	Metilo
MHz	Mega Hertz
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
mmol	milimoles
m/z	relación masa/carga
MeOH	Metanol
NOESY	Espectroscopía del Efecto Nuclear Overhauser (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
OMF	Orbitales Moleculares Frontera
pH	Potencial hidrógeno: $pH = \log \frac{1}{[H^+]}$
pK_a	Logaritmo negativo de la constante de acidez.
PPh_3	Trifenilfosfina

ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
<i>s</i>	señal simple
S _E Ar	Sustitución Electrofílica Aromática
<i>t</i>	señal triple
ta	Temperatura ambiente

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, una de las enfermedades que más afecta a gran parte de la población mundial, y que es responsable de un número considerable de muertes en México, es la diabetes mellitus. En 2016, la Fundación Mundial de la Diabetes (WDF)¹ reportó que existen 371 millones de personas afectadas por la diabetes a nivel mundial, de las cuales 10 millones viven en México. Esto coloca a nuestro país en el 6º lugar mundial con mayor cantidad de población diabética. El Instituto Nacional de Salud Pública,² reportó que en México el 14% de los adultos tiene diabetes y se estima que podrían ser 80 mil muertes por año, siendo esta enfermedad la 1er causa de mortalidad en el país. Por otro lado, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016³ exploró el estado de diversas enfermedades crónicas en México. Entre ellas, la diabetes en la población mexicana mayor de 20 años de edad. De acuerdo al resultado, la prevalencia de diabetes en el país pasó de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016, esto con base a un diagnóstico previo de la enfermedad, y se reportaron de 300-320 mil casos nuevos de diabetes al año.

La diabetes es un trastorno metabólico responsable de diversos padecimientos por la presencia de concentraciones altas de glucosa en la sangre. Aunque existen diversos tratamientos para controlar los problemas causados por la diabetes, en la actualidad hay un interés creciente de la comunidad científica

¹ Fundación Mundial de la Diabetes, <https://www.worlddiabetesfoundation.org/> (acceso dic, 2017)

² Instituto Nacional de Salud Pública, <https://www.insp.mx/avisos/3652-diabetes-en-mexico.html> (acceso dic, 2017)

³ ENSANUT MC, 2016, <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf> (13, dic, 2017)

por investigar el desarrollo de nuevos medicamentos y tratamientos para combatir y prevenir este serio problema de salud, que tiene un costo económico y social muy elevado.

Estudios recientes han demostrado que el aminoácido no-proteinogénico 4-hidroxiisoleucina (**1**, Figura 1), aislado de las semillas de la planta herbácea *Trigonella-foenum-graecum*,^{4,5} originaria de Asia, disminuye significativamente los niveles de triglicéridos y colesterol en plasma. Adicionalmente, Christopher et al.⁶ descubrieron que el estereoisómero (2S,3R,4S) de la 4-hidroxiisoleucina induce la secreción de insulina por un efecto directo en células humanas. En un modelo de diabetes tipo II en ratas, la 4-hidroxiisoleucina muestra actividad y corrige parcialmente la hiperglicemia y la tolerancia a la glucosa.

Debido al creciente interés en el desarrollo de fármacos que ayuden a controlar el grave problema de salud mundial resultado del incremento en el número de casos de diabetes tipo II en la población humana, resulta fundamental investigar protocolos sintéticos que permitan el acceso de manera fácil y eficiente a compuestos con actividad antihiperglicémica.⁷

⁴ De Lamo Marín, S; Catala, C.; Kumar, S. R; Vallerix, A; Wangner, A; Mioskowski, C. Eur; *J. Org; Chem.* **2010**, 2010 (21), 3985-3989.

⁵ Narender, T; Puri, a.; Shweta; Khaliq, T; Saxena, R.; Bhatia, G.; Chandra, R.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, 16 (2), 293-296.

⁶ Broca, C.; Manteghetti, M.; Gross, R.; Baissac, Y.; Jacob, M.; Petit, P.; Sauvarire, Y.; Ribes, G.; *European Journal Pharmacology*, **2000**, 339-345.

⁷ Dong, Y.; Niranjana N Pai, N.; Ablaza, S. L.; Yu, S. X.; Bolving, S.; Forsyth, D. A.; Le Quesne, P. W.; *J. Org. Chem.*; **1999**, 2014 (8), 2657-2666.

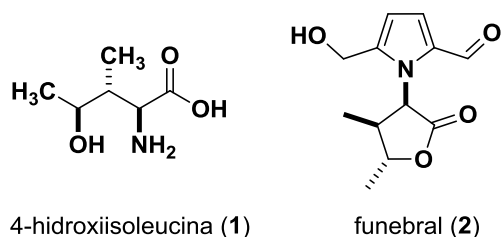


Figura 1. Estructura de la 4-hidroxiisoleucina (1) y del funebral (2)

Por otro lado, la 4-hidroxiisoleucina se encuentra embebida en la estructura del funebral (2, Figura 1),⁸ compuesto aislado de la planta *Quararibea funebris* que crece al sur de México y Guatemala. En el estado de Oaxaca, el funebral se utiliza en medicina tradicional como antipirético, antitumoral, para el tratamiento de desórdenes menstruales, así como aditivo en bebidas tradicionales de cacao.

A continuación se describen los resultados de la investigación realizada en nuestro grupo de trabajo sobre la síntesis de la 4-hidroxiisoleucina a partir de materias primas de bajo costo y fácil acceso. La metodología empleada permitió llegar a uno de los intermediarios clave para la obtención del aminoácido de interés en escala de gramos.

⁸ Korthikunta V.; Pandey J.; Singh R.; Srivastava R.; Srivastava A. K.; Tamrakar A.; Tadigoppula N.; *Phytomedicine*, **2015**, (22), 66-70.

3. ANTECEDENTES

3.1 Generalidades de aminoácidos

Un aminoácido es una molécula orgánica constituida por un grupo funcional amino ($-\text{NH}_2$) y un grupo carboxilo ($\text{R}-\text{CO}_2\text{H}$). El grupo NH_2 puede estar unido a las posiciones α , β , γ o δ de la cadena del ácido carboxílico (Figura 2). Los α -aminoácidos han sido motivo de amplios temas de estudio,⁹ ya que son las bases estructurales de los péptidos, y éstos a su vez de las proteínas.

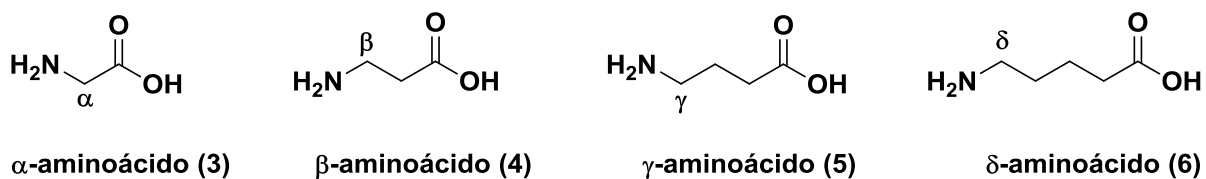


Figura 2. Ejemplos de aminoácidos

Los aminoácidos también pueden clasificarse como aminoácidos proteinogénicos y no proteinogénicos. Los aminoácidos proteinogénicos son aquellos que se encuentran presentes en la síntesis de proteínas y a su vez se pueden clasificar en dos tipos:

⁹ Peña, Q. *Bioquímica*. 6ª Edición. Ed. Limusa. México. 1998.65-80.

- Aminoácidos codificables o universales, que permanecen como tal en las proteínas
- Aminoácidos modificados o particulares, que son el resultado de diversas modificaciones químicas posteriores a la síntesis de proteínas

Y los no proteínogénicos, que son aquellos que se encuentran en plantas, algunos microorganismos o son derivados de los aminoácidos proteínogénicos.

Existen 20 α -aminoácidos proteínogénicos que componen normalmente a las proteínas, en donde la variante es la naturaleza del grupo **-R** unido a C- α (Figura 3). Al grupo **-R** se le denomina cadena lateral y su presencia da lugar a una amplia gama de aminoácidos, e influye de manera directa en las propiedades químicas, como la solubilidad. La naturaleza de **-R** es determinante en la funcionalidad y arreglo espacial de los péptidos y las proteínas.¹⁰

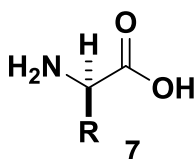


Figura 3. Estructura general de un α -aminoácido.

Todos los aminoácidos—excepto de la glicina—son asimétricos ya que presentan un átomo de carbono (C- α) con cuatro ligantes diferentes unidos directamente a él (condición suficiente, pero no necesaria para presentar quiralidad). Por tanto, los aminoácidos pueden existir como estereoisómeros, es decir, moléculas que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en su estructura. Los α -aminoácidos pueden existir en al menos dos formas

¹⁰ Wade L.G., *Organic Chemistry*. 7ª Edición. Ed. Prentice Hall. EUA. 2010. 1153-1157.

estereoisoméricas,¹¹ también conocidas como enantiómeros, las cuales son imágenes especulares entre ellas. La primera convención, y de manera relativa para describir la orientación espacial de los estereoisómeros de aminoácidos hace uso de las letras *L* y *D* (del latín *laevus* = izquierdo y *dexter* = derecho). Sin embargo, las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) para la asignación de la configuración absoluta del estereocentro mediante los descriptores *R* o *S* (del latín *Rectus* = derecha y *Sinister* = izquierda)¹² es más usada (Figura 4).

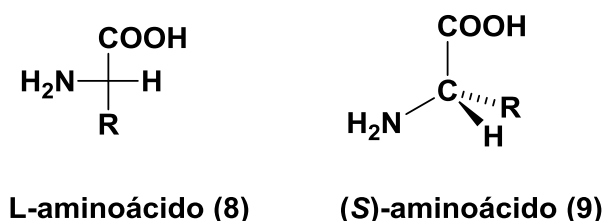


Figura 4. Representación de la configuración de un aminoácido.

Aunque los *D*-aminoácidos se encuentran ocasionalmente en la naturaleza (se han observado en paredes celulares bacterianas y diversos antibióticos), los *L*-aminoácidos son los que se encuentran en el ensamblado de las proteínas, y en estado libre, teniendo una gran importancia en los procesos metabólicos.¹³

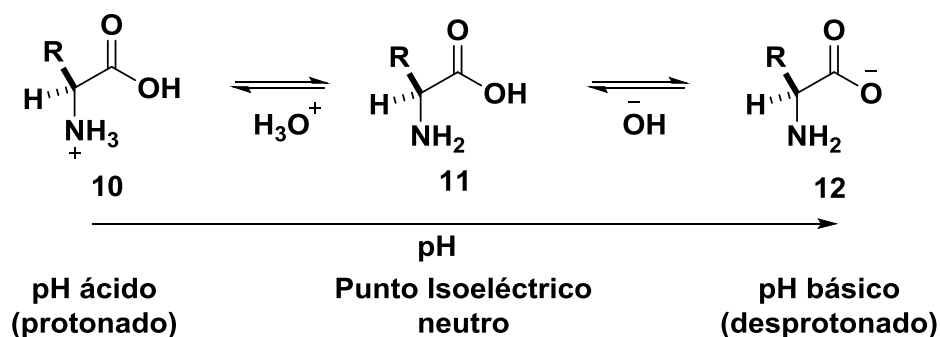
Es importante resaltar la diferencia entre los descriptores esterequímicos *D/L* y *R/S*, y el signo de la rotación óptica, (+) o (-), que indica el sentido en el que una solución de un α -aminoácido rota un plano de luz polarizada. Cada uno es independiente y la rotación óptica es una propiedad que se debe determinar experimentalmente² y es independiente de la asignación de los descriptores antes mencionados.

¹¹ Horton. Bioquímica. 1ª. Ed. Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A., México. **1995**. 3-1-3-29

¹² Juaristi E. Introducción a la Estereoquímica y al análisis conformacional. 1ª Ed. El colegio Nacional. México. **2007**

¹³ Murray, Granner, -mayes, Rodwell. **Bioquímica de Harper**, 15ª Ed. El Manual Moderno, México, **2001**, 31-41.

Como los aminoácidos contienen un grupo -COOH y un grupo -NH₂ dentro de la misma molécula, experimentan una reacción ácido-base y se encuentran principalmente en la forma de un ión dipolar, o zwitterión (del alemán zwitter, híbrido). Este comportamiento va a estar determinado por los grupos donadores o aceptores de protones presentes en su estructura. Los grupos que pueden presentar el carácter ácido-base son el α-amino, el carboxilo, y en algunos casos, grupos funcionales presentes en la cadena lateral -R. Dependiendo del grupo funcional y del pH, el equilibrio ácido-base se va a desplazar ya sea a la forma catiónica o aniónica (Esquema 1).



Esquema 1. Equilibrio ácido-base en α-aminoácidos.

Esta propiedad dipolar de los aminoácidos tiene como consecuencia que sus características físicas sean como las de los compuestos iónicos, donde su punto de fusión es alto y se descomponen a temperaturas mayores a los 200 °C. Poseen una alta solubilidad en disolventes polares y poca solubilidad en disolventes no polares. Presentan constantes dieléctricas elevadas y momentos dipolares grandes.¹⁴ Con base en estas propiedades, los α-aminoácidos también se clasifican según las propiedades de polaridad y carga de su grupo -R (a pH neutro) Tabla 1.

¹⁴ Sewald N, Jakubke H. Peptides: *Chemistry and Biology*. 2ª Edición. Ed. Germany. Wiley-VCH, 2002. 1589.

Tabla 1. Clasificación de los 20 α -aminoácidos con respecto a la naturaleza de su cadena lateral.

Nombre	Abreviaturas		Carácter de la cadena lateral (-R)	Grupo reactivo	Polaridad
Glicina	Gly	G	Alifática	-	no polar
Alanina	Ala	A	Alifática	-	no polar
Valina	Val	V	Alifática	-	no polar
Leucina	Leu	L	Alifática	-	no polar
Isoleucina	Ile	I	Alifática	-	no polar
Prolina	Pro	P	Alifática	-	no polar
Fenilalanina	Phe	F	Aromática	-	no polar
Triptofano	Trp	W	heterociclo aromático	nitrógeno aromático	no polar
Tirosina	Tyr	Y	Aromática	-OH fenólico	no polar / ionizable
Metionina	Met	M	Alifática	Tioeter	no polar
Cisteína	Cys	C	Alifática	Tiol	polar / ionizable
Serina	Ser	S	Alifática	alcohol primario	polar / sin carga
Treonina	Thr	T	Alifática	alcohol secundario	polar / sin carga
Asparagina	Asn	N	Alifática	Amida	polar / sin carga
Glutamina	Gln	Q	Alifática	Amida	polar / sin carga
Aspártico	Asp	D	Alifática	ácido carboxílico	polar / ionizable
Glutámico	Glu	E	Alifática	ácido carboxílico	polar / ionizable
Histidina	His	H	heterociclo alifático	Imidazol	polar / ionizable
Lisina	Lys	K	Alifática	Amino	polar / ionizable
Arginina	Arg	R	Alifática	Guanidio	polar / ionizable

3.2 Usos y aplicaciones de los aminoácidos

Los α -aminoácidos libres tienen un gran valor en síntesis orgánica, debido a que con ellos se pueden formar moléculas de mayor complejidad estructural con uso potencial en química y bioquímica. Por tal razón es importante su producción a escala industrial, debido a su uso en la industria farmacéutica y alimentaria, así como su aplicación como reactivos y sustratos quirales en síntesis orgánica.¹⁵ En el área bioquímica, los aminoácidos son mediadores en el metabolismo del nitrógeno y se usan como materias primas para la producción de algunos metabolitos primarios y secundarios de vital importancia.¹⁶ Figura 5.

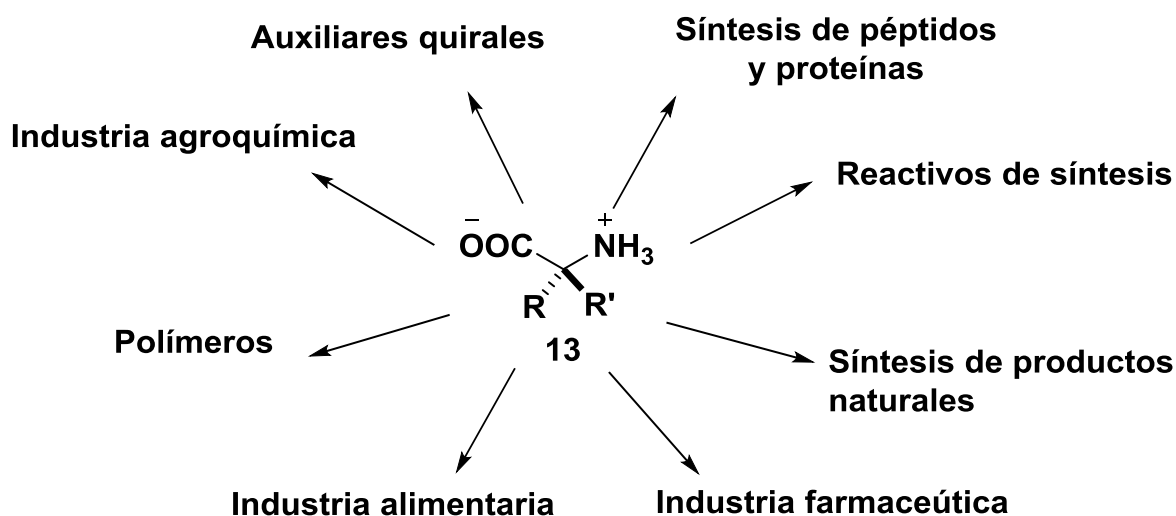


Figura 5. Aplicaciones de aminoácidos.

¹⁵ a) Izuni Y., Chivata I.; Itoh T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, 17, 176. b) Herbert R.A., *The biosynthesis of Secondary Metabolites*, Ed. Chapman & Hall, London, 1981.

¹⁶ Valentine D., Solt J. W., *Synthesis*, 1978, 329. b) Sardina F. J., Papoport H., *Chem Rev.*, 1996, 96, 1825.

3.3 Aminoácidos no-proteinogénicos

Existen aminoácidos que no se consideran proteinogénicos, debido a que no se encuentran presentes en proteínas y péptidos sintetizados ribosomalmente y por lo general son derivados de otros aminoácidos; es decir, se incorporan al péptido para dar lugar a la proteína. Después, la cadena libre sufre cambios en su estructura formando un aminoácido diferente.

Por otro lado, también existen muchos aminoácidos que no se encuentran dentro de las estructuras protéicas. A estos compuestos también se les llama aminoácidos no proteinogénicos. Sin embargo, se ha observado que a pesar de no encontrarse en las estructuras protéicas, estos aminoácidos desempeñan un papel importante en el metabolismo de los mamíferos. La gran mayoría de aminoácidos no-proteinogénicos se han aislado de productos naturales y microorganismos como bacterias y hongos. También pueden ser intermediarios importantes en rutas metabólicas, o bien productos finales del metabolismo secundario.¹⁷

Los aminoácidos no proteinogénicos se pueden dividir en tres grupos principales:

- a) La serie *D*- de los aminoácidos proteinogénicos.
- b) Los α -aminoácidos no-proteinogénicos presentes en rutas metabólicas como intermediarios y en la formación de hormonas.
- c) Los aminoácidos en donde la cadena lineal se encuentra en la posición C- β (β -aminoácidos) o C- γ (γ -aminoácidos) respecto al carbonilo.

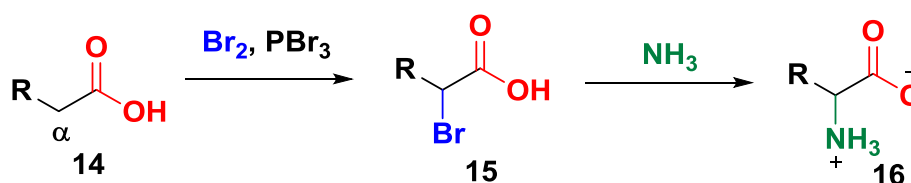
¹⁷ Nelson D. L., Cox M.M., *Lehninger Principios de Bioquímica*. 3ª Edición. España, **2001**. 116-125

3.4 Síntesis química de aminoácidos

Los α -aminoácidos pueden sintetizarse en el laboratorio utilizando reacciones orgánicas estándar. A continuación se muestran los métodos más comunes para la síntesis de α -aminoácidos.

Aminación de ácidos α -halogenados (Reacción de Hell-Volhard-Zelinski)

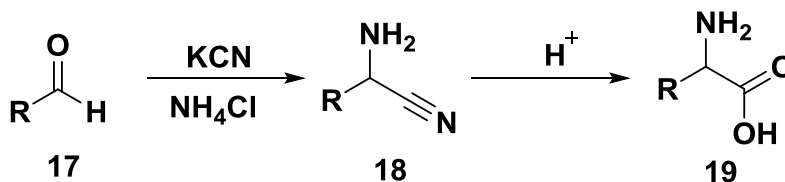
Consiste en la bromación en la posición C- α de un ácido carboxílico cuando se trata con Br_2 y PBr_3 . La reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ del α -bromo ácido con un exceso de amoníaco produce un α -aminoácido en forma racémica.¹⁸



Esquema 2. Aminación de ácidos α -halogenados.

Reacción de Strecker

Consiste en la formación de α -aminonitrilo mediante la condensación de un compuesto carbonílico con cloruro de amonio, seguido de la adición del ion cianuro. La hidrólisis del α -aminonitrilo produce el aminoácido correspondiente (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de Strecker.

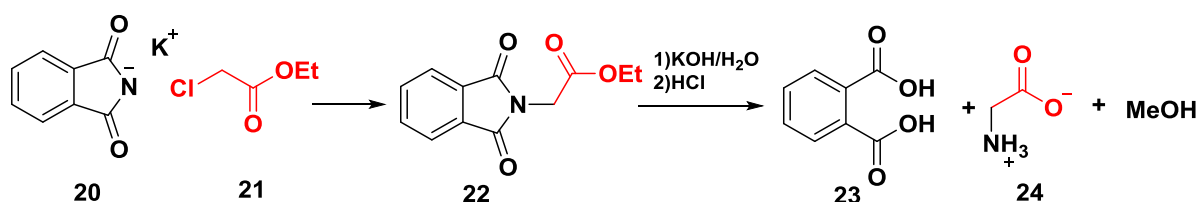
¹⁸ McMurry J., *Química Orgánica*, 7ª Edición, Ed. Cengage Learning, México, 2008, 1016-1026

Por medio de la síntesis de Strecker se puede obtener una gran variedad de aminoácidos como mezclas racémicas a partir de aldehídos.¹

Existen versiones de esta reacción en las cuales se pueden obtener aminoácidos de manera estereoselectiva usando auxiliares quirales¹⁹ o catalizadores quirales.²⁰

Síntesis de Gabriel

En esta síntesis, se hace reaccionar la ftalimida potásica con el halogenuro de alquilo implicando un proceso tipo S_N2 , seguido de una hidrólisis a través de uno de los grupos carbonilo de la ftalamida en medio básico para posteriormente dar la apertura del anillo, y formar la amina primaria de en medio ácido. La reacción ocurre en un solo paso, sin intermediarios de reacción, obteniéndose el α -aminoácido.



Esquema 4. Síntesis de Gabriel para la glicina.

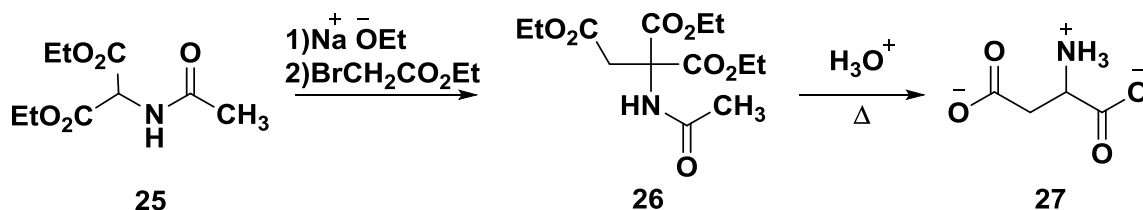
Síntesis del acetaamidomalonato

Es un método general, adaptado de la síntesis del éster malónico. La reacción consiste en la conversión del acetamidomalonato de dietilo en un ion enolato en presencia de una base, seguido de una alquilación S_N2 con un halogenuro de alquilo primario. La hidrólisis del grupo protector amida y de los

¹⁹ Wang J., Liu X., Feng X.; *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6947–6983

²⁰ a) Yet, L., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 875. b) Gröger, H., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795. c) Spino, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1764.

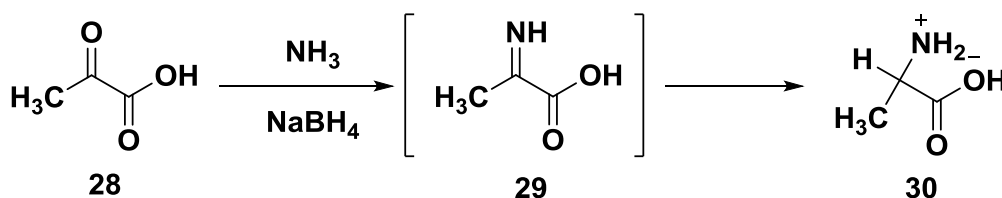
ésteres etílicos ocurre mediante un calentamiento en medio ácido, seguido de la descarboxilación para formar el α -aminoácido correspondiente⁸ (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis del ácido (R,S)-aspártico.

Aminación reductiva de α -ceto ácidos

En este método, un α -ceto ácido se condensa con amoníaco en presencia de un agente reductor. La imina formada en la primera etapa se reduce *in situ* formando el α -aminoácido correspondiente en forma racémica⁸ (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de la (R, S)-alanina mediante aminación reductiva.

3.5 Obtención de aminoácidos en forma enantiopura

Resolución de mezclas racémicas

La importancia de la quiralidad es bien conocida, especialmente en relación con la mayoría de los productos naturales bioactivos que tienen centros estereogénicos y que su actividad biológica depende de su reconocimiento por macromoléculas quirales objetivo, que interactúan solo con el enantiómero del

producto bioactivo con una configuración absoluta específica. La síntesis asimétrica es una de las principales estrategias para acceder a compuestos enantioméricamente puros utilizando auxiliares o reactivos catalíticos quirales.²¹ Un auxiliar quiral es aquel compuesto que está unido a un material de partida proquiral, lo que provoca que los grupos o las caras que son enantiópicos se vuelvan diastereópicos (Figura 6).

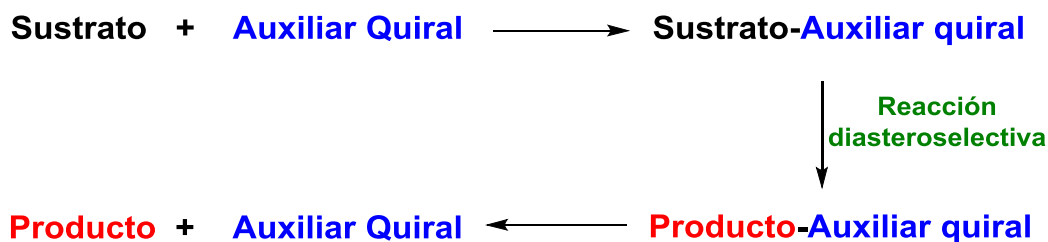


Figura 6. Representación del uso de auxiliares quirales.

A pesar de que pareciera similar el uso de auxiliares quirales a la catálisis asimétrica, existen algunas diferencias importantes entre ellas. Una es que el proceso de catálisis es dinámico para el caso de catálisis asimétrica, siendo que el complejo catalizador-sustrato y catalizador-producto son intermedios en la reacción, en cambio cuando se usa un auxiliar quiral el proceso deja de ser dinámico, es decir, se forman enlaces covalentes entre el sustrato y el auxiliar quiral generando un producto y no un intermediario.

Además, la catálisis asimétrica es enantioselectiva, lo que significa que el producto es una mezcla de enantiómeros. En donde si el e.e. no es muy alto en comparación del enantiómero de menor proporción, la separación de éstos puede ser muy difícil. En cambio, si se usa un auxiliar quiral, el proceso es diastereoselectivo, y como los productos son diastereoisómeros, la separación se logra normalmente mediante técnicas de purificación "normales" tales como cromatografía en columna. Entonces para que un auxiliar quiral sea efectivo debe

²¹ Gawley, Robert E.; Aubé, Jeffrey. *Principles of Asymmetric Synthesis*. 2a. Ed. Elsevier Science Ltd. London. 2012. 568 p.p.

cumplir la característica de generar rendimientos de reacción altos, y la separación de los diastereómeros generados debe ser fácil.²²

Las reacciones con auxiliares quirales se han desarrollado en la última década como una intensa línea de investigación en química orgánica. Los alcoholes quirales secundarios, son una clase principal de auxiliares quirales, estos se transforman en ésteres que experimentan una reacción diastereoselectiva. Una aplicación importante de los auxiliares quirales, es en la síntesis estereoselectivas de α -aminoácidos, donde en la mayoría de los casos, la actividad biológica de los α -aminoácidos se debe a un solo enantiómero,²³ lo que ha impulsado el desarrollo de numerosas metodologías para su síntesis asimétrica.

3.6 Reacciones pericíclicas

Las reacciones pericíclicas se caracterizan por seguir un mecanismo de reacción concertado, a través de un estado de transición cíclico; es decir, en un solo paso ocurre la ruptura y formación de enlaces. Existen cuatro tipos de reacciones pericíclicas según el número de enlaces σ y π (π) que se forman y/o se rompen.^{24,25}

- Cicloadiciones
- Electrocíclicas
- Sigmatróticas
- Reacción por transferencia de grupo

²² Procter G., *Stereoselectivity in Organic Synthesis*, Oxford Chemistry Primers; Oxford. University Press, **2007**, 1-8.

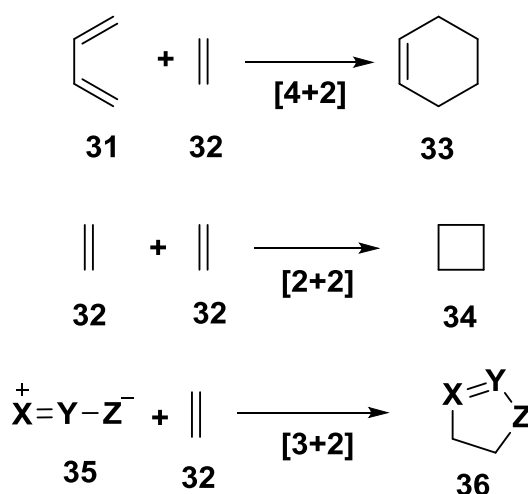
²³ Brown, J. M., Davies S. G., *Nature*, **1989**, 342, 631.

²⁴ He F., Pfeiffer G. V., *J. Chem Edu.*, **1984**, 61, 11, 948-951.

²⁵ Fleming I., *Pericyclic Reactions*, Oxford Chemistry Primer, **1998**, 2-6.

Reacciones de cicloadición

En las cicloadiciones dos sistemas con electrones π reaccionan entre sí para dar un sistema cíclico en el cual se forman dos enlaces σ . Las reacciones de cicloadición fueron definidas por Woodward y Hoffmann en 1965.²⁶ Se clasifican en función del número de electrones π involucrados en el proceso por parte de cada uno de los sistemas. De manera que, una cicloadición [m+n] es aquella en la que uno de los sistemas reactivos dispone de “m” electrones π , mientras que el otro aporta “n” electrones π (Esquema 8).



Esquema 7. Ejemplos reacciones de cicloadición.

Además de ser concertadas, otra característica de las reacciones de cicloadición es que son estereoespecíficas; es decir, se requiere de un arreglo estereoelectrónico para que procedan. Una de las reacciones de cicloadición modelo es la reacción de Diels-Alder.^{27,28}

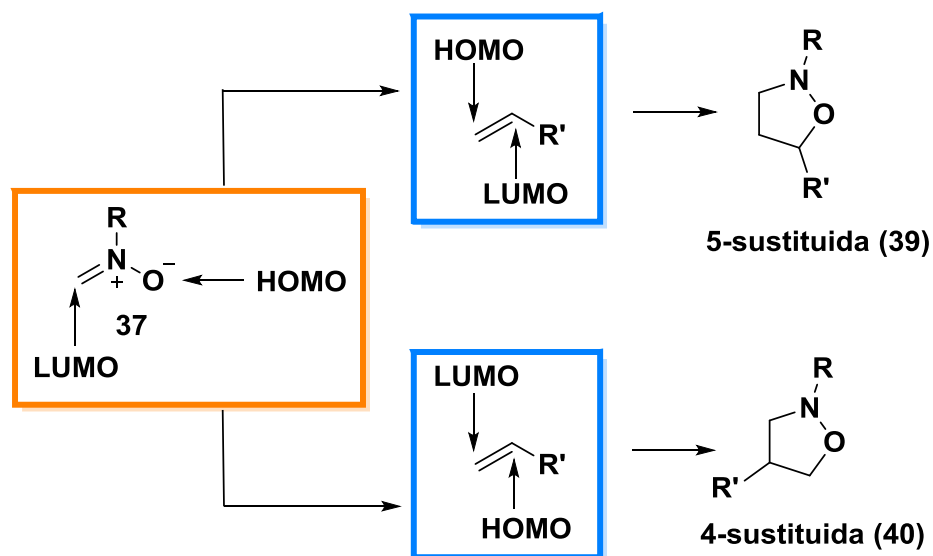
²⁶ Roald Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 89,7, **1965**.

²⁷ Tse-Lok Ho, *Carbocycle Construction in terpene Synthesis*, Ed. VCH Publishers, Inc., **1988**, 433-437.

²⁸ Diels O., Alder K., *Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, 460, 98-122.

Reaccion de cicloadición [3+2]

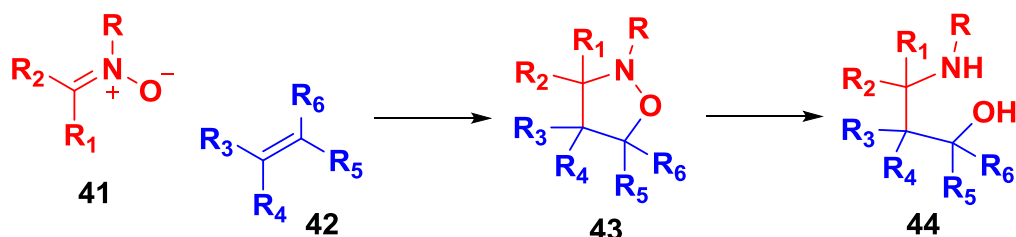
La cicloadición [3+2] es un proceso pericíclico concertado cuya regioquímica es controlada por los orbitales moleculares frontera (OMF). Un ejemplo particular de las reacciones de cicloadición [3+2] son las reacciones de cicloadición dipolar 1,3 entre una nitrona (el dipolo) y un dipolarófilo.²⁹ Cuando R' (Esquema 9) es un grupo donador de electrones, alquilo o arilo, los OMF (orbitales moleculares frontera), dominantes son el HOMO del dipolarófilo y el LUMO de la nitrona. Por lo tanto, la conexión de los átomos cuyos coeficientes en estos orbitales son mayores, predice que la isoxazolidina 5-sustituida predomina. Por otra parte, cuando el dipolarófilo es deficiente en electrones, la interacción HOMO nitrona-LUMO dipolarófilo es más importante, y el producto 4-sustituido es favorecido.



Esquema 8. Interacciones de los OMF en reacciones de cicloadición dipolar 1,3 de nitronas.

²⁹ Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 8953.

Entre las reacciones de cicloadición [3+2], probablemente las cicloadiciones dipolares 1,3 son de las transformaciones más usadas para la preparación de heterociclos de cinco miembros, particularmente la adición de nitronas a enlaces dobles para producir isoxazolidinas¹⁰ (Esquema 10).



Esquema 9. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de una nitrona.

En 1960, Huisgen propuso el concepto ahora ampliamente aceptado de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, en la que la formación de los enlaces nuevos se lleva a cabo mediante un proceso concertado (pero no simultáneo), rechazando la reacción propuesta por Firestone vía un intermedio diradical con base en la estereoespecificidad.

Las isoxazolidinas son compuestos heterocíclicos de cinco miembros con dos heteroátomos—un nitrógeno adyacente a un oxígeno—que se forman en reacciones de cicloadición dipolar 1,3 entre una nitrona (dipolo) y un alqueno u olefina (dipolarófilo) (Figura 7). Debido a su estructura, estos compuestos son de gran importancia sintética, ya que se utilizan como intermediarios para la formación de 1,3-amino alcoholes, de productos naturales como alcaloides, de aminoácidos, de β -lactamas y de amino azúcares.^{30 31}

³⁰ Frederickson M., *Tetrahedron*, 53, 2, **1997**, 403-425

³¹ Trufariello J. J., *Acc. Chem Res.*, **1979**, 12, 396-403.

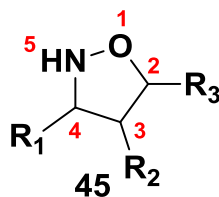


Figura 7. Estructura de una isoxazolidina (45).

3.7 Nitronas

Las nitronas son herramientas poderosas en síntesis orgánica y se usan como reactivos útiles, otras veces involucrados como intermedios en la síntesis de una diversidad de compuestos que contienen nitrógeno y que encuentran aplicación como productos agroquímicos o como productos farmacéuticos. Generalmente, las nitronas experimentan con facilidad reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con una gran variedad de dipolarófilos sustituidos, incluyendo alquenos tanto ricos como deficientes en electrones. Las isoxazolidinas resultantes son intermedios versátiles para la síntesis de muchos compuestos, ya que son precursores inmediatos de 1,3-aminoalcoholes.

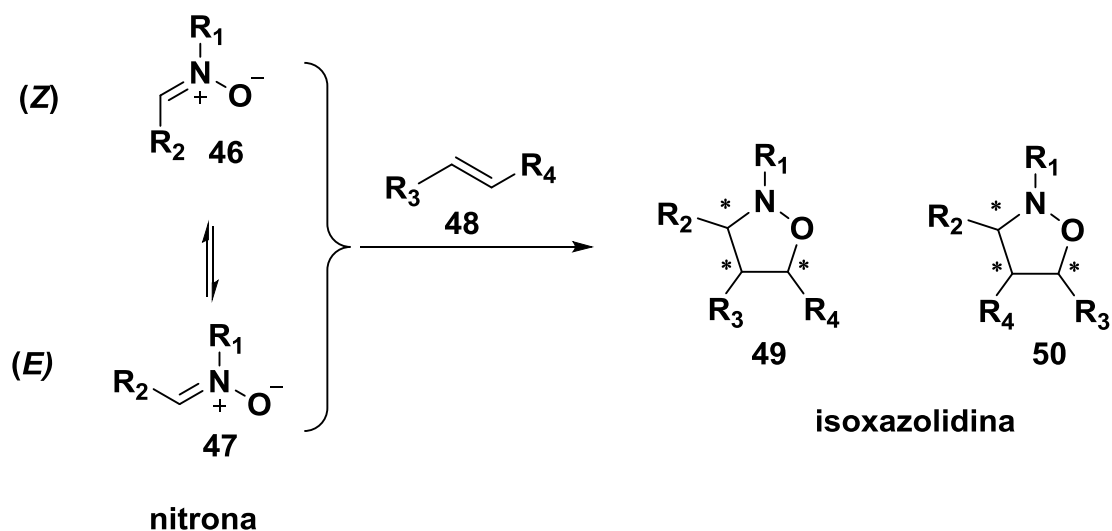
Las nitronas u óxidos de azometino fueron preparados por primera vez en 1890 por Beckman³² y nombrados por Pfeiffer³³ en 1916, al contraer los términos "nitrógeno-cetonas", para enfatizar su similitud con las cetonas.

Las nitronas pueden existir en la forma isomérica *E* o *Z* (Esquema 11). La química de estos compuestos es enormemente variable y ha sido frecuentemente revisada.³⁴ Sin embargo, su principal aplicación radica en su uso como 1,3-dipolos en reacciones de cicloadición.

³² E. Beckmann; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, 27, 1957.

³³ P. Pfeiffer, *Annalen*, **1916**, 72.

³⁴ Padwa A., Pearson W. H.; *Synthetic Applications of 1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products.*, Ed. John Wiley, , New Jersey U.S., **2003**, 1-80.



Esquema 10. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar con nitronas.

Además de la química de cicloadición bien conocida de la nitronas hay varios informes sobre su uso en reacciones de adición.³⁵ Muchas de estas transformaciones son catalizadas por ácidos de Lewis; sin embargo, se conoce relativamente poco sobre la influencia del átomo metálico sobre la reactividad, e incluso sobre la selectividad de la reacción.³⁶

Las nitronas son compuestos isoelectrónicos con aniones alilo y enolatos, pero la presencia del enlace C=N, proporciona a la funcionalidad un carácter de iminio, el cual le da un carácter electrófilo frente a reactivos organometálicos. Se cree que los complejos con nitronas coordinadas son intermedios en la adición de reactivos organometálicos.³⁷

Las nitronas se pueden preparar por diversos procedimientos y la elección depende de la molécula objetivo.³⁸ Una de las metodologías más utilizadas para

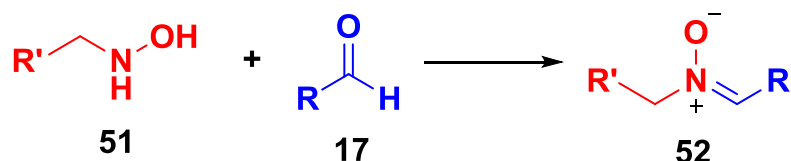
³⁵ Merino P., Franco S., Merchan F. L., Tejero T., *Synlett*, **2000**, 442. b) Lombardo M., Trombini C., *Synthesis*, **2000**, 759.

³⁶ Merino P., *C. R. Chemie* **8**, **2005**, 775-788.

³⁷ Weseliński L., Slyk E., Jurczak J., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 381-384

³⁸ Merino P., *Science of Synthesis*, **7**, **2004**, 511.

obtener nitronas por medio de una condensación entre un aldehído y una hidroxilamina³⁹ (Esquema 12).



Esquema 11. Formación de nitronas a partir de una hidroxilamina con un aldehído.

3.8 4-Hidroxiisoleucina

La 4-hidroxiisoleucina (Figura 7), es un aminoácido no proteínogénico que debido a la presencia de 3 centros estereogénicos en su estructura puede existir en 8 formas estereoisoméricas. Se ha informado que el distereoisómero (2S, 3R, 4S)-4-hidroxiisoleucina, extraído de las semillas de fenogreco (*Trigonella foenum-graecum Leguminosae*), posee una interesante propiedad insulínica.⁴⁰ De hecho, el fenogreco se ha utilizado tradicionalmente en los países del norte de África como antiglicémico.

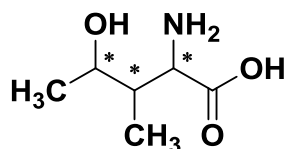


Figura 7. Estructura de la 4-hidroxiisoleucina (1).

Existen dos formas principales de diabetes: tipo 1 y tipo 2. El sello distintivo de la diabetes tipo 1 es la destrucción autoinmunitaria de las células β , productoras de insulina en el páncreas, lo que resulta en deficiencia absoluta de insulina. Por

³⁹ Borch R. F., Bernstein M.D., Durst M. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 93, **1971**, 2897.

⁴⁰ Sauvaire Y., Petit P., Broca C., Manteghetti M., Baissac Y., Fernandez-Alvarez J., Gross R., Roye M., Leconte A., Gomis R., Ribes G., *Diabetes*, **1998**, 47, 206-210.

el contrario, la diabetes tipo 2 se caracteriza por dos defectos: deficiencia relativa de insulina en hígado y resistencia periférica a la insulina.⁴¹

La diabetes tipo 2, que representa el 90-95% de la incidencia de la diabetes, es una enfermedad multifactorial de etiología en gran parte desconocida, que involucra tanto factores genéticos como ambientales. Su prevalencia mundial ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas. Por lo tanto, nuevas terapias están siendo ampliamente investigadas, en particular las basadas en enfoques farmacológicos.⁴²

La característica específica de este aminoácido no proteogénico es que aumenta la liberación de insulina inducida por la glucosa, en el rango de concentración de 100 $\mu\text{mol/L}$ a 1 $\mu\text{mol/L}$, a través de un efecto directo en islotes aislados de glóbulos blancos específicos de pared celular (células Langerhans) en ratas y seres humanos. En presencia de este aminoácido, se ha observado un efecto de respuesta a la insulina que se amplifica proporcionalmente por un aumento en la concentración de glucosa.

La 4-hidroxiisoleucina se aisló primero de las semillas de fenogreco y se identificó como el isómero (2S, 3R, 4R) por Fowden en 1973.⁴³ Mucho más tarde, en 1989, la asignación correcta de la estereoquímica absoluta se estableció como 2S, 3R, 4S mediante cristalografía de Rayos-X.⁴⁴ Wieland también ha informado de la aparición de este aminoácido en la amanitina, uno de los octapéptidos cíclicos que se encuentran en el hongo altamente venenoso *Amanita*

⁴¹ Harrison., *Principios de Medicina Interna*, Ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, ed. 19, 2016, Cap 417.

⁴² Ross S. A., Gulve E. A., Wang M., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1255– 1282.

⁴³ Fowden L., Pratt H. M., Smith A., *Phytochemistry*, **1973**, 12, 1707-1711.

⁴⁴ Alcock N. W., Crout D. H. G., Gregorio M. V. M., Lee E., Pike G., Samuel C. J., *Phytochemistry*, **1989**, 28, 1835-1841.

phalloides.⁴⁵ Dardenne⁴⁶ informó la presencia del mismo isómero en cuerpos frutales de *Lactarius camphoratus*.

Estudios recientes sobre las relaciones estructura-actividad han demostrado que la configuración (2*S*,3*R*,4*S*) es el requisito para el efecto insulínico de este aminoácido.⁴⁷

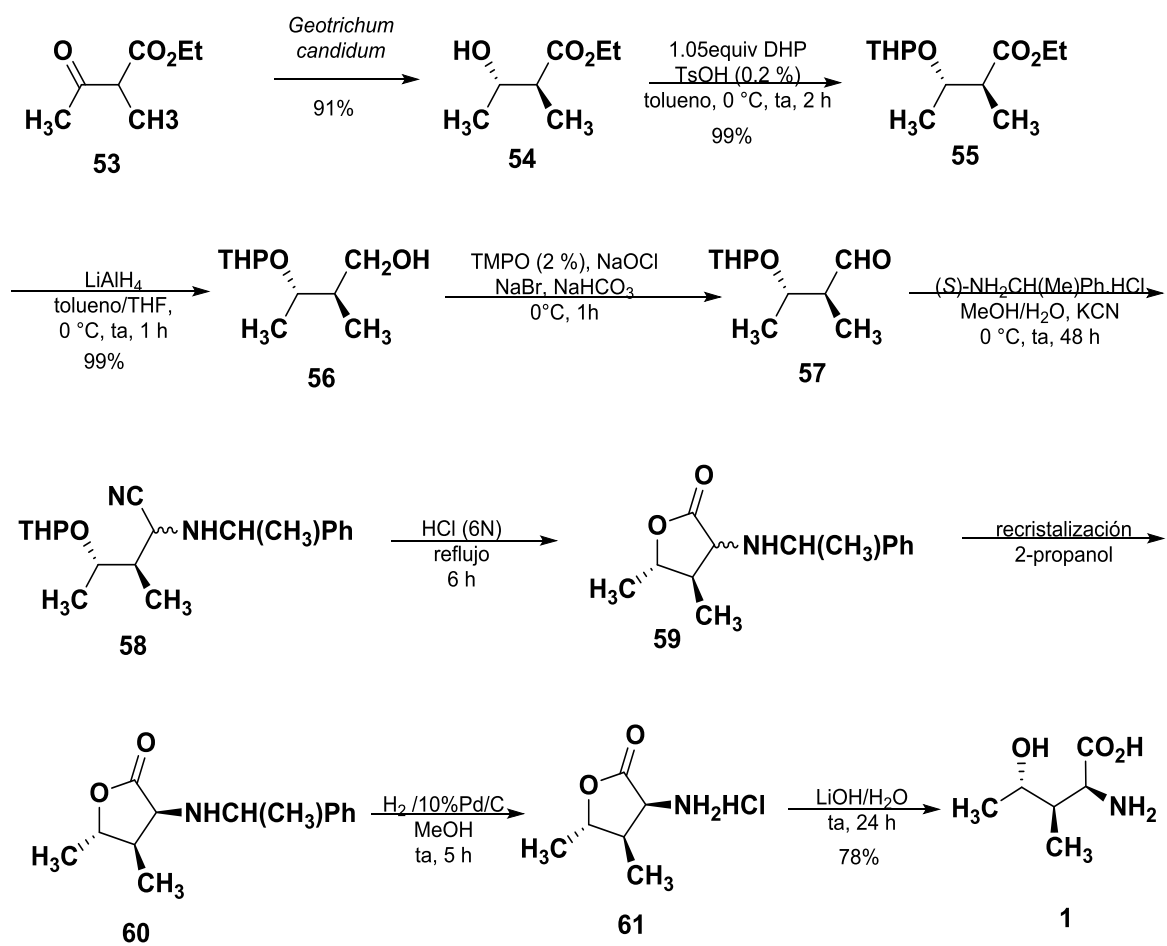
Solamente se han descrito algunas síntesis estereoselectivas de la (2*S*,3*R*,4*S*)-4-hidroxiisoleucina. La mayoría de los enfoques se basan en el uso de catalizadores biológicos. En la primera síntesis reportada, este aminoácido se obtuvo en 39% de rendimiento total en ocho etapas. Los pasos clave incluyen la biotransformación de 2-metilacetoacetato de etilo en (2*S*,3*S*)-2-metil-3-hidroxi-butanoato de etilo en presencia de *Geotrichum candidum*, seguido de una síntesis asimétrica de Strecker⁴⁸ (Esquema 12).

⁴⁵ Gieren A., Narayanan P., Hoppe W., Hasan M., Michl K., Wielend T., Smith H.O., Jung G., Breitmaier E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 1561-1569.

⁴⁶ Dardenne, G.; Casimir, J.; Hatanaka, S. I.; Aoki, T. *Bull. Rech. Agron. Gembloux* **1986**, 21, 125.

⁴⁷ Korthikunta V., Pandey J., Singh R., Srivastava R., Sirivastava A.K., Tamrakar A., K., Tadigoppula N., *Phytomedicine*, **2015**, 22, 60-70.

⁴⁸ Wang Q., Ouazzani J., Sasaki A. A., Potier P., *Eur. J., Org. Chem.*, **2002**, 834-839.



Esquema 12. Síntesis de (2S,3R,4S)-4-hidroxiisoleucina.

4.OBJETIVOS

General

- Desarrollar una síntesis estereoselectiva para el aminoácido 4-hidroxiisoleucina.

Particulares

- Utilizar una reacción de cicloadición 1,3-dipolar como reacción clave en la síntesis.
- Utilizar un auxiliar quiral derivado del pantenol y el mentol para influir en la estereoselectividad del proceso.
- Determinar la diastereoselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar mediante RMN.

5. ESTRATEGIA DE SÍNTESIS

Debido al creciente interés en el desarrollo de fármacos que ayuden a controlar el grave problema de salud mundial, resultado del incremento en el número de casos de diabetes tipo II en la población humana, resulta fundamental investigar protocolos sintéticos que permitan el acceso de manera fácil y eficiente a compuestos con actividad antihiper glucémica.⁵

En éste proyecto, se propone una síntesis estereoselectiva concisa para el aminoácido 4-hidroxiisoleucina (**1**) compuesto que ha mostrado actividad antihiper glucémica.

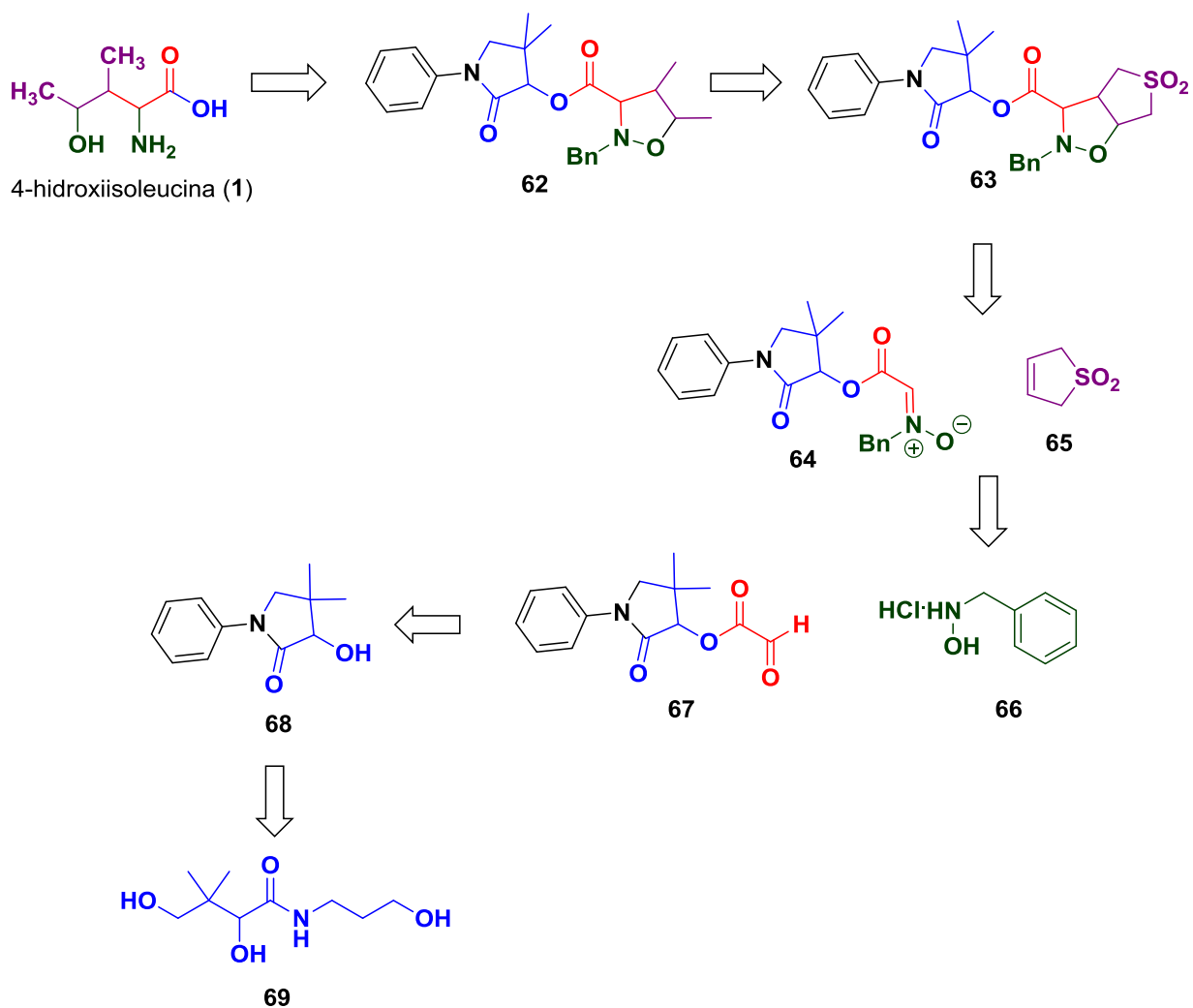
La estrategia de síntesis que se llevará a cabo para la obtención de la 4-hidroxiisoleucina (**1**) está representada en el Esquema 13. Esta se basa en el uso de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el reactivo comercial **65** (sulfona del butadieno)⁴⁹ con la nitrona⁵⁰ **64**, la cual puede provenir de la glicina *N*-bencilada esterificada con un alcohol preparado del pantenol⁵¹ **69**. Este último es una materia prima abundante y de fácil acceso de manera enantiopura, o del mentol.

⁴⁹ Black D.; Crozier R.; Davis V. C.; *Synthesis*; **1975**; 205-221

⁵⁰ Pfeiffer J. Y.; Beauchemin A.M.; *J. Org. Chem*, **2009**, 74, 8381-8383

⁵¹ Marieva, T.D.; Kopelevich, V.M.; Toroyan, Zh K.; Gunnar, V. J.; *J. Gen. Chem. USSR*; **1979**, 49, 191

La reacción de ciclación deberá de formar la isoxazolidina **63** la cual, por medio de un tratamiento con Ni Raney conducirá a **62**, y la posterior remoción del auxiliar quiral, conducirá al producto deseado.



Esquema 13. Estrategia de síntesis para la 4-hidroxiisoleucina (**1**).

6.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Obtención del auxiliar quiral

En la síntesis de la *N*-fenilpantolactama (**68**), la cual es una pantolactama con un alcohol que es utilizado como auxiliar quiral⁵², este compuesto tiene un particular interés debido a que posee una gran estabilidad, ya que se obtiene como un cristal blanco a diferencia los dos enantiómeros de la pantolactona **73** – también utilizados como auxiliares quirales⁵³- los cuales son sólidos higroscópicos⁵⁴. La *N*-fenilpantolactama (**68**) compuesto que se puede obtener a partir de materias primas de bajo costo y fácil acceso.

La *N*-fenilpantolactama se preparó de manera eficiente en una etapa mediante de la reacción de anilina (**70**) y *D*-pantenol (**69**) bajo calentamiento en presencia de TsOH·H₂O, en un rendimiento del 88%. El *D*-pantenol (**69**) es un análogo del ácido pantoténico (**71**) (vitamina B5) (Esquema 14), producto de la reducción del ácido carboxílico. Es un compuesto soluble en agua y tiene dos enantiómeros, de los cuales solo el isómero *D* muestra bioactividad. El ácido pantoténico se utiliza en la industria cosmética por sus propiedades humectantes.⁵⁵ El *D*-pantenol (**69**) es un reactivo fácilmente accesible que puede ser usado para obtener pantolactama en buenos rendimientos. La presencia de

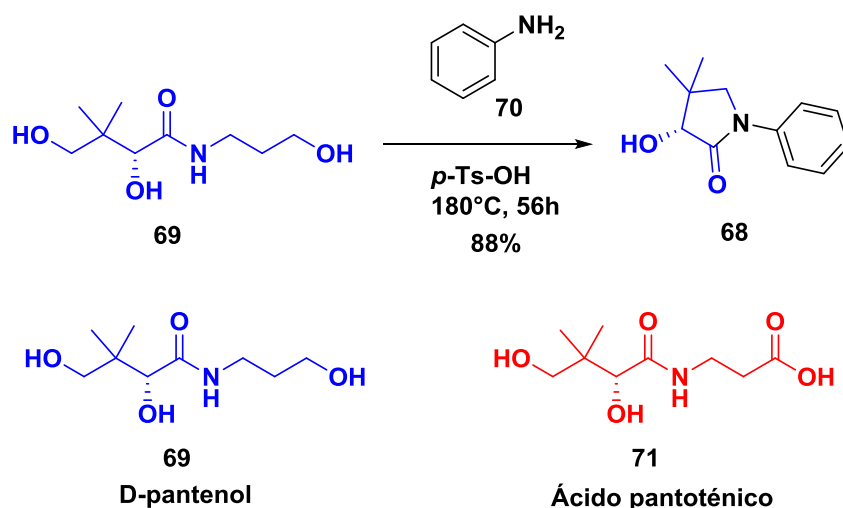
⁵² Akkari R., Calmes M., Mai N., Rolland M., Martínez J., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5859-5865

⁵³ Calmes P., Daunis J., Mai N., Natt. F., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3, 379-380.

⁵⁴ Camps, P.; Gimenez, S.; *Tetrahedron: asymmetry*. **1995**, 6, 4, 991-1000.

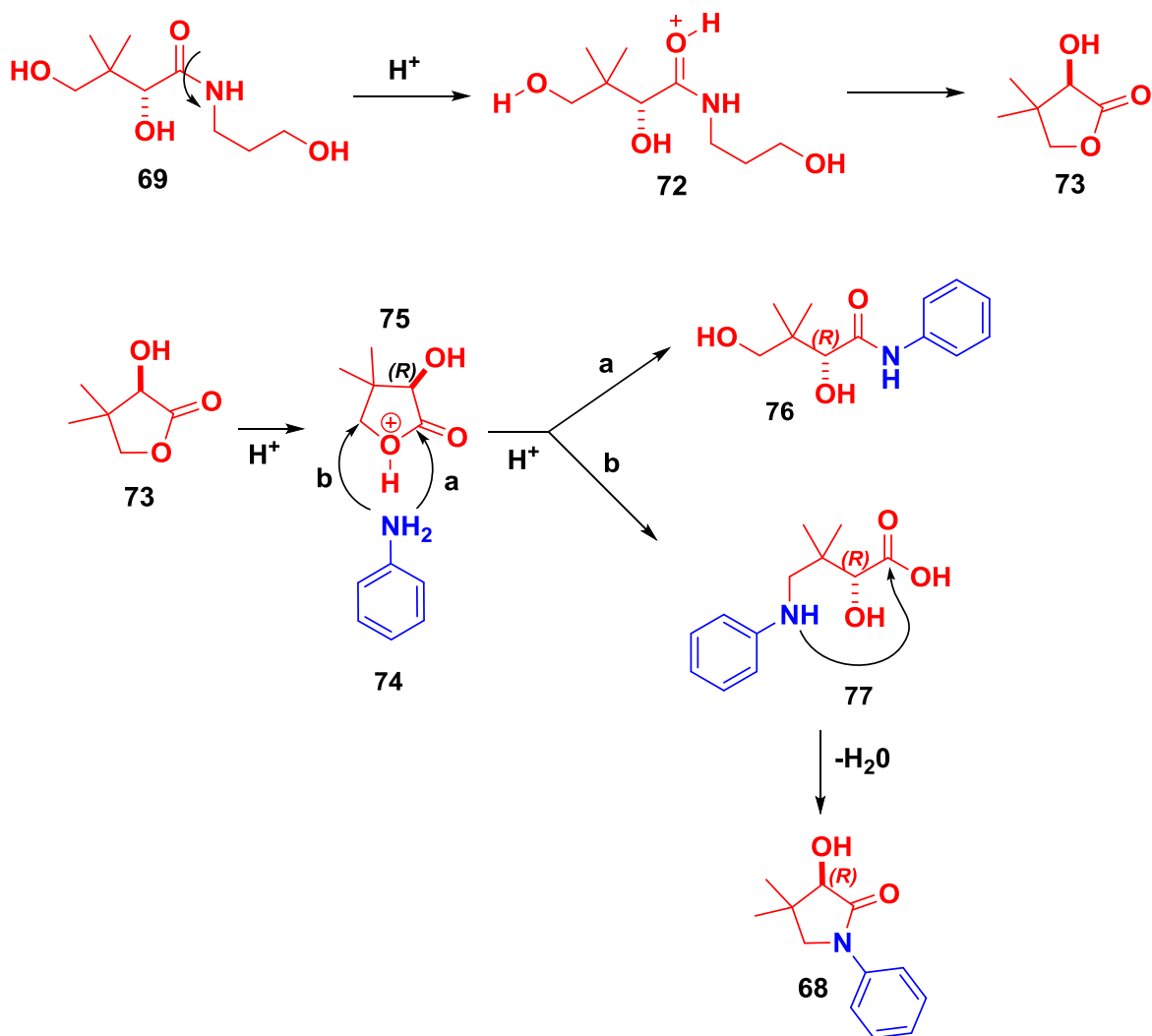
⁵⁵ Marieva, TD.; Kopelevich, V.M.; Toroyan, Zh K.; Gunnar, V. J.; *J. Gen. Chem. USSR*. **1979**, 49, 199.

un carbono cuaternario unido al estereocentro, así como la presencia de un grupo fenilo, lo convierten en un candidato atractivo para ser usado como auxiliar quiral en síntesis estereoselectivas.



Esquema 14. Síntesis de la *N*-fenilpantolactama a partir del *D*-pantenol.

Si bien existen otros procedimientos para la obtención de la *N*-fenilpantolactama, nosotros decidimos investigar un procedimiento simple para su obtención el cual consistió en calentar una mezcla de *D*-pantenol (38.4 mmol), anilina (49.9 mmol) y *p*TsOH (38.4 mmol) a 180 °C durante 56 h. La reacción comienza con un ciclación en medio ácido para generar la lactona **73** (Esquema 15). Dos posibles mecanismos pueden ser considerados para explicar la formación de **68**. En el primero, la lactona experimenta un ataque por parte de anilina, seguido de la concomitante apertura para formar el intermediario **76**, el cual puede ciclarse mediante la pérdida de una molécula de agua para formar **68** (ruta a). En el segundo mecanismo, la anilina lleva a cabo la apertura del anillo de la lactona mediante un ataque S_N2 sobre C-5 para formar la *N*-fenilamina **68**. Finalmente, la ciclodeshidratación de **77** produce la fenilpantolactama en 88% de rendimiento (ruta b, Esquema 15).



Esquema 15. Mecanismo propuesto para la formación de la *N*-fenilpantolactama (**68**)

La integridad del centro estereogénico se confirmó al comparar la rotación específica para la *N*-fenilpantolactama con el valor reportado en la literatura. Adicionalmente, se obtuvieron cristales los cuales fueron analizados por difracción de rayos X (Figura 8), confirmando la estructura de producto deseado.⁵⁶

⁵⁶ Camps, P.; Gimenez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Tetrahedron: asymmetry*. **1995**, 6, 4, 985-990.

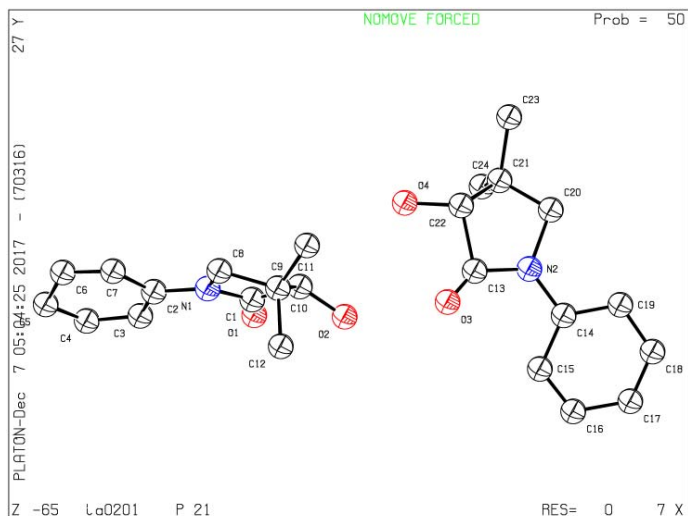


Figura 8. Diagrama ORTEP para la *N*-fenilpantolactama (**68**).

6.2 Obtención de nitronas

En cuanto a la formación de nitronas se encontraron en la literatura varias metodologías reportadas. De manera general, la estructura de la nitrona depende del tipo de sustrato utilizado, existiendo la posibilidad de formar isómeros (**78a** y **78b**) ya sea de manera selectiva, o como mezcla de nitronas (Figura 9).

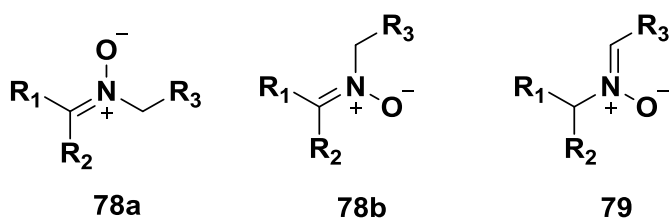
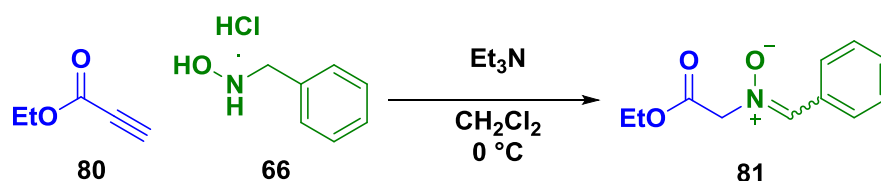


Figura 9. Estructura general de nitronas con diferentes patrones de sustitución.

Se intentaron diferentes procedimientos para la obtención de la nitrona requerida en nuestra estrategia de síntesis para la hidroxiisoleucina (vide supra). En el primer intento se obtuvo la nitrona **81** en un rendimiento del 60%,⁵⁷ al reaccionar propiolato de etilo con el clorhidrato de la *N*-bencilhidroxilamina (Esquema 16). Después de comparar el espectro de RMN ¹H del producto que obtuvimos, con el reportado en la literatura, se determinó que **81** corresponde al isómero con el doble enlace del lado del grupo bencilo. Al monitorear el curso de la reacción por CCF, se observó la formación de otros productos polares que dificultaron la purificación de **81** y que no fueron caracterizados.



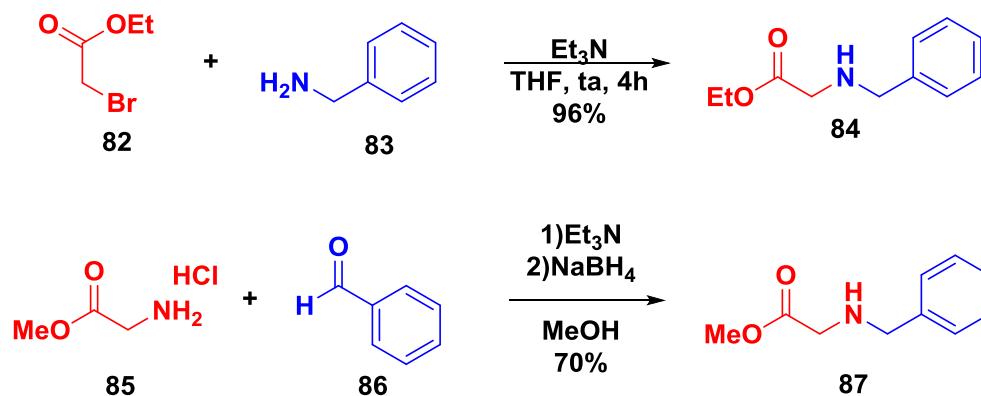
Esquema 16. Formación de la nitrona **81** a partir de propiolato de etilo y el clorhidrato de la *N*-bencilhidroxilamina

Por otro lado se intentó obtener la nitrona de nuestro interés a través de la oxidación del bencilglicinato de etilo y de metilo. Estos compuestos fueron sintetizados en el laboratorio bajo las condiciones que se muestran en el Esquema 17. El bencilglicinato de etilo (**84**) se obtuvo a partir de bromoacetato de etilo y bencilamina con un rendimiento del 96%, utilizando como base trietilamina (Et₃N).⁵⁸ Para la obtención del bencilglicinato de metilo (**87**) se utilizó el clorhidrato del glicinato de metilo y benzaldehído en presencia de una base (Et₃N), para formar la correspondiente imina, la cual al reducirse con NaBH₄ formó

⁵⁷ Sirijindalert T., Hansuthirakul K., Rashatasakhon P., Sukwattanasinitt M., Ajavakom A., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5161-5167.

⁵⁸ Zulani V., Carmi C., Rivara M., Fantini M., Lodola A., Vacondio F., Bordi F., Plazzi P. V., Cavazzoni A., Gelatti M., Alfieri R., Petronini P. G., Mor M.; *Eur. J. Med. Chem*, **2009**, 4, 3471-3479.

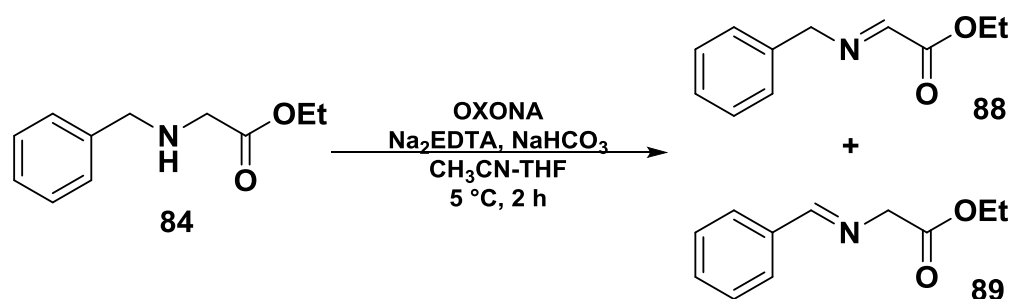
el bencilglicinato de metilo en un rendimiento del 70%. Ambos productos fueron caracterizados mediante sus espectros de RMN ^1H .



Esquema 17. Obtención de bencilglicinato de etilo (**84**) y bencilglicinato de metilo (**87**).

Teniendo el bencilglicinato correspondiente **84**, se intentaron realizar tres diferentes oxidaciones. En la primera se usó OXONA como agente oxidante,⁵⁹ y no se observó la formación de la nitrona para ninguno de los glicinatos. Para cada glicinato se obtuvo una mezcla de materia prima sin reaccionar y el producto de oxidación a las iminas que aparecen en el Esquema 18.

⁵⁹ Busqué A. F., Figueredo M., Alibés R., Ferrer E., Gella C., March P., Font J.; *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 6365-6367.



Esquema 18. Oxidación de bencilglicinato de etilo (**84**) con OXONO.

En la segunda oxidación que se intentó, se utilizó como agente oxidante Na₂WO₂·2H₂O.⁶⁰ Tampoco en este caso los resultados obtenidos fueron favorables, ya que no se obtuvieron las nitronas de interés y solo productos de descomposición que no fueron identificados.

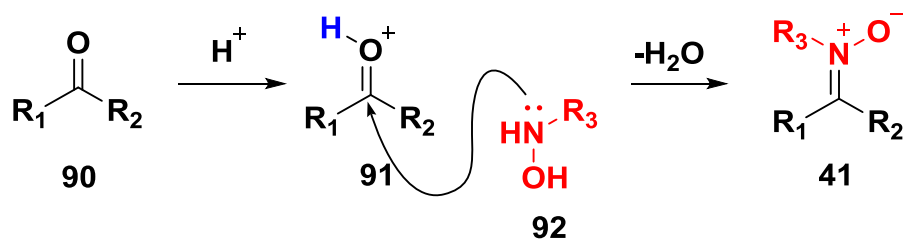
Por último se utilizó como agente oxidante el reactivo comercial CH₃ReO₃. Al monitorear el curso de la reacción por CCF, se observó la desaparición de la materia prima y la formación de nuevos productos que no fueron identificados pero no correspondieron a la nitrona objetivo.

Debido a que la oxidación de los bencilglicinatos no resultó ser un método efectivo para la obtención de las nitronas de nuestro interés, se realizó una búsqueda en la literatura y se encontró que la síntesis de nitronas se puede llevar a cabo de manera directa, ya sea mediante la condensación de una cetona o aldehído con una hidroxilamina,⁶¹ la *N*-alquilación de una oxima o bien a través de una oxidación exhaustiva del enlace C-N. En cada uno de estos métodos, la

⁶⁰ Kim D. H. , Lee K. J.; *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1997**, 18, 10, 1100-1104.

⁶¹ Robl J. A., Hwu J. R., *J. Org.Chem.*, **1985**, 50, 5913

principal desconexión sintética implica la adición de una amina nucleofílica a un carbono electrofílico⁶² (Esquema 19).

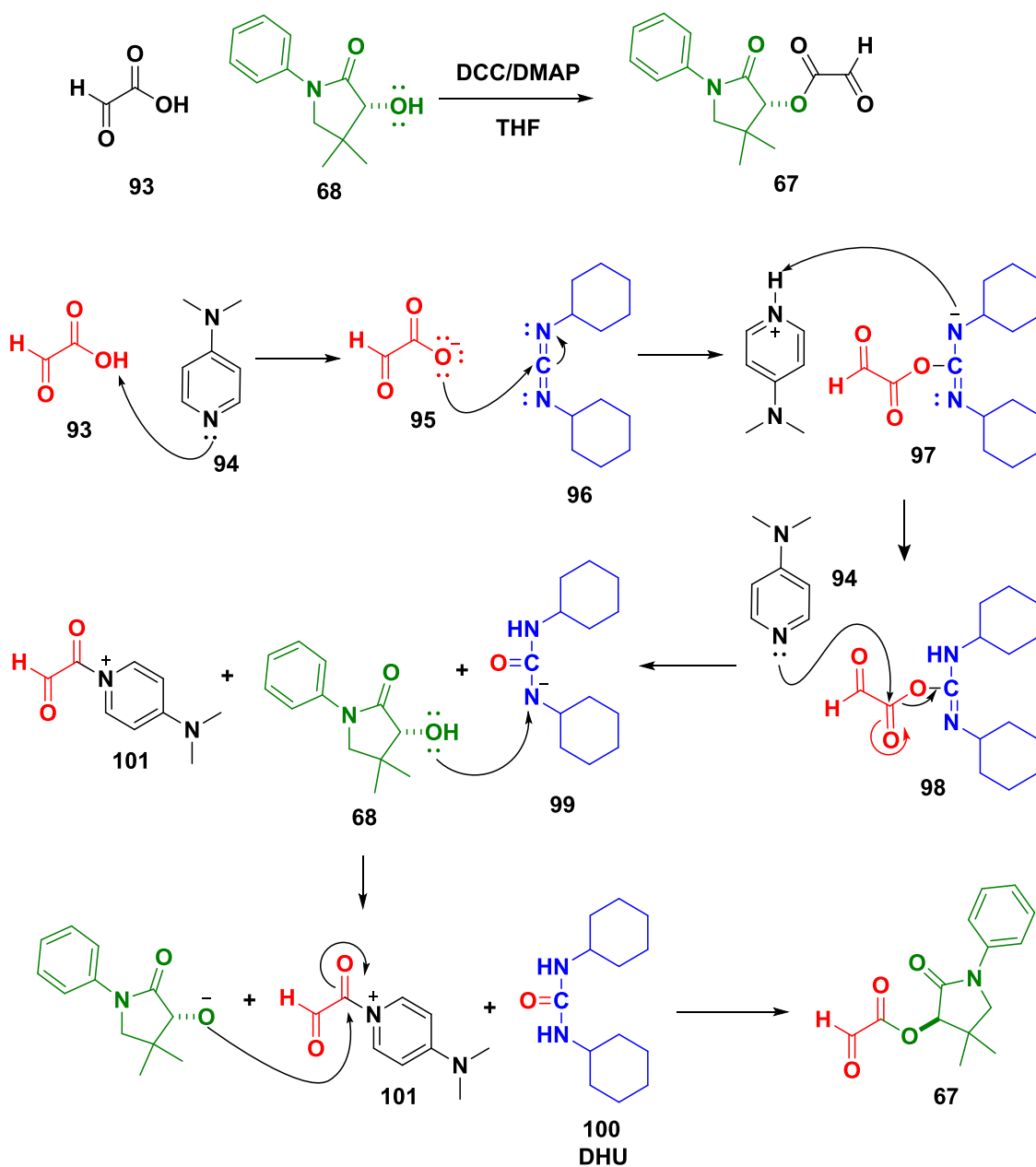


Esquema 19. Formación de nitronas a partir de precursores carbonílicos con hidroxilaminas.

Por tanto, decidimos utilizar ácido glioxílico para obtener el producto de esterificación (glioxalato) mediante una esterificación de Steglich, a través del cloruro de ácido utilizando (COCl)₂. Para la formación de glioxalatos por la esterificación Steglich⁶³—la cual emplea condiciones suaves para la conversión de sustratos estéricamente demandantes y ácidos lábiles—se partió del ácido glioxílico (93) y el alcohol quiral (68) en presencia de DCC (diciclohexilcarbodiimida) y DMAP en cantidades catalíticas. Sin embargo, bajo estas condiciones, no se llevó a cabo la esterificación. No obstante, sí se logró observar la formación de DCU (diciclohexilurea), uno de los subproductos de este tipo de reacciones (Esquema 20). Adicionalmente, se probó EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), ya que ésta es más reactiva que la DCC. Desafortunadamente, tampoco fue posible lograr la esterificación de los alcoholes quirales de estudio.

⁶² Chavannavar A. P., Oliver A. G., Ashfeld B. L., *Chem. Commun*, **2014**, 50, 10853-10856.

⁶³ Neises B., Steglich W., Esterification of Carboxylic Acids with Dicyclohexylcarbodiimide/4-Dimethylaminopyridine: *tert*-Butyl Ethyl Fumarate. *Organic Syntheses.*, **2003**, 183.

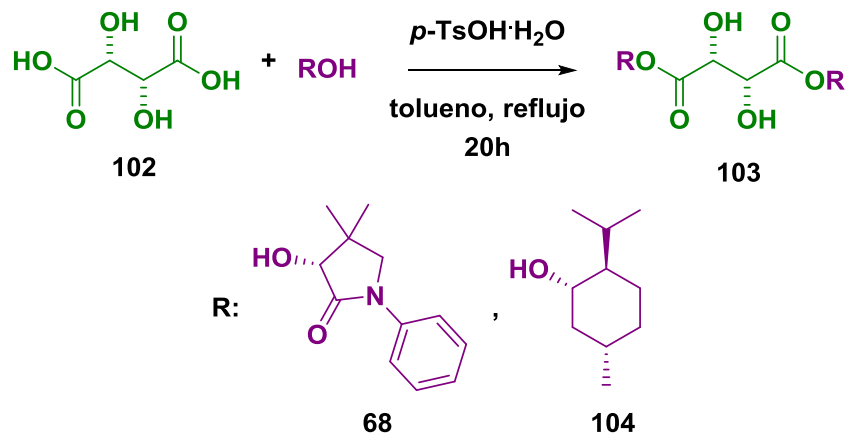


Esquema 20. Mecanismo esterificación de Steglich.

La formación del cloruro del ácido glioxílico (**93**), seguida de la adición nucleofílica del alcohol para formar éster correspondiente, resultó ser un

procedimiento poco eficiente para los alcoholes quirales que se emplearon en este trabajo, por lo que se buscaron alternativas para obtener los glioxalatos

Se realizó una esterificación de Fisher-Speier, la cual consiste en la formación de un éster a partir de un ácido carboxílico y un alcohol en presencia de un catalizador ácido. Aprovechando la ruptura oxidativa de dioles, para generar aldehído podemos obtener el éster glioxílico, a partir del ácido *L*(+)tartárico (**102**) como ácido carboxílico de partida. Este sustrato tiene una configuración (*2R*, *3R*). Se usaron los alcoholes quirales mentol (**104**)⁶⁴ y la *N*-fenilpantolactama (**68**), para formar los ésteres **103** y **104**. La reacción se llevó a cabo usando *p*-TsOH·H₂O como catalizador y calentamiento convencional empleando una trampa de Dean-Stark para remover el agua formada en la reacción.⁶⁵



Esquema 21. Esterificación de la *N*-fenilpantolactama (**68**) y mentol (**104**).

El rendimiento obtenido en el caso del mentol (**104**), fue del 80%, obteniéndose un compuesto cristalino. En el caso del producto de esterificación de la *N*-fenilpantolactama (**68**) se obtuvo un rendimiento del 40%, mucho menor

⁶⁴ Hartung J., Amberg M., Bergsträser U., Stapf G., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3907-3910.

⁶⁵ Kartha R. K., Giri S. K.; *RSC Adv*, **2015**, 5, 11687-11696.

que en el caso del mentol. Esta diferencia en rendimiento puede ser resultado de la presencia de los grupos voluminosos. Probablemente, se requieren tiempos más largos de calentamiento para aumentar el rendimiento.

A pesar de que por cromatografía en capa fina (CCF), solo se observó una mancha homogénea, al analizar los espectros de RMN ^1H y ^{13}C del producto de esterificación **105**, se observaron algunas señales difíciles de interpretar, principalmente para los protones marcados como 1 y 2 en la Figura 10. En el espectro se observan más señales de las esperadas y constantes de acoplamiento (J) muy grandes. Por ejemplo, para el hidrógeno 1 (Figura 10), se espera una señal simple por cada lado de la molécula. Sin embargo, se observan 4 señales simples de distinta intensidad dentro de la región esperada.

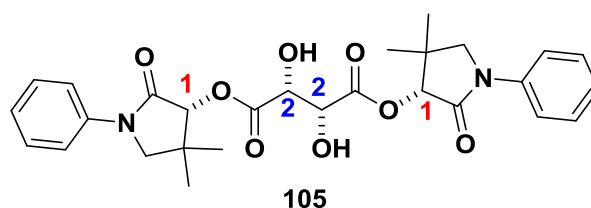


Figura 10. Bis((*R*)-4,4,-diemtil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-
2*R*,3*R*-dihidroxisuccinato (**105**)

Como se observa en la figura 10, la molécula presenta un eje de simetría C_2 , pero no un plano de simetría, por tanto se van a observar señales para cada lado; sin embargo, esto no explica la presencia de las señales adicionales en el espectro de RMN ^1H (Figura 11 y 12). En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 13), cada señal está triplicada, lo que sugirió la posibilidad que existiera algún tipo de equilibrio conformacional y por eso se observaran mas señales de las esperadas en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C . Para investigar esta posibilidad, se realizaron experimentos de RMN ^1H a 20, 25 y 30 °C, con el fin de observar algún cambio en la intensidad de las señales, aunque no son concluyentes en caso de existir conformeros, debido a que se tendrían realizar experimentos con diferencias de temperaturas más grandes. No obstante, no hay ningún cambio en la intensidad

de las señales para ninguna de las temperaturas empleadas, lo que sugiere que no existe ningún equilibrio, por lo que se descartó ésta posibilidad.

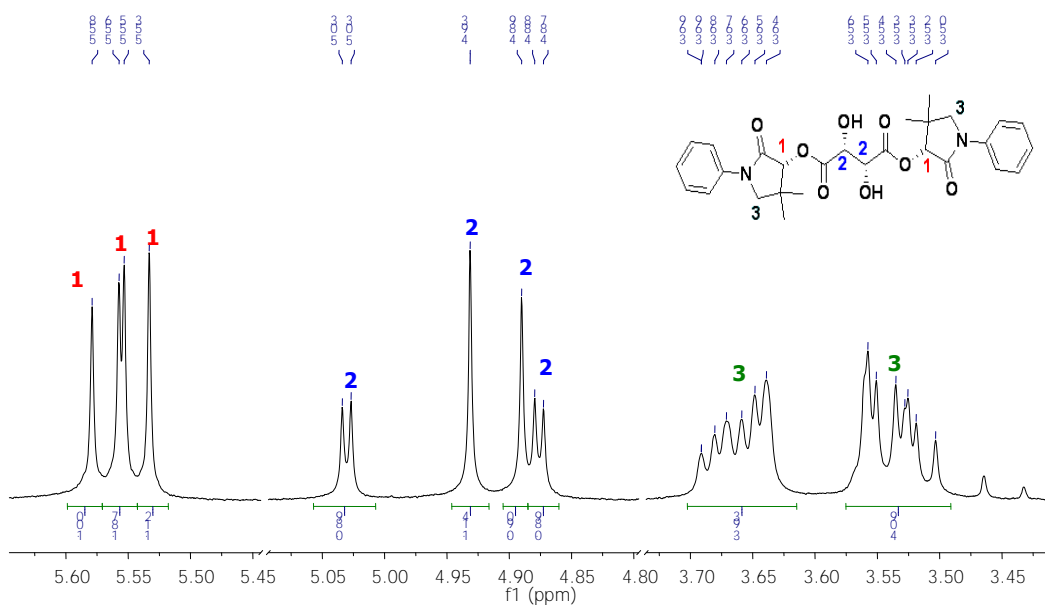


Figura 11. Ampliación del espectro de RMN ^1H del producto de esterificación **105**.

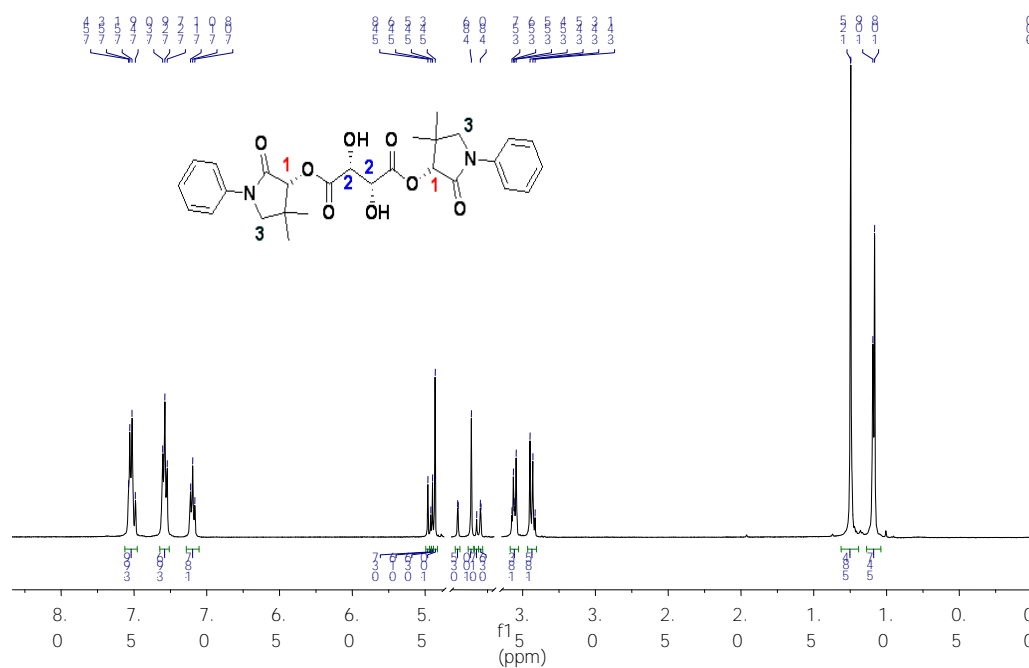


Figura 12. Espectro de RMN ^1H del producto de esterificación **105**.

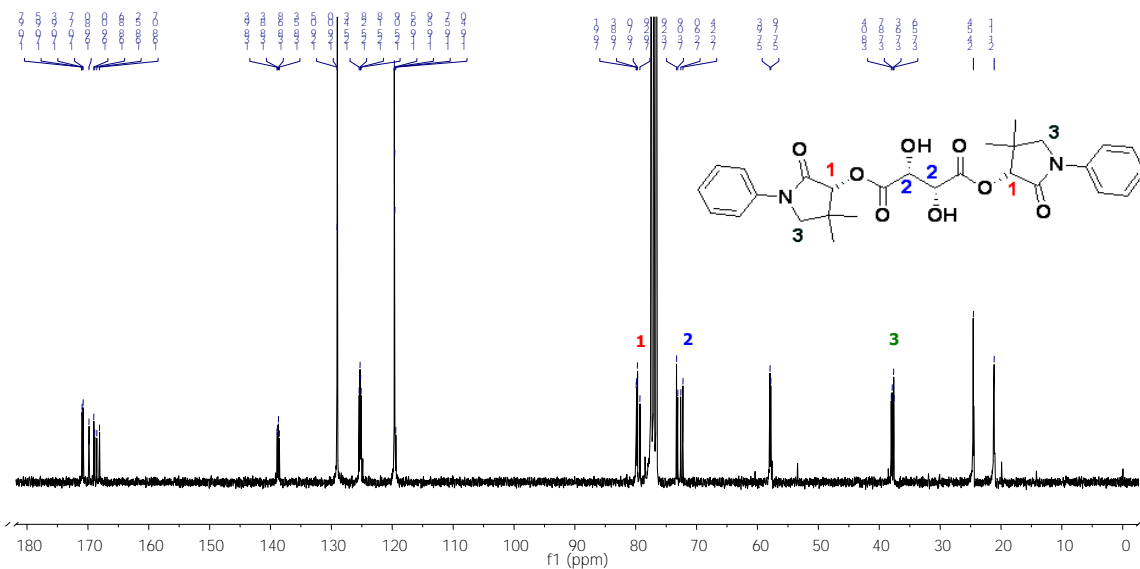


Figura 13. Espectro de RMN ^1H y ^{13}C del producto de esterificación **105**.

Otra explicación para el exceso de señales era la posibilidad de tener varios productos. Para investigarla, se realizaron diferentes experimentos en 2D RMN con el propósito de observar las diferentes interacciones entre los protones y carbonos de diferentes sistemas. De esta manera, pudimos obtener mayor información sobre el producto de esterificación **105**. A continuación, primero se presenta un espectro 2D-COSY, en el cual se pueden observar las interacciones protón-protón a un enlace de distancia. Se puede observar que las señales que salen entre 5.5 y 5.2 ppm corresponden al hidrógeno del enlace éster y las señales que aparecen entre 5.0 y 4.7 ppm corresponden a los hidrógenos –OH del diol.

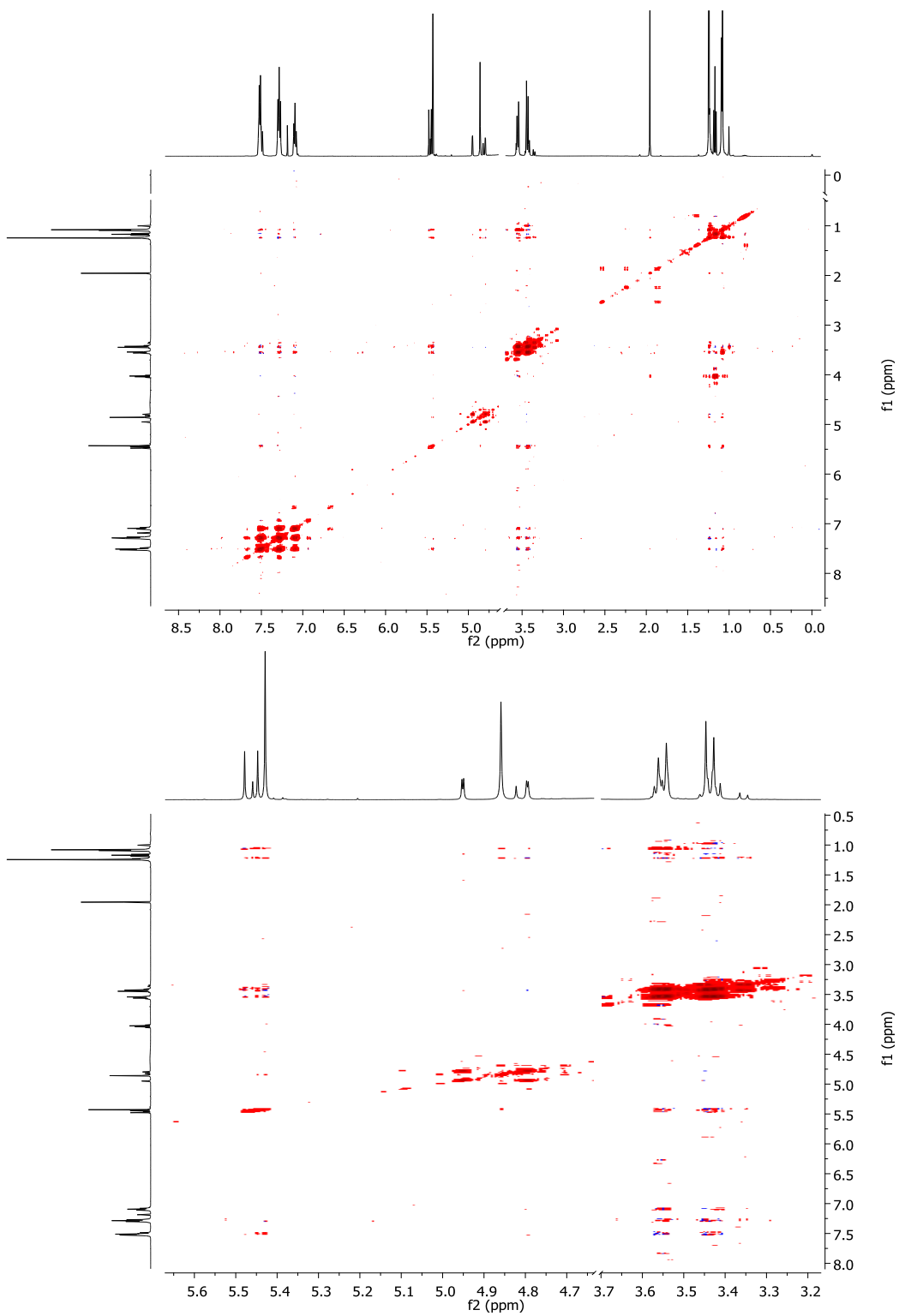


Figura 14. Espectros de RMN 2D-COSY del producto de esterificación **105**.

También se realizó un experimento HSQC, el cual es un experimento de detección de protones que muestra los carbonos directamente conectados (un enlace). En el espectro de la Figura 15 se puede observar que el protón base de alcohol del éster del producto **105**, efectivamente está unido al carbono en 1. No obstante, también se puede notar cómo las señales simples vecinos también están unidos al carbono correspondiente, lo que sugiere que se tienen tres compuestos diferentes y que las señales están traslapadas y como los compuestos tienen polaridades similares, no se pueden diferenciar por CCF. Esta explicación también justifica la presencia de señales por triplicado en el espectro de RMN ^{13}C . Muy probablemente los compuestos son diastereoisómeros y su formación ocurrió durante la reacción de esterificación, ya que se utilizaron tiempos de reacción prolongados bajo condiciones de calentamiento en medio ácido. Actualmente, la mezcla de reacción se está analizando por HPLC-MS para corroborar la presencia de diastereoisómeros.

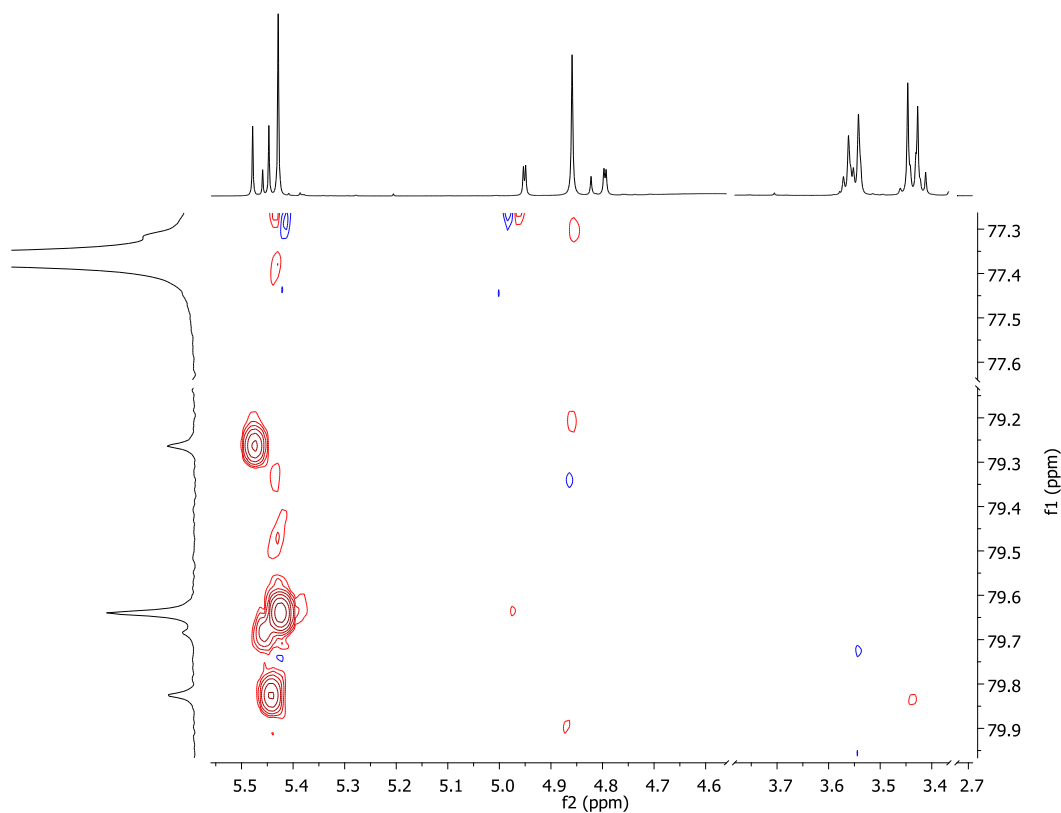


Figura 15. Espectro de RMN 2D HSQC-ed del producto de esterificación **105**.

Otro experimento que se realizó fue un HMBC, el cual consiste en una correlación heteronuclear a dos y tres enlaces de distancia entre protón y carbono. En donde se observa claramente las tres diferentes interacciones de los protones de 1 (Figura 10) con los carbonos correspondientes siguiendo el mismo patrón, pero con desplazamientos químicos diferentes. Por lo que se refuerzan evidencias de que se tienen tres compuestos en lugar de uno solo.

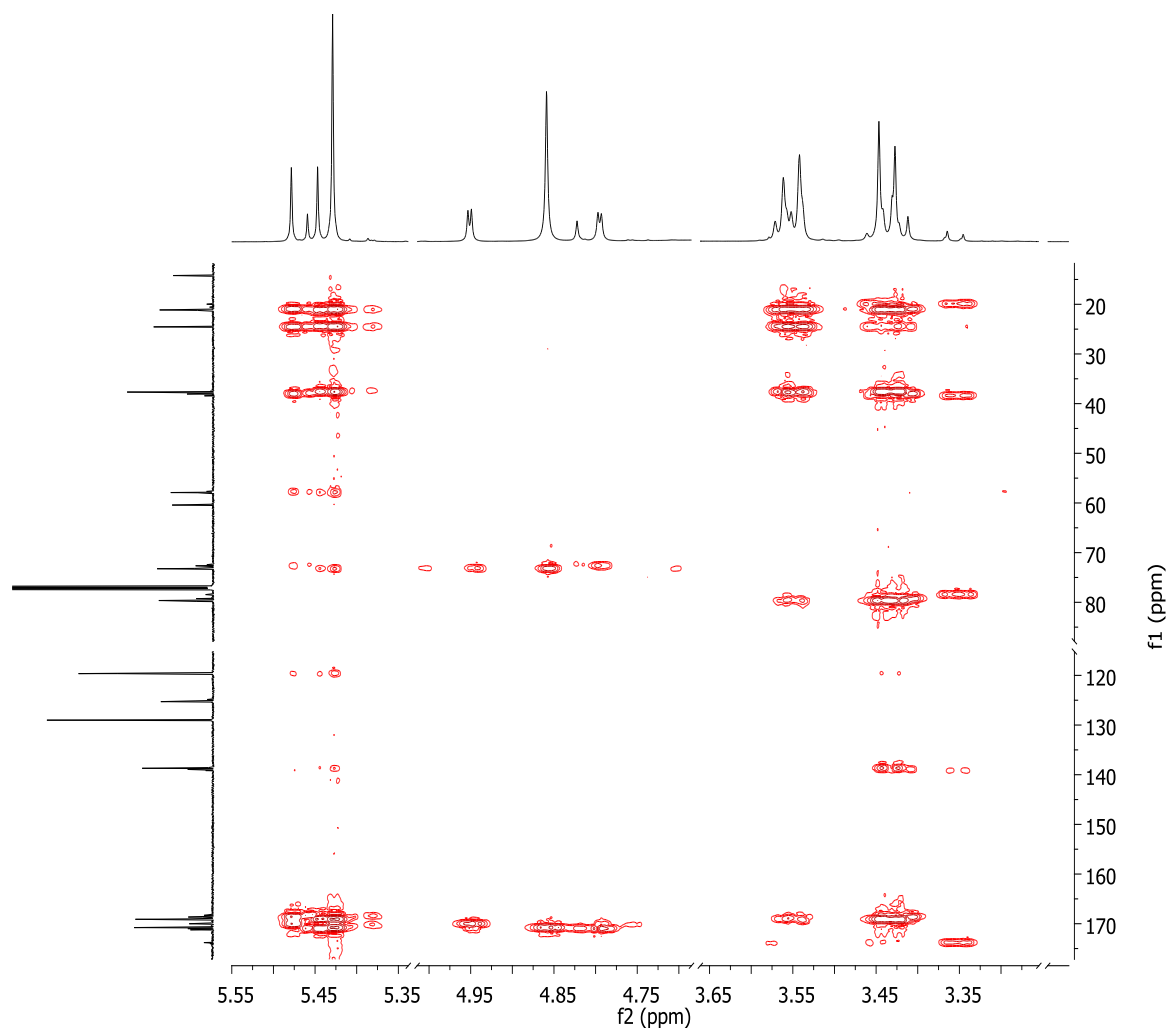


Figura 16. Espectro de RMN 2D-HMBC del producto de esterificación **105**.

Con dicha información se realizaron dos experimentos más por RMN, el primero fue un RMN ^1H , en el cual se cuantifica la proporción de cada uno de los compuestos presentes con base en la integral para cada uno de los protones. De

esta manera, se determinó que se tiene un compuesto en un 55%, el segundo en un 17% y un tercero en 7% (Figura 17).

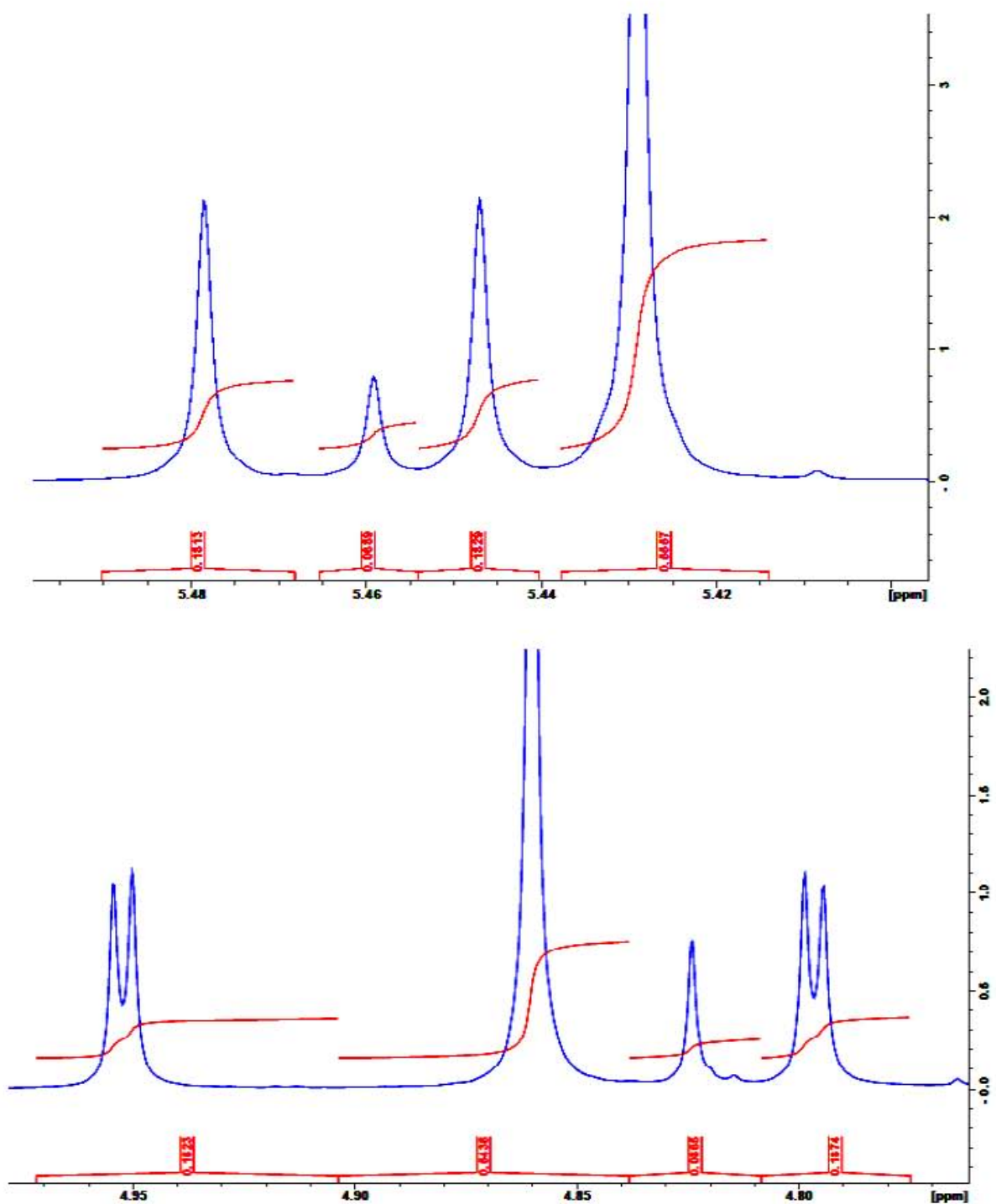


Figura 17. Espectro de RMN ^1H del compuesto **105** cuantificado.

El segundo experimento, de igual manera fue una cuantificación de cada uno de los compuestos por RMN ^{13}C . El porcentaje de cada compuesto corresponde a los del espectro de protón. Por tanto se puede afirmar que el producto de esterificación **105** es en realidad una mezcla de tres compuestos—muy probablemente diastereoisómeros—en una proporción de 55, 18 y 7%, respectivamente (Esquema 18).

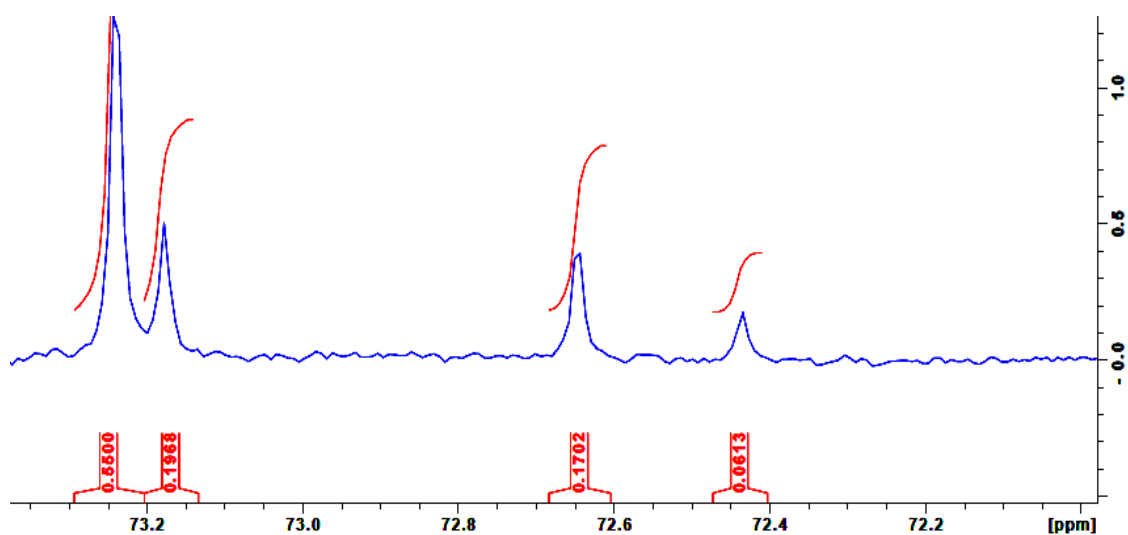


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C del producto **105** cuantificado.

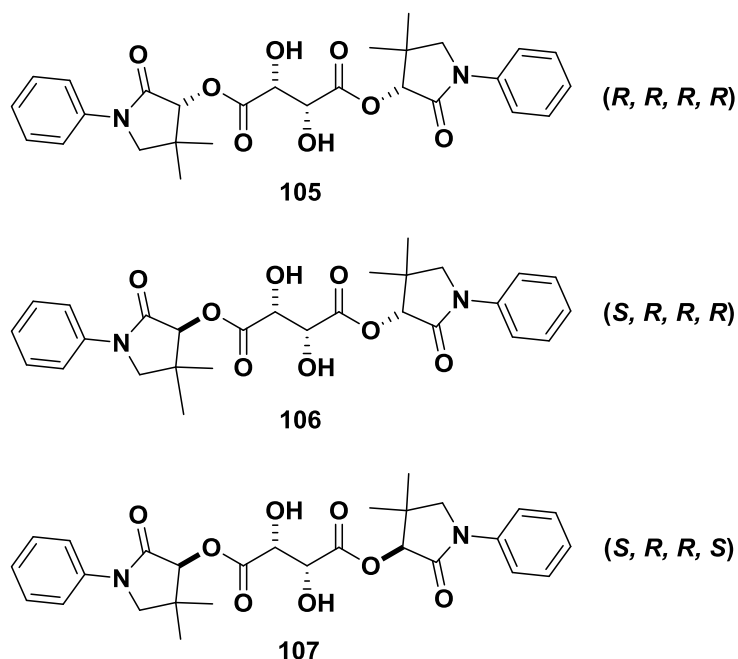
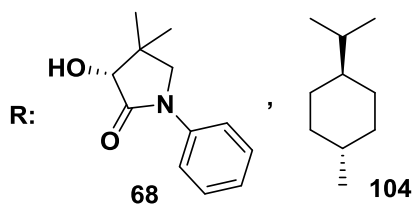
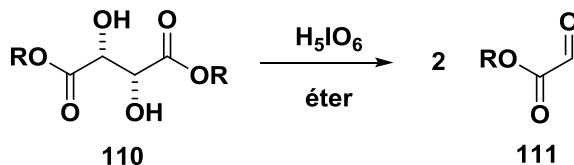
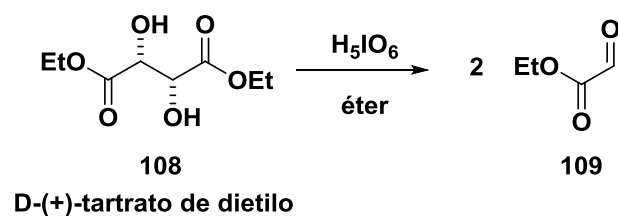


Figura 19. Posibles diastereoisómeros para el producto de esterificación **105**.

Como se mencionó antes, una posible explicación para la formación de los diferentes compuestos es la epimerización de la lactama, debido a la acidez intrínseca del HC- α o bien de los centros estereogénicos del ácido tartárico debido a las condiciones ácidas y calentamiento prolongado de la reacción. En la Figura 19 se representan los posibles estereoisómeros para el producto de esterificación **105**. Por otro lado, en el caso de la esterificación con el mentol (**104**), no se observó la formación de epímeros, probablemente debido a que el protón base del grupo OH no presenta la misma acidez que el correspondiente a la lactama.

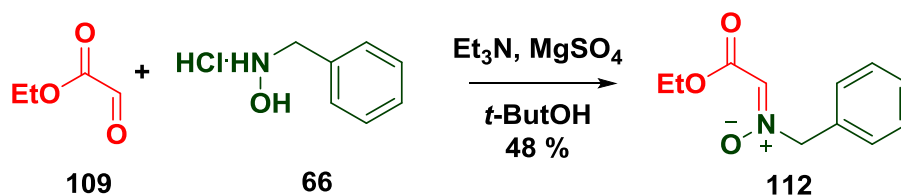
Teniendo identificados cada uno de los productos, se realizó la ruptura oxidativa del diol para formar el glioxilato utilizando como agente oxidante el ácido ortoperiódico (H_5IO_6). El H_5IO_6 es ampliamente utilizado para realizar rupturas oxidativas de un diol vecinal para formar dos aldehídos (Esquema 21). Los experimentos iniciales se llevaron a cabo empleando tartrato de dietilo como se muestra en el Esquema 21.



Esquema 21. Oxidación del *D*-(+)-tartrato de dietilo y productos **109** y **111** esterificados con H_5IO_6 .

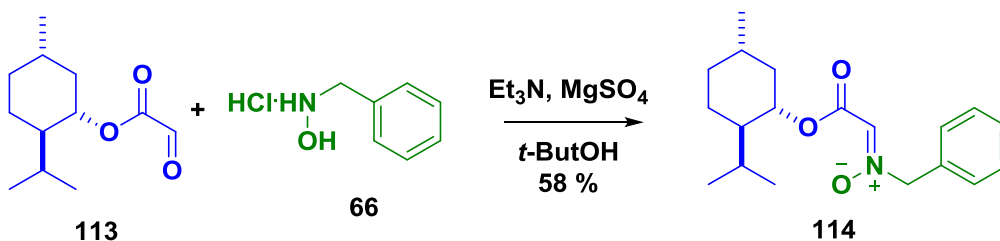
Los glioxalatos correspondientes se obtuvieron en rendimientos cuantitativos y se usaron sin purificación adicional en las reacciones subsecuentes. A pesar de que el trabajo de la reacción es muy sencillo, los glioxalatos son especies muy reactivas, debido a que dentro de su estructura hay dos grupos carbonilos adyacentes, por lo que la identificación por medios espectroscópicos es complicada ya que se descomponen con facilidad debido a que forma hidratos.

Una vez que se obtuvo el glioxalato de etilo (**109**), se realizaron las primeras pruebas para formar las nitronas requeridas, con el clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (**66**), Et_3N como base, para liberar el clorhidrato, y MgSO_4 en *t*-BuOH a 110 °C (Esquema 22). De esta manera se obtuvo la nitrona (**112**) en un rendimiento del 48%; sin embargo, también se formaron diversos subproductos no identificados.



Esquema 22. Formación de nitrona **112**.

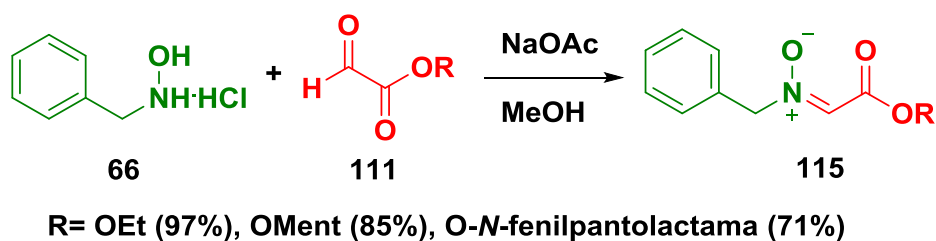
También se realizó la formación de la nitrona utilizando el glioalato con el auxiliar quiral del mentol (**113**) (Esquema 23). No obstante, también se observó la formación de varios productos de descomposición de las materias primas y se obtuvo un rendimiento del 58 % para la nitrona **114**.



Esquema 23. Formación de la nitrona **114**.

Como no se obtuvieron buenos rendimientos en la obtención de las nitronas, se realizó una nueva búsqueda en la literatura, y se encontró que utilizando NaOAc como base, se pueden obtener nitronas a partir de glioalatos.⁶⁶ Ésta metodología resultó ser muy eficiente, ya que se lograron obtener **115** en rendimientos buenos (Esquema 24). Además de tener altos rendimientos, es una metodología que utiliza sustratos de fácil acceso, económicos y las condiciones de reacción son muy suaves, debido a que esta reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente utilizando MeOH como disolvente.

⁶⁶ Dujardin G., Dhal R., Martel A., Namen T. B., *SYNTHESIS*, **2009**, 18, 3174-3176.



Esquema 24. Formación de nitronas con NaOAc.

En los espectros de RMN ^1H de cada una de las nitronas se puede observar que se obtienen los dos isómeros geométricos (*E/Z*).⁶⁷ A continuación se muestra el espectro de RMN ^1H de la nitrona (**114**). En el espectro se indican las señales correspondientes a cada isómero (Figura 20).

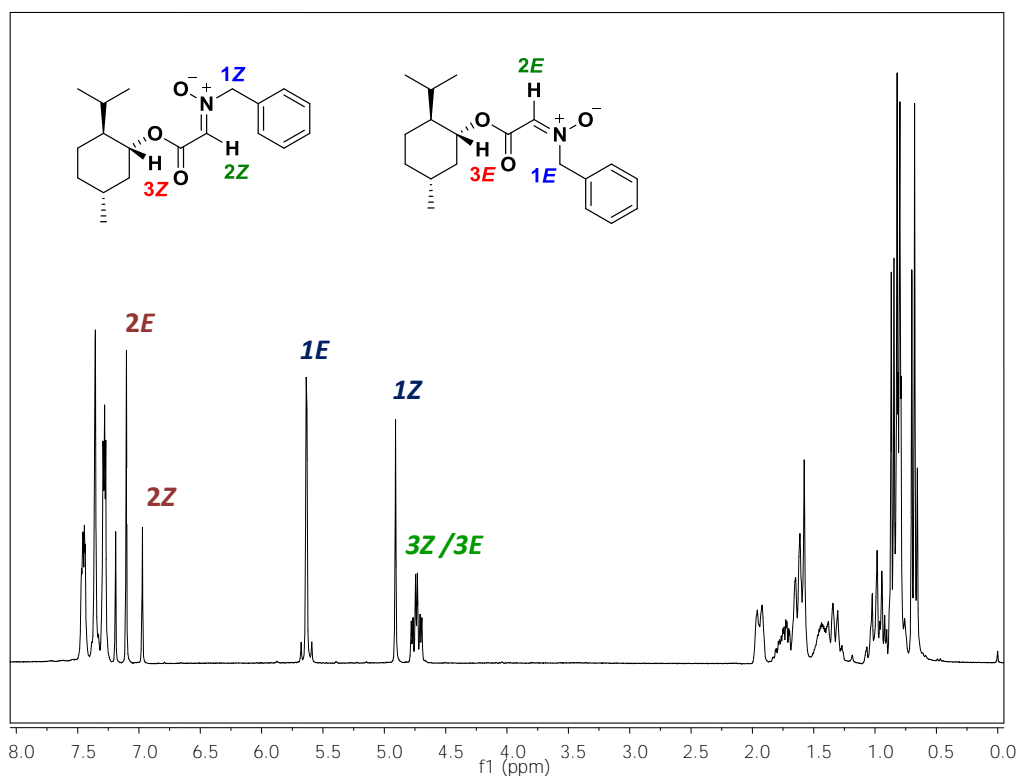


Figura 20. Espectro de RMN ^1H para el compuesto **114**.

⁶⁷ Inouye Y., Hara J., Kaksama H., *Chem. Lett.*, **1980**, 1407-1410

6.3 Obtención de productos de cicloadición 1-3 dipolar

Una vez identificadas cada una de las nitronas por RMN ^1H , se realizaron experimentos para formar los productos de cicloadición 1,3-dipolar utilizando sulfoleno (**65**) como dipolarófilo.

En el primer experimento, una mezcla de la nitrona **112** y el sulfoleno **65** en tolueno, en presencia de mallas moleculares 4 Å, se sonicó y se calentó a reflujo durante 24 h. En este primer intento se observó por RMN ^1H que se formaron trazas del producto de cicloadición, por lo que se decidió utilizar otro disolvente con un punto de ebullición mayor al del tolueno, como por ejemplo xilenos ($P_{\text{eb}} = 140\text{ }^\circ\text{C}$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto al rendimiento del producto esperado, pero se observó la formación de más subproductos por CCF.

Los ácidos de Lewis se han usado como catalizadores en diversas reacciones orgánicas, por lo que decidimos usar $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ⁶⁸ para favorecer la formación del producto de cicloadición **116**. La reacción se llevó a cabo a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se monitoreó su curso durante 6 h mediante CCF. Se pudo observar la formación del producto de cicloadición; sin embargo, también se formaron muchos subproductos. Por último se decidió realizar la cicloadición utilizando únicamente tolueno a reflujo, y se observó que no se formaban subproductos. La reacción concluyó a las 6 h de calentamiento y se obtuvo el producto de cicloadición con un rendimiento del 70%.

Con la metodología estandarizada, se probaron las nitronas con los auxiliares quirales (**64** y **114**). Debido a que en esta reacción se generan tres estereocentros, por lo que es posible obtener 8 diastereoisómeros (2^n), pero al tratarse de una reacción de cicloadición, se reduce el número de diastereoisómeros a 4, ya que no se pueden obtener trans. No obstante, se esperaba que el uso de

⁶⁸ Ekegren J. K., Modin S A., Alonso D. A., Andersson P. G., *Tetrahedron; Asymmetry*, **2002**, 13, 447-449.

las nitronas quirales **64** y **114**, influyera en la selectividad de la reacción por el efecto del auxiliar quiral. Afortunadamente, los resultados obtenidos fueron favorables para el caso de la nitrona **114**, con el auxiliar quiral proveniente del mentol, ya que se lograron aislar dos diastereoisómeros. El diastereoisómero A en 72% y el B en un 13% de rendimiento. Cada uno de estos compuestos fue identificado por espectroscopía de RMN tanto de ^1H como de ^{13}C . Para el caso de la nitrona **64**, preparada a partir del auxiliar quiral de la *N*-fenilpantolactama, se logró identificar solamente un producto de cicloadición en un 68% de rendimiento. En este caso también se observó por espectroscopía de RMN tanto de ^1H como de ^{13}C solo uno de los diastereoisómeros.

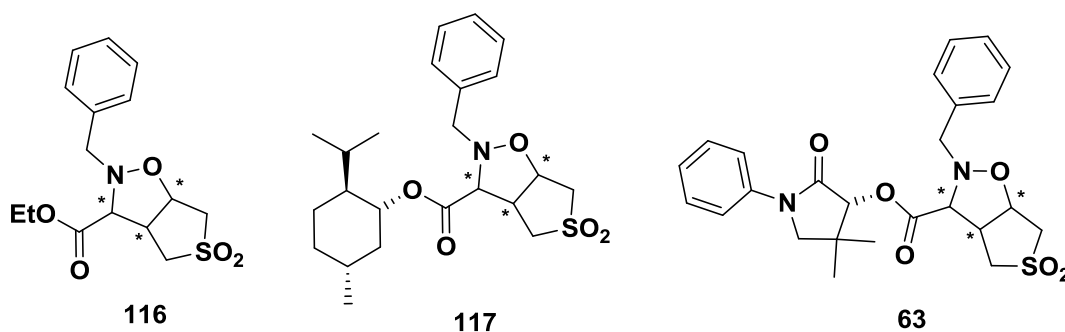


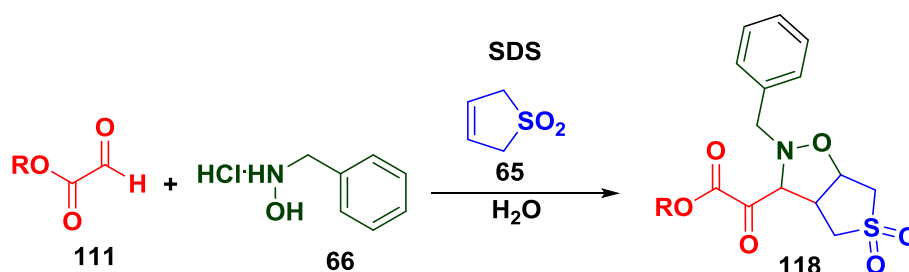
Figura 21. Productos de cicloadición **116**, **117** y **63**.

Para poder elucidar la configuración relativa de los productos de cicloadición obtenidos, se realizó el NOESY, para identificar las interacciones protón-protón a través del espacio y obtener información que permitiera establecer la configuración relativa para cada uno de los diastereoisómeros.

En las últimas décadas se ha buscado utilizar reacciones ambientalmente benignas. En este tipo de transformaciones la catálisis juega un papel importante, así como el reemplazo de disolventes orgánicos tóxicos por no tóxicos, como por ejemplo agua. Sin embargo, estos procesos resultan ser un reto para los químicos sintéticos, ya que la mayoría de los compuestos orgánicos son insolubles en agua. Una respuesta a este problema es el uso de surfactantes, que ayudan a solubilizar los compuestos en agua formando micelas (microreactores).

Como parte de los esfuerzos de la comunidad científica por desarrollar metodologías sintéticas que incorporen algunos de los principios de la química verde⁶⁹ y que resulten en procesos amigables con el medio ambiente, se han desarrollado metodologías para la formación de nitronas en medios acuosos usando surfactantes, y la posterior cicloadición 1,3-dipolar en el mismo recipiente. Esta metodología resulta ser novedosa y atractiva, ya que es un buen ejemplo de química verde.⁷⁰ Se ha observado que bajo estas condiciones que hay buen control de la regioselectividad, favoreciendo la formación de isoxazolidina trans-5-sustituida.⁷¹

Al aplicar la estrategia mencionada anteriormente a la obtención de la nitrona **115**, seguido de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (proceso *one-pot*) se dio la formó la nitrona **115** y el producto de cicloadición **118**, al utilizar el clorhidrato de la *N*-bencilhidroxilamina (**66**) y el glicoxalato (**111**) en presencia del surfactante aniónico SDS utilizando como disolvente H₂O (Esquema 25).



Esquema 25. Obtención general de producto de cicloadición 1,3-dipolar **118** usando surfactantes.

⁶⁹ Anastas P. T., Eghbali N., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301–312.

⁷⁰ Anastas P. T.; Willimson, T. C. *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Process*; Oxford University Press: New York, **1998**.

⁷¹ Chatterjee A., Maiti D. K., Bhattacharya P. K., *Org. Lett.*, **2003** 5, 21, 3967-3969

Al usar surfactantes se forman micelas, y dentro de ellas (interior hidrofóbico) ocurren las reacciones orgánicas. Esto sugiere que el surfactante tiene el papel principal en la formación de la nitrona ya que el H₂O que se forma en la reacción de condensación, va a salir de las micelas favoreciendo el equilibrio hacia el producto (Figura 22).

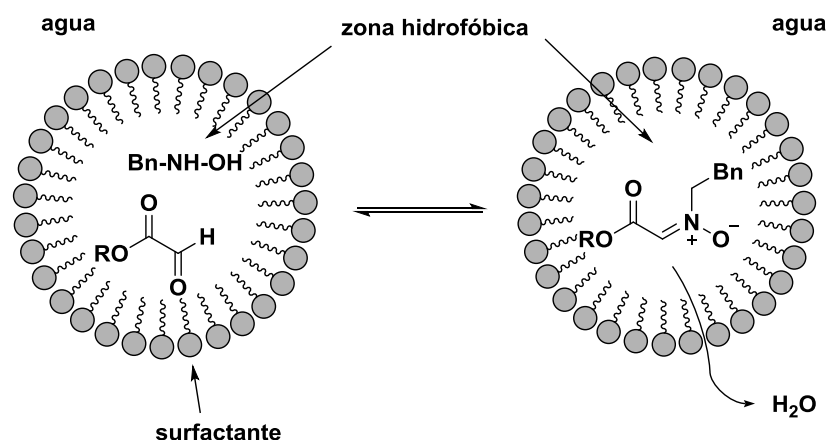
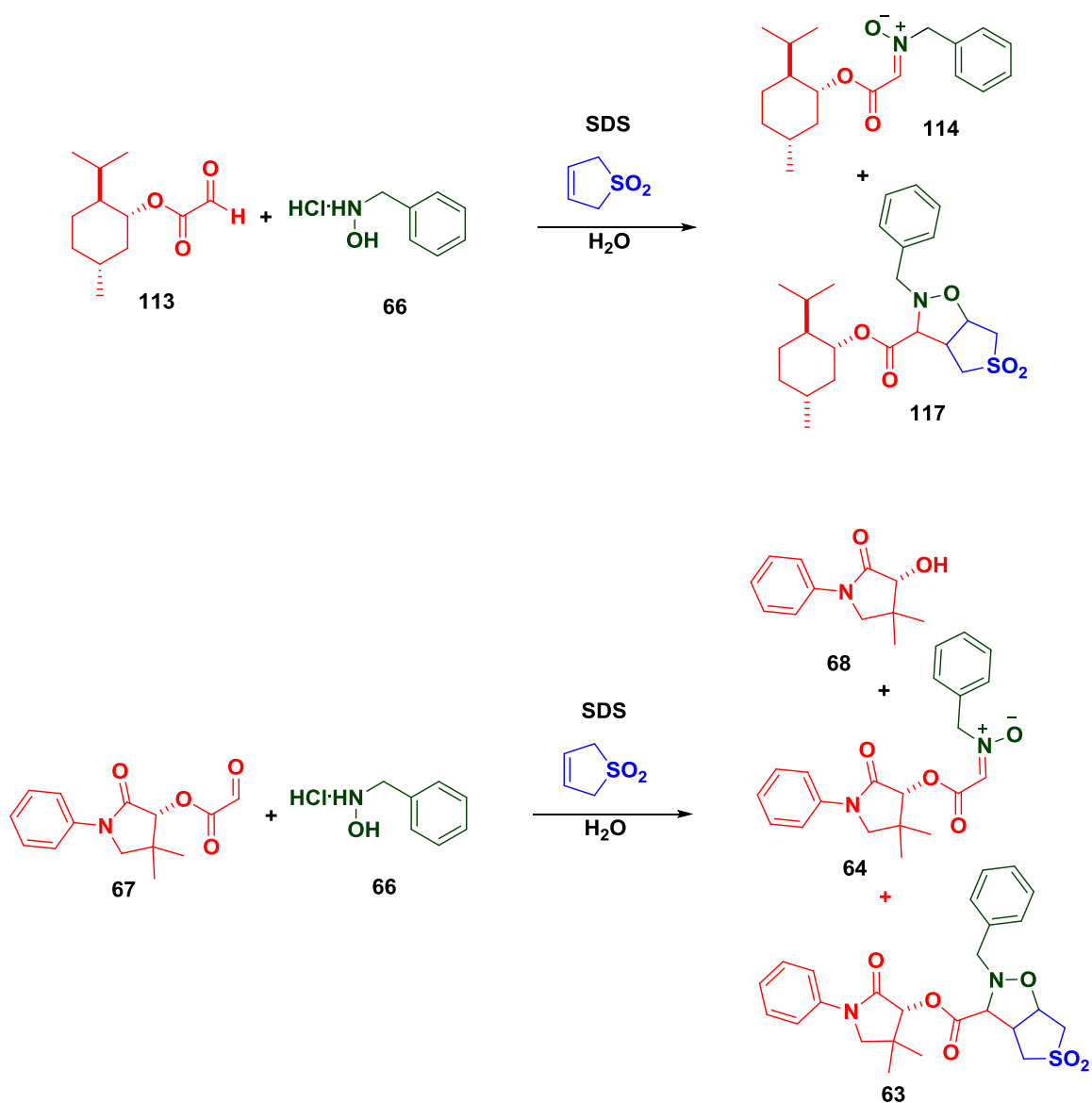


Figura 22. Modelo propuesto para la formación de nitronas utilizando surfactantes.

En nuestro sistema, la nitrona formada se hizo reaccionar con el sulfoleno (**65**), el cual se adiciona directamente al sistema ocurriendo la formación del producto de cicloadición a temperatura ambiente. Los rendimientos son generalmente buenos para la formación de la nitrona ya que ésta se obtiene en un 60%. Sin embargo, cuando la reacción se realiza con el dipolarífilo **113** para la formación del compuesto de cicloadición, se obtiene una mezcla de la nitrona **114** (47%) y el producto de cicloadición **117** (13%). Cuando se utiliza el glioxalato **67**, que tiene como auxiliar quiral la *N*-fenilpantolactama, se obtuvieron tres productos, la nitrona **64** en un 28%, el producto de cicloadición **63** en un 8 % y también la *N*-fenilpantolactama **68** en 60 % de rendimiento (Esquema 26). Curiosamente, en este caso se observa la hidrólisis del éster, probablemente por el medio de reacción.



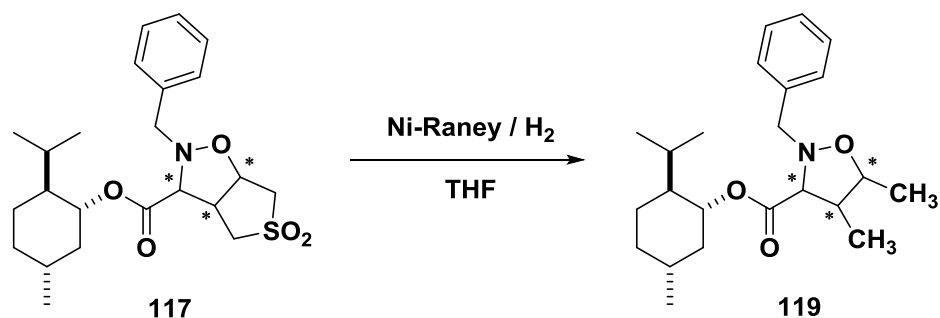
Esquema 26. Reacción de formación de nitronas y productos de cicloadición 1,3-dipolar en medio acuoso, en presencia del surfactante SDS.

A pesar de que se tienen rendimientos bajos, este resultado es un buen indicativo de que se trata de una metodología atractiva, debido a que se están formando los productos de interés en un solo paso en medio acuoso. Restaría realizar más pruebas para optimizar el proceso cambiando los tiempos de

reacción y diferentes surfactantes, por ejemplo el bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB), el cual tiene mucho más contenido de hidrocarburo en su región central a comparación del SDS,⁷² por lo que podría ser una mejor opción para aumentar los rendimientos.

6.4 Desulfonación de los productos de cicloadición 1-3 dipolar

Teniendo identificados los productos de cicloadición, el siguiente paso de la estrategia de síntesis fue realizar la desulfuración con Ni-Raney en presencia de H₂.⁷³ Esta reacción únicamente se probó utilizando el compuesto de cicloadición **117** (Esquema 27).



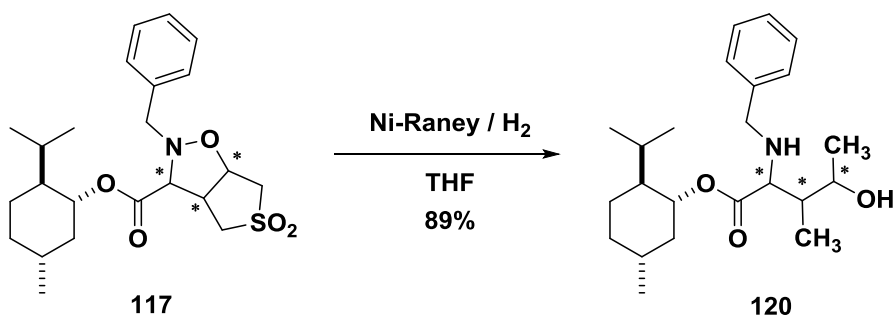
Esquema 27. Desulfuración del compuesto de cicloadición **117** con Ni-Raney.

Los resultados obtenidos en la reacción del Esquema 27 fueron favorables, ya que se obtuvo el producto de desulfuración y además la reducción del enlace N-O, lo cual permitió la apertura del anillo de isoxazolidina para formar la 4-hidroxiisoleucina *N*-protegida en un rendimiento del 89% (Esquema 28). El

⁷² (a) Rispens, T.; Engberts, J. B. F. *N. J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7369. (b) Sepulveda, L. *Adv. Collid. Interface Sci.* **1986**, 25, 1.

⁷³ Pettit, G. R. and van Tamelen, E. E. . Desulfurization with Raney Nickel . *Organic Reactions.* **1962**, 12, 5, 356–529.

producto se identificó por RMN ^1H y RMN ^{13}C , y como se puede observar en los espectros de la Figura 24, el producto consiste en una mezcla de diastereoisómeros, ya que la mayoría de señales de los espectros aparecen dobleteadas y presentan desplazamientos químicos similares.



Esquema 28. Obtención del producto de reducción **120** con Ni-Raney.

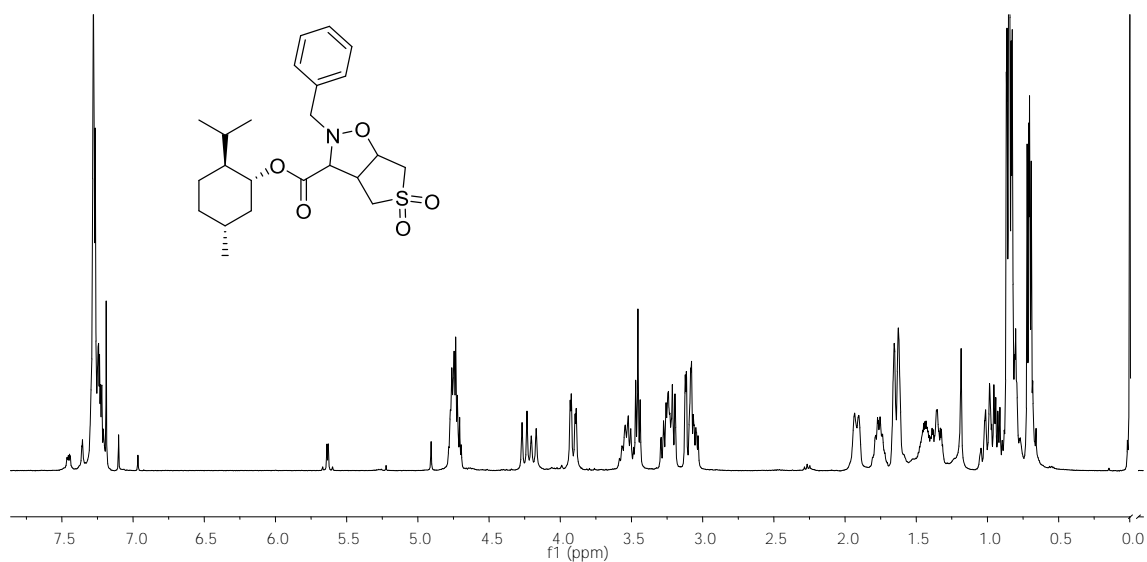


Figura 23. Espectro de RMN ^1H del producto **117**

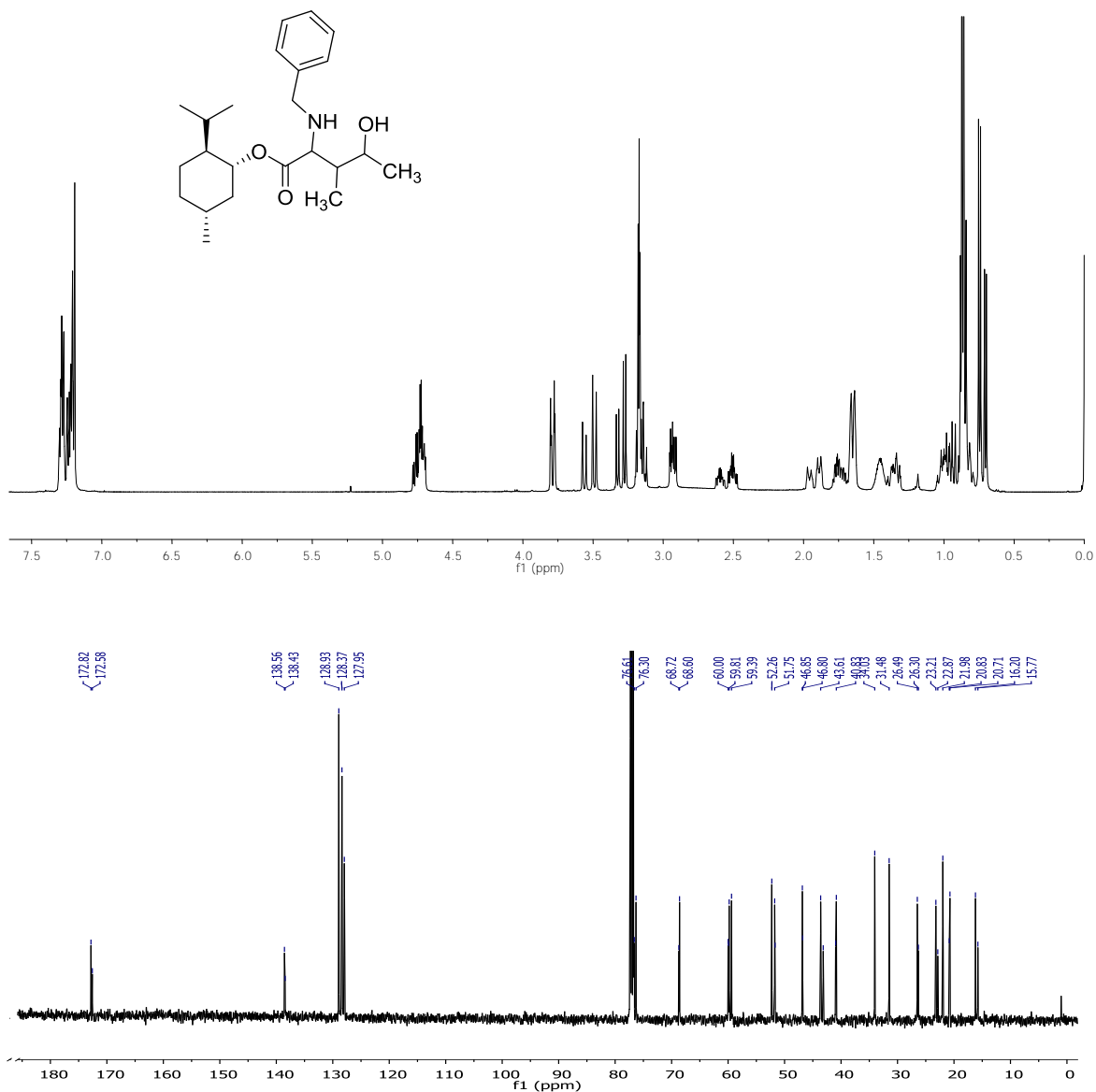
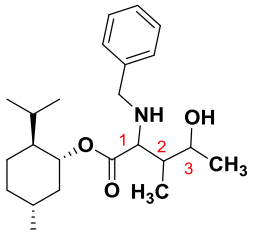


Figura 24. Espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C del producto **120**.

A continuación se muestra (Tabla 2) la relación de las señales de los diastereoisómeros tanto para el espectro de ¹H y ¹³C. Donde se ven las señales con un desplazamiento químico similar.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto **120**

Compuesto	Diastereoisómero	C#	δC	δH	Disolvente
	A	1	59.9	3.49	CDCl ₃ 500 MHz
		2	51.7	2.51	
		3	76.3	2.94	
		OH	-	3.27	
		NH	-	3.80	
	B	1	60.0	3.56	
		2	51.6	2.60	
		3	76.6	2.91	
		OH	-	3.31	
		NH	-	3.77	

Por el momento se están tratando de separar los diastereoisómeros para llevar a cabo la caracterización estereoquímica y aplicar la misma secuencia para el producto de cicloadición **63**.

7. CONCLUSIONES

Se logró desarrollar una síntesis estereoselectiva para la obtención del precursor 2-isopropil-5-metilciclohexil-2-benzil-4,5-dimetilsoxazolidine-3-carboxilato del aminoácido 4-hidroxiisoleucina.

Se utilizó la reacción de cicloadición 1,3-dipolar como reacción clave en la síntesis, empleando 1,3-dipolos que contienen auxiliares quirales.

Se utilizaron como auxiliares quirales un derivado del pantenol y mentol para influir en la estereoselectividad del proceso.

Empleando RMN, se observó la formación de dos diastereoisómeros como producto de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

Actualmente, se están llevando a cabo experimentos para completar la síntesis de la 4-hidroxiisoleucina y determinar la configuración absoluta de los productos de cicloadición.

8. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Materiales

Los reactivos comerciales se adquirieron de la empresa Sigma Aldrich y se usaron como se recibieron. Los disolventes orgánicos utilizados se destilaron antes de usarse, los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de argón de la siguiente manera: diclorometano se destiló sobre CaH_2 ; tolueno y el éter dietílico se destilaron sobre sodio metálico, y el tetrahidrofurano (THF) sobre sodio metálico en presencia de benzofenona.

Métodos generales

Todos los experimentos que involucran compuestos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces redondos secados en una estufa y provistos de un septum de hule, a los cuales se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de N_2 . El baño para reacciones de baja temperatura fue: hielo agua (0-5 °C).

Concentración se refiere a remover los volátiles en un evaporador rotatorio a la presión de una bomba de membrana marca Büchi V-700.

Las cromatografías en capa fina preparativas se llevaron a cabo en placas de vidrio (20 x 20 cm recubiertas (0.25 mm) con gel de sílice SIL G-50 UV₂₅₄. Los compuestos fueron detectados por visualización bajo lámpara de luz ultravioleta y

por inmersión de la placa en una solución de ácido fosfomolibdico o KMnO_4 , seguido de calentamiento.

Las cromatografías en columna se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento reportado por Leonard⁷⁴ utilizando gel de sílice 60 (230-400 mallas) de la marca Macherey Nagel Kieselgel 60. Todas las mezclas de disolventes usadas como eluyentes se reportan como soluciones v/v.

Instrumentación

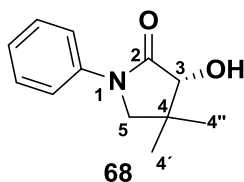
Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) y los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) se registraron en los equipos Agilent-Inova-300 y Varian VNMR-400, y están reportados en partes por millón a menor campo que el tetrametilsilano (TMS) y se utilizó el tetrametilsilano o el disolvente residual como referencia. El desplazamiento químico para el carbono está reportado en partes por millón a menor campo que el de TMS y se utilizó la resonancia del carbono del disolvente residual como referencia. Los datos están reportados de la siguiente forma: desplazamiento químico, integración, multiplicidad de señal (an = ancha, s = simple, d = doble, t = triple, c = cuádruple, m = múltiple, dd = doble de dobles, ddd = doble de doble de dobles), las constantes de acoplamiento están reportadas en Hertz (Hz).

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron usando un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum-400 FT-IR/FT-FIR, se utilizó el standard de poliestireno como referencia. Los datos están representados de la siguiente forma: frecuencia de adsorción (cm^{-1}), intensidad de la adsorción (f = fuerte, m = media, d = débil, an = ancha).

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se obtuvieron en un espectrómetro de masas DFS Thermo-electron referenciado a PFK standard o el

⁷⁴ Leonard J., Lygo B., Procter B., *Advanced Practical Organic Chemistry*, 3^a ed., CRC Press Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 2013

espectrómetro de masas AccuTOF JMS-T100LC Jeol o el espectrómetro de masas 6530 Accurate-Mass QTOF acoplado a un sistema de electrospray (AJS-ESI) Agilent Technologies. Las reacciones se llevaron a cabo en un equipo CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discover Model.



(R)-3-Hidroxi-4,4-dimetil-1-fenilpirrolidin-2-ona.

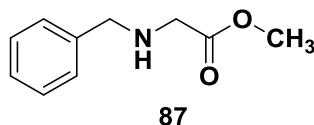
A una mezcla de D-pantenol (7.87g, 38.4 mmol) y anilina (4.7 mL, 49.9 mmol) se adicionó *p*-TsOH.H₂O (7.3 g, 38.4 mmol); la mezcla resultante se calentó a 180 °C durante 56 h. Después de ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo y se lavó sucesivamente con HCl al 20% (3 X 200 mL), solución saturada de NaHCO₃ (2 X 100 mL). El extracto orgánico fue secado con Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El residuo se purificó por medio de una recristalización con CH₂Cl₂/Hex., obteniendo 7.01 g (89%) del producto puro en forma de cristales blancos con un Pf: 177-179 °C. $[\alpha]_D^{20} +0.45$ (CHCl₃, 0.11 M)

IR-FT ATM ν_{\max} : 3357, 1711, 1594, 1523, 1216, 1155 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{orto}), 7.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_{meta}), 7.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{para}), 4.13 (s, 1H, 3-H), 3.53 (d, *J* = 12 Hz, 1H, 5'-H), 3.32 (s, 1H, 5''-H), 3.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, OH), 1.33 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.11 (s, 3H, 4''-CH₃).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ : 170.6, 135.7, 125.5, 121.4, 116.1, 74.9, 54.3, 34.9, 21.2, 16.5.

EMESI (1eV) *m/z* (205) [M+1]⁺, 206 (100), 154 (5), 136 (5), 106 (15), 77 (10), 69 (35).



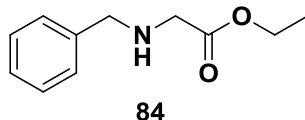
Bencilglicinato de metilo

A una solución de HCl·GlyOMe (200 mg, 1.613 mmol) en MeOH (7.3 mL) en presencia de mallas moleculares 4 Å, se adicionó Et₃N (0.22 mL, 1.613 mmol) y la mezcla se dejó en agitación constante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó benzaldehído (0.15 mL, 1.46 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente 4 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó NaBH₄ (61 mg, 1.613 mmol) y se dejó 12 h a temperatura ambiente con agitación constante. La mezcla se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt y se lavó con H₂O (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Para su purificación se utilizó cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 1:1), obteniendo 171 mg (65%) del producto puro como un aceite.

IR-FT ATM_{v_{max}}: 3433, 2953, 1891, 1720, 1532, 1439, 1202, 1176, 973, 702, 567 cm⁻¹

RMN-1H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.25-7.33 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 1.96 (s, 1H).

RMN-13C (300 MHz, CDCl₃) δ: 173.1, 139.5, 128.6, 128.4, 127.3, 53.4, 51.9, 50.



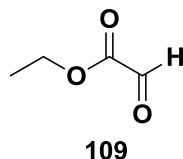
Bencilglicinato de etilo.

A una solución del clorhidrato de bencilamina (0.1 mL, 0.934 mmol) en THF (4.7 mL) se adicionó Et₃N (0.14 mL, 1.03 mmol) y se dejó a 0 °C con agitación constante durante 10 min. Posteriormente, se adicionó gota a gota bromoacetato de etilo (0.11 mL, 1.03 mmol) y se continuó la agitación por 4 h a ta. Transcurrido este tiempo, se adicionaron unas gota de NH₄OH_(ac) y se diluyó con Hex/AcOEt (1:1), se lavó con H₂O (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 1:1) para obtener 160 mg (78%) del producto puro como un aceite.

IR-FT ATM_{vmax}: 3338, 2981, 1879, 1734, 1453, 1185, 1026, 735, 698 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.26-7.34 (m, 5H), 4.15-4.22 (c, *J*= 6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.27 (t, *J*= 9 Hz, 3H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 172.6, 139.6, 128.6, 128.4, 127.3, 100.0, 60.9, 53.4, 50.2, 14.58.

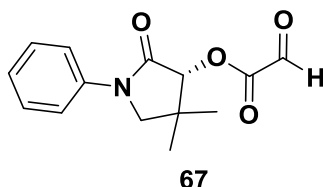


2-Oxoacetato de etilo.

Una mezcla de tartrato de dietilo (100 mg, 0.485 mmol) y H₅IO₆ (111 mg, 0.485 mmol) en éter (2.5 mL) se agitó a 0 °C por 6 h a temperatura ambiente. Se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a presión reducida, obteniendo un 96 mg (96%) del producto deseado, el cual se uso sin purificación en la siguiente reacción.

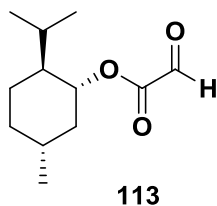
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.40 (s, 1H), 4.26-4.31 (c, *J* = 3 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 9 Hz, 3H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 183.8, 168.0, 62.2, 13.9.



(*R*)-4,4-Dimetil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il-2-oxoacetato.

Una mezcla del bis ((*R*)-4,4,-dimetil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-2,3-dihidroxisuccinato (80 mg, 0.351 mmol) y H₅IO₆ (80 mg, 0.3518 mmol) en éter (1.75 mL), se agitó a 0 °C durante 6 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró sobre celita y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener **67** en un rendimiento cuantitativo (90 mg) como semisólido blanco. Éste sólo se detectó por CCF.

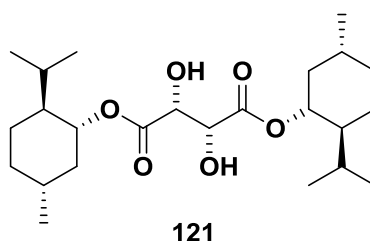


(1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-Isopropil-5-metilciclohexil-2-oxoacetato

Una mezcla del bis ((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) 2,3-dihidroxisuccinato (80 mg, 0.351 mmol) y H₅IO₆ (80 mg, 0.3518 mmol) en éter (1.75 mL), se agitó a 0 °C durante 6 h a ta. Transcurrido este tiempo, se filtró sobre celita, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener **113** en un rendimiento cuantitativo (73 mg) como un semisólido ligeramente amarillo.

IR-FT ATM_{vmax} : 3424, 3349, 2959, 2919, 2873, 1738, 1456, 1220, 1183, 1095, 1031, 714, 690

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.40 (s, 1H), 4.91-4.84 (ddd, $J = 8$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1.97-1.92 (ddd, $J = 3$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.49-1.41 (m, 4H), 1.27 (s, 1H), 1.06 (t, $J = 12$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 15$ Hz, 3H), 0.77 (t, $J = 6$ Hz, 3H).



Bis ((1R,2S,5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexil) 2,3-dihidroxisuccinato.

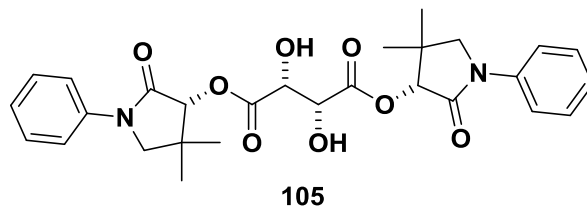
Una mezcla de ácido L(+)-tartárico (250 mg, 1.66 mmol), mentol (650.08 mg, 4.16 mmol) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (47.55 mg, 0.025 mmol), en tolueno (8 mL), se calentó a reflujo con una trampa de Dean Stark por 20 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con AcOEt y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (3 X 20 mL), se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , Hex/AcOEt 9:1) para obtener 640 mg (90%) de producto deseado como un sólido blanco. Pf: 54 °C.

IR-FT ATM_{vmax} : 3516, 2952, 2869, 1726, 1714, 1453, 1378, 1270, 1120, 1079, 604 cm^{-1} .

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.8-4.78 (ddd, $J = 3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.06 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1.97-1.92 (ddd, $J = 3$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.49-1.41 (m, 4H), 1.27 (s, 1H), 1.06 (t, $J = 12$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 15$ Hz, 3H), 0.77 (t, $J = 6$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 15.7, 20.8, 21.9, 23.0, 25.9, 31.4, 34.1, 40.7, 47.0, 72.1, 76.6, 76.9, 77.0, 77.4, 171.3.

EMDART (19 eV) *m/z* (426) [M+1]⁺: 427 (28), 289 (30), 151 (14), 139 (100), 83 (30).



Bis((*R*)-4,4,-Diemtil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-2*R*,3*R*-dihidroxisuccinato.

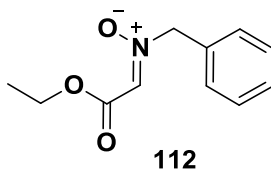
Una mezcla de *N*-fenilpantolactama (400 mg, 1.96 mmol), ácido *L*(+)-tartárico (117.6 mg, 0.784 mmol), TsOH.H₂O (223 mg, 0.117 mmol) en tolueno (9 mL) se calentó a reflujo, con una trampa de Dean Stark, por 20 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con AcOEt y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 X 25 mL), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 1:1) para obtener 142 mg (34%) de producto deseado como sólido cristalino translúcido. Pf: 118 °C.

IR-FT ATM_{v_{max}}: 3398, 2966, 1759, 1694, 1182, 1092, 760, 690 cm⁻¹

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.57-7.63 (m, *J* = 3 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, *J* = 3 Hz, 2H), 7.16-7.21 (m, *J* = 3 Hz, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 3 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 3 Hz, 3H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ: 21.1, 24.5, 37.6, 57.9, 73.3, 79.7, 119.6, 125.3, 129.0, 138.7, 169.0, 171.0.

EMDART (19 eV) *m/z* (525) [M+1]⁺: 526 (24), 525 (72), 371 (15), 207 (15), 206 (100), 89 (8).



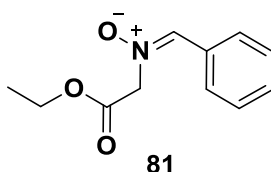
***N*-Bencil-2-etoxi-2-oxoetan-1-nitrona.**

Una mezcla de glioxalato de etilo (200 mg, 1.94 mmol), clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (340 mg, 2.13 mmol) y NaOAc (191 mg, 2.32 mmol), en MeOH (10 mL), se agitó a temperatura ambiente por 6 h. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se redisolvió en CH₂Cl₂, se filtró el precipitado sobre celita y se concentró el filtrado a presión reducida. Para su purificación, se realizó cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 8:2), obteniéndose 385 mg (96%) del producto deseado como un sólido blanco. Pf: 66 °C.

IR-FT ATM ν_{max} : 3034, 2930, 1719, 1559, 1199, 1028, 697, 567 cm⁻¹

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.52-7.35 (m, 5H), 7.20 (*E*, s, 1H), 7.05 (*Z*, s, 1H), 5.70 (*E*, s, 1H), 4.99 (*Z*, s, 1H), 4.26-4.23 (c, *J*= 9 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*= 12 Hz, 3H).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ : 160.9, 129.6, 129.3, 129, 128.8, 128.7, 128.6, 126.9, 125.2, 73.4, 71.1, 66.4, 61.4, 61.0, 20.34, 14.09



***N*-(2-Etoxi-2-oxoetil)-1-fenilmetan-nitrona.**

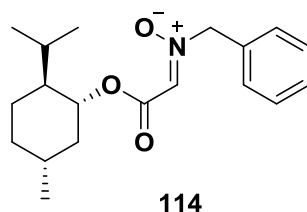
A una mezcla de clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (200 mg, 1.25mmol) y trietilamina (0.15 mL, 1.25mmol) en MeOH (7.5 mL), a 0 °C, se adicionó gota a gota propiolato de etilo (0.15 mL, 1.5mmol). La mezcla resultante se agitó por 2 h

a ta y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en AcOEt y se lavó con H₂O (3 X 20 mL); la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Para su purificación se utilizó cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 7:3), obteniendo un rendimiento del 69 % (180 mg) del producto puro como un aceite amarillo.

IR-FT ν_{\max} : 3064, 3034, 2982, 2930, 1719, 1555, 1454, 1199, 1149, 1028, 697

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.39-7.27 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.14-4.11 (c, *J* = 6 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 6 Hz, 3H)

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ : 163.6, 133.5, 128.5, 127.9, 116.5, 60.3, 14.3



***N*-Bencil-2-(((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)2-oxoetan-1-nitrona.**

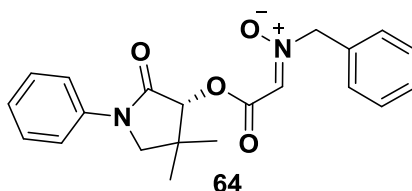
Una mezcla de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil 2-oxoacetato (187 mg, 0.881 mmol), clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (154 mg, 0.969 mmol) y NaOAc (86.7 mg, 1.057 mmol), en MeOH (4.5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 6 h. Pasado el tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se redisolvió con CH₂Cl₂. Se filtró sobre celita y se concentró el filtrado. Para su purificación se utilizó cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 9:1), obteniéndose 237 mg (93%) de la mezcla de diastereoisómeros *E/Z*, en forma de un sólido ligeramente amarillo. Pf: 78 °C.

IR-FT ν_{\max} : 31212, 3033, 2950, 2861, 1707, 1555, 1456, 1214, 988, 701 cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46-7.45 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29-7.28 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.10 (*E*, s, 1H), 7.0 (*Z*, s, 1H), 5.64 (*E*, s 2H), 4.91 (*Z*, s, 2H), 4.78-4.69 (ddd, *J* = 6 Hz, 1H), 1.97-1.92 (ddd, *J* = 3 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.49-1.41 (m, 4H), 1.27 (s, 1H), 1.06(t, *J* = 12 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 15 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ: 134.4, 131.0, 129.8, 129.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 127.3, 127.2, 66.4, 66.3, 54.3, 47.0, 40.8, 34.1, 31.4, 26.2, 23.4, 21.9, 20.6, 16.3.

EMDART (19 eV) *m/z* (317) [M+1]⁺: 319 (22), 318 (100), 212 (30), 180 (33).



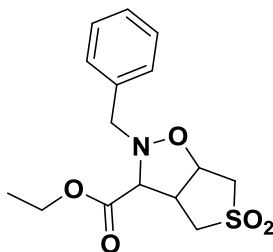
(*R*)-*N*-Bencil-2-((4,4-dimetil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)oxi)-2-oxoetan-1-nitrona.

Una mezcla de 4,4-dimetil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il-2-oxoacetato (100 mg, 0.245 mmol), clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (47.06 mg, 0.294 mmol) y NaOAc (24.11 mg, 0.94 mmol), en MeOH (1.23 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 8h. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Se filtró el precipitado formado y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 9:1) para obtener 66 mg (72%) de producto esperado como un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.56-7.45 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.13 (*Z*, d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.08 (*E*, d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.74-5.59 (*E, Z*, dd, *J* = 12

Hz, 2H), 5.41 (*E*, s, 1H), 4.96 (*Z*, s, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 6 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ: 173.6, 139.2, 129.0, 124.8, 124.6, 119.4, 78.4, 57.6, 55.6, 38.5, 24.6, 19.9.



116

Etil 2-bencilhexahidrotieno [3,4-d]isoxazol-3-carboxilato 5,5-dióxido.

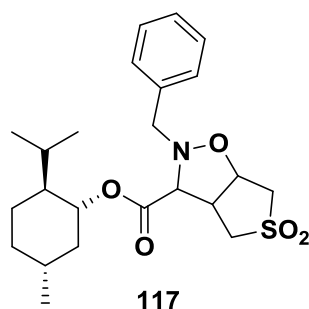
Una mezcla de *N*-bencil-2-etoxi-2-oxoetan-1-nitrona (800 mg, 2.53 mmol) y sulfoleno (449 mg, 3.8 mmol) en tolueno (27 mL), se calentó en baño de aceite a reflujo durante 10 h. Pasado el tiempo se evaporó el tolueno a presión reducida y el residuo se purificó por columna (SiO₂, gradiente Hex/AcOEt 95:5 a 7:3). Para obtener 575 mg de uno de los diastereoisómeros (70 %).

IR-FT ATM_{v_{max}}: 2940, 2983, 1734, 1311, 1126, 1018, 699, 435 cm⁻¹

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.30 (m, 5H), 4.88-4.83 (ddd, *J* = 4 Hz, 2H), 4.30-4.27 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, *J* = 12 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.55(d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 1.30, (t, *J* = 16 Hz, 3H).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ: 168.2, 135.4, 129.2, 128.4, 127.9, 124.5, 74.7, 71.5, 62.0, 55.6, 53.5, 52.5, 46.0, 14.1.

EMDART (19 eV) *m/z* (325) [M+1]⁺: 328 (9), 327 (20), 326(100), 198 (14), 110 (5).



(1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-Isopropil-5-metilciclohexil-2-bencilhexahidrotieno [3,4-d] isoxazol-3-carboxilato 5,5-dióxido.

Procedimiento A. A una solución de *N*-bencil-2-((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) oxi) 2-oxoetan-1-nitrona (800 mg, 2.53 mmol) en tolueno (27 mL) se adicionó sulfoleno (449 mg, 3.81mmol). La mezcla resultante se calentó en baño de aceite a reflujo durante 6 h. Pasado este tiempo, se evaporó el tolueno a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna (SiO₂, gradiente Hex/AcOEt 95:5 a 7:3) para obtener una mezcla de diastereoisómeros. En dónde el diastereoisómero **A** se obtuvo 792 mg (72 %) como un sólido blanco, y 143 mg del diastereoisómero **B** (13 %) como un sólido blanco. Pf: 108 °C

Procedimiento B. Una solución de clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (106 mg, 0.5 mmol), glioxilato (95.7 mg, 0.6 mmol), SDS (14.41mg, 0.05 mmol) en H₂O (2 mL), se sonicó durante 5 min y posteriormente se mantuvo en agitación vigorosa a ta durante 6 h. Despues de este tiempo se adicionó sulfoleno (118 mg, 1.0 mmol) y se continuóla agitación vigorosa durante 6h a ta. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 X 25 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anh. y se evaporó el disolvente a presión reducida. Para purificar el residuo, se usó cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 7:3), logrando aislar únicamente 33 mg del distereoisómero **A** en un rendimiento del 13 % como un sólodo blanco. Y 47 mg de la nitrona **114** (47%).

Diastereoisómero A

IR-FT ATM_{v_{max}}: 2941, 2867, 1727, 1454, 1317, 1194, 1005, 752, 698, 464 cm⁻¹

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36-7.19 (m, 5H), 4.75-4.72 (m, 2H), 4.27-4.14 (dd, *J* = 4 Hz, 1H), 3.94-3.92 (dd, *J* = 4 Hz, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 6H), 0.72 (t, *J* = 3 Hz, 1, 3H)

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ: 167.0, 135.0, 128.1, 127.4, 126.7, 75.2, 75.1, 73.7, 73.8, 70.7, 52.6, 51.8, 51.7, 46.0, 45.2, 45.1, 39.8, 39.7, 33.0, 30.4, 25.4, 22.2, 22.1, 20.9, 19.8, 15.1, 15.0.

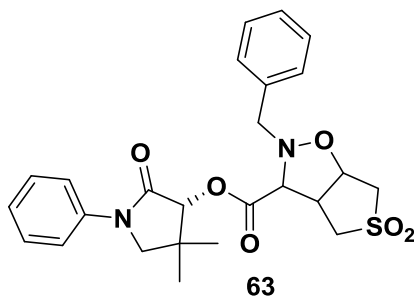
EMDART (19 eV) *m/z* (436) [M+1]⁺: 438 (6), 437 (17), 436 (65), 378 (16), 318 (38), 255 (40), 180 (354), 141 (40), 101 (100), 91 (8)

Diastereoisómero B

IR-FT ATM_{v_{max}}: 3445, 3062, 2955, 1729, 1454, 1192, 1160, 986, 738, 698 cm⁻¹

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36-7.26 (m, 5H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.24-4.00 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 1.49-1.41 (m, 4H), 1.27 (s, 1H), 1.06 (t, *J* = 12 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 15 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ: 169.6, 129.5, 129.1, 128.9, 128.3, 127.6, 78.4, 75.3, 66.1, 66.0, 61.6, 61.4, 47.0, 40.6, 34.6, 31.3, 26.2, 26.1, 26.0, 25.9, 23.2, 22.0, 20.8



(R)-4,4-Dimetil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il-2-bencilhexahidrotieno[3,4-d] isoxazol-3-carboxilato 5,5-dióxido.

Procedimiento A. Una mezcla de (*R*)-*N*-bencil-2-((4,4-dimetil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il) oxi)-2-oxoetan-1-nitrona (140 mg, 0.382 mmol) y sulfoleno (67.7 mg, 0.573 mmol) en tolueno (1.3 mL), se calentó a reflujo durante 6 h en baño de aceite. Pasado el tiempo la reacción se enfrió a ta y se evaporó el tolueno a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 7:3), obteniendo 125 mg de uno de los disteroisómeros posibles en un rendimiento del 68% como un sólido blanco. Pf. 120-124 °C.

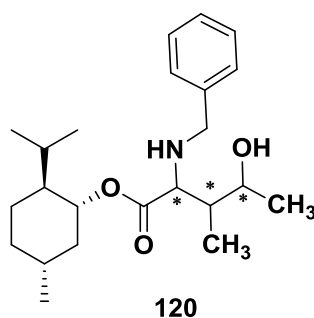
Procedimiento B. Una solución de clorhidrato de *N*-bencilhidroxilamina (92 mg, 0.576mmol), glioxilato ((*R*)-4,4-dimetil-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il-2-oxoacetato) (130 mg, 0.480 mmol) y SDS (29 mg, 0.1mmol) en H₂O (3 mL), se sonicó durante 5min y se mantuvo en agitación vigorosa a ta durante 6 h. Posteriormente, se adicionó sulfoleno (90 mg, 0.768 mmol) y se continuó la agitación vigorosa durante 6 h a ta. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (3 X 25 mL), los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 7:3) para obtener 20 mg uno de los disteroisómeros en un rendimiento del (8.5 %), 42 mg de la nitrona **64** (29%) y 60 mg del alcohol quiral **68** (61 %).

IR-FT ATM_{v_{max}}: 3062, 2955, 2870, 1729, 1454, 1370, 1192, 1150, 986, 739, 698, 461 cm⁻¹

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60-7.51 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 6H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.9-4.86 (ddd, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.36-4.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.08-4.05 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.67-3.52 (dd, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H)

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ: 168.1, 167.9, 138.7, 135.8, 129.1, 128.4, 127.8, 125.2, 119.5, 79.4, 74.7, 71.2, 60.3, 57.6, 53.6, 52.5, 46.8, 37.3, 24.7, 21.3, 21.0, 14.2

EMDART (19 eV) *m/z* (484) [M+1]⁺: 488 (2.3), 487 (10), 466 (30), 485 (100), 377 (9), 206 (14).



(1R, 2S, 5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexil-2-benzil-4,5-dimetilisoxazolidine-3-carboxilato.

Una solución de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-2-benzilhexahidrotieno [3,4-d] isoxazol-3-carboxilato 5,5-dióxido (0.229 mmol, 100 mg) en mL de THF, se adicionó 1 mL del reactivo de Ni-Raney en EtOH, se calentó a reflujo durante 8 h con H₂. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ para filtrar sobre celita.

Pasado el tiempo, la reacción se enfrió a ta y se evaporó el tolueno a presión reducida. Se lavó con H₂O (3 X 25 mL), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hex/AcOEt 7:3), obteniendo la 80 mg de la mezcla de disteroisómeros en un rendimiento del 89%.

IR-FT ATM v_{\max} : 3419, 3335, 2956, 2940, 2870, 1718, 1455, 1387, 1285, 1267, 1179, 1136, 1105, 1019, 983, 800, 739, 474

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.31-7.27 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 6H), 4.78-4.69 (m, 4H), 3.80 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 3.49 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 3.37 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 6H), 2.95-2.91 (m, 4H), 2.62-5.56 (m, 1H), 2.54-5.47 (m, 1H),

RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ : 172.8, 138.5, 128.9, 128.4, 127.9, 76.61, 68.7, 60.0, 59.81, 51.7, 46.8, 40.9, 34.0, 31.5, 26.5, 23.2, 22.8, 21.9, 20.8, 16.2