



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

Síntesis de ésteres quirales derivados del  
alcohol (*S*)-alfa-metilbencílico y  
su potencial aplicación en la preparación de isoindolonas

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

**JOSÉ JESÚS SÁNCHEZ MENDOZA**

**Director de tesis: Dr. Adelfo N. Reyes Ramírez**

**Asesor de tesis: Dr. Rodrigo González Olvera**

**Ciudad de México**

**Junio 2018**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN  
ESCOLAR  
PRESENTE.

Comunico a usted que el alumno SÁNCHEZ MENDOZA JOSÉ JESÚS,  
con número de cuenta 306245242 de la carrera de Q. F. B.,  
se le ha fijado el día 25 del mes de Junio de 2018 a las 15:00 hrs.,  
para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes  
profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

PRESIDENTE	DRA. A. LOURDES CASTILLO GRANADA
VOCAL	DR. ADELFO NATALIO REYES RAMÍREZ
SECRETARIO	DR. RODRIGO GONZÁLEZ OLVERA
SUPLENTE	Q. MARTHA TRINIDAD JULIETA OLIVEROS GARCÍA
SUPLENTE	DR. FRANCISCO OSCAR GUADARRAMA MORALES

*[Firma]*  
\_\_\_\_\_  
*[Firma]*  
\_\_\_\_\_  
*[Firma]*  
\_\_\_\_\_  
*[Firma]*  
\_\_\_\_\_  
*[Firma]*  
\_\_\_\_\_  
*[Firma]*  
\_\_\_\_\_

El título de la tesis que se presenta es: **Síntesis de ésteres quirales derivados del alcohol (S)-alfa-metilbencílico y su potencial aplicación en la preparación de isoindolonas**

Opción de titulación: **Tesis Experimental**

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Ciudad de México, a 24 de Mayo de 2018.

**DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ**  
**DIRECTOR**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"  
DIRECCIÓN

RECIBÍ  
OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES  
Y DE GRADO

Vo.Bo.  
DRA. RAQUEL RETANA UGALDE  
JEFA DE LA CARRERA DE Q.F.B.





---

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Farmacéutica L-4 de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Experimental, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Adelfo N. Reyes Ramírez y la asesoría del Dr. Rodrigo González Olvera.

El trabajo realizado en esta tesis es parte del proyecto PAPIIT IN222917, titulado “Síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas y su evaluación como antihipertensivos por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina”.



---

Este trabajo fue presentado en el 13° Congreso de Investigación en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. “Síntesis y caracterización de ésteres  $\alpha,\beta$ - y  $\beta,\gamma$ -insaturados derivados del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico” celebrado en la Ciudad de México del 16 al 20 de octubre de 2017.



---

## *Agradecimientos*

Al Dr. Adelfo N. Reyes Ramírez por haberme aceptado en su grupo de investigación y darme la oportunidad de desarrollar mi proyecto de tesis bajo su dirección.

Al Dr. Rodrigo González Olvera por la supervisión constante, sus valiosas enseñanzas, su paciencia y el apoyo que me brindo a lo largo de todo el proyecto.

A los miembros del jurado:

Dra. A. Lourdes Castillo Granada

Q. Martha Trinidad Julieta Oliveros García

Dr. Francisco Oscar Guadarrama Morales

Por el tiempo invertido en la revisión de esta tesis y sus sugerencias para el mejoramiento de la misma.

Al Dr. Gabriel Cuevas, a la M. en C. Lucero Ríos y a la M. en C. Carmen Márquez por haber realizado el análisis por HPLC de los compuestos obtenidos.

A la Dra. A. Lourdes Castillo Granada del laboratorio de espectroscopia, QFB FES Zaragoza, por la obtención de los espectros de IR (proyecto PAPIME PE206115).

A la Lic. Alicia Hernández y Gonzalo Trejo por su apoyo en la búsqueda de artículos y su excelente servicio en la biblioteca de Química (Cinvestav).

A mis compañeros Beatriz Brito, Claudia Ramírez, Daniela Solís, Fernando Rivera, Guadalupe Cuautle, Jonathan Montalvo, José Luis Galván, Karla García, Rodrigo Cruz, Rosa Ortega y Sandra Vilchis por la convivencia durante el desarrollo de mi proyecto en el laboratorio de Síntesis Farmacéutica L-4, UMIEZ.



---

## *Dedicatorias*

A mi madre Ma. de Lourdes por haberme apoyado incondicionalmente en todo momento, por su confianza y el tiempo que me ha dedicado, pero principalmente por su infinito amor.

A mi padre Juan Jesús por su dedicación y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre y por el esfuerzo realizado con cariño para ayudarme a concluir con mis estudios.

A mis hermanos por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos, por la convivencia y el apoyo que me han dado.

A mi querida Ana Lilia por su compañía, su apoyo y su cariño que me ha brindado desde los estudios de licenciatura y durante la realización de este proyecto de tesis.

A mi amigo Oscar P. y Maribel C. por todos esos divertidos momentos que han compartido conmigo, por la convivencia y por la confianza que me han dado.





---

<i>Índice de compuestos</i> .....	i
<i>Abreviaturas, acrónimos y símbolos</i> .....	ii
<b>Resumen</b> .....	v
<b>Introducción</b> .....	1
<b>Fundamento teórico</b> .....	3
Esterеоquímica.....	3
Quiralidad.....	3
Descriptores estereoquímicos <i>R</i> y <i>S</i> .....	5
Síntesis asimétrica.....	6
Resolución de racematos.....	7
Resolución vía sales diastereoméricas.....	7
Resolución cinética.....	8
La $\alpha$ -metilbencilamina como agente de resolución.....	9
Ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados.....	13
Reacción dominó.....	17
Isoindolonas.....	18
Síntesis de pirroloisoindolonas.....	19
Actividad biológica de isoindolonas y derivados.....	21
<b>Planteamiento del problema</b> .....	23
<b>Hipótesis</b> .....	24
<b>Objetivos</b> .....	25

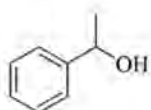


---

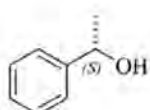
<b>Resultados y discusión</b> .....	26
Síntesis.....	26
Caracterización.....	38
<b>Material y método</b> .....	53
Material, instrumentos y equipo.....	53
Metodología.....	57
<b>Parte experimental</b> .....	58
Generalidades.....	58
Procedimientos.....	59
<b>Conclusiones</b> .....	68
<b>Perspectivas</b> .....	69
<b>Bibliografía</b> .....	70
<b>Anexo</b> .....	74
Anexo 1 Espectros de IR, RMN de $^1\text{H}$ y RMN de $^{13}\text{C}$ .....	74
Anexo 2 Cromatogramas de HPLC.....	96



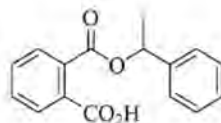
Índice de compuestos



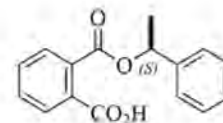
*rac-2*



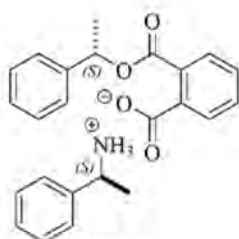
(*S*)-2



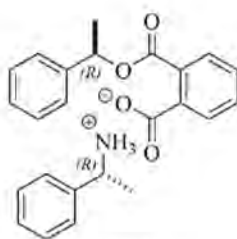
*rac-3*



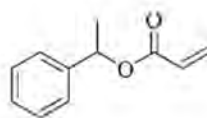
(*S*)-3



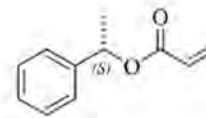
(*S,S*)-4



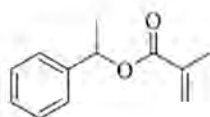
(*R,R*)-4



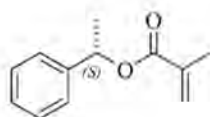
*rac-5*



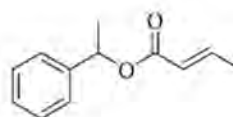
(*S*)-5



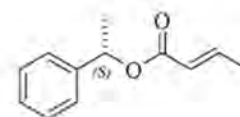
*rac-6*



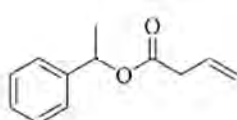
(*S*)-6



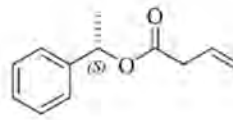
*rac-7*



(*S*)-7



*rac-8*



(*S*)-8



**Abreviaturas, acrónimos y símbolos**

ACE	enzima convertidora de angiotensina ( <i>angiotensin-converting enzyme</i> )
ArH	hidrógeno aromático
ATR	reflexión total atenuada ( <i>attenuated total reflection</i> )
br	señal ancha
c	señal cuádruple o cuarteto
CC	cromatografía en columna
CCF	cromatografía en capa fina
CDK5	proteína quinasa dependiente de ciclina ( <i>cyclin-dependent protein kinases</i> )
<i>cis</i>	descriptor estereoquímico que indica que los sustituyentes se encuentran del del mismo lado en un alqueno
comb.	vibración de combinación en infrarrojo
COSY	correlación espectroscópica $^1\text{H}/^1\text{H}$ ( <i>correlated spectroscopy</i> )
DEPT-Q	mejoramiento sin distorsión por transferencia de polarización ( <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> )
$\delta$	desplazamiento químico en partes por millón (RMN)
d	señal doble
dc	doble de cuarteto
dd	señal doble de doble
e.e.	exceso enantiomérico
equiv	equivalentes
g	gramo(s)
<i>gem</i>	geminal
h	hora(s)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución ( <i>high performance liquid chromatography</i> )
Hz	hertz
IR	espectroscopia de Infrarrojo



iECA	inhibidor(es) de la enzima convertidora de angiotensina
<i>J</i>	constante de acoplamiento (Hz) en espectroscopia de RMN
Lit.	dato encontrado en la literatura
m	señal múltiple
MHz	megahertz
min	minuto(s)
p.f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
GSK3	glucógeno sintasa quinasa ( <i>glycogen synthase kinase</i> )
HSQC	correlación cuántica simple heteronuclear ( <i>heteronuclear single-quantum coherence</i> )
q	señal cuántuple o quinteto
$R_f$	frente de referencia
RMN $^{13}\text{C}$	resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN $^1\text{H}$	resonancia magnética nuclear de hidrógeno
( <i>R</i> )	configuración <i>rectus</i> (de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog)
<i>rac</i>	descriptor estereoquímico utilizado para indicar que un compuesto es racémico
r.d.	relación diastereomérica
r.e.	relación enantiomérica
( <i>S</i> )	configuración <i>sinister</i> (de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog)
t. amb	temperatura ambiente
$t_r$	tiempo de retención (HPLC)
<i>trans</i>	descriptor estereoquímico que indica que los sustituyentes se encuentran de lado opuesto en un alqueno
UV	luz ultravioleta
v	vibración de tensión
$v_{as}$	vibración de tensión asimétrica
$v_s$	vibración de tensión simétrica



**Disolventes**

MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano

**Reactivos**

DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina ( <i>N,N</i> -diisopropylethylamine)
DMAP	4-dimetilaminopiridina (4-dimethylaminopyridine)
LHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio (Lithium bis(trimethylsilyl)amide)
Py	piridina



---

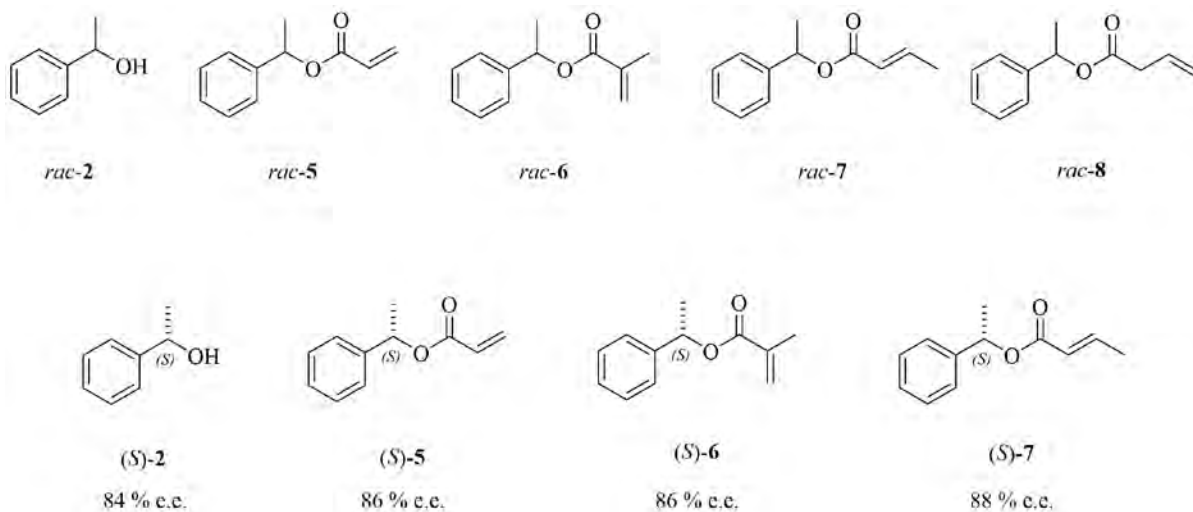
---

***RESUMEN***



## Resumen

Este trabajo comprende la obtención del alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico mediante una resolución y la síntesis de sus correspondientes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados quirales. Primeramente, se preparó el alcohol  $\alpha$ -metilbencílico *rac*-2, el cual fue utilizado para desarrollar y optimizar la síntesis de los ésteres insaturados *rac*-5-8 obtenidos con rendimientos entre 40% y 65%. En la segunda parte, se realizó la resolución del alcohol *rac*-2 empleando la (*S*)-1-feniletilamina como agente de resolución. El alcohol quiral (*S*)-2 fue obtenido en 77% de rendimiento y con un exceso enantiomérico del 84%. Con el alcohol quiral y los procedimientos de síntesis optimizados, se prepararon los ésteres quirales (*S*)-5-7 obtenidos en un rendimiento entre 40% y 65% y con excesos enantioméricos del 86% al 88% (Figura A).



**Figura A.** El alcohol  $\alpha$ -metilbencílico y los correspondientes ésteres insaturados.

La caracterización de los compuestos sintetizados en este trabajo se realizó mediante la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y la espectroscopia de infrarrojo (IR).





---

---

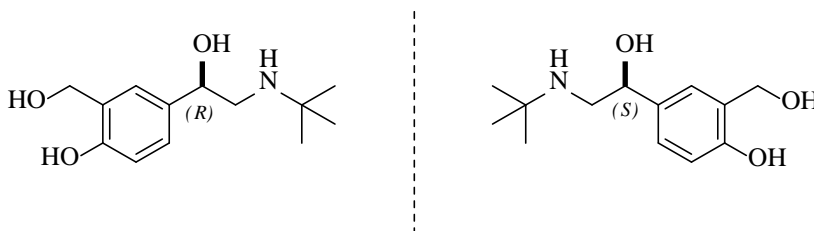
## *INTRODUCCIÓN*



## Introducción

Los fármacos son sustancias que en cantidades relativamente pequeñas provocan una respuesta en el organismo. Este efecto resulta de la interacción molecular entre un fármaco y un sitio específico de la superficie celular, un receptor.<sup>1</sup>

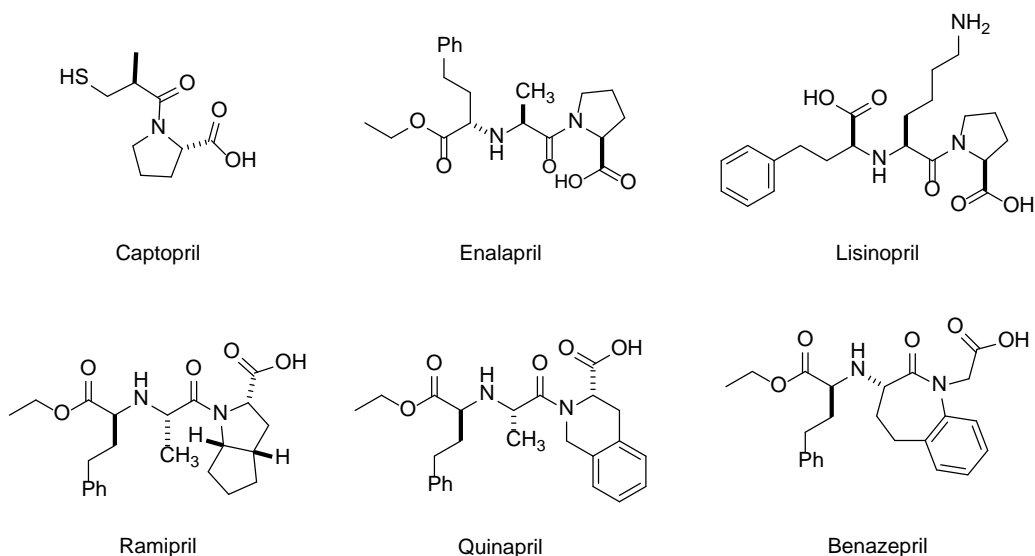
Las instituciones de salud, como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, Secretaría de Salud en México) y la Food and Drug Administration (FDA, Estados Unidos), se encargan de vigilar y regular la comercialización de los medicamentos. Para que un fármaco sea aprobado para consumo humano debe cumplir ciertos requisitos. En el caso de fármacos quirales se debe presentar una evaluación que compare la seguridad y la eficacia de la mezcla racémica y de sus enantiómeros puros.<sup>2</sup> En 1969, Allen & Hanburys (parte del grupo Glaxo, ahora GlaxoSmithKline) lanzaron al mercado el medicamento contra el asma, salbutamol. El salbutamol revolucionó el tratamiento del asma a los pocos meses de aparecer en el mercado y mejoró la calidad de vida para las personas que sufren de esta enfermedad.<sup>3</sup> Una característica importante del salbutamol es que es un compuesto quiral y es comercializado en su forma racémica como en su forma enantiopura. En la figura 1 se muestran a los enantiómeros del salbutamol, la actividad broncodilatadora reside en el enantiómero (*R*), mientras que el enantiómero (*S*) carece de esta actividad.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Enantiómeros del Salbutamol.



Otro ejemplo de fármacos quirales son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ECA o ACE (Angiotensin-converting enzyme por sus siglas en inglés), los cuales son fármacos altamente específicos ya que se han utilizado en terapias para tratar la hipertensión arterial y deficiencias relacionadas con el corazón. Entre los inhibidores ECA encontramos al captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, quinapril y benazepril (Figura 2).<sup>5</sup>



**Figura 2.** Inhibidores ECA.

Actualmente, los fármacos quirales que son comercializados han sido preparados utilizando alguna de las estrategias de la síntesis asimétrica. Tales estrategias incluyen las biotransformaciones, resoluciones, catálisis y uso de auxiliares quirales.



---

---

## ***FUNDAMENTO TEÓRICO***



## Estereoquímica

La *estereoquímica* es una rama de la química que estudia los aspectos tridimensionales de las moléculas. Un aspecto muy importante para la actividad biológica de un fármaco.

Uno de los objetivos principales de la química es conocer en forma precisa la estructura de las moléculas que forman parte de la materia; los aspectos más generales que definen la estructura molecular son cuatro:<sup>6</sup>

1. La *constitución*, se refiere a la clase de átomos que forman la molécula; por ejemplo, 2 carbonos, 6 hidrógenos y 1 oxígeno en la molécula de etanol.
2. La *conectividad*, describe como están unidos los átomos entre sí.
3. La *configuración*, indica el arreglo en el espacio de los átomos o grupos de átomos en una molécula.
4. La *conformación*, se refiere a la orientación en el espacio de una molécula debida a giros alrededor de enlaces sencillos.

## Quiralidad

La quiralidad es una propiedad geométrica de un objeto. Un objeto es quiral cuando no es superponible con su imagen en el espejo, y es aquiral cuando si es superponible. Por ejemplo, nuestras manos son imágenes en el espejo y no son superponibles entre sí, mientras que una silla tiene una imagen el espejo y es superponible (Figura 3). Con base en lo anterior, podemos decir que nuestras manos son quirales y la silla es aquiral.<sup>6</sup>



**Figura 3.** Ejemplos de objetos quirales y aquirales.

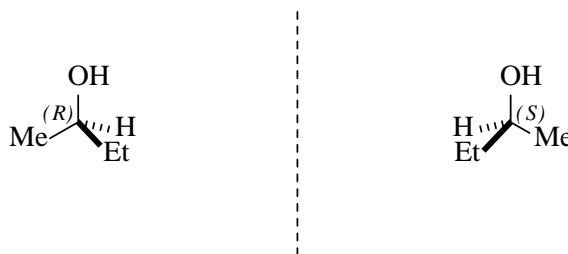


Para establecer si una molécula es quiral o aquiral se deben determinar los elementos de simetría presentes en la molécula. Los elementos de simetría de interés en la estereoquímica son cuatro:<sup>6</sup>

1. Eje sencillo de simetría ( $C_n$ )
2. Plano de reflexión ( $\delta$ )
3. Punto de simetría ( $i$ )
4. Eje de rotación-reflexión ( $S_n$ )

Una molécula es aquiral cuando posee alguno de los elementos de simetría  $S_n$ ,  $i$ ,  $\delta$ , mientras que una molécula quiral no posee dichos elementos. Sin embargo, una molécula disimétrica es quiral si posee uno o más ejes simples de simetría ( $C_n$ ). En este punto es importante aclarar que los términos quiral y asimétrico no son sinónimos. Las moléculas asimétricas son quirales ya que no presentan ningún elemento de simetría.<sup>6</sup>

Un ejemplo de molécula asimétrica es el 2-butanol, que presenta dos imágenes especulares que tienen la misma constitución, pero difieren en la posición de sus átomos en el espacio, lo que se conoce como estereoisómero (Figura 4). Los estereoisómeros que se relacionan entre sí como un objeto y su imagen en el espejo no superponible son nombrados enantiómeros. Por otro lado, el término racémico nos dice que la molécula es una mezcla 50/50 de un par de enantiómeros. Los estereoisómeros que no son enantiómeros son nombrados diastereómeros.



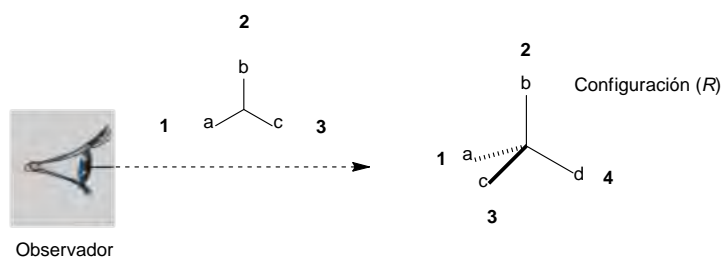
**Figura 4.** Enantiómeros del 2-butanol.



La quiralidad en muchas moléculas es el resultado de la presencia de un átomo estereogénico, tales como el carbono, nitrógeno, fósforo y azufre. En el caso de un átomo de carbono tetraédrico debe presentar cuatro sustituyentes distintos para ser un átomo estereogénico. Otras formas de referirse a un átomo estereogénico son: centro estereogénico, quiral o asimétrico. La existencia de dicho átomo en una molécula no es una condición necesaria para la quiralidad.<sup>6</sup>

### Descriptores estereoquímicos *R* y *S*

El sistema más aceptado para describir la configuración molecular de un átomo estereogénico es el sistema de Cahn-Ingold-Prelog, que asigna una letra (*R*) o (*S*) a cada átomo estereogénico presente en una molécula. En este método se asigna una prioridad a cada uno de los cuatro sustituyentes en torno al átomo estereogénico C<sub>a, b, c, d</sub>, con base al número atómico más grande y en el caso de más de un sustituyente con el mismo número atómico enlazado directamente al átomo estereogénico, se considerará el número atómico del siguiente elemento al que están enlazados los sustituyentes para asignar la prioridad. En el caso de dobles y triples enlaces, el átomo estereogénico adquiere dos o tres sustituciones y finalmente en presencia de isótopos, tiene prioridad el de mayor masa atómica. Una vez hecho esto, la molécula se observa desde el lado opuesto al sustituyente de menor prioridad y entonces se determina en qué dirección se pasa del sustituyente de mayor prioridad, al segundo y al tercero. Si dicha dirección es en el mismo sentido que el movimiento de las manecillas de reloj, la configuración es *R*. Cuando el sentido de la secuencia 1→2→3 es opuesto al de las manecillas del reloj, la configuración es *S* (Figura 5).<sup>6</sup>



**Figura 5.** Asignación de la configuración absoluta.



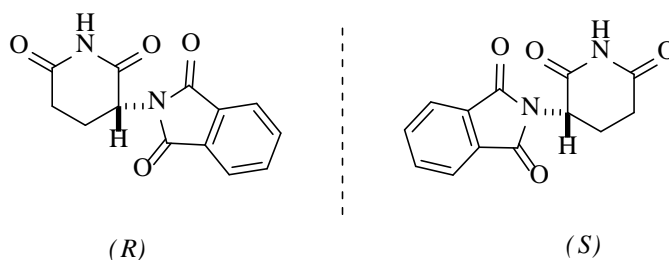
## Síntesis asimétrica

La síntesis asimétrica se puede definir como la parte de la síntesis orgánica que busca favorecer o conservar la quiralidad deseada de un determinado compuesto. Por tal motivo, es un área de gran interés y se recurre a ella para sintetizar compuestos enantioméricamente puros a partir del acervo de quiralidad, del uso de auxiliares, catalizadores u organocatalizadores quirales y la resolución de racematos. La síntesis de productos enantioméricamente puros es de gran importancia en cuanto a actividad biológica se refiere, muchos fármacos, complementos alimenticios y pesticidas que tienen la propiedad de ser quirales, existen como dos o más estereoisómeros, que desde el punto de vista de la actividad biológica deben ser considerados como diferentes sustancias.

La talidomida es un fármaco que presenta un centro estereogénico y por lo tanto existen dos estereoisómeros. A finales de la década de los 50's la talidomida fue comercializada como mezcla racémica y era prescrita como sedante y como calmante de las náuseas durante los primeros meses de embarazo. Poco tiempo después se comprobó el efecto teratogénico de la talidomida al provocar miles de nacimientos de bebés afectados de focomelia (enfermedad que consiste en ausencia de elementos óseos y musculares en el miembro superior o inferior), lo que llamó la atención del ámbito médico. Este hecho causó que la talidomida fuera rápidamente retirada del mercado en los países donde había sido comercializada. En estudios posteriores, se determinó que el enantiómero (*R*) es el responsable de la actividad sedante, mientras que el enantiómero (*S*) es el que presenta el efecto teratogénico (Figura 6).<sup>7</sup>

Actualmente, la talidomida se sigue utilizando en casos muy especiales bajo un control muy riguroso en algunos países, debido a su eficacia en algunas enfermedades como la lepra.





**Figura 6.** Talidomida en sus formas enantioméricas.

### Resolución de racematos

A pesar de los grandes avances en la síntesis asimétrica para la obtención de moléculas enantioméricamente puras, la preparación de una mezcla racémica seguida de su resolución sigue siendo una alternativa simple y eficiente, especialmente cuando ambos enantiómeros son requeridos. La resolución de un racemato implica la separación de dos enantiómeros ópticamente puros y que durante el proceso generalmente se presenta alguna pérdida de producto quiral. Los principales métodos de resolución son: la resolución por separación manual de cristales enantioméricos, la resolución vía sales diastereoméricas, la resolución cinética, la resolución cinética dinámica y la resolución enzimática.<sup>8</sup>

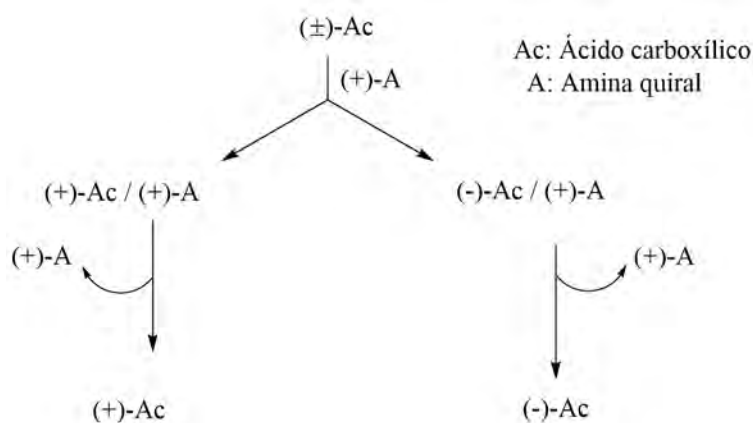
### Resolución vía sales diastereoméricas

En la formación de las sales diastereoméricas, también llamado método de resolución clásico, los enantiómeros de un racemato son convertidos en un par de sales diastereoméricas por la reacción con un sólo enantiómero del agente de resolución formando un par de diastereómeros con la misma fórmula química, pero con diferentes propiedades físicas. La reacción que se lleva a cabo es de carácter opuesto ácido-base donde tienen lugar los enantiómeros de un racemato y el agente de resolución para dar lugar a los diastereómeros.



Consecutivamente, se requiere la separación física de los diastereómeros, los cuales difieren en sus propiedades físicas y por lo tanto son separables, para posteriormente remover el agente de resolución y obtener el compuesto quiral deseado.<sup>9</sup> El problema inicial es elegir el agente de resolución y el disolvente adecuado.

A continuación, se describe la resolución de un ácido carboxílico racémico vía sales diastereoméricas. Cuando un ácido carboxílico racémico ( $\pm$ )-AC reacciona con una amina quiral (+)-A, la sal que se forma contiene compuestos diastereoméricos (+)-AC/(+)-A y (-)-AC/(+)-A, que poseen propiedades fisicoquímicas diferentes y pueden ser separadas. Para la separación de dichos compuestos diastereoméricos se puede usar la destilación, la cromatografía en columna ó la cristalización fraccionada (Esquema 1).



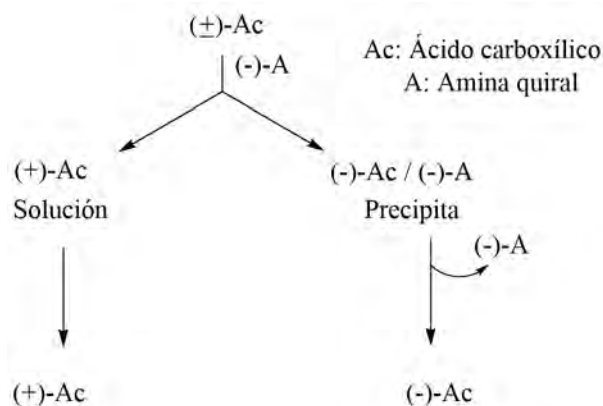
**Esquema 1.** Diagrama general de una resolución vía sales diastereoméricas.

### Resolución cinética

La resolución cinética se define como un proceso en el que los enantiómeros de un racemato reaccionan a diferentes velocidades con el agente de resolución, en un caso extremo sólo uno de los enantiómeros reacciona y el otro se recupera sin cambios. En el esquema 2 se muestra la resolución cinética de un ácido carboxílico racémico empleando una amina quiral,



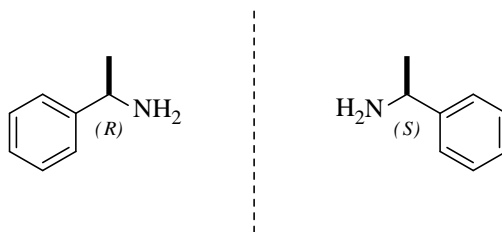
donde se forma la sal diastereomérica (-)-Ac/(-)-A la cual precipita, mientras que el (+)-Ac se queda en solución.



**Esquema 2.** Diagrama general de una resolución cinética para un ácido carboxílico.

### La $\alpha$ -metilbencilamina como agente de resolución

La  $\alpha$ -metilbencilamina (MBA) es una amina que presenta un centro estereogénico y por lo tanto existen dos formas isoméricas que guardan una relación de imágenes en el espejo (Figura 7). Los compuestos enantioméricos muestran propiedades físicas y termodinámicas idénticas, excepto en ambientes asimétricos.<sup>6</sup> Las formas enantioméricas de MBA, la han convertido en un importante reactivo quiral, además de su bajo costo, fácil incorporación y remoción en síntesis asimétrica.<sup>10,11</sup>

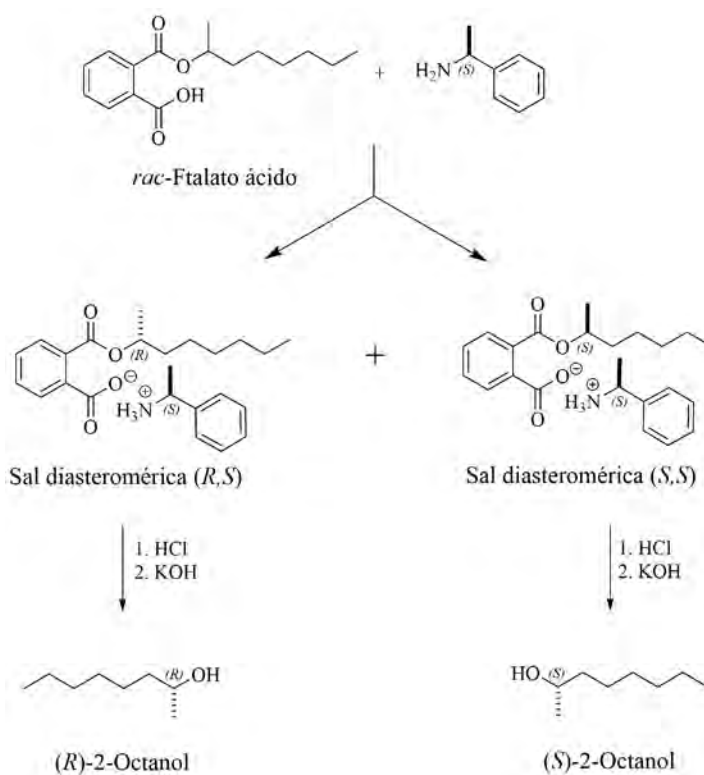


**Figura 7.** Enantiómeros de la  $\alpha$ -metilbencilamina (MBA).



Un agente de resolución debe cumplir con ciertos criterios, tales como reaccionar fácilmente y en buen rendimiento con el compuesto a resolver, pero además debe ser fácilmente separable de dicho compuesto una vez que la resolución es completa, para que así, se aislen los enantiómeros puros. Además, el agente de resolución debe ser barato, accesible en ambas formas enantioméricas y que pueda recuperarse en buen rendimiento después de la resolución.<sup>6,9</sup> En este sentido, la MBA se ha utilizado como agente de resolución de diversos ácidos carboxílicos racémicos que son de interés en el ámbito farmacéutico y académico.<sup>11</sup>

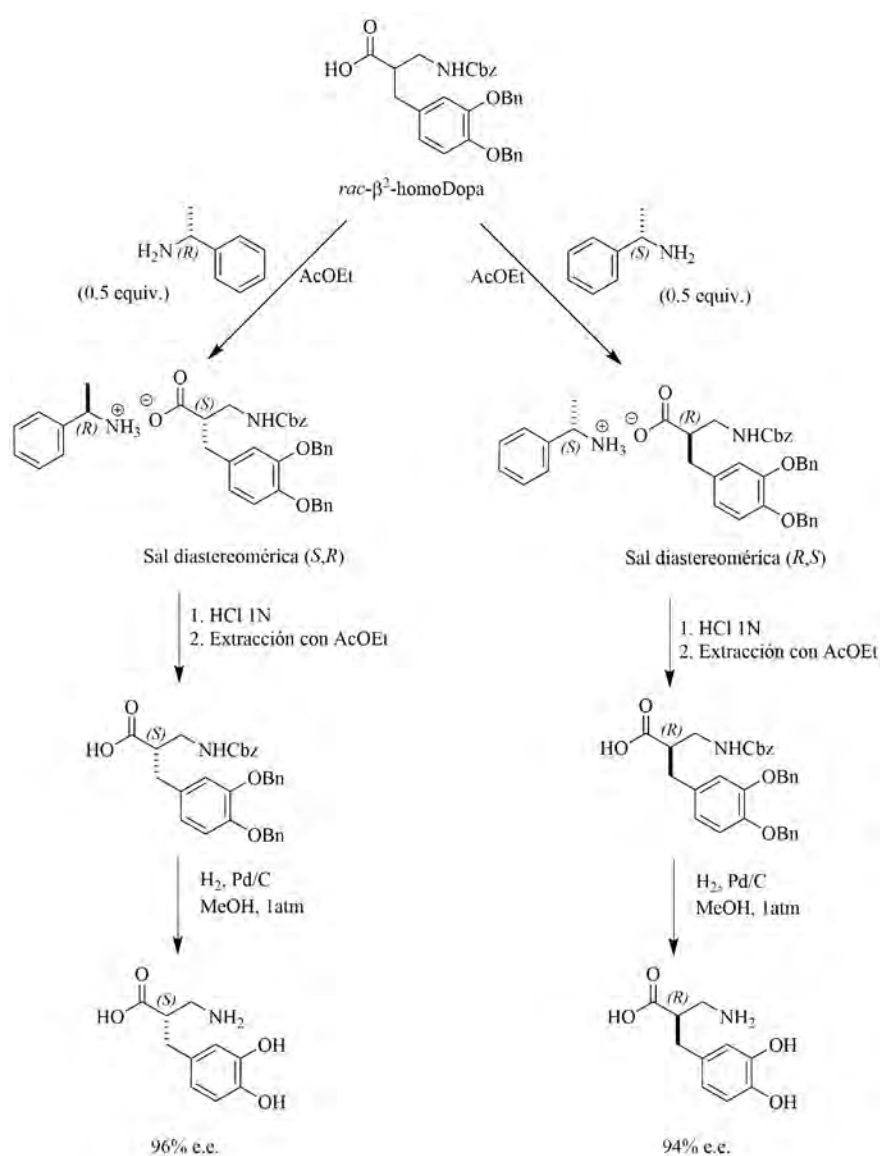
Un ejemplo interesante del uso de  $\alpha$ -metilbencilamina como agente de resolución es la resolución del ( $\pm$ )-2-octanol reportado por Reyes y Juaristi. El ftalato ácido derivado del 2-octanol se hizo reaccionar con (*S*)-MBA para obtener las sales diastereoméricas (*R,S*) y (*S,S*), las cuales se separaron por cristalización. Posteriormente, las sales puras se trataron por separado para obtener los alcoholes quirales del 2-octanol (Esquema 3).<sup>12</sup>



**Esquema 3.** Resolución del 2-octanol.



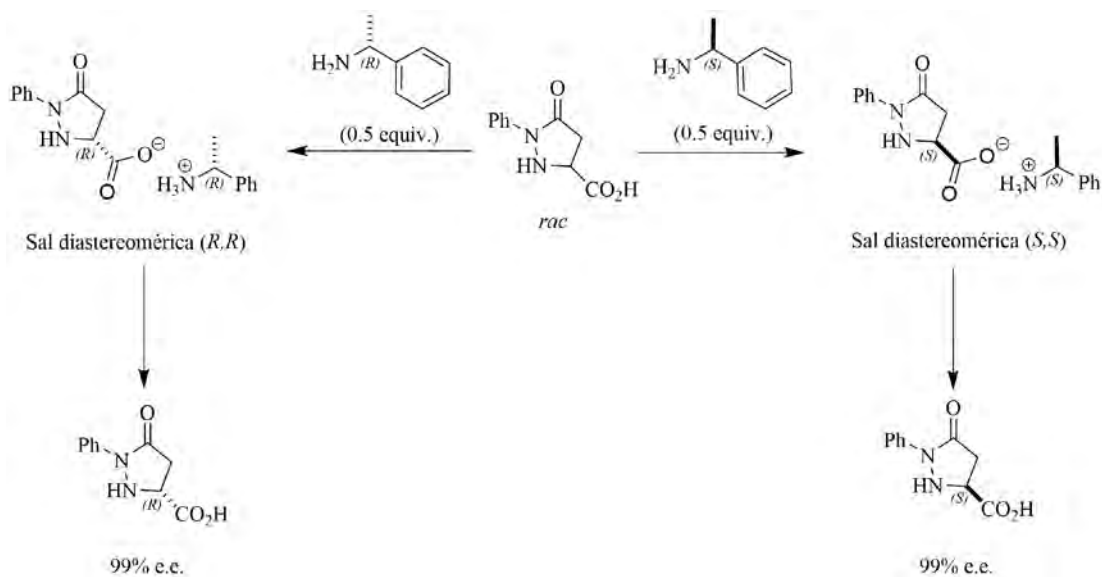
En 2005 Juaristi y colaboradores reportaron la resolución del aminoácido no natural  $\beta^2$ -homoDopa empleando los dos enantiómeros de la  $\alpha$ -metilbencilamina. En el esquema 4 se muestra que al reaccionar la  $(\pm)$ - $\beta^2$ -homoDopa con la  $(S)$ -MBA se forma la sal diastereomérica  $(R,S)$ , la cual permite obtener el enantiómero  $(R)$  de la  $\beta^2$ -homoDopa, mientras que al utilizar la  $(R)$ -MBA se obtiene la  $(S)$ - $\beta^2$ -homoDopa, en ambos casos se obtiene un excelente exceso enantiomérico (Esquema 4).<sup>13</sup>



**Esquema 4.** Resolución cinética del aminoácido no natural  $\beta^2$ -homoDopa.

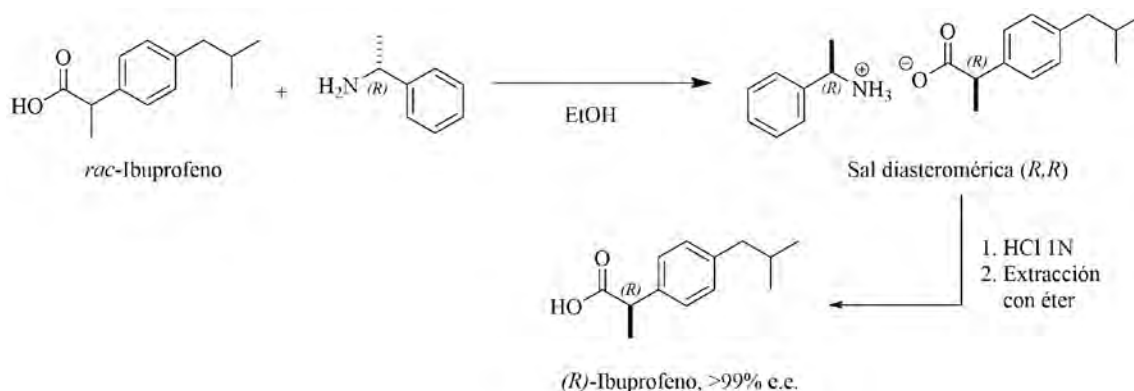


Otro ejemplo interesante de resolución empleando los enantiómeros de la  $\alpha$ -metilbencilamina, es el reportado por Melgar y colaboradores en el que el ácido 5-oxo-1-fenilpirazolidina-3-carboxílico es resuelto para obtener los correspondientes enantiómeros. Este compuesto heterocíclico fue utilizado para preparar amidas quirales con potencial aplicación en organocatálisis asimétrica (Esquema 5).<sup>14</sup>



**Esquema 5.** Resolución cinética del ácido 5-oxo-1-fenilpirazolidina-3-carboxílico.

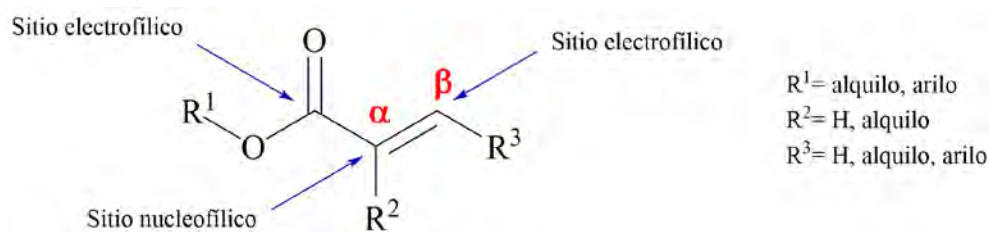
El Ibuprofeno es un efectivo agente analgésico y anti-inflamatorio, que es usado en el tratamiento del dolor agudo y crónico, osteoartritis, artritis reumatoide y afecciones relacionadas. En 2006 Trung y colaboradores reportaron la resolución del (*R*)-Ibuprofeno con (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina, obteniendo la correspondiente sal diastereomérica y por posterior tratamiento con HCl 1N se obtuvo el (*R*)-Ibuprofeno con un exceso enantiomérico >99% (Esquema 6).<sup>15</sup>



**Esquema 6.** Resolución del Ibuprofeno.

### Ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados

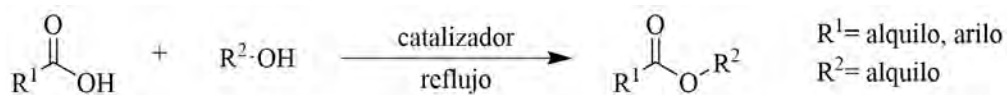
Los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados son compuestos carbonílicos de gran interés en química orgánica. Estos compuestos están conformados por un grupo funcional éster y un doble enlace conjugado al grupo carbonilo (Figura 8). Los sitios electrofílicos de estos compuestos son el carbono del grupo carbonilo y el carbono situado en la posición  $\beta$ , mientras que el sitio nucleofílico se encuentra en la posición  $\alpha$  al carbonilo. La preparación de esta clase de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados es muy importante en síntesis orgánica, debido a que son empleados como componentes de construcción para formar estructuras de mayor complejidad o de alto valor agregado.<sup>16</sup>



**Figura 8.** Estructura general de un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado.

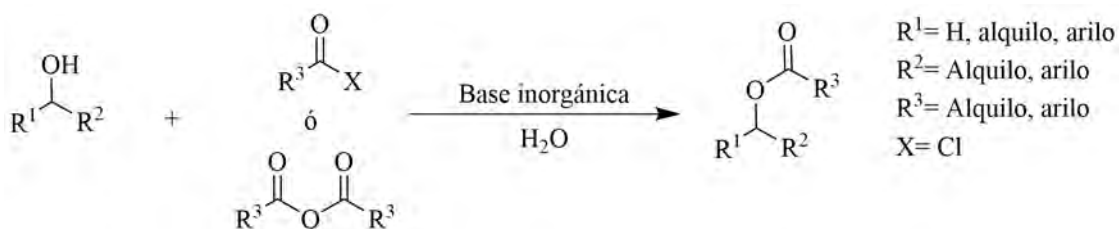


Dentro de los métodos para preparar ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados se encuentra la esterificación de Fischer, esta reacción se lleva a cabo entre un ácido carboxílico y un alcohol a reflujo en presencia de un ácido de Brönsted (Esquema 7).<sup>17,18</sup>



**Esquema 7.** Esterificación de Fischer.

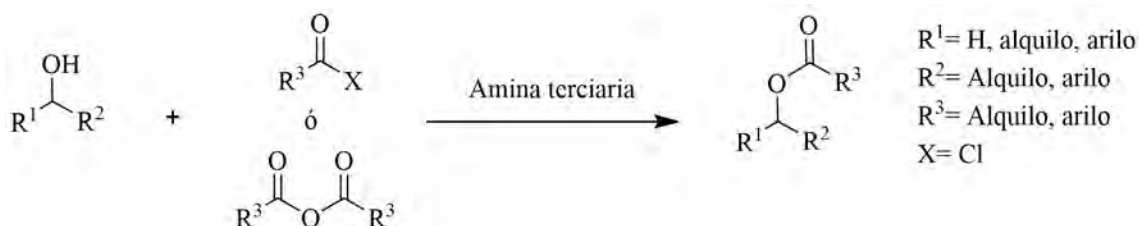
Otro método para la obtención de esta clase de compuestos, involucra un alcohol y un cloruro ó anhídrido de ácido en presencia de una base inorgánica (NaOH, KOH, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) para dar el éster correspondiente. Está reacción es conocida como la reacción de Schotten-Baumann (Esquema 8).<sup>19</sup>



**Esquema 8.** Reacción de Schotten-Baumann.

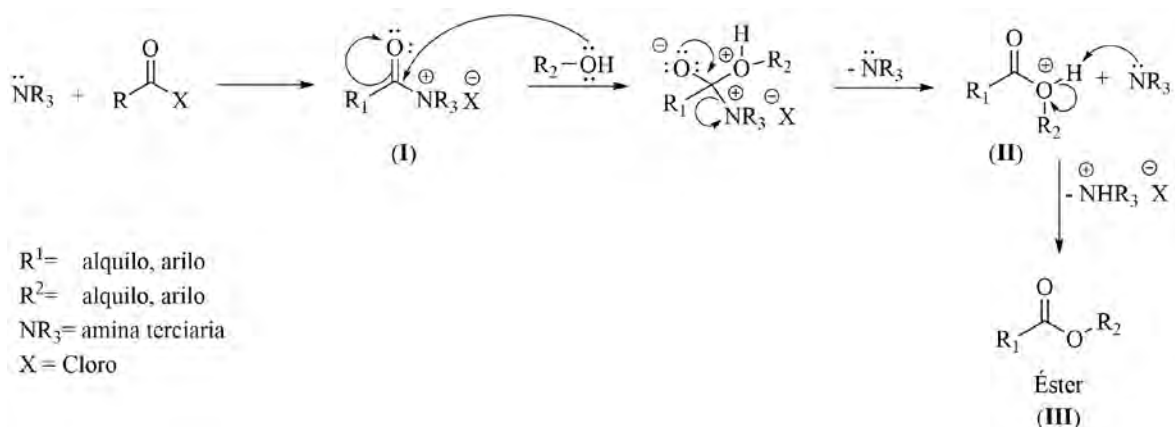
De manera análoga a la reacción de Schotten-Baumann existe otra forma de preparar un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, que involucra un alcohol y un cloruro ó anhídrido de ácido en presencia de una base orgánica (piridina, trietilamina, DMAP, DABCO, DIPEA). Esta reacción fue reportada por Alfred Einhorn en 1898 y hoy en día lleva su nombre (Esquema 9).<sup>20</sup>





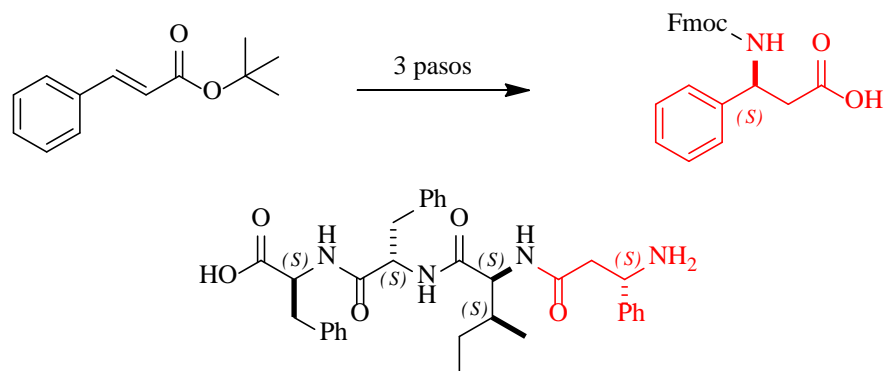
Esquema 9. Reacción de Einhorn.

El mecanismo de reacción para la reacción de Einhorn se muestra en el esquema 10. El grupo carbonilo es atacado por la amina terciaria para formar la sal (I), la cual reacciona con el alcohol para formar el intermediario (II), para después generar el éster (III).<sup>21</sup>



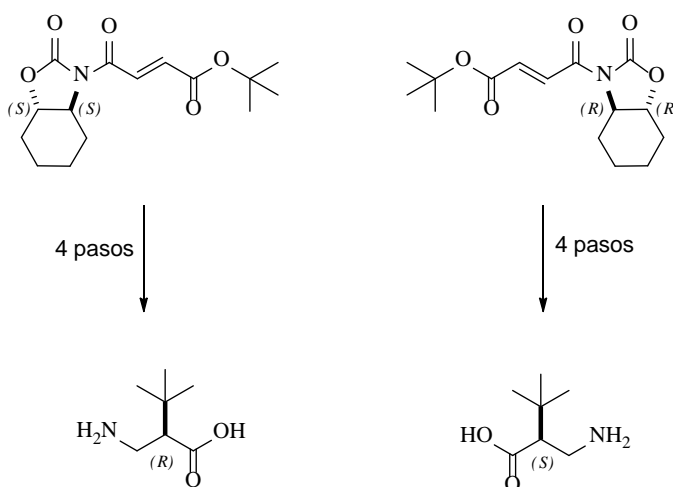
Esquema 10. Mecanismo de reacción para la reacción de Einhorn.

Algunas de las aplicaciones sintéticas de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados es en la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos a partir de estos compuestos carbonílicos y aminas quirales (Reacción de Michael). Los  $\beta$ -aminoácidos son de interés debido a que son utilizados en síntesis de péptidos y  $\beta$ -lactamas.<sup>3</sup> Un ejemplo de esto, es la síntesis del ácido (*S*)-3-amino-3-fenilpropiónico, el cual se preparó a partir del cinamato de *tert*-butilo y la amina quiral. Este  $\beta^3$ -aminoácido fue utilizado para la síntesis de  $\alpha,\beta$ -tetrapéptidos (Esquema 11).<sup>22</sup>



**Esquema 11.** Síntesis de un  $\beta^3$ -aminoácido a partir de un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado.

Otro ejemplo de la utilidad sintética de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados en la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos, es la síntesis de los enantiómeros de la  $\beta^2$ -homo-*terc*-leucina. La síntesis de este aminoácido no natural involucra una oxazolidinona quiral, la cual presenta el fragmento del éster insaturado. Después de cuatro pasos de reacción se obtienen los aminoácidos correspondientes con una excelente pureza enantiomérica (Esquema 12).<sup>23</sup>



**Esquema 12.** Síntesis de los enantiómeros de la  $\beta^2$ -homo-*terc*-leucina.



## Reacción dominó

El proceso normal para la síntesis de un compuesto orgánico ha sido mediante la formación paso a paso de enlaces individuales en el compuesto objetivo. Durante mucho tiempo, la capacidad para crear moléculas complejas en sólo unos pocos pasos ha sido un reto para los químicos orgánicos sintéticos. Hoy en día, es posible sintetizar moléculas complejas con aparente facilidad y de una manera altamente eficiente. En este sentido, las reacciones que nos permiten la formación de varios enlaces en un sólo proceso son conocidas como reacciones dominó. Una reacción dominó es un proceso que involucra dos o más reacciones de formación de enlaces, donde la transformación total de la nueva molécula se lleva a cabo únicamente en presencia de los reactivos, sin la adición de cualquier reactivo o catalizador adicional y sin cambiar las condiciones de reacción.<sup>24,25</sup> Las reacciones dominó han sido un gran desarrollo para la química orgánica sintética debido a que los químicos no sólo pueden preparar moléculas simples sino que ahora pueden preparar moléculas complejas con cierta selectividad, ya sea diastereo- y/o enantioselectiva.<sup>26,27</sup>

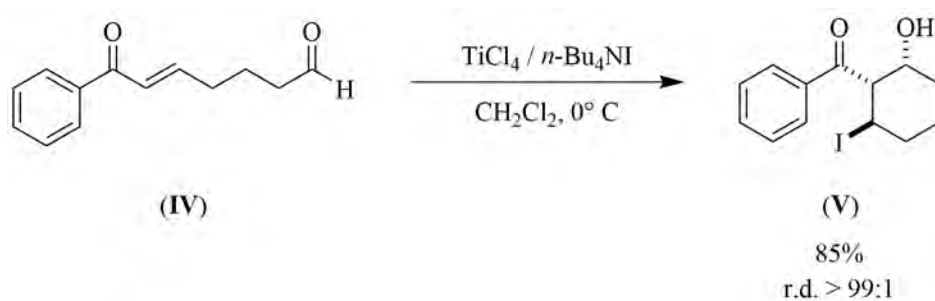
Una forma de clasificar a una reacción dominó es mediante el número total de pasos involucrados en todo el proceso, de esta manera las reacciones dominó pueden ser dobles, triples, cuádruples, etc.<sup>27</sup> En este sentido, Tietze clasificó el proceso dominó por el tipo de mecanismo utilizado en la reacción, de esta manera las reacciones dominó pueden ser aniónicas, catiónicas, radicalarias, pericíclicas, fotoquímicas, catalizadas por metales de transición, óxido-reducción, enzimáticas y organocatalíticas o una combinación de las anteriores.<sup>28</sup>

La reacción dominó aniónica combina dos pasos consecutivos aniónicos y es el proceso más documentado en la literatura científica de acuerdo a la clasificación por mecanismo. En la mayoría de los casos, este tipo de reacciones inicia con una adición de Michael. Este proceso dominó involucra un ataque de un nucleófilo (carbanión, enolato, alcóxido amina ó alcohol), a



un centro electrofílico, dando lugar a un nuevo enlace, y la funcionalidad resultante se puede someter a más transformaciones para la formación de nuevos enlaces.<sup>29</sup>

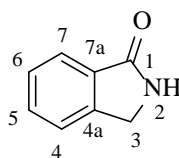
Un ejemplo de una reacción dominó anión/anión, es el reportado por Yagi y colaboradores donde se ve involucrado un proceso Michael/aldol intramolecular. Este proceso dominó se lleva a cabo con el compuesto dicarbonílico (IV), donde la reacción es iniciada por la adición nucleofílica del yoduro al aceptor de Michael, seguido por la formación del enolato, el cual reacciona directamente con el electrófilo (aldehído) vía reacción aldólica para dar el producto (V), la ((2-hidroxi-6-iodociclohexil)fenil)metanona (Esquema 13).<sup>30</sup>



**Esquema 13.** Reacción dominó Michael/aldol intramolecular.

## Isoindolonas

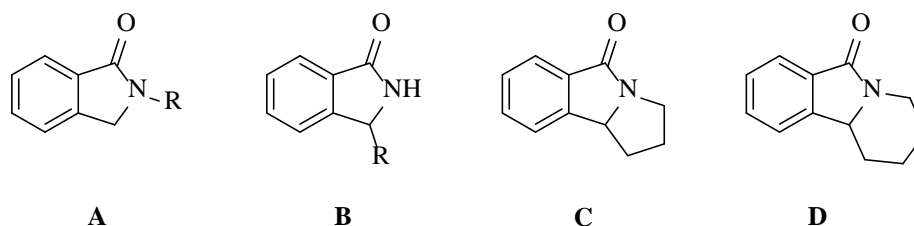
Las isoindolonas son isómeros constitucionales de las indolonas o hidroxindoles, al igual que los indoles son compuestos heterocíclicos benzofusionados formados por un anillo de benceno y uno de pirrolidona (Figura 9).<sup>31</sup>



**Figura 9.** Isoindolona.



Existen cuatro principales grupos derivados de isoindolonas que son: las isoindolonas *N*-sustituidas (**A**), las 3-sustituidas (**B**), las pirroloisoindolonas (**C**) y las piridoisoindolonas (**D**) (Figura 10).

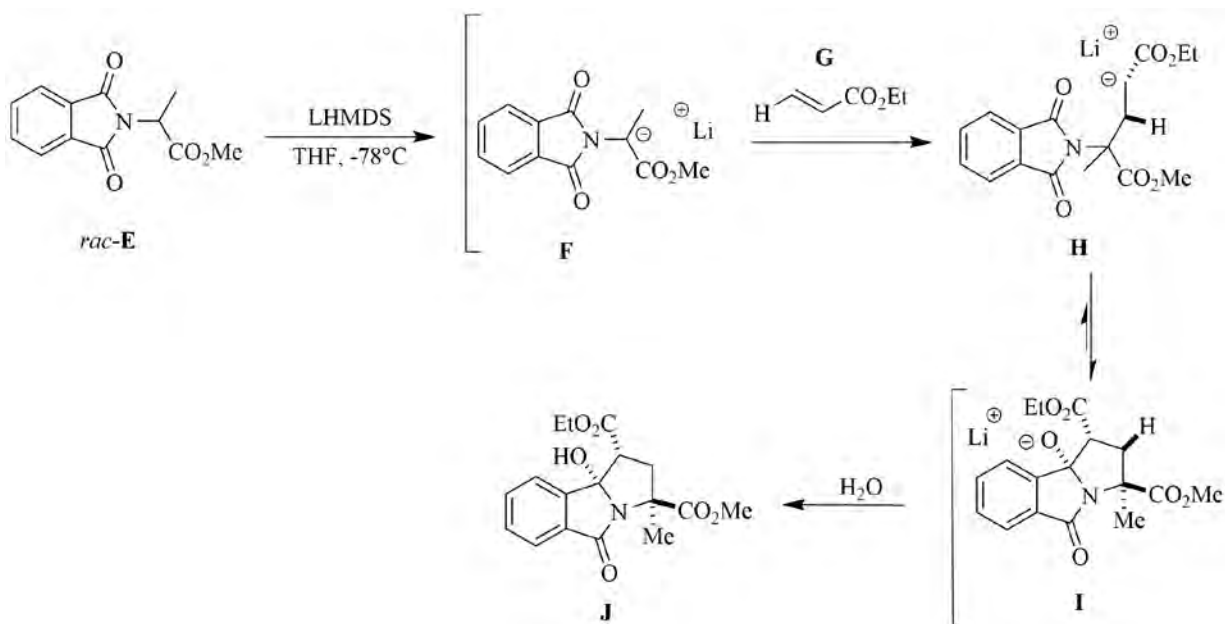


**Figura 10.** Derivados de isoindolona.

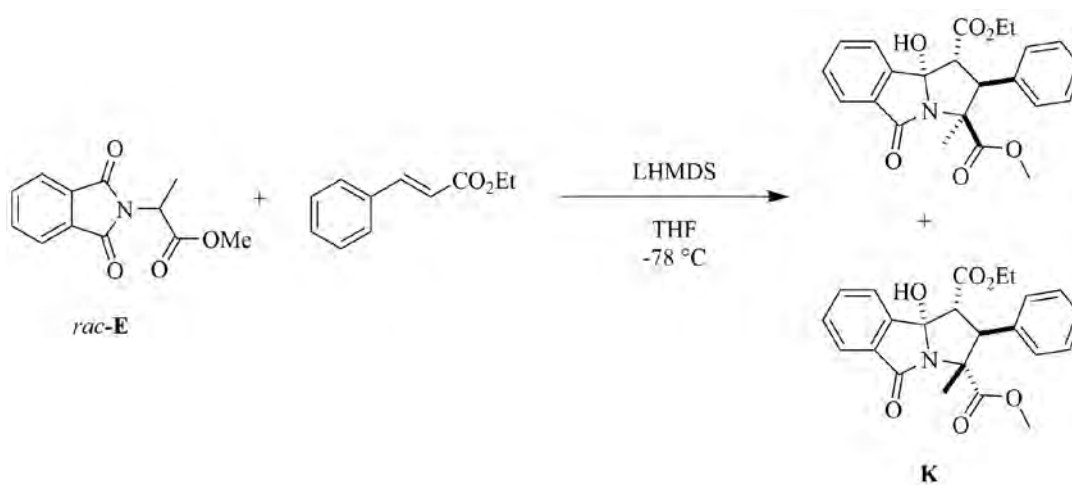
### Síntesis de pirroloisoindolonas

En 1999, se reportó la síntesis de pirroloisoindolonas mediante una reacción dominó (reacción de Michael-ciclación intramolecular). Cuando se llevó a cabo la reacción del compuesto racémico (**E**) con hexametildisilazuro de litio (LHMDS) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se formó el carbanión (**F**), el cual se adicionó al acrilato de etilo (**G**) para formar el intermediario (**H**), que mediante una adición intramolecular a uno de los grupos carbonilos de la ftalamida genera (**I**) y posteriormente se formó el producto racémico (**J**) en 81% de rendimiento (Esquema 14).<sup>32</sup>

Esta metodología sintética involucró como electrófilos compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados no sustituidos en la posición  $\beta$ . Recientemente, se reportó la síntesis de pirroloisoindolonas empleando el cinamato de etilo y el compuesto racémico (**E**), siguiendo la metodología previamente descrita. El producto deseado se obtuvo como una mezcla diastereomérica (**K**) en 52% de rendimiento (Esquema 15).<sup>33</sup>



Esquema 14. Síntesis de pirroloisindolonas.

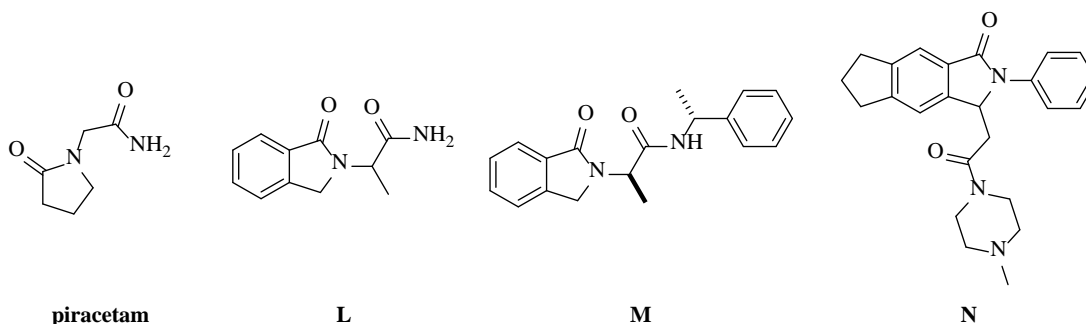


Esquema 15. Síntesis de pirroloisindolonas.



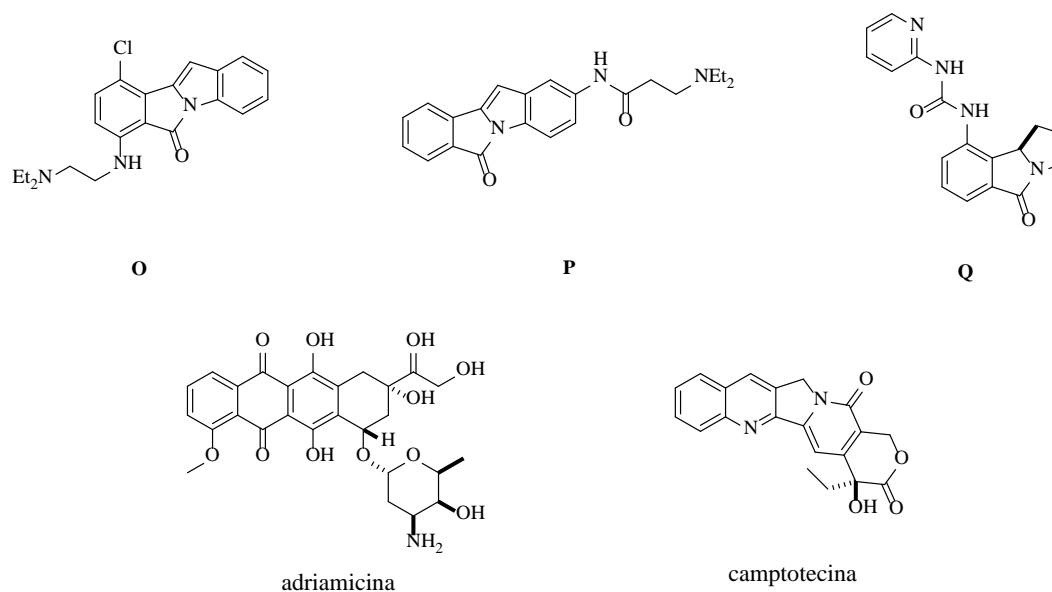
## Actividad biológica de isoindolonas y derivados

Las isoindolonas tienen una aplicación muy amplia, están presentes en varios productos naturales, moléculas biológicamente activas y pigmentos. Se ha reportado que las isoindolonas del tipo *N*-sustituidas poseen diversas actividades biológicas (Figura 11). Por ejemplo, las estructuras **L** y **M** análogas al piracetam (utilizado en el tratamiento para el Alzheimer) tienen la capacidad de revertir la amnesia y por lo tanto presentan un efecto nootrópico.<sup>34</sup> Por otro lado, se ha reportado que la estructura **N**, la cual mantiene el esqueleto de interés presenta actividad hipnótico sedante.<sup>35</sup>



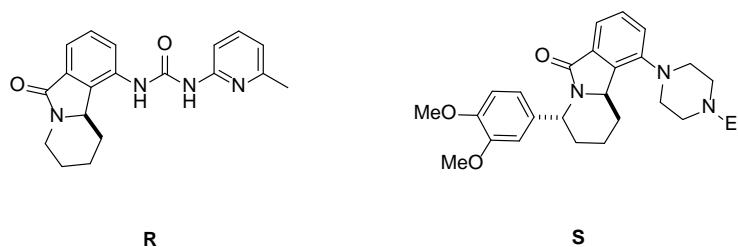
**Figura 11.** Isoindolonas *N*-sustituidas con actividad biológica.

En el caso de las pirroloisoindolonas se ha encontrado que para las estructuras **O** y **P** a pesar de no presentar una actividad comparable con los medicamentos de referencia (adriamicina y camptotecina), presentan un ligero efecto antiproliferativo contra líneas tumorales, específicamente contra la leucemia murina L1210 y la HT-29 humana, las cuales son líneas celulares de carcinoma de colon.<sup>36</sup> La estructura **Q** presenta actividad inhibitoria para la CDK4 (quinasa dependiente de ciclina 4), disminuyendo la probabilidad de mutación celular (Figura 12).



**Figura 12.** Pirroloisoindolonas con actividad biológica.

También se ha reportado la actividad biológica de isoindolonas fusionadas a un anillo de seis miembros. La piridoisoindolona **R** presenta una actividad como inhibidor dual para la CDK5 (quinasa dependiente de ciclina 5) y la GSK3 (glucógeno sintasa quinasa) que son enzimas que participan en la regulación de la actividad celular.<sup>37</sup> Por otro lado, la estructura **S** actúa como receptor antagonista de la urotesina II, la cual junto con su receptor celular están estrechamente relacionados con enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica (Figura 13).<sup>38</sup>



**Figura 13.** Piridoisoindolonas con actividad biológica.





---

---

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***



## **Planteamiento del problema**

El desarrollo de nuevos compuestos quirales con una alta pureza enantiomérica o diastereomérica es de gran interés en el ámbito industrial y académico. Por tal motivo, la síntesis de compuestos quirales que posteriormente se utilicen para obtener nuevos compuestos quirales es un área de investigación muy actual.

En el laboratorio de Síntesis Farmacéutica, actualmente se encuentra en estudio la síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isoindolonas, algunas de ellas, son diastereómeros y enantiómeros (compuesto **J**, Esquema 14) en su forma racémica. Estos heterociclos han mostrado una importante actividad como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs). En este sentido, el presente trabajo tiene el propósito de sintetizar ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados derivados del alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico, los cuales pueden ser utilizados para desarrollar la síntesis asimétrica del sistema tricíclico pirrolo[2,1-*a*]isoindolona. Tales compuestos heterocíclicos quirales resultan ser candidatos promisorios para evaluar la actividad inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina.



---

---

***HIPÓTESIS***



### **Hipótesis**

A partir de la resolución del alcohol *rac*- $\alpha$ -metilbencílico se podrá obtener el alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico, con el cual será posible desarrollar la síntesis de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados quirales. Estos ésteres servirán como componentes de construcción en la preparación de derivados de isoindolona.



---

---

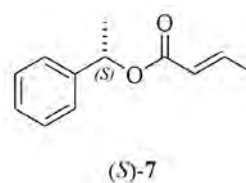
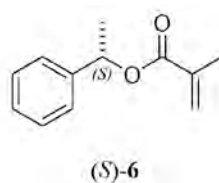
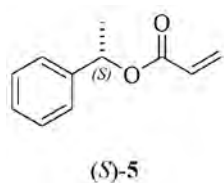
## ***OBJETIVOS***



## Objetivos

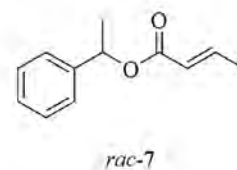
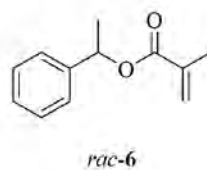
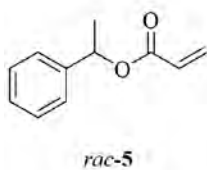
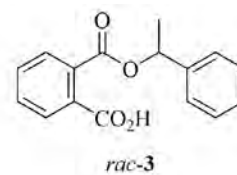
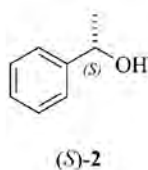
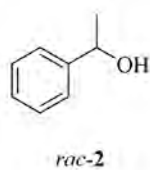
### A. General

- Llevar a cabo la síntesis de ésteres quirales derivados del alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico.



### B. Específicos

- Sintetizar el alcohol *rac*- $\alpha$ -metilbencílico **2**.
- Sintetizar el ftalato ácido *rac*-**3**.
- Obtener el alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico **2** mediante una resolución.
- Sintetizar los ésteres racémicos derivados del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico.
- Caracterizar los ésteres (*S*)-**5**, (*S*)-**6** y (*S*)-**7** mediante Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) e infrarrojo.
- Determinar el exceso enantiomérico del alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico **2** y los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados quirales (*S*)-**5**, (*S*)-**6** y (*S*)-**7** mediante HPLC quiral.





---

---

## ***RESULTADOS Y DISCUSIÓN***

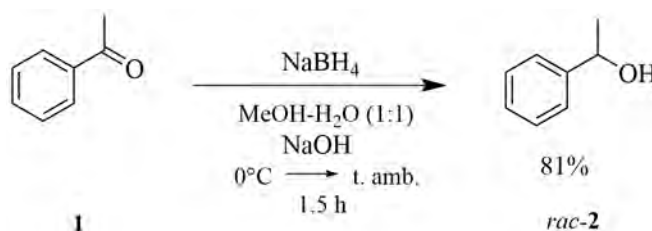


## Resultados y discusión

Los resultados de este trabajo se presentan en dos partes, en la primera parte se discuten los métodos de síntesis de los compuestos objetivo y la segunda parte comprende la caracterización de los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN).

### Síntesis

La síntesis del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico racémico **2** se llevó a cabo mediante una reacción de reducción a partir de acetofenona **1** y borohidruro de sodio. Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina (hexano-AcOEt 7:3 v/v) mostró que la acetofenona se consumió por completo. El compuesto *rac*-**2** se obtuvo en 81% de rendimiento después del aislamiento y purificación por destilación a presión reducida en el Kugelrohr (Esquema 16).



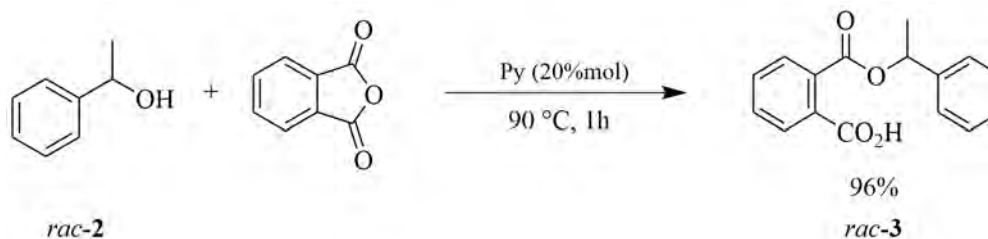
**Esquema 16.** Preparación del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico *rac*-**2**.

Una vez que se obtuvo el alcohol racémico **2**, se procedió a preparar el ácido 2-((1-feniletoksi)carbonil)benzoico *rac*-**3** mediante la reacción de Einhorn modificando una metodología reportada previamente.<sup>12</sup> El alcohol *rac*-**2** se hizo reaccionar con anhídrido ftálico en presencia de 20% mol de piridina, calentando a 90 °C por 1 hora. El compuesto deseado *rac*-**3** se obtuvo en 96% de rendimiento después del aislamiento y purificación por cristalización (Esquema 17).





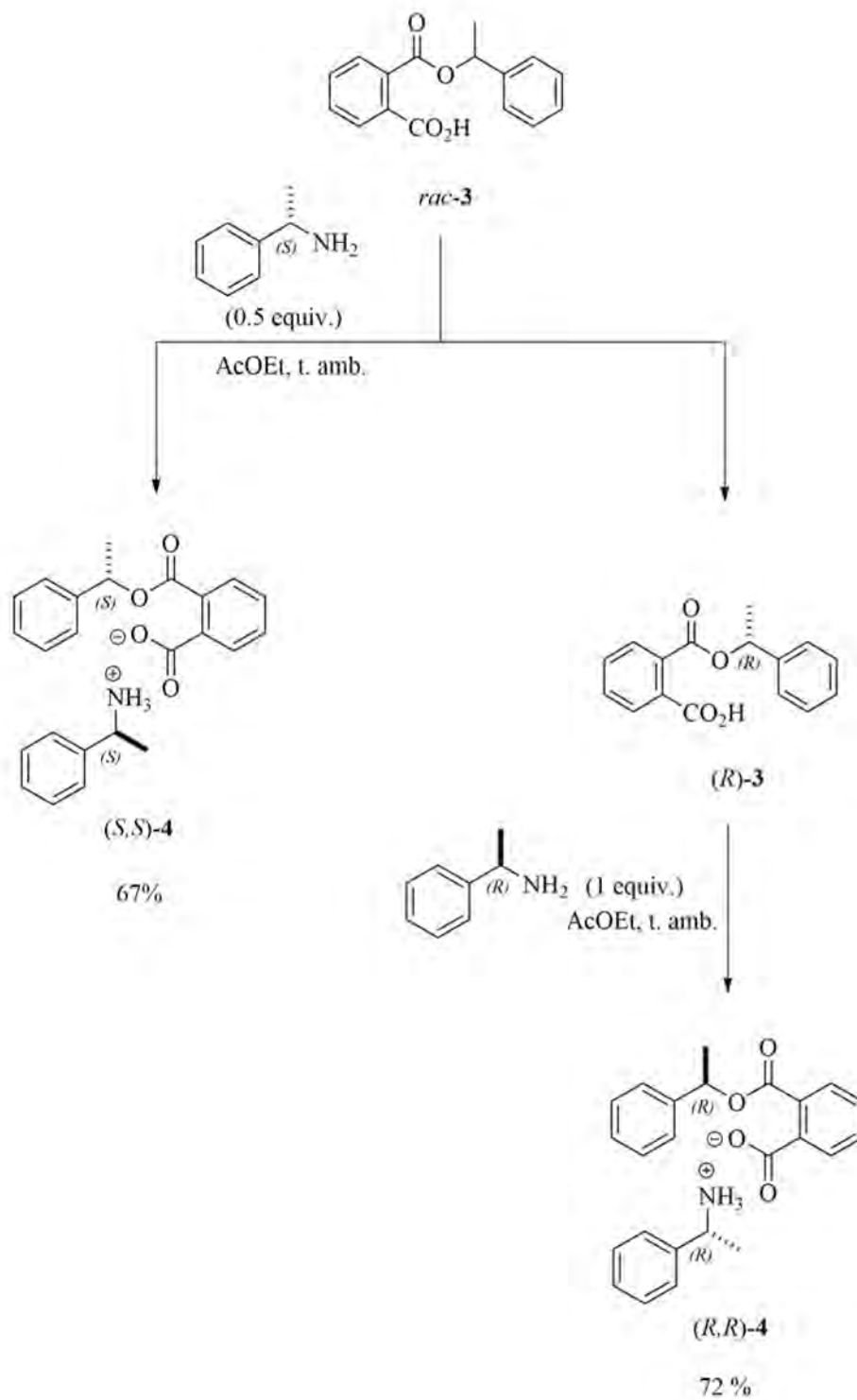
Cabe mencionar, que en la metodología original se empleó 1.03 equivalentes de piridina para promover la reacción, mientras que en este trabajo se utilizó 20% mol de esta amina para catalizar la reacción, obteniendo resultados muy similares a lo reportado.



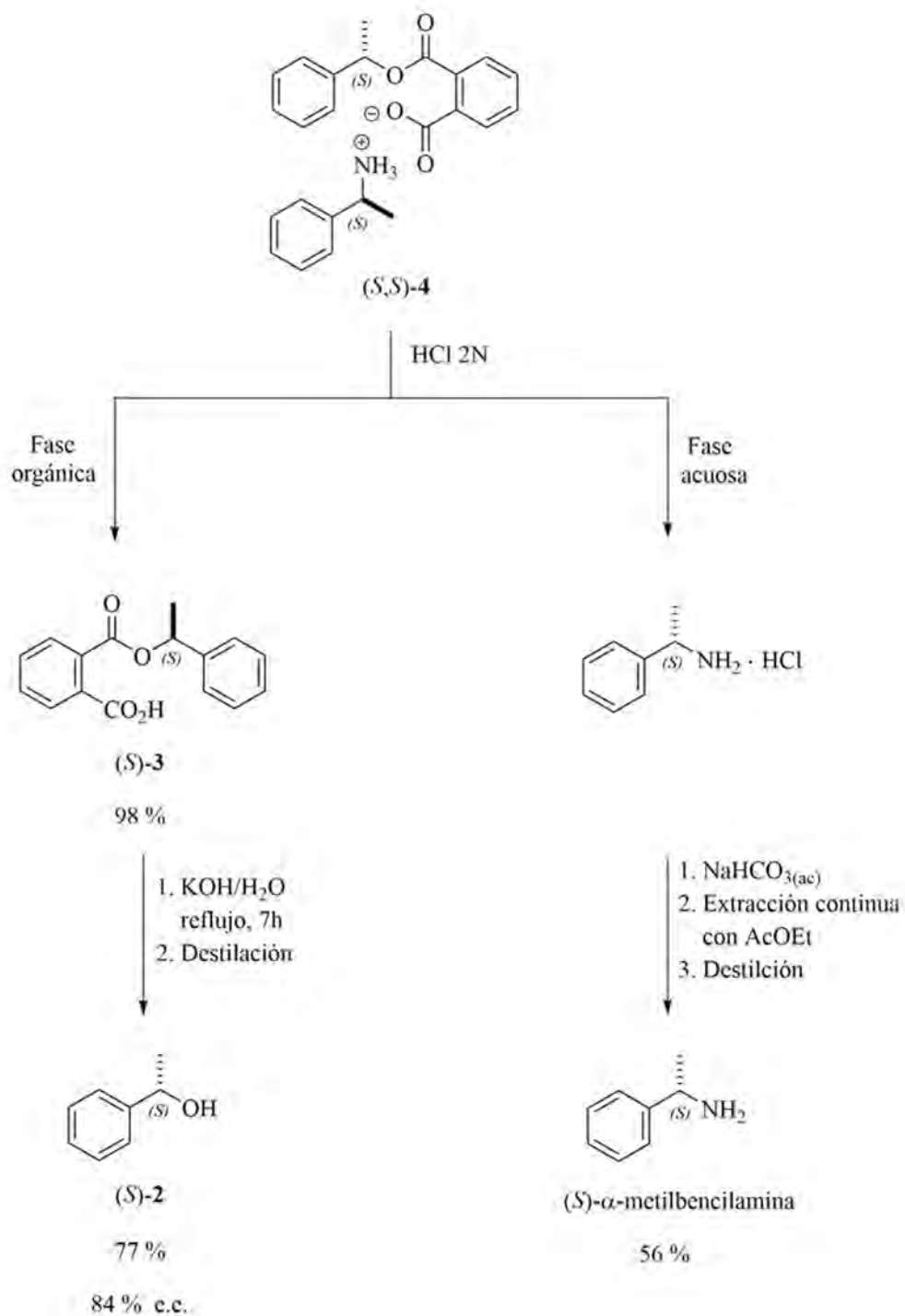
**Esquema 17.** Reacción de Einhorn para obtener el ftalato ácido *rac-3*.

El siguiente paso consistió en la resolución del compuesto *rac-3* empleando (*S*)- $\alpha$ -metilbencilamina como agente de resolución quiral. El ftalato ácido *rac-3* se solubilizó en AcOEt y luego 0.5 equivalentes de (*S*)-MBA fue adicionado, agitando a temperatura ambiente hasta la formación de un sólido. El sólido obtenido corresponde a la sal diastereomérica (*S,S*)-**4**, la cual fue obtenida como un sólido blanco en 67% de rendimiento y con un p.f. = 154 °C-155 °C. Por otro lado, el ftalato ácido (*R*)-**3** permaneció en solución y posteriormente fue tratado con (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina para obtener la sal enantiomérica (*R,R*)-**4** (Esquema 18).

Una vez obtenida la sal (*S,S*)-**4** se procedió a obtener el alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico **2**. El primer paso consistió en tratar la sal (*S,S*)-**4** con HCl 2N para formar el ftalato ácido (*S*)-**3** y el clorhidrato de la (*S*)-MBA. Posteriormente, la fase acuosa ácida se extrajo con AcOEt para obtener el compuesto deseado (*S*)-**3** como un sólido incoloro en un 98% de rendimiento y con un p.f. = 78-80 °C. El segundo paso consistió en hidrolizar el ftalato ácido (*S*)-**3** con KOH durante 7 horas a reflujo para obtener el alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico **2**. El producto deseado (*S*)-**2** se obtuvo en 77% de rendimiento como un líquido incoloro después de su purificación por destilación a presión reducida. Por otro lado, el agente de resolución se recuperó de la fase acuosa ácida en moderado rendimiento (Esquema 19).



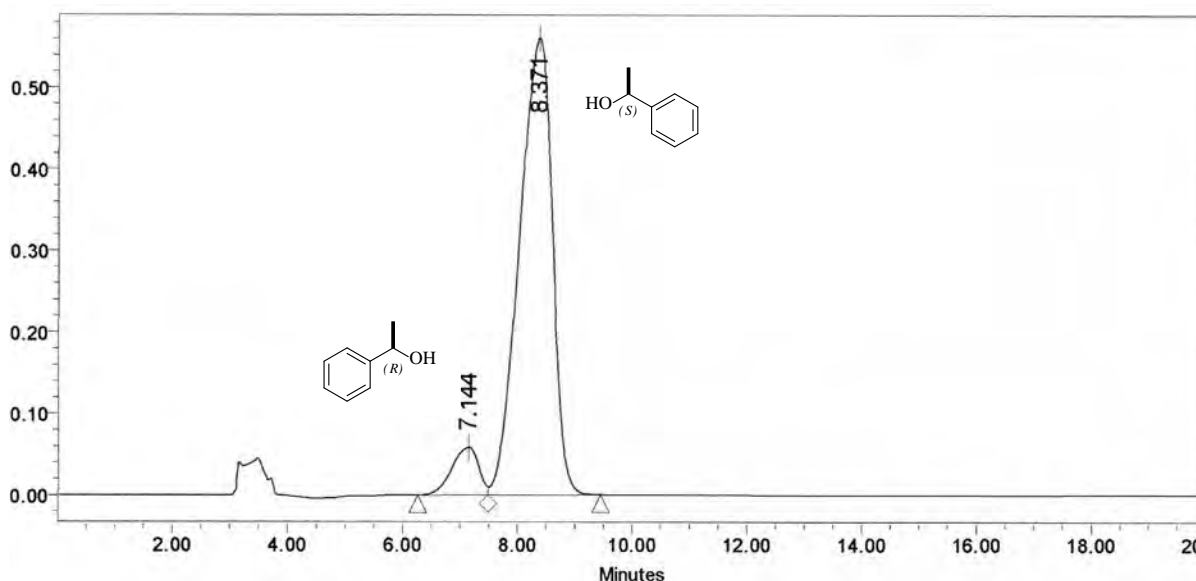
**Esquema 18.** Resolución del ftalato ácido *rac*-3.



**Esquema 19.** Obtención del alcohol (*S*)-α-metilbencílico **2**.

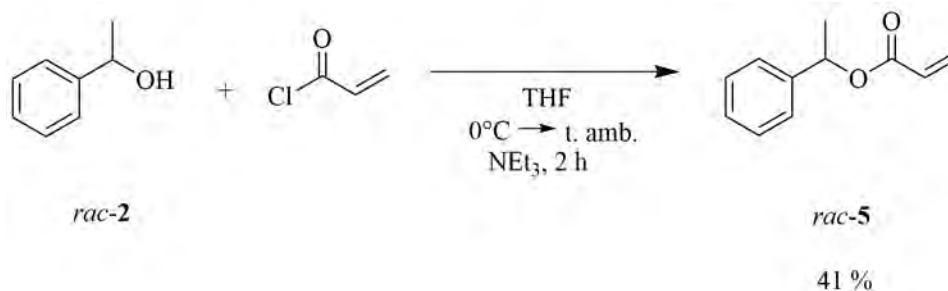


La pureza enantiomérica del alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico **2** fue determinada por HPLC quiral. El análisis por cromatografía de líquidos nos proporcionó el cromatograma mostrado en la figura 14, donde se observan los picos correspondientes a los enantiómeros del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico con tiempos de retención de 7.14 minutos para el enantiómero (*R*) y 8.37 minutos para el enantiómero (*S*).<sup>39</sup> El porcentaje de área bajo la curva de estos picos nos da una relación enantiomérica 8:92 (*R*:*S*), la cual corresponde a un 84% de exceso enantiomérico a favor del enantiómero (*S*).



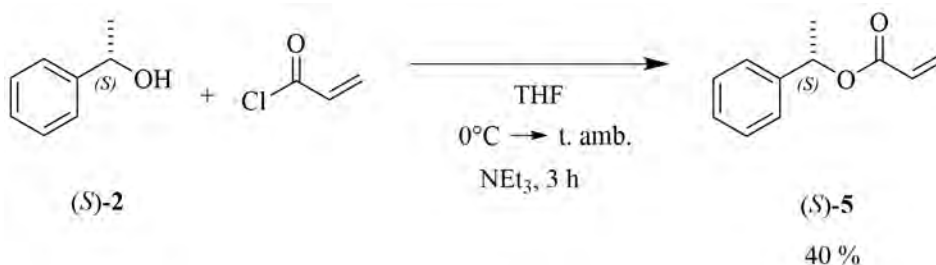
**Figura 14.** Cromatograma de HPLC quiral para el alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico, (*S*)-**2**.

Con los alcoholes *rac*-**2** y (*S*)-**2** en la mano, se continuó con la síntesis de los ésteres objetivo. La síntesis del acrilato de 1-feniletilo *rac*-**5**, se llevó a cabo a partir del alcohol *rac*-**2** y cloruro de acrililo en presencia de trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ). Después de 2 horas de reacción y aislamiento del producto deseado, se obtuvo un líquido ligeramente amarillo, el cual se logró purificar por destilación a presión reducida en el Kugelrohr. El producto deseado *rac*-**5** se obtuvo en 41% de rendimiento (Esquema 20).



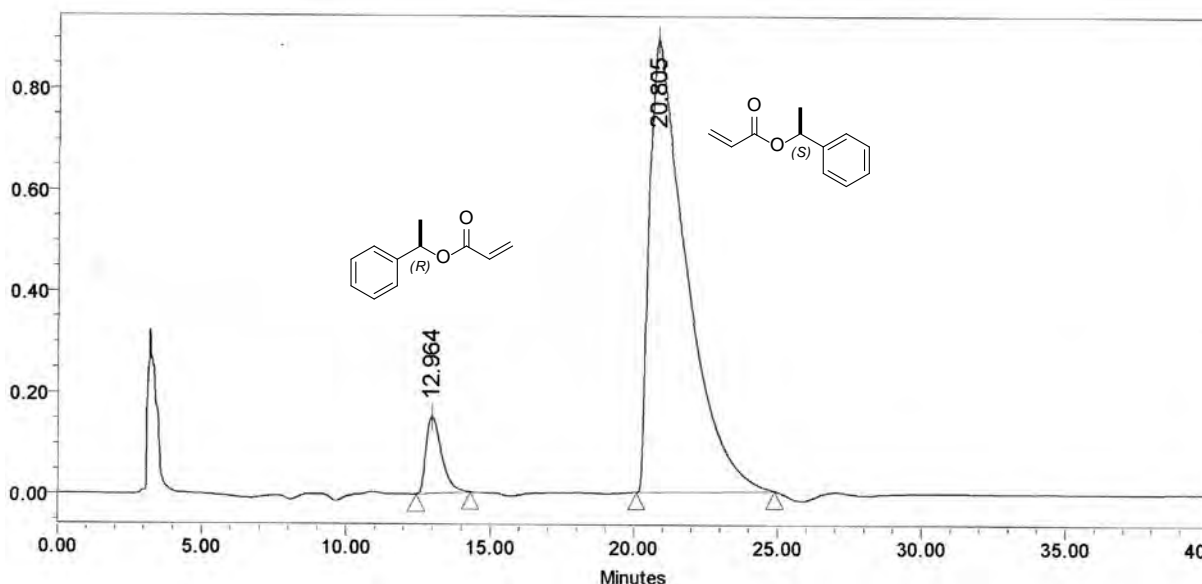
**Esquema 20.** Síntesis del acrilato de 1-feniletilo *rac-5*.

El éster  $\alpha,\beta$ -insaturado quiral (*S*)-**5** fue preparado de manera similar al éster *rac-5*, pero utilizando el alcohol quiral (*S*)-**2**. A diferencia del éster *rac-5*, el éster quiral (*S*)-**5** fue purificado por cromatografía en columna, obteniendo un 40% de rendimiento (Esquema 21).



**Esquema 21.** Síntesis del acrilato de (*S*)-1-feniletilo **5**.

Por medio de un análisis de HPLC quiral se determinó la pureza enantiomérica del compuesto (*S*)-**5**. En la figura 15 se muestra el cromatograma de HPLC donde se observan dos picos, uno de ellos con un tiempo de retención de 12.96 minutos que corresponde al enantiómero (*R*), mientras que el enantiómero (*S*) presenta un tiempo de retención de 20.80 minutos. El área bajo la curva de estos dos picos nos da una relación enantiomérica 7:93, la cual corresponde a un 86% e.e. a favor del enantiómero (*S*).



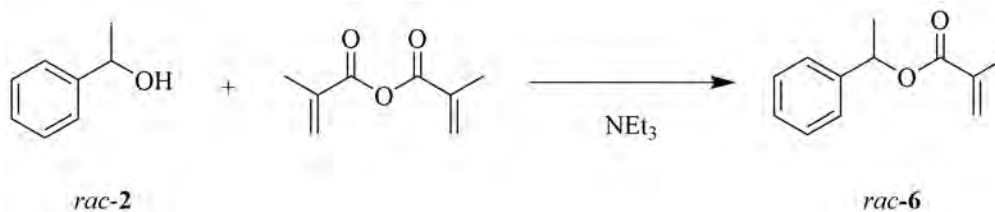
**Figura 15.** Cromatograma de HPLC quiral para el acrilato de (S)-1-feniletilo **5**.

Continuando con la síntesis de los ésteres objetivo, el metacrilato de 1-feniletilo *rac*-**6** fue preparado a partir del alcohol *rac*-**2** y anhídrido metacrílico. Se realizaron algunos experimentos para obtener las mejores condiciones de reacción para obtener este compuesto, las cuales se muestran en la tabla 1. El experimento inicial se llevó a cabo con el alcohol *rac*-**2** y anhídrido metacrílico en ausencia de trietilamina y disolvente, calentando a 120 °C por 15 horas. La placa de CCF mostró un compuesto con un  $R_f = 0.56$  (Hex-AcOEt 97:3 v/v) y materias primas, obteniendo un 31% de rendimiento del producto deseado *rac*-**6** después del aislamiento y purificación por destilación (Tabla 1, exp. 1). El siguiente experimento se llevó a cabo en presencia de trietilamina (1.1 equiv.), calentando a 90 °C por 18 horas. La placa de CCF de esta reacción mostró trazas del anhídrido metacrílico, al aislar y purificar el producto por destilación, el rendimiento fue del 21% (Tabla 2, exp. 2). Se conoce que los acrilatos y metacrilatos forman polímeros por calentamiento o por la presencia de iniciadores de radicales libres,<sup>40</sup> lo que nos llevó a pensar en la polimerización de los ésteres *rac*-**5** y *rac*-**6** o los correspondientes reactivos, debido al calentamiento en la reacción y/o cuando los



productos fueron destilados a presión reducida, conduciendo a rendimientos bajos. Un experimento nos ayudó a esclarecer está interrogante, ya que, en lugar de calentar a 90 °C, la temperatura de reacción fue de 55 °C. La placa cromatográfica mostró trazas del anhídrido metacrílico como en el experimento anterior, al aislar y purificar el producto *rac-6* por cromatografía en columna, el rendimiento fue del 60% (Tabla 1, exp. 3). Con base en este resultado, se llevó a cabo otro experimento donde se calentó a 60 °C por 15 horas. La placa cromatográfica mostró nuevamente trazas del anhídrido metacrílico y el producto *rac-6* se obtuvo en un 60% de rendimiento después de purificar por cromatografía en columna (Tabla 1, exp. 4).

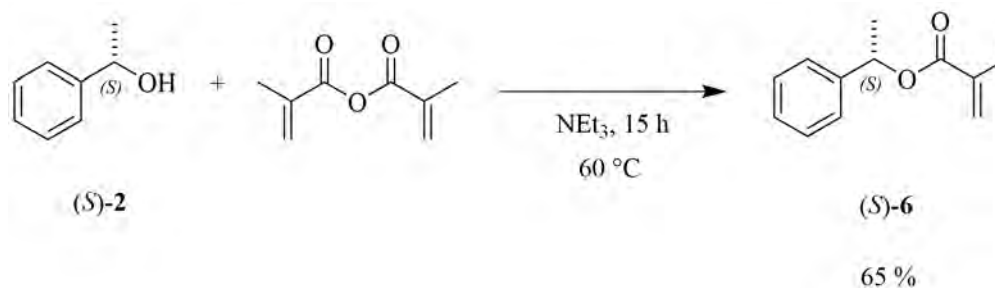
**Tabla 1.** Reacción de Einhorn para el metacrilato de 1-feniletilo.



Experimento <sup>a</sup>	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendto. (%)
1 <sup>b</sup>	120	15	31
2	90	18	21
3	55	20	60
4	60	15	60

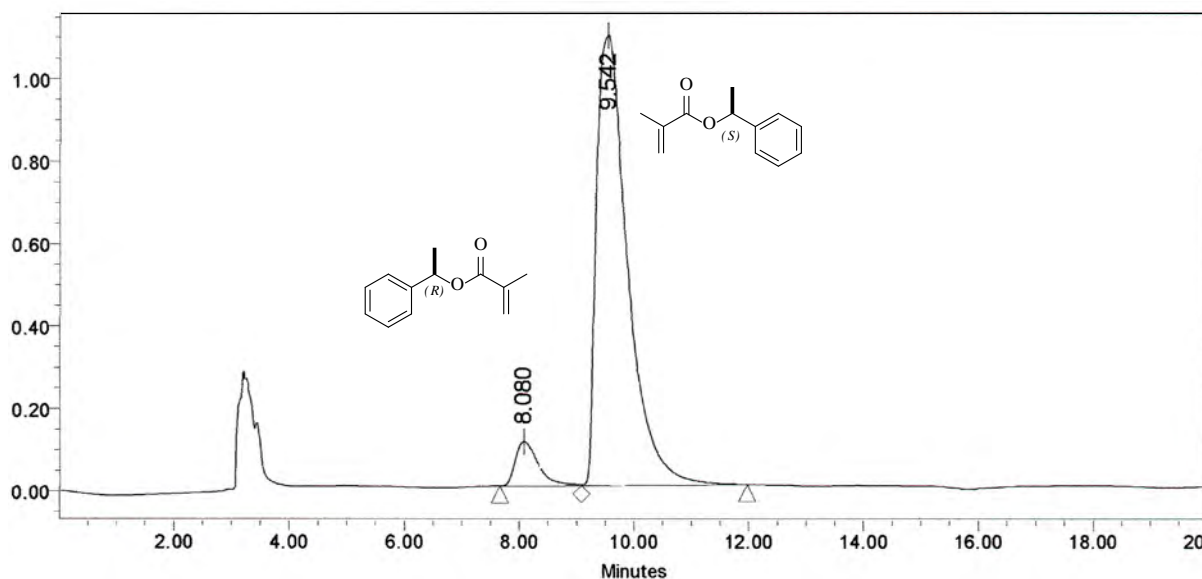
<sup>a</sup> Los experimentos se llevaron a cabo empleando el alcohol *rac-2* (1 equiv.), anhídrido metacrílico (1 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (1.1 equiv.). <sup>b</sup> El experimento se realizó en ausencia NEt<sub>3</sub>.

Con base en las condiciones de reacción para el éster *rac-6*, se llevó a cabo la síntesis del metacrilato de (*S*)-1-fenietilo (*S*)-6 a partir del alcohol quiral (*S*)-2 y anhídrido metacrílico. La reacción se calentó a 60 °C durante 15 horas y la placa cromatográfica mostró trazas del anhídrido y la presencia del producto deseado (*S*)-6. Al aislar y purificar el producto por cromatografía en columna, se obtuvo un 65% de rendimiento de un líquido incoloro (Esquema 22).



**Esquema 22.** Síntesis del metacrilato de (*S*)-1-feniletilo **6**.

De la misma manera que para el éster (*S*)-**5**, la pureza enantiomérica del éster (*S*)-**6** se determinó por HPLC quiral. El cromatograma obtenido, muestra los picos de los enantiómeros del éster **6**, el pico con un tiempo de retención de 8.08 minutos corresponde al enantiómero (*R*), mientras que el pico con un tiempo de retención de 9.54 minutos corresponde al enantiómero (*S*). La relación enantiomérica es 7:93, la cual corresponde a un 86% e.e. a favor del éster (*S*)-**6** (Figura 16).

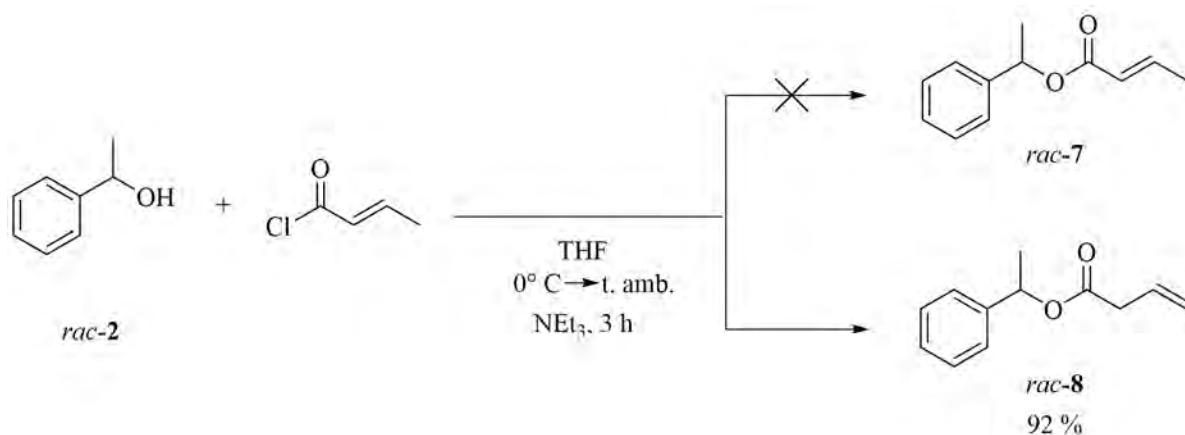


**Figura 16.** Cromatograma de HPLC quiral para el metacrilato de (*S*)-1-feniletilo **6**.



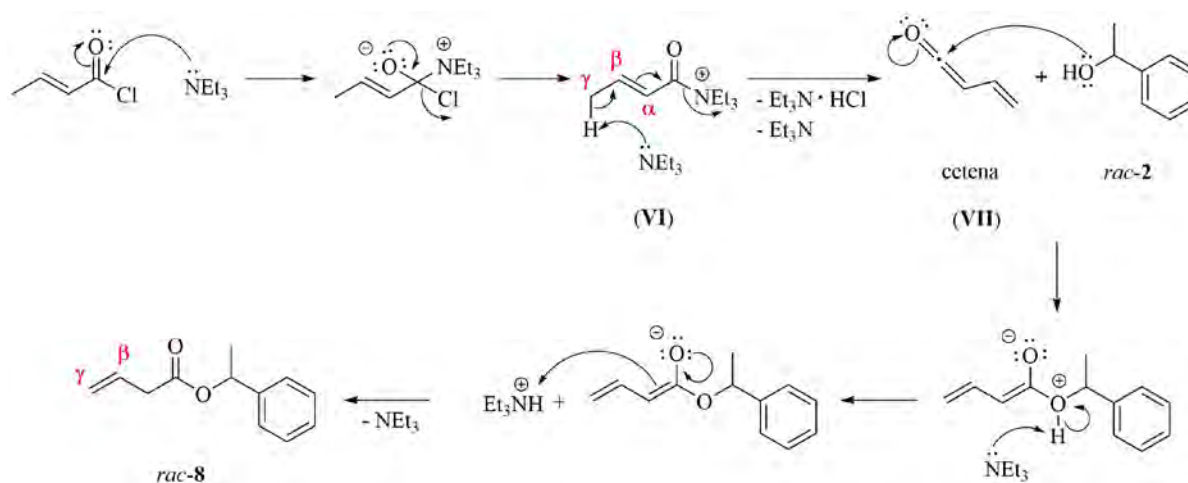


La síntesis del but-2-enoato de 1-feniletilo *rac-7* se llevó a cabo a partir del alcohol *rac-2* y cloruro de crotonoilo bajo las mismas condiciones de reacción empleadas para el éster **5**. Después de 3 horas de reacción, la placa cromatográfica mostró la ausencia del alcohol **2**, procediendo a aislar el producto de reacción. El producto se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo un líquido incoloro en 92% de rendimiento. El análisis del espectro de RMN  $^1\text{H}$ , el cual se discute más adelante, nos indicó que el producto obtenido no es el producto deseado *rac-7*, sino el éster *rac-8* (Esquema 23).



**Esquema 23.** Síntesis del but-3-enoato de 1-feniletilo *rac-8*.

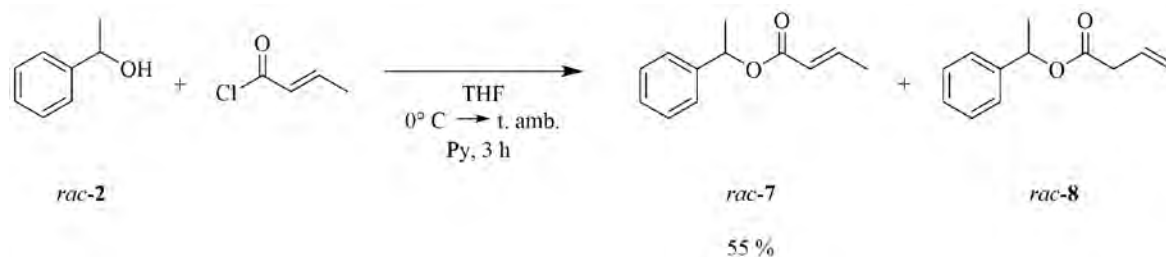
La explicación para comprender la formación del éster **8** es una isomerización del doble enlace en posición  $\alpha,\beta$  a la posición  $\beta,\gamma$ . Al realizar una revisión bibliográfica más rigurosa se encontró que este tipo de isomerización ha sido reportada por otros investigadores.<sup>41,42,43,44</sup> Con base en lo reportado por Ozeki y Kusaka<sup>41c</sup> se propuso el mecanismo de la isomerización del cloruro de crotonoilo en presencia de trietilamina (Esquema 24). Para que la isomerización del doble enlace  $\alpha,\beta$  se lleve a cabo, la trietilamina desprotona un hidrógeno alílico del intermediario (**VI**) para formar la cetena intermediaria (**VII**), la cual reacciona con el alcohol  $\alpha$ -metilbencílico **2** para formar el but-3-etanoato de 1-feniletilo **8**.



**Esquema 24.** Mecanismo propuesto para la formación del éster *rac-8*.

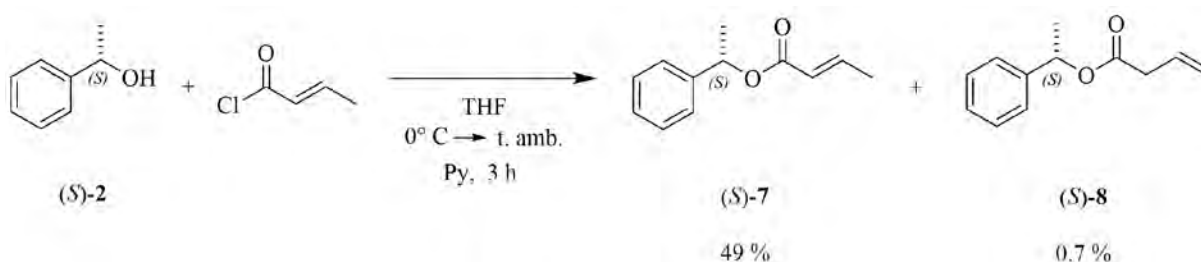
Este éster  $\beta,\gamma$ -insaturado **8** no puede ser empleado como aceptor de Michael, pero puede ser empleado en otras reacciones, como por ejemplo, en la dihidroxilación asimétrica de Sharpless que permite obtener  $\beta,\gamma$ -dihidroxi-ésteres, los cuales son muy útiles en la síntesis de  $\beta$ -hidroxi- $\gamma$ -lactonas.<sup>45</sup>

Los investigadores japoneses Ozeki y Kusaka estudiaron la isomerización del cloruro de crotonoilo, determinando que la amina utilizada en la reacción de Einhorn tiene un efecto en la isomerización.<sup>41b</sup> Con base en ese estudio, se cambió la trietilamina por una amina menos básica para minimizar la formación del éster  $\beta,\gamma$ -insaturado **8** y de esa manera obtener el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **7**. La reacción entre el alcohol racémico **2** y el cloruro de crotonoilo se llevó a cabo en presencia de piridina bajo las mismas condiciones de reacción empleadas para el éster **8**. Después de 3 horas la CCF mostró la ausencia del alcohol **2**, y la presencia de los ésteres **7** y **8**, siendo el éster **7** el producto mayoritario. Después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna, se obtuvo el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **7** en 55% de rendimiento (Esquema 25).



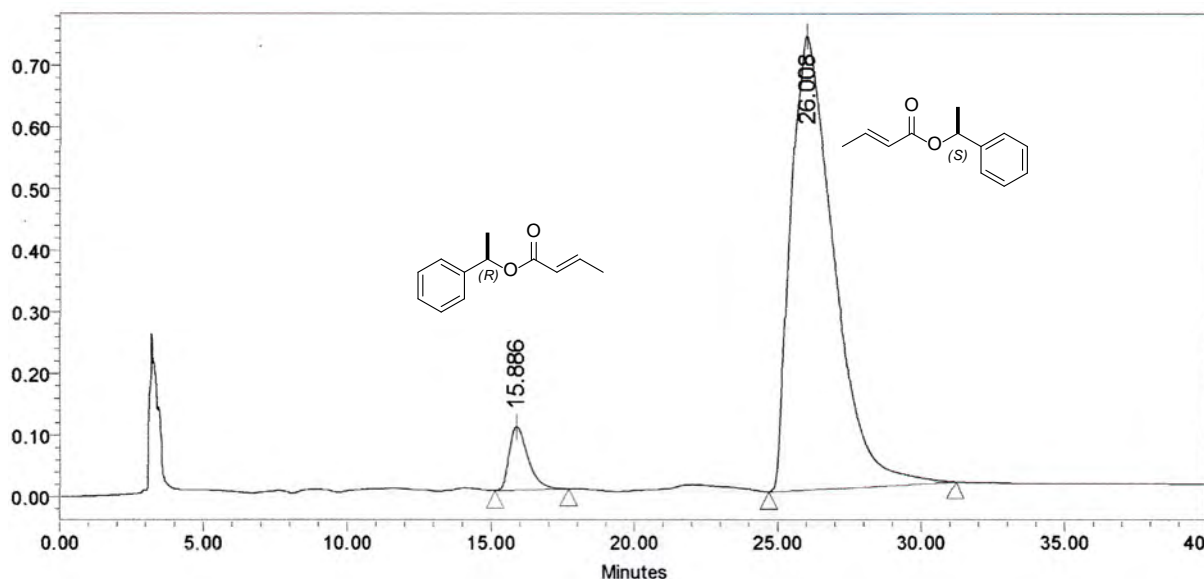
**Esquema 25.** Síntesis del but-2-enoato de 1-feniletilo *rac-7*.

Con las condiciones de reacción establecidas para el éster *rac-7* se procedió a sintetizar el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado quiral (*S*)-7. La reacción entre el alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico y el cloruro de crotonoilo en presencia de piridina, nos permitió obtener los ésteres (*S*)-7 y (*S*)-8, siendo el éster (*S*)-7 el producto mayoritario obtenido en un 49% de rendimiento después de purificar por cromatografía en columna (Esquema 26).



**Esquema 26.** Síntesis del but-2-enoato de (*S*)-1-feniletilo 7.

En la figura 17 se muestra el cromatograma de HPLC del éster (*S*)-7, donde se observan los picos correspondientes de los enantiómeros (*R*) y (*S*) del éster objetivo. El pico con un tiempo de retención de 15.88 minutos corresponde al enantiómero *R*, mientras que el pico con un tiempo de retención de 26.0 minutos corresponde al enantiómero *S*. Con base en las áreas bajo la curva de estos picos, el exceso enantiomérico es de 88 % a favor del éster (*S*)-7.

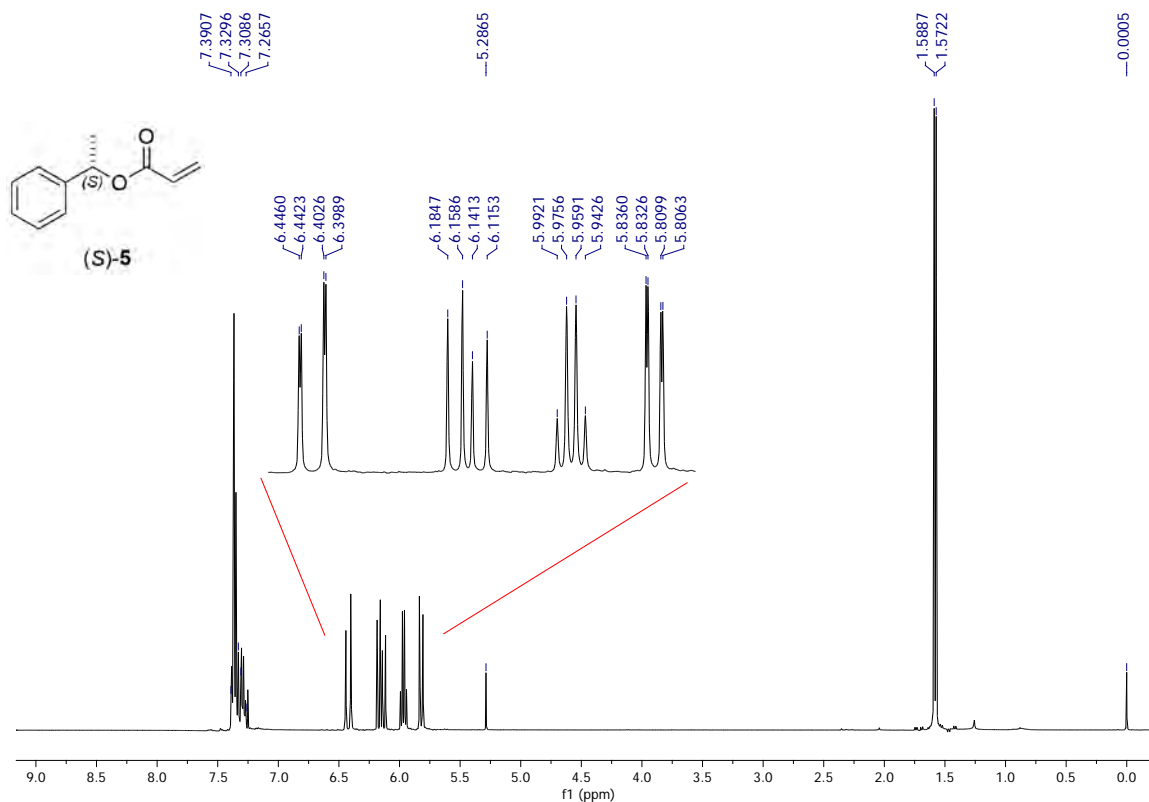


**Figura 17.** Cromatograma de HPLC quiral para el but-2-enoato de (*S*)-1-feniletilo **7**.

### Caracterización

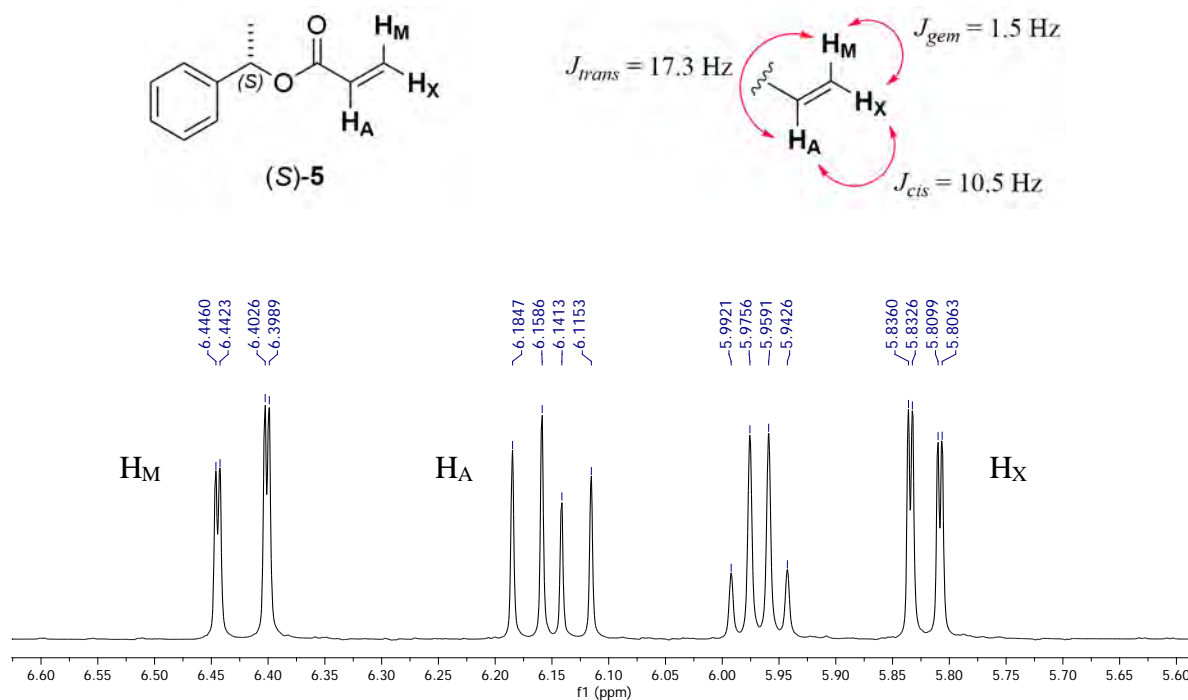
En esta parte se discute la caracterización de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados quirales (*S*)-**5**, (*S*)-**6** y (*S*)-**7** mediante las espectroscopias de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e infrarrojo (IR).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el acrilato de (*S*)-1-feniletilo (*S*)-**5** se muestra en la figura 18. En el espectro se observa una señal doble con  $\delta = 1.58$  ppm que corresponde a los hidrógenos del grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ), mientras que el hidrógeno del grupo metino ( $^*\text{CH}$ ) aparece a 5.96 ppm como un cuarteto y ambas señales presentan una constante de acoplamiento  $^3J = 6.6$  Hz. Por otro lado, en la región de 7.26-7.39 ppm se encuentran las señales correspondientes para los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo.



**Figura 18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el éster (S)-5.

En la región ampliada del espectro se observa el sistema AMX que es característico para los hidrógenos vinílicos ( $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ) presentes en el éster objetivo (S)-5 (Figura 18).<sup>46</sup> Esta clase de acoplamiento entre núcleos no equivalentes nos permite asignar los hidrógenos vinílicos mediante las constantes de acoplamiento *geminal* ( $^2J$ ) y *vecinal* ( $^3J$ ). En etilenos monosustituidos se cumple que la  $J_{\text{gem}} < J_{\text{cis}} < J_{\text{trans}}$ .<sup>47</sup> Con base en la magnitud de las constantes de acoplamiento, se realizó la asignación del grupo vinilo, siendo el hidrógeno  $\text{H}_A$  la señal doble de dobles con un  $\delta = 6.15$  ppm y con dos  $^3J = 10.4$  Hz y  $17.3$  Hz, mientras que el hidrógeno  $\text{H}_M$  aparece en 6.42 ppm como una señal doble de dobles con una  $^2J = 1.5$  Hz y  $^3J = 17.3$  Hz y la señal doble de dobles con un  $\delta = 5.82$  ppm corresponde al hidrógeno  $\text{H}_X$  con una  $^2J = 1.4$  Hz y  $^3J = 10.5$  Hz (Figura 19).



**Figura 19.** El sistema AMX del grupo vinilo presente en el éster (S)-5.

Otra determinación de RMN que se realizó para llevar a cabo la asignación del éster (S)-5 fue el experimento de 2D conocido como HSQC (**h**eteronuclear **s**ingle-**q**uantum **c**oherence, correlación cuántica simple heteronuclear). Este experimento HSQC nos permite correlacionar los núcleos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , indicando cuales hidrógenos y carbonos están enlazados directamente.<sup>48</sup> En la figura 20 se muestra el espectro de 2D HSQC donde se observan todas las correlaciones  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  del éster (S)-5. En la región ampliada del espectro se observan los hidrógenos vinílicos, donde el hidrógeno  $\text{H}_\text{A}$  correlaciona con el carbono que presenta un  $\delta = 128.8$  ppm, mientras que los hidrógenos  $\text{H}_\text{M}$  y  $\text{H}_\text{X}$  correlacionan con el carbono que aparece en 130.7 ppm.

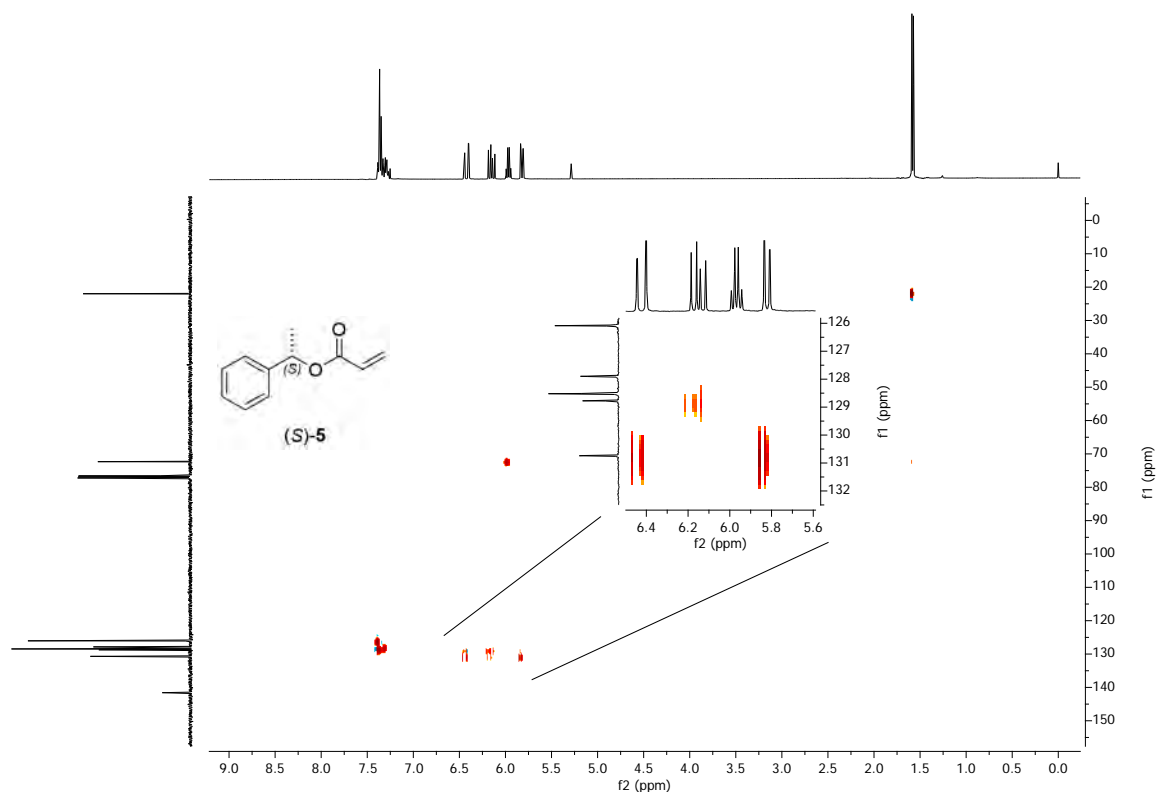
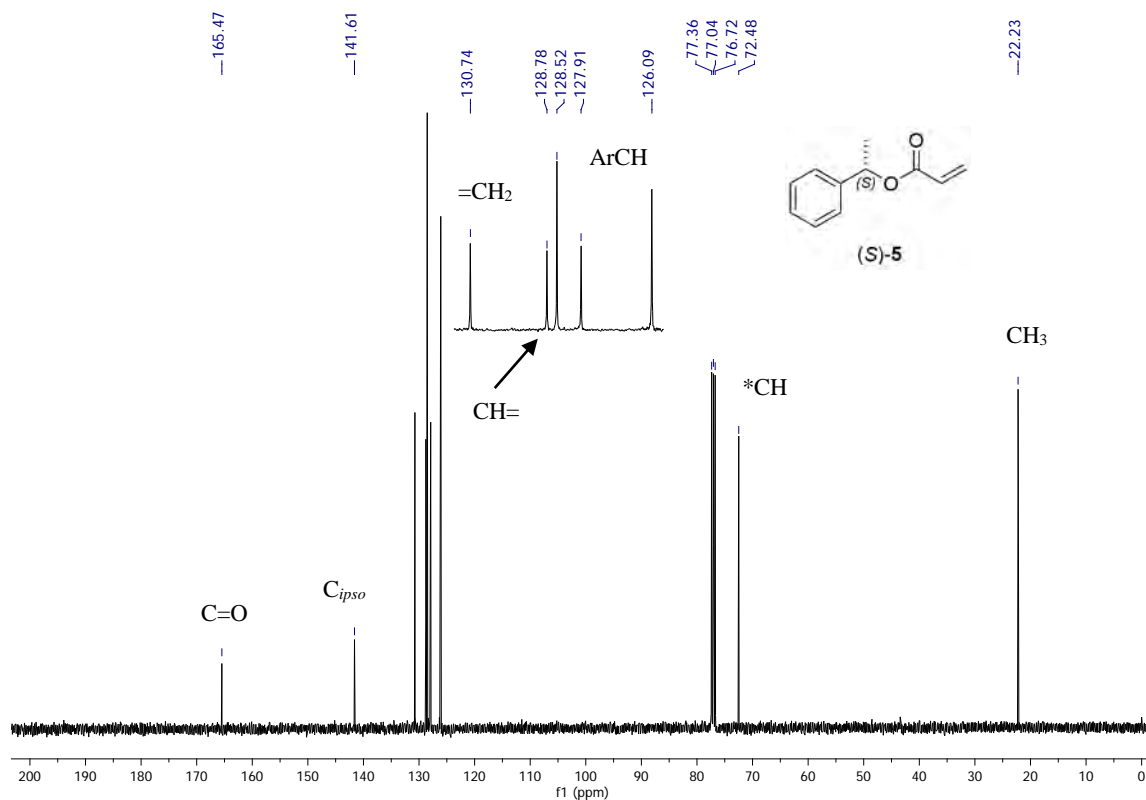


Figura 20. Espectro de 2D HSQC para el éster (S)-5.

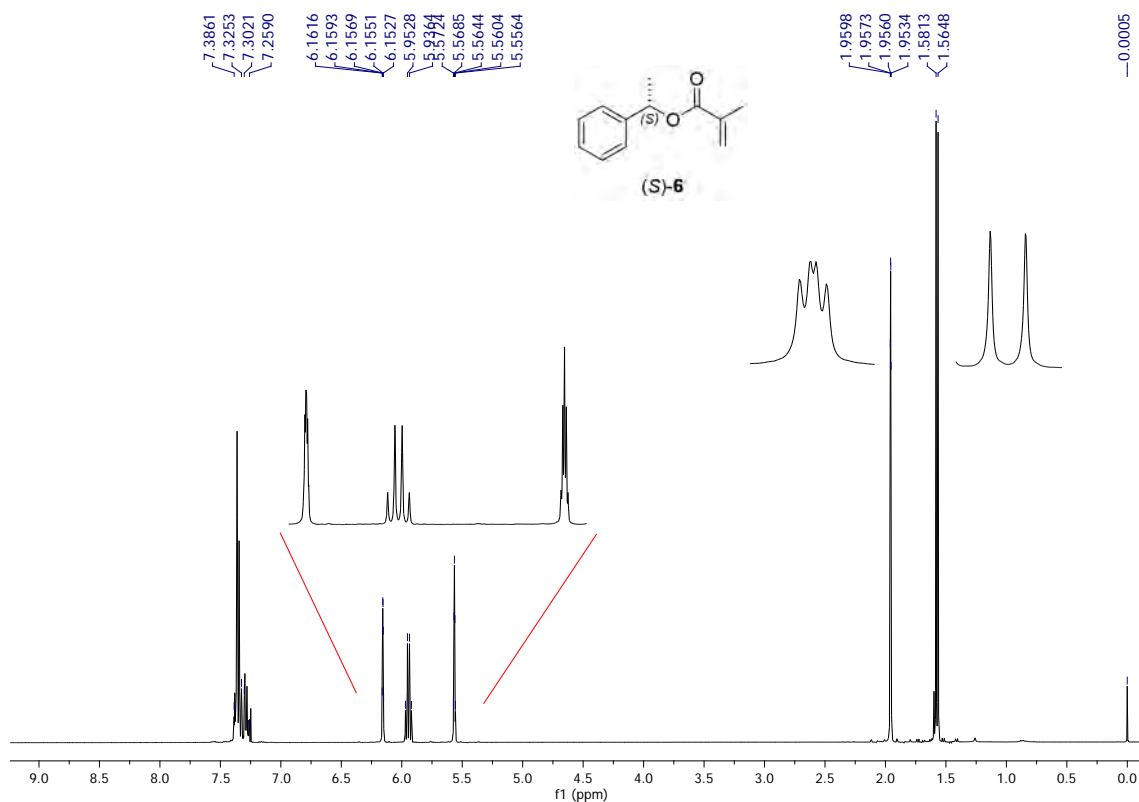
Con la información obtenida de los experimentos de RMN  $^1\text{H}$  y HSQC se llevó a cabo la asignación del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el éster (S)-5. En la figura 21 se muestra el espectro totalmente asignado. En dicho espectro se pueden observar las señales correspondientes al fragmento  $\text{CH}_3\text{-}^*\text{CH}$ , que aparecen en 22.3 ppm y 72.5 ppm, respectivamente. Los carbonos vinílicos presentan un  $\delta = 128.8$  ppm para el  $\text{CH=}$  y un  $\delta = 130.7$  ppm para el  $=\text{CH}_2$ . Las señales con un  $\delta = 126.1$  ppm, 127.9 ppm y 128.5 ppm corresponden a los carbonos CH del anillo aromático y las señales menos intensas con un  $\delta = 141.6$  ppm y 165.5 ppm corresponden al carbono *ipso* del anillo aromático y al carbono del grupo carbonilo, respectivamente.



**Figura 21.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el éster (S)-5.

Continuando con la caracterización por RMN, se obtuvieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el metacrilato de (S)-1-feniletilo (S)-6. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observa una señal doble con un  $\delta = 1.57$  ppm y con una  $^3J = 6.6$  Hz, asignado a los hidrógenos del grupo metilo que está enlazado al centro estereogénico. El hidrógeno del centro estereogénico (\*CH) aparece a 5.94 ppm con una  $^3J = 6.6$  Hz. Los cinco hidrógenos aromáticos aparecen en la región de 7.26-7.39 ppm, muy similar a lo observado para el éster (S)-5 (Figura 22).





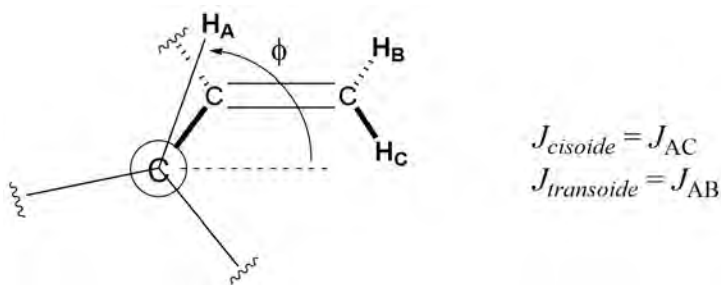
**Figura 22.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el éster (S)-6.

Los hidrógenos alílicos presentes en el éster (S)-6 se muestran en las regiones ampliadas del espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 23). En esta clase de sistema alílico se pueden observar con frecuencia los acoplamientos  $^1\text{H}/^1\text{H}$  a través de más de tres enlaces, conocidos como acoplamientos a larga distancia. Si entre los hidrógenos acoplados entre sí a través de cuatro enlaces se encuentra un doble enlace, este acoplamiento se conoce como acoplamiento alílico.

En la literatura se puede encontrar información sobre el estudio del acoplamiento alílico en diversos compuestos orgánicos, los cuales presentan el sistema  $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$ . La constante de acoplamiento alílico ( $^4J$ ) es típicamente de signo negativo y su magnitud está relacionada al ángulo diedro ( $\Phi$ ) entre el enlace alílico  $\text{C}-\text{H}_A$  y el plano de los tres átomos de carbono ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}$ ), como se ilustra en la figura 23. Hay dos tipos de acoplamiento alílico, los cuales se



diferencian en la orientación entre el hidrógeno  $H_A$  y los hidrógenos  $H_B$  y  $H_C$ . Un acoplamiento *transoide* ( ${}^4J_{transoide}$ ) se refiere al acoplamiento entre el hidrógeno  $H_A$  y el hidrógeno  $H_B$ , mientras que el acoplamiento entre los hidrógenos  $H_A$  y  $H_C$  es un acoplamiento *cisoide* ( ${}^4J_{cisoide}$ ).<sup>49,50,51,52</sup>



**Figura 23.** Acoplamiento alílico.

En este sentido, el éster (*S*)-**6** presenta un acoplamiento alílico entre los hidrógenos del fragmento  $CH_3-C=CH_2$ , generando una multiplicidad más compleja que la esperada para dichos hidrógenos. En la figura 24 se muestran las señales para los hidrógenos  $H_A$ ,  $H_B$  y  $H_C$ . La señal con un  $\delta = 1.95$  ppm que integra para tres hidrógenos corresponde a  $H_A$ , esta señal doble de doble presenta dos constantes de acoplamiento alílico,  ${}^4J = 1.0$  y  $1.5$  Hz. Cabe mencionar que experimentalmente se ha observado que la magnitud absoluta de la  $J_{cisoide}$  es más grande que la  $J_{transoide}$ , sin embargo, esta tendencia no siempre se cumple.<sup>47,53</sup> Con base en lo mencionado anteriormente, la  ${}^4J = 1.5$  Hz fue asignada al acoplamiento alílico *cisoide*, mientras que la  ${}^4J = 1.0$  Hz corresponde al acoplamiento alílico *transoide*. Esto nos permitió asignar las señales de  $H_B$  y  $H_C$ , donde la señal que parece un quintuplete con un  $\delta = 5.56$  ppm corresponde a  $H_C$  con una  ${}^2J = {}^4J = 1.6$  Hz, mientras que la señal que parece un sextuplete (que en realidad es un doble de cuartetos) con un  $\delta = 6.15$  ppm corresponde a  $H_B$  y presenta dos acoplamientos, una  ${}^2J = 1.8$  Hz y una  ${}^4J = 0.9$  Hz.

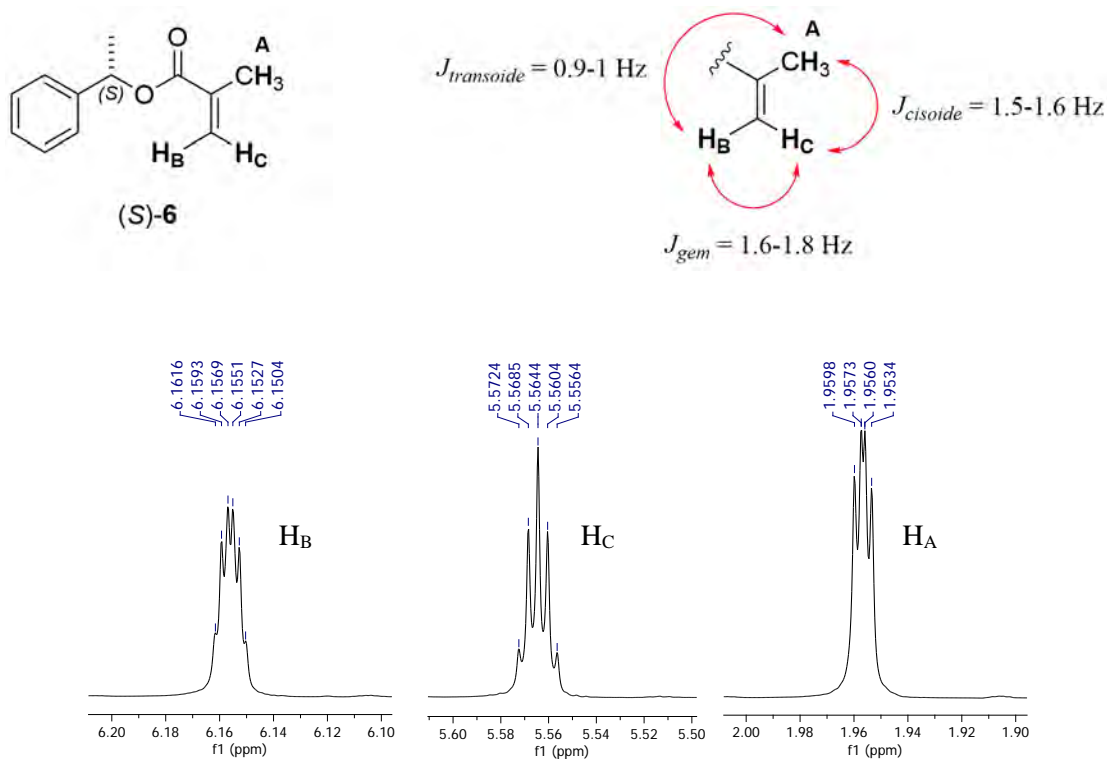


Figura 24. Acoplamiento alílico observado en el éster (S)-6.

Por otro lado, el espectro de RMN <sup>13</sup>C para el éster (S)-6 fue totalmente asignado y se muestra en la figura 25.

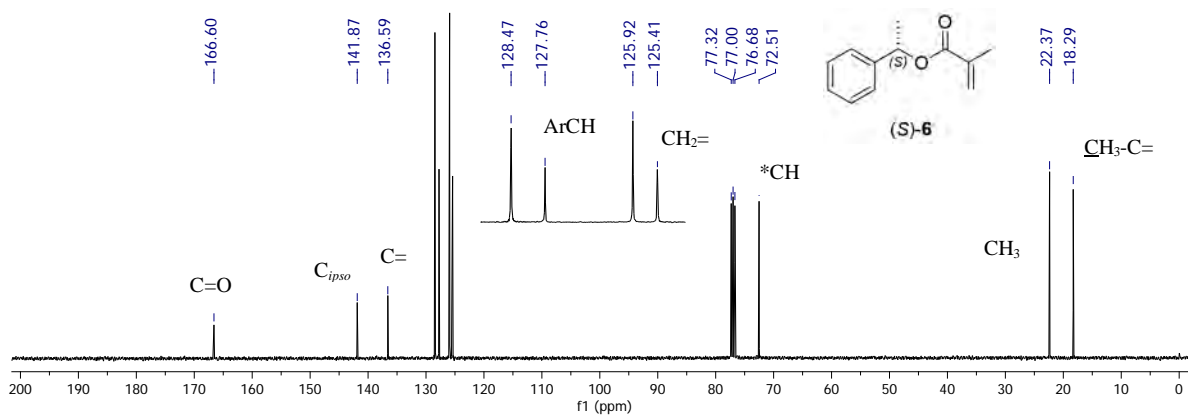
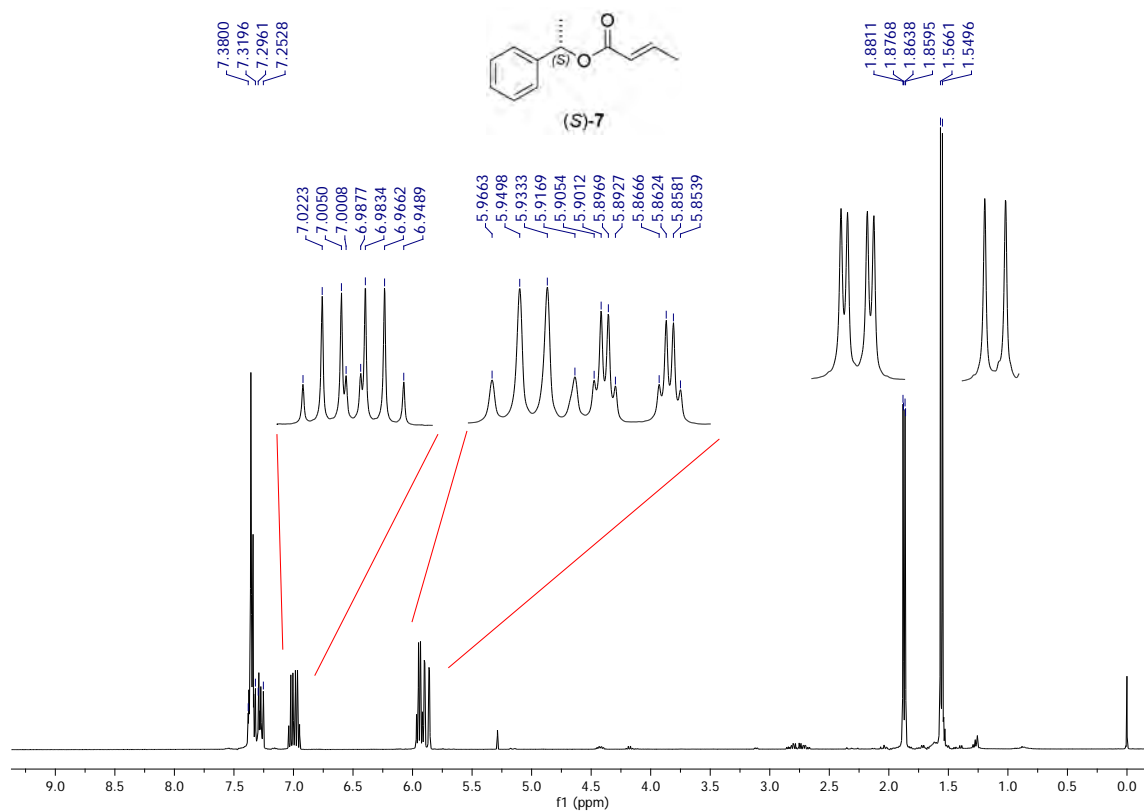


Figura 25. Espectro de RMN <sup>13</sup>C para el éster (S)-6.



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el (*E*)-but-2-enoato de (*S*)-1-feniletilo (*S*)-7 se muestra en la figura 26. La señal doble en 1.55 ppm, con una  $^3J = 6.6$  Hz corresponde al grupo metilo, el cual está acoplado con el cuarteto en 5.94 ppm que corresponde al hidrógeno del centro estereogénico. De manera muy similar a los ésteres (*S*)-5 y (*S*)-6, los cinco hidrógenos aromáticos presentes en el éster objetivo (*S*)-7 aparecen en la región de 7.25-7.38 ppm.

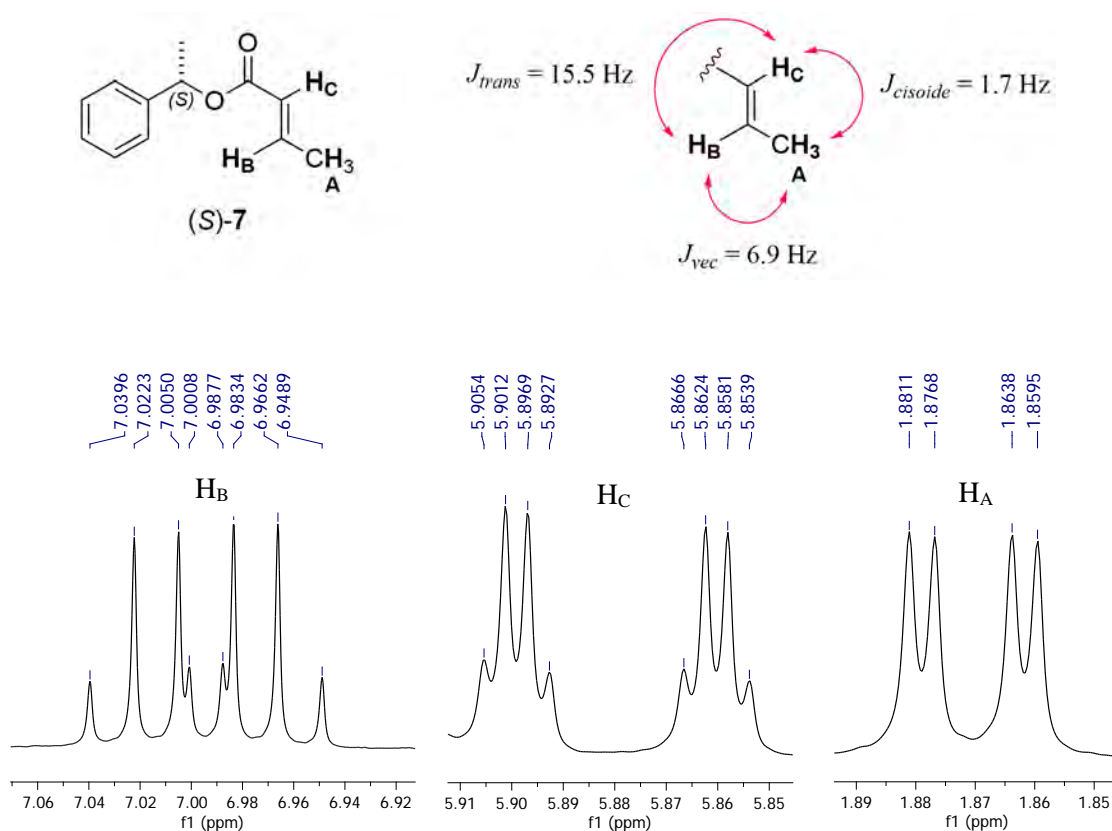


**Figura 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el éster (*S*)-7.

En las regiones ampliadas del espectro de la figura 26, es posible observar tres diferentes acoplamientos para los hidrógenos presentes en el fragmento  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-}$ , el acoplamiento *trans* ( $^3J_{trans}$ ), el acoplamiento *vecinal* ( $^3J_{vec}$ ) y el acoplamiento alílico *cisoide* ( $^4J_{cisoide}$ ). La magnitud de estas constantes de acoplamiento sigue el siguiente orden  $^3J_{trans} > ^3J_{vec} > ^4J_{cisoide}$  y nos permite asignar las señales para cada uno de los hidrógenos  $\text{H}_A$ ,  $\text{H}_B$  y  $\text{H}_C$ .



La señal doble de doble en 1.87 ppm con una  $^3J = 6.9$  Hz y una  $^2J_{cisoide} = 1.7$  Hz corresponde a los hidrógenos del grupo metilo ( $H_A$ ). Por otro lado, el hidrógeno  $H_C$  fue asignado a la señal doble de cuartetos con un  $\delta = 5.88$  ppm y con una  $^2J_{cisoide} = 1.7$  Hz y una  $^3J_{trans} = 15.5$  Hz. Por último, la señal doble de cuartetos con un  $\delta = 6.99$  ppm corresponde a  $H_B$ , el cual presenta dos acoplamientos, uno de ellos con  $H_A$  que se manifiesta con la  $^3J = 6.9$  Hz, mientras que el acoplamiento con  $H_C$  presenta una  $^3J_{trans} = 15.5$  Hz (Figura 27).

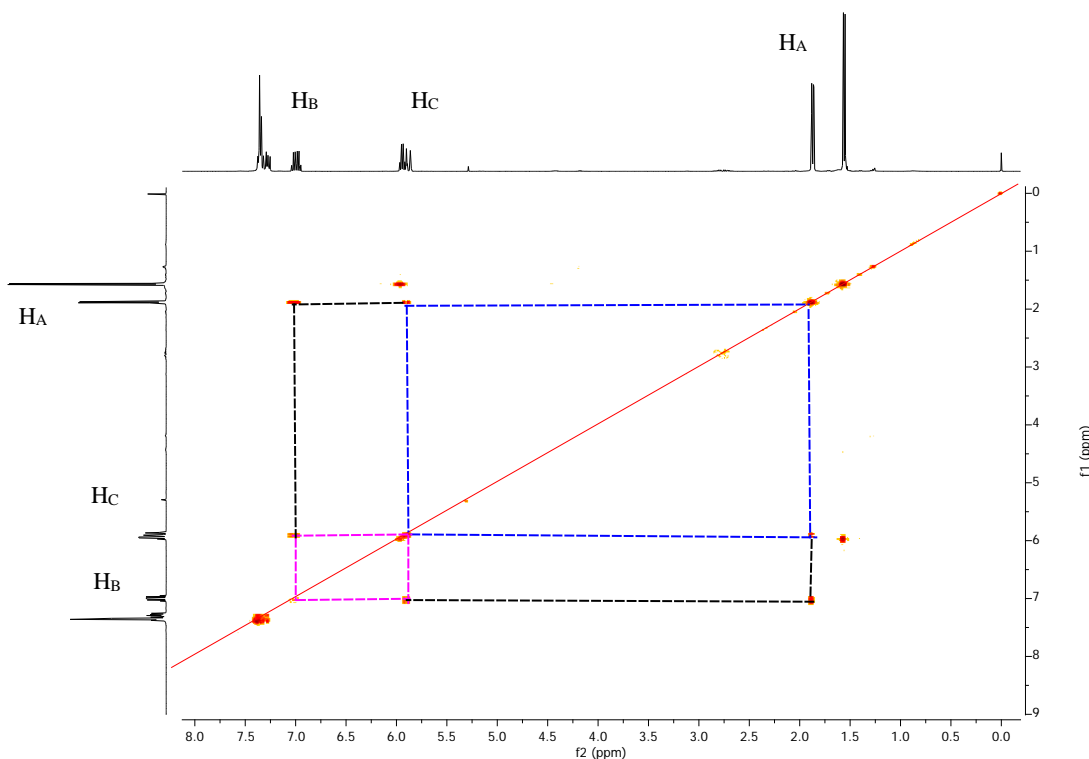


**Figura 27.** Acoplamientos trans, vecinal y alílico presentes en el éster (S)-7.

Estos acoplamientos fueron confirmados con un experimento COSY (correlated spectroscopy), el cual nos permite obtener un espectro homonuclear  $^1H/^1H$  donde se pueden reconocer qué hidrógenos están acoplados entre sí. En la figura 28 se muestra el espectro COSY, donde se puede observar la correlación entre los hidrógenos  $H_A$  y  $H_C$  que corresponde al acoplamiento alílico (rectángulo azul punteado), mientras que la correlación entre  $H_A$  y  $H_B$

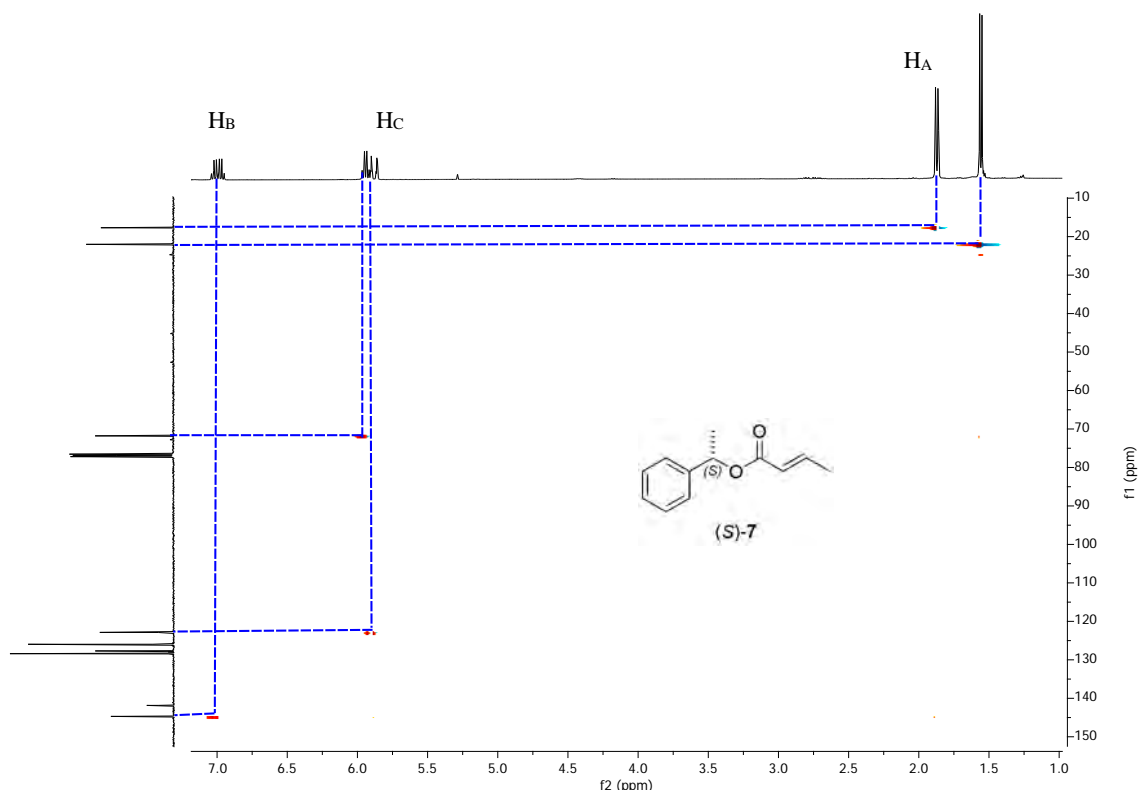


indicada con el rectángulo negro punteado corresponde al acoplamiento *vecinal*. El acoplamiento *trans* entre los hidrógenos H<sub>B</sub> y H<sub>C</sub> se manifiesta por la correlación indicada con el rectángulo rosa punteado.



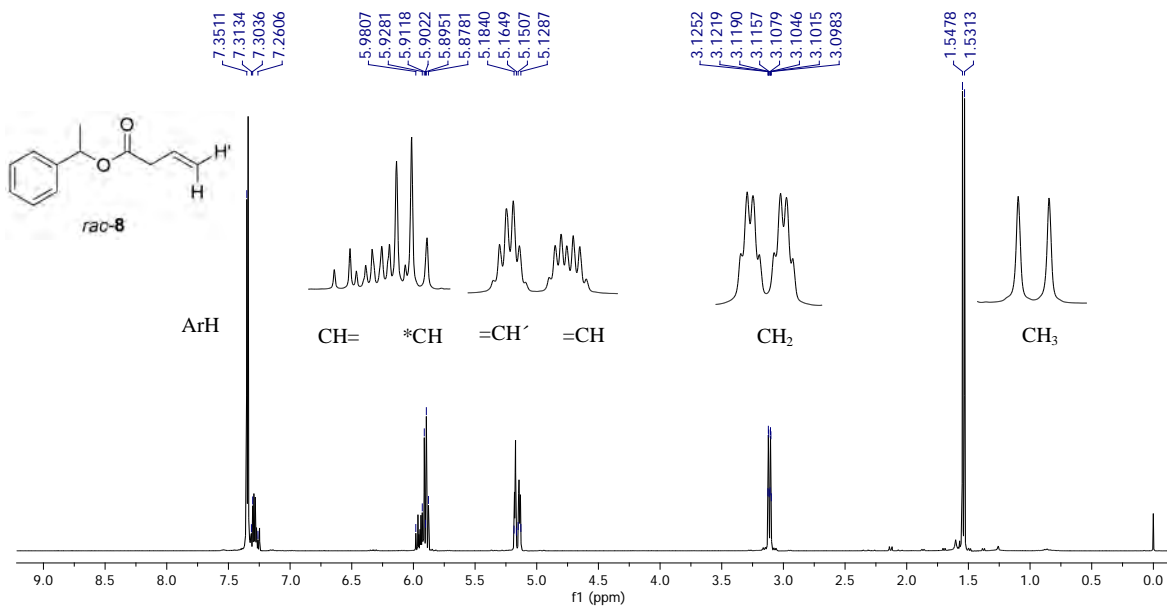
**Figura 28.** Espectro COSY para el éster (S)-7.

Por otro lado, se realizó un experimento HSQC para el éster (S)-7, el cual nos permitió asignar inequívocamente cada uno de los carbonos de la molécula. En la figura 29 se muestra una ampliación del espectro HSQC, donde se observan las correlaciones de H<sub>A</sub> con su carbono (1.87 ppm / 17.9 ppm), H<sub>C</sub> (5.88 ppm) con el carbono que presenta un  $\delta = 122.9$  ppm y H<sub>B</sub> (6.99 ppm) que correlaciona con el carbono que aparece a 144.7 ppm. También se observan las correlaciones  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  del fragmento  $\text{CH}_3\text{-}^*\text{CH}$ , en 1.55 ppm / 22.2 ppm para  $\text{CH}_3$  y en 5.94 ppm / 71.9 ppm para  $^*\text{CH}$ .



**Figura 29.** Espectro HSQC para el éster (*S*)-7.

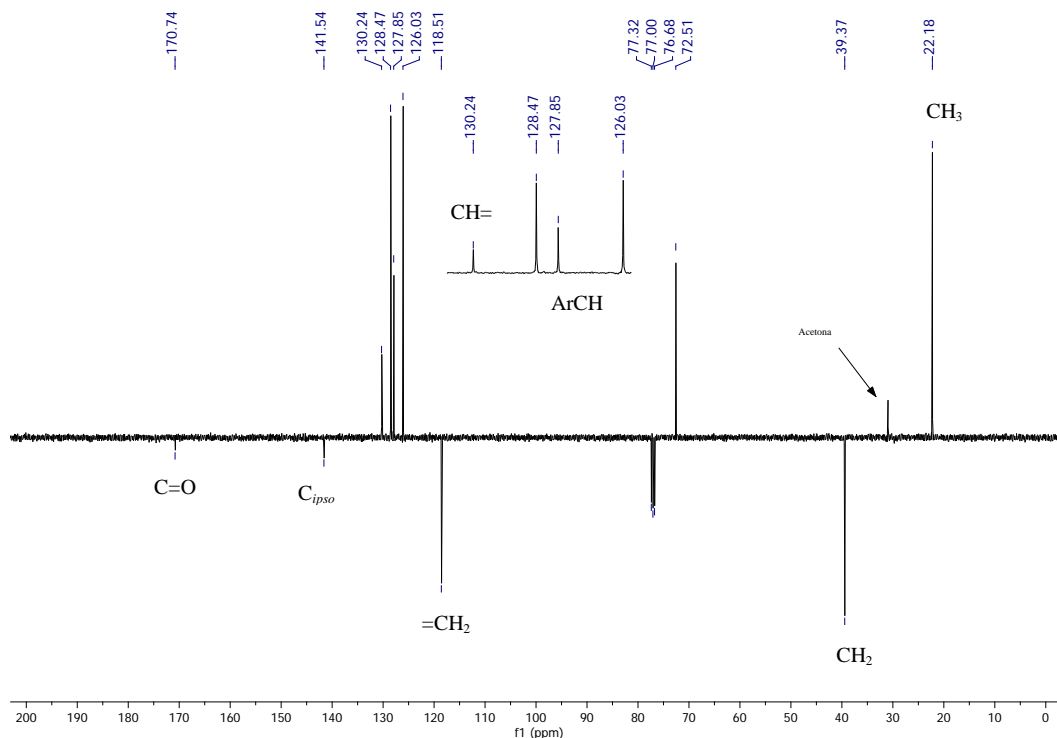
Con respecto al éster  $\beta,\gamma$ -insaturado *rac*-**8** se adquirieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , los cuales se asignaron totalmente. En la figura 30 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el éster *rac*-**8**, donde se observan las señales de los hidrógenos del fragmento  $\text{CH}_3\text{-}^*\text{CH}$ , las cuales aparecen en 1.54 ppm (doble) y 5.90 ppm (cuarteto) con una  $^3J = 6.6$  Hz. La señal en 3.11 ppm corresponde al metileno ( $\text{CH}_2$ ), la cual presenta tres constantes de acoplamiento que corresponden al acoplamiento *vecinal* ( $^3J = 6.9$  Hz) con el hidrógeno  $\text{CH=}$  y al acoplamiento alílico ( $^4J_{\text{cisoides}} = 2.5$  Hz,  $^4J_{\text{transoides}} = 1.3$  Hz) con los hidrógenos  $=\text{CH}_2$ . Las señales para los hidrógenos  $=\text{CH}_2$  y  $\text{CH=}$  presentan una multiplicidad compleja que no nos permitió determinar las constantes de acoplamiento correspondientes.



**Figura 30.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el éster  $\beta,\gamma$ -insaturado *rac-8*.

Con ayuda del experimento DEPT-Q (**d**istortionless **e**nhancement by **p**olarization **t**ransfer) fue posible realizar la asignación del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del éster *rac-8*. Este experimento nos permite diferenciar a los carbonos  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  y  $\text{C}$  presentes en cualquier compuesto orgánico. Los carbonos  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}$  aparecen en fase positiva, mientras que los carbonos  $\text{CH}_2$  y  $\text{C}$  aparecen en fase negativa. En la figura 31 se muestra el espectro DEPT-Q, donde se pueden observar los diferentes tipos de carbonos presentes en el éster *rac-8*.





**Figura 31.** Espectro DEPT-Q para el éster *rac*-8.

Continuando con la caracterización de los compuestos obtenidos en este trabajo, se adquirieron los espectros de infrarrojo de los ésteres racémicos **5**, **6**, **7** y **8**. De manera similar a la espectroscopia de RMN, la espectroscopia de IR nos ayuda a elucidar la estructura de un compuesto dado. En un espectro de IR las bandas corresponden a un movimiento de vibración de un enlace presente en el compuesto que se esté analizando. Esto nos permite identificar un grupo funcional presente o no en el compuesto de interés.

Los ésteres insaturados racémicos **5**, **6**, **7** y **8** tienen en común el grupo funcional éster (ROC=O), los cuales presentan usualmente una vibración de tensión ( $\nu$ ) del doble enlace C=O alrededor de  $1750\text{-}1735\text{ cm}^{-1}$  para ésteres alifáticos, en nuestro caso los ésteres son conjugados, por lo que el intervalo para la banda C=O va de  $1730\text{-}1710\text{ cm}^{-1}$ .<sup>54</sup> Las bandas de la  $\nu$  C=O presente en los ésteres **5**, **6**, **7** y **8**, aparecen en un intervalo de  $1716\text{-}1736\text{ cm}^{-1}$ . Por



otro lado, la vibración del enlace C-O aparece usualmente en el intervalo de 1330-1050  $\text{cm}^{-1}$  como dos bandas, una banda muy intensa a mayor número de onda que corresponde a la vibración asimétrica ( $\nu_{\text{as}}$ ), mientras que la banda intensa a menor número de onda corresponde a vibración simétrica ( $\nu_{\text{s}}$ ).<sup>52</sup> Por ejemplo, las bandas de la  $\nu$  C-O del éster *rac-5* aparecen en 1192.9  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{as}}$ ) y 1064.3  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{s}}$ ).

Otra vibración que es apreciable en los espectros de IR obtenidos para nuestros compuestos, es la  $\nu$  C=C. Esta vibración presenta una intensidad variable y usualmente aparece en un intervalo de 1690-1635  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>52</sup> Por ejemplo, la banda correspondiente a esta vibración para el éster *rac-5* aparece en 1636.6  $\text{cm}^{-1}$ . En la tabla 2 se muestran las bandas de las vibraciones C=O, C-O y C=C presentes en los ésteres obtenidos en este trabajo.

**Tabla 2.** Longitudes de onda de algunas bandas de IR para los ésteres **5**, **6**, **7** y **8**.

Compuesto	C=O	C-O	C=C
<i>rac-5</i>	$\nu$ 1725.7 $\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{as}}$ 1192.9 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{s}}$ 1064.3 $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ 1636.6 $\text{cm}^{-1}$
<i>rac-6</i>	$\nu$ 1716.9 $\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{as}}$ 1164 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{s}}$ 1064.5 $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ 1637.8 $\text{cm}^{-1}$
<i>rac-7</i>	$\nu$ 1721.2 $\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{as}}$ 1184.9 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{s}}$ 1065.1 $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ 1659 $\text{cm}^{-1}$
<i>rac-8</i>	$\nu$ 1736.9 $\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{as}}$ 1171.5 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{s}}$ 1064 $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ 1642.7 $\text{cm}^{-1}$

Por último, cabe mencionar que los enantiómeros (*R*) de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (*S*)-**5**, (*S*)-**6** y (*S*)-**7** están reportados en la literatura.<sup>55</sup> Sin embargo, en el caso de los ésteres **6** y **7** la descripción de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los enantiómeros (*R*), no está bien descrita. Lo que hace valioso el análisis y asignación realizado a los espectros de RMN e IR de los compuestos sintetizados en este trabajo.



---

---

## ***MATERIAL Y MÉTODO***



## Material

- Agitador magnético
- Agitador de vidrio
- Algodón
- Anillos metálicos
- Aplicadores de vidrio para CCF
- Columnas de vidrio para CC
- Cajas Petri
- Cámara de elución
- Capilares de vidrio
- Desecador
- Embudo de adición de 125 mL
- Embudo de separación 125 mL-250 mL
- Embudo Hirsch
- Embudos Büchner
- Embudos de tallo largo de vidrio y plástico
- Espátulas de acero
- Frascos viales 5 mL
- Gradilla para tubos de ensayo
- Jeringas 1 mL-10 mL
- Mangueras para aire, agua y vacío
- Matraz balón 25 mL- 500 mL 24/40, 14/20
- Matraz Erlenmeyer 25-500 mL
- Matraz Kitasato 25 mL-500 mL
- Papel aluminio
- Papel filtro
- Papel glacin
- Perilla de succión



- Pipetas Pasteur
- Picetas 500 mL-1000 mL
- Pinzas de 3 dedos
- Pipetas graduadas 0.1 mL-10 mL
- Placas de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck
- Probetas 10 mL-100 0mL
- Refrigerantes rectos 24/40, 14/20
- Gel de sílice 60 (SiO<sub>2</sub>, malla 230-400) Merck
- Sistema de destilación cerrado para THF
- Sistema de destilación fraccionado
- Sistema de destilación simple
- Soporte universal
- Tiras indicadoras pH
- Tubos de ensayo
- Vidrio de reloj
- Trampas para vacío
- Tubo con tapa de rosca 30 mL
- Tubo de presión 100 mL
- Vasos de precipitado 30 mL- 1000 mL
- Vidrio de reloj

### Reactivos

- Acetofenona
- Ácido clorhídrico
- Ácido acético
- Anhídrido acético
- Anhídrido ftálico
- Anhídrido metacrílico



- Benzofenona
- Bicarbonato de sodio
- Borohidruro de sodio
- Cloruro de acrililo (cloruro de prop-2-enoilo)
- Cloruro de crotonoilo (cloruro de (*E*)-but-2-enoilo)
- Hidróxido de potasio
- Hidróxido de sodio
- Piridina
- (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina
- (*S*)- $\alpha$ -metilbencilamina
- Sodio metálico
- Trietilamina

#### Disolventes

- Acetato de etilo
- Agua
- Hexano
- Isopropanol
- Metanol
- Metil *terc*-butil éter
- Tetrahidrofurano

#### Reveladores

- 2,4-dinitrofenilhidrazina
- Permanganato de potasio
- Verde de bromocresol
- Luz UV



### **Instrumentos**

- Balanza analítica
- Balanza granataria
- Manómetro de alto vacío Ace Glass Incorporated Vineland NJ
- Termómetros -10 °C-260 °C
- Espectrofotómetro de FT-IR Perkin-Elmer, modelo Spectrum-Two
- Espectrómetro de RMN BRUKER de 400 MHz
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC) Waters 1525 con un detector UV-Vis Dual Waters 2487.

### **Equipo**

- Bomba de alto vacío Welch Dou-Seal
- Campana de extracción
- Destilador Kugelrohr
- Estufa
- Estufa de vacío Napco modelo 5831
- Lámpara de luz UV
- Parrillas de calentamiento y agitación
- Recirculador
- Refrigerador
- Reóstato con mantilla
- Rotavapor Büchi Switzerland R-215



---

## **Diseño del experimento**

Tipo de estudio: experimental prospectivo transversal.

### **Metodología**

1. Revisión bibliográfica en fuentes primarias y secundarias de la literatura, recopilando publicaciones que apoyen el trabajo experimental.
2. Síntesis de los compuestos quirales planteados en este trabajo a partir de materia prima racémica.
3. Optimización de la síntesis para cada compuesto modificando las siguientes variables: proporción de reactivos, tipo de reactivos, temperatura de reacción, tiempo de reacción y método de purificación.
4. Caracterización de cada uno de los compuestos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  e infrarrojo.





---

---

***PARTE EXPERIMENTAL***



## Generalidades

El alcohol  $\alpha$ -metilbencílico se purificó por destilación al vacío en el aparato Kugelrohr, empleando una bomba de alto vacío a una temperatura de 78-82 °C a 1 mmHg.

El anhídrido ftálico se trató con anhídrido acético a temperatura de reflujo para eliminar el ácido ftálico.

El anhídrido metacrílico se purificó por destilación al vacío en el Kugelrohr empleando una bomba de alto vacío a una temperatura de 65 °C y 1 mmHg.

El THF se secó con sodio metálico y benzofenona como indicador, en un sistema de destilación cerrado con atmosfera de nitrógeno, el cual se destiló antes de su uso.

Para la CC de los compuestos *rac-5*, (*S*)-**5**, *rac-6*, (*S*)-**6**, *rac-7*, (*S*)-**7** y *rac-8* se utilizó una columna con llave de 45 cm de altura por 1.5 cm de diámetro interno. La fase estacionaria fue gel de sílice y como fase móvil se utilizaron disolventes destilados en diferentes proporciones.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mel-Temp Electrothermal y no están corregidos.

Los espectros de IR fueron adquiridos en un espectrofotómetro de FT-IR (Perkin-Elmer) Spectrum two.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-Q, COSY y HSQC fueron adquiridos en un espectrómetro BRUKER 400 MHz. Se utilizó TMS como referencia interna y se empleó como disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN  $^1\text{H}$ , se utilizan las abreviaturas: (s)

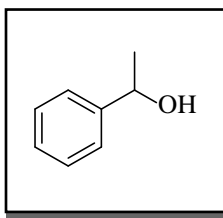


simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (ddd) doble de doble de doble, (dc) doble de cuarteto, (c) cuarteto, (q) quintuple y (m) multiplete.

Los cromatogramas de HPLC para los compuestos *rac-2*, (*S*)-*2*, *rac-5*, (*S*)-*5*, *rac-6*, (*S*)-*6*, *rac-7* y (*S*)-*7* se obtuvieron de un cromatógrafo de líquidos empleando las columnas quirales: CHIRACEL OD (250 x 4.6 mm, 10  $\mu$ m) y CHIRALCEL OJ (250 x 4.6 mm, 10  $\mu$ m).

### Procedimientos

**Alcohol  $\alpha$ -metilbencílico, *rac-2*.** En un matraz balón de 250 mL se colocaron 20 g (19.4 mL,

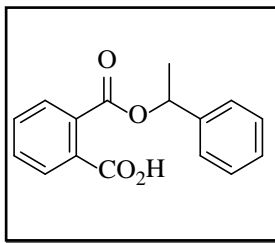


166.46 mmol) de acetofenona **1** (Esquema 16) con 80 mL de metanol. Por separado, en un vaso de precipitado de 250 mL se preparó una solución de hidróxido de sodio (4.15 g, 103.86 mmol) y borohidruro de sodio (6.3 g, 166.46 mmol) en 80 mL de agua. La segunda solución se adicionó por goteo a la primera en un lapso de 30 minutos y se mantuvo sobre un baño

de hielo y con agitación constante. Al finalizar la adición se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y se realizó CCF (Hexano-AcOEt 7:3 v/v, reveladores: UV y 2,4-dinitrofenilhidrazina) determinando la presencia de **1**. Se adicionó otro equivalente de borohidruro de sodio (6.3 g, 166.46 mmol) a la reacción y se mantuvo con agitación por 1 hora más. El término de la reacción se confirmó por CCF (hexano-AcOEt 7:3 v/v). Posteriormente, la reacción se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado (45 mL) y el metanol se eliminó de la mezcla bajo presión reducida, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x25 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad a vacío. Se obtuvieron 17.61 g del producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual se purificó por destilación a presión reducida en el Kugelrohr (78-82 °C a 1 mmHg). Se obtuvieron 16.41 g (81%) del producto deseado *rac-2* como un líquido incoloro,  $R_f = 0.62$  (hexano-AcOEt 7:3 v/v, reveladores: UV y KMnO<sub>4</sub>). IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3360 (-OH); 3029 (ArH); 2973, 2927, 2877 (R-H); 1949-1754 (comb. Ar monosustituido), 1077 (C-O, éster), 760, 699 (C-H Ar monosustituido).



**Ácido 2-((1-pheniletoxi)carbonil)benzoico, *rac*-3.** En un tubo de presión de 100 mL se

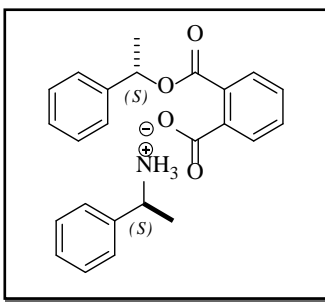


colocaron 6 g (40.51mmol) de anhídrido ftálico, 5.1 mL (42.25 mmol) de alcohol  $\alpha$ -metilbencílico **2** y 0.68 mL (20% mol, 8.45 mmol) de piridina, se calentó a 90 °C en un baño de aceite durante 1 hora. El curso de la reacción fue monitoreado por CCF (hexano-AcOEt 7:3 v/v con 2 gotas AcOH). Una vez terminada la reacción, se dejó enfriar el

tubo de reacción a 60-70 °C y se adicionó AcOEt (25 mL). El disolvente orgánico se colocó en un embudo de separación de 125 mL, luego se adicionó HCl 2N (20 mL). La fase acuosa ácida se extrajo con AcOEt (25 mL), las fases orgánicas se mezclaron y lavaron con HCl 2N (20 mL) y con agua (2x20 mL), secando con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y eliminando el disolvente en el rotavapor. Se obtuvo un aceite incoloro al cual se le adicionó 1 mL de benceno para inducir la cristalización al enfriar en el refrigerador durante toda la noche. El sólido formado se filtró al vacío y se lavó con hexano frío (15 mL). El producto deseado se secó en una estufa de vacío (40 °C) durante toda la noche. Se obtuvieron 10.54 g (96%) del producto deseado *rac*-**3** como un sólido blanco con un p.f. = 103-104 °C [Lit.<sup>12</sup> p. f. = 107-108 °C] y un  $R_f$  = 0.58 (hexano-AcOEt 7:3 v/v con 2 gotas de AcOH, revelador: UV). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.66 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.14 (c,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, CH), 7.24-7.28 (m, 1H, ArH, Ph), 7.32-7.36 (m, 2H, ArH, Ph), 7.40-7.42 (m, 2H, ArH, Ph), 7.54-7.61 (m, 2H, ArH), 7.68-7.71 (m, 1H, ArH), 7.87-7.90 (m, 1H, ArH), 9.55 (br, 1H, CO<sub>2</sub>H). RMN <sup>13</sup>C (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.7 (CH<sub>3</sub>), 74.2 (CH), 126.2 (2xArCH), 128.0 (ArCH), 128.5 (2xArCH), 128.9 (ArCH), 129.8 (ArCH), 130.1 (C<sub>ipso</sub>), 130.8 (ArCH), 132.1 (ArCH), 133.3 (C<sub>ipso</sub>), 141.0 (C<sub>ipso</sub>), 167.2 (C=O, éster), 172.2 (C=O, ácido). IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3058, 2977 (ArH); 2831, 2664 (R-H), 1721 (C=O, éster), 1691 (C=O, ácido carboxílico), 1600-1415 (comb. Ar); 1122 ( $\nu_{as}$ , C-O, éster), 1061 ( $\nu_s$ , C-O, éster); 755, 740 (comb. Ar orto-sustituido).



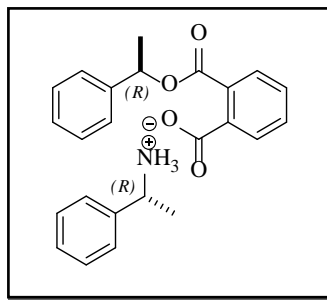
**(S)-2-((1-feniletoksi)carbonil)benzoato de (S)-1-feniletan-1-aminio, (S,S)-4.** En un vaso de



precipitado de 50 mL se colocaron 4 g (14.79 mmol) de ftalato ácido racémico **3**, el cual se disolvió en AcOEt (20 mL). Posteriormente, se adicionaron 0.94 mL (7.39 mmol) de (S)- $\alpha$ -metilbencilamina, agitando a temperatura ambiente hasta la aparición de un precipitado incoloro. En el vaso la mezcla de reacción se dejó en reposo durante toda la noche. El sólido formado

se filtró al vacío y se lavó con MTBE frío (3x5 mL) y se secó en una estufa de vacío (40 °C) durante 24 horas. Se obtuvieron 1.94 g (67%) de la sal quiral deseada (S,S)-**4** como un sólido incoloro, p. f. = 154-155 °C, [Lit.<sup>12</sup> p.f. = 156-157 °C].

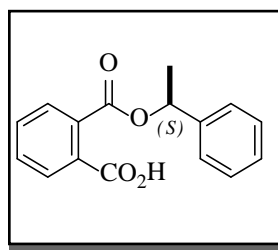
**(R)-2-((1-feniletoksi)carbonil)benzoato de (R)-1-feniletan-1-aminio, (R,R)-4.** En un vaso de



precipitado de 50 mL se colocaron 2.4 g (9.02 mmol) de ftalato ácido (se utilizó ftalato ácido enriquecido con el enantiómero (R) del procedimiento anterior), el cual se disolvió en AcOEt (10 mL). Posteriormente, se adicionaron 1.15 mL (9.027 mmol) de (R)- $\alpha$ -metilbencilamina, agitando a temperatura ambiente hasta la aparición de un precipitado incoloro. En el vaso la mezcla de

reacción se dejó en reposo durante toda la noche. El sólido formado se filtró al vacío y se lavó con MTBE frío (3x5 mL) y se secó en una estufa de vacío (40 °C) durante 24 horas. Se obtuvieron 2.55 g (72%) de la sal quiral deseada (R,R)-**4** como un sólido incoloro, p. f. = 139-141 °C.

**Ácido (S)-2-((1-feniletoksi)carbonil)benzoico, (S)-3.** En un vaso de precipitado de 100 mL se



hicieron reaccionar 14 g (35.76 mmol) de la sal (S,S)-**4** con HCl 2N (45 mL). La fase acuosa ácida se extrajo con AcOEt (2x25 mL), después las fases orgánicas se mezclaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtuvieron 9.6 g (98%) de ftalato ácido (S)-**3** como un

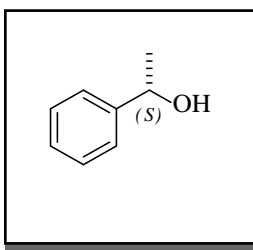


sólido incoloro, p. f. = 78-80 °C [Lit.<sup>12</sup>, p.f. = 107-108 °C para el compuesto racémico],  $R_f$  = 0.58 (hexano-AcOEt 7:3 v/v con 2 gotas de AcOH, revelador: UV).

### Recuperación de la (S)- $\alpha$ -metilbencilamina

El agente de resolución quiral (S)- $\alpha$ -metilbencilamina se recuperó de la fase acuosa ácida del compuesto (S)-**3**, la fase acuosa ácida se trató con NaHCO<sub>3</sub> hasta llegar a pH básico y se extrajo con AcOEt en un extractor continuo líquido-líquido durante 7 horas. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad a vacío. Se obtuvieron 3.82 g de crudo de la amina, la cual se destiló a presión reducida en el Kugelrohr a 65 °C y 1.5 mmHg, obteniendo 2.43 g de (S)- $\alpha$ -metilbencilamina como un líquido incoloro con un rendimiento de recobro del 56%.

**(S)-Alcohol  $\alpha$ -metilbencílico, (S)-2.** En un matraz balón de 100 mL se colocaron 9.5 g (5.15

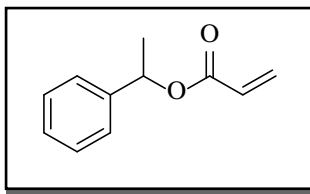


mmol) del ftalato ácido (S)-**3** y una solución de 2 equivalentes de hidróxido de potasio (4.64 g, 70.3 mmol) en 20 mL de agua, calentando a temperatura de reflujo durante 3 horas. El curso de la reacción se monitoreo por CCF (Hexano-AcOEt 7:3 v/v, reveladores: UV y verde de bromocresol). Se adicionó otro equivalente de hidróxido de potasio (2.3

g, 35.15 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo por 4 horas más. El término de la reacción se confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 7:3 v/v). Posteriormente, la fase acuosa básica se llevó a pH 8 con HCl concentrado, luego se extrajo con AcOEt (2x15 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad al vacío. El producto crudo se purificó por destilación en el Kugelrohr (82 °C, 1.2 mmHg). Se obtuvieron 3.3 g (77%) del alcohol quiral deseado (S)-**2** como un líquido incoloro con un 84% e.e.,  $R_f$  = 0.62 (hexano-AcOEt 7:3 v/v, reveladores: UV y KMnO<sub>4</sub>). HPLC:  $t_r$  = 7.14 minutos (enantiómero R, 8%),  $t_r$  = 8.37 minutos (enantiómero S, 92%).



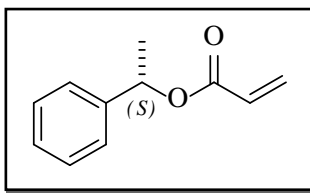
**Acrilato de 1-feniletilo, *rac*-5.** En un matraz balón de 100 mL se colocó 1 mL (8.28 mmol)



del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico *rac*-2 disuelto en 35 mL de THF seco y 1.73 mL (12.42 mmol) de trietilamina. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y posteriormente, con ayuda de un embudo de adición se adicionó gota a gota 1 mL (12.81 mmol) de

cloruro de acrililo. Al término de la adición, se retiró del baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El término de la reacción se confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 97:3 *v/v*). A la mezcla de reacción se le adicionaron 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (20 mL) y agua (20 mL), secando con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvo 1.16 g de producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual se purificó por destilación a presión reducida en el Kugelrohr (80 °C, 1.5 mmHg), de donde se obtuvieron 0.6 g (41%) del producto deseado *rac*-5 como un líquido incoloro,  $R_f = 0.52$  (Hexano-AcOEt 97:3 *v/v*, revelador: UV). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.58$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.82 (dd, <sup>2</sup> $J_{gem} = 1.5$  Hz, <sup>3</sup> $J_{cis} = 10.4$  Hz, 1H, CH<sub>X</sub>=), 5.96 (c, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 1H, CH), 6.15 (dd, <sup>3</sup> $J_{cis} = 10.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{trans} = 17.3$  Hz, 1H, =CH<sub>A</sub>), 6.42 (dd, <sup>2</sup> $J_{gem} = 1.5$  Hz, <sup>3</sup> $J_{trans} = 17.3$  Hz, 1H, CH<sub>M</sub>=), 7.26-7.31 (m, 1H, ArH), 7.32-7.39 (m, 4H, ArH). RMN <sup>13</sup>C (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.2$  (CH<sub>3</sub>), 72.4 (CH), 126.0 (2xArCH), 127.9 (ArCH), 128.5 (2xArCH), 128.7 (=CH), 130.7 (CH<sub>2</sub>=), 141.6 (C<sub>ipso</sub>), 165.4 (C=O). IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3067, 3035 (ArH); 2983, 2934 (R-H); 1725 (C=O, éster); 1636 (C=C, alqueno); 1192 ( $\nu_{as}$ , C-O, éster), 1064 ( $\nu_s$ , C-O, éster); 761, 699 (comb. Ar monosustituido).

**Acrilato de (*S*)-1-feniletilo, (*S*)-5.** En un matraz balón de 100 mL se colocó 1 mL (8.28



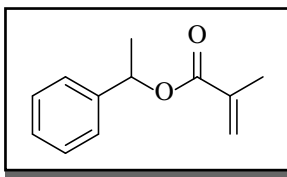
mmol) del alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico (*S*)-2 disuelto en 35 mL de THF seco y 2.31 mL (16.56 mmol) de trietilamina. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y posteriormente, con ayuda de un embudo de adición se adicionó gota a gota 1.38 mL (17.08

mmol) de cloruro de acrililo. Al término de la adición, se retiró del baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El término de la reacción se confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 97:3 *v/v*, revelador: UV). A la mezcla de reacción se le



adicionaron 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (20 mL) y agua (20 mL), secando con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 0.8 g del producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual se purificó por CC (Hexano-AcOEt 99.5:0.5 v/v). Se obtuvieron 586 mg (40%) del producto deseado (*S*)-**5** como un líquido incoloro con 86% e.e.,  $R_f = 0.52$  (Hex-AcOEt 97:3 v/v). HPLC:  $t_r = 12.96$  minutos (enantiómero *R*, 7%),  $t_r = 20.80$  minutos (enantiómero *S*, 93%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.58$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.82 (dd, <sup>2</sup> $J_{gem} = 1.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{cis} = 10.5$  Hz, 1H, CH<sub>X</sub>=), 5.96 (c, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 1H, \*CH), 6.15 (dd, <sup>3</sup> $J_{cis} = 10.4$  Hz, <sup>3</sup> $J_{trans} = 17.3$  Hz, 1H, =CH<sub>A</sub>), 6.42 (dd, <sup>2</sup> $J_{gem} = 1.5$  Hz, <sup>3</sup> $J_{trans} = 17.3$  Hz, 1H, =CH<sub>M</sub>), 7.26-7.31 (m, 1H, ArH), 7.32-7.39 (m, 4H, ArH). RMN <sup>13</sup>C (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.2$  (CH<sub>3</sub>), 72.4 (\*CH), 126.1 (2xArCH), 127.9 (ArCH), 128.5 (2xArCH), 128.8 (=CH), 130.7 (CH<sub>2</sub>=), 141.6 (C<sub>ipso</sub>), 165.5 (C=O).

**Metacrilato de 1-feniletilo, *rac*-6.** En un tubo de ensayo de 30 mL con rosca se colocó 1 mL



(8.28 mmol) del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico *rac*-**2**, 1.31 mL (8.81 mmol) de anhídrido metacrílico y 1.28 mL (9.11 mmol) de trietilamina. La reacción se calentó a 60 °C durante 15 horas con agitación constante. El término de la reacción se confirmó por CCF

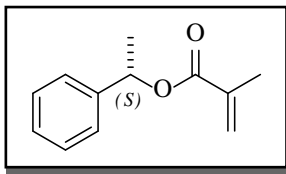
(Hexano-AcOEt 97:3 v/v, revelador: UV). A la mezcla de reacción se le adicionó agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (2x15 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (15 mL), luego con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (10 mL) y finalmente con agua (20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1.67 g del producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual se purificó por CC (Hexano-AcOEt 99:1 v/v). Se obtuvieron 0.93 g (60%) del producto deseado *rac*-**6** como un líquido incoloro,  $R_f = 0.56$  (Hex-AcOEt 97:3 v/v). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.58$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH), 1.96 (dd, <sup>4</sup> $J_{transoide} = 1.0$  Hz, <sup>4</sup> $J_{cisoide} = 1.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>C=), 5.57 (q, <sup>2</sup> $J_{gem} = 4J_{cisoide} = 1.6$  Hz, 1H, =CH), 5.96 (c, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 1H, \*CH), 6.16 (dc, <sup>2</sup> $J_{gem} = 1.7$  Hz, <sup>4</sup> $J_{transoide} = 0.9$  Hz, 1H, =CH), 7.27-7.31 (m, 1H, ArH), 7.33-7.40 (m, 4H, ArH). RMN <sup>13</sup>C (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.3$  (CH<sub>3</sub>C=), 22.4 (CH<sub>3</sub>CH), 72.5 (\*CH), 125.4 (=CH<sub>2</sub>), 125.9 (2xArCH), 127.7 (ArCH), 128.5 (2xArCH), 136.6 (C=), 141.9 (C<sub>ipso</sub>), 166.6 (C=O). IR (ATR)





$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3034 (ArH); 2982, 2930 (R-H); 1716 (C=O, éster); 1637 (C=C, alqueno); 1164 ( $\nu_{\text{as}}$ , C-O, éster), 1064 ( $\nu_{\text{s}}$ , C-O, éster); 760, 698 (comb. Ar monosustituido).

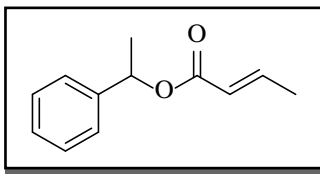
**Metacrilato de (S)-1-feniletilo, (S)-6.** En un tubo de ensayo de 30 mL con rosca se colocó 1



mL (8.28 mmol) del alcohol (S)- $\alpha$ -metilbencílico (S)-2, 1.31 mL (8.81 mmol) de anhídrido metacrílico y 1.3 mL (9.11 mmol) de trietilamina. La reacción se calentó a 60 °C durante 15 horas con agitación constante. El término de la reacción se confirmó por CCF

(Hexano-AcOEt 97:3  $v/v$ , revelador: UV). A la mezcla de reacción se le adicionó agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (2x15 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (15 mL), luego con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 10% (10 mL) y finalmente con agua (20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío. Se obtuvieron 1.59 g del producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual se purificó por CC (Hexano-AcOEt 99:1  $v/v$ ). Se obtuvieron 1.02 g (65%) del éster quiral (S)-6 como un líquido incoloro con 86% e.e.,  $R_f = 0.56$  (Hex-AcOEt 97:3  $v/v$ ). HPLC:  $t_r = 8.08$  minutos (enantiómero R, 7%),  $t_r = 9.54$  minutos (enantiómero S, 93%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.57$  (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.95 (dd,  $^4J_{\text{transoide}} = 1.0$  Hz,  $^4J_{\text{cisoide}} = 1.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ ), 5.56 (q,  $^2J_{\text{gem}} = ^4J_{\text{cisoide}} = 1.6$  Hz, 1H, =CH), 5.94 (c,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H, \*CH), 6.15 (dc,  $^4J_{\text{transoide}} = 0.9$  Hz,  $^4J_{\text{cisoide}} = 1.8$  Hz, 1H, =CH), 7.26-7.30 (m, 1H, ArH), 7.32-7.39 (m, 4H, ArH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.3$  ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 72.5 (\*CH), 125.4 (=CH $_2$ ), 125.9 (2xArCH), 127.8 (ArCH), 128.5 (2xArCH), 136.6 (C=), 141.9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 166.6 (C=O).

**(E)-But-2-enoato de 1-feniletilo, rac-7.** En un matraz balón de 100 mL se colocó 1 mL (8.28



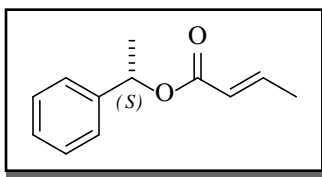
mmol) del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico *rac*-2 disuelto en 35 mL de THF seco, luego se adicionaron 1.47 mL (18.22 mmol) de piridina y el matraz de reacción se colocó sobre un baño de hielo. Posteriormente, con ayuda de un embudo de adición se adicionó

gota a gota 1.76 mL (18.4 mmol) de cloruro de crotonoilo. Al finalizar la adición se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. El término de la reacción se confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 97:3  $v/v$ , revelador: UV). A la mezcla de reacción se le adicionó agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). La fase orgánica se



lavó con HCl 2N (20 mL) y agua (20 mL), luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad a vacío. Se obtuvieron 1.98 g del producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual fue purificado por CC (Hexano-AcOEt 99.5:0.5 v/v). Se obtuvieron 412 mg de producto puro y 627 mg de producto impuro, los cuales se purificaron una vez más obteniendo 459 mg de producto puro, dando un total de 871 mg (56%) del producto deseado *rac-7* como un líquido ligeramente amarillo.,  $R_f = 0.5$  (Hexano-AcOEt 97:3 v/v). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.56$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.87 (dd, <sup>4</sup> $J_{\text{cisoid}} = 1.7$  Hz, <sup>3</sup> $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH=), 5.88 (dc, <sup>4</sup> $J_{\text{cisoid}} = 1.7$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{trans}} = 15.5$  Hz, 1H, =CH), 5.95 (c, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 1H, CH), 7.00 (dc, <sup>3</sup> $J = 6.9$  Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{trans}} = 15.5$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH=), 7.26-7.30 (m, 1H, ArH), 7.32-7.39 (m, 4H, ArH). RMN <sup>13</sup>C (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 17.9 (CH<sub>3</sub>CH=), 22.2 (CH<sub>3</sub>CH), 71.9 (CH<sub>3</sub>CH), 122.9 (=CH), 126.0 (2xArCH), 127.7 (ArCH), 128.4 (2xArCH), 141.9 (C<sub>ipso</sub>), 144.7 (CH<sub>3</sub>CH=), 165.7 (C=O). IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3034 (ArH); 2981, 2934, 2871 (R-H), 1721 (C=O, éster); 1659 (C=C, alqueno); 1184 ( $\nu_{\text{as}}$ , C-O, éster), 1065 ( $\nu_{\text{s}}$ , C-O, éster); 761, 699 (comb. Ar monosustituido).

**(E)-But-2-enoato de (S)-1-feniletilo, (S)-7.** En un matraz balón de 100 mL se colocaron 1mL



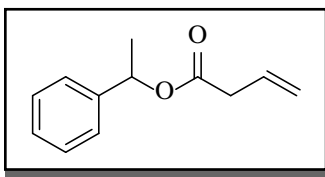
(8.28 mmol) de alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico (*S*)-**2** disuelto en 35 mL de THF seco, luego se adicionaron 1.47 mL (18.22 mmol) de piridina y el matraz de reacción se colocó sobre un baño de hielo.

Posteriormente, con ayuda de un embudo de adición se adicionó gota a gota 1.76 mL (18.4 mmol) de cloruro de crotonoilo. Al finalizar la adición se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El término de la reacción se confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 97:3 v/v, revelador: UV). Se adicionó agua (20 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (20 mL) y agua (20 mL), luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad a vacío. Se obtuvieron 2.03 g de producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual fue purificado por CC (Hexano-AcOEt 99.7:0.3 v/v), obteniendo 319 mg de producto puro y 608 mg de producto impuro, el cual se purificó una vez más por CC. Se obtuvieron 450 mg de producto puro, dando un total de 769 mg (49%) del éster quiral (*S*)-**7** como un líquido ligeramente amarillo con un 88% e.e.  $R_f = 0.5$  (Hex-AcOEt 97:3 v/v). HPLC:  $t_r = 15.88$  minutos (enantiómero *R*, 6%),  $t_r = 26.0$  minutos (enantiómero *S*, 94%).



RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.55 (d,  $^3J$  = 6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -\*CH), 1.87 (dd,  $^4J_{\text{cisoid}} = 1.7$  Hz,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ), 5.88 (dc,  $^4J_{\text{cisoid}} = 1.7$  Hz,  $^3J_{\text{trans}} = 15.5$  Hz, 1H, =CH), 5.94 (c,  $^3J$  = 6.6 Hz, 1H, \*CH), 6.99 (dc,  $^3J$  = 6.9 Hz,  $^3J_{\text{trans}} = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ), 7.25-7.29 (m, 1H, ArH), 7.31-7.38 (m, 4H, ArH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ -\*CH), 71.9 (\*CH), 122.9 (=CH), 126.0 (2xArCH), 127.7 (ArCH), 128.4 (2xArCH), 141.9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 144.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ), 165.7 (C=O). Se obtuvieron 11 mg (0.7%) del éster  $\beta,\gamma$ -insaturado (S)-**8**,  $R_f$  = 0.55 (Hexano-AcOEt 97:3 v/v).

**But-3-enoato de 1-feniletilo, rac-8.** En un matraz balón de 100 mL se colocó 1 mL (8.28



mmol) de alcohol  $\alpha$ -metilbencílico *rac*-2 disuelto en 35 mL de THF seco, luego se adicionaron 2.31 mL (16.56 mmol) de trietilamina y el matraz de reacción se colocó sobre un baño de hielo. Posteriormente, con ayuda de un embudo de adición se

adicionó gota a gota 0.88 mL (8.28 mmol) de cloruro de crotonoilo. Al finalizar la adición se retiró el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El término de la reacción se confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 97:3 v/v, revelador: UV). Se adicionó agua (20 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (20 mL) y agua (20 mL), luego se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad a vacío. El producto crudo se purificó por CC (Hexano-AcOEt 99.5:0.5  $\rightarrow$  99:1 v/v). Se obtuvieron 1.45 g (92%) del producto *rac*-**8** como un líquido ligeramente amarillo con un  $R_f$  = 0.55 (Hexano-AcOEt 97:3 v/v). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.54 (d,  $^3J$  = 6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 (ddd,  $^4J_{\text{transoid}} = 1.3$  Hz,  $^4J_{\text{cisoid}} = 2.5$  Hz,  $^3J$  = 6.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.12-5.15 (m, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 5.16-5.18 (m, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 5.90 (c,  $^3J$  = 6.7 Hz, 1H, CH), 5.90-5.98 (m, 1H, CH=), 7.26-7.30 (m, 1H, ArH), 7.31-7.35 (m, 4H, ArH). RMN  $^{13}\text{C}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 72.5 (\*CH), 118.5 (= $\text{CH}_2$ ), 126.0 (2xArCH), 127.8 (ArCH), 128.5 (2xArCH), 130.2 (CH=), 141.5 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 170.7 (C=O). IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3085, 3034 (ArH); 2983, 2933 (R-H); 1736 (C=O, éster); 1642 (C=C, alqueno); 1171 ( $\nu_{\text{as}}$ , C-O éster), 1064 ( $\nu_{\text{s}}$ , C-O, éster); 761, 699 (comb. Ar monosustituido).



---

---

## *CONCLUSIONES*



## Conclusiones

Se logró obtener el alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico (*S*)-**2** con un 84% e.e. a partir de una resolución cinética empleando (*S*)- $\alpha$ -metilbencilamina como agente de resolución. Por otro lado, la síntesis de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados racémicos *rac*-**5**, *rac*-**6** y *rac*-**7**, nos permitió optimizar las condiciones de reacción, las cuales fueron empleadas para la síntesis de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados deseados (*S*)-**5**, (*S*)-**6** y (*S*)-**7**, obtenidos en 40%, 65% y 49%, respectivamente y con excesos enantioméricos del 86% al 88%.

Los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados quirales obtenidos en este trabajo, se caracterizaron por infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear. El análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , nos permitió comprobar el acoplamiento alílico presente en los ésteres (*S*)-**6** y (*S*)-**7**.



---

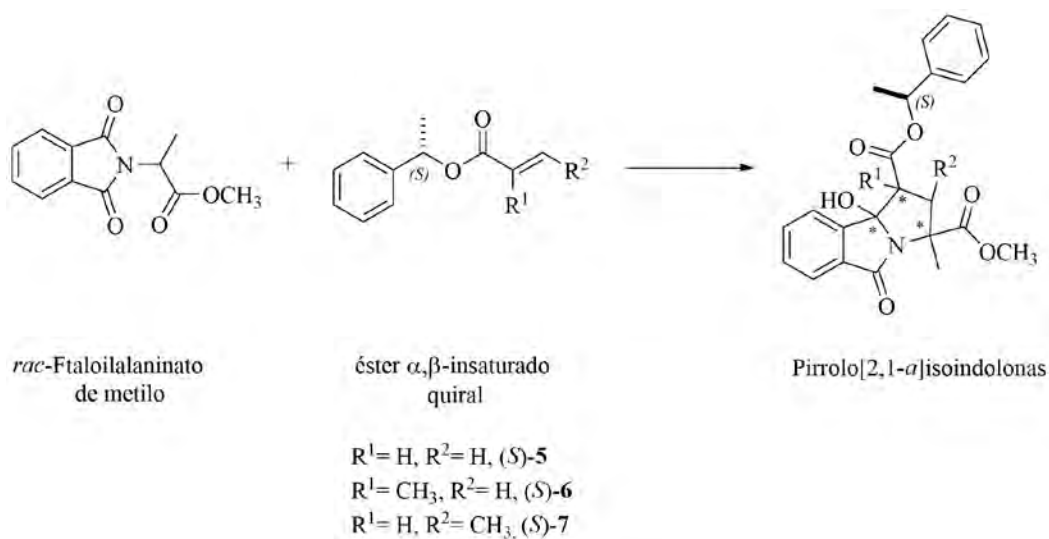
---

***PERSPECTIVAS***



## Perspectivas

Los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados quirales (*S*)-**5**, (*S*)-**6** y (*S*)-**7** que fueron obtenidos en este trabajo serán utilizados en una reacción dominó para la síntesis de pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-onas en nuestro laboratorio. Es importante mencionar que en este proceso dominó dos nuevos enlaces y tres centros estereogénicos son formados en un sólo paso con una alta diastereoselectividad. Lo que se pretende al usar los ésteres quirales es desarrollar un proceso dominó tanto diastereoselectivo como enantioselectivo.





---

---

***BIBLIOGRAFÍA***





---

**Bibliografía**

1. Rice, R. E. *J. Chem. Educ.* **1967**, *44*, 565-568.
2. Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 47-62.
3. Marasco, C. *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 114.
4. a) Truitt, T.; Witko, J.; Halpern, M. *Chest* **2003**, *123*, 128-135. b) Crater, G. D. *Chest* **2003**, *124*, 1175. c) Hendeles, L.; Hartzema, A. *Chest* **2003**, *124*, 1176.
5. Theodoridis, G.; Konsta, G.; Bagia, C. *J. Chromatogr. B* **2004**, *804*, 43-51.
6. Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*; Juaristi, E., Editor; John Wiley & Sons: NY, United States, **1991**.
7. Rouhi, M. *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 122-123.
8. Siedlecka, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6331-6363.
9. Jacques, J.; Collet, A. Formation and separation of diastereomers. En *Enantiomers, Racemates and Resolutions*; Jacques, J.; Collet, A., Eds.; John Wiley & Sons: New York, United States, **1981**; pp. 251-403.
10. Juaristi, E.; Escalante, J.; León-Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 715-740.
11. Bandala, Y.; Juaristi, E. *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 65-78.
12. Reyes, A.; Juarsiti, E. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1053-1058.
13. Avila-Ortiz, G. C.; Reyes-Rangel, G.; Juaristi E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8372-8381.
14. Melgar-Fernández, R.; González-Olvera, R.; Vargas-Caporali, J.; Pérez-Isidoro, R.; Juaristi, E. *Arkivoc* **2010**, (viii), 55-75.
15. Trung, T. Q.; Kim, J. M.; Kim, K. H. *Arch. Pharm. Res.* **2006**, *29*, 108-111.
16. Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3779-3790.
17. Li, J. J. *Name Reactions: A collection of detailed mechanisms and synthetic applications*; Li, J. J., Editor; 5<sup>th</sup> Edition Springer: Cham, Switzerland **2014**; pp. 252.
18. Hardy, J. P.; Kerrin, S.L.; Manatt S. L. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4196-4200.
19. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Kürti, L.; Czakó, B., Eds.; Elsevier: CA, United States, **2005**; pp. 398-399.



20. Einhorn, A. and Hollandt, F. *Ann.* **1898**, *301*, 95-115.
21. Wang, Z. Einhorn Acylation. En *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wang, Z., Editor; John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, United States, **2010**; Vol. 1, pp. 967-970.
22. Bandala, Y.; Aviña, J.; González, T.; Rivero, A. I.; Juaristi, E. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *20*, 349-358.
23. Casao-Escudero, M.; Juaristi E. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1714-1722.
24. Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2006**.
25. Chapman, C. J.; Frost, C. G. *Synthesis*, **2007**, *1*, 1-21.
26. Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581.
27. Chandaa, T.; Zhao, J. C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2-79.
28. Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2006**; pp. 7-9.
29. Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. Anion Domino Reactions. En *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2006**; pp. 48-194.
30. Yagi, K.; Turitani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3111-3114.
31. Ramírez-Morales, T. Síntesis de pirroloisindolonas como agentes antitumorales. Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, **2015**.
32. Reyes, A.; Regla, I.; Fragoso, M. C.; Vallejo, L. A.; Demare, P.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Ramírez, Y.; Juaristi, E.; Tamariz, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11187-11202.
33. Alfaro Ramírez, M. Síntesis de ( $\pm$ )-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida (PD2) y su evaluación de su actividad nootrópica en presencia y ausencia de carbamacepina. Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, **2007**.
34. Reyes, A.; Huerta, L.; Alfaro, M.; Navarrete, A. *Chem. Biodivers.* **2010**, *7*, 2718-2726.
35. Kanamitsu, N.; Osaki, T.; Itsuji, Y.; Yoshimura, M.; Tsujimoto, H.; Soga, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1682-1688.



36. Guillaumel, J.; Léonce, S.; Pierré, A.; Renard, P.; Pfeiffer, B.; Arimondo, P. B.; Monneret, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 379-386.
37. Ouach, A.; Boulahjar, R.; Vala, C.; Bourg, S.; Bonnet, P.; Guguen-Guillouzo, C.; Ravache, M.; Le-Guevel, R.; Lozach, O.; Lazar, S.; Troin, Y.; Meijer, L.; Ruchaud, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *115*, 311-325.
38. Luci, D. K.; Lawson, E. C.; Ghosh, S.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4958-4961.
39. Olivares-Romo, J. L.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9992-9998.
40. Soriano-Moro, J. G.; Percino, J.; Chapela, V. M.; Cerón, M.; Castro, M. E. *J. Mater. Sci. Res.* **2012**, *1*, 96-105.
41. a) Ozeki, T.; Kusaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1995-1998. b) Ozeki, T.; Kusaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *40*, 1132-1239. c) Ozeki, T.; Kusaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2686-2688.
42. Lewis, F. D.; Howard, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3016-3023.
43. Shih, K. C.; Angelici, R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7784-7792.
44. Davies, S. G.; Lee, J. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6382-6403.
45. a) Braunkmüller, S.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2110-2118. b) Kapferer, T. S.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2119-2133.
46. Friebolin, H. The physical basis of NMR spectroscopy. En *Basic one-and two-dimensional NMR spectroscopy*, 3<sup>rd</sup> ed.; Friebolin, H. Editor; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**; pp.1-41.
47. Friebolin, H. Indirect spin-spin coupling. En *Basic one-and two-dimensional NMR spectroscopy*, 3<sup>rd</sup> ed.; Friebolin, H. Editor; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**; pp.85-109.
48. Ariza-Castolo, A. A.; Bakhmutov, V.; Contreras-Theurel, R.; Farfán-García, N.; Flores-Parra, A.; Gordillo-Román, B.; Juaristi-Cossio, E.; Paz-Sandoval, A.; Rosales-Hoz, M. de J.; Santillán-Baca, R. L. Ejemplos prácticos del uso de la Resonancia Magnética Nuclear en la química; Ariza-Castolo, A., Flores-Parra, A., Paz-Sandoval, A. Eds.; Edit. Cinvestav: México D. F. **2006**.
49. Barfield, M.; Chakabarti, B. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 757-778.



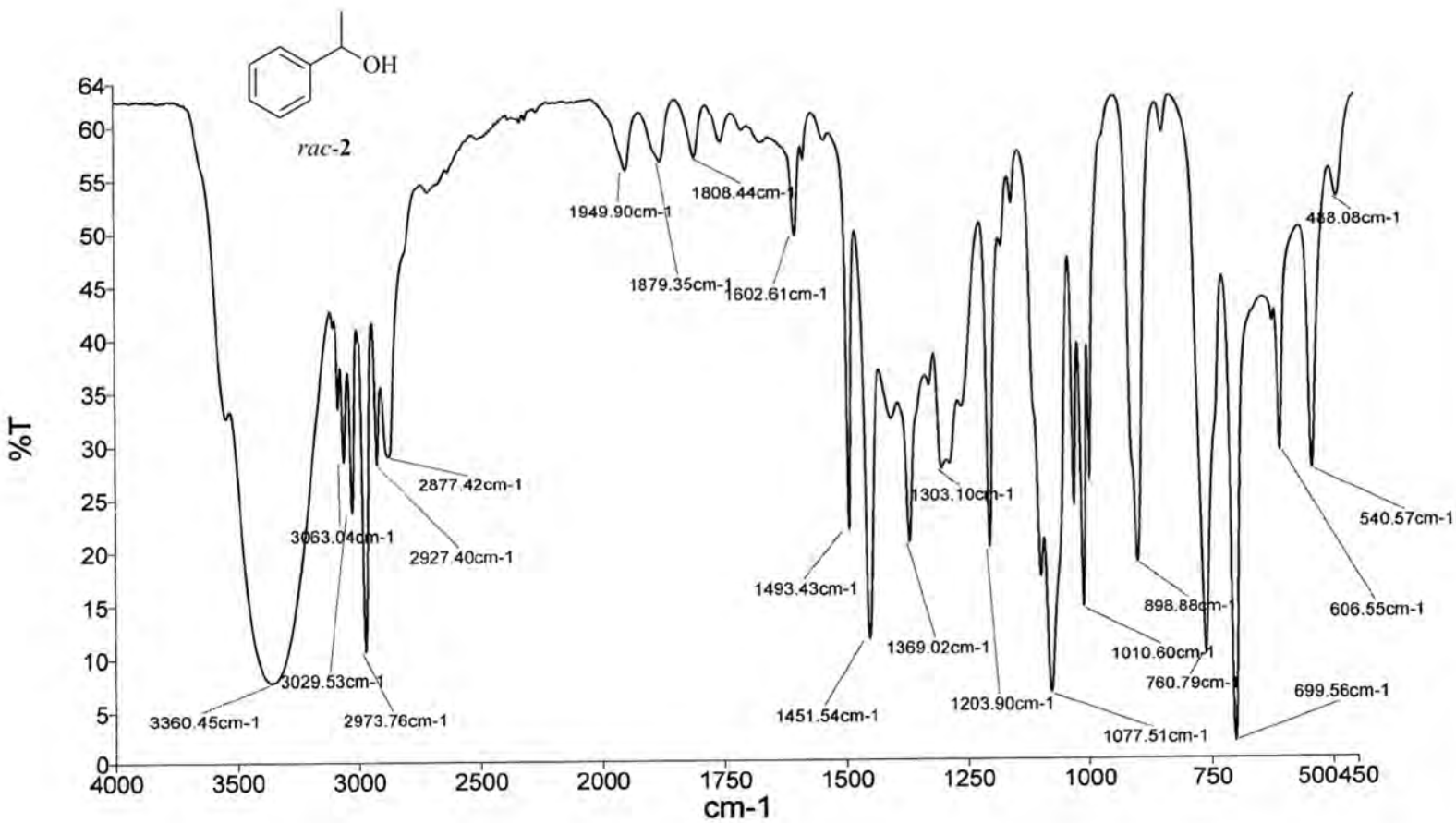
50. Barfield, M.; Spear, R.J.; Sternhell, S. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 593-624.
51. Newsoroff, G. P.; Sternhell, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 6117-6122.
52. Spear, R. J.; Sternhell, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1487-1490.
53. Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, 53, 139-142.
54. Pretsch, E; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.; Herrera-Fernández, A.; Martínez-Álvarez R. *Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos*, Springer-Verlag Ibérica, Barcelona **1998**.
55. Chênevert, R.; Pelchat, N.; Morin, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1191-1196.



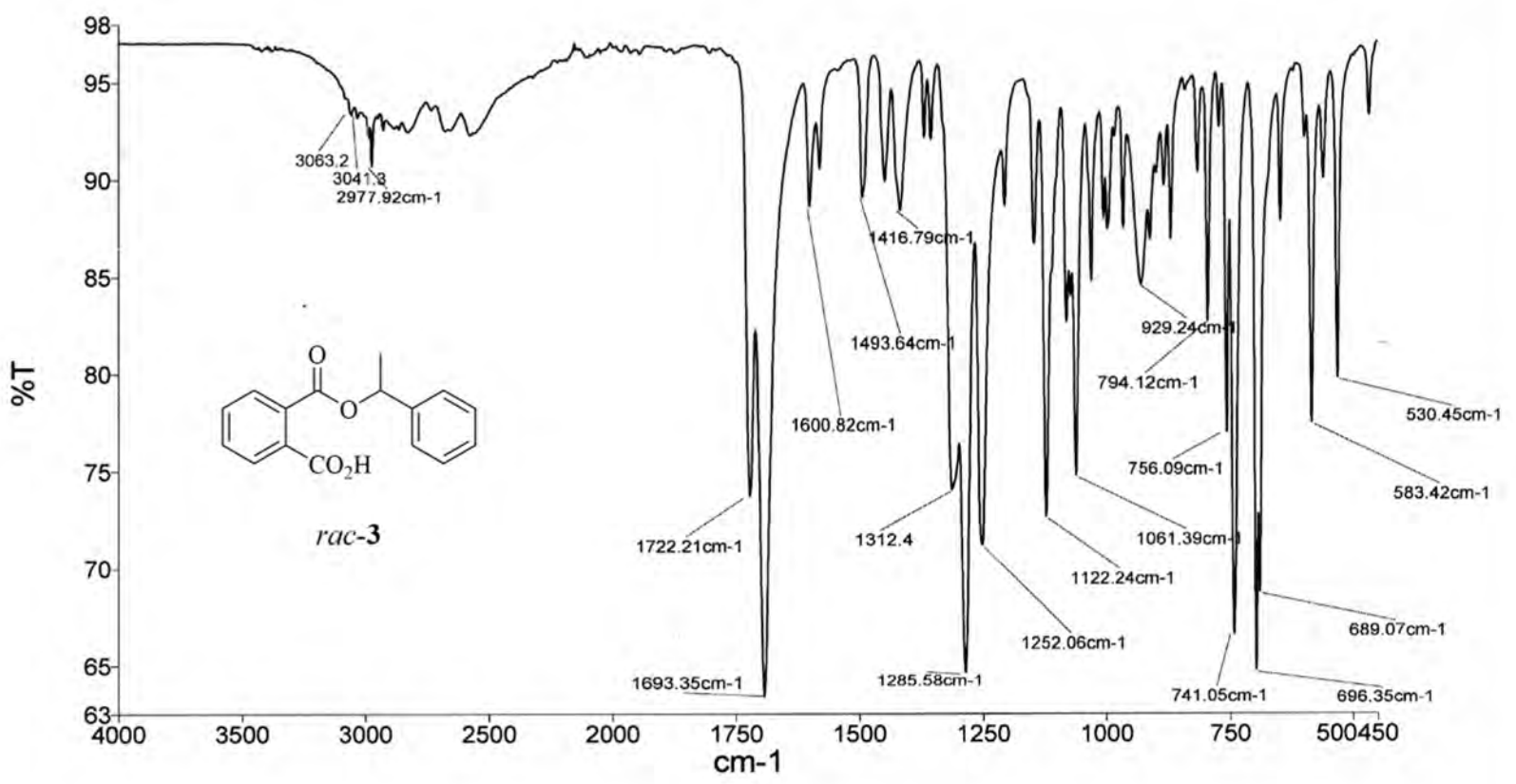
---

---

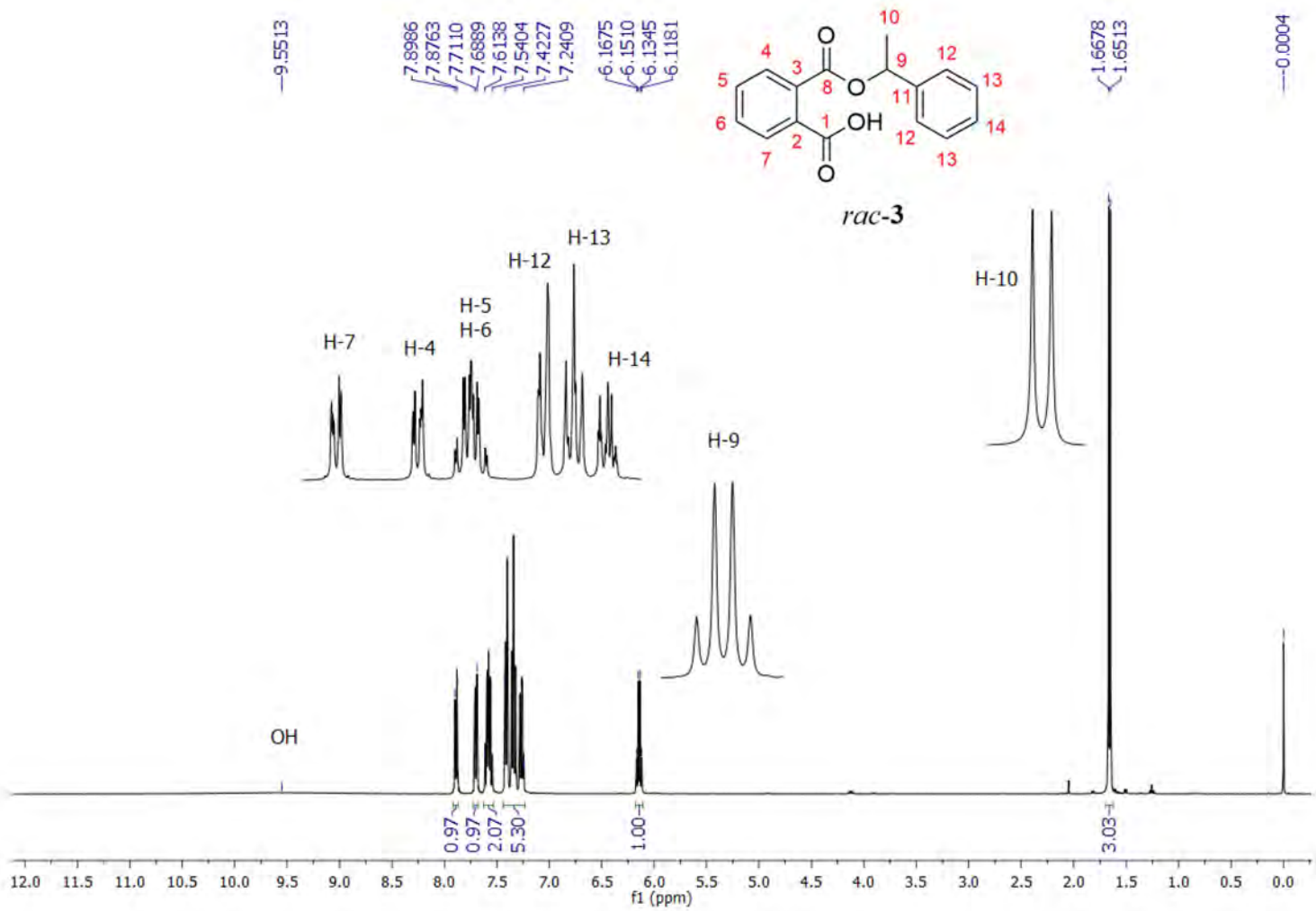
***ANEXO 1***  
***ESPECTROS DE IR Y RMN***



Espectro 1. Espectro de IR para el alcohol  $\alpha$ -metilbencénico, *rac-2*.

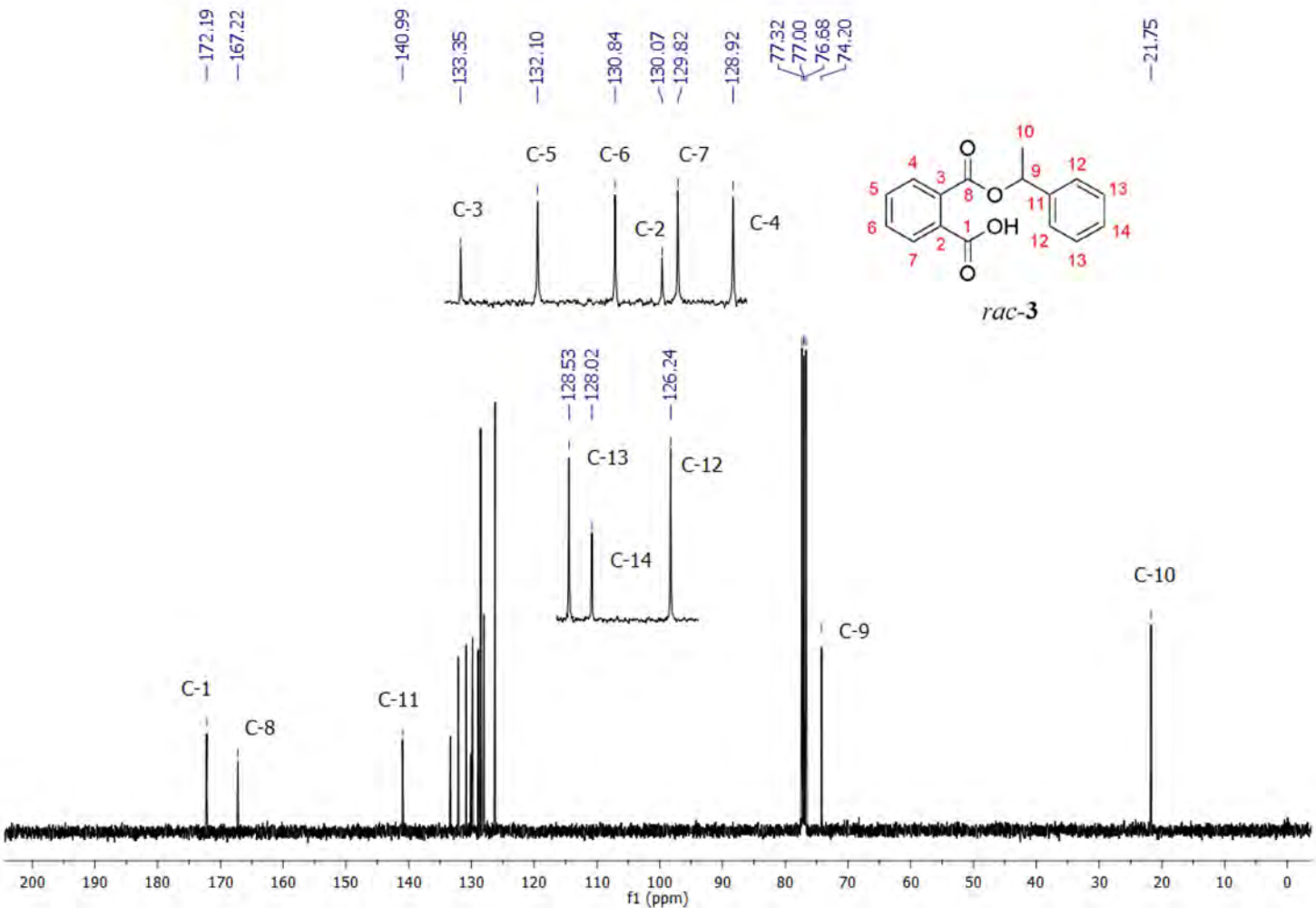


Espectro 2. Espectro de IR para el ácido 2-((1-pheniletoxi)carbonil)benzoico, *rac-3*.

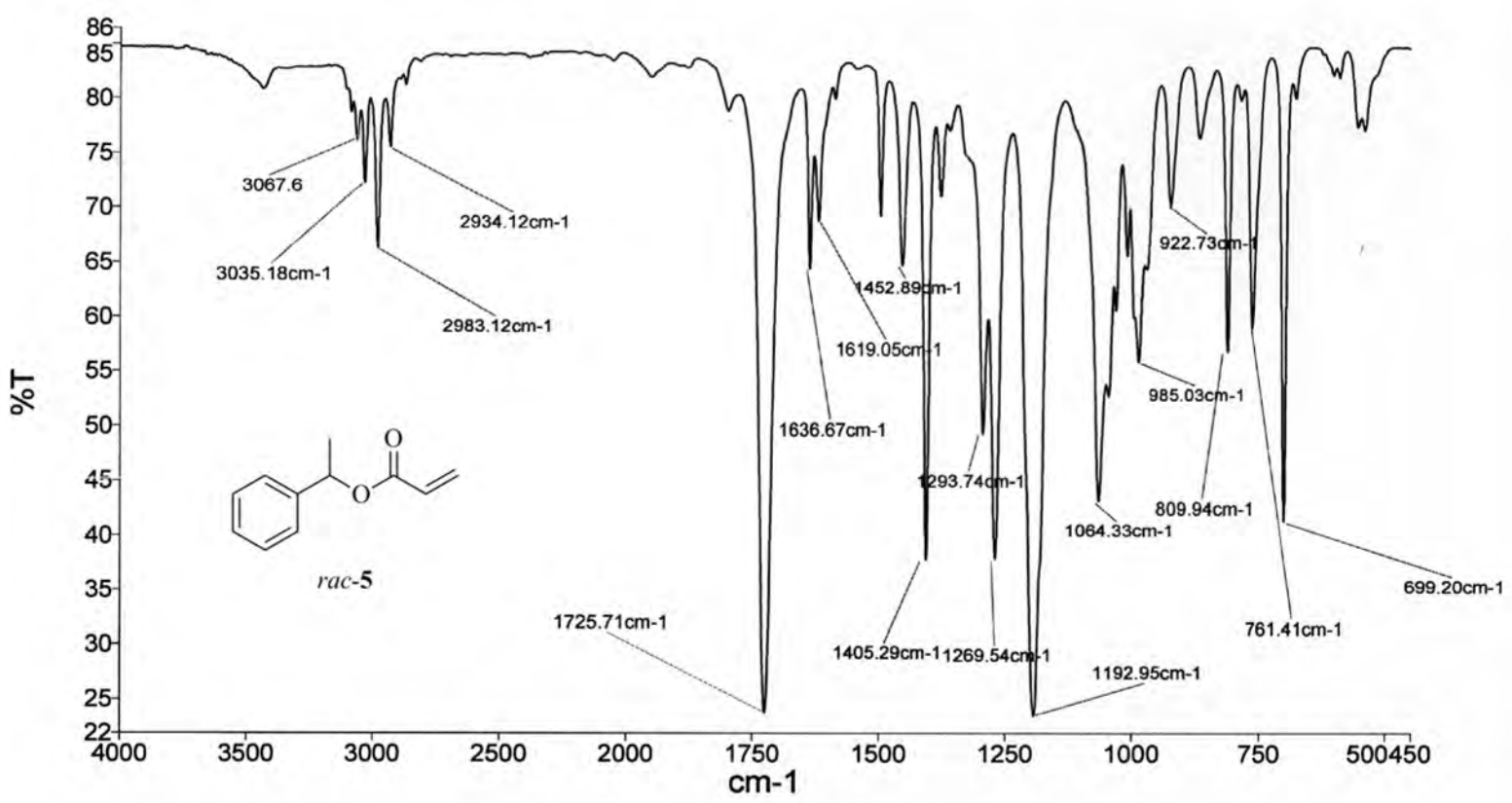


**Espectro 3.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H para el ácido 2-((1-feniletóxi)carbonil)benzoico, *rac-3*.



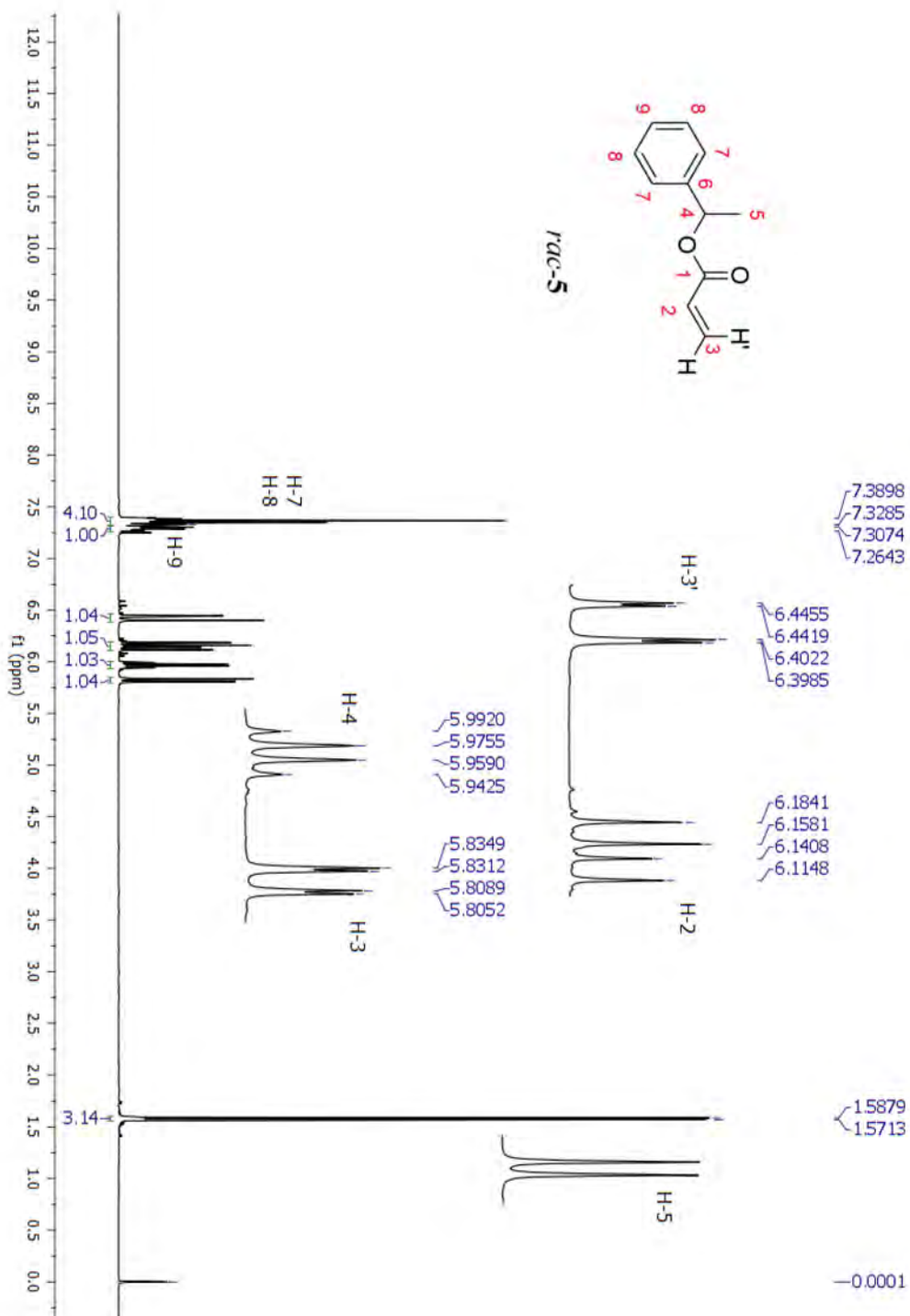


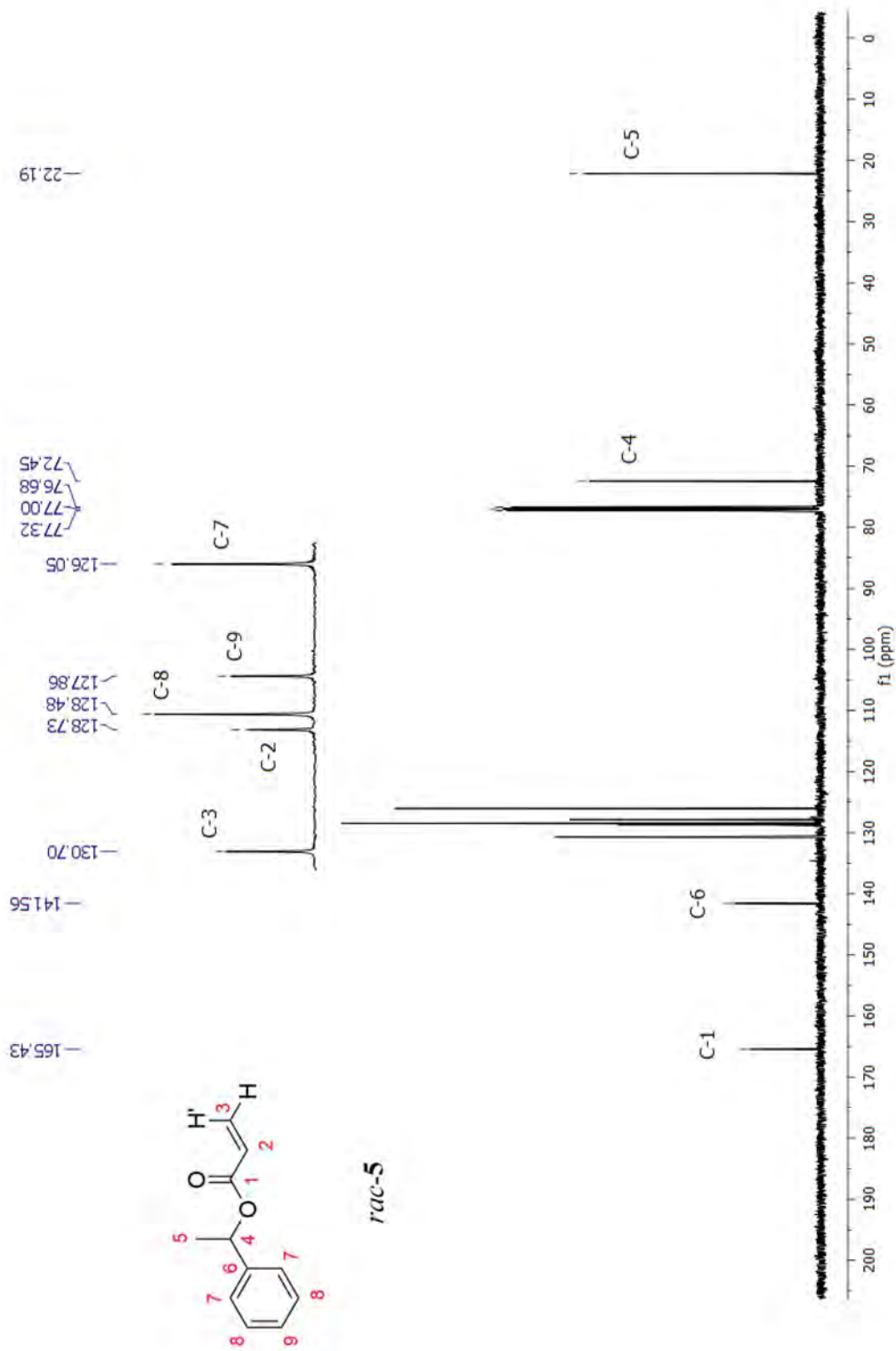
**Espectro 4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el ácido 2-((1-feniletoksi)carbonil)benzoico, *rac-3*.



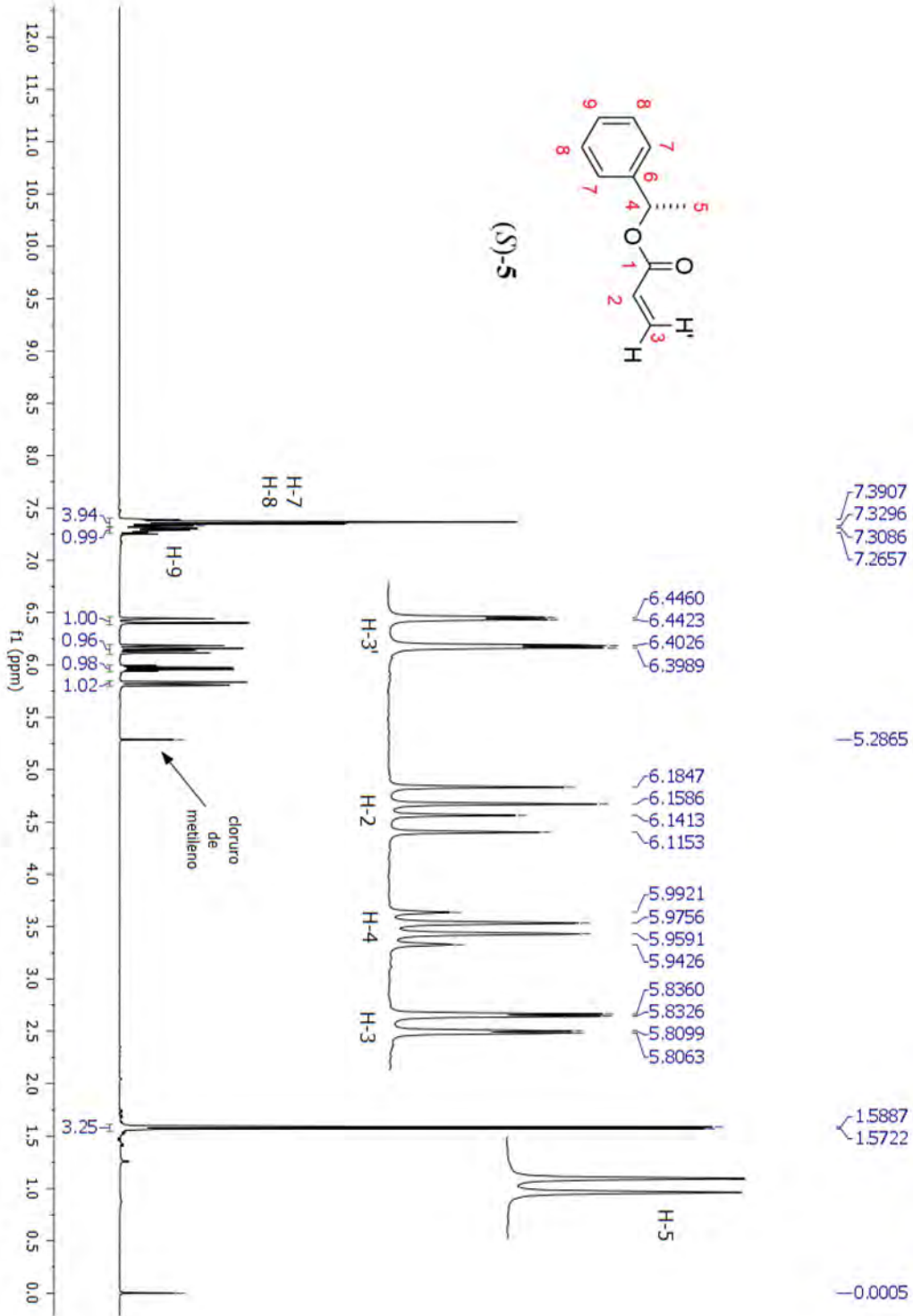
Espectro 5. Espectro de IR para el acrilato de 1-feniletilo, *rac-5*.

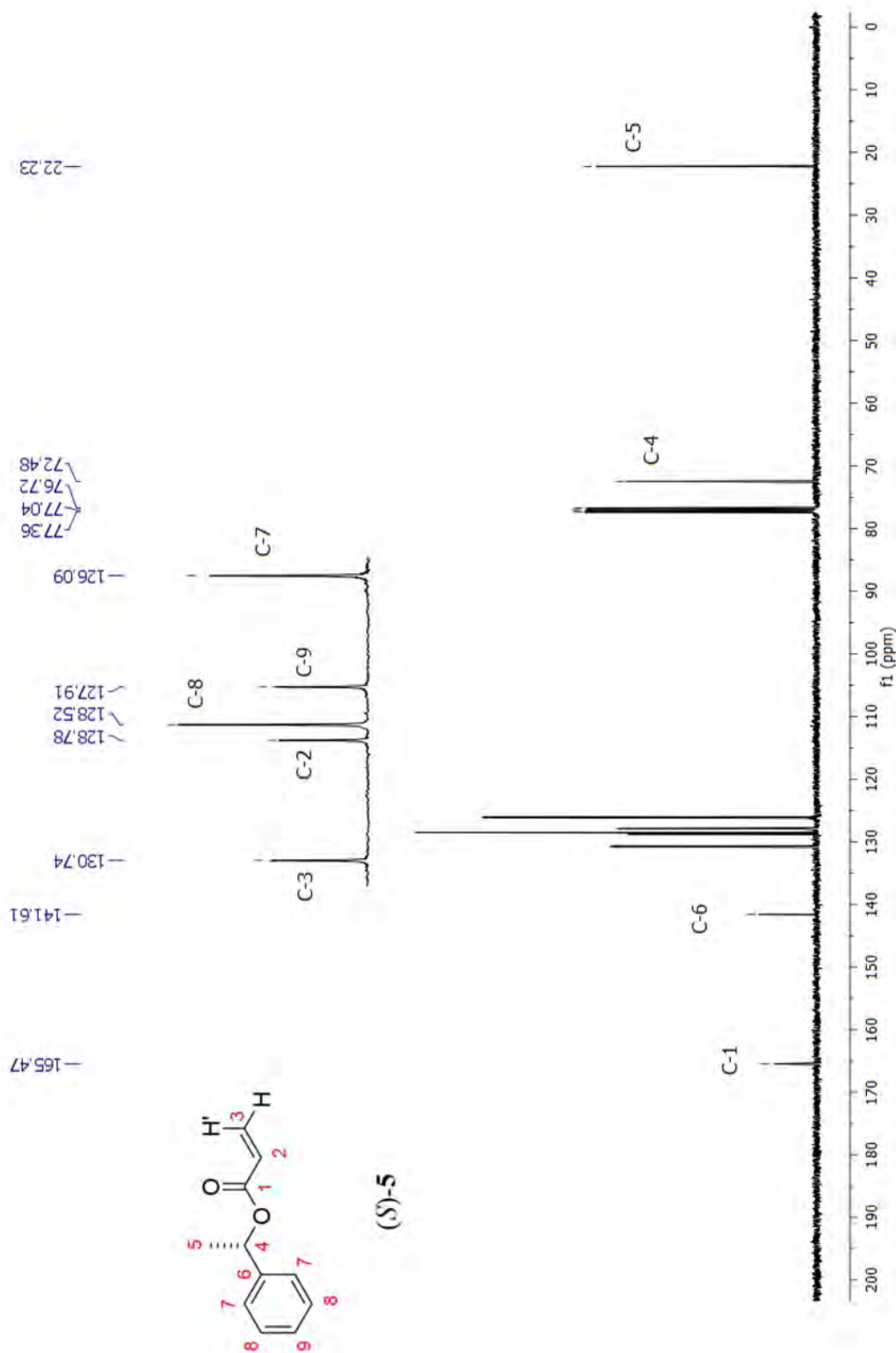
**Espectro 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el acrilato de 1-feniletilo, *rac*-5.



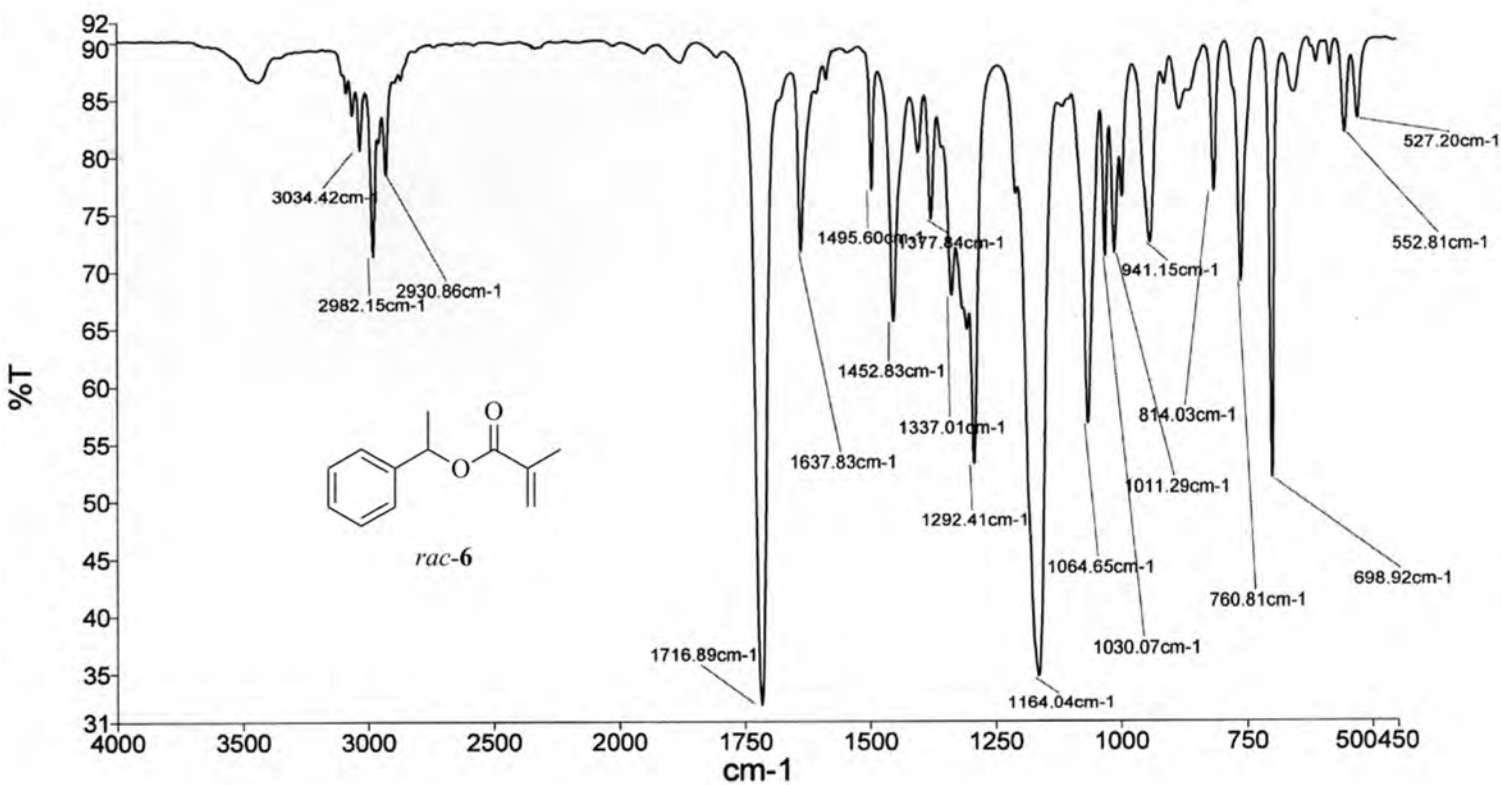


**Espectro 7.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el acrilato de 1-feniletilo, *rac-5*.

**Espectro 8.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H para el acrilato de (S)-1-feniletilo, (S)-5.

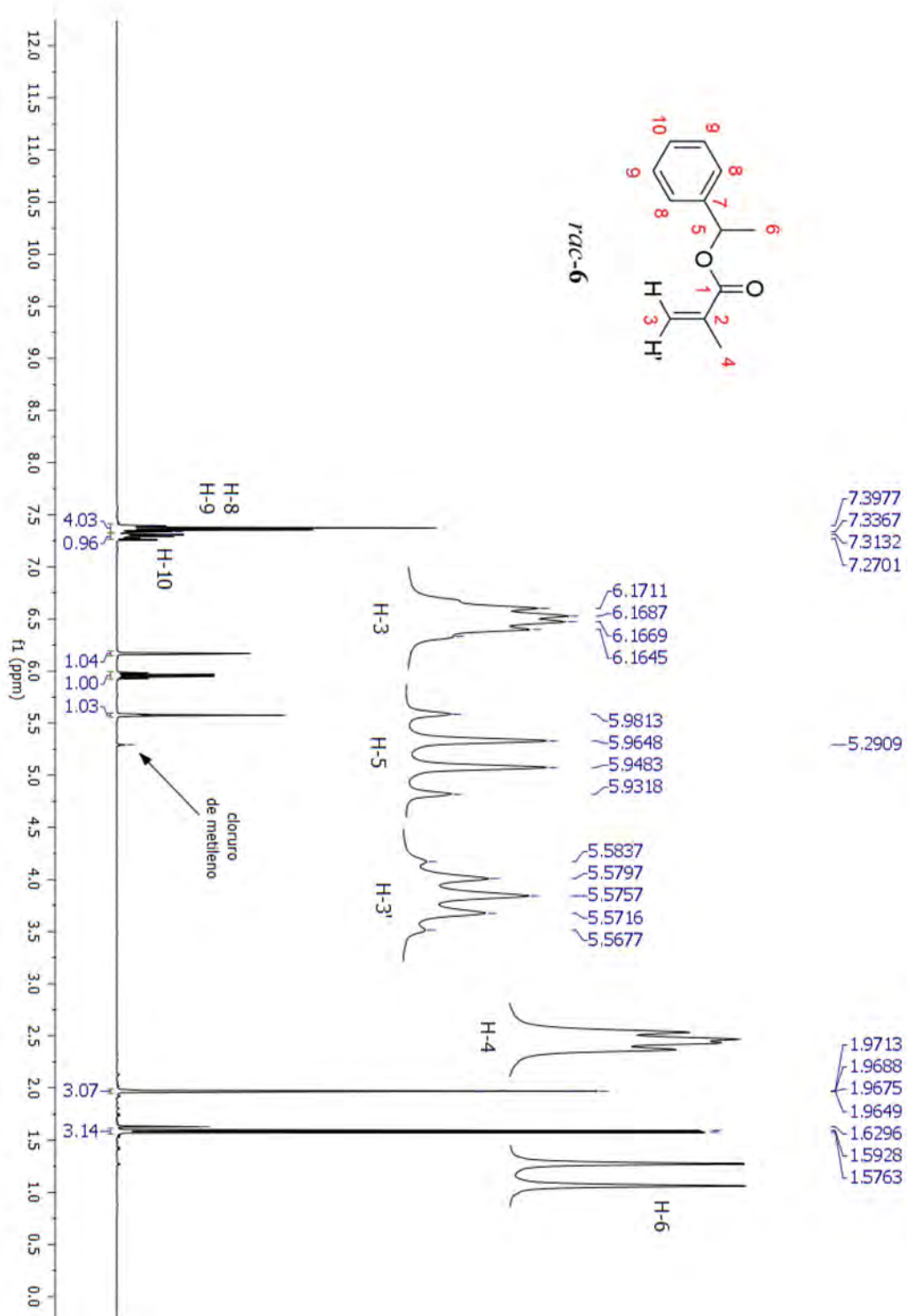


**Espectro 9.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el acrilato de (*S*)-1-feniletilo, (*S*)-5.

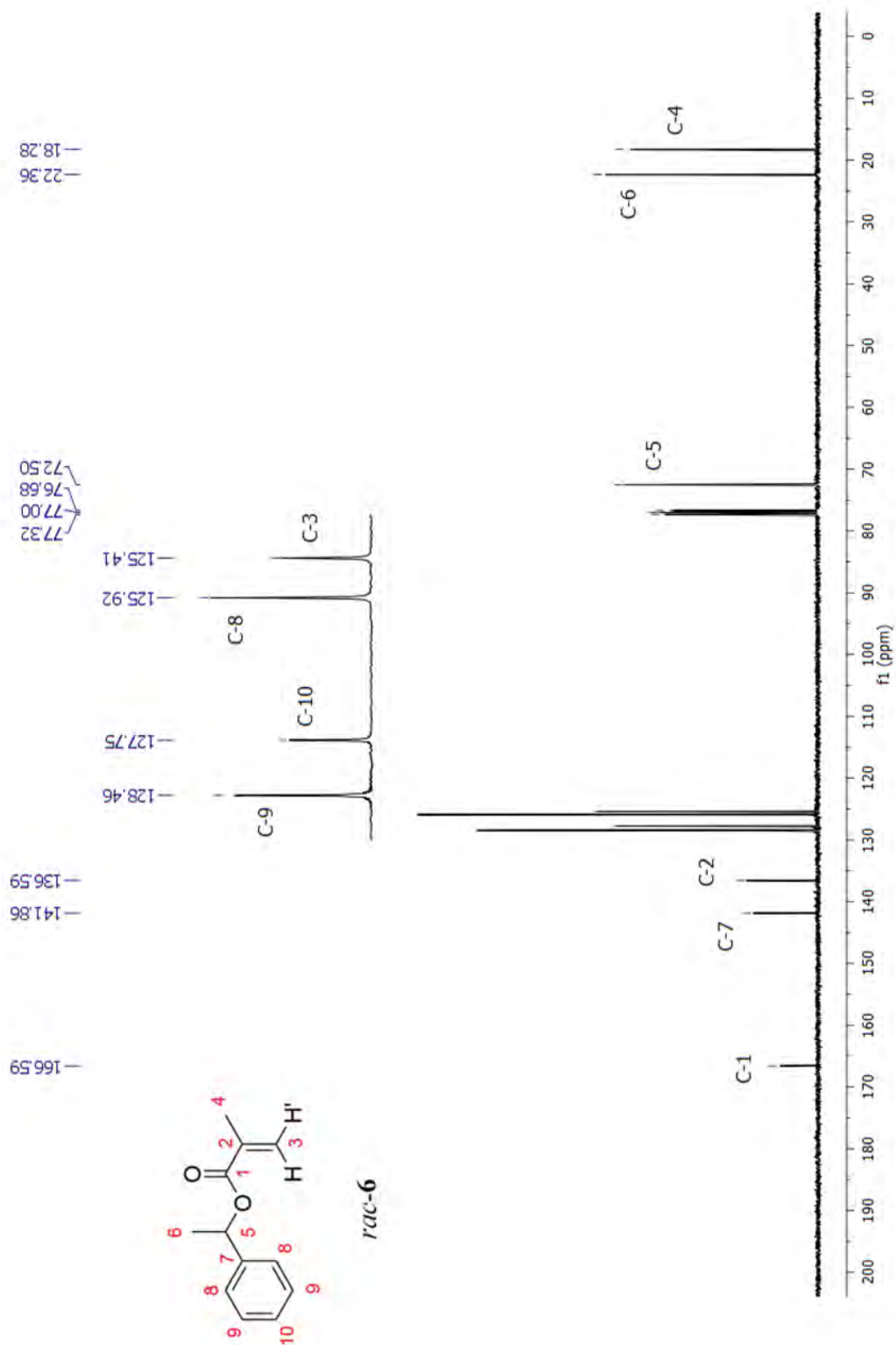


Espectro 10. Espectro de IR para el metacrilato de 1-feniletilo, *rac-6*

**Espectro 11.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H para el metacrilato de l-feniletilo, *rac*-6.

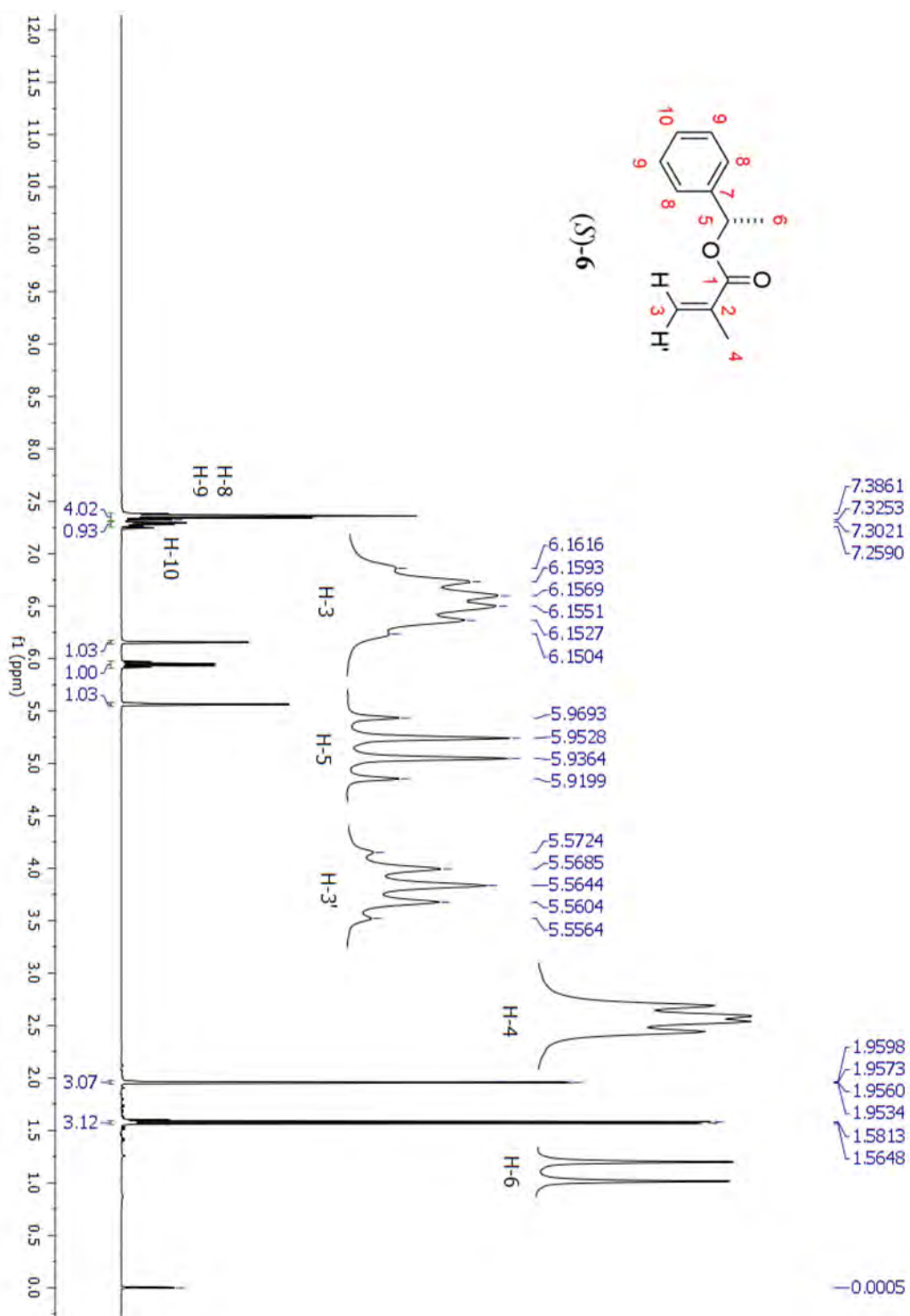


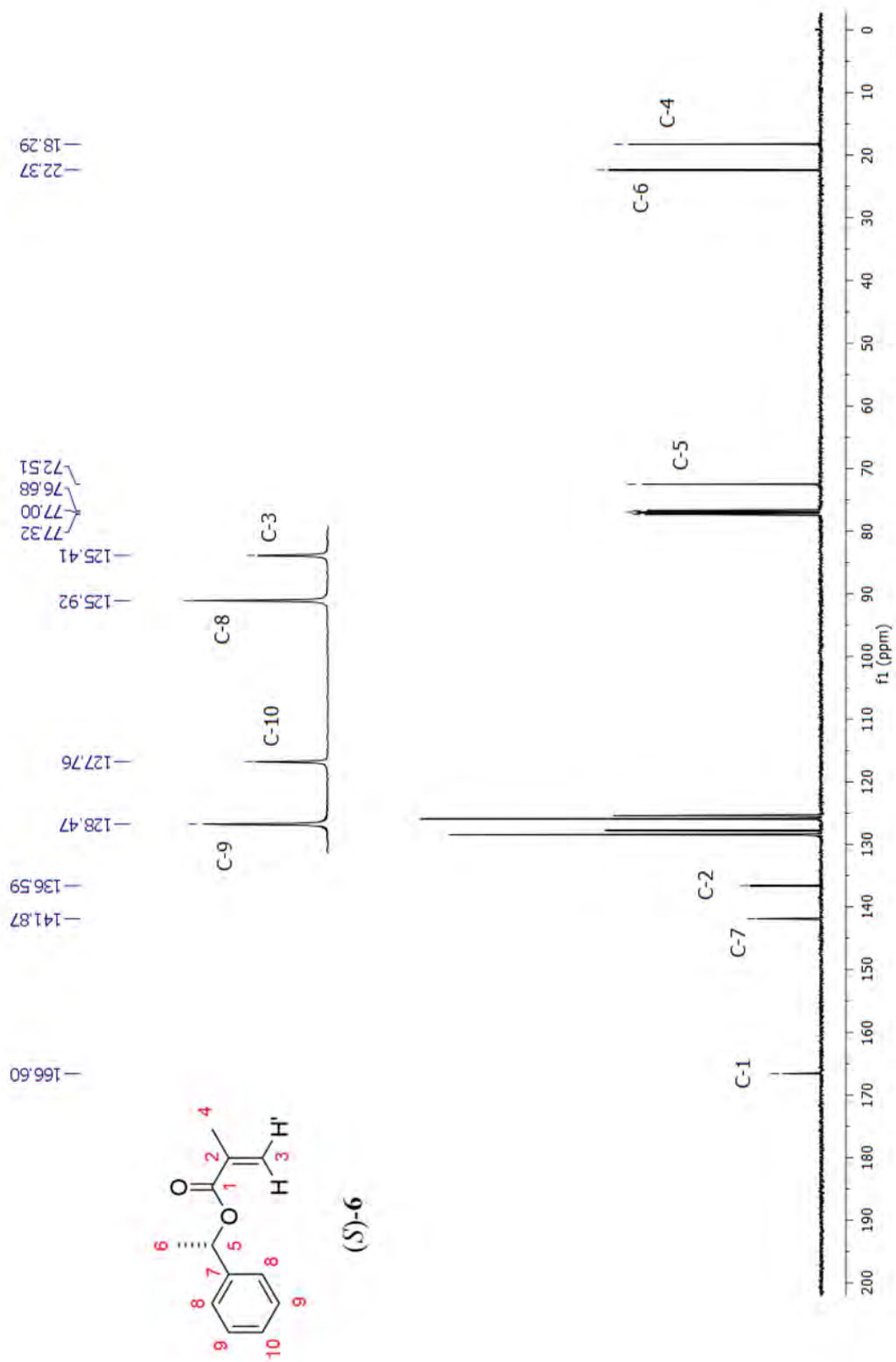




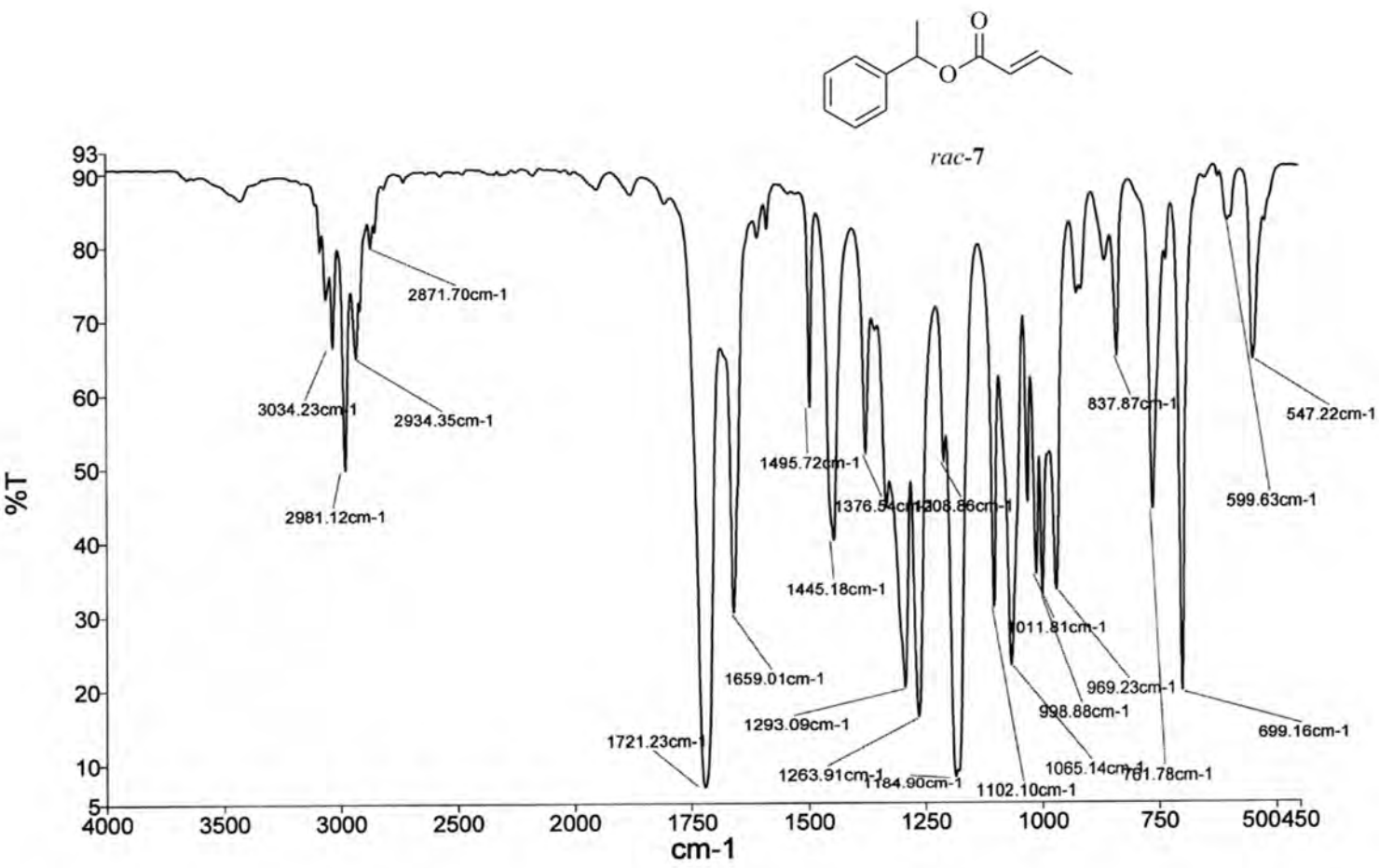
**Espectro 12.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C para el metacrilato de 1-feniletilo, *rac-6*.

**Espectro 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el metacrilato de (S)-1-feniletilo, (S)-6-



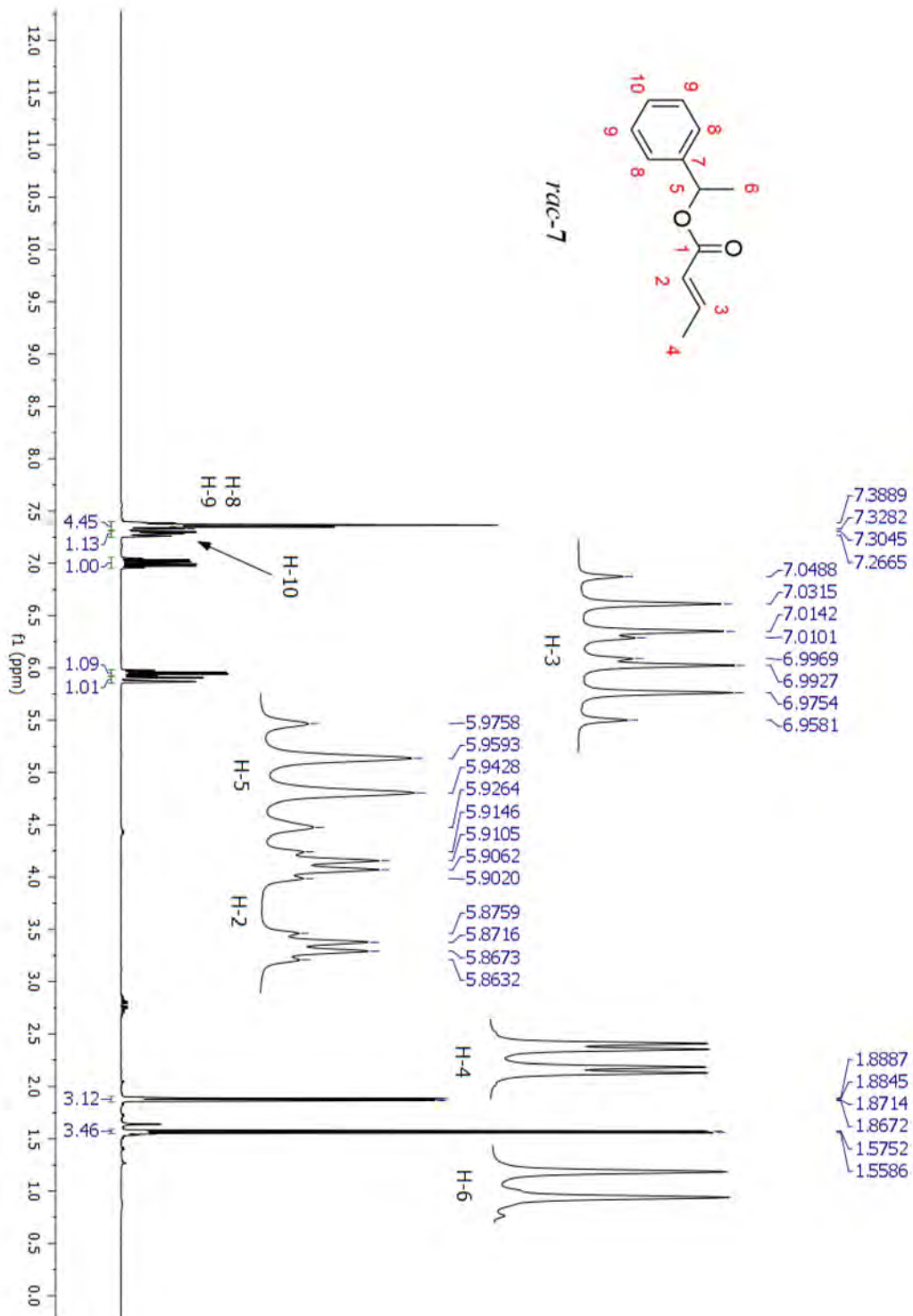


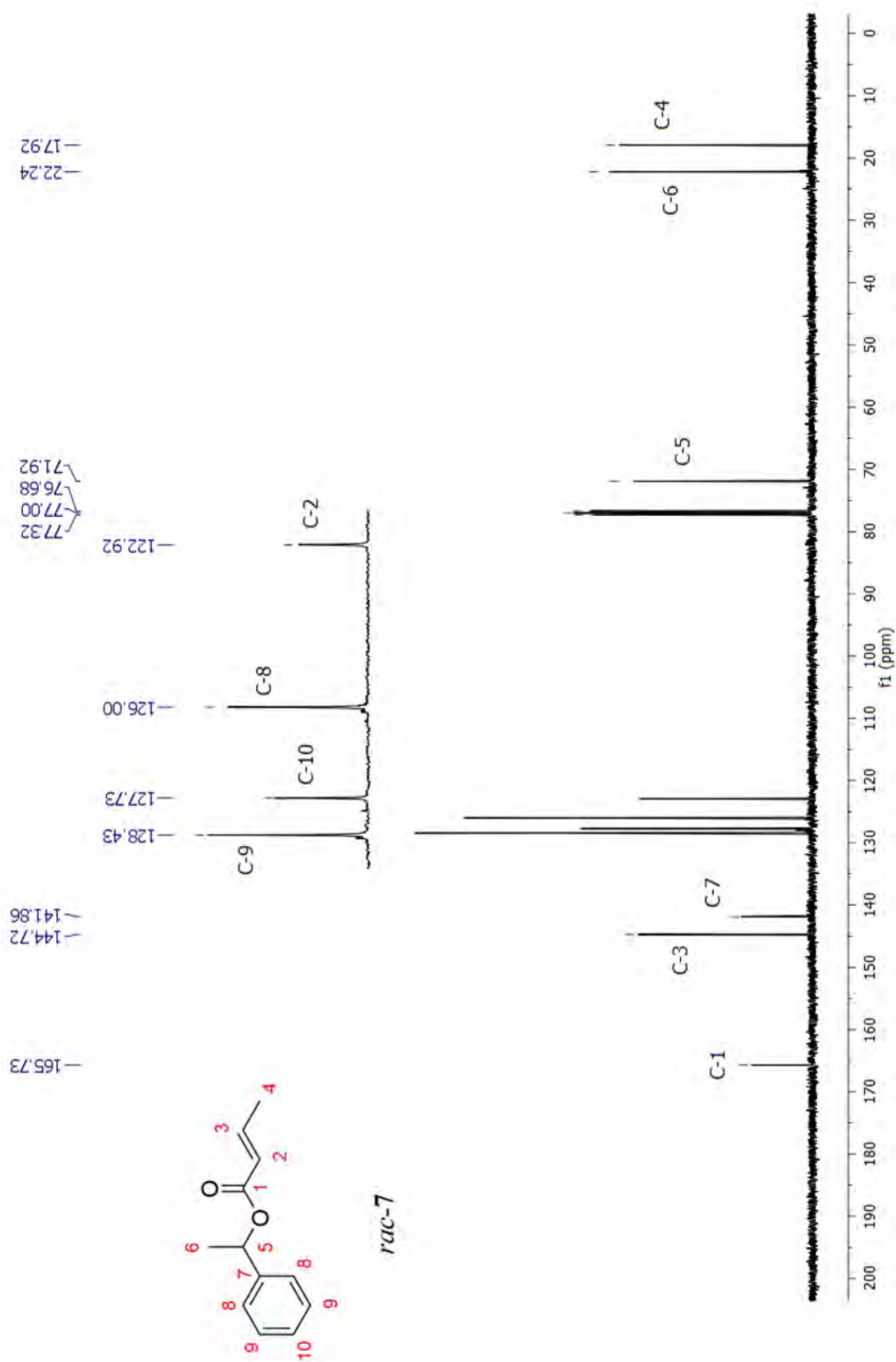
**Espectro 14.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el metacrilato de (S)-1-feniletilo, (S)-6.



**Espectro 15.** Espectro de IR para el (*E*)-but-2-enoato de 1-feniletilo, *rac-7*.

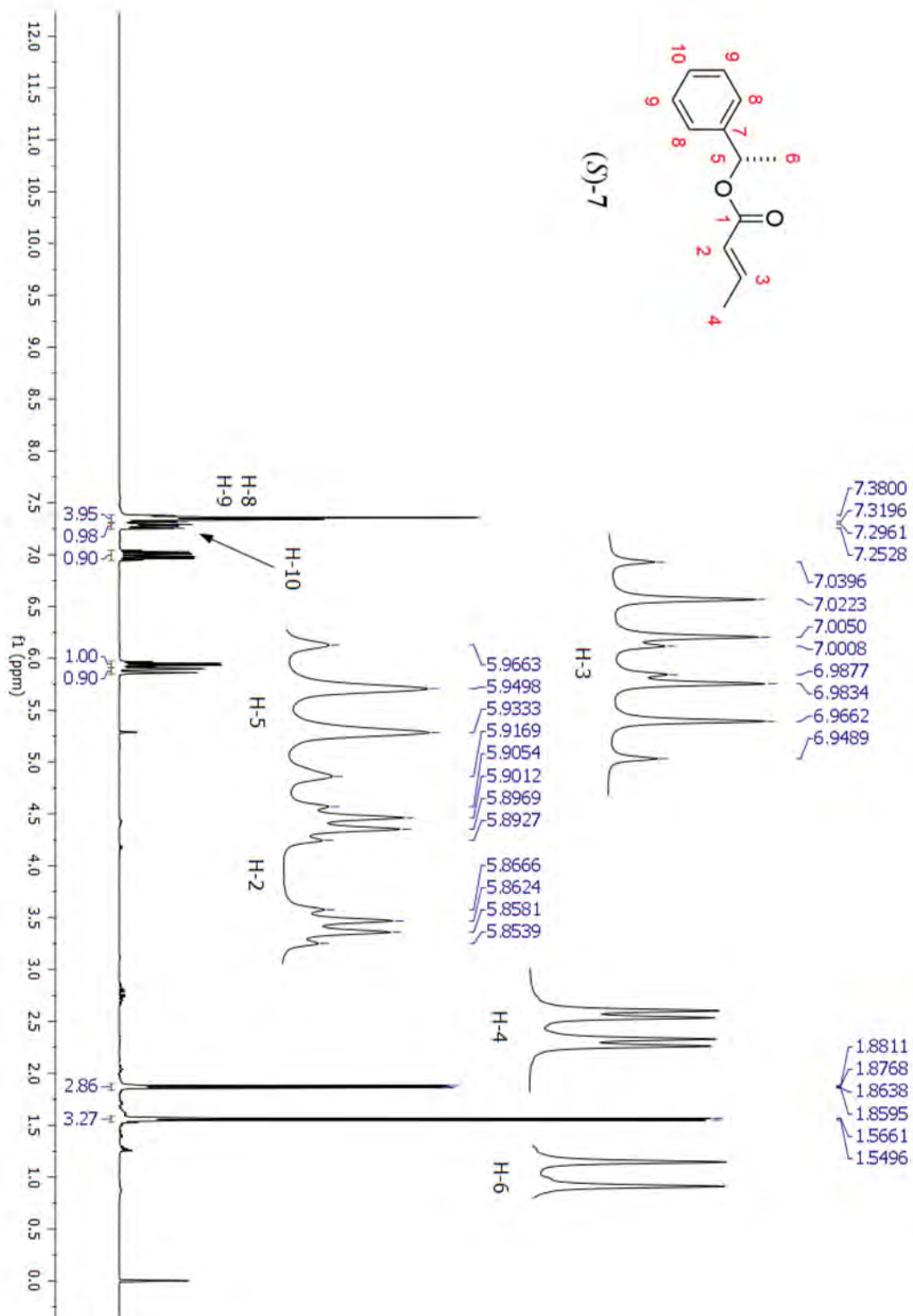
**Espectro 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el (*E*)-but-2-enoato de 1-feniletilo, *rac*-7.

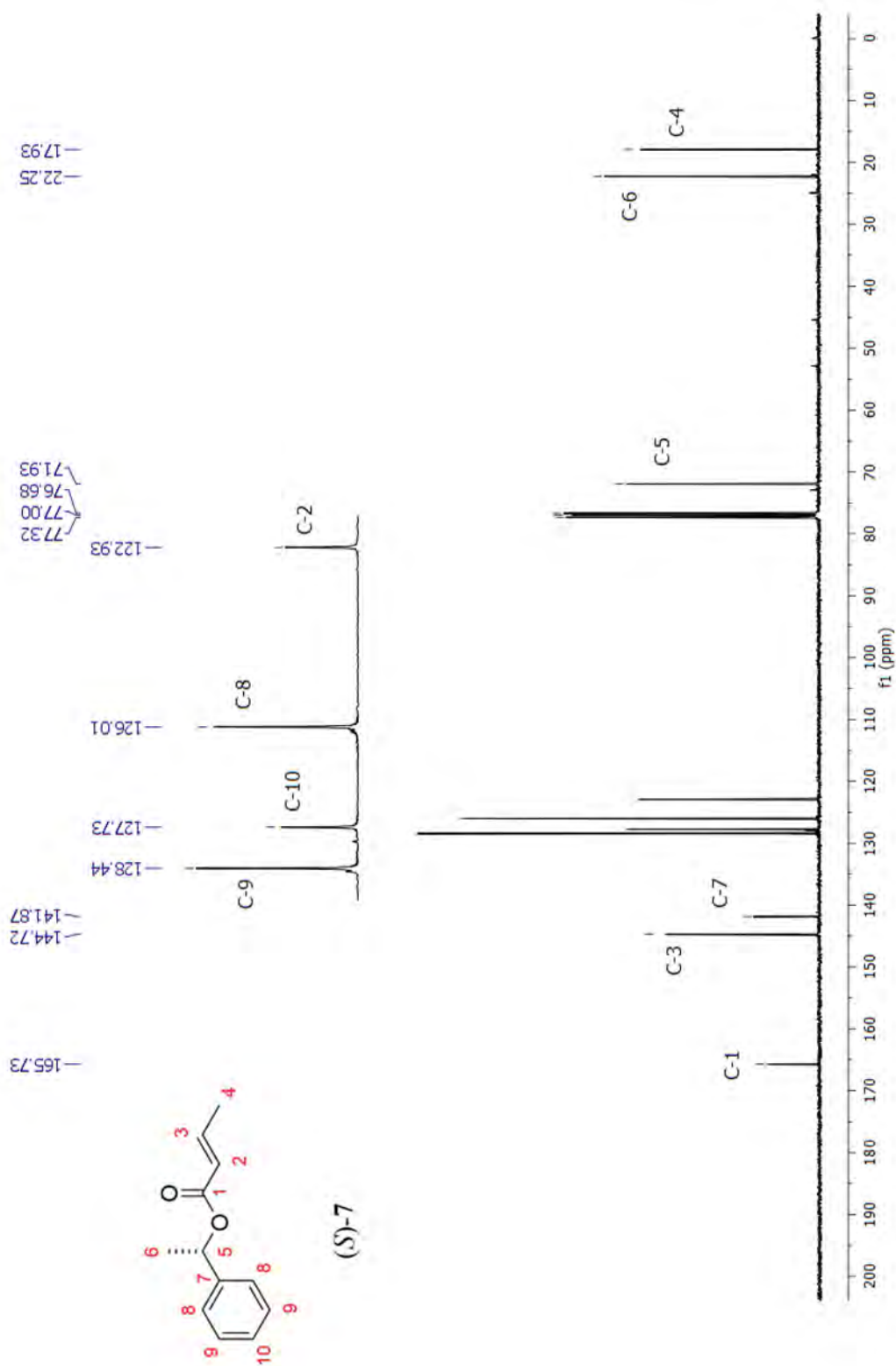




**Espectro 17.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el (*E*)-but-2-enoato de 1-feniletilo, *rac-7*.

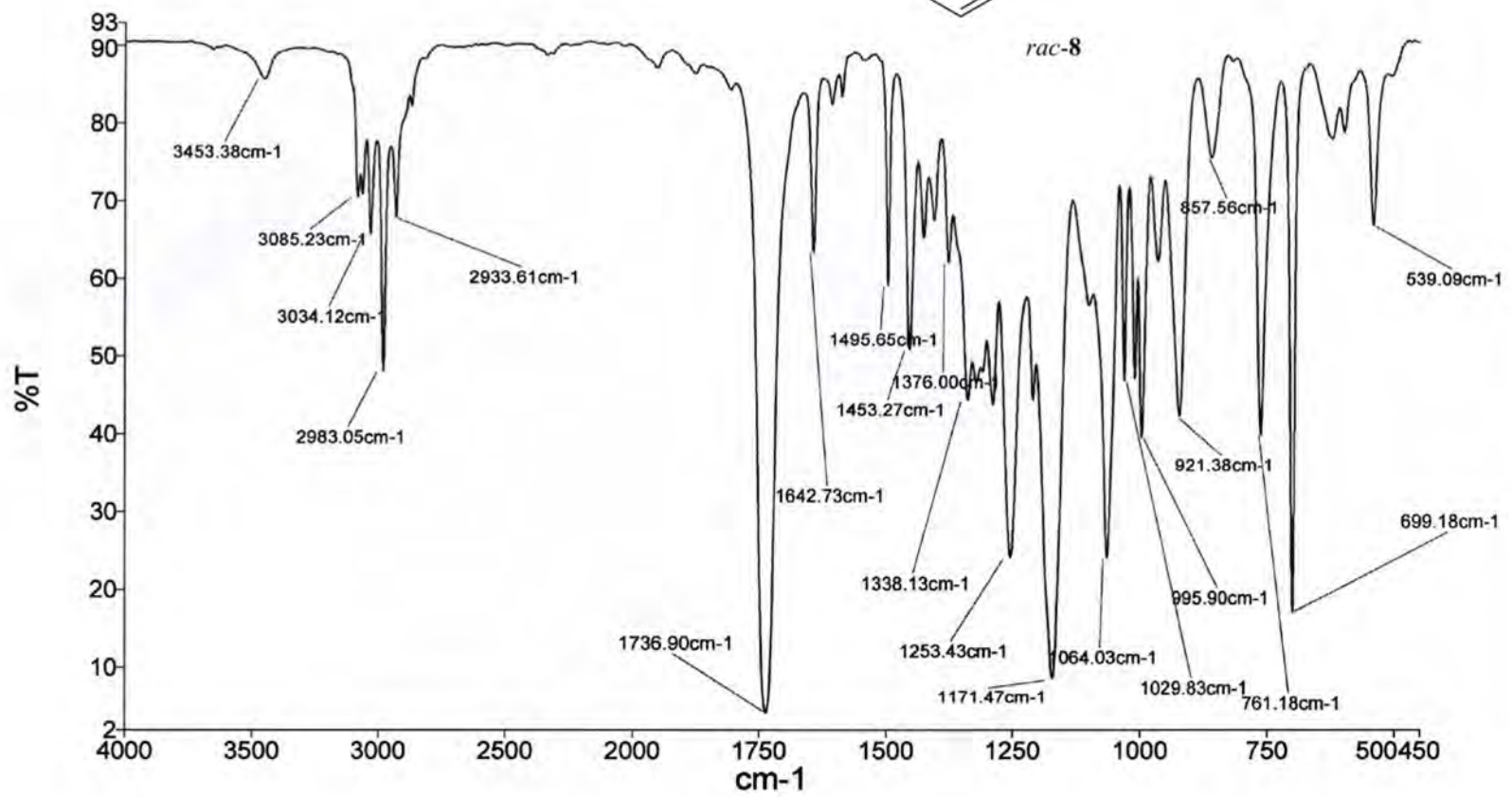
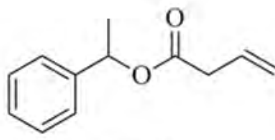
**Espectro 18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el (*E*)-but-2-enoato de (*S*)-1-feniletilo, (*S*)-7.





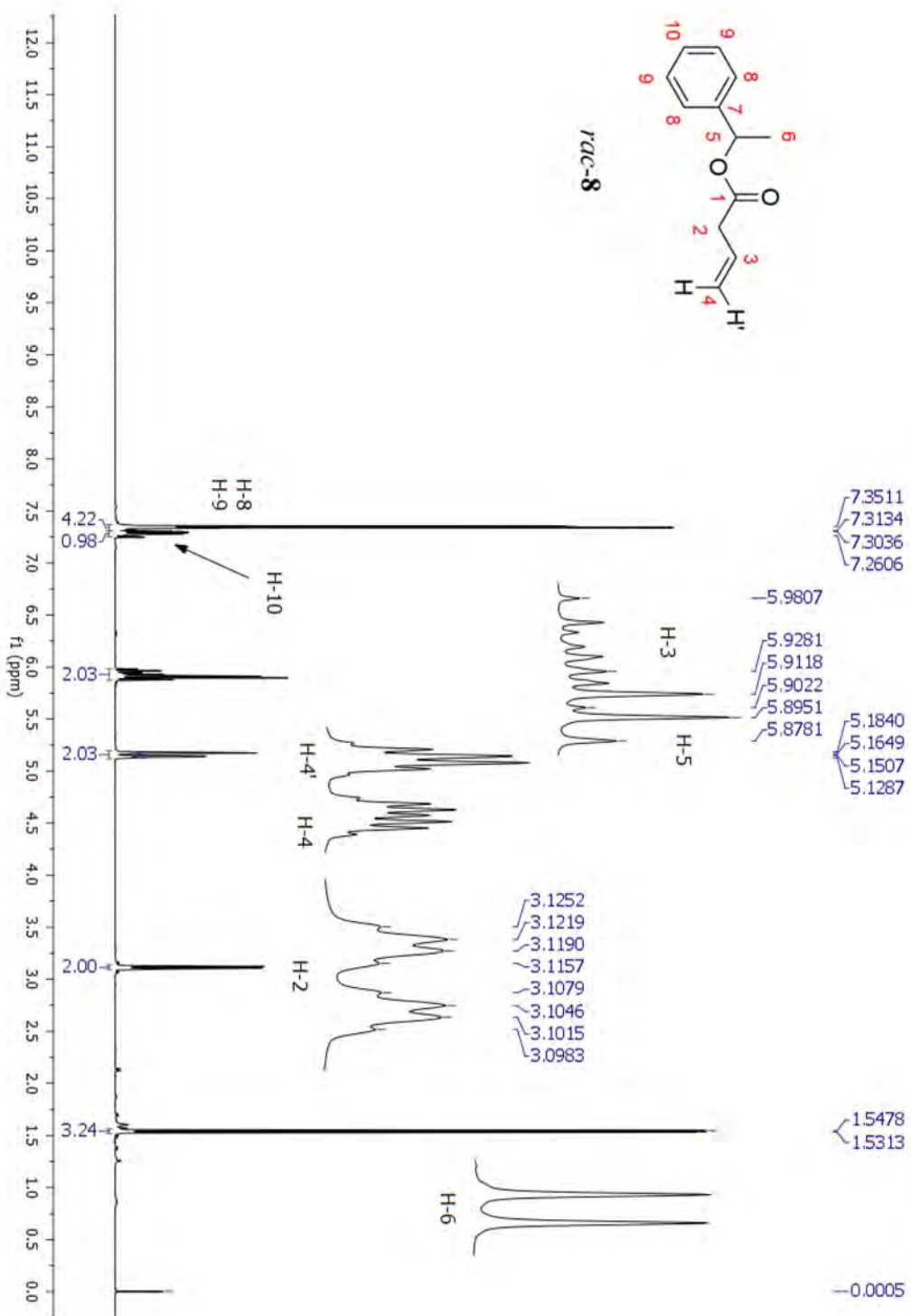
**Espectro 19.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el (*E*)-but-2-enoato de (*S*)-1-feniletilo, (*S*)-7.

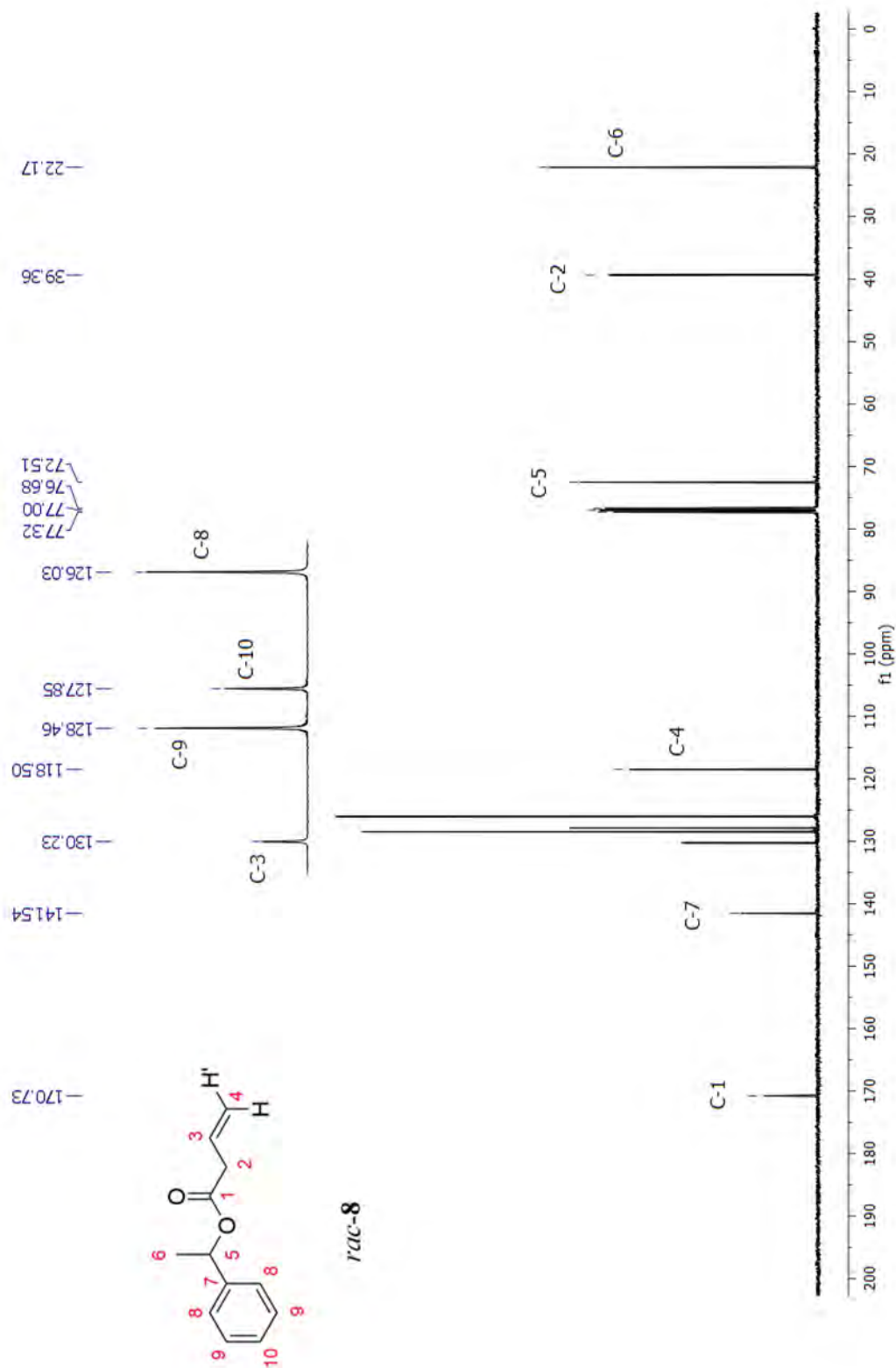




Espectro 20. Espectro de IR para el but-3-enoato de 1-feniletilo, *rac-8*.

**Espectro 15.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H para el but-3-enoato de 1-feniletilo, *rac*-8.





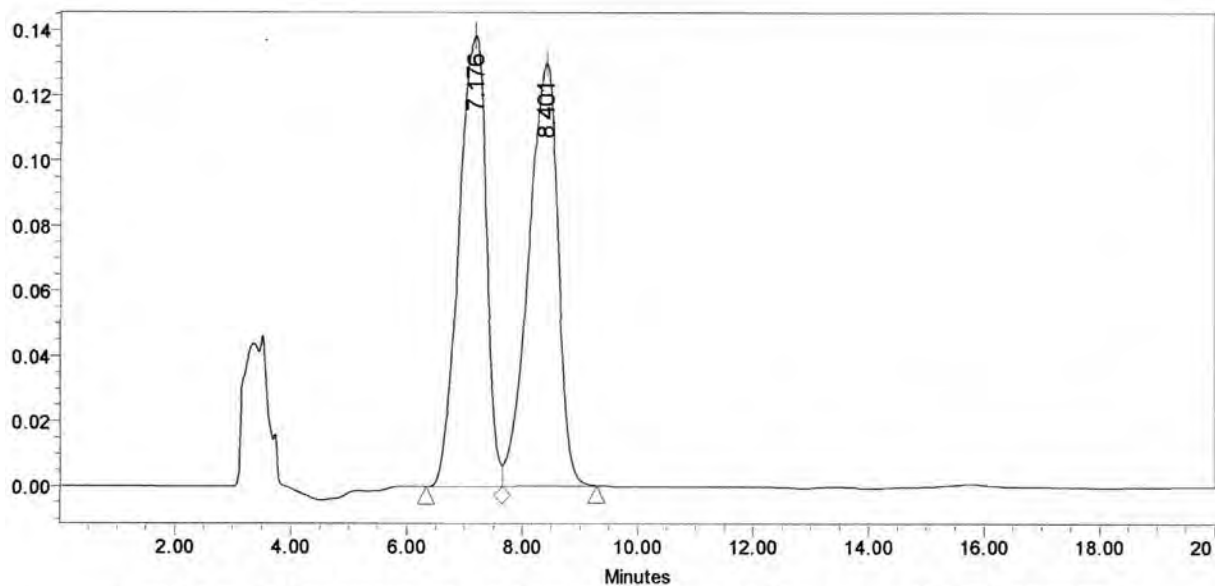
**Espectro 16.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C para el but-3-enoato de 1-feniletilo, *rac-8*.



---

---

***ANEXO 2***  
***CROMATOGRAMAS DE HPLC***



SampleName JSM-1; Vial 1; Injection 2; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 06/02/2018 12:00:09 p.m.

**Peak Results**

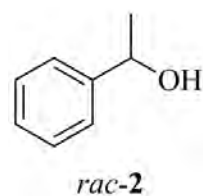
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	7.176	4544775	49.81	BV
2	8.401	4579396	50.19	VB

Columna: Chiralcel OD (250 x 4.6 mm)

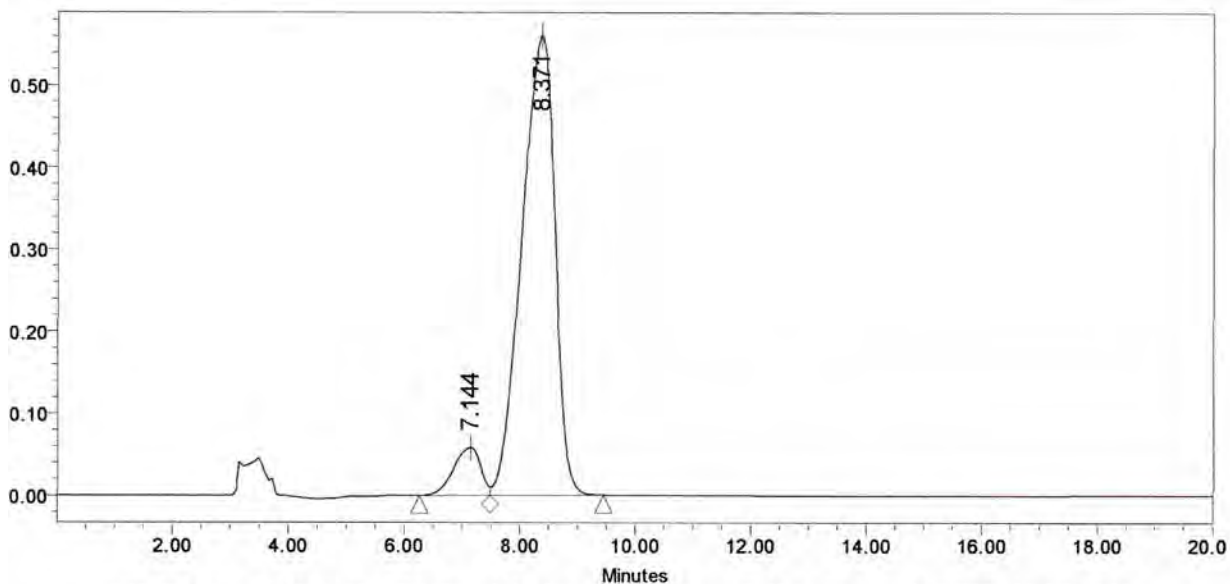
Fase móvil: Hexano-Isopropanol (95:5 v/v)

Flujo: 1.0 mL/min

Longitud de onda: 220 nm



**Cromatograma 1.** Cromatograma del alcohol  $\alpha$ -metilbencílico, *rac-2*.



SampleName JSM-3; Vial 1; Injection 4; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 06/02/2018 12:49:15 p.m.

#### Peak Results

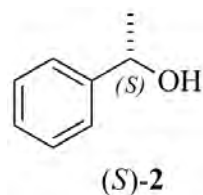
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	7.144	1897286	7.84	BV
2	8.371	22307107	92.16	VB

Columna: Chiralcel OD (250 x 4.6 mm)

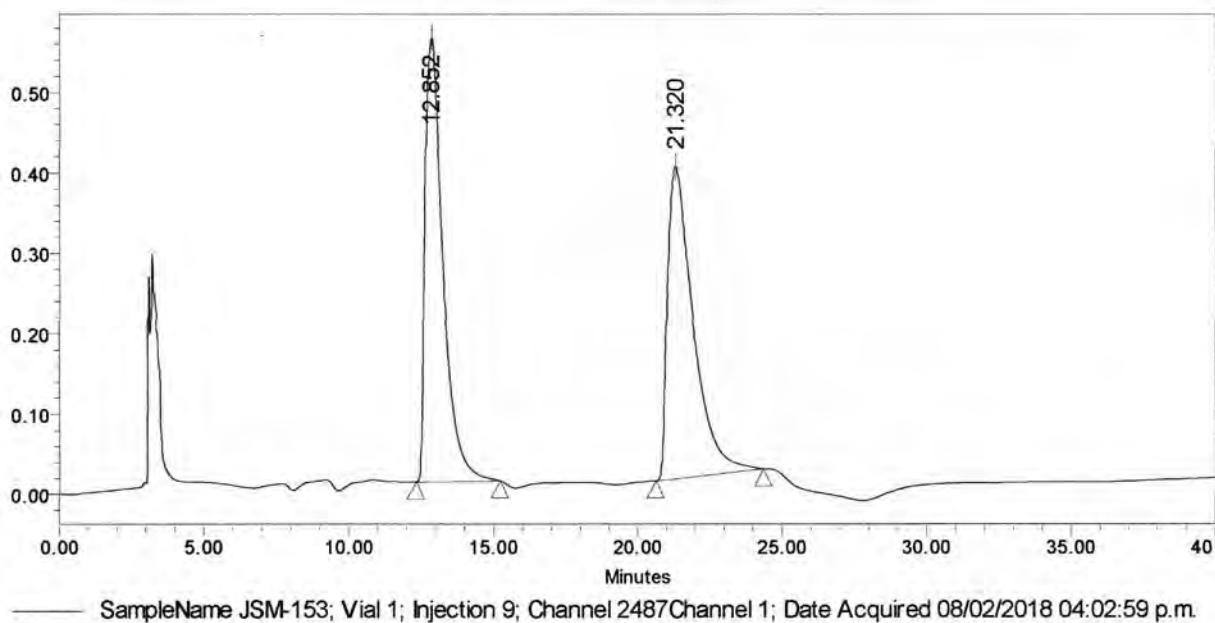
Fase móvil: Hexano-Isopropanol (95:5 v/v)

Flujo: 1.0 mL/min

Longitud de onda: 220 nm



**Cromatograma 2.** Cromatograma del alcohol (*S*)- $\alpha$ -metilbencílico, (*S*)-2.



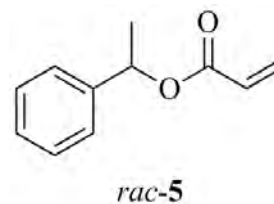
Peak Results				
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	12.852	23661733	49.74	bb
2	21.320	23910439	50.26	bb

Columna: Chiralcel OJ (250 x 4.6 mm)

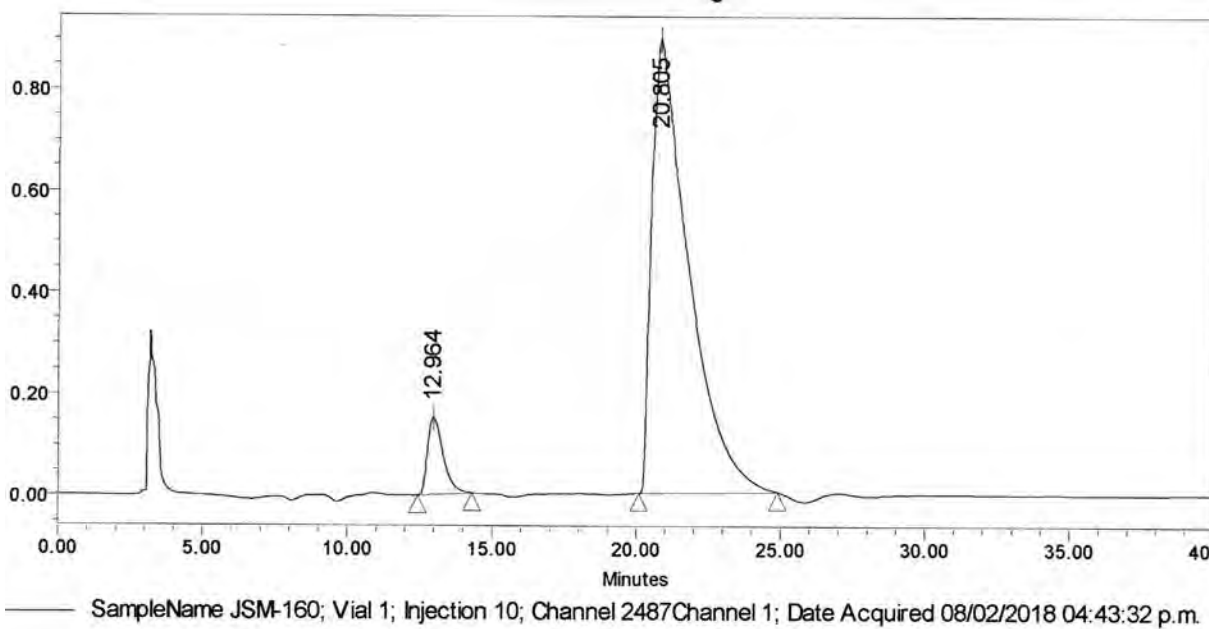
Fase móvil: Hexano-Isopropanol (98:2 v/v)

Flujo: 1.0 mL/min

Longitud de onda: 220 nm



**Cromatograma 3.** Cromatograma del acrilato de 1-feniletilo, *rac-5*.



## Peak Results

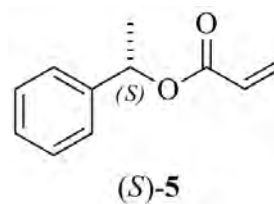
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	12.964	5768534	6.75	bb
2	20.805	79688605	93.25	bb

Columna: Chiralcel OJ (250 x 4.6 mm)

Fase móvil: Hexano-Isopropanol (98:2 v/v)

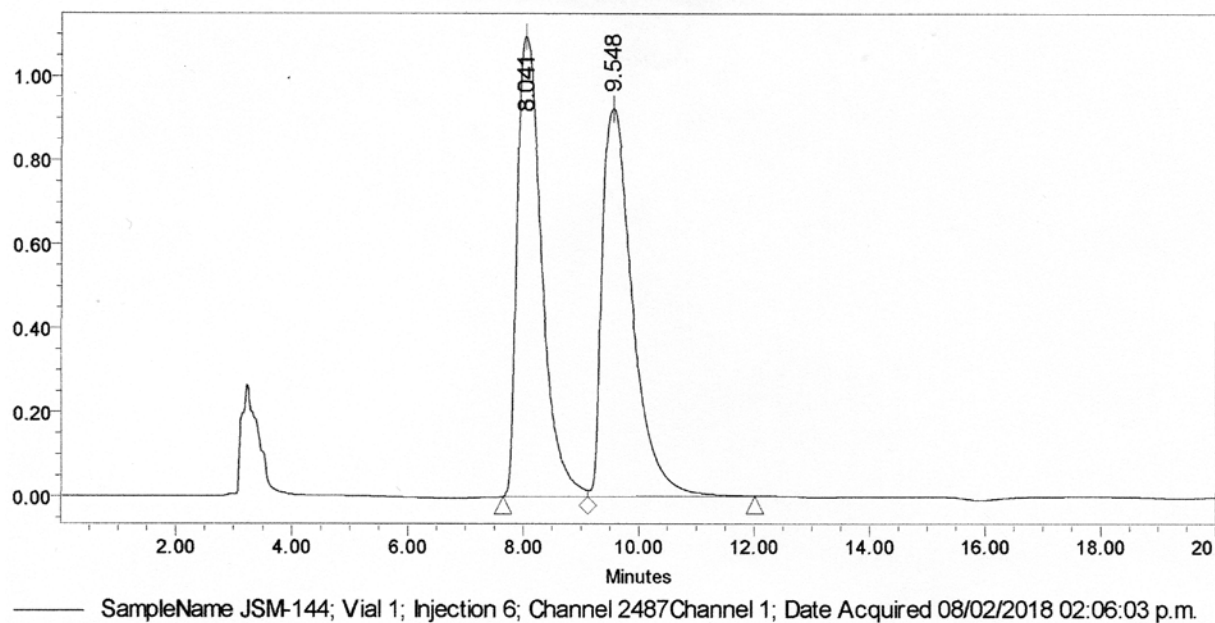
Flujo: 1.0 mL/min

Longitud de onda: 220 nm



**Cromatograma 4.** Cromatograma del acrilato de (S)-1-feniletilo, (S)-5.





## Peak Results

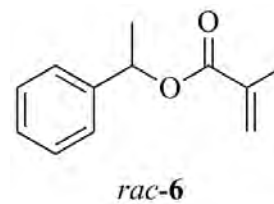
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	8.041	32635809	49.03	bv
2	9.548	33928742	50.97	vb

Columna: Chiralcel OJ (250 x 4.6 mm)

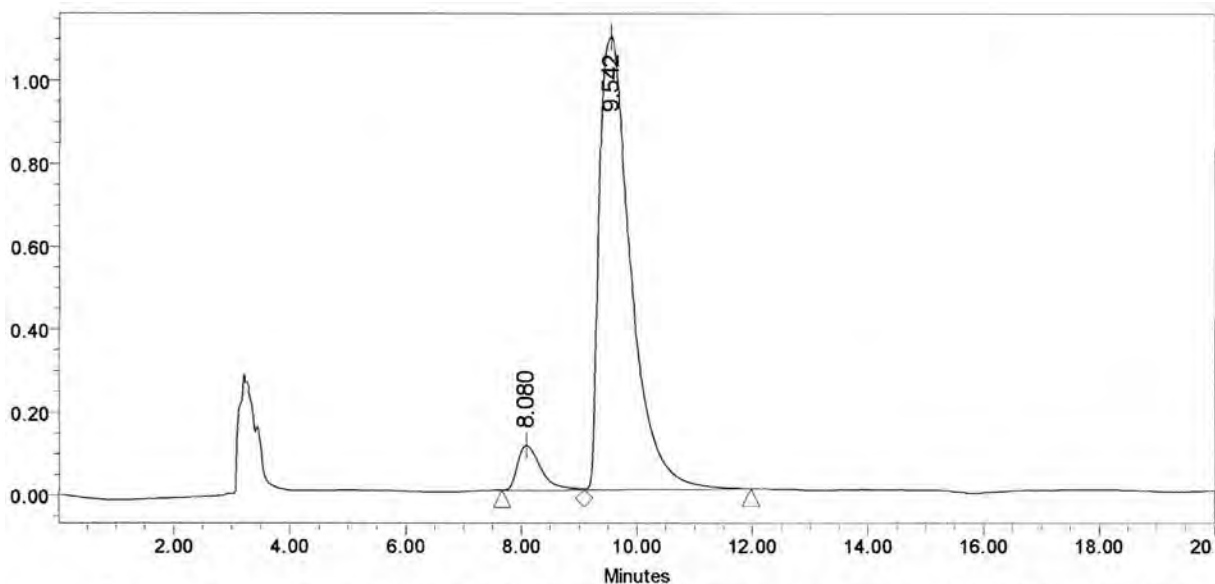
Fase móvil: Hexano-Isopropanol (98:2 v/v)

Flujo: 1.0 mL/min

Longitud de onda: 220 nm



**Cromatograma 5.** Cromatograma del metacrilato de 1-feniletilo, *rac-6*.



SampleName JSM-154; Vial 1; Injection 8; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 08/02/2018 03:35:12 p.m.

**Peak Results**

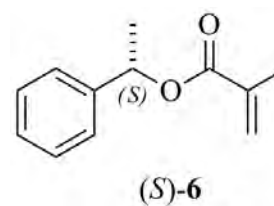
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	8.080	2996902	6.74	bv
2	9.542	41494346	93.26	vb

Columna: Chiralcel OJ (250 x 4.6 mm)

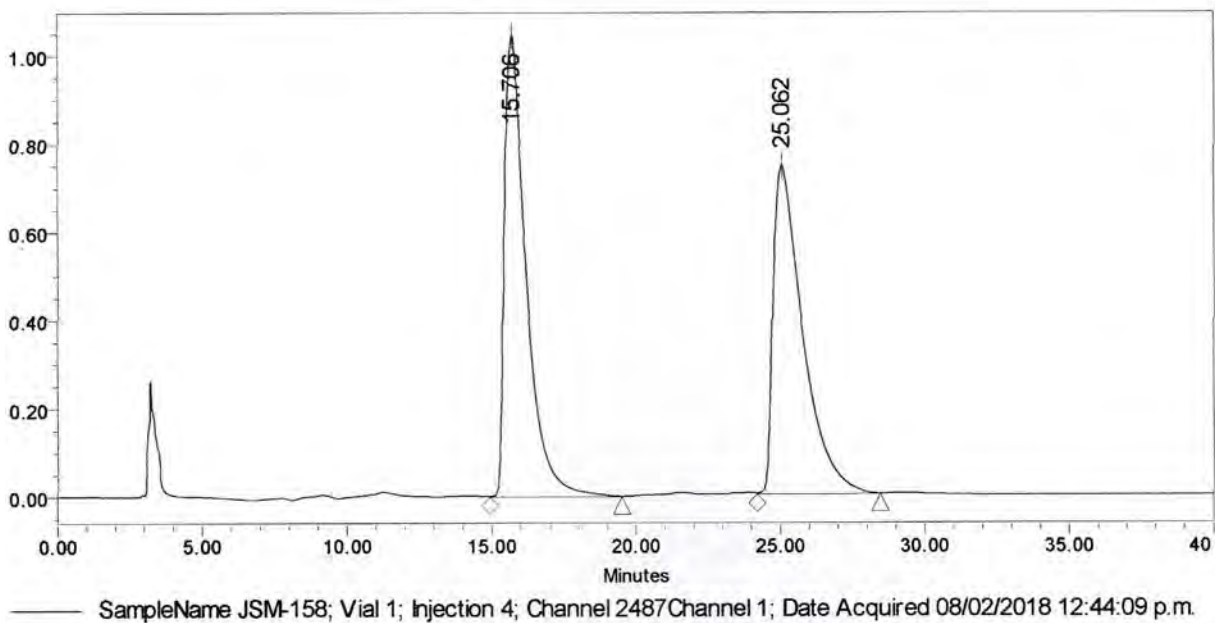
Fase móvil: Hexano-Isopropanol (98:2 v/v)

Flujo: 1.0 mL/min

Longitud de onda: 220 nm



**Cromatograma 6.** Cromatograma del metacrilato de (*S*)-1-feniletilo, (*S*)-6.



Peak Results

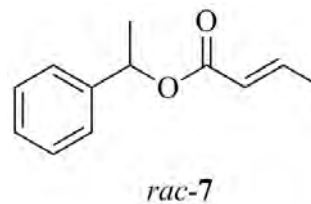
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	15.706	54417221	50.68	VB
2	25.062	52964730	49.32	VB

Columna: Chiralcel OJ (250 x 4.6 mm)

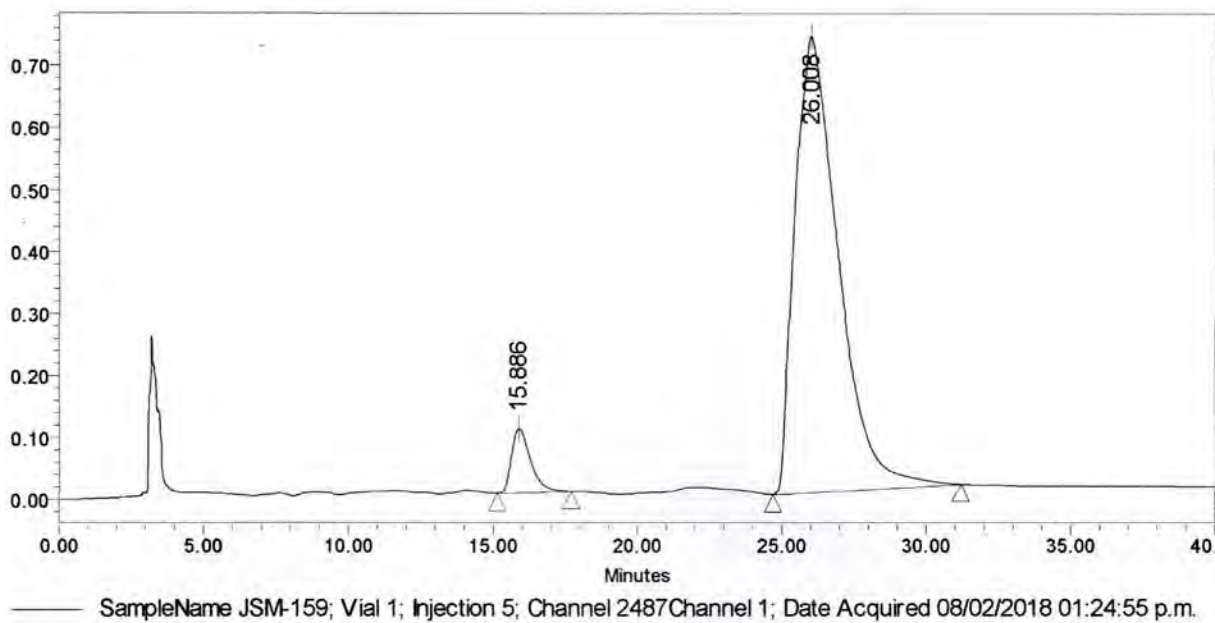
Fase móvil: Hexano-Isopropanol (98:2 v/v)

Flujo: 1.0 mL/min

Longitud de onda: 220 nm



**Cromatograma 7.** Cromatograma del (*E*)-but-2-enoato de 1-feniletilo, *rac-7*.



**Peak Results**

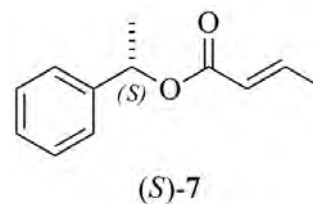
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	15.886	4751609	5.81	BB
2	26.008	77046864	94.19	BB

Columna: Chiralcel OJ (250 x 4.6 mm)

Fase móvil: Hexano-Isopropanol (98:2 v/v)

Flujo: 1.0 mL/min

Longitud de onda: 220 nm



**Cromatograma 8.** Cromatograma del (*E*)-but-2-enoato de (*S*)-1-feniletilo, (*S*)-7.