

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE UNA NUEVA UREA QUIRAL Y
SU APLICACIÓN EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO

P R E S E N T A
MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ



MÉXICO, D. F. 2000

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA



27/05/02



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

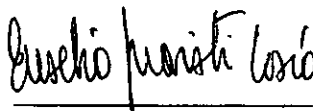
Presidente: Prof. Helio Flores Ramírez
Vocal: Prof. José Gustavo Avila Zarraga
Secretario: Prof. Eusebio Juaristi y Cosío
1er. Suplente: Profra. Maria del Consuelo Sandoval Garcia
2do. Suplente: Profra. Martha Menes Arzate

Sitio donde se desarrolló el tema:

Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N.

Asesor del tema:

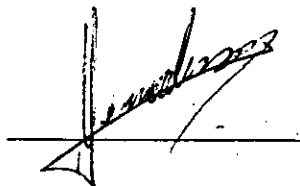
Eusebio Juaristi y Cosío



A handwritten signature in black ink, reading "Eusebio Juaristi y Cosío", written over a horizontal line.

Sustentante:

Marcos Hernández Rodríguez



A handwritten signature in black ink, reading "Marcos Hernández Rodríguez", written over a horizontal line.

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi Cosío y con apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

A mis padres con amor y gratitud

A mi hermano con afecto

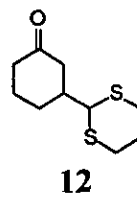
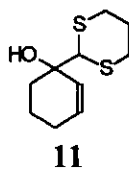
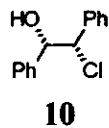
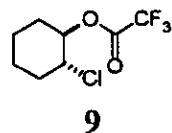
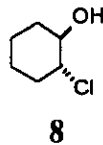
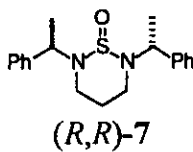
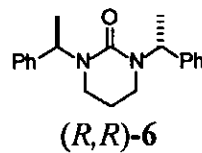
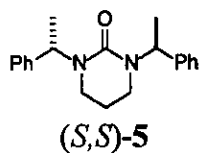
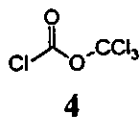
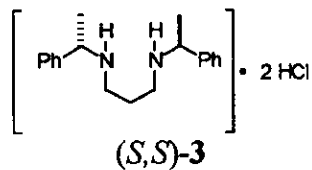
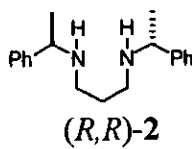
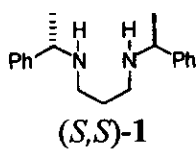
AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Eusebio Juaristi por su acertada dirección durante el desarrollo de este trabajo, por su confianza y su amistad.
- Al Q. I. Heraclio López Ruiz por su asesoría y actitud propositiva durante este proyecto.
- Al Q.F.B. José Luis León por sus comentarios y sugerencias a este trabajo.
- Al M. en C. Ignacio Regla por su guía en la síntesis del difosgeno.
- A Víctor González, Víctor Gutierrez, Heraclio López, José Luis León, y Omar Muñoz por su ayuda en la obtención de los espectros de RMN y Geiser Cuellar por los espectros de masas.
- A Claudia Avila por sus sugerencias, su paciencia y fe en mí.
- Al Técnico Alejandro Contreras por su apoyo en la preparación de placas de cromatografía y reciclaje de sílica y al Técnico Antonio Gómez por su apoyo en la destilación de los disolventes empleados en este trabajo y en el manejo de los aparatos de hidrogenación.
- A los Q's 95 Claudia Hernández, Alán Aspuru, Germán Salazar, Georgina Pimentel, Jorge Delgado, Raúl Perusquía, Alicia Cortés y Rosa Ma. Villegas por la camaradería que tenemos.
- A mis compañeros de laboratorio: Ramón, Maribel, Elena, Gloria, Víctor, Judit, Adelfo, Ma. Luisa, Virginia, Irma, Víctor Chávez, Héctor y Amayali.

Contenido

| | |
|---|-----------|
| Índice de compuestos | 2 |
| Abreviaturas | 3 |
| 1. Introducción | 4 |
| 1.1 Generalidades | 4 |
| 1.2 Importancia de la síntesis asimétrica | 5 |
| 1.3 Consideraciones energéticas | 7 |
| 2. Antecedentes | 11 |
| 2.1 Síntesis estereoselectivas de clorhidrinas | 12 |
| 2.2 Adición de 2-litio-1,3-ditiano a la 2-ciclohexenona | 15 |
| 2.3 Características del catalizador | 18 |
| 3. Objetivos | 21 |
| 4. Resultados y discusión de resultados | 22 |
| 4.1 Síntesis de los catalizadores quirales | 22 |
| 4.2 Apertura de epóxidos por tetracloruro de silicio | 27 |
| 4.3 Mecanismo de la apertura de epóxidos | 33 |
| 4.4 Adiciones de ditianil litio a 2-ciclohexenona | 37 |
| 5. Conclusiones | 40 |
| 6. Parte experimental | 41 |
| 7. Bibliografía | 51 |
| Espectros | 54 |
| Anexos | 74 |

Indice de compuestos



Abreviaturas

| | |
|----------------|---|
| BFEPDS | <i>N,N'</i> -Bis[(1-fenil)etil]diamida sulfurosa |
| BFEPU | <i>N,N'</i> -Bis[(1-fenil)etil]propilen urea |
| DMPU | <i>N,N'</i> -Dimetil-propilenurea |
| FEA | 1-Fenil-etilamina |
| HMPA | Hexametilfosforamida |
| <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -Butillitio |
| Py | Piridina |
| TEA | Trietilamina |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMDA | Tetrametiletilenurea |

1.INTRODUCCION

1.1 Generalidades

En química, para entender la forma y reactividad de las moléculas se tiene que pensar en cuatro aspectos¹:

1. *Constitución*: de que esta hecha, clase de átomos y en que relación.
2. *Conectividad*: manera en que se unen los átomos entre si.
3. *Configuración*: arreglo en el espacio de sus átomos
4. *Conformación*: orientación en el espacio debida a giros alrededor de enlaces sencillos

Compuestos con la misma fórmula molecular pero que no son idénticos, se llaman *isómeros*. De esta manera podemos tener moléculas con una misma constitución pero distinta conectividad dando como resultado isómeros constitucionales entre sí como es el caso del etanol y éter metílico con la misma fórmula C_2H_6O pero muy distintos física y químicamente. Otro ejemplo son la acetona y propanaldehído (Fig. 1).

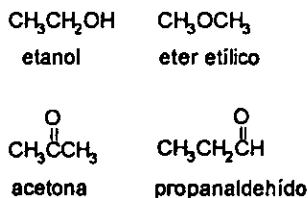


Fig.1

También pueden existir moléculas con la misma constitución y conectividad pero distinta configuración en el espacio (estereoisómeros) y todavía tener propiedades distintas como es el caso de los isómeros *cis* y *trans* de alquenos. Los compuestos cíclicos también pueden presentar isomería *cis-trans* respecto a un plano de reflexión, como es el caso del 2-buteno, donde no puede rotar el doble enlace. Asimismo, el 1-4 dimetil ciclohexano existe como dos isómeros configuracionales *cis-trans* (Fig.2).

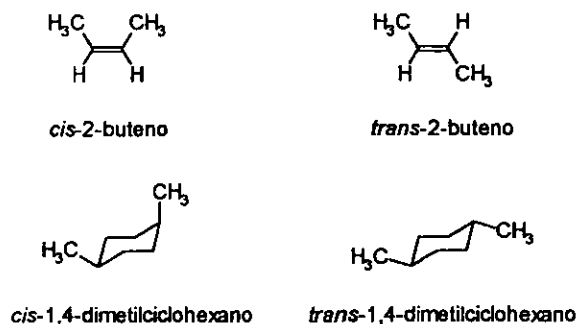


Fig. 2

Otro tipo de isomerismo configuracional ocurre en moléculas que tienen las mismas propiedades químicas y físicas con la excepción del signo de la desviación de la luz polarizada. Estos isómeros son llamados *enantiómeros*, que son imágenes especulares no superponibles (Fig. 3).

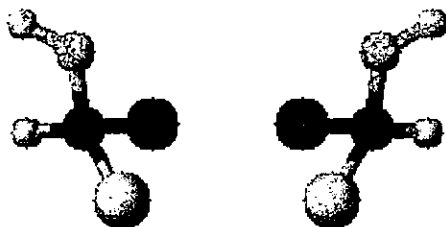


Fig. 3

1.2 Importancia de la síntesis asimétrica

Como los organismos vivos poseen proteínas y receptores quirales, tienen un acomodo espacial tal que están hechos para reconocer sólo a uno de los enantiómeros. Como consecuencia de estas propiedades, cada enantiómero tiene distinta actividad en el ser humano, teniendo una buena interacción con uno de ellos eutómero A y mala con el otro distómero B (Fig. 4).

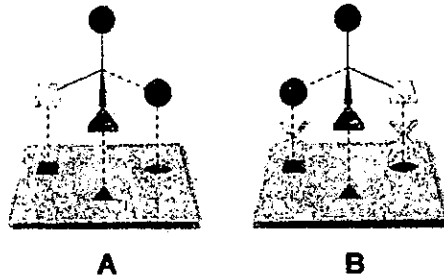


Fig. 4

Como resultado se tienen pares de enantiómeros, que a pesar de ser químicamente iguales, producen distintas respuestas en seres vivos, donde uno puede tener propiedades de interés pero su enantiómero ser inocuo o hasta tener propiedades antagonicas como por ejemplo:

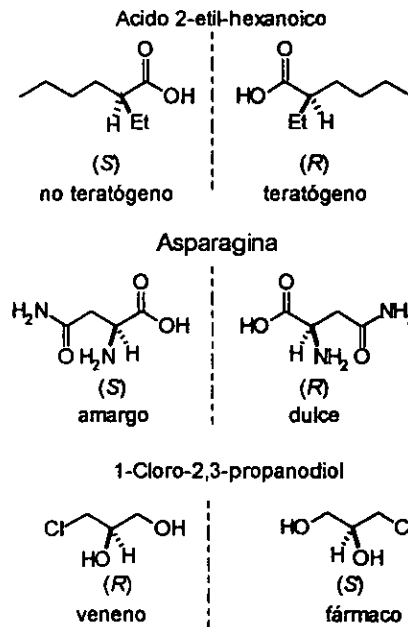


Fig. 5

En estos hechos radica la importancia de la síntesis asimétrica de productos que una interacción entre el fármaco-bioreceptor, enzima-sustrato, con características estructurales de forma complementaria (Fig. 4), ya sea por interacciones de puente de hidrógeno, dipolo-dipolo, Van der Waals, electrostáticas, etc.

1.3 Consideraciones Energéticas

La definición de "síntesis asimétrica" fue propuesta por Morrison y Mosher² quienes indican:

"La síntesis asimétrica es una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas".

La forma más apropiada para predecir si una reacción química puede proceder con cierta estereoselectividad es analizando los estados de transición involucrados, de tal forma que si éstos son enantioméricos (Fig. 6), por consecuencia lógica son isoenergéticos; es decir, tienen la misma energía y por lo tanto la misma probabilidad de formación de las dos formas enantioméricas, de ahí que se obtengan racematos.

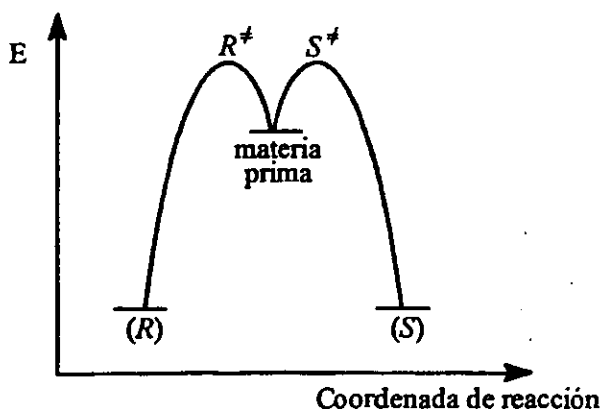


Fig. 6

De otra manera cuando se incorpora un auxiliar quiral en los estados de transición, éstos son diastereoméricos,¹ con distinto nivel energético, y velocidades de reacción distintas para la formación de cada enantiómero como resultado de la distinta energía de activación. De esta diferencia de energías de activación (Fig. 7) dependerá la selectividad de la reacción.

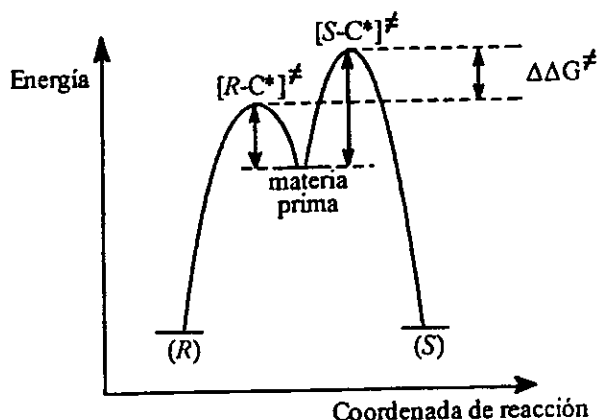


Fig. 7

Existen en la literatura varios métodos para alcanzar dichos estados de transición diastereoisoméricos.¹ Uno de ellos se presenta cuando el sustrato empleado es quiral y el reactivo es proquiral, cuando el sustrato es proquiral pero el reactivo es quiral, cuando tanto el sustrato como el reactivo son quirales y finalmente cuando el disolvente es quiral, o cuando el catalizador es quiral.

Hasta ahora se han desarrollado varios métodos para la preparación de productos con alta pureza enantiomérica, Juaristi³ los divide, desde el punto de vista sintético, en siete categorías:

- 1.- Resolución de racematos.
- 2.- Síntesis utilizando "acervo de quiralidad" (*chiral pool*).
- 3.- Síntesis utilizando "acervo de quiralidad sintético".
- 4.- Síntesis asimétrica vía auxiliar quiral.
- 5.- Síntesis asimétrica vía reactivos quirales.
- 6.- Síntesis asimétrica con catalizadores quirales.
- 7.- Biotransformaciones.

De estos métodos la resolución fue el primer método empleado por Louis Pasteur en 1845 el cual separa los cristales de ácido tartárico al observar que tenían caras asimétricas. La primera síntesis asimétrica se realizó hasta 1890 cuando Emile Fischer trató la L-arabinosa con ácido cianhídrico obteniendo los dos isómeros (diasterómeros) en distinta proporción (Fig. 8).

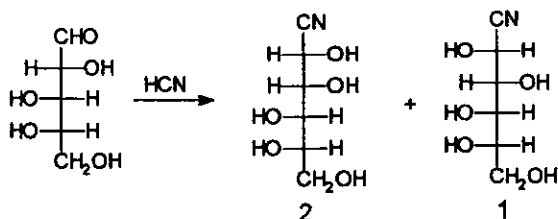


Fig. 8

Entre los métodos que se utilizan ahora para la *resolución de racematos* están: el método convencional que consiste en formar agregados diastereoméricos y separarlos: ya sea mediante separación cromatográfica o una simple cristalización fraccionada; una resolución cinética donde un enantiómero reacciona más rápido que el otro, ya sea por vía química o enzimática, y la cristalización directa en la cual se siembra un cristal del compuesto enantiopuro en la solución del racemato.

La síntesis utilizando el *acervo quiral* se refiere a la disponibilidad de materias primas quirales, con alta pureza óptica, accesibles y baratas, como productos naturales y el acervo de quiralidad sintético a partir de compuestos diseñados en laboratorios.

El uso de *auxiliares quirales* y *catalizadores quirales* tiene la ventaja de poder recuperarse al final de la reacción, ya sea que el auxiliar se encuentre en la materia prima, o que solo intervenga en el estado de transición.

Finalmente, las *biotransformaciones* las cuales utilizando enzimas puras o microorganismos se pueden tener compuestos ópticamente puros.

Las condiciones para tener una síntesis asimétrica adecuada¹ son:

1. Debe ser muy selectiva ($\geq 85\%$)
2. El nuevo centro de quiralidad se debe separar del resto de la molécula.
3. El agente auxiliar quiral se debe recuperar en buen rendimiento sin racemizarse.
4. El reactivo quiral auxiliar debe ser fácilmente accesible en alto exceso enantiomérico.
5. La reacción debe proceder con buen rendimiento químico.
6. El balance agente auxiliar quiral/producto también es importante, por ello el mejor de los casos es utilizar un catalizador.

2. ANTECEDENTES

El uso de catalizadores quirales para obtener compuestos enantioméricamente enriquecidos vive un gran auge, ya que presenta ventajas en comparación con la ruta que normalmente se toma, que consiste en preparar un compuesto el cual es quiral en el cual es posible diferenciar las caras diastereotópicas del intermediario, obteniendo así un diastereómero en mayor proporción. La oportunidad de manejar un intermediario de reacción, el cual es un agregado entre el catalizador quiral y reactivos, para obtener un producto enantiopuro y se recupera el catalizador quiral, hace que este método tenga muchas ventajas.

En este contexto, una reacción muy utilizada en síntesis orgánica por su poder de generar enlaces carbono - carbono es la condensación aldólica. En trabajos recientes, Denmark y colaboradores utilizan en cantidades catalíticas fosforamidas quirales para condensación el enolatos (atrapados con tetracloruro de silicio) con aldehidos⁴⁻⁶ (Fig. 9).

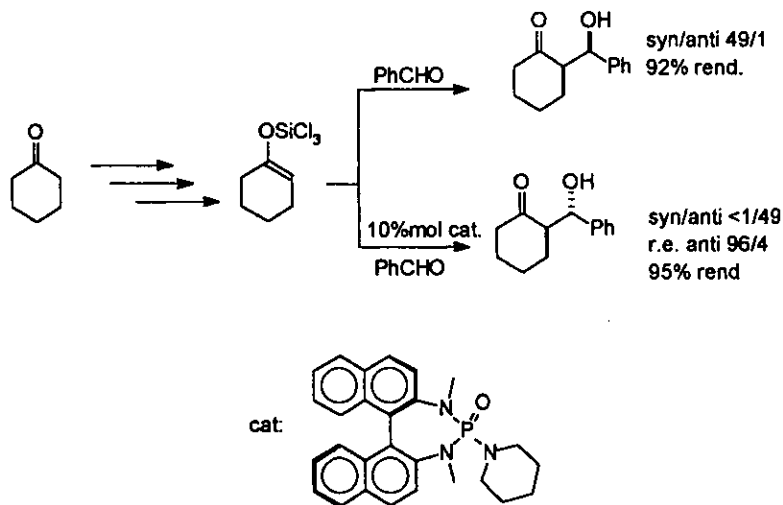


Fig. 9

2.1 Síntesis estereoselectiva de clorhidrinas

Otra reacción que Denmark ha explorado utilizando el mismo catalizador es la apertura de epóxidos⁷ (Fig. 10).

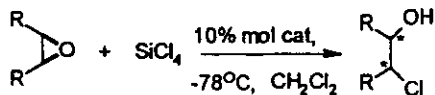


Fig. 10

Tabla 1. Síntesis enantioselectiva de clorhidrinas mediante el uso de tetracloruro de silicio y fosforamidas quirales

| R | Tiempo (h) | Rdto. (%) | r.e. |
|------------------------------------|------------|-----------|-------------|
| -(CH ₂) ₃ - | 0.3 | 87 | 53.6 / 46.4 |
| -(CH ₂) ₄ - | 0.3 | 90 | 75.8 / 24.2 |
| -(CH ₂) ₆ - | 132 | 95 | 51.0 / 49 |
| Ph | 3 | 94 | 93.5 / 6.5 |
| -CH ₂ OBN | 4 | 95 | 85.6 / 14.4 |

Como se puede observar en la Tabla 1, los epóxidos de cadena abierta conducen a mayores estereoselectividades. En los sistemas cíclicos dicha estereoselectividad depende mucho del tamaño del anillo.

Cabe señalar que métodos previos reportados para sintetizar clorhidrinas enantioméricamente enriquecidas han utilizado ácidos de Lewis más duros, además de utilizar cantidades estequiométricas de "catalizador. Un ejemplo es el trabajo de Joshi,⁸ que utilizaron halo-dipinanylboranos como fuente de halogenuro (Fig. 11).

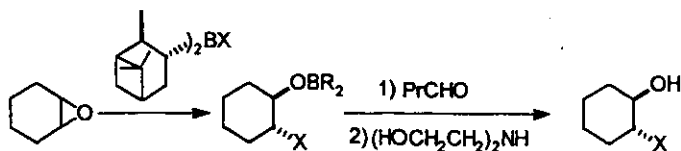
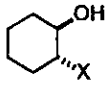


Fig. 11

La reacción descrita en la Figura 11 generalmente procede muy rápidamente a 0°C, aunque con baja estereoselectividad. Por ello es preferible llevarla a cabo a -78°C cuando el halogenuro es cloro, y a -100°C para bromo y yodo. Como se puede observar, el tiempo de reacción disminuye conforme se aumenta la blandura del halogenuro, 3h para cloro, 2h para bromo y 0.5 hr para yodo, en el mismo orden aumenta la estereoselectividad de la reacción (Tabla 2).

Tabla 2. Síntesis estereoselectiva de halohidrinas por apertura de epóxidos con haloboranos.

| 1,2-halohidrina | X | Rdto. (%) | $[\alpha]_D^{23}$ (c=5 CHCl ₃) | e.e. (%) |
|---|----|--------------|---|-------------|
|  | Cl | 70 | ----- | 22 |
| | Br | 82 | -26.9 | 84 |
| | I | 89 | -31.6 | 91 |

Por otro lado Yamamoto⁹ utiliza cloroaluminatos como ácido de Lewis (Fig. 12), y obtiene modestas estereoselectividades (Fig. 12).

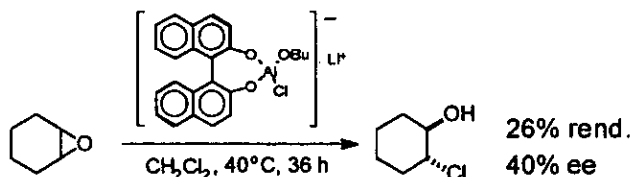


Fig. 12

Otra metodología que se ha desarrollado recientemente consiste en el uso de un catalizador quiral de titanio que se forma *in situ* y como fuente de cloro el cloruro de trimetilsilano o el tetraclorocuprato de litio¹⁰ (Fig. 13).

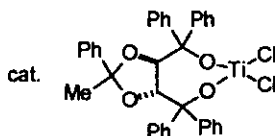
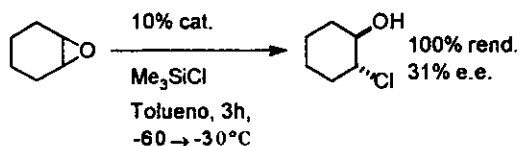


Fig. 13

Otro catalizador quiral interesante es el desarrollado por Nugent,¹¹ el cual contiene circonio IV y un ligante con simetría C_3 (Fig. 14).

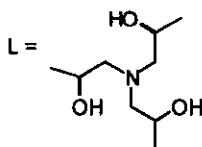
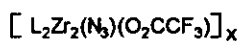


Fig. 14

Un agente no quiral que también se ha desarrollado recientemente como sustituto del HMPA es el *N*-óxido de la quinuclidina por O'Neil¹² (Fig. 15), el cual facilita la reacción de apertura de óxido del ciclohexeno con tetracloruro de silicio, observándose el mismo rendimiento que con HMPA.

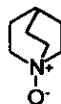


Fig. 15

Finalmente, el *trans*-1*S*,2*S*-2-cloro-ciclohexanol enantiopuro se puede obtener vía enzimática mediante la reducción de la (*S*)-2-cloro-ciclohexanona por la alcohol deshidrogenasa del hígado de caballo (HLAD)¹³ (Fig. 16).

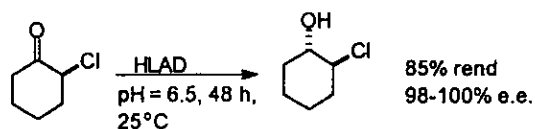


Fig. 16

2.2 Adición de 2-litio-1,3-ditiano a la 2-ciclohexenona

Así mismo, otra reacción interesante es la adición de ditianil litio a la 2-ciclohexenona,¹⁴ normalmente se obtiene el producto de adición 1,2, al agregar HMPA al medio de reacción se obtiene el producto de adición 1,4 como mayoritario (Fig. 17).

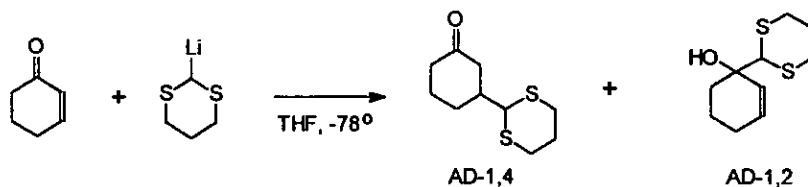


Fig. 17

Otra variante importante es la descrito por Seebach,¹⁵ en la cual se demuestra la viabilidad de utilizar DMPU como sustituto del HMPA (aún cuando requiere de un mayor número de equivalentes) (Tabla 3).

Tabla 3. Adición de ditianil litio a la 2-ciclohexenona. Comparación de resultados obtenidos con HMPA y DMPU

| Aditivo | Equiv. | Rdto. (%) | Ad-1,4:Ad-1,2 |
|---------|--------|-----------------|---------------|
| | | Ad-1,2 + Ad-1,4 | |
| --- | --- | 90 | 2:98 |
| HMPA | 2 | 50-80 | 95:5 |
| DMPU | 2 | 70 | 82:18 |
| DMPU | 4 | 70 | 92:8 |

Recientemente, el trabajo publicado por O'Neil,¹² muestra el *N*-óxido de la quinuclidina (Fig. 15) como sustitutos del HMPA, con buenos resultados.

Tabla 4. Adición de ditianil litio a 2-ciclohexenona. Comparación de resultados utilizando HMPA y el *N*-óxido de la quinuclidina (QNO).

| Aditivo (Equivalentes) | Rdto. Ad-1,4 | Rdto. Ad-1,2 |
|------------------------|--------------|--------------|
| | (%) | (%) |
| --- | 8 | 92 |
| HMPA (1) | 88 | 12 |
| HMPA (2) | 95 | 5 |
| DMPU (2) | 82 | 18 |
| QNO (1) | 88 | 12 |
| QNO (2) | 90 | 10 |

Una explicación la regioselectividad 1,2 versus 1,4 es la de Cohen,¹⁶ quien propone que bajo condiciones normales se tiene un par iónico de contacto (CIP) en equilibrio con el par iónico separado por disolvente (SIP) (Fig. 18); el primero reacciona en un intermediario de cuatro centros con el carbonilo para dar la adición 1,2 y el segundo con el anión desnudo realiza la adición 1,4.

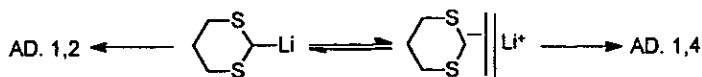


Fig. 18

Experimentos a distinta temperatura (Tabla 5) indican que el producto 1,4 es la adición cinética y el 1,2 el producto termodinámico. Cohen también observó la posibilidad de la tetrametiletilendiamina conducir a formar mayor cantidad de SIP, pero esto no afectó la relación de productos. Asimismo disolventes menos polares no estabilizan aniones y se desfavorece la adición 1,4.

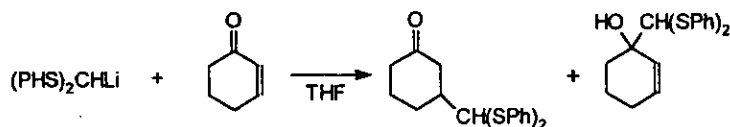


Fig. 19

Tabla 5 Adición de difeniltiometiluro de litio a 2-ciclohexenona

| Aditivo | T. (°C) | Rdto. 1,4/1,2 |
|------------------|---------|---------------|
| ----- | -100 | 62 / 35 |
| ----- | -78 | 54 / 43 |
| ----- | -50 | 51 / 47 |
| ----- | 0 | 35 / 61 |
| HMPA | 0 | 81 / 8 |
| TMDA | 0 | 31 / 57 |
| THF/pentano 20:3 | -78 | 44 / 51 |

Apoyo experimental a la propuesta de Cohen fue obtenido por Reich¹⁷ mediante experimentos de RMN de ⁷Li y ³¹P (Fig. 20), donde demuestra una dependencia del porcentaje de adición 1,4 y el porcentaje de SIP en función de los equivalentes de HMPA.

Asimismo una reacción similar, en éter etílico con diferentes equivalentes de THF, muestra una relación directamente proporcional con la formación de SIP.

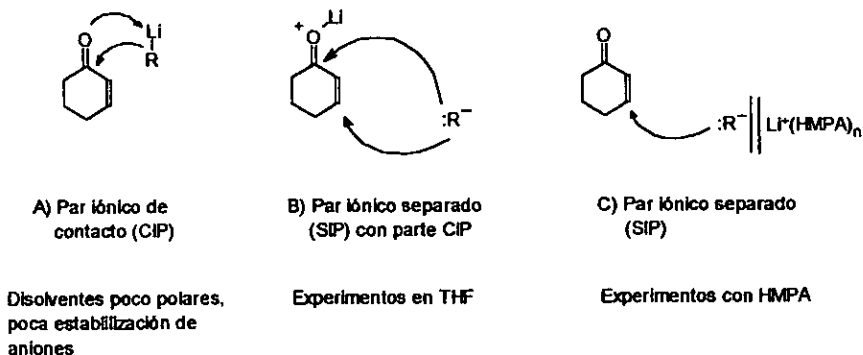


Fig. 20

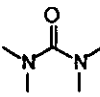
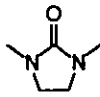
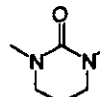
2.3 Características del catalizador

Como se indicó en los puntos 2.1 y 2.2, el uso de fosforamidas conduce a muy buenos resultados, pero tiene el problema de producir cáncer desde muy bajas concentraciones.^{18,19} Es así que en busca de nuevos catalizadores quirales sin el grupo fosforamida, tomando como antecedente que Seebach muestra a la *N,N'*-dimetilpropileno urea DMPU como un sustituto seguro del HMPA,¹⁵ en este contexto consideramos que un derivado quiral del DMPU tendrá las características que se requieren como:

- Una capacidad coordinante fuerte, gracias a la presencia de un grupo funcional muy polar.
- Estable y de fácil recuperación.
- No tiene protones ácidos.

Como muestra la Tabla 6,²⁰ existe una diferencia sustancial en polaridad entre la estructura acíclica y las cíclicas. Entre las dos cíclicas, el DMPU presenta ligeramente mejores propiedades para tener una acción coordinante más eficiente. Así pues, decidimos preparar un derivado quiral del DMPU (anillo de seis miembros).

Tabla 6. Comparación entre distintos tipos de ureas

| |  |  |  |
|---|---|---|---|
| | Tetrametil urea | Dimetilpiperidina urea | Dimetilpiperidina urea |
| Conductancia a 25°C ($\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$) | 8 E-8 | 7 E-8 | 9 E-8 |
| Momento dipolar (Debye) | 3.37 | 4.09 | 4.23 |

Así mismo, escogimos diseñar un derivado de simetría C_2 del DMPU debido a que la ventaja de tener un eje de simetría C_2 es que en muchas reacciones la presencia de un eje C_2 en el auxiliar, reduce los posibles estados diastereoméricos en competencia.²¹

Como ejemplo de lo anterior, los primeros trabajos que explican la importancia del eje de simetría C_2 , son los de Whitesell,^{22,23} para la alquilación de enaminas con la 2,5-dimetilpiperidina, como auxiliar (Fig. 21). La alquilación procede sólo por una cara.

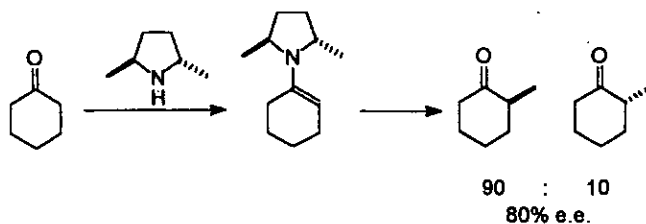


Fig. 21

Por las razones anteriores, se utilizó el DMPU como base de construcción, utilizando una amina quiral fácilmente asequible como es la (*S*) ó (*R*)-1-fenil-etilamina. Es además de consideración que recientemente se han utilizado ureas cíclicas quirales con simetría C_2 como inhibidores de la proteasa del VIH, DMP 323²⁴ y DMP 450²⁵ (Fig. 22).

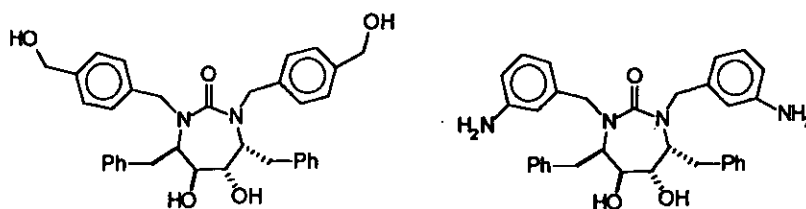


Fig. 22

Así como en reacciones de alquilación²⁶ (Fig. 23).

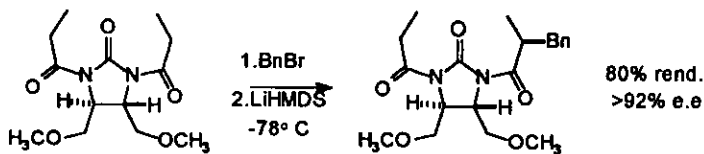
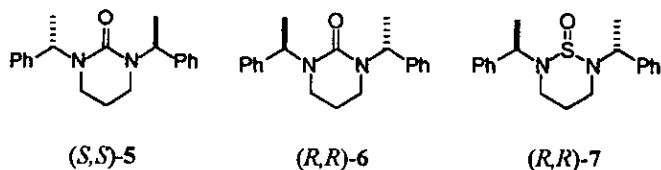


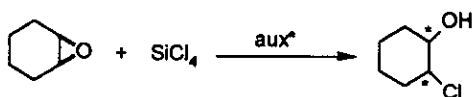
Fig. 23

3.OBJETIVOS

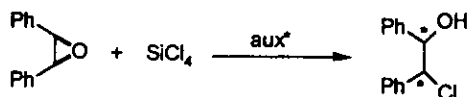
1. Sintetizar los auxiliares quirales



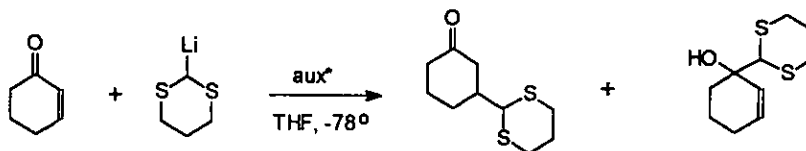
2. Obtener estándares racémicos de las clorhidrinas del óxido de ciclohexeno y del óxido de estilbena.
3. Encontrar las condiciones de reacción óptimas (estereoselectividad y rendimiento) para la apertura del óxido de ciclohexeno mediante tetracloruro de silicio, catalizada por las ureas quirales (S,S) -5 y (R,R) -6 y la diamida sulfurosa (R,R) -7.



4. Realizar la misma reacción utilizando óxido de estilbena.



5. Estudiar la adición del 1,3-ditianiil-2-litio a la 2-ciclohexenona para obtener el producto de adición 1,4 y/o 1,2, primero en presencia de DMPU, y posteriormente en presencia de la urea quiral (S,S) -5, con el objeto de determinar la enantioselectividad en uno o los dos productos obtenidos.



4. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

4.1 Síntesis de los catalizadores quirales

Para la obtención de los catalizadores quirales, el primer paso consistió en la formación de las diaminas (*S,S*)-1 y (*R,R*)-2, para lo cual se siguió la técnica descrita por Hulst y colaboradores,²⁶ empleando dos semirreacciones S_N2 típicas, utilizando 3 equivalentes de la (*R*) o (*S*)-1-feniletilamina (Tabla 7).

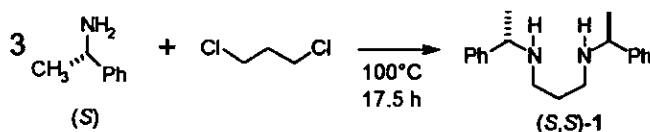


Fig. 24

Tabla 7. Obtención de las diaminas (*S,S*)-1 y (*R,R*)-2

| | (<i>S,S</i>)-1 | (<i>R,R</i>)-2 |
|---|------------------|------------------|
| Rendimiento (%) | 92.6 | 93.8 |
| $[\alpha]_D^{20}$ (conc. en CHCl ₃) | -66.8° (4.2) | 65.38 (2.43) |

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -66.4^{\circ}$ para el compuesto (*S,S*).²⁷

La reacción para obtener las diaminas 1 y 2, utiliza 3 equivalentes de la 1-feniletilamina (FEA) y no utiliza disolvente por dos razones: para favorecer la formación exclusivamente de la amina secundaria (y no la terciaria), la otra razón es utilizar a la FEA como base, debido a que una reacción similar, no se formó la diamina deseada debido a que el carbonato resultó ser suficientemente nucleofílico para formar una oxazolidinona²⁸ (Fig. 25).

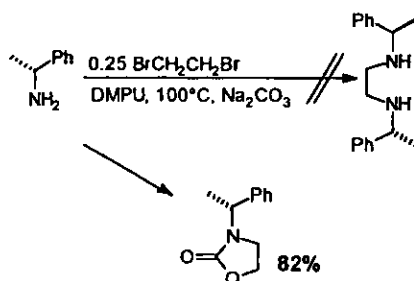


Fig. 25

El segundo paso en la síntesis es la formación de la urea, para lo cual se intentaron distintas alternativas: la primera utilizando carbonato de dietilo y ácido *p*-toluensulfónico en cantidades catalíticas. Después de las 6 horas, no se observó la formación del producto, recuperando en su totalidad materia prima. La siguiente alternativa fue la transaminación de la diamina (*S,S*)-1 en forma de clorhidrato con la urea,²⁹ pero bajo estas condiciones tampoco procedió la reacción. Otra ruta que se exploró fue formar un derivado tricloroacetilado y posteriormente en un segundo paso desplazar el cloroformo como grupo saliente.³⁰ Después de 3 horas a 0 °C, el espectro de RMN de ¹H y ¹³C del crudo de reacción se observó la tricloroacetilación en ambos nitrógenos como producto mayoritario (Fig. 26).

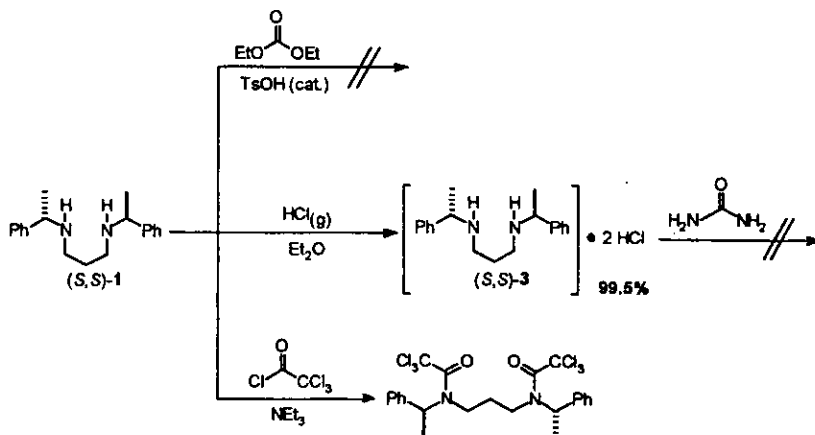


Fig. 26

Sin embargo, utilizando trifosgeno como reactivo para la formación de la urea si se obtiene el producto deseado, utilizando la técnica reportada por Grotjahn³¹ (Fig. 27).

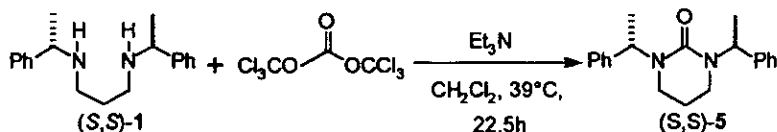


Fig. 27

Comparándolo con los otros reactivos, el trifosgeno resultó mejor, debido a que tiene mejores grupos salientes para la sustitución del carbonilo (y generar *in situ* dos moléculas de fósgeno las cuales serán todavía más reactivas).

De forma análoga se realizó la formación de la diamida sulfurosa a partir de la diamina (*R,R*)-2 y cloruro de tionilo utilizando piridina como base. No se utilizó diclorometano debido a la formación de muchos subproductos. Por otro lado, cuando se utilizó tolueno como disolvente, el producto es insoluble y precipita en el medio de reacción lo que hace más fácil su aislamiento y purificación (Fig. 28).

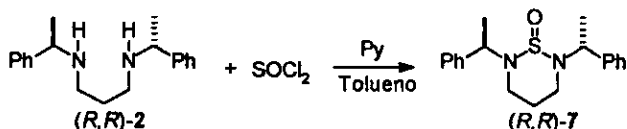


Fig. 28

Tabla 8. Síntesis de los catalizadores quirales

| | BFEPU (<i>S,S</i>) | BFEPU (<i>R,R</i>) | BFEPDT (<i>R,R</i>) |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Rendimiento (%) | 44.9 | 45.6 | 25.0 |
| p.f. (°C) | 124-125 | 124-125 | 284-285 |
| $[\alpha]_D^{25}$ (conc.) en CHCl ₃ | -125.5° (1.01) | 125.5° (1.0) | 16.4° (0.75) |

Como se puede observar en la Tabla 8, los rendimientos son moderados; esto es debido a que existe una reacción en competencia, que es la formación de oligómeros lineales.³² Las modificaciones que se llevaron a cabo para mejorar el rendimiento fueron:

- Aumentar el factor de dilución (de 1g de diamina 1 en 100 mL a 1 g en 250 mL) observándose sólo un ligero aumento en el rendimiento de un 50.0%.
- Adicionar el trifosgeno más diluido, y a menor temperatura (-78°C), sin cambios significativos.
- Cambiar el disolvente a tolueno para tener un reflujo a mayor temperatura y mayor tiempo de reacción, el rendimiento disminuye a 37.2%.

Otra metodología que se llevó a cabo para la formación de la urea consistió en utilizar difosgeno, con la premisa que fuera más reactivo que el trifosgeno. Para la síntesis del difosgeno se utilizó la técnica descrita en la literatura³³ a partir de cloroformiato de metilo y con burbujeo de cloro y con una lámpara de mercurio de 100 W para realizar la ruptura homolítica del cloro y continuar con la reacción por radicales libres (Fig. 29).

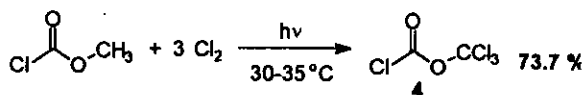


Fig. 29

La reacción fue monitoreada por RMN de ¹³C y ¹H (Tabla 9), hasta observar como producto mayoritario el difosgeno.

Tabla 9 RMN de ^1H y ^{13}C de los intermediarios en la síntesis del difosgeno

| | Reactivo | 1ª Cloración | 2ª Cloración | 3ª Cloración |
|---------------------|----------|--------------|--------------|--------------|
| RMN ^{13}C | 57.0 | 73.2 | 91.7 | 108.4 |
| | 155.0 | 147.6 | 141.9 | 143.9 |
| RMN ^1H | 4.0 | 5.7 | 7.6 | --- |

La reacción de preparación del difosgeno, es exotérmica pero se debe tener cuidado manteniendo la temperatura, porque aún cuando una mayor temperatura favorece a que un mayor número de moléculas tengan energía suficiente para vencer la energía de activación y por consecuencia el rendimiento; para esta reacción a mayores temperaturas el rendimiento disminuye.³³ Además se observó que la velocidad de reacción cambia, para la primera cloración ocurre rápida, la segunda ocurre con mayor lentitud y la última es la más lenta.

Cuando se llevó a cabo la reacción entre la diamina (*R,R*)-2 y difosgeno en las condiciones en las cuales se utilizó el trifosgeno para obtener la urea se tiene en menor rendimiento (Fig. 30).

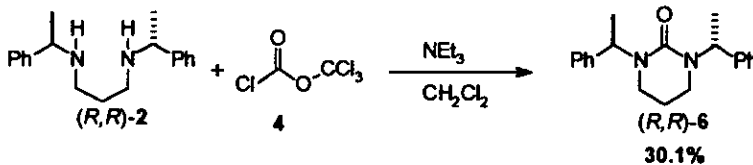


Fig. 30

Como ya se indicó, la reacción en competencia de formación de oligómeros lineales es el factor limitante para obtener en mayor rendimiento en la formación de los catalizadores. Si bien es cierto, se necesita un carbonilo que sea suficientemente electrofilico para llevar a cabo la reacción, a mayor reactividad existe una mayor cantidad de estos agregados lineales, lo que conduce a un rendimiento más bajo.

Es importante mencionar que las ureas sintetizadas presentan una amplia solubilidad en disolventes orgánicos; desde disolventes muy polares como alcoholes (metanol y etanol), de polaridad intermedia como acetona y acetato de etilo, disolventes clorados (diclorometano, cloroformo), y solo en disolventes poco polares como tolueno es moderadamente soluble y en hexano es poco soluble (1 mg/mL).

4.2 Apertura de epóxidos por tetracloruro de silicio

Como se mencionó con anterioridad, uno de los objetivos primordiales de esta tesis consistió en evaluar la potencialidad de estos compuestos en reacciones estereoselectivas. En particular la apertura del óxido de ciclohexeno con tetracloruro de silicio auxiliado por una base de Lewis (Fig. 31); esta es una de las reacciones donde se usan fosforamidas quirales la cual la hace una buena candidata por las similitudes HMPA-DMPU. Algo que le da especial interés a este proyecto es que se parte de un compuesto *meso* y se generan dos nuevos estereocentros en un solo paso, además de no registrar ningún otro subproducto. Lo primero fue sintetizar el estándar racémico con diferentes auxiliares (Tabla 10).

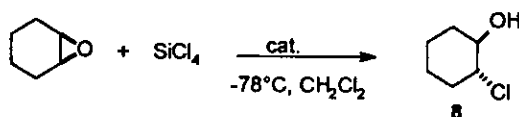


Fig. 31

Tabla 10 Síntesis del *trans*-2-cloro-ciclohexanol racémico

| Cat. | Equivalentes | Rdto. (%) |
|------|--------------|-----------|
| | | 25.0 |
| DMPU | 0.1 | 73.1 |
| DMPU | 1 | 98.2 |
| HMPA | 0.1 | 93.3 |

El rendimiento en la obtención del *trans*-2-cloro-ciclohexanol **8** sin utilizar ningún auxiliar es muy bajo, observándose la formación de otros subproductos. En contraste, esta reacción auxiliada con una base coordinante procede con buenos resultados. Comparativamente, aún cuando se tiene mejores resultados con el HMPA respecto al DMPU, pero es de señalar la alta toxicidad que presenta el HMPA¹⁸ y como el DMPU es un reactivo seguro y por lo tanto de más fácil manejo; además utilizando un equivalente de DMPU, la conversión es casi cuantitativa.

La Tabla 11 muestra las condiciones de reacción que se exploraron para tener buenos rendimientos y estereoselectividades se hicieron la siguiente serie de reacciones (Tabla 11).

Tabla 11. Apertura del óxido de ciclohexeno con tetracloruro de silicio con distintas condiciones de reacción.

| Exp. | Catalizador | Disolvente | T (°C) | t. (min.) | Rdto. (%) | $[\alpha]_D^{20}$ |
|------|------------------------|---------------------------------|--------|-----------|-----------|-------------------|
| 1 | BFEPU (<i>S,S</i>)-5 | CH ₂ Cl ₂ | -78 | 30 | 59.5 | -1.70 |
| 2 | BFEPU (<i>S,S</i>)-5 | CH ₂ Cl ₂ | -78 | 40 | 82.1 | -1.63 |
| 3 | BFEPU (<i>S,S</i>)-5 | CH ₂ Cl ₂ | -78 | 60 | 88.5 | -1.58 |
| 4 | BFEPU (<i>R,R</i>)-6 | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 30 | 83 | 1.49 |
| 5 | BFEPU (<i>S,S</i>)-5 | Tolueno | -78 | 45 | 21.7 | -1.40 |
| 6 | BFEPU (<i>S,S</i>)-5 | THF | -78 | 40 | 10.4 | -0.50 |
| 7 | BFEDS (<i>R,R</i>)-7 | CH ₂ Cl ₂ | -78 | 40 | 62.1 | -0.84 |

En la Tabla 11, se observa que a bajos tiempos de reacción es cuando se tienen mejores selectividades (valores de $[\alpha]$ más elevados). Sin embargo, para alcanzar rendimientos favorables, es necesario emplear un tiempo de reacción intermedio. Otra variable a controlar es la temperatura, la cual ayuda sensiblemente al rendimiento químico pero repercute en la selectividad.

Estas observaciones comprueban la validez del diagrama que se presenta en la Figura 7 en donde el estado de transición diastereomérico de menor energía, está asociado a una mayor velocidad de reacción respecto al otro. Pero mientras esta diferencia de energías de activación no sea lo suficientemente grande, se producirán ambos enantiómeros. Derivado de esto se concluye que la enantioselectividad de la reacción procede bajo control cinético.

El uso de tolueno como disolvente, disminuye drásticamente el rendimiento de la reacción, además de mostrar todavía menor selectividad. Esta observación indica que en tolueno no se favorecen los intermediarios de la reacción, los cuales parecen ser cargados o muy polares. Aún así en THF, que es un disolvente coordinante, el rendimiento se ve sensiblemente disminuido al igual que la selectividad.

Por último, aunque se esperaba que la diamida sulfurosa (*R,R*)-7, al ser un compuesto muy polar y fuera más coordinante. Sin embargo, al parecer la pérdida del eje de simetría C_2 afecta en la enantioselectividad, con resultados no satisfactorios.

Cabe señalar que en esta reacción se encontró descomposición de la diamida sulfurosa (*R,R*)-7. Esta descomposición se explica porque el precio de tener un compuesto más polar, el oxígeno tiene mayor densidad electrónica y el azufre tiene menos, por lo que es susceptible a ataques nucleofílicos³⁴ incluso de cloruro. Como la concentración de tetracloruro de silicio es diez veces mayor que el catalizador, éste estará coordinado al silicio lo cual seguramente ayuda a su descomposición.

Un dato curioso es que la rotación máxima reportada para el compuesto *trans*-(*S,S*)-2-cloro-ciclohexanol la cual era de 27.7 ($c = 4.7 \text{ CHCl}_3$),¹³ esto indicaría una muy baja selectividad en nuestra reacción. Esta rotación fue obtenida con el producto de la reducción enzimática el 2-cloro-ciclohexanona.

RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Aunque este trabajo de Sadozai et al.¹³ fue realizado en 1982, las primeras síntesis enantioselectivas de este compuesto aparecieron hasta 1988^{8,9} y ninguna reporta rotación. Incluso en el trabajo de Joshi,⁸ se reporta la rotación de varias halohidrinas, excepto **8**. Así mismo Denmark⁷ en 1998 reporta que fue asignada la configuración del compuesto **8** por su rotación, pero no indica la rotación que él obtiene. Únicamente Nugent¹¹ en 1999 reporta la rotación experimental de **8**, pero el exceso enantiomérico que tiene por rotación y por HPLC no son congruentes.

Por este motivo, se planteó hacer los análisis de la relación de enantiómeros mediante HPLC. Para tener una buena separación entre ellos y pudieran ser registrados por el detector de ultravioleta, se sintetizó el derivado de la trifluoroacetilación de la clorhidrina (Fig. 32). Con el signo de la rotación se asigna la configuración absoluta del producto (Tabla 12).

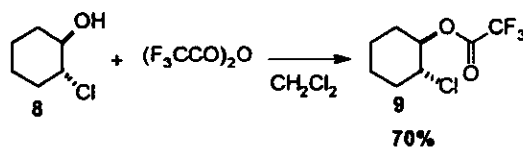


Fig. 32

Tabla 12. Apertura de epóxidos por tetracloruro de silicio utilizando 0.1 y 1 equivalentes del catalizador quiral.

| Catalizador | Equiv. | Rdto. (%) | $[\alpha]_D^{20}$ | Relacion (R,R)/(S,S) |
|-------------|--------|-----------|-------------------|----------------------|
| BFEPU (S,S) | 0.1 | 82.1 | - 1.63 | 69.81 / 30.17 |
| BFEPU (S,S) | 1 | 92.9 | - 4.99 | 99.26 / 0.74 |
| BFEPU (R,R) | 0.1 | 83.3 | 1.94 | 27.17 / 72.81 |
| BFEPU (R,R) | 1 | 94.6 | 4.91 | 1.85 / 98.15 |

RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

De esta manera se comprueba que se generan productos enantioméricos al utilizar catalizador de configuración opuesta. El uso de un equivalente de auxiliar para la reacción, conduce a excelentes resultados. El aumento del rendimiento se puede explicar por que al aumentar la concentración del auxiliar que sirve como catalizador, aumenta la velocidad de reacción.

La diferencia en enantioselectividad al aumentar la proporción de urea no es tan fácil de explicar; por una sencilla razón: cuando esta reacción se realizó en ausencia de algún catalizador procede en muy bajo rendimiento, por lo que la ruta que conduce a producto racémico no debiera competir significativamente.

Una posible explicación del aumento en la selectividad con el incremento del catalizador es que como ya se indicó la velocidad de reacción aumento al aumentar la concentración de catalizador y afecta de manera distinta la velocidad de reacción de un enantiómero que del otro, y/o en realidad se tienen otro estado de transición: como podría ser tener dos unidades del auxiliar quiral en los intermediarios de reacción.

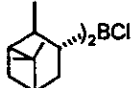
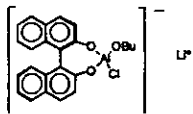
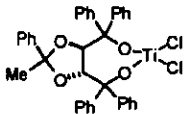
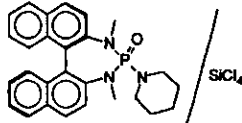
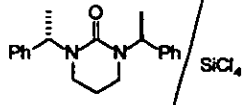
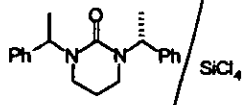
Realizando una comparación con los trabajos anteriores, dirigidos a sintetizar *trans*-2-cloro-ciclohexanol a partir de la desimetrización del óxido de ciclohexeno; se puede observar que los primeros tres trabajos tienen como donador de cloro un fuerte ácido de Lewis y conducen a una baja selectividad.

Al tener al tetracloruro de silicio como ácido de Lewis, el efecto atractor de los cloros hacen del silicio sea un buen ácido de Lewis. Además de su ya conocida afinidad al oxígeno (Tabla 13).

Como se observa en la Tabla 13, nuestros catalizadores quirales tienen excelentes resultados además de poder sintetizar el otro enantiómero, el cual no se había llevado a cabo anteriormente, como las aminas quirales de partida son accesibles, la ruta para los auxiliares es la misma y así se pueden generar los dos enantiómeros del producto enantioméricamente enriquecidos.

RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Tabla 13 Comparación de distintas metodologías para obtener el *trans*-2-cloro-ciclohexanol enantioméricamente enriquecido.

| Auxiliar | Equiv. | t (h) | T (°C) | Rdto. (%) | e.e. (%) | Config. |
|---|--------|-------|--------------|-----------|----------|----------------|
|  | 1 | 3 | -78 | 70 | 22 | --- |
|  | 1 | 36 | 40 | 26 | 40 | (<i>S,S</i>) |
|  | 0.1 | 3 | -60 → -30 | 100 | 31 | (<i>S,S</i>) |
|  | 0.1 | 0.3 | -78 | 90 | 51.6 | (<i>S,S</i>) |
|  | 1 | 0.6 | -78 | 92.9 | 98.5 | (<i>R,R</i>) |
|  | 1 | 0.6 | -78 | 94.5 | 96.3 | (<i>S,S</i>) |

Además se utilizó el óxido de *cis*-estilbena para obtener el 2-cloro-1,2-difenil-etanol **10** (Fig. 33) obteniéndose buenos resultados tanto con DMPU como con nuestro análogo quiral (Tabla 14).

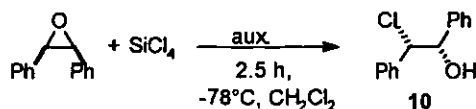


Fig. 33

Tabla 14 Obtención del 1,2-difenil-2-cloro-etano

| Auxiliar | Eq. | % Rend. | $[\alpha]_D^{20}$ (e.e.) |
|-------------|-----|---------|--------------------------|
| DMPU | 0.1 | 90.1 | ---- |
| DMPU | 1 | 98.5 | ---- |
| BFEPU (S,S) | 0.1 | 85.0 | 14.75 (73%) |

$$[\alpha]_D^{20} (\text{máx.}) = -20.2 \quad (c=5.2, \text{EtOH}) \text{ para el compuesto (R,R)}^{35}$$

Este estudio con el óxido de *cis*-estilbeno tiene varios fines el primero demostrar que la metodología es general y eficiente. En esta reacción, también se lograron mejores selectividades: de un 45.6% de e.e. cuando se utilizó 0.1 equivalentes en la reacción con el óxido de ciclohexeno, a un 73% de e.e. bajo las mismas condiciones catalíticas en la presente reacción.

4.3 Mecanismo de la apertura de epóxidos

El mecanismo para la apertura de epóxidos propuesto por Denmark⁷ se muestra en la figura 34.

El ciclo inicia con la coordinación del catalizador al tetracloruro de silicio, para en un segundo paso se llevarse a cabo una disociación a una especie cargada que se coordina con el epóxido generando una especie pentacoordinada que facilita la apertura del epóxido mediante adición del ión cloruro libre que realiza una S_N2 que da la estereoquímica *trans*, del producto. Finalmente se libera la clorhidrina regenerando la especie de partida.

RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

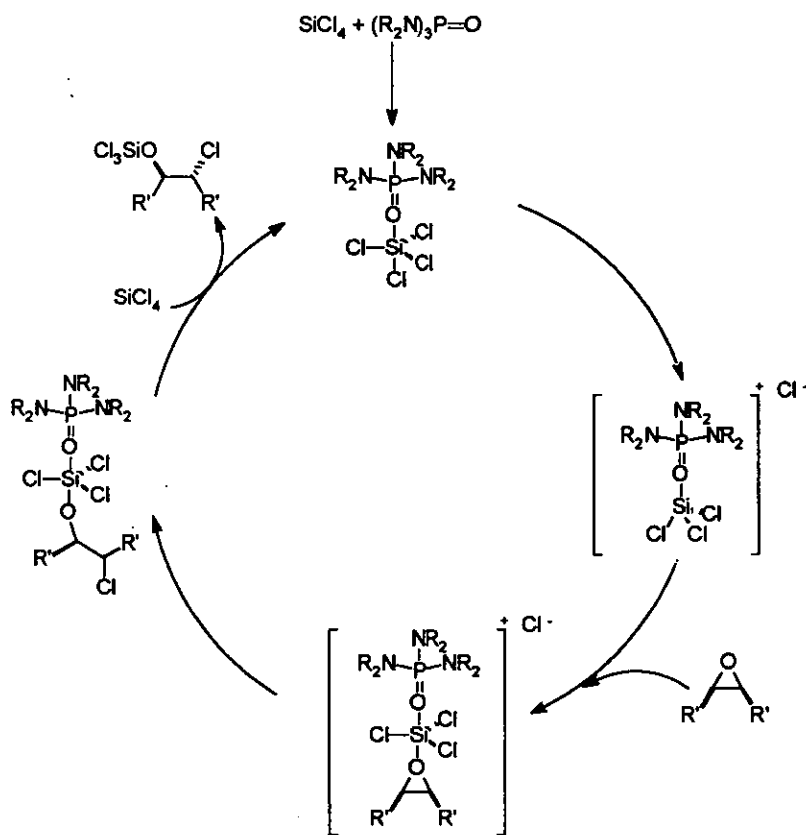


Fig. 34

El mecanismo propuesto por Denmark, involucra especies cargadas y silicio hipervalente, lo que apoya el mecanismo son estudios de soluciones de alitrilclorosilanos en dimetil formamida,³⁶ en los cuales se detecta por RMN de ²⁹Si especies hipervalentes, además de una conductividad mayor a cuando no hay base de Lewis.

RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Otra ruta como una S_N1 no sería tan fácil explicar la regioselectividad al producto *trans*, o tener únicamente el tetracloruro de silicio coordinado con el catalizador quiral sin una coordinación al epóxido y el cloruro se adicionara de manera selectiva, tampoco se puede dilucidar la enantioselectividad observada.

Sin embargo en el intermediario pentacoordinado que presenta en posición axial tanto al epóxido como al auxiliar quiral no explica la forma en que se pueda adicionar el cloruro solo por un carbono del epóxido, ya que podrían estar muy alejados el auxiliar quiral y el epóxido. Por esa razón, se requiere que se encuentren en posición *cis*, también se sabe que especies pentacoordinadas de silicio son fluxionales, esto es que los sustituyentes cambian de posición apical a ecuatorial y además, entre más electronegativos sean los sustituyentes esto ocurre más rápido.³⁷

Otra opción de mecanismo es que el intermediario para la transferencia de cloro sea octaédrico basándose en dos puntos: uno es que el silicio pentacoordinado es un ácido de Lewis más fuerte que la especie tetracoordinada prefiriendo un proceso de asociación que de disociación que da como resultado al producto hexacoordinado.³⁸ Otros estudios indican que en soluciones de nucleófilos neutros con silanos neutros en una proporción 1:1 no aumenta la conductividad, pero pasando esta proporción aumenta considerablemente (lo que indica presencia de especies cargadas);³⁹ estudios de RMN ^{119}Sn donde el tetracloruro de estaño aún con menos de dos equivalentes de HMPA muestran que se tiene el producto hexacoordinado y a baja temperatura se prefiere el isómero *cis*.⁴⁰ Por lo que se podría proponer un mecanismo alternativo como muestra la Figura 38.

Una comparación entre ambas rutas, es que las dos involucran especies de silicio hipervalente y que la primera ruta procede por intermediarios iónicos mientras que en la segunda son neutros.

RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Hasta no tener otro tipo de evidencia no se puede discernir uno del otro, solo que la conductividad aumenta cuando se tiene una relación mayor a 1:1 nucleófilo:silano, y donde se detectó esa conductividad fue con dimetilformamida como disolvente, lo cual tiene una relación mucho mayor a la estequiométrica lo cual apoyaría el mecanismo de la Figura 35.

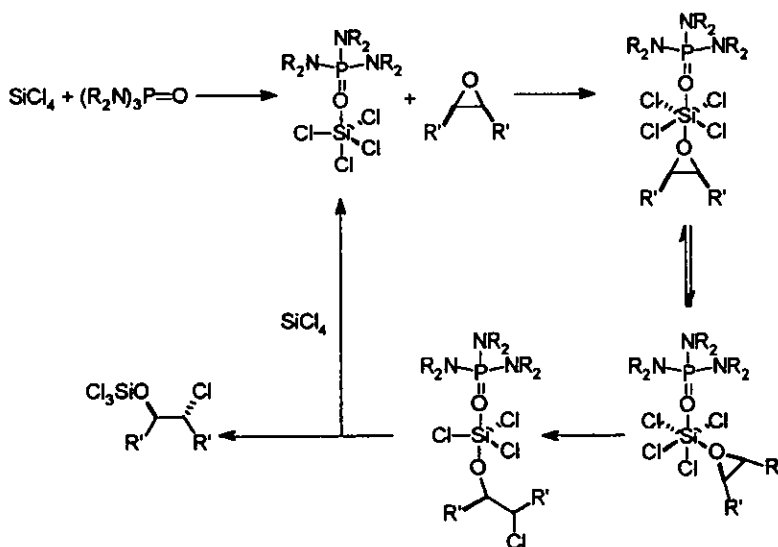


Fig. 35

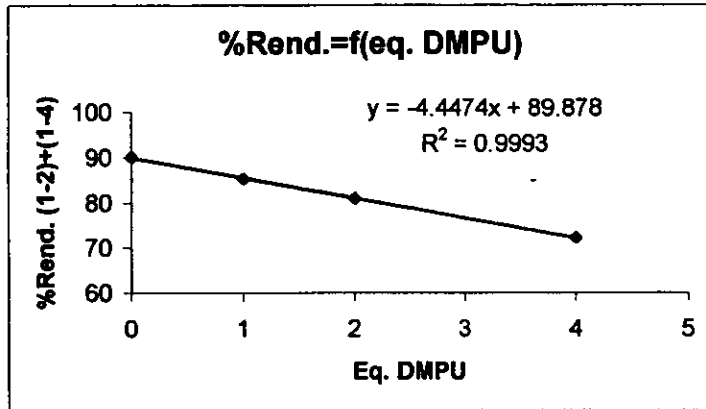


Fig. 37

Sin embargo, esta relación lineal no se mantiene para el porcentaje de adición 1-4 (Fig. 38); ya que el cambio es drástico pero después se vuelve gradual.

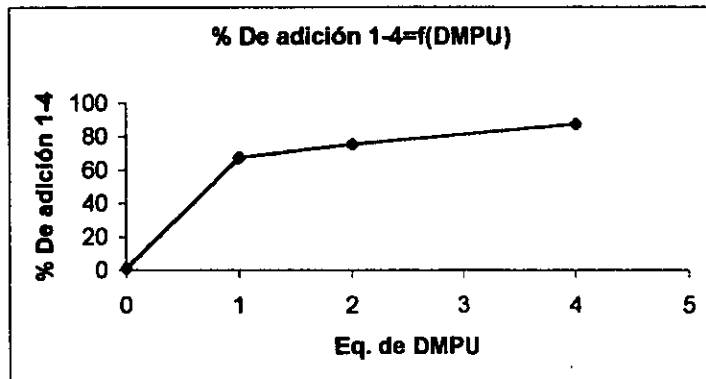


Fig. 38

Un argumento que podría explicarlo es la congestión del intermediario y que el impedimento estérico disminuye el rendimiento y solo se este observando una parte de la gráfica donde llega a una saturación y permanece constante.

5. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de los análogos quirales del DMPU, en dos pasos y de manera sencilla a partir de una amina que es asequible con alta pureza óptica; el primer paso tiene buen rendimiento y aunque el segundo forma otros subproductos, aún así el rendimiento global es moderado.

La preparación de la diamida sulfurosa (*R,R*)-7 genera muchos subproductos pero se encontró la forma de aislarse de manera sencilla, aún cuando los experimentos donde se utilizó no mostró las propiedades deseadas, este compuesto se estudiará con mayor detenimiento en investigaciones futuras.

El uso de (*S,S*)-5 y (*R,R*)-6 como catalizadores quirales en la apertura de epóxidos procede con alto exceso enantiomérico y permite sintetizar los dos enantiómeros del *trans*-2-cloro-ciclohexanol sin formación de otros subproductos.

La adición de ditianil litio a la 2-ciclohexenona conduce al producto de adición 1,2 en condiciones normales, al incorporar DMPU en el medio de reacción cambia a una adición tipo Michael. Cuando la reacción se realizó con el catalizador quiral se observó una enantioselectividad muy alta pero requiere dos equivalentes de la urea quiral y baja temperatura.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Todas las reacciones se realizaron con material de vidrio seco en horno; los disolventes usados para las reacciones son grado analítico y secado como se indica, para las cromatografías el disolvente utilizado fue grado técnico, el diclorometano para reacciones fue secado con pentóxido de fósforo, en reflujo por 2 horas, y destilado antes de usar,⁴¹ el THF primero se destiló de hidróxido de potasio, para posteriormente secarlo con sodio y benzofenona como indicador. El tolueno también fue secado de la misma forma que el THF. El tetracloruro de silicio también se destiló antes de usar y fue almacenado en frasco ámbar con septúm (para evitar contaminación por ácido clorhídrico). El DMPU y HMPA se secaron con hidruro de calcio y destilados a presión reducida; el ditiano fue sublimado antes de usar, y el *n*-Butil litio utilizado fue titulado de acuerdo al método de Juaristi y colaboradores.⁴²

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrothermal, utilizando un tubo capilar abierto (sin corregir). Los espectros de RMN ¹H se registraron en espectrómetros JEOL GSX-270 (270 MHz), JEOL Eclipse-400 (400 MHz), BRUKER 300 (300 MHz) y los espectros de RMN ¹³C en espectrómetros JEOL GSX-270 (67.8 MHz), JEOL Eclipse-400 (100 MHz), BRUKER 300 (75 MHz). La determinación se hizo con cloroformo deuterado y tetrametilsilano como referencia interna.

Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm a campos bajos con respecto a la referencia interna. La multiplicidad de las señales en espectros de RMN ¹H se indican con las abreviaturas (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (q) quintuple, (m) multiple y (a) ancha.

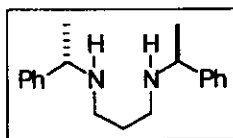
Los espectros de masas se registraron en un Hewlett Packard HP-5986 por impacto electrónico a 20 y 70 eV.

Los análisis elementales fueron realizados en los Laboratorios Galbraith, Inc. Knoxville, TN (EUA).

PARTE EXPERIMENTAL

Las rotaciones se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer Modelo 241 utilizando celdas de 0.1 decímetro. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento de la celda (25°C). Las rotaciones específicas se reportan junto con la concentración de la muestra en g/mL, así como el disolvente empleado.

Los análisis en HPLC se llevaron a cabo en un cromatografo Waters 600 con detector de UV-VIS Waters 2487, en columna de fase quiral Chirobiotic TTM (de Teicoplanina). Los disolventes empleados fueron grado HPLC y filtrados antes de usar.



***N,N'*-Bis[1-(*S*)-Feniletil]-1,3-propilendiamina (*S,S*)-(1)** se partió de 2g (16.5 mmol) de (*S*)-(1-Fenil)-etilamina en un matraz de 3 bocas con agitación, una con un refrigerante en posición de reflujo, otra un termómetro y a la tercera un septúm;

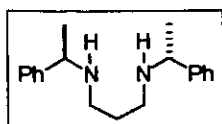
después de calentar el sistema a una temperatura de 100°C, manteniéndose estable de 100-105°C todo el tiempo que se llevó a cabo la reacción, se llevó a cabo la adición de 0.52ml (5.5 mmol) de 1,3-dicloropropano lentamente por 5 minutos, tomándose a cabo la reacción por 18 hrs. Posteriormente la mezcla se enfrió a 60°C y se agregó 50 mL de solución saturada de KOH; la mezcla resultante se colocó en un embudo de separación y se extrajo con diclorometano 2 veces (50 mL c/u), al juntarse las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentró en rotavapor para obtener el producto crudo. Se purifica por destilación en Kugherolr con p.e. 148-150°C a 0.8 mmHg obteniendo un aceite incoloro. Con un rendimiento del 92.6%, $[\alpha]_D^{20} = -66.8^\circ$ ($c = 4.2$ en CHCl_3). Lit. $[\alpha]_D^{20} = -66.4^\circ$.

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz) δ 1.38 (d, J=6.55 Hz, 6H, CH₃CH). 1.57 (s, a, 2H, CHNHCH₂). 1.66 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). 2.55 (m, 4H, NHCH₂CH₂). 3.76 (c, J=6.54, 2H, CH₃CHNH). 7.2-7.4 (m, 10H, Ph)

PARTE EXPERIMENTAL

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz) δ 24.97 (CH₃CH), 30.83 (CH₂CH₂CH₂), 46.94 (CH₂CH₂NH), 58.92 (CH₃CHNH), 127.01 (CH), 127.27 (CH), 128.85 (CH), 146.33 (C)

m/z 70eV 283 (M⁺), 177, 160, 148, 134, 121, 106, 105, 91, 57, 45, 30



N,N'-Bis[1-(*R*)-Feniletil]-1,3-propilendiamina (*R,R*)-(2)

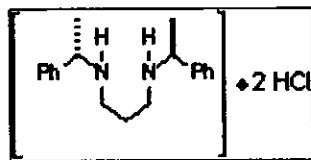
Mismo procedimiento seguido para la obtención de su enantiómero (*S,S*)-1. Únicamente partiendo de la (*R*)-FEA.

Rendimiento = 93.8%, $[\alpha]_D^{20} = 65.38$ (2.43 en CHCl₃) Lit. $[\alpha]_D^{20} = -66.4^\circ$ para el compuesto (*S,S*).

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz) δ 1.38 (d, J=6.55 Hz, 6H, CH₃CH). 1.57 (s, a, 2H, CHNHCH₂). 1.66 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). 2.55 (m, 4H, NHCH₂CH₂). 3.76 (c, J=6.54, 2H, CH₃CHNH). 7.2-7.4 (m, 10H, Ph)

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz) δ 24.97 (CH₃CH), 30.83 (CH₂CH₂CH₂), 46.94 (CH₂CH₂NH), 58.92 (CH₃CHNH), 127.01 (CH), 127.27 (CH), 128.85 (CH), 146.33 (C)

m/z 70eV 283 (M⁺), 177, 160, 148, 134, 121, 106, 105, 91, 57, 45, 30



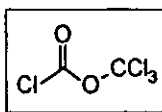
Diclorhidrato (*S,S*)- *N,N'*-Bis[1-Feniletil]-1,3-propilendiamina (*S,S*)-(3) + 2 HCl

Una solución de 0.282 g (1 mmol) de diamina 2 en 125 mL de éter etílico se colocaron en un matraz de dos bocas, de la cual la

entrada vertical tiene un burbujeador que se alimenta de ácido clorhídrico gas generado de la adición de ácido sulfúrico concentrado a cloruro de sodio en la entrada lateral conduce a una trampa de solución saturada de hidróxido de sodio para evitar que escape el ácido clorhídrico. En cuanto empezó a burbujear el ácido clorhídrico precipitó el clorhidrato durante 5 minutos, después que ya no aparece más precipitado se dejó otros 5 minutos para finalmente filtrarse el producto con rendimiento del 99.5%, $[\alpha]_D^{20} = -33.11$ (c=1.13, H₂O) p.f. 248-250 desc.

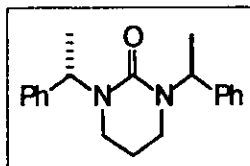
RMN ^1H (D_2O ; 270 MHz) δ 1.62 (d, $J=6.68$ Hz, 6H, CH_3CH). 1.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). 2.7-3.02 (m, 4H, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). 4.36 (c, $J=6.68$, 2H, CH_3CHNH_2). 7.32-7.55 (m, 10H, Ph)

RMN ^{13}C (D_2O ; 67.8 MHz) δ 18.33 (CH_3CH). 22.84 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). 42.57 ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). 58.72 (CH_3CHNH_2). 127.77 (CH). 129.62 (CH). 129.98 (CH). 135.52 (C)



Cloroformiato de triclorometilo (difosgeno) (4) Se siguió la técnica descrita en la literatura³³ con lo cual se obtiene después de purificar por destilación 53-55°C (55 mmHg) un líquido incoloro con 73.4% de rendimiento.

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) δ 143.9 CCl_3 , 108.4 C=O



(*S,S*)-*N,N'*-Bis[(1-*fenil*)etil]propileno urea (BFEPU) (*S,S*)-5.

A partir de la diamina (*S,S*)-1 1g (3.5 mmol) y tietilamina 1.03ml (7.46 mmol) se colocaron en un matraz con 100 mL de diclorometano seco, bajo atmósfera de nitrógeno, con agitación. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C; se procedió a la adición vía cánula de una solución con el trifosgeno 0.3731 g (1.25 mmol) también en diclorometano seco (15 mL), por 5 minutos. Después de 30 minutos de la adición, fue llevado a reflujo por 22 hr. Cumplido el tiempo de reacción y enfriamiento a 0°C se agregaron 50 mL de HCl 1N, y 70 mL de diclorometano más, después de separar fases, y reextraer de fase acuosa con 25 mL de diclorometano dos veces; se juntan fases orgánicas y fueron lavadas con 30 mL de salmuera, secadas con sulfato de sodio anhidro, para posterior concentración. La purificación fue llevada a cabo en cromatografía en columna con una mezcla de disolventes éter de petróleo/acetato de etilo 9/1, obteniendo un producto cristalino blanco. Pf. 124-125°C y para el compuesto (*S,S*)-5 rendimiento 44.9 y $[\alpha]_D^{20} = -125.5^\circ$ ($c=1.01$ CHCl_3) y el compuesto (*R,R*)-6

PARTE EXPERIMENTAL

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) δ 1.55 (d, $J=7.11$, 6H, CH_3CH). 1.67-1.8 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). 2.72-2.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHH}'\text{N}$). 3.00-3.08 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHH}'\text{N}$). 6.05 (c, $J=7.11$, 2H, CH_3CHN). 7.2-7.4 (m, 10H, *Ph*).

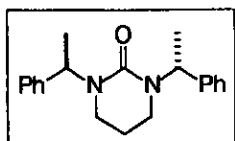
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) δ 16.31 (CH_3CH), 22.79 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 39.94 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 51.69 (CH_3CHN), 127.30 (CH), 127.96 (CH), 128.71 (CH), 142.13 (C), 156.42 (C=O).

m/z (20 eV): 308 (M^+), 293, 204, 203, 189, 162, 146, 120, 105, 91, 42

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

Calculado: %C = 77.88, %H=7.84, %N=9.08

Experimental: %C = 77.88, %H = 7.84, %N = 9.02



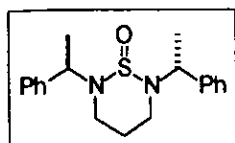
(*R,R*)-*N,N'*-Bis(1-phenil)etil]propilen urea (BFEPU) (*R,R*)-6. Se utilizó la misma técnica seguida para obtener su enantiómero *S,S*-5. Únicamente partiendo de la diamina (*R,R*)-2. Rendimiento 45.6 y $[\alpha]_D^{20} = 125.5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), Pf.

124-125°C

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) δ 1.55 (d, $J=7.11$, 6H, CH_3CH). 1.67-1.8 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). 2.72-2.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHH}'\text{N}$). 3.00-3.08 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHH}'\text{N}$). 6.05 (c, $J=7.11$, 2H, CH_3CHN). 7.2-7.4 (m, 10H, *Ph*).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) δ 16.31 (CH_3CH), 22.79 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 39.94 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 51.69 (CH_3CHN), 127.30 (CH), 127.96 (CH), 128.71 (CH), 142.13 (C), 156.42 (C=O).

m/z (20 eV): 308 (M^+), 293, 204, 203, 189, 162, 146, 120, 105, 91, 42



(*R,R*)-*N,N'*-Bis(1-phenil)etil]propilen diamida sulfurosa (BFEDS) (*R,R*)-(7). En un matraz con agitación se colocaron 100 mL de tolueno con 0.9883g (3.5 mmol) de la diamina (*R,R*)-2 y 1.07 mL (7.7 mmol) de trietilamina, después de

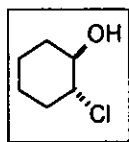
enfriar a 0°C y se procedió a la adición de 0.28 mL (3.8 mmol) de cloruro de tionilo

PARTE EXPERIMENTAL

durante 5 minutos, agitándose a por 15 minutos más, posteriormente se calentó a reflujo durante 10 hrs; una vez concluido el tiempo de reacción, se enfrió a 0°C y el producto precipitó en el medio de reacción, y se filtró, después de una recrystalización en diclorometano con carbón activado se obtuvo un polvo blanco con un 25% de rendimiento, p.f. 284-285 16.44 (c=0.75, CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 1.91 (d, J=6.6, 6H, CH₃CH). 2.3-2.53 (m, 2H, CH₂CH₂N). 2.67-2.77 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). 4.03-4.14 (m, 2H, CH₃CHN). 7.35-7.45 (m, 6H, Ph). 7.52-7.57 (m, 4H, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100 MHz) δ 20.58 (CH₃CH), 23.74 (CH₂CH₂CH₂), 43.49 (CH₂CH₂N), 60.48 (CH₃CHN), 127.91 (CH), 129.44 (CH), 129.51 (CH), 135.73 (C).
m/z (20 eV): 159, 144, 115, 105, 81, 79, 54, 42, 28



Trans-2-clorociclohexanol (8) Procedimiento general: A una disolución 10 mL de diclorometano seco con 0.101 mL (1 mmol) del óxido de ciclohexeno y el auxiliar (en caso de 0.1 eq de BFEPU (S,S)-5 30.8 mg (0.1mmol)), en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78°C con baño de

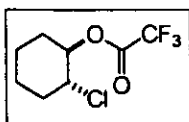
hielo seco-acetona para posteriormente adicionar 0.126 mL (1.1 mmol) del tetracloruro de sicilio. Después de 40 minutos, fue llevada a baño de hielo-sal para adicionar 20 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio y 20 mL de diclorometano. Se separaron las fases una se reextrajo de la fase acuosa con diclorometano con 15 mL dos veces, después de juntar las fases orgánicas se lavaron con 20 mL de salmuera y posteriormente se reextrajo de la solución de salmuera con 10 mL de diclorometano dos veces, se volvieron a juntar fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron. La purificación se realizó por cromatografía en columna con una mezcla de disolventes hexano:acetato de etilo 95:5 y obteniendo el producto y posteriormente eluye el auxiliar. Obteniendo un aceite incoloro con rendimiento del 82.1% y $[\alpha]_D^{20} = -1.63^\circ$ (c=2.51, CHCl₃)

PARTE EXPERIMENTAL

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 1.18-1.34 (m, 3H). 1.73-1.53 (m, 3H). 2.00-2.08 (m, 1H). 2.13-2.22 (m, 1H). 2.85 (s, 1H, OH). 3.43-3.50 (m, 1H, CH_2CHCl). 3.67 (ddd, $J=4.4$, $J'=9.24$, $J''=11.5$, 1H, CH_2CHOH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) δ 23.9, 25.6, 33.1, 35.1, 35.1, 67.3, 75.2

m/z : (20 eV) 136 (M^++2) 134 M^+ , 118, 116, 98, 90, 88, 82, 80, 72, 71, 70, 69, 57, 44, 41



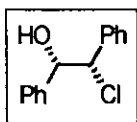
Trans-2-cloro-1-trifluoroacetoxyciclohexano (9) En un matraz de 10 mL provisto de barra de agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó a 1 mL de diclorometano seco, 0.13 g (1 mmol) de la clorhidrina **8** y se enfrió la mezcla de reacción a 0°C , prosiguiendo la adición de 1 mL (7.1 mmol) del anhídrido trifluoroacetico, la reacción prosiguió en agitación a temperatura ambiente por 8 hrs. Concluido el tiempo de reacción se agregaron 5 mL de diclorometano y 10 mL con solución saturada de bicarbonato de sodio, después de separar fases se reextrajo de la fase acuosa dos veces con 10 mL de diclorometano, se juntaron fases orgánicas, lavaron con 15 mL de salmuera de la cual se volvió a reextraer con 10 mL de diclorometano dos veces. Se juntaron fases orgánicas, y se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentran; posterior purificación por cromatografía en columna con una mezcla de disolventes hexano:acetato de etilo 9:1 y seguida de una destilación en Kugherolr (p.e. $28-30^\circ\text{C}$ a 4mmHg) se obtuvo un aceite incoloro con un rendimiento del 70%.

HPLC $\lambda=220$, flujo: 1 mL/min, eluyente: hexano:etanol 96:4, tr (R,R)=3.7, tr (S,S)=4.3

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 1.24-1.162 (m, 3H). 1.64-1.85 (m, 3H). 2.06-2.21 (m, 1H). 2.22-2.28 (m, 1H). 3.93 (ddd, $J=4.5$, $J'=9.1$, $J''=10.68$, 1H, CH_2CHCl). 3.84-3.89 (m, 1H, CH_2CHO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) δ 23.48, 24.7, 30.66, 35.1, 59.9, 80.61, 114.9 (c, $J=285.65$ Hz), 157.0 (c, $J=42.6$ Hz)

m/z : (20 eV) 195, 125, 118, 117, 116, 112, 101, 97, 90, 88, 82, 81, 80, 79, 77, 75, 68, 67, 65, 62, 58, 55, 54, 52, 40, 39, 28, 26



Trans-2-cloro-1,2-difenil-etanol (10) A una disolución 10 mL de diclorometano seco con 0.0971 g (0.48 mmol) del óxido de estilbeno, con el auxiliar (en caso de 0.1 equiv. de BFEPUs (*S,S*)-5 14.8 mg (0.0475 mmol)), en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C con

baño de hielo seco - acetona para adicionar 0.06 mL (5.2 mmol) del tetracloruro de sicilio. Después de 2.5 horas fue llevada a baño de hielo-sal y adicionando 20 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio y 20 de diclorometano, se filtró sobre celita, y se separaron fases, una extracción de la fase acuosa con diclorometano con 15 mL dos veces, y después de juntar las fases orgánicas y se lavaron con 20 mL de salmuera y posterior reextracción de la salmuera con 15 mL de diclorometano dos veces, se volvieron a juntar las fases orgánicas, secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron. La purificación se realizó por cromatografía en columna con mezcla de disolventes hexano:acetato de etilo 9:1 obteniendo un aceite incoloro con un rendimiento del 85%, $[\alpha]_D^{20}=14.7$, ($c=1.2$ EtOH) y posterior recuperación del auxiliar.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 3.4 (a, 1H, OH). 4.95 y 5.02 (AB, $J=8.23$, 2H $\text{PhCH}(\text{Cl})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$). 7.11-7.26 (m, 10H, Ph)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) δ 70.5, 78.7, 127, 128, 128.1, 128.33, 128.67, 137.86, 138.99

m/z: (20 eV) 233 ($M^+ + 2$) 231 M^+ , 204, 203, 190, 189, 163, 162, 161, 147, 146, 132, 127, 120, 119, 104, 105, 104, 103, 101, 100, 99, 91, 84, 79, 58, 56, 42, 41, 30

1-(1,3-ditiano-2-il)-2-ciclohexen-1-ol (11) y 3-(1,3-ditiano-2-il)-1-ciclohexanona (12)

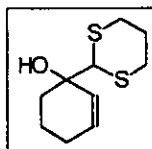
Procedimiento general:

a) *En presencia de DMPU* A una disolución de 0.1201 g (1 mmol) 1,3-ditiano en 10 mL de THF, bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió en baño de hielo seco - acetona para adicionar 0.41 mL (1 mmol) de *n*-butilitio de una solución en hexano 2.39 M; después de 15 minutos se reemplazó por baño de hielo-sal, manteniéndose una hora más para

volver a enfriar a -78° con baño hielo seco – acetona y se agregó el DMPU (para 1 equivalente 0.12 mL, 1 mmol), después de agitar por 15 minutos se trasvasó a otro matraz (también enfriado a -78°C) vía cánula el cual contiene 0.096 mL (1 mmol) de ciclohexenona en 5 mL de THF. Transcurridas 4 horas se agregó 3 mL de una solución saturada de cloruro de amonio, concentrándose hasta evaporar el THF; después 30 mL de agua y 30 de éter etílico se agregaron, extrajeron y separaron fases, de la fase acuosa se extrajo con éter etílico 3 veces con volúmenes de 25 mL. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua 4 veces con volúmenes de 35 mL. Después de secar el éter y evaporarlo; la purificación se llevo a cabo en cromatografía flash con mezcla de eluyentes hexano:acetato de etilo 9:1, obteniendo la relación de isómeros mediante RMN ^1H .

a) *En presencia de BF₂EP₂ (S,S)-5* A una disolución de 0.1201 g (1 mmol) 1,3-ditiano en 10 mL de THF, bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió en baño de hielo seco - acetona para adicionar 0.41 mL (1 mmol) de *n*-butillitio de una solución en hexano 2.39 M; después de 15 minutos se reemplazó por baño de hielo-sal, manteniéndose una hora más para volver a enfriar a -78° con baño hielo seco – acetona y se agrega vía cánula una solución con BF₂EP₂ (S,S)-5 (para 1 equivalente 0.3084 g, 1 mmol) en 15 mL de THF, después de agitar por 25 minutos se trasvasó a otro matraz (también enfriado a -78°C) vía cánula el cual contiene 0.096 mL (1 mmol) de ciclohexenona en 5 mL de THF. Transcurridas 4 horas (para reacciones de mayor tiempo se llevó al cuarto frío con parrilla de agitación y manteniendo presión de nitrógeno en el sistema con globo) se agregó 3 mL de una solución saturada de cloruro de amonio, concentrándose hasta evaporar el THF; después 30 mL de agua y 30 de diclorometano se agregaron, extrajeron y separaron fases, de la fase acuosa se extrajo con diclorometano 2 veces con volúmenes de 30 mL. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua 40 mL. Después de secar y evaporar; la purificación se llevo a cabo en cromatografía flash con mezcla de eluyentes diclorometano:acetato de etilo 92:8, (siendo necesario cuando se tienen 2 equivalentes de 5 utilizar placa preparativa con la misma mezcla de disolventes). Para la separación en HPLC

PARTE EXPERIMENTAL



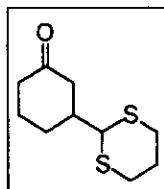
(11)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 1.6-2.1 (m, 8H). 2.3-2.38 (a, 1H OH). 2.78-2.91 (m, 4H SCH_2). 4.2 (s, 1H, SCHS). 5.68-5.73 (m, 1H. $(\text{OH})\text{CCHCHCH}_2$). 5.89-5.93 (m, 1H, CHCHCH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) δ 18.6, 25.1, 25.94, 30.61, 30.79, 33.0, 59.76, 71.83, 129.42, 132.44

m/z : (20 eV) 233 ($\text{M}^+ + 2$) 231 M^+ , 204, 203, 190, 189, 163, 162, 161, 147, 146, 132, 127, 120, 119, 104, 105, 104, 103, 101, 100, 99, 91, 84, 79, 58, 56, 42, 41, 30

HPLC $\lambda=254$, flujo 1 mL/min, eluyente hexano:etanol 99:1, tr 23.7 y 24.7.



(12)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 1.41-1.6 (m, 2H). 1.63-1.76 (m, 1H). 1.9-2.44 (m, 8H). 2.72-2.75 (m, 4H, SCH_2). 3.95 (d, $J=5.13$ Hz, 1H, SCHS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) δ 24.7, 26.0, 30.68, 41.06, 43.42, 45.10, 53.34, 210.11

m/z : (20 eV) 216 (M^+), 183, 158, 122, 121, 19, 58, 74, 73, 55, 41

7. BIBLIOGRAFIA

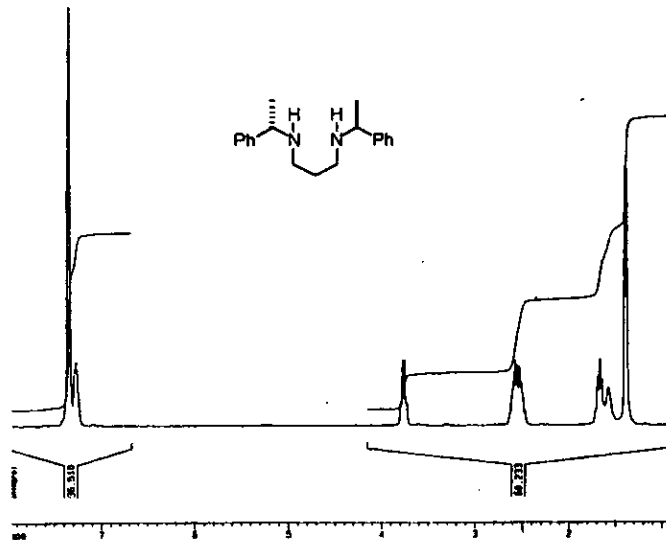
- (1) Juaristi, E.; *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México, (1998)
 - (2) Morrison, J.D.; Mosher, H.S.; *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, (1976) pp 4-6
 - (3) Juaristi, E.; *Anales de Química Int. Ed.*, **93**, (1997), 135-142
 - (4) Denmark, S.; Stavenger, R.; Wong, K.; *J. Org. Chem.* **63**, (1998), 918-919
 - (5) Denmark, S.; Stavenger, R.; Wong, K.; *Tetrahedron*, **54**, (1998), 10389-10402
 - (6) Denmark, S.; Stavenger, R.; Wong, K.; Su, X.; *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, (1999), 4982-4991
 - (7) Denmark, S.; Barsanti, P.; Wong, K.; Stavenger, R.; *J. Org. Chem.*, **63**, (1998), 2428-2429
 - (8) Joshi, N.; Srebnik, M.; Brown, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **110**, (1988), 6246-6248
 - (9) Naruse, Y.; Esaki, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron*, **44**, (1988), 4747-4756
 - (10) Bruns, S.; Haufe, G.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, (1999), 1563-1569
 - (11) Nugent, W.; Licini, G.; Bonchio, M.; Bortolini, O.; Finn, M.; McClelland, B.; *Pure & Appl. Chem.*; **70**, (1998), 1041-1046
 - (12) O'Neil, I.; Lai, J.; Wynn, D.; *Chem. Comm.*, **59**, (1999), 59-60
 - (13) Sadozai, S.; Merckx, E.; Van de Wal A.; Lemiere, G.; Esmans, E.; Lepoivre, J.; Alderweireldt, F.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **91**, (1982), 163-170
 - (14) Brown, C.; Yamaichi, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1979), 100-101
 - (15) Mukhopadhyay, T.; Seebach, D.; *Helvetica Chimica Acta*, **65**, (1982), 358-391
 - (16) Cohen, T.; Abraham, W.; Myers, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, (1987), 7923-7924
 - (17) Reich, H.; Sikorski, H.; *J. Org. Chem.*; **64**, (1999), 14-15
 - (18) Schmutz, J.; *Chem. Eng. News* 16th Jan. 1978, 728
 - (19) Windholz, M. *The Merk Index* 9th ed. (1976), Merk & Co. Inc. NJ USA
 - (20) Barker, B.; Rosenfarb, J.; Caruso, A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, (1979), 503
- 507

- (21) Whitesell, J.; *Chem. Rev.*, **89**, (1989), 1581-1590
- (22) Whitesell, J.; Fellman, S.; *J. Org. Chem.*, **42**, (1977), 1663-1664
- (23) Whitesell, J.; *Acc. Chem. Res.*, **18**, (1985), 280-284
- (24) Lam, P.; Ru, Y.; Jadhav, P.; Aldrich, P.; DeLucca, G.; Eyermann, C.; Chang, C.; Emmet, G.; Holler, E.; Daneker, W.; Liangzhu, L.; Confalone, P.; McHugh, R.; Han, H.; Li, R.; Markwalder, J.; Seitz, S.; Sharpe, T.; Bacheler, L.; Rayner, M.; Klabe, R.; Shum, L.; Winslow, D.; Kornhauser, D.; Jackson, D.; Erickson-Vitanen, S.; Hodge, N.; *J. Med. Chem.*, **39**, (1996), 3514-3525
- (25) Hodge, C.; Aldrich, P.; Bacheler, P.; Chang, L.; Eyermann, C.; Grubb, M.; Jackson, D.; Jadhav, P.; Korant, B.; Lam P.; Maurin, M.; Meek, J.; Otto, M.; Erickson-Viitanen, S.; *Chem. Biol.*, **3**, (1996), 301-314
- (26) Davies, S.; Evans, G.; Pearce, S.; *Tetrahedron*, **50**, (1994), 7521-7534
- (27) Hulst, R.; de Vries, K.; Feringa, B.; *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, (1994), 699-708
- (28) Juaristi, E.; Murer, S.; Seebach, D.; *Synthesis*, **12**, (1993), 1243-1246
- (29) Barker, B.; Rosenfarb, J.; Caruso, ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, (1979), 503-507
- (30) Yamamoto, M.; Inaba, S.; Yamamoto, H.; *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, (1978), 1633-1651
- (31) Grotjahn, D.; Joubran, C.; *Tetrahedron Asymmetry*, **6**, (1995), 745-752
- (32) McKusker, J.; Grasso, C.; Main, A.; McElwee-White, L.; *Org. Lett.*, **1**, (1999), 961-964
- (33) Noland, W.; *Organic synthesis collective*, Vol. 6, (1988), John Wiley & Sons, United States
- (34) Richey, Jr, H.; Smith, R.; King, B.; Kester, T.; Squiller, P. *J. Org. Chem.*, **46**, (1981), 2823-2824
- (35) Berti, G.; Botari, F.; Ferrerini, P.; Macchia, B.; *J. Org. Chem.*, **30**, (1965), 4091
- (36) Short, J.; Attenoux, A.; Berrisford, D.; *Tet. Lett.*, **38**, (1997), 2351-2354
- (37) Chuit, C.; et al.; *Chem. Rev.*, **93**, (1993), 1371-1442

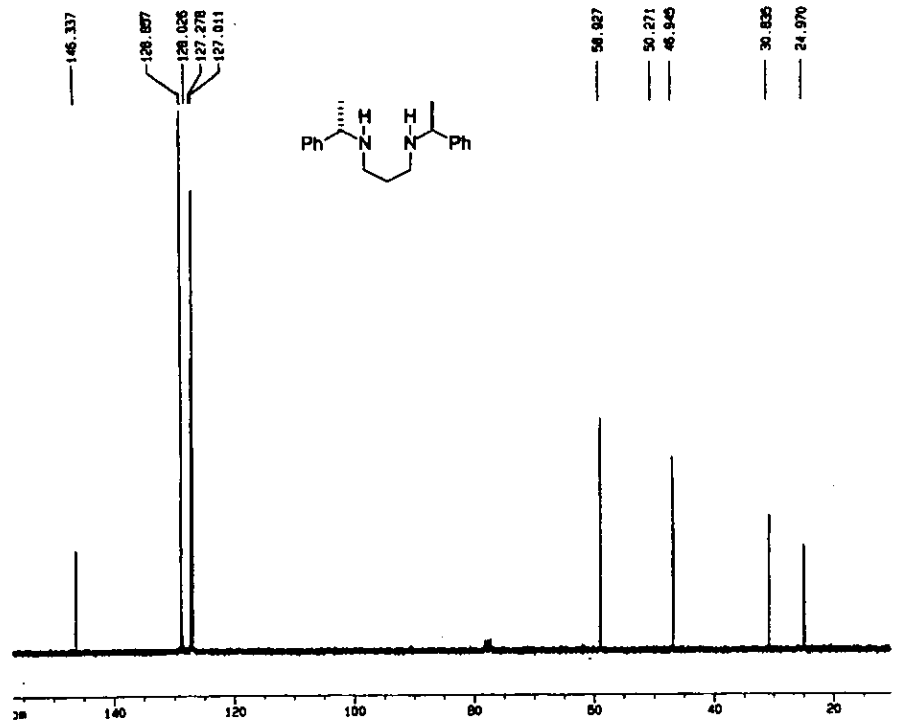
BIBLIOGRAFIA

- (38) Kira, M.; Zhang, L.; Kabuto, C.; Sakurai, H.; *Organometallics*, **15**, (1996), 5335-5341
- (39) Bassindale, A.; Jiang, J.; *J. Organomet. Chem.*, **446**, (1993), C3-C4
- (40) Denmark, S.; Su, X.; *Tetrahedron*, **55**, (1999), 8727-2738
- (41) Perrin, D.; Armarego, W.; *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed. (1998), Pergamon Prees.
- (42) Juaristi, E.; Martínez-Richa, A.; García, A.; Cruz-Sánchez, S.; *J. Org. Chem.*, **48**, (1983), 2603

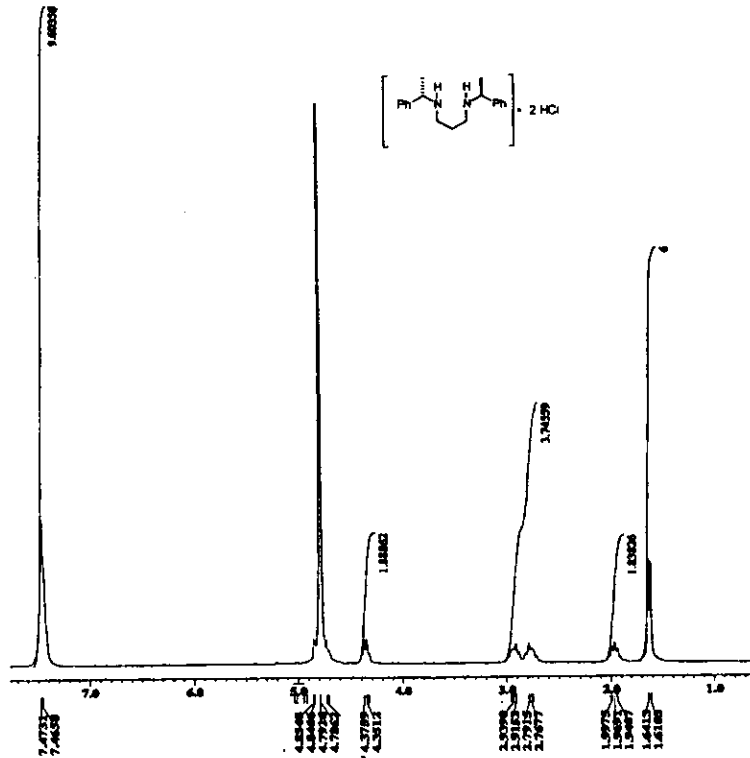
ESPECTROS



Espectro de RMN ^1H de (S,S) - N,N' -Bis[(1-feniletil)]propilendiamina, (S,S) -1

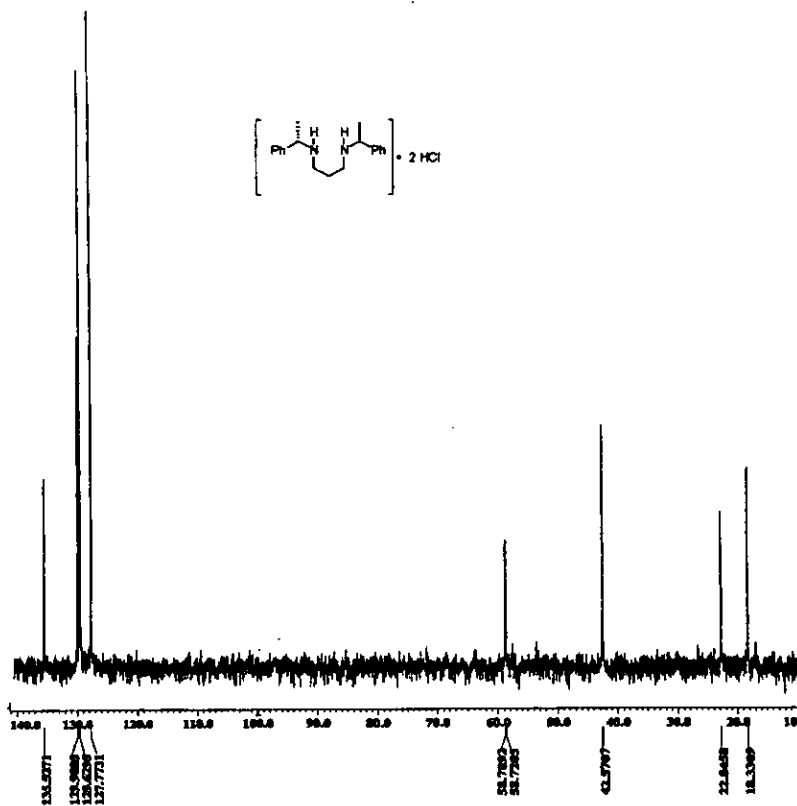


Espectro de RMN ^{13}C de (S,S) - N,N' -Bis[(1-feniletil)]propilendiamina, (S,S) -1

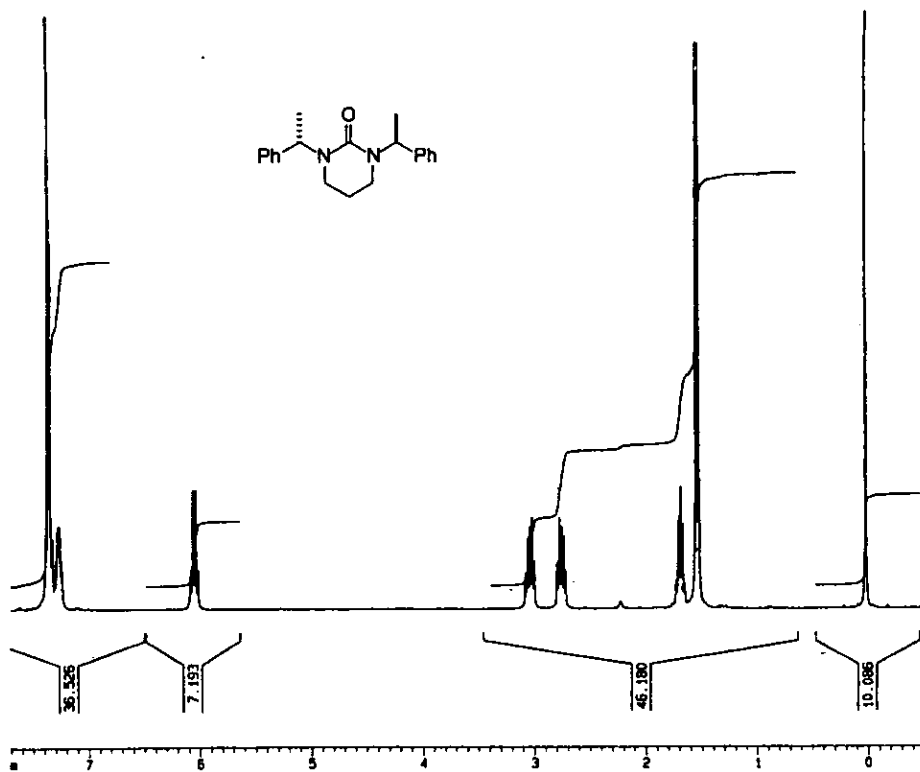


Espectro de RMN ¹H del clorhidrato de la
(R,R)-*N,N'*-Bis[(1-feniletil)]propilendiamina, *(R,R)*-3

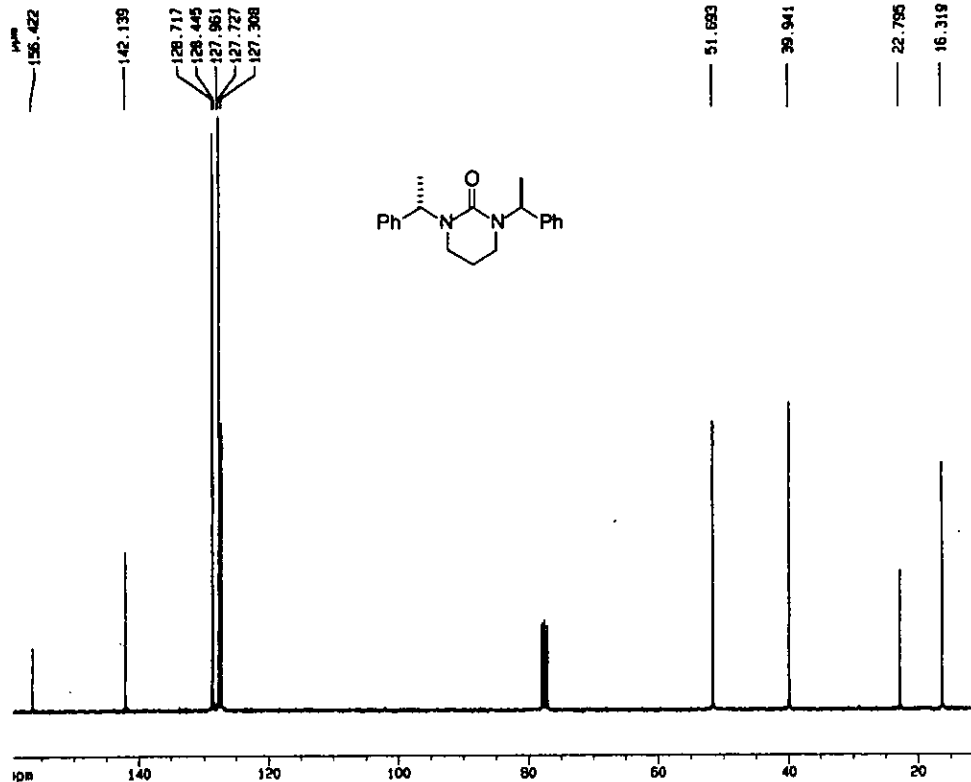
ESPECTROS



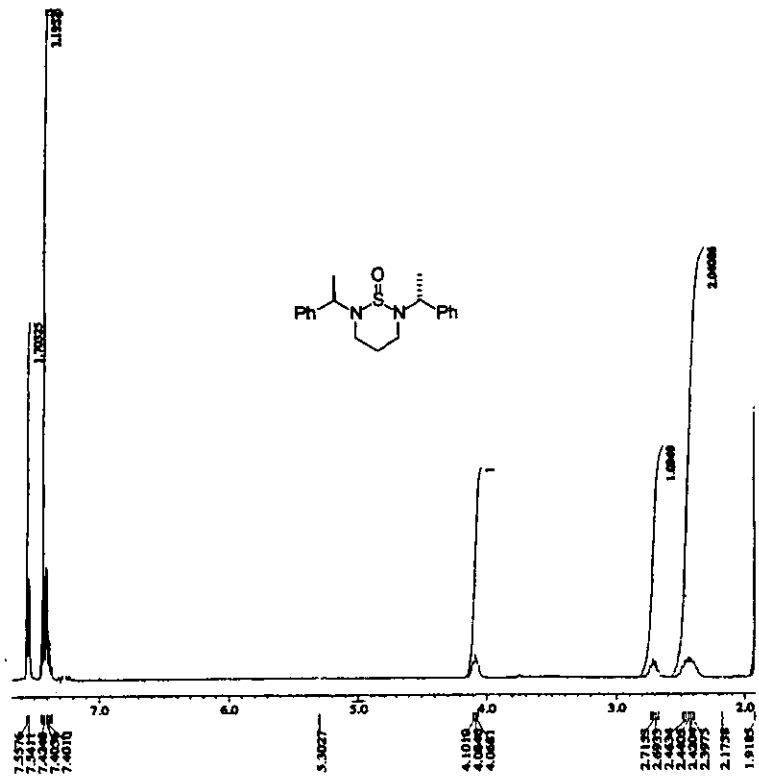
Espectro de RMN ^{13}C del clorhidrato de la
(R,R)-*N,N'*-Bis[(1-feniletil)]propilendiamina, *(R,R)*-3



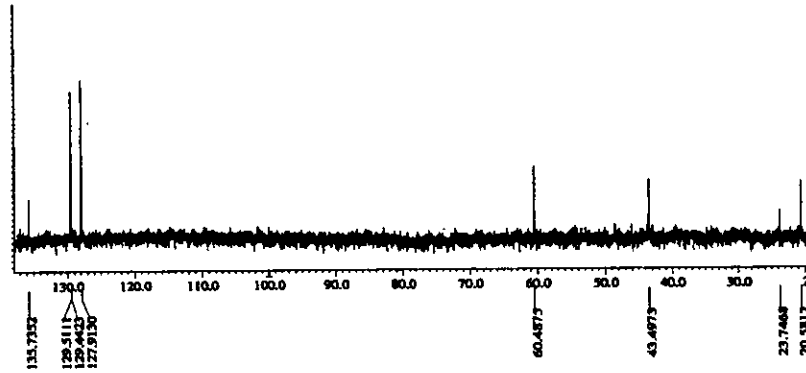
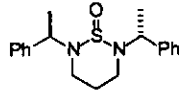
Espectro de RMN ^1H de (S,S) - N,N' -Bis[(1-feniletíl)]propilenoimida, (S,S) -5



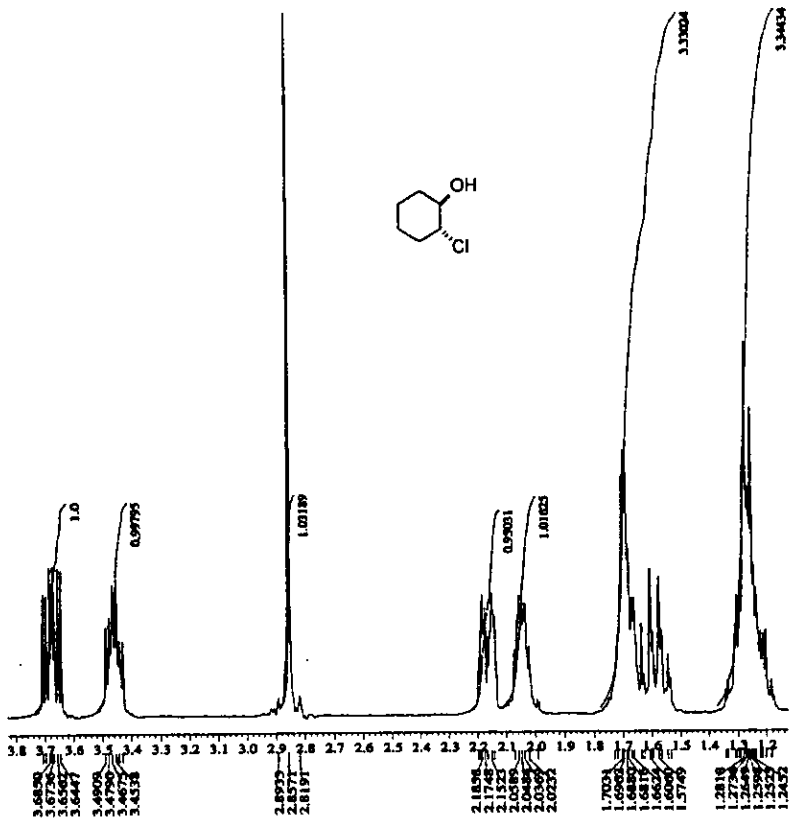
Espectro de RMN ¹³C de *(S,S)*-*N,N'*-Bis[(1-feniletil)]propilenurea, *(S,S)*-5



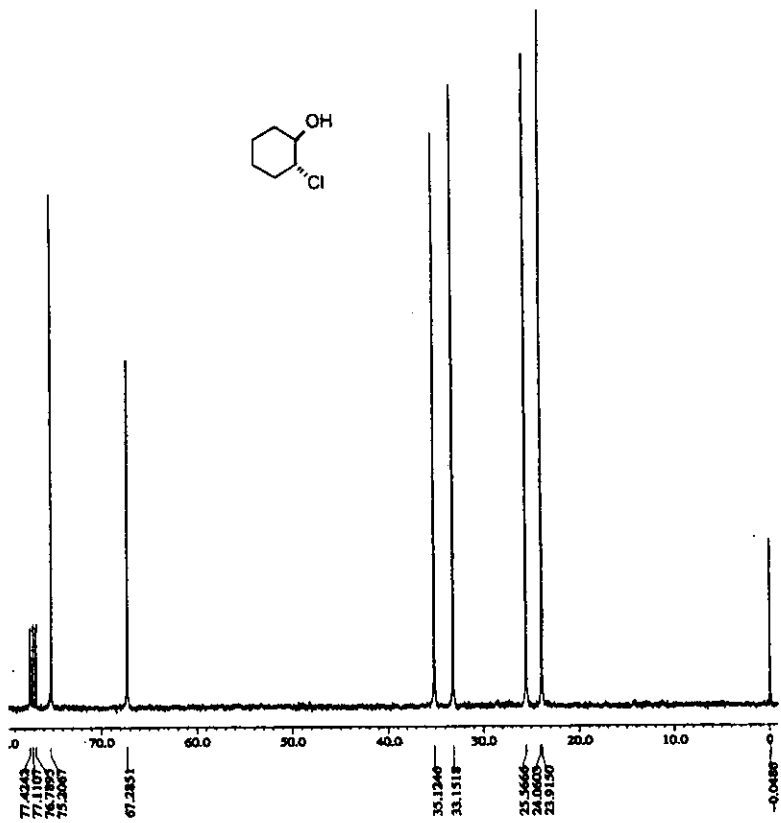
Espectro de RMN 1H de (R,R) - N,N' -Bis[1-phenil]propilendiamida de tionilo, (R,R) -7



Espectro de RMN ^{13}C de (R,R) - N,N' -Bis[(1-feniletil)]propilendiamida de tionilo, (R,R) -7

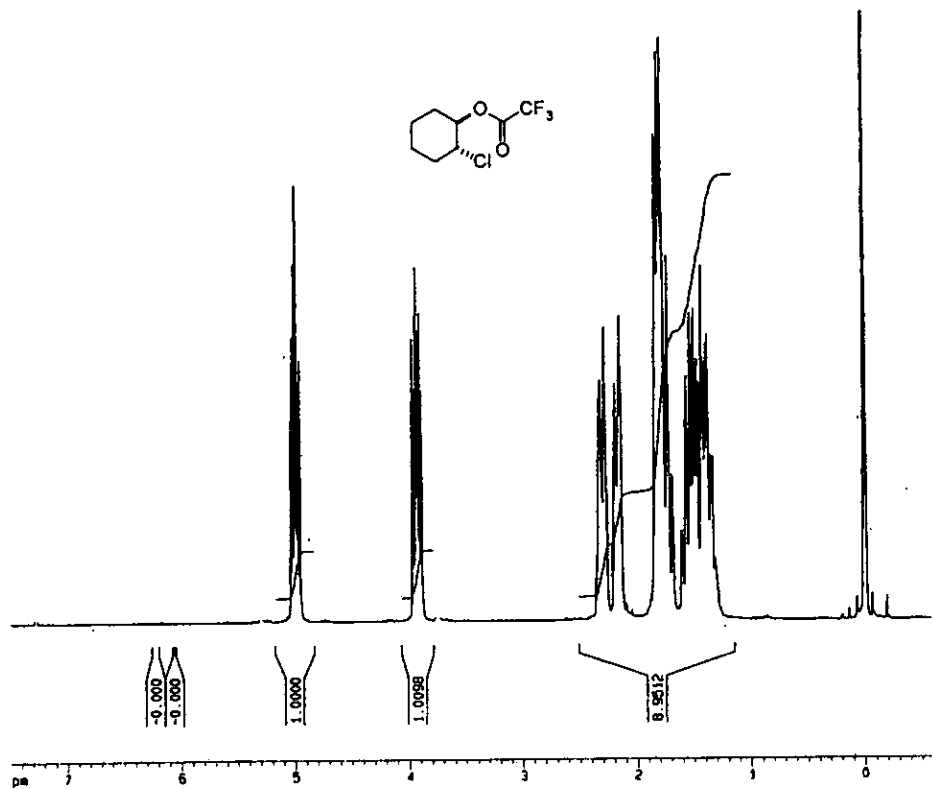


Espectro de RMN ¹H del trans-2-cloro-ciclohexanol, 8

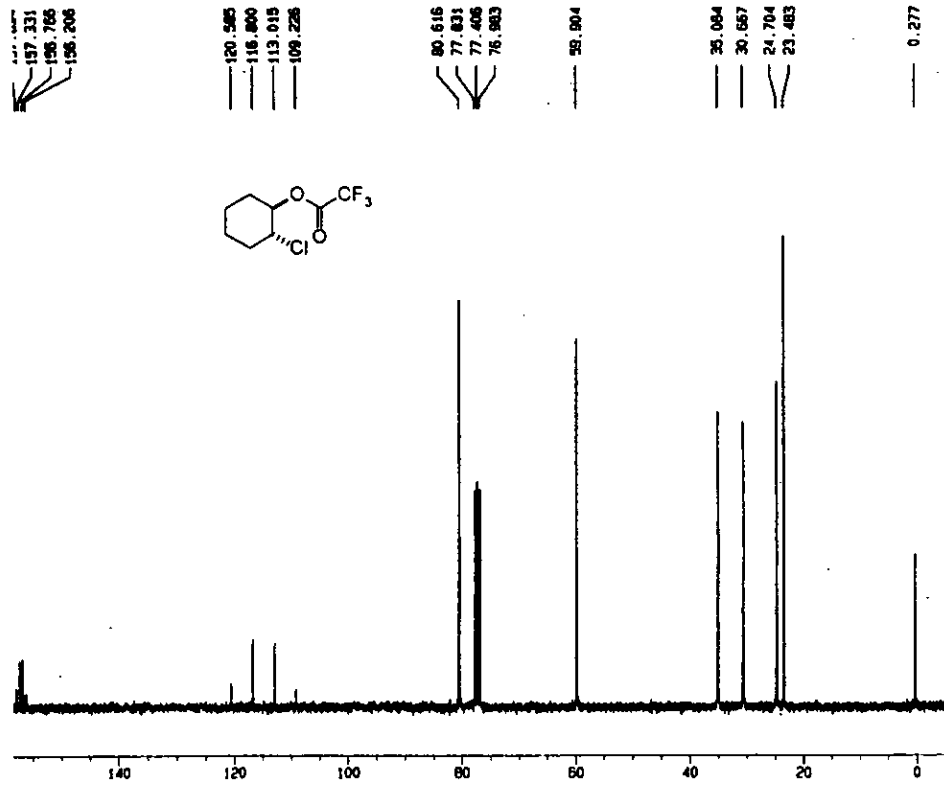


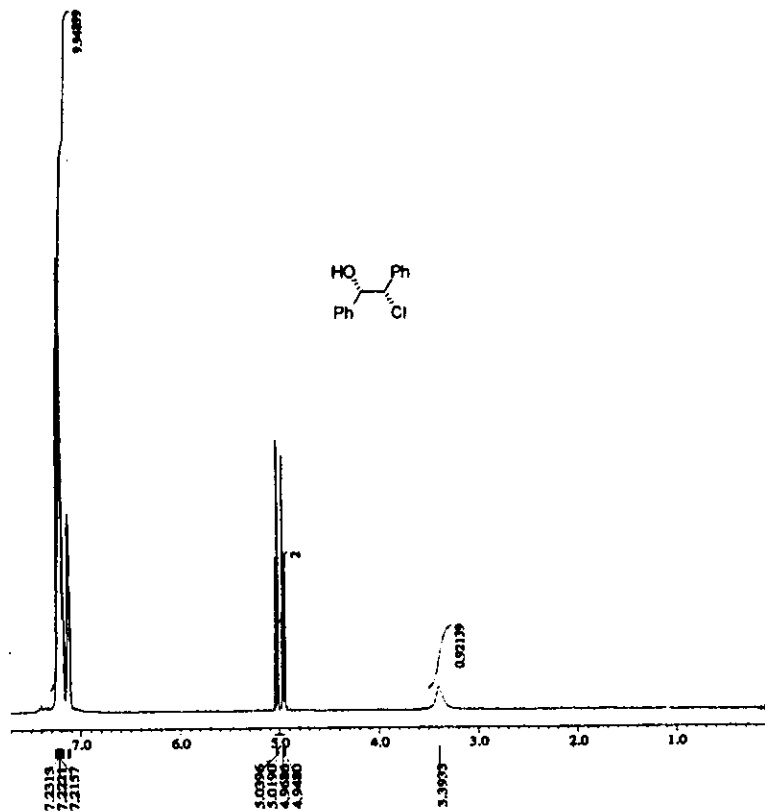
Espectro de RMN ^{13}C del *trans*-2-cloro-ciclohexanol, 8

ESPECTROS



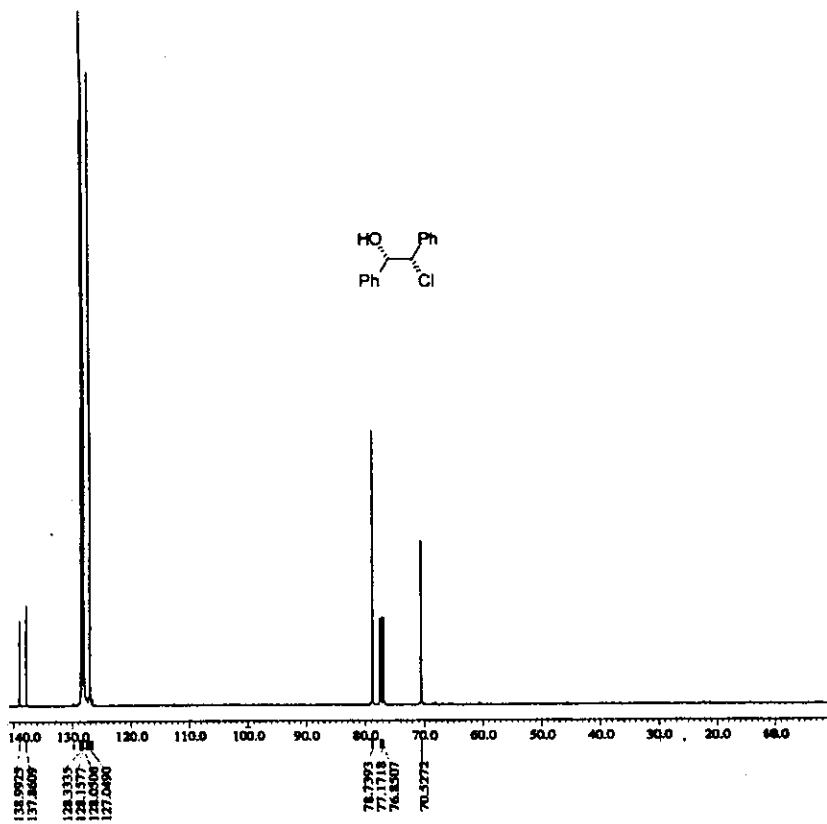
Espectro de RMN ^1H del trans-2-cloro-trifluoroacetoxyciclohexano, 9

Espectro de RMN ^{13}C del trans-2-cloro-trifluoroacetociclohexano, 9

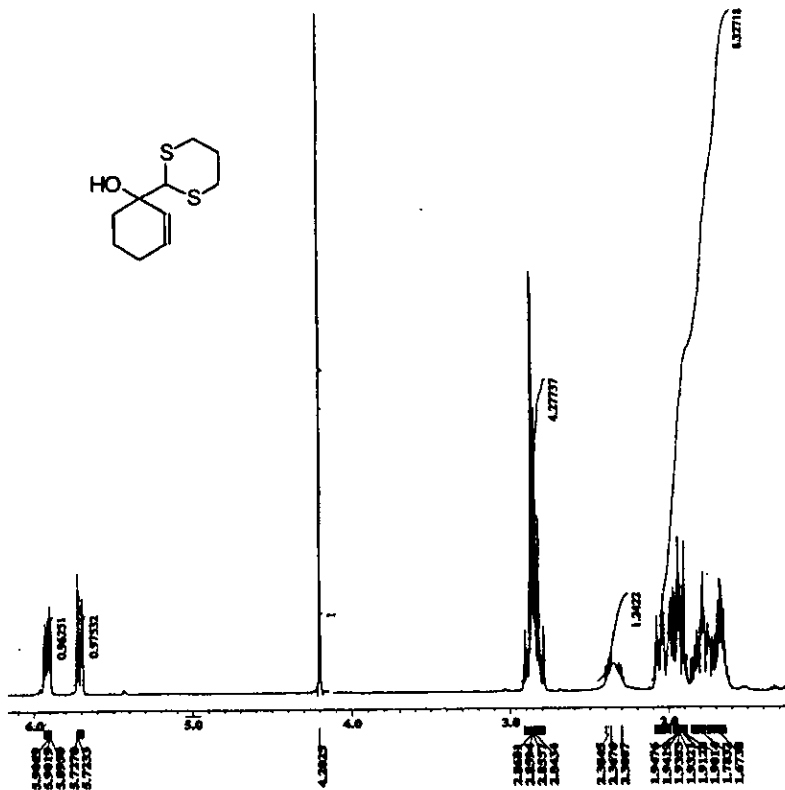
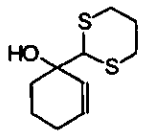


Espectro de RMN ¹H del 1,2-difenil-2-cloro-etanol, 10

ESPECTROS



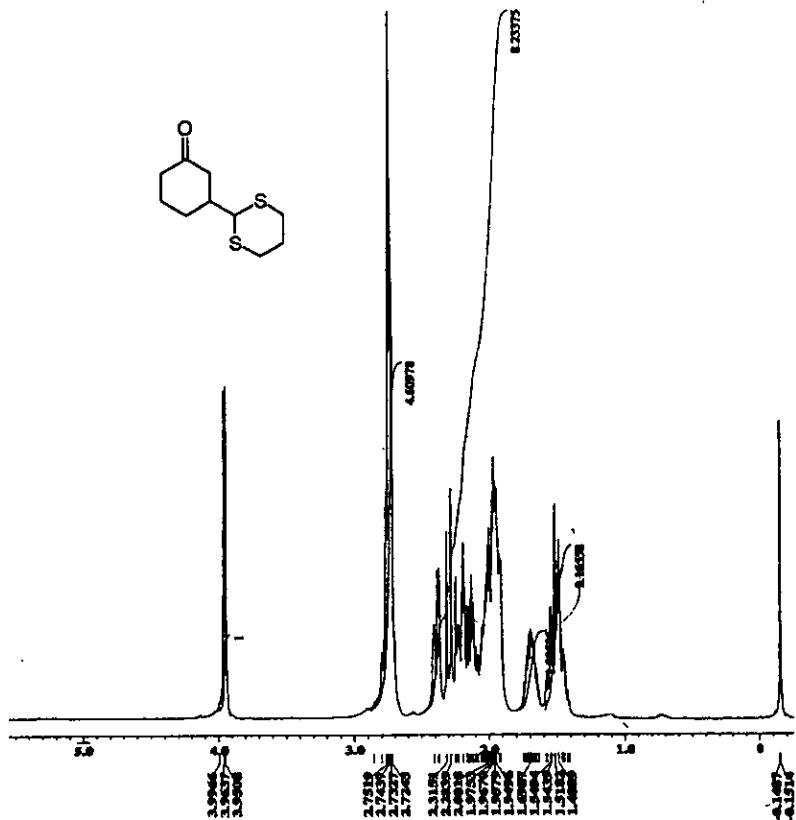
Espectro de RMN ^{13}C del 1,2-difenil-2-cloro-etanol, 10



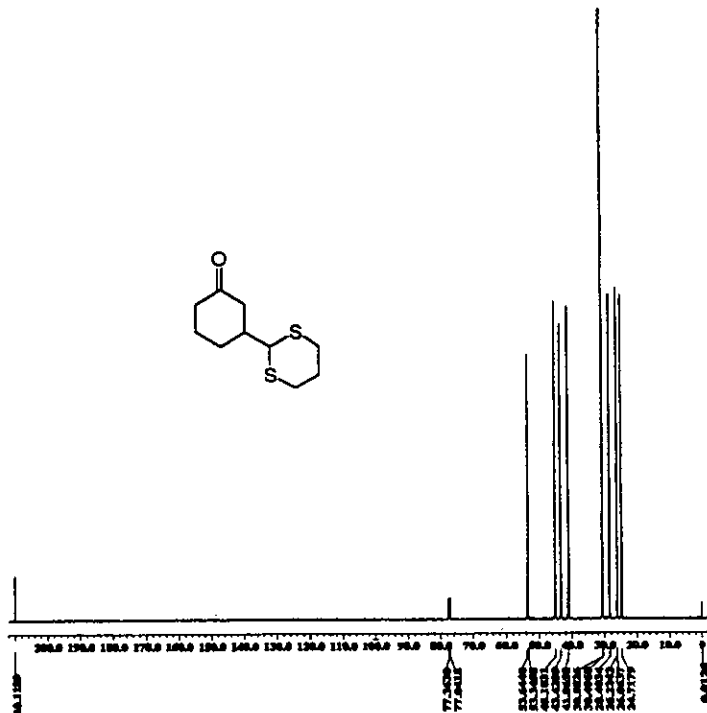
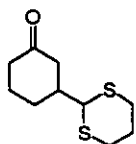
Espectro de RMN ¹H del 1-(1,3-ditlan-2-il)-2-ciclohexen-1-ol, 11

ESPECTROS

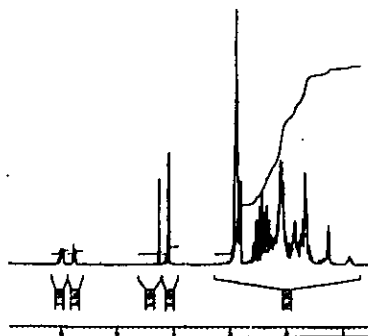
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



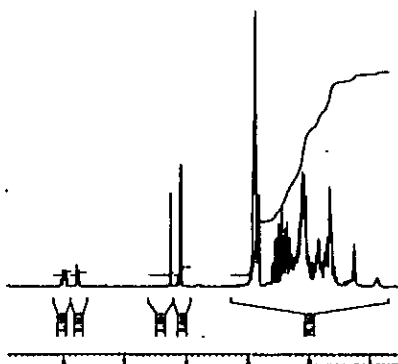
Espectro de RMN ¹H del 3-(1,3-ditian-2-il)-1-ciclohexanona, 12



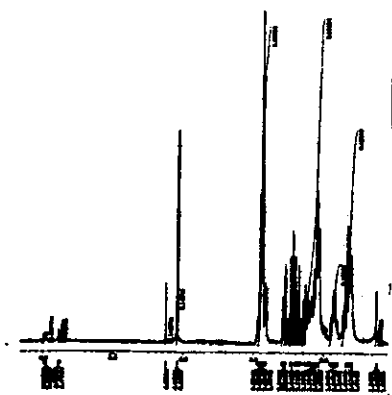
Espectro de RMN ^{13}C del 3-(1,3-ditian-2-il)-1-ciclohexanona, 12



Espectro de RMN ^1H de la mezcla de isómeros 11 y 12, en presencia de 1 equivalente de DMPU.

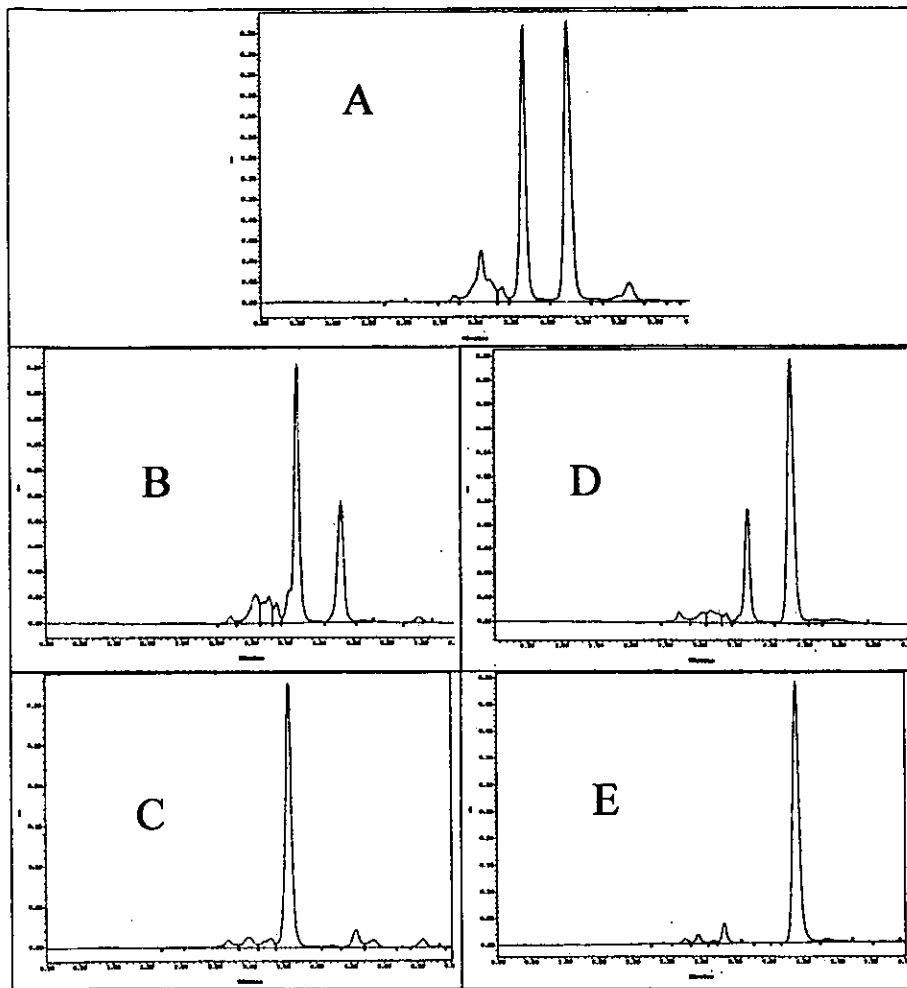


Espectro de RMN ^1H de la mezcla de isómeros 11 y 12, en presencia de 2 equivalentes de DMPU.

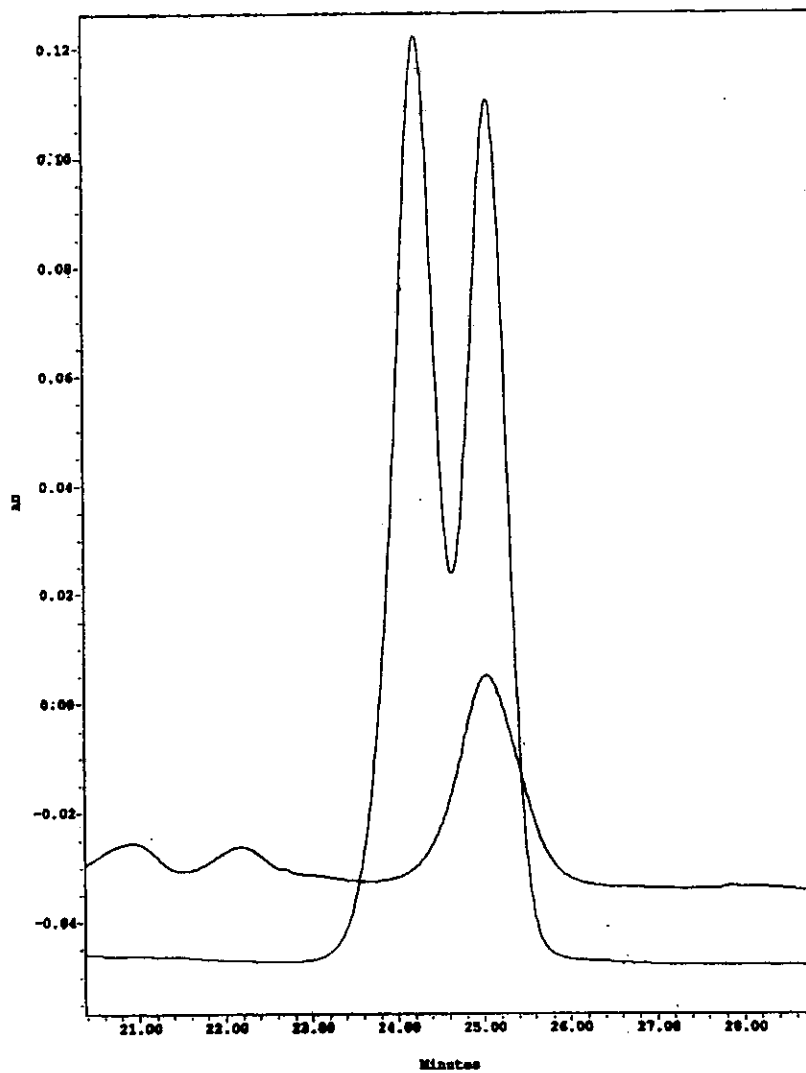


Espectro de RMN ^1H de la mezcla de isómeros 11 y 12, en presencia de 4 equivalentes de DMPU.

ANEXOS



Cromatogramas de HPLC del *trans*-2-cloro-ciclohexanol 8 eluyente hexano:etanol 96:4; A racémico, B BFEPU (*S,S*) 0.1 equiv., C BFEPU (*S,S*) 1 equiv., D BFEPU (*R,R*) 0.1 equiv., E BFEPU (*R,R*) 1 equiv.



Cromatograma de HPLC del 1-(1,3-ditian-2-il)-2-ciclohexen-1-ol,
producto racémico (Exp. 1) y con auxiliar quiral (Exp. 6) Tabla 15.
Eluyente hexano:etanol 99:1