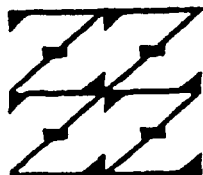


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

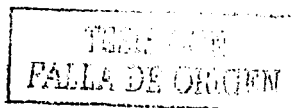
USO DE LA α -FENILETILAMINA, (α -FEA) COMO AUXILIAR QUIRAL EN LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
HECTOR OCAMPO ALVAREZ



LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXION

MÉXICO D.F. 2002





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.

PAGINACION DISCONTINUA



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 OCAMPO ALVAREZ HÉCTOR,
con número de cuenta 9658529-4 de la carrera de Q. F. B.,
se le ha fijado el día 20 del mes de mayo de 2002 a las 15:00 hrs.,
para presentar examen profesional, que tendrá lugar en esta Facultad, con el siguiente
jurado:

PRESIDENTE	Q.F.B. EVANGELINA MERCADO MARIN
VOCAL *	DR. EUSEBIO JUARISTI Y COSÍO
SECRETARIO	DR. ADELFO N. REYES RAMÍREZ
SUPLENTE	Q. MA. GUADALUPE MIRANDA JIMENO
SUPLENTE	M. en C. LOURDES CASTILLO GRANADA

El título de la tesis que se presenta es: **Uso de la α -feniletilamina, (α -FEA) como auxiliar quiral en la síntesis estereoselectiva de ácidos carboxílicos.**

Opción de titulación: **Tesis Experimental.**

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 23 de abril de 2002.

MTRO. JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ RUIZ
DIRECTOR DIRECCIÓN
ZARAGOZA

SUPERIORES

TESIS CON
NOTA DE ORIGEN

RECIBÍ:

OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES
Y DE GRADO

Vo.Bo.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ-MELENDEZ
JEFE DE LA CARRERA DE Q.F.B.

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 la asesoría del Dr. Adolfo N. Reyes Ramírez y del I.Q. Víctor Manuel Gutiérrez. Durante el desarrollo de este trabajo se contó con el apoyo económico del Sistema Nacional de Investigadores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A TI AMAYALY BECERRIL:

POR ACEPTARME TAL COMO SOY.

POR QUE ME HAS HECHO FELIZ.

POR COMPRENDERME Y AMARME.

POR SER MI COMPAÑERA, MI NOVIA Y MI ESPOSA.

POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO, EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS.

POR QUE TE AMO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MIS PADRES:

HECTOR OCAMPO BARRERA Y

SILVIA ALVAREZ DORANTES

*A USTEDES QUERIDOS PADRES, QUE JUNTO CONMIGO HAN
ESPERADO ESTE MAGNIFICO ACONTECIMIENTO.*

QUE GRACIAS A USTEDES SOY.

QUE ME HAN DADO LA VIDA Y EL AMOR.

QUE ME HAN ENSEÑADO A VIVIR.

CON TODO MI AMOR Y RESPETO A USTEDES.

A MIS HERMANOS:

ULISES, OMAR E ISAAC.

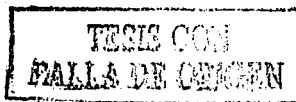
*POR EL GRAN CARIÑO, POR SER COMO SON, POR SUS
BROMAS Y JUEGOS, POR SU ALEGRIA.*

*DESEANDO QUE SIEMPRE SEAMOS TAN UNIDOS COMO
HASTA HOY*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos

- ❖ Al Dr. Eusebio Juaristi por su acertada dirección durante el desarrollo de este trabajo, por su confianza y su amistad.
- ❖ Al Dr. Adelfo N. Reyes Ramírez por su asesoría, actitud positiva durante el desarrollo de este trabajo, su confianza y su amistad.
- ❖ Al I.Q. Victor Manuel Gutierrez por sus comentarios y sugerencias a este proyecto y por la revisión de esta tesis.
- ❖ Al Dr. Martín Iglesias por sus sugerencias en la redacción de esta tesis.
- ❖ A Ramón Guzmán, Maribel Vásquez, Víctor Gutiérrez, Omar Muñoz, Marcos Hernández por su ayuda en la obtención de espectros de RMN.
- ❖ A Judit Aviña y Gabriela Avila por la obtención de las estructuras de rayos-X.
- ❖ A Amaly Becerril por sus sugerencias y por su apoyo.
- ❖ A mis compañeros de grupo de investigación del Dr. Juaristi: Ma. Luisa, Omar, Marcos, Gaby, Elena, Amaly, Fred, Heraclio, Jose Luis, Margarita, Gloria, Martina, Antonio, Roberto y Martín.
- ❖ Al Técnico Alejandro Contreras por la elaboración de placas cromatográficas y reciclaje de sílica y al Técnico Antonio Gómez por su apoyo en la destilación de los disolventes empleados en este trabajo.
- ❖ A los miembros del Jurado por sus valiosas observaciones y sugerencias al presente trabajo.
- ❖ Mi gratitud y reconocimiento a todas aquellas personas que de una u otra forma han contribuido a mi formación profesional, especialmente a mis maestros y amigos.



Indice de contenido

Indice de compuestos	i
Abreviaturas	iii
I Introducción	1
II Resumen	4
III Fundamentación	
3.1 Consideraciones Energéticas	5
3.2 Enolatos.	7
3.3 Efecto de la Base.	7
3.4 Auxiliares Quirales con Simetría C_2	9
3.5 Importancia de los Acidos Carboxílicos	11
3.6 Auxiliares Quirales en Síntesis Asimétrica y su Uso en la Preparación de Acidos Carboxílicos Enantioméricamente Puros.	12
IV Planteamiento del Problema	15
V Hipótesis de Trabajo	16
VI Objetivos	17
VII Resultados y Discusión de Resultados	19
Parte I	
Síntesis de (R,R) - N,N -bis- $(\alpha$ -feniletil)amina (R,R) -2, (R,R) - N,N -bis- $(\alpha$ -feniletil)propionamida (R,R) -3 y de (R,R) - N,N -bis- $(\alpha$ -feniletil)-2-fenilacetamida (R,R) -4.	22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PARTE II

Alquilación de la (R,R) - N,N -bis-(α -feniletil)propionamida
 (R,R) -3. 28

Alquilación de la (R,R) - N,N -Bis-(α -feniletil)-2-fenilacetamida
 (R,R) -4 34

Parte III

Determinación de la influencia de HMPA y LiCl en el
rendimiento y diastereoselectividad de la alquilación de la
amida (R,R) -3. 40

Determinación de la influencia de HMPA y LiCl en el
rendimiento y diastereoselectividad de la alquilación de la
amida (R,R) -4. 43

Parte IV

Correlación Química. 45

VIII Parte Experimental. 48

IX Conclusiones. 61

X Referencias. 64

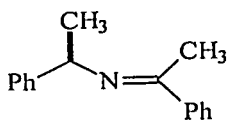
XI Anexo .
Espectros 67

Difracción de rayos-X del compuesto (R,R,R) -5 92

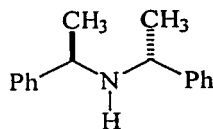
Difracción de rayos-X del compuesto (R,R,S) -7 103

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

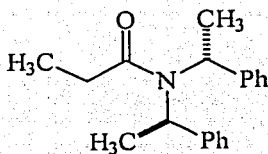
INDICE DE COMPUESTOS



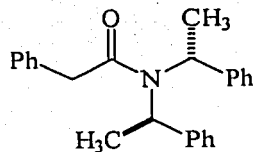
(*R*)-1



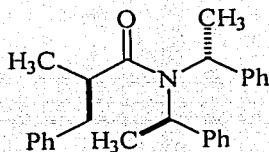
(*R,R*)-2



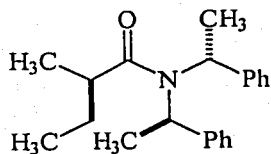
(*R,R*)-3



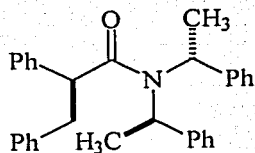
(*R,R*)-4



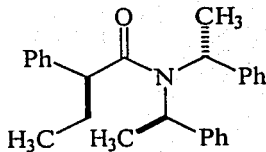
(*R,R,R*)-5



(*R,R,R*)-6

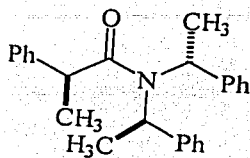


(*R,R,S*)-7

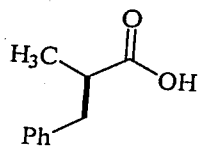


(*R,R,S*)-8

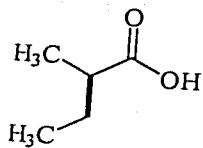
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



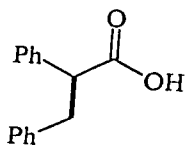
(R,R,S)-9



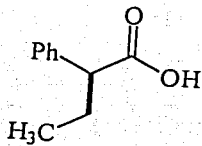
(R)-10



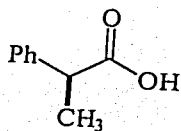
(R)-11



(S)-12



(S)-13



(S)-14

ABREVIATURAS

<i>rd</i>	Relación diastereomérica
rto	Rendimiento
<i>ed</i>	Exceso diastereomérico
<i>ds</i>	Diastereoselectividad
ppm	Partes por millón
THF	Tetrahidrofurano
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
HMPA	Hexametilfosforotriamida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
LiCl	Cloruro de litio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	Hexametildisililamiduro de litio
(<i>R</i>)- α -FEA	(<i>R</i>)- α -Feniletilamina
Et ₃ N	Trietilamina
HQ	Hidroquinona
CCF	Cromatografía en capa fina
APTS	Acido <i>p</i> -toluensulfónico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. INTRODUCCIÓN

Los compuestos ópticamente activos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y son muy importantes en nuestra vida diaria ya que son los principales constituyentes de un gran número de medicamentos, saborizantes, fragancias, herbicidas, pesticidas, etc. De igual forma los componentes esenciales para la vida misma, como son proteínas, carbohidratos y ADN también están constituidos a partir de compuestos quirales ópticamente puros.

La quiralidad es una propiedad de un gran número de moléculas orgánicas, el tipo más común de molécula quiral contiene un átomo de carbono tetraédrico unido a cuatro grupos diferentes; se dice entonces que el átomo de carbono es el centro estereogénico (asimétrico) de la molécula. Como los organismos vivos poseen proteínas y receptores quirales, presentan un acomodo espacial tal que están hechos para reconocer a sustancias quirales en solo una de sus formas enantioméricas. Como consecuencia de estas propiedades, cada enantiómero generalmente muestra distinta actividad en el ser humano, teniendo una buena interacción con uno de ellos (eutómero), y mala con el otro (distómero).

También los fármacos son sustancias que provocan una respuesta por parte de organismos vivos y este efecto resulta de la interacción entre las moléculas del fármaco y un sitio específico de la superficie celular; es decir un biorreceptor. Las investigaciones realizadas sobre la relación estructura

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

actividad en estos sistemas sugieren como analogía desde el punto de vista estereoquímico a una mano con su guante de la misma quiralidad.

Una sustancia quiral puede existir como 2 o mas estereoisómeros que se pueden considerar como compuestos diferentes desde el punto de vista de su actividad biológica.

A este respecto se conocen muchos ejemplos de estereoespecificidad observada, donde un estereoisómero es activo, pero no así su enantiómero, o donde ambos son activos pero con actividades opuestas (Figura 1).¹

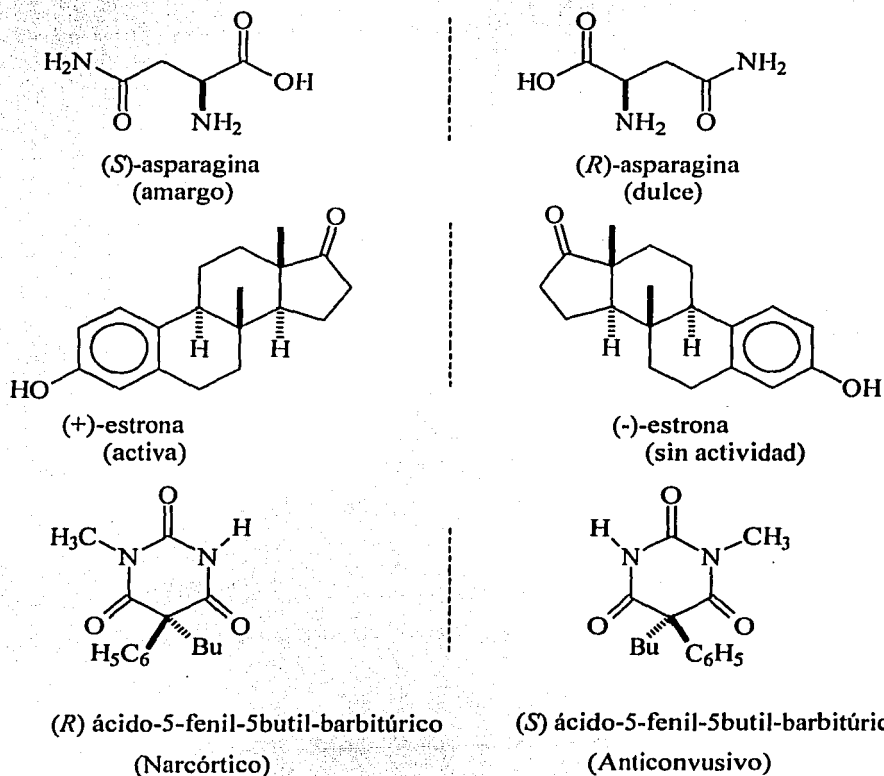


Figura 1. Ejemplos de pares de enantiómeros con distintas propiedades.¹

Debido a la importancia que la quiralidad de un fármaco tiene sobre su actividad biológica, el esfuerzo dedicado al desarrollo de síntesis estereoselectivas es cada vez mayor.¹⁻⁵

La obtención eficiente de moléculas orgánicas ópticamente activas por métodos químicos, tanto con fines académicos como industriales, se puede lograr mediante el uso de reactivos, catalizadores y auxiliares quirales. En este contexto, la importancia de las aminas quirales es ampliamente reconocida, y en particular la α -feniletilamina es una amina quiral, sencilla, útil y muy eficiente en procesos estereoselectivos. En dos artículos de revisión recientes, Juaristi y colaboradores⁶ han reportado el uso de la α -feniletilamina como auxiliar quiral con muy buenos resultados.

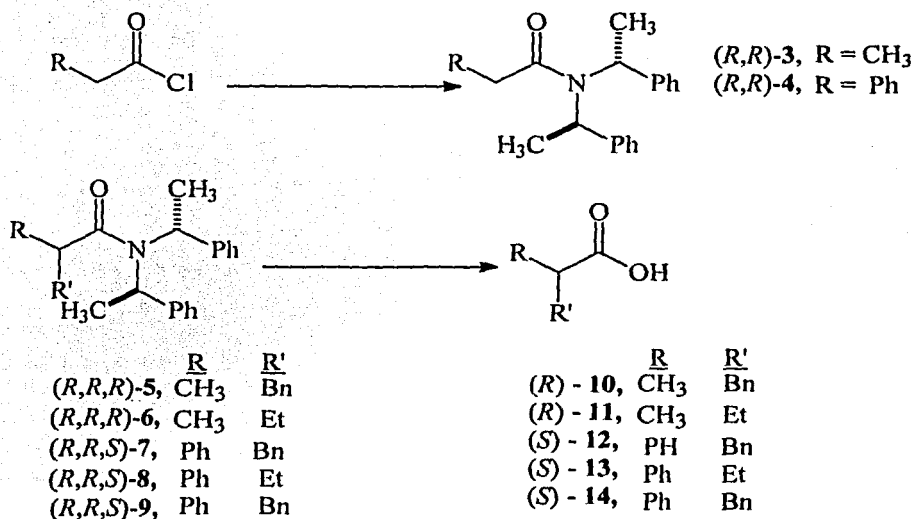
Por otro lado los ácidos carboxílicos ópticamente activos, han sido estudiados durante mucho tiempo, por su gran versatilidad y su obtención a partir de fuentes naturales y procedimientos sintéticos. Entre sus usos se encuentra la resolución de compuestos racémicos, mediante la formación de sus respectivos ésteres quirales, o la formación de sales de aminas quirales racémicas como la α -feniletilamina.⁷

II. RESUMEN

En el presente trabajo se eligió la (*R,R*)-bis-(α -feniletil)amina (*R,R*)-2, como auxiliar quiral, el cual es fácilmente accesible a partir de la (*R*)- α -feniletilamina⁸ y ha resultado ser eficiente en síntesis asimétrica.⁹ Además, se sintetizaron las amidas quirales (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)propionamida (*R,R*)-3 y (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)fenilacetamida (*R,R*)-4, en un solo paso a partir del cloruro de ácido correspondiente, utilizando reactivos convencionales.

Estas amidas quirales fueron sustratos idóneos para evaluar la estereoinducción que ejerce el auxiliar en reacciones de alquilación, por sí solo y en presencia de los aditivos LiCl y HMPA. Los productos obtenidos de las alquilaciones fueron hidrolizados para obtener los respectivos ácidos carboxílicos quirales, cuya configuración absoluta se obtuvo mediante correlación química. Todos los compuestos sintetizados fueron identificados y caracterizados (Esquema 1).

Esquema 1



III. FUNDAMENTACIÓN

3.1 Consideraciones Energéticas.

Una definición de "síntesis asimétrica" fue propuesta por Morrison y Mosher¹⁰ como:

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

La forma mas 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 (Figura 2), por consecuencia lógica son isoenergéticos, por lo que tienen la misma probabilidad de formación de las dos formas enantioméricas. De ahí la formación de racematos en una síntesis convencional.

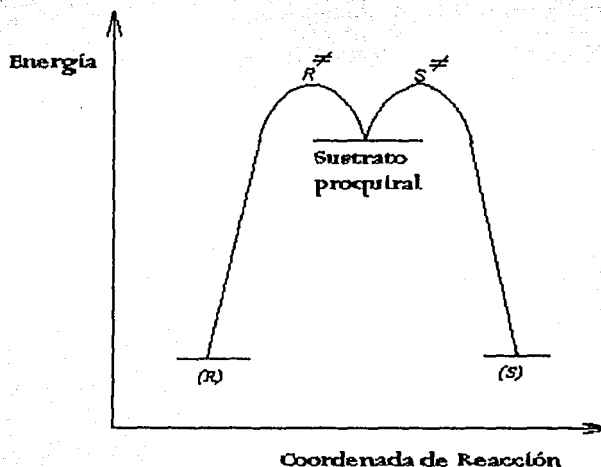


Figura 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para llevar a cabo una síntesis asimétrica se deben diseñar reacciones en las que los estados de transición sean diastereoméricos, de tal forma que los productos se formen en distintas proporciones. La selectividad de la reacción depende de la diferencia en la energía de activación, $\Delta\Delta G^\ddagger$ (Figura 3).

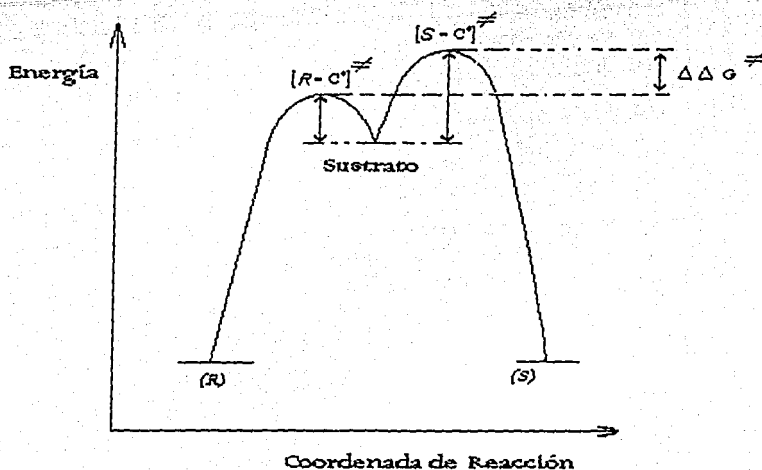


Figura 3

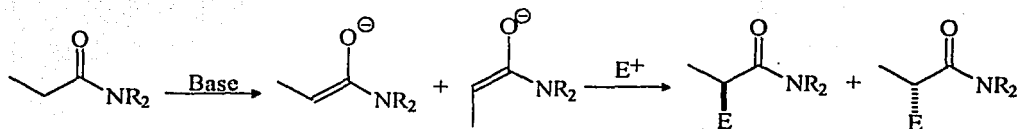
Una forma de alcanzar este objetivo es mediante la incorporación de un auxiliar quiral al sustrato o al estado de transición.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.2 Enolatos.

La utilidad de los enolatos es bien conocida por su aplicación en la síntesis de muchos productos naturales biológicamente importantes y por su utilidad para construir nuevos centros estereogénicos, mediante alquilaciones. Se denomina enolato a la base conjugada de un compuesto carbonílico, que perdió su protón α ante la presencia de una base lo suficientemente fuerte para sustraerlo. La estabilidad de los enolatos se debe al hecho de que la mayor parte de la carga no se sitúa en el carbono, sino en el oxígeno, que es un átomo muy electronegativo y puede estabilizar la carga negativa^{11, 12} (Esquema 2).

Esquema 2

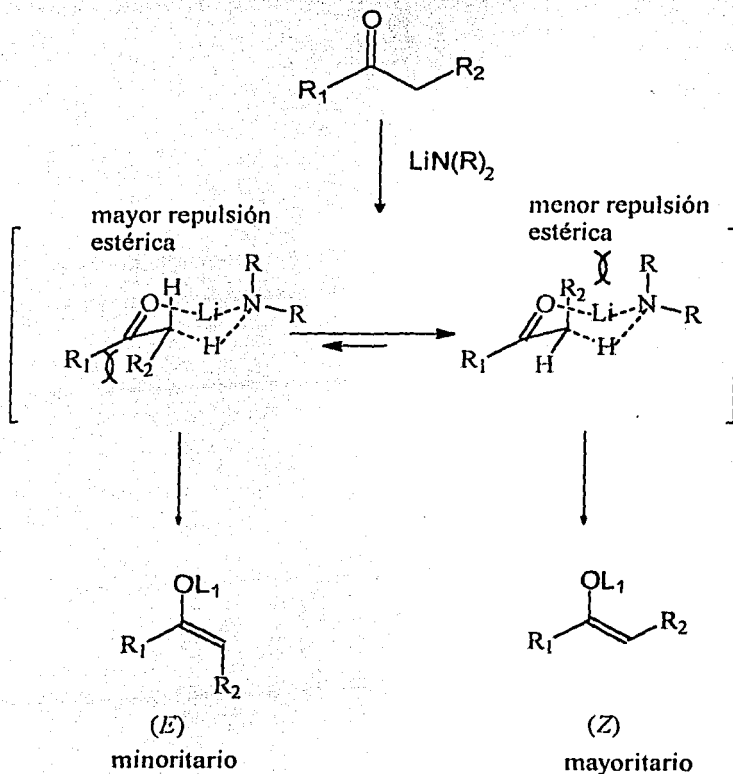


3.3 Efecto de la Base.

Debido a que la especificidad de la actividad biológica de muchos compuestos es regulada por su estereoquímica, la síntesis de estos productos requiere alta estereoselectividad. En el tema de la aplicación de los enolatos, Xie y colaboradores¹³ han demostrado que la estereoselectividad de las reacciones aldólicas depende de la geometría (*Z:E*) de un enolato formado, entre otras cosas.

Un procedimiento conveniente para la formación de enolatos consiste en la desprotonación de un compuesto carbonílico con una base no nucleofílica (generalmente amiduro: LDA, LHMDs, LTMP) bajo condiciones cinéticas o termodinámicas (Esquema 3). Se puede observar que hay mayor repulsión estérica en el estado de transición que genera el enolato (*E*) ya que dos grupos R se encuentran muy cerca entre sí, por lo que el equilibrio se desplaza hacia el otro estado de transición en el que hay menor impedimento estérico, generando así el enolato (*Z*) en mayor proporción.¹³

Esquema 3

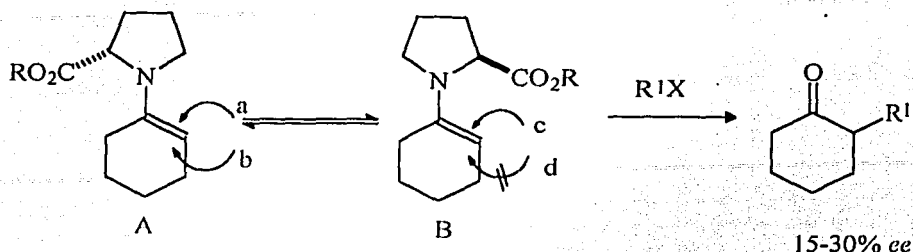


TESTES CON FALLA DE ORIGEN

3.4 Auxiliares Quirales con Simetría C_2

En una síntesis asimétrica que inicia con sustratos proquirales, se requiere emplear un agente auxiliar quiral cuya función es la de formar estados de transición diastereoméricos donde uno de los enantiómeros se forme preferentemente. En una representación esquemática (Figura 3), idealmente solo están presentes dos caminos: uno permite la formación exclusiva del enantiómero *R* y el otro da lugar al *S*. En realidad, la situación puede ser mucho más compleja, ya que tanto el sustrato como el reactivo pueden estar presentes como una mezcla de isómeros conformacionales, cada conformación puede estar significativamente poblada, estas a su vez, pueden existir en diferentes estados de agregación o solvatación, y cada una de estas especies presentan su propia reactividad. El resultado final puede reflejar un promedio de estados de transición dependiendo del número y reactividad de las especies involucradas, esperándose generalmente una disminución en la estereoselectividad. En contraste, cuando las especies reactivas en solución están presentes como un simple estereoisómero se obtiene generalmente un alto grado de inducción asimétrica. En este contexto, la presencia de un eje de simetría C_2 en un auxiliar quiral ha sido de gran importancia en numerosos casos de síntesis asimétrica, como lo describen Kagan y Dang.¹⁴ Este hecho se debe a una reducción sustancial de los estados de transición diastereoisoméricos que compiten. Lo anterior se aprecia con claridad al observar los bajos excesos enantioméricos (15-30% *ee*), obtenidos por Yamada y colaboradores^{15,16} en las reacciones de alquilación diastereoselectivas de cetonas a través de las correspondientes enaminas quirales usando varios ésteres de prolina. En efecto, Whitesell y Felman¹⁷ explican que estos resultados son razonables debido a la participación de las conformaciones en equilibrio que adopta la enamina representadas por A y B, (Esquema 4).

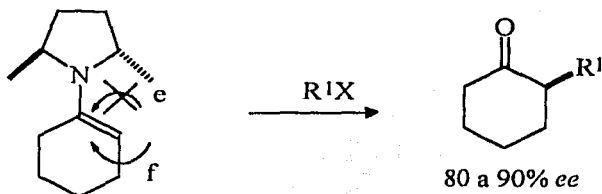
Esquema 4



De las cuatro posibles rutas de acercamiento que tiene el agente alquilante, solamente la ruta "d" se encuentra impedida estéricamente; los tres estados de transición restantes deben presentar energías comparables. Así, después de la hidrólisis los enantiómeros deben ser obtenidos en una proporción aproximada al 2:1; es decir, un *ee* del 33% en el mejor de los casos.

En contraste, la incorporación del auxiliar quiral (+)-*trans*-2,5-dimetilpirrolidina, con simetría C_2 , conduce a la formación de una enamina, en la cual, de las dos posibles rutas de acercamiento que tiene el agente alquilante solamente procede la que ocurre del lado menos impedido, el lado "f". De esta manera se explica que en la reacción de alquilación de la ciclohexanona a través de esta enamina se logren *ee* del 80 al 90%, (Esquema 5).

Esquema 5



3.5 Importancia de los ácidos carboxílicos.

Una gran cantidad de ácidos carboxílicos han sido usados como fármacos, tal es el caso de los ácidos salicílicos, los ácidos mefenámicos y los ácidos arilacéticos, que sirven como antiinflamatorios no esteroideos, dentro de los cuales resalta el naproxén y el ibuprofén¹⁸ (Figura 4). A su vez los ácidos carboxílicos quirales tienen gran uso en síntesis asimétrica como agentes de resolución de compuestos racémicos y como estándares para correlación química de moléculas quirales de configuración desconocida, así como reactivos para la formación de moléculas quirales de mayor tamaño e interés.

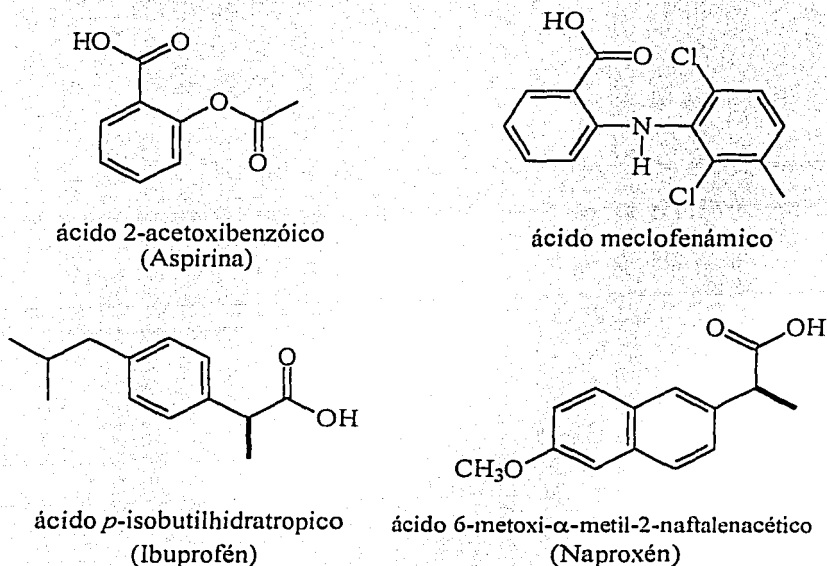
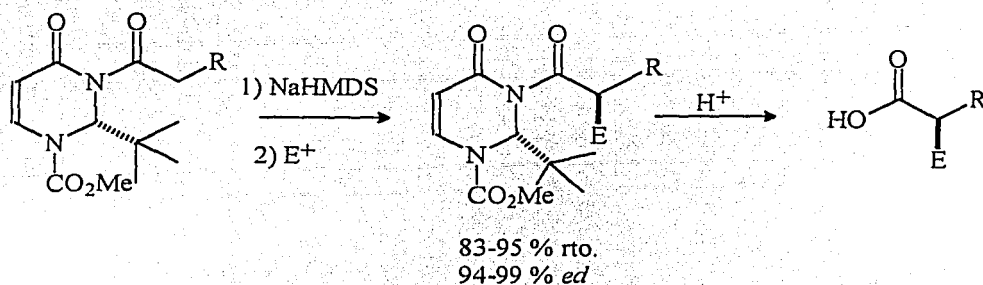


Figura 4: Ácidos carboxílicos con propiedades farmacológicas

3.6 Auxiliares Quirales en Síntesis Asimétrica y su Uso en la Preparación de Ácidos Carboxílicos Enantioméricamente Puros.

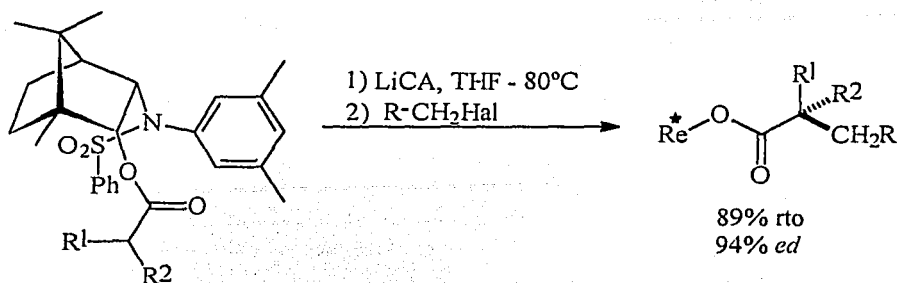
La importancia de los ácidos carboxílicos quirales ha despertado un interés creciente por sintetizarlos de forma enantioméricamente pura; por esta razón, la mayoría de los auxiliares quirales son probados primeramente en la síntesis de ácidos carboxílicos y parten de estos resultados para sintetizar compuestos más elaborados. Un ejemplo fue mostrado por Konopelski y colaboradores,¹⁹ al utilizar la dihidropirimidin-4-ona como auxiliar quiral para reacciones de alquilación enantioselectiva. Los diastereómeros, aislados mediante cristalización fraccionada, fueron hidrolizados para producir los ácidos carboxílicos con rendimientos y pureza enantiomérica altos, (Esquema 6).

Esquema 6



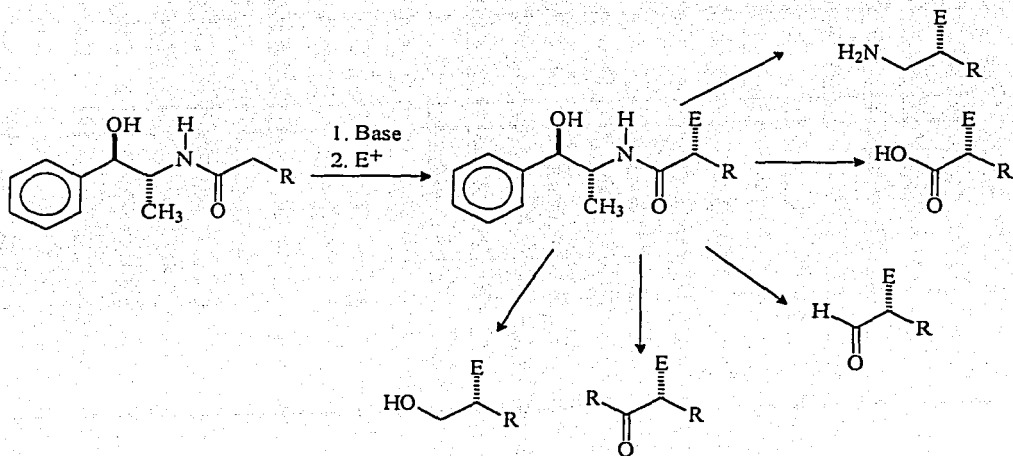
Oppolzer²⁰ describe alquilaciones de *N*-arilsulfonamidobornanos (Esquema 7), encontrando buena estereoinducción; posterior hidrólisis origina los ácidos carboxílicos.

Esquema 7



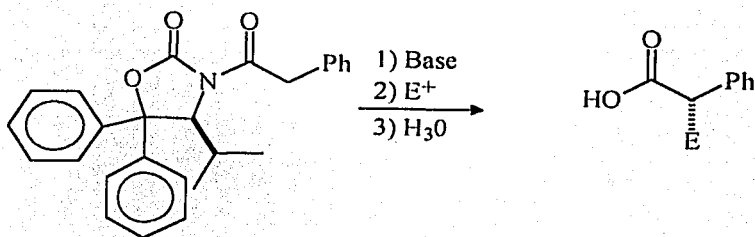
Posteriormente, Myers y colaboradores²¹ utilizaron la pseudoefedrina como auxiliar quiral en síntesis asimétrica (Esquema 8). La alquilación de los enolatos de las amidas con diferentes halogenuros de alquilo en presencia de LiCl, procede con alta diastereoselectividad y en alto rendimiento. Los productos α-sustituídos fueron entonces transformados en ácidos carboxílicos, alcoholes, aminas, aldehídos y cetonas altamente enantioenriquecidos.

Esquema 8



Así mismo Seebach y Hinterman²² utilizaron la 4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-ona (Esquema 9), en reacciones de alquilación, las cuales proceden con alta diastereoselectividad y llegan mediante hidrólisis a los ácidos carboxílicos correspondientes.

Esquema 9



IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los ácidos carboxílicos son compuestos muy importantes, por sí mismos y por su uso como materias primas para preparar numerosos derivados.

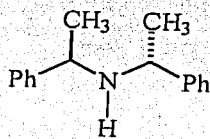
Desde el punto de vista biológico se encuentran incorporados en la estructura de la vitamina C, en los ácidos grasos, en el jugo de la bilis, como ácido cólico y en el vinagre, como ácido acético. Como fármacos, diversos ácidos carboxílicos se encuentran presentes en antiinflamatorios tales como naproxén, ibuprofén y aspirina; también se les encuentra como antibióticos en forma de macrólidos y lactonas y en la mayoría de los casos su actividad biológica se remite a sólo uno de sus diastereómeros. Por esto, en la actualidad se busca desarrollar métodos sintéticos, concisos, sencillos y eficientes que permitan obtenerlos en buen rendimiento y alta pureza enantiomérica a un bajo costo. El uso del auxiliar quiral (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)amina se plantea como una alternativa a explorar. La presente tesis tiene por objeto la evaluación de la (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)amina como auxiliar quiral en reacciones de alquilación y las posibles variaciones en la estereoinducción por la presencia de los aditivos LiCl y HMPA. Se pretende pues la obtención de ácidos carboxílicos enantioméricamente puros, resaltando la importancia que estos representan.

V. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

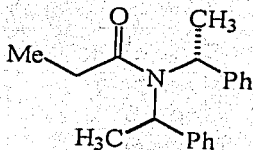
La síntesis de amidas quirales a partir de la (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)amina puede ser factible mediante su reacción con halogenuros de ácido. A su vez, es posible determinar la magnitud de la estereoinducción 1,4 en los procesos de alquilación de estos compuestos, utilizando varios electrófilos. Asimismo, es viable indicar como afecta la presencia de aditivos (LiCl y HMPA) al sistema.

VI. OBJETIVOS.

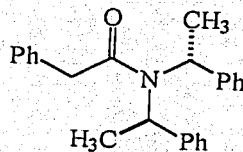
1. Realizar la síntesis de la (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)amina (*R,R*)-2, (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)propionamida (*R,R*)-3 y (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)fenilacetamida (*R,R*)-4.



(*R,R*)-2

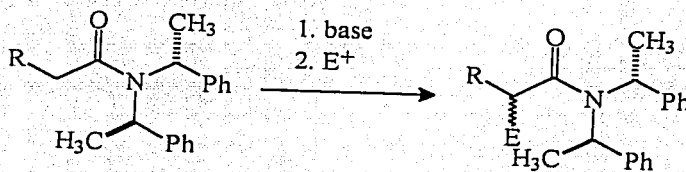


(*R,R*)-3



(*R,R*)-4

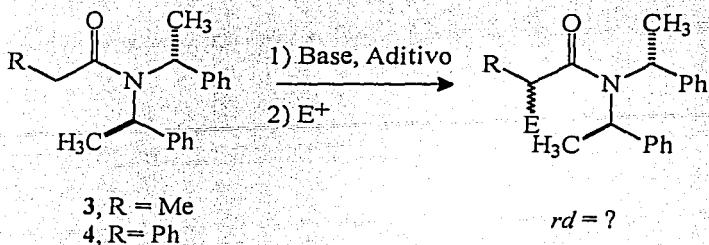
2. Evaluar la diastereoselectividad de la alquilación de las amidas (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4.



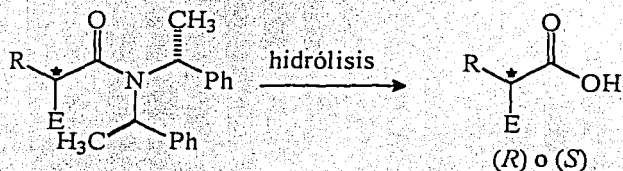
R = Me, Ph

rd = ?

3. Estudiar la influencia de aditivos tales como LiCl y HMPA sobre la diastereoselectividad en la alquilación de las amidas (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4.



4. Hidrólisis de los productos alquilados para la obtención de los ácidos carboxílicos con alta pureza enantiomérica.



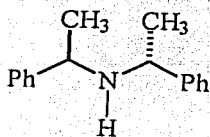
5. La comparación de la rotación óptica de los ácidos carboxílicos con las descritas en la literatura, con el objeto de asignar la configuración absoluta de los productos obtenidos.

VI. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

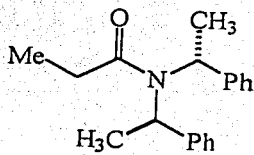
Esta sección se divide en 4 partes:

Parte I

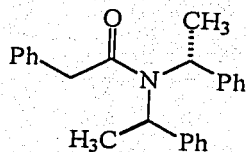
1. La síntesis de los compuestos (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletíl)amina (*R,R*)-2, (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletíl)propionamida (*R,R*)-3 y (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletíl)fenilacetamida (*R,R*)-4.



(*R,R*)-2



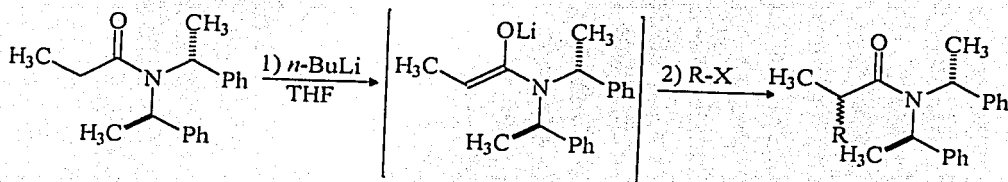
(*R,R*)-3



(*R,R*)-4

Parte II

1. Alquilación de la (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletíl)propionamida, (*R,R*)-3



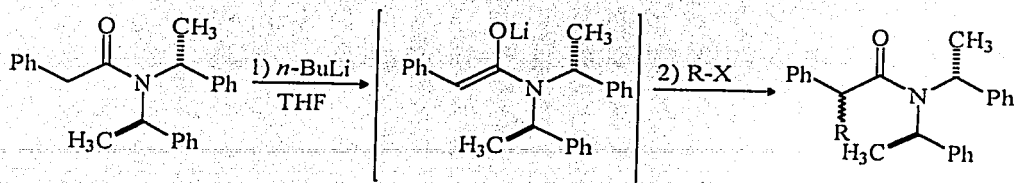
(*R,R*)-3

% *ds* = ?

5, R = Bn

6, R = Et

2. Alquilación de la (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletil)fenilacetamida, (*R,R*)-4.



(*R,R*)-4

% *ds* = ?

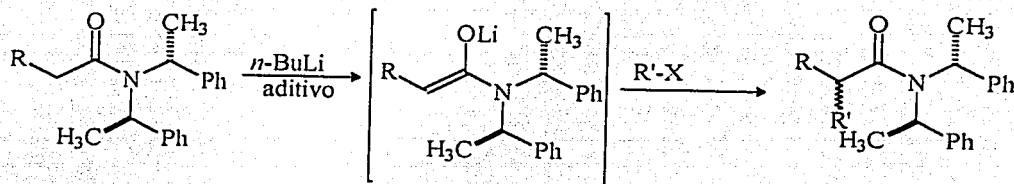
7, R = Bn

8, R = Et

9, R = Me

Parte III

1. Determinación de la influencia de aditivos en el rendimiento y diastereoselectividad en la alquilación de las amidas (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4.



(*R,R*)-3, R = Me

(*R,R*)-4, R = Ph

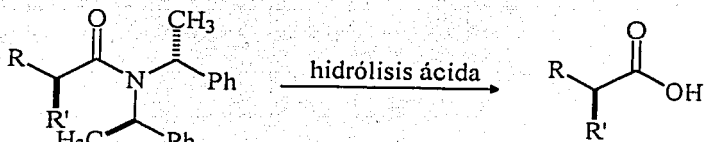
aditivo : LiCl o HMPA

% rto = ?

% *ds* = ?

Parte IV

1. Correlación química de los productos de las alquilaciones diastereoselectivas de (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4 y obtención de sus respectivos ácidos carboxílicos de alta pureza enantiomérica.



5, R = CH₃, R' = Bn

6, R = CH₃, R' = Et

7, R = Ph, R' = Bn

8, R = Ph, R' = Et

9, R = Ph, R' = Me

10, R = CH₃, R' = Bn

11, R = CH₃, R' = Et

12, R = Ph, R' = Bn

13, R = Ph, R' = Et

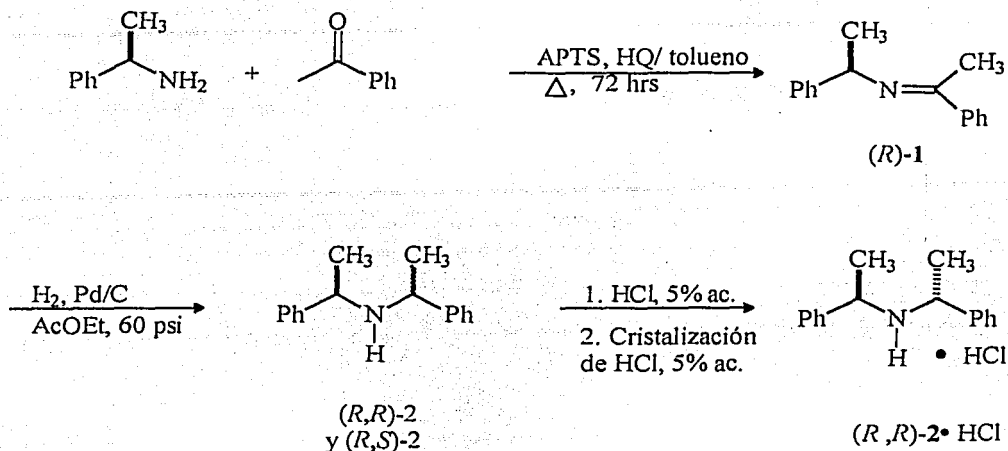
14, R = Ph, R' = Me

PARTE I

Síntesis de (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletíl)amina (*R,R*)-2.

Este compuesto fue obtenido mediante el procedimiento descrito por Overberger.⁸ Como se ilustra en el esquema 9, se llevó a cabo la condensación de la acetofenona con un equivalente de la (*R*)- α -FEA, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico, usando tolueno como disolvente y con eliminación azeotrópica del agua formada, para obtener la imina (*R*)-1. Cabe señalar que para obtener este compuesto satisfactoriamente, fue necesario agregar una cantidad catalítica de hidroquinona (HQ), mantener la reacción bajo atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz, evitando así la oxidación de la imina. Una vez obtenida ésta fue lavada con solución de NaHCO₃ y con agua destilada fría. Debido a la gran reactividad de la imina resultante, ésta fue sometida inmediatamente después a reducción por hidrogenación catalítica empleando Pd-C como catalizador y 60 lb de presión. La amina obtenida de forma enantioenriquecida se transformó en su clorhidrato mediante la adición de HCl y se sometió a cristalización fraccionada a fin de obtenerla enantioméricamente pura. Los cristales obtenidos, se almacenaron como clorhidrato para aumentar su estabilidad y se liberaron al momento de su uso. De esta forma la reacción procedió con un 62% de rendimiento total. La liberación de la amina se llevó a cabo mediante extracción ácido/base con solución saturada de NaHCO₃ y éter etílico en un embudo de separación y se utilizó en las siguientes etapas sin más purificaciones.

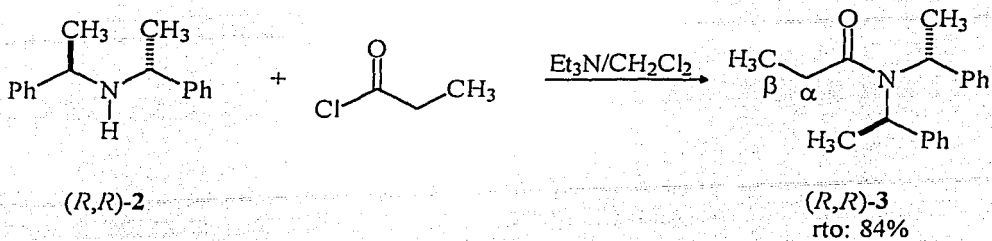
Esquema 9



Síntesis de (R,R)-N,N-bis-(α -feniletil)propionamida (R,R)-3.

Para la síntesis del compuesto (R,R)-3, se planteó el uso de un cloruro de ácido (cloruro de propionilo) y la (R,R)-N,N-bis-(α -feniletil)amina neutra, con la presencia de una base (Et_3N) que neutralizara el ácido (HCl) formado en la reacción, ya que este ácido podría afectar la reactividad de la amina al formar su clorhidrato y por ende disminuir el rendimiento de la reacción. La trietilamina fue seleccionada por su facilidad de formar el clorhidrato y así ser separada del crudo de reacción, mediante extracciones con agua. La purificación se realizó por cromatografía flash, obteniendo un sólido cristalino con un rendimiento del 84%, que fue identificado por RMN de ^1H y ^{13}C , como el compuesto (R,R)-3 (Esquema 10).

Esquema 10



El análisis espectroscópico de RMN de ^1H del compuesto $(R,R)\text{-3}$ (Espectro 1), muestra en 0.95 ppm una señal doble de dobles que integra para los tres protones del metilo en posición β al carbonilo; en 1.69 ppm una señal doble que integra para los seis protones de los metilos de los fragmentos feniletilo; en 2.15 ppm una señal doble de cuádruples que corresponde a uno de los protones α al carbonilo; en 2.30 ppm una señal doble de cuádruples que integra para un protón que corresponde al otro protón α al carbonilo; en 5.14 ppm una señal cuádruple que integra para los dos protones bencílicos de los fragmentos feniletilo. Finalmente en el rango de 7.11 a 7.20 ppm se encuentran señales múltiples que integran para los diez protones aromáticos.

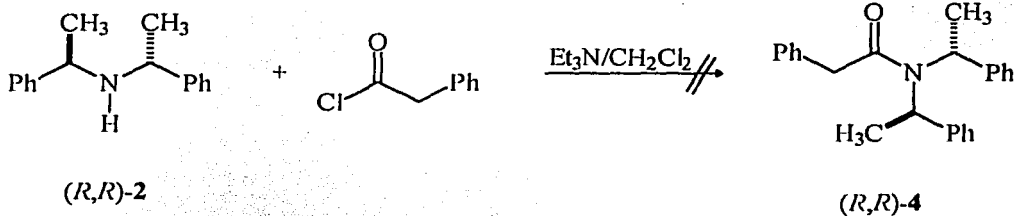
El análisis espectroscópico por RMN de ^{13}C del compuesto $(R,R)\text{-3}$ (Espectro 2), muestra cuatro señales para los carbonos alifáticos, cuatro señales para los carbonos aromáticos y una señal para el carbonilo. En 10.0 ppm una señal que corresponde al carbono en posición β al carbonilo, en 19.20 ppm una señal que se asigna a los carbonos de los metilos del fragmento bisfeniletilo, en 28.50 ppm una señal que corresponde al carbono α al grupo carbonílico, y en 53.2 ppm una señal que corresponde a los

carbonos bencílicos de los fragmentos feniletilo, las señales de los carbonos aromáticos se encuentran en 127.1, 128.2 y 142.2 ppm, por último en 173.4 ppm se observa una señal que se asigna al carbono del carbonilo.

Síntesis de (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletilo)-2-fenilacetamida (*R,R*)-4.

Para la obtención de la amida (*R,R*)-4, se siguió la ruta de síntesis utilizada para la amida (*R,R*)-3, donde se utilizó cloruro de fenilacetilo y Et₃N como base; sin embargo, la reacción no procedió satisfactoriamente. En CCF se observaron varios compuestos, sin haber un producto mayoritario, por lo que se realizaron algunas modificaciones a la reacción, como son: la temperatura de reacción, el orden de adición de los reactivos y el tiempo de reacción sin que se tuvieran resultados satisfactorios (Esquema 11).

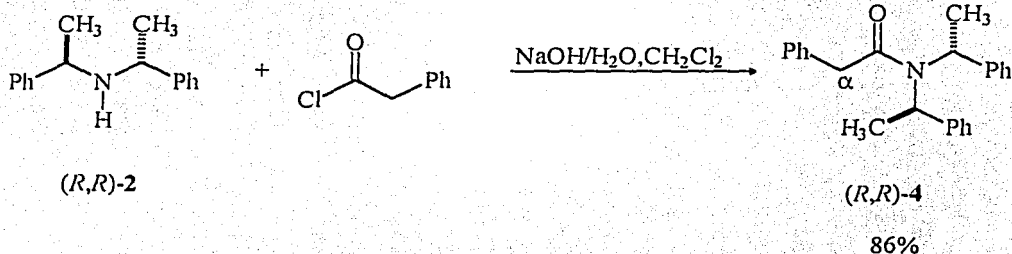
Esquema 11



Una alternativa que se planteó para la síntesis del compuesto (*R,R*)-4 consistió en llevar a cabo la reacción en un sistema bifásico, donde la base (NaOH) fuera soluble en la fase acuosa, de tal manera, que no reaccionara con los protones ácidos del cloruro de 2-fenilacetilo soluble en el

disolvente orgánico, pero si reaccionara con el clorhidrato de la (*R*)-bis-(α -feniletil)amina que es soluble en agua (Esquema 12). La (*R*)-bis- α -feniletil)amina que no reaccionó se recuperó como clorhidrato en los lavados y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash con hexano : acetato de etilo (7:3), obteniendo un 86% de rendimiento de la amida (*R,R*)-4, como un sólido blanco caracterizado por RMN de ^1H y ^{13}C .

Esquema 12



El espectro de RMN de ^1H del compuesto (*R,R*)-4 (Espectro 3), muestra en 1.66 ppm una señal doble que integra para seis protones que corresponde a los protones metílicos de los fragmentos feniletilo, en 3.65 ppm aparece una señal superpuesta con otra en 3.7 ppm que corresponden a los protones α al carbonilo. En 5.09 ppm una señal cuádruple que integra para dos protones y que es asignado a los protones bencílicos de los fragmentos feniletilo, a partir de 7.03 hasta 7.32 ppm se encuentran las señales múltiples correspondientes a los quince protones aromáticos.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (*R,R*)-4 (Espectro 4), muestra tres señales para los carbonos alifáticos, ocho señales para los carbonos aromáticos y una señal para el carbón del carbonilo. En 19.0 ppm

se observa una señal correspondiente a los metilos del fragmento feniletilo, en 42.5 ppm una señal que se asigna al carbono α al carbonilo, en 54.0 ppm una señal que corresponde a los carbonos bencílicos del fragmento feniletilo, las señales que aparecen en 126.8, 127.2, 127.9, 128.3, 128.7, 129.5, 136.6 y 142.0 ppm son las correspondientes a los carbonos aromáticos, finalmente en 170.5 ppm se localiza la señal correspondiente al carbono del carbonilo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PARTE II

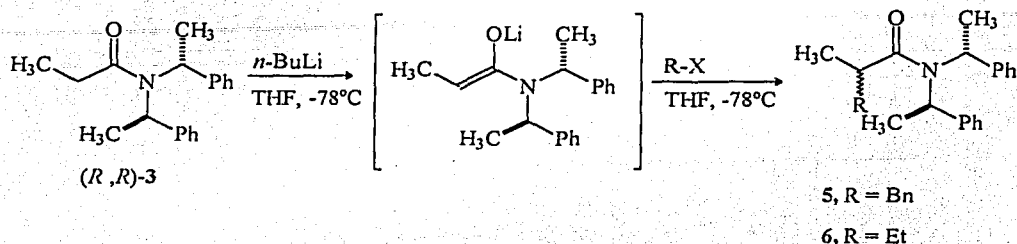
Alquilación de la amida (*R,R*)-3.

Una vez sintetizada y caracterizada la amida (*R,R*)-3, el siguiente paso fue su alquilación, para ello se utilizaron tres diferentes bases: LDA y LHMSD, los cuales son amiduros de litio ampliamente usados para la formación de enolatos, y un organolitado, el *n*-BuLi.

La alquilación se llevó bajo condiciones anhidras, adicionando una de las bases a la amida (*R,R*)-3 disuelta en THF a -78°C , y dejando reaccionar la mezcla 1 hr a -78°C para asegurar la completa formación del enolato. Posteriormente se adicionó el electrófilo y después de 2 horas se neutralizó la reacción a -78°C . Los resultados obtenidos usando LDA, LHMSD o *n*-BuLi como bases, no marcaron diferencia alguna en la estereoselectividad observada, pero el rendimiento se vió favorecido cuando se utilizó como base *n*-BuLi; además la reacción procede sin la formación de subproductos. Con este resultado se decidió utilizar *n*-BuLi como base en las alquilaciones de la amida (*R,R*)-3, utilizando como electrófilos BnBr y EtI para dar el compuesto alquilado 5 como una mezcla de diastereómeros en una relación de 76:24 y un rendimiento del 76.7 %. La configuración del diastereómero mayoritario del producto 6 se identificó mediante difracción de rayos-X resultando ser de configuración (*R*), en una relación diastereomérica de 63:37 y 90 % de rendimiento. La configuración del diastereómero mayoritario (*R,R,R*)-6 se confirmó además por correlación química,

resultando ser también (*R*) en el centro de quiralidad que se generó en la reacción (Tabla 1).

Tabla 1. Alquilación de la amida quiral (*R,R*)-3.^a



Experimento	R-X	Producto	Rendimiento(%) ^b	rd (<i>R,R,R</i> : <i>R,R,S</i>) ^c
1	BnBr	5	76.7	76:24
2	EtI	6	90.0	63:37

- a) Las reacciones se realizaron en THF seco a -78°C . b) El rendimiento de los diastereómeros fue se calculó después de la purificación por cromatografía flash con hexano : acetato de etilo, (7:3). c) La relación diastereomérica se determinó de los espectros de RMN ^1H del crudo de reacción a 100°C .

La asignación de la configuración del nuevo centro estereogénico de la amida mayoritaria (*R,R,R*)-5, se determinó por medio de difracción de rayos-X (Figura 7) y por correlación química (Parte IV).

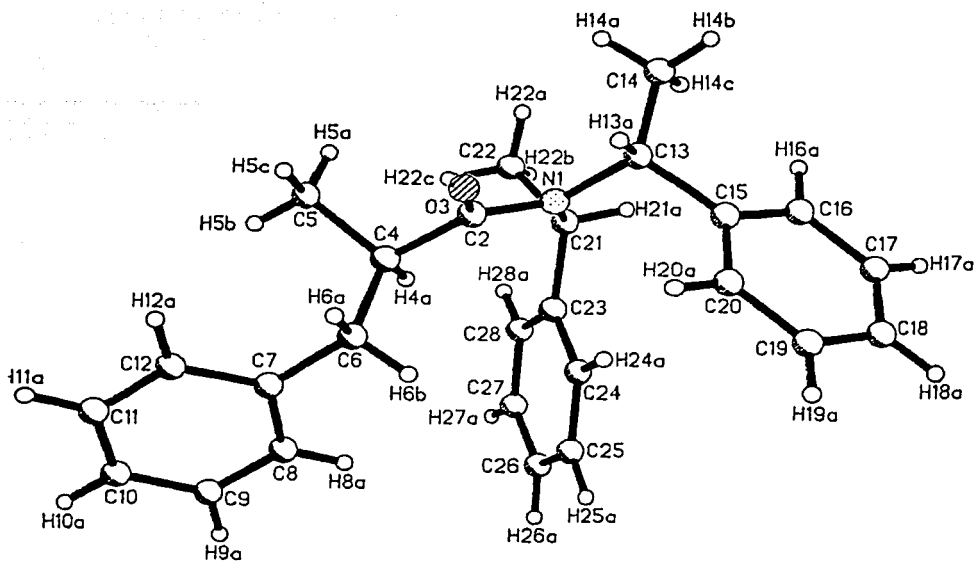
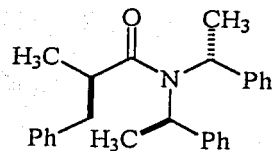
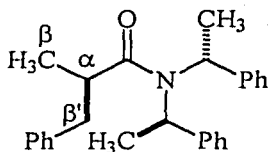


FIGURA 7: Estructura molecular obtenida por difracción de rayos-X de la amida (*R,R,R*)-5.



Estudio de RMN de (R,R,R) -5.



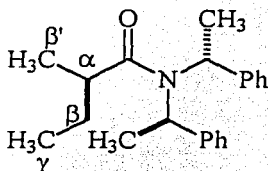
(R,R,R) -5

El análisis espectroscópico del compuesto (R,R,R) -5 (Espectro 5), muestra en 1.02 ppm una señal doble que integra para tres protones y que corresponde a los hidrógenos del metilo en la posición β al carbonilo, en 1.54 ppm aparece una señal doble que integra para los seis protones de los metilos de los fragmentos feniletilo; en 2.48 ppm hay una señal doble de dobles que corresponde a uno de los protones bencílicos en posición β' al carbonilo, en 2.63 ppm aparece otra señal doble de dobles que integra para un protón y que se asigna al segundo protón bencílico en posición β' al carbonilo, en 2.85 ppm se observa una señal doble de dobles de cuádruples que corresponde al protón α al carbonilo, en 5.12 ppm una señal ancha que corresponde a los protones bencílicos de los fragmentos feniletilo, en 6.78-7.20 ppm aparecen señales múltiples que integran para quince protones aromáticos.

El análisis espectroscópico por RMN de ^{13}C del compuesto (R,R,R) -5 (Espectro 6), muestra cinco señales para los carbonos alifáticos, ocho señales para los carbonos aromáticos y una señal para el carbono del carbonilo. En 18.3 ppm una señal que corresponde al carbono del metilo en posición β al carbonilo, en 19.2 ppm una señal que corresponde a los

carbonos de los metilos de los fragmentos feniletilo, en 39.4 ppm una señal que corresponde a los carbonos bencílicos en posición β' al carbonilo, en 40.2 ppm se observa una señal correspondiente al carbono en posición α al carbonilo, en 53.1 ppm una señal que se asigna a los carbonos bencílicos de los fragmentos feniletilo. Las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos aparecen en 126.2, 127.1, 127.6, 128.3, 129.4, 140.2, 142.2, 142.3, y finalmente en 176.2 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono del carbonilo.

Estudio de RMN de (R,R,R) -6.



(R,R,R) -6

El análisis espectroscópico por RMN de 1H del compuesto (R,R,R) -6 (Espectro 7) muestra en 0.54 ppm una señal doble de dobles que se atribuye a los tres protones del grupo metilo terminal de la molécula en posición γ al carbonilo, en 1.06 ppm una señal doble que pertenece a los tres protones del metilo en posición β' al carbonilo, en 1.22 y 1.35 ppm se encuentra un juego de señales dobles de cuartetos que integra para los dos protones en posición β al carbonilo, en 1.70 ppm una señal doble perteneciente a los seis protones de los metilos de los fragmentos feniletilo, en 2.49 ppm una señal doble de dobles de cuartetos que pertenece al protón en posición α al

carbonilo, en 5.21 ppm una señal ancha que se asigna a los protones bencílicos de los fragmentos feniletilo, por último en 7.1 a 7.3 ppm se encuentra una señal múltiple que corresponde a los protones aromáticos.

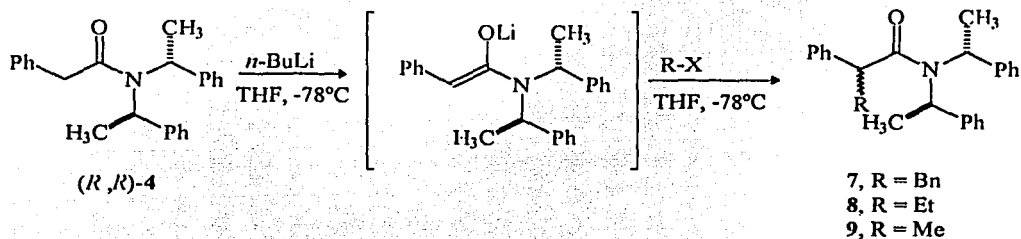
El análisis espectroscópico por RMN de ^{13}C del compuesto (*R,R,R*)-6 (Espectro 8), muestra seis señales para los carbonos alifáticos, cuatro señales para los carbonos aromáticos y una señal para el carbono del carbonilo. En 11.5 ppm una señal que corresponde al carbono del metilo en posición γ al carbonilo, en 18.2 ppm una señal que se asigna al carbono β al carbonilo, en 19.3 ppm una señal que corresponde a los carbonos metílicos de los fragmentos feniletilo, en 27.3 se encuentra una señal que corresponde al carbono α al carbonilo, en 38.9 una señal perteneciente al carbono β al carbonilo, en 53.0 ppm una señal que pertenece a los carbonos bencílicos de los fragmentos feniletilo. A campos mas bajos, en 127.1-127.7, 128.2 y 142.3 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos aromáticos y finalmente en 176.8 ppm una señal que se asigna al carbono del carbonilo.

Alquilación de la amida (*R,R*)-4.

Una vez sintetizada y caracterizada la amida (*R,R*)-4, fue alquilada a -78°C utilizando *n*-BuLi como base y como electrófilos BnBr, EtI y MeI, para obtener los compuestos alquilados 7, 8 y 9, como mezcla de diastereómeros en 83%, 75% y 56% de rendimiento, respectivamente, y una relación diastereomérica de 80:20, 82:18 y 71:19, respectivamente (Tabla 2).

La configuración absoluta de los compuestos mayoritarios se determinó por difracción de rayos-X para el compuesto 7 (Figura 8) siendo (*S*) la configuración del nuevo centro quiral, y por correlación química para todos los casos como se indica en la Parte IV, siendo (*R,R,S*)-7, (*R,R,S*)-8, (*R,R,S*)-9, para cada molécula respectivamente.

Tabla 2. Alquilación de (*R,R*)-4.^a



Experimento	R-X	Producto	Rendimiento (%) ^b	rd (<i>R,R,S</i> : <i>R,R,R</i>) ^c
1	BnBr	7	83	80:20
2	EtI	8	75	82:18
3	MeI	9	56	71:29

a) Las reacciones se realizaron en THF a -78°C . b) El rendimiento de los diastereoisómeros fué obtenido después de la purificación por cromatografía flash con hexano : acetato de etilo (7:3).

b) La relación diastereomérica se determinó de los espectros de RMN ^1H antes de purificar.

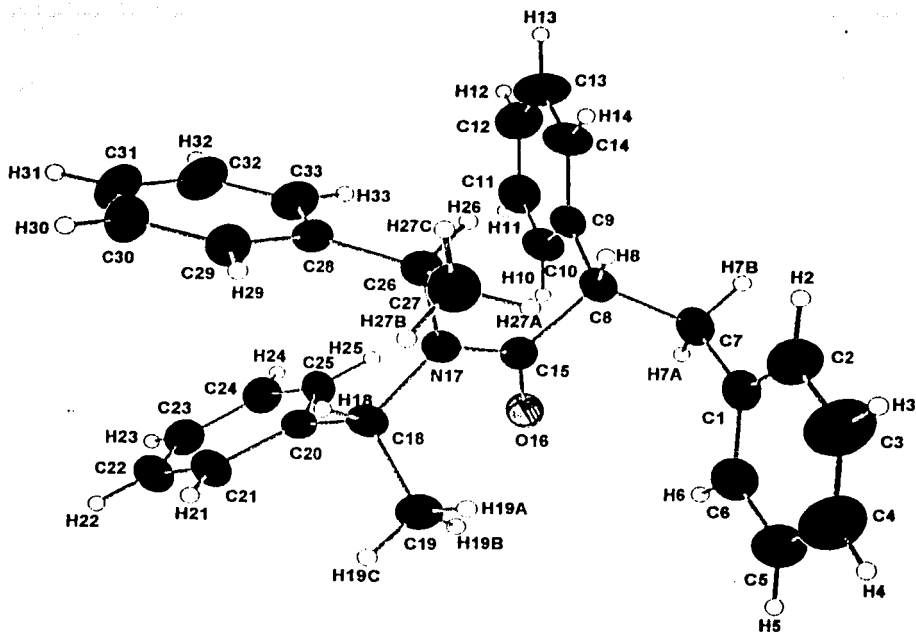
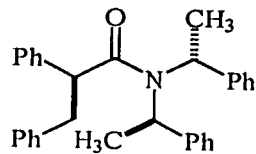
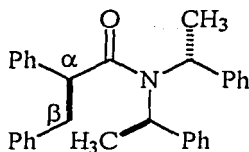


Figura 8: Estructura molecular obtenida por difracción de rayos-X de la amida (*R,R,S*)-7.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estudio de RMN de (*R,R,S*)-7.



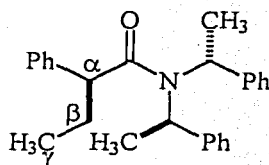
(*R,R,S*)-7

El análisis espectroscópico por RMN de ¹H del compuesto (*R,R,S*)-7 (Espectro 9) muestra en 1.53 ppm una señal doble que se atribuye a los seis protones de los metilos de los fragmentos feniletilo, en 2.84 y 3.27 dos señales doble de dobles que integran para los dos protones bencilicos en posición β al carbonilo, en 4.20 ppm una señal doble de dobles que integra para el protón α al carbonilo, en 4.60-5.00 ppm y en 5.00-5.40 ppm dos señales anchas que corresponden a los protones bencilicos de los fragmentos feniletilo, de 6.70 hasta 7.40 ppm se observa una señal múltiple que pertenece a los protones aromáticos.

El análisis espectroscópico por RMN de ¹³C del compuesto (*R,R,S*)-7 (Espectro 10) muestra cuatro señales para los carbonos alifáticos, ocho señales para los carbonos aromáticos y una señal para el carbono del carbonilo. En 19.24 ppm una señal que corresponde a los carbonos de los metilos de los fragmentos feniletilo, en 42.1 ppm una señal que se asigna al carbono bencilico en posición α al carbonilo, en 51.7 ppm una señal que corresponde al carbono bencilico en posición β al carbonilo, en 54.3 ppm una señal que corresponde a los carbonos bencilicos de los fragmentos feniletilo. Las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se

encuentran en 127.3, 127.8, 128.3, 128.7, 128.9, 129.7, 140.4, 141.0 ppm, y finalmente, en 172.0 ppm una señal que corresponde al carbono del carbonilo.

Estudio de RMN de (*R,R,S*)-8.

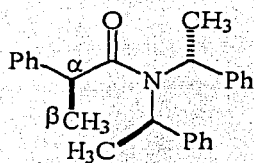


(*R,R,S*)-8

El espectro de RMN de ^1H del compuesto (*R,R,S*)-8 (Espectro 11) muestra en 0.72 ppm una señal doble de dobles que corresponde al metilo y al carbonilo, en 1.57 ppm una señal doble de dobles de cuartetos que corresponde a un protón en posición β al carbonilo, en 1.69 ppm una señal doble que integra para los seis protones pertenecientes a los metilos de los fragmentos feniletilo, en 1.89 ppm otra señal doble de dobles de cuartetos que integra para el otro protón en posición β al carbonilo, en 3.76 ppm una señal doble de dobles que pertenece al protón α al carbonilo, de 4.75 a 5.40 ppm se encuentra una señal ancha que integra para dos protones base de los fragmentos feniletilo, y finalmente de 6.77 a 7.5 ppm tres señales múltiples que integran para los quince protones aromáticos.

El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (*R,R,S*)-8 (Espectro 12) muestra cinco señales para los carbonos alifáticos, cinco señales para los carbonos aromáticos y una señal para el carbono del carbonilo. En 12.4 ppm una señal que pertenece al carbono del metilo y al carbonilo, en 19.4 ppm una señal que se asigna a los carbonos de los metilos de los fragmentos feniletilo, en 29.1 ppm una señal que pertenece al carbono en posición β al carbonilo, en 51.9 ppm una señal se asigna a los carbonos base de los fragmentos feniletilo, en 54.0 ppm una señal que corresponde al carbono en posición α al carbonilo, en 127.3, 127.8, 128.3, 128.7, 128.9, 141.7 y 142.3 ppm se encuentran las señales correspondientes a los carbonos aromáticos y finalmente, en 172.6 ppm una señal que pertenece al carbono del carbonilo.

Estudio de RMN de (*R,R,S*)-9.



(*R,R,S*)-9

El espectro de RMN de ^1H del compuesto (*R,R,S*)-9 (Espectro 13), muestra en 1.19 ppm una señal que corresponde a los hidrógenos del metilo en posición β al carbonilo, en 1.68 ppm otra señal doble que integra para los seis protones de los metilos de los fragmentos feniletilo, en 3.96 ppm una señal cuádruple que integra para el protón α al carbonilo, en 5.0 ppm una señal ancha que integra para los dos protones bencílicos de los

fragmentos feniletilo, y finalmente a partir de 6.80 hasta 7.40 ppm se encuentran tres señales múltiples que corresponden a los protones aromáticos.

El análisis espectroscópico por RMN de ^{13}C realizado al compuesto (*R,R,S*)-9 (Espectro 14) muestra cuatro señales para los carbonos alifáticos, cuatro señales para los carbonos aromáticos y una señal para el carbono del carbonilo. En 19.4 ppm se encuentra una señal que corresponde al carbono del metilo de los fragmentos feniletilo, en 21.3 ppm una señal que pertenece al carbono del metilo β al carbonilo, en 43.9 ppm una señal que corresponde al carbono α al carbonilo, en 53.6 ppm se observa una señal que corresponde a los carbonos bencílicos del fragmento bisfeniletilo. Las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se encuentran en 127.0, 127.7, 127.9, 129.0 ppm, y finalmente en 176.0 ppm se encuentra la señal del carbonilo.

PARTE III

Determinación de la influencia de HMPA y LiCl en el rendimiento y diastereoselectividad en la alquilación de la amida, (*R,R*)-3.

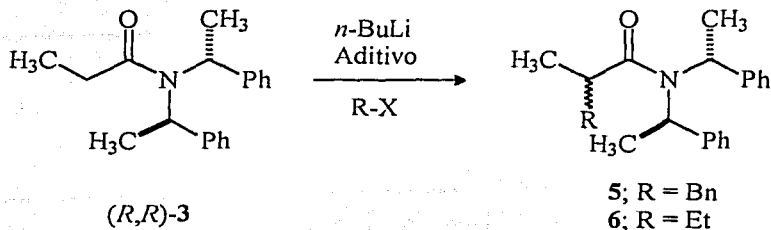
De acuerdo a Seebach y colaboradores,²⁴ uno de los procesos que se ven involucrados durante la generación de enolatos es la formación de especies diméricas, tetraméricas y hexaméricas, que en muchos de los casos resultan ser las especies reactivas.

Así, cada una de estas especies pueden conducir a diferentes productos, de tal manera, que en principio es posible desplazar el equilibrio hacia la formación de una de estas especies, mediante la adición de una sal inerte, de modo que las selectividades durante el proceso de alquilación puedan incrementarse.

Con esta idea en mente, se evaluó la influencia de 1, 3 y 6 equivalentes de LiCl sobre la diastereoselectividad de la alquilación de (*R,R*)-3 (Tabla 3). En todos los experimentos se observó que la adición de 1,3 y 6 equivalentes de LiCl tuvo como efecto la disminución notoria del rendimiento de reacción (experimentos 6, 7 y 10). También se observó que la diastereoselectividad en la mayoría de los experimentos resultó inalterada.

Por otra parte, se sabe que la hexametilfosforotriamida (HMPA)²⁴ es un disolvente que cataliza las reacciones entre enolatos y electrófilos y frecuentemente modifica la regio y/o estereoselectividad en dichas reacciones. Bajo esta consideración, se estudió la alquilación de (*R,R*)-3 en presencia de HMPA, experimentos 2, 3, 4, 9 y 10 de la tabla 3. Solamente la reacción con BnBr (experimentos 2-4) se vió favorecida por la presencia de HMPA, ya que aumentó en buena medida el rendimiento de reacción y presentó un ligero incremento en la diastereoselectividad.

Tabla 3. Alquilación de la amida (*R,R*)-3 utilizando LiCl o HMPA."



Experimento	R-X	Aditivo	Producto	Equivalentes de Aditivo	Rendimiento ^b (%)	rd ^c
1	BnBr	-----	5	-----	77	76:24
2	BnBr	HMPA	5	1	90	79:21
3	BnBr	HMPA	5	3	90	85:15
4	BnBr	HMPA	5	6	98	80:20
5	BnBr	LiCl	5	1	77	82:18
6	BnBr	LiCl	5	3	57	75:25
7	BnBr	LiCl	5	6	63	74:25
8	EtI	-----	6	-----	90	63:37
9	EtI	HMPA	6	3	81	65:35
10	EtI	HMPA	6	6	70	63:37
11	EtI	LiCl	6	1	85	65:35
12	EtI	LiCl	6	3	69	63:37

a) Las reacciones se realizaron en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. b) El rendimiento de los diastereómeros fue obtenido después de la purificación por cromatografía flash con hexano : acetato de etilo (7:3). c) La relación diastereomérica se determinó de los espectros de RMN ^1H de los productos crudos.

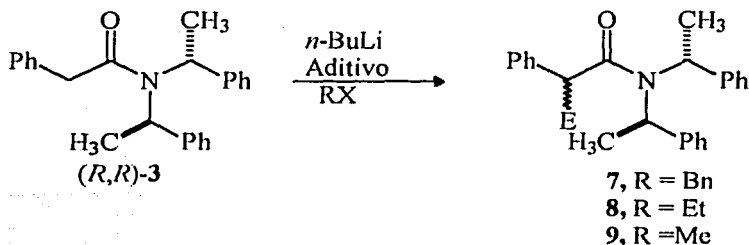
Determinación de la influencia de HMPA y LiCl en el rendimiento y diastereoselectividad en la alquilación de la amida, (R,R)-4.

Observando los resultados obtenidos en la reacción de alquilación de la amida (R,R)-3, se decidió usar los equivalentes de LiCl y HMPA que indujeron mejores resultados.

Los resultados de la alquilación de la amida (R,R)-4 se colectan en la tabla 4. En particular, el uso de HMPA como codisolvente en la reacción de alquilación no alteró significativamente los resultados observados en su ausencia.

Sin embargo, el uso de LiCl, dió mejores resultados en todos los experimentos, pero principalmente en el experimento 15 (electrofilo EtI) aumentando la diastereoselectividad hasta el 90% y aumentando significativamente el rendimiento de la reacción.

Tabla 4. Alquilación de la amida (*R,R*)-4 utilizando LiCl o HMPA.⁴



Experimento	RX	Aditivo	Producto	Equivalentes de Aditivo	Rendimiento ^b (%)	rd ^c
1	BnBr	-----	7	-----	83	80:20
2	BnBr	HMPA	7	3	83	78:22
3	BnBr	HMPA	7	6	89	77:23
4	BnBr	LiCl	7	1	66	87:13
5	BnBr	LiCl	7	3	66	80:20
6	MeI	-----	9	-----	56	71:29
7	MeI	HMPA	9	3	50	69:31
8	MeI	HMPA	9	6	56	78:22
9	MeI	LiCl	9	1	60	76:24
10	MeI	LiCl	9	3	61	73:26
11	EtI	-----	8	-----	75	82:18
12	EtI	HMPA	8	3	64	79:21
13	EtI	HMPA	8	6	62	76:24
14	EtI	LiCl	8	1	84	89:11
15	EtI	LiCl	8	3	86	90:10

a) Las reacciones se realizaron en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. b) El rendimiento de los diastereómeros fue obtenido después de la purificación por cromatografía flash con hexano : acetato de etilo (7:3) c) La relación diastereomérica se determinó de los espectros de RMN ¹H de los productos crudos.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

PARTE IV

Correlación química.

Una ventaja que tienen los químicos en nuestro tiempo es que se conoce un gran número de compuestos químicos naturales y sintéticos con configuración absoluta determinada. Esto permite determinar la configuración de nuevos compuestos, mediante su conversión a derivados de los cuales ya se tenga registro en la literatura de sus propiedades, como son la rotación óptica y la configuración absoluta.

Hasta este momento (Parte III), se contaba ya con información valiosa acerca de las alquilaciones: rendimiento, relación diastereomérica y efecto del LiCl y HMPA, rayos-X del compuesto (*R,R,R*)-5 (Figura 7), pero se desconocía la configuración de los demás compuestos mayoritarios obtenidos de las alquilaciones de las amidas (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4, por lo que se realizó una correlación química para obtenerla de forma inequívoca.

En la literatura se encontró la configuración absoluta y la rotación óptica de los ácidos carboxílicos derivados de estos compuestos, por lo que la correlación química consistió en formar los ácidos carboxílicos por medio de una hidrólisis ácida y comparar su rotación óptica con la reportada en la literatura (Tabla 5).

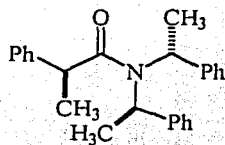
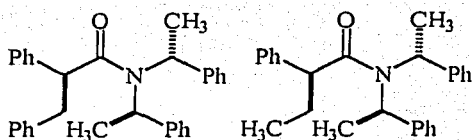
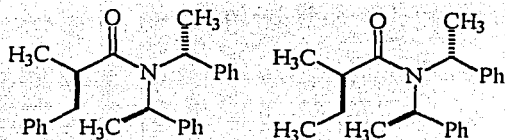
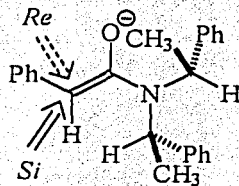
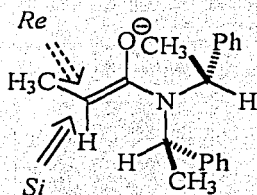
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Correlación química de los productos mayoritarios de la alquilación de (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4.



Ácido obtenido	$[\alpha]_D^{25}$ Obtenida	$[\alpha]_D^{25}$ lit. (<i>R</i>)	$[\alpha]_D^{25}$ lit. (<i>S</i>)	Configuración asignada
	-20.4	<u>-25.9</u>	+25.5	(<i>R</i>)-10
 rd : 65:35	-4.5	<u>-19.9</u>	+19.0	(<i>R</i>)-11
	+91.4	-93.2	<u>+94.0</u>	(<i>S</i>)-12
	+80.0	-93.0	<u>+92.0</u>	(<i>S</i>)-13
 rd : 78:22	+36.0	-72.0	<u>+72.0</u>	(<i>S</i>)-14

Debido al orden de prioridad Cahn-Ingold-Prelog establecido en los productos de la reacción de alquilación, los nuevos centros estereogénicos de los productos mayoritarios de las reacciones de alquilación de las amidas quiral (*R,R*)-3, fueron de configuración (*R*) y los de la amida (*R,R*)-4 fueron de configuración (*S*). Esto no quiere decir que ambas amidas se hayan comportado de manera diferente en lo que se refiere a la inducción asimétrica ya que ambas amidas permitieron la entrada del electrófilo por la misma cara, la cara *Si*.



El grupo entrante en estas amidas es de mayor prioridad que el metilo ya presente.

El grupo entrante en estas amidas es de menor prioridad que el fenilo.

VIII. PARTE EXPERIMENTAL

Aspectos Generales

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, empleando como fase estacionaria gel de sílice y como reveladores radiación de luz ultravioleta, vapores de yodo y sulfato cérico amoniacal.

Los disolventes que se usaron para las reacciones fueron grado analítico y se secaron como se indica: el diclorometano con pentóxido de fósforo en reflujo por 2 hrs y destilado antes de usar; el THF primero se destiló de hidróxido de sodio, posteriormente se secó con sodio y benzofenona como indicador, agitándose a reflujo hasta la aparición de un color púrpura intenso, después se destiló el disolvente necesario para la reacción; el HMPA se secó con hidruro de calcio y se destiló a presión reducida.

El *n*-BuLi utilizado en reacciones de alquilación se valoró con el método descrito por Juaristi y colaboradores.²⁶

La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por: cromatografía en columna flash (malla 400) utilizando disolventes grado técnico, destilaciones y cristalización.

En todas las reacciones que se trabajó bajo atmósfera de nitrógeno; el material de vidrio, barras de agitación, cánulas, etc., se secaron en la estufa a 120 °C durante 12 hrs previo a su uso.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrothermal, utilizando un tubo capilar abierto (sin corregir).

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en espectrómetros JEOL-GSX-270 (270 MHz), JEOL ECLIPSE-400 (400 MHz) y BRUKER-ADVANCE DPX-300 (300 MHz). Las determinaciones se realizaron en cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia externa. Los desplazamientos químicos se reportaron en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales en ^1H , se utilizaron las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (q) quintuple. Las señales complejas se indicaron utilizando dos o más de estas abreviaturas. En los casos en los que no se pueda determinar la multiplicidad de una señal se reportara: (m) múltiple o (a) ancha y el intervalo de desplazamiento químico en el que aparecen.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 241 utilizando una celda de 0.1 dm de longitud. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento de muestra del aparato (25 °C). Las rotaciones específicas se informan junto con el disolvente empleado en la determinación, así como la concentración de la muestra en g/100 ml.

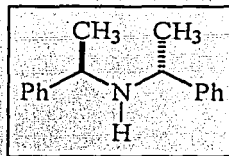
Los análisis elementales se determinaron en los laboratorios de Galbrath, TN, E.U.A.

Los análisis cristalográficos de rayos-X se realizaron en el departamento de química del CINVESTAV-IPN, empleando un difractómetro CAD4 de Enraf nonius.

Preparación de compuestos.

(R,R)-*N,N*-Bis-(α -feniletil)amina (*R,R*)-2.

En un matraz balón de 500 mL, provisto de barra de agitación y trampa Dean-Stark, se colocaron 15 g (123.9 mmol) de (*R*)- α -feniletilamina, 15 g (125 mmol) de acetofenona, 300 mg de ácido paratoluensulfónico,

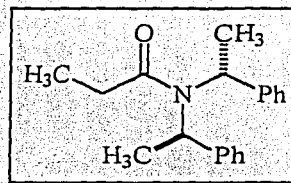


250 mg de hidroquinona y 120 mL de tolueno como disolvente. Esta mezcla se dejó en reflujo durante dos días, protegida de la luz; (durante este tiempo se observó la presencia de agua en la trampa Dean-Stark), a continuación se dejó enfriar y se lavó con una solución fría de NaHCO_3 diluido y otra de agua destilada fría. Después de secar la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y filtrar los residuos formados se evaporó el disolvente en el rotavapor quedando un aceite, que corresponde a la imina (*R*)-1 la cual debido a su gran reactividad, se redujo inmediatamente por hidrogenación catalítica, se le adicionaron 150 mL de acetato de etilo grado reactivo y 0.5 g de Pd/C en un hidrogenador Parr a 60 psi de presión de hidrógeno. La reacción de hidrogenación se llevó a cabo rápidamente por lo que se requirió llenar varias veces el contenedor de hidrógeno hasta que permaneció constante el consumo de hidrógeno, aproximadamente 8 hrs. Después de esto se filtró el producto de la reacción sobre celita para eliminar el Pd/C y se eliminó el acetato de etilo en el rotavapor. El líquido viscoso se acidificó con 300 mL de HCl al 5%, se calentó a ebullición por una hora dejando evaporar unos

100 mL de agua y se dejó en reposo por 48 hrs para provocar la cristalización fraccionada de el clorhidrato de la *(R,R)*-*N,N*-bis-(α -feniletil)amina; los cristales obtenidos se filtraron y se lavaron con éter etílico frío para eliminar restos de contaminantes orgánicos, obteniendo así 20.0 g (62% de rendimiento) del clorhidrato de la *(R,R)*-*N,N*-bis-(α -feniletil)amina.

(R,R)-*N,N*-Bis-(α -feniletil)propionamida *(R,R)*-3.

En un matraz balón de 250 mL, provisto de barra de agitación se colocó 0.649 g (7.091 mmol) de *(R,R)*-*N,N*-bis-(α -feniletil)amina neutra y 50 mL de CH_2Cl_2 , se dejó enfriar en baño de hielo a 0 °C y se



adicionó lentamente 1.596 g (7.091 mmol) de cloruro de propionilo, se dejó reaccionar con agitación constante a esa temperatura por 30 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente, observando una turbidez que poco a poco precipitó como sólido blanco el cual se dejó en agitación por 2 hrs. Pasado este tiempo se adicionó la trietilamina 0.716 g (7.091 mmol) y se dejó en agitación por 8 hrs a temperatura ambiente. El crudo de reacción se lavó con solución salina y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 25 mL), las fracciones orgánicas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron, obteniendo un sólido blanco que se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano : acetato de etilo

(7:3), para obtener 1.67 g (84 % de rendimiento) del sólido cristalino (*R,R*)-**3** con p.f. = 65-66 °C, $[\alpha]_D^{25} = +174.7$ (c = 1, CHCl₃).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 270 MHz, 100 °C) δ 0.95 (*dd*, $J^1 = J^2 = 7.3$ Hz, 3H), 1.69 (*d*, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.15 (*dc*, $J = 15.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.30 (*dc*, $J = 15.6$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.14 (*c*, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.11-7.20 (*m*, 10H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 67.9 MHz, 100 °C) δ 10.0, 19.2, 28.5, 53.2, 127.1, 127.7, 128.2, 142.2, 173.4.

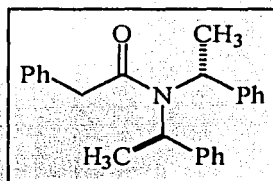
Análisis elemental para: C₁₉H₂₃NO

Calculado: %C= 81.10, %H= 8.24

Experimental: %C=81.17, %H= 8.37

(*R,R*)-*N,N*-Bis-(α -feniletíl)-2-fenilacetamida, (*R,R*)-**4**.

Se disolvieron 0.48 g (12 mmol) de NaOH en 5 mL de agua y esta solución se adicionó a un matraz balón de 250 mL con 100 mL de CH₂Cl₂ y 2.61 g (11.62 mmol) de (*R,R*)-*N,N*-bis-(α -feniletíl)amina; se



dejó en agitación por unos minutos en baño de hielo, a esta mezcla se le adicionó lentamente y con agitación constante, (12.0 mmol) de cloruro de fenilacetilo, se dejó reaccionar por espacio de 2 hrs, se lavó con solución salina y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), las fracciones orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron, obteniendo un sólido blanco que se purificó por cromatografía flash hexano : acetato de etilo (8:2), para dar 3.4 g (86 % de rendimiento) del sólido cristalino (*R,R*)-**4** con p.f. = 62-63 °C, $[\alpha]_D^{25} = +183.6$ (c = 1, CHCl₃).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 270 MHz, 100 °C) δ 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.65 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.09 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 7.03-7.32 (m, 15H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 67.9 MHz, 100 °C) δ 19.0, 42.5, 54.0, 126.8, 127.2, 127.9, 128.3, 128.7, 129.6, 136.5, 141.9, 170.5.

Análisis elemental para: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}$

Calculado: %C= 83.92, %H= 7.34

Experimental: %C=83.46, %H= 7.54

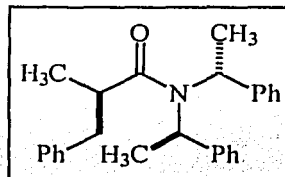
Alquilación de las amidas (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4 (Método general).

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.7 mmol (1 equiv) de la amida (*R,R*)-3 o (*R,R*)-4 y el aditivo (LiCl o HMPA), bajo atmósfera de nitrógeno, a éste se le adicionaron 5 mL de THF vía cánula y se enfrió a -78 °C con agitación constante; posterior a esto se adicionó cuidadosamente 0.77 mmol (1.1 equiv) de *n*-BuLi y se dejó en agitación por 1 hr. Posterior a la formación del enolato se adicionaron lentamente 0.77 mmol (1.1 equiv) del electrófilo y se dejó reaccionar por 4 hrs a -78 °C. Después de este tiempo se adicionaron 3 mL de agua para neutralizar las especies reactivas de la reacción. El crudo de reacción se lavó con solución salina y se extrajo con éter etílico (3 x 20 mL), las fracciones orgánicas juntas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron, a este crudo de reacción se le realizó RMN ^1H y ^{13}C , para evaluar la relación diastereomérica, enseguida se realizó una percolada con hexano : acetato de etilo (7:3), para obtener la mezcla de diastereómeros y obtener el rendimiento. Finalmente

se separaron los diastereómeros por cromatografía flash hexano : acetato de etilo (95:5).

(*R,R*)-*N,N*-Bis-(*α*-feniletíl)-(2*R*)-bencilpropionamida, (*R,R,R*)-5.

Se siguió el procedimiento general de alquilación empleando la amida (*R,R*)-3 como sustrato, 3 equiv. de HMPA y bromuro de bencilo como electrófilo, obteniendo 89.9% de rendimiento y



una relación diastereomérica de 85:15. La purificación del crudo de reacción se realizó por medio de cromatografía flash hexano : acetato de etilo (95:5). Obteniendo cristales del compuesto (*R,R,R*)-5 con p.f. = 117-119 °C, $[\alpha]_D^{25} = + 18.3$ ($c = 1$, CHCl_3). Estudio cristalográfico de rayos X, ver anexo # 2.

^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz, 100 °C) δ 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.48 (dd, $J^1 = 13.2$ Hz, $J^2 = 7.7$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J^1 = 13.2$ Hz, $J^2 = 6.5$ Hz, 1H), 2.85 (ddc, $J^1 = J^2 = 6.8$ Hz, $J^3 = 6.6$ Hz, 1H), 5.1 (a, 2H), 6.78-7.20 (m, 15H).

^{13}C RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz, 100 °C) δ 18.3, 19.2, 39.4, 40.2, 53.1, 126.2, 127.1, 127.6, 128.3, 129.4, 140.2, 142.2, 142.3, 176.2.

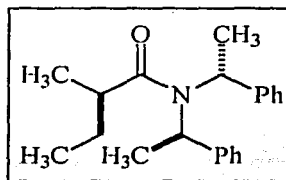
Análisis elemental para: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}$

Calculado: %C= 84.06, %H= 7.86

Experimental: %C=84.06, %H= 8.01

(*R,R*)-*N,N*-Bis-(α -feniletíl)-(2*R*)-etilpropionamida, (*R,R,R*)-6.

Se siguió el procedimiento general de alquilación empleando la amida (*R,R*)-3 como sustrato, 1 equiv. de LiCl y EtI como electrófilo, obteniendo 85% de rendimiento y una relación



diastereomérica de 65:35. La purificación del crudo de reacción se realizó por medio de cromatografía flash hexano:acetato de etilo 95:5, obteniendo la mezcla de diastereómeros (*R,R,R*)-6 y (*S,S,S*)-6 en una relación diastereomérica de 65:35, con p.f. = 68 °C, $[\alpha]_D^{25} = +134.4$ (c = 1, CHCl₃).

Los datos espectroscópicos que se muestran a continuación, corresponden al diastereómero mayoritario y fueron extraídos de los espectros de la mezcla diastereomérica

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz, 100 °C) δ 0.54 (dd, $J^1 = J^2 = 7.3$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 2.49 (ddc, $J^1 = 13.2$ Hz, $J^2 = 7.7$ Hz, 1H), 5.21 (a, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 15H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz, 100 °C) δ 11.5, 18.2, 19.3, 27.3, 38.9, 53.0, 127.1, 127.7, 128.2, 142.3, 176.8.

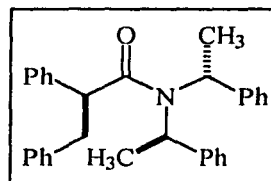
Análisis elemental para: C₂₁H₂₇NO

Calculado: %C = 81.51, %H = 8.80

Experimental: %C = 81.41, %H = 8.88

(*R,R*)-*N,N*-Bis-(α -feniletíl)-(2*S*),3-difenilpropionamida, (*R,R,S*)-7.

Se siguió el procedimiento general de alquilación empleando la amida (*R,R*)-4 como sustrato, HMPA como codisolvente y bromuro de



bencilo como electrófilo, obteniendo 83% de rendimiento y una relación diastereomérica de 80:20. La purificación del crudo de reacción se realizó por medio de cromatografía flash hexano : acetato de etilo 95:5, obteniendo un sólido blanco del compuesto (*R,R,S*)-7 con p.f. = 154-156 °C, $[\alpha]_D^{25} = +206.9$ (c = 1, CHCl₃).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 270 MHz, 100 °C) δ 1.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 2.84 (dd, *J*¹ = 13.4 Hz, *J*² = 6.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J*¹ = 13.4 Hz, *J*² = 8.16 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J*¹ = 8.04 Hz, *J*² = 6.3 Hz, 1H), 4.60-5.0 (a, 1H), 5.0-5.40 (a, 1H), 6.70-7.40 (m, 20H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 67.9 MHz, 100 °C) δ 19.2, 42.1, 51.7, 54.3, 126.3, 127.3, 127.8, 128.3, 128.7, 128.9, 129.7, 140.4, 141.0, 172.0.

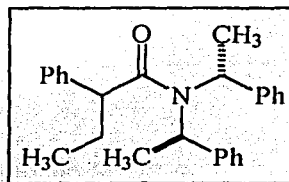
Análisis elemental para: C₃₁H₃₁NO

Calculado: %C= 85.87, %H= 7.21

Experimental: %C=88.83, %H= 7.33

(*R,R*)-*N,N*-Bis-(α -feniletíl)-(2*S*)-fenilbutiramida, (*R,R,S*)-8.

Se siguió el procedimiento general de alquilación empleando la amida (*R,R*)-4 como sustrato, 3 equiv. de LiCl y EtI como electrófilo, obteniendo 86% de rendimiento y una relación



diastereomérica de 90:10. La purificación del crudo de reacción se realizó por medio de cromatografía flash hexano : acetato de etilo (95:5), obteniendo un sólido blanco del compuesto (*R,R,S*)-8 con p.f. = 152-153 °C $[\alpha]_D^{25} = +216.4$ (c = 1, CHCl₃).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 270 MHz, 100 °C) δ 0.72 (dd, $J^1 = J^2 = 7.3$ Hz, 3H), 1.57 (ddc, $J^1 = 13.7$, $J^2 \approx J^3 = 6.9$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.89 (ddc, $J^1 = 13.7$, $J^2 \approx J^3 = 7.0$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J^1 = J^2 = 7.1$ Hz, 1H), 4.7-5.40 (a, 2H), 6.77-7.50 (m, 15H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 67.9 MHz, 100 °C) δ 12.4, 19.4, 29.1, 51.9, 54.0, 127.3, 127.8, 128.3, 128.7, 128.9, 141.7, 142.3, 172.6.

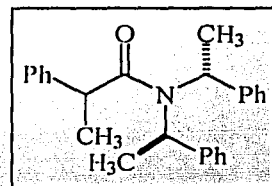
Análisis elemental para: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}$

Calculado: %C= 84.05, %H= 7.87

Experimental: %C=83.67, %H= 8.06

(*R,R*)-*N,N*-Bis-(α -feniletíl)-(2*S*)-fenilpropionamida, (*R,R,S*)-9.

Se siguió el procedimiento general de alquilación empleando la amida (*R,R*)-4 como sustrato, 6 equiv. de HMPA y CH_3I como electrófilo, obteniendo 56% de rendimiento y una relación



diastereomérica de 78:22. La purificación del crudo de reacción se realizó por medio de cromatografía flash hexano : acetato de etilo (95:5), la separación de los diastereómeros se realizó mediante una cristalización fraccionada con hexano:acetato de etilo 95:5. Obteniendo un sólido blanco del compuesto (*R,R,S*)-9, p.f. = 105-106 °C, $[\alpha]_D^{25} = +227.1$ ($c = 1$, CHCl_3).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 270 MHz, 100 °C) δ 1.19 (d, $J = 6.96$ Hz, 3H), 1.68 (d, $J = 6.96$ Hz, 6H), 3.97 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5 (a, 1H), 6.8-7.4 (m, 15H)

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 67.9 MHz, 100 °C) δ 19.4, 21.3, 44.0, 53.6, 127.0, 127.7, 128.0, 129.0, 176.0.

Análisis elemental para: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}$

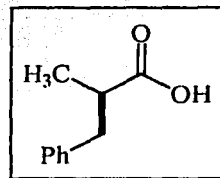
Calculado: %C= 83.99, %H= 7.61

Experimental: %C=83.90, %H= 7.81

Hidrólisis (Método general)

En una ampollita se disolvieron 0.5 mmol del producto alquilado en 3 mL de dioxano una vez disuelto el compuesto se adicionaron 5 mL de HCl 6 N y se cerró la ampollita. La ampollita se calentó en un horno a temperatura controlada a 90 °C por espacio de 24 hrs. Al finalizar la hidrólisis se realizó una extracción ácido-base: primero la mezcla de reacción se saturó de NaHCO_3 , para formar la sal del ácido obtenido, enseguida se extrajo con agua y se eliminó la fase orgánica, a continuación se acidificó la fase acuosa a $\text{pH} = 3$ y se extrajo el ácido carboxílico con CH_2Cl_2 ahora soluble en la fase orgánica, la fase organica se seco con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporo el disolvente en el rotavapor. Los ácidos carboxílicos obtenidos fueron identificados por RMN ^1H y ^{13}C y por su rotación óptica.

Ácido 2-bencilpropionico, (R)-10. Obtenido del producto (*R,R,R*)-5, mediante el método general de hidrólisis, con un rendimiento del 65%. $[\alpha]_D^{25} = -20.4$ ($c = 1$, CHCl_3), lit.^{25(a)}
 $[\alpha]_D^{25} = -25.9$ ($c = 10$, CHCl_3).



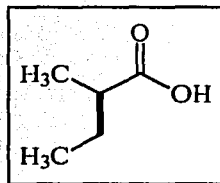
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.30 (d, $J = 6.95$ Hz, 3H), 2.79 (ddc, $J^1 = 13.55$ Hz, $J^2 = J^3 = 6.78$ Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H) 11.6 (a, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 16.5, 39.4, 41.4, 126.6, 128.5, 129.1, 140.0, 183.0.

Ácido 2-metilbutírico, (*R*)-11.

Obtenido del producto (*R,R,R*)-6 con relación diastereomérica 65:35, mediante el método general de hidrólisis, con un rendimiento del 64%. $[\alpha]_D^{25} = -4.5$ (c = 2.5, CHCl_3), lit.^{25(d)} $[\alpha]_D^{25} = -19.9$ (c = 10, CHCl_3).



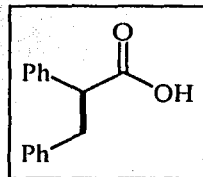
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.95 (dd, $J^1 = J^2 = 7.3$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50 (ddc, $J^1 = 14$, $J^2 = J^3 = 7$ Hz, 1H), 1.70 (ddc, $J^1 = 13.8$, $J^2 = J^3 = 7.1$ Hz, 1H), 2.40 (ddc, $J^1 = J^2 = J^3 = 7$ Hz, 1H), 11.6-11.8 (a, 1H)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 11.7, 16.5, 26.7, 41.3, 183.9

Ácido (2*S*)-3-difenilpropionico, (*S*)-12.

Obtenido del producto (*R,R,S*)-7, mediante el método general de hidrólisis, con un rendimiento del 70%.

$[\alpha]_D^{25} = +91.38$ (c = 1, CHCl_3), lit.^{25(d)} $[\alpha]_D^{25} = +94$ (c = 10, CHCl_3).



^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.0 (dd, $J^1 = 13.7$ Hz, $J^2 = 7.04$

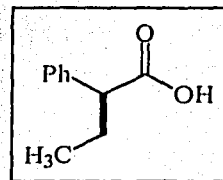
Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J^1 = J^2 = 7.6$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 39.4, 53.8, 126.6, 127.7, 128.2, 128.5, 128.9, 129.1, 138.2, 138.9, 179.5.

Ácido (2*S*)-fenilbutírico, (*S*)-13.

Obtenido del producto (*R,R,S*)-8, mediante el método general de hidrólisis, con un rendimiento del 65%.

$[\alpha]_D^{25} = +80.0$ ($c = 1$, CHCl_3), lit.^{25(b)} $[\alpha]_D^{25} = +92.0$ ($c = 10$, CHCl_3).



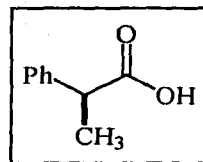
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.90 (dd, $J^1 = J^2$ 7.4 Hz, 3H), 1.81 (ddc $J = 13.7$ Hz, $J_2 = J_3 = 7.4$ Hz, 1H), 2.09 (ddc $J = 13.7$ Hz, $J_2 = J_3 = 7.4$ Hz, 1H), 3.4 (dd, $J = J^2$ 7.7 Hz, H), 7.20-7.34 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 12.5, 26.7, 53.7, 128.4, 128.5, 129.0, 138.8, 180.7.

Ácido (2*S*)-fenilpropionico (*S*)-14.

Obtenido del producto (*R,R,S*)-9 con relación diastereomérica 78:22, mediante el método general de hidrólisis, con un rendimiento del 62%.

$[\alpha]_D^{25} = +36.0$ ($c = 1$, CHCl_3), lit.^{25(a)} $[\alpha]_D^{25} = +72.0$ ($c = 10$, CHCl_3).

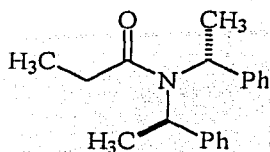
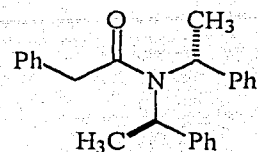


^1H RMN (CDCl_3 , MHz) δ 1.50 (d, $J = 7.16$ Hz, 3H) 3.73 (c, $J = 7.16$ Hz, 1H) 7.11-7.58 (m, 5H).

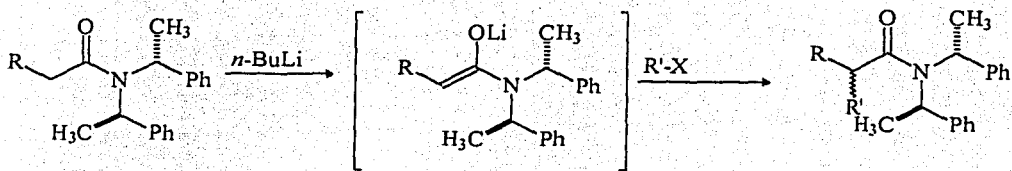
^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 18.7, 45.5, 127.6, 127.8, 128.9, 140.0

IX. CONCLUSIONES

1. Se logró sintetizar las amidas quirales (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4.

(*R,R*)-3(*R,R*)-4

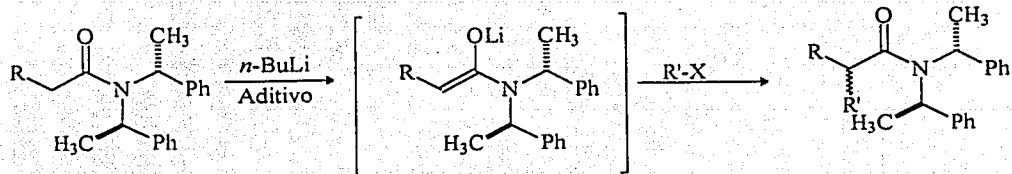
2. Se logró encontrar las condiciones óptimas para llevar a cabo la alquilación de las amidas (*R,R*)-3 y (*R,R*)-4, observándose una relación diastereomérica de 76:24 y 63:37 con BnBr y EtI como electrófilos usando la amida (*R,R*)-3 y 80:20, 82:18, 71:29 al usar la amida (*R,R*)-4 con BnBr, EtI y CH₃I como electrófilos respectivamente. Además, se logró separar dichos diastereómeros y asignar la configuración del producto mayoritario.



R = Ph, CH₃

R' = BnBr, Et, Me

3. Se realizaron los estudios de la influencia de aditivos como LiCl o HMPA, obteniéndose mejores rendimientos y mejor diastereoselectividad en muchos casos (Tabla 2 y Tabla 3).

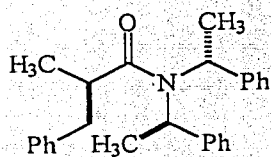


R = Ph, CH₃

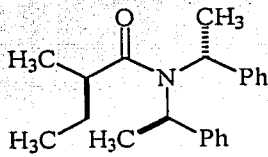
Aditivo = LiCl o HMPA

R' = Bn, Et, Me

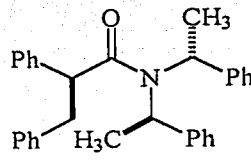
4. Se identificaron los productos alquilados mayoritarios (*R,R,R*)-5, (*R,R,R*)-6, (*R,R,S*)-7, (*R,R,S*)-8 y (*R,R,S*)-9.



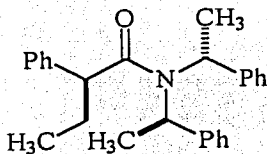
(*R,R,R*)-5



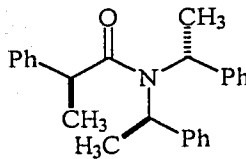
(*R,R,R*)-6



(*R,R,S*)-7

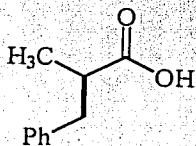


(*R,R,S*)-8

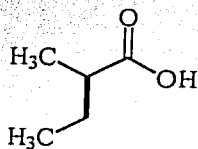


(*R,R,S*)-9

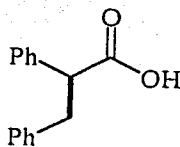
5. Se determinó la configuración de los diastereómeros alquilados mayoritarios mediante difracción de rayos-X de 2 de estos compuestos (Figura 7 y 8) y por correlación química de los otros.
6. Se obtuvieron los ácidos carboxílicos de interés, con alta pureza enantiomérica en los casos del (*R*)-10, (*S*)-12 y (*S*)-13; y enantioenriquecidos los ácidos (*R*)-11 y (*S*)-14



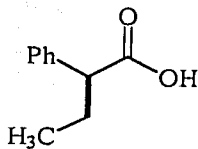
(*R*)-10



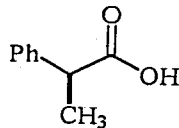
(*R*)-11



(*S*)-12



(*S*)-13



(*S*)-14

X. REFERENCIAS

1. Juaristi, E. *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México, 1988.
2. Juaristi, E. *Anales de Química Int. Ed.* 1997, 93, 135.
3. Tail, E. *J. Chem. Educ.* 1996, 73, 481.
4. Sheldon, R. A. *Chirotechnology. Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, Marcel Dekker: N.Y, 1993.
5. Nicolau, K. C.; Vourloumis, D.; Wissinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 44.
6. (a) Juaristi, E.; Escalante, J.; León Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 715. (b) Juaristi, E.; León Romo, J. L.; Reyes, A.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 2441
7. a) Ault, A. *Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1973, Coll. Vol. V, p. 932. b) Newman, P. *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds*; O. R. I. C., Manhattan College: New York, 1978; Vol. 1, p. 79
8. Overberger, C.; Marullo, N.; Hiskey, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1374.
9. Reyes, A.; Juaristi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 1411
10. Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, 1976.

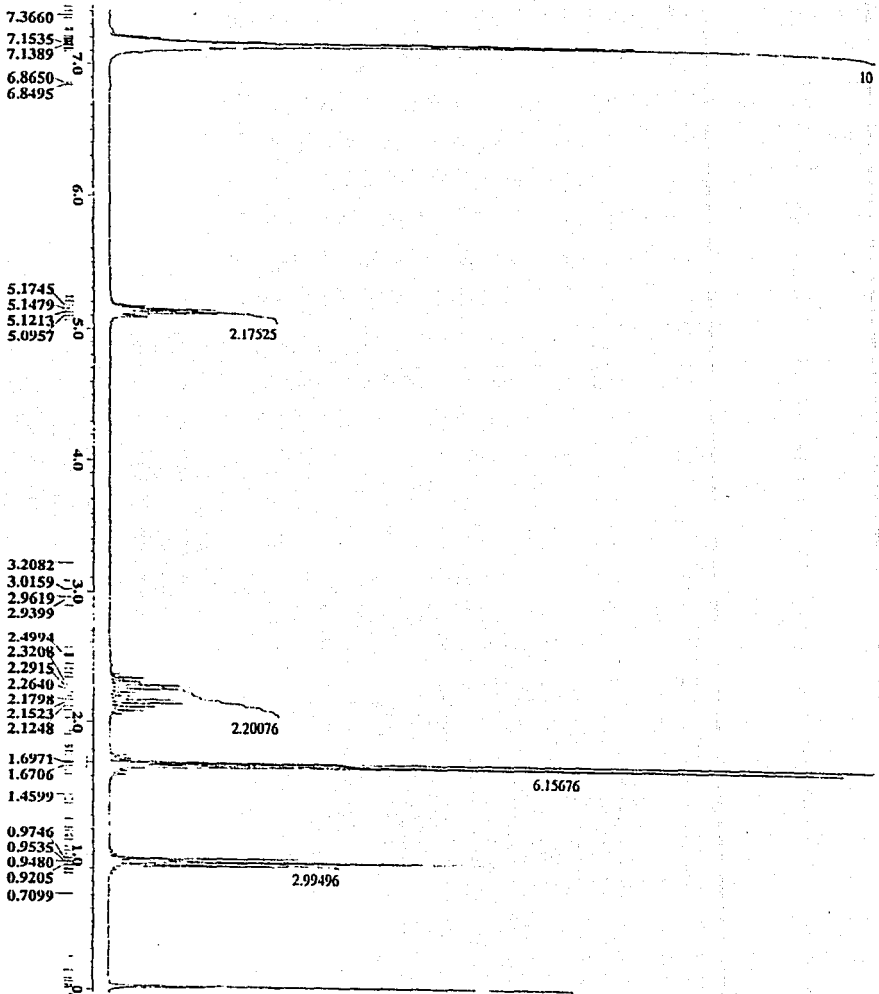
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11. Scyan, N. *Organic Chemistry Structure and Reactivity*, 4th Et. Houghton Mifflin Company, Boston 1999.
12. Morrison, R & Boyd, R. *Química Orgánica* 5^a edición. Pearson Education: Boston, Massachusetts, 1998, 889.
13. Xie, L.; Iseberg, K.; Held, G.; Dahl, L. *J. Org. Chem.*; 1997, 62, 7516
14. Kagan, H. B.; Dang, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6429.
15. Yamada, S.; Hiroi, K.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* 1969, 4233.
16. Kitamoto, M.; Hiroi, K.; Terashima S.; Yamada S. *Chem. Pharm. Bull.* 1974, 22, 459.
17. Whitesell, J. K.; Felman, S. W. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1581. b) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* 1992, 503. c) Burk, M. J.; Fenster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 10125.
18. Gringauz, A. *Introduction to Medicinal Chemistry*, Edit Wiley-VCH, N.Y., 1997.
19. Negrete, R. G.; Konopelski, J. P. *Tetrahedron Asymmetry* 1991, 2, 105.
20. Oppolzer, W. *Tetrahedron* 1987, 43, 1969. b) Helmchen, G.; Selim, A.; Dorsh, D.; Taufer, I. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3213.
21. Myers, G.; Yang, H.; Bryant, H.; Mc Kinstry, L.; Kopecky, J.; Gleason, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6496
22. Seebach, D.; Hinterman, T. *Helv. Chim. Acta*, 1998, 81, 2093.
23. Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*; 1986, 108, 6757.
24. a) Seebach, D.; Beck, A.; Studer, A. *En Modern Synthetic Methods*, Ernst, B.; Leumann, C. Ed; VCH, 1995, 7, 1. b) Juaristi, E.; Beck, A.

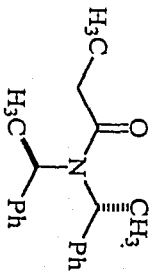
- K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T. Simson, M.; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271.
25. a) Carde, L.; Davies, D.; Robert, S. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, **2000**, 15, 2455. b) Colby J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1123. c) Myers, G.; Yang, H.; Bryant, H.; Mc Kinstry, L.; Kopecky, J.; Gleason, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496 d) Rupe, K. *Chem. Ber.* **1912**, 45, 1399.
26. Juaristi, E.; Martinez-Richa, A.; Garcia-Rivera, A.; Cruz-Sánchez, J. *S. J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2603.

ANEXO I

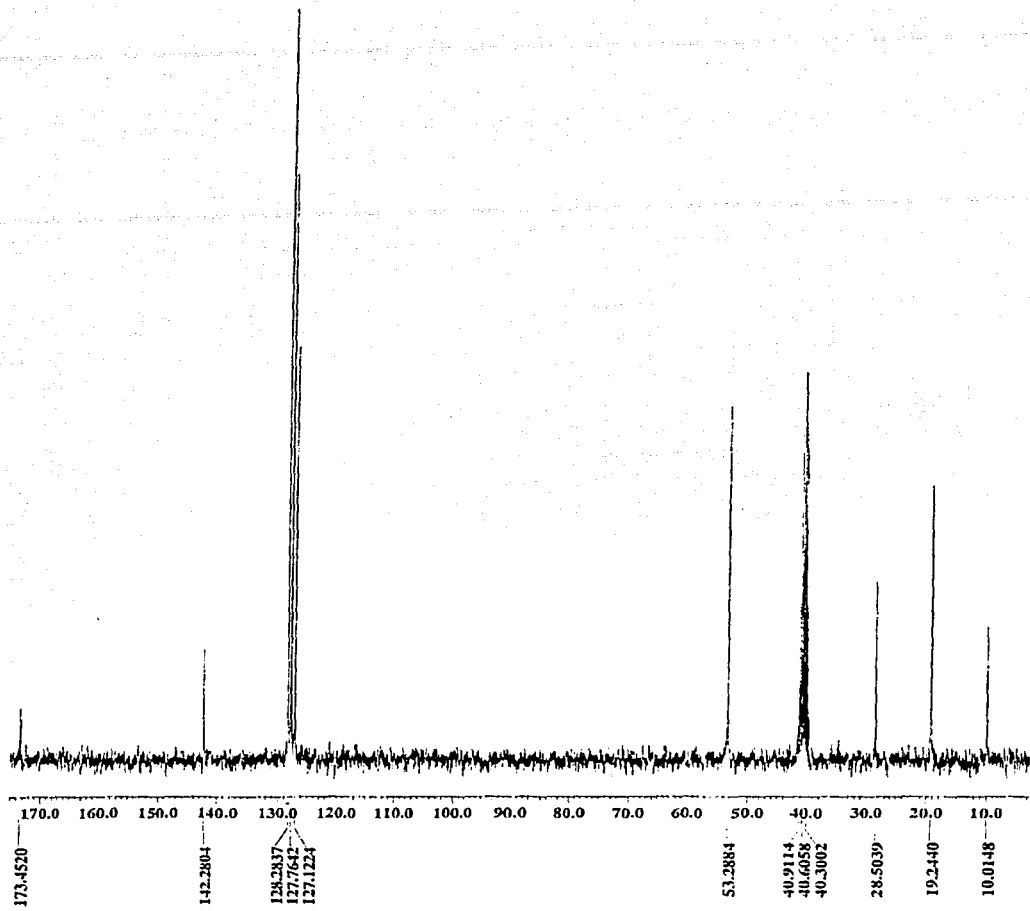
ESPECTROS



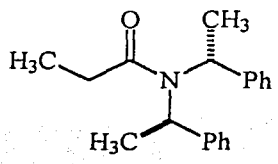
Espectro 1. RMN ¹H de (R,R)-3.



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

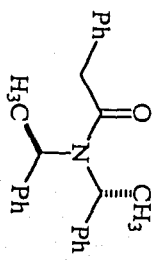


Espectro 2. RMN de ¹³C de (R,R)-3.

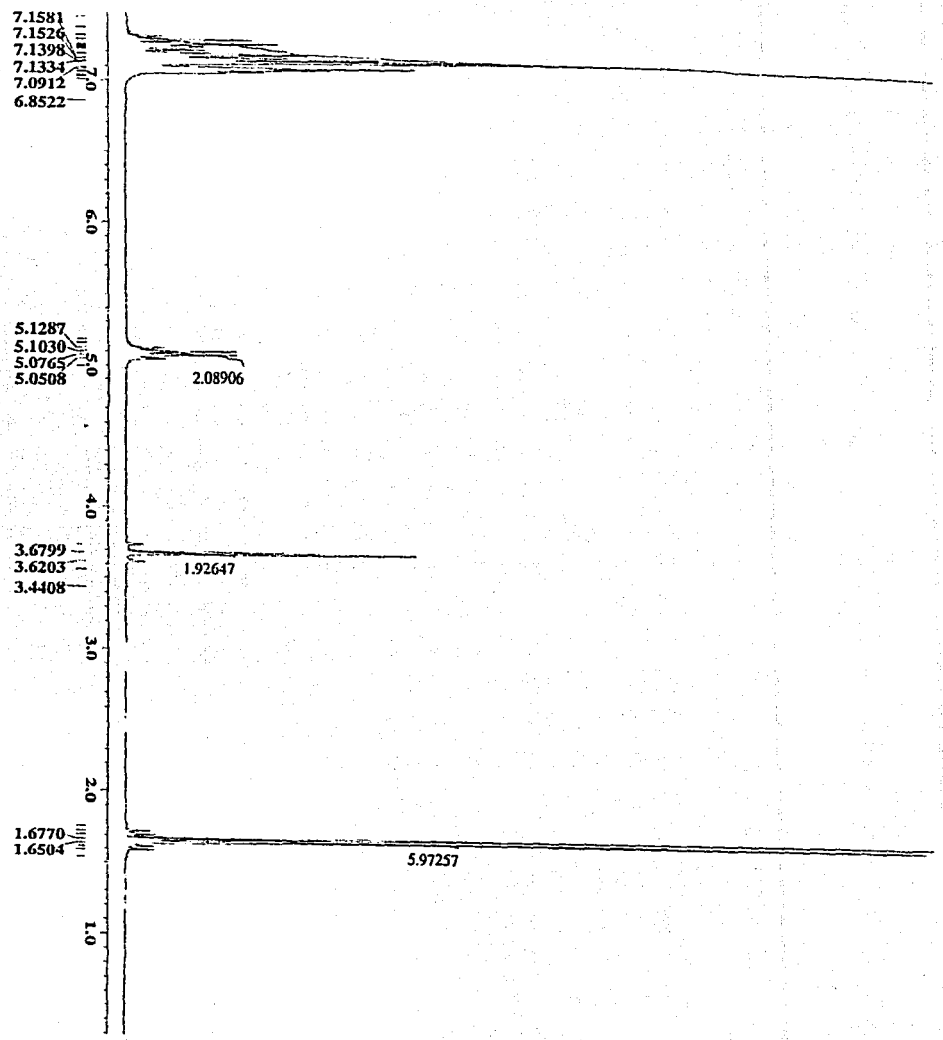


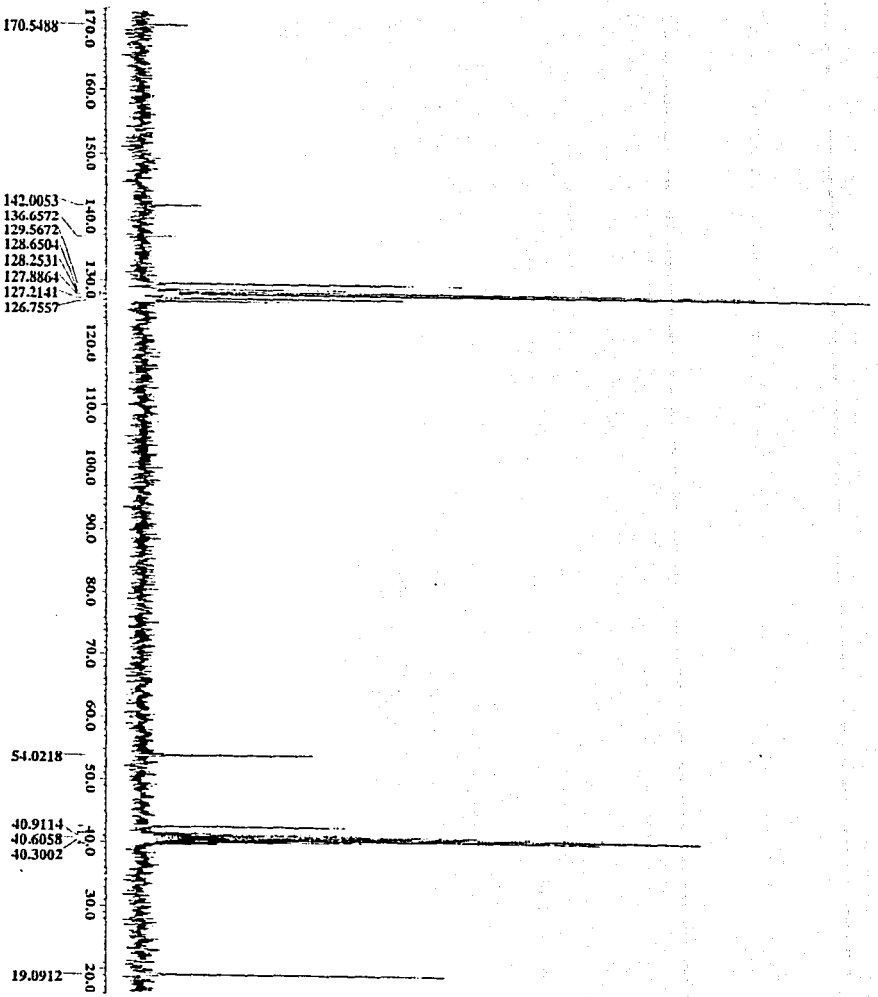
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

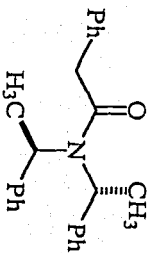


Espectro 3. RMN ¹H de (R,R)-4.

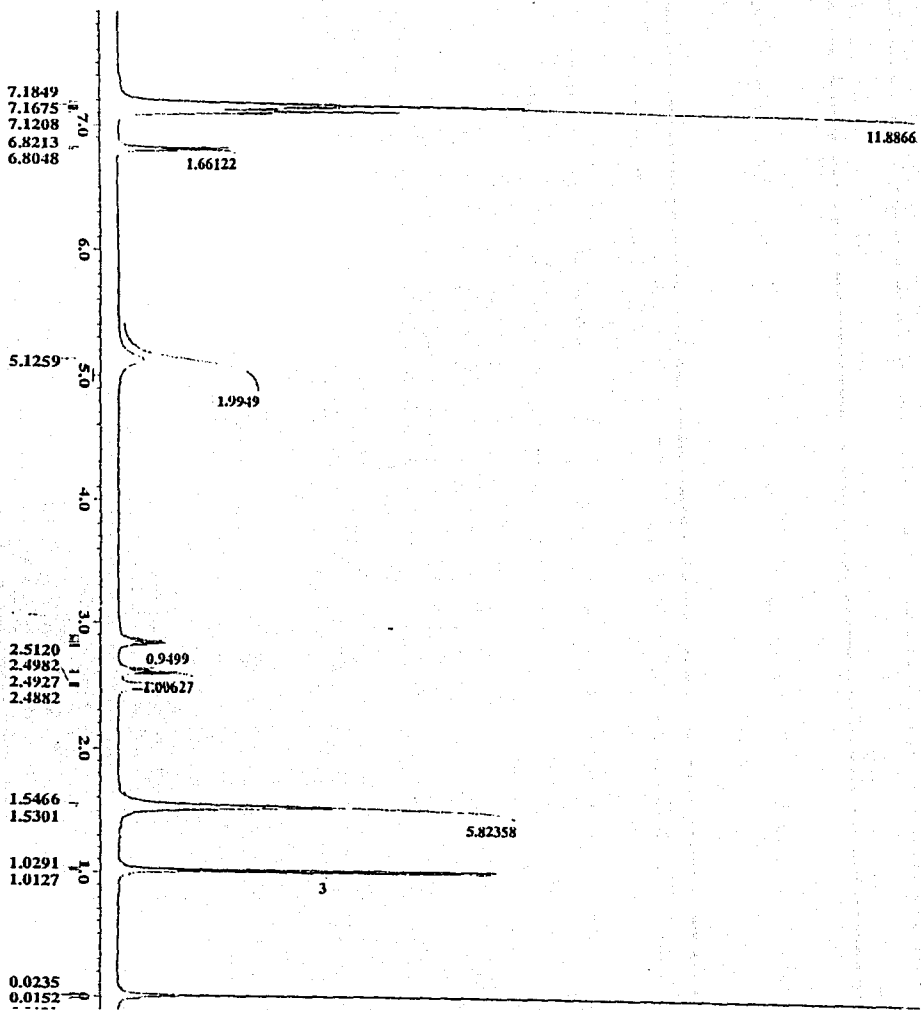




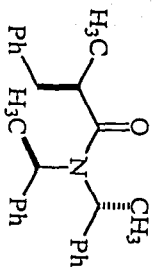
Espectro 4. RMN ^{13}C de (R,R)-4.



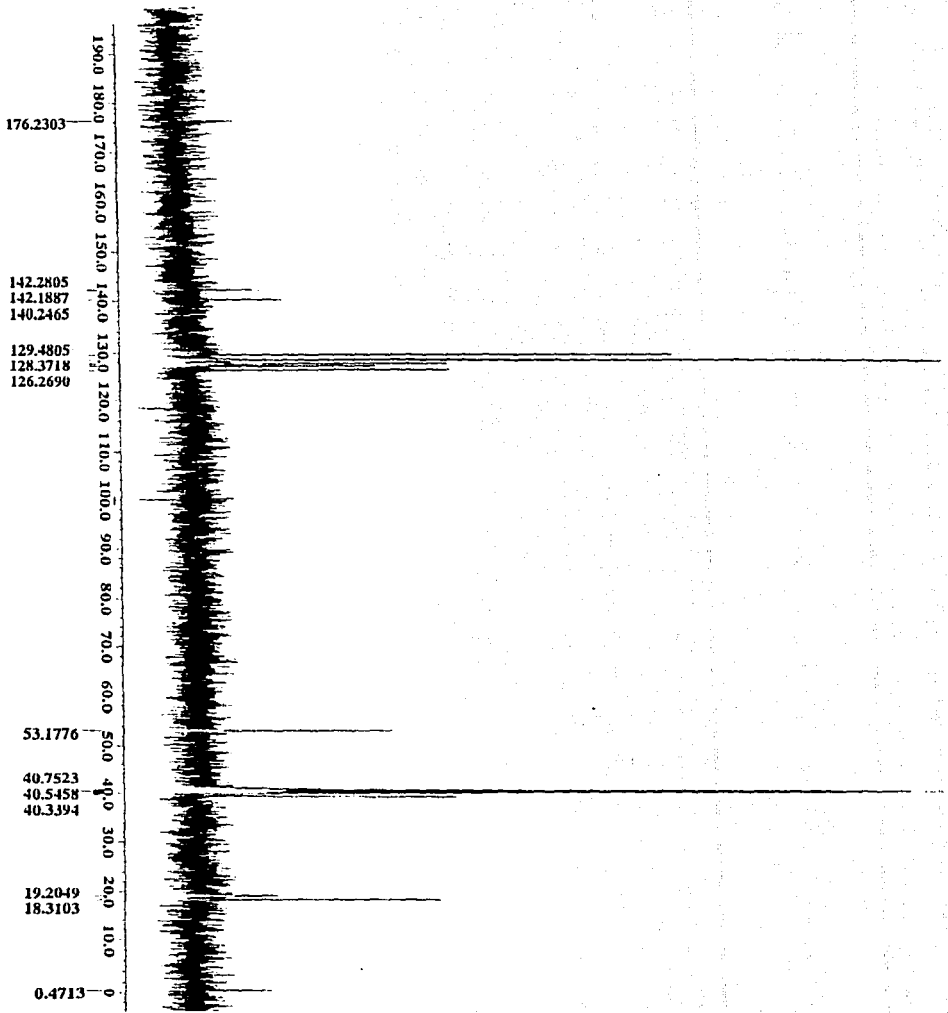
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



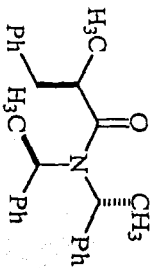
Espectro 5. RMN ¹H de (R,R,R)-5.



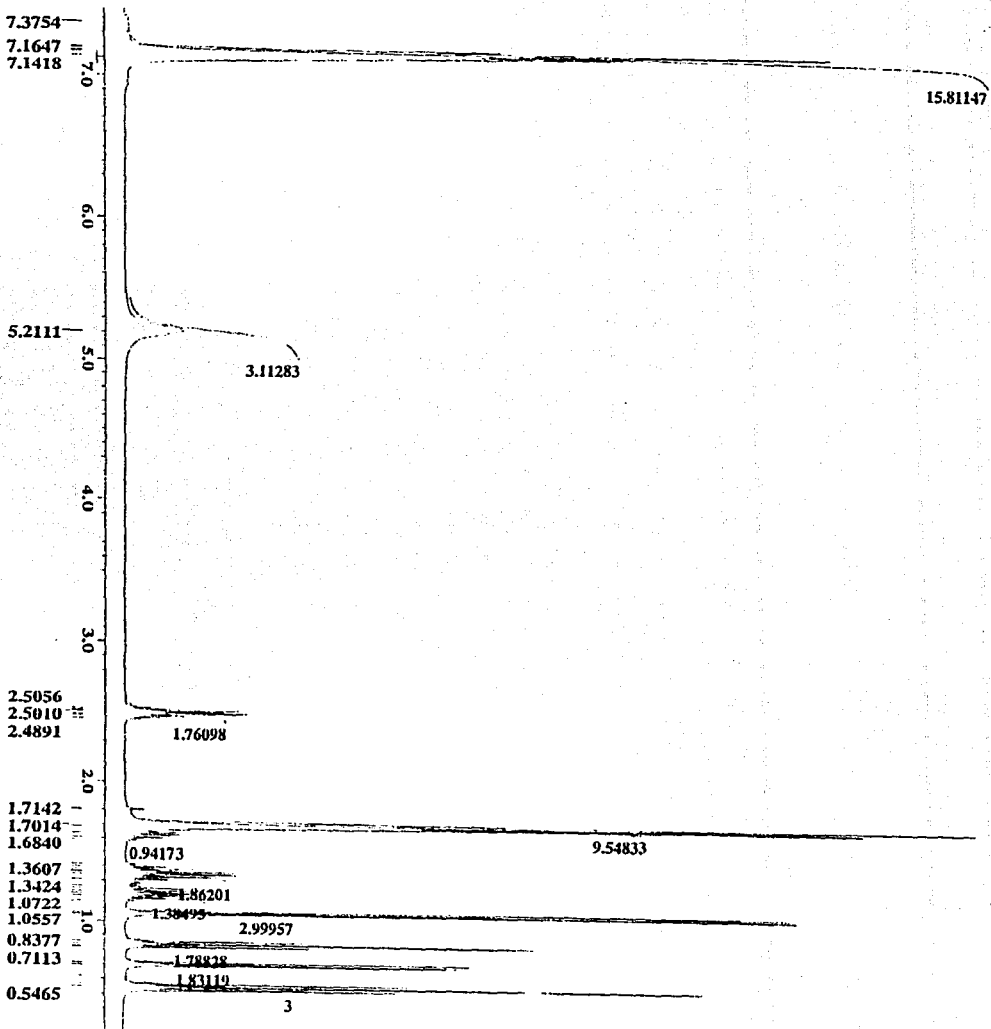
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



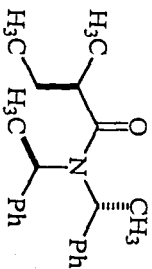
Espectro 6. RMN ^{13}C de (R,R,R)-5.



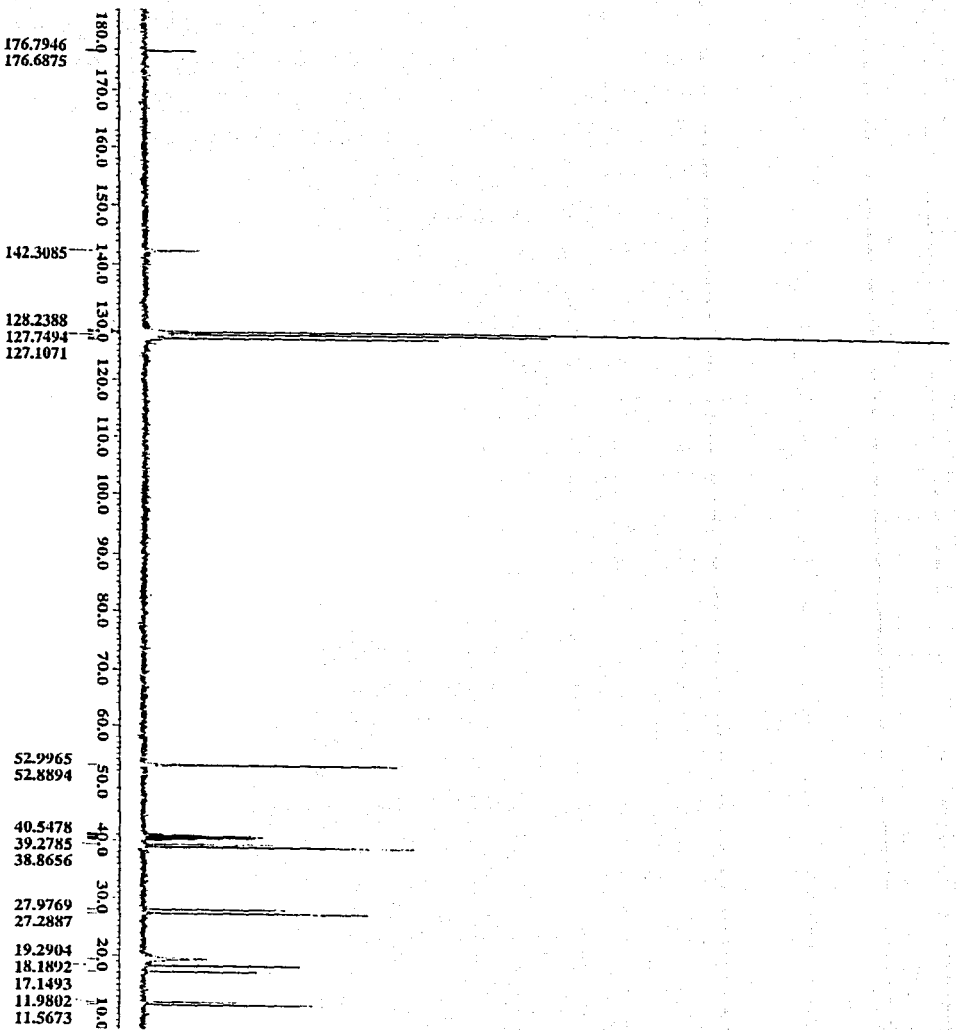
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



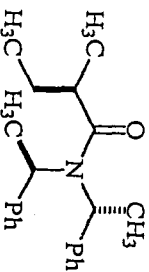
Espectro 7. RMN ¹H de (R,R,R)-6.



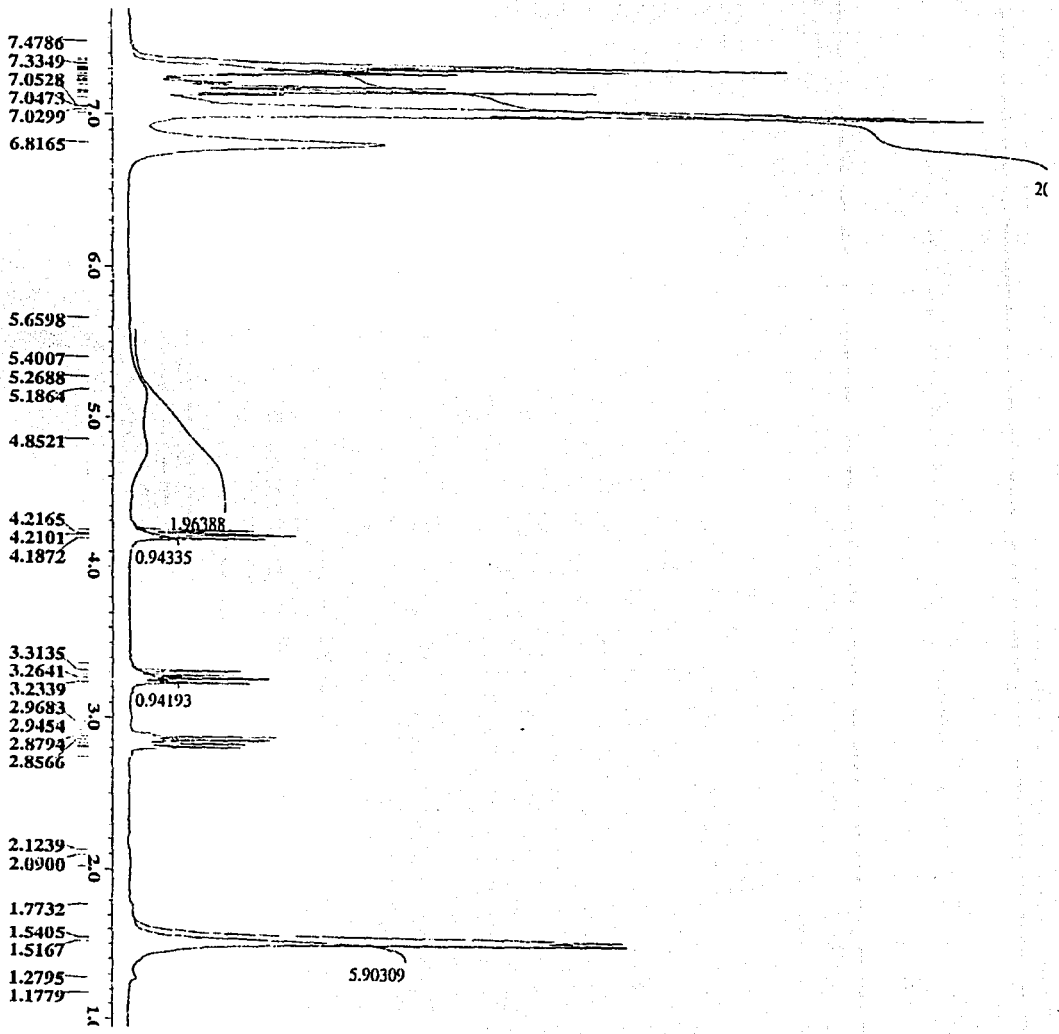
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



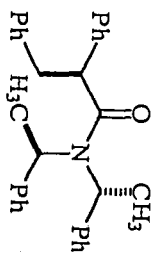
Espectro 8. RMN ^{13}C de (R,R,R)-6.



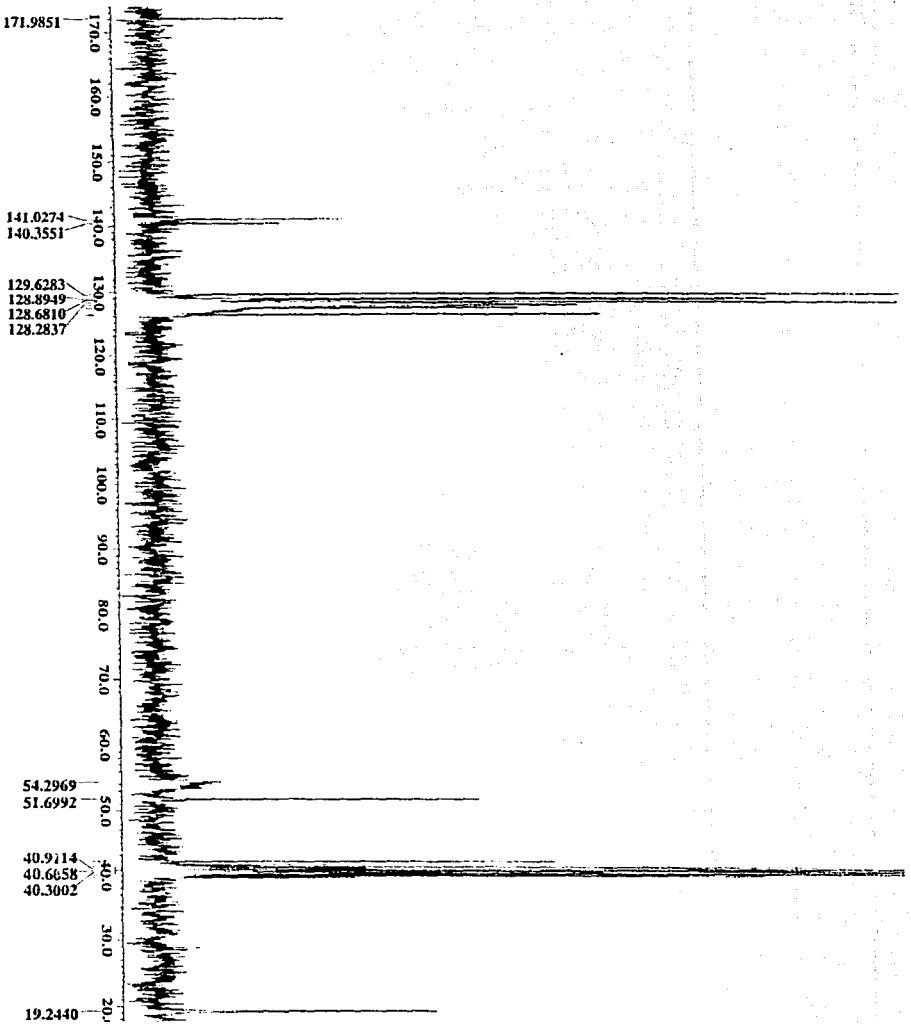
TESIS COPI
BALA EN ORIGIN



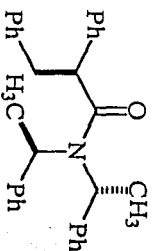
Espectro 9. RMN ¹H de (R,R,S)-7.



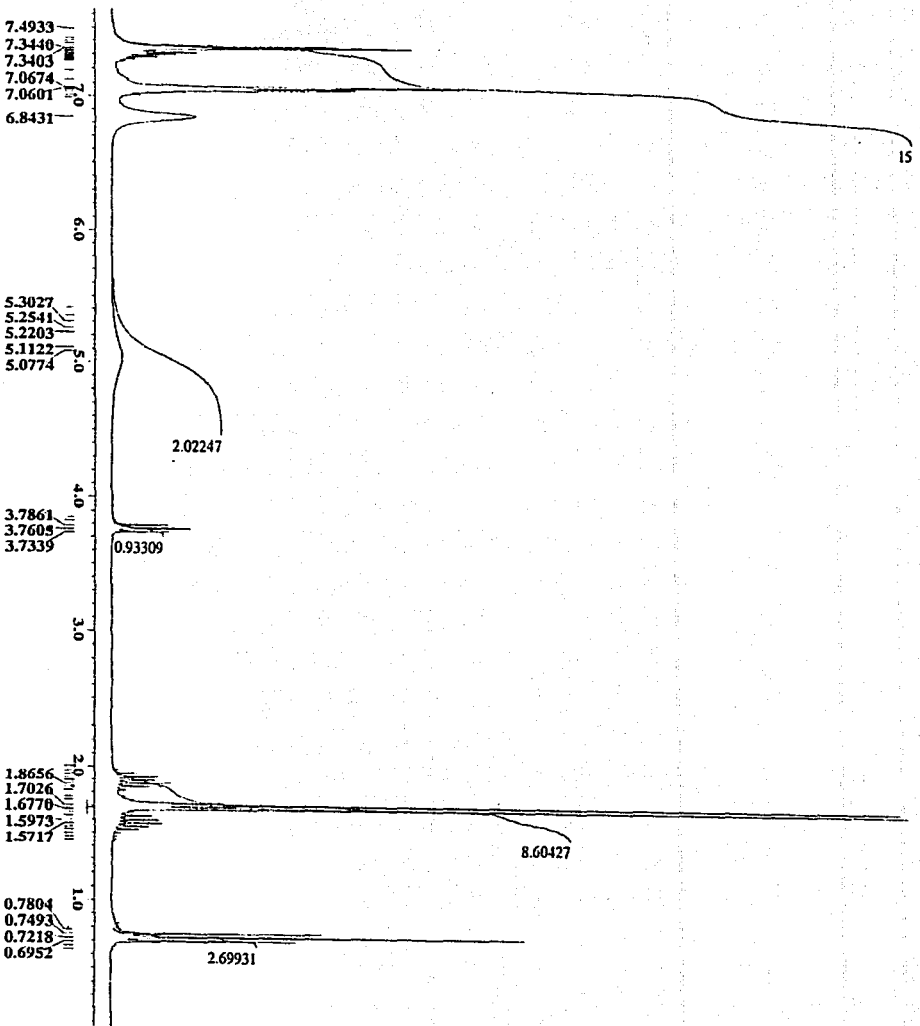
TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



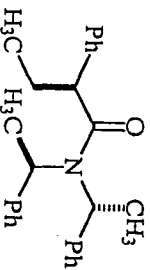
Espectro 10. RMN ^{13}C de (*R,R,S*)-7.



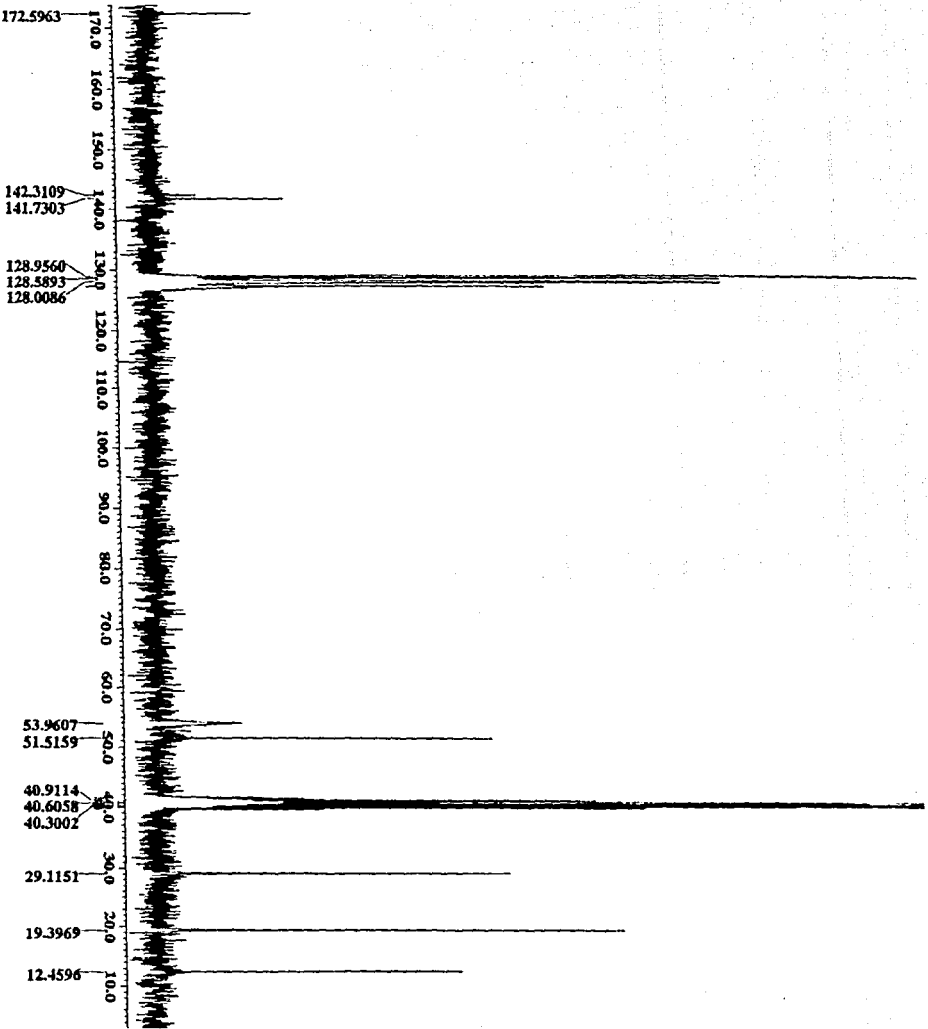
TESIS COM
PALLA DE ORIGEN



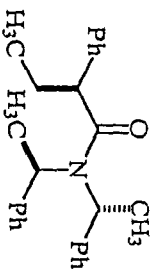
Espectro 11. RMN ¹H de (R,R,S)-8.



TESIS CON
FALLA DE CHEMIA



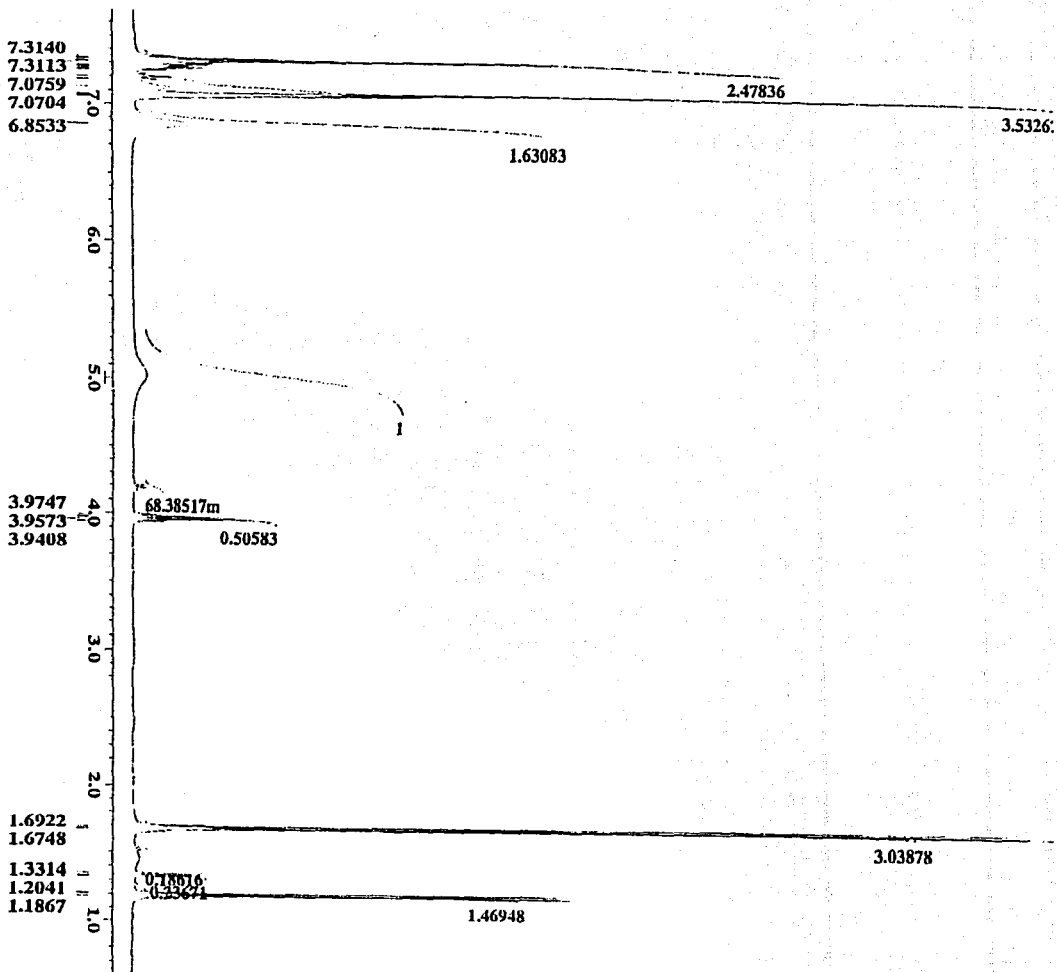
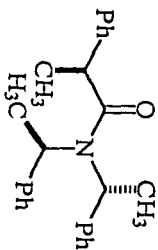
Espectro 12. RMN ^{13}C de (R,R,S)-8.



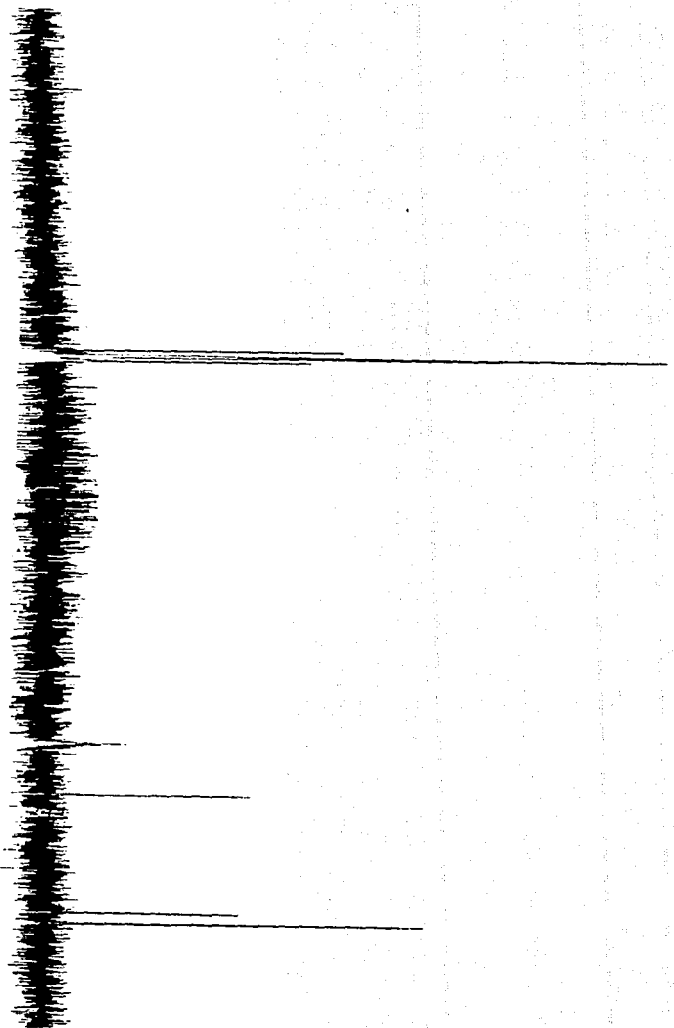
TESIS COM
FALTA DE ORIGEN

SE HA TRASMIGRADO
DEL A REPOSICION

Espectro 13. RMN ¹H de (R,R,S)-9.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



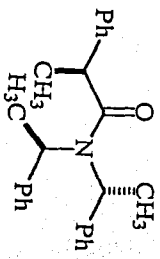
190.0 180.0 170.0 160.0 150.0 140.0 130.0 120.0 110.0 100.0 90.0 80.0 70.0 60.0 50.0 40.0 30.0 20.0 10.0 0

129.0064
127.9818
127.7218

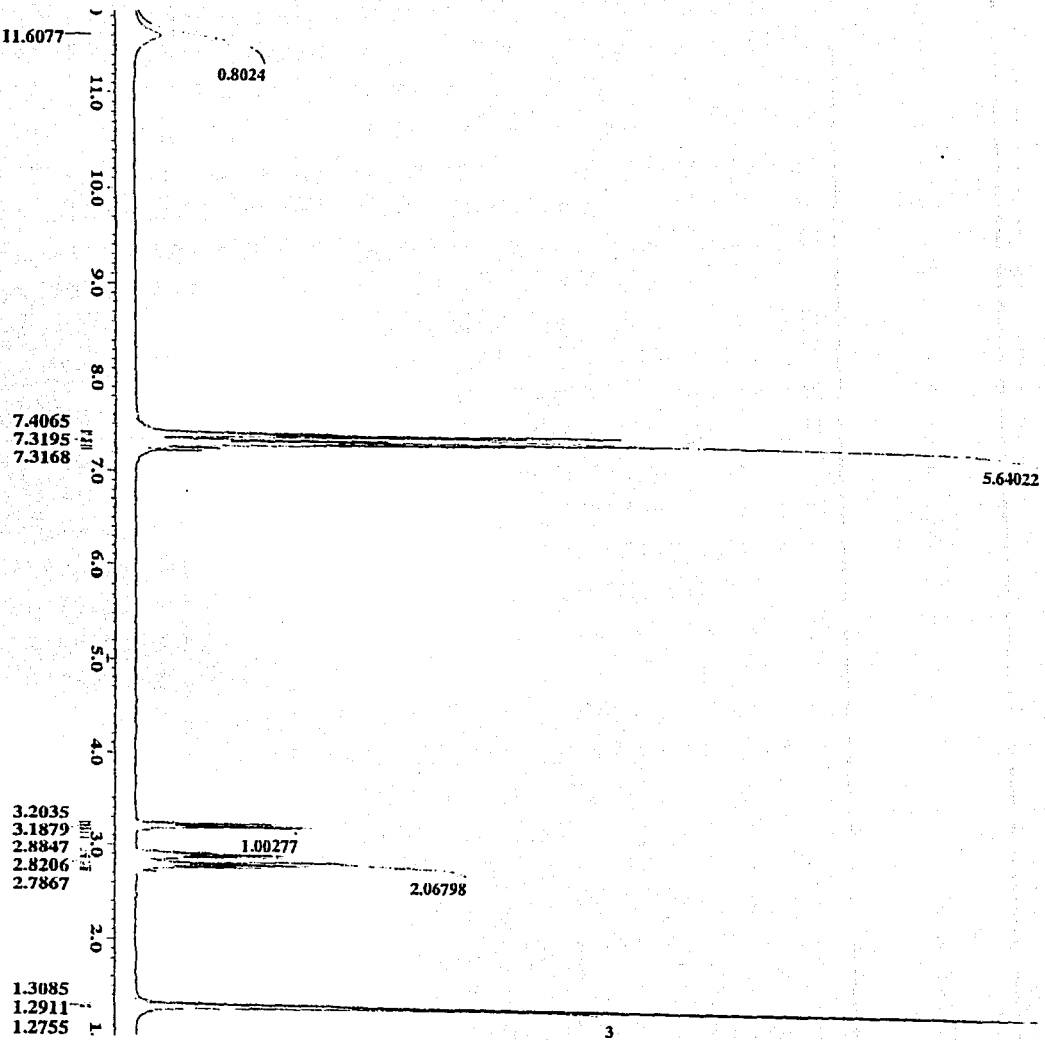
53.6364
43.9943

21.3000
19.4113

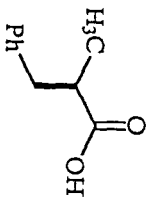
Espectro 14. RMN ^{13}C de (R,R,S)-9.



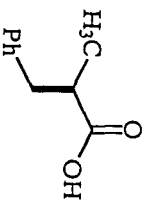
TESIS COM
FALLA DE ORIGEN



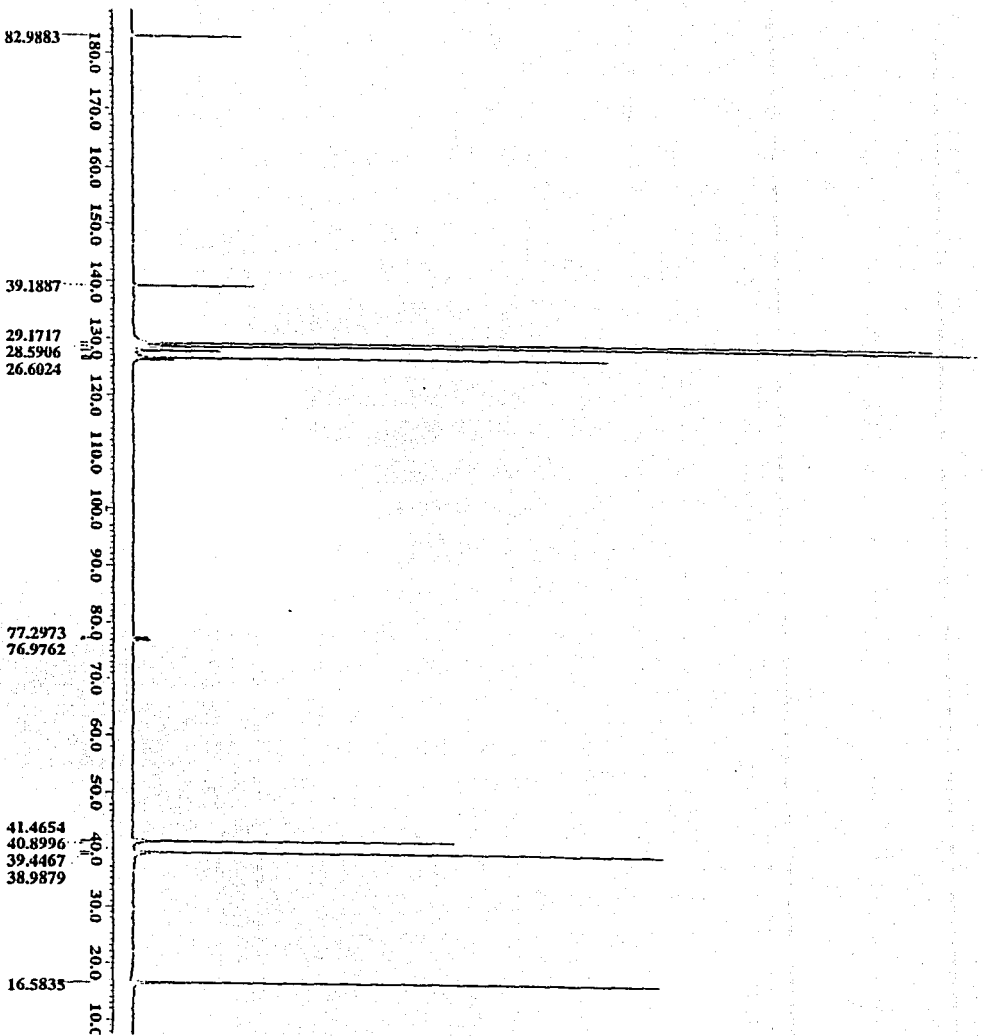
Espectro 15. RMN ¹H de (R)-10.



TESIS CON
FALLA DE ORDEN



Espectro 16. RMN ¹³C de (R)-10.



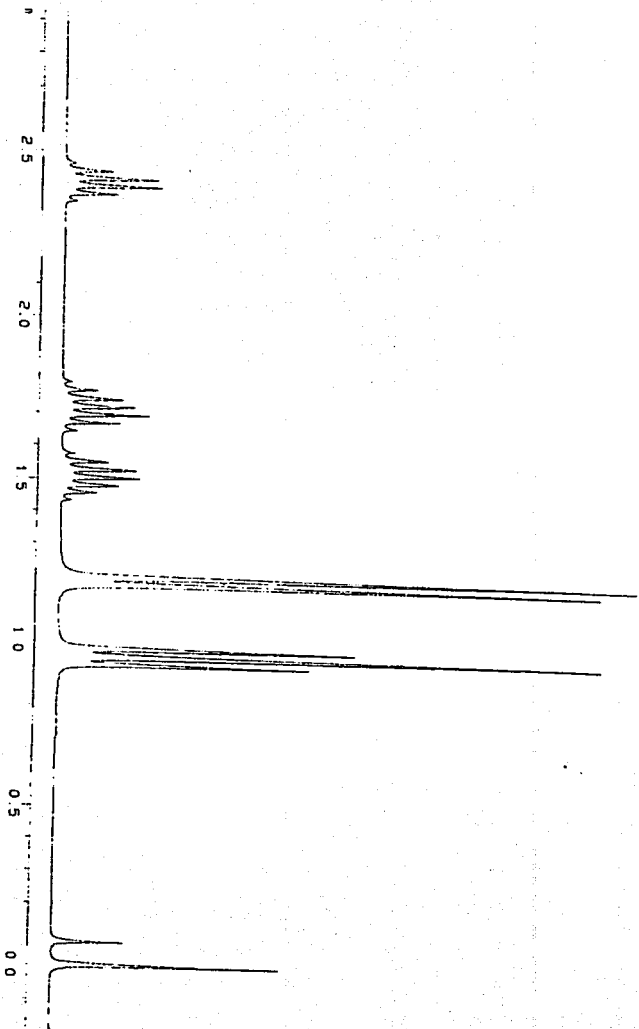
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4635
2.4405
2.4174
2.3944
2.3712
2.3480

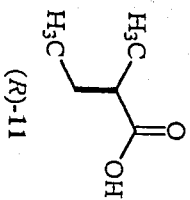
1.7900
1.7652
1.7408
1.7194
1.6951
1.6705
1.6459
1.5755
1.5510
1.5280
1.5045
1.4815
1.4584
1.4341

1.1923
1.1691
1.1342
0.9759
0.9509
0.9263

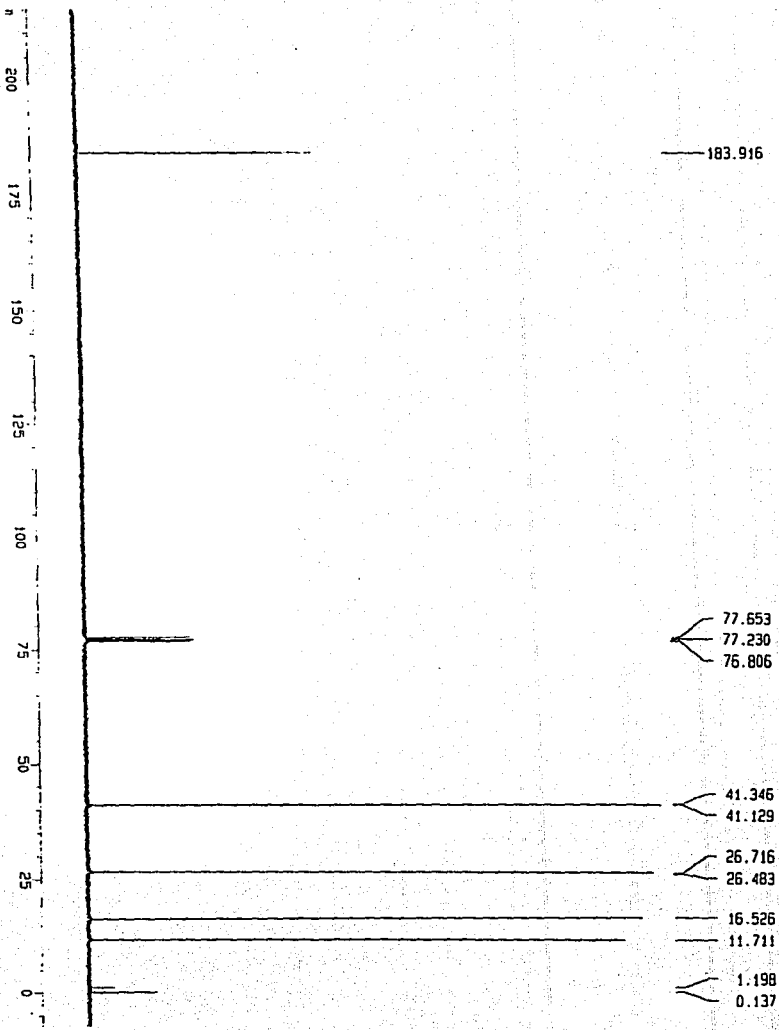
0.0784
0.0010



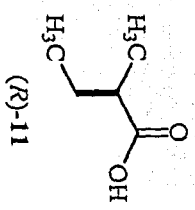
Espectro 17. RMN ^1H de (R)-11.



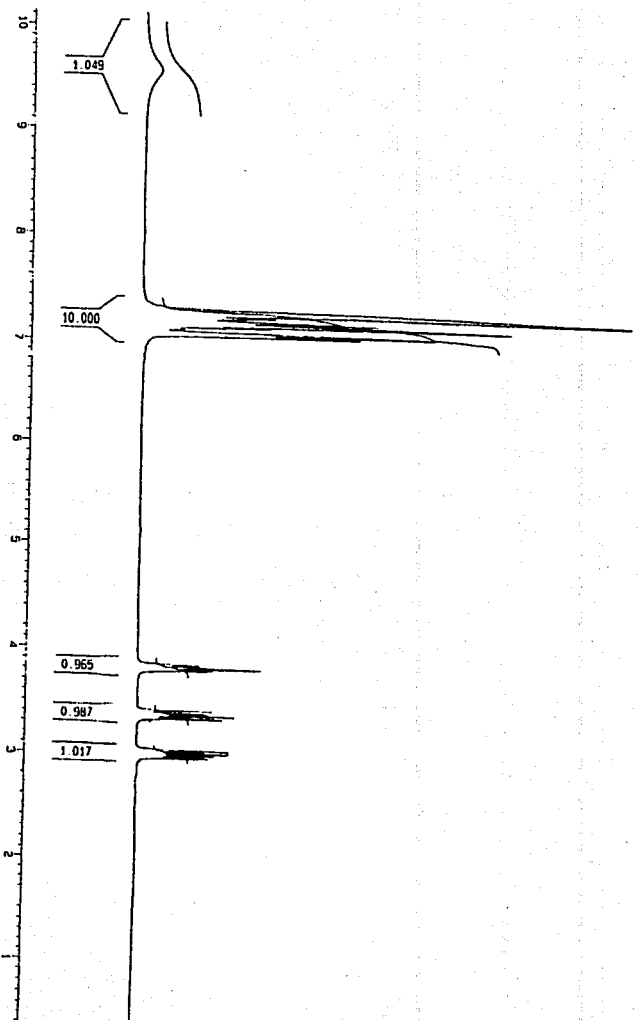
TESIS CON
FALDA DE OROEN



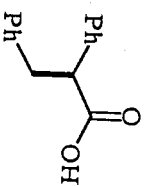
Espectro 18. RMN ¹³C de (R)-11.



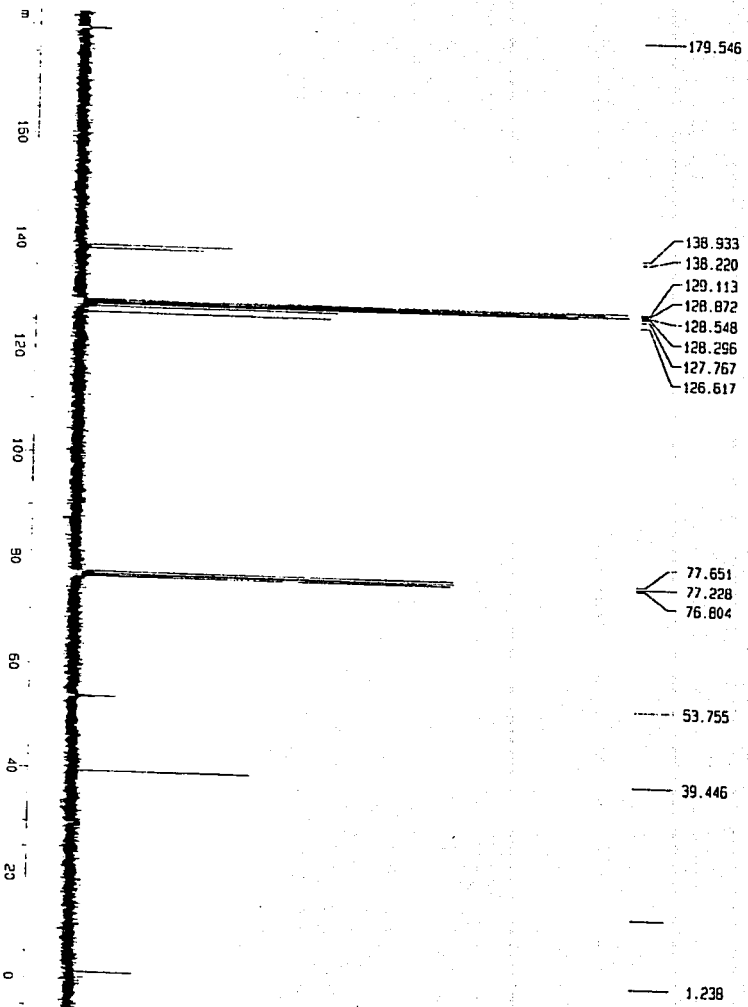
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



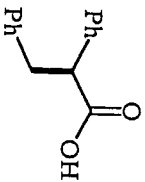
Espectro 19. RMN ^1H de (S)-12.



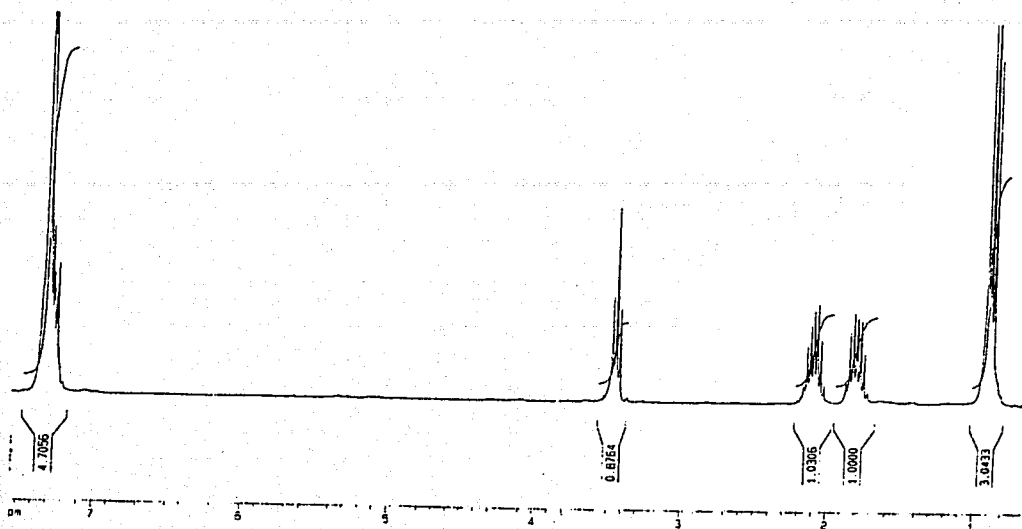
TESIS COM
FALL 1998 CHEM



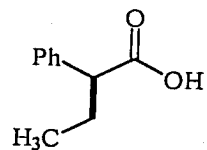
Espectro 20. RMN ^{13}C de (S)-12.



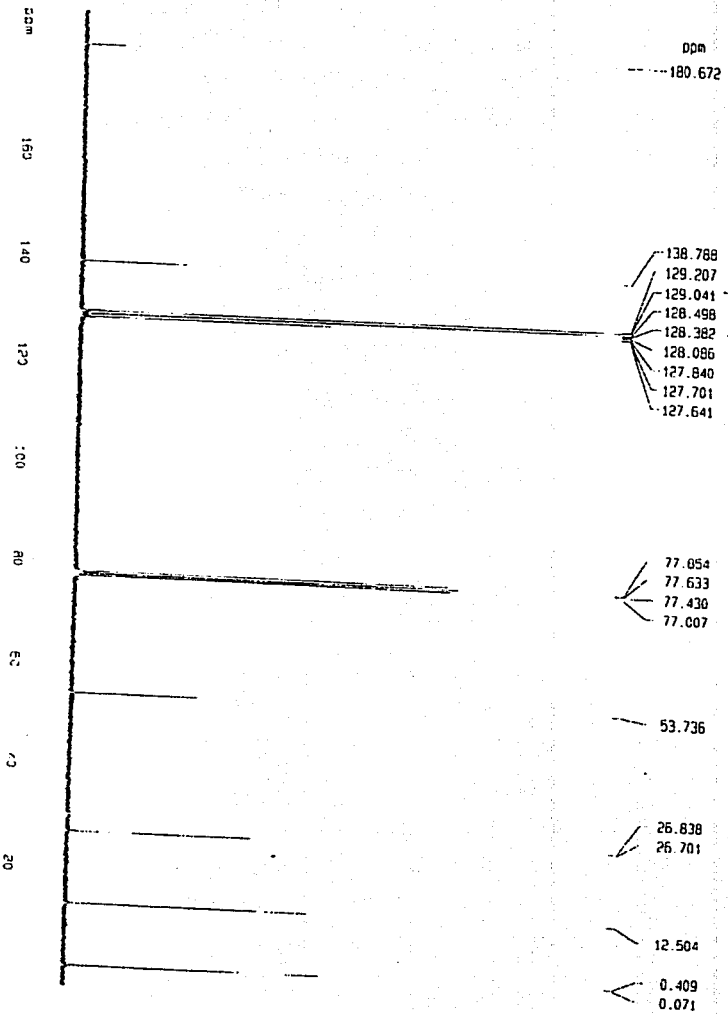
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



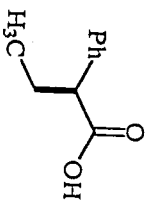
Espectro 21. RMN ¹H de (S)-13.



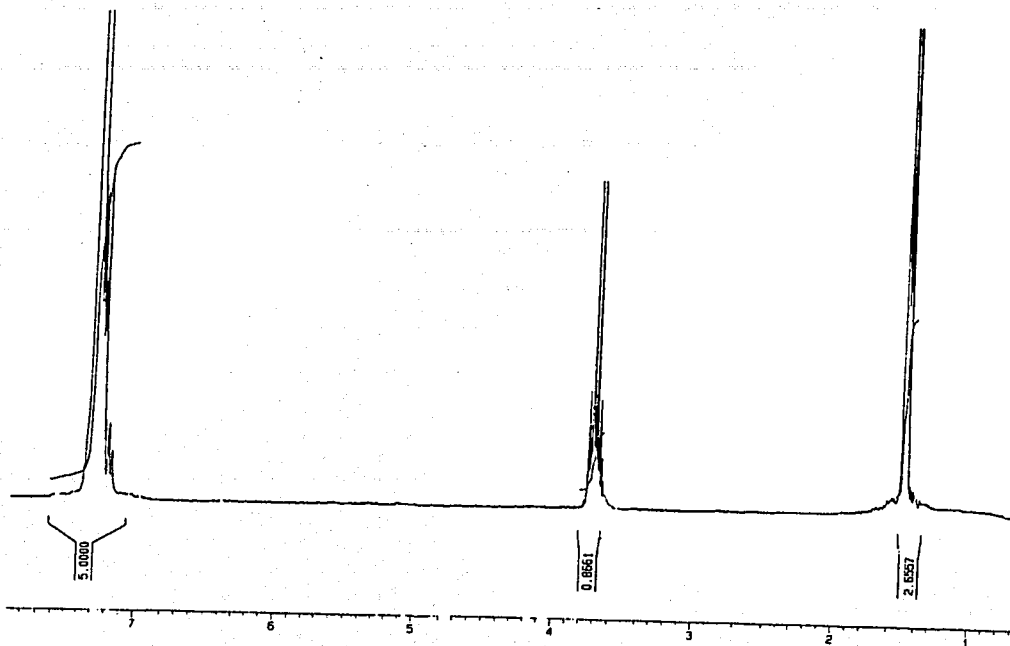
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



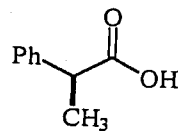
Espectro 22. RMN ^{13}C de (S)-13.



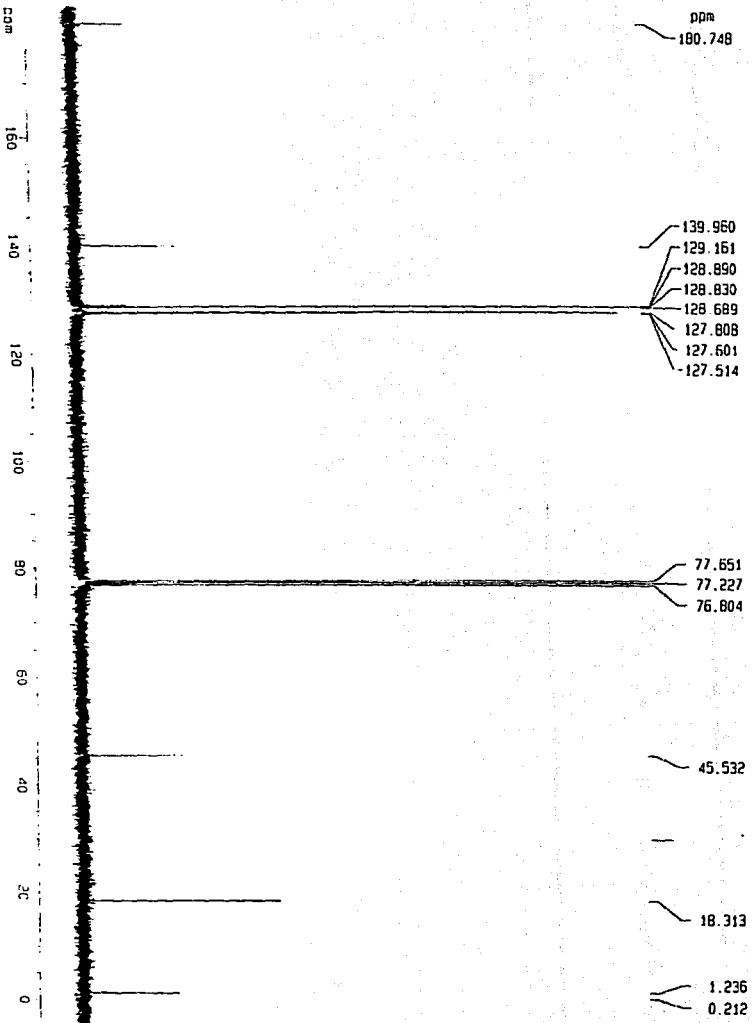
TESTE COM
FALTA DE ORIGEM.



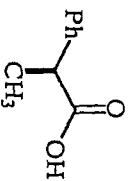
Espectro 23. RMN ^1H de (S)-14.



TEST
FALLA DE CONTROL



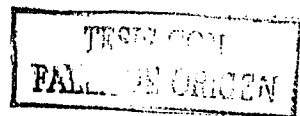
Espectro 24. RMN ^{13}Cde (S)-14.



TESIS
FALLA DE ORIGEN

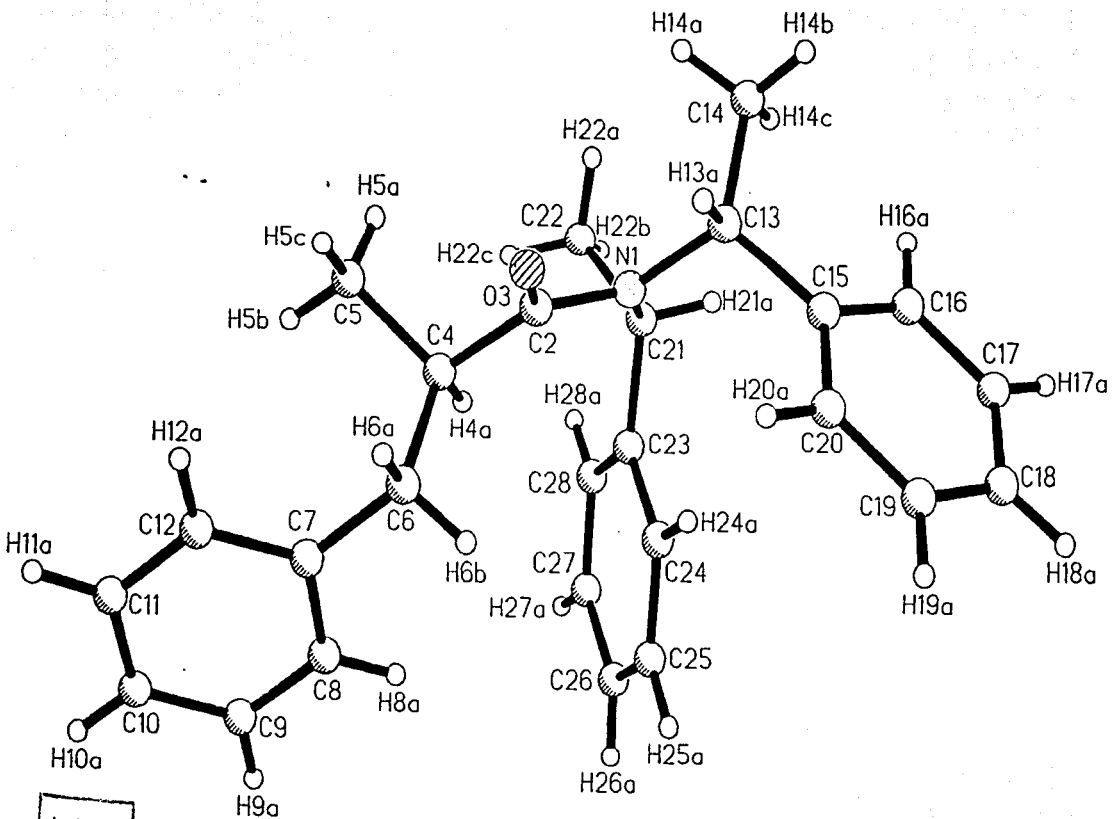
ANEXO II

RAYOS-X

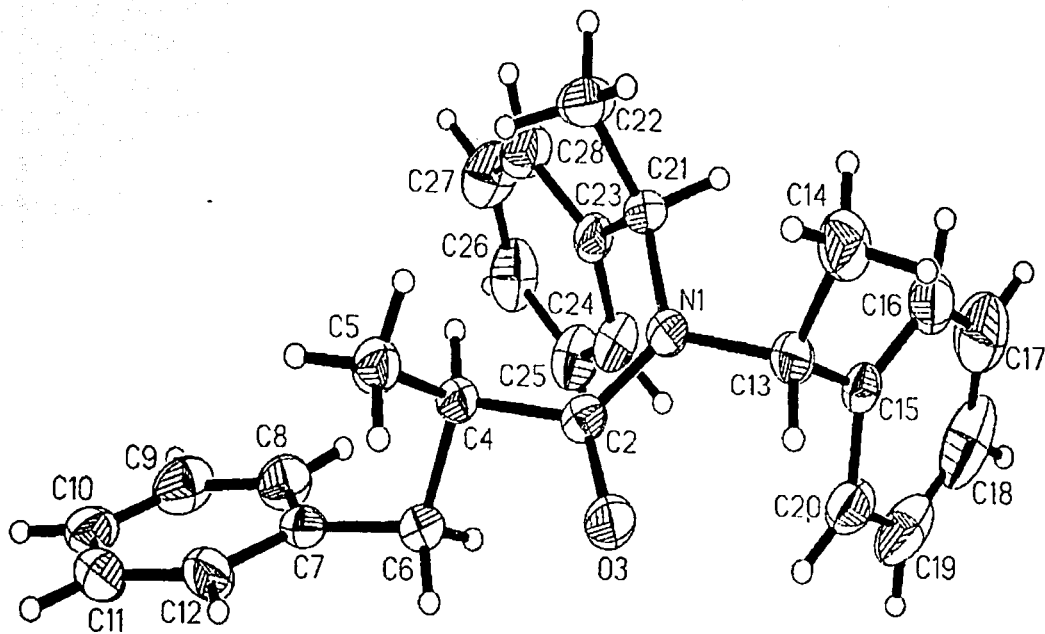


Datos cristalográficos del estudio estructural por difracción de

rayos-X de (R,R,R)-5.



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



TESSA
FALLA DE

Datos del cristal

Formula	C ₂₆ H ₂₉ NO
P.M.	371.50
Tamaño del cristal	0.616 x 0.392 x 0.224 mm
Sistema del cristalino	Ortorombico
Grupo espacial	P 21 21 21
Parámetros de la celda	
a (Å) =	15.5672(18)
b (Å) =	7.7958(10)
c (Å) =	18.0593(17)
α (°) =	90.000(10)
B (°) =	90.000(9)
γ (°) =	90.000(11)
Z	4
P(calc) Mg/m ³	1.1260
F(000)	800

Colección de datos

Difractómetro	Enraf-Nonius
Radiación	MoKα (λ = 0.71073 Å)
Tipo de barrido	ω/2 θ
Temperatura de medición	Temperatura ambiente 263 K
Rango de 2θ	5.22 a 52.60°
Octantes colectados	-19 ≤ h ≤ 19 0 ≤ K ≤ 9 0 ≤ l ≤ 22
Reflecciones colectadas	4908
Reflecciones independientes	4445 (R _{int} = 0.0301)
Reflecciones observadas	3032 (F > 4σ(F))

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Refinamiento

Scan (ω)	0.7°
R índice final [$F > 4\sigma(F)$]	$R1 = 0.0441$, $wR2 = 0.1084257$
R índice (todo los datos)	$R1 = 0.0902$, $wR2 = 0.1258$
w^{-1}	$\sigma^2 F_o^2 + (P)^2 + P$
P	$(F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Programa usado	SHELXS-97 (Sheldrick 1997)
Datos: parámetros: radio	17.4 : 1 (11.9 : 1 [$F > 4\sigma(F)$])
Datos: restricciones: parámetros	4445/0/255
Goodness of fit on F^2	0.981
Max. min. Δ/σ	0.001 0.000
Δe max. ($e\text{\AA}^{-3}$)	0.136
Δe min. ($e\text{\AA}^{-3}$)	-0.136

Tabla 1 Coordenadas atómicas ($\times 10^{-4}$) para (R,R,R)-5.

	x	y	z	U (eq)
N(1)	4980.6(11)	7263(2)	9335.5(9)	43.4(4)
C(2)	4875.0(12)	8175(2)	9966.7(11)	44.6(5)
O(3)	4673.0(11)	9709.4(19)	9943.5(9)	61.7(4)
C(4)	5002.5(13)	7354(3)	10722.2(10)	44.6(5)
C(5)	4141.3(14)	7231(3)	11118.4(12)	54.4(6)
C(6)	5658.4(15)	8470(3)	11146.2(12)	54.5(6)
C(7)	5857.1(14)	7863(3)	11918.0(12)	50.6(5)
C(8)	6518.3(16)	6725(3)	12061.1(15)	64.2(7)
C(9)	6705(2)	6219(4)	12773.5(18)	77.7(9)
C(10)	6229(2)	6823(4)	13356.4(16)	78.1(9)
C(11)	5568(2)	7927(3)	13228.2(14)	74.5(8)
C(12)	5391.1(18)	8451(3)	12517.4(13)	64.4(7)
C(13)	4838.3(14)	8165(3)	8618.2(11)	51.0(5)
C(14)	4079.5(16)	7432(4)	8198.1(14)	70.7(7)
C(15)	5667.2(15)	8271(3)	8187.0(12)	51.4(6)
C(16)	5849.6(18)	7234(4)	7591.3(14)	71.2(7)
C(17)	6626(3)	7325(6)	7235.9(19)	99.1(11)
C(18)	7231(2)	8452(7)	7455(3)	116.7(16)
C(19)	7069(2)	9535(5)	8039(2)	101.6(13)
C(20)	6290.6(18)	9440(4)	8404.0(16)	72.1(8)
C(21)	5160.8(14)	5391(2)	9295.4(12)	47.4(5)
C(22)	4383.0(17)	4318(3)	9522.0(15)	64.9(7)
C(23)	5998.0(14)	4858(3)	9656.8(11)	46.0(5)
C(24)	6702.6(15)	5934(3)	9661.3(14)	59.9(6)
C(25)	7476.4(17)	5434(4)	9964.1(15)	72.6(7)
C(26)	7562(2)	3830(4)	10266.8(16)	81.8(9)
C(27)	6877(2)	2749(4)	10270.7(18)	88.9(9)
C(28)	6093.8(17)	3242(3)	9974.9(15)	66.5(7)

Tabla 2. Distancia de enlace (Å) para (R,R,R)-5.

N(1)-C(2)	1.354(3)	N(1)-C(21)	1.488(3)
N(2)-C(4)	1.490(2)	C(2)-O(3)	1.238(2)
C(2)-C(4)	1.520(3)	C(4)-C(5)	1.523(3)
C(4)-C(6)	1.545(3)	C(6)-C(7)	1.504(3)
C(7)-C(12)	1.381(3)	C(7)-C(8)	1.383(3)
C(8)-C(9)	1.377(4)	C(9)-C(10)	1.371(4)
C(10)-C(11)	1.360(4)	C(11)-C(12)	1.375(4)
C(13)-C(15)	1.509(3)	C(13)-C(14)	1.516(3)
C(15)-C(16)	1.375(3)	C(15)-C(20)	1.388(3)
C(16)-C(17)	1.371(4)	C(17)-C(18)	1.346(6)
C(18)-C(19)	1.375(6)	C(19)-C(20)	1.381(5)
C(21)-C(23)	1.515(3)	C(21)-C(22)	1.527(3)
C(23)-C(24)	1.381(3)	C(23)-C(28)	1.393(3)
C(24)-C(25)	1.379(4)	C(25)-C(26)	1.372(4)
C(26)-C(27)	1.360(5)	C(27)-C(28)	1.385(4)

Tabla 3. Ángulos de enlace (°) para (R,R,R)-5.

C(2)-N(1)-C(21)	125.40(16)	C(2)-N(1)-C(13)	117.77(16)
C(219)-N(1)-C(13)	116.64(16)	O(3)-C(2)-N(1)	120.68(18)
O(3)-C(2)-C(4)	118.08(18)	N(1)-C(2)-C(4)	121.25(16)
C(2)-C(4)-C(5)	109.47(17)	C(2)-C(4)-C(6)	107.09(16)
C(5)-C(4)-C(6)	112.62(17)	C(7)-C(6)-C(4)	114.69(18)
C(12)-C(7)-C(8)	117.2(2)	C(12)-C(7)-C(6)	120.9(2)
C(8)-C(7)-C(6)	121.9(2)	C(9)-C(8)-C(7)	121.0(3)
C(10)-C(9)-C(8)	120.3(3)	C(11)-C(10)-C(9)	119.7(3)
C(10)-C(11)-C(12)	119.9(3)	C(11)-C(12)-C(7)	121.8(2)
N(1)-C(13)-C(15)	110.31(16)	N(1)-C(13)-C(14)	111.91(18)
C(15)-C(13)-C(14)	115.38(19)	C(16)-C(15)-C(20)	117.6(2)
C(16)-C(15)-C(13)	123.2(2)	C(20)-C(15)-C(13)	119.2(2)
C(17)-C(16)-C(15)	121.2(3)	C(18)-C(17)-C(16)	120.9(4)
C(17)-C(18)-C(19)	119.9(3)	C(18)-C(19)-C(20)	119.6(3)
C(19)-C(20)-C(15)	120.9(3)	N(1)-C(21)-C(23)	114.19(17)
N(1)-C(21)-C(22)	111.98(19)	C(23)-C(21)-C(22)	114.62(17)
C(24)-C(23)-C(28)	117.5(2)	C(24)-C(23)-C(21)	121.29(19)
C(28)-C(23)-C(21)	121.1(2)	C(25)-C(24)-C(23)	121.6(2)
C(26)-C(25)-C(24)	120.1(3)	C(27)-C(26)-C(25)	119.4(3)
C(26)-C(27)-C(28)	121.1(3)	C(27)-C(28)-C(23)	120.3(3)

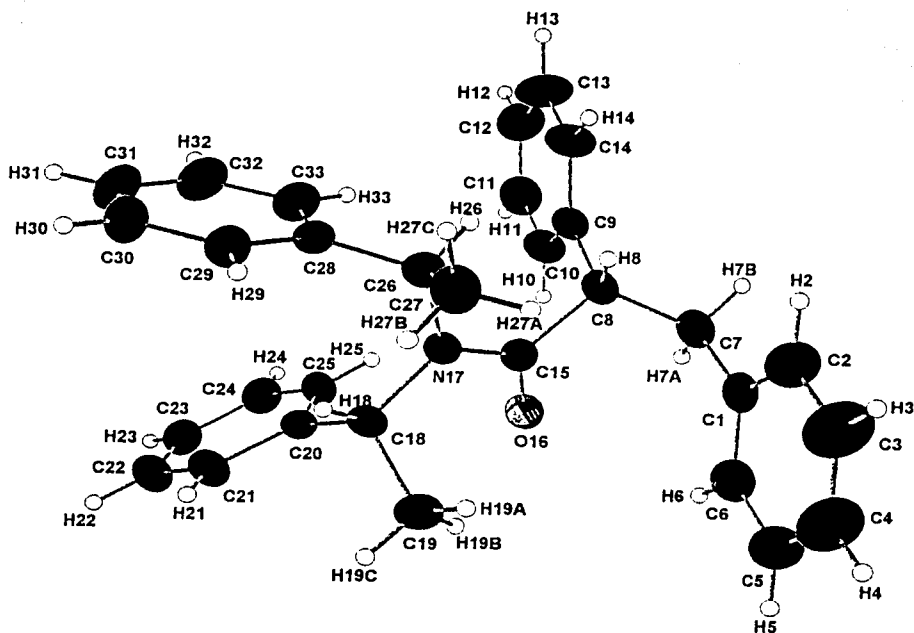
Tabla 4. Parámetros térmicos anisotrópicos [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para
(R,R,R)-5.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	53.9(10)	35.0(8)	41.2(8)	2.9(8)	-3.0(8)	1.4(8)
C(2)	47.2(11)	38.3(11)	48.3(11)	2.4(10)	0.9(10)	0.4(9)
O(3)	88.7(11)	39.9(8)	56.5(9)	2.3(7)	2.4(8)	12.8(8)
C(4)	52.3(12)	38.7(10)	42.6(10)	1.4(9)	3.0(10)	0.6(10)
C(5)	60.3(14)	51.5(13)	51.4(12)	1.2(11)	9.1(10)	2.1(11)
C(6)	66.2(14)	46.8(12)	50.6(12)	1.6(10)	-0.2(11)	-8.7(12)
C(7)	59.0(13)	41.8(12)	51.1(12)	-2.1(10)	-5.5(10)	-9.4(11)
C(8)	59.1(15)	59.2(15)	74.2(16)	1.7(13)	-3.3(12)	-2.0(12)
C(9)	78.1(18)	61.2(17)	94(2)	18.1(16)	-29.2(17)	-2.6(15)
C(10)	119(2)	56.6(16)	58.8(16)	8.5(14)	-28.0(17)	-23.9(17)
C(11)	119(2)	53.4(15)	51.5(14)	-5.7(12)	-2.7(15)	-5.5(16)
C(12)	90.7(18)	47.5(13)	55.1(14)	-7.7(11)	-5.3(13)	7.7(13)
C(13)	63.8(13)	44.6(11)	44.7(11)	4.0(10)	-11.5(10)	2.8(11)
C(14)	65.2(14)	85.4(19)	61.5(15)	10.7(14)	-19.4(12)	-1.7(14)
C(15)	63.2(14)	47.0(12)	43.9(12)	14.8(10)	-12.4(10)	-2.2(11)
C(16)	85.0(18)	75.7(18)	52.7(14)	6.7(13)	3.8(13)	3.0(16)
C(17)	104(3)	113(3)	80(2)	17(2)	27(2)	20(2)
C(18)	79(2)	147(4)	124(3)	78(3)	21(2)	10(3)
C(19)	77(2)	103(3)	125(3)	61(3)	-34(2)	-34(2)
C(20)	81.5(18)	62.6(16)	72.3(17)	21.8(13)	-24.3(15)	-18.4(15)
C(21)	61.4(13)	33.6(10)	47.2(11)	-1.1(9)	-0.1(10)	-3.2(10)
C(22)	68.3(15)	49.3(13)	77.2(17)	0.8(12)	-8.6(13)	-12.7(12)
C(23)	57.1(13)	39.7(11)	41.2(10)	2.8(9)	6.1(10)	6.0(10)
C(24)	54.4(14)	61.9(14)	63.4(14)	19.0(12)	5.9(12)	3.6(12)
C(25)	51.0(13)	95(2)	72.1(16)	18.7(16)	6.5(13)	4.1(14)
C(26)	72.4(17)	100(2)	73.0(18)	19.3(16)	4.6(15)	39.3(18)
C(27)	101(2)	61.1(17)	105(2)	24.1(17)	-3.8(19)	29.9(18)
C(28)	79.6(16)	43.2(12)	76.9(16)	8.5(13)	0.6(14)	9.5(12)

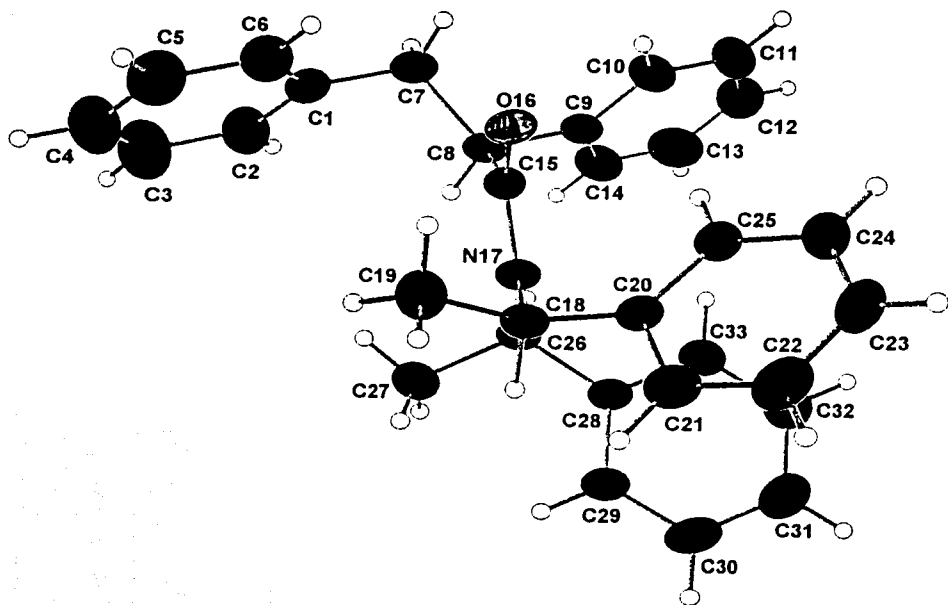
Tabla 5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) para los átomos de hidrógeno y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de (R,R,R)-5.

	x	y	z	U(eq)
H(4 ^a)	5235	6223	10659	80
H(5 ^a)	3761	6525	10831	80
H(5B)	4219	6729	11599	80
H(5C)	3898	8356	11171	80
H(6 ^a)	5442	9622	11173	80
H(6B)	6183	8502	10867	80
H(8A)	6846	6261	11658	80
H(9A)	7177	5458	12869	80
H(10A)	6357	6462	13852	80
H(11A)	5221	8335	13631	80
H(12A)	4936	9258	12431	80
H(13A)	4688	9324	8742	80
H(14A)	3582	7420	8513	80
H(14B)	3966	8128	7770	80
H(14C)	4210	6283	8044	80
H(16A)	5414	6461	7417	80
H(17A)	6744	6544	6838	80
H(18A)	7760	8515	7184	80
H(19A)	7510	10320	8190	80
H(20A)	6179	10198	8812	80
H(21A)	5238	5155	8778	80
H(22A)	3881	4726	9269	80
H(22B)	4479	3136	9398	80
H(22C)	4300	4423	10047	80
H(24A)	6653	7051	9442	80
H(25A)	7951	6220	9979	80
H(26A)	8105	3458	10462	80
H(27A)	6937	1641	10497	80
H(28A)	5619	2455	9973	80

Datos cristalográficos del estudio estructural por difracción de rayos-X de (*R,R,S*)-7.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



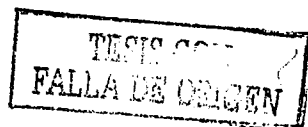
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Datos del cristal

Formula	$C_{31}H_{31}NO$
P.M.	433.57
Tamaño del cristal	0.550 x 0.300 x 0.100 mm
Sistema del cristalino	Ortorombico
Grupo espacial	P 21
Parámetros de la celda	
a (Å) =	10.8664(3)
b (Å) =	8.7503(4)
c (Å) =	13.8669(8)
α (°) =	90.000(10)
β (°) =	106.765(2)
γ (°) =	90.000(10)
Z	2
P(calc) Mg/m ³	1.141
F(000)	464

Colección de datos

Difractómetro	Enraf-Nonius
Radiación	MoK α ($\lambda = 0.71073$ Å)
Tipo de barrido	$\omega/2\theta$
Temperatura de medición	Temperatura ambiente 293(2) K
Rango de 2θ	3.65-27.44
Octantes colectados	$-14 \leq h \leq 14$ $-11 \leq k \leq 10$ $-17 \leq l \leq 17$
Reflecciones colectadas	5094



Refinamiento

Scan (ω)	0.7°
R índice final [$F > 2\sigma(F)$]	R1 = 0.0474, wR2 = 0.0976
R índice (todo los datos)	R1 = 0.0904, wR2 = 0.1147
w^{-1}	$\sigma^2 F_o^2 + (P)^2 + P$
P	$(F_o^2 + 2F_c^2) / 3$
Programa usado	SHELXS-97 (Sheldrick 1997)
Datos: restricciones: parámetros	5094/1/300
Goodness of fit on F^2	1.051
Max. min. Δ/σ	0.001 0.000
Δe max. ($e\text{\AA}^{-3}$)	0.116
Δe min. ($e\text{\AA}^{-3}$)	-0.120

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN
106

Tabla 1 Coordenadas atómicas ($\times 10^{-4}$) para (R,R,S)-7.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2161(2)	1149(3)	268(2)	64(1)
C(2)	1954(3)	2102(4)	-554(2)	94(1)
C(3)	2923(4)	2397(5)	-987(3)	129(1)
C(4)	4094(4)	1733(5)	-624(3)	122(1)
C(5)	4322(3)	781(4)	184(3)	101(1)
C(6)	3357(3)	496(3)	630(2)	82(1)
C(7)	1114(2)	843(3)	753(2)	64(1)
C(8)	878(2)	2187(2)	1392(2)	54(1)
C(9)	-289(2)	1917(2)	1763(2)	56(1)
C(10)	-288(2)	786(3)	2463(2)	70(1)
C(11)	-1356(3)	543(4)	2795(2)	87(1)
C(12)	-2435(3)	1420(4)	2434(3)	98(1)
C(13)	-2450(3)	2521(4)	1752(3)	102(1)
C(14)	-1395(2)	2773(3)	1407(2)	78(1)
C(15)	2077(2)	2433(2)	2289(2)	51(1)
C(18)	3647(2)	4143(2)	3419(2)	55(1)
C(19)	4791(2)	3509(3)	3110(2)	77(1)
C(20)	3687(2)	3711(2)	4486(2)	52(1)
C(21)	4609(2)	4407(3)	5269(2)	74(1)
C(22)	4737(2)	4039(4)	6260(2)	86(1)
C(23)	3951(2)	2996(4)	6494(2)	79(1)

C(24	2999(2	2317(3	5738(2	76(1
C(25	2871(2	2675(3	4739(2	64(1
C(26	1618(2	5241(2	2262(2	56(1
C(27	2188(2	6134(3	1552(2	77(1
C(28	1423(2	6141(2	3139(2	56(1
C(29	2034(2	7505(3	3467(2	69(1
C(30	1881(3	8222(3	4315(2	87(1
C(31	1130(3	7594(4	4844(2	95(1
C(32	495(3	6259(4	4514(2	93(1
C(33	631(2	5536(3	3664(2	76(1
N(17	2400(1	3857(2	2649(1	52(1
O(16	2713(1	1307(2	2671(1	62(1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Distancia de enlace (Å) para (R,R,S)-7.

C(9)-C(8)-C(15)	110.11(17)
C(9)-C(8)-C(7)	111.79(17)
C(15)-C(8)-C(7)	109.29(17)
C(14)-C(9)-C(10)	117.5(2)
C(14)-C(9)-C(8)	121.3(2)
C(10)-C(9)-C(8)	121.1(2)
C(11)-C(10)-C(9)	120.8(2)
C(12)-C(11)-C(10)	120.3(3)
C(13)-C(12)-C(11)	119.6(3)
C(12)-C(13)-C(14)	121.0(3)
C(13)-C(14)-C(9)	120.9(3)
O(16)-C(15)-N(17)	121.74(17)
O(16)-C(15)-C(8)	118.39(18)
N(17)-C(15)-C(8)	119.86(17)
N(17)-C(18)-C(20)	115.07(16)
N(17)-C(18)-C(19)	112.52(18)
C(20)-C(18)-C(19)	112.70(18)
C(25)-C(20)-C(21)	117.4(2)
C(25)-C(20)-C(18)	124.89(18)
C(21)-C(20)-C(18)	117.7(2)
C(22)-C(21)-C(20)	121.3(2)
C(23)-C(22)-C(21)	120.6(2)
C(22)-C(23)-C(24)	119.8(3)
C(23)-C(24)-C(25)	120.0(3)
C(20)-C(25)-C(24)	121.0(2)
N(17)-C(26)-C(28)	109.40(17)
N(17)-C(26)-C(27)	110.78(18)
C(28)-C(26)-C(27)	115.47(19)
C(29)-C(28)-C(33)	118.1(2)
C(29)-C(28)-C(26)	123.4(2)
C(33)-C(28)-C(26)	118.4(2)
C(28)-C(29)-C(30)	120.6(2)
C(31)-C(30)-C(29)	120.9(3)
C(30)-C(31)-C(32)	119.2(3)
C(31)-C(32)-C(33)	120.5(3)
C(28)-C(33)-C(32)	120.6(3)
C(15)-N(17)-C(18)	120.49(16)
C(15)-N(17)-C(26)	123.93(16)
C(18)-N(17)-C(26)	115.41(16)

Tabla 4. Parámetros térmicos anisotrópicos [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para
(R,R,S)-7

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	76(1)	55(1)	55(1)	-10(1)	12(1)	-2(1)
C(2)	104(2)	99(2)	85(2)	23(2)	38(2)	23(29)
C(3)	148(3)	143(4)	118(3)	53(3)	72(3)	37(3)
C(4)	121(3)	136(3)	128(3)	17(3)	66(2)	7(3)
C(5)	82(2)	118(3)	101(2)	-2(2)	26(2)	12(2)
C(6)	84(2)	86(2)	71(2)	0(1)	17(1)	4(2)
C(7)	74(1)	49(1)	61(1)	-8(1)	8(1)	-7(1)
C(8)	60(1)	41(1)	54(1)	3(1)	5(1)	-2(1)
C(9)	58(1)	46(1)	55(1)	0(1)	3(1)	-4(1)
C(10)	67(1)	65(2)	72(2)	12(1)	9(1)	-2(1)
C(11)	92(2)	88(2)	84(2)	7(2)	28(2)	-19(2)
C(12)	76(2)	102(3)	124(3)	-7(2)	40(2)	-11(2)
C(13)	62(2)	89(2)	151(3)	10(2)	26(2)	12(2)
C(14)	63(1)	70(2)	92(2)	18(1)	7(1)	7(1)
C(15)	55(1)	43(1)	54(1)	1(1)	13(1)	2(1)
C(18)	44(1)	49(1)	69(1)	-4(1)	10(1)	-5(1)
C(19)	54(1)	94(2)	85(2)	-7(2)	24(1)	-2(1)
C(20)	44(1)	47(19)	63(1)	-8(1)	10(1)	3(1)
C(21)	58(1)	80(2)	77(2)	-18(1)	10(1)	-15(1)
C(22)	69(2)	108(2)	68(2)	-23(2)	1(1)	-1(2)
C(23)	81(2)	97(2)	56(2)	-7(1)	16(1)	13(2)
C(24)	82(2)	82(2)	72(2)	-3(1)	31(1)	-3(1)
C(25)	60(1)	65(1)	62(1)	-10(1)	11(1)	-7(1)
C(26)	57(1)	39(1)	67(1)	4(1)	10(1)	1(1)
C(27)	96(2)	62(2)	74(2)	12(1)	26(1)	-4(1)
C(28)	55(1)	39(1)	70(1)	2(1)	12(1)	6(1)
C(29)	78(1)	45(1)	81(2)	-2(1)	19(1)	-2(1)
C(30)	110(2)	52(2)	88(2)	-11(1)	12(2)	6(1)
C(31)	125(2)	74(2)	89(29)	-7(2)	37(2)	28(2)
C(32)	105(2)	79(2)	108(2)	-4(2)	53(2)	7(2)
C(33)	75(1)	60(2)	96(2)	-2(1)	33(1)	-2(1)
N(17)	50(1)	40(1)	61(19)	-2(1)	9(1)	0(1)
O(16)	70(1)	46(1)	63(19)	-2(1)	6(1)	10(19)

HECHO CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) para los átomos de hidrógeno y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de (R,R,S)-7.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	1152	2552	-820	112
H(3)	2773	3058	-1534	155
H(4)	4739	1928	-926	147
H(5)	5123	322	436	121
H(6)	3521	-149	1186	98
H(7A)	1341	-54	1178	77
H(7B)	324	620	232	77
H(8)	730	3111	976	65
H(10)	439	184	2713	84
H(11)	-1342	-219	3265	105
H(12)	-3152	1257	2658	118
H(13)	-3181	3120	1510	122
H(14)	-1430	3529	928	94
H(18)	3756	5256	3432	67
H(19A)	4731	3832	2436	115
H(19B)	4783	2413	3137	115
H(19C)	5577	3885	3562	115
H(21)	5152	5137	5123	88
H(22)	5369	4512	6771	103
H(23)	4053	2738	7163	94
H(24)	2443	1618	5897	92
H(25)	2225	2212	4233	77
H(26)	769	4885	1864	67
H(27A)	2258	5479	1015	116
H(27B)	3025	6504	1916	116
H(27C)	1640	6984	1277	116
H(29)	2553	7948	3116	83
H(30)	2297	9144	4526	104
H(31)	1049	8069	5423	114
H(32)	-33	5834	4865	111
H(33)	186	4634	3443	91