



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Síntesis de (1S,4S)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos

T E S I S

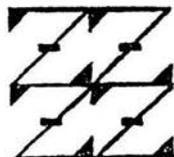
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

LETICIA ROMERO PONCE

**Director de Tesis: M en C. José Ignacio Regla Contreras.
Asesor de Tesis: M en C. Patricia Demare Negrete.**



**LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXIÓN**

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2001 **4**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

ROMERO PONCÉ LETICIA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Síntesis de (1S, 4S)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptanos.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. MA. DE LOS ANGELES TORRES CASTELLANOS
VOCAL	M. en C. JOSÉ IGNACIO REGLA CONTRERAS
SECRETARIO	M. en C. MA. PATRICIA S. DEMARE NEGRETE
SUPLENTE	Q.F.B. EVANGELINA MERCADO MARÍN
SUPLENTE	M. en C. SAMUEL SOSOL MÉNDEZ

[Handwritten signatures on lines]

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 03 de Septiembre de 2003.

[Handwritten signature]
Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZALEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

[Handwritten signature]

México, D.F.

c c p Departamento de Control de Egresados
c c p Interesado

Especialmente dedicado a

Mis Padres

y

Hermanos.

*Por todo el tiempo sacrificado. Gracias por su apoyo moral,
carino y sobre todo confianza. Con amor, respeto y
admiración.*

Leticia Romero Ponce.

AGRADECIMIENTOS

*A los profesores Patricia Demare e Ignacio Regla: quienes
admiro y respeto, les estoy inmensamente agradecida por el
apoyo incondicional recibido, por su confianza, y sobre todo
por brindarme su amistad.
El más sincero agradecimiento.*

*Al Q.F.B. Roberto C. Melgar Fernández por el apoyo,
comentarios y tiempo brindado.*

*También al Dr. Eusebio Juaristú y al Q.F.B. Roberto C. Melgar
Fernández por su ayuda en la realización de los estudios
espectroscópicos de este trabajo.*

A mis sinodales por los consejos y observaciones.

A mis amigas(os) por los comentarios y apoyo moral.

*A mis compañeras (os) del laboratorio: Mary, Thalía, Rodrigo
y Víctor.*

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de síntesis de medicamentos L-329, de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del M en C. José Ignacio Regla Contreras y la asesoría de la M. en C. Patricia Demare Negrete. Y con el apoyo económico de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Este trabajo fue presentado en el XXXVIII
Congreso Mexicano de Química 21 al 25 de Septiembre 2003
Ixtapa, Guerrero.

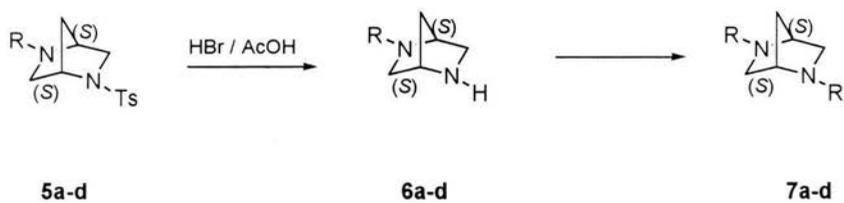
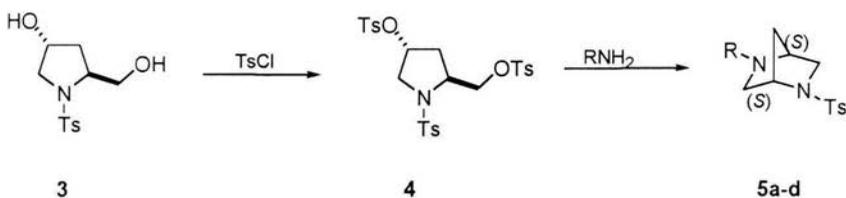
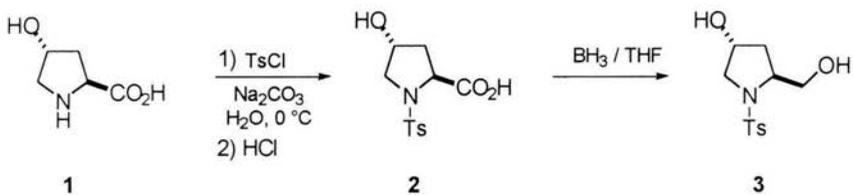


INDICE

Reacciones	ii
Indice de compuestos	iii
Abreviaturas	iv
Resumen	vi
1. Introducción	1
2. Fundamentación teórica	3
3. Planteamiento del problema.	22
4. Objetivos	23
5. Hipótesis	24
6. Metodología	25
7. Parte experimental	26
8. Resultados y discusión	35
9. Conclusiones	42
10. Anexos	43
11. Referencias bibliográficas	50



REACCIONES



- a: R = Me
- b: R = Bn
- c: R = Bu
- d: R = Oct



INDICE DE COMPUESTOS

NUMERO	NOMBRE	PM
(1)	<i>trans</i> -4-hidroxi-L-prolina.	131.13
(2)	<i>trans</i> -4-hidroxi-N-tosil-L-prolina.	285.31
(3)	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-(hidroximetil)-4-hidroxi-N-(4-tosil)pirrolidina.	271.33
(4)	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-tosil-4-tosiloxi-2-tosiloximetilpirrolidina.	579.69
(5a)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-metil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano .	266.35
(5b)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano .	342.45
(5c)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-butil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano .	308.44
(5d)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-octil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano .	364.54
(6a)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.	112.17
(6b)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	188.27
(6c)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	154.25
(6d)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-octil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	210.36
(7a)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-dimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.	126.20
(7b)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-dibencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.	280.41
(7c)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-dibutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.	210.36
(7d)	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-dioctil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.	322.57



ABREVIATURAS

δ	Desplazamiento químico.
η	Índice de refracción.
DCCl ₃	Cloroformo deuterado.
RMN ¹³ C	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono 13.
RMN ¹ H	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
MHz	Megahertz.
p.e.	Punto de ebullición.
p.f.	Punto de fusión.
(R)	Configuración <i>rectus</i> (de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog).
(S)	Configuración <i>sinister</i> (de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog).
C _n	Eje sencillo de simetría.
Simetría C ₂	Eje de simetría con rotación de 180°.
σ	Plano de reflexión.
i	Puntos de Simetría.
Sn	Ejes de rotación-reflexión.
$[\alpha]_D^{20}$	Rotación específica a 20°C con línea de sodio a 589nm.
M*	Ión patrón.
TMS	Tetrametilsilano.
EM(IE)	Espectrometría de masas de impacto electrónico.
H ₂ CO	Formaldehído
HCO ₂ H	Acido fórmico
MeOH	Metanol.
Br Bn	Bromuro de bencilo.
(CH ₃) ₂ CO	Acetona.
I Bu	Ioduro de butilo.
I Oct	Ioduro de octilo



BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'- binaftil.
BINOL	2,2'-dihydroxi-1,1'-binaftil.
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
Ru-BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'- binaftil, complejada a rutenio.
R,R-DIPAM	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-(+)-bis[(2-metoxifenil)fenilfosfina]etano.
L-DOPA	3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina.



RESUMEN

Una de las estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros es el empleo de ligantes externos coordinados con metales, generando especies que funcionan como catalizadores quirales, los cuales inmovilizan al sustrato proquiral en una conformación adecuada, para exponer una de las caras de la molécula a un ataque estereoselectivo por parte del reactivo.

Entre los ligantes quirales más exitosos está la esparteína,^[1] una diamina bicíclica de origen natural que contiene dos nitrógenos terciarios en un sistema biciclo con simetría C_2 .

Por lo anterior, se consideró conveniente sintetizar una serie de compuestos nuevos del tipo (1*S*,4*S*)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**7a-d**), que es un sistema simplificado de diaminas bicíclicas quirales con simetría C_2 análogas a la esparteína, con potencial capacidad de ser empleadas como ligantes externos inductores de quiralidad en diversas reacciones de síntesis asimétrica.

A partir de la (2*R*,4*R*)-*N*-tosil-4-tosiloxi-2-tosiloximetilpirrolidina (**4**)^[2, 3, 4] se sintetizaron los compuestos **7a-d**, mediante una secuencia de reacciones que incluyen ciclización con aminas primarias, destosilación y alquilación, caracterizando los compuestos obtenidos por espectrofotometría de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas.

Las diaminas **7a-d** (ver Figura 1) están siendo evaluadas como ligantes quirales en diversas reacciones asimétricas.

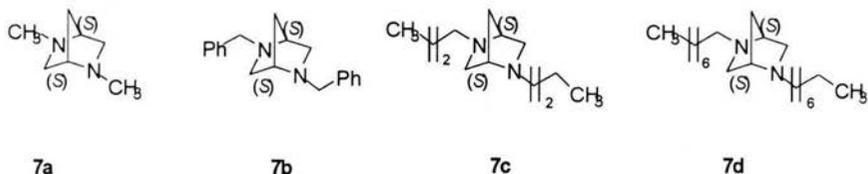


Figura 1. Nuevas diaminas bicíclicas con simetría C_2 .



1.- INTRODUCCIÓN

El interés en la obtención de compuestos ópticamente activos con alta pureza enantiomérica o diastereomérica, ha motivado un gran esfuerzo en investigación y desarrollo de tecnología para la síntesis estereoselectiva de compuestos orgánicos quirales. Esto ha convertido a la síntesis asimétrica en un área de gran importancia en la química orgánica, principalmente en los métodos diastereoselectivos, donde se toma ventaja de la existencia de uno o más centros estereogénicos en el material de partida.

El uso de ligantes quirales externos coordinados a diversos metales, generando especies que funcionan como catalizadores quirales, se ha convertido en uno de los métodos más importantes dentro de la síntesis asimétrica.

Entre los compuestos quirales empleados como fuente de quiralidad en síntesis asimétrica, los amino ácidos son los más versátiles; la forma (*S*) es la más comúnmente encontrada en la naturaleza y por lo tanto la más abundante y barata.

La 4-(*R*)-hidroxi-L-prolina (**1**) (comúnmente llamada 4-hidroxiprolina o *trans*-hidroxiprolina) se encuentra en el colágeno, que es la proteína más abundante en los vertebrados superiores, constituyendo un poco más del 30% del total de las proteínas del cuerpo. Es el único amino ácido proteínogénico que contiene dos centros estereogénicos y un ciclo en su estructura; estas características estructurales hacen de la 4-(*R*)-hidroxi-L-prolina (**1**) una fuente de quiralidad muy versátil. (Figura 1-1).

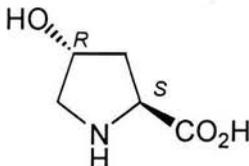


Figura 1-1. 4-(*R*)-hidroxi-L-prolina (**1**).



Uno de los ligantes quirales más exitosos en síntesis asimétrica es la esparteína, una diamina bicíclica con simetría C_2 de origen natural (Figura 1-2).

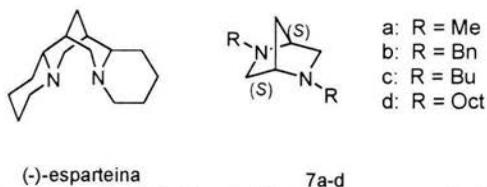


Figura 1-2. Representación de la (-) esparteína y de las nuevas diaminas quirales **7a-d**.

Por lo anterior, se consideró conveniente sintetizar nuevos compuestos del tipo (1*S*,4*S*)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**7a-d**), diaminas bicíclicas quirales análogas a la esparteína, con potencial capacidad de ser empleadas como ligantes externos inductores de quiralidad en diversas reacciones de síntesis asimétrica.

El modelo propuesto, (1*S*,4*S*)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptano (**7a-d**), presenta dos átomos de nitrógeno separados por dos cadenas de dos átomos de carbono, formando parte de un sistema bicíclico que podría ser más rígido que el de las esparteína, con lo que se espera que los compuestos **7a-d** tengan posibilidades de inducir quiralidad en síntesis asimétrica. (Figura 1-3)

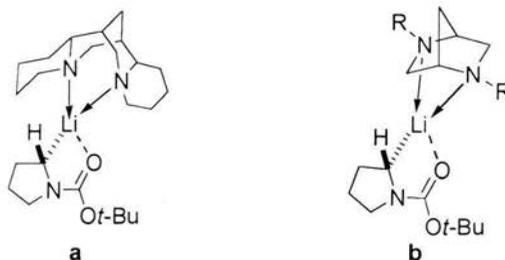


Figura 1-3. Representación de la litio t-BOC pirrolidina estabilizada con: a) (-) esparteína y b) las nuevas diaminas quirales propuestas en este trabajo (**7**).



2.- FUNDAMENTACION TEORICA

En la actualidad, dentro de la química orgánica sintética, una de las líneas de investigación que genera mayor número de publicaciones es la preparación de compuestos enantioméricamente puros. Este interés proviene, sin duda, del reconocimiento general de que los sistemas vivos, que a su vez están formados por componentes quirales, interaccionan de forma diferente con los enantiómeros de sustancias con actividad biológica, como resultado de relaciones diastereoméricas.

El ejemplo más antiguo de este campo de investigación data de 1858, cuando Pasteur realizó la resolución cinética del racemato del ácido tartárico, y comprobó que cuando éste se suministra como medio de cultivo al hongo *Penicillium glaucum*, la fermentación cesa tan pronto como el enantiómero (*R,R*) se ha consumido. De esta forma, el ácido (*S,S*)-(-)-tartárico pudo ser aislado del medio. La importancia de esta diferenciación por parte de los seres vivos hacia un determinado enantiómero fue reconocida cuando se documentaron los efectos dramáticos producidos por la administración de algunos fármacos en su forma racémica. Un buen ejemplo de la marcada diferencia de la acción de las dos formas enantioméricas de un compuesto dado es la talidomida, que se utilizó como sedante en su forma racémica, comprobándose más tarde que el enantiómero (-) causa además deformaciones fetales importantes^[1]. (Figura 2-1).

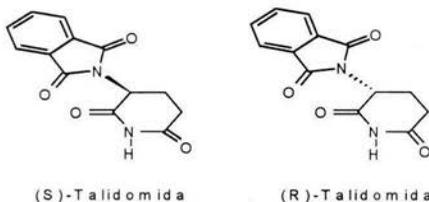


Figura 2-1. Estructuras de la (S)-talidomida y (R)-talidomida.



2.1 ISOMERIA.

Es el estudio de los compuestos que presentan la misma fórmula molecular pero diferentes propiedades físicas y químicas, puede clasificarse de la siguiente manera (Figura 2-2):

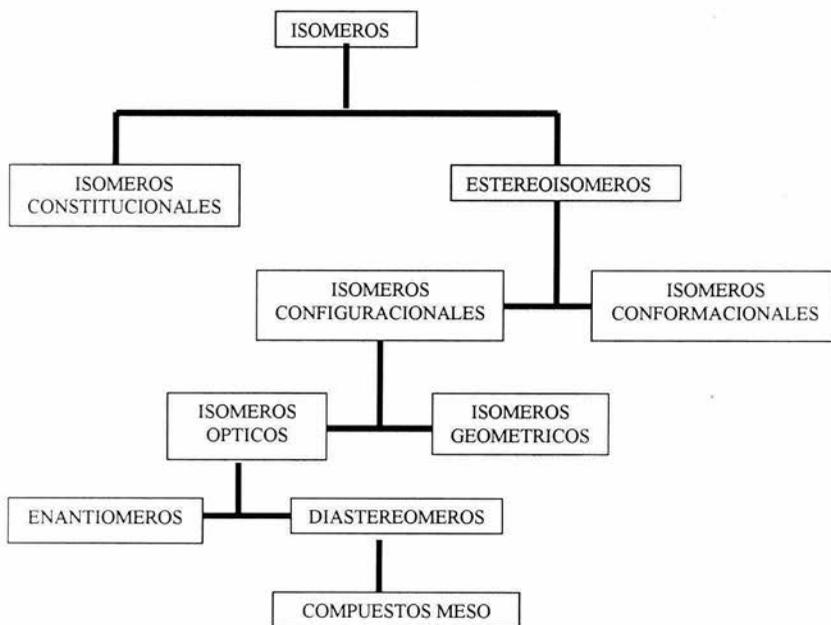


Figura 2-2. Clasificación de los isómeros.

Los **isómeros constitucionales** son aquellos cuya fórmula molecular es idéntica, pero sus átomos están ligados en un orden diferente, mientras que los **isómeros**



estereoquímicos o estereoisómeros, se diferencian de los primeros sólo en la disposición de sus átomos en el espacio, no en cuanto a conectividad atómica.

A su vez, los **estereoisómeros** se dividen en dos clases:

Isómeros **conformacionales** (los que se pueden interconvertir por rotación en torno a un enlace σ).

Los isómeros **configuracionales** (los que sólo se pueden interconvertir por ruptura y nueva formación de enlaces).

Dos subclases importantes de **isómeros configuracionales** son:

Los isómeros **geométricos** (aquellos en los que la rotación restringida en un anillo o en un enlace múltiple determina la disposición espacial relativa de los átomos).

Los isómeros **ópticos** (los que difieren en la relación tridimensional de los sustituyentes en torno a uno o más átomos).

A su vez los **isómeros ópticos** se clasifican en: **enantiómeros** y **diastereómeros**.

ENANTIOMEROS: Son estereoisómeros que presentan imágenes especulares que no pueden superponerse, lo que les confiere una actividad óptica. Tienen propiedades físicas idénticas, exceptuando la dirección de giro del plano de la luz polarizada, y en cuanto a sus propiedades químicas son también idénticas, excepto frente a reactivos ópticamente activos.

DIASTEREOMEROS: Son estereoisómeros que no son imágenes especulares. Sus propiedades físicas y químicas son diferentes.



ESTRUCTURAS MESO: Son aquellas moléculas que contienen dos o más centros estereogénicos y que presentan un plano de simetría, de tal manera que la mitad de la molécula es la imagen especular de la otra, por lo tanto no presentan actividad óptica. Por ejemplo, el *meso*-tartárico contiene dos átomos de carbono quirales, pero la molécula no es quiral ya que tiene un plano de simetría que corta perpendicularmente el enlace C2-C3 (ver Figura 2-3).

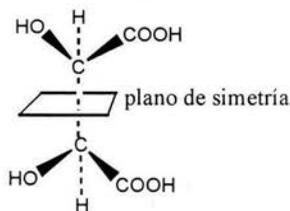


Figura 2-3. Representación del ácido *meso*-tartárico

2.2 QUIRALIDAD.

Es la condición necesaria y suficiente para la existencia de los enantiómeros. Una manera de establecer la posibilidad de que una molécula presente quiralidad, es observando si tiene un centro quiral o estereogénico. Para que exista un centro quiral, se requiere que los cuatro grupos unidos a un átomo (C, N, P, B, etc.) sean diferentes (Figura 2-4).

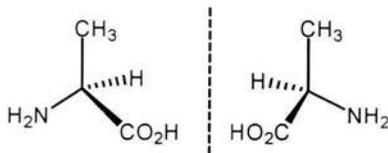


Figura 2-4. Representación de una molécula con cuatro grupos diferentes unidos a un centro estereogénico.



Sin embargo, aunque la quiralidad en muchas moléculas es el resultado de la presencia de un carbono tetraédrico con sustituyentes diferentes (C*), la existencia de dicho átomo en un compuesto no es una condición necesaria ni suficiente para la quiralidad. Así, los dos diastereómeros I y II del ácido 2,3,4-trihidroxiglutarico son aquilares a pesar de contener 3 carbonos tetraédricos con 4 sustituyentes distintos (Figura 2-5). Es así que Mislow y Siegel ^[2] han definido como átomo estereogénico al átomo unido a varios grupos de tal naturaleza que el intercambio de dos de los grupos producirá un estereoisómero.

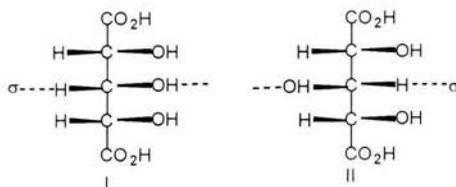


Figura 2-5. Representación de las formas diastereoisoméricas del ácido 2,3,4-trihidroxiglutarico

2.3 NOMENCLATURA DE ENANTIOMEROS.

Existen dos formas principales de expresar la configuración de un enantiómero: la absoluta y la relativa.

CONFIGURACION ABSOLUTA: Está basada en las reglas secuenciales propuestas por Cahn-Ingold y Prelog,^[3] que utilizan la notación *R*, *S*. Este método establece de forma absoluta la dirección de los grupos en el espacio sin relación con las propiedades físicas, asignando su prioridad con base al número atómico.

CONFIGURACION RELATIVA: Se refiere únicamente a la relación entre dos moléculas y tiene como base el signo de su rotación específica. Así, un enantió -



mero que hace girar un plano de luz polarizada en el sentido de las manecillas del reloj se conoce como **isómero (+)** y su imagen especular, que hace girar el plano de la luz polarizada en sentido contrario, es el **isómero (-)**.

Una representación equivalente consiste en usar una *d* minúscula, de dextrógiro (del latín, "que hace girar a la derecha"), para indicar el enantiómero (+) y una *l* minúscula, de levógiro (del latín "que hace girar a la izquierda") para identificar el isómero (-).^[4]

2.4 ELEMENTOS Y OPERACIONES DE SIMETRÍA.

Un método para establecer si una molécula es quiral o aquiral consiste en la determinación de los elementos de simetría presentes en la molécula. Los elementos de simetría de interés en la estereoquímica son cuatro:^[5]

- 1) Ejes sencillos de simetría (C_n).
- 2) Plano de reflexión (σ).
- 3) Puntos de Simetría (i).
- 4) Ejes de rotación-reflexión (S_n).

Una molécula es aquiral cuando posee alguno de los elementos de simetría S_n , i , ó σ . Una molécula quiral no posee dichos elementos (simetría reflexional), y no mostrará congruencia (superposición) con su imagen en el espejo en cualquier conformación que se examine.

Una operación de simetría es una operación que, realizada sobre un objeto, da lugar a una nueva orientación del objeto que es indistinguible de la original y super



ponible con ella.^[6] Si una molécula (u objeto) queda indistinguible luego de una rotación, posee un eje de rotación propio de grado n (este eje se escribe como 'eje C_n '). El subíndice n significa que debemos rotar la molécula $360^\circ/n$ para dejarla indistinguible del estado inicial. Así, por ejemplo para el caso de los diazabiciclos sintetizados en este trabajo, si rotamos las estructuras **7a-d** 180° alrededor del eje que se muestra en la Figura 2-6, obtenemos una estructura indistinguible de la original. De este modo, podemos decir que posee un eje de simetría C_2 .

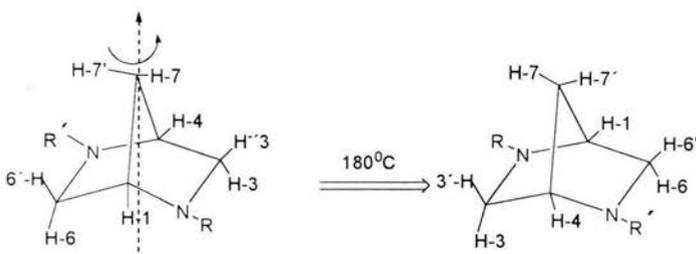


FIGURA 2-6. Simetría C_2 de diazabicicloheptanos (7), donde $R = R'$

2.5 MÉTODOS PARA LA PREPARACION ESTEREOSELECTIVA DE MOLECULAS QUIRALES.

Existen diversas rutas para la preparación estereoselectiva de moléculas quirales. Los métodos más relevantes incluyen la resolución clásica vía diastereómeros, la separación cromatográfica de enantiómeros, la resolución enzimática, la resolución cinética química y la síntesis asimétrica.

2.5.1 Resolución de racematos. La resolución de mezclas racémicas se puede considerar como el método clásico de obtención de productos enantioméricamente puros. El procedimiento consiste en la reacción de un com -



2.5.2 Biotransformaciones. Uno de los primeros métodos bioquímicos de resolución fue descubierto por Pasteur al observar que cuando un racemato del ácido tartárico es fermentado por microorganismos *Penicillium glaucum*, sólo la forma dextrógira es metabolizada, recuperándose al ácido (-)-tartárico ópticamente puro como se muestra en la Figura 2-9.

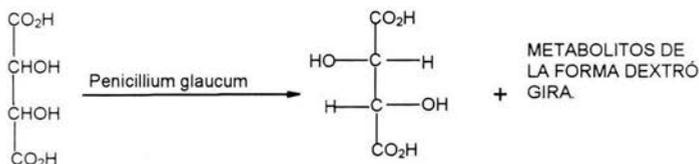


Figura 2-9. Fermentación del ácido tartárico por *Penicillium glaucum*.

2.5.3. Resolución cromatográfica. La resolución cromatográfica es una técnica que se puede emplear en dos formas prácticas:

1) Los enantiómeros son convertidos en sus diastereómeros y separados en una fase estacionaria aquiral. Este tipo de resolución se basa en el hecho de que los diastereómeros poseen distintas propiedades físicas y químicas. En particular, exhiben diferentes afinidades por la fase estacionaria y entonces muestran tiempos de retención significativamente diferentes.^[8] Virtualmente todos los tipos de mezclas diastereoméricas covalentes pueden ser sujetas a cromatografía de gases, capa fina, columna o de líquidos de alta resolución.^[9]

2) Los enantiómeros de una mezcla racémica son separados por medio de una fase estacionaria quiral. Esta técnica se basa en la formación reversible de complejos diastereoméricos de diferente estabilidad entre los enantiómeros y la fase quiral estacionaria, provocando diferentes tiempos de elución.



2.5.4 Síntesis asimétrica. La síntesis asimétrica ha sido definida como la síntesis en la cual una unidad aquiral es convertida en una unidad quiral, obteniéndose los posibles estereoisómeros en diferentes proporciones.^[10] Actualmente se prefiere emplear, según sea el caso, los términos síntesis estereoselectiva, enantioselectiva o diastereoselectiva. Una clasificación de los métodos conocidos es la siguiente:^[11]

1. Métodos de primera generación o controlados por el sustrato. La formación del nuevo centro estereogénico ocurre por reacción de un compuesto quiral con un reactivo aquiral mediante un proceso diastereoselectivo (Figura 2-10).



Figura 2-10. Métodos de primera generación controlados por el sustrato. S es la parte del sustrato que reacciona, G es el grupo quiral ya presente en la molécula, R es el reactivo, P-G es el producto y el * es la quiralidad.

Un ejemplo específico de este primer grupo de reacciones estereoquímicamente controladas por el sustrato es la adición de yoduro de metilmagnesio a la (S)-2-metilciclohexanona, en la cual la dirección de adición al carbonilo está influida por la presencia del centro estereogénico adyacente, conduciendo mayoritariamente a la formación del diastereoisómero representado en la siguiente figura:

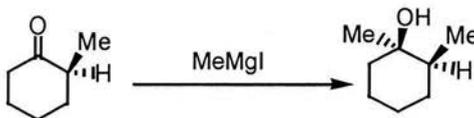


Figura 2-11. Formación de un nuevo centro estereogénico a partir de (S)-2-metilciclohexanona.



2. Métodos de segunda generación o controlados por auxiliares quirales

Una forma de lograr inducción asimétrica en un sustrato aquiral es por medio de la incorporación de un agente auxiliar quiral en dicho sustrato; los estados de transición en la reacción con un reactivo aquiral son diastereoméricos. Al término de la reacción, el grupo director o auxiliar quiral introducido con anterioridad se puede eliminar, pudiendo ser reciclado y utilizado de nuevo sin alterar la configuración del nuevo centro de quiralidad generado (Figura 2-12).

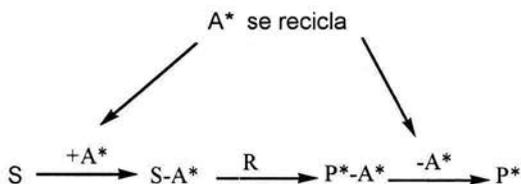


Figura 2-12. Métodos de segunda generación controlados por un auxiliar quiral: A es el auxiliar quiral, S es la parte del sustrato que reacciona, P es el producto y el * es la quiralidad.

El resultado global de este proceso supone la conversión de un sustrato aquiral en un producto enantioméricamente puro, como en el siguiente ejemplo (Figura 2-13), en el cual el éter metílico del (S)-fenilalaninol actúa como inductor quiral integrándose al sustrato mediante una reacción de condensación, para dar una imina que se metila de forma diastereoselectiva. La presencia del centro asimétrico existente en la imina intermedia induce la entrada del grupo metilo por una de las caras proquirales diastereotópicas de la molécula. La posterior hidrólisis del doble enlace carbono-nitrógeno libera el auxiliar quiral, el cual puede ser utilizado de nuevo y genera una cetona, en una transformación global a partir de la ciclohexanona que supone una metilación enantioselectiva en alfa.

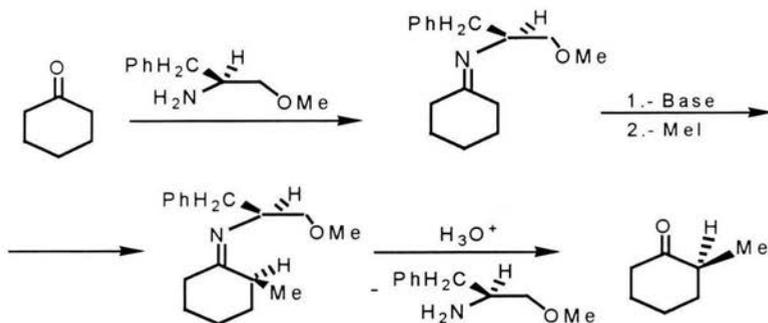


Figura 2-13. Metilación enantioselectiva en alfa de la ciclohexanona controlada por el éter metílico del (S)-fenilalaninol como auxiliar quiral.

3. Métodos de tercera generación o controlados por el reactivo. En este caso el sustrato aquiral es directamente convertido en un producto quiral por el uso de un reactivo quiral. El control de la reacción es ahora intermolecular.^[12] (Figura 2-14).

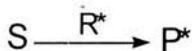


Figura 2-14. Métodos de tercera generación o controlados por el reactivo. S es la parte del sustrato que reacciona, R es el reactivo, P es el producto y el * es la quiralidad.

Como ejemplo sirva el indicado en el siguiente esquema, donde la hidrobioración asimétrica enantioselectiva del 1-metilciclohexeno, usando el isopinocanfenilborano derivado del (+)-[alfa]-pineno, seguida de una oxidación en medio básico, proporciona mayoritariamente el enantiómero indicado del alcohol *trans* (Figura 2-15).

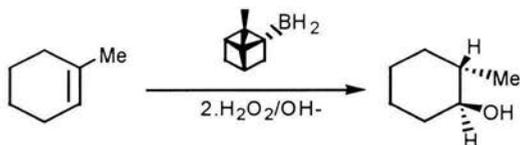


Figura 2-15. Hidrobromación enantioselectiva del 1-metilciclohexeno.

4. Métodos de cuarta generación o por catálisis. Este grupo de reacciones en la actualidad está siendo objeto de intensas investigaciones, sobre todo a nivel industrial, ya que la utilización de productos quirales en cantidades catalíticas reduce enormemente el costo de producción de compuestos enantioméricamente puros. Un catalizador, en la definición tradicional, es una sustancia que incrementa la velocidad de una reacción sin consumirse. Sin embargo, la síntesis asimétrica catalítica constituye un caso especial: la asimetría es controlada por un catalizador, permitiendo buenos excesos enantioméricos a partir de un sustrato y un reactivo aquiral (Figura 2-16).



Figura 2-16. Métodos de cuarta generación o controlados por el catalizador: S es la parte del sustrato que reacciona, R es el reactivo, P es el producto, CAT es el catalizador y * es la quiralidad.

En este caso, la quiralidad no está en el material de partida o en el reactivo utilizado en la reacción, sino en una sustancia que actúa como catalizador, el cual consiste en un ligante quiral acoplado a un metal. El centro activo del metal genera reactividad catalítica, acelerando la reacción, mientras el ligante quiral presente controla la simetría de los productos de la reacción. De esta forma, una sola molécula quiral de catalizador es capaz de "introducir" quiralidad en millones de moléculas del producto de la reacción.



2.6 LIGANTES QUIRALES.

A finales de los años sesenta, cuando se presentaron las primeras investigaciones en el área de síntesis asimétrica, se descubrió que era posible usar un metal de transición asociado a un ligante externo para producir un catalizador quiral que pudiera transmitir la quiralidad a un sustrato no quiral y obtener un producto quiral.

Uno de los primeros investigadores de la aplicación de ligantes quirales en síntesis asimétrica fue Knowles,^[13] quien contribuyó al desarrollo de catalizadores de hidrogenación basados en metales de transición, en los que incluyó como ligante una fosfina quiral, permitiendo desarrollar la primera síntesis asimétrica catalítica industrial, la síntesis de la L-DOPA (Figura 2-17). Este aminoácido se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y la compañía Monsanto ha venido utilizando este proceso de síntesis asimétrica catalítica desde 1974. En este caso, la hidrogenación está controlada por la bis-fosfina (*R,R*)-DIPAMP complejada a rodio^[14].

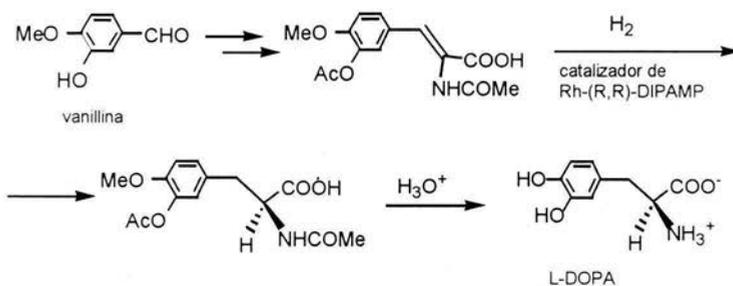


Figura 2-17. Ruta sintética de la L-DOPA.^[13]

En 1980, Noyori^[15] desarrolló catalizadores para hidrogenación asimétrica que se basan en complejos de rodio o rutenio con el ligante fosfina quiral BINAP (Figura



2-18). La introducción del catalizador BINAP permitió desarrollar la síntesis asimétrica del mentol,^[16] utilizado como aroma. La compañía japonesa Takasago produce desde 1980, mediante este proceso, cerca de la mitad del mentol producido en todo el mundo.

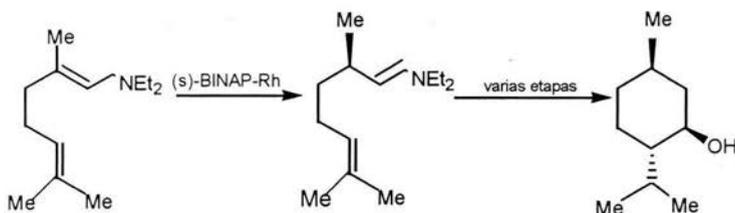


Figura 2-18. Ruta para la síntesis del mentol.

Pero Noyori también vio la necesidad de catalizadores más generales con aplicaciones más amplias. Intercambiar rodio, Rd (I), por otro metal de transición, rutenio, Ru (II), da un alto exceso enantiomérico del producto de hidrogenación.

El Ru-BINAP de Noyori se usa, entre otras cosas, como catalizador para la síntesis industrial de un antibiótico, la Levofloxaciná. Además, el desarrollo del sistema combinado Ru-BINAP fue un adelanto importantísimo, ya que ofrece enormes posibilidades. Esta hidrogenación asimétrica permite la síntesis eficaz de terpenos, vitaminas, antibióticos β -lactámicos, aminoácidos, alcaloides, prostaglandinas y otros compuestos de interés biológico.



En 1980, Barry Sharpless desarrolló catalizadores quirales para otras reacciones importantes, las epoxidaciones.^[17, 18] Encontró un método práctico para la oxidación catalítica asimétrica de alcoholes alílicos a epóxidos quirales. Este método abrió el camino para una gran diversidad estructural y ha tenido aplicaciones muy variadas tanto en la investigación académica como en la industrial. Un ejemplo de ello es la síntesis asimétrica del glicidol, un intermediario importante en la síntesis de beta-bloqueadores, una familia de fármacos para el tratamiento de enfermedades cardíacas. De hecho, para muchos científicos la epoxidación de Sharpless es el descubrimiento más importante en el campo de la síntesis en las últimas décadas.

Aunque originalmente las difosfinas quirales han dominado el campo en síntesis asimétrica, una impresionante variedad de monofosfinas y ligantes multidentados con P, N, O y otros átomos son empleados actualmente. Sin embargo, una compilación de los ligantes más eficientes revela que son un número pequeño de clases de estructuras con simetría C_2 , como son los derivados de biarilos (como el BINOL y BINAP), las bisoxazolininas y las diaminas bicíclicas, como la esparteína y las *cis*-decalinas.

Por otro lado, algunas clases importantes de ligantes no simétricos son las ferrocenilfosfinas, las fosfinooxazolidinas y alcaloides derivados de cinchona.

Recientemente, se ha hecho énfasis en el desarrollo de procesos de transferencia de asimetría intermolecular, debido, en parte, a la influencia del conocimiento de cómo trabajan las enzimas, por lo que el uso de ligantes externos quirales como catalizadores, coordinados a los metales de los sustratos organometálicos, se ha convertido en uno de los métodos más importantes en síntesis asimétrica.

Los ligantes externos quirales se han clasificado en las siguientes familias:^[19, 20]



- a. Fosfinas (monofosfinas, difosfinas incluyendo fosfonamidas)
- b. Aminas quirales (monoaminas, diaminas, aminoalcoholes e iminas)
- c. Alcoholes quirales (monoalcoholes y dioles)
- d. Ácidos carboxílicos, amidas y ácidos hidroxámicos
- e. Dioximas quirales
- f. Sulfóxidos
- g. Ciclopentadienilos quirales
- h. Éteres corona quirales
- i. Sales cuaternarias de amonio como catalizadores de transferencia de fase.

Algunos de los criterios a considerar en la preparación y empleo de un buen ligante quiral son los siguientes:^[21]

1. La estructura del ligante debe permitir varias modificaciones químicas para poder realizar diferentes variantes.
2. La síntesis del ligante debe ser relativamente fácil. La materia prima debe estar disponible comercialmente y ser de bajo precio.
3. El ligante debe coordinarse con el metal durante el paso en el cual el centro estereogénico es formado en el sustrato.
4. Es conveniente tener ambos enantiómeros del ligante.
5. Conformación restringida.



6. Simetría C_n . El concepto de simetría C_2 propuesto por Kagan^[23] en la década de los setentas, tuvo un fuerte impacto sobre el curso de la investigación en síntesis asimétrica, ya que la mayoría de los ligantes desarrollados hasta la fecha presentan esta característica. Entre las ventajas de un ligante quiral con asimetría C_2 está el número reducido de posibles arreglos sustrato-catalizador, o que da como resultado un efecto benéfico sobre la enantioselectividad. Además, la presencia de simetría C_n facilita el análisis del mecanismo de reacción, permitiendo identificar los factores responsables de la estereoinducción.

2.6.1 Diaminas quirales. Las aminas terciarias, muy comúnmente usadas como ligantes externos quirales, son muy buenos agentes quelantes con iones duros como Li^+ y Na^+ .

A pesar de que hay numerosos reportes del empleo de diaminas quirales en síntesis asimétrica, sólo un número reducido de ellas ha encontrado aplicación general.^[22] (Figura 2-19).

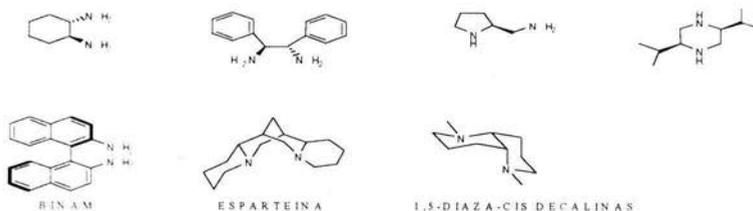


Figura 2-19. Algunas diaminas quirales empleadas como ligantes en síntesis asimétrica.

Entre las diaminas quirales, la más ampliamente usada en la actualidad es la (-) esparteina, un alcaloide de origen natural con simetría C_2 , que ha sido objeto de muchas investigaciones como ligante externo para diferentes tipos de reacciones



estereoselectivas, particularmente como ligante de litio, por ejemplo, en reacciones de desprotonación asimétrica, sustituciones^[23] y carbometalaciones.^[24]

También se ha reportado su empleo como ligante para paladio y magnesio. En 1999, Kozłowski y col.^[25] sintetizaron una serie de 1,5-diaza-*cis*-decalinas, también con simetría C_2 , que contienen dos nitrógenos terciarios en un sistema bicíclico, separados por una cadena de dos átomos de carbono, y las evaluaron como ligantes quirales de catalizadores en reacciones de litiación-sustitución (ver Figura 2-19).

Mecanismo de Reacción. Hoppe^[26] ha demostrado que el complejo (-)-esparteina/sec-butil litio efectúa la desprotonación asimétrica de substratos proquirales como el crotilcarbamato, produciendo carbaniones que son estabilizados configuracionalmente con el oxígeno del carbonilo (Figura 2-20). El complejo que se forma reacciona con electrófilos, produciendo compuestos altamente enriquecidos.

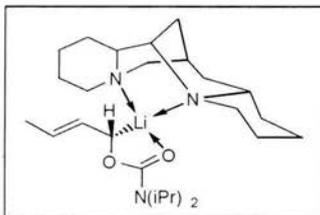


Figura 2-20. Representación del complejo (-) esparteina-anión de litio del crotilcarbamato.



3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a la importancia que la quiralidad de un fármaco tiene sobre su actividad biológica, existe la necesidad de desarrollar síntesis directas de compuestos enantioméricamente puros. Una de las estrategias en síntesis asimétrica es el empleo de ligantes externos que, coordinados con metales, funcionen como catalizadores quirales y los cuales son utilizados en cantidades subestequiométricas y reutilizables.

Recientemente, se han desarrollado varios tipos de ligantes externos quirales, entre ellos algunas diaminas quirales con simetría C_2 . Entre las diaminas quirales, las más ampliamente usadas en la actualidad son la (-) esparteína y las 1,5-diazacis-decalinas (Figura 2-19), en donde ambos contienen dos nitrógenos terciarios en un sistema bicíclico, separados por una cadena de dos átomos de carbono, y los cuales han sido objeto de múltiples investigaciones como ligantes externos en reacciones asimétricas.

Por lo antes expuesto, se consideró la síntesis de nuevos compuestos del tipo (1*S*,4*S*)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**7**), los cuales podrían presentar mejores cualidades como inductores de quiralidad, según será evaluado en un trabajo posterior.



4.- OBJETIVOS

4.A. Objetivo general

Realizar la síntesis de nuevas diaminas quirales bicíclicas con simetría C_2 del tipo (1S,4S)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7a-d**), las cuales tendrán potencial aplicación como ligantes catalíticos en reacciones de síntesis asimétrica.

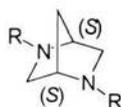
4.B. Objetivos particulares

- Sintetizar compuestos del tipo (1S,4S)-2-alkil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**5a-d**), por reacción del (2S,4R)-*N*-tosil-4-tosiloxi-2-tosiloximetilpirrolidina (**4**) con las siguientes aminas primarias: metilamina, bencilamina, butilamina y octilamina.
- Obtener los (1S,4S)-2-alkil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**6a-d**), evaluando diferentes métodos de destosilación de (**5a-d**).
- Preparar los (1S,4S)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**7a-d**) a partir de la reacción de **6a-d** con los correspondientes halógenuros de alquilo o por aminación reductiva.
- Caracterizar espectroscópicamente los productos obtenidos y determinar sus constantes físicas.



5.- HIPOTESIS DE TRABAJO

Es posible desarrollar, a partir de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina, un método eficiente para la síntesis de nuevas diaminas bicyclicas quirales con simetría C_2 del tipo (1*S*, 4*S*)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7a-d**).



7a-d

- a: R=Me
- b: R=Bn
- c: R=Bu
- d: R=Oct

Figura 2.21. Diaminas quirales con simetría C_2 .



6. METODOLOGIA

- Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en el *Chemical Abstracts*, en relación con la información publicada en la literatura sobre la síntesis y aplicaciones de las diaminas quirales con simetría C_2 , así como la recopilación de las publicaciones pertinentes, con el fin de respaldar el trabajo experimental.
- Se realizó una búsqueda de información sobre métodos de destosilación y de alquilación de aminas secundarias.
- Se adaptó y optimizó experimentalmente el procedimiento descrito por Braish^[2] y Portuguese^[3] para la síntesis del tritosilato (**4**)
- Se obtuvieron los (1*S*,4*S*)-2-alkil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**5a-d**), mediante ciclización de **4** con las siguientes aminas: metilamina, bencilamina, butilamina y octilamina.
- Se desarrollaron condiciones de reacción para la preparación de cada uno de los (1*S*,4*S*)-2-alkil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanos (**6a-d**) evaluando diferentes métodos de destosilación.
- Se llevó a cabo la preparación de los (1*S*,4*S*)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**7a-d**) por reacción de **6a-d** con halogenuros de alquilo correspondientes al mismo número de átomos de carbono del sustituyente presente en el *N*-2. Para el caso del 2,5-dimetil derivado, esta transformación se realizó mediante la reacción de Eschweiler-Clarke.^[27]
- Se caracterizaron los compuestos obtenidos por espectroscopía de RMN ^1H , y ^{13}C y espectrometría de masas.



7.- PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Materiales

Reactivos*

- ❖ Amoníaco gas
- ❖ Ácido bromhídrico al 40%.
- ❖ Ácido clorhídrico (concentrado y al 10%)
- ❖ Ácido sulfúrico
- ❖ Bisulfito de sodio
- ❖ Bencilamina
- ❖ Borohidruro de sodio
- ❖ Butilamina
- ❖ Carbón activado PWA
- ❖ Celita
- ❖ Cianuro de sodio
- ❖ Cloruro de 4-toluensulfonilo
- ❖ Dióxido de carbono
- ❖ Hidróxido de sodio
- ❖ Hidróxido de amonio
- ❖ Octilamina
- ❖ *trans*-4-hidroxi-L-prolina
- ❖ Tetrahidrofurano.
- ❖ Paladio/Carbono 10%

* Grado analítico, adquiridos en Sigma-Aldrich.

Disolventes *

- ❖ Acetato de Etilo
- ❖ Etanol
- ❖ Éter etílico
- ❖ Hexano
- ❖ Isopropanol



- ❖ Metanol
- ❖ Tolueno
- ❖ Cloroformo

* Grado técnico, purificados por destilación.

Material de vidrio

- ❖ Capilares
- ❖ Cámaras de elución
- ❖ Columna cromatográfica
- ❖ Embudos de vidrio de diferentes diámetros
- ❖ Embudos Buchner de porcelana
- ❖ Embudos Hirsch de porcelana
- ❖ Embudos de adición de diferentes capacidades
- ❖ Embudos de adición de diferentes capacidades
- ❖ Embudos de vidrio de tallo corto y largo
- ❖ Equipo de destilación simple y fraccionada.
- ❖ Matraz bola de diferentes capacidades
- ❖ Matraz de tres bocas de diferentes capacidades
- ❖ Matraz Erlenmeyer de diferentes capacidades
- ❖ Pipetas Pasteur
- ❖ Pipeta volumétrica 81,2,5,10 y 25 ml)
- ❖ Pipetas graduadas (1ml, 5ml, 10ml)
- ❖ Probetas de diferentes capacidades
- ❖ Refrigerantes
- ❖ Termómetro de alcohol de -10 a 50°C y termómetro de -10 a 150°C
- ❖ Trampas para humedad
- ❖ Vasos de precipitados de diferentes capacidades

Equipo

- ❖ Agitador mecánico Cole-Palmer Mod Stir-Pak 4454-10
- ❖ Aparato Fisher Johns IL 684
- ❖ Balanza analítica (Ainswoth 100A)
- ❖ Balanza granataria (OHAUSE 700-800)



- ❖ Balanza semianalítica Mettler PB300
- ❖ Bomba de alto vacío
- ❖ Canastillas de calentamiento
- ❖ Estufa
- ❖ Lámpara UV 254/366 nm (Mineraligh)
- ❖ Manómetro
- ❖ Mantilla de calentamiento (OHAUSE 700-800)
- ❖ Parrilla de calentamiento y agitación(Staco Energy)
- ❖ Placas de calentamiento y agitación
- ❖ Polarímetro Perkin Elmer 341
- ❖ Espectrómetro JEOL Eclipse-400 a 400 MHz y Bruker Avance DPX-300 a 300 MHz
- ❖ Polarímetro Perkin-Elmer 341
- ❖ Potenciómetro Metrohm pH Meter 691
- ❖ Recirculador de agua Lauda K2RD
- ❖ Reóstato (Staco Energy)
- ❖ Rotavapor Buchi (Buchi R-124)



7.2 Técnicas experimentales

PUNTO DE FUSION. Los puntos de fusión fueron registrados en un aparato Fisher Johns IL 684 y no están corregidos.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA. Se siguió por medio de esta técnica el curso de las reacciones, empleando como fase estacionaria gel de sílice y como reveladores radiación ultravioleta y vapores de yodo.

ROTACIÓN ESPECÍFICA: Las rotaciones específicas fueron determinadas en un polarímetro Perkin-Ermer 341, utilizando una celda de 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 (20°C). Las rotaciones específicas se informan junto con el disolvente empleado en la determinación, así como la concentración de muestra en g/100 mL.

ESPECTROFOTOMETRIA DE RMN de ^1H y ^{13}C . Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en espectrómetros JEOL Eclipse+40 a 400 MHz y Bruker Avance DPX-300 a 300 MHz en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN. Se utilizaron como disolventes DCCl_3 , DMSO-d_6 y D_2O ; TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ^1H , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuarteto, (q) quintuple, (m) múltiple. Las señales complejas se indican utilizando dos o más de estas abreviaturas.

ESPECTROMETRIA DE MASAS: Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A, acoplado a un DIP a 70 electrón Volts.



7.3 Procedimientos

***trans*-4-hidroxi-*N*-tosil-L-prolina (2).** En un matraz de tres bocas de 25 mL provisto de agitación magnética, se disolvieron 2 g (15.26 mmol) de *trans*-4-hidroxi-L-prolina (1), en una solución de 15 mL de agua y 3.39 g (32.04mmol) de carbonato de sodio. Se enfrió a 0 °C y se adicionaron lentamente 3.49g (18.32 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo durante 1 hora. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 horas, siguiendo el curso de la reacción por CCF (gel de sílice, metanol:hidróxido de amonio 90:10) hasta completa transformación. La mezcla de reacción se acidificó con solución de ácido clorhídrico al 10% hasta pH 2 - 3, con lo que precipitó un sólido blanco el cual, después de enfriar a 5°C durante 30 minutos, se filtró al vacío, se lavó con agua y se secó a 60°C hasta peso constante.

(2*S*,4*R*)-2-(hidroximetil)-4-hidroxi-*N*-(4-tosil)pirrolidina (3). En un matraz de tres bocas de 25 mL provisto de agitación magnética, se suspendieron 0.133 g (3.508 mmol) de borohidruro de sodio en 4.6 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se adicionaron lentamente 0.58 mL de eterato de trifluoruro de boro a 0 °C durante 35 minutos. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. Posteriormente se adicionó una solución de 0.5g (1.754 mmol) de *trans*-4-hidroxi-*N*-tosil-L-prolina (2) en 1 mL de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 10 horas, monitoreando mediante CCF (gel de sílice, isopropanol : hidróxido de amonio 90:10). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad en rotavapor, al residuo se le adicionó solución de ácido clorhídrico al 10% hasta pH de 2 y se calentó durante 1 hora a 60 °C. Posteriormente, se enfrió, se adicionó solución de hidróxido de sodio al 50% hasta pH de 11, se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL) y se lavó con agua (5 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y



destiló el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se trituró y secó a temperatura ambiente.

(2S,4R)-tosil-4-tosiloxi-2-tosiloximetilpirrolidina (4). En un matraz de tres bocas de 5 L provisto de agitación mecánica, se colocaron 300 g (1.1 mol) de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-hidroxi-N-(4-tosil)pirrolidina (3), 1.5 L de tolueno y 633 g (3.321 mol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo a 30 °C y se agitó durante 1.5 horas. Se adicionaron 380.86 g (3.7 mol) de trietilamina durante 1 hora, manteniendo la temperatura entre 35-38 °C. La mezcla de reacción se agitó a 38-40 °C durante 20 hrs, verificando el fin de la reacción por CCF, (gel de sílice, hexano-acetato de etilo 80:20). La suspensión se dejó enfriar sobre un baño de hielo a 5° C con agitación durante 1 hora, se filtró, se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recristalizó de 2.1 L de acetato de etilo y dejó secar a temperatura ambiente.

(1S,4S)-2-metil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (5a). En un reactor de 230 mL provisto de agitación magnética, se colocó una solución de 18 g (31.27 mmol) de (2S,4R)-N-tosil-4-tosiloxi-2-tosiloximetilpirrolidina (4) en 50 mL de metanol y 50 mL de tolueno. Se adicionó una solución de 5 g (155.4 mmol) de metilamina (gas) en 50 mL de metanol. El reactor fue herméticamente cerrado y la reacción se mantuvo a 85°C con agitación durante 24 hrs, verificando el fin de la misma por CCF (gel de sílice, hexano: acetato de etilo 50:50). La mezcla de reacción se llevó a sequedad en el rotavapor, el residuo fue tratado con solución de hidróxido de sodio al 10% hasta pH de 10 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (15 mL), se secó con sulfato de sodio, y se concentró en rotavapor hasta la mitad de su volumen; se enfrió a 5°C durante 1



hora, obteniendo un sólido blanco el cual se filtró, lavó con 5 mL de acetato de etilo helado y se dejó secar en la estufa a 60°C hasta peso constante.

(1S,4S)-2-alkil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (5b-d). (Procedimiento general). Una solución de **4** en cuatro volúmenes de tolueno, se calentó a reflujo con 4.5 equivalentes de la amina correspondiente, verificando el fin de la reacción por CCF (gel de sílice, hexano : acetato de etilo 50:50). Después de concentrar al vacío hasta la mitad de su volumen y enfriar, se filtraron las sales cristalinas de las aminas empleadas y se lavaron con tolueno. El filtrado se lavó con dos porciones de agua, secó con sulfato de sodio y, después de destilar nuevamente a presión reducida, los productos se purificaron por recristalización. El *N*-octil derivado (**5-d**) se purificó como clorhidrato.

(1S,4S)-2-alkil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanos (6a-d). Los 2-*N*-alkil-5-*N*-tosil-2,5-diazabicycloheptanos (**5a-d**) fueron tratados a reflujo con una solución de ácido bromhídrico al 48% (6 equivalentes de HBr) y ácido acético, siguiendo el curso de la reacción por CCF, (gel de sílice, cloroformo : metanol 90:10). Después de evaporar a sequedad a presión reducida, los compuestos **6a** y **6b** se purificaron por recristalización de sus respectivos dibromhidratos; **6c** y **6d** se liberaron con hidróxido de sodio y se purificaron por destilación a presión reducida.

(1S,4S)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (7b-d). (Procedimiento general). Los monoalkil-diazabicyclos (**6b-d**) disueltos en acetona, fueron tratados a reflujo con 1.1 equivalentes de los correspondientes halogenuros de alquilo (bromuro de bencilo, yoduro de butilo y yoduro de octilo respectivamente), monitoreando la reacción por CCF. Para el caso del dibencil derivado (**7b**), la -

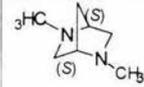
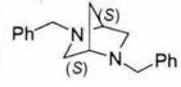
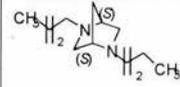
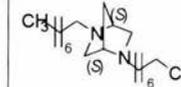


reacción transcurrió a temperatura ambiente. Después de destilar el disolvente en rotavapor, se agregó agua al residuo, se alcalinizó hasta pH =11* y se extrajo con el disolvente apropiado (ver Tabla 7-1).

Los compuestos **7c** y **7d** se destilaron a presión reducida, y el compuesto **7b** fue recristalizado como su clorhidrato.

*Para **7d**, antes de alcalinizar, el residuo fue destilado por arrastre de vapor para eliminar el yoduro de octilo en exceso.

Tabla 7-1. Disolventes empleados en la extracción de las diaminas **7 b-d**.

DIAMINAS	 7a	 7b	 7c	 7d
Disolvente*	metanol	acetato de etilo	éter etílico	hexano

(1S,4S)-2,5-dimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (7 a). A una solución de 17 g (303 mmol) de hidróxido de potasio en 100 mL de metanol se adicionaron lentamente 40 g (146 mmol) de **6a*2HBr** y se agitó a 5 – 10 °C durante 1.5 hrs. La mezcla obtenida se filtró al vacío, el sólido se lavó tres veces con 15 mL de metanol y el filtrado se concentró a sequedad en rotavapor, obteniendo 20.3 g de **7a** (base libre) como un líquido viscoso. Enfriando en un baño de hielo, se adicionaron 22 mL (584 mmol) (4 eq) de ácido fórmico y 24 mL (292 mmol) de formaldehído (37%) (2 equivalentes), se calentó a reflujo hasta la completa liberación del volumen estequiométrico de dióxido de carbono (5 horas), verifican -



do el término de la reacción por CCF (metanol: acetato de etilo:hidróxido de amonio 90:10:1). La mezcla de reacción se concentró a sequedad en rotavapor y se adicionaron 2 equivalentes de hidróxido de sodio en metanol, dejando en agitación durante 1 hora. La mezcla obtenida se enfrió a 5°C durante 1 hora y filtró. El filtrado se concentró en rotavapor y el residuo se destiló a presión reducida.



8.- RESULTADOS Y DISCUSION

Para la preparación de las nuevas diaminas quirales con simetría C_2 objeto de este trabajo, se desarrolló una síntesis de seis pasos basada en trabajos descritos en la literatura.^[2, 3, 4]

Primeramente, se reprodujo y luego optimizó el procedimiento descrito por Braish y Fox^[2] para la preparación del tritosilato (**4**), intermediario común para la síntesis de las nuevas diaminas, a partir de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina (**1**). (Figura 8-1).

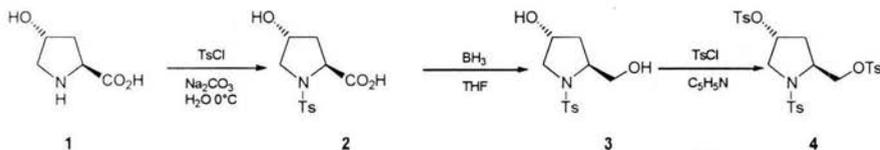


Figura 8-1. Metodología descrita por Braish. J. y Fox^[2]

Así, la *trans*-4-hidroxi-L-prolina (**1**), fue *N*-tosilada en medio acuoso a 0°C , para dar la *trans*-4-hidroxi-*N*-toluensulfoil-L-prolina (**2**); posteriormente se realizó la reducción del grupo carbonilo con diborano generado in situ (borohidruro de sodio y eterato de trifluoruro de boro), para obtener el diol correspondiente (**3**).

Para la preparación del tritosilato (**4**), Braish describe un procedimiento que consiste en la reacción de **3** con cloruro de *p*-toluensulfoilo en piridina a 0°C durante 28 h, obteniendo 80% de rendimiento. En vista de la preocupación que actualmente se ha generado en relación con el empleo de piridina debido a sus propiedades tóxicas, se optó por modificar dicho procedimiento, empleando trietilamina como base y tolueno como disolvente a 38°C , lo cual permitió la obtención de **4**, mediante un proceso más seguro y eficiente, con un rendimiento del 95%. Ver Tabla 8-1.

Tabla 8-1.- Resultados obtenidos en la síntesis del compuesto **4**. Lit ^[2]

Compuesto	Rendimiento (%)	p. fusión	$[\alpha]_D^{20}$
2	94 (Lit. 99)	149-150°C (Lit.149-151°C)	-116.0°C (C=1.88, C ₂ H ₅ OH) [Lit. -116.5°C (C=1.86, C ₂ H ₅ OH)
	84 (Lit. 85)	128-130°C (Lit.132-133°C)	-43.23°C (C=1.85, C ₂ H ₅ OH) [Lit. -43.3°C (C=1.85, C ₂ H ₅ OH)
4	95 (Lit. 80)	135-136°C (Lit.132-133°C)	-57.0°C (C=1.9, (CH ₃) ₂ CO) [Lit. -56°C (C=1.168, (CH ₃) ₂ CO)

El siguiente paso consistió en la ciclización de **4** mediante calentamiento con diferentes aminas primarias (metilamina, bencilamina, butilamina y octilamina), para la preparación de los (1S,4S)-2-alkil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**5**), obteniendo rendimientos entre 85 y 90%. (Ver Tabla 8-2)

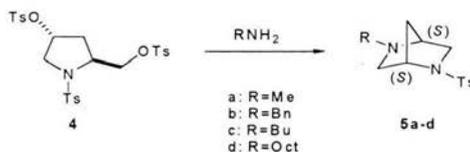


Figura 8-2. Reacción general de ciclación con diferentes aminas.

Los rendimientos de esta reacción mejoran al emplear mayor proporción estequiométrica de la amina en relación con el tritosilato (**4**). También, se observó que la reacción puede ser efectuada en ausencia de disolvente, lo cual reduce drásticamente los tiempos de reacción, además de permitir una más eficiente recuperación de la amina empleada. Las sulfonamidas **5a-d** fueron compuestos sólidos de fácil aislamiento y purificación.

Para la desprotección de los compuestos **5a-d** se probaron varios métodos, entre ellos, amalgama de sodio al 40% en metanol,^[28] iodotrimetilsilano^[29] y naftaleno de sodio^[30]. El método que dio los mejores resultados fue la hidrólisis con seis



equivalentes de ácido bromhídrico al 48% 1:1 en ácido acético. Con este procedimiento se obtuvieron los compuestos **6a-d**, con rendimientos entre 64 y 92%. (Ver tabla 8-2)

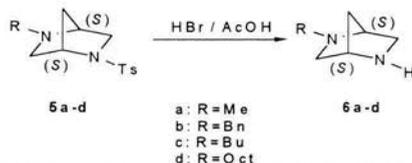
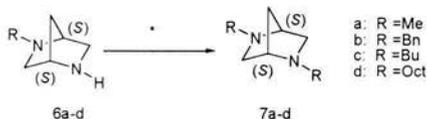


Figura 8-3. Reacción general para la destosilación de **5a-d**

El último paso de esta síntesis consistió en la síntesis de las diaminas **7a-d**, a partir de los correspondientes (1S,4S)-2-alkil-5-H-[2.2.1]diazabicycloheptanos (**6a-d**). Para la obtención del dimetil derivado **7a**, el método de Eschweiler-Clarke^[29] dio excelentes resultados. Para la preparación del derivado **7b**, se intentó realizar la aminación reductiva^[31] de **6b** con benzaldehído, hidrógeno y Pd/C, sin embargo los resultados no fueron los esperados, ya que no se obtuvo producto deseado.

Mediante la alquilación de **6b-d**, empleando 1.1 equivalentes del halogenuro de alquilo correspondiente al mismo número de átomos de carbono del sustituyente presente en el N-2, se obtuvieron los compuestos **7b-d** con rendimientos de 62 a 88%. (Ver Tabla 8-2). La alquilación del bencil análogo **6b** se realizó en condiciones más suaves de reacción.



* a= H₂CO, HCO₂H/ MeOH b= Br Bn / (CH₃)₂CO c= I Bu / (CH₃)₂CO d= I Oct / (CH₃)₂CO

Figura 8-4. Reacción general para la alquilación de los compuestos **6a-d**.



Las diaminas de la serie **7a-d** mostraron propiedades físicas diferentes, debido al tamaño de los sustituyentes hidrocarbonados en las posiciones 2 y 5, de tal manera que su solubilidad, por ejemplo, va desde agua para el análogo dimetilo **7a** hasta hexano para el dioctilo **7d** (ver Tabla 8-2).

Las cuatro diaminas **7a-d** están siendo evaluadas en la actualidad como ligantes inductores de quiralidad en diversas reacciones de síntesis asimétrica, como son la reacción de Diels-Alder,^[32] la reacción de Grignard, la adición de dietilzinc y la reacción de Reformatsky.

Un punto importante derivado de este proyecto, ha sido aplicar los procedimientos desarrollados para la síntesis de otros 2,5-diazabicyclos con diferentes sustituyentes, los cuales serán también evaluados como ligantes quirales en diversas reacciones de síntesis asimétrica.^[30]

Tabla 8-2. Constantes físicas de los 2,5-diazabicyclos preparados

Compuesto	Rendimiento (%)	p.f. - p.eb. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (c, disolvente)
5 a	85	86-88	+18.69° (1.18, CH ₃ OH)
5 b	90	119-121	+19.61° (1.64, (CH ₃) ₂ CO)
5 c·HCl	85	64-66	+7.25° (1, HCl 1N)
5 d	88	119-121	+19.609° (1.64, (CH ₃) ₂ CO)
6 a·2 HBr	74	257-258	+12.04° (0.94, CH ₃ OH)
6 b·2HBr	92	261-264	+8.153° (2, H ₂ O)
6 c	78	60°C/0.1 mmHg	-1.424° (1, CH ₃ OH)
6 d	64	80 °C / 0.1 mmHg	+27.03° (1, CH ₃ OH) (dibromhidrato)
7a	96	30° C / 2.5 mmHg	+41.9° (1, CH ₃ OH)
7b	88	53-54	+19.5 (1, CHCl ₃)
7c	83	75-78°C/ 0.05mmHg	+15.18° (1, CH ₃ OH)
7d	62	160° C / 0.4 mmHg	+ 20.80° (1.2, CHCl ₃)



Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron por RMN de ^1H y de ^{13}C . y se realizó espectrometría de masas para las diaminas **7a-d**. Los datos espectroscópicos y espectrométricos se muestran en la Tabla 8-3 y los espectros correspondientes se presentan en el anexo 10.

Tabla 8-3. Propiedades espectroscópicas de productos obtenidos.

(1S,4S)-2-metil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano. (5a).
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.09 (d, 1H), 1.65 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.61 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.03 (s, 1H), 3.54 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.73 (d, 2H).
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ : 21.68, 35.16, 50.06, 61.25, 61.26, 63.08, 127.58, 129.91, 135.67, 143.62.
(1S,4S)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano. (5 b)
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.07 (d, 1H), 1.70 (d, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.67 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.74 (d, 2H).
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ : 21.62, 35.13, 50.70, 57.01, 59.4, 59.8, 60.80, 61.07, 127.5, 127.7, 128.1, 128.2, 129.7, 136.1, 143.5.
Clorhidrato del (1S,4S)-2-butil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano. (5 c . HCl)
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.28 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.31 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.78 (s, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.73 (d 2H).
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ : 12.85, 19.23, 20.91, 26.80, 58.93, 61.57, 64.82, 127.57, 130.68, 131.90, 146.38.
(1S,4S)-2-octil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano. (5d)
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.24 (dt, 2H), 1.23-1.28 (10H), 1.34 (d, 1H), 1.63(d, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.54 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.72 (d, 2H).
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ : 14.15, 21.62, 22.71, 27.59, 29.21, 29.32, 29.61, 31.89,



35.39, 47.3, 53.4, 59.8, 60.7, 63.4, 127.5, 129.7, 136.1, 143.5.
(1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano. (6a . 2HBr)
RMN ¹ H (base libre) (CDCL3,300MHz) δ : 1.52 (d, 1H), 1.81 (d, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.40 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.4 (S, 1H), 3.6 (s, 1H).
RMN ¹³ C (Base libre) (CDCl3, 75.4MHz) δ : 35.52, 39.91, 47.88, 57.36, 62.4, 64.05.
(1S,4S)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano. (6b. 2HBr)
RMN ¹ H (D2O, 400 MHz) δ : 1.36 (d, 1H), 1.61 (d, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.44 (m, 3H), 7.18 (m, 5H).
RMN ¹³ C (D2O, 100.5 MHz) δ : 34.65, 47.12, 56.46, 57.65, 60.32, 127.34, 128.69, 129.41, 138.75.
(1S,4S)-2-butil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano (6c).
RMN ¹ H (CDCl3, 300MHz) δ : 0.79 (t, 3H), 1.22 (m, 4H), 1.45 (d, 1H), 1.52 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.60 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.00, (d, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.39 (s, 1H).
RMN ¹³ C (CDCl3, 75.5 MHz) δ : 14.10, 18.56, 20.71, 31.78, 35.78, 47.46, 54.11, 56.76, 60.81, 62.37.
(1S,4S)-2-octil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano (6d).
RMN ¹ H (CDCl3, 400 MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.24 (dt, 2H), 1.25-1.28 (8H), 1.57 (d, 1H), 1.78 (d, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.51 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.32 (t, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.54 (s, 1H).
RMN ¹³ C (CDCl3, 100.5 MHz) δ : 14.15, 22.71, 27.59, 29.21, 29.32, 29.61, 31.89, 35.6, 47.3, 54.4, 56.7, 60.7, 61.7.
(1S,4S)-2,5-dimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (7a).
RMN ¹ H (D ₂ O, 400MHz) δ : 1.75 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.54 (d, 2H), 2.74 (d, 2H), 3.23 (s, 3H).
RMN ¹³ C (D ₂ O, 100.5 MHz) δ : 32.32, 39.96, 56.06, 63.16.
Masas M ⁺ 126 (31 %), 111 (2.6 %) 82 (100 %)



(1S,4S)-2,5-dibencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (7b).

RMN ¹H : (CDCl₃, 270 MHz) δ : 1.75 (s, 2H), 2.70 (dd, 2H), 2.90 (d, 2H), 3.76 (c, 4H), 7.32 (m, 10H).

RMN ¹³C (base libre) (CDCl₃, 67.5 MHz) δ : 33.54, 56.61, 58.45, 61.72, 126.81, 128.31, 128.31, 128.55, 140.14.

Masas M^{*} : 278 (9 %), 187 (70 %), 91 (100 %).

(1S,4S)-2,5-dibutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (7c).

RMN ¹H (CDCl₃, 270MHz) δ : 0.8 (m, 6H), 1.26 (m, 8H), 1.58 (s, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.6 (s, 4H), 3.17 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.5 MHz) δ : 14.07, 20.68, 31.55, 34.21, 53.83, 55.45, 61.63.

Masas M^{*}: 210 (15 %), 124 (100 %), 97 (19 %), 153 (18%), 167 (13%), 195 (5%).

(1S,4S)-2,5-dioctil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (7d).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.84 (t, 6H), 1.25 (m, 6H), 1.65 (s, 2H), 2.32-2.54 (m, 4H), 2.61 (s, 4H), 3.24 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ : 14.17, 22.73, 29.35, 29.50, 31.91, 34.35, 54.24, 55.53, 61.71.

Masas M^{*}: 322(13%), 180(100%), 293(1%), 279(5%), 223(7%), 209(6%), 110(4%), 82(22%), 68(3%).



9.- CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de las cuatro diaminas quirales con simetría C_2 (1*S*,4*S*)-2,5-dialquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos (**7a-d**), a partir de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina (**1**), con lo que se logró el objetivo establecido en este proyecto.

Se modificó el modelo experimental de Braish y Fox, para la obtención del (2*S*,4*R*)-*N*-tosil-4-tosiloxi-2-tosiloximetilpirrolidina (**4**), intermediario común para la preparación de los cuatro análogos **7a-d**, así como para otros 2,5-diazabicyclos estructuralmente relacionados, resultando ser un proceso más eficiente y seguro.

Se determinaron las constantes físicas de los compuestos sintetizados y se demostró la estructura de los productos nuevos mediante espectroscopía de RMN¹H y RMN¹³C y espectrometría de masas.

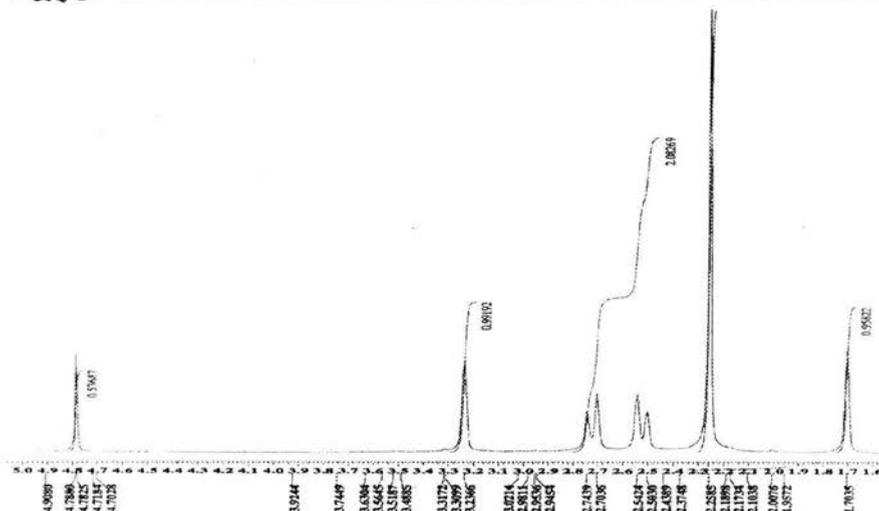
PROPUESTAS.

- Extender la serie de diaminas bicíclicas con simetría C_2 a otros compuestos análogos, como serían di-ciclohexil, di-hidroxietyl, di-metoxietyl, di-(1-feniletilyl).
- Para la ciclización del tritosilato (**4**), se sugiere emplear las aminas como disolventes, con el objeto de mejorar los rendimientos y hacer más eficiente la recuperación de las aminas correspondientes empleadas en exceso.
- Afinar las condiciones de reacción para el último paso de la síntesis de las diaminas bicíclicas con simetría C_2 con el propósito de minimizar la formación de sales cuaternarias de amonio de los productos correspondientes, y de esta manera mejorar los rendimientos en esta transformación.

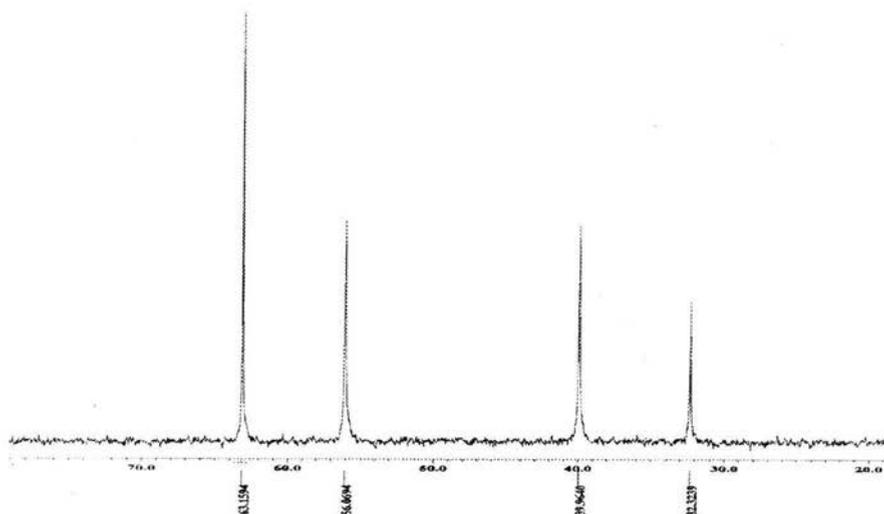


10. ANEXOS

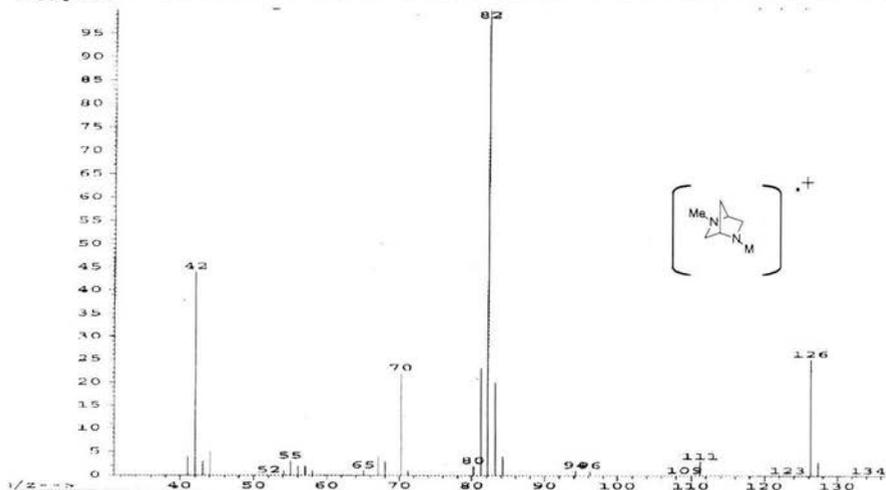
Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (^1H y ^{13}C) y masas.



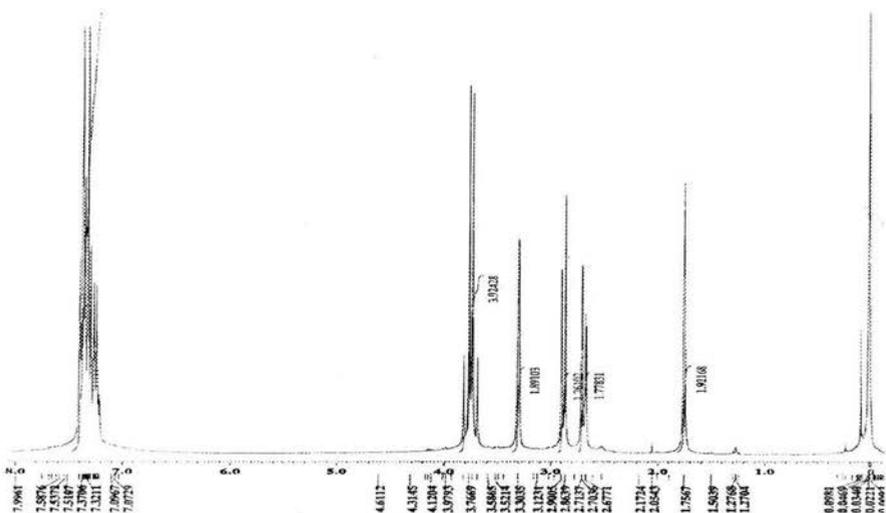
Espectro 10.1 RMN ^1H para el compuesto (1S,4S)-2,5-dimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7a**).



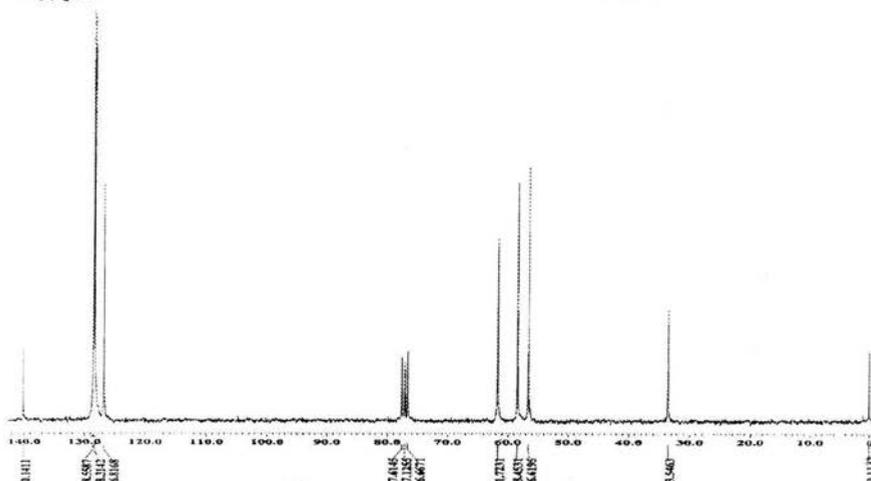
Espectro 10.2 RMN ^{13}C para el compuesto (1S,4S)-2,5-dimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7a**).



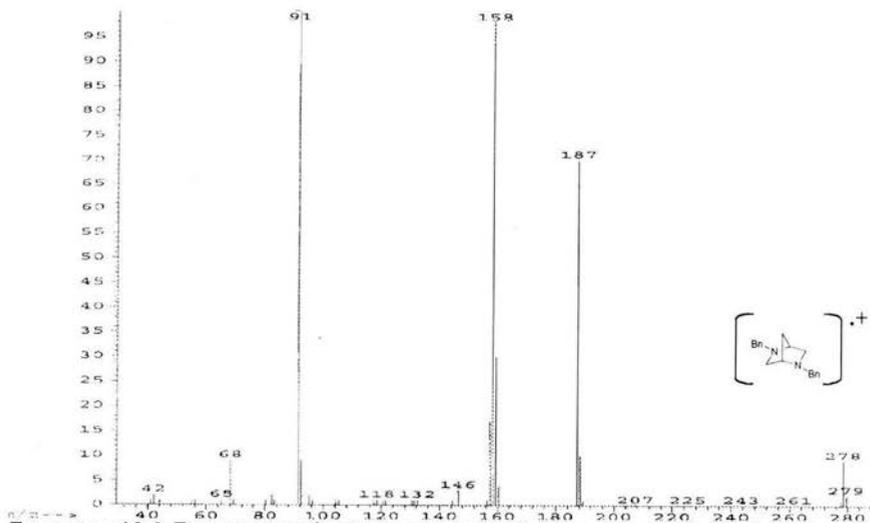
Espectro 10.3 Espectrometría de masas para el compuesto (1S,4S)-2,5-dimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7a**).



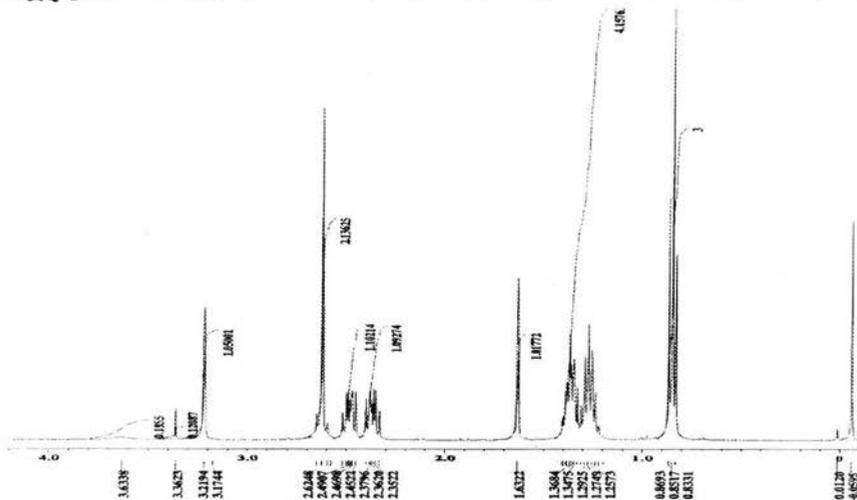
Espectro 10.4 RMN ^1H para el compuesto (1S,4S)-2,5-dibencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7b**).



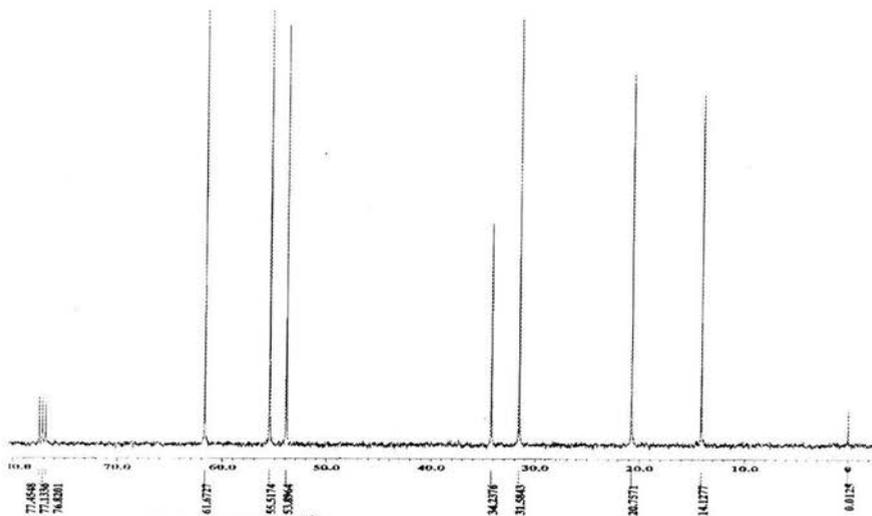
Espectro 10.5 RMN ^{13}C para el compuesto (1S,4S)-2,5-dibencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7b**).



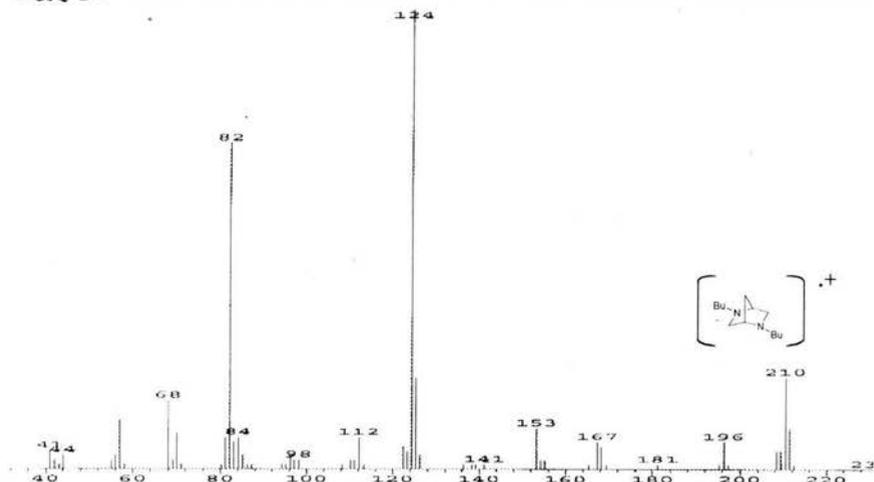
Espectro 10.6 Espectrometría de masas para el compuesto (1S,4S)-2,5-dibencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7b**).



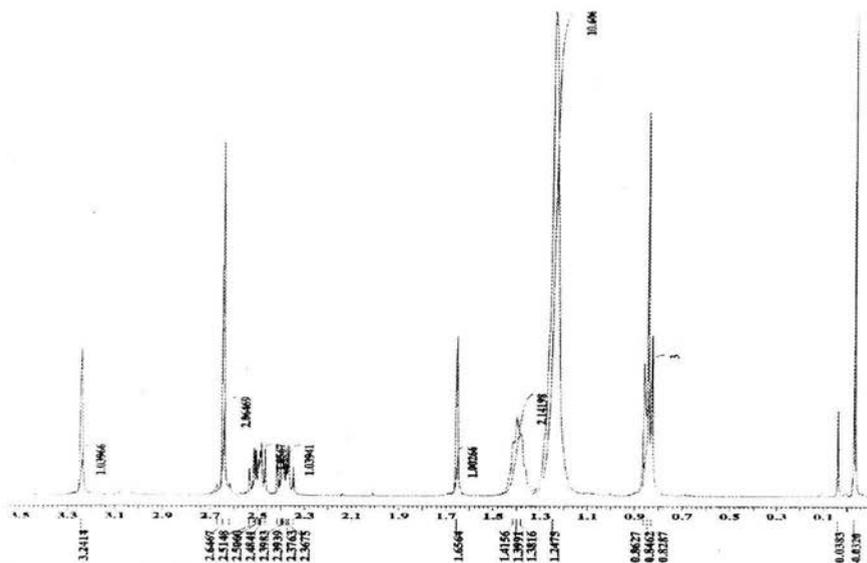
Espectro 10.7 RMN ^1H para el compuesto (1S,4S)-2,5-dibutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7c**).



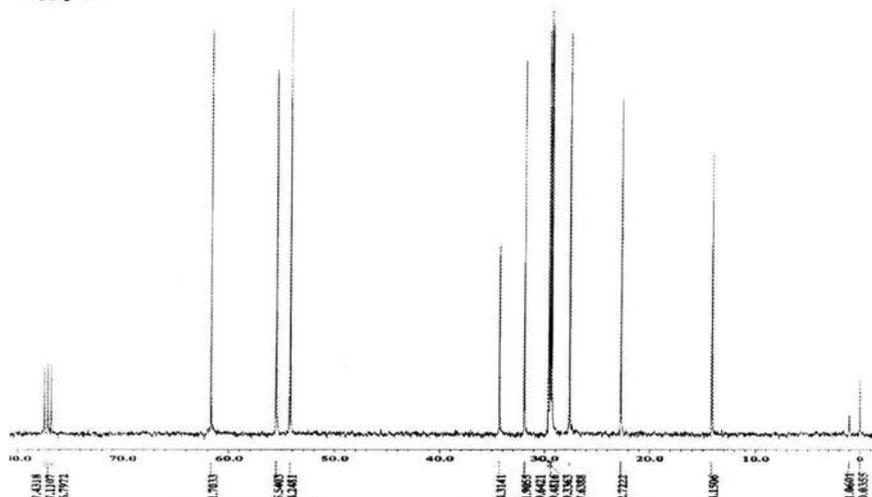
Espectro 10.8 RMN ^{13}C para el compuesto (1S,4S)-2,5-dibutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7c**).



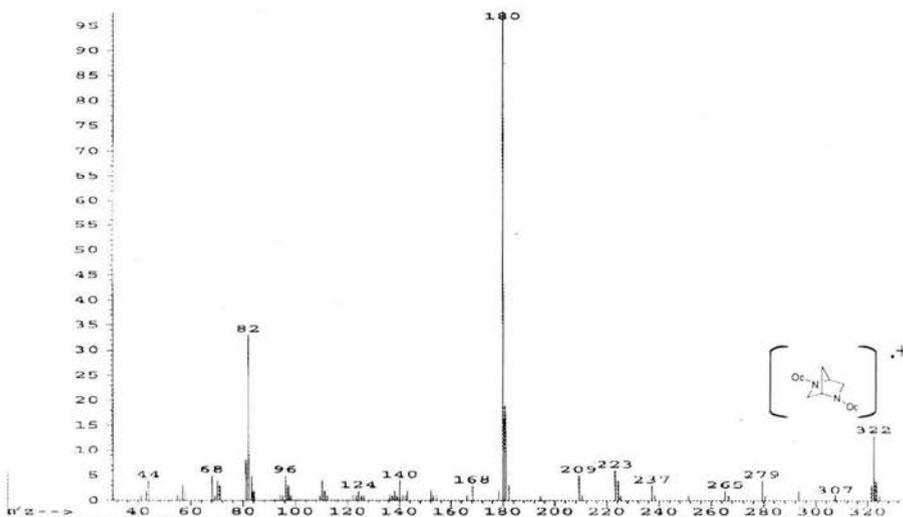
Espectro 10.9 Espectrometría de masas para el compuesto (1S,4S)-2,5-dibutil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7c**).



Espectro 10.10 RMN ^1H para el compuesto (1S,4S)-2,5-dioctil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**7d**)



Espectro 10.11 RMN ^{13}C para el compuesto (1S,4S)-2,5-dioctil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (7d).



Espectro 10.12 Espectrometría de masas para el compuesto (1S,4S)-2,5-dioctil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (7d).



11. REFERENCIAS

1. Pippel, D.; Weisenburger, N; Faibish, N. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4919.
2. Braish, J.; Fox, D. E., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1684.
3. Portuguese, P.; Mikhail, A. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1059.
4. Jordis, U.; Sauter, F.; Siddiqi, M. , *Synthesis*, **1990**, 925.
5. De Camp. W. H. *Chirality*, **1989** 1, 2
6. Mislow K., Siegel J. *J. Am. Chem. Soc.* , **1984**, 106, 3319
7. Cahn, R. S., Ingold, C. K., and Prelog, V., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5, 385.
8. Sheldon A. *Chirotechnology, Industrial synthesis of optically active compounds*, **1993**, 9,10.
9. Eliel E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Mc Graw-Hill, N. Y. **1962**, 71.
10. Mislow, K. *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, N. Y. **1965**, 75
11. Kagan. H. B., Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249
12. Juaristi E. *Stereochemistry and Conformational Analysis*. J. Wiley and Sons. N. Y. **1991**
13. Knowles : William S. ; Sabacky ; Milton J.; Vineyard; Billy D. US Patent 4,005,127 (**1977**). Monsanto.
14. Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen, Lewis N. Mander *Stereochemistry of organic compounds*. Wiley Interscience, **1994**, 5, 112.
15. Aitken RA and Kilenyi SN. *Asymmetric Synthesis*. Chapman & Hall. Great Britain, **1992** , 39.
16. Aitken RA and Kilenyi SN. *Asymmetric Synthesis*. Chapman & Hall. Great Britain, **1992**, 39-42, 73-77
17. Knowles W. S, Sabacky M. J. *J. Chem. Soc Chem Commun.* **1968**, 1445.
18. Koga, N., Obara, S., Kitaura K., Morokuma, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7109
19. Noyori, R., Takaya, T., *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345



20. Akutagawa, S. "Practical Asymmetric Syntheses of (-)-Mentol and Related Terpenoids" en *Organic*
21. Rossiter B. E. *Asymmetric Síntesis*, Vol 5, ed. Academic Ppress, Orlando **1985** Cp. 7
22. Sharpless, K. B. *Asymmetric Synthesis*, Vol 5, ed., Academic Ppress, Orlando, **1985**, Cp 8.
23. Cox P. J.; Simpkins N. S., *Tet. Asymm.* **1991**, 2, 1.
24. Tomioka K., *Synthesis* **1990**, 541.
25. Evans, D. A.; Jhonson, J. S. Springer "Comprehensive Asymmetric Catalysis". Berlin, 1999; Vol. III, Capitulo 33.1.
26. Lucet, D.; LeGall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 37, 2580.
27. a) Pippel, D.; Weisenburger, N. C.; Faibish, N. C. and Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 21,123; b) Deiters, A. and Hoppe, D., *J. Org. Chem.* **2001**, 66(8), 2842; c) Kimachi, T. and Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66(8), 2700; d) Lim, S. H.; Beak, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2657.
28. Jhonson, T.; Curtis, M; Beak, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2747.
29. Kozlowski, C; Schenkel, B.; Laurie, L. *Organic Letters.* **2000**, 7 (2), 875.
30. Hoppe D., Paetow, M.; Hintze, F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 395.
31. Ram, S., Ehrenkaufner, R. E. *Synthesis*, **1988**, 91.
32. Harmon, K., Harmon B. Ann, Thompson C. Brent, *J. Am. Chem Soc.*, **1967**, 89:20, 5311-12
33. Sabitha, G., Reddy, S., Abraham and Yadav J.S. *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 1569.
34. Closson, W. D. And Wriede, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88:7, 1582.
35. Abdel-Magid, A., Carson, G., Harris B., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862.
36. Olivares-Romero, J. L. *Tesis Profesional* **2003**, FES-Zaragoza, UNAM.; Melgar Roberto. Parte del proyecto de doctorado. CINVESTAV.