



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

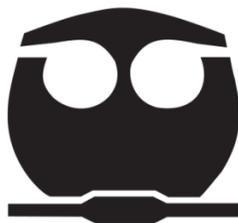
“Síntesis y Aplicación de Auxiliares Quirales
Acíclicos”

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA**

PRESENTA:

MONSERRAT HERENIA GARDUÑO CASTRO



MÉXICO, D.F.

AÑO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: **Profesor:** José Serafín Calderón Pardo
VOCAL: **Profesor:** María Alicia Hernández Campos
SECRETARIO: **Profesor:** Marcos Hernández Rodríguez
1er. SUPLENTE: **Profesor:** Arturo Navarro Ocaña
2º SUPLENTE: **Profesor:** Nayeli López Balbiaux

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio 1-2 del Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM, con el financiamiento de DGAPA-UNAM (PAPIIT IB201312)

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

SUSTENTANTE:

Montserrat Herenia Garduño Castro

DEDICATORIA

*A mis padres Silvia y Enrique,
por todo su amor y apoyo incondicional.*

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, por ser la persona que más admiro en la vida y por el amor infinito, paciencia y confianza que ha depositado en mí. Te amo.

A mi papá, por darme siempre los más sabios consejos y tener las palabras exactas. Te amo.

A mi hermano, por ser mi amigo y quererme tanto, y a mi abuelos por su inmenso cariño.

Al Dr. Marcos Hernández, porque además de ser un jefe excepcional también es un gran amigo. Gracias por brindarme su confianza, tiempo y conocimientos.

Al M. en C. Carlos Damián, por el apoyo y enseñanzas brindadas y por su asistencia técnica.

Al personal del Instituto de Química: Dra. María Isabel Chávez Uribe, Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Quím. María de los Ángeles Peña González, Dra. Beatriz Quiroz García, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, Dr. Francisco Javier Pérez Flores I.Q. Luis Velasco Ibarra, M. en C. Simón Hernández Ortega
Dr. Rubén Alfredo Toscano, por su asistencia técnica.

A los miembros del jurado: Maestra María Alicia Hernández Campos y Dr. José Serafín Calderón Pardo por sus aportaciones para la mejora de este trabajo.

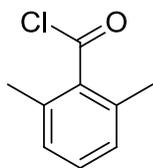
A mis compañeros de laboratorio: Elisa, Ivanhoe, Ricardo, Alejandro, Iván y Margarita, por los momentos agradables y por su amistad.

A mis amigos: Chío, Karina, Andrea, Monse, Karen, Shadani y Lupe porque compartimos momentos excepcionales a lo largo de la carrera. Y a Lil, porque aún recogemos los frutos de una larga amistad. Los llevo en mi corazón a todos.

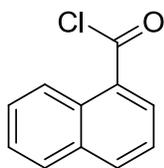
ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ar	Aromático
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
BuLi	Butil-Litio
BzCl	Cloruro de benzoílo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
δ	Desplazamiento químico
DMF	Dimetilformamida
e. e.	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectroscopía de masas de alta resolución
EM-IE	Espectroscopía de masas por impacto electrónico
Equiv.	Equivalentes
Exp.	Experimento
HMPA	Hexametilfosforamida
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KHMDS	Hexametildisilazida de Potasio
LiHMDS	Hexametildisilazida de Litio
NaHMDS	Hexametildisilazida de Sodio
NR	No hay Reacción
p.f.	Punto de fusión
PivCl	Cloruro de trimetilacetilo (cloruro de pivaloílo)
r. d.	Relación diastereomérica
Rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TA	Temperatura Ambiente
TEA	Trietilamina
Temp.	Temperatura
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

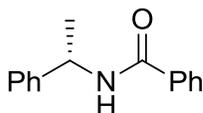
ÍNDICE DE COMPUESTOS



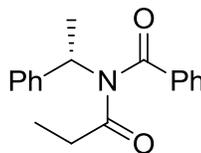
1



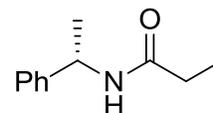
2



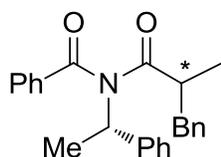
3



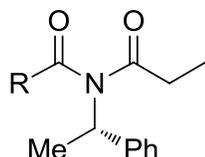
4



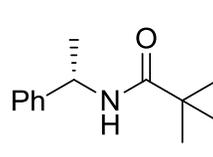
5



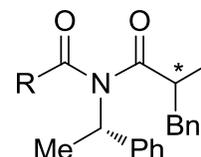
6



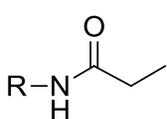
7, R= 1-Naft
8, R= 2,6(CH₃)C₆H₃



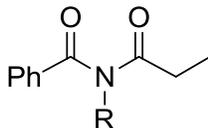
9



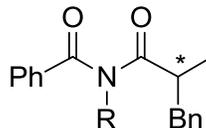
10, R= 1-Naft
11, R= 2,6(CH₃)C₆H₃



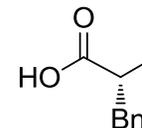
12-13



14-15

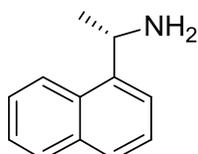
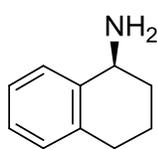


16-17



18

R-NH₂ =



NOMBRE DE LOS COMPUESTOS

- (1) Cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo
- (2) Cloruro de 1-naftoilo
- (3) (S)-*N*-(1-feniletil)benzamida
- (4) (S)-*N*-1(feniletil)-*N*-propionilbenzamida
- (5) (S)-*N*-(1-feniletil)propionamida
- (6) *N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((S)-1-feniletil)benzamida
- (7) (S)-*N*-(1-feniletil)-*N*-propionil-1-natamida
- (8) (S)-2,6-dimetil-*N*-(1-feniletil)-*N*-propionilbenzamida
- (9) (S)-*N*-(1-feniletil)pivalamida
- (10) *N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((S)-1-feniletil)-1-naftamida
- (11) 2,6-dimetil-*N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((S)-1-feniletil)benzamida
- (12) (S)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propionamida
- (13) (S)-*N*-(1-(Naftalen-1-il)etil)propionamida
- (14) (S)-*N*-propionil-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)benzamida
- (15) (S)-*N*-(1-(naftalen-1-il)etil)-*N*-propionilbenzamida
- (16) *N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida
- (17) *N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)benzamida
- (18) Ácido- (*R*)- 2-metil-3-fenilpropanóico

CONTENIDO

JURADO ASIGNADO.....	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	iv
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	v
NOMBRE DE LOS COMPUESTOS.....	vi
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Generalidades.....	1
1.2 Descriptores estereoquímicos.....	2
1.3 Importancia de la obtención de compuestos enantiopuros.....	3
1.4 Consideraciones energéticas.....	5
2. ANTECEDENTES.....	7
2.1 Obtención de compuestos enantiopuros.....	7
2.2 Auxiliares Quirales.....	7
2.3 Auxiliares quirales tipo Evans.....	10
2.3.1 Generalidades.....	10
2.3.2 Consideraciones para la formación del enolato.....	12
2.3.3 Aplicaciones.....	13
2.4 Liberación del auxiliar.....	18
2. OBJETIVOS.....	22
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
3.1 Obtención de cloruros de ácido.....	23
3.2 Síntesis de los auxiliares 3, 4 y 5.....	25
3.3 Alquilación de 4, 7, 8, 14 y 15.....	30
3.4 Optimización de la parte aquiral del auxiliar.....	32
3.5 Optimización de la parte quiral del auxiliar.....	34
4. CONCLUSIONES.....	44
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	45
5.1 Aspectos generales.....	45
5.2 Métodos de síntesis.....	46
6. BIBLIOGRAFÍA.....	62

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

En química, la estructura molecular puede ser descrita de acuerdo a 4 conceptos:¹

- *Constitución*: Se refiere a la clase y número de átomos que forman parte de una molécula.
- *Conectividad*: Describe la forma en que los átomos están unidos entre sí.
- *Configuración*: Es el arreglo en el espacio de los átomos en una molécula.
- *Conformación*: Orientación en el espacio de una molécula debida a giros alrededor de enlaces sencillos.

Los isómeros son compuestos que tienen las mismas cantidades y clases de átomos, pero difieren en la manera en que éstos se unen entre sí. Por ejemplo, el etanol y el éter metílico muestran la misma constitución pero diferente conectividad, teniendo como consecuencia que tengan propiedades físicas y químicas diferentes. A este tipo de compuestos se les conoce como isómeros constitucionales

A diferencia de los isómeros constitucionales, los dos 1,2-dimetilciclopropanos poseen la misma constitución y conectividad, pero difieren en la orientación de sus átomos en el espacio. A este tipo de isómeros se les conoce como estereoisómeros. Los 1,2-dimetilciclopropanos son clases especiales de estereoisómeros, llamados isómeros *cis-trans* existentes tanto en alquenos como en cicloalcanos (Fig. 1).

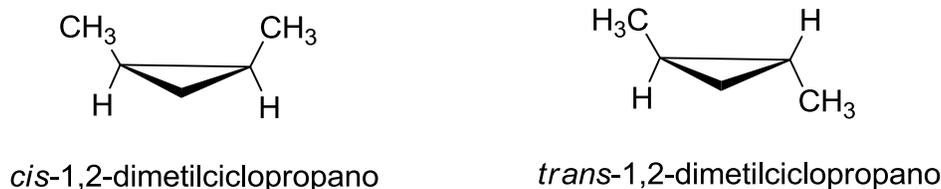


Figura 1. Ejemplo de isómeros *cis-trans*.

Existe también otro tipo de estereoisómeros que ocurre en moléculas con mismas propiedades químicas y físicas con la excepción de la actividad óptica (dirección en la que hacen girar el plano de la luz polarizada), a éstos se les llama enantiómeros, los cuales son imágenes especulares no superponibles. Un ejemplo es el ácido láctico (2-hidroxiopropanóico), el cual posee un centro estereogénico debido a un carbono sp^3 con 4 ligandos diferentes, teniendo como consecuencia que su imagen especular no sea superponible (Fig. 2).

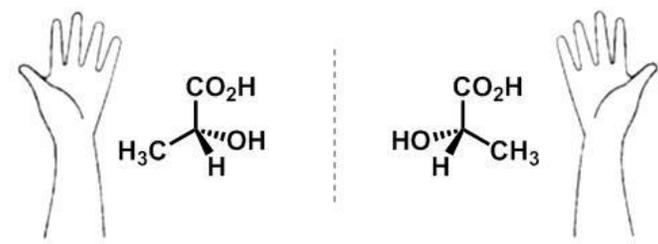


Figura 2. Ácido láctico (2-hidroxiopropanóico).

1.2 Descriptores estereoquímicos

El uso de descriptores estereoquímicos facilita el señalamiento de la configuración molecular. Se explicarán los descriptores que a lo largo de este trabajo se van a mencionar.

En un átomo estereogénico C_{abcd} se emplea el sistema de nomenclatura *R* y *S* y se asigna una prioridad a cada uno de los cuatro sustituyentes en torno al átomo estereogénico de acuerdo a las reglas de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog

(número atómico como primer criterio). La molécula se observa desde el lado opuesto al grupo de menor prioridad, estableciendo la dirección en la cual se pasa del grupo de mayor prioridad, al segundo y al de menor prioridad. Si dicha dirección es en el sentido de las manecillas del reloj, tal secuencia (configuración) es *R* (del latín: *rectus* = derecha). Si es en el sentido contrario, tal configuración es *S* (del latín: *sinister* = izquierda).

Los descriptores (*Re*) y (*Si*) se utilizan para designar la configuración de caras heterotópicas. El procedimiento de asignación se basa también en las reglas de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog, conservando las 2 primeras letras de las palabras *rectus* y *sinister*.

Los descriptores *syn* y *anti* indican que los ligandos ó reactivos se orientan ya sea del mismo lado (*syn*) ó de lados opuestos (*anti*) a un plano ó elemento de referencia en la molécula ó sustrato.

1.3 Importancia de la obtención de compuestos enantiopuros

La vida en la tierra está basada en L-aminoácidos y D-azúcares creando receptores quirales que discernen entre uno y otro enantiómero. Aunque los distintos enantiómeros de una molécula quiral tienen las mismas propiedades físicas, suelen tener propiedades biológicas diferentes, de tal manera que sólo tiene actividad biológica el isómero que se acopla perfectamente con el receptor, como una mano con un guante. En la naturaleza encontramos numerosos ejemplos que corroboran este hecho, mostrando diferentes propiedades organolépticas y farmacológicas (Fig. 3).

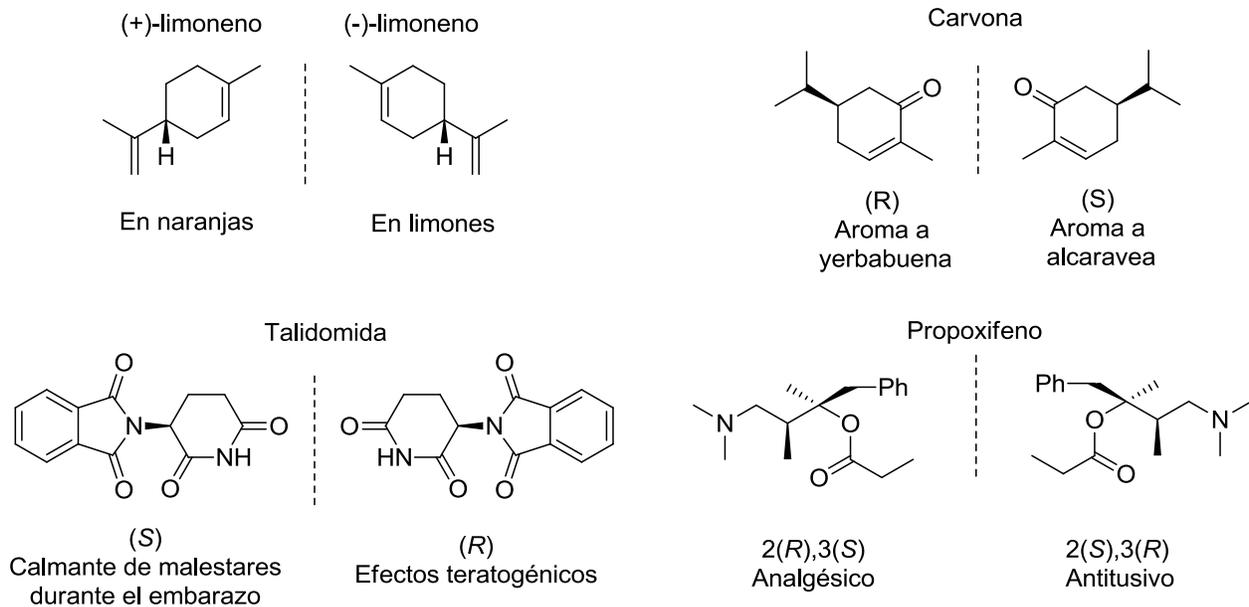


Figura 3. Ejemplos de las propiedades organolépticas y propiedades farmacológicas de algunos enantiómeros.

Debido a sus propiedades particulares, los compuestos que poseen centros estereogénicos tienen múltiples aplicaciones en ciencia y en tecnología, que van desde la obtención de fármacos y la preparación de nuevos materiales, hasta su aplicación en catálisis asimétrica.

La existencia de estereoespecificidad en la unión fármaco-receptor y en la mayor parte de los procesos enzimáticos ha llevado a introducir los términos de "eutómero" y "distómero", el primero de los cuales designa al enantiómero más activo debido a una interacción complementaria con el receptor, y el segundo al que ha mostrado menos actividad biológica pues es inactivo porque hay nula interacción con el receptor (Fig. 4).²

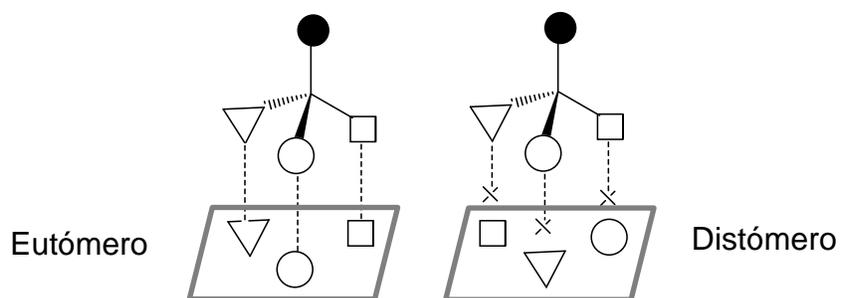


Figura 4. Modelo de los 3 puntos de contacto.

De lo anterior, podemos entender que es de suma importancia la preparación de compuestos enantioméricamente puros. Por lo que una de las áreas de la química con mayor actividad en los últimos años es la de la síntesis asimétrica, metodología que permite el acceso a fármacos, aditivos alimenticios, etc. en su configuración activa.

1.4 Consideraciones energéticas

La definición de síntesis asimétrica fue propuesta en 1971 por Morrison y Mosher³, quienes indican:

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

En ausencia de un componente quiral en la reacción, un sustrato proquiral tiene la misma proporción de enantiómeros del producto debido a que los estados de transición involucrados son isoenergéticos, y por lo tanto la velocidad de formación del isómero (*R*) es igual a la velocidad de formación del enantiómero (*S*) (Fig. 5).

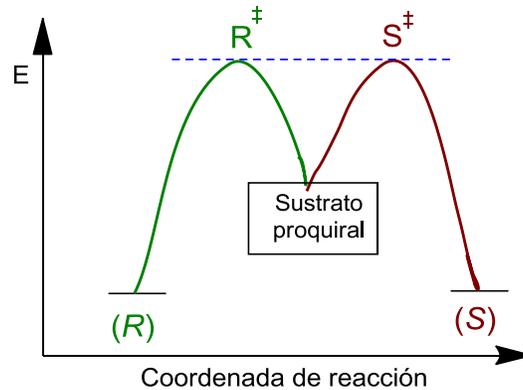


Figura 5. Diagrama de energía para un sustrato proquiral en una reacción.

Para lograr la síntesis de compuestos enantiopuros es necesario que los estados de transición no sean isoenergéticos por lo que es necesario introducir un componente quiral en el estado de transición generando estados de transición diastereoisoméricos que son diferentes en contenido energético y por consecuencia los dos productos se forman a velocidades distintas.

Para el caso de la figura 6a se emplea un catalizador quiral (C^*) generando enantiómeros como productos. En el caso de la figura 6b se utiliza un componente quiral unido covalentemente con la parte proquiral (C^*) generando diastereómeros como productos. Dependiendo de la diferencia en energías de activación ($\Delta\Delta G^\ddagger$) será qué tan estereoselectiva es la reacción.

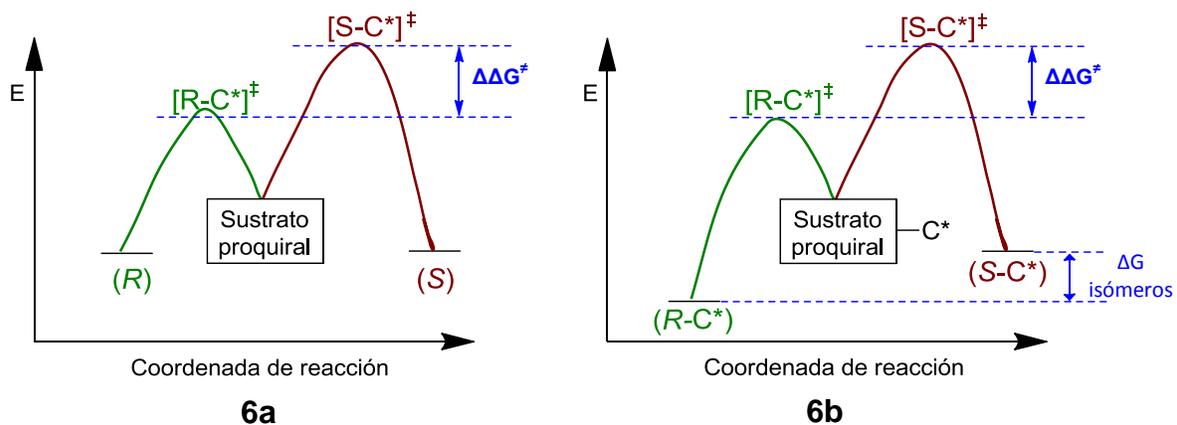


Figura 6. Diagrama de energía de un sustrato proquiral donde se generan 6a: enantiómeros, 6b: diastereoisómeros.

2. ANTECEDENTES

2.1 Obtención de compuestos enantiopuros

Actualmente se conocen varios métodos para la obtención de productos con alta pureza enantiomérica y éstos se dividen en seis categorías:¹ resolución de racematos, síntesis utilizando “*acervo de quiralidad*” (*chiral pool*), síntesis asimétrica mediante auxiliares quirales, reactivos quirales y catalizadores quirales, y biotransformación.

El método en el que se centra este trabajo es en el uso de auxiliares quirales, los cuales se incorporan a un sustrato proquiral. Al término de la reacción el auxiliar quiral se debe quitar sin alterar la configuración del nuevo centro de quiralidad generado.

Es de esperarse que en un futuro cercano se hayan ya desarrollado métodos prácticos para la preparación de cualquier tipo de compuestos quirales. Mas aún, se contará con variantes catalíticas, utilizadas a gran escala en la industria química, asimismo, se conocerá con más detalle el mecanismo y la naturaleza de las interacciones moleculares que dan lugar a la estereoselectividad de dichas reacciones.⁴

2.2 Auxiliares Quirales

La creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros ha conducido a una gran cantidad de métodos para la síntesis asimétrica. Aunque la catálisis asimétrica y los métodos biocatalíticos tienen una economía atómica mayor, los auxiliares quirales siguen siendo los “caballos de batalla”. El uso de auxiliares quirales en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros ha encontrado una amplia aplicación para una variedad de reacciones en las últimos tres décadas y a pesar del extenso desarrollo en esta área por parte de muchos

grupos de investigación, académicos e industriales, las nuevas reacciones controladas por auxiliares quirales continúan evolucionando.

Los auxiliares quirales (X_c) son compuestos enantioméricamente puros que están unidos a un sustrato e influyen en la estereoquímica de la reacción en curso,⁵ necesitan de un grupo funcional específico en el sustrato para poder unirse a él. El auxiliar es introducido antes de la reacción estereoselectiva y es removido después de ella (Fig. 7), para lo cual se requieren de pasos sintéticos adicionales; esto, aunado a las cantidades estequiométricas que se necesitan del X_c , hace que esta metodología sea poco atractiva. Sin embargo, para muchos casos no existe un procedimiento catalítico enantioselectivo y el uso de los auxiliares quirales son el único método estereoselectivo disponible; además, el gran conocimiento que se tiene de ellos hace que esta metodología sea de alta predictibilidad y confianza, más aún, como se generan diastereómeros permiten el enriquecimiento de ellos con mayor facilidad.

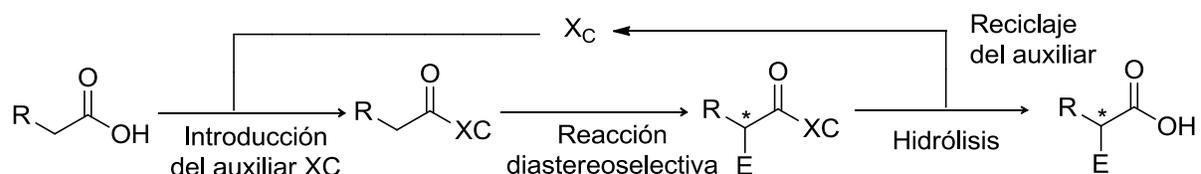


Figura 7. Síntesis diastereoselectiva empleando auxiliares quirales.

La mayoría de los auxiliares quirales se derivan de compuestos quirales encontrados en la naturaleza, de bajo costo, la mayoría de las reacciones diastereoselectivas proceden con altos niveles de diastereoselectividad. Existe un gran número de auxiliares que han sido desarrollados en los últimos años y algunos de los más eficientes se muestran en la figura 8.

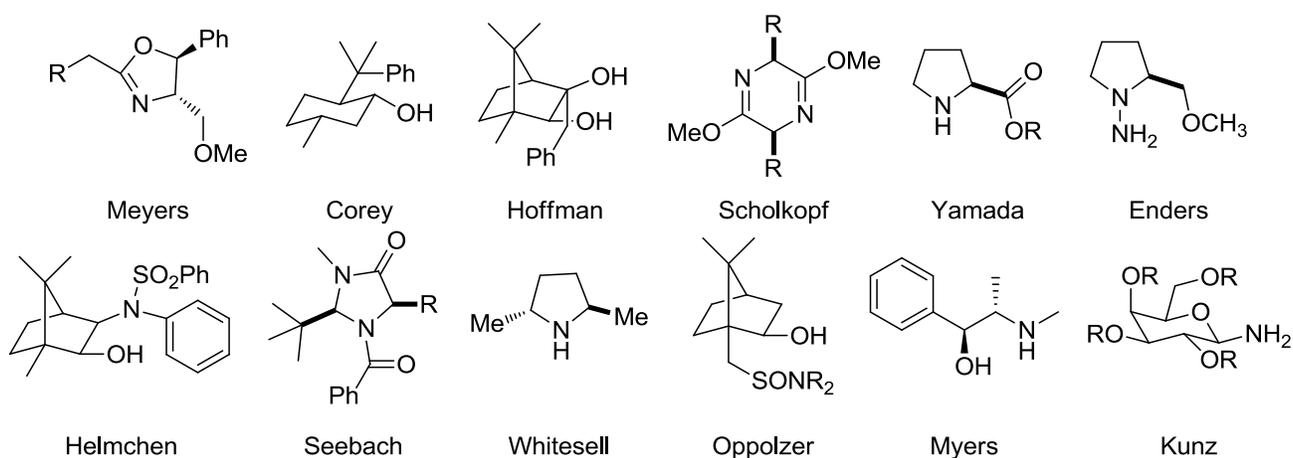


Figura 8. Algunos de los auxiliares quirales más recientes.

Las reacciones controladas por auxiliares quirales más comunes son alquilaciones, condensaciones aldólicas y la reacción de cicloadición de Diels-Alder.

Un auxiliar quiral ideal debe de cumplir con varios criterios de acuerdo al ciclo general de una reacción enantioselectiva⁶ (Fig. 7):

- Debe ser barato y debe permitir la disponibilidad de ambos enantiómeros.
- La unión del sustrato con el auxiliar debe proceder con altos rendimientos por métodos sencillos y aplicables a una amplia variedad de sustratos.
- Deben existir muchos tipos de reacciones diferentes que se lleven a cabo con los derivados.
- El auxiliar debe ser estable bajo las condiciones en las que se lleve a cabo la reacción diastereoselectiva y debe existir un alto grado de diastereoselectividad.

- Los derivados del auxiliar quiral deben ser preferentemente cristalinos, permitiendo una fácil purificación por cristalización.
- La hidrólisis del auxiliar debe ser posible bajo condiciones suaves, con altos rendimientos.
- El auxiliar no debe ser destruido bajo las condiciones de hidrólisis, permitiendo su reciclaje (al menos en procesos a gran escala).
- El asilamiento del producto enantioméricamente puro y la recuperación del auxiliar debe ser posible empleando métodos sencillos.

2.3. Auxiliares quirales tipo Evans

2.3.1 Generalidades

Las oxazolidin-2-onas se emplearon como auxiliares quirales por primera vez por Evans *et al.* en 1981⁷ y han tenido extensas aplicaciones, además se han llevado a cabo gran cantidad de modificaciones a estos auxiliares.

Las oxazolidinonas (más comúnmente conocidas como *auxiliares quirales de Evans*) se encuentran formadas por un carbamato cíclico con uno o dos estereocentros. Los auxiliares más empleados son los monosustituídos (**A**) y sus enantiómeros, también se han desarrollado con dos estereocentros (**B-E**), derivados de productos naturales como alcanfor y carbohidratos y finalmente, los SuperQuats con un estereocentro y un carbono cuaternario en alfa son los más recientes (Fig. 9).

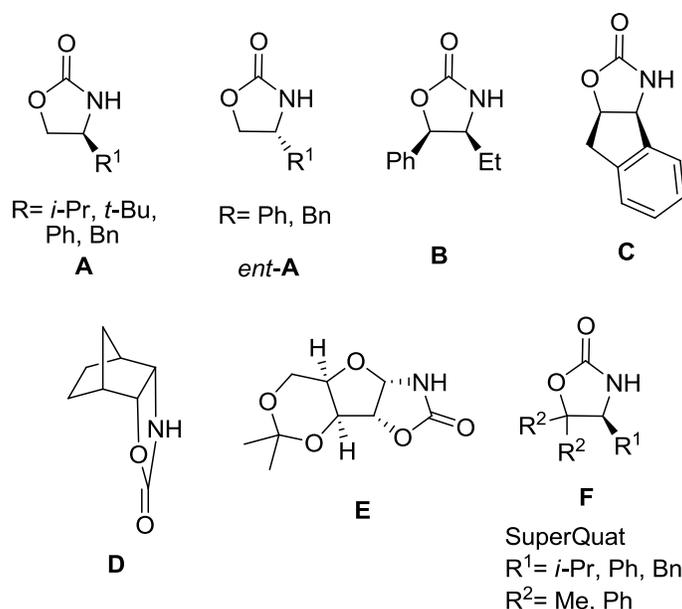


Figura 9. Auxiliares derivados de las oxazolidinonas de Evans.

El auxiliar quiral se une al sustrato proquiral mediante un enlace sencillo, el cual si tuviera giro libre no ejercería ningún estereocontrol en la reacción; sin embargo, esto normalmente no ocurre ya que existen dos mecanismos para que exista sólo un conformero más estable, éstos son la quelatación y la minimización del momento dipolo (Fig. 10) que conducen a conformaciones preferentes en las que el sustituyente R¹ bloquea eficientemente una de las caras diastereotópicas de la molécula.

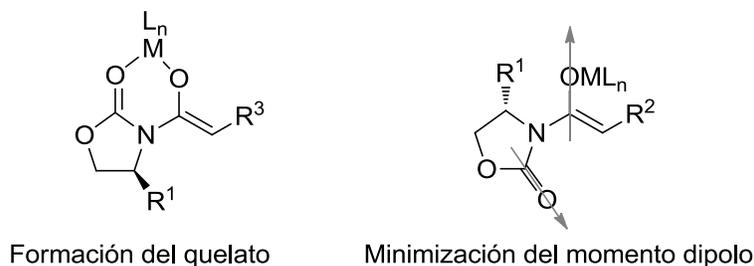


Figura 10. Mecanismos para la existencia de un solo conformero.

2.3.2 Consideraciones para la formación del enolato

Una de los ejemplos más empleados en síntesis asimétrica es la reacción de enolatos quirales con electrófilos para formar nuevos enlaces, permitiendo la introducción de distintos grupos funcionales a la vez que se generan nuevos estereocentros. Para que esta metodología pueda ser aplicada con éxito, durante la reacción se debe favorecer el ataque del electrófilo de manera preferente por una de las dos caras proquirales del enolato. El primer factor determinante es que el auxiliar debe ser capaz de lograr una estereoselectividad en el proceso de enolización, en los auxiliares de Evans.

Para el enolato *E* el metilo tiene interacción estérica con los ligandos del nitrógeno, mientras que para los enolatos *Z* (Fig. 11) es hidrógeno y por ello se prefieren. Estos elementos tienen un papel importante previniendo la desprotonación del producto que conllevaría a la eventual epimerización del nuevo estereocentro.⁸

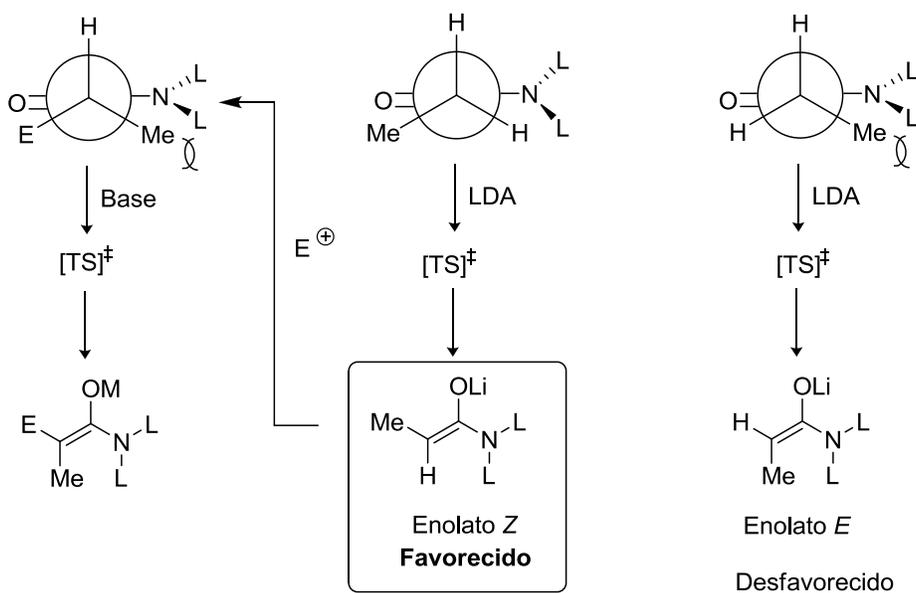


Figura 11. Elementos de control para la formación de enolatos *Z*.

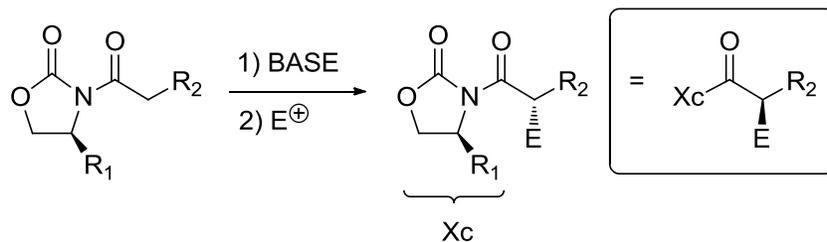
En general, los aspectos más importantes que deben abordarse en el desarrollo de transformaciones diastereoselectivas con enolatos unidos a auxiliares quirales son tres:⁹

- Seguimiento de una fácil introducción del auxiliar quiral, éste debe proporcionar una alta predisposición a un proceso de enolización altamente selectivo.
- Debe proporcionar una alta selectividad por una cara diastereotópica del enolato formado.
- Su hidrólisis no debe ser destructiva y debe ocurrir sin racemización de los productos deseados.

2.3.3 Aplicaciones

Las alquilaciones, condensaciones aldólicas y reacciones pericíclicas son las más empleadas para este tipo de auxiliares quirales, pero además de éstas también se han probado sobre otro tipo de reacciones tales como la adición conjugada, hidroxilación, aminación y halogenación, como se muestra en la Tabla 1¹⁰ donde podemos observar que los rendimientos de las mismas son altos ya que todos se encuentran por encima del 70%, esto quiere decir que la metodología empleada es muy buena, así como el porcentaje de diastereoselectividad, el cual no es menor al 90% en ninguna de las reacciones, lo cual nos indica que hay una conversión casi completa a un solo estereoisómero.

Una estrategia muy exitosa con los auxiliares de Evans consiste en formar el enolato y hacerlo reaccionar con electrófilos. El ejemplo más sencillo es la alquilación, en la cual un halogenuro de alquilo sirve como electrófilo. Sin embargo, se han probado muchos electrófilos con resultados muy buenos para formar enlaces C-C ó C-heteroátomo (Tabla 1).

Tabla 1. Electr6filos probados en diferentes reacciones empleando los auxiliares de Evans

Reacci3n	E^{\oplus}	Prod.	Rend. (%)	ds (%)
Alquilaci3n	$R-X$		70-90	94-98
Adici3n Conjugada	 EWG=COEt, CO ₂ Me, CN TiCl ₄ , NR ₃		70 - 93	95
Hidroxi1aci3n			83-94	94
Aminaci3n	BocN=NBoc		91-96	97
			74-91	91-99
Halogenaci3n	1) Bu ₂ BOTf, DIPEA 2) NBS		80-98	94
			80-88	93-98

Otra reacción donde se muestra la versatilidad de los auxiliares quirales de Evans es la condensación aldólica (Figura 12). Bajo las condiciones adecuadas y con los reactivos específicos se pueden obtener los cuatro estereoisómeros posibles. Los enolatos *Z* de boro de acil-oxazolidinonas con un aldehído generan altas selectividades en la formación del producto *syn* (aldol "Evans *syn*"). En otros casos, el uso de un ácido de Lewis grande conduce a la formación del producto *anti*¹¹. Para formar los aldoles no Evans se emplean metales capaces de tener 6 ligandos en su esfera de coordinación como titanio o magnesio.

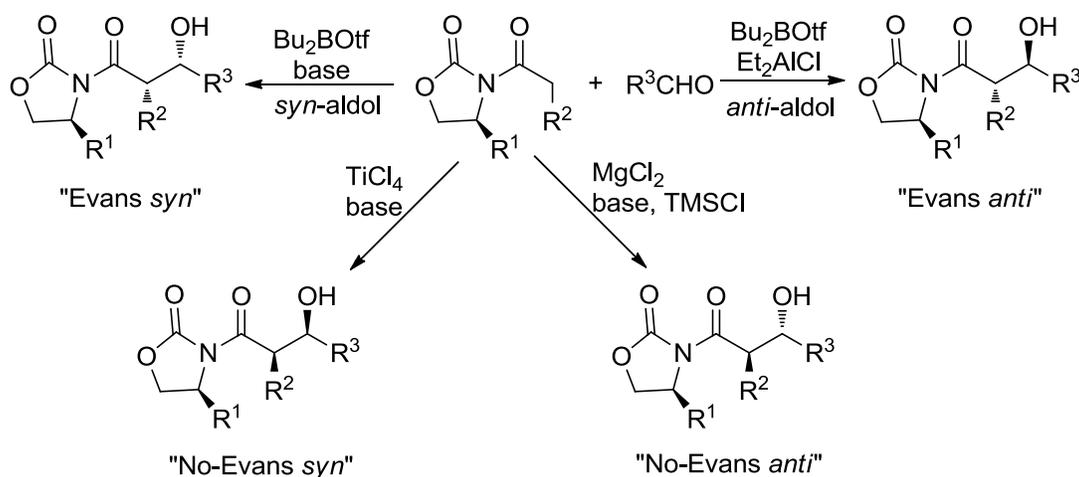


Figura 12. Diferentes condiciones en las que se pueden obtener los 4 estereoisómeros en la condensación aldólica utilizando los auxiliares de Evans.

De esta manera, con el mismo auxiliar, escogiendo condiciones de reacción adecuadas se puede acceder a cualquiera de los cuatro aldoles estereoisoméricos. Estas condiciones estereodivergentes son una de las razones por las cuales el uso de los auxiliares de Evans es tan exitoso.

Estos auxiliares han sido muy empleados en la construcción estereoselectiva de numerosos "bloques de construcción", así como en productos naturales, antibióticos e importantes compuestos medicinales.⁸

La significativa rentabilidad y fácil escalamiento de las reacciones mencionadas anteriormente hacen de ellas valiosas metodologías para la preparación de compuestos biológicos importantes, un ejemplo de ello es la síntesis de la 6'-*epi*-estreptofenazina G,¹² producto natural antibacterial. Su síntesis asimétrica total (Fig. 13) se llevó a cabo mediante reacciones de condensación aldólica y alquilación asimétrica usando como elemento fundamental la (*S*)-4-benciloxazolidin-2-ona.

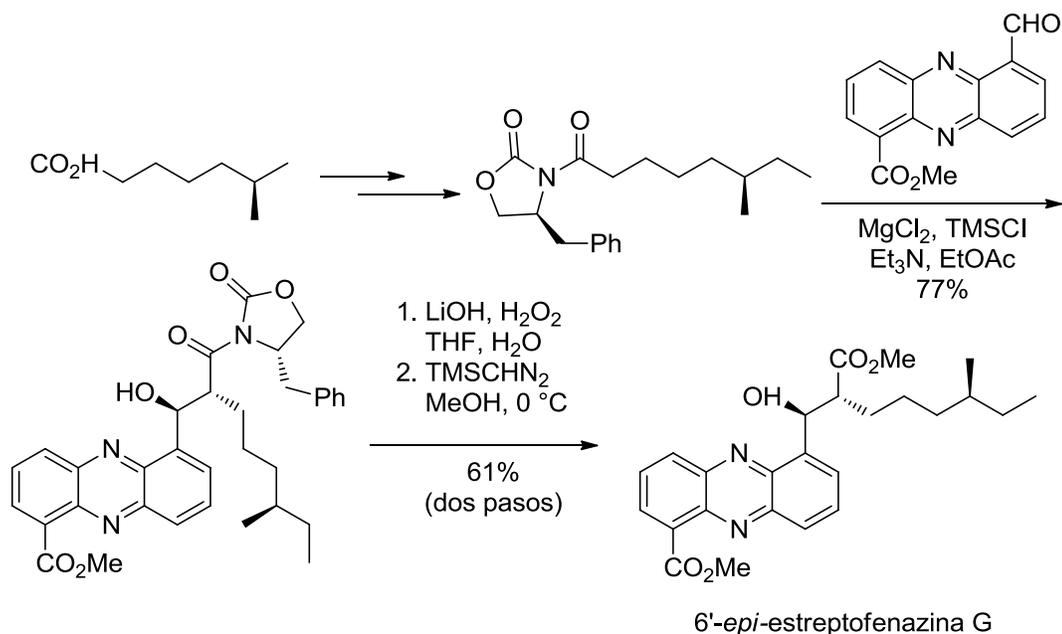


Figura 13. Síntesis de la 6'-*epi*-estreptofenazina utilizando una oxazolidinona como elemento fundamental.

Otro ejemplo reciente es la reacción de Nazarov (Fig. 14).¹³ Las oxazolidinonas hacen posible la ciclización de sustratos convencionalmente resistentes bajo condiciones suaves. Estos auxiliares ejercen control regio- y torcuoselectividad en la reacción convencional dando ciclopentanonas, así como en la reacción “interrumpida” dando productos más sustituidos con múltiples estereocentros.

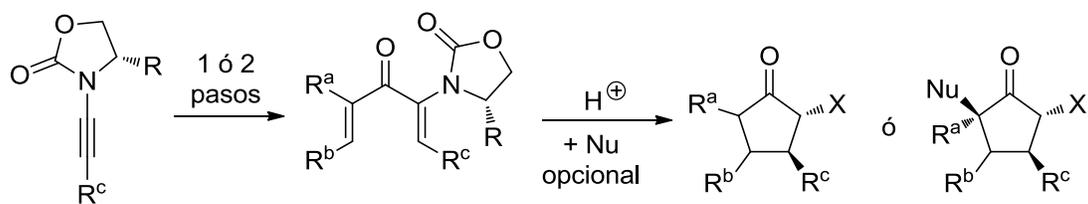


Figura 14. Reacción de Nazarov donde las oxazolidinonas dan control regio- y torcuoselectividad.

Un último ejemplo representativo que muestra los alcances futuros de estos auxiliares es la reciente reacción “one pot” hecha por Barluenga y colaboradores partiendo de tres materias primas simples: un complejo de carbeno, un enolato de imida y reactivos organomagnesianos propargílicos. Este proceso provee de un acceso eficiente y diastereoselectivo a 4-hidroxi-2-ciclohexenonas altamente funcionalizadas que muestran patrones de sustitución sin precedentes, inaccesibles mediante otras aproximaciones. Ambos enantiómeros de estos productos se pueden obtener empleando oxazolidinonas enantioméricas y es una estrategia que implica la generación estereoselectiva de centros estereogénicos cuaternarios. La reducción diastereoselectiva del grupo carbonilo de las 4-hidroxi-2-ciclohexenonas conlleva a la potencial aplicación sintética de estos útiles bloques de construcción quirales. (Fig. 15).¹⁴

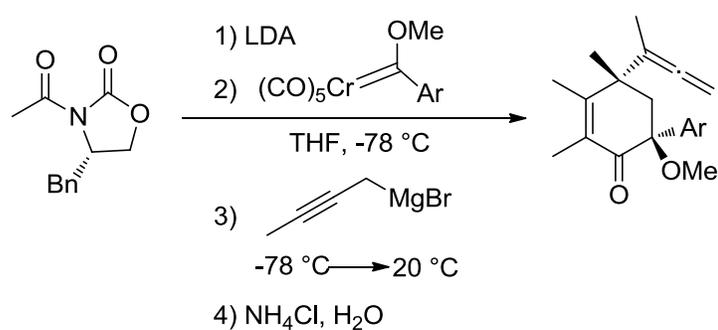


Figura 15. Reacción “one pot” empleando *N*-acetil-2-oxazolidinonas para la formación de centros estereogénicos cuaternarios.

2.4 Liberación del auxiliar

Después de la reacción estereoselectiva se lleva a cabo la liberación del auxiliar.¹⁵

Si no se desea que la oxazolidinona se escinda se puede utilizar hidroperóxido de litio en lugar de hidróxido (**G**). La regioselectividad de la ruptura exocíclica se observa en todas las oxazolidinonas derivadas de carboximidas, incluso con grupos R¹ voluminosos. Por otro lado, si el producto deseado es un éster, la ruptura puede llevarse a cabo empleando alcóxidos de litio (**K**), mientras que los tioésteres pueden obtenerse mediante tioalcóxidos de litio (**I**). Se puede tener acceso a alcoholes cuando se emplea borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio (**H**). Los aldehídos y las cetonas no se pueden obtener directamente desde las *N*-aciloxazolidinonas, pero con la amida de aluminio derivada del trimetilaluminio y del clorhidrato de *N*-*O*-dimetoxihidroxilamina se obtienen las *N*-metoxi y *N*-metil amidas, las cuales serán precursoras de los respectivos aldehídos y cetonas (**M**). El aldehído puede estar disponible por medio del tratamiento del tioéster con trietilsilano (**J**). Las amidas se pueden obtener por medio de una aminólisis catalizada con metales del grupo IV o transaminación, en presencia de un catalizador de aluminio, se pueden utilizar también nucleófilos de hidrazida para lograr la transformación (**L**) (Fig. 16).

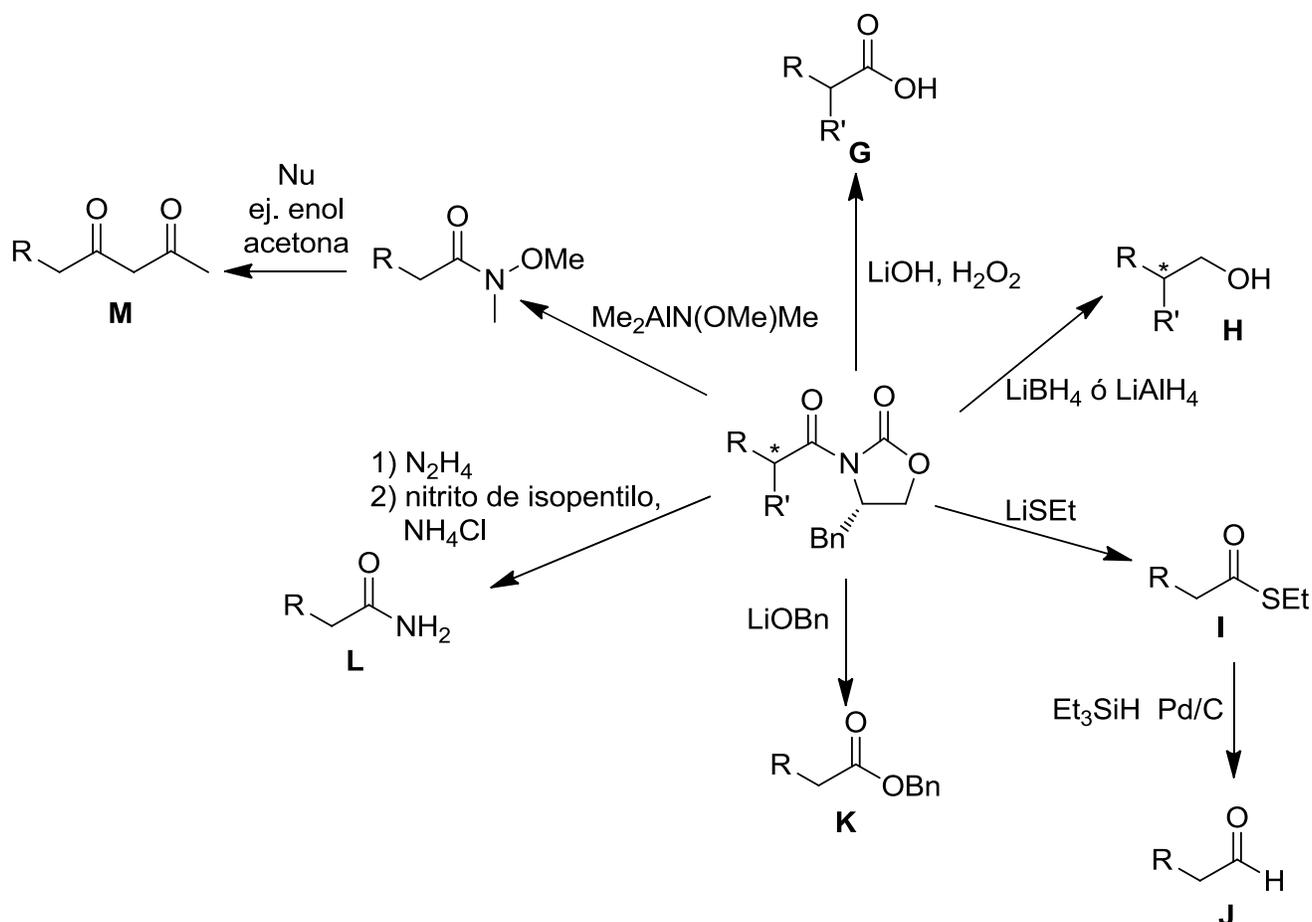


Figura 16. Vías para la liberación del auxiliar quiral.

Dada la información anterior podemos darnos cuenta de la extensa versatilidad de las oxazolidinonas de Evans para la obtención de compuestos enantiopuros.

Durante mucho tiempo se ha pensado que no es posible tener auxiliares acíclicos porque son conformacionalmente muy flexibles. Sin embargo, con los antecedentes y conocimientos que se tienen de conformaciones en moléculas acíclicas se plantea un auxiliar quiral acíclico formado por una amida (Fig. 17). Este auxiliar está diseñado para que fácilmente se pueda variar la estructura del mismo ya que la parte no quiral deriva de ácidos carboxílicos y la parte quiral de

una amina primaria comercialmente disponible. El reto del auxiliar radica en poder generar estructuras “rígidas” en los estados de transición diastereoisoméricos. Para ello la amida juega un papel preponderante en la restricción conformacional del auxiliar por efecto quelato y creando un efecto de tensión alílica 1,3 para restringir la rotación del enlace R*-N.

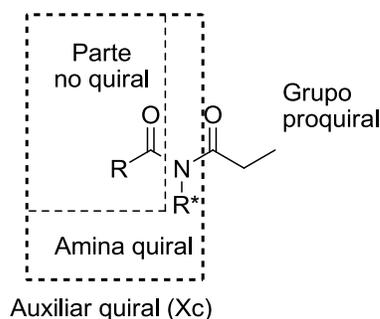


Figura 17. Modelo de auxiliar quiral acíclico propuesto.

Este efecto se presenta en el carbono alílico de una molécula en el cual la conformación con el sustituyente más pequeño (generalmente hidrógeno) adopta una conformación *syn*-periplanar respecto al doble enlace. Esto se debe a que el otro conformero posible en el cual se encuentra *anti*-periplanar tiene una interacción repulsiva con el sustituyente *cis* del doble enlace.¹⁶

En particular, en el caso del *Z*-4-metil-2-penteno la conformación *anti* se encuentra desfavorecida por 3.4 kcal/mol (Fig. 18a) y en el caso que el enlace C-metilo adopte una conformación *syn* respecto al doble enlace, éste es 4.9 kcal/mol, todavía mas alto en energía.¹⁷ Por otro lado, enlaces parcialmente dobles también tienen este efecto, como se muestra en la figura 18b en donde la amida en conformación *Z* y fragmento feniletilo adopta una conformación *syn* y en el caso de una amida *E* esta preferencia es todavía mayor (Fig. 18c).¹⁸

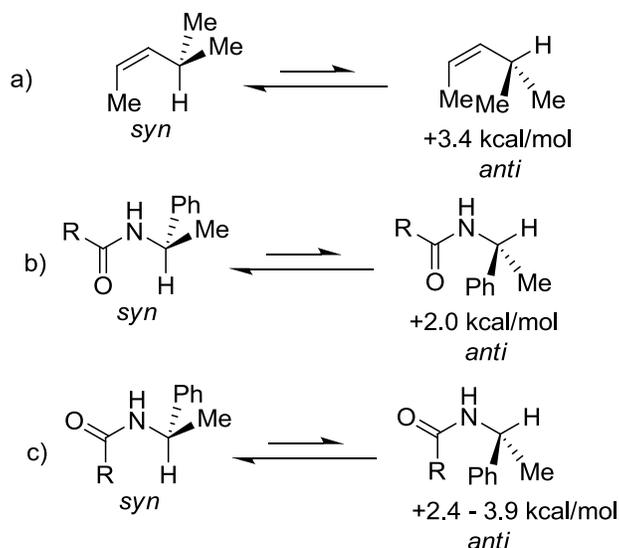


Figura 18. Efecto de tensión alílica 1,3.

En este trabajo se plantea la síntesis de nuevos auxiliares quirales acíclicos formados por amidas con fragmento ariletilo (o alquilarilo), de esta manera se tienen varias ventajas: (1) la rotación de la parte acíclica está restringida por el efecto de tensión alílica 1,3 (menos libertad conformacional se convierte en mayor selectividad), (2) el auxiliar es modular, lo cual significa que se puede cambiar la parte no quiral de la amida y generar muchos auxiliares con diversas estructuras, igualmente, se puede modificar la parte quiral de manera sencilla, (3) al provenir de aminas quirales económicas, significa que en un solo paso se obtiene el auxiliar y el proceso es económicamente más accesible que los auxiliares quirales existentes.

En un principio, tienen la misma versatilidad para aplicarse en diferentes reacciones como las oxazolidinonas de Evans, por ello se ha escogido la reacción de alquilación para evaluar su efectividad.

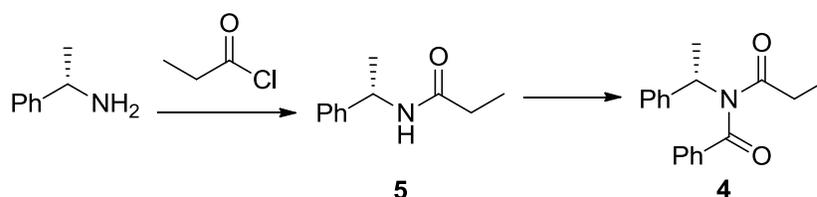
2. OBJETIVOS

Objetivo General

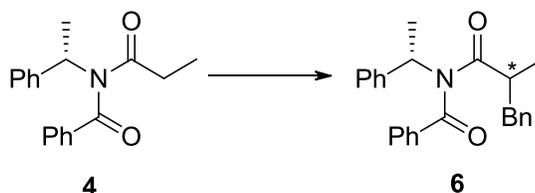
- Desarrollar una metodología mediante auxiliares quirales acíclicos modulares para reacciones de alquilación altamente diastereoselectivas.

Objetivos Específicos

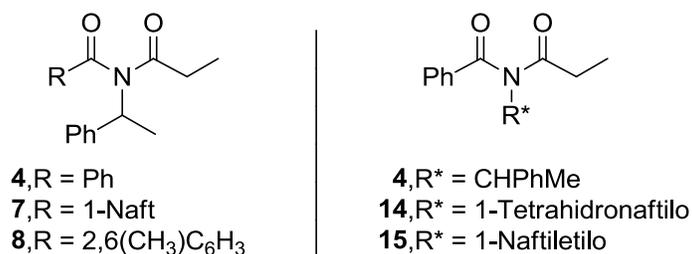
- Desarrollar una metodología eficiente para sintetizar los auxiliares quirales acíclicos.



- Estudiar las variables responsables de la diastereoselectividad en la reacción de alquilación.



- Evaluar los módulos del auxiliar tanto de la parte no quiral así como la parte quiral.



3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estrategia de síntesis que se planteó para evaluar a los auxiliares acíclicos consistió en: formar una imida sobre la cual se pueda llevar a cabo la alquilación diastereoselectiva. Para obtener esta imida, simplemente se requiere de una doble acilación de una amina quiral ($R^*-\text{NH}_2$), primero con la parte no quiral del auxiliar (R) y posteriormente con la parte proquiral (Fig. 19).

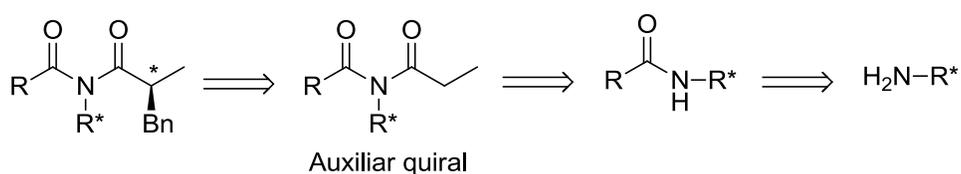


Figura 19. Estrategia de síntesis de los auxiliares quirales.

Como primera aproximación se decidió que el fragmento quiral, R^* , fuera 1-feniletilo y el fragmento no quiral, R, fenilo.

3.1 Obtención de cloruros de ácido

Algunos cloruros de ácido no están comercialmente disponibles, por lo que las primeras reacciones que se llevaron a cabo corresponden a la síntesis de ellos, compuestos que más adelante se utilizarían para la obtención de imidas.

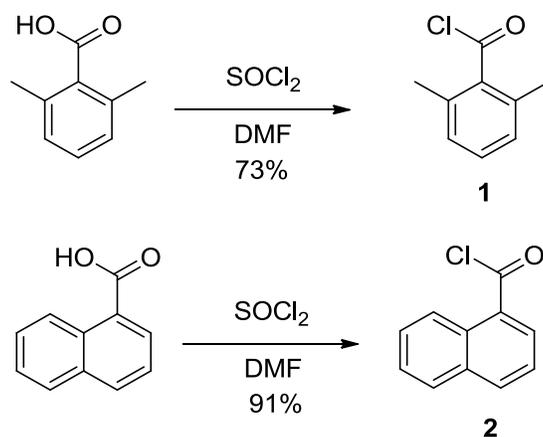


Figura 20. Obtención del cloruro de 2,6-dimetilbenzoílo y del cloruro de 1-naftoílo.

Los cloruros de ácido se obtuvieron mediante la reacción entre cloruro de tionilo y los ácidos carboxílicos correspondientes, en este caso, el ácido 2,6-dimetilbenzóico y el ácido 1-naftóico (Fig. 20). La reacción se efectúa formando un clorosulfito intermediario, que reemplaza al $-\text{OH}$ del ácido con un mejor grupo saliente; luego el acilo reacciona con un ión cloruro formando dióxido de azufre gaseos, su desprendimiento desplaza el equilibrio irreversible de las etapas anteriores hacia la generación del cloruro de ácido.

La reacción con cloruro de tionilo se llevó a cabo con cantidades catalíticas de dimetilformamida (DMF) como catalizador, el cual genera un intermediario iminio con el cloruro de tionilo que reacciona con el ácido carboxílico dando lugar a la formación del cloruro de ácido y la regeneración de la dimetilformamida. Para este tipo de reacciones se emplearon “trampas” de hidróxido de sodio, que pueden atrapar el ácido clorhídrico y el dióxido de azufre que se generan durante la reacción. La purificación de los productos se realizó por destilación a presión reducida en un aparato Kugelrohr de forma cuantitativa y rápida.

Los cloruros de propionilo, benzoílo y pivaloílo se encuentran disponibles comercialmente y se utilizaron para la síntesis de las correspondientes amidas.

3.2 Síntesis de los auxiliares 3, 4 y 5

Los cloruros de ácido generalmente reaccionan rápidamente con amoníaco y aminas para formar amidas, este tipo de reacciones son exotérmicas por lo que deben ser controladas manteniendo una baja temperatura en la mezcla de reacción o diluyéndola.

En este tipo de reacciones se forma ácido clorhídrico, por lo que se deben utilizar dos equivalentes de la amina. Un equivalente reacciona con el cloruro de ácido y el otro equivalente atrapa el ácido clorhídrico para formar una sal de cloruro de amonio. Sin embargo, si el componente amina es costoso, es frecuente que la síntesis de la amida se efectúe usando un equivalente de una base de bajo costo. La presencia de la base es crucial para neutralizar el ácido equivalente formado, de lo contrario se protonaría la amina y no reaccionaría con el cloruro de ácido, disminuyendo el rendimiento de la reacción.

Para la síntesis de la imida **4** se pensó en formar la benzamida **3** primero y unir la parte proquiral posteriormente, para lo cual se hizo reaccionar la (*S*)-1-feniletilamina con cloruro de benzoílo en presencia de trietilamina a temperatura ambiente (Fig. 21), obteniendo un muy buen rendimiento.

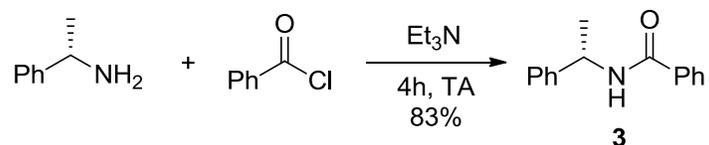
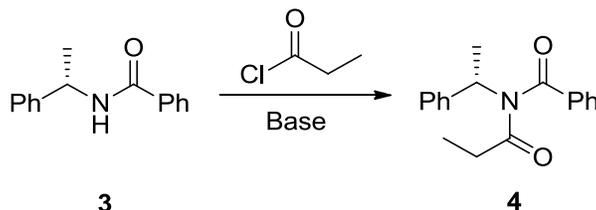


Figura 21. Síntesis de la benzamida **3**.

Se hicieron varios experimentos para obtener la imida **4** bajo diferentes condiciones de reacción y empleando diferentes bases y temperaturas de reacción (Tabla 2).

Tabla 2. Obtención de la imida **4** a partir de la benzamida **3**

Exp.	Base (eq.)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Disolvente	Rendimiento (%)
1	NaH (4)	TA	72	THF	23
2	NaH (4)	Reflujo	24	THF	23*
3	BuLi (1)	(-20 °C→0 °C)	6	THF	**
4	NaOH (4)	TA	24	THF-H ₂ O	NR
5	KOH (4)	TA	24	THF-H ₂ O	NR
6	Et ₃ N (4), DMAP (0.1)	TA	24	CH ₂ Cl ₂	NR
7	Et ₃ N (1.2)	Reflujo	6	PhMe	38

*Hay formación de subproductos

**Por TLC se observó mayor formación de producto que en 1; sin embargo hubo formación de subproductos.

Las reacciones con NaH tanto a temperatura ambiente como a reflujo de THF fueron muy tardadas y el rendimiento fue muy bajo, por otro lado, el experimento utilizando BuLi como base a baja temperatura no dio resultados satisfactorios. Al emplearse NaOH ó KOH a temperatura ambiente en una mezcla de THF-H₂O, al principio de la reacción se observó formación de producto pero en las condiciones de reacción se hidrolizaba. El único experimento que dio un rendimiento más considerable fue en el que se utilizó trietilamina de base a reflujo de tolueno por 6 horas, y ésta fue la metodología que se siguió para la síntesis de las imidas.

El rendimiento moderado se puede atribuir a dos factores: (1) la baja nucleofilicidad de la amida y (2) se conoce que la acilación de amidas es reversible a diferencia de la acilación de aminas. Esto conlleva a que se tenga un rendimiento máximo una vez alcanzado el punto de equilibrio o incluso destrucción de la imida para formar otra amida (Fig. 22).¹⁹

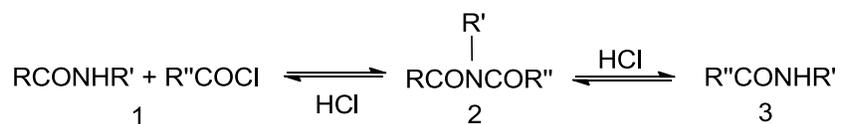


Figura 22. Posiciones de equilibrio en la acilación de amidas.

Otra estrategia de síntesis consistió en unir la parte proquiral y posteriormente la parte no quiral del auxiliar; para ello se sintetizó la (*S*)-*N*-(1-feniletíl)propionamida (**5**) que se obtuvo con un excelente rendimiento y la cual fue la molécula sobre la que se hizo una segunda acilación para la obtención de la imida **4** con un mejor rendimiento global. Su síntesis, como ya se explicó, se llevó a cabo como se muestra en la tabla 2 experimento 7, partiendo de la (*S*)-*N*-(1-feniletíl)amina y del cloruro de propionilo (Fig. 23).

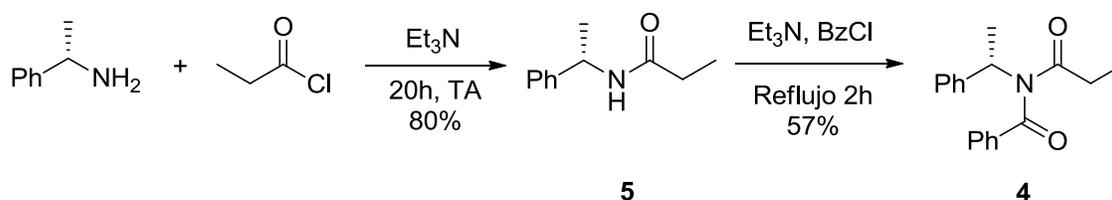
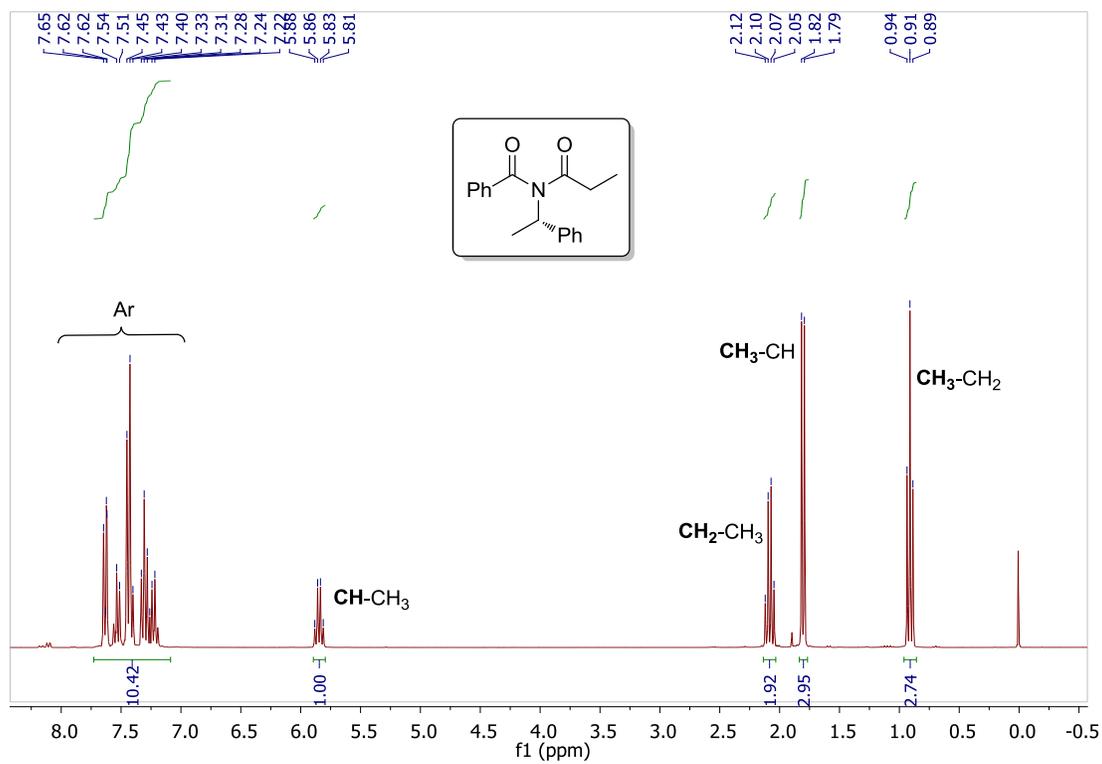


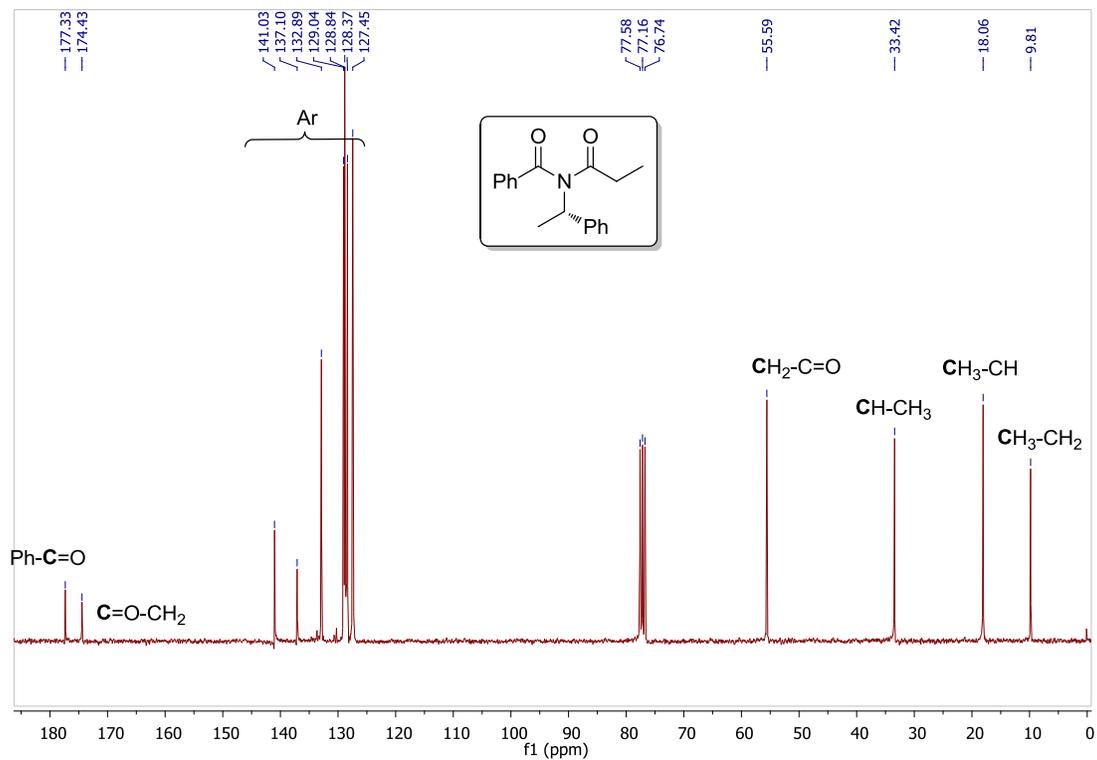
Figura 23. Obtención de la amida **5** y de la imida **4**.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de la imida **4** se muestran en la figura 24. En ellos se observan los acoplamiento de primer orden para las señales en RMN ^1H siendo notable cómo el cuarteto del estereocentro se encuentra desplazado casi a 6 ppm.

También se muestran los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de la amida **5**, compuesto importante ya que se utilizó para la formación de imidas posteriores (Figura 25).

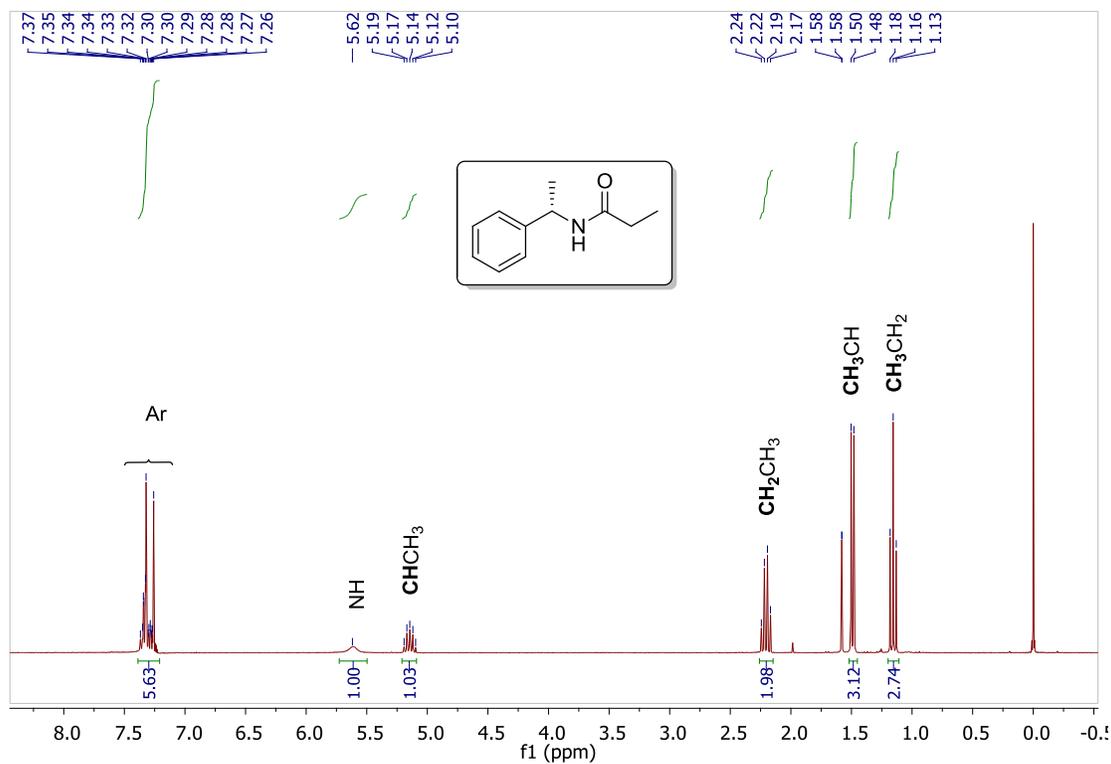


24a

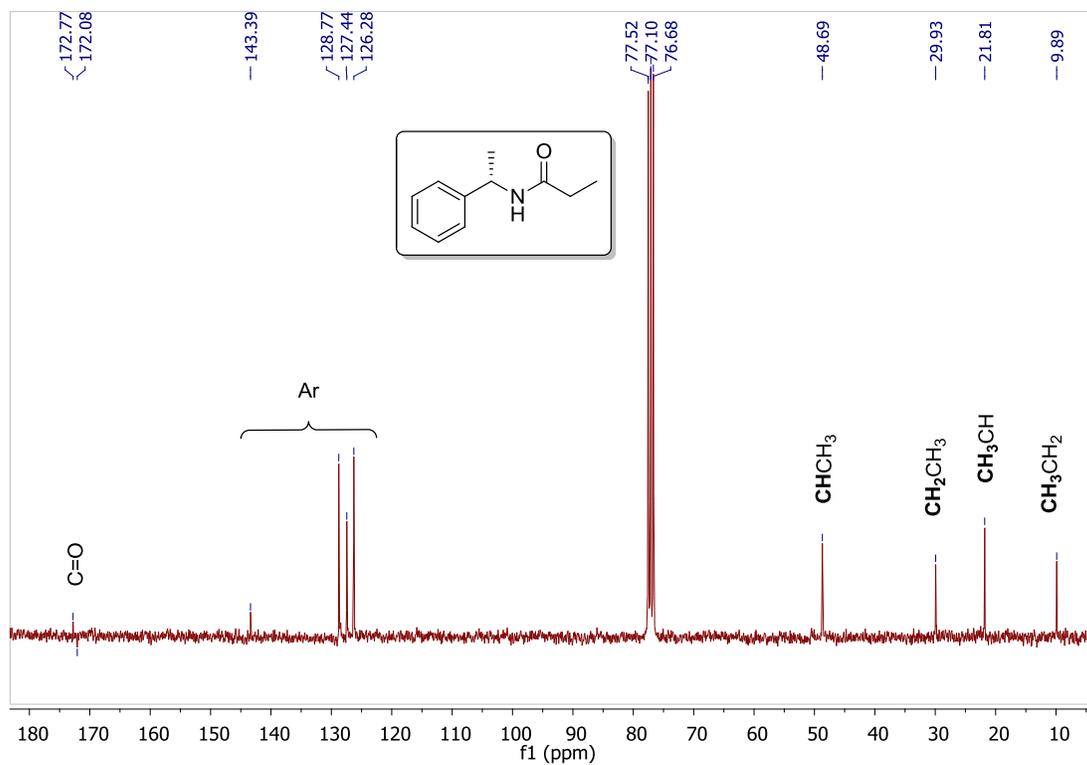


24b

 Figura 24. Espectros de RMN (a) ^1H y (b) ^{13}C de la imida 4.



25a



25b

Figura 25. Espectros de RMN (a) ¹H y (b) ¹³C de la amida 5.

La estructura obtenida por difracción de rayos X de la imida **4** se puede observar en la figura 26 que muestra una conformación en estado sólido en la cual se anulan los dipolos la cual no es necesariamente la conformación reactiva en la reacción de alquilación.

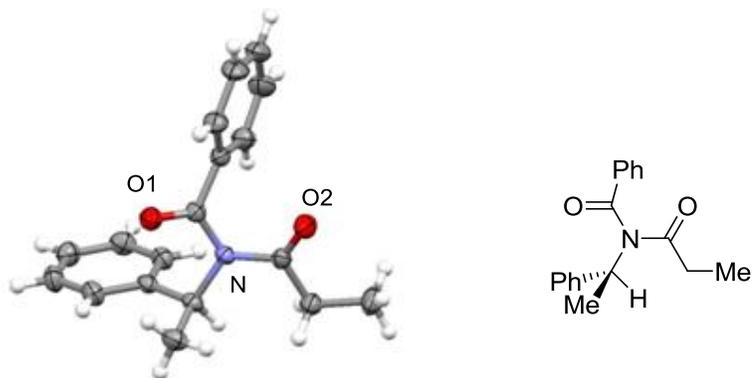
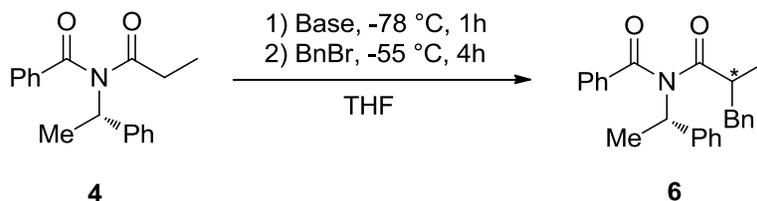


Figura 26. Estructura de Rayos X de la imida **4**.

3.3. Alquilación de **4**, **7**, **8**, **14** y **15**

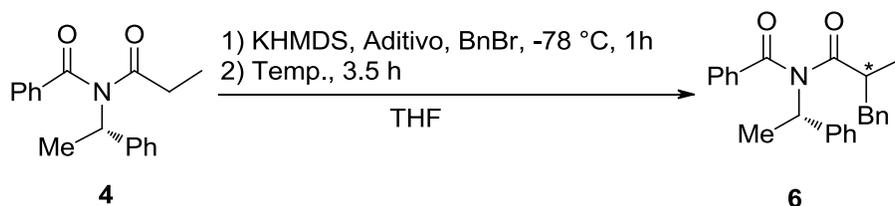
La imida **4** sirvió como molécula modelo sobre la cual se realizaron las primeras pruebas en la reacción de alquilación que consistieron en probar diferentes bases, utilizando bromuro de bencilo como electrófilo, y observar cual arrojaba mejores resultados en cuanto a rendimiento y diastereoselectividad.

Como se puede ver en la Tabla 3, se encontró que la mejor base fue la KHMDS, que a pesar de tener una diastereoselectividad ligeramente menor a la que se obtuvo con la NaHMDS, el rendimiento fue el doble.

Tabla 3. Empleo de diferentes bases en la alquilación de **4**

Exp.	Base	Rend. (%)	r. d.
1	LiHMDS	NR	--
2	NaHMDS	28	73 : 27
3	KHMDS	60	70 : 30

A continuación, se evaluó el efecto de aditivos en la reacción utilizando cloruro de litio y hexametilfosforamida (HMPA) y lo primero que se encontró fue que la HMPA acelera la reacción y aumenta la diastereoselectividad; con esto, se pudo hacer la reacción a menor temperatura (-78 °C) dando mejores resultados. Al variar los equivalentes de HMPA se encontró que con 6 equivalentes a -78 °C se tiene un rendimiento casi cuantitativo y la mejor diastereoselectividad (Tabla 4).

Tabla 4. Efecto de aditivos en la alquilación

Exp.	Aditivo (equiv.)	Temp. (°C)	Rend. (%)	r. d.
1	--	-55	60	70 : 30
2	HMPA (12)	-78	84	81 : 19
3	HMPA (6)	-40	71	80 : 20
4	HMPA (6)	-78	98	87 : 13
5	HMPA (3)	-78	68	83 : 17
6	LiCl (3)	-40	NR	--

En la figura 27 se muestra el espectro de RMN ^1H del compuesto **6**, en la región de 5.8 y 5.7 ppm se pueden observar los dos diastereómeros formados, dos cuartetos correspondientes al metino del feniletilo del auxiliar.

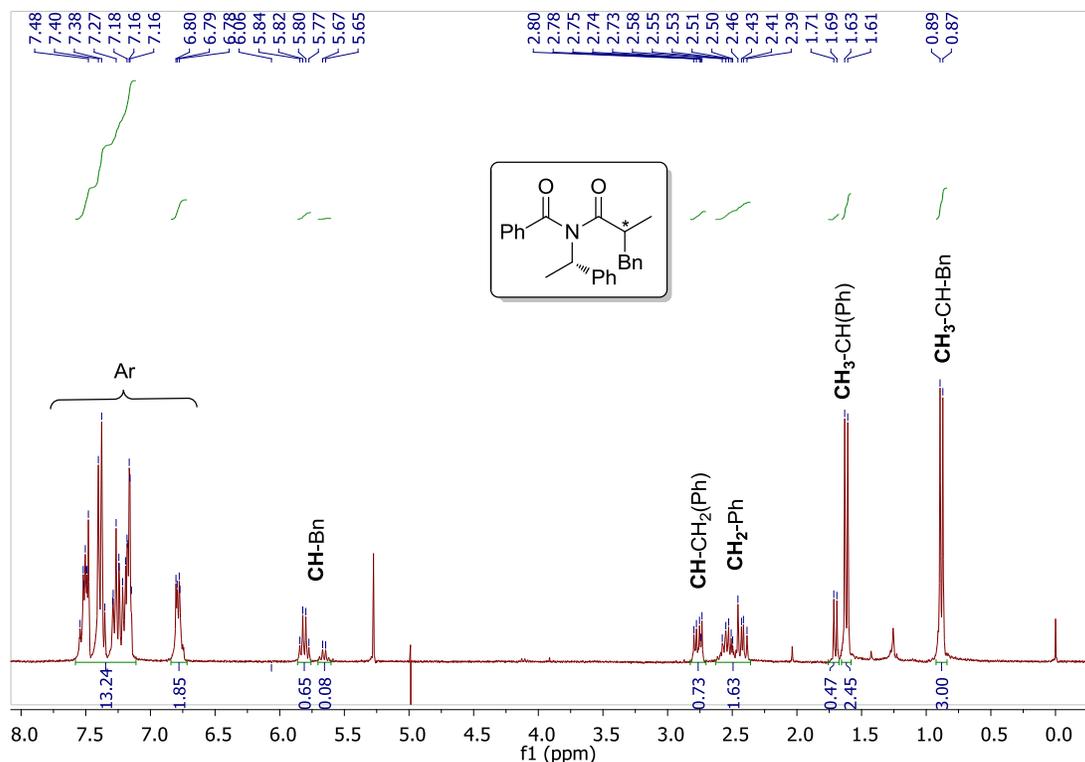


Figura 27. Espectro de RMN ^1H del compuesto **6** donde se pueden observar los dos diastereómeros (Exp. 3, Tabla 4).

3.4 Optimización de la parte aquiral del auxiliar

Una vez optimizadas las condiciones de la reacción de alquilación, se procedió a la optimización estructural del auxiliar. Lo primero fue emplear las imidas con variación en la parte no quiral del auxiliar y su síntesis se llevó a cabo basada en la metodología para la preparación de la imida **4**, por lo que teniendo como molécula base a la amida **5** a ésta se le introdujeron los grupos 2,6-dimetilbenzoílo y 1-naftilo, utilizando los respectivos cloruros de ácido mediante una segunda acilación sobre la amida **5**. Las imidas **7** y **8** se obtuvieron bajo las

mismas condiciones que la imida **4** aunque con rendimientos un poco más bajos (Fig. 28).

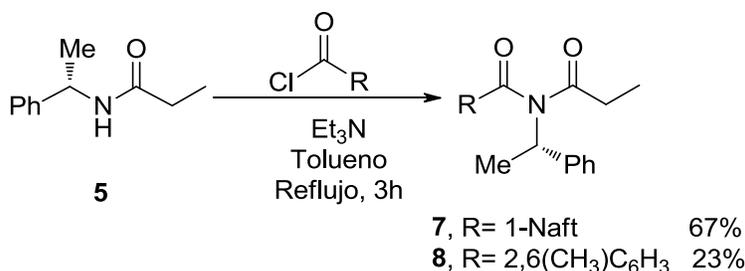


Figura 28. Obtención de las imidas **7** y **8** partiendo de la amida **5**.

Cuando se probó la introducción de ter-butilo en la parte no quiral a partir de la amida **5** se formaron muchos subproductos por lo que se intentó la adición inversa de los acilos. En la primera acilación con cloruro de pivaloilo se obtuvo la amida **9** pero la segunda acilación tuvo muy bajo rendimiento (Fig. 29). Por lo que el empleo de este auxiliar quiral se descartó por el momento.

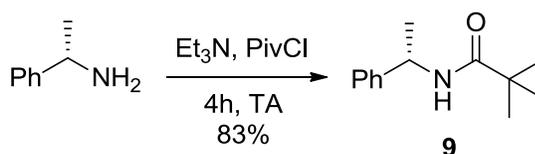
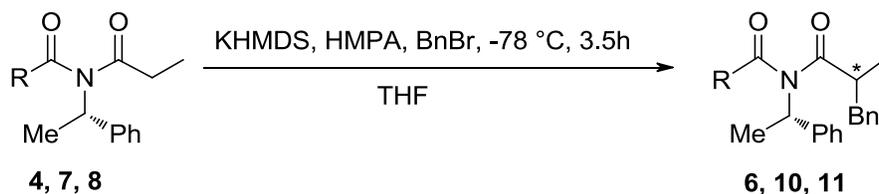


Figura 29. Obtención de la amida **9**.

Una vez que se sintetizaron los compuestos **7** y **8** se llevó a cabo su evaluación como auxiliares quirales en la reacción de alquilación y se compararon los resultados obtenidos contra el que se tenía de la reacción de alquilación con la imida **4**, concluyendo que el benzoílo es el mejor sustituyente aquiral debido a que su rendimiento es muy alto, y su relación diastereomérica es mayor que la proporcionada por los otros dos sustratos (Tabla 5).

Tabla 5. Alquilación con diferentes fragmentos aquirales

Exp.	R	Temp (°C)	Rend. (%)	r. d.
1		-78	98	87 : 13
2		-78	73	77 : 23
3		-40	25	71 : 29

3.5 Optimización de la parte quiral del auxiliar

Una vez que supimos que el benzoílo en la parte aquiral era el sustituyente ideal se procedió a la tarea de utilizar en la reacción de alquilación a las imidas con variaciones en el sustituyente quiral, las imidas **14** y **15**.

La síntesis de **14** y **15** se llevó a cabo haciendo una doble acilación sobre la amina quiral, la (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina y la (S)-1-(naftalen-1-il)etanamina, respectivamente, las cuales se hicieron reaccionar primero con anhídrido propiónico, reactivo más económico que el cloruro de propionilo, en diclorometano a temperatura ambiente. Una vez obtenidas las amidas, éstas se hicieron reaccionar con cloruro de benzoílo, tal como se hizo para la acilación de

la imida **4**. Los rendimientos obtenidos se mantuvieron altos a pesar del equilibrio generado por la formación de ácido clorhídrico durante la reacción (Fig. 30).

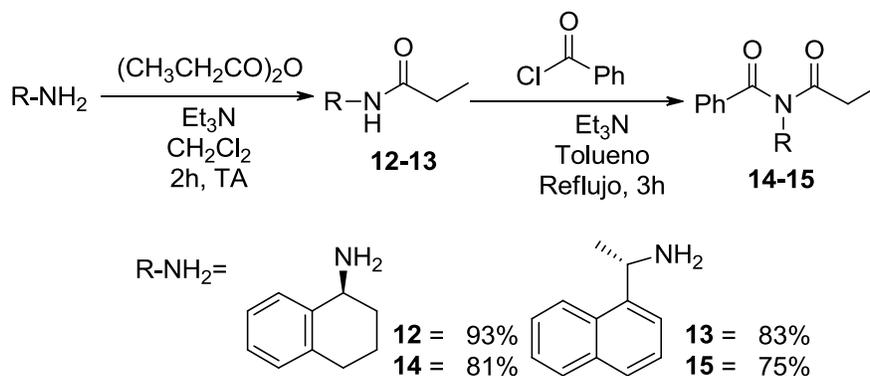
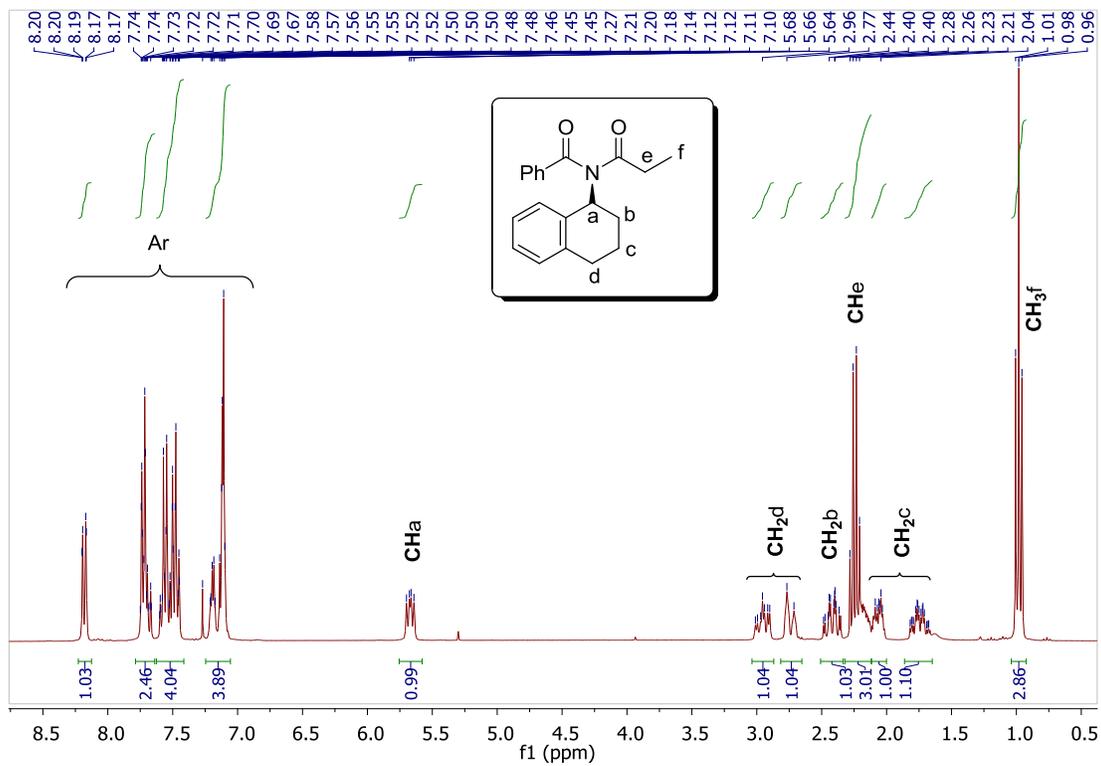
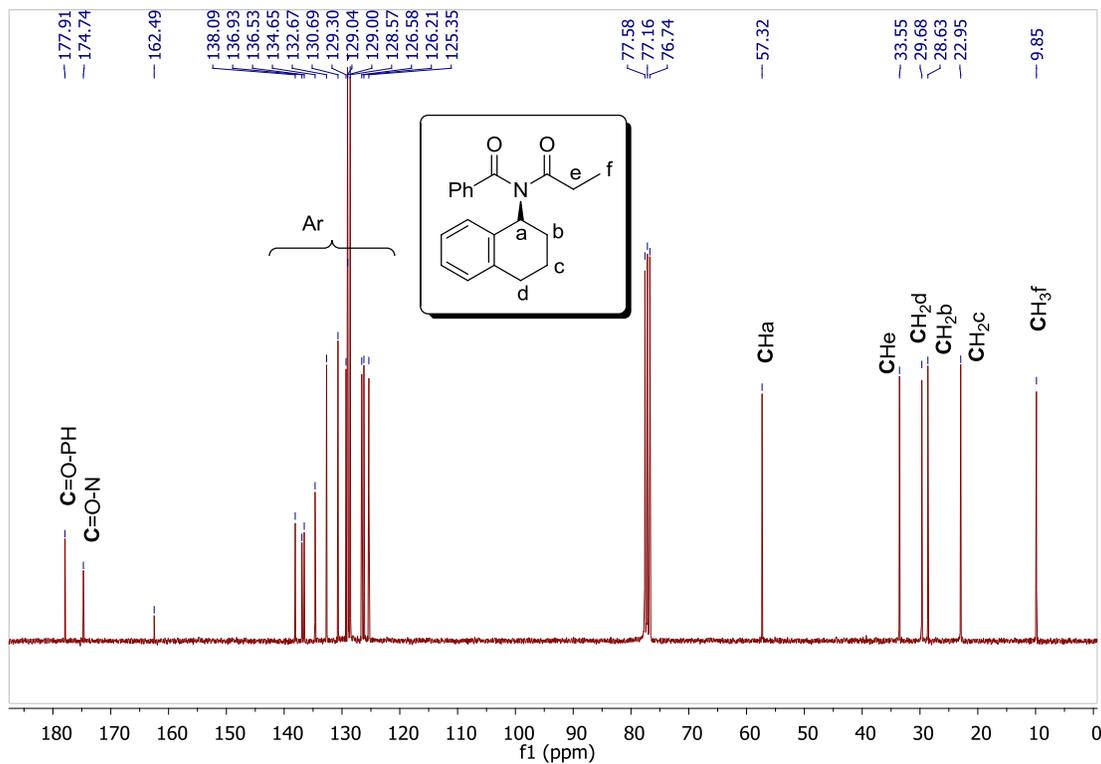


Figura 30. Obtención de las imidas **14** y **15**.

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C , COSY y HETCOR de la imida **14** se muestran a continuación en la figura 31. Se llevaron a cabo los experimentos HETCOR Y COSY para poder asignar con exactitud las señales de los hidrógenos en el tetrahidronaftilo, principalmente.



31a



31b

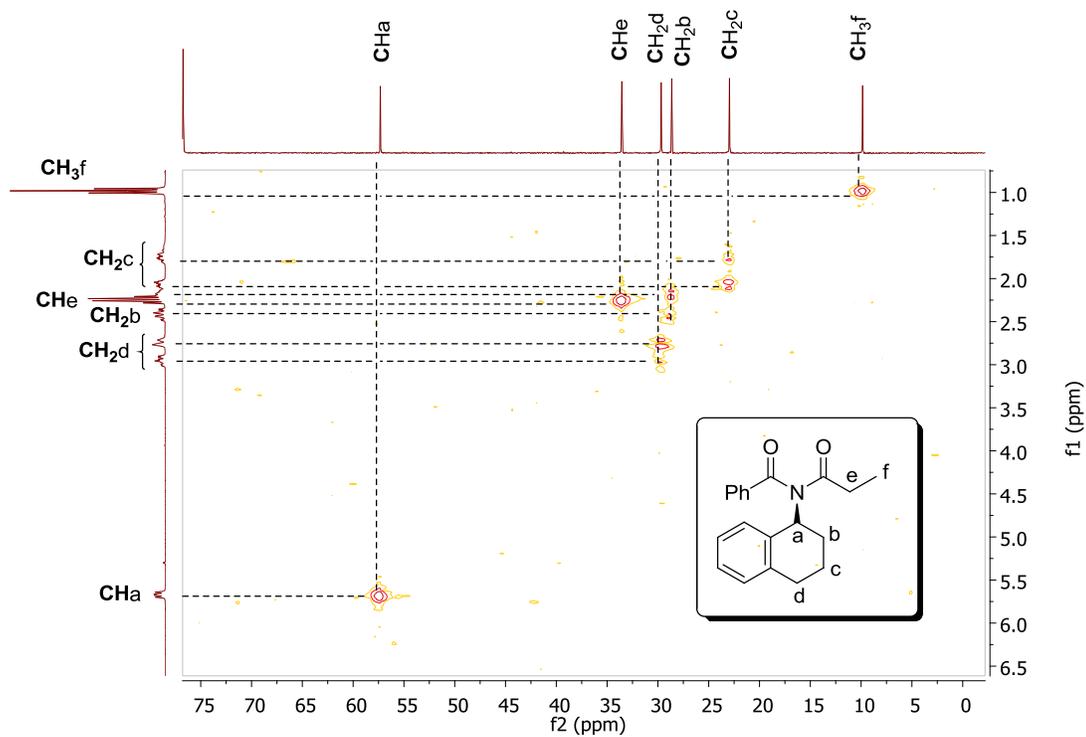
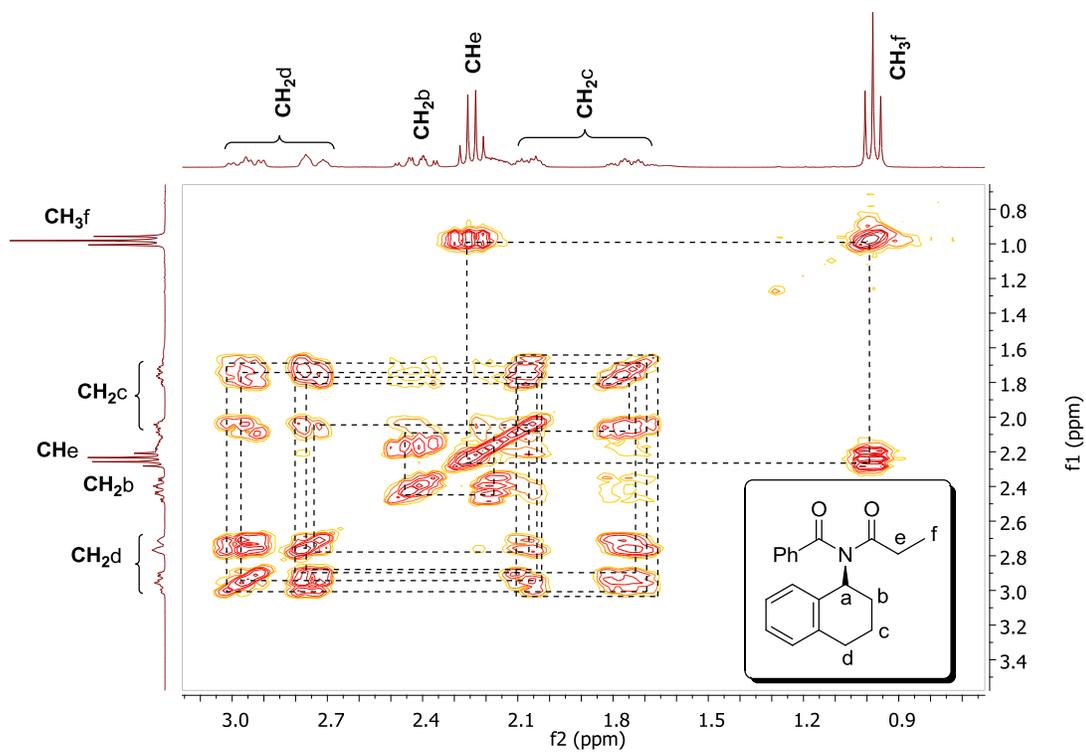
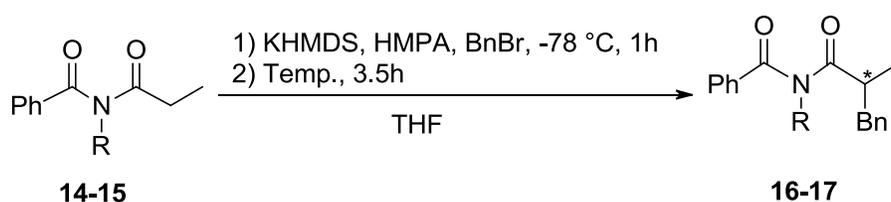


Figura 31. Espectros de RMN a) ^1H , b) ^{13}C , c) COSY y d) HETCOR de la imida 14.

Los auxiliares quirales **14** y **15** también se evaluaron en la reacción de alquilación y se pudo observar que el naftietilo tiene una estereoinducción semejante al fenietilo pero una reactividad disminuida, por ello fue necesario llevar a cabo la alquilación a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Por otro lado, se encontró que el tetrahidronaftilo es un excelente estereoinductor, logrando un total estereocontrol en la reacción y con buen rendimiento (Tabla 6, Exp 4). Para comprobar que sólo se trata de un diastereoisómero y no una mezcla se realizó la alquilación a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se observó un 5 % del otro diastereoisómero (Fig. 32).

Tabla 6. Alquilación con diferentes fragmentos quirales



Exp.	R	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Rend. (%)	r. d.
1		-40	85	95 : 5
2		-78	83	99 : 1
3		-40	63	84 : 16
4		-78	29	85 : 15
5		-78	98	87 : 13

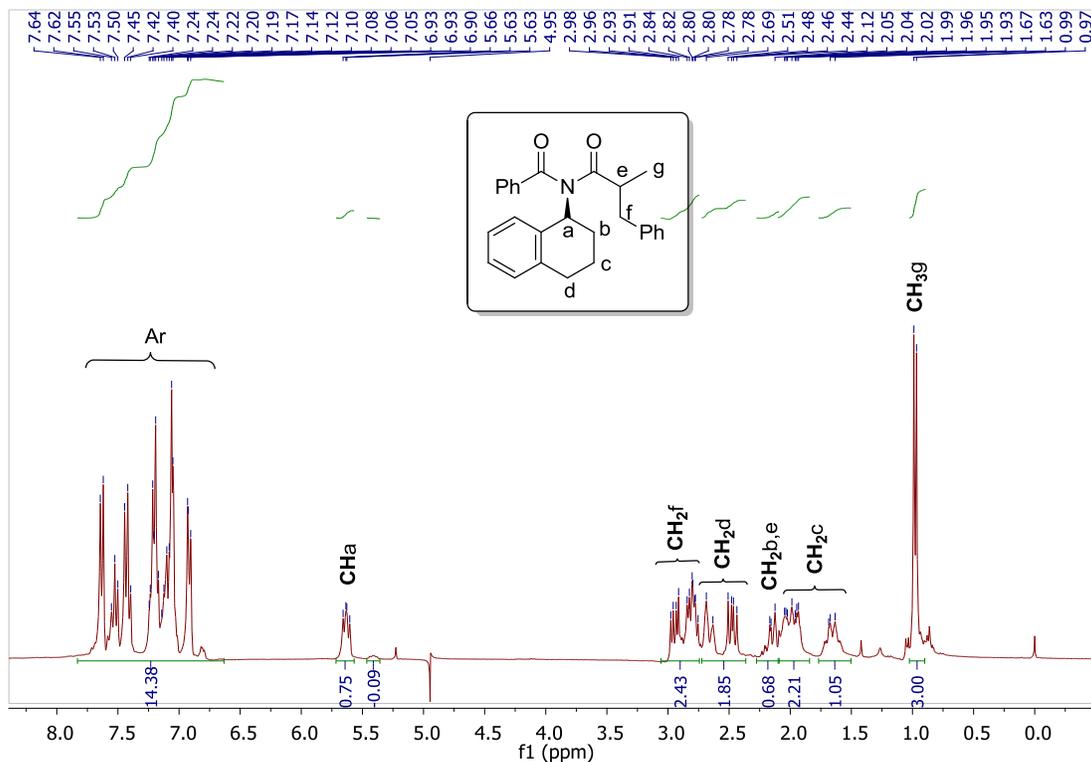


Figura 32. Espectro de RMN ^1H de **16**. En las señales de 1.03 ppm para los metilos y 5.8 ppm para el metino se pueden observar las señales del diastereómero mayoritario. En 5.4 ppm se observa el diastereómero minoritario, formado cuando se realiza la alquilación a -40°C . (Exp. 1, Tabla 6).

En la figura 33 se puede observar el espectro de RMN ^1H del compuesto **16**, en donde se muestra la señal de un solo diastereómero, formado durante la reacción de alquilación. En la región de 1 ppm o en 5.5 ppm se debería de ver una señal adicional, más pequeña, como se observa en el experimento 5 de la tabla 6, por lo que su ausencia nos indica la formación de un solo diastereómero.

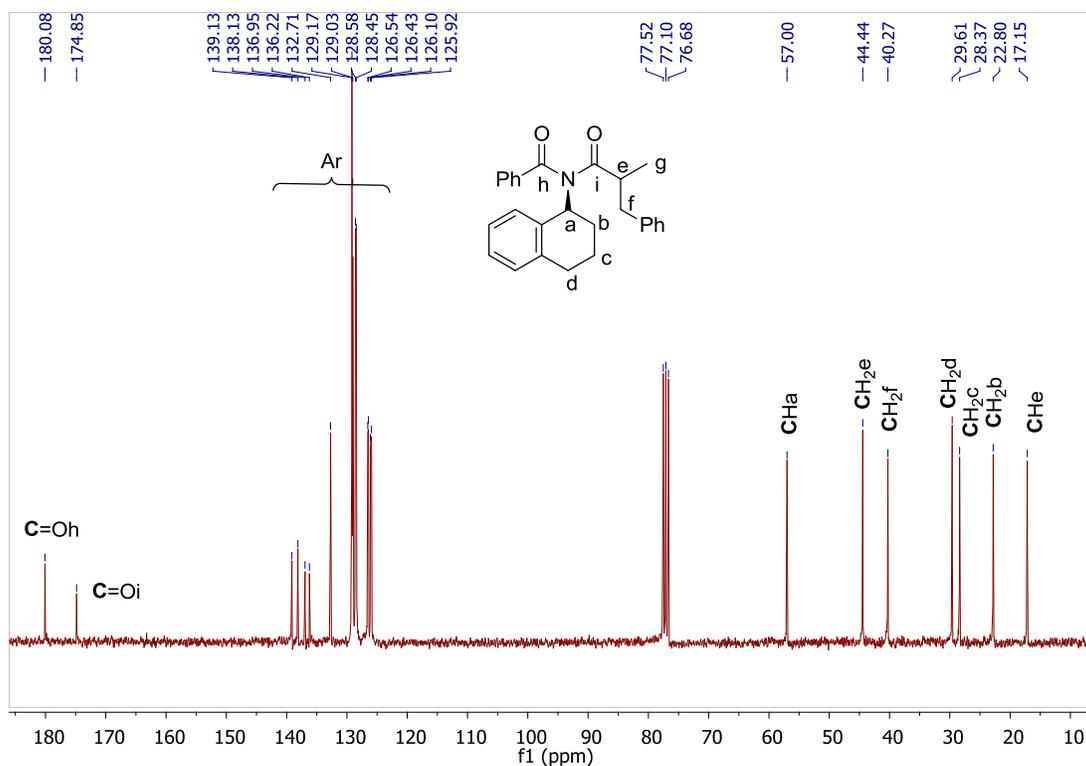
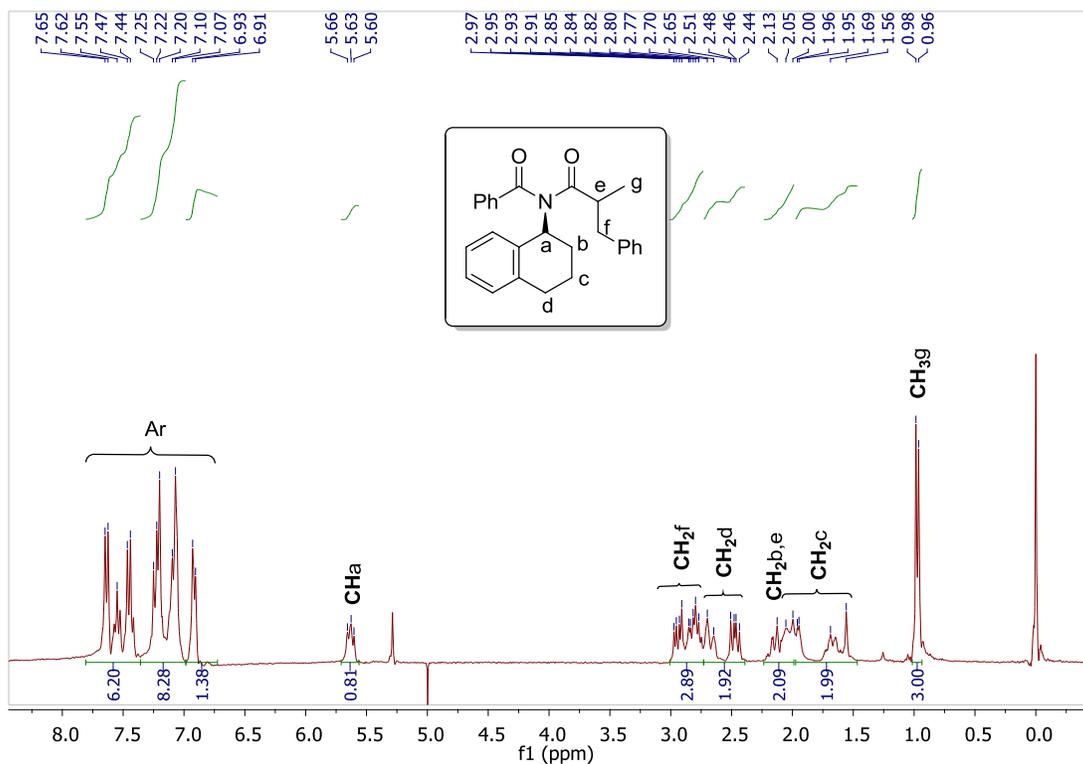

33a

33b

Figura 33. Espectro de RMN (a) ¹H y (b) ¹³C del compuesto **16**, formado cuando se realiza la alquilación a -78 °C. (Exp. 2, Tabla 6).

Primero, la adición de HMPA rompe los oligómeros presentes en solución (A).²¹ El monómero que es más reactivo explica la mayor reactividad observada. Por otro lado, la quelatación con el potasio mantiene los enlaces amida en una conformación y el efecto de tensión alílica 1,3¹⁸ hace que el enlace C-H se encuentre *syn*-periplanar al enlace N-(C-O). Esto tiene por resultado que un sustituyente grande bloquea una cara proquiral del enolato y la adición ocurre por la cara *si* del enolato.

En el caso particular del feniletilo el sustituyente pequeño es metilo y el grande fenilo y en el caso del tetrahidronaftilo el pequeño es el metileno alfa y el grande el carbono cuaternario del anillo aromático (Fig. 36). Se postula que la resonancia del par libre del nitrógeno con el enolato debe ser menor que con el carbonilo de la parte no quiral del auxiliar. Por ello el efecto de tensión alílica se presenta del lado de la amida. Debido a esa conformación la adición del bencilo por la cara *si* del enolato da por consecuencia un ácido de configuración (*R*).

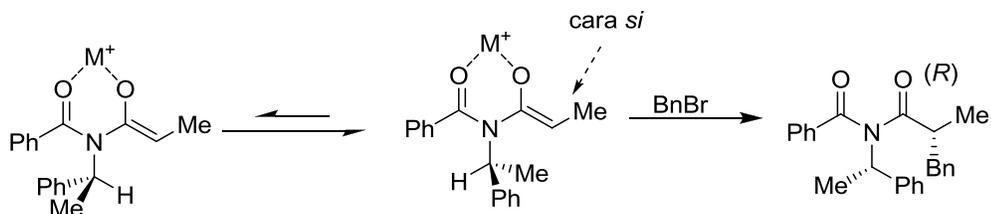


Figura 36. Adición del bencilo por la cara *si* dando el ácido *R*.

Para explicar la diferencia de selectividades observada entre la imida **4** con feniletilo y la que tiene tetrahidronaftilo (**14**) se debe considerar la disposición espacial de los sustituyentes; mientras que en el feniletilo el fenilo se encuentra *syn*-periplanar con el enlace C-H del estereocentro, en el caso del tetrahidronaftilo se encuentra casi perpendicular debido a la conformación de semisilla del ciclohexeno presente en el tetrahidronaftilo. Esta diferencia en la disposición espacial es la responsable del incremento en la selectividad (Fig. 37).

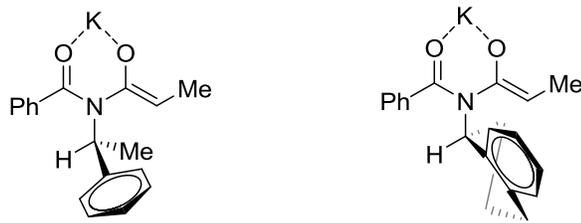


Figura 37. Disposición espacial de los sustituyentes en las imidas **4** y **14**.

Esta disposición del tetrahidronaftilo se observó también en la estructura de rayos X de la benzamida con tetrahidronaftilo (Fig 38).

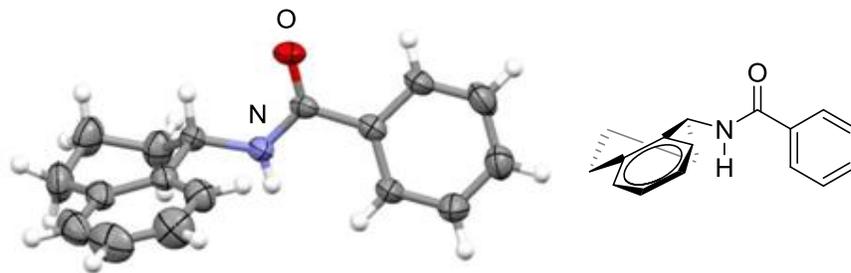


Figura 38. Estructura de Rayos X de la amida **12**.

4. CONCLUSIONES

Se logró una síntesis exitosa para obtener los auxiliares quirales acíclicos en pocos pasos y sin requerir condiciones especiales para su síntesis.

Estos auxiliares requieren hexametildisililazuro de potasio como base y hexametilfosforamida como aditivo para tener buenos rendimientos en la alquilación.

Se demostró que es posible tener auxiliares quirales acíclicos muy selectivos con los fragmentos tetrahidronaftilo en la parte quiral y benzoílo en la aquiral en la reacción de alquilación.

La selectividad observada se debe a que la quelatación y el efecto de tensión alílica 1,3 permiten tener un sistema rígido y por lo tanto selectivo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Aspectos generales

Todo el material de vidrio, cánulas y barras de agitación que se emplearon para las reacciones fue secado en horno.

Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. El THF fue primero destilado de hidróxido de potasio para posteriormente secarlo con sodio y benzofenona como indicador en condiciones anhidras con flujo de nitrógeno.

El HMPA se secó con hidruro de calcio y fue destilado a presión reducida.

La purificación de todos los compuestos se llevó a cabo mediante cristalización o por cromatografía *flash* con sílica gel 60 (0.40-0.63 mm, 230-400 mesh), utilizando disolventes grado técnico, y el monitoreo de las reacciones se hizo por cromatografía en capa fina sobre cromatofolios de sílica gel F₂₅₄ utilizando como agentes reveladores luz UV y en ocasiones vainillina o yodo.

El punto de fusión de los compuestos se determinó en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 343. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento (25 °C). Las rotaciones específicas se reportan junto con la concentración de la muestra en g/100 mL, así como el disolvente empleado.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron obtenidos a 300 y 75 MHz, respectivamente, en un espectrómetro Varian Inova (300 MHz) ó en un Bruker Avance ó en un Jeol Eclipse (300 MHz). La determinación se hizo con cloroformo deuterado (CDCl₃) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm. La multiplicidad de las señales

en espectros de RMN ^1H se indica con las abreviaturas (s) simple, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuadruplete, (q) quintuplete y (m) multiplete.

El análisis por espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo Jeol JMS-SX 102A o en un Jeol-AX 505 HA por impacto electrónico a 70eV.

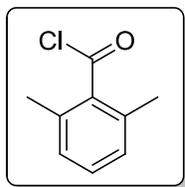
Los análisis por cristalografía de rayos X se realizaron en un difractómetro Bruker Smart Apex.

5.2 Métodos de síntesis

Procedimiento general para la síntesis de los cloruros de ácido

El correspondiente ácido carboxílico (66 mmol, 1 equiv.) se agregó a un matraz de dos bocas, el cual se puso en una canastilla de calentamiento. En una de las bocas se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y a la salida de éste una trampa de NaOH (acuoso), la boca restante se tapó y sirvió para la adición de los reactivos. Posteriormente, se adicionaron 5.8 mL (79.2 mmol, 1.2 equiv.) de cloruro de tionilo lentamente y una gota de DMF seca. La mezcla de reacción se puso en agitación constante y a reflujo por 2 horas. Una vez terminada la reacción, se destiló el cloruro de tionilo y el líquido restante de color negro-rojizo se destiló en Kugherolr a una temperatura menor a 100 °C con una presión de 2 mm de Hg.

Cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (1)

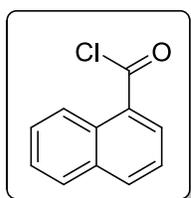


10 g (1 equiv., 66 mmol) de ácido 2,6-dimetilbenzoico se agregaron a un matraz de dos bocas, y se siguió el procedimiento general para la síntesis de cloruros de ácido, obteniendo 9.7 g de un aceite incoloro con un rendimiento del 73%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.7, 0.5$ Hz, 2H), 2.40 (s, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.65, 139.06, 132.87, 130.38, 127.95, 19.43.

Cloruro de 1-naftoilo (2)



Se siguió el procedimiento general para la síntesis de cloruros de ácido con el ácido 1-naftóico. La destilación en Kugherolr procedió a 94 °C y 1.6 mm de Hg obteniendo un aceite incoloro con un rendimiento del 90%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 12.42 (s, 1H), 9.10 – 9.02 (m, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 7.73 – 7.46 (m, 3H).

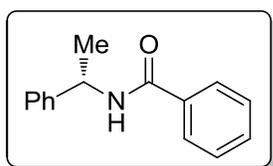
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.43, 133.89, 131.60, 131.17, 129.49, 128.59, 127.79, 126.17, 126.96, 124.

Procedimiento general para la síntesis de las amidas 3, 5 y 9

6.3 g (52 mmol, 1 equiv.) de (S)-(1-fenil)etilamina se agregaron a un matraz bola y el sólido se disolvió en 187 mL de diclorometano. El matraz con la mezcla de reacción se puso en un baño de hielo-agua y a la solución se le agregaron 7.9 mL (57 mmol, 1.1 equiv.) de TEA antes de la lenta adición del cloruro de ácido correspondiente (57 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se puso en agitación constante para posteriormente dejarla reaccionar a temperatura ambiente. Después de 20 horas la mezcla se lavó con volúmenes de 50 mL de

NaHCO₃ (soln. sat. acuosa), seguido de HCl 1M y finalmente con salmuera. La fase orgánica resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se disolvió en 20 mL de diclorometano para agregarlo gota a gota en 200 mL de hexano a 0 °C. El precipitado de color blanco se filtró al vacío.

(S)-N-(1-feniletíl)benzamida (3)



Se siguió el procedimiento general para la síntesis de las amidas, utilizando como materias de partida a la (S)-(1-fenil)etilamina y cloruro de benzoílo. Se obtuvo un sólido blanco con un 83% de rendimiento, p.f. 116-118 °C (Lit.²²: 119-120 °C), $[\alpha]_D^{25} = -23.4$ (c=1, CHCl₃) (Lit.²³, $[\alpha]_D^{25} = -17.9$ (C=1, CHCl₃)).

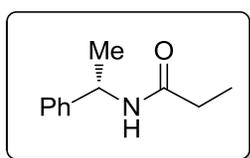
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (dd, *J* = 5.3, 3.3 Hz, 2H), 7.51 – 7.22 (m, 8H), 6.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.33 (cd, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 143.2, 134.7, 131.5, 128.8, 128.6, 127.5, 127.0, 126.3, 49.3, 21.8.

EM (IE, 70eV): *m/z* (%) = 225 (45) [M⁺], 105 (100), 104 (18), 77 (26).

EMAR C₁₅H₁₆O₁N₁ (M+H) calculado 226.1232, observado 226.1239.

(S)-N-(1-feniletíl)propionamida (5)



Se partió de 6.3 g de (S)-(1-fenil)etilamina (1 equiv., 52 mmol) y se siguió el procedimiento general para la síntesis de las amidas, obteniéndose 7.4 g de un sólido blanco con un

rendimiento de 80%, p.f. 67-68 °C (Lit.²⁴: 59-61 °C), $[\alpha]_D^{25} = -145.7$ (c=1, CHCl₃) (Lit.²⁴, $[\alpha]_D^{25} = -170$ (c=1.26, CHCl₃)).

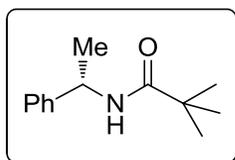
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.21 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 1H), 2.21 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (C=O), 143.4, 128.8, 127.4, 126.3, 48.7, 29.9, 21.9, 9.9.

EM (IE, 70eV): *m/z* (%) = 177 (50) [M⁺], 120 (35), 106 (100), 105 (45).

EMAR C₁₁H₁₆O₁N₁ (M+H) calculado 178.1232, observado 18.1230.

(S)-N-(1-feniletíl)pivalamida (9)



Se siguió el procedimiento general para la síntesis de amidas utilizando (S)-(1-fenil)etilamina y cloruro de pivaloilo. Se obtuvo un sólido blanco con un 83% de rendimiento, p.f. 93-97 °C (Lit.²⁵: 117-118 °C), $[\alpha]_D^{25} = -98.6$ (c=0.98, CHCl₃) (Lit.²⁵: $[\alpha]_D^{25} = -106.6$ (C=1, CHCl₃)).

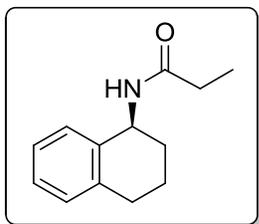
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.19 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 5.11 (cd, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.5, 143.6, 128.7, 127.3, 126.1, 48.5, 38.6, 27.6, 21.8.

EM (IE, 70eV): *m/z* (%) = 205 (46) [M⁺], 105 (100), 104 (22), 57 (25).

EMAR $C_{13}H_{20}O_1N_1$ (M+H) calculado 206.1545, observado 206.1540.

(S)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propionamida (12)



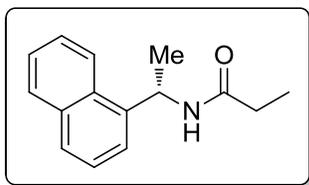
5g (1 equiv., 34 mmol) de (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina se adicionaron en un matraz bola de 250 mL, el compuesto se disolvió en 113 mL de diclorometano y a la solución se agregaron 9.4 mL (2 equiv., 68 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a ésta se adicionaron lentamente 6.5 mL (51 mmol, 1.5 equiv.) de anhídrido propiónico con agitación constante. La reacción prosiguió a temperatura ambiente por 2.5 h y concluido el tiempo de reacción la mezcla se lavó con volúmenes de 40 mL de $NaHCO_3$ (soln. sat. acuosa), HCl 1M y salmuera. La fase orgánica resultante se secó con Na_2SO_4 anhidro, para su posterior concentración al vacío. El crudo resultante, de color café-rojizo, se disolvió en 15 mL de diclorometano para agregarlo gota a gota en 180 mL de hexano a 0 °C. El precipitado de color rosa se filtró al vacío, obteniéndose 2.1 g del producto con un rendimiento de 93%, p.f. 110-112 °C, $[\alpha]_D^{25} = -88.7$ (c=1, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 – 7.05 (m, 5H), 5.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.77 (m, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.22 (c, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.02 (m, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 137.6, 136.9, 129.2, 127.3, 126.3, 47.3, 30.3, 29.9, 29.3, 20.1, 10.0.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 203 (5) $[M^+]$, 146 (10), 130 (100), 129 (10).

EMAR $C_{13}H_{18}O_1N_1$ (M+H) calculado 204.1388, observado 204.1395

(S)-N-(1-(Naftalen-1-il)etil)propionamida (13)

En un matraz bola de 100 mL se agregó 1g (5.8 mmol, 1 equiv.) de (S)-1-(naftalen-1-il)etilamina, y el compuesto se disolvió en 50 mL de diclorometano. A la solución se agregaron 2.4 mL (17.4 mmol, 3 equiv.) de trietilamina seguido de 1.5 mL (12 mmol, 2 equiv.) de anhídrido propiónico. La reacción prosiguió en agitación constante a temperatura ambiente por 2h y concluido el tiempo de reacción se lavó la mezcla con volúmenes de 30 mL de NaHCO₃ (soln. sat. acuosa), HCl 1M y salmuera. La fase orgánica final se secó con Na₂SO₄ anhidro para su posterior concentración al vacío. El crudo resultante, de color amarillo, se disolvió en 8 mL de diclorometano para agregarlo gota a gota en 100 mL de hexano a 0 °C. El precipitado se filtró al vacío, obteniéndose 1.1 g de un sólido blanco con un rendimiento de 83%, p.f. 123-124 °C, $[\alpha]_D^{25} = -103.4$ (c=1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.58 – 7.40 (m, 4H), 5.98 – 5.86 (m, 1H), 2.16 (cd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 138.5, 134.0, 131.3, 128.8, 128.9, 126.6, 125.9, 125.2, 123.6, 122.6, 44.5, 29.8, 20.8, 9.9.

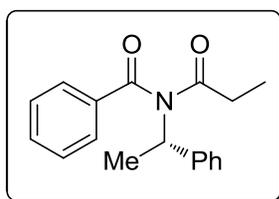
EM (IE, 70eV): *m/z* (%) = 227 (56) [M⁺], 212 (25), 170 (33), 156 (100), 154 (30).

EMAR C₁₅H₁O₁N₁ (M⁺) Calculado 227.1310, observado 227.1303.

Procedimiento general para la síntesis de las imidas 4, 7, 8, 14 y 15

En un matraz bola se disolvió la amida correspondiente (1 equiv.) en tolueno (a una concentración 0.2 M). A continuación se agregó TEA (1.1 equiv.) a la solución y posteriormente el cloruro de ácido correspondiente (1.2 equiv.). La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 2 horas. Una vez finalizada la reacción la mezcla se lavó con volúmenes de 70 mL de NaHCO₃ (soln. sat. acuosa), HCl 1M y salmuera. La fase orgánica resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (10:0-9:1).

(S)-N-1(feniletil)-N-propionilbenzamida (4)



En un matraz de 250 mL se disolvieron en 150 mL de tolueno 4 g (22.5 mmol, 1 equiv.) de la amida **5** y se llevó a cabo el procedimiento general para la obtención de imidas. El crudo resultante, de color amarillo, se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (10:0-9:1) y se quitaron impurezas restantes del producto disolviéndolo en 10 mL de diclorometano y agregándolo en 40 mL de hexano en ebullición; cuando el diclorometano se evaporó y se redujo el volumen de hexano a la mitad se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante de color blanco se filtró al vacío y se obtuvieron 2.3 g de producto con un rendimiento del 57%, pf. 68-69 °C, $[\alpha]_D^{25} = -81.2$ (c=0.85, CHCl₃).

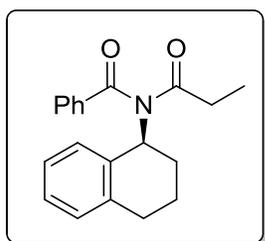
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.09 (m, 10H), 5.85 (c, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.08 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.3, 174.4, 140.9, 137.0, 132.8, 128.9, 128.8, 128.3, 127.4, 127.3, 55.5 (CHN), 33.4, 18.9, 9.8.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 281 (5) [M^+], 224 (50), 176 (89), 105 (100), 77 (46).

EMAR $C_{18}H_{20}O_2N_1$ ($M+H$) calculado 282.1494, observado 282.1496.

(S)-N-propionil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)benzamida (14)



3g (15 mmol, 1 equiv.) de la amida **12** se disolvieron en 75 mL de tolueno. Se siguió el procedimiento general para la síntesis de imidas y el crudo resultante, de color amarillo, se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100/0-92:8). Se

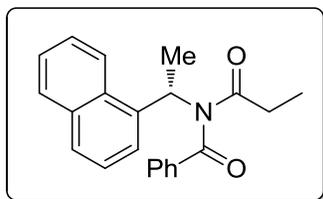
obtuvieron 3.8 g de un aceite incoloro con un rendimiento del 81%.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.79 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.42 (m, 4H), 7.24 – 7.05 (m, 4H), 5.67 (dd, $J = 10.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J = 16.8, 12.1, 4.8$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.51 – 2.33 (m, 1H), 2.25 (c, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 174.7, 138.1, 136.9, 136.5, 130.7, 129.3, 129.0, 128.57, 128.6, 126.2, 125.4, 57.3, 33.5, 29.7, 28.6, 22.9, 9.9.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 307 (2) [M^+], 250 (50), 202 (100), 146 (63), 131 (50), 105 (80).

EMAR $C_{20}H_{21}O_2N_1$ ($M+$) calculado 307.1572, observado 307.1582.

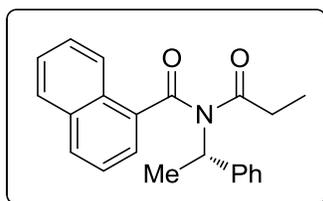
(S)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-N-propionilbenzamida (15)

En una matraz bola de 50 mL fueron agregados 0.6911 g (1 eq., 3.04 mmol) de la amida **13** y el sólido se disolvió en 20 mL de tolueno. Para la obtención del compuesto se llevó a cabo el procedimiento general para la síntesis de imidas. El crudo resultante, de color amarillo, se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100/0-90:10). Se obtuvieron 0.22 g de un aceite incoloro con un rendimiento de 75% del producto. $[\alpha]_D^{25} = -101.80$ ($c=11.1$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.74 – 7.35 (m, 9H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 6.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.04 – 1.81 (m, 5H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 174.1, 137.1, 134.8, 134.6, 133.7, 132.7, 131.6, 130.6, 128.9, 128.7, 126.8, 126.6, 125.6, 125.1, 123.3, 51.8, 33.5, 18.6, 9.8.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 421 (3) [M^+], 250 (44), 202 (100), 146 (57), 105 (51).

(S)-N-(1-feniletíl)-N-propionil-1-naftamida (7)

1g de la amida **5** fue agregado a un matraz bola de 100 mL y el sólido fue disuelto en 56 mL de tolueno. Se siguió el procedimiento general para la síntesis de imidas y el crudo resultante, de color amarillo, se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100-90/10). Se obtuvieron 0.67 g de un aceite incoloro con un rendimiento del 67%, $[\alpha]_D^{25} = -82.0$ ($c=1$, CHCl_3).

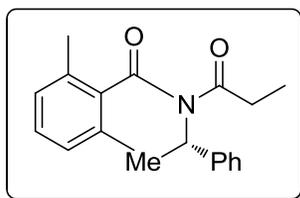
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 – 8.26 (m, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 7.6, 5.2, 1.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 4H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 4.9, 3.7 Hz, 1H), 5.87 (c, J = 7.1 Hz, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 173.2, 140.9, 134.8, 133.9, 132.1, 130.4, 128.7, 128.3, 128.1, 127.5, 127.3, 127.0, 126.7, 125.1, 124.6, 55.4, 33.7, 17.9, 9.7.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 331 (3) [M^+], 176 (91), 155 (100), 127 (37).

EMAR $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_1$ (M^+) calculado 331.1572, observado 331.1584.

(S)-2,6-dimetil-N-(1-feniletil)-N-propionilbenzamida (8)



1g (1 eq., 5.6 mmol) de la amida **5** se agregó en un matraz de 100 mL y el sólido se disolvió en 40 mL de tolueno. Se siguió el procedimiento general para las síntesis de imidas y el crudo resultante, de color café, se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100-90/10). Se obtuvieron 0.2925 g de un producto de consistencia cerosa y color blanco con rendimiento del 23%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72.6$ ($c = 1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.13 (m, 7H), 7.03 (dd, J = 12.1, 7.8 Hz, 3H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 17.9 Hz, 8H), 1.82 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 172.7, 137.3, 135.9, 134.5, 133.6, 129.4, 128.1, 127.3, 55.32, 33.09, 20.0, 18.7, 9.4.

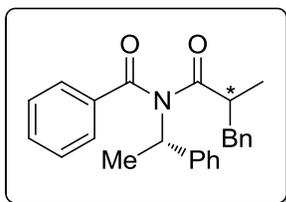
EM (IE, 70eV): m/z (%) = 309 (1) [M⁺], 252 (32), 176 (56), 133 (100), 105 (30).

EMAR C₂₀H₂₄O₂N₁ (M+H) calculado 310.180, observado 310.1803.

Procedimiento general para la síntesis de los productos de alquilación
6, 11-15

Un matraz bola de 25 mL con 150 mg de materia prima (1 equiv.) se purgó con nitrógeno y el compuesto agregado se disolvió en 5 mL de THF anhidro recién destilado de sodio. La solución se enfrió a -78 °C con un baño de acetona/CO₂ y se le adicionaron 1.1 mL (1.1 equiv) de una disolución 0.5M en tolueno de KHMDS. A los 30 minutos de reacción se adicionó la HMPA (6 equiv.) a la mezcla de reacción y 10 minutos después el bromuro de bencilo (2 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante bajo estas condiciones por 3.30 h. Se terminó la reacción agregando a la mezcla 3 mL de NH₄Cl, se colocó en un embudo de extracción y se extrajo con 5 mL de acetato de etilo, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100:0 – 9:1).

***N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((*S*)-1-feniletil)benzamida (6)**



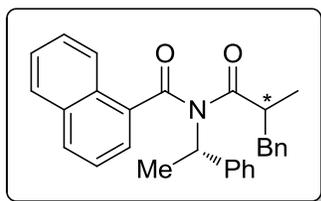
Se siguió el procedimiento general para la síntesis del producto alquilado agregando en un matraz de 25 mL 0.150 g (1 eq., 0.53 mmol) de la imida **4**. Se obtuvieron 0.192 g del producto de consistencia aceitosa e incoloro, con un rendimiento del 98%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.46 – 7.33 (m, 4H), 7.34 – 7.11 (m, 6H), 6.84 – 6.72 (m, 2H), 5.81 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 12.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.60 – 2.34 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 3.64H), 1.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.53H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179.6, 174.5, 140.8, 139.1, 137.3, 132.9, 129.1, 129.0, 128.9, 128.4, 128.3, 127.8, 127.4, 126.4, 55.5, 45.2, 39.9, 17.8, 17.2.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 371 (1) [M^+], 266 (80), 224 (62), 105 (100), 91 (50).

***N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((*S*)-1-feniletíl)-1-naftamida (10)**



-44.8 ($c = 0.107$, CHCl_3).

Se llevó a cabo el procedimiento general para síntesis del producto alquilado empleando la imida **7**. Se obtuvieron 0.1482 g del producto de consistencia aceitosa e incoloro, con un rendimiento del 73%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} =$

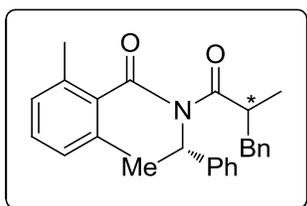
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (dd, $J = 11.5, 9.3$ Hz, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.14 (m, 6H), 7.14 – 7.03 (m, 3H), 6.63 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 5.93 – 5.81 (m, 1H), 2.63 (ddt, $J = 15.8, 10.3, 6.3$ Hz, 2H), 2.35 (ddd, $J = 20.0, 13.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.97H), 1.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.62H), 0.82 – 0.71 (m, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180.8, 178.2, 140.5, 138.9, 134.9, 133.9, 132.5, 130.5, 128.9, 128.6, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5, 127.3, 12.1, 126.7, 126.3, 125.1, 124.5, 55.2, 45.8, 40.22, 17.77, 17.20.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 421 (2) [M^+], 266 (87), 155 (100), 127 (44), 105 (31).

EMAR $C_{29}H_{28}O_2N_1$ (M+H) calculado 422.2120, observado 422.2113.

2,6-dimetil-*N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((*S*)-1-feniletíl)benzamida (11)



Se llevó a cabo el procedimiento general para síntesis del producto alquilado empleando la imida **8**, sólo que esta vez se dejó reaccionando por 8 horas. Se obtuvieron 0.0488 g del producto de consistencia aceitosa y color blanquecino con un rendimiento del 25%.

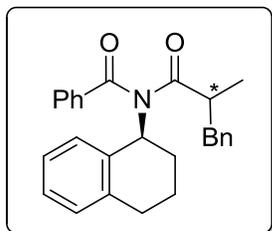
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.08 (m, 10H), 7.05 – 6.83 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.39 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 2.46 (dt, $J = 8.1$, 5.9 Hz, 1H), 2.34 – 2.17 (m, 4H), 2.09 (d, $J = 14.6$ Hz, 4H), 1.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 2.16H), 1.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.89 H), 0.95 – 0.82 (m, 1H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.40, 181.9, 140.8, 139.2, 137.0, 134.9, 134.1, 129.6, 129.3, 128.4, 128.2, 12.6, 127.4, 127.3, 126.3, 56.3, 45.1, 39.9, 18.5, 17.6, 16.7.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 399 (2) [M^+], 266 (78), 252 (83), 133 (100).

EMAR $C_{27}H_{30}O_2N_1$ (M+H) calculado 400.2277, observado 400.2268.

***N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (16)**



Se llevó a cabo el procedimiento general para síntesis del producto alquilado empleando la imida **14**. Se obtuvieron 0.162 g del producto de consistencia aceitosa e incoloro con un rendimiento del 81%.

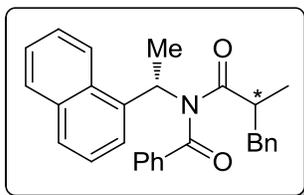
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.40 (m, 5H), 7.28 – 7.01 (m, 8H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.69 – 5.58 (m, 1H), 2.99 – 2.60 (m, 4H), 2.47 (dd, $J = 13.2, 8.6$ Hz, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 3H), 1.75 – 1.54 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180.1, 174.9, 139.1, 138.1, 136.9, 136.2, 132.7, 129.2, 129.0, 128.6, 128.5, 126.5, 126.4, 126.1, 125.9, 57.9, 44.4, 40.3, 29.6, 28.4, 22.8, 17.1.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 397 (1) [M^+], 292 (100), 250 (76), 105 (49).

EMAR $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_1$ (M+H) calculado 398.2120, observado 398.2122.

***N*-(2-metil-3-fenilpropanoil)-*N*-((*S*)-1-(naftalen-1-il)etil)benzamida (17)**



Se llevó a cabo el procedimiento general para síntesis del producto alquilado empleando la imida **15**. Se obtuvieron 0.0579 g del producto de consistencia aceitosa e incoloro, con un rendimiento del 29%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.20$ ($c=0.98$,

CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.5, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.53 – 7.13 (m, 11H), 7.09

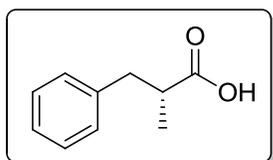
(dd, $J = 3.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 5.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.55 – 2.31 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.56 H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 174.5, 139.1, 137.3, 134.8, 133.7, 132.7, 131.6, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 126.6, 126.5, 125.6, 124.9, 123.4, 51.3, 45.3, 40.9, 18.4, 16.9.

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 421 (3) [M^+], 250 (44), 202 (100), 146 (57), 105 (51).

EMAR $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_1$ (M^+) calculado 421.2042, observado 421.2034.

Ácido- (*R*)- 2-metil-3-fenilpropanóico (**18**)



Solución 1: En un vial de 10 mL se agregaron 58.8 mg (2 eq., 1.4 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ los cuales se disolvieron en 7.5 mL de una mezcla 1:1 de THF/ H_2O , que se agitó por 2 minutos para adicionarle después 0.28 mL de H_2O_2 (30% sol.ac., 2.8 mmol, 4 eq.) a 0 °C agitándose la mezcla por 3 min.

Solución 2: En un segundo vial de 10 mL se agregaron 0.2165 g (1 eq., 0.7 mmol) de **14**, el cual se disolvió en 7.5 mL de THF y se agitó a 0 °C por 3 min antes de que la solución 1 fuera agregada por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante por 50 minutos antes de la adición de 0.3528 g (4 eq., 2.8 mmol) de Na_2SO_3 disueltos en 4.2 mL de agua, pasados 15 minutos se agregaron 5 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 X 15 mL). La fase orgánica fue recuperada y la acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl 1M y fue extraída con acetato de etilo (2 X 10 mL).

La fase orgánica recuperada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío y se puso en un tubo de presión para agregarle 2 mL de HCl 6M y 1 mL de dioxano. La mezcla de reacción se puso en agitación constante a 60 °C en un baño de aceite y después de 3 días se basificó a pH 10 con NaHCO_3 (Soln. sat. acuosa) y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1M y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo la cual se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío, obteniéndose 0.060 g del producto de color café rojizo con un rendimiento del 55 % y $[\alpha]_D^{25} = -21.8$ (c= 0.96, CHCl_3). Lit.²⁰ $[\alpha]_D^{25} = -25$ (c= 1, CHCl_3)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.0 (m, 1H), 7.6 – 7 (m, 4H), 3.5 – 3.8 (m, 1H), 3.2 – 2.5 (m, 2H), 1 – 1.4 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

EM (IE, 70eV): m/z (%) = 164 (27) [M^+], 135 (70), 91 (100), 69 (67), 43 (47), 41 (44).

6. BIBLIOGRAFÍA

¹ Juaristi, E.; *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México, 1998.

² Easson, L. H., and Stedman, E. *Biochem. J.* **1933**, *27*, 1257.

³ Morrison, J. D.; Mosher, H. S.; *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, 1976.

⁴ Juaristi, E. *Educación Química*, **1999**, *10*, 9

⁵ Gnás, Y.; Glorius F. *Synthesis*, **2006**, *12*, 1899.

⁶ Hintermann T.; Seebach D. *Helvetica Chimica Acta*, **1998**, *81*, 2093.

⁷ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

⁸ Evas, D. A. *Aldrichimicacta*, **1982**, *12*, 2.

⁹ Evans D. A. en *Asymmetric Synthesis The Essentials*, 2nd Ed., Christmann, M.; Bräse, S. Ed. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2007.

¹⁰ Evans, D. A.; Kim, A. S. en: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. O. Ed, 1995, Vol. 1, John Wiley and Sons; New York, pp. 345.

¹¹ Evans D. A.; Nelson J. V.; Vogel E.; Taber T. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3099.

- ¹² Yang Z.; Jin X.; Guaciaro M.; Molino B. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3191.
- ¹³ Kerr D. J.; Miletic M.; Chaplin J. H.; White J. M.; Flynn B. L. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1732.
- ¹⁴ Barluenga J.; Suero M. G.; De la Campa R.; Flórez J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9720.
- ¹⁵ Ager D. J.; Prakash I.; Schaad D. R. *Chemical Reviews*, **1996**, *96*, 835.
- ¹⁶ (a) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841. (b) Hoffman R.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1124. (c) Hoffman R.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054.
- ¹⁷ Broeker, J. L.; Hoffmann, R. W.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006.
- ¹⁸ (a) Avalos, M.; Babiano, R.; Barneto, J. L.; Bravo, J. L. Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7275. (b) Avalos, M.; Babiano, R.; Barneto, J. L.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1834. (c) Hernández-Rodríguez, M.; Melgar-Fernández, R.; Juaristi, E. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 792.
- ¹⁹ Weinstock L. M. et. al. *Tetrahedron: Letters*, **1975**, 3979.
- ²⁰ Green, R.; Merritt, A. T.; Bull, S. D. *Chem. Commun.* **2008**, 508.
- ²¹ (a) Kolonko, K. J.; Guzei, I. A.; Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6163. (b) Kolonko, K. J.; Biddle, M. M.; Guzei, I. A.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11525.

²² Eckstein, M.; Cegla, M.; Gajewczyk, L. *Polish Journal of Chemistry*, **1984**, *58*, 607.

²³ Karnik, V. A; Karmath, S. S.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 45.

²⁴ Rye, C. E.; Barker, D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6636.

²⁵ Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandcaludon, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 111.