



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS**

**APLICACIÓN DE AUXILIARES QUIRALES ACÍCLICOS EN REACCIONES
DIASTERESELECTIVAS DE ENOLATOS**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. F. B. MONSERRAT HERENIA GARDUÑO CASTRO

TUTOR: Dr. Marcos Hernández Rodríguez, Instituto de Química, UNAM

AÑO: 2015

México, D.F.



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 Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel

Vocal Dr. Francisco Yuste López

Vocal Dr. Eduardo González Zamora

Vocal Dr. Francisco Hernández Luis

Secretario Dr. Héctor García Ortega

Tutor: Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Alumna: Q. F. B. Monserrat Herenia Garduño Castro

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-2 del Edificio A del Instituto de Química de la UNAM con financiamiento DGAPA-UNAM (PAPIIT IN209915). Parte de los resultados de la tesis fueron publicados en: Garduño-Castro, M. H.; Hernández-Rodríguez, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 193-196. Además fueron presentados en los siguientes congresos:

- Aplicación de ureas acíclicas como auxiliares quirales. Monserrat H. Garduño-Castro, Marcos Hernández-Rodríguez, 49° Congreso Mexicano de Química y 33° Congreso Nacional de Educación Química, Mérida, Yucatán, Septiembre 2014.
- Síntesis y aplicación de ureas acíclicas quirales. Monserrat H. Garduño-Castro, Marcos Hernández-Rodríguez, 10a Reunión de la AMQO, San Luis Potosí, Mayo 2014.
- Aplicación de auxiliares quirales acíclicos en reacciones de alquilación y condensación aldólica. Monserrat H. Garduño-Castro, Marcos Hernández-Rodríguez, 9a Reunión de la AMQO, Veracruz, Abril 2013.

DEDICATORIA

*A mis padres Silvia y Enrique,
mis pilares, con todo mi amor.*

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, Silvia, mi herofna, mi mayor ejemplo en la vida, la mujer más fuerte. Por su amor incondicional e infinito. Te amo.

A mi papá, Enrique, por ser indestructible, por siempre tener la razón, por todo su amor y comprensión. Te amo.

A mi hermano, Edgar, la mejor herencia que mis papás me pudieron haber dejado. Te amo.

A mis abuelos, Piedad y Silviano, por su inmenso cariño.

Al Dr. Marcos Hernández, por la excelente formación académica que me ha dado, por su apoyo incondicional, por su paciencia y confianza y principalmente, por su amistad.

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, por su asistencia técnica.

A los miembros del jurado: Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel, Dr. Francisco Yuste López, Dr. Eduardo González Zamora, Dr. Francisco Hernández Luis y Dr. Héctor García Ortega, por sus valiosos comentarios.

Al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología* por la beca otorgada (Becario No. 288869).

A mis amigas, las incondicionales, Chío, Monse y Liliana, por todos estos años juntas, y los que nos faltan.

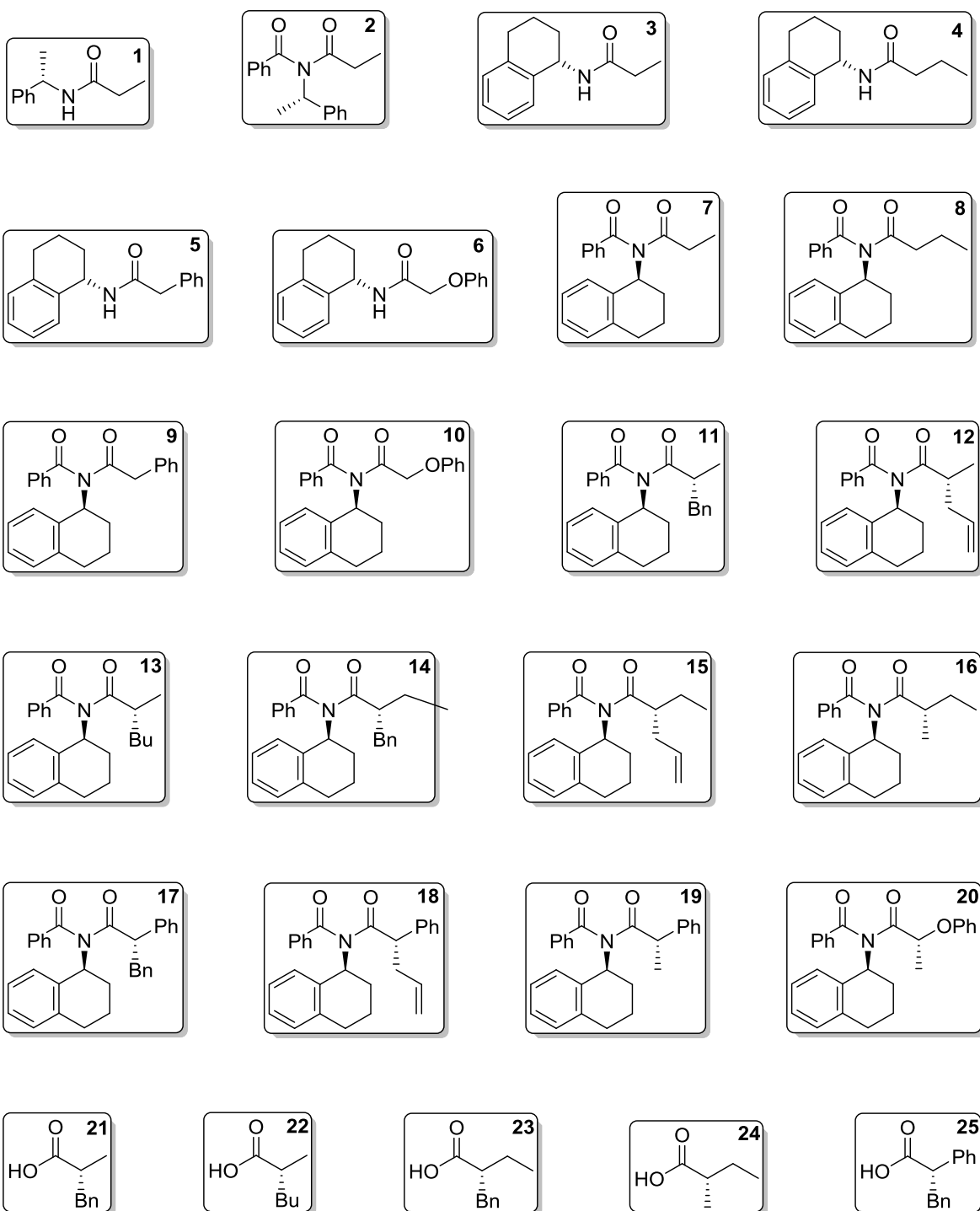
A mis compañeros de laboratorio, Margarita, Ivanhoe, Hugo, Wilmer y Elisa, por las horas de trabajo tan amenas y por su amistad.

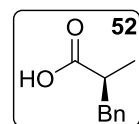
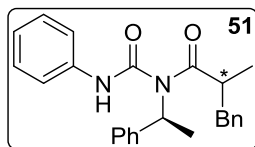
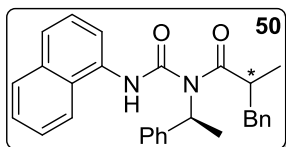
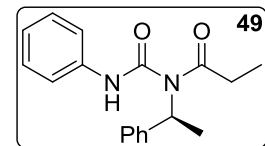
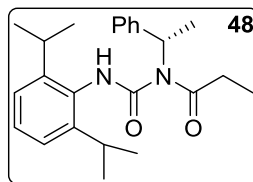
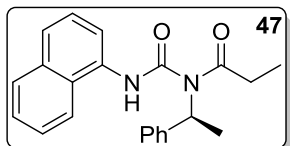
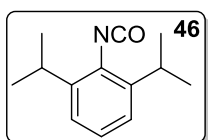
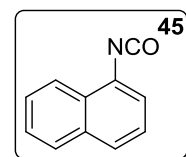
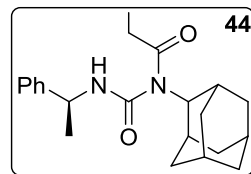
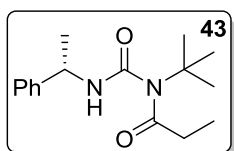
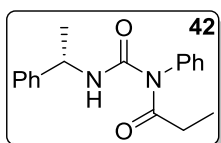
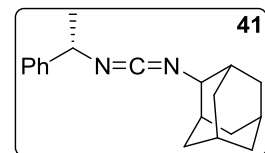
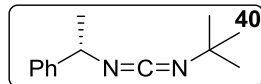
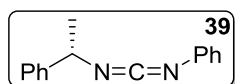
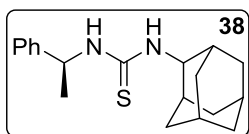
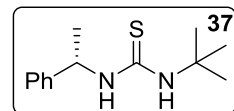
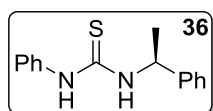
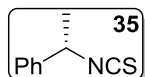
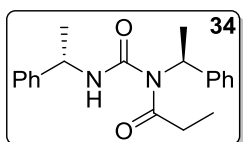
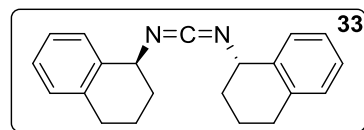
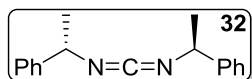
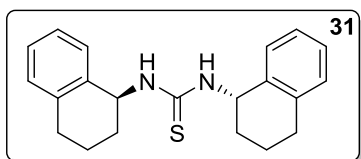
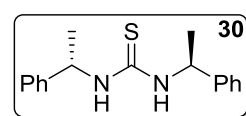
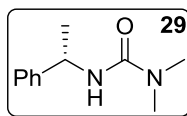
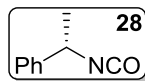
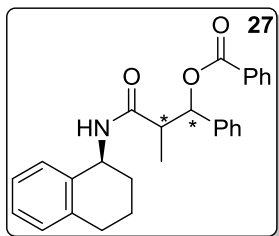
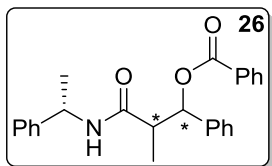
ÍNDICE DE ABREVIATURAS

a	Señal ancha
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
BzCl	Cloruro de benzoílo
c	Cuarteto
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
Conc.	Concentración
COSY	Espectroscopía de correlación homonuclear (Correlation Spectroscopy)
Cuant.	Rendimiento cuantitativo
δ	Desplazamiento químico
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMPU	<i>N, N</i> -dimetilpropilenurea
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
ds	Diastereoselectividad
E ⁺	Electrófilo
e. e.	Exceso enantiomérico
EM (DART)	Espectrometría de Masas por Análisis Directo en Tiempo Real (Direct Analysis in Real Time)
EM (IE)	Espectrometría de masas por impacto electrónico
Equiv.	Equivalentes
Exp.	Experimento
EMAR (FAB+)	Espectrometría de Masas de Alta Resolución por Bombardeo Rápido de Átomos (Fast Atom Bombarding)
HMPA	Hexametilfosforamida
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KHMDS	Hexametildisililamida de Potasio

LiHMDS	Hexametildisililamida de Litio
m	Multiplete
n-BuLi	n-Butillitio
NaHMDS	Hexametildisililamida de Sodio
ND	No Determinado
NMM	N-Metilmorfolina
NR	No hay Reacción
p.f.	Punto de fusión
p.e.	Punto de ebullición
r. d.	Relación diastereomérica
Rend.	Rendimiento
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
s	Singulete
t	Triplete
T	Temperatura
t.a.	Temperatura Ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Xc	Auxiliar quiral

ÍNDICE DE COMPUESTOS





CONTENIDO

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	v
ÍNDICE DE COMPUESTOS	vii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Generalidades	1
1.2 Importancia de la obtención de compuestos enantiopuros	2
1.3 Consideraciones energéticas	3
2. ANTECEDENTES	6
2.1 Obtención de compuestos enantiopuros	6
2.2 Auxiliares quirales.....	6
2.3. Auxiliares quirales tipo Evans.....	9
2.3.1 Generalidades.....	9
2.3.2 Consideraciones para la formación del enolato	10
2.3.3 Aplicaciones.....	10
2.4 Liberación del auxiliar	14
2.5 Ureas como auxiliares quirales.....	15
2.6 Amidas como auxiliares quirales acíclicos.....	16
3. OBJETIVOS.....	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
4.1 Versatilidad del auxiliar quiral de amida	21
4.2 Auxiliar quiral de amida en la reacción de condensación aldólica	28
4.3 Auxiliar quiral tipo urea	31
4.3.1 Primeros intentos en la síntesis de ureas.....	32
4.3.2 Alquilación de ureas N-aciladas	40
5. CONCLUSIONES	44
6. PARTE EXPERIMENTAL	45
7. BIBLIOGRAFÍA.....	73

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

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

- *Constitución*: Tipo y número de átomos que forman parte de una molécula.
- *Conectividad*: Forma en que los átomos se unen entre sí.
- *Configuración*: 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 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 disustituídos (Fig. 1).

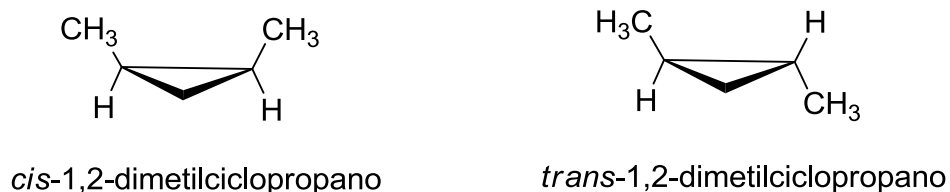


Figura 1. Ejemplo de isómeros *cis-trans*.

Otro tipo de estereoisómeros que pueden presentar las moléculas son enantiómeros, los cuales son imágenes especulares no superponibles. Estos compuestos tienen mismas propiedades químicas y físicas con la excepción de la actividad óptica (dirección en la que hacen girar el plano de la luz polarizada). Un ejemplo es el ácido láctico (2-hidroxi-propanoico), el cual posee un centro estereogénico debido a un carbono sp^3 con 4 ligantes diferentes, teniendo como consecuencia que su imagen especular no sea superponible (Fig. 2).

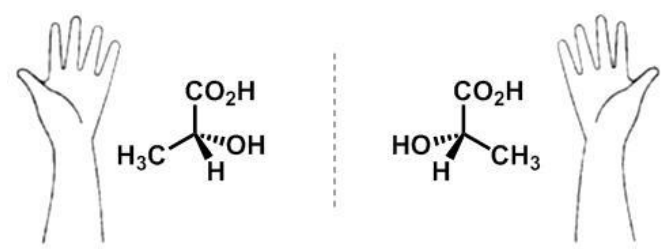


Figura 2. Ácido láctico (2-hidroxi-propanoico).

1.2 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).²

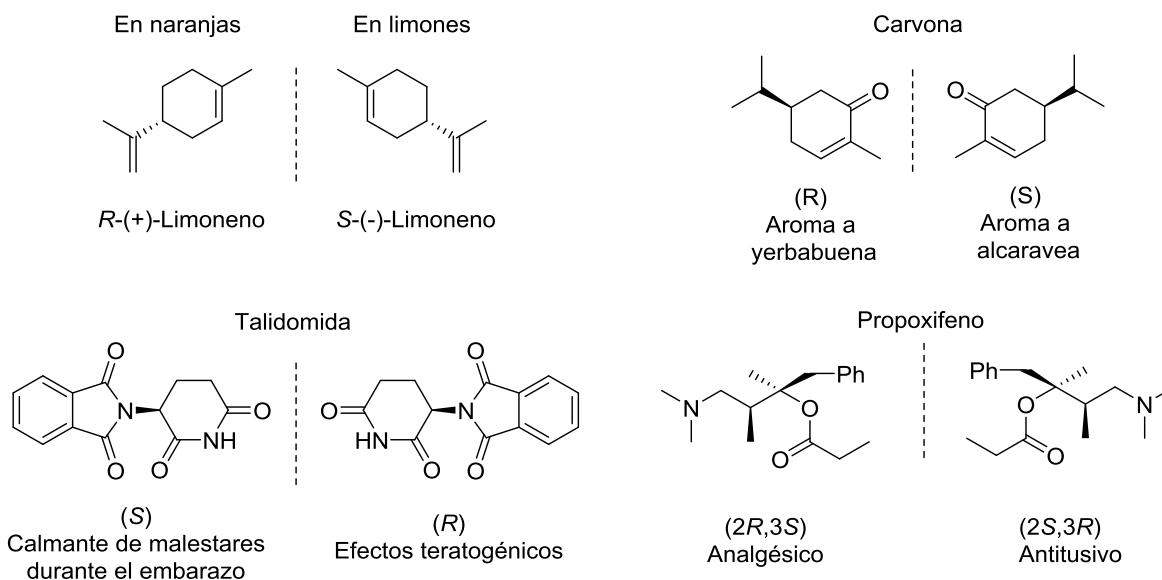


Figura 3. Ejemplos de las propiedades organolépticas y propiedades farmacológicas de algunos enantiómeros.

Debido a sus propiedades particulares, los compuestos que poseen centros estereogénicos tienen múltiples aplicaciones en ciencia y en tecnología, como son la obtención de fármacos, saborizantes, aromatizantes y la preparación de nuevos materiales.

1.3 Consideraciones energéticas

La definición de síntesis asimétrica fue propuesta en 1971 por Morrison y Mosher,³ 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 conduce a la misma proporción de enantiómeros en el 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. 4).

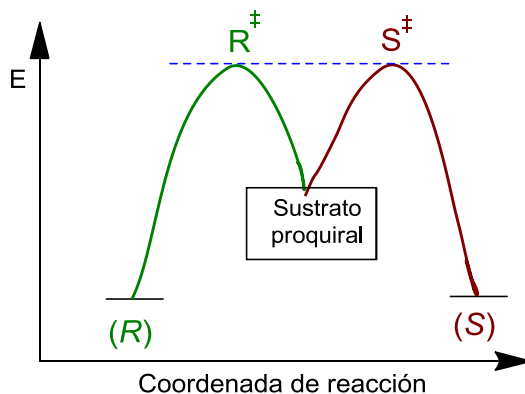


Figura 4. Diagrama de energía para un sustrato proquiral en una reacción.

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 de diferente energía ($\Delta\Delta G^\ddagger$) y por consecuencia los dos productos se forman a velocidades distintas.

Para el caso de la figura 5a se emplea un catalizador quiral (C^*) generando enantiómeros como productos. En el caso de la figura 5b 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.

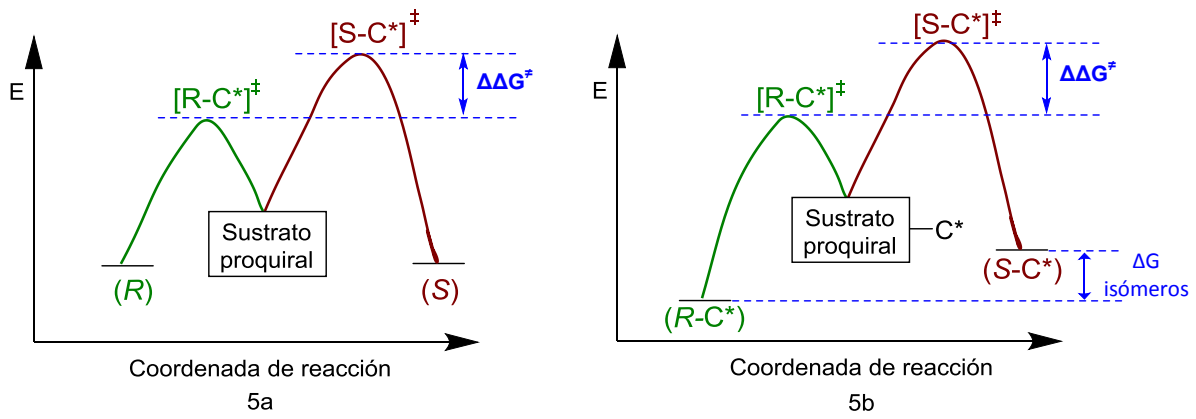


Figura 5. Diagrama de energía de un sustrato proquiral donde se generan 5a: enantiómeros, 5b: diastereoisómeros.

2. ANTECEDENTES

2.1 Obtención de compuestos enantiopuros

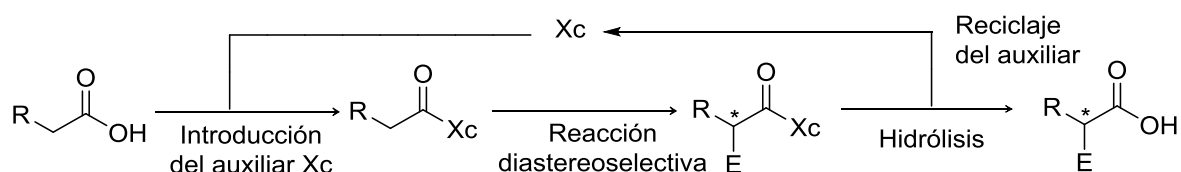
Actualmente se conocen varios métodos para la obtención de productos con alta pureza enantiomérica y éstos se dividen en seis categorías:¹ resolución de racematos, síntesis utilizando “*acervo de quiralidad*” (*chiral pool*), síntesis asimétrica mediante auxiliares quirales, reactivos quirales y catalizadores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

El método en el que se centra este trabajo es en el uso de auxiliares quirales, los cuales son compuestos que se incorporan a un sustrato proquiral. Se realiza la reacción estereoselectiva y finalmente se remueve el auxiliar sin alterar la configuración del nuevo centro de quiralidad generado.

2.2 Auxiliares quirales

La creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros ha conducido a una gran cantidad de metodologías asimétricas. Aunque la catálisis asimétrica y los métodos biocatalíticos tienen una economía atómica mayor, los auxiliares quirales siguen siendo los “caballos de batalla” en la síntesis total de compuestos enantioméricamente puros ya sea en el ámbito académico o industrial, debido a un alto nivel de predictibilidad, compatibilidad de sustratos o a que no existe una versión catalítica enantioselectiva. De esta forma, 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,⁴ por lo que 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 (Esquema 1), estos pasos sintéticos adicionales pudieran hacer esta metodología poco atractiva. Sin embargo, para muchos casos no existe un procedimiento catalítico enantioselectivo y el uso de los auxiliares quirales es el único método estereoselectivo disponible; además, el gran conocimiento que se tiene de ellos hace que esta metodología sea muy confiable, más aún, como se generan diastereómeros permite el enriquecimiento de ellos con mayor facilidad.



Esquema 1. Síntesis diastereoselectiva empleando auxiliares quirales.

La mayoría de los auxiliares quirales se derivan de compuestos quirales encontrados en la naturaleza, de bajo costo. Existe un gran número de auxiliares que han sido desarrollados en los últimos años y algunos de los más eficientes se muestran en el Esquema 1.

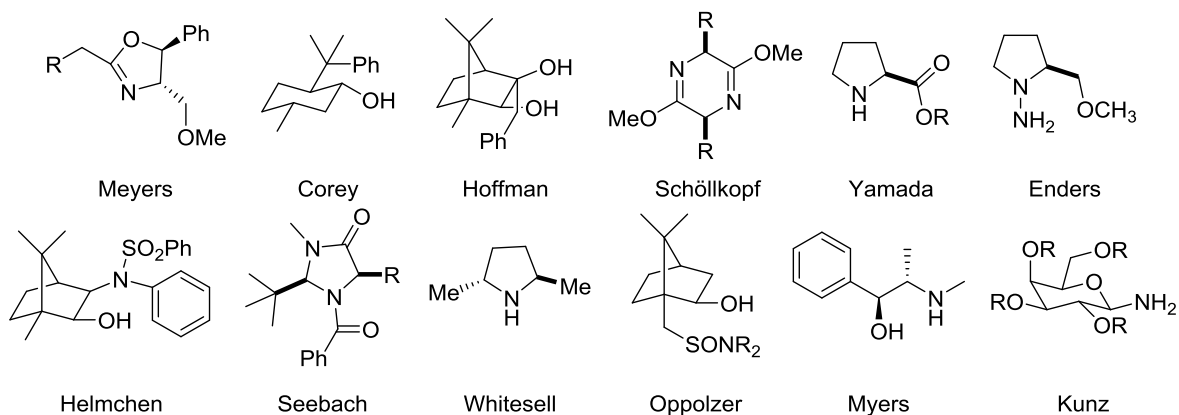


Figura 6. Algunos de los auxiliares quirales más usados.

Un auxiliar quiral ideal debe de cumplir con varios criterios de acuerdo al ciclo general de una reacción enantioselectiva⁵ (Esquema 1):

- Debe ser barato y 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 aislamiento del producto enantioméricamente puro y la recuperación del auxiliar deben ser posibles 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 1981⁶ y han tenido extensas aplicaciones, por lo que 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**), algunos derivados de productos naturales y finalmente, los SuperQuats (**F**) con un estereocentro y un carbono cuaternario en alfa que son los más recientes (Fig. 7).

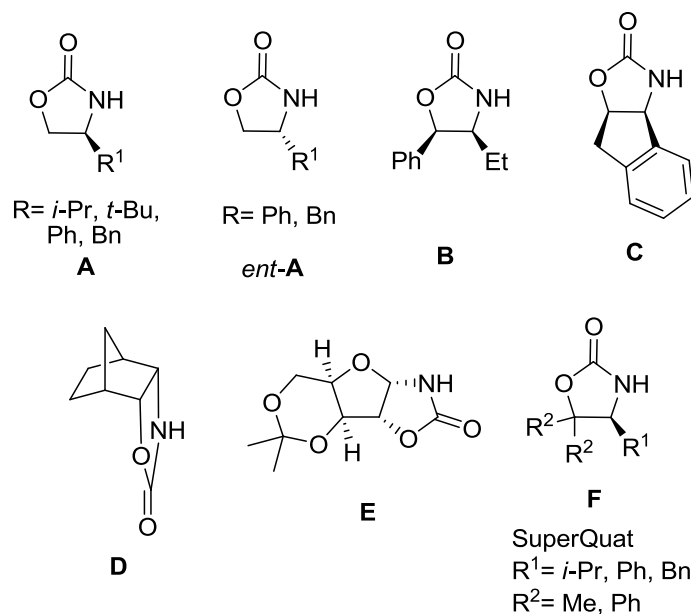


Figura 7. Auxiliares derivados de las oxazolidinonas de Evans.

El auxiliar quiral de Evans 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 vías para generar un

solo confórmero en disolución. Éstos son la quelatación y la minimización del momento dipolo (Fig. 8) que conducen a conformaciones preferentes en las que el sustituyente R^1 bloquea eficientemente una de las caras diastereotópicas de la molécula.

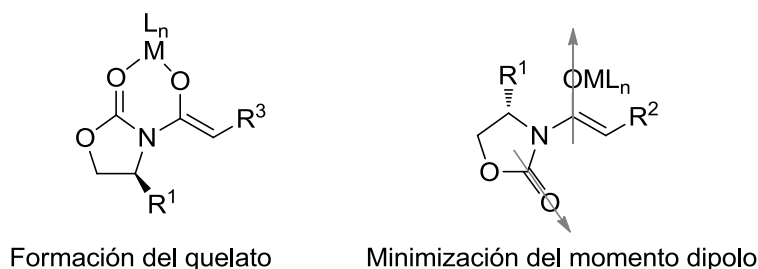


Figura 8. Vías para generar un solo confórmero.

2.3.2 Consideraciones para la formación del enolato

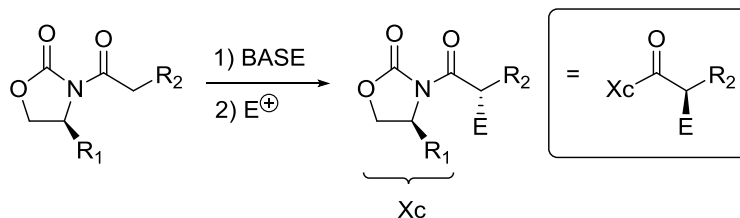
Una estrategia muy empleada en síntesis asimétrica vía oxazolidinonas es la reacción de enolatos proquirales con electrófilos lo cual permite la introducción de distintos grupos funcionales a la vez que se generan nuevos estereocentros. Para que esta metodología pueda ser aplicada con éxito, durante la reacción se debe favorecer el ataque del electrófilo de manera preferente por una de las dos caras proquirales del enolato. Así, el primer factor determinante para lograr buena selectividad por esta metodología⁷ es que el auxiliar debe ser capaz de lograr una alta estereoselectividad en el proceso de enolización.

2.3.3 Aplicaciones

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

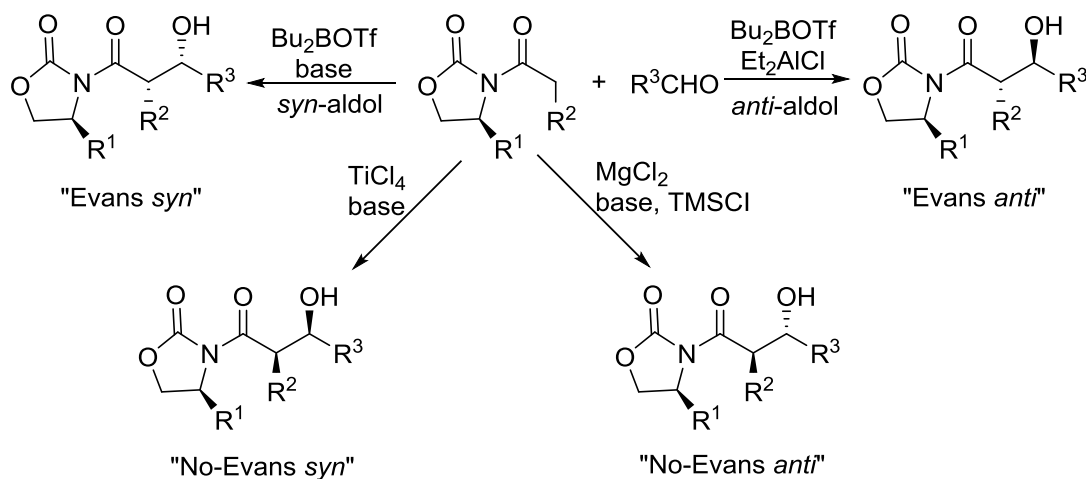
muchos otros electrófilos con resultados muy buenos para formar enlaces C-C ó C-heteroátomo (Tabla 1).⁸

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



Reacci3n	E ⁺	Prod.	Rend. (%)	ds (%)
Alquilaci3n	R-X		70-90	94-98
Adici3n Conjugada	 EWG=COEt, CO ₂ Me, CN		70 - 93	95
Hidroxilaci3n			83-94	94
Aminaci3n	BocN=NBoc		91-96	97
			74-91	91-99
Halogenaci3n	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 (Esquema 2). Escogiendo el auxiliar y las condiciones adecuadas 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 tipo “Evans *syn*”). En otros casos, el uso de un ácido de Lewis grande conduce a la formación del producto *anti*.⁹ Para formar los aldoles tipo *no Evans* se emplean metales capaces de tener 6 ligantes en su esfera de coordinación como titanio o magnesio. Estas condiciones estereodivergentes son una de las razones por las cuales el uso de los auxiliares de Evans es tan exitoso.

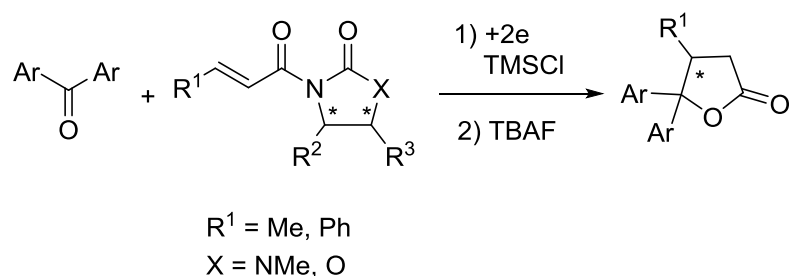


Esquema 2. Diferentes condiciones en las que se pueden obtener los 4 estereoisómeros en la condensación aldólica utilizando los auxiliares de Evans.

Estos auxiliares han sido muy empleados en la síntesis estereoselectiva de numerosos “bloques de construcción”, así como en productos naturales, antibióticos e importantes compuestos medicinales.⁷ Ejemplos recientes de este tipo se presentan a continuación.

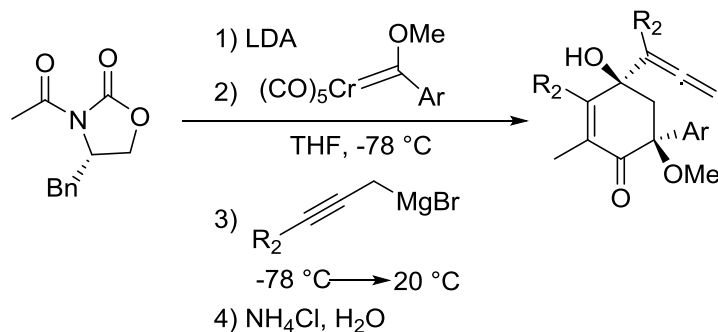
El acoplamiento electroreductor de *N*-cinamoíloxazolidinonas con biarilcetonas permite la adición “umpolung” de la cetona de manera muy selectiva y

el ataque del alcóxido forma la lactona (Esquema 3), según lo reportado por Sakurai *et al.*¹⁰



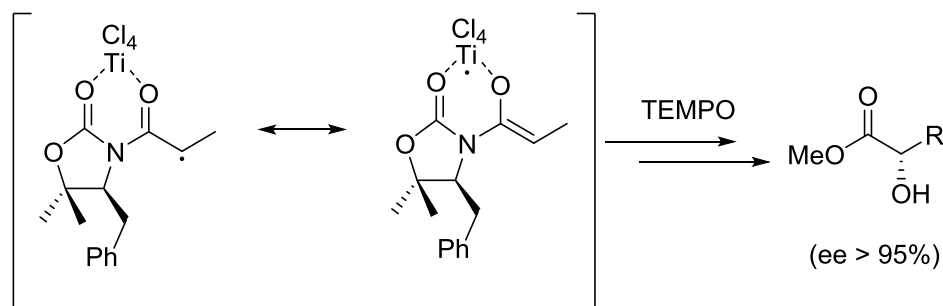
Esquema 3. Síntesis asimétrica de 4,5,5 γ -butirolactonas.

Otro ejemplo representativo que muestra los alcances futuros de estos auxiliares es la reciente reacción “one pot” hecha por Barluenga y colaboradores¹¹ partiendo de tres materias primas simples: un carbeno de Fischer, un enolato 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. (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción “one pot” empleando *N*-acetil-2-oxazolidinonas para la formación de centros estereogénicos cuaternarios.

Un último ejemplo lo proporciona Zakarian *et. al.*¹² que propone la α -hidroxilación de *N*-acil-oxazolidinonas por medio de una adición asimétrica radicalaria de TEMPO. La alta diastereoselectividad y el amplio alcance de esta reacción demuestran la utilidad sintética para la α -hidroxilación de sustratos no tolerantes a condiciones básicas de reacción (Esquema 5).



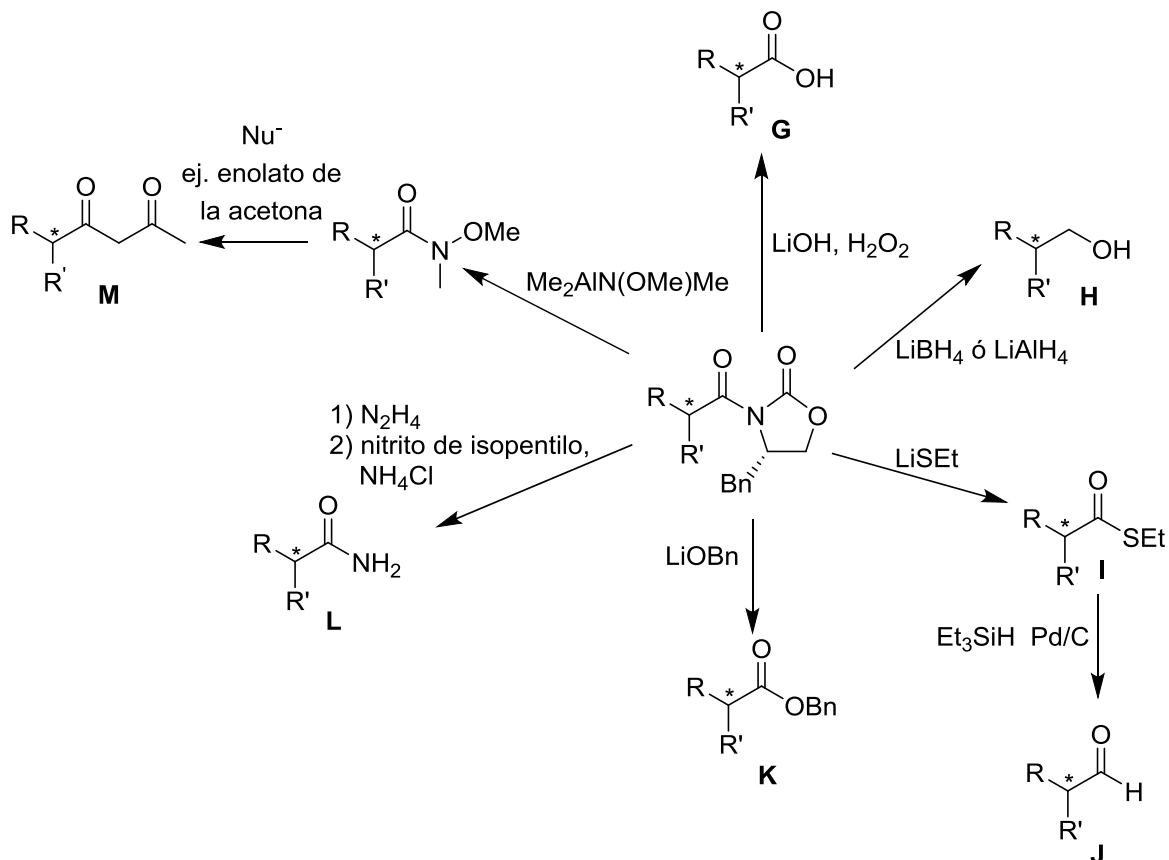
Esquema 5. α -Hidroxilación de *N*-acil-oxazolidinonas por adición asimétrica radicalaria de TEMPO a enolatos de titanio.

2.4 Liberación del auxiliar

Después de la reacción estereoselectiva se lleva a cabo la liberación del auxiliar, para lo cual se han desarrollado diversas metodologías para obtener diferentes productos (Esquema 6).¹³

Para obtener el ácido **G** se emplea hidropéroxido de litio el cual evita la ruptura de la oxazolidinona. El alcohol **H** se obtiene con agentes reductores. Mediante el tioéster **I** y trietilsilano se puede obtener el aldehído **J**. Si el producto deseado es el éster **K** la ruptura puede llevarse a cabo empleando alcóxidos de litio. Las amidas **L** 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. Las cetonas **M** 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 las respectivas cetonas.



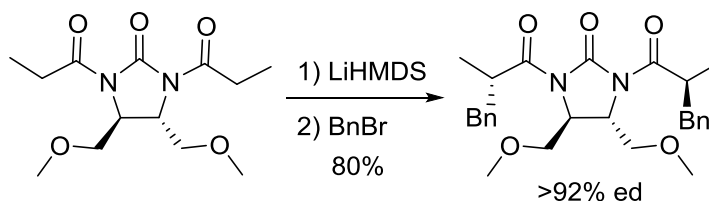
Esquema 6. Vías para la liberación del auxiliar quiral.

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

2.5 Ureas como auxiliares quirales

Hasta estas fechas se ha explorado muy poco acerca de las aplicaciones de las ureas en síntesis asimétrica. Entre algunos ejemplos, encontramos que existen análogos de los auxiliares quirales de Evans y que tienen resultados inferiores a las

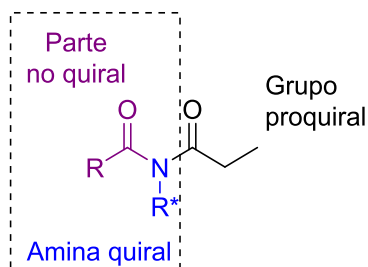
oxazolidinonas. Hasta ahora, una de las mayores ventajas de este tipo de ureas quirales con simetría C_2 es que pueden generar dos nuevos estereocentros con un solo auxiliar por lo que la economía atómica es mejor que con oxazolidinonas). Sin embargo, al generar dos estereocentros de manera imperfecta, se tiene la consecuencia de que la cantidad de diastereoisómeros presentes en el crudo de reacción aumenta (Esquema 7).¹⁴



Esquema 7. Ureas quirales en síntesis asimétrica.

2.6 Amidas como auxiliares quirales acíclicos

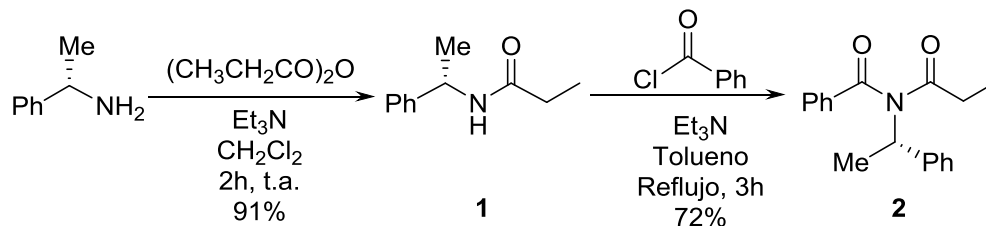
Como se puede observar en la Figura 6, casi todos los auxiliares quirales son cíclicos para evitar que sean conformacionalmente muy libres y por lo tanto menos selectivos. En nuestro grupo de investigación se está desarrollando un auxiliar acíclico, el cual conceptualmente es diferente a los previamente reportados porque se tiene el reto de evitar múltiples conformaciones en la reacción estereoselectiva. Bajo diseño se pensó que una amida sencilla podría ser un buen candidato para lograr reacciones estereoselectivas y que presentaría las características deseables de ser modular y provenir de compuestos simples y comercialmente disponibles. Esta naturaleza permite que la modificación estructural del auxiliar sea muy fácil y en principio, pueda presentar la misma versatilidad que los auxiliares de Evans. El auxiliar consta de una amida formada por una amina primaria quiral y un radical acilo (Fig. 9).¹⁵



Auxiliar quiral (Xc)

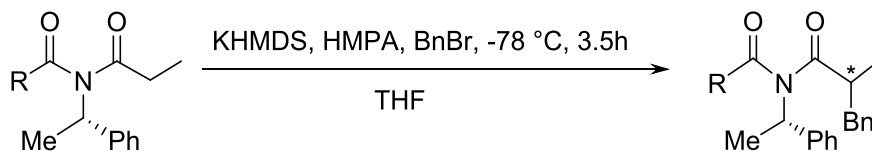
Figura 9. Auxiliar quiral

La estrategia de síntesis que se planteó para sintetizar al auxiliar quiral acíclico de amida consistió en formar una imida sobre la cual se pudiera llevar a cabo la alquilación diastereoselectiva. Para obtener esta imida, se requirió de una doble acilación de una amina quiral (R^* -NH₂) y nos dimos cuenta que se tiene ligeramente mejor rendimiento introduciendo primero el propionilo y posteriormente el benzoílo. Empleando la feniletilamina que es una amina quiral y el cloruro de benzoílo como agente acilante para la parte no quiral del auxiliar, obtuvimos la imida **2** (Esquema 8).

**Esquema 8.** Síntesis del auxiliar quiral acíclico.

Después de encontrar condiciones óptimas para la alquilación, se sintetizaron y evaluaron otros grupos en la parte no quiral como: el 1-naftilo y el 2,6-dimetilfenilo, pero no mejoró la selectividad (Tabla 2), por lo que se decidió modificar el módulo de la amina quiral.

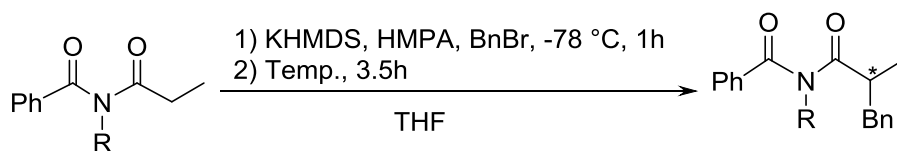
Tabla 2. Alquilación con diferentes fragmentos aquirales



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

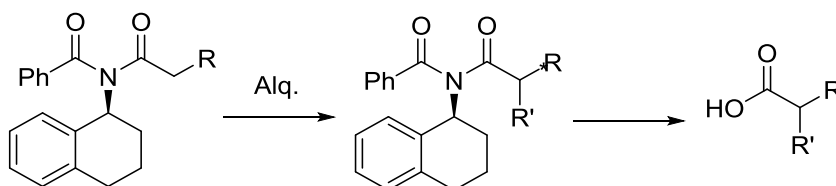
Una vez que supimos que el benzoilo en la parte aquiral era el sustituyente ideal se procedió a la tarea de utilizar en la reacción de alquilación a las imidas con variaciones en el sustituyente quiral y se encontró que el tetrahidronaftilo es un excelente estereoinductor, logrando un total estereocontrol en la reacción y con buen rendimiento (Tabla 3, Exp 3). Cabe mencionar que las alquilaciones con tetrahidronaftilo y naftiletilo también se llevaron a cabo a -40 °C y se notó un aumento en el rendimiento de las reacciones sin afectar su diastereoselectividad.

Tabla 3. Alquilación con diferentes fragmentos quirales



Exp.	R	Temp. (°C)	Rend. (%)	r. d.
1		-78	98	87 : 13
2		-78	29	85 : 15
3		-78	83	99 : 1

Como tesis de maestría se presenta en este trabajo la obtención y la evaluación en la reacción de alquilación de una variedad de sustratos proquirales, así como de diversos electrófilos, para estudiar de manera sistemática si la selectividad del auxiliar propuesto es algo general. Por otra parte, se estudiarán condiciones adecuadas para liberar el producto alquilado (Esquema 9).



Esquema 9. Auxiliares quirales de amida.

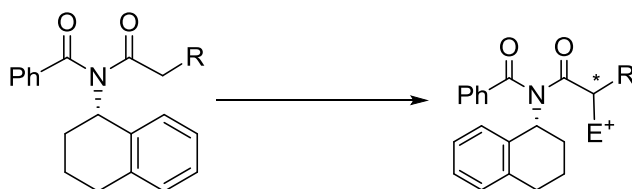
3. OBJETIVOS

Objetivo General

Diseñar un auxiliar quiral acíclico con características modulares que sea selectivo en reacciones de enolatos.

Objetivos particulares

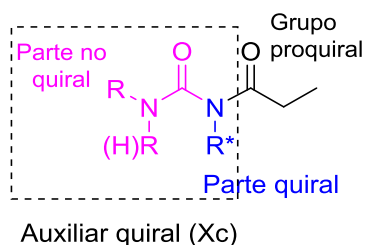
- Demostrar la versatilidad del auxiliar quiral de amida empleando diferentes sustratos proquirales, así como electrófilos en reacciones de alquilación.



X, R= Me
X, R= Et
X, R= Ph
X, R= O-Ph

E^+ = BnBr, Allyl Br, Bu-I, MeI

- Estudiar la reacción de condensación aldólica con los auxiliares quirales de amida.
- Encontrar condiciones generales para liberar el auxiliar quiral de amida.
- Desarrollar una segunda generación de auxiliares quirales que permita la recuperación del mismo y que su liberación ocurra en condiciones suaves.



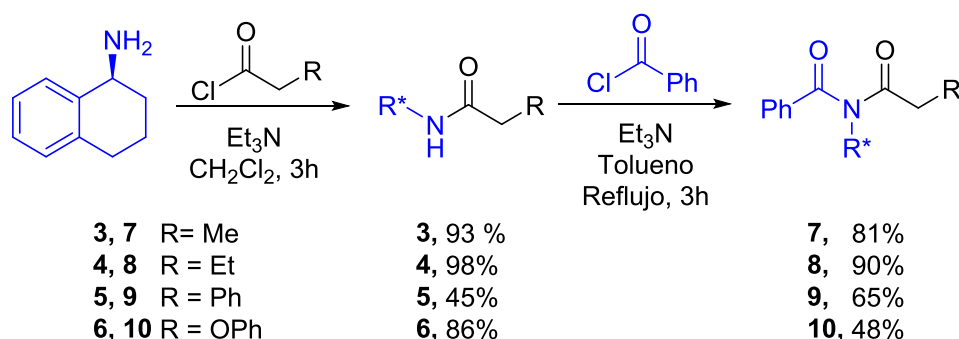
- Explorar diversas rutas de síntesis para estos auxiliares.
- Estudiar los auxiliares tipo urea de segunda generación y llevar a cabo su liberación.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Versatilidad del auxiliar quiral de amida

Como ya se mencionó, en estudios previos que abarcaron la tesis de licenciatura¹⁵ diseñamos un auxiliar quiral acíclico modular inspirado en las oxazolidinonas de Evans. El auxiliar está formado por una amina primaria quiral con un carbono terciario que tiene un sustituyente grande, otro pequeño y un grupo acilo (Fig. 9). Uno de los beneficios que otorga el diseño modular es que las partes quiral, y la aquiral pueden ser modificadas fácilmente.

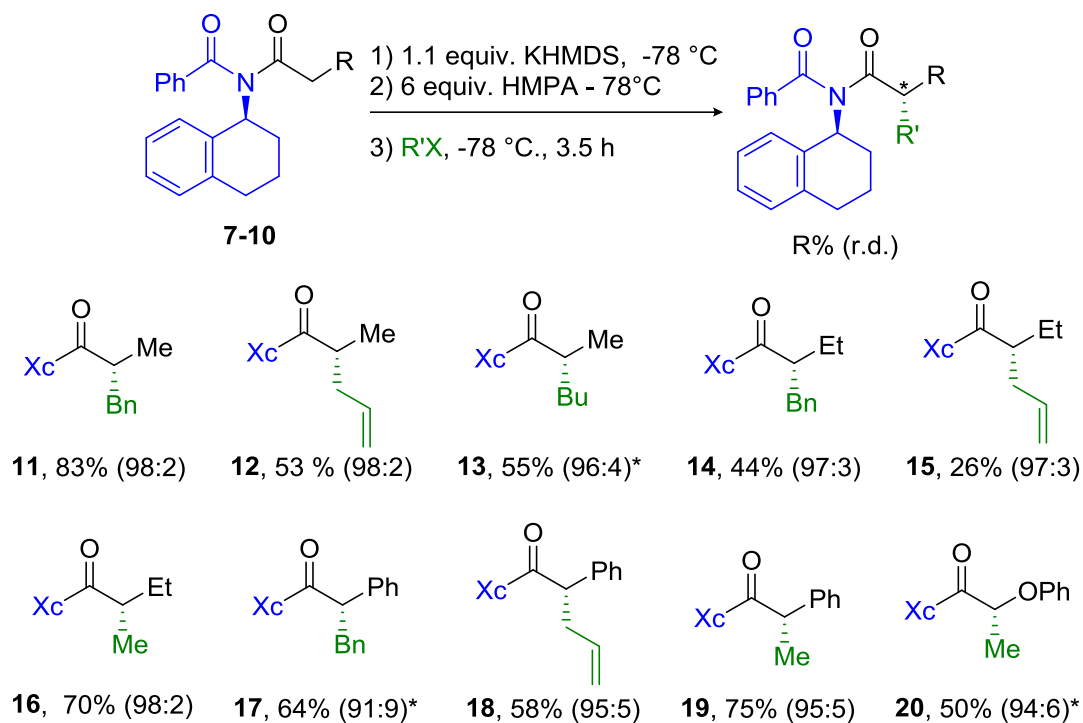
En dichos estudios se encontró que el auxiliar con tetrahidronaftilo en la parte quiral y benzoílo en la no quiral, proporcionaba excelente diastereoselectividad y rendimiento en la reacción de alquilación, por lo que se procedió a evaluar su versatilidad probando con diferentes segmentos proquirales y electrófilos en reacciones de alquilación.¹⁶ Para poder llevar esto a cabo, se tuvieron que sintetizar las amidas e imidas correspondientes con metilo, etilo, fenilo y fenoxiacetilo en la parte proquiral del auxiliar, las cuales se obtuvieron fácilmente mediante una doble acilación de la amina quiral (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de imidas quirales con diferentes segmentos proquirales.

Contando con estas imidas se hizo la alquilación utilizando como base la KHMDS, a -78°C y con 6 equiv. de HMPA como aditivo.

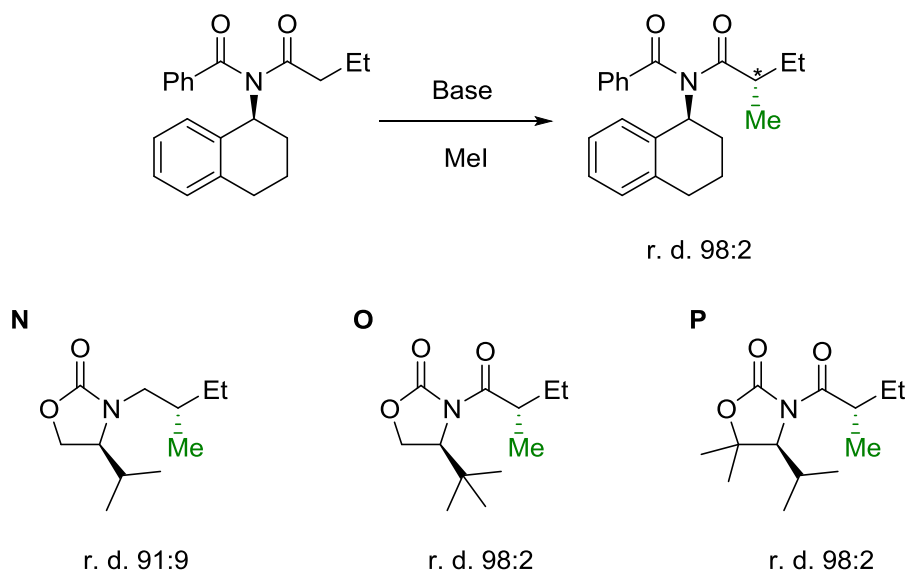
Como electrófilos se emplearon el bromuro de bencilo, el bromuro de alilo, el yoduro de metilo y el 1-yodobutano, obteniendo excelentes diastereoselectividades (Esquema 11).



*Experimentos realizados a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$

Esquema 11. Alquilación de las imidas **7-10**.

De los resultados obtenidos se puede concluir que en caso de que el sustituyente del enolato sea un alquilo la diastereoselectividad será muy buena, siendo superior al auxiliar de Evans obtenido de aminoácidos naturales (**N**) y comparable al auxiliar de Evans derivado de la costosa *ter*-leucina (**O**) o de los Super Quats (**P**) más recientemente desarrollados (Esquema 12).¹⁷



Esquema 12. Comparación entre auxiliares de Evans y nuestro auxiliar de amida.

El siguiente paso consistió en liberar el auxiliar quiral. Explorando condiciones se encontró que se hidrolizaba primero el benzoílo dejando una amida difícil de hidrolizar y obteniéndose bajos rendimientos del ácido liberado impurificado con ácido benzoico. Para evitar la contaminación con el ácido benzoico se pensó en una liberación por partes, así que primero se removió el benzoílo con hidroperóxido de litio y se extrajo la amida neutra a la cual por separado se probarían condiciones para su hidrólisis. Para disponer de la mayor cantidad posible de material, para las pruebas utilizamos inicialmente la amida **1** como modelo; sin embargo, como tiene un grupo CH_2 α al carbonilo en lugar de un grupo RCH como los productos de alquilación, el efecto estérico sobre el carbonilo es menor y las condiciones exploradas no se pudieron extrapolar a los productos de alquilación. Como el problema era la hidrólisis de la amida, entonces se decidió sintetizar **11** como mezcla de diastereómeros para tener suficiente material para muchas pruebas (Fig. 22).

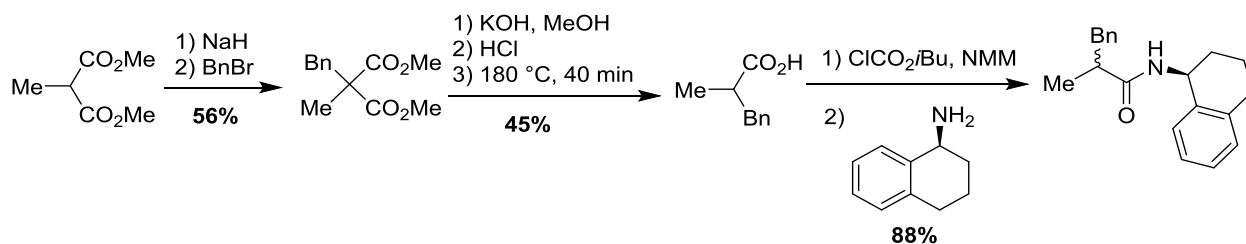
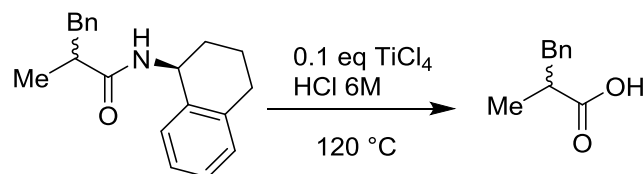


Figura 22. Síntesis de la amida **11** (mezcla de diastereómeros).

Una vez con el sustrato de prueba **11** disponible como mezcla de diastereómeros el primer método de hidrólisis que se intentó fue con HCl concentrado y TiCl_4 ya que se encuentra descrito que este último en cantidades catalíticas acelera la hidrólisis de amidas sin epimerizar el carbono α al ácido.¹⁸ Sin embargo, a tiempos de reacción cortos se encontró poco producto hidrolizado por lo que fue necesario usar tiempos prolongados de reacción. Como se puede observar, los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando agua o dioxano como disolvente. Se prefirió utilizar agua porque si se emplea dioxano se obtiene etilenglicol como subproducto (Tabla 4).

Tabla 4. Diferentes condiciones de reacción para la remoción del auxiliar quiral

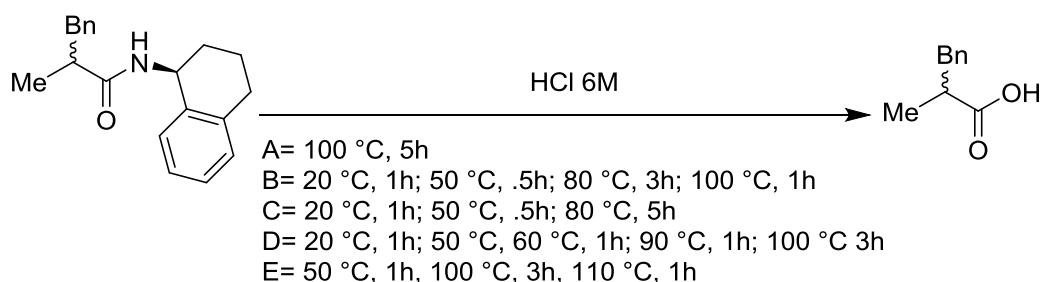


Exp.	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)*
1	Dioxano	2	13
2	Tolueno	2	6
3	Clorobenceno	2	13
4	-----	2	10
5	Dioxano	26	42
6	Clorobenceno	26	14
7	Agua	26	48

Durante los experimentos de hidrólisis nos percatamos que a diferentes temperaturas la mezcla de reacción tenía diferente aspecto físico. A temperatura

ambiente es una suspensión sólido-líquido, a temperaturas moderadas es un sólido amorfo que flota sobre el agua y a altas temperaturas se forma un sólido muy compacto insoluble en el medio de reacción, el cual, debido a esa propiedad, requería de tiempos muy largos de reacción. Fue así, que haciendo variaciones en la temperatura de calentamiento evitamos el sólido compacto insoluble y obtuvimos buen rendimiento en la hidrólisis en poco tiempo. Incluso observamos que no es necesario el tetracloruro de titanio (Tabla 5, Exp. 7 y 8).

Tabla 5. Optimización de las condiciones de calentamiento y concentración del HCl para la liberación del auxiliar



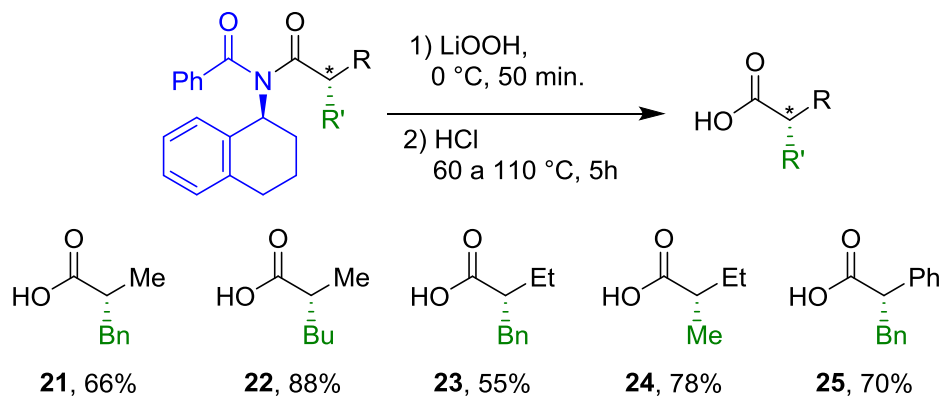
Experimento	Conc. de HCl (M)	Cond. de calentamiento	Rendimiento (%) [*]
1	6	A	10
2	12	B	16
3	12	C	49
4	6	C	17
5	1	C	13
6	6	D	>90
7	6	E	Cuant.
8 ^{**}	6	E	95%

^{*}Determinado por RMN ¹H

^{**}Con 0.1 eq. TiCl₄

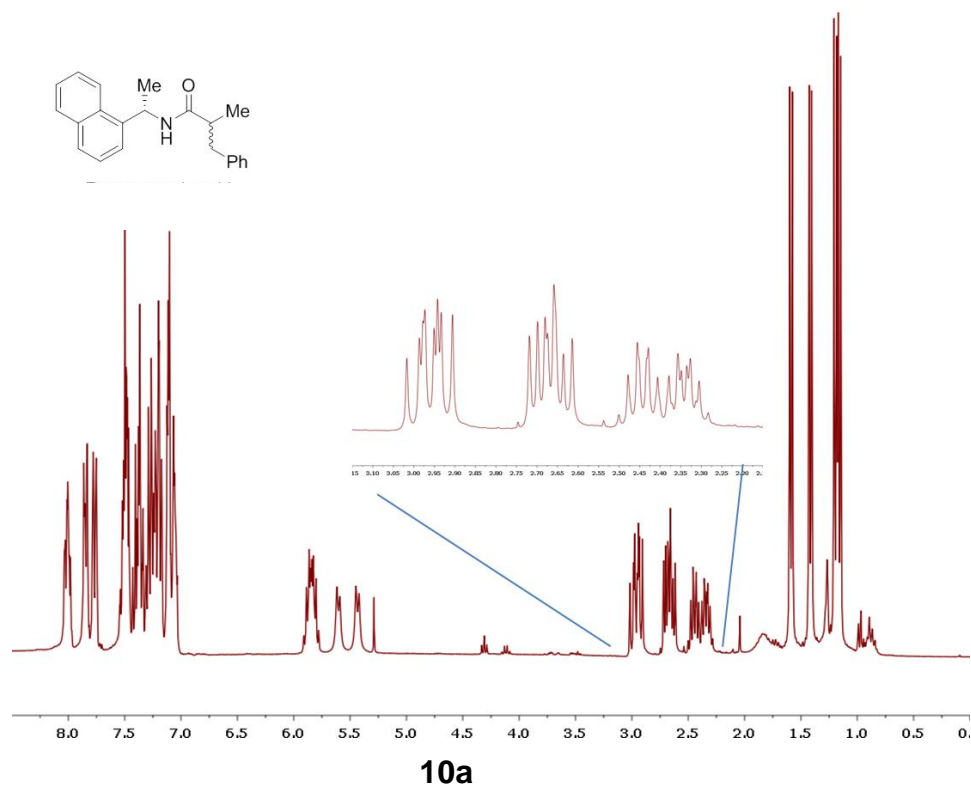
La mejor condición de reacción fue calentar gradualmente desde temperatura ambiente hasta 100 °C utilizando HCl 6M únicamente (Tabla 5) y una vez encontrado esto se procedió a remover el auxiliar de los demás productos de alquilación obteniéndose muy buenos rendimientos de cada ácido liberado (**21-25** Esquema 14). Debe mencionarse que conociendo la rotación óptica de cada ácido

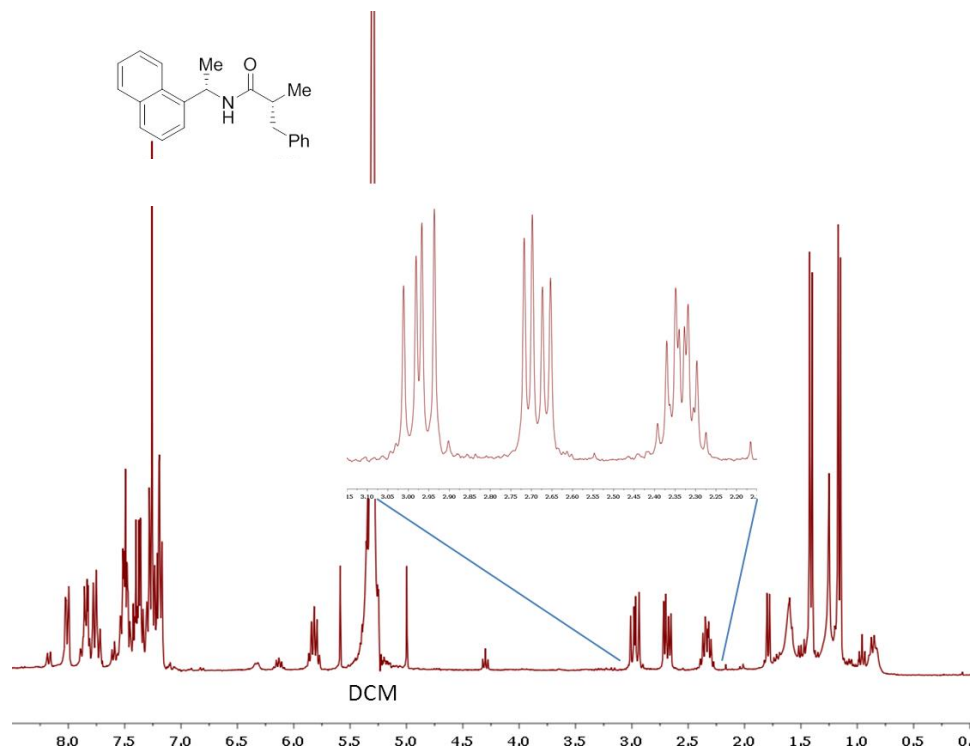
se puede asignar su configuración absoluta y así concluir que el electrófilo se adiciona por la cara *Sí* del enolato formado.



Esquema 14. Remoción del auxiliar quiral.

Cabe mencionar, que el producto no se racemiza cuando se remueve el auxiliar. Esto se comprobó al acoplar ambos ácidos, el racémico (Fig. 10a) y el enantioméricamente puro (Fig. 10b) con (*S*)-1-naftiletilamina y comparar su espectros de RMN ^1H .

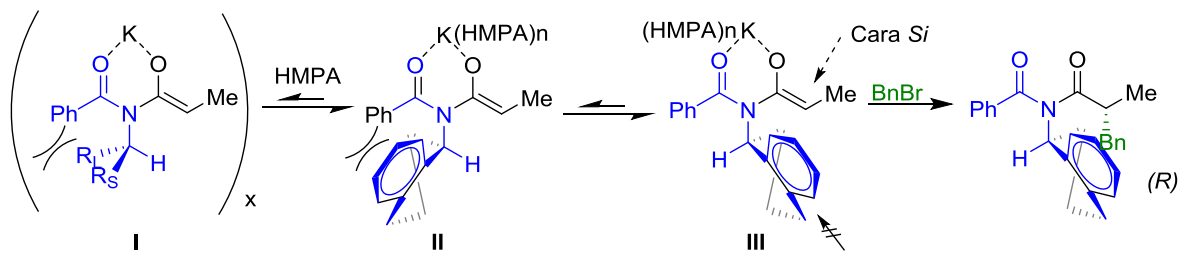




10b

Figura 10. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3). a) Producto acoplado del ácido racémico con (S)-1-nafiletilamina. b) Producto acoplado del ácido **21** con (S)-1-nafiletilamina.

Se sabe que un auxiliar acíclico puede tener varios conformémeros que coexisten y por lo tanto la selectividad es baja. En nuestro caso, para explicar la alta selectividad observada se deben considerar los procesos que se muestran en el Esquema 15.



Esquema 15. Selectividad en la reacción de alquilación.

Primero, la adición de HMPA rompe los oligómeros presentes en solución (I). El monómero II, que es más reactivo, explica la mayor reactividad observada.¹⁹ Por

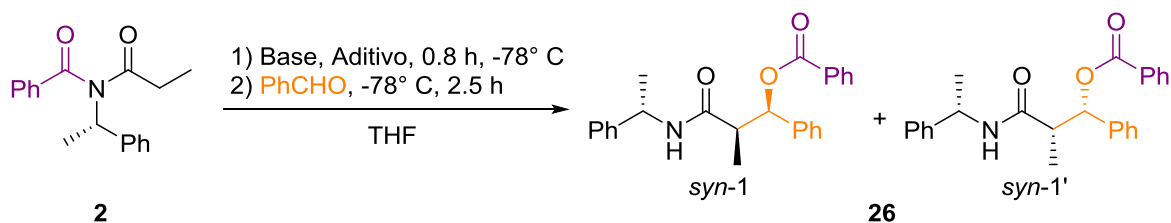
otro lado, el quelato formado con el potasio restringe la rotación de los enlaces N-C que forma parte del anillo quelato y la rotación alrededor del estereocentro del auxiliar con el nitrógeno queda restringida debido al efecto de tensión alílica 1,3.²⁰ Por tanto, el confórmero II con el C-H *anti* al N-C(O) de la amida no es favorecido debido a la interacción con el grupo fenilo. En cambio, el otro confórmero III minimiza la interacción estérica dejando al grupo grande bloquear la cara *Re* del enolato para que así la adición ocurra por la cara *Si*. En el tetrahidronaftilo el CH₂ sería el sustituyente pequeño y el grande el grupo fenilo.

4.2 Auxiliar quiral de amida en la reacción de condensación aldólica

El auxiliar quiral de amida también se probó en la reacción de condensación aldólica. Las reacciones se llevaron a cabo primero con el sustrato de feniletilo en la parte quiral del auxiliar, por ser éste el primero que se estudió durante la tesis de licenciatura y lo utilizamos como auxiliar quiral de prueba para realizar un estudio sistemático de esta reacción (Tablas 6 y 7).

En la Tabla 6 se muestra que el radio iónico del metal es fundamental para tener selectividad en la condensación aldólica (los radios iónicos de los metales alcalinos son Li⁺ 60 pm, Na⁺ 95 pm, K⁺ 133 pm). Por otra parte, también se exploró la reacción adicionando paladio debido a algunos informes interesantes con enolatos de paladio;²¹ pero aunque aumentó mucho el rendimiento no así la selectividad. Al igual que en las reacciones de alquilación, se adicionó HMPA, con el cual sorpresivamente se observó diastereodivergencia, favoreciendo al otro diastereómero. En todos los casos no se observaron diastereómeros *anti* pero sí la transferencia del benzoílo al alcohol.

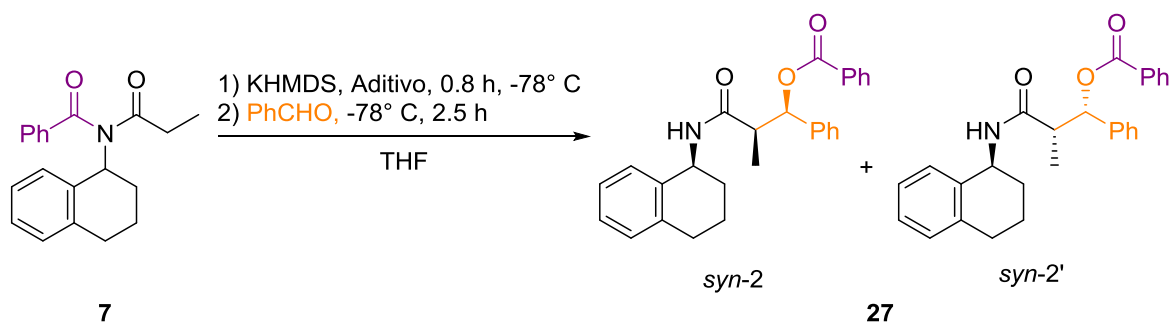
Tabla 6. Reacción de condensación aldólica con el sustrato con feniletilo en la parte quiral



Base	Aditivo (eq.)	Rend. (%)	r. d. (<i>syn-1</i> : <i>syn-1'</i>)*
LiHMDS	----	91	48:51
NaHMDS	----	79	52:48
KHMDS	----	68	82:18
LiHMDS	PdCl_2 (0.2)	94	48:52
NaHMDS	PdCl_2 (0.2)	92	56:44
KHMDS	PdCl_2 (0.2)	100	44:56
LiHMDS	HMPA (6)	55	48:52
NaHMDS	HMPA (6)	50	43:57
KHMDS	HMPA (6)	90	37:63

Con estas condiciones se llevó a cabo la condensación aldólica con el compuesto **7**, en este caso no se observó estereodivergencia pero sí un incremento en la selectividad al emplear HMPA (Tabla 7), por lo que empleando los dos auxiliares se puede llegar a los dos productos *syn* de manera independiente.

Tabla 7. Reacción de condensación aldólica con el sustrato con tetrahidronaftilo en la parte quiral



Aditivo	Rend. (%)	r. d. (<i>syn</i> -2: <i>syn</i> -2')*
----	79	44:56
HMPA (6 eq.)	92	8:92

Para explicar la selectividad en la reacción aldólica hay que tener en cuenta que se pueden formar hasta cuatro productos posibles: los productos *anti* y los *syn*. De acuerdo a nuestros resultados, nosotros sólo obtenemos los diastereómeros *syn* y se explica por un proceso estereoespecífico en un estado de transición Zimmerman-Traxler en donde el enolato *Z* del sustrato proquiral forma un intermediario cíclico de silla mediante la unión del metal y los dos oxígenos (del enolato y del aldehído) y la formación del nuevo enlace carbono-carbono donde el fenilo se coloca en posición ecuatorial para evitar repulsiones *syn* diaxiales (Fig. 11). Cuando no hay HMPA, el potasio interactúa con moléculas de disolvente (THF) y se quelata con el oxígeno del benzoílo, formando un anillo de seis miembros. Adicionalmente, con HMPA esta interacción se rompe debido a su poder coordinante, por lo que el auxiliar adopta una conformación donde minimiza la repulsión de dipolos como lo explica Evans con sus aldoles *syn*.⁹

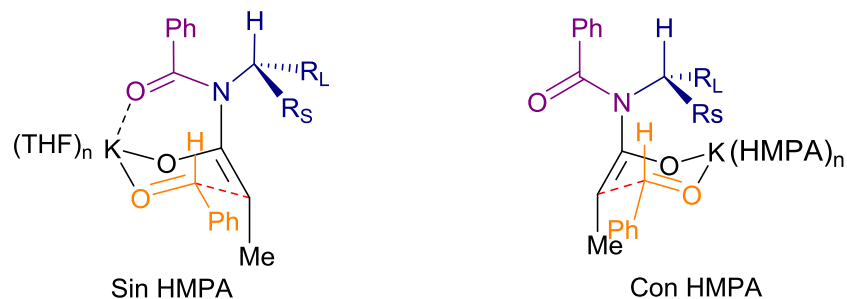


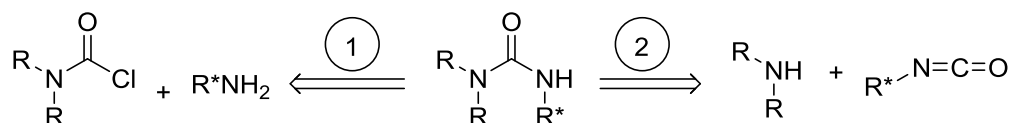
Figura 11. Estados de transición en la reacción de condensación aldólica.

Cabe destacar que el producto obtenido no fue un alcohol, sino el producto “transferido”, es decir, el benzoílo de la parte aquiral del auxiliar se transfirió dejando un éster como producto final. No se hicieron protecciones adicionales al alcohol porque ya se estaba desarrollando una segunda generación del auxiliar quiral, que se libera más fácilmente.

4.3 Auxiliar quiral tipo urea

Un inconveniente del auxiliar de amida es que no se puede recuperar y que las condiciones para liberarlo son incompatibles con varios grupos. Debido a ello, se pensó en desarrollar una segunda generación del auxiliar para resolver estos aspectos. Se propuso que esta segunda generación de auxiliares quirales constara de una urea *N*-acilada y tuviera las mismas características modulares que el auxiliar de imida pero un grupo funcional más resistente para recuperar el auxiliar (Fig. 9).

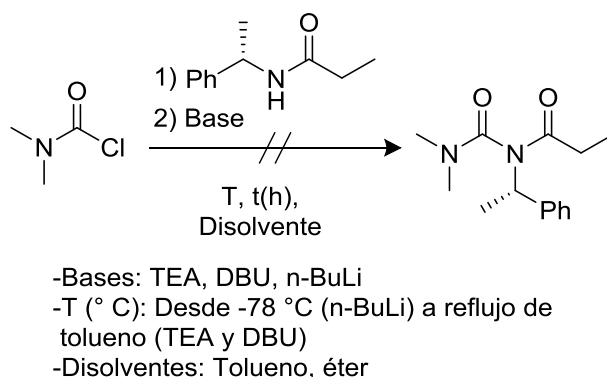
Para esta nueva generación de auxiliares pensamos en una urea trisustituida que permitiera la mono-acilación selectiva. Para ello nos planteamos dos posibles desconexiones: (1) al desconectar entre el carbonilo y el nitrógeno con el sustituyente quiral los precursores son la amina quiral y el cloruro de carbamoilo, (2) la otra aproximación desconecta el otro nitrógeno con el carbamoilo y los precursores son la amina secundaria y el isocianato quiral²² (Esquema 16).



Esquema 16. Rutas para sintetizar las ureas *N*-aciladas

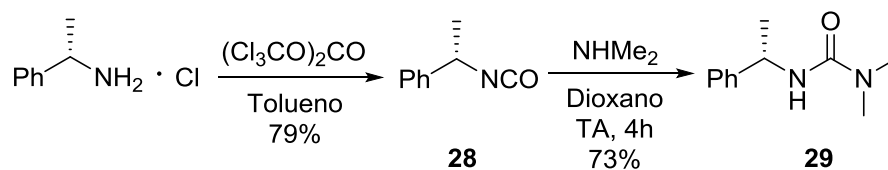
4.3.1 Primeros intentos en la síntesis de ureas

Los intentos empleando la ruta 1 se enfocaron en utilizar dimetilamina y hacerla reaccionar con trifosgeno²³ en presencia de una base para obtener el cloruro de *N,N*-Dimetilcarbamoilo, éste reaccionaría con el anión de la amida **1** para formar la urea acilada; sin embargo, en ninguno de los casos explorados hubo reacción (Esquema 17).



Esquema 17. Intento de síntesis de una urea *N*-acilada a partir del *N,N*-Dimetilcarbamoilo.

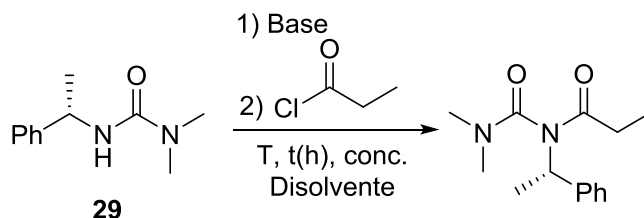
Al no tener éxito en esta primera aproximación se realizó la segunda desconexión y para ello se sintetizó el isocianato quiral **28** cuya reacción con dimetilamina produjo la urea **29** (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de la urea **29**.

Esta urea, en presencia de cloruro de propionilo, daría como producto una urea *N*-acilada y para su síntesis se exploraron diferentes condiciones de reacción (Tabla 8).

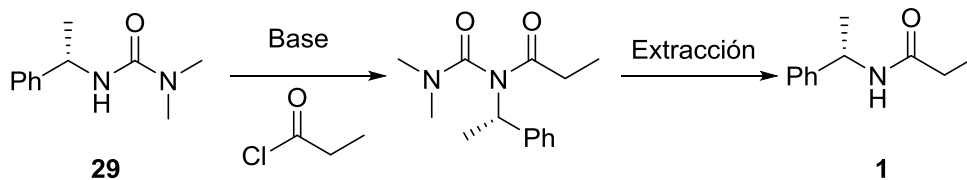
Tabla 8. Síntesis de una urea *N*-acilada a partir de la urea **29**



Exp.	Base	Disolvente	Conc. (M)	T	Tiempo (h)
1	TEA*	Tolueno	0.2	Reflujo→t.a.	48
2	DBU*	Tolueno	0.2	Reflujo	5
3	TEA	THF	0.5	Reflujo→t.a.	16
4	TEA	Tolueno	0.5	Reflujo	17
5	DBU	-----	-----	Reflujo	2
6	DBU	Tolueno	0.5	Reflujo	2
7	NaHMDS	Tolueno	0.25	-78 °C→t.a.	12
8	-----	Tolueno	1	Reflujo	18

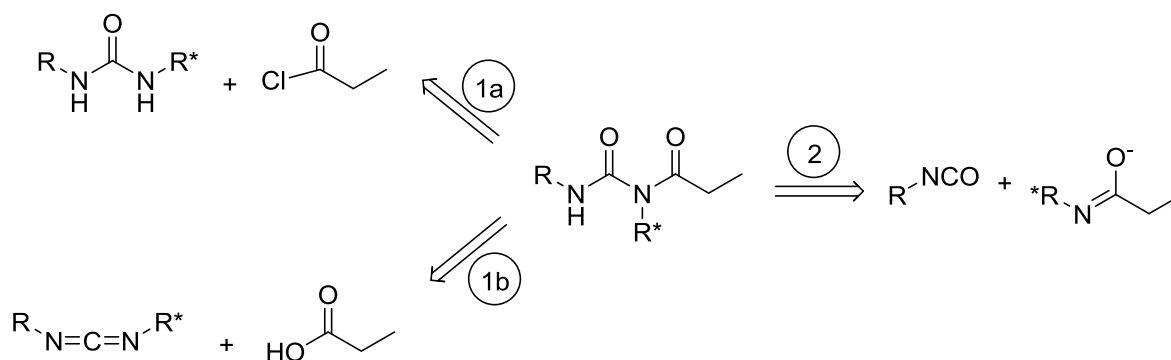
*Se empleó anhídrido propiónico en lugar de cloruro de propionilo

Como se muestra en la Tabla 8 se exploraron diversas condiciones para la acilación, pero desafortunadamente, no se observó cambio en la materia prima o en varios casos se observó formación de la *N*-1-feniletilpropionamida **1** (Esquema 19). Esto nos alertó que esta urea sería proclive a la hidrólisis para dar una amida y no resolveríamos la problemática de recuperación del auxiliar. Debido a esto, decidimos rediseñar el auxiliar y utilizar aminas primarias para sintetizar las ureas, con lo cual se tendría un hidrógeno libre en las mismas, lo que evitaría la ruptura durante la hidrólisis.



Esquema 19. Ruptura de la urea *N*-acilada y obtención de la propionamida **1**.

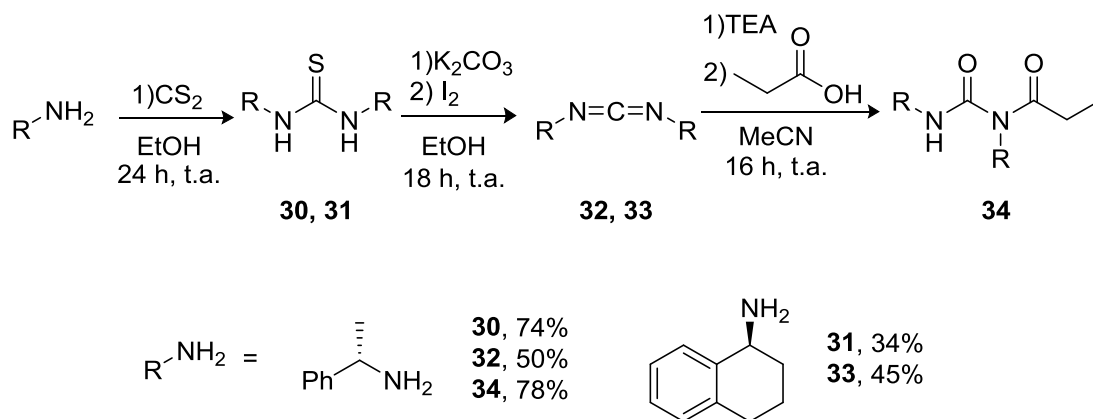
Para la urea con NH también se pensó en dos desconexiones posibles, primero la desconexión del acilo proquiral con el auxiliar se puede llevar a cabo por (1a) acilación directa o (1b) la reacción de la carbodiimida con un ácido²⁴ y (2) la segunda desconexión implica la formación de la urea que se obtendría a partir de la reacción del anión de la amida con el isocianato (Esquema 20).



Esquema 20. Desconexiones posibles para la síntesis de la urea con NH.

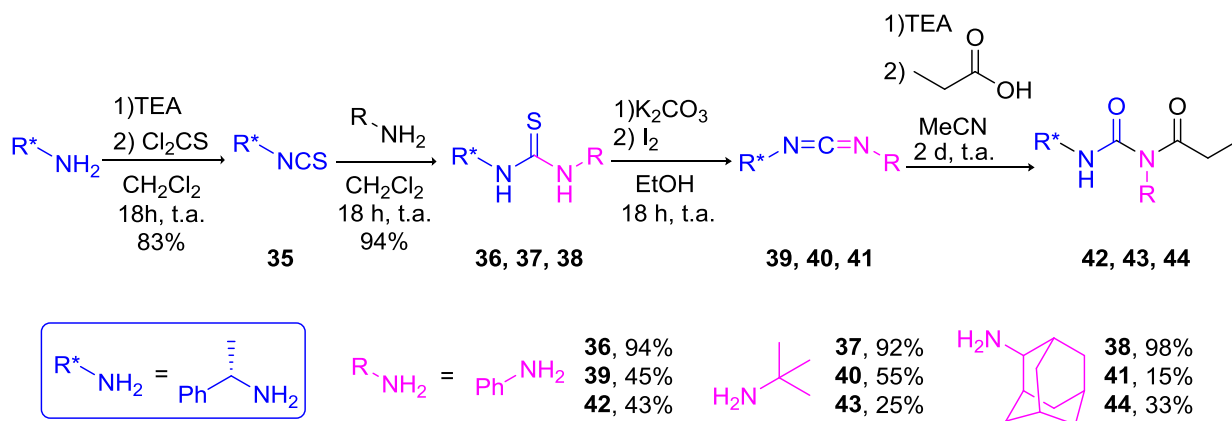
Respecto a la ruta 1a, la solubilidad de la urea resultó muy baja y no se encontraron condiciones de reacción satisfactorias, por lo cual recurrimos a la ruta 1b. Para ello se decidió emplear los mismos sustituyentes en la carbodiimida para que no hubiera problemas de regioisómeros.

Partiendo de una amina primaria y haciéndola reaccionar con disulfuro de carbono, seguido de reacción en medio básico con yodo se obtuvieron las carbodiimidias, a partir de las cuales se obtuvieron las ureas *N*-aciladas (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis de ureas con simetría C₂.

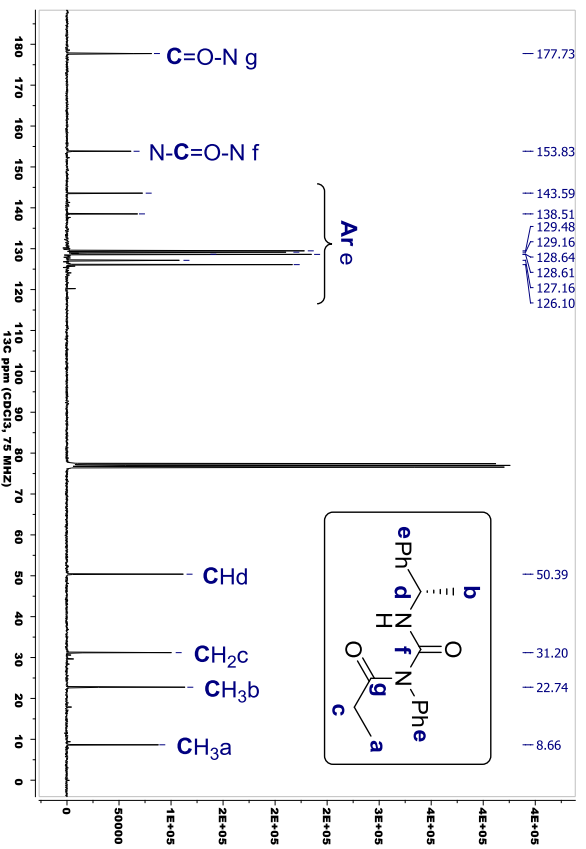
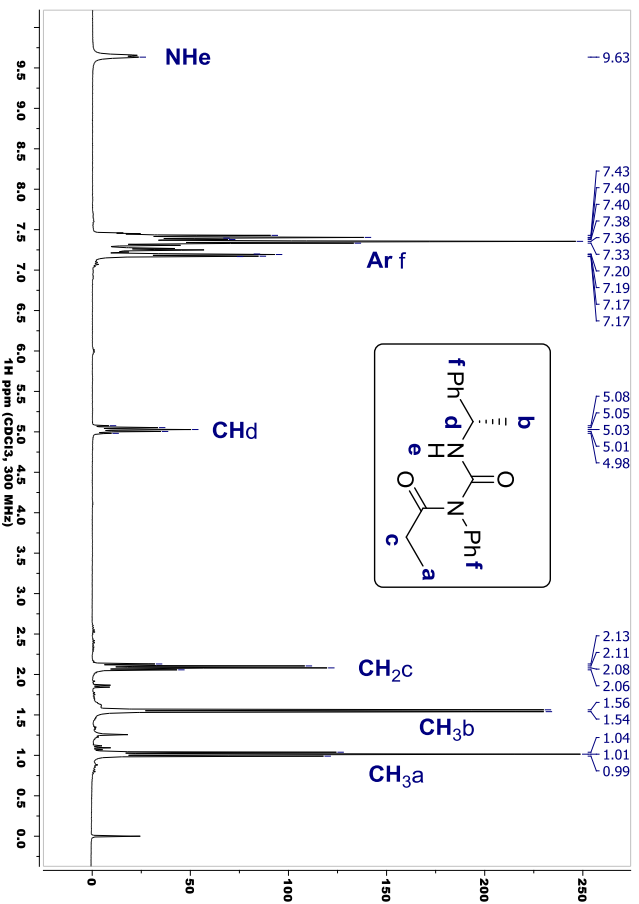
También se pensó en preparar ureas no simétricas por lo que exploramos una ruta de síntesis similar a la anteriormente descrita, con la única diferencia que en vez de obtener directamente las tioureas a partir de las aminas, ahora se sintetizó el isotiocianato²⁵ de la (S)-1-feniletilamina y se hizo reaccionar con las aminas requeridas obteniéndose las respectivas tioureas no simétricas. De este paso en adelante la ruta de síntesis es la misma que la mostrada en el Esquema 21 (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis de ureas no simétricas.

En la Figura 12 se muestran los espectros de RMN para la urea **42**. Decidimos hacer un experimento COSY para corroborar que la acilación se llevó a cabo en el NH del lado del sustituyente no quiral, y se puede ver claramente en el espectro de dicho experimento (Fig. 12c) que el hidrógeno del NH del lado del

sustituyente quiral correlaciona con el CH del feniletilo. Si se hubiera llevado a cabo la acilación en ese lugar, no se vería esta correlación.



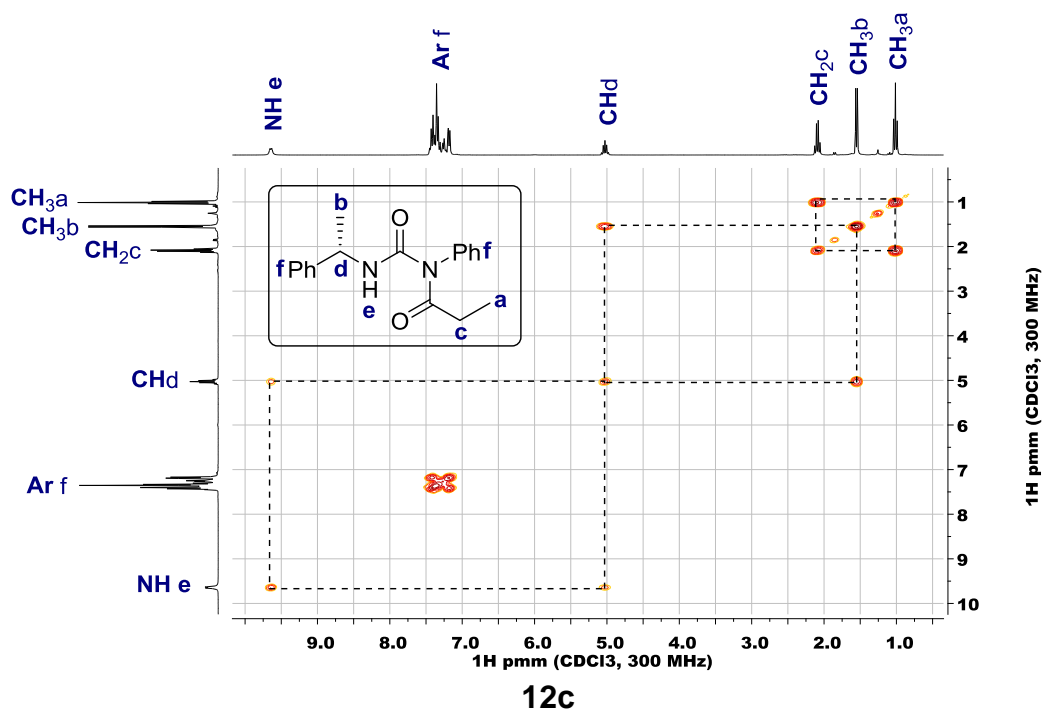
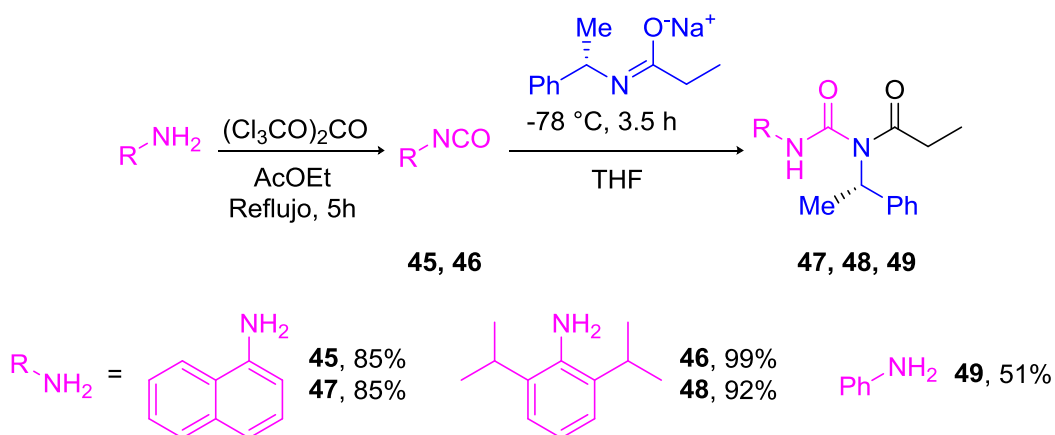
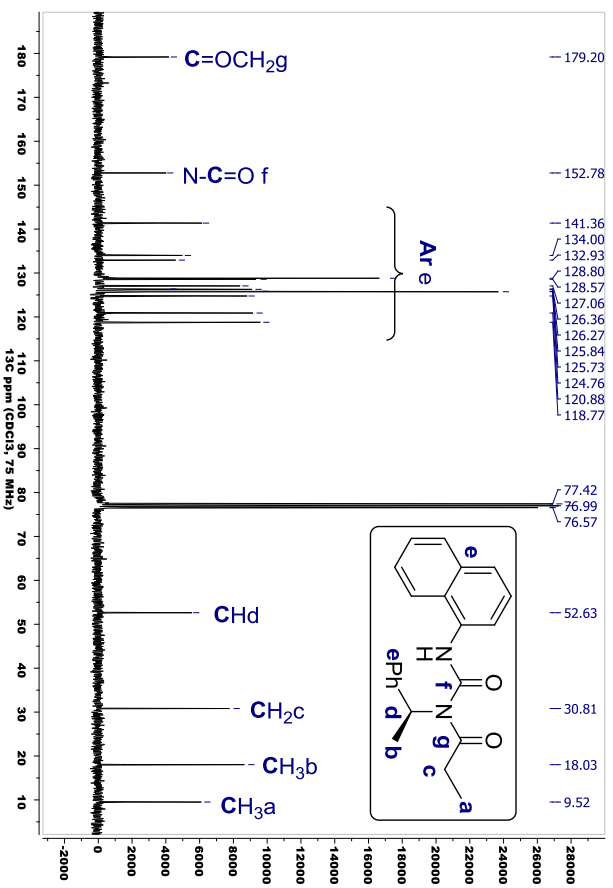
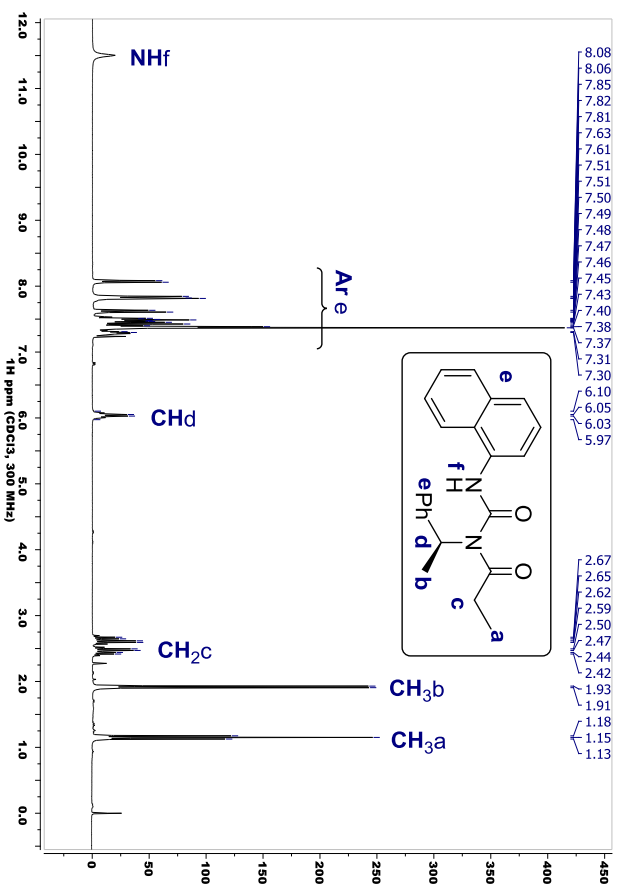


Figura 12. Espectros de RMN a) ^1H , b) ^{13}C y c) COSY de la urea **42**.

Para la segunda desconexión se emplearon los isocianatos correspondientes, los cuales al reaccionar con el enolato de la (*S*)-*N*-(1-feniletil)propionamida **1** condujeron a las ureas *N*-aciladas mostradas en el esquema 23.



Esquema 23. Síntesis de ureas a partir de isocianatos.



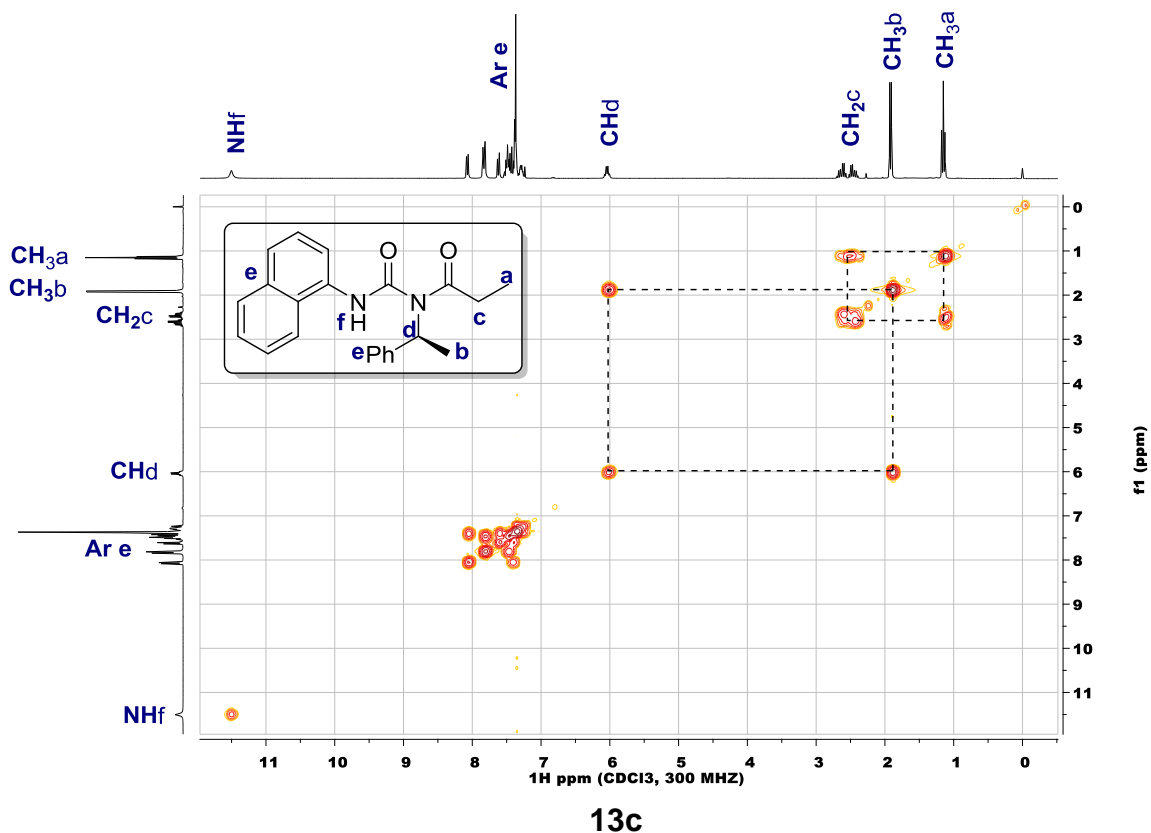


Figura 13. Espectros de RMN a) ^1H , b) ^{13}C y c) COSY de la urea **47**.

En este caso no hay duda de qué lado de la urea está el acilo pero a manera de comparación, con la urea **47** se llevó a cabo el experimento de correlación homonuclear COSY (Fig. 13c) en el que se ve que el hidrógeno del nitrógeno del lado de la parte aquiral está libre ya que no tiene correlación con otros hidrógenos, además de que si estuviera sustituido en la parte aquiral, el hidrógeno del nitrógeno sustituido con el feniletilo tendría correlación con el CH del mismo.

Además de los isocianatos mostrados, se intentó sintetizar otros más voluminosos como los mostrados en la figura 14. Sin embargo, se obtuvieron en muy bajos rendimientos y se descomponían muy fácilmente por lo que era difícil su manipulación y cuando los hicimos reaccionar para obtener las ureas no hubo reacción, por lo que decidimos continuar con los mostrados en el esquema 23.

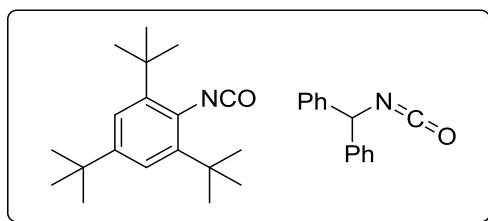
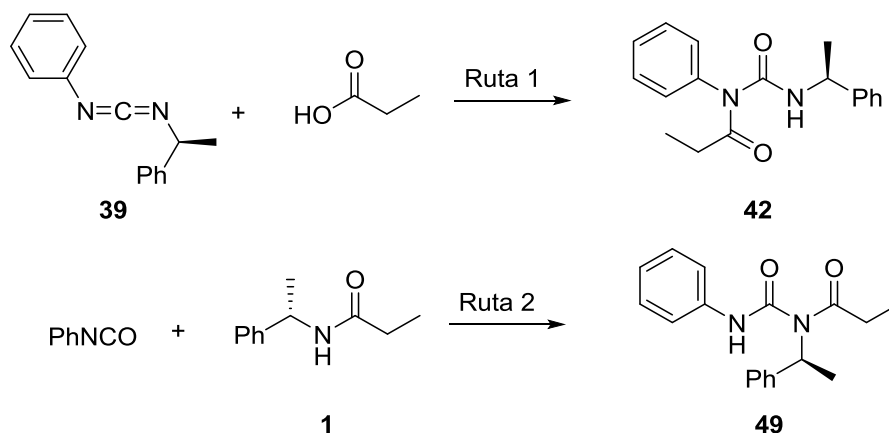


Figura 14. Otros isocianatos probados.

Las dos desconexiones anteriores (Esquema 20) resultan complementarias ya que se puede obtener el sustrato proquiral en el nitrógeno con el sustituyente quiral por la ruta 2, y por la ruta 1 en el nitrógeno con el sustituyente no quiral (Esquema 24).



Esquema 24. Desconexiones complementarias.

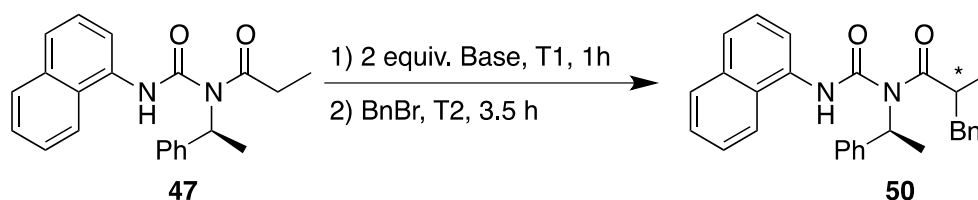
4.3.2 Alquilación de ureas *N*-aciladas

Para estudiar la efectividad de los auxiliares se escogió la reacción de alquilación como reacción modelo, ya que de esta manera hay una comparación directa con el auxiliar de amida desarrollado previamente. Por la naturaleza de dianión del enolato no se podía conocer *a priori* qué metal sería el adecuado para formar un quelato con la urea así que se probaron los tres cationes litio, sodio y potasio. A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con ninguna de las bases hubo reacción (Tabla 9, exp. 1-3). En las condiciones en las cuales se lleva a cabo la alquilación con el auxiliar de amida se adiciona HMPA pero para esta nueva generación de auxiliares también se buscó

no usar la teratogénica HMPA y emplear un sustituto seguro de ella que es el DMPU.²⁶ Sin embargo, tampoco hubo reacción (Tabla 9, exp. 4). El hecho de que no haya formación de producto se puede atribuir a dos factores: (1) es poco reactivo el enolato por la estructura de dianión ó (2) la desprotonación α al carbonilo no se puede llevar a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ya que requiere mayor energía (el NH de la urea es el hidrógeno más ácido y el primero que se desprotona).

Para estudiar la primera causa se cambió la temperatura de alquilación a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ observando una ligera formación de producto independientemente de la base que se use (Tabla 9, exp. 5-7). Lo siguiente fue estudiar la temperatura a la cual se lleva a cabo la desprotonación manteniendo una temperatura fija de alquilación. En estos experimentos se adicionó la base a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se aumentó a la temperatura T1 indicada en la tabla durante una hora. A $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se observó el doble de formación de producto cuando se empleó potasio (Tabla 9, exp. 9) y cuando se aumentó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ el rendimiento fue del 48% aunque la diastereoselectividad fue menor (Tabla 9, Exp. 11). Finalmente a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó DMPU y se mejoró considerablemente el rendimiento de la reacción incluso con la base de litio (Tabla 9 exp. 12-13).

Tabla 9. Exploración de las condiciones de alquilación



Exp.	Base	T1 (°C)	T2 (°C)	Rend.%	r. d.
1	LiHMDS	-78	-78	NR	
2	NaHMDS	-78	-78	NR	
3	KHMDS	-78	-78	NR	
4	KHMDS**	-78	-78	NR	
5	LiHMDS	-78	-40	13	74:26
6	NaHMDS	-78	-40	12	74:26
7	KHMDS	-78	-40	13	ND*
8	NaHMDS	-40	-40	14	75:25

9	KHMDS	-40	-40	35	82:18
10	NaHMDS	-20	-20	25	81:19
11	KHMDS	-20	-20	48	77:23
12	KHMDS**	-40	-40	70	80:20
13	LiHMDS**	-40	-40	48	72:28

* El espectro no estaba lo suficientemente limpio para asignar un valor numérico sin ambigüedad.

** Se adicionó 6 equiv. de DMPU antes de adicionar el electrófilo

Con las condiciones encontradas (KHMDS, -40 °C, DMPU) se exploró la reacción de alquilación con las otras ureas **42**, **48** y **49**; sin embargo, sólo con fenilo como sustituyente hubo reacción aunque con muy buena selectividad (Tabla 10).

La falta de reactividad de estos enolatos a esta temperatura nos indica que se requiere explorar condiciones generales a mayor temperatura, evaluar todos los auxiliares y el más selectivo optimizarlo a diferentes temperaturas.

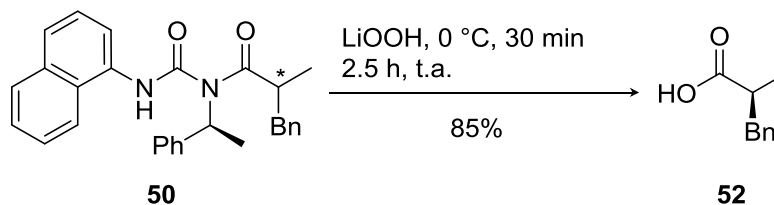
Tabla 10. Alquilación de ureas



Exp.	R	R (%)	r. d.
1		70	80 : 20
1		36	96 : 4
2		-----	-----
3		-----	-----

Finalmente, para asignar la configuración al producto se liberó del auxiliar. La liberación se llevó a cabo con hidropéroxido de litio a 0 °C y después 2.5 horas a temperatura ambiente y por comparación de la rotación óptica obtenida y la reportada en la literatura²⁷ se sabe que se obtuvo el ácido (S)-3-fenil-2-metiletanóico

en buen rendimiento y con ee = 60% recuperándose el auxiliar en un 99% (Esquema 25).



Esquema 25. Liberación del auxiliar quiral de urea.

Una característica adicional de este auxiliar de urea, es que se conoce que ureas aciladas forman un puente de hidrógeno intramolecular muy fuerte (índice A 0.02-0.3)²⁸ por lo que estas moléculas están conformacionalmente restringidas desde antes de tener que recurrir al enolato (Fig.15). Por ejemplo, si tuviera un enlace doble se podrían llevar a cabo cicloadiciones diastereoselectivas.

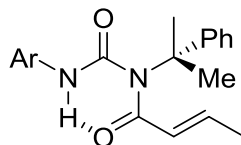


Figura 15. Puente de hidrógeno intramolecular en ureas aciladas.

5. CONCLUSIONES

Se demostró que el auxiliar quiral acíclico modular de amida con fenilo y tetrahidronaftilo es muy selectivo en reacciones de alquilación y condensación aldólica. La selectividad de este auxiliar se debe a la formación de un quelato y al efecto de tensión alílica 1,3, por lo que a pesar de ser acíclico resulta conformacionalmente restringido y por lo tanto es selectivo.

Se encontraron las condiciones adecuadas para la liberación del auxiliar quiral de amida. La liberación del auxiliar se tiene que hacer en dos pasos y con una rampa de calentamiento para: 1) evitar que el ácido benzoico contamine el producto, 2) la rápida hidrólisis de la amida.

Se desarrolló una nueva generación de auxiliares quirales que consiste en ureas *N*-aciladas, con la cual se podrán emplear sustratos susceptibles a condiciones ácidas y que permitan la recuperación del auxiliar.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Aspectos Generales

Todo el material de partida fue obtenido de Aldrich. 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 su posterior secado con sodio y benzofenona como indicador en condiciones anhidras con flujo de nitrógeno.

El HMPA y la DMPU se secaron con hidruro de calcio y fueron destilados a presión reducida.

La purificación de todos los compuestos se llevó a cabo mediante cristalización o por cromatografía *flash* con gel de sílice 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 gel de sílice 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 presentan junto con la concentración de la muestra en g/100 mL, así como el disolvente empleado.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron obtenidos a 300 y 75 MHz, respectivamente, en espectrómetros Varian Inova (300 MHz), Bruker

Avance o Jeol Eclipse (300 MHz). La determinación se hizo con cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

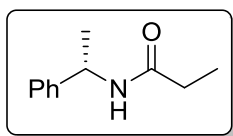
El análisis de espectrometría de masas por impacto electrónico a 70eV se llevó a cabo en equipos Jeol JMS-SX 102A o Jeol-AX 505 HA.

Métodos

Procedimiento general para la síntesis de amidas

Una solución con 52 mmol de la amina quiral (1 equiv.) en 150 mL de CH_2Cl_2 se enfrió a 0 °C y se le añadieron 7.9 mL (57 mmol, 1.1 equiv.) de TEA seguido de la adición lenta del cloruro de acilo (57 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h y se lavó con 50 mL de HCl 1 M, seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio y por último salmuera. El disolvente orgánico se secó, evaporó y concentró. El crudo de reacción resultante se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 y se agregó gota a gota a 200 mL de hexano a 0 °C. El precipitado obtenido se filtró obteniendo las amidas puras.

(S)-N-(1-Feniletíl)propionamida (1)



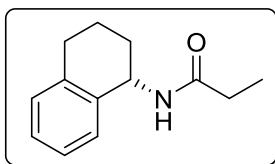
Se partió de 6.3 g de (S)-(1-fenil)etilamina (1 equiv., 52 mmol) y se siguió el procedimiento general para la síntesis de las amidas, obteniéndose 7.4 g de un sólido blanco con un rendimiento de 80%, p.f. 67-68 °C (Lit.²⁹: 59-61 °C), $[\alpha]_D^{25} = -145.7$ (c=1, CHCl_3) (Lit.²⁹: $[\alpha]_D^{25} = -170$ (c=1.26, CHCl_3)).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.21 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 1H), 2.21 (c, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) 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) $[\text{M}^+]$, 120 (35), 106 (100), 105 (45).

EMAR $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ON}$ (M+H) calculado 178.1232, observado 178.1230.

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

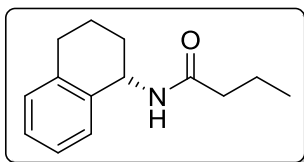
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de amidas. Se obtuvo un sólido rosado con un rendimiento del 93%, p.f. 110-112 °C, $[\alpha]_D^{25} = -88.7$ (c=1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.05 (m, 4H), 5.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.22 (c, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (m, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) 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 (EI-70eV): m/z (%) = 203 (5) [M⁺], 146 (10), 130 (100), 129 (10).

EMAR (FAB+) C₁₃H₁₈ON (M+H) calculado 204.1388, encontrado 204.1395.

(S)-N-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)butiramida (4)

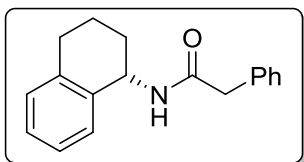
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de amidas. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 98%, p.f. 65-66 °C, $[\alpha]_D^{25} = -85.4$ (c=1, CHCl₃).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 1H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 3H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 137.7, 136.9, 129.2, 128.8, 127.3, 126.3, 47.3, 39.0, 30.3, 29.4, 20.1, 19.4, 13.9.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 217 (36) [M⁺], 146 (40), 130 (100), 119 (24), 88 (33).

EMAR (FAB+) C₁₄H₂₀ON (M+H) calculado 218.1545, encontrado 218.1540.

(S)-N-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)-2-fenilacetamida (5)

Se siguió el procedimiento general para la síntesis de amidas. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 45%, p.f. 143-144 °C, $[\alpha]_D^{25} = +6.9$ (c=1, CHCl₃).

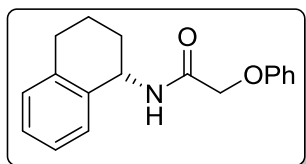
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.21 (m, 5H), 7.18-7.01 (m, 4H), 5.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.81-2.63 (m, 2H), 1.88-1.58 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 137.7, 136.7, 135.0, 129.5, 129.3, 129.1, 128.3, 127.5, 127.3, 126.4, 47.8, 44.2, 30.4, 29.3, 20.3.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 265 (28) [M^+], 146 (12), 136 (22), 130 (100), 91 (34).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}$ (M+H) calculado 266.1545, encontrado 266.1541.

(S)-N-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)-2-fenoxilacetamida (6)



Se siguió el procedimiento general para la síntesis de amidas. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 86%, p.f. 83-84 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.0$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.27-7.12 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 6.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.49 (dd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.14-1.93 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 1H).

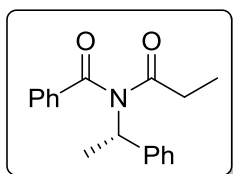
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 172.8, 157.1, 138.2, 135.8, 135.6, 132.8, 129.6, 129.2, 128.8, 128.7, 126.7, 126.3, 125.7, 122.0, 114.6, 69.2, 58.1, 29.6, 28.3, 22.8.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 281 (28) [M^+], 188 (42), 146 (27), 130 (100), 91 (16).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}$ (M+H) calculado 282.1494, encontrado 282.1497.

Procedimiento general para la síntesis de imidas

15 mmol (1 equiv.) de la amida correspondiente se disolvieron en 75 mL de tolueno, a esta disolución se agregaron 2.9 mL (2 mmol, 1.4 equiv.) de TEA y 2.1 mL (18 mmol, 1.2 equiv.) de cloruro de benzoilo. La mezcla de reacción se refluxó por 3.5 h se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 30 mL de AcOEt y se lavó con 50 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, HCl 1M y salmuera. La fase orgánica resultante se secó y concentró. El producto fue purificado por cromatografía flash con una mezcla de hexano/AcOEt (100:0 - 90:10).

(S)-N-(1-Feniletíl)-N-propionilbenzamida (2)

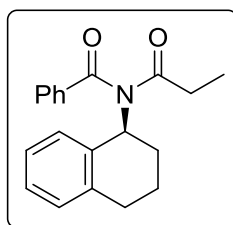
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de imidas. El precipitado resultante de color blanco se filtró al vacío y se obtuvieron 2.3 g de producto con un rendimiento del 57%, p.f. 68-69 °C, $[\alpha]_D^{25} = -81.2$ (c=0.85, CHCl₃).

¹H RMN (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 C₁₈H₂₀O₂N (M+H) calculado 282.1494, observado 282.1496.

(S)-N-Propionil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (7)

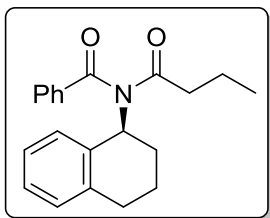
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con un 81% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -86.0$ (c=1.06, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.66 – 7.52 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 5.65 (dd, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J*₁ = 16.0 Hz, *J*₂ = 11.4 Hz, *J*₃ = 4.8 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.27-1.99 (m, 4H), 1.82-1.64 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) 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 (EI-70eV): *m/z* (%) = 307 (2) [M⁺], 250 (50), 202 (100), 146 (63), 131 (50), 105 (80).

EMAR (FAB+) C₂₀H₂₁O₂N (M+) calculado 307.1572, encontrado 307.1582.

(S)-N-Butanoil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (8)

Se siguió el procedimiento general para la síntesis de imidas.
Se obtuvo un aceite incoloro con 90% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -71.9$ ($c=1.2$, CHCl_3).

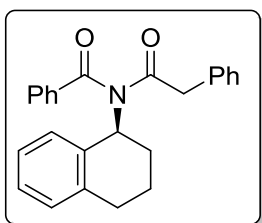
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H),

7.14-7.05 (m, 3H), 5.64 (dd, $J = 10.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.03-2.83 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.50 – 2.28 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 2H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 174.9, 138.1, 137.0, 136.6, 132.7, 129.3, 129.1, 128.7, 126.6, 126.2, 125.5, 57.4, 42.0, 29.7, 28.7, 23.0, 19.2, 13.7.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 321 (4) [M^+], 250 (48), 216 (74), 105 (100), 77 (86).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$ (M+H) calculado 322.1807, encontrado 322.1805.

(S)-N-Fenilacetil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (9)

Se siguió el procedimiento general para la síntesis de imidas.
Se obtuvo un aceite incoloro con 65% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -70.5$ ($c=1$, CHCl_3).

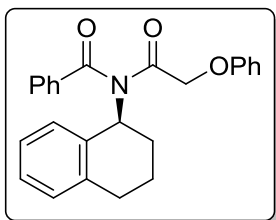
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.59 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.11-6.98 (m, 6H),

5.50 (dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 6.3$, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 174.7, 137.9, 136.4, 136.2, 134.1, 132.8, 129.5, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 127.2, 126.5, 126.1, 125.4, 57.9, 46.0, 29.6, 28.2, 22.8.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 369 (4) [M^+], 264 (100), 122 (80), 105 (100), 77 (72).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$ (M+H) calculado 370.1807, encontrado 370.1814.

(S)-N-Fenoxiacetil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (10)

Se siguió el procedimiento general para la síntesis de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con 48% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -71.8$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.66 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.27-7.13 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 5.49 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 172.8, 157.1, 138.1, 135.7, 135.6, 132.8, 129.6, 129.2, 128.8, 128.7, 126.7, 126.2, 125.6, 121.9, 114.5, 69.2, 58.1, 29.5, 28.2, 22.8.

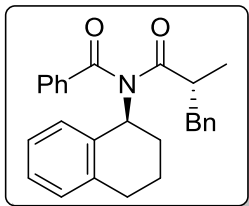
EM (EI-70eV): m/z (%) = 385 (2) [M^+], 280 (89), 122 (90), 105 (100), 77 (84).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ (M) calculado. 385.1678, encontrado 385.1677.

Procedimiento general para la alquilación de las imidas

Se disolvieron 0.5 mmol de la amida correspondiente en 5 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78 °C con un baño de CO_2 /acetona y le fue añadido 1.1 mL (1.1 equiv.) de una disolución en tolueno de KHMDS 0.5 M. Después de 40 min se agregaron a la mezcla de reacción 0.52 mL (3 mmol, 6 equiv.) de HMPA y pasados 10 min. se adicionó 1 mmol (2 equiv.) del haluro de alquilo correspondiente y se dejó en agitación constante por 3.5 h. La reacción se paró con la adición de 3 mL de una solución acuosa de NH_4Cl y la mezcla de reacción fue diluida con 15 mL de AcOEt y 5 mL de agua. La fase orgánica fue separada, secada y concentrada. El residuo se purificó por cromatografía flash con una mezcla de hexano/AcOEt (100:0 - 90:10).

N-(R)-2-Metil-3-fenilpropionil-N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (11)



Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con 83% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -99.8$ ($c=1$, CHCl_3).

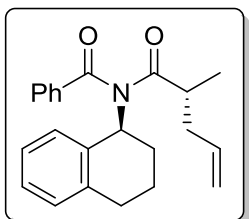
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.26-7.00 (m, 7H), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.63 (dd, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 2.99-2.62 (m, 4H), 2.47 (dd, $J_1 = 13.3$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.75-1.57 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180.1, 174.9, 139.2, 138.2, 137.0, 136.3, 132.8, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 126.6, 126.5, 126.2, 126.0, 57.1, 44.5, 40.3, 29.7, 28.4, 22.9, 187.2.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 397 (1) $[\text{M}^+]$, 292 (100), 250 (76), 105 (49).

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

N-(R)-(2-Metil-4-pentenoil)-N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (12)



Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un sólido blanco con 53% de rendimiento, p.f. 57-59 °C, $[\alpha]_D^{25} = -11.3$ ($c=1$, CHCl_3).

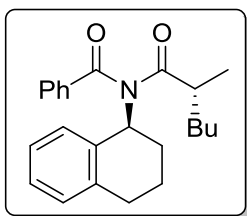
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.56-7.41 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 5.67 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 5.61-5.46 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180.2, 174.7, 138.3, 136.9, 136.2, 135.2, 132.7, 129.2, 129.0, 128.6, 126.6, 126.1, 125.8, 117.4, 57.2, 42.4, 38.5, 29.6, 28.7, 22.8, 16.6.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 348 (3) $[\text{M}^+ + 1]$, 250 (97), 242 (100), 131 (52), 69 (9).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}$ (M+H) calculado 348.1964, encontrado 348.1964.

N-(R)-(2-Metilhexanoil)-N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (13)



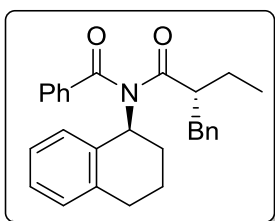
Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con 55% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -83.0$ ($c=1.1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.68 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 5.70 (dd $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.21-1.99 (m, 2H), 1.79-1.50 (m, 2H), 1.32-0.99 (m, 5H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180.1, 174.7, 138.4, 137.1, 136.2, 132.7, 129.1, 129.0, 128.6, 126.6, 126.0, 125.8, 57.1, 42.6, 34.3, 29.7, 29.1, 28.6, 22.9, 22.6, 16.7, 14.0. EM (EI-70eV): m/z (%) = 363 (3) $[\text{M}^+]$, 258 (100), 250 (93), 146 (51), 105 (61).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}$ (M+H) calculado 364.2277, encontrado 364.2280.

N-(R)-2-Benzilbutanoil-N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (14)



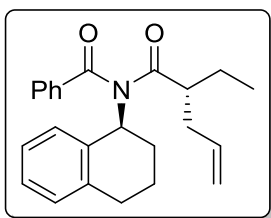
Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con 44% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -63.8$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.49 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.08-6.99 (m, 6H), 5.43 (dd, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.66 (a, 1H), 2.59 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 2.23-1.87 (m, 3H), 1.74-1.52 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 1H), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 175.8, 139.6, 137.9, 136.7, 136.5, 132.6, 129.3, 129.1, 128.9, 128.5, 128.4, 126.5, 126.4, 126.1, 125.8, 57.5, 50.2, 38.2, 29.6, 28.1, 25.3, 22.9.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 411 (1) $[\text{M}^+]$, 306 (100), 250 (85), 131 (58), 91 (62).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$ (M+) calculado 411.2198, encontrado 411.2200.

N-(R)-(2-Etil-4-pentenoil)-N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (15)

Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con 25% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -70.5$ ($c=0.5$, CHCl_3).

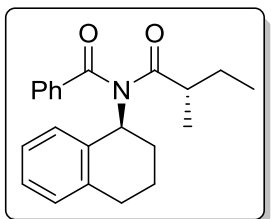
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H),

7.13-7.02 (m, 3H), 5.69-5.45 (m, 2H), 5.04-4.91 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.23-1.96 (m, 3H), 1.77-1.51 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 1H), 0.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179.0, 175.6, 138.2, 136.9, 136.6, 135.6, 132.8, 129.2, 129.1, 128.7, 126.6, 126.1, 125.9, 117.2, 57.7, 48.3, 36.5, 29.7, 28.5, 24.9, 23.0, 11.8.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 361 (4) [M^+], 256 (100), 146 (32), 130 (40), 105 (56).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) calculado 362.2120, encontrado 362.2115.

N-(S)-2-Metilbutanoil-N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (16)

Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un sólido blanco con 70% de rendimiento, p.f. 118-121 °C, $[\alpha]_D^{25} = -48.0$ ($c=0.2$, CHCl_3).

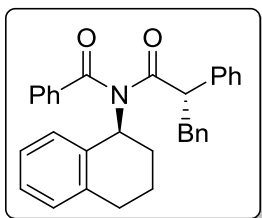
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H),

7.13-7.03 (m, 3H), 5.56 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 3.02-2.84 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.23-1.97 (m, 2H), 1.81-1.49 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180.9, 175.3, 138.1, 137.0, 136.7, 132.8, 129.2, 129.1, 128.7, 126.6, 126.2, 125.7, 57.5, 44.0, 29.7, 28.5, 27.0, 23.0, 17.3, 11.8.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 355 (4) [M^+], 250 (88), 230 (100), 146 (44), 105 (64).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) calculado 336.1964, encontrado 336.1962.

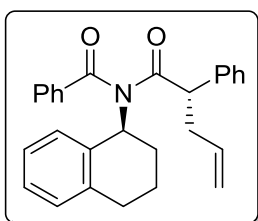
***N*-(S)-2,3-Difenilpropionil-*N*-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (17)**

Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con 64% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = +37.3$ ($c=1.8$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54-6.96 (m, 15H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.87-6.75 (m, 3H), 5.40 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.65-1.48 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CHCl_3) δ 176.7, 175.0, 138.9, 138.3, 137.4, 136.8, 136.6, 132.5, 129.2, 129.1, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.5, 126.4, 126.3, 126.1, 125.7, 57.3, 55.9, 40.4, 29.5, 27.4, 22.8.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 459 (1) [M^+], 354 (100), 250 (70), 131 (69), 105 (64).

***N*-(S)-(2-Fenil-4-pentenoil)-*N*-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (18)**

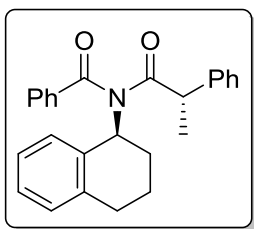
Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con 58% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = +66.7$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.44 (m, 3H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.12-6.92 (m, 6H), 5.56-5.31 (m, 2H), 4.95-4.81 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 175.3, 138.5, 137.5, 137.0, 136.6, 135.3, 132.7, 129.2, 129.0, 128.7, 128.6, 128.6, 127.5, 126.5, 126.2, 125.7, 117.2, 57.7, 53.9, 38.3, 29.6, 27.5, 22.9.

EM (EI-70eV): m/z (%) = 409 (5) [M^+], 304 (100), 250 (99), 131 (92), 105 (88).

EMAR (FAB+) $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}$ (M+H) calculado 410.2120, encontrado 410.2115.

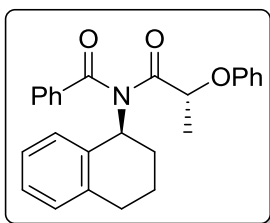
***N*-(*S*)-2-Fenilpropionil-*N*-(*S*)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (19)**

Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un sólido blanco con 75% de rendimiento, p.f. 92-94 °C, $[\alpha]_D^{25} = +52.0$ (c=1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.45 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.13-6.93 (m, 6H), 5.36 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 3.99 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.98-2.79 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178.3, 175.3, 140.7, 137.5, 137.2, 136.6, 132.7, 129.2, 129.0, 128.7, 128.5, 128.1, 127.4, 126.5, 126.2, 125.6, 57.7, 48.4, 29.6, 27.4, 22.9, 19.5.

EM (EI-70eV): m/z (%)= 383 (4) [M⁺], 278 (100), 250 (91), 131 (48), 105 (78).

EMAR (FAB+) C₂₆H₂₆O₂N (M+H) calculado 384.1964, encontrado 384.1973.

***N*-(*R*)-2-Fenoxipropionil-*N*-(*S*)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida (20)**

Se siguió el procedimiento general para la alquilación de imidas. Se obtuvo un aceite incoloro con 50% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -26.7$ (c=1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.26-7.03 (m, 6H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.41 (dd, $J_1 = 10.6$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 4.99 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

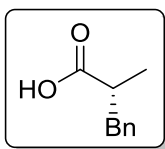
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 174.8, 156.6, 137.9, 136.3, 135.4, 132.8, 129.5, 129.2, 128.9, 128.8, 126.7, 126.1, 125.6, 121.8, 115.5, 74.2, 58.1, 29.5, 27.8, 22.9, 17.3.

EM (EI-70eV): m/z (%)= 399 (1) [M⁺], 294 (5), 200 (9), 173 (11), 100 (10).

EMAR (FAB+) C₂₆H₂₆O₃N (M+H) calculado 400.1913, encontrado 400.1909.

Procedimiento general para la remoción del auxiliar

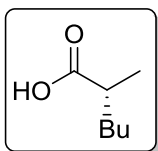
A una disolución de 14.3 mg (0.6 mmol, 2 equiv.) de LiOH en 3.24 mL de THF-H₂O (1:1) se añadieron 68 mg (0.6 mmol, 4 equiv.) de H₂O₂ 30% y se agitó por 3 min. Esta disolución se enfrió a 0 °C y luego fue añadida a otra disolución (a 0 °C) con 0.3 mmol (1 equiv.) de la amida alquilada disuelta en 3.24 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó por 50 min a 0 °C y se agregaron 151 mg (1,2 mmol, 4 equiv.) de Na₂SO₃ en 1.8 mL de agua y se agitó por 5 min. La mezcla se extrajo con AcOEt, se lavó con NaHCO₃, se secó y concentró. El residuo se suspendió en 1 mL de HCl conc. y se calentó en un baño de aceite por 1 h a 60 °C, 1 h (60 a 90 °C), 1 h a 90 °C, 2 h a 100 °C y 1 h a 110 °C. Una vez frío, el crudo de reacción se diluyó en 10 mL de CH₂Cl₂ y se le añadió una solución acuosa de NaHCO₃. La fase acuosa se aciduló con HCl conc. y se extrajo con AcOEt (15 mL x 2). Las fases orgánicas se secaron y concentraron (sin usar alto vacío).

Ácido (*R*)-2-Metil-3-fenilpropanoico (21)

Se siguió el procedimiento general para la remoción del auxiliar. Se obtuvo un aceite incoloro con 66% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -33.6$ ($c = 2$, CHCl₃), (Lit.²⁷ $[\alpha]_D^{22} = -30.7$ ($c=1$, CHCl₃)).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (a, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 3.09 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_1 = 6.1$ Hz, 1H), 2.87 – 2.58 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

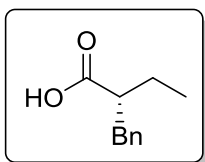
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 182.3, 139.2, 129.1, 128.6, 126.6, 41.4, 39.4, 16.6.

Ácido (*R*)-2-Metilhexanoico (22)

Se siguió el procedimiento general para la remoción del auxiliar. Se obtuvo un aceite incoloro con 88% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -11.8$ ($c=1$, éter) (Lit.³⁰: $[\alpha]_D^{22} = -12.4$ ($c=0.9$, éter)).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.5. (a, 1H), 2.52-2.38 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 1H), 1.50-1.24 (m, 6H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

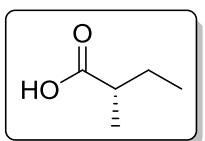
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 183.2, 39.5, 33.4, 29.4, 22.7, 17.0, 14.1.

Ácido (R)-2-Bencilbutanoico (23)

Se siguió el procedimiento general para la remoción del auxiliar. Se obtuvo un aceite incoloro con 55% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = -38.7$ ($c = 1$, CH_2Cl_2) (Lit.³¹: $[\alpha]_D^{20} = -40.0.1$ ($c=1$, CH_2Cl_2)).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.19. (a, 1H), 7.36-7.16 (m, 5H), 3.00 (dd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 181.9, 139.2, 129.0, 128.6, 126.5, 49.0, 37.8, 24.9, 11.7.

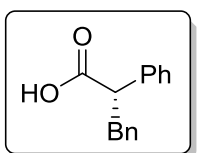
Ácido (S)-2-Metilbutanoico (24)

Se siguió el procedimiento general para la remoción del auxiliar. Se obtuvo un aceite incoloro con 78% de rendimiento, $[\alpha]_D^{25} = +12.8$ ($c=1$, éter) (Lit.³⁰: $[\alpha]_D^{20} = -12.4$ ($c=0.9$, éter)) para el enantiómero

(R).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.34. (a, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 183.6, 41.0, 26.7, 16.5, 11.7.

Ácido (S)-2,3-Difenilpropionico (25)

Se siguió el procedimiento general para la remoción del auxiliar. Se obtuvo un sólido amorfo con 70% de rendimiento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (a, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 3.90 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H).

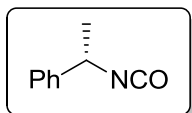
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 138.8, 138.1, 129.1, 128.8, 128.6, 128.2, 127.7, 126.6, 53.6, 39.4.

Procedimiento general para la síntesis de los isocianatos

En un matraz redondo se disolvieron 0.4154 g de trifosgeno (1.4 mmol, 0.5 equiv.) en 17 mL de acetato de etilo y se le agregaron 6.6 mL de la amina correspondiente

(2.8 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 5 h y una vez finalizada la reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. El disolvente de la mezcla se evaporó y el residuo se destiló en Kugelrohr.

(S)-1-Feniletilisocianato (28)



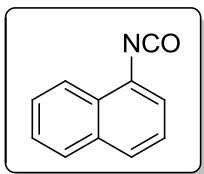
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de isocianatos; sin embargo, en este caso, como materia prima se utilizó 1 g (1 equiv., 6.7 mmol) del clorhidrato de la (S)-(1-fenil)etilamina y se empleó tolueno como disolvente. Se obtuvo un líquido traslúcido por destilación en Kugelrohr a 33 °C/5 mm Hg, con un rendimiento del 79%.

IR (cm⁻¹) = 3032, 2981, 2931, 2246 (NCO), 1787, 1451, 1063, 757, 696, 578.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.28 (m, 5H), 4.78 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5, 128.9, 127.9, 126.6, 125.4, 54.7, 26.1.

1-Naftilisocianato (45)



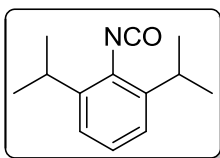
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de isocianatos. Se obtuvo un líquido traslúcido con p. e. 267 °C, y por destilación en Kugelrohr a 117 °C/5 mm Hg, con un rendimiento del 85%.

IR (cm⁻¹) = 3056, 2254 (NCO), 1592, 1487, 1378, 1208, 997, 792, 765, 549.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 – 7.20 (m, 7H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 134.3, 129.9, 128.6, 128.3, 126.9, 126.2, 125.7, 122.8, 122.1.

2,6-Diisopropilfenilisocianato (46)



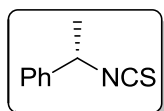
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de isocianatos. Se obtuvo un líquido traslúcido con p. e. de 250 °C y por destilación en Kugelrohr a 103 °C/5 mm Hg, con un rendimiento del 94%.

IR (cm⁻¹) = 3066, 2963, 2930, 2872, 2281 (NCO), 1461, 1075, 932, 746, 560.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.08 (m, 3H), 3.22 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 6$ Hz, 12H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143.1, 128.8, 126.2, 123.5, 29.7, 22.9.

(S)-1-Feniletilisotiocianato (35)



En un matraz redondo se disolvieron 2 g (21.5 mmol, 1 equiv.) de la (S)-1-feniletilamina en 108 mL de CH_2Cl_2 . A esta disolución se agregaron 4.5 mL (32.2 mmol, 1.5 equiv.) de trietilamina y después de 5 min se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se le adicionaron, gota a gota, 1.81 mL (24 mmol, 1.1 equiv.) de tiosfogeno. La reacción se mantuvo en agitación constante por 6 h y concluido el tiempo de reacción la mezcla se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La fase orgánica resultante se secó con Na_2SO_4 anhidro para su posterior concentración al vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100:0 - 90:1). Se obtuvo un líquido traslúcido a 107 °C/5 mm Hg, con un rendimiento del 83%, $[\alpha]_D^{20} = +15.4$ ($c=1$, CHCl_3) (Lit.³²: $[\alpha]_D^{20} = +16.4$ ($c=9.90$, CHCl_3)).

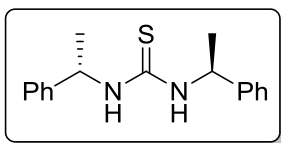
IR (cm^{-1}) = 3062, 3030, 2983, 2930, 2074 (NCS), 1449, 1306, 1019, 757, 695.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.30 (m, 5H), 4.92 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 132.5, 128.9, 128.3, 125.5, 57.1, 25.1.

Procedimiento general A para la síntesis de las tioureas (30 y 31)

Una solución de 1 g (6.8 mmol, 2 equiv.) de la amina correspondiente en 2 mL de EtOH se vertió en un tubo para reacciones a presión y se le agregó gota a gota 0.20 mL (3.4 mmol, 1 equiv.) de disulfuro de carbono. El tubo se selló y se puso en un baño de aceite a 80 °C por 14 h. Al término de la reacción ésta se dejó enfriar, se abrió el tubo cuidadosamente, se adicionó una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y se quitaron residuos de agua con Na_2SO_4 anhidro. El crudo se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100:0 – 70:30).

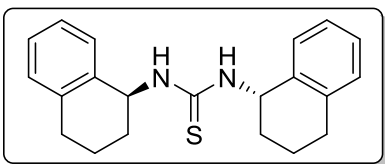
1,3-bis((S)-1-Feniletil)tiourea (30)

Se siguió el procedimiento general A para la síntesis de tioureas. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 74%, p.f. 196 – 197 °C (Lit.³³: 199 – 200 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.21 (m, 10H), 6.11 (a, 2H), 5.06 (a, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180.3, 142.3, 129, 127.8, 125.8, 54.2, 23.2.

EM (DART) *m/z* (%) = 285 (100) [M+H]⁺.

1,3-bis((S)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)tiourea (31)

Se siguió el procedimiento general A para la síntesis de tioureas. Se obtuvo un sólido marrón con un rendimiento del 34%, p.f. 184 – 186 °C (Lit.³⁴: 180-181 °C), [α]_D²⁵ = -83.2 (c=1, CHCl₃) (Lit.³⁴: [α]_D²⁰ = -71.2

(c=1, CHCl₃)).

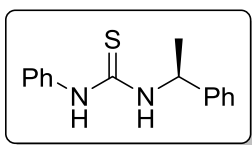
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 6.99 (m, 8H), 5.98 (a, 2H), 5.34 (a, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.69 (m, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180.4, 137.6, 135.9, 129.3, 128.8, 127.7, 126.5, 52.8, 29.8, 29.2, 20.2.

EM (DART) *m/z* (%) = 337 (100) [M+H]⁺, 131 (17).

Procedimiento general B para la síntesis de las tioureas (36-38)

En un matraz redondo del tamaño apropiado se disolvieron 1.5 g (12.2 mmol, 1.1 equiv.) de la amina correspondiente en 30.5 mL de CH₂Cl₂ y se añadieron lentamente a la mezcla de reacción 1.5 g (11.1 mmol, 1 equiv.) del isotiocianato requerido. La solución se dejó en agitación constante y a temperatura ambiente por 12 h y al término de la reacción se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía flash, desde (100:0 – 90:10).

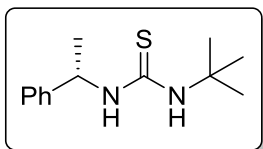
(S)-1-Fenil-3-(1-feniletil)tiourea (36)

Se siguió el procedimiento general B para la síntesis de tioureas. Se obtuvo un sólido de color blanco con un rendimiento del 94%, p.f. 58-60 °C (Lit.³⁵: 64-65 °C), $[\alpha]_D^{25} = +93.9$ (c=1, CHCl₃) (Lit.³⁵: $[\alpha]_D^{25} = +87.7$ (c=1.06, CHCl₃)).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (a, 1H), 7.44 – 7.13 (m, 10H), 6.29 (a, 1H), 5.66 (a, 1H), 1.53 (d, *J* = 9 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 179.9, 142.3, 136.3, 130.2, 128.9, 127.7, 127.3, 126.3, 125.1, 54.5, 21.6.

EM (DART) *m/z* (%) = 257 (100) [M+H]⁺, 105 (13).

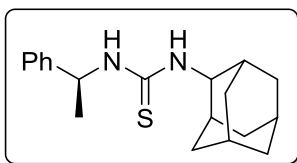
(S)-1-(*ter*-butil)-3-(1-Feniletil)tiourea (37)

Se siguió el procedimiento general B para la síntesis de tioureas. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 92%, 83-85 °C, $[\alpha]_D^{25} = 35.3$ (c=0.74, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.24 (m, 5H), 6.01 (a, 1H), 5.76 – 5.52 (a, 1H), 5.10 (a, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180.3, 142.4, 129.2, 127.9, 126.1, 54.7, 53.4, 29.4, 23.

EM (DART) *m/z* (%) = 237 (100) [M+H]⁺.

(S)-1-Adamantan-2-il-3-(S)-1-feniletiltiourea (38)

Se siguió el procedimiento general B para la síntesis de tioureas empleando, esta vez, 2 g (1.2 equiv., 11 mmol) del clorhidrato de la 2-adamantilamina y 1.5 g (1 equiv., 9.2 mmol) del isotiocianato **35**, por lo cual se utilizaron 2.1 equiv.

de TEA, los cuales se adicionaron al último a la solución para liberar el clorhidrato y se continuó con el procedimiento general. Se obtuvo un sólido de color blanco con un rendimiento del 98%, p. f. 140-143 °C, $[\alpha]_D^{25} = +22.2$ (c=0.74, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 6.96 (m, 5H), 6.02 (c, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.76 (a, 1H), 4.18 (a, 1H), 1.88 – 0.63 (m, 18H).

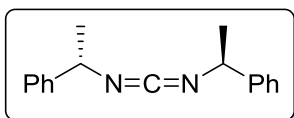
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 142.5, 129.2, 127.9, 125.9, 58.5, 54.1, 37.4, 37.1, 36.9, 32.1, 31.8, 31.5, 26.9, 23.8.

EM (DART) m/z (%) = 315 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento general para la síntesis de las carbodiimidias (32-33 y 40-41)

En un matraz se disolvieron 0.200 g (0.7 mmol, 1 equiv.) de la tiourea correspondiente en 2.5 mL de etanol. A continuación, se agregaron al matraz 5 mL de una solución acuosa de K_2CO_3 (1.76 mmol, 3.5 equiv.) y la mezcla de reacción se sonicó por 20 min., después de los cuales se agregaron 0.21 g (0.84 mmol, 2.5 equiv.) de I_2 en un lapso de 1 h. La reacción se dejó en agitación constante y a temperatura ambiente por 24 h y una vez finalizada se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica resultante se secó con Na_2SO_4 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 – 90:10).

bis((S)-1-Feniletil)carbodiimida (32)

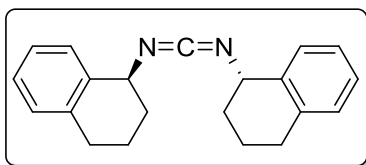


Se siguió el procedimiento general para la síntesis de carbodiimidias a partir de la tiourea **33**. Se obtuvo un líquido color amarillo con un rendimiento del 50%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.28 (m, 10H), 4.60 (c, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143.7, 140.4, 128.7, 127.4, 126.2, 56.7, 24.7.

bis((S)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)carbodiimida (33)



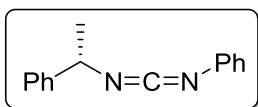
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de carbodiimidias a partir de la tiourea **31**. Se obtuvo un sólido color café con un rendimiento del 45%, p. f. 96-98 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 31.6$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.02 (m, 8H), 4.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 4H), 1.85 – 1.68 (m, 4H), 1.66 – 1.43 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142, 136.7, 136.6, 129.3, 127.4, 126, 55.3, 31.1, 29, 18.5.

EM (DART) m/z (%) = 303 (75) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 173 (16), 131 (83).

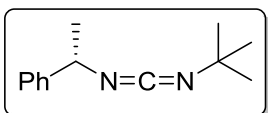
***N*-Fenil-*N'*-((*S*)-1-feniletíl)carbodiimida (39)**



Se siguió el procedimiento general para la síntesis de carbodiimidas. Se obtuvo un líquido color amarillo con un rendimiento del 45%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.34 (m, 7H), 7.23 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 4.93 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

***N*-*tert*-butil-*N'*-((*S*)-1-Feniletíl)carbodiimida (40)**



Se siguió el procedimiento general para la síntesis de carbodiimida a partir de la tiourea **36**. Se obtuvo un líquido color amarillo con un rendimiento del 56%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.7$

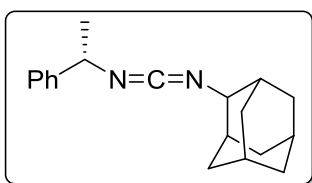
($c=1.3$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.25 (m, 5H), 4.58 (c, J = 6.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.1, 140, 128.6, 127.4, 126.2, 56.9, 55.4, 31.4, 24.6.

EM (DART) m/z (%) = 203 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 147 (33), 105 (36), 99 (17).

***N*-adamantan-2-il-*N'*-((*S*)-1-feniletíl)carbodiimida (41)**



Se siguió el procedimiento general para la síntesis de carbodiimidas a parti de la tiourea **38**. Se obtuvo un líquido color amarillo con un rendimiento del 15%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.4$ ($c=1.04$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.19 (m, 5H), 4.62 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 2H), 1.90 – 1.62 (m, 11H), 1.60 – 1.53 (m, 3H), 1.51 – 1.41 (m, 2H).

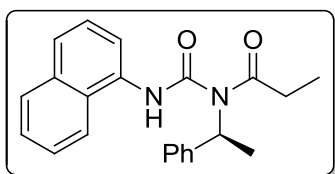
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.1, 138.7, 128.5, 127.2, 125.9, 61.9, 56.7, 37.6, 37, 34.2, 31.3, 27.5, 27.1, 25.

EM (DART) m/z (%) = 281 (100) $[M+H]^+$, 177 (27).

Procedimiento general A para la síntesis de ureas N-aciladas (47-49)

Un matraz redondo con 2.18 g de (S)-N-(1-feniletil)propionamida (7.4 mmol, 1 equiv.) se purgó con nitrógeno. Dicha amida se disolvió en THF anhidro recién destilado de sodio. La solución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de acetona/ CO_2 y se le adicionaron 13.5 mL (8.14 mmol, 1.1 equiv.) de una solución 0.6 M de NaHMDS en tolueno. Después de 5 min la mezcla de reacción se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo y permaneció así durante 20 min después de los cuales la temperatura se redujo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pasada 1 h se adicionaron a la mezcla 1.5 g (8.9 mmol, 1.2 equiv.) del isocianato correspondiente. A las 3.5 h la reacción se terminó agregando a la mezcla una solución acuosa de NH_4Cl . La solución se colocó en un embudo de extracción y se extrajo con 5 mL de acetato de etilo, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Finalmente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100:0 – 70:30).

(S)-N-(Naftalen-1-ilcarbamoíl)-N-(1-feniletil)propionamida (47)

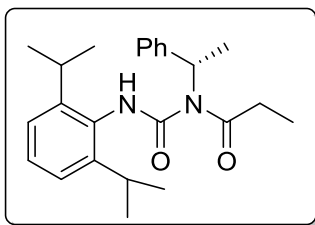


Se siguió el procedimiento general para la síntesis de ureas N-aciladas. Se obtuvo un sólido rosáceo con un rendimiento del 85%, p.f., $104\text{-}105\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.2$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.55 (a, 1H), 8.15 – 7.25 (m, 12H), 6.04 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.72 – 2.37 (c, 2H), 1.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179.4, 152.9, 141.5, 134.1, 133.1, 128.9, 128.7, 127.2, 126.4, 126., 125.9, 124.9, 121, 118.9, 52.8, 31, 18.2, 9.7.

EM (DART) m/z (%) = 347 (100) $[M+H]^+$, 346 (44) $[M^+]$, 243 (18), 178 (72), 170 (23), 169 (12).

(S)-N-((2,6-Diisopropilfenil)carbamoíl)-N-(1-feniletíl)propionamida (48)

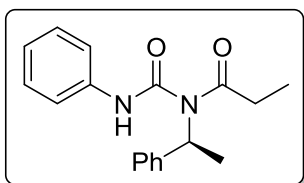
Se siguió el procedimiento general A para la síntesis de ureas *N*-aciladas. Se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 92%, $[\alpha]_D^{25} = +11.2$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (a, 1H), 7.48 – 7.12 (m, 8H), 5.86 (c, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.25 – 2.84 (m, 2H), 2.83 –

2.45 (m, 2H), 1.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 153.9, 145.9, 141.6, 131.6, 128.6, 128, 127, 126.1, 123.4, 53.6, 53.3, 30.8, 28.9, 18.2, 9.6.

EM (DART) m/z (%) = 381 (53) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 204 (18), 179 (58), 178 (100), 177 (12).

(S)-N-(Fenilcarbamoíl)-N-(1-feniletíl)propionamida (49)

Se siguió el procedimiento general A para la síntesis de ureas *N*-aciladas. Se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 41%.

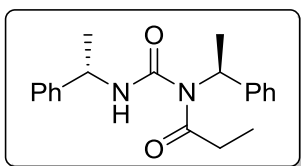
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.69 (a, 1H), 7.48 – 7.22 (m, 10H), 6.00 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.65 – 2.30 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 152.4, 141.5, 137.8, 131, 129, 127.3, 125.9, 124.3, 120.4, 52.4, 30.8, 18.1, 9.6.

EM (DART) m/z (%) = 297 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 296 (18), 193 (55), 105 (5), 94 (7).

Procedimiento general B para la síntesis de ureas *N*-aciladas (34, 42-44)

En un matraz se disolvió ácido propiónico (0.71 mmol, 1.2 equiv.) en 6 mL de acetonitrilo, a esta disolución se agregaron 0.081 mL (0.58 mmol, 1 equiv.) de TEA gota a gota y por último 0.145 mL de una solución de la carbodiimida correspondiente (0.58 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación constante y a temperatura ambiente por 60 h. Una vez finalizada la reacción se evaporó el disolvente y el crudo resultante se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100:0 – 80:20).

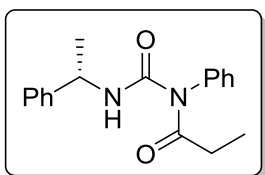
***N*-((*S*)-1-Feniletil)-*N*-((*S*)-1-feniletil)carbamoil)propionamida (34)**

Se siguió el procedimiento general B para la síntesis de ureas *N*-aciladas partir de la carbodiimida **32**. Se obtuvo un sólido amarillento con un rendimiento del 78%, p. f. 56-58 °C, $[\alpha]_D^{25} = -28$ (c=1.2, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (a, 1H), 7.46 – 7.14 (m, 10H), 5.97 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.97 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.56 – 2.23 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.8, 154.4, 143.2, 142.2, 141.5, 128.8, 128.7, 127.4, 127.2, 126.1, 51.8, 50.6, 30.4, 22.5, 17.9, 9.5.

EM (DART) *m/z* (%) = 325 (100) [M+H]⁺, 221 (19).

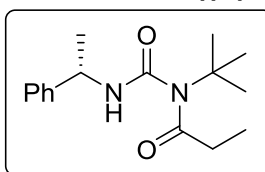
***(S)*-*N*-Fenil-*N*-((1-feniletil)carbamoil)propionamida (42)**

Se siguió el procedimiento general B para la síntesis de ureas *N*-aciladas a partir de la carbodiimida **39**. Se obtuvo una cera amarillenta con un rendimiento del 43%, p. f. 115-117 °C, $[\alpha]_D^{25} = -42.3$ (c=1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (a, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.15 (m, 10H), 5.03 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.10 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.9, 154.0, 143.7, 138.6, 129.7, 129.3, 128.8, 127.3, 126.3, 50.5, 31.4, 22.9, 8.8.

EM (DART) *m/z* (%) = 297 (100) [M+H]⁺, 193 (17).

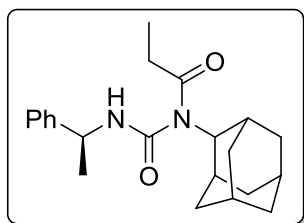
1-*ter*-butil-3- ((*S*)-1-feniletil)-1-propionilurea (43)

Se siguió el procedimiento general B para la síntesis de ureas *N*-aciladas a partir de la carbodiimida **40**. Se obtuvo una cera marrón con un rendimiento del 25%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (a, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 5H), 4.91 – 4.75 (m, 1H), 2.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 170.9, 154.7, 143.2, 128.3, 127.1, 126.4, 125.7, 55.9, 50.3, 29.3, 28.0, 21.6, 9.6

N-Adamantil-*N*-((*S*)-1-feniletil)carbamoíl)propionamida (**44**)



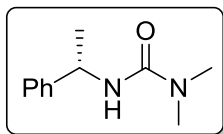
Se siguió el procedimiento general B para la síntesis de ureas *N*-aciladas a partir de la urea **41**. Se obtuvo una cera marrón con un rendimiento del 33%, $[\alpha]_D^{25} = -26.4$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 5H), 6.83 (s, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.06 – 4.93 (m, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 3H), 1.99 – 1.61 (m, 14H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 155, 141.8, 128.8, 127.9, 126.5, 60.8, 51.5, 38.4, 37.7, 31.9, 27.5, 26.9, 21, 14.2, 9.7, 9.1.

EM (DART) m/z (%) = 355 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 208 (53), 105 (17).

(*S*)-1,1-Dimetil-3-(1-feniletil)urea (**29**)



Se disolvieron 0.5 g (1 eq., 3 mmol) del isocianato **28** en 17 mL de CH_2Cl_2 . A continuación, se agregó gota a gota la dimetilamina (4 equiv., 13.6 mmol) a la disolución y se dejó en agitación constante por 4 h a temperatura ambiente. La disolución se concentró al vacío, el sólido obtenido se disolvió en éter y se extrajo con agua. El producto se purificó por cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (100:0 - 0:100). Se obtuvo un sólido color blanco con rendimiento de 62% y p. f. 102-104 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.10 (m, 5H), 5.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

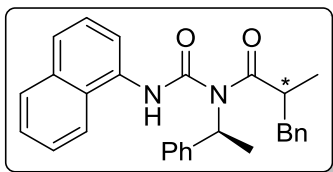
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.7, 128.7, 128.4, 127.1, 126.2, 50.1, 36.3, 22.8.

EM (DART) m/z (%) = 193 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**Procedimiento general para la síntesis de los productos de alquilación
(50 y 51)**

Un matraz bola de 25 mL con 0.1732 g (0.5 mmol, 1 equiv.) de la urea correspondiente 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 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le adicionó 1 mL (1 mmol, 1.1 equiv.) de una disolución 0.5 M de KHMDS en tolueno. Después de 1 h de reacción se adicionaron 0.36 mL (3 mmol, 6 equiv.) de DMPU a la mezcla y 20 min después 0.12 mL (1 mmol, 2 equiv.) de bromuro de bencilo gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante bajo estas condiciones por 3.5 h. Se terminó la reacción agregando a la mezcla 5 mL de una solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 2), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 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 – 70:30).

1-((S)-1-Feniletil)-3-(1-naftil)-1-(3-fenil-2-metilpropionil)urea (50)



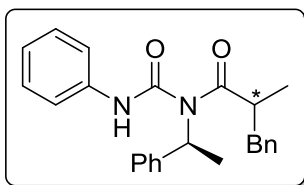
Se siguió el procedimiento general para la síntesis de los productos de alquilación a partir de la urea **50**. Se obtuvo un aceite rojizo con un rendimiento del 70% y una diastereoselectividad de 80:20, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.2$ (c=1,

CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 - 7.09 (m, 17H), 6.91 (s, 1H), 6.17 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.27 – 3.04 (m, 1H), 2.99 – 2.58 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 134.1, 129.4, 128.9, 127.4, 127.2, 126.4, 125.9, 125.2, 121.0, 120.6, 119.1, 118.5, 52.5, 51.4, 42.9, 40.8, 18.7, 17.9.

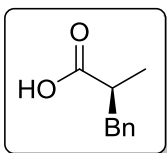
EM (DART) m/z (%) = 437 (44) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 269 (19), 268 (100), 170 (36).

2-Metil-3-fenil-*N*-(fenilcarbamoil)-*N*-((*S*)-1-feniletil)propanamida (51)

Se siguió el procedimiento general para la síntesis de los productos de alquilación a partir de la urea **49**. Se obtuvo un aceite rojizo con un rendimiento del 36% y una diastereoselectividad de 96:4.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.04 (m, 15H), 6.89 (s, 1H), 6.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.20 – 2.49 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 195.76, 155.16, 137.25, 129.32, 129.13, 129.06, 128.46, 127.68, 126.48, 124.57, 119.89, 51.28 – 51.06, 42.79, 40.91 – 40.85, 32.04 – 31.22, 18.58.

Ácido (*S*)-2-Metil-3-fenilpropanoico (52)

Solución 1: En un vial de 10 mL se disolvieron 0.0147 g (2 equiv., 0.35 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 1.87 mL de una mezcla 1:1 de THF/ H_2O que se agitó por 2 minutos antes de adicionar 0.07 mL de H_2O_2 (30% sol.ac., 0.7 mmol, 4 equiv.). La disolución se enfrió a 0°C y se agitó por 3 min.

Solución 2: En un segundo vial de 10 mL se disolvieron 0.076 g (1 equiv., 0.18 mmol) de **23** en 1.87 mL de THF y se agitó a 0°C por 3 min antes de agregar la solución 1 con una jeringa. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante por 2.5 h y se agregaron 0.088 g (4 eq., 0.7 mmol) de Na_2SO_3 disueltos en 1 mL de agua, se dejó agitando por 15 minutos, se adicionaron 2 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La fase acuosa se aciduló hasta pH 1 con HCl 1 M y fue extraída con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica recuperada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío obteniéndose un aceite color café rojizo con un rendimiento del 85%, (Lit.³⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.6$ ($c=1$, CHCl_3)). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.2$ ($c=1$, CHCl_3)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.68 (s, 1H), 7.37 – 7.14 (m, 5H), 3.08 (dd, $J = 13.0$, 6.0 Hz, 1H), 2.85 – 2.59 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

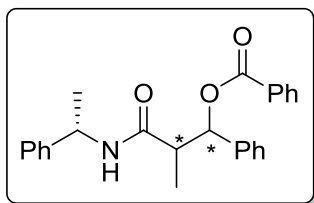
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 182.58, 139.14, 129.12, 128.54, 126.54, 41.37, 39.39, 16.60.

EM (DART) m/z (%) = 165 (87) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 147 (100), 120 (10), 119 (87), 91 (9).

Procedimiento general para la síntesis de los aldoles (26 y 27)

Un matraz redondo de 25 mL con 0.150 g (0.53 mmol, 1 eq.) de la imida correspondiente 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 CO₂/acetona y se le adicionó 1.3 mL (0.63 mmol, 1.2 equiv.) de una disolución 0.5 M de KHMDS en tolueno y después de 0.5 h de reacción se adicionaron 0.11 mL (1.06 mmol, 2 equiv.) de PhCHO. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante bajo estas condiciones por 2.5 h. Se terminó la reacción agregando a la mezcla 5 mL de una solución acuosa de NH₄Cl, se colocó en un embudo de extracción y se extrajo con (5 mL x 2) 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 – 50:50).

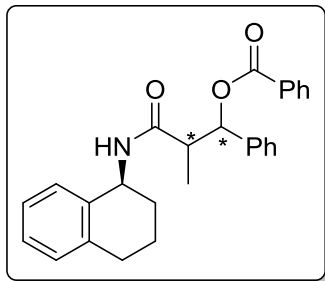
Benzoato de 1-Fenil-2-metil-3-oxo-3-(((S)-1-feniletil)amino)propilo (26)



Se llevó a cabo el procedimiento general para la síntesis de aldoles partiendo de la imida **2**. Se obtuvo una cera de color blanco con rendimiento de 68% y diastereoselectividad de 82:18.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.66 – 7.07 (m, 15H), 6.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.93 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.87 – 2.72 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Benzoato de 1-Fenil-2-metil-3-oxo-3-(((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)propilo (27)



Se llevó a cabo el procedimiento general para la síntesis de aldoles partiendo de la imida **7**. Se obtuvo una cera de color blanco con rendimiento de 92% y diastereoselectividad de 2:98.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.65 – 6.84 (m, 14H), 6.16 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.04 – 2.79 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 17.9, 12.0$ Hz, 2H), 2.21 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.49 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

7. 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 Thall, E. *Journal Chem. Educ.* **1996**, *73*, 481-484.
- ³ Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, 1976.
- ⁴ Gnas, Y.; Glorius F. *Synthesis* **2006**, *12*, 1899-1930.
- ⁵ Hintermann T.; Seebach D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093-2126.
- ⁶ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
- ⁷ (a) Evans, D. A. *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23-32. (b) Dey, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 67-72.
- ⁸ Evans, D. A; Kim, A. S. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. O. Ed, 1995, Vol. 1, John Wiley and Sons; New York, pp. 345.
- ⁹ Evans D. A.; Nelson J. V.; Vogel E.; Taber T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111.
- ¹⁰ Kise, N.; Hamada, Y.; Sakurai, T. *Org. Lett.* **2014**, *6*, 3348-3351.
- ¹¹ Barluenga, J.; Suero, M. G.; De la Campa, R.; Flórez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9720-9724.

- ¹² Mabe, P. J.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 516-519.
- ¹³ Ager D. J.; Prakash I.; Schaad D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875.
- ¹⁴ (a) Davies, S. G.; Evans, G. B.; Pearce, S. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7521-7534. (b) Davies, S. G.; Edwards, A. J.; Evans, G. B.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6621-6642. (c) Davies, S. G.; Evans, G. B.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 585-606. (d) Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4419-4438. (e) Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1117-1120. (f) Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4791-4794. (g) Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4787-4790. (h) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8261-8264. (i) Guillena, G.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1125-1129. (j) Roder, H.; Helmchen, G.; Peters, E.; Peters, K.; Von Schnering, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 898-899. (k) Drewes, S. E.; Malissar, D. G. S.; Roos, G. H. P. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2663-2673. (l) Anand, R. C.; Singh, V. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6515-6520.
- ¹⁵ Garduño-Castro, Monserrat H. (2012). *Síntesis y aplicación de auxiliares quirales acíclicos*. Tesis de Licenciatura. Instituto de Química, UNAM.
- ¹⁶ Garduño-Castro, M. H.; Hernández-Rodríguez, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 193-196.
- ¹⁷ (a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Hung, D. T.; Kawaguchi, A. T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1184-1185. (b) Bull, S. B.; Davies, S. G.; Key, M. S. K.; Nicholson, R. L.; Savory, E. D. *Chem. Commun.* **2000**, 1721-1722.
- ¹⁸ Fisher, L. E.; Caroon, J. M.; Stabler, R.; Lundberg, S.; Zaidi, S.; Sorensen, C. M.; Sparacino, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 142-145.
- ¹⁹ (a) Normant, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1967**, *6*, 1046-1067. (b) Reichardt,

C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.

²⁰ (a) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860. (b) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1124–1134. (c) Hernández-Rodríguez, M.; Melgar-Fernández, R.; Juaristi, E. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 792–799.

²¹ Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *4*, 231-242

²² (a) Tafesh, A. M.; Weiguny, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2035-20152. (b) Ragaini, F.; Cenini, S. *Chem. Ind. (Milan)* **1996**, *78*, 421-427. (c) Ragaini, F.; Cenini, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *161*, 31-38 (d) Ragaini, F.; Ghitti, A.; Cenini, S.; *Organometallics* **1999**, *18*, 4925-4933.

²³ Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 894-895.

²⁴ Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Kohmoto, S.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2428-2432.

²⁵ (a) Schroeder, D. C. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 181-228. (b) Larsen, C.; Steliou, K.; Harpp, D. N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 337-339.

²⁶ Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385-391.

²⁷ Kotake, T.; Hayashi, Y.; Rajesh, S.; Mukai, Y.; Takiguashi, Y.; Kimura, T.; Kiso, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3819-3833.

²⁸ Abraham, M. H.; Abraham, R. J.; Acree, W. E. Jr.; Aliev, A. E.; Leo, A. J.; Whaley, W. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11075-11083.

²⁹ Rye, C. E.; Barker, D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6636-6648.

-
- ³⁰ Guintchin, B.; Bienz, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7527-7533.
- ³¹ Backes, B. J.; Dragoli, D. R.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5472-5478.
- ³² Kotynski, A. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 2403-2407.
- ³³ Hernández-Rodríguez, M.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7673-7678.
- ³⁴ Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Peña, M. A.; Hernández-Rodríguez, M. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2610-2613.
- ³⁵ Hernández-Rodríguez, M.; Ávila-Ortiz C. G.; del Campo, J. M.; Hernández-Romero, D.; Rosales-Hoz, M. J.; Juaristi, E. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 364-375.