

CAPÍTULO 4

DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 Generalidades

Los reactivos utilizados en las reacciones fueron de marca Aldrich. El desarrollo de las reacciones y los productos de reacción se siguió por medio de cromatografía de placa fina de gel de sílice, se utilizó como eluentes mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones. Las placas fueron reveladas con luz ultravioleta, vapores de yodo y solución reveladora de molibdato de potasio.

Los disolventes: *n*-hexano, acetato de etilo, cloruro de metileno, acetona y metanol, fueron purificados por medio de destilación. Los disolventes de reacción se purificaron de la siguiente manera, acetonitrilo (CH₃CN) se secó con hidruro de calcio y tetrahidrofurano (THF) con sodio metálico y benzofenona, ambos bajo atmósfera de nitrógeno a reflujo y posteriormente se destilaron.

La separación y purificación de los productos se efectuó por medio de cromatografía en columna, empleando una fase estacionaria de gel de sílice 60 y como eluentes diferentes mezclas de disolventes. La pureza se determinó por medio de cromatografía en placa fina, Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C, ¹H y ³¹P y por rotación óptica.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C y ³¹P se obtuvieron con un equipo marca Varian modelo Gemini 2000 de 200 MHz. Se utilizó cloroformo

deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se encuentran en partes por millón (*ppm*). La multiplicidad de las señales se abrevia de la siguiente forma: señal simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c) y múltiple (m).

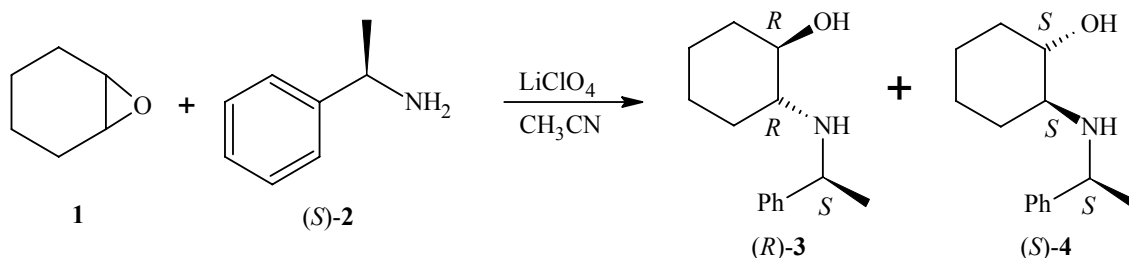
Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 a una temperatura de 20 °C, utilizando una celda de 1 cm. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm) y cloroformo como disolvente.

4.2 Preparación de (1*R*,2*R*,1'*S*)- y (1*S*,2*S*,1'*S*)-2-*N*-[(α -feniletil)amino]ciclohexanol, (*R*)-3 y (*S*)-4.

Siguiendo el procedimiento reportado en la literatura²¹, en un matraz redondo de 250 ml de dos bocas con un embudo adicional, condensador y un agitador magnético, se pone con agitación bajo nitrógeno una mezcla equimolar de óxido de ciclohexeno (10.00 g, 10.10 mmol) y perclorato de litio anhidro (12.89 g, 12.12 mmol) en acetonitrilo seco (100 mL) hasta disolver la sal de litio (LiClO₄). Después se agrega gota a gota (*S*)- α -feniletilamina equimolar (12.35 g, 10.10 mmol). La solución resultante se calienta a reflujo por 18 horas, una vez concluida la reacción se le agrega agua y se procede a extraer el producto de reacción con tres lavados de CH₂Cl₂, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra en rotavapor obteniendo una mezcla diastereoisomérica 55:45 de β -aminoalcoholes (Esquema 18). El producto fue un líquido oleoso de color marrón. El rendimiento reportado es del 98% y una rotación óptica de $[\alpha]_D = -40$ (c = 1.0, etanol), el obtenido experimentalmente fue del 98% y $[\alpha]_D = -39.2$ (c = 1, CHCl₃).^{21,23}

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS): δ 0.9 (m, 2H), 1.2 (m, 2H), 1.3 (t, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.1 (c, 1H), 3.9 (c, 1H) 7.2-7.4 (m, 5H); **Espectro 1.**

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS): δ 23.8, 24.6, 25.2, 25.6, 26.0, 30.6, 31.6, 33.4, 54.3, 55.6, 60.2, 61.9, 74.3, 126.7, 126.9, 127.2, 127.3, 128.7, 128.8, 145.8, 147.5; **Espectro 2.**



4.3 Preparación de de (1*R*,2*S*,1'*S*)-*N*-(α -feniletil) ciclohexenaziridina, 5.

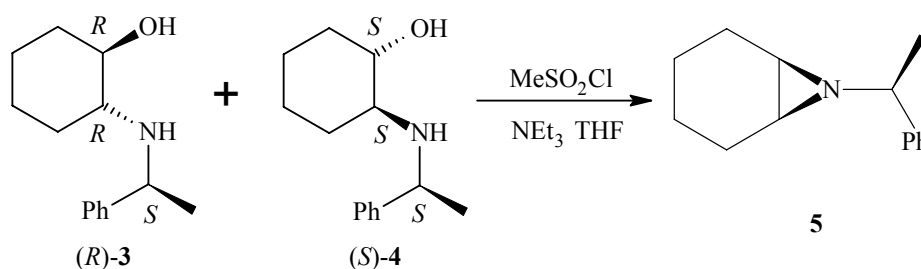
La mezcla de β -aminoalcoholes obtenidos anteriormente (21.66 g, 99.17 mmol), se dividen en tres partes iguales para realizar la reacción. Se adiciona la mezcla de β -aminoalcoholes (7.22 g, 32.91 mmol) a un matraz de una boca de 100 ml con un agitador magnético, con atmósfera inerte y 50 mL de THF seco, se agita vigorosamente hasta disolver completamente. Posteriormente se adiciona trietilamina (5 equiv. 22.97 mL, 164.56 mmol). La mezcla se enfría y se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.2 equiv. 4.52 g, 39.49 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente por 24 h.

La reacción se sigue con cromatografía de capa fina. Al concluir la reacción, se extrae la fase orgánica haciendo lavados con CH₂Cl₂ y agua (3 x 50 mL). La fase orgánica resultante se seca con Na₂SO₄ y se evapora al vacío. Posteriormente el producto se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice, utilizando como eluente un sistema 30:1 hexano:acetato de etilo, obteniéndose un líquido aceitoso amarillento (Esquema 19). El rendimiento reportado es del 70% y una rotación óptica de $[\alpha]_D = -42.4$ (c = 1.4, CHCl₃), el obtenido experimentalmente fue del 60.8% y $[\alpha]_D = -41.8$ (c = 1.0, CHCl₃).²³

*RMN*¹*H* (200 MHz, CDCl₃/TMS): δ 0.9 (m, 2H), 1.2 (m, 2H), 1.4 (d, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.4 (m, 1H); 7.2-7.5 (m, 5H); **Espectro 3.**

*RMN*¹³*C* (50 MHz, CDCl₃/TMS): δ 20.4, 24.1, 25.0, 25.3, 38.0, 70.0, 126.5, 128.1, 146.0;

Espectro 4.



Esquema 19.

4.4 Preparación de las *trans*-(1*R*,2*R*,1'*S*,1''*S*)- y (1*S*,2*S*,1'*S*,1''*S*)-*N,N'*-bis(α -feniletil)-1,2-ciclohexano-diaminas, (*R*)-6 y (*S*)-7.

La aziridina obtenida en la reacción anterior, 12.135 g (60.23 mmol), 64.08 g (10 equiv. 602.30 mmol) de LiClO₄ como catalizador, y un agitador magnético, se añaden a un matraz de dos bocas de 250 mL con 100.00 mL de CH₃CN (previamente seco) con atmósfera inerte. El sistema se deja a reflujo por 80 horas.

Concluida la reacción, se extrae con CH₂Cl₂ y H₂O (3 x 50 mL), la fase orgánica se seca con Na₂SO₄. El producto se concentra en rotavapor y se seca al vacío. Se deja cristalizar utilizando un sistema de CH₂Cl₂ y hexano, precipitan cristales de la diamina *S*. El producto restante se purifica por columna cromatográfica utilizando sílica básica y como eluyente hexano. Las fracciones se siguen por cromatografía de capa fina utilizando un sistema 4:1 hexano:acetato de etilo (Esquema 20).

Se obtuvo un rendimiento para la diamina *R* del 16% y para la diamina *S* del 17%. El rendimiento reportado en la literatura es del 18% y 53% respectivamente.²³

(*R*)-6

Rotación óptica referencia $[\alpha]_D = + 35.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

Rotación óptica experimental $[\alpha]_D = + 35.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS): δ 0.9 (m, 1H), 1.0 (t, 1H), 1.3 (d, 3H), 1.6 (d, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (d, 1H), 3.9 (c, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); **Espectro 7.**

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS): δ 25.5, 26.33, 31.97, 54.70, 58.44, 126.38, 128.08, 145.52; **Espectro 8.**

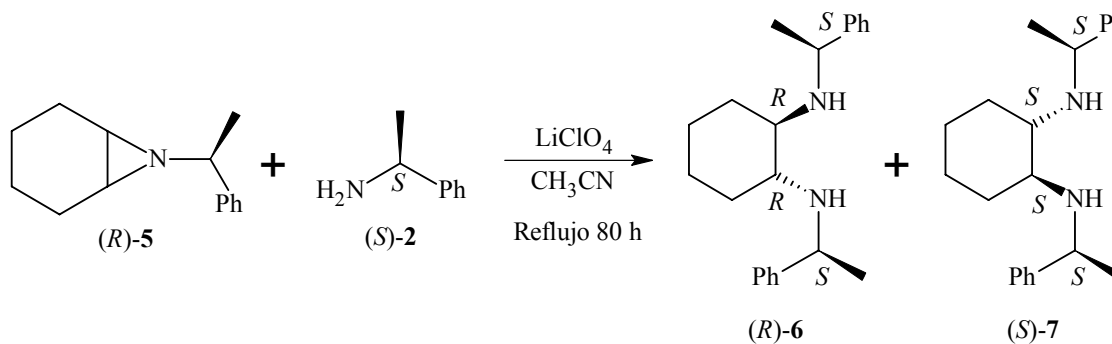
(S)-7

Rotación óptica referencia $[\alpha]_D = -37.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

Rotación óptica experimental $[\alpha]_D = -37.9$ (c = 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS): δ 0.9 (m, 1H), 1.2 (t, 1H), 1.3 (d, 3H), 1.5 (d, 1H), 1.8 (d, 1H), 2.0 (s, 1H) 2.3 (m, 1H), 3.8 (c, 1H) 7.2-7.4 (m,5H); **Espectro 9.**

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS): δ 24.68, 25.65, 33.23, 56.40, 60.67, 126.23, 126.38, 127.98, 124.07; **Espectro 10.**



Esquema 20.

4.5 Preparación de los ligantes (1*R*,2*R*,1'*S*,1''*S*)- y (1*S*,2*S*,1'*S*,1''*S*)-*P*- α -naftoxi-1,3-diazafosfonamida, (*R*)-L1 y (*S*)-L2

Se sigue la metodología descrita por Anaya y colaboradores,¹⁷ se utiliza de igual manera para los ligantes (*R*)-L1 y (*S*)-L2.

Para adicionar el PCl₃ se utiliza una solución 4.58 M, se prepara utilizando 1.50 mL de CH₂Cl₂ seco y 0.60 mL (6.880 mmol) de PCl₃.⁸

En un tubo de RMN se colocan 18.00 mg (0.056 mmol) de la diamina *R*, (*R*)-6, 0.70 mL de CDCl₃ y 0.13 mL (0.813 mmol) de dietilnilina, se agita vigorosamente y se añaden 12.37 μ L de la solución 4.58 M de PCl₃ (0.057 mmol), se agita nuevamente. Se obtiene el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ³¹P para la confirmación de la reacción. En seguida se añaden 11.93 mg (0.080 mmol) de α naftol y se agita vigorosamente. Se obtiene nuevamente el espectro de RMN de ³¹P.

Se repite el procedimiento para la diamina *S*, (*S*)-7 (Esquema 21). Los desplazamientos reportados de ³¹P para el cloruro de (*R*)-8 es de δ 176.7 y para el Cloruro de (*S*)-9 es de δ 179.5 ppm.

Cloruro de (*R*)-8

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 176.987; **Espectro 11.**

Cloruro de (*S*)-9

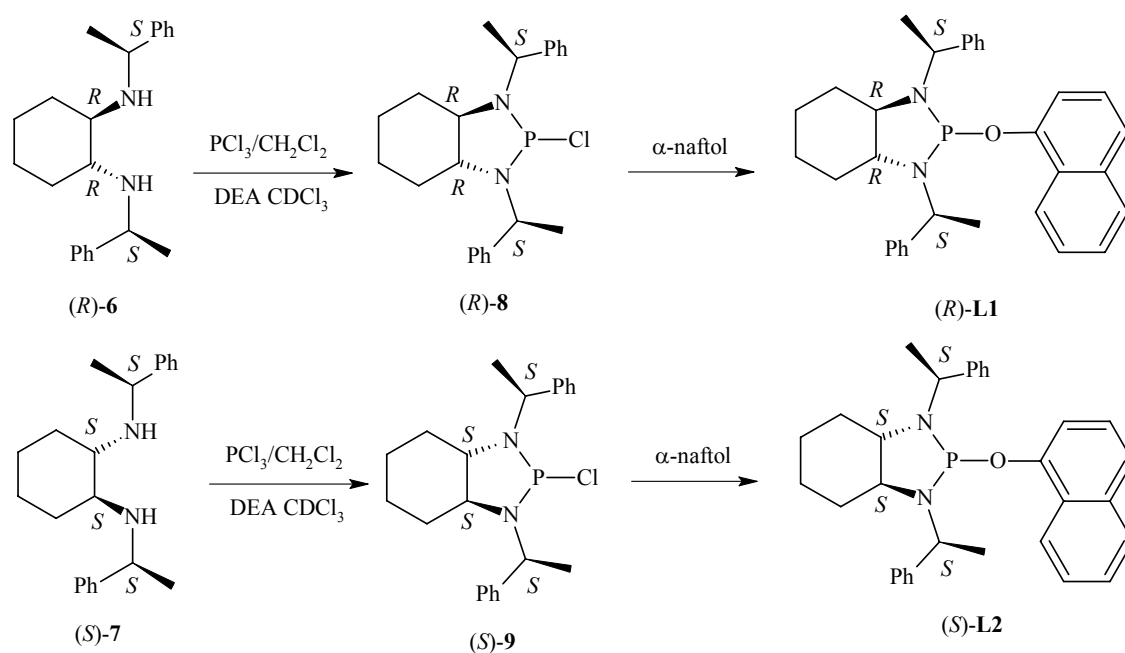
RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 179.391; **Espectro 12.**

(*R*)-L1

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 130.820; **Espectro 13.**

(*S*)-L2

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃): δ 133.981; **Espectro 14.**



4.5.1 Preparación de los ligantes (1*R*,2*R*,1'*S*,1''*S*)- y (1*S*,2*S*,1'*S*,1''*S*)-*P*-fenoxi-1,3-diazafosfonamida, (*R*)-**L3** y (*S*)-**L4**

La metodología descrita a continuación se utiliza de igual manera para los ligantes (*R*)-**L3** y (*S*)-**L4**

Para adicionar el PCl_3 se utiliza una solución 4.58 M, se prepara utilizando 1.50 mL de CH_2Cl_2 seco y 0.60 mL (6.880 mmol) de PCl_3 .

En un tubo de RMN se colocan 18 mg (0.056 mmol) de la diamina *R*, (*R*)-**6**, 0.70 mL de CDCl_3 y 0.13 mL (0.813 mmol) de dietilánilina, se agita vigorosamente y se añaden 12.37 μL de la solución 4.58 M de PCl_3 (0.057 mmol), se agita nuevamente. Se obtiene el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{31}P para la confirmación de la reacción.

En seguida se añaden 7.52 mg (0.080 mmol) de fenol y se agita vigorosamente. Se obtiene nuevamente el espectro de RMN de ^{31}P .

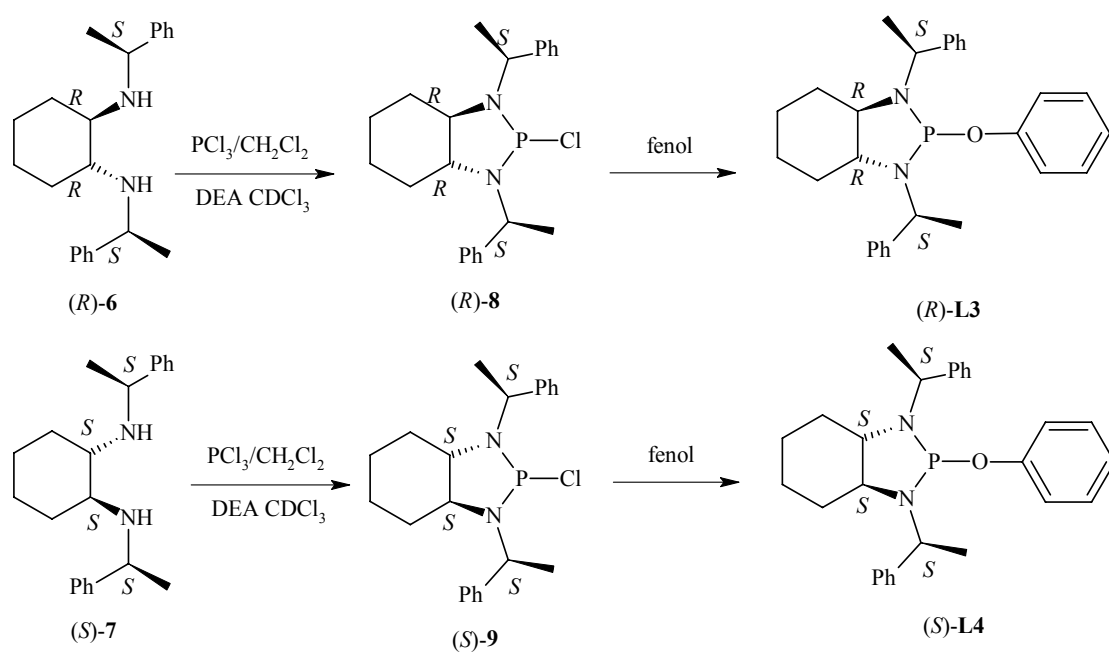
Se repite el procedimiento para la diamina *S*, (*S*)-**7** (Esquema **22**).

(R)-L3

$RMN^{31}P$ (121 MHz, $CDCl_3$): δ 132.558; **Espectro 15.**

(S)-L4

$RMN^{31}P$ (121 MHz, $CDCl_3$): δ 133.889; **Espectro 16.**

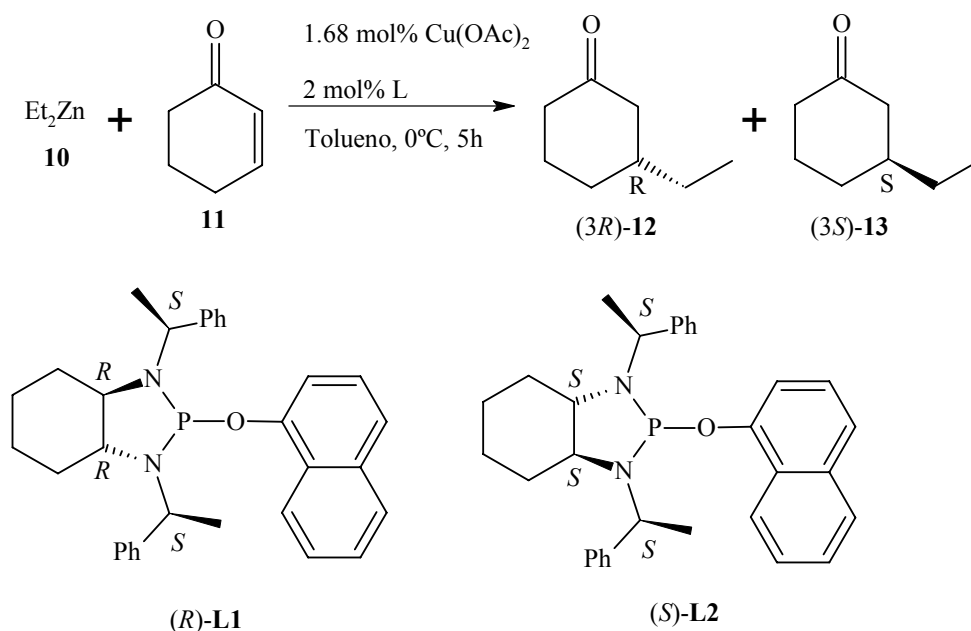


Esquema 22.

4.6 Adiciones asimétricas conjugadas 1,4 tipo Michael

4.6.1 Procedimiento general para las adiciones asimétricas conjugadas 1,4 tipo Michael utilizando los ligantes quirales de fosfonamidas como inductores quirales.

En un matraz de una boca de 25 mL se añaden 7.70 mg (0.042 mmol) de acetato de cobre II y el producto de reacción de los ligantes previamente sintetizados, **L1** o **L2** (0.05 mmol) con 3.00 mL de tolueno (previamente seco) y un agitador magnético en atmósfera inerte. Se dejan agitar por 30 minutos. En seguida se enfría la solución a 0°C y se adiciona 3.75 mL de una solución 1 M de Et₂Zn en hexano (3.750 mmol) y 0.24 mL de 2-ciclohexen-1-ona (2.500 mmol).¹² Después de 5 horas, se adiciona una solución acuosa de NH₄Cl para terminar la reacción, se extrae con CH₂Cl₂ y H₂O (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con Na₂SO₄. El producto se concentra en rotavapor y se seca al vacío. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica utilizando sílica básica y como eluente hexano (Esquema 23).



Esquema 23