

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

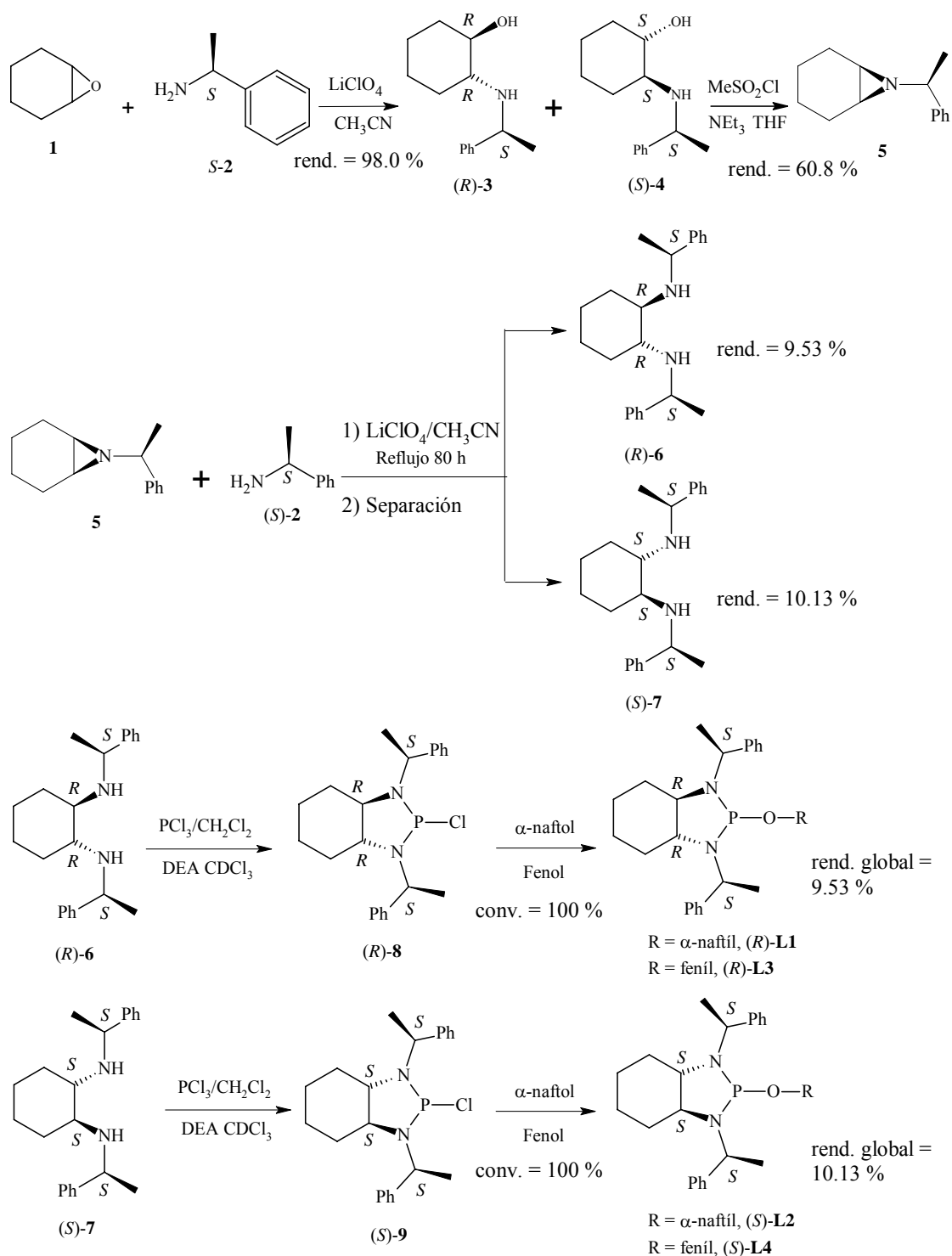
A partir del óxido de ciclohexeno, **1**, se prepararon los ligantes de fosfonamidas, **L1-4**, en 5 pasos consecutivos (Esquema **24**), con un rendimiento global para los ligantes **L1** y **L3** a partir de la diamina R, (*R*)-**6**, del 9.53%. Para los ligantes **L2** y **L3** a partir de la diamina S, (*S*)-**7**, del 10.13%.

Se inició con la síntesis de la (1*R*,2*R*,1'*S*)- y (1*S*,2*S*,1'*S*)-2-*N*-[(α -feniletil)amino] ciclohexanol, (*R*)-**3** y (*S*)-**4**, mediante la aminólisis del óxido de ciclohexeno, **1**, con la (*S*)- α -feniletilamina, (*S*)-**2**, observándose un rendimiento cuantitativo de la reacción.

En la reacción, la (*S*)- α -feniletilamina abre el epóxido de forma estereoselectiva *anti* para generar el par de diastereoisómeros de los *trans*- β -aminoalcoholes. Se comprobó que se obtuvieron nada más los diastereoisómeros *trans* por RMN de ^1H y ^{13}C , ya que sólo se obtuvieron las señales correspondientes a los diastereoisómeros *trans* y no se observaron los *cis*.

Se obtuvo una relación 55:45 del par de diastereoisómeros *trans*, esto se midió al integrar en el espectro de RMN de ^1H las señales de cuádruples que aparecen en 3.9 y 4.0 ppm, se obtuvo mayoritariamente el compuesto (*S*)-**4** (Espectro **1**), coincidió con los datos reportados.²²

Para comprobar que se formó el producto, se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , que coincidieron con los reportados en la literatura.²² También se determinó la rotación óptica dando experimentalmente una $[\alpha]_{\text{D}} = -39.2$ ($c = 1$, CHCl_3) que se acerca mucho al valor reportado en la literatura, $[\alpha]_{\text{D}} = -40$ ($c = 1.0$, etanol).²³



Esquema 24.

Del espectro de RMN de ^1H (Espectro **1**) es importante mencionar las señales características del producto. Del grupo (*S*)- α -feniletilamina contenido en el producto, se observan las siguientes señales: múltiples entre 7.2 y 7.4 ppm de los protones aromáticos, los cuádruples en 3.9 y 4.0 ppm correspondientes a los metinos C-1' del par de diastereoisómeros que se encuentran acoplados a los grupos metilos de C-2' que aparecen como dos señales dobles en 1.2 ppm. En 3.1 ppm se observan dos triples de dobles que se traslapan formando un cuádruple de dobles correspondientes al protón del C-1. En 2.3 ppm se observan nuevamente dos tripletes de dobles que se traslapan formando un cuádruple de dobles correspondientes al protón del C-2. En el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro **2**) se observan los carbonos aromáticos entre 126 y 129 ppm y los carbonos ipso en 145.5 y 147.2 ppm. En 74.26 y 74.30 ppm se encuentran los carbonos C-1 que están unidos al oxígeno; en 60.18 y 61.86 ppm se encuentran los carbonos C-2 que están unidos al nitrógeno; en 54.29 y 55.60 se encuentran los dos metinos C-1'; en 24.55 se encuentran los metilos C-2'.

Teniendo los β -aminoalcoholes se procedió a la síntesis de la (1*R*,2*S*,1'*S*)-*N*-(α -feniletil) ciclohexenaziridina, **5**. La reacción de la formación del anillo de tres miembros se llevó a cabo mediante la ciclación intramolecular por sustitución nucleofílica de un buen grupo saliente, en posición β a una amina.¹⁶ Se prepararon los mesilatos, que son muy buenos grupos salientes, a partir de la mezcla de β -aminoalcoholes en presencia de cloruro de metansulfonilo a temperatura ambiente, no se aislaron, posteriormente se forma la aziridina, **5**. El producto se caracterizó por polarimetría y por RMN de ^1H y ^{13}C , los datos coinciden con los reportados en la literatura.²³

En el espectro de RMN de ^1H se observa que se presenta un desplazamiento de las señales de campo bajo en los β -aminoalcoholes a campo alto en la aziridina, esto se observa

claramente en los protones que se encuentran cercanos al nitrógeno, lo cual señala que se encuentran más protegidos en la aziridina. La señal cuádruple del metino, C-1', del grupo (*S*)- α -feniletilamina se desplaza de 3.9 y 4.0 ppm a 2.4 ppm, la del protón gem al hidroxilo, C-1 de 3.1 ppm se desplaza a 1.85 ppm, la del protón gem al nitrógeno, C-2, pasa de 2.3 ppm a 1.65. La señal del metilo, C-2', una señal doble aparece en 1.4 ppm (Espectro 3).

En el espectro de RMN de ^{13}C , (Espectro 4), se presenta la señal del carbono del metilo, C-2', en 24.1 ppm; la señal del metino, C-1', en 70.2 ppm. Las señales correspondientes a los carbonos del ciclohexano presentan desplazamientos muy parecidos de acuerdo a la simetría, para los carbonos C-1 y C-2 se presentan señales en 38.4 y 38.7 ppm, para C-3 y C-4 en 25.1 y 25.4 ppm y para los carbonos C-5 y C-6 en 21.1 y 21.2 ppm. Las señales de aromáticos aparecen en 127.0, 127.2 y 128.6 ppm, el carbono ipso muestra una señal en 146.1 ppm.

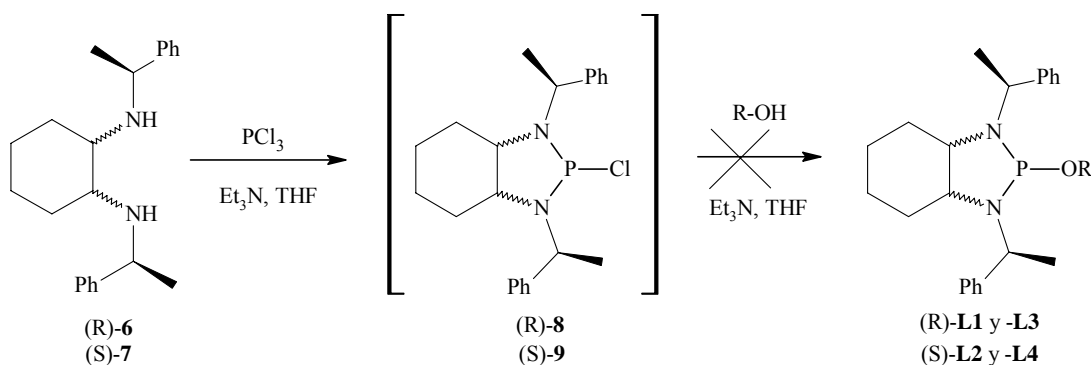
Una vez caracterizada la aziridina se llevó a cabo la reacción para la formación de las *trans*-(1*R*,2*R*,1'*S*,1''*S*)- y (1*S*,2*S*,1'*S*,1''*S*)-*N,N'*-bis(α -feniletil)-1,2-ciclohexano-diaminas, (*R*)-6 y (*S*)-7. La reacción se llevó a cabo vía aminólisis *anti* con la (*S*)- α -feniletilamina abriendo el anillo de la aziridina, dando como resultado la formación de la mezcla de diastereoisómeros *trans* de las diaminas. Los espectros del crudo de reacción de RMN de ^1H y ^{13}C no mostraron la formación de las *cis*-1,2-diaminas (Espectro 5 y 6).

Una parte del diastereoisómero *S* se separa por medio de recristalización en una solución hexano/ CH_2Cl_2 , cabe señalar que con un exceso de 10 equivalentes de perclorato de litio en la reacción se separa en gran cantidad la diamina *S*. La separación de la mezcla de los diastereoisómeros se llevó a cabo con columna cromatográfica.

Los diastereoisómeros de las 1,2-diaminas puros se caracterizan con de RMN de ^1H y ^{13}C y polarimetría, coincidieron con los datos reportados.²² Las *trans*-1,2-diaminas

presentan un eje de simetría C_2 , por lo que en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se observan sólo la mitad de las señales esperadas para cada diastereoisómero. En el espectro de RMN de ^1H se observan los desplazamientos de las señales a campos bajos en comparación con la aziridina. El cuádruple del grupo metino C-1' y C-1'' aparece en 3.9 ppm en las *trans*-1,2-diaminas, se desplaza hacia campos bajos en comparación con la aziridina que presenta la señal del metino en 2.4 ppm. La señal correspondiente al grupo metilo aparece en 1.35 ppm, la misma señal aparecía en 1.4 ppm en la aziridina. En el espectro de RMN de ^{13}C se observan las señales del grupo metilo C-1' en 25.51 y 24.68 ppm para la diamina *R* y *S* respectivamente, las señales correspondientes al grupo metino aparecen en 58.44 ppm para la diamina *R* y 60.67 para la *S*.

Para la formación de los ligantes primero se siguió la metodología descrita por Alexakis y colaboradores,¹⁸ las *trans*-1,2-diaminas *R* y *S* por separado, se colocan en agitación con Et_3N en THF a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se le agrega PCl_3 y se deja agitando a temperatura ambiente por 10 min, posteriormente se agrega el alcohol dando como resultado los ligantes (Esquema 25).



Esquema 25

Por esta metodología no se obtuvieron buenos resultados, ya que el producto de la reacción tenía que ser separada por columna cromatográfica de gel de sílice y el producto

se descomponía durante la purificación, por lo que no se pudo aislar. Se probaron varias condiciones variando el tiempo de reacción. Pero en ninguno de los intentos se logró aislar el producto deseado.

Se procedió a seguir la metodología descrita por Anaya y colaboradores¹⁷ que utilizaron para determinar la pureza enantiomérica de alcoholes secundarios quirales. Los ligantes se preparan en un tubo de resonancia y se sigue la reacción con RMN de ³¹P. Posteriormente se utilizan los ligantes sintetizados en el tubo de RMN directamente sin aislar en las reacciones de adiciones asimétricas 1,4 tipo Michael.

Para la síntesis de las fosfonamidas (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**, primero hay que formar el cloruro de (*R*)-**8** y de (*S*)-**9**, se obtuvieron los espectros de RMN de ³¹P y se encontraron unos desplazamientos de δ 176.7 y δ 179.5 respectivamente que coinciden perfectamente con los reportados en la literatura.⁵ Posteriormente se adiciona el α -naftol para obtener (*R*)-**L1** y (*S*)-**L2**, se obtienen nuevamente los espectros de RMN de ³¹P y se obtuvieron unos desplazamientos de δ 133.981 y δ 130.820 respectivamente.

Se siguió el mismo procedimiento para obtener los ligantes de fosfonamidas con fenol, (*R*)-**L3** y (*S*)-**L4**, los desplazamientos obtenidos de RMN de ³¹P se enlistan en la tabla 2.

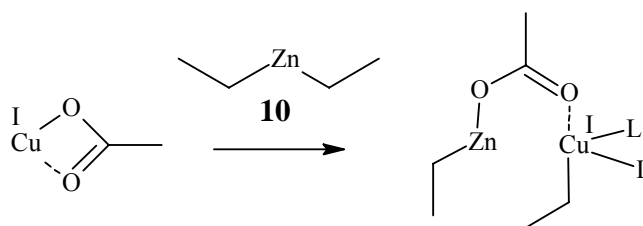
Tabla 2. Desplazamientos δ (ppm) de RMN de ³¹P

	Cloruro-	Ligante con α -naftol	Ligante con fenol
(<i>R</i>)-L	δ 176.7	δ 130.820	δ 132.558
(<i>S</i>)-L	δ 179.5	δ 133.981	δ 133.889

Cabe señalar que en esta metodología un paso determinante para que se lleve a cabo la reacción con buenos rendimientos es adicionar el PCl_3 en forma de solución 4.58 M en CH_2Cl_2 previamente seco.

Esta metodología se comprueba por RMN de ^{31}P la conversión de las reacciones, se observa que para cada una la conversión es del 100% ya que no se observan las señales del PCl_3 cuando se forma el cloruro de las *trans*-1,2-diaminas (Espectros **11** y **12**), y la señal del cloruro cuando se forman los ligantes (Espectros **13-16**). Esta metodología resultó ser muy efectiva por lo anterior y porque además el tiempo de reacción es muy corto, ya que sólo se lleva 30 min.

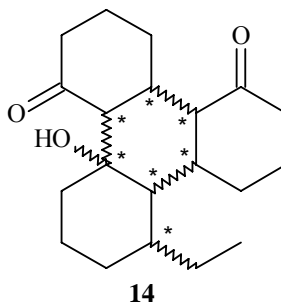
Una vez obtenidos los ligantes **L1-L4** se realizaron las reacciones de adición asimétrica 1,4 tipo Michael. Primero se probaron con los ligantes **L1** y **L2**. Se siguió la metodología descrita por Zhou y colaboradores,¹² en la primera parte se deja agitar el ligante con acetato de cobre (I) en tolueno como solvente, esto para realizar un intercambio de ligantes en el cobre (I) y se forme un complejo de coordinación con cobre (I) (Esquema **26**).



Esquema 26.

Posteriormente se le añade la 2-ciclohexen-1-ona, **11**, con lo que se da inicio al sitio catalítico (ver antecedentes) y se obtiene como producto final esperado la adición 1,4 dando la mezcla de enantiómeros (*3R*)-**12** y (*3S*)-**13**.

De las reacciones realizadas con los ligantes **L1** y **L2** los crudos de reacción fueron colocados en columna cromatográfica para separar el producto deseado. Se obtuvieron varios subproductos, uno de ellos cristalizó en una solución de hexano/ CH_2Cl_2 , se formaron cristales blancos. El espectro de RMN de ^1H de los cristales muestra señales parecidas a las del producto esperado (Espectro **17**). Pero el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro **18**) muestra dos señales de carbonilo en 215.74 y 211.53 ppm, lo que nos indica que este producto se puede deber a una trimerización. En el mismo espectro se observan 18 carbonos pertenecientes a CH, CH_2 , CH_3 y un C cuaternario, por lo que se propuso la estructura **14**, correspondiendo exactamente el número de carbonos. El número de protones obtenidos por la integración bajo la curva del espectro de ^1H concuerda con los de la molécula propuesta, 33 H.

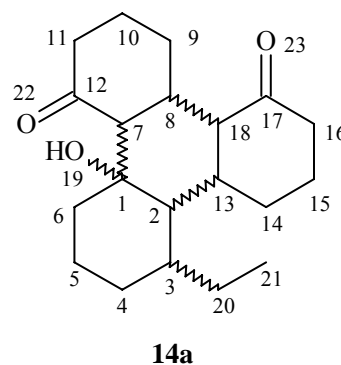


En el espectro de RMN ^1H se observa una señal doble en 4.0 ppm que correspondería al H del grupo $-\text{OH}$, que llega a tener algún tipo de interacción con los hidrógenos vecinos (Espectro **17**). El espectro de COSY muestra una correlación entre el carbono C-6 del anillo de ciclohexano con el hidrógeno del $-\text{OH}$ (Espectro **20**). Un experimento de APT de ^{13}C mostró que se encontraban 6 carbonos de CH (36.72, 37.39, 47.09, 47.63, 53.89 y 61.23 ppm), 1 de CH_3 (14.26 ppm), 10 de CH_2 (17.35, 22.88, 25.10, 27.93, 28.50, 28.43, 32.27, 33.25, 43.62 y 43.72 ppm) y 1 carbono cuaternario (73.05 ppm) (Espectro **19**). Se realizó un experimento HSQC para obtener las correlaciones ^1H - ^{13}C , los

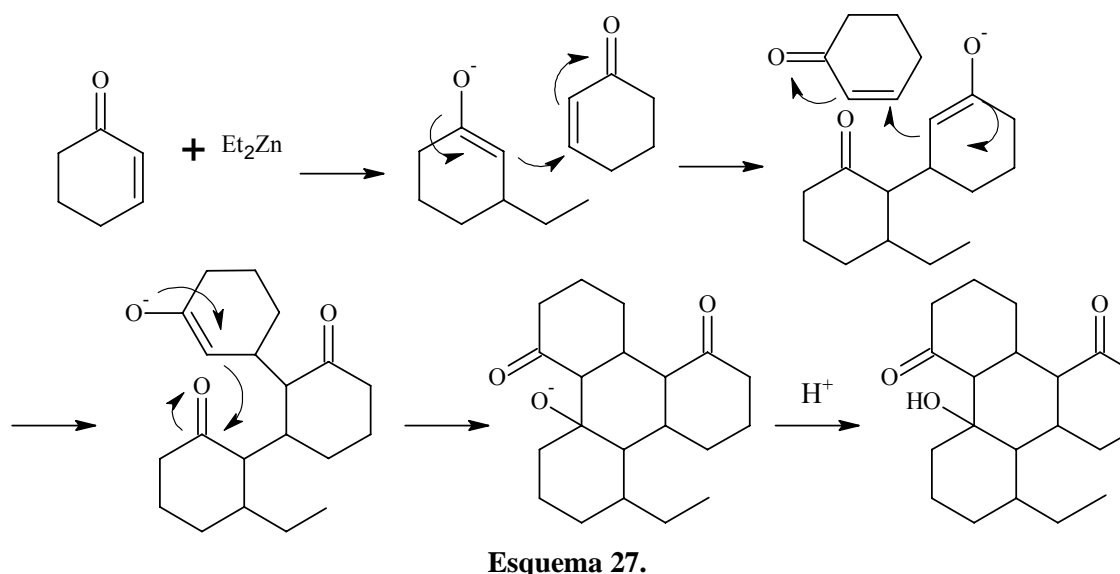
resultados del análisis de las correlaciones se muestran en la tabla 3 (Espectro 22). La molécula propuesta contiene 7 centros estereogénicos, en el espectro de ^{13}C no se observan señales correspondientes a la presencia de varios diastereoisómeros, por lo que se podría decir que los cristales aislados corresponden a un solo diastereoisómero. De los cristales obtenidos se aislaron los mejores para obtener una estructura por difracción de rayos X con lo que se comprobará y observará de qué molécula se trata. De lo anterior se podría concluir que la reacción catalizada con las fosfonamidas sintetizadas en este trabajo, facilitan la formación de un sólo diastereoisómero de la molécula 14.

Tabla 3. Acoplamientos ^1H - ^{13}C

δ	Átomo de C	δ	Átomo de C
14.26	21	37.39	3
17.35	5	43.62	11
22.88	10	43.72	16
25.1	15	47.09	13
27.93	20	47.63	2
28.43	14	53.89	7
28.5	9	61.23	18
32.27	4	73.05	1
33.25	6	211.53	17
36.72	8	215.74	12



El mecanismo propuesto para la formación del trimero a partir de la 2-ciclohexen-1-ona se muestra en el esquema 27.



De la columna cromatográfica para separar el producto de la adición, se aislaron otros subproductos conteniendo más átomos de carbonos que los esperados, que se podrían deber a otros diastereoisómeros del trímero en menor proporción. El producto β alquilado sigue en proceso de ser aislado.