

CAPITULO 4

SECCION EXPERIMENTAL

4.1 Introducción

El curso de las reacciones se siguió por medio de cromatografía de capa fina de gel de sílice. Se utilizaron como eluentes mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones. Las placas fueron reveladas con luz ultravioleta, vapores de yodo y solución alcohólica de ácido molibdenfosfórico (PMA).

Todas las reacciones se llevaron a cabo en condiciones anhidras, utilizando nitrógeno como atmósfera inerte. Los disolventes *n*-hexano, acetato de etilo, cloruro de metileno, acetona y metanol, fueron purificados por medio de destilación. Los disolventes se secaron de acuerdo a las siguientes técnicas: el acetonitrilo (CH₃CN) se secó con hidruro de calcio y el tetrahidrofurano (THF) se con sodio metálico con superficie activada y benzofenona. Ambos se refluaron bajo atmósfera inerte y posteriormente se destilaron.

La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía de columnas, empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 desactivada con trietilamina (NEt₃) en una proporción 20:1, y como eluentes diferentes mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo. Los compuestos se purificaron

y se determinó su estructura utilizando Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C y la rotación óptica.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se determinaron en un espectrómetro Varian Mercury 2000, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) 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 usando una celda de un decímetro (dm) de longitud con cloroformo como disolvente. Para la medición se usó la línea de sodio a 589 nm de longitud y cloroformo como disolvente en disoluciones con una concentración de muestra aproximada de 10 mg/mL.

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

Para la preparación de estos compuestos se sigue el procedimiento reportado por la literatura,²⁸ en un matraz de dos bocas con un embudo adicional y con capacidad de 100 mL, condensador y un agitador magnético, se agita bajo atmósfera de nitrógeno una mezcla equimolar de óxido de ciclohexeno (5.150 g, 0.052 mol) y perclorato de litio anhidro (5.592g, 0.051 mol) en acetonitrilo seco (60

mL) hasta disolver la sal de litio. Después se agrega gota a gota la (S)- α -feniletilamina en proporción equimolar (6.50 mL, 0.056 mol). La solución se calienta a reflujo por 18 horas.

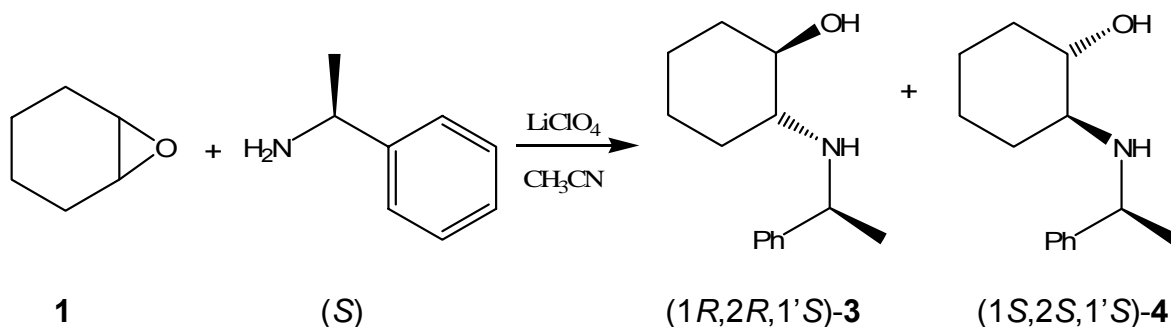
Una vez concluida la reacción se agrega agua y se extrae el producto con tres lavados consecutivos de cloruro de metileno (CH_2Cl_2). La fase orgánica resultante se seca con sulfato de sodio (Na_2SO_4) anhidro, se filtra y se concentra al vacío obteniendo una mezcla diastereoisomérica 55:45 de los β -aminoalcoholes (esquema 3). El producto es un líquido oleoso de color marrón. El rendimiento reportado es del 98% con una rotación óptica de $[\alpha]_D = -39.7$ ($c=1.0$, CHCl_3).²⁸ Los valores experimentales fueron de un 98% de rendimiento con una rotación óptica de $[\alpha]_D = -38.6$ ($c=1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm) 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 ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm) 24.1, 24.9, 25.6, 26.0, 26.4, 30.9, 31.9, 33.6, 54.4, 55.6, 60.3, 61.8, 74.2, 74.3, 76.6, 77.2, 77.9, 126.1, 126.3, 126.6,

128.1, 144.5, 146.2; **Espectro 2.**



Esquema 4.

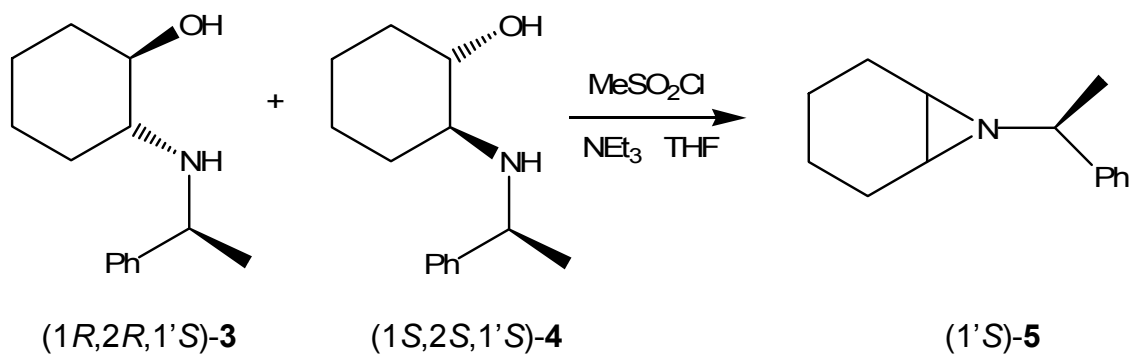
4.3 Preparación de la (1'S)-N-(α -feniletil)ciclohexenaziridina, (1'S)-5.

Los β -aminoalcoholes obtenidos anteriormente (9.613 g, 0.047 mol) se adicionan a un matraz de boca de 100 mL con agitador magnético, atmósfera inerte y 50 mL de THF anhidro. Se agita vigorosamente hasta disolver completamente. Posteriormente se adiciona trietilamina (6 eq., 38.12 mL, 0.276 mol). La mezcla se enfría en baño de agua y se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.5 eq., 5.45 mL, 0.039 mol). La reacción se agita a temperatura ambiente por 48 horas. Se observa la sedimentación de la sales de cloruro de trietilamonio.

Al concluir la reacción, se extrae la fase orgánica haciendo lavados con hexano y agua (20 x 20 mL). La fase orgánica resultante se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora al vacío. Posteriormente el producto se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice desactivada, usando un sistema eluyente con polaridad creciente del 0 al 3% de *n*-hexano/acetato de etilo, obteniéndose un líquido ligeramente aceitoso sin color. El rendimiento reportado²⁹ es del 70% y una rotación óptica de $[\alpha]_D = -42.4$ (c=1.0, etanol). Se obtuvo un 65.4% de rendimiento con una rotación óptica de $[\alpha]_D = -41.2$ (c=1.0, etanol).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) 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); 7.1-7.4 (m, 5H); **Espectro 3.**

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) 21.2, 21.4, 24.3, 25.2, 25.5, 38.3, 38.6, 70.0, 126.1, 126.2, 127.6, 145.1; **Espectro 4.**



Esquema 5.

4.4 Preparación de las *trans*-*N*-[(*S*)-1-feniletíl]-2-bencilsulfanilciclohexilaminas, 7 y 8.

La preparación de los diastereoisómeros se hizo según la metodología reportada en la literatura para los mismo compuestos.²¹ Se adicionan 500 mg (2.50 mmol) del compuesto de azirida obtenido anteriormente, en un matraz de dos bocas de 50 mL con agitador magnético, y se disuelve en 15 mL de metanol. Se adicionan 1.5 eq. de bencilmercaptano (0.44 mL, 460 mg, 3.73 mmol) a la disolución y se calienta a reflujo por 8 horas, siguiendo el curso de la reacción en cromatografía de capa fina.

Al término de la reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente al vacío. La purificación y separación de los diastereoisómeros se hace en cromatografía de columna con gel de sílice desactivada, usando un sistema eluyente de *n*-hexano/acetato de etilo en una proporción 95:5, obteniéndose una proporción aproximada de diastereoisómeros 2:1. Del diastereoisómero mayoritario se obtuvo un rendimiento del 65.7% y una rotación óptica de $[\alpha]_D = +42.0$ ($c=1.0$, CHCl₃) y para el minoritario, un rendimiento del 31.7% una rotación óptica de $[\alpha]_D = -50.1$ ($c=1.0$, CHCl₃). Los valores

reportados para los diastereoisómeros son de un 48% de rendimiento y rotación óptica $[\alpha]_D = +38.9$ ($c=1.0$, CHCl_3) para el mayoritario y un rendimiento del 23.8% con una rotación óptica $[\alpha]_D = -52.5$ ($c=1.0$, CHCl_3) para el minoritario.²¹

Diastereoisómero mayoritario:

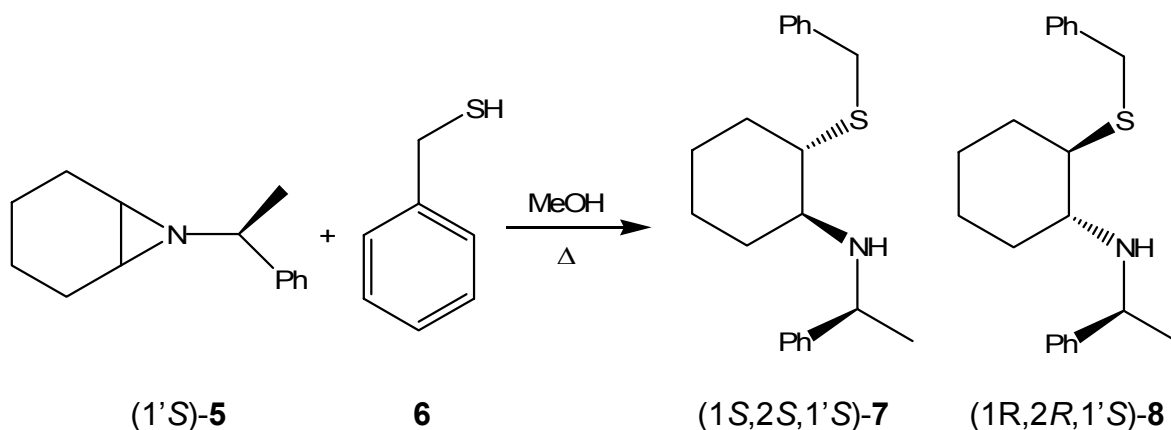
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm) 1.0-1.6 (m, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.5-1.7 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.4, (m, 2H), 3.7 (m, 3H), 7.1–7.3 (m, 10H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm) 24.8, 24.9, 26.5, 33.6, 34.1, 35.3, 50.8, 57.2, 59.3, 126.3, 126.7, 127.9, 128.2, 128.6, 138.4, 146.7.

Diastereoisómero minoritario:

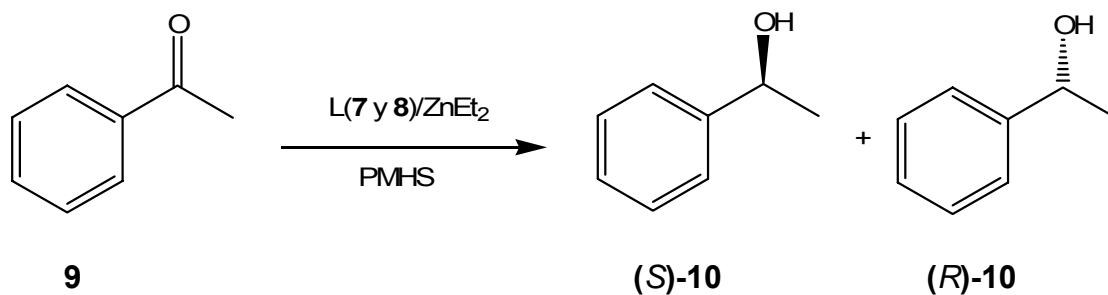
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm) 1.0 – 1.3 (m, 4H), 1.3 (d, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.5 (m, 1H), 3.6 (c, 2H), 3.9 (c, 1H), 7.1-7.3 (m, 10H)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm) 24.9, 25.6, 26.9, 32.3, 33.9, 34.6, 51.2, 54.4, 55.8, 126.2, 126.5, 126.6, 128.1, 128.5, 138.0, 144.8.



Esquema 6.

4.5 Procedimiento general de reducción de acetofenona por hidrosililación.



Esquema 7.

Para la reducción de la acetofenona por hidrosililación se sigue la metodología de la literatura.¹⁶ En un matraz de una boca de 50 mL con agitador magnético se disuelven el ligante (5mol%, 27.0 mg, 0.083 mmol) y ZnEt₂ (5mol%, 83.0 μL, 1 M en tolueno, 0.083 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro y se agita la mezcla por 10 minutos. Después se añade la acetofenona (1 eq., 200 μL, 1.70 mmol) y el PMHS (840 μL, 3.40 mmol) se adiciona después lentamente a la mezcla. La reacción se mantiene a temperatura ambiente por 60 horas y se sigue por cromatografía de capa fina.

Después de las 60 horas, con monitoreo a las 24, 48 y 60 horas, se vierte el crudo de reacción en una solución acuosa de KOH al 15% (8 mL) y se filtra en un embudo de vidrio poroso con zeolita. La fase orgánica se enjuaga con agua (5 mL), se seca sobre MgSO₄ y purifica por cromatografía en columna con gel de sílice, usando como sistema eluyente *n*-hexano/acetato de etilo en proporción 10:1.