



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de ciencias Básicas e Ingeniería

**Síntesis de Enamidas Derivadas de la
(*B*)- α -Feniletilamina y de la Bencilamina**

Tesis

Que para Obtener el Título de :
Licenciado en Química

Presenta:

Miriam López Angeles

Asesor: DR. Heraclio López Ruiz

Pachuca de Soto, Hidalgo, Diciembre 2007

Los resultados de este trabajo fueron presentados en:

La 3ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica 2007, llevada a cabo en las instalaciones del CEVIDE de la UAEH los días 15 y 16 de Marzo del 2007. Memorias del congreso, trabajo 44, p. 2.

Doy gracias a Dios por darme la oportunidad de haber terminado este proyecto de mi vida y
compartirlo con los seres que quiero.

Dedicatoria

Gracias por brindarme siempre su apoyo y mas que nada por la confianza que me han dado a lo largo de mi corta vida, los quiero mucho.

A mis papas: Mauricio y Josefa por darme la vida y el apoyo incondicional en todos mis proyectos.

A mis hermanas: Ana Laura y Ana Lilia, por darme su apoyo en las buenas y en las malas.

A mis dos sobrinos: Alejandro y Lorena por darme la alegría que solo ellos conocen.

Miriam López Angeles.

Agradecimientos

Su amistad y compañerismo incondicional, siempre estará en mi mente ya que sin sus consejos y regaños, no sería posible que yo terminara esta etapa de mi vida, gracias.

A mis amigas: Alida, Bety, Jorge I., Mayty, Magos, Nere y Sonia por sus consejos y su amistad.

A mis compañeros: Vero, J. Pablo M., Cris, Cony, Ime, Toño, Ignacio, Luis, Moy, Ivan, Emilio, J. Pablo H. y Liz, por su apoyo.

Y a todos los compañeros que han estado conmigo en esta etapa de mi vida, que son muchos (ustedes saben quiénes son), gracias.

Dios y mis padres me dieron la oportunidad de iniciar esta etapa y usted Dr. Heraclio me da la oportunidad de terminarla. Por eso le doy las gracias, ya que sin sus consejos y regaños no sería posible este trabajo de investigación y por darme la oportunidad de haber pertenecido a este grupo de trabajo.

A mis sinodales por haber aceptado ser parte de este trabajo de investigación.

Dra. Susana: por sus consejos en clases y en laboratorio.

Dra. Noemí: por sus consejos.

M. en C. Dora luz: por su apoyo.

Dra. Verónica: por sus regaños en clases.

Dr. Martín: por sus regaños y consejos en clases.

Dr. J. Roberto: por tenerme paciencia en clases.

Por esto y todo lo demás gracias a todos los que contribuyeron para la realización de esta tesis.

Y a tí...

Mil Gracias.....

Índice

| | |
|---|-------------------------------|
| Abreviaturas y símbolos | iii |
| Índice de compuestos sintetizados | v |
| Introducción. | 1 |
| Antecedentes. | ¡Error! Marcador no definido. |
| Objetivos. | ¡Error! Marcador no definido. |
| Resultados y Discusión. | ¡Error! Marcador no definido. |
| Síntesis de los compuestos halogenados. | 17 |
| Síntesis de 2-cloro-<i>N</i>-[1''-(<i>R</i>)-feniletil]-<i>N</i>-(2'-metilpropenil)acetamida (<i>R</i>)-1. | 17 |
| Síntesis de <i>N</i>-ciclohexil-2-cloro-<i>N</i>-[1''-(<i>R</i>)-feniletil]acetamida (<i>R</i>)-2. | 23 |
| Síntesis de 2-bromo-<i>N</i>-[1''-(<i>R</i>)-feniletil]-<i>N</i>-(2'-metilpropenil)acetamida (<i>R</i>)-3. | 27 |
| Síntesis de <i>N</i>-bencil-2-bromo-<i>N</i>-(2'-metilpropenil)acetamida 4. | 30 |
| Síntesis y caracterización de los xantatos (<i>R</i>)-5 y (<i>R</i>)-6. | 34 |
| Síntesis de <i>O</i>-etil-<i>S</i>-2-[(2'-metilprop-1'-enil)(1''-(<i>R</i>)-feniletil)amino]-2-oxoetilditiocarbonato (<i>R</i>)-5. | 34 |
| Síntesis de <i>S</i>-2-[ciclohexil(1''-(<i>R</i>)-feniletil)amino]-2-oxoetil-<i>O</i>-etilditiocarbonato (<i>R</i>)-6. | 40 |
| Productos de reducción | 47 |
| Síntesis de <i>N</i>-[1''-(<i>R</i>)-feniletil]-<i>N</i>-(2'-metilpropenil)acetamida (<i>R</i>)-7. | 47 |
| Síntesis de <i>N</i>-bencil-(2'-metilpropenil)acetamida 8. | 54 |

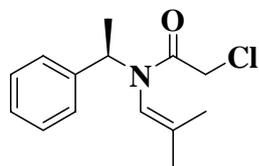
| | |
|--|-------------------------------|
| Conclusiones. | ¡Error! Marcador no definido. |
| Parte Experimental. | ¡Error! Marcador no definido. |
| Procedimiento general para la síntesis de las enamidas (R)-1, (R)-2, (R)-3 y 4. | 64 |
| Síntesis de 2-cloro-<i>N</i>-[1''-(<i>R</i>)-feniletil]-<i>N</i>-(2'-metilpropenil)acetamida (R)-1. | 64 |
| Síntesis de <i>N</i>-ciclohexil-2-cloro-<i>N</i>-[1''-(<i>R</i>)-feniletil]acetamida (R)-2. | 66 |
| Síntesis de 2-bromo-<i>N</i>-[1''-(<i>R</i>)-feniletil]-<i>N</i>-(2'-metilpropenil)acetamida (R)-3. | 67 |
| Síntesis de <i>N</i>-bencil-2-bromo-<i>N</i>-(2'-metilpropenil)acetamida 4. | 68 |
| Procedimiento general para preparar los xantatos (R)-5 y (R)-6. | 69 |
| Síntesis de <i>O</i>-etil-<i>S</i>-2-[(2'-metilprop-1'-enil)(1''-(<i>R</i>)-feniletil)amino]-2-oxoetilditiocarbonato (R)-5. | 70 |
| Síntesis de <i>S</i>-2-[ciclohexenil(1''-(<i>R</i>)-feniletil)amino]-2-oxoetil-<i>O</i>-etilditiocarbonato (R)-6. | 71 |
| Procedimiento general para la preparación de los compuestos (R)-7 y 8. | 72 |
| Síntesis de <i>N</i>-[1''-(<i>R</i>)-feniletil]-<i>N</i>-(2'-metilpropenil)acetamida (R)-7. | 73 |
| Síntesis de <i>N</i>-bencil-(2'-metilpropenil)acetamida 8. | 74 |
| Bibliografía. | ¡Error! Marcador no definido. |
| Apéndice. | ¡Error! Marcador no definido. |

Abreviaturas y símbolos

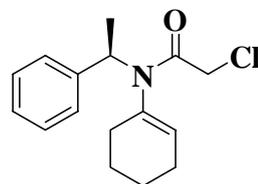
| | |
|--------------|---|
| α | Alfa |
| A. E. | Análisis Elemental |
| Ac | Grupo Acetilo |
| APTS | Ácido p-toluensulfónico |
| AIBN | Azobisisobutironitrilo |
| β | Beta |
| <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Butilo |
| c | Concentración |
| °C | Grados Celsius |
| COLOC | Correlation via Long-range Coupling |
| COSY | Correlation Spectroscopy |
| δ | Desplazamiento químico |
| <i>d</i> | Señal doble |
| DLP | Peróxido de dilaurilo |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| E. M. | Espectrometría de masa |
| Et | Grupo etilo |
| γ | Gama |
| g | Gramo |
| g/mol | Gramo por mol |
| h | Hora |
| HETCOR | Heteronuclear Correlation |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HMPA | Hexametilfosforamida |
| HPLC | High performance liquid chromatography |
| Hz | Hertz |
| <i>i</i> - | Ipso |

| | |
|---------------------|---|
| IR | Infrarrojo |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |
| LDA | Diisopropilamido de litio |
| <i>m</i> | Señal múltiple |
| <i>m-</i> | Meta |
| m/z | Relación masa-carga |
| Me | Grupo metilo |
| min | Minutos |
| mL | Mililitros |
| mmol | Milimol |
| <i>o-</i> | Orto |
| <i>p-</i> | Para |
| PMB | <i>p</i> -Metoxibencil |
| ppm | Partes por millón |
| <i>q</i> | Señal cuádruple |
| RMN ¹³ C | Resonancia magnética nuclear de carbono trece |
| RMN ¹ H | Resonancia magnética nuclear de protón |
| <i>s</i> | Señal simple |
| <i>t</i> | Señal triple |
| t. a. | Temperatura ambiente |
| THF | Tetrahidrofurano |

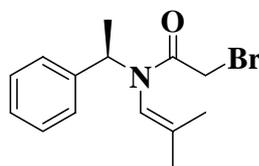
Índice de compuestos sintetizados



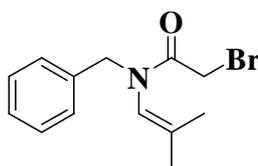
(R)-1



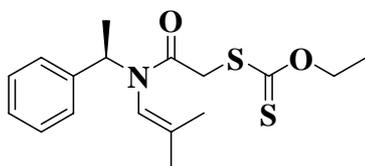
(R)-2



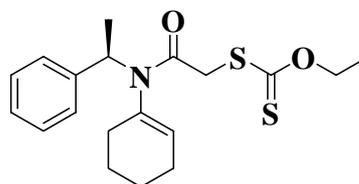
(R)-3



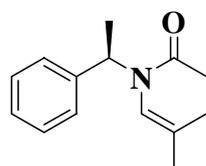
4



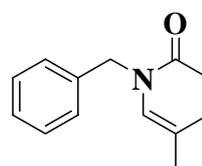
(R)-5



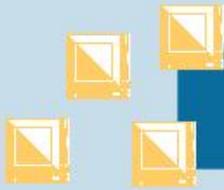
(R)-6



(R)-7



8



Introducción

Las enamidas son usadas como intermediarios sintéticos muy versátiles para la formación de compuestos heterocíclicos,¹ α -, β - y γ -lactamas,^{2,3} de espirolactamas⁴ y piroglutamato,⁵ entre otros; que tienen aplicación en el campo de la biología, como es el caso del compuesto Montaninae⁶ (Figura 1), el cual fue preparado a partir de la enamida **22**.

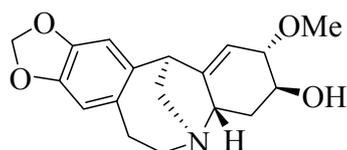


Figura 1

También son empleadas como intermediarios importantes de varios productos naturales biológicamente activos y de compuestos utilizados a nivel farmacéutico como el CJ-15,801 (**9**) que es utilizado como antibiótico; así como el agente repelente de insectos **10** y la crocacina A (**11**)⁷ (Figura 2), los que contienen el componente estructural característico de las enamidas.

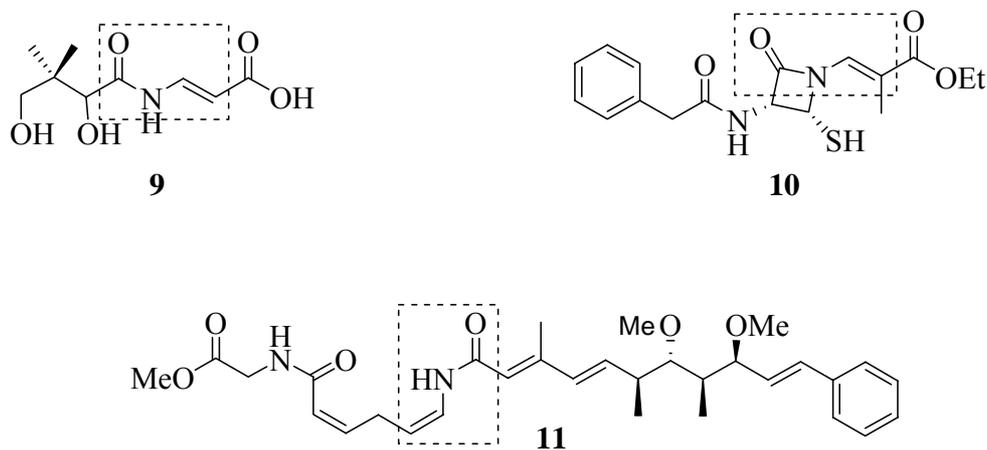
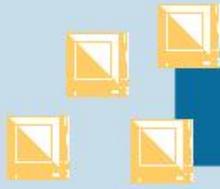


Figura 2

Debido a las aplicaciones que presentan las enamidas, en los últimos años Marquez¹ y Bolm³ han desarrollado varios métodos para su síntesis como es la adición de amidas y de carbamatos a halogenuros vinílicos² (I y Br) o por reacciones de acoplamiento cruzado formando como intermediarios a las iminas o imidas, las cuales a su vez generan a las enamidas.

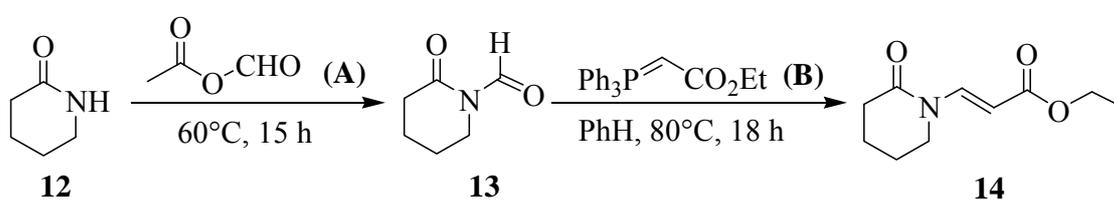
Otra reacción que se puede llevar a cabo para la generación de estos compuestos, es a partir de la aminación de triflato de enol⁸ utilizando Pd(OAc)₂, fosfinas y Cs₂CO₃ en 1,4 dioxano a 80°C. El cual se emplea como intermediario en reacciones de hidrogenación asimétrica, por lo tanto son importantes para la síntesis de aminas ópticamente puras.

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de nuevas enamidas quirales derivadas de la (*R*)- α -feniletilamina y bencilamina manteniendo constante la cadena del acetilo y variando los grupos carbonilos. El análisis estructural de todos los compuestos obtenidos se llevó a cabo por RMN de ¹H y ¹³C, IR y espectrometría de masa.



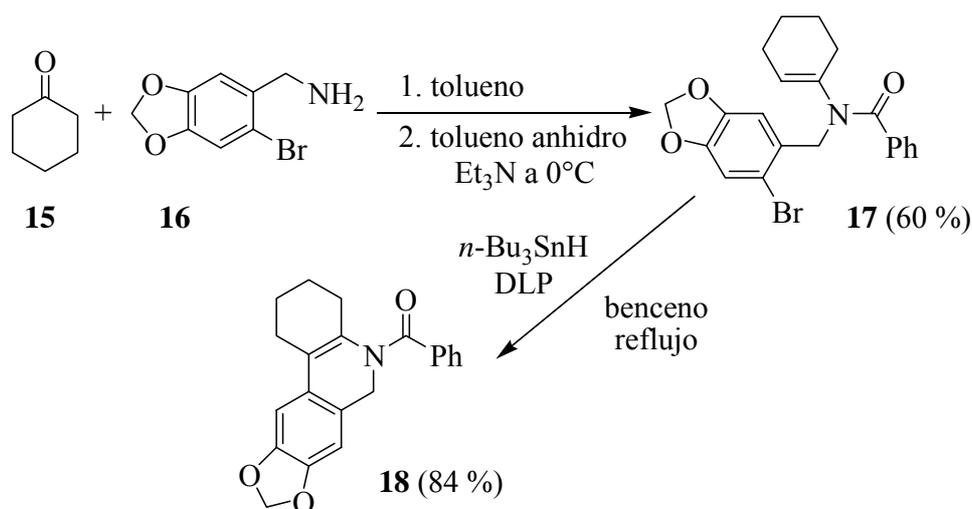
Antecedentes

Márquez y colaboradores¹ desarrollaron una metodología para la preparación de compuestos que contienen en su estructura enamidas. La preparación de **14** se realizó a partir de la lactama **12** que al tratarse con anhídrido acético fórmico (**A**) se obtiene **13**, que posteriormente se hizo reaccionar con trifenil fosfanoacetato de etilo (**B**) bajo las condiciones de reacción de Wittig,⁹ dando lugar a la formación de **14** como se muestra en el esquema 1. Cabe mencionar que todas las enamidas obtenidas bajo estas condiciones se obtuvieron con la estereoquímica *E*.



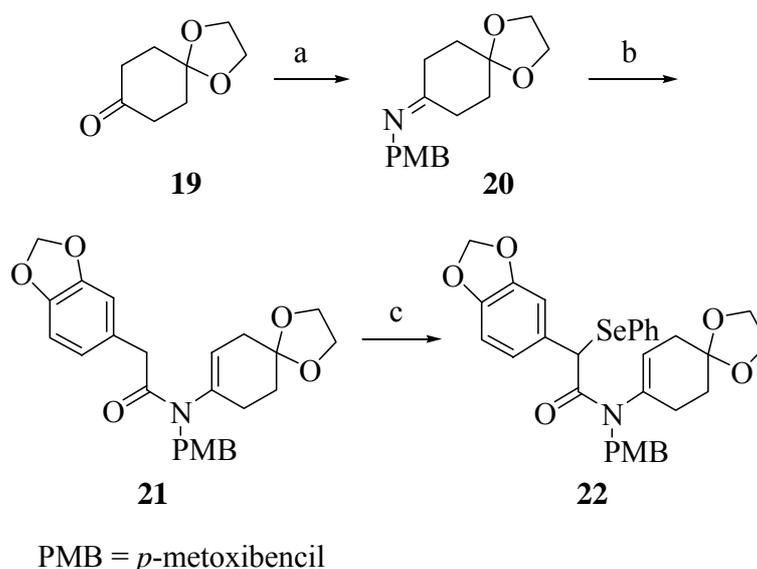
Esquema 1

Otra manera de llevar a cabo la formación de enamidas fue descrita en 2003 por Miranda,¹⁰ en la cual hacen reaccionar la ciclohexanona (**15**) y la amina **16** usando como disolvente tolueno a reflujo y una trampa de Dean-Stark; posteriormente, se evapora el disolvente para después agregarle tolueno anhidro y trietilamina a 0°C, seguida con un tratamiento de cloruro de benzoílo y resultando el compuesto **17** con un rendimiento del 60 %, por último este compuesto fue tratado con *n*-Bu₃SnH/DLP en benceno a reflujo, para la formación del compuesto **18** con un rendimiento de 84 % (Esquema 2).



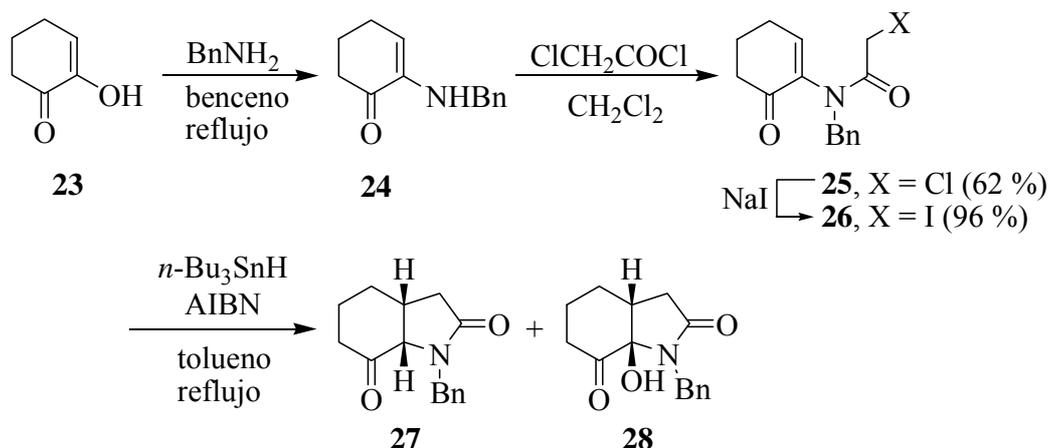
Esquema 2

La síntesis del alcaloide correspondiente a la familia *Amaryllidaceae* (Figura 1) ha sido investigada inicialmente por Overman¹¹ y Hoshino¹² en 1991; actualmente, Ikeda y colaboradores⁶ se han interesado en la síntesis de este compuesto, donde empiezan con la preparación de la enamida **22** (Esquema 3) la cual se llevó a cabo mediante una reacción de condensación del compuesto **19** con *p*-metoxibencilamina en benceno a reflujo formando la imina **20**, a la que posteriormente se le adicionó piridina en benceno, obteniendo la enamida correspondiente, por último **21** fue tratada con LDA y PhSeCl en THF para formar el compuesto **22**.



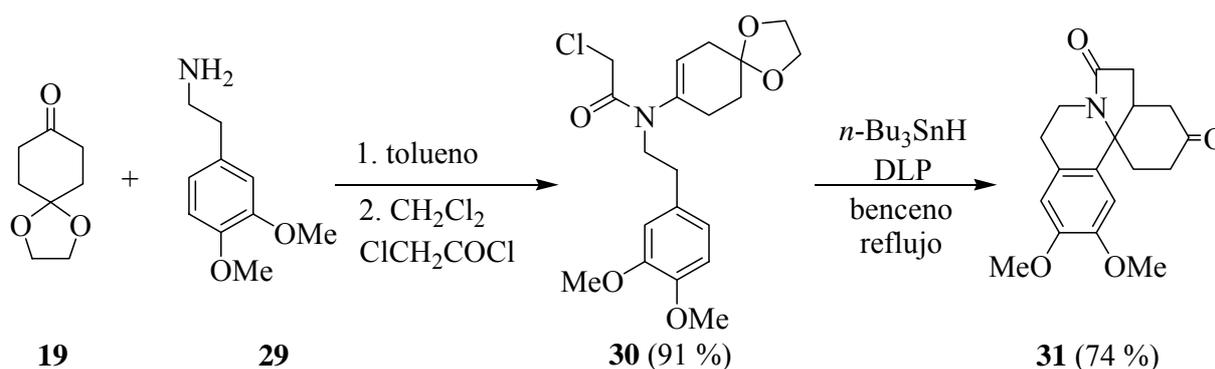
Esquema 3. (a) *p*-metoxibencilamina, benceno a reflujo; (b) anhídrido (3,4-metilen-dioxifenil)acéticopiválico, piridina, benceno, 30-40°C; (c) LDA, HMPA, THF, PhSeCl -78°C.

Por otra parte, la preparación de γ -lactamas se ha llevado a cabo a través de una ciclización 5-*endo trigonal* vía radicales libres utilizando como precursores de la reacción a las α -haloacetamidas.¹³ La preparación de la α -cloroacetamida **25** comienza con la reacción de la bencilamina y el compuesto **23**, formándose la enamina **24**, seguida por el tratamiento con cloruro de cloroacetilo obteniendo la enamida **25** (62 %), que posteriormente fue tratada con yoduro de sodio dando como resultado la enamida **26** (96 %). Por último, el compuesto **25** se trató con *n*-Bu₃SnH/AIBN y tolueno a reflujo obteniéndose los compuestos **27** y **28** en 43 y 34 % de rendimiento respectivamente; de la misma manera, se trató el compuesto **26** obteniéndose con un rendimiento de 54 % el compuesto **27** y con un 27 % de rendimiento el compuesto **28** (Esquema 4).



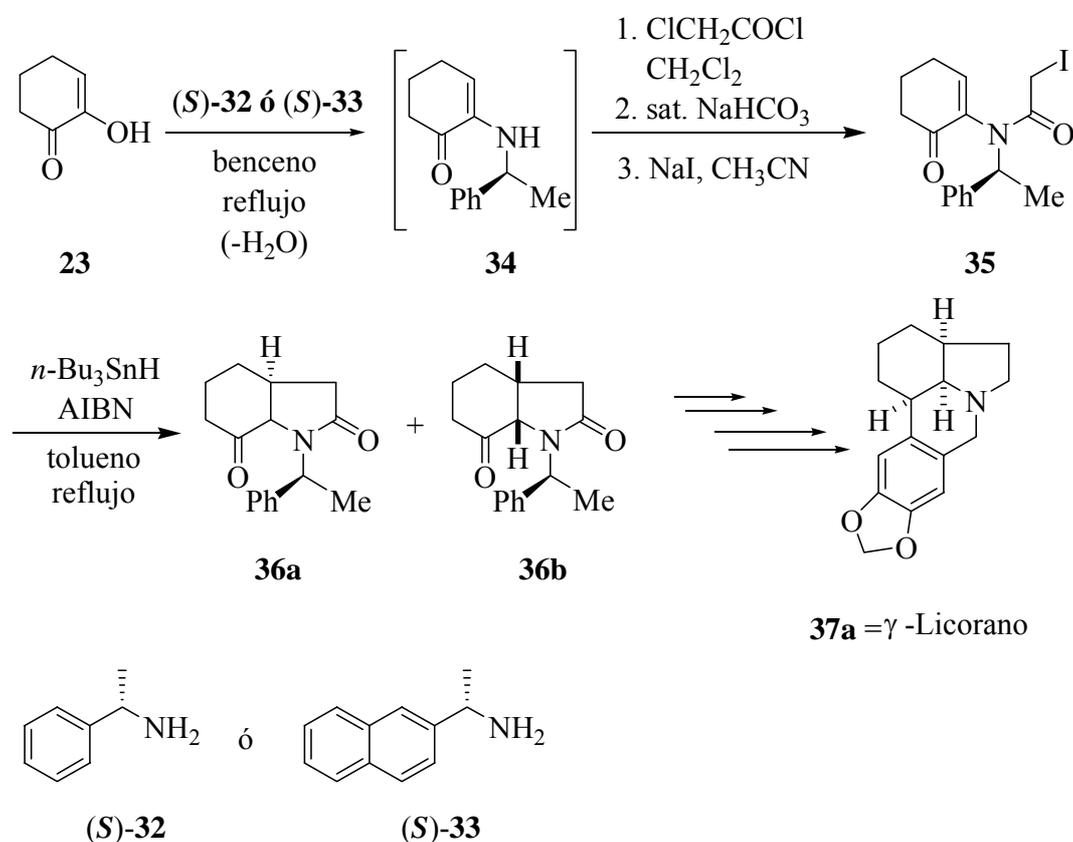
Esquema 4

La preparación de los derivados de Eritrina (**31**)¹⁰ se puede realizar mediante una reacción de ciclización radicalaria oxidativa entre *n*-Bu₃SnH/DLP y una enamida (Esquema 5). La preparación de la enamida **30** se llevó a cabo en dos etapas, a partir de la cetona comercial **19** y la amina **29**, utilizando tolueno a reflujo para formar la base de Schiff, a la cual se le adicionó cloruro de cloroacetilo y diclorometano como disolvente, formando el compuesto **30** con un rendimiento del 91 %.



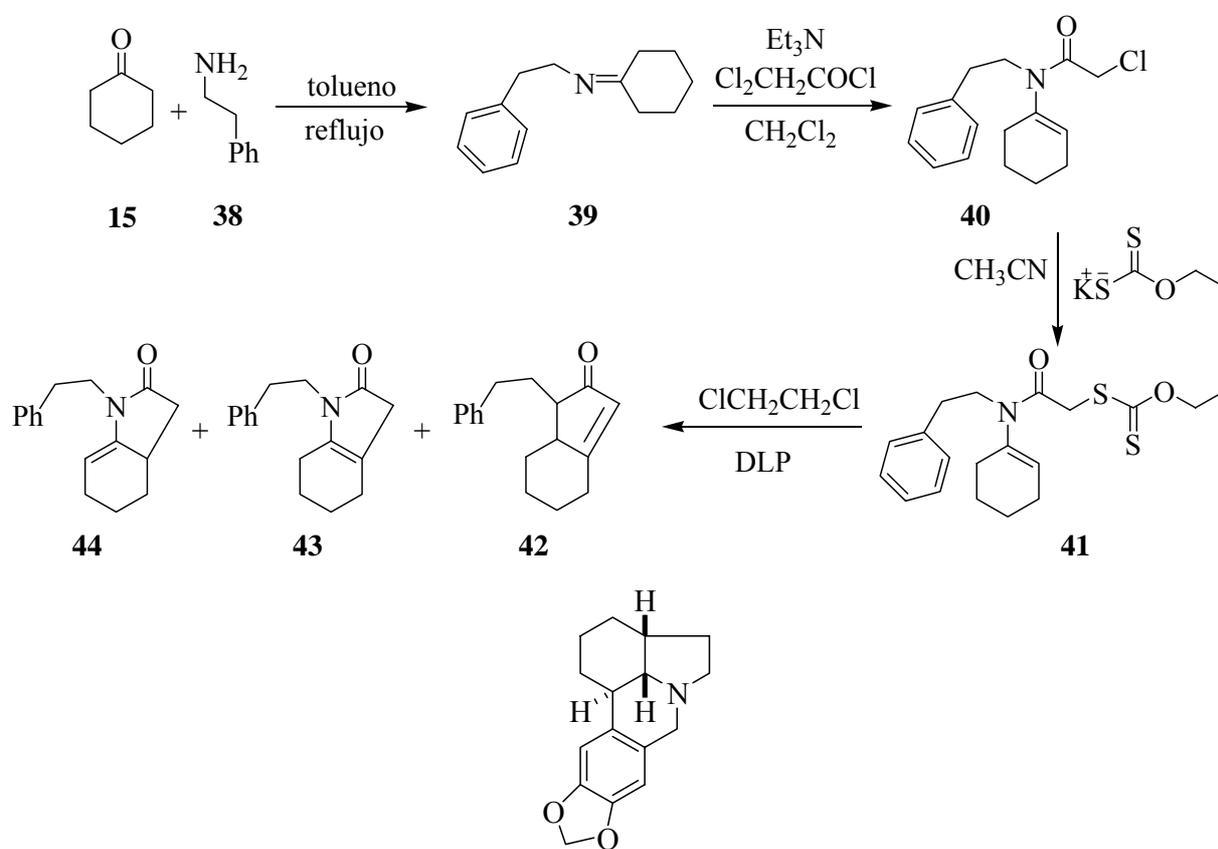
Esquema 5

La ciclización radicalaria *5-endo trigonal* diastereoselectiva es de gran interés para la química, debido a su aplicación hacia la síntesis total de γ -Licorano (**37a**). Por lo que Ikeda y colaboradores¹⁴ desarrollaron una metodología a partir de enamidas quirales y *n*-Bu₃SnH/AIBN; la preparación de la enamida quiral **35**, se realizó a través de la reacción de condensación del compuesto **23** con la amina (*S*)-**32** ó (*S*)-**33** para formar a la enamina **34**, que al tratarla con cloruro de cloroacetilo y posteriormente con ioduro de sodio, produjo la enamida quiral **35**. Por último el compuesto **35** fue tratado con *n*-Bu₃SnH/AIBN generando los productos de ciclización **36a** y **36b** (Esquema 6).



Esquema 6

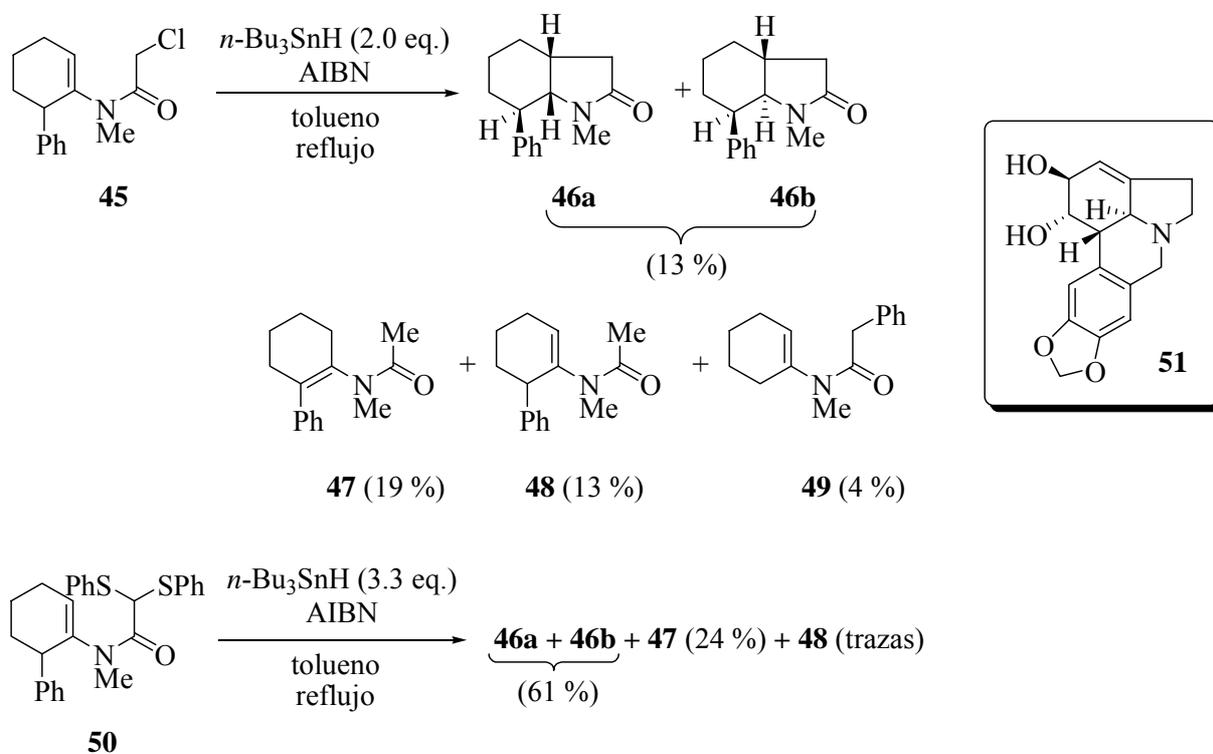
Zard y Miranda¹⁵ llevaron a cabo la preparación del α -Licorano (**37b**) utilizando como precursor la enamida **41** (Esquema 7) la cual se preparó a partir de la ciclohexanona (**15**) y feniletilamina (**38**) en tolueno a reflujo, utilizando una trampa de Dean-Stark, resultando la imina correspondiente **39**, la cual se hizo reaccionar con cloruro de cloroacetilo y trietilamina en diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente, obteniéndose la enamida **40** que posteriormente mediante una reacción de sustitución nucleofílica utilizando la sal de xantato en CH_3CN , generó el xantato **41**, por último este fue tratado con DLP en 1,2-dicloroetano a reflujo, obteniendo la mezcla de los compuestos **42**, **43** y **44**.



37b = α -Licorano

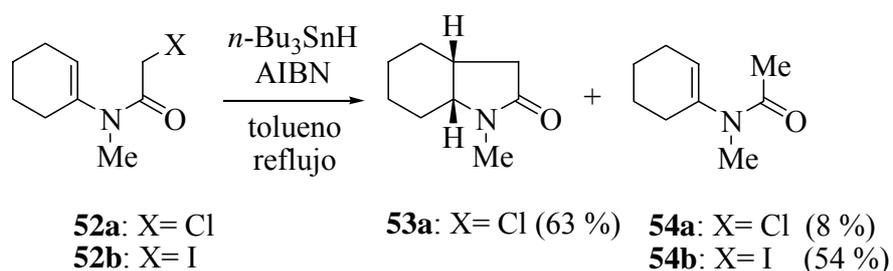
Esquema 7

En los últimos años, se ha llevado a cabo la preparación de precursores de la Licorina (**51**) y compuestos relacionados a través de una ciclización radicalaria ($n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$) a sistemas de enamidas.¹⁶ El tratamiento de **45** (Esquema 8) y 2.0 equivalentes de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y cantidades catalíticas de AIBN en tolueno a reflujo, generó la mezcla de las acetamidas **47** (19 %), **48** (13 %), **49** (4 %) y los compuestos ciclados **46a** y **46b** (13 % de rendimiento combinado). Por otro lado, al tratar **50** con 3.3 equivalentes de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ se obtuvo mejor rendimiento para los productos de ciclización **46a** y **46b** (61 % combinado) y disminuyó la formación de los productos **47** (24 %) y **48** (trazas).



Esquema 8

Ishibashi y colaboradores,¹⁷ llevaron a cabo una comparación de reactividad entre los átomos de I y Cl (Esquema 9), donde observaron que al tratar los compuesto α -haloacetamida **52-a,b** con *n*-Bu₃SnH en presencia de AIBN en tolueno a reflujo, se forma el producto de ciclización **53a** y los productos de reducción **54a,b**, en donde se observa que con el átomo de iodo el producto de reducción del radical **54b** es mayor en comparación si se utiliza el derivado de α -cloroacetamida **54a**.



Esquema 9



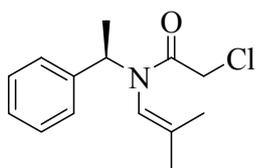
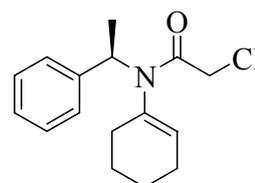
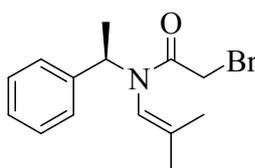
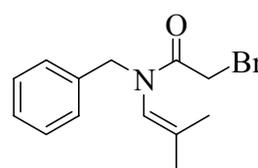
Objetivos

Objetivo General.

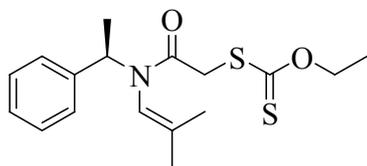
Contribuir al desarrollo de la Química Orgánica mediante la aportación de una metodología que permita la preparación de enamidas quirales vía iminas derivadas de aminas primarias con diferentes aldehídos y halogenuros de ácidos.

Objetivos Específicos.

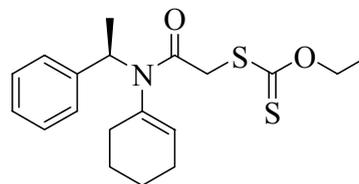
1.- Sintetizar y caracterizar las enamidas **(R)-1**, **(R)-2**, **(R)-3** y **4** utilizando **(R)- α** -feniletilamina y bencilamina con ciclohexanona ó isobutiraldehído.

**(R)-1****(R)-2****(R)-3****4**

2.- Sintetizar y caracterizar los xantatos **(R)-5**, **(R)-6** a partir de las enamidas quirales **(R)-1**, **(R)-2** de acuerdo a la metodología descrita en nuestro grupo de investigación.



(R)-5



(R)-6

3.- Estudiar la reactividad de las enamidas, para la preparación de γ -lactamas a través de reacciones de radicales libres.

4.- Llevar a cabo el análisis estructural de los compuestos obtenidos mediante análisis de espectrometría de masa e IR, RMN de ^1H , ^{13}C y experimentos de dos dimensiones.

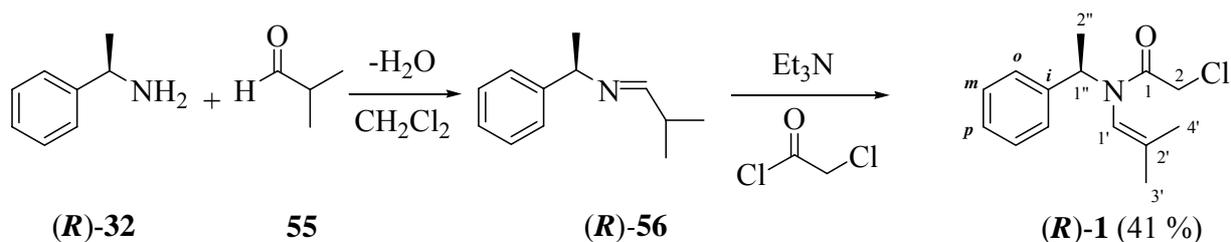


Resultados
y
Discusión

Síntesis de los compuestos halogenados.

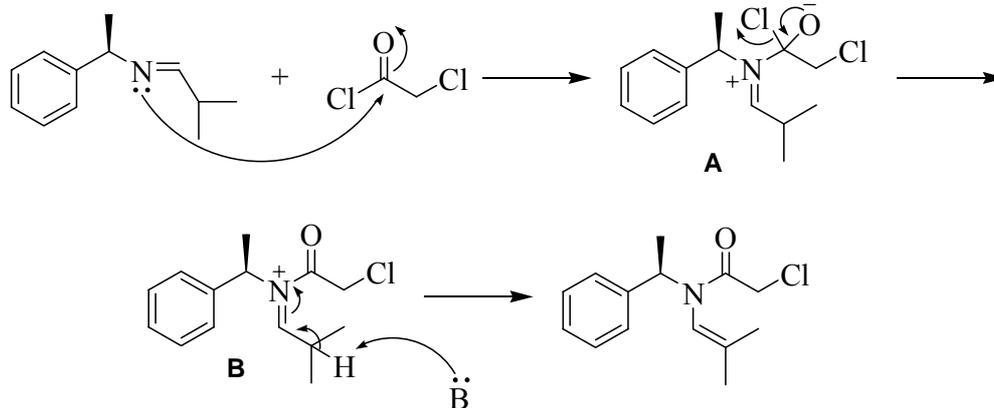
Síntesis de 2-cloro-*N*-[1''-(*R*)-feniletíl]-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida (*R*)-1.

Primero se llevó a cabo la preparación del compuesto (*R*)-56, a partir de la (*R*)- α -feniletilamina [(*R*)-32] e isobutiraldehído (55) utilizando diclorometano como disolvente y una trampa de Dean-Stark inversa para la remoción azeotrópica del agua, con la finalidad de favorecer la formación de la imina (*R*)-56. Posteriormente (*R*)-56, se hizo reaccionar con dos equivalentes de trietilamina y un equivalente de cloruro de cloroacetilo, obteniéndose (*R*)-1 con un rendimiento de 41% (Esquema 10).



Esquema 10

Se ha propuesto el siguiente mecanismo para la formación del compuesto (*R*)-1 (Esquema 11). El nitrógeno de la imina (*R*)-56 ataca al grupo acilo deslocalizando los pares de electrones al átomo de oxígeno, generando el intermediario tetrahédrico **A**; posteriormente, se elimina el ión cloruro obteniéndose el ión iminio (**B**); el cual reacciona con una base (Cl^- o Et_3N) que abstrae el hidrógeno base del grupo isopropilo formando la enamida (*R*)-41.



Esquema 11

En la tabla 1 se muestran las diferentes condiciones de reacción que se llevaron a cabo para la síntesis de la enamida (**R**)-1, así como los rendimientos obtenidos. Como se puede observar al utilizar diclorometano como disolvente y dos equivalentes de trietilamina (Método A), se obtienen mejores rendimientos en comparación al método C.

Tabla 1. Resultados obtenidos en la preparación de la enamida (**R**)-1

| Compuesto | Método | Rendimiento % |
|----------------|--------|---------------|
| (R)-1 | A | 41 |
| (R)-1 | B | 17 |
| (R)-1 | C | 6 |

A: Diclorometano HPLC, 2 eq. de Et₃N y 1 eq. de ClCOCH₂Cl

B: Diclorometano HPLC, 1.2 eq. de Et₃N y 1 eq. de ClCOCH₂Cl

C: Tolueno anhidro, 1.2 eq. de Et₃N y 1 eq. de ClCOCH₂Cl

El espectro de RMN de ¹H (Figura 3) para el compuesto (**R**)-1 mostró en 7.35-7.25 ppm una señal múltiple para los protones del anillo aromático, una señal cuádruple en 6.0 ppm con una $J = 7.2$ Hz asignada a **H-1''** el cual presentó un correlación con la señal asignada al protón **H-2''** (ver experimento COSY, Figura 4), en 5.52 ppm se observó una señal simple asignada a **H-1'**; se observó un sistema AB en 3.98 ppm y 3.96 ppm que integró para dos protones.

$J = 13.2$ Hz asignada a los protones **H-2**, se observó dos señal dobles en 1.69 y 1.45 ppm con una $J = 1.4$ y 7.2 Hz para **H-4'** y **H-2''** respectivamente y en 1.34 ppm se observó una señal simple para **H-3'**.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 5) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado y con ayuda del experimento HETCOR (Figura 29, ver apéndice, pag. 79). La asignación de los carbonos cuaternarios **C-2'** y **C-i** se realizó a través de un experimento COLOC (Figura 30, ver apéndice, pag. 80). En el cual se observó que la señal en 140.4 ppm presentó una correlación con la señal en 1.69 ppm que corresponde a **H-4'** por lo que se asignó a **C-2'**; mientras que la señal en 139.8 presentó una correlación con la señal doble en 1.45 ppm que corresponde a **H-2''**; asignándose al **C-i**.

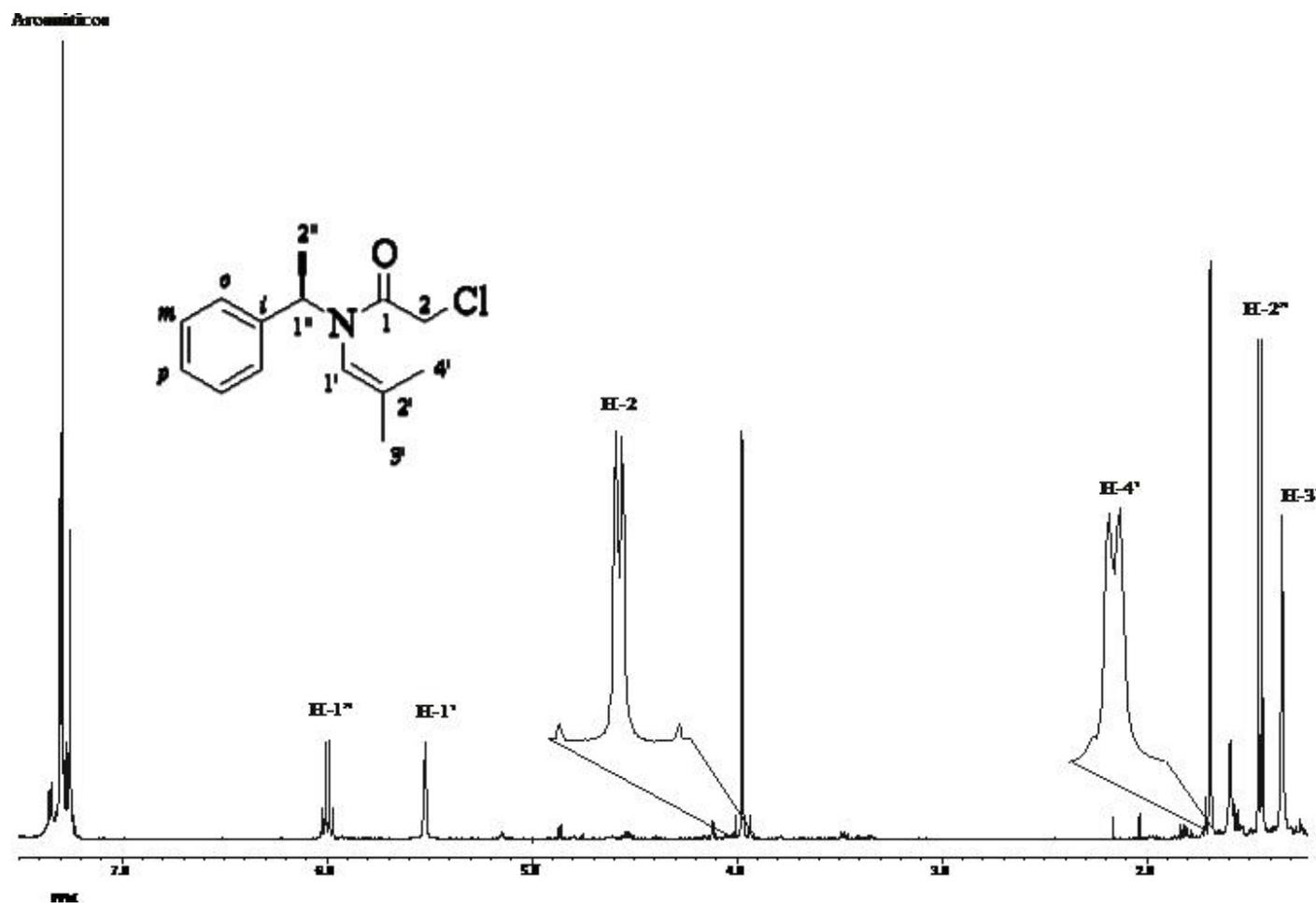


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **(R)-1**

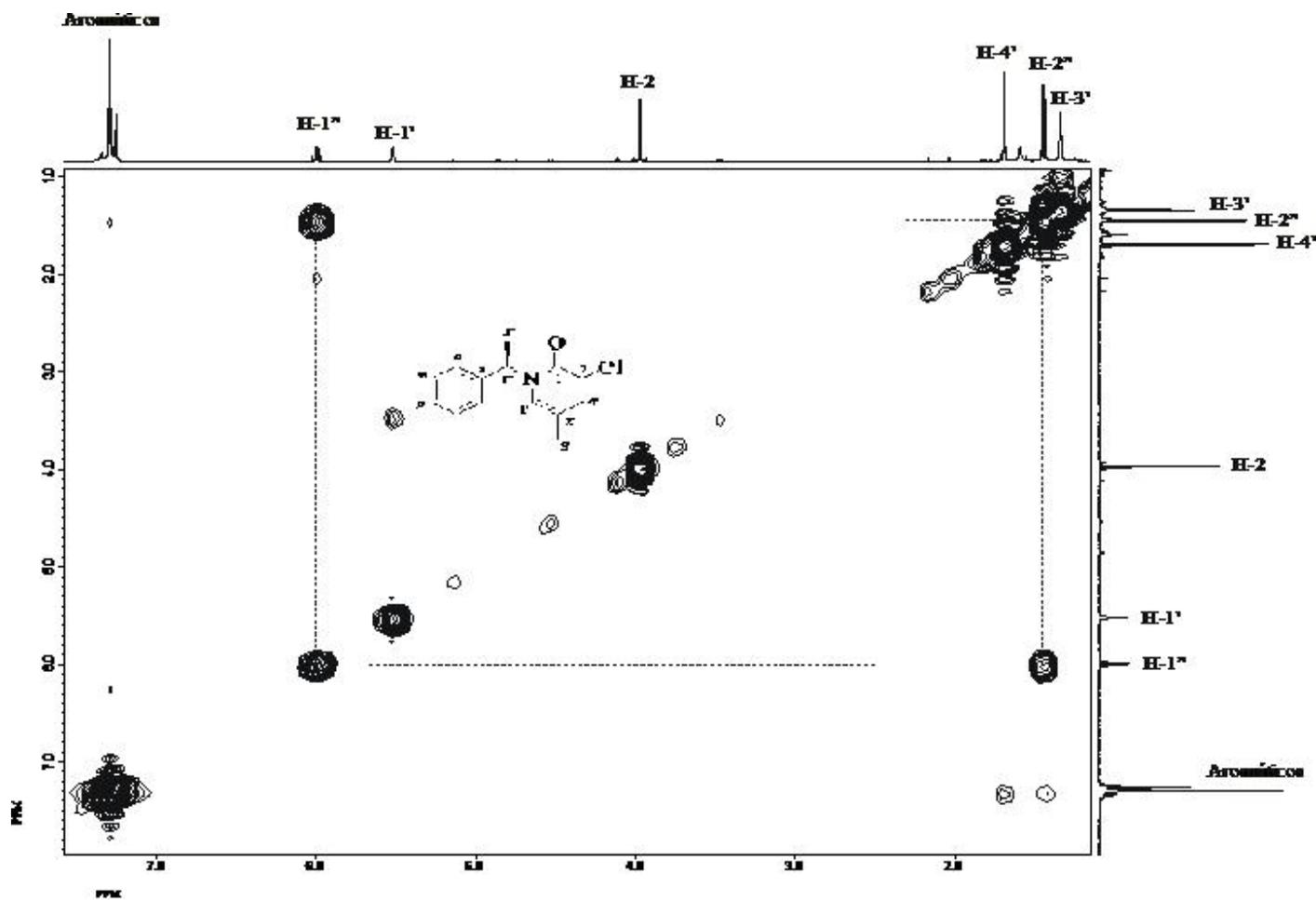


Figura 4. Experimento COSY de (R)-1

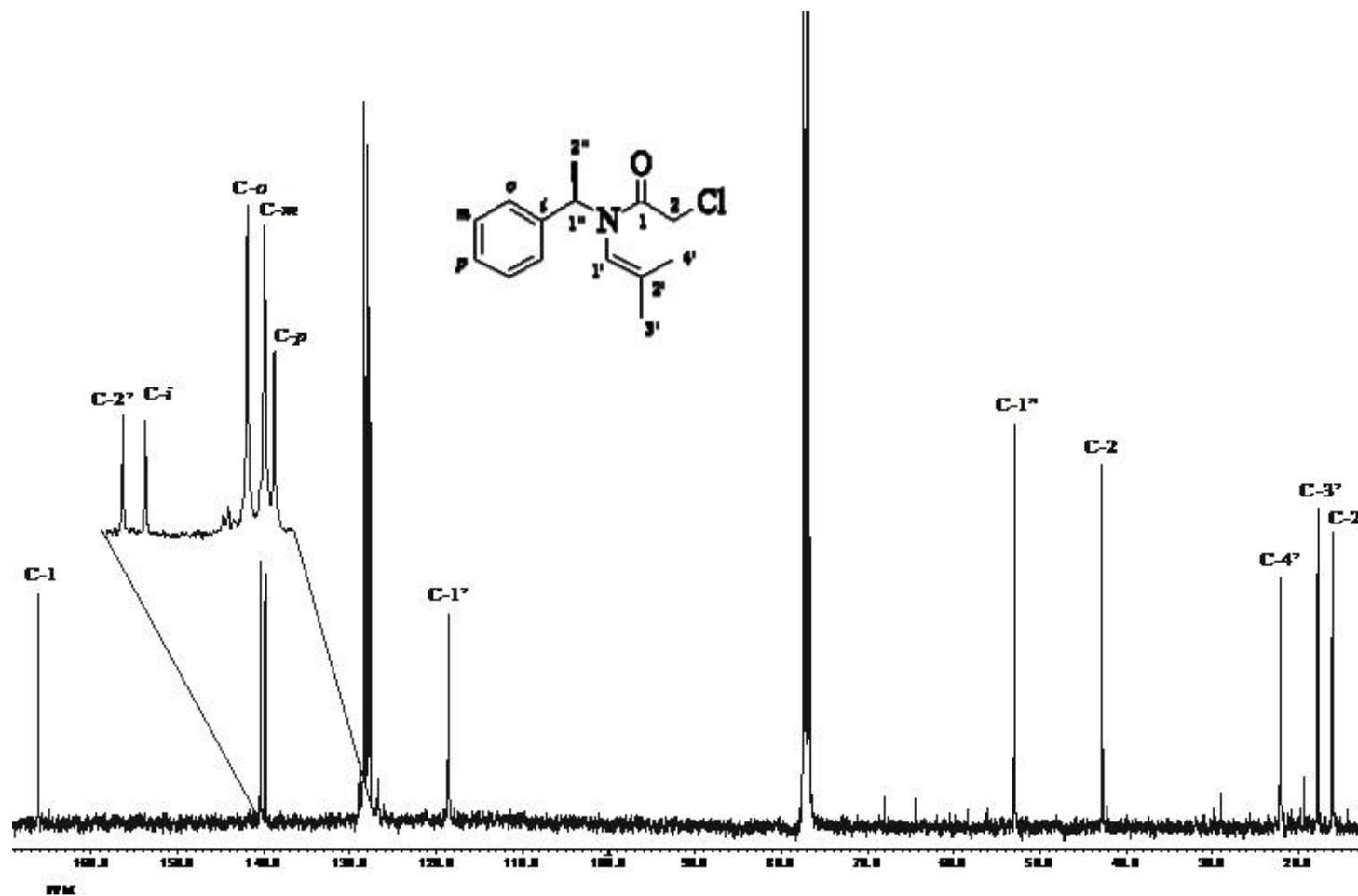
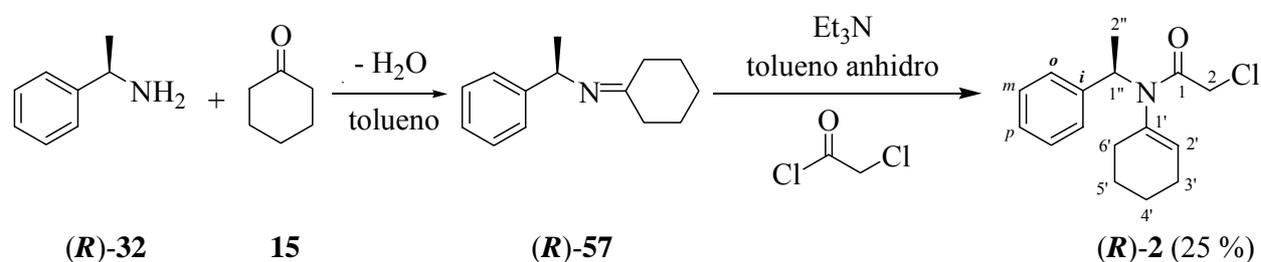


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de (R)-1

Síntesis de *N*-ciclohexil-2-cloro-*N*-[1''-(*R*)-feniletil]acetamida (*R*)-2.

La síntesis de la enamida (*R*)-2 se realizó a partir de la (*R*)- α -feniletilamina [(*R*)-32] con la ciclohexanona (15) y como disolvente tolueno. La reacción se puso a reflujo con remoción azeotrópica del agua, utilizando una trampa de Dean-Stark directa, favoreciendo la formación de la imina (*R*)-57; posteriormente, el disolvente fue evaporado en su totalidad para después agregar 20 mL de tolueno anhidro y trietilamina a 0°C, seguida de al adición de cloruro de cloroacetilo resultando la enamida (*R*)-2 (Esquema 12) con un rendimiento del 25 %.



Esquema 12

Los rendimientos obtenidos y las condiciones de reacción para el compuesto (*R*)-2 se describen en la tabla 2; donde se observa que al utilizar 1.2 equivalentes de trietilamina y como disolvente tolueno anhidro en el segundo paso de la reacción (Método C) se obtuvo mejor rendimiento en comparación que si se ocupan 3 equivalentes de trietilamina y tolueno (Método D) como disolvente en las dos etapas de reacción.

Tabla 2. Resultados obtenidos en la preparación de la enamida (*R*)-2

| Compuesto | Método | Rendimiento % |
|----------------|--------|---------------|
| (<i>R</i>)-2 | C | 25 |
| (<i>R</i>)-2 | D | 7 |
| (<i>R</i>)-2 | E | 9 |

C: Tolueno anhidro, 1.2 eq. de Et₃N y 1 eq., de ClCOCH₂Cl

D: Tolueno HPLC, 3 eq. de Et₃N y 1 eq., de ClCOCH₂Cl

E: Tolueno HPLC, 1.2 eq. de Et₃N y 1 eq., de ClCOCH₂Cl

El espectro de RMN de ¹H para (**R**)-**2** (Figura 6) se obtuvo a temperatura ambiente presentando dos juegos de señales para todos los protones de la molécula. Al analizar este compuesto se observó un comportamiento interesante, ya que las señales de los protones **H-1''** y **H-2** son anchas. El ensanchamiento de estas señales sugiere claramente la presencia de isómeros conformacionales como resultado de la rotación lenta alrededor del enlace N-CO dando lugar a dos conformeros mayoritarios *E* y *Z* (Figura 7).

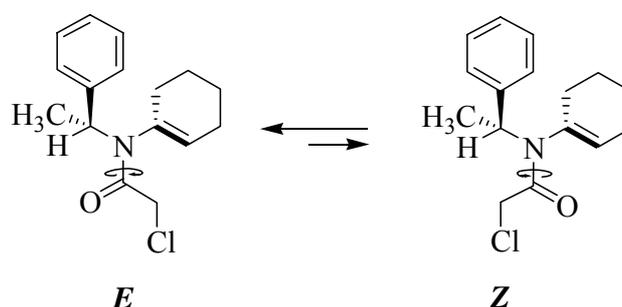


Figura 7. Confórmeros *E* y *Z* del compuesto (**R**)-**2**.

La co-existencia de estos conformeros en solución se confirmó mediante estudios espectroscópicos de RMN de ¹H utilizando DMSO-*d*₆ como disolvente. Cuando la temperatura se incrementó, la barrera de rotación es excedida y como consecuencia, la velocidad de rotación alrededor del enlace N-CO se incrementa y las señales anchas se hacen agudas. Esto se observó claramente con el espectro de RMN de ¹H (400 MHz) a 120°C (Figura 8), este experimento también se realizó para el compuesto (**R**)-**6**.

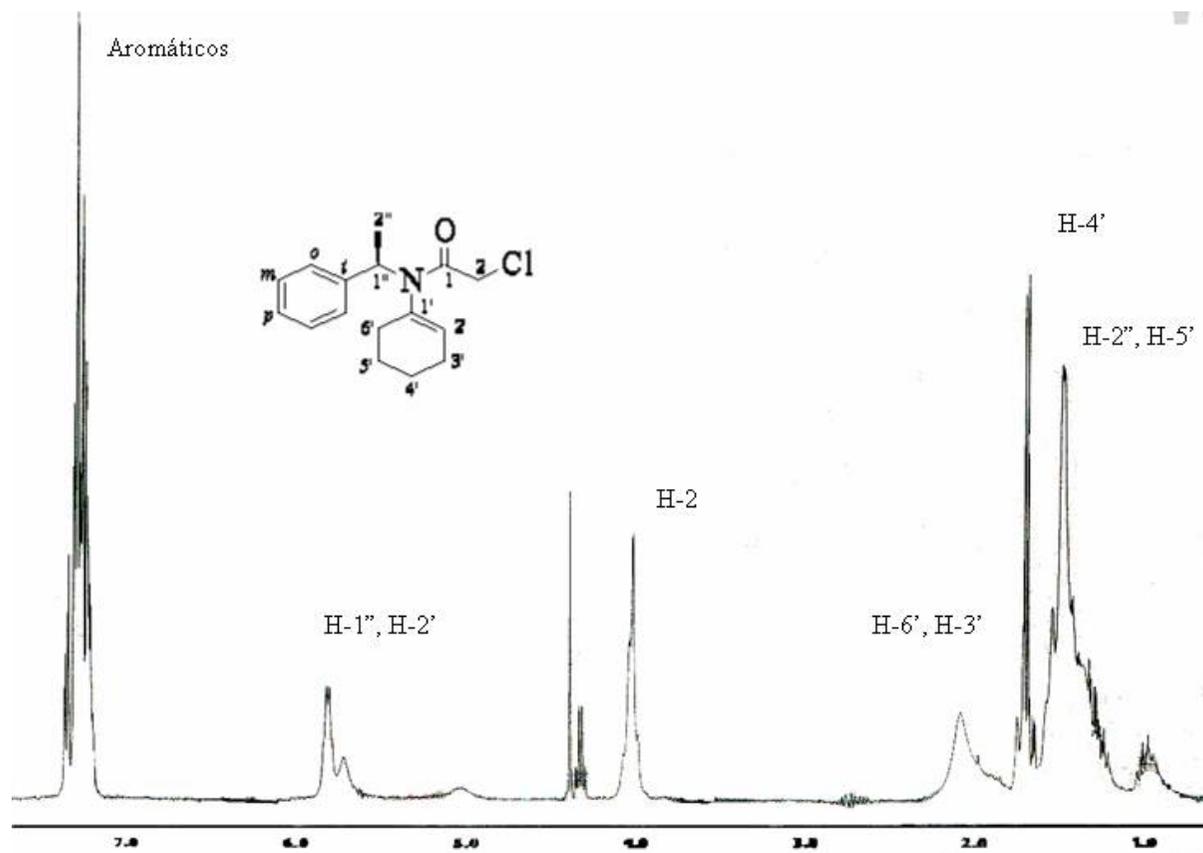


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **(R)-2**

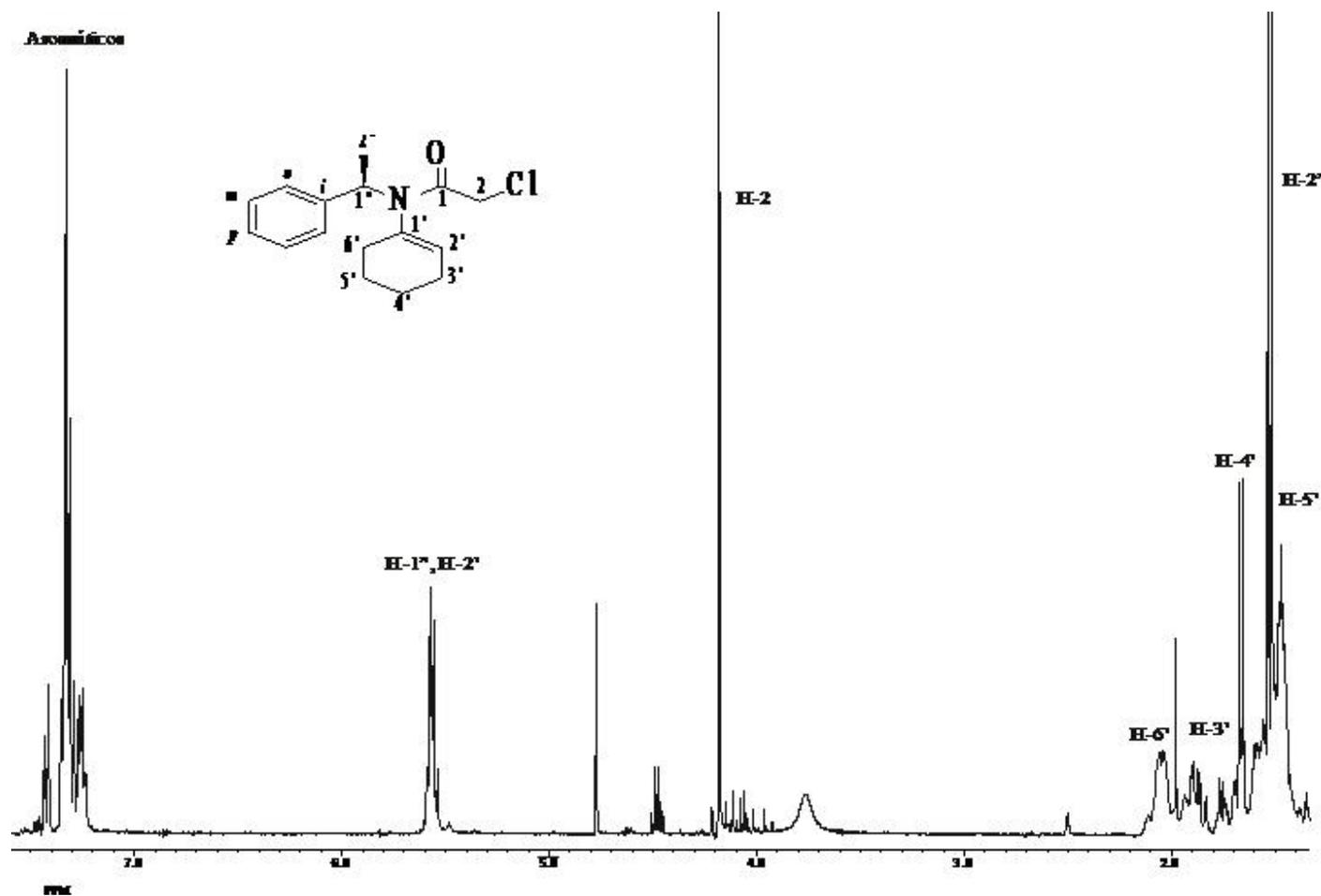
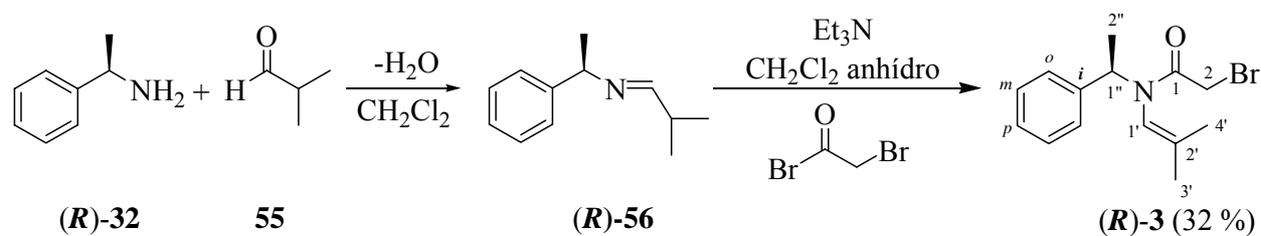


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en $\text{DMSO-}d_6$ a 120°C de (R) -2

Síntesis de 2-bromo-*N*-[1''-(*R*)-feniletil]-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida (**R**)-3.

Para llevar a cabo la síntesis del compuesto (**R**)-3 se inició con la (*R*)- α -feniletilamina [(**R**)-32] e isobutiraldehído (55) utilizando diclorometano como disolvente. La reacción se puso a reflujo con remoción azeotrópica del agua, utilizando una trampa de Dean-Stark inversa favoreciendo la formación de la imina (**R**)-56, se eliminó el disolvente a presión reducida en el rotavapor; posteriormente, se hizo reaccionar con dos equivalentes de trietilamina y un equivalente de bromuro de bromoacetilo, en diclorometano anhidro (disolvente). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina con la que se observó la formación del compuesto (**R**)-3 (Esquema 13) en un tiempo de 12 h, con un rendimiento de 32 %.



Esquema 13

La asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto (**R**)-3 se realizó por comparación con los desplazamientos químicos del compuesto (**R**)-1. El espectro de RMN de ^1H (Figura 9) para el compuesto (**R**)-3 mostró en 7.30-7.24 ppm una señal múltiple para los protones del anillo aromático, en 5.98 ppm con una $J = 7.1$ Hz una señal cuádruple asignada para **H-1''** el cual presentó una correlación con el protón **H-2''**, se observaron dos señales simples en 5.52 ppm y 3.79 ppm para **H-1'** y **H-2'** respectivamente, dos señales dobles en 1.69 y 1.44 ppm con $J = 1.4$ Hz y 7.1 Hz para **H-4'** y **H-2''** respectivamente, en 1.36 ppm se observó una señal simple asignada para **H-3'**. El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (**R**)-3 en CDCl_3 , (Figura 10), mostró la señal correspondiente al grupo carbonilo **C-1** en 166.5 ppm, en 139.9 ppm para **C-2'** y **C-i**, en 128.4 ppm para el **C-o**, en 127.92 ppm para el **C-m**, en 127.7 ppm para el **C-p**, en 119.2 ppm para el **C-1'**, en 52.8 ppm para el **C-1''**, en 28.5 ppm para el **C-2**, en 22.1 ppm para el **C-4'**, en 17.8 ppm para el **C-3'**, en 16.0 ppm para el **C-2''**.

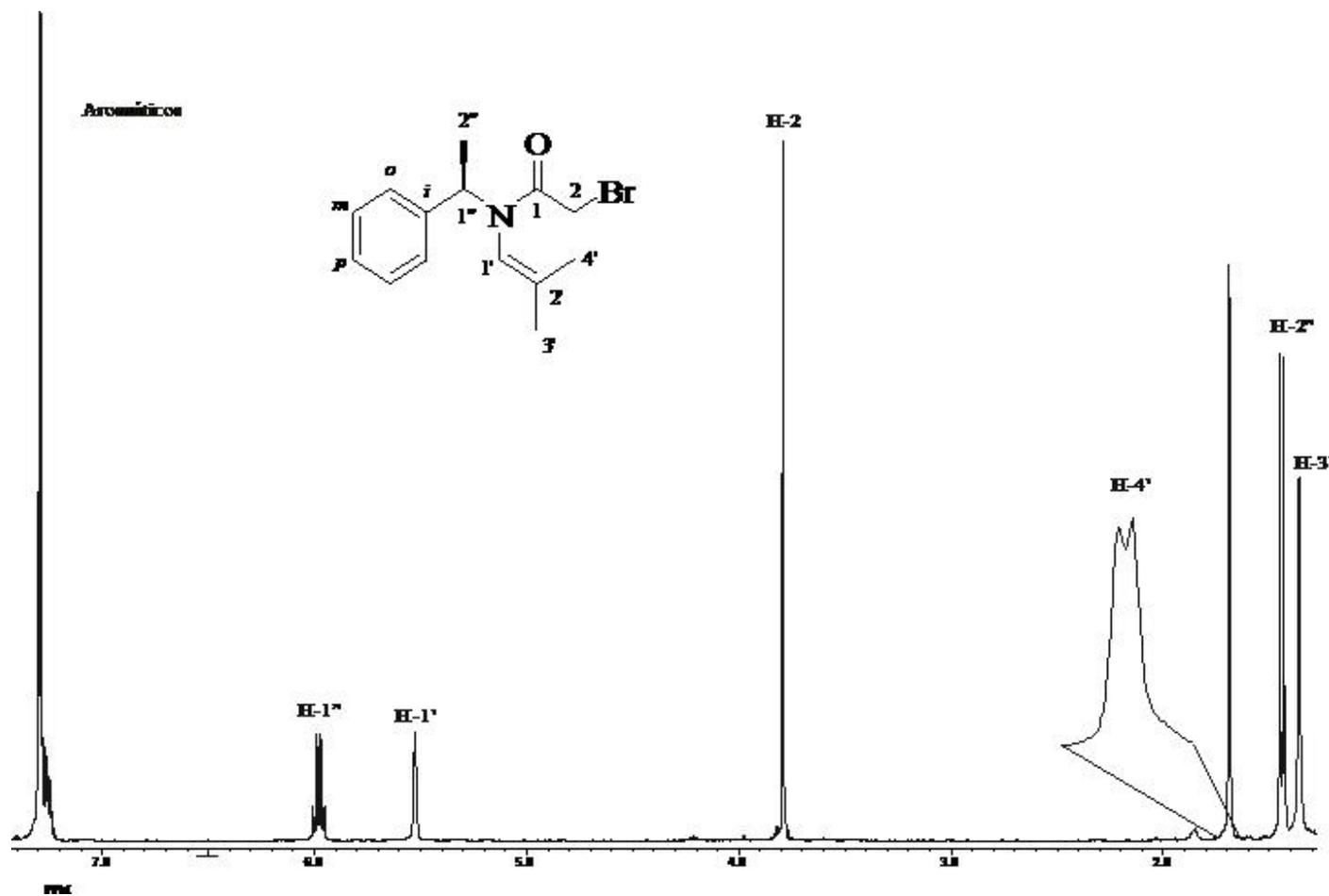


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **(R)-3**

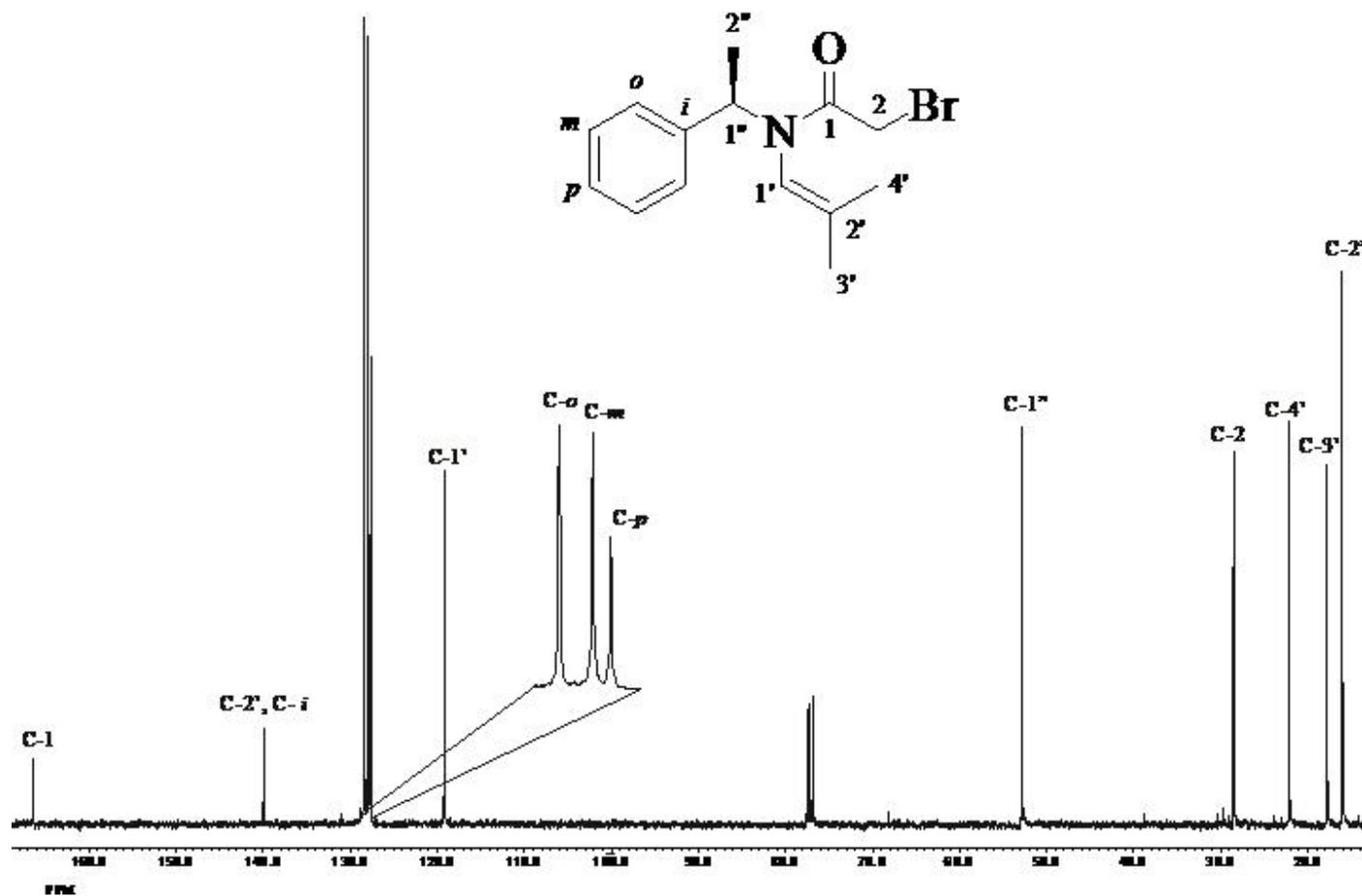
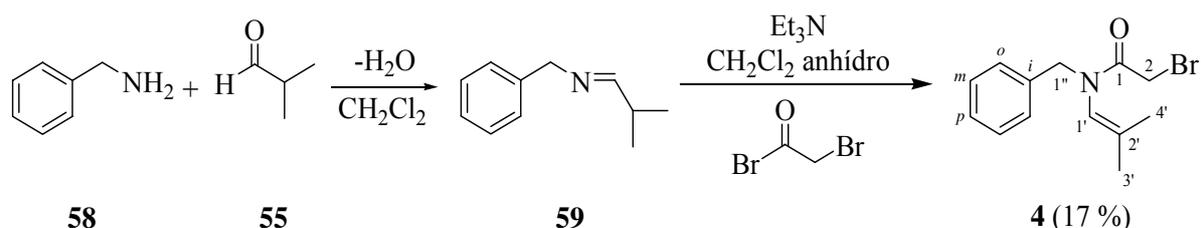


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de (*R*)-3

Síntesis de *N*-bencil-2-bromo-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida **4**.

La preparación de la *N*-bencil-2-bromo-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida (**4**) (Esquema 14) se llevó a cabo mediante la reacción entre la bencilamina (**58**) e isobutiraldehído (**55**), utilizando diclorometano como disolvente. La reacción se puso a reflujo con remoción azeotrópica de agua, utilizando una trampa de Dean-Stark inversa favoreciendo la formación de la imina **59**, se eliminó el disolvente a presión reducida en el rotavapor y posteriormente se hizo reaccionar con dos equivalentes de trietilamina y un equivalente de bromuro de bromoacetilo, adicionando diclorometano anhidro como disolvente en baño de hielo a 0°C y atmósfera de nitrógeno. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina con la que se observó la formación del compuesto **4** en un tiempo de 12 h con un rendimiento del 17 %.



Esquema 14

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 11) para el compuesto **4**, se observó un señal múltiple en 7.28-7.24 ppm para los protones del anillo aromático que integró para cinco protones, en 5.82 ppm una señal múltiple para **H-1'** que integró para uno protón, para los **H-1''** y **H-2** se observaron dos señales simples en 4.59 y 3.82 ppm respectivamente, que integraron para dos protones cada uno. Los protones **H-4'** y **H-3'** se observaron como dos señales dobles en 1.69 y 1.45 ppm con $J = 1.4$ Hz respectivamente que integró para tres protones cada uno. A partir del espectro de ^1H ya asignado y con ayuda del experimento HETCOR (Figura 13) se asignaron las señales de los carbonos en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 12). La señal del grupo carbonilo **C-1** en 166.9 ppm, la señal del carbono cuaternario **C-2'** en 138.3 ppm, en 136.6 ppm para el **C-i**, en 128.8 ppm para el **C-o**, en 128.5 ppm para el **C-m**, en 127.6 ppm para el **C-p**, en 122.7 ppm para el **C-1'**, en 51.4 ppm para el **C-1''**, en 27.7 ppm para el **C-2**, en 21.9 ppm para el **C-4'**, en 17.6 ppm para el **C-3'**.

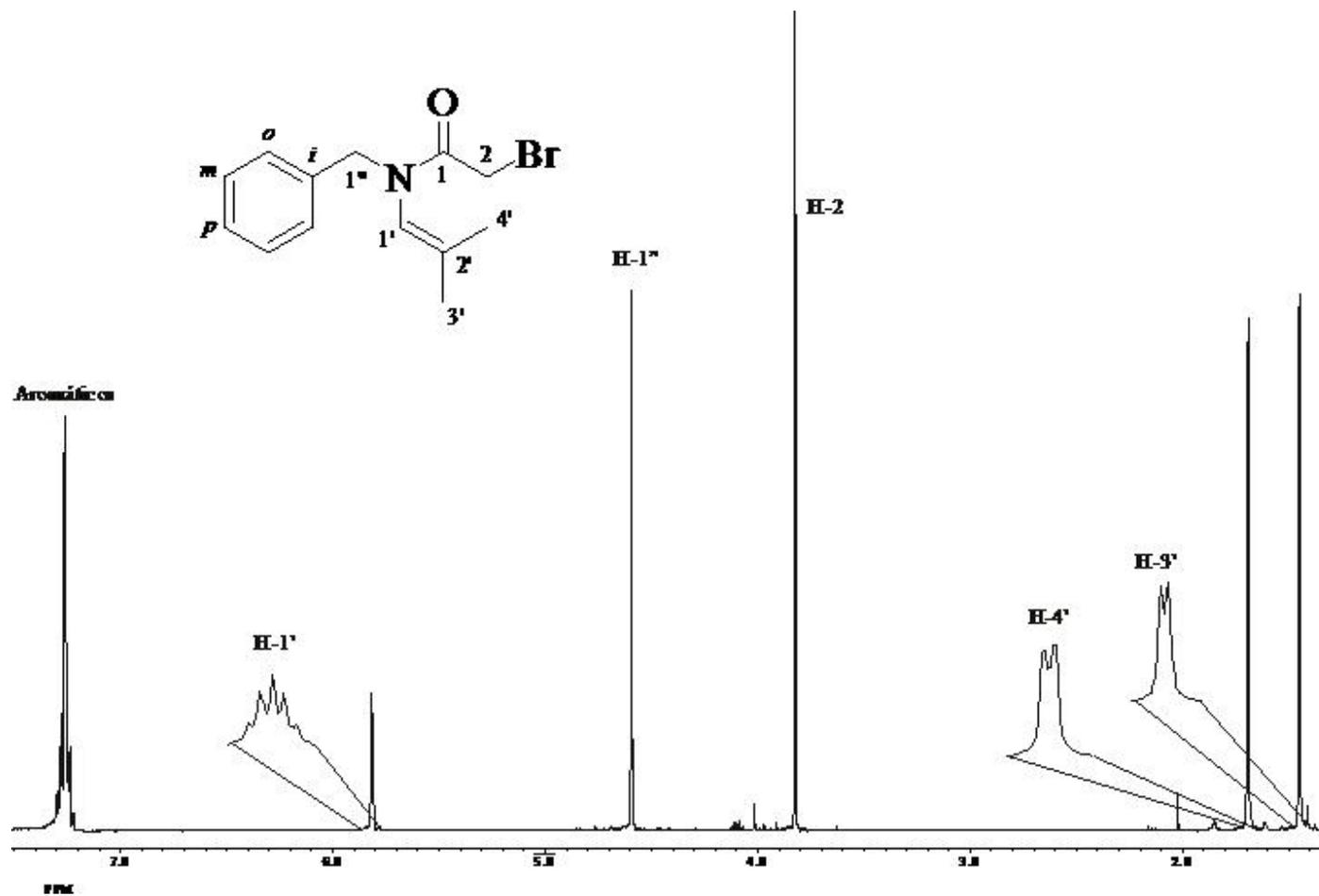


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **4**

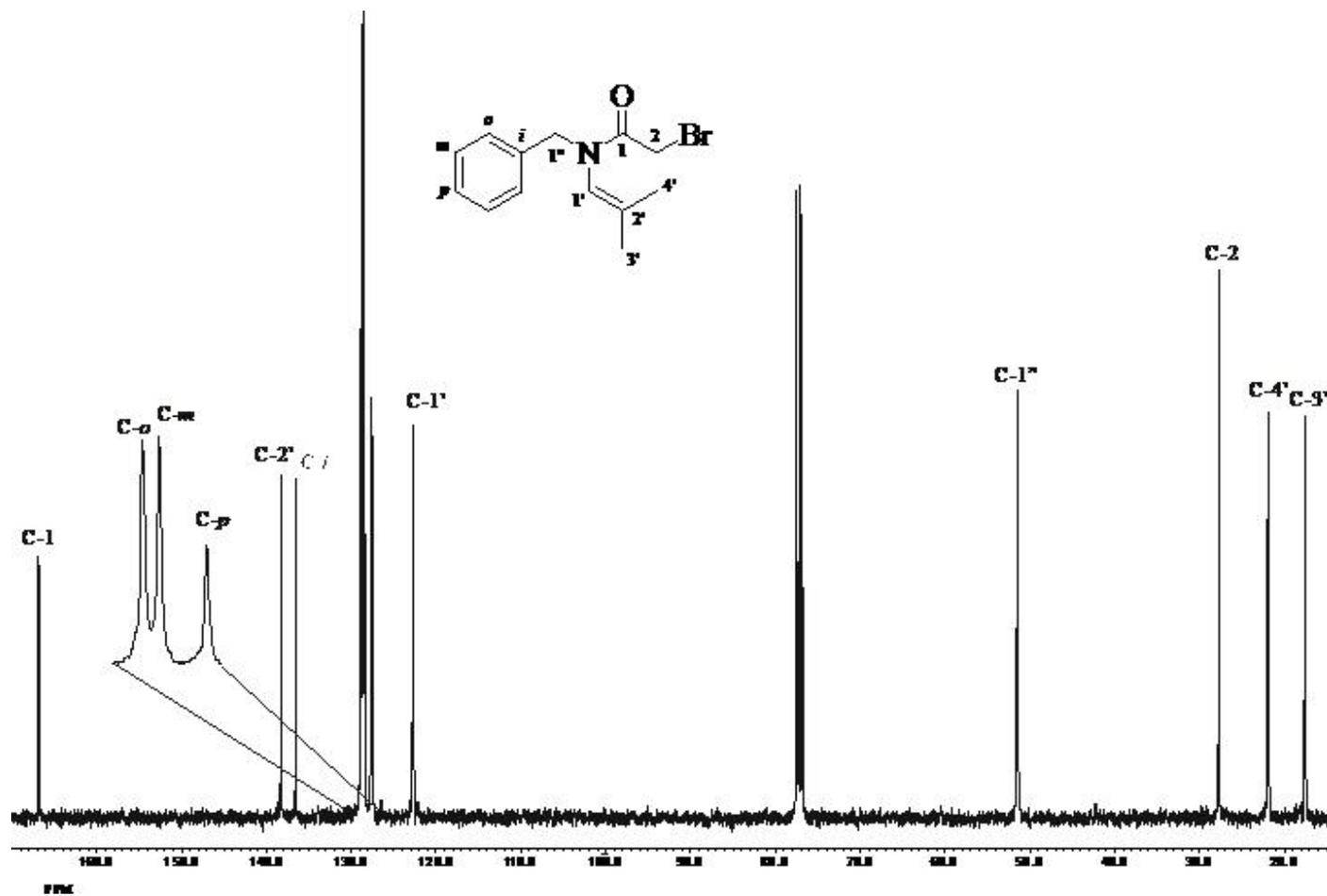


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de 4

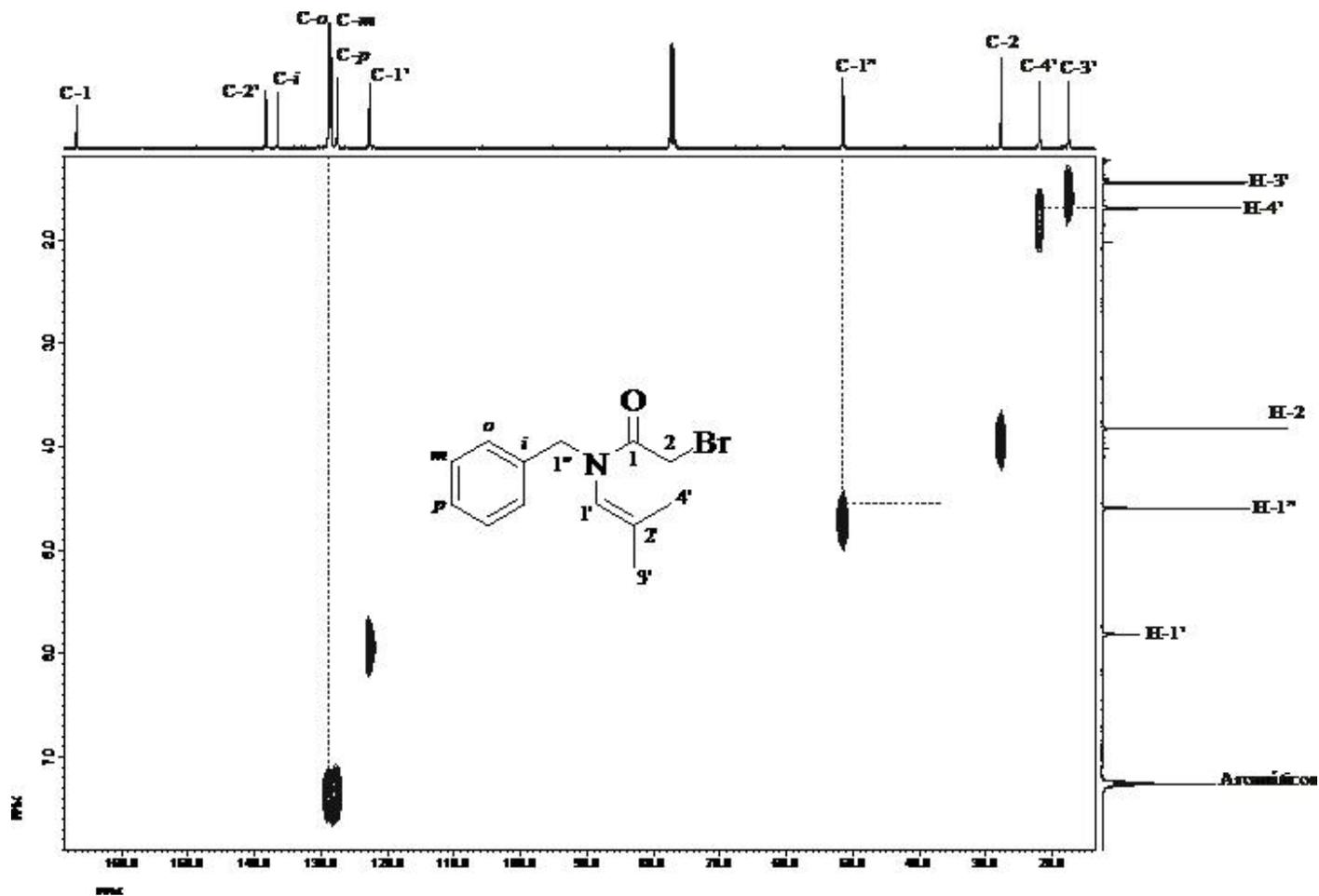
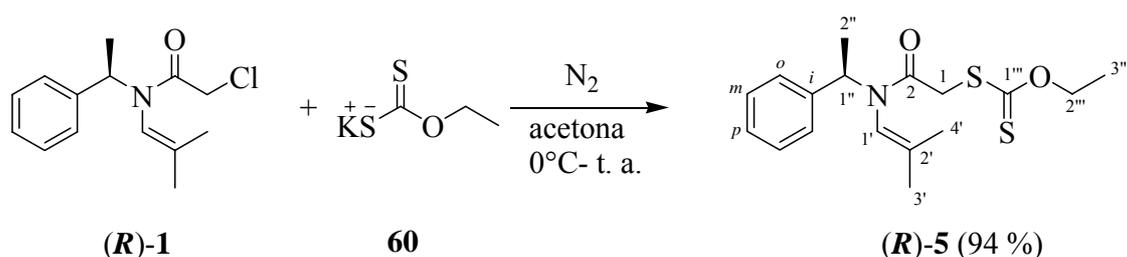


Figura 13. Experimento HETCOR de 4

Síntesis y caracterización de los xantatos (**R**)-5 y (**R**)-6.

Síntesis de *O*-etil-*S*-2-[(2'-metilprop-1'-enil)(1''-(**R**)-feniletíl)amino]-2-oxoetilditiocarbonato (**R**)-5.

El xantato (**R**)-5 se preparó a partir del 2-cloro-*N*-[1''-(**R**)-feniletíl]-*N*-(2'-metilpropenil)-acetamida [(**R**)-1] y *O*-etilditiocarbonato de potasio (**60**), mediante una reacción de sustitución nucleofílica de segundo orden (Esquema 15) utilizando acetona como disolvente y atmósfera de nitrógeno. La reacción se inició de 0°C posteriormente se dejó que se alcanzara la temperatura ambiente y se siguió por cromatografía en capa fina observando la formación del compuesto (**R**)-5 después de 3.5 h con un rendimiento 94 %.



Esquema 15

En espectrometría de masa se observó el fragmento del ion molecular de 216 m/z (30 eV) que pertenece a $C_{14}H_{19}ON^{+o}$ (Figura 14), resultado de la ruptura del enlace entre los átomos C-S debido a que este enlace es muy débil en comparación que el enlace C-Cl del compuesto $C_{14}H_{18}ONCl$ en donde se observó el ion molecular de 251 m/z .

La asignación de espectro de RMN de 1H y ^{13}C del compuesto (**R**)-5 se realizó por comparación con los desplazamientos químicos del compuesto (**R**)-1. El espectro de RMN de 1H (Figura 15) mostró en 7.29-7.23 ppm una señal múltiple para los protones del anillo aromático, en 6.00 ppm mostró una señal cuádruple con $J = 7.2$ Hz asignada a **H-1''** (la cual mostró una correlación con el protón **H-2''** en el experimento COSY Figura 32, ver apéndice,

pag. 83), en 5.57 ppm se observó una señal simple asignada a **H-1'**, en 4.60 ppm se observó una señal cuádruple de dobles con $J = 6.9$ y 0.7 Hz para **H-2'''** (la cual mostró una correlación con el protón **H-3'''** en el experimento COSY), en 3.92 ppm se observó una señal simple para **H-1**, dos señales dobles en 1.71 y 1.44 ppm con $J = 1.4$ y 7.2 Hz para **H-4'** y **H-2''**, respectivamente, en 1.39 ppm se observó una señal simple para **H-3'** y una señal triple en 1.37 ppm con $J = 7.0$ Hz para **H-3'''**.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado y con ayuda del experimento HETCOR (Figura 33, ver apéndice, pag. 84).

La asignación de los carbonos cuaternarios se realizó a través de un experimento HMBC (Figura 17). La señal en 214.2 ppm se asignó para **C-1'''** el cual presentó una correlación a tres enlaces con **H-1**. Una vez asignada la señal correspondiente al átomo **C-1'''** se pudo determinar que la señal en 166.4 ppm correspondiente al grupo acilo **C-2**. Por otro lado, la señal en 140.1 ppm se asignó al carbono cuaternario **C-2'** ya que mostró correlación a dos enlaces con las señales en 5.57, 1.71 y 1.39 ppm de **H-1'**, **H-4'** y **H-3'** respectivamente.

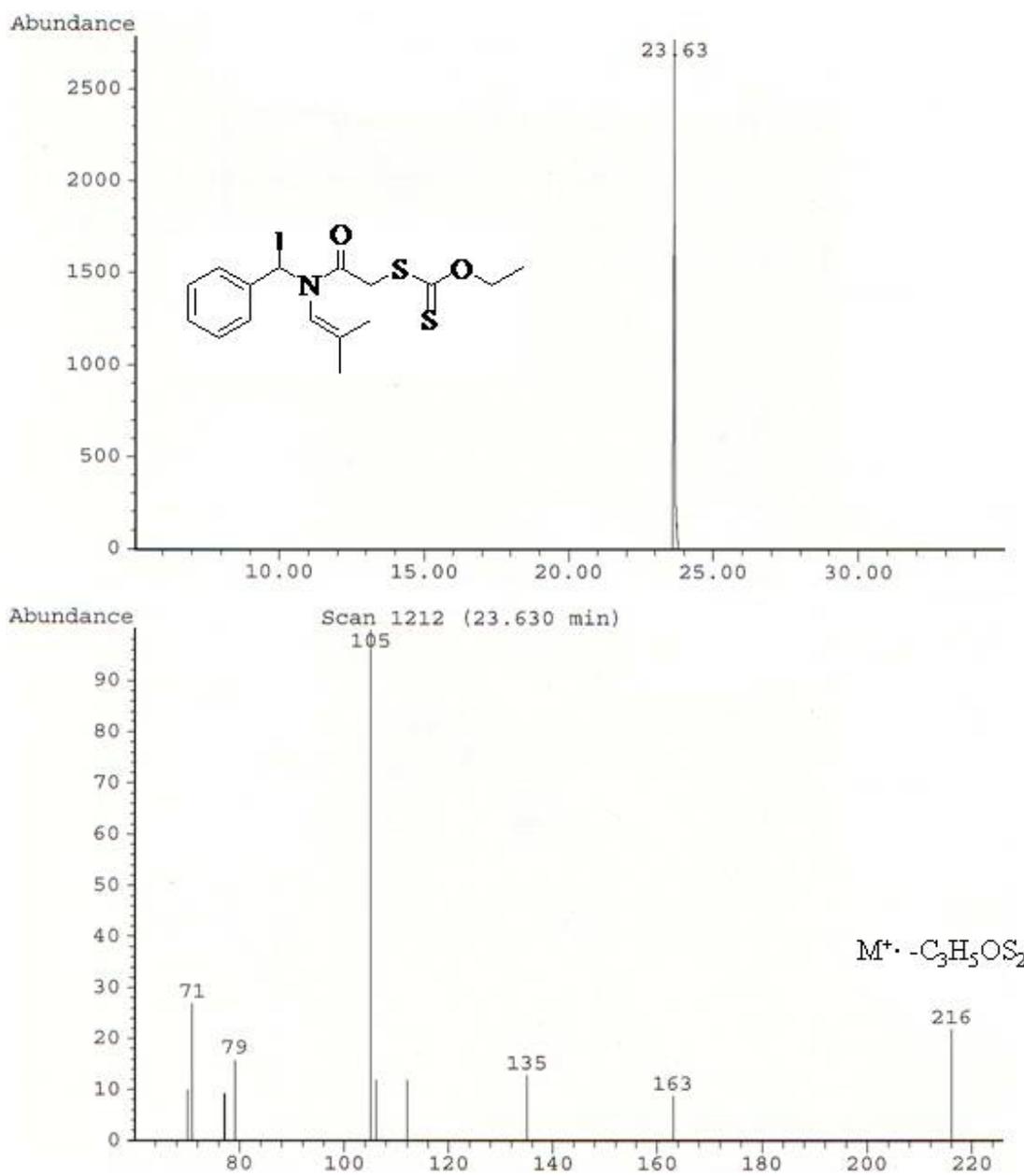


Figura 14. Cromatógrama y espectro de masa de (R)-5.

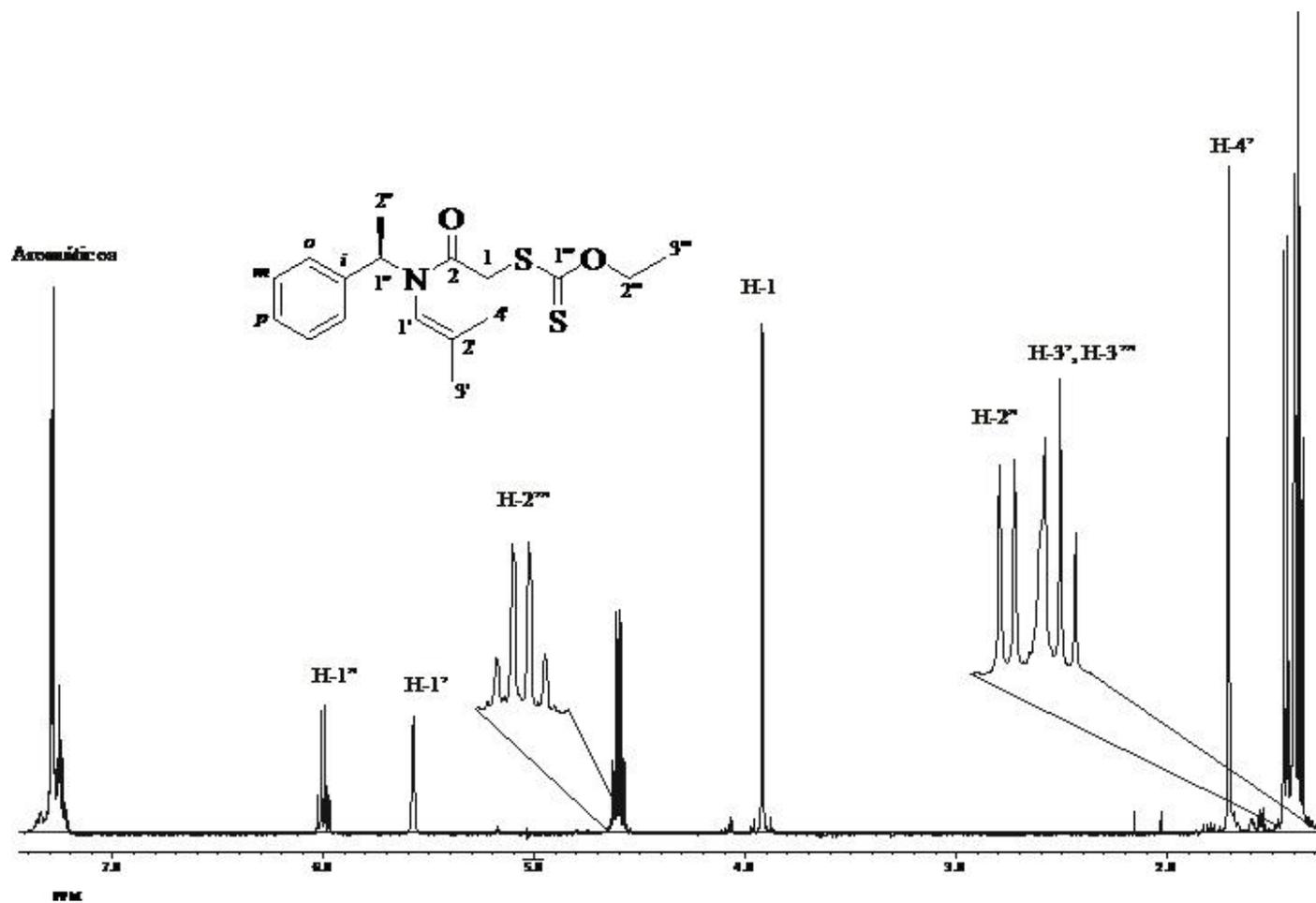


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de (R) -5

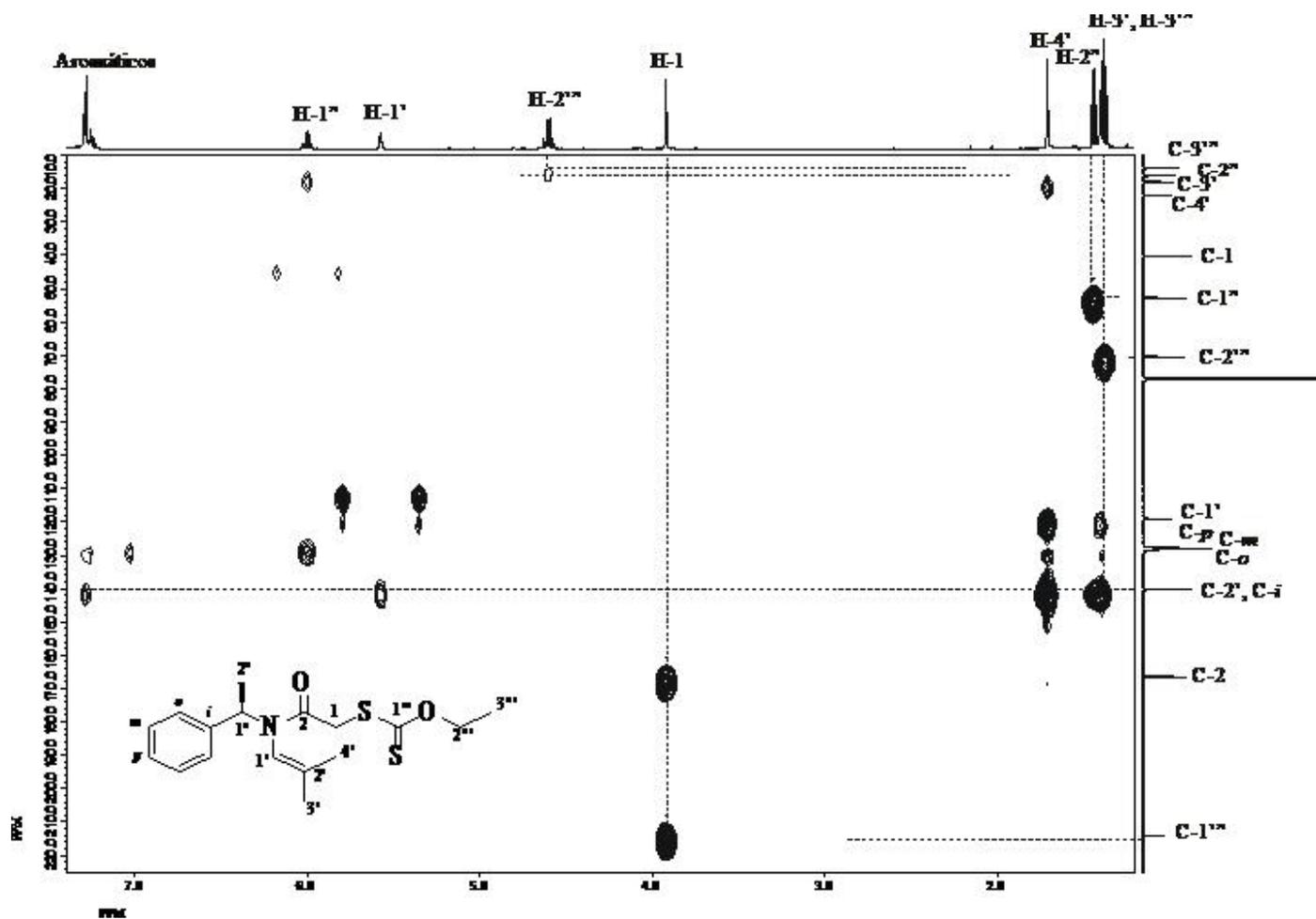
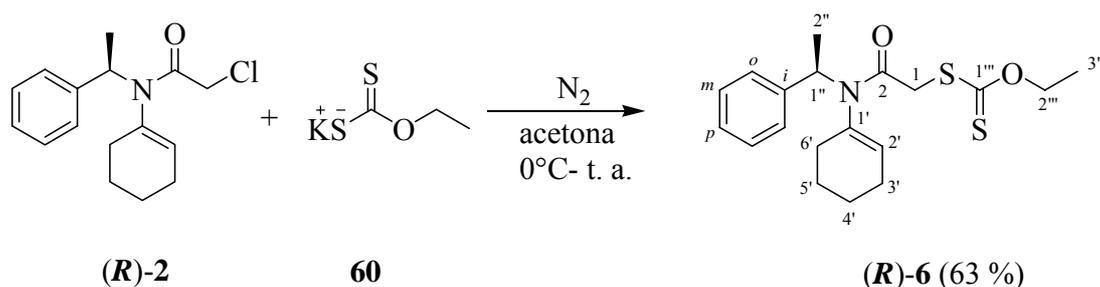


Figura 17. Experimento HMBC de (R)-5

Síntesis de *S*-2-[ciclohexil(1''-(*R*)-feniletil)amino]-2-oxoetil-*O*-etilditiocarbonato (*R*)-6.

La preparación del xantato (*R*)-6 (Esquema 16) se inició a partir del compuesto *N*-ciclohexil-2-cloro-*N*-[1''-(*R*)-feniletil]acetamida [(*R*)-2], mediante un reacción de sustitución nucleofílica de segundo orden con el *O*-etilditiocarbonato de potasio (**60**), utilizando acetona como disolvente y atmósfera de nitrógeno. La reacción se inició de 0°C, posteriormente se dejó que se alcanzara la temperatura ambiente, siguiendo el curso de la reacción por cromatografía de capa fina y observándose la formación del compuesto (*R*)-6 en un tiempo de 3.5 h con un rendimiento de 63 %.



Esquema 16

En espectrometría de masa se observó el fragmento del ion molecular de 242 m/z (30 eV) que pertenece a $C_{16}H_{20}ON^+$ (Figura 18), resultado de la ruptura del enlace entre los átomos C-S debido a que este enlace es muy débil en comparación que el enlace C-Cl del compuesto $C_{16}H_{20}ONCl$ en donde se observó el ion molecular de 277 m/z .

La asignación del espectro de RMN 1H del compuesto (*R*)-6 (Figura 19) se realizó por comparación con los desplazamientos químicos del compuesto (*R*)-2. En el espectro de RMN de 1H se observó un señal múltiple en 7.35-7.29 ppm que integró para cinco protones y se asignó a los protones del anillo aromático, una señal múltiple en 5.60-5.57 ppm se asignó a

H-2' y **H-1''** respectivamente que integraron para dos protones, una señal cuádruple en 4.66 ppm con una $J = 6.9$ Hz para **H-2'''** que integró para dos protones, en 4.12 ppm una señal doble de dobles con una $J = 15.4$ Hz y 21.6 Hz para el **H-1**, una señal doble en 1.52 ppm con $J = 7.3$ Hz asignada para **H-2''** que integró para tres protones, con ayuda del experimento COSY (Figura 20) se asignaron los protones **H-6'**, **H-3'**, **H-4'**, **H-5'**, en 2.09, 1.99, 1.58 y 1.49 ppm respectivamente, donde se observó las señales múltiples, que integró para dos protones cada uno respectivamente, indicando que **H-6'** tiene correlación con **H-5'** y que **H-5'** a su vez tiene correlación con **H-4'**, así como **H-4'** tiene correlación con **H-3'** y en 1.36 ppm con una $J = 6.9$ Hz una señal triple para **H-3'''** que integró para tres protones.

A partir del espectro de ^1H ya asignado y con base en el experimento HETCOR (Figura 34, ver apéndice, pag. 85), se asignaron en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21) las señales correspondientes a los átomos de carbonos, en 214.3 y 165.4 ppm se observaron las señales de **C-1'''** y **C-2** respectivamente, en 141.8 ppm para **C-1'**, en 136.8 ppm para el **C-i**, en 131.1 ppm para **C-2'**, en 128.4 ppm para el **C-o**, en 128.2 ppm para el **C-m**, en 127.6 ppm para el **C-p**, en 70.7 ppm para el **C-2'''**, en 54.0 ppm se observó la señal para el **C-1''** del grupo etilo, en 40.1 ppm se observó la señal para el **C-1**, en 30.6 ppm para el **C-3'**, en 25.1 ppm para el **C-6'**, en 23.0 para el **C-4'**, en 21.4 ppm para el **C-2''**, en 18.0 ppm para el **C-5'**, en 13.9 ppm para **C-3'''**.

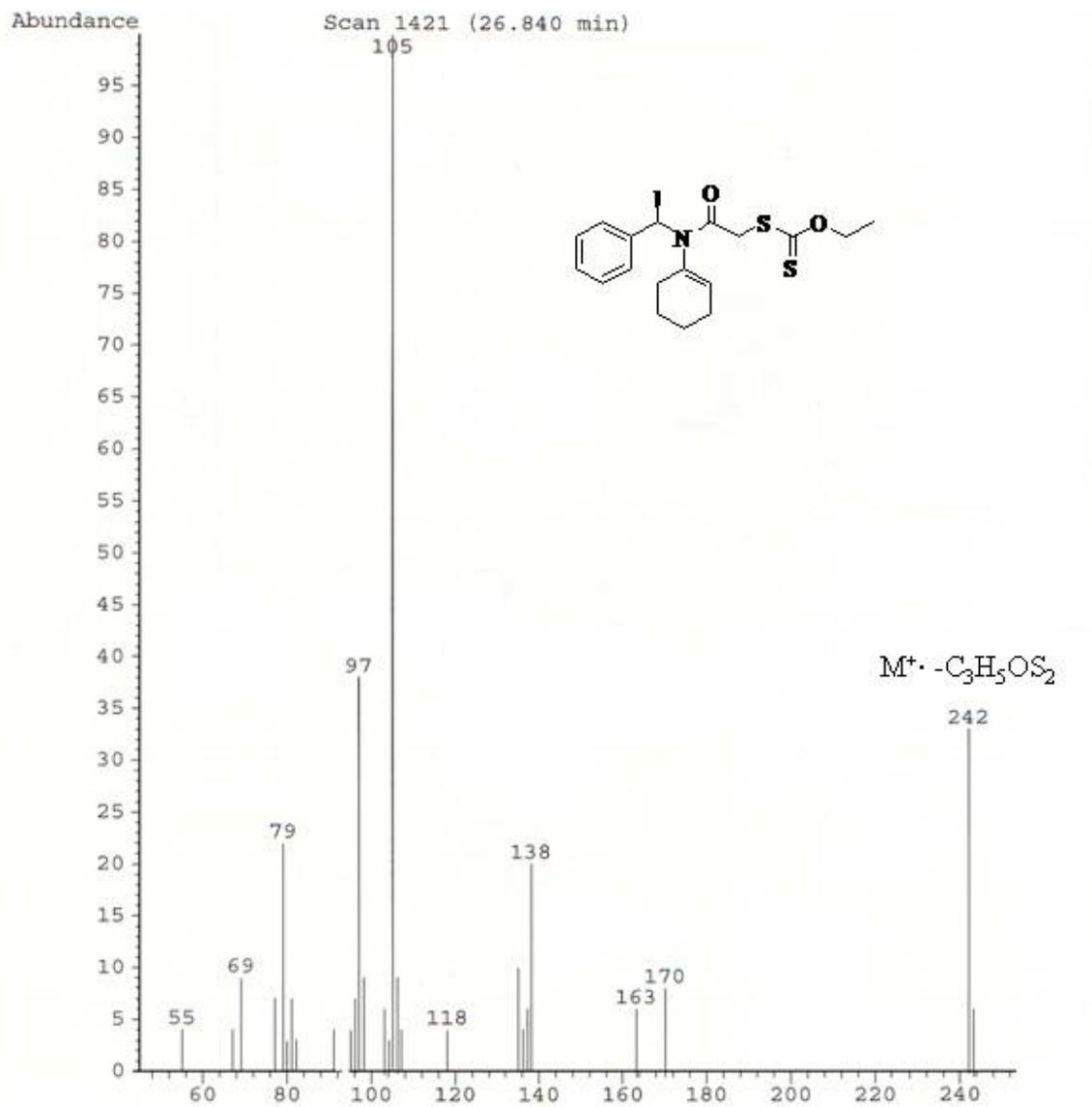


Figura 18. Espectro de masa de (R)-6.

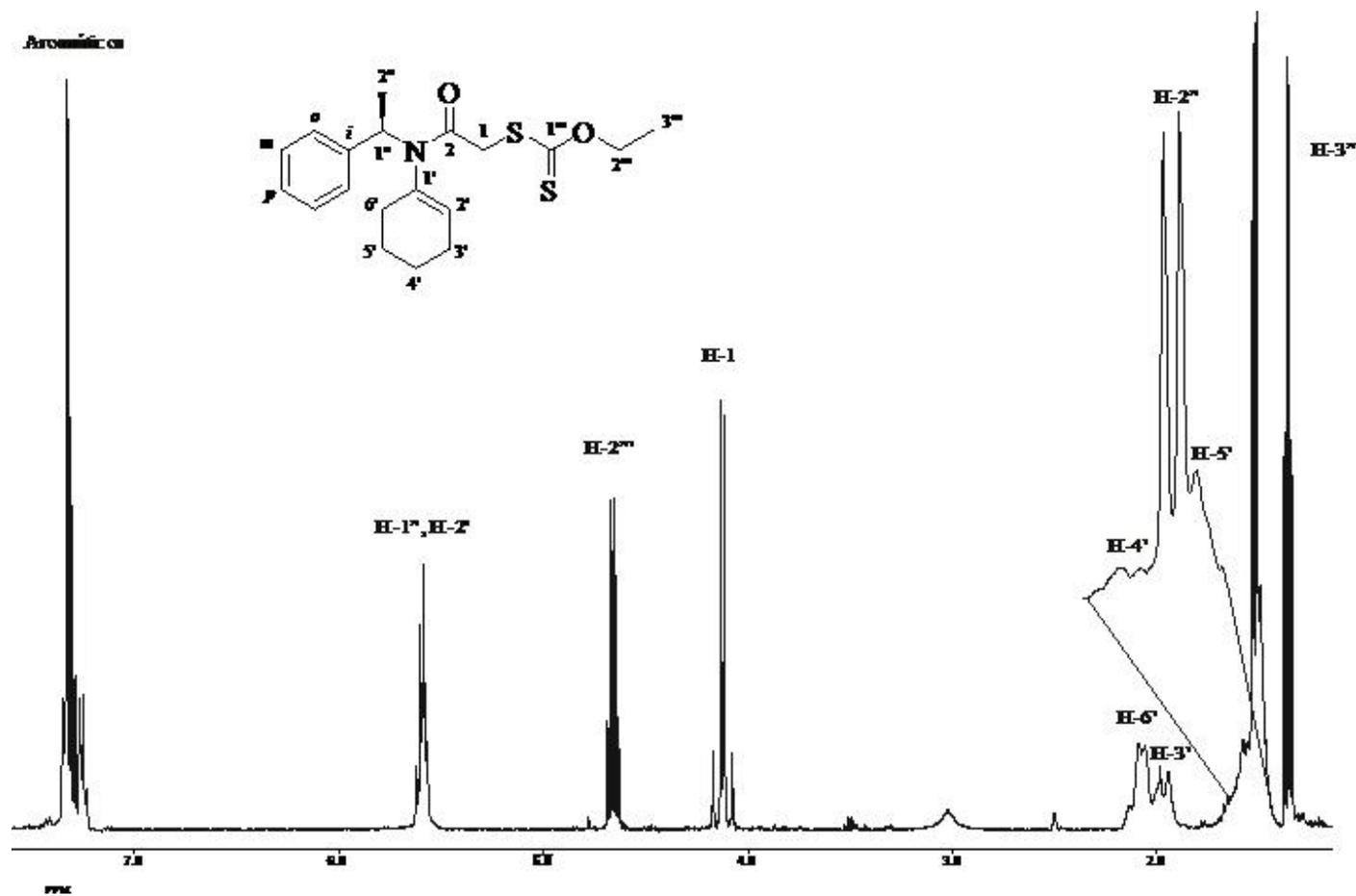


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en $\text{DMSO-}d_6$ a 120°C de (*R*)-6

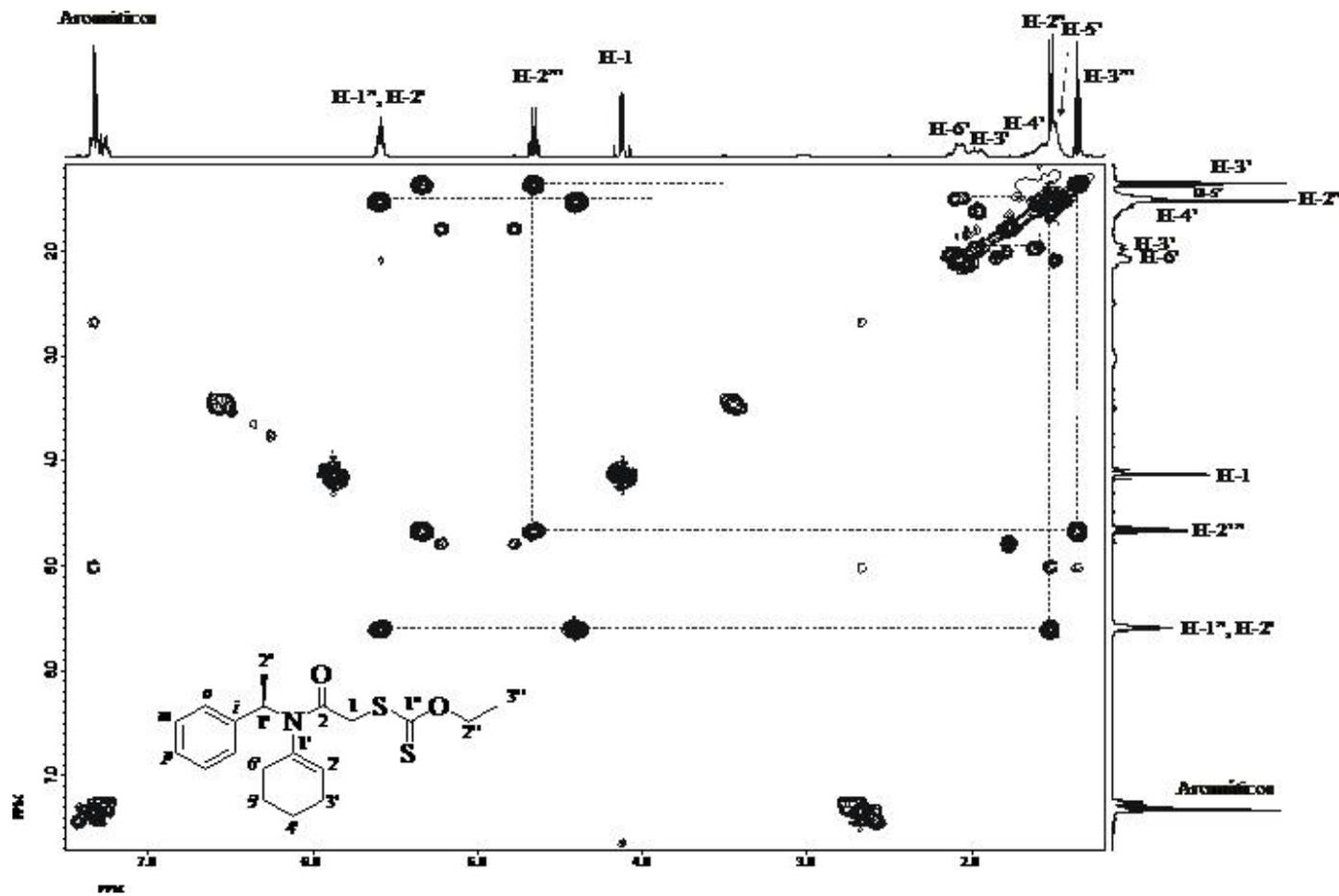


Figura 20. Experimento COSY de (R)-6

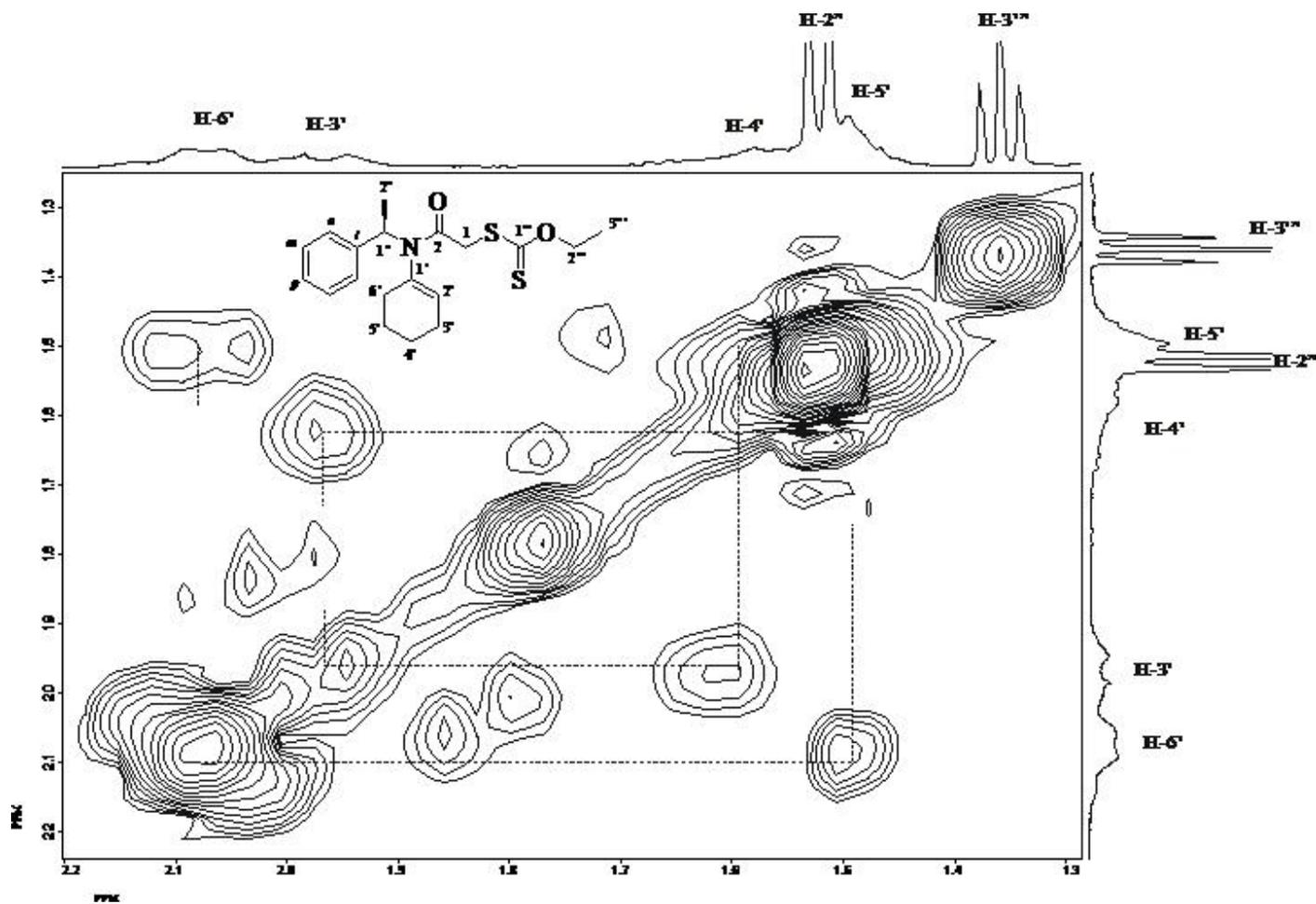


Figura 20a. Fragmento del experimento COSY de (R)-6

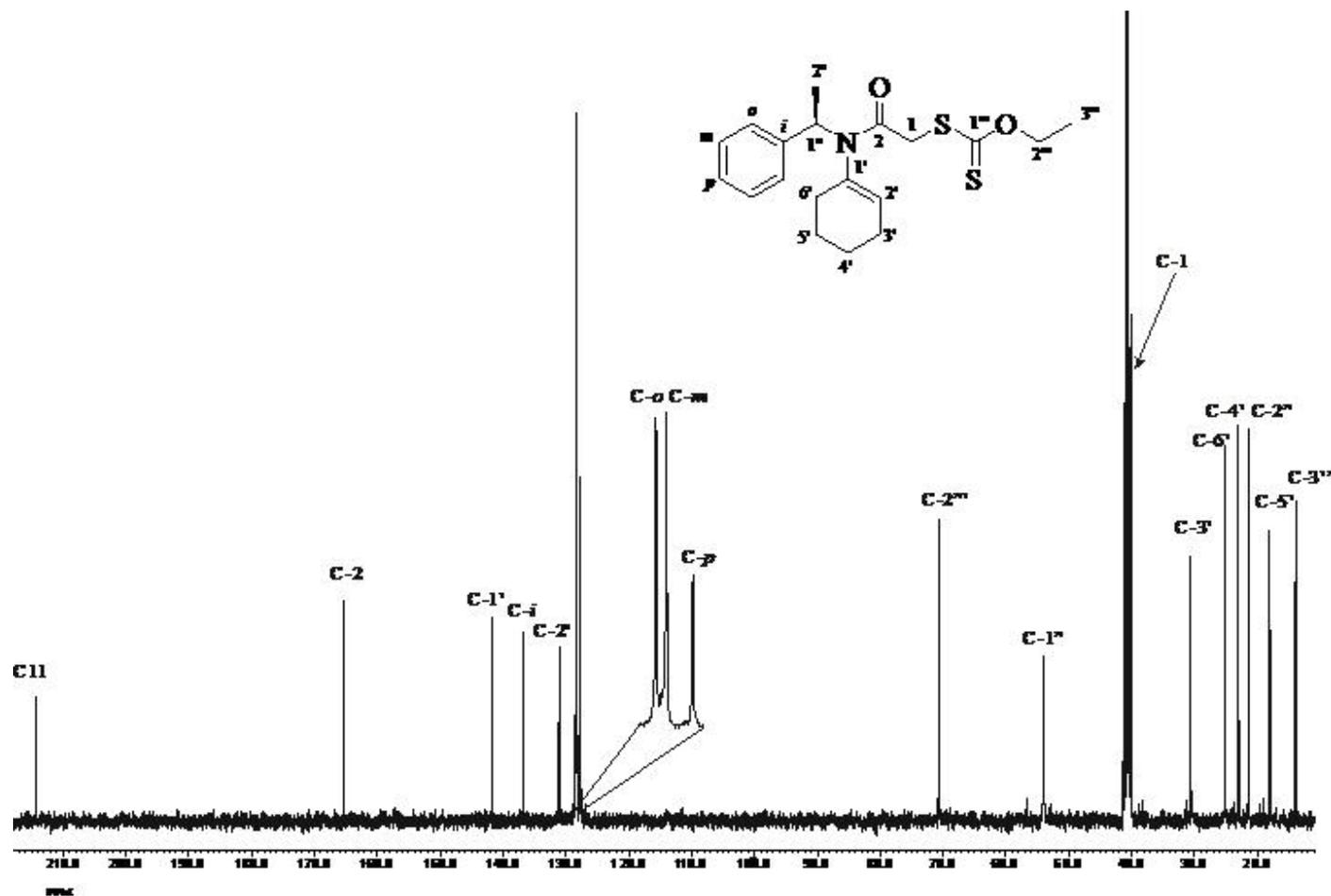
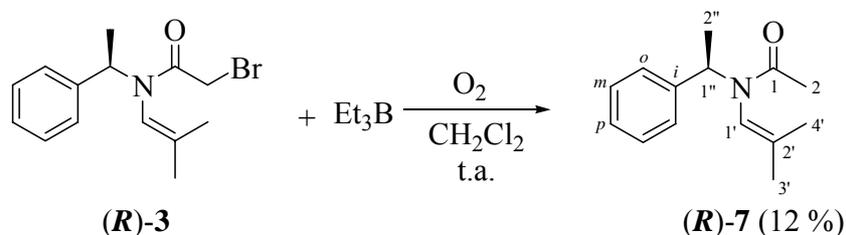


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en $\text{DMSO-}d_6$ a 120°C de (R)-6

Productos de reducción

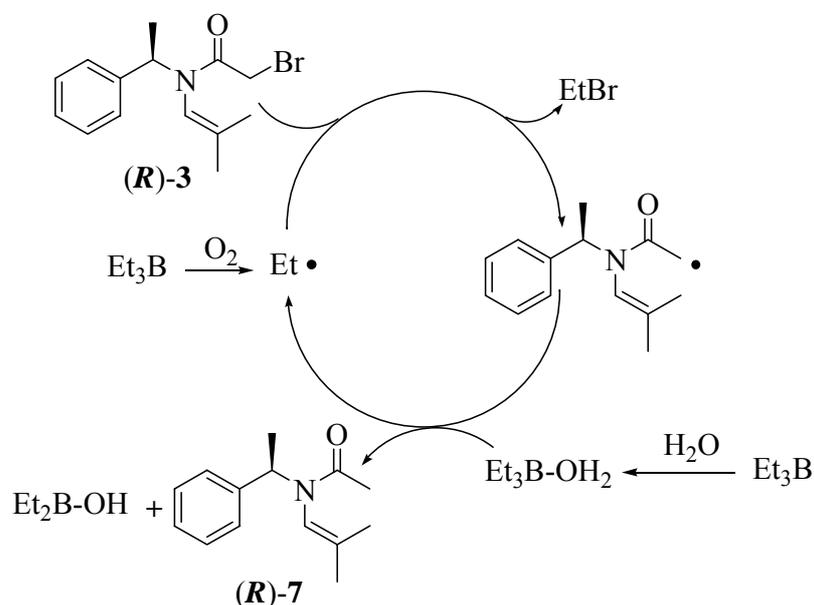
Síntesis de *N*-[1''-(*R*)-feniletil]-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida (**R**)-7.

La síntesis del compuesto *N*-[1''-(*R*)-feniletil]-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida [(**R**)-7] (Esquema 17), se hizo reaccionar a la 2-bromo-*N*-[1''-(*R*)-feniletil]-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida [(**R**)-3], con 0.05 mL Et₃B (2.13 mmol) cada 5 min, usando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente y atmósfera de oxígeno. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta la formación del compuesto (**R**)-7, 12 %.



Esquema 17

El mecanismo propuesto para la formación del compuesto de reducción (**R**)-7 se muestra en el esquema 18. Este mecanismo fue propuesto de acuerdo al modelo de Wood.¹⁸



Para identificar las señales de los protones **H-3'** y **H-4'** se llevó a cabo el experimento de irradiación (Figura 22), en donde se irradió el protón **H-1'** observándose que **H-4'** presentó correlación en posición *trans* con el **H-1'** y **H-3'** en posición *cis*, esto se pudo observar ya que la señal doble en 1.66 ppm de **H-4'** se observó como una señal simple y para la señal de **H-3'** no sufre ningún cambio.

El espectro de RMN ^1H para el compuesto **(R)-7** (Figura 23) mostró una señal múltiple que integró para cinco protones en 7.27-7.21 ppm que se asignó a los protones del anillo aromático, una señal cuádruple en 6.01 ppm con una $J = 7.2$ Hz que integró para un protón asignada a **H-1''** y que presentó además correlación con el **H-2''**, dos señales simples en 5.48 ppm y 1.94 ppm que integraron para 1 y 3 protones de **H-1'** y **H-2'** respectivamente, dos señales dobles en 1.66 ppm y 1.40 ppm con $J = 1.4$ y 7.2 Hz que integraron para tres protones cada uno asignado para **H-4'** y **H-2''** respectivamente, una señal simple en 1.35 ppm que integró para tres protones y se asignó a **H-3'**.

A partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado y el experimento HMBC (Figura 24) y con ayuda del experimento HETCOR (Figura 35, ver apéndice, pag. 86) se asignaron los carbonos cuaternarios así como los carbonos unidos a los átomos de hidrógeno en el experimento de RMN de ^{13}C (Figura 25), en 170.4 ppm se observó la señal para el **C-1** del grupo carbonilo, en 140.7 ppm para el **C-i**, en 138.4 ppm se observó la señal para el **C-2'**, en 128.2 ppm para el **C-o**, en 127.9 ppm para el **C-m**, en 127.3 ppm para el **C-p**, en 120.1 ppm se observó la señal para el **C-1'**, en 51.5 ppm se observó la señal para el **C-1''**, en 22.0 ppm se observó la señal para el **C-2**, en 21.4 ppm se observó la señal para el **C-4'**, en 17.7 ppm se observó la señal para el **C-3'**, en 16.2 ppm se observó la señal para el **C-2''**.

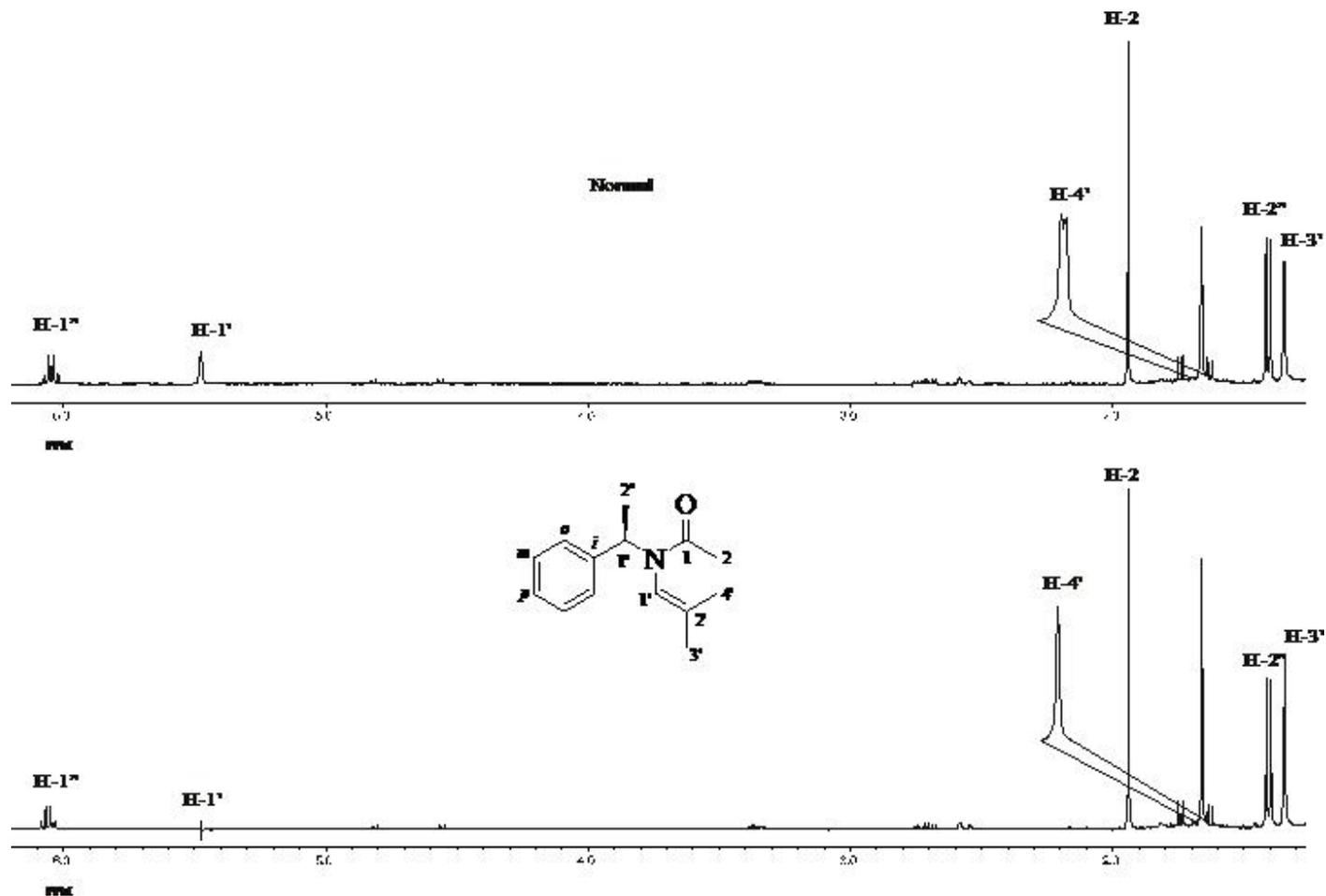


Figura 22. Experimento Irradiación de (R)-7

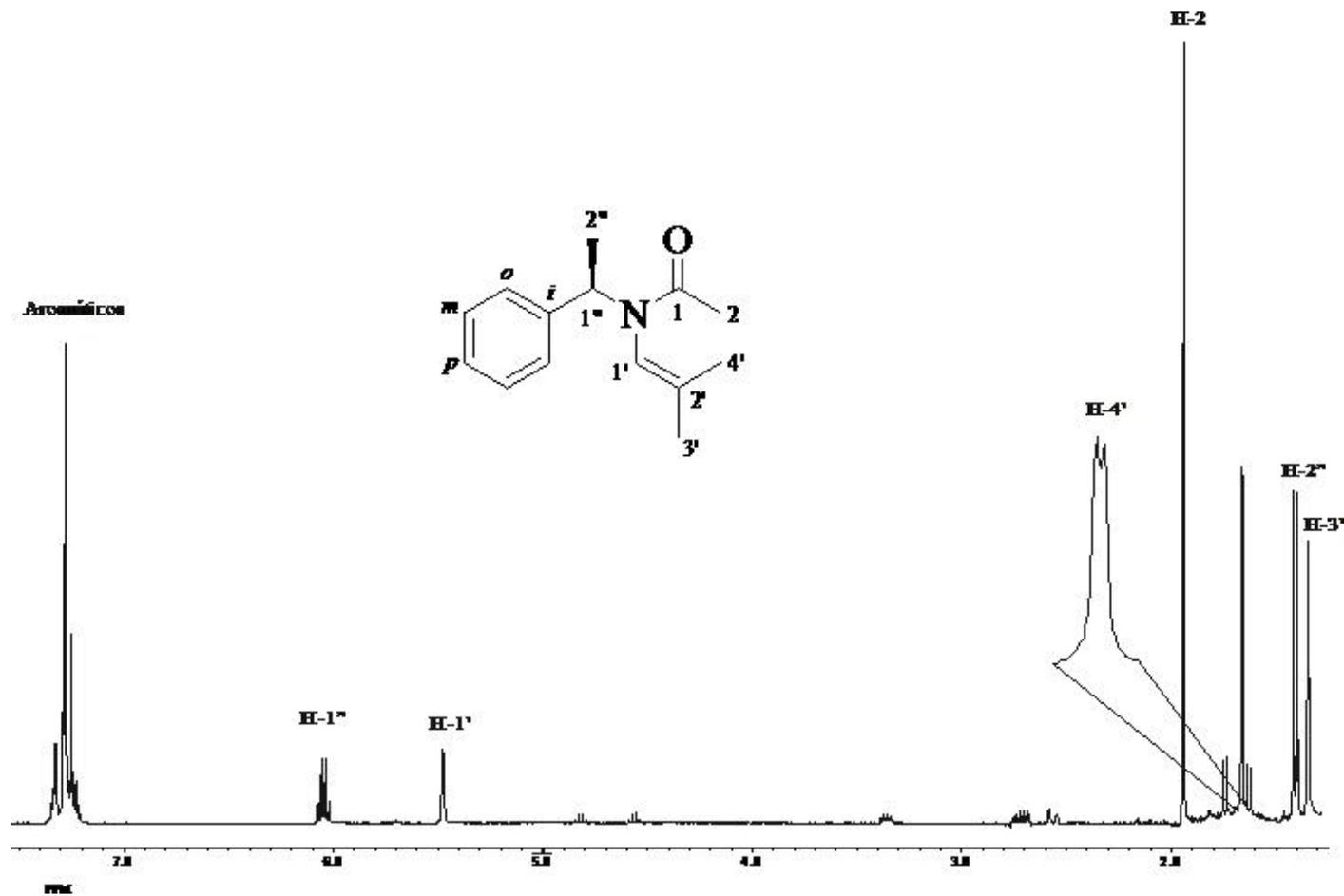


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **(R)-7**

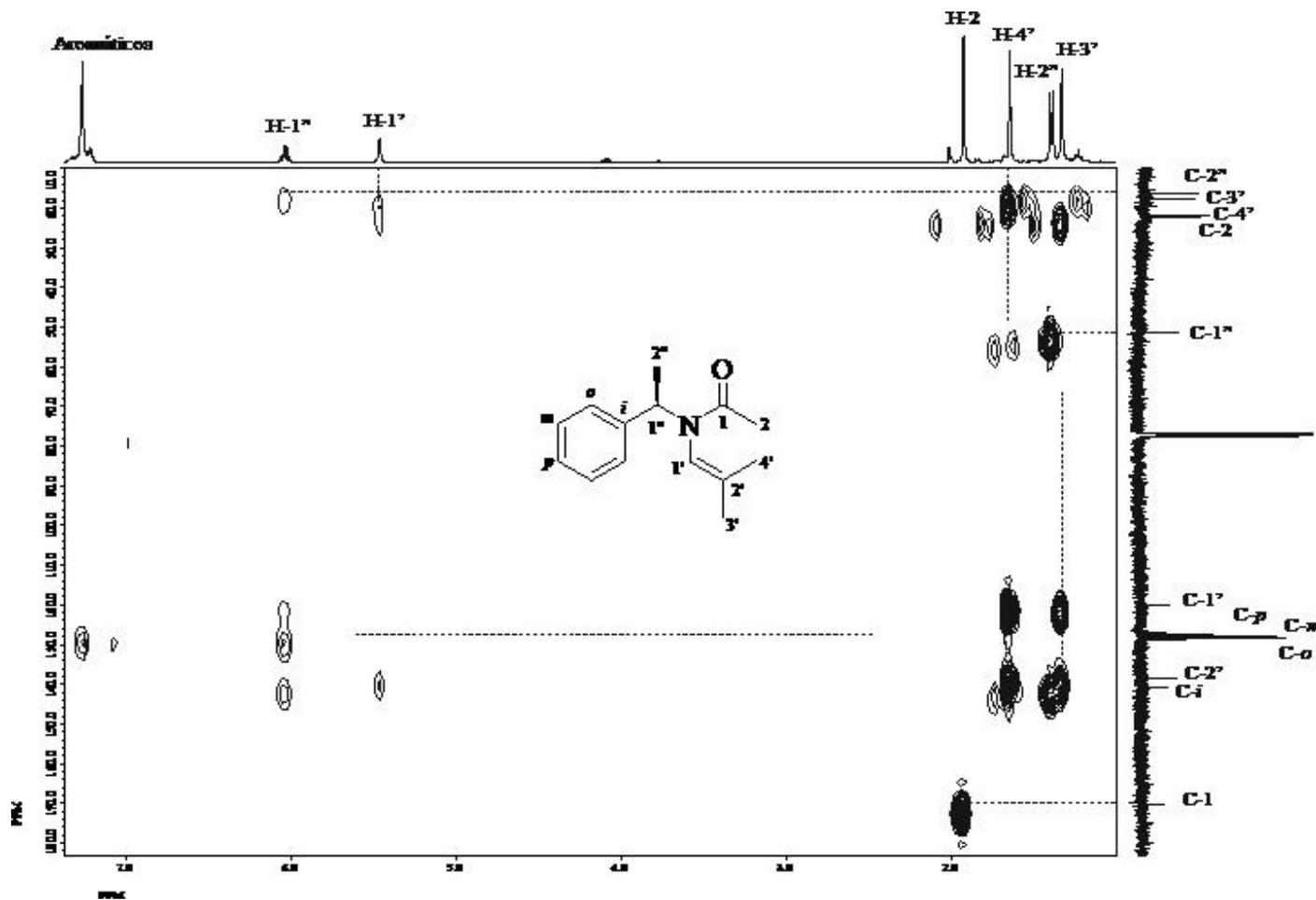


Figura 24. Experimento HMBC de (R)-7

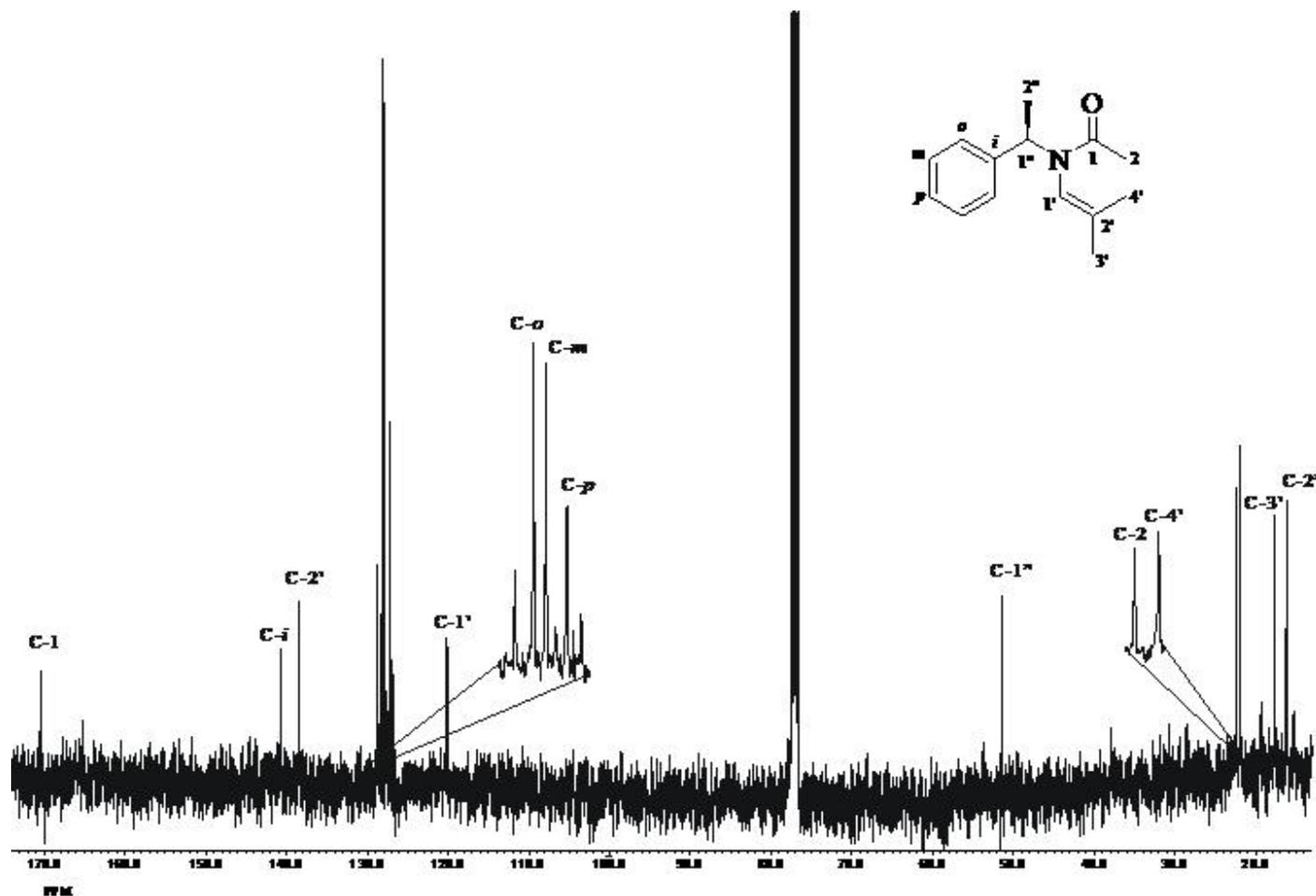
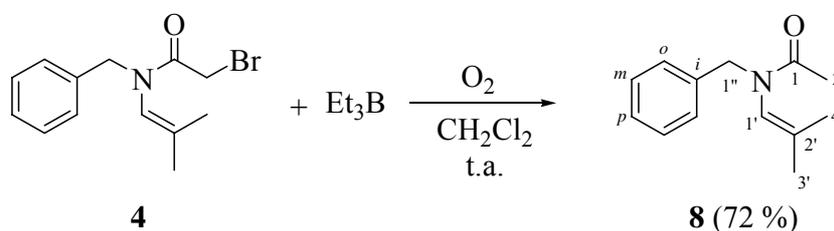


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de (R)-7

Síntesis de *N*-bencil-(2'-metilpropenil)acetamida **8**.

De acuerdo con el procedimiento anterior, se agregó la *N*-bencil-2-bromo-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida (**4**), en presencia de 0.01 mL de Et₃B (1.03 mmol) cada 10 min., hasta completar la reacción en diclorometano a temperatura ambiente a matraz abierto (Esquema 18). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina con lo que se observó la formación del compuesto **8** 72 %.



Esquema 18

El espectro de RMN ¹H para el compuesto **8** (Figura 26) mostró una señal múltiple que integró para cinco protones en 7.27-7.24 ppm que se asignó a los protones del anillo aromático, una señal múltiple que integró para un protón en 5.76 ppm se asignó para **H-1'**, dos señales simples que integraron para 2 y 3 protones en 4.57 ppm y 1.98 ppm asignadas para **H-1''** y **H-2** respectivamente, dos señales dobles que integraron para tres protones cada una en 1.66 ppm y 1.40 ppm con una *J* = 1.4 Hz y 1.1 Hz que se asignó para **H-4'** y **H-3'** respectivamente.

La asignación del espectro de RMN de ¹³C (Figura 27) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ¹H ya asignado y con ayuda del experimento HETCOR (Figura 36, ver apéndice, pag. 87).

La asignación de los carbonos cuaternarios se realizó a través de un experimento COLOC (Figura 28). La señal en 170.8 ppm se asignó al grupo carbonilo correspondiente al grupo acetilo, ya que se observó correlación con las señales en 1.98 y 4.57 que pertenece a **H-2** y **H-1''** respectivamente. También se observó que la señal en 136.4 ppm correspondiente al carbono cuaternario **C-2'** que mostró correlación a dos enlaces con la señal de **H-4'** en 1.66 ppm, muestra que la señal en 137.1 ppm se asignó al **C-i** del anillo aromático, ya que presentó correlación con la señal en 4.57 ppm asignada a **H-1''**.

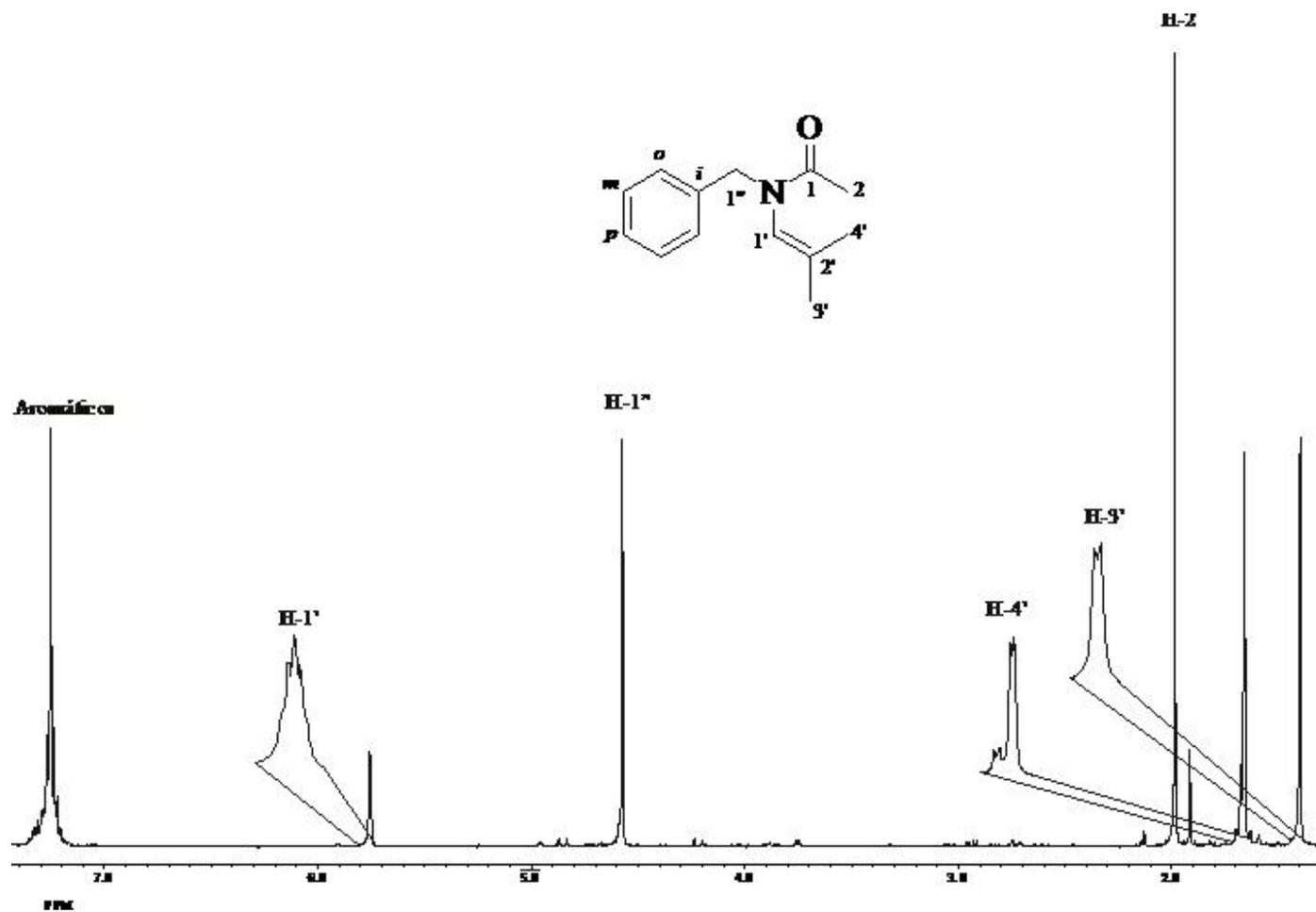


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **8**

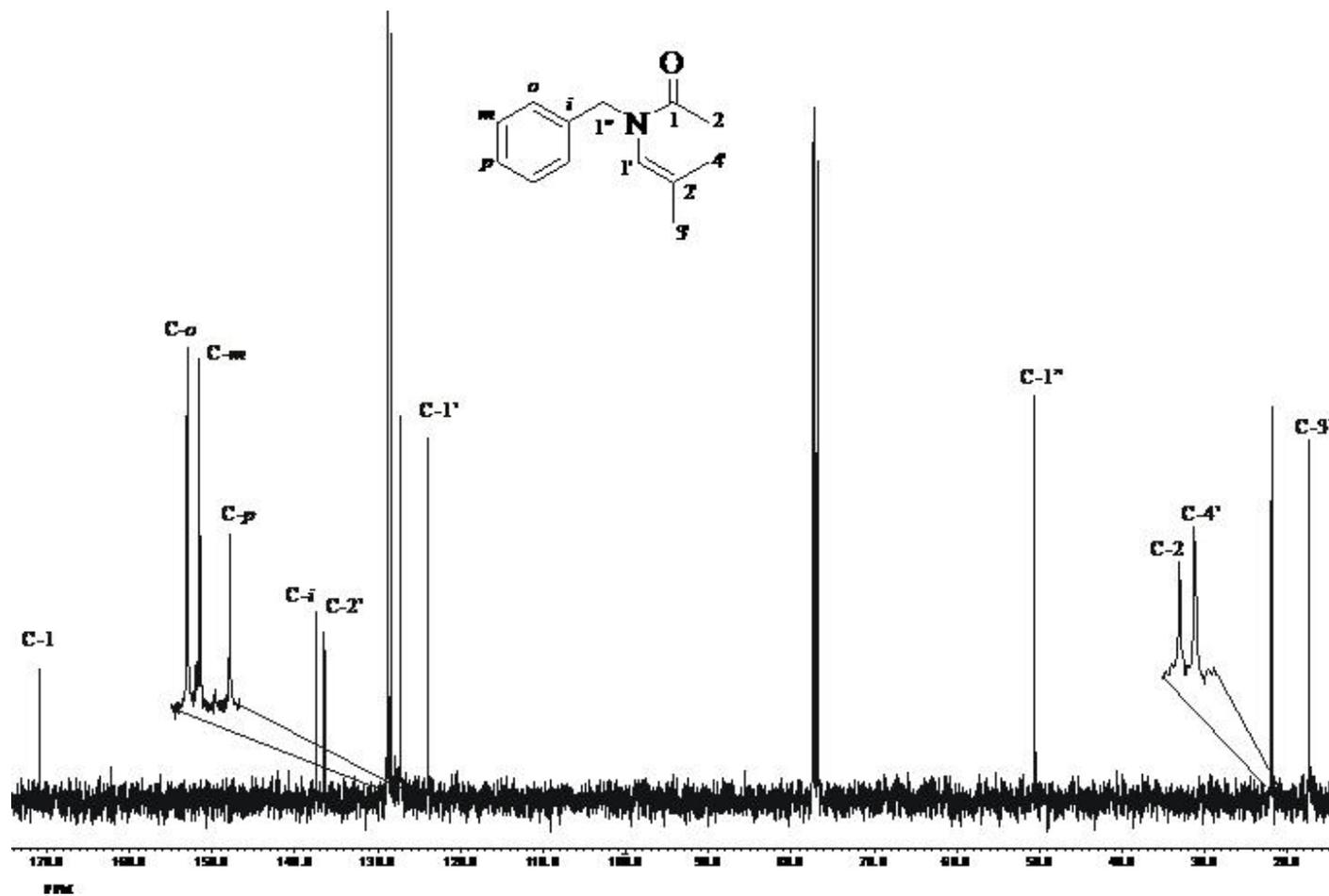


Figura 27. . Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **8**

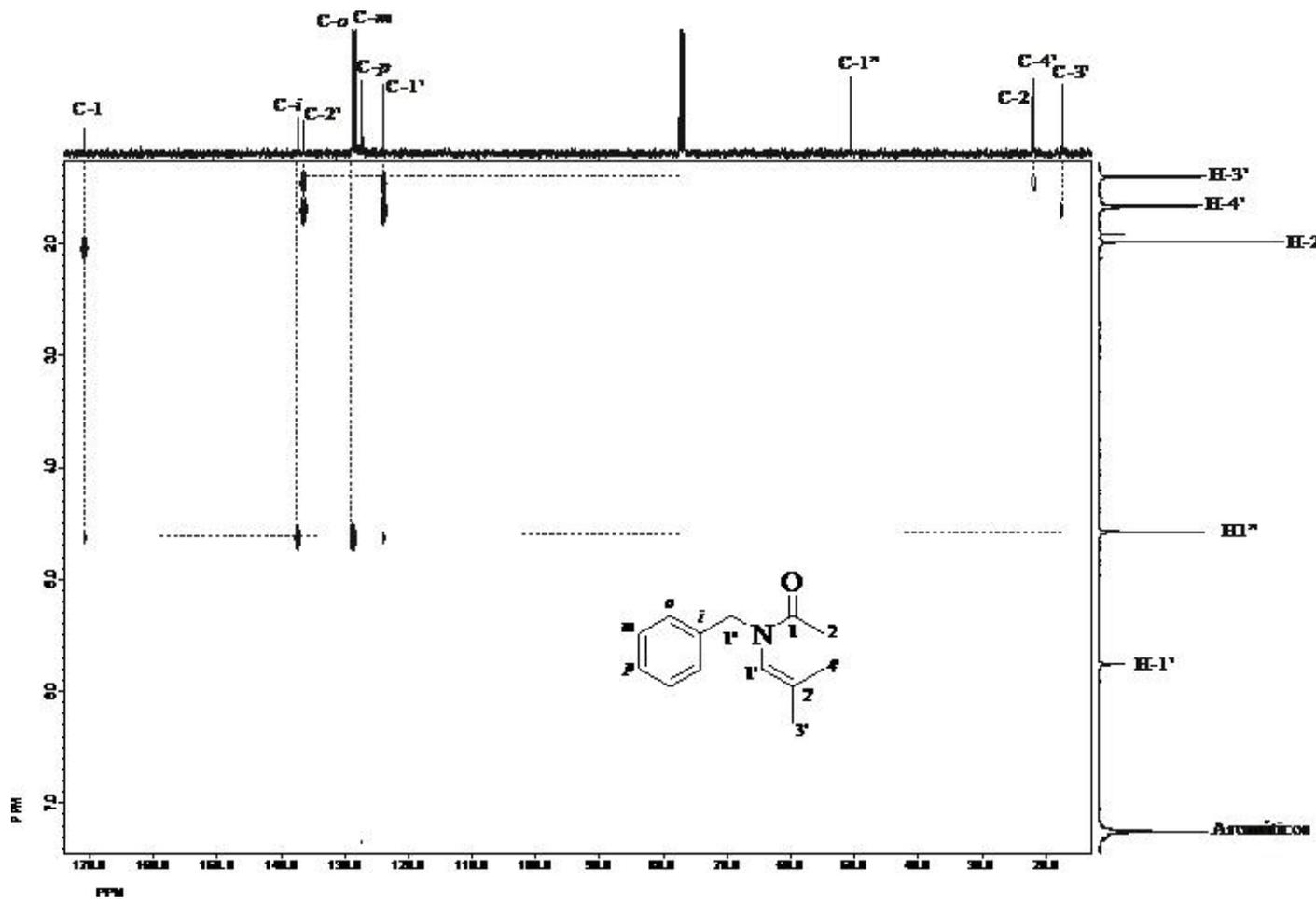
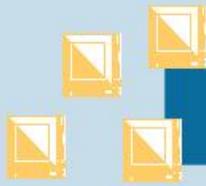
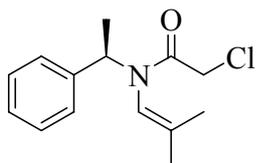


Figura 28. Experimento COLOC de 8

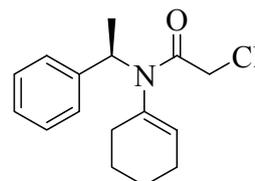


Conclusiones

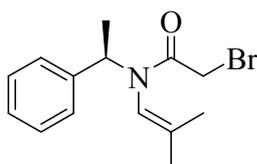
1. Se sintetizaron las enamidas (**(R)**-1-**(R)**-3 y 4 empleando una metodología, sencilla y en donde los reactivos iniciales [(**(R)**)- α -feniletilamina, bencilamina y halogenuros de ácidos en diclorometano ó tolueno como disolventes] son baratos y fáciles de adquirir, obteniéndose rendimientos de moderados a buenos.



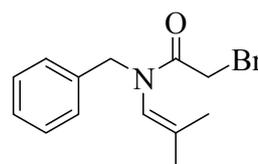
(R)-1



(R)-2

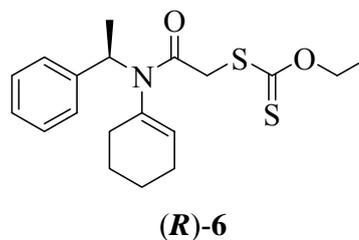
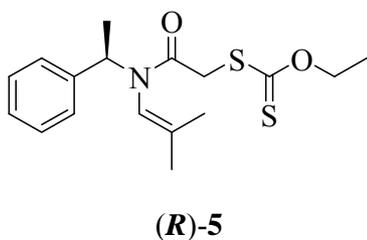


(R)-3

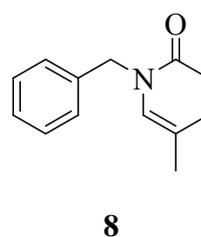
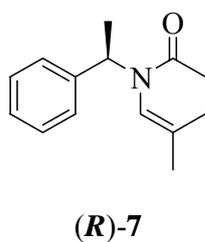


4

2. Se prepararon los xantatos **(R)-5**, **(R)-6** a partir de las acetetamidas **(R)-1**, **(R)-2** con el *O*-etiltditiocarbonato de potasio, en acetona como disolvente, obteniendo rendimientos cuantitativos.



3. Se estudió la reacción entre las enamidas **(R)-3** y **4** con Et_3B como iniciador, mediante la reacción vía radicales libres en presencia de oxígeno, a temperatura ambiente, matraz abierto y diclorometano como disolvente, obteniendo los productos de reducción con rendimientos moderados.





Parte
Experimental

Los disolventes y los reactivos fueron adquiridos comercialmente de la casa Sigma-Aldrich y algunos se purificaron antes de su uso.

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas comerciales de sílica gel 60 F₂₅₄, espesor de capa 0.2 mm, empleando como revelador una lámpara de UV. La purificación de los productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna utilizando columnas empacadas con gel de sílice Meck, tamaño de partícula 0.063-0.200 mm (70-230 ASTM).

Los espectros de RMN de ¹H, ¹³C fueron obtenidos en un espectrómetro Joel Eclipse +400. Todos los espectros se obtuvieron usando TMS como referencia interna y como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (*J*) están dadas en Hertz (Hz). Se indica la temperatura de la medición en aquellos casos en que fue necesario determinar el espectro a temperatura diferente de la temperatura ambiente.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer TF-IR System 2000, en pastillas de KBr y en película HART.

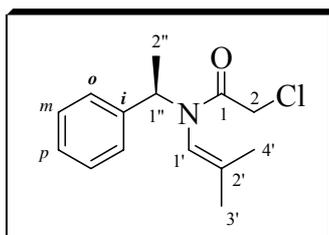
Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de masas Hewlett-Packard 5989-A, impacto eléctrico a 70 y 30 eV, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 5890 Serie II.

La actividad óptica de las sustancias se determinó en solución de cloroformo en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 341 en línea D de sodio (589 nm). Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente y la concentración de las muestras se describe en g/100 mL.

Procedimiento general para la síntesis de las enamidas (R)-1, (R)-2, (R)-3 y 4.

En un matraz de redondo de 50 mL, provisto de una trampa de Dean-Stark, condensador y barra magnética, se disolvió 1 equivalente de la amina primaria en 20 mL de diclorometano. A esta solución se le adicionó 1 equivalente del compuesto carbonílico y finalmente una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla de reacción se reflujoó por espacio de 24 horas (hasta que no hubo formación de agua), se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo, se agregaron 2 equivalentes de trietilamina (Et₃N) y enseguida se adicionó gota a gota 1 equivalente del halogenuro de ácido correspondiente. Terminada la adición se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante toda la noche. El crudo de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida en el rotavapor. Finalmente, el producto de reacción se purificó por columna cromatográfica.

Síntesis de 2-cloro-*N*-[1''-(*R*)-feniletil]-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida (R)-1.



Siguiendo el procedimiento general para la formación de enamidas, con 1 mL (7.85 mmol, 1 equivalente) de (*R*)- α -feniletilamina, 0.71 mL de (7.86 mmol, 1 equivalente) de isobutiraldehído, 2.18 mL (7.81 mmol, 2 equivalentes) de trietilamina y 0.59 mL (7.73 mmol, 1 equivalente) de cloruro de cloroacetilo.

El crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla de Hexano:AcOEt (90:10) para obtener 0.57 g (41 % de rendimiento) de **(R)-1** como un líquido viscoso amarillo.

$[\alpha]_D^{28^\circ} = +46.68$ (c = 0.92, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400M Hz) δ: 7.35-7.25 (m, 5H, **H-aromáticos**), 6.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H-1''**), 5.52 (s, 1H, **H-1'**), 3.98 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, **H-2**), 3.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, **H-2**), 1.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H-4'**), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H-2''**), 1.34 (s, 3H, **H-3'**).

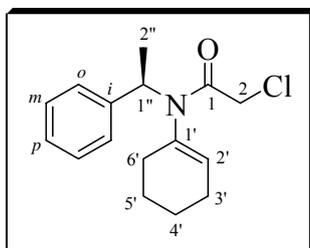
RMN ¹³C (CDCl₃, 100M Hz) δ: 166.1 (**C-1**), 140.4 (**C-2'**), 139.8 (**C-i**), 128.3 (**C-o**), 127.9 (**C-m**), 127.7 (**C-p**), 118.6 (**C-1'**), 53.0 (**C-1''**), 42.8 (**C-2**), 22.1 (**C-4'**), 17.7 (**C-3'**), 16.0 (**C-2''**).

IR (ν, cm⁻¹ CsI): 1762 (**C=O**); 1657 (**OCNCHCH₂**); 700 (**C-Cl**); 3031 (**-C=CH-**); 2937 (**-CH₂₋**); 2978 (**-CH₃**).

E. M. m/z: 251 (%) [M⁺].

A. E.: C₁₄H₁₈NOCl; Calculado % C = 66.79, % H = 7.21, % N = 5.56. Experimental. % C = 67.01, % H = 7.18, % N = 4.71.

Síntesis de *N*-ciclohexil-2-cloro-*N*-[1''-(*R*)-feniletil]acetamida (*R*)-2.



Siguiendo el procedimiento general para la formación de enamidas, con 2 mL (15.71 mmol, 1 equivalente) de (*R*)- α -feniletilamina, 1.63 mL de (17.95 mmol, 1 equivalente) de ciclohexanona, 2.63 mL (18.65 mmol, 1.2 equivalentes) de trietilamina y 1.19 mL (15.59 mmol, 1 equivalente) de cloruro de cloroacetilo.

El crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla de Hexano:AcOEt (95:05) para obtener 0.78 g (25 % de rendimiento) de (*R*)-2 como un líquido viscoso amarillo.

$$[\alpha]_D^{28^\circ\text{C}} = +19.96 \text{ (c = 0.46, CHCl}_3\text{)}.$$

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) (120 °C) δ : 7.35-7.29 (m, 5H, **H-aromáticos**), 5.59-5.54 (m, 2H, **H-1''**, **H-2'**), 4.18 (s, 2H, **H-2**), 2.04 (m, 2H, **H-6'**), 1.90 (m, 2H, **H-3'**), 1.70 (m, 2H, **H-4'**), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, **H-2''**), 1.48 (m, 2H, **H-5'**).

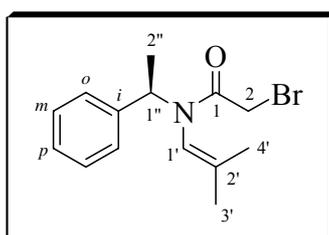
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, 120°C) δ : 165.3 (**C-1**), 141.6 (**C-1'**), 131.1 (**C-2'**), 128.9 (**C-i**), 128.5 (**C-o**), 128.2 (**C-m**), 127.7 (**C-p**), 54.1 (**C-1''**), 43.0 (**C-2**), 30.5 (**C-3'**), 25.1 (**C-6'**), 23.0 (**C-2''**), 21.3 (**C-5'**), 18.0 (**C-4'**).

IR (ν , cm^{-1} CsI): 1758 (**C=O**); 1653 (**OCNCHCH}_2\text{)**; 699 (**C-Cl**); 3030 (**-C=CH-**); 2934 (**-CH}_2\text{-)**; 2857 (**-CH}_3\text{)**.

E. M. m/z: 277 (%) [M^{+o}] a 30 eV.

A. E: $C_{16}H_{20}NOCl$; Calculado % C = 69.18, % H = 7.26, % N = 5.04. Experimental. % C = 69.46, % H = 7.43, % N = 2.09.

Síntesis de 2-bromo-*N*-[1''-(*R*)-feniletil]-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida (**R**)-3.



Siguiendo el procedimiento general para la formación de enamidas, con 1 mL (7.85 mmol, 1 equivalente) de (*R*)- α -feniletilamina, 0.71 mL de (7.85 mmol, 1 equivalente) de isobutiraldehído, 2.18 mL (7.84 mmol, 2 equivalentes) de trietilamina y 0.68 mL (7.84 mmol, 1 equivalente) de bromuro de bromoacetilo.

El crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla de Hexano:AcOEt (95:05) para obtener 0.71 g (32 % de rendimiento) de (**R**)-3 como un líquido viscoso incoloro.

$$[\alpha]_D^{28^\circ C} = + 58.34 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}.$$

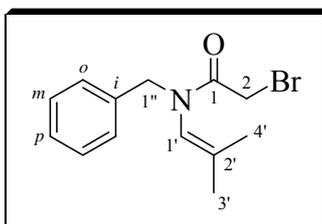
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.30-7.24 (m, 5H, **H**-aromáticos), 5.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, **H**-1''), 5.52 (s, 1H, **H**-1'), 3.79 (s, 2H, **H**-2), 1.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, **H**-4'), 1.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, **H**-2''), 1.36 (s, 3H, **H**-3').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.5 (**C-1**), 139.9 (**C-2'**, **C-i**), 128.4 (**C-o**), 127.9 (**C-m**), 127.7 (**C-p**), 119.2 (**C-1'**), 52.8 (**C-1''**), 28.5 (**C-2**), 22.1 (**C-4'**), 17.8 (**C-3'**), 16.0 (**C-2''**).

IR (ν , cm^{-1} CsI): 1652 (**OCNCHCH₂**); 547 (**C-Br**); 3031 (**-C=CH-**); 2937 (**-CH₂-**); 2876 (**-CH₃**).

E. M. m/z : 216 (%) [$\text{M}^+ - \text{Br}$].

Síntesis de *N*-bencil-2-bromo-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida **4**.



Seguendo el procedimiento general para la formación de enamidas, con 3 mL (27.46 mmol, 1 equivalente) de bencilamina, 2.49 mL de (27.46 mmol, 1 equivalente) de isobutiraldehído, 7.67 mL (27.49 mmol, 2 equivalentes) de trietilamina y 2.40 mL (27.50 mmol, 1 equivalente) de bromuro de bromoacetilo.

El crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla de Hexano:AcOEt (99:01) para obtener 1.17 g (17 % de rendimiento) de **4** como un líquido viscoso incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.28-7.24 (m, 5H, **H-aromáticos**), 5.82 (m, 1H, **H-1'**), 4.59 (s, 2H, **H-1''**), 3.82 (s, 2H, **H-2**), 1.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, **H-4'**), 1.45 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, **H-3'**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.9 (**C-1**), 138.3 (**C-2'**), 136.6 (**C-i**), 128.8 (**C-o**), 128.5 (**C-m**), 127.6 (**C-p**), 122.7 (**C-1'**), 51.4 (**C-1''**), 27.7 (**C-2**), 21.9 (**C-4'**), 17.6 (**C-3'**).

IR (ν , cm^{-1} CsI): 1657 (OCNCHCH₂); 609 (C-Br); 3030 (-C=CH-); 2936 (-CH₂-); 2816 (-CH₃).

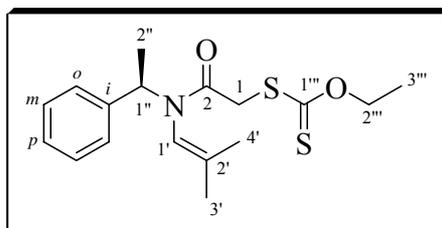
E. M. m/z: 202 (%) [M⁺-Br].

A. E.; C₁₃H₁₆ONBr; Calculado % C = 55.33, % H = 5.72, % N = 4.96. Experimental. % C = 55.55, % H = 5.92, % N = 5.07.

Procedimiento general para preparar los xantatos (R)-5 y (R)-6.

En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra magnética, baño de hielo (0°C), atmósfera de nitrógeno y 20 mL de acetona como disolvente, se agregó un equivalente de la enamida quiral correspondiente, después se adicionaron 2 equivalentes del *O*-etilдитiоcarbonato de potasio. La mezcla de reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta la formación del compuesto deseado. El crudo de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, la fase acuosa se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor. Finalmente el compuesto se purificó mediante columna cromatográfica de sílica gel.

Síntesis de *O*-etil-*S*-2-[(2'-metilprop-1'-enil)(1''-(*R*)-feniletil)amino]-2-oxoetilditiocarbonato (*R*)-5.



Siguiendo el procedimiento general para la formación de los xantatos, con 0.06 g (0.25 mmol, 1 equivalente) de la enamida quiral (**R**)-1, 0.08 g (0.51 mmol, 2 equivalentes) de *O*-etilditiocarbonato de potasio, la reacción se llevó a cabo en un tiempo de 3.5 h. El crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla Hexano:AcOEt (80:20) para obtener 0.06 g (94 % de rendimiento) de (**R**)-5 como un líquido viscoso amarillo.

$[\alpha]_D^{28} = +116.11$ (c = 0.27, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.29-7.23 (m, 5H, **H**-aromáticos), 6.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H**-1''), 5.57 (s, 1H, **H**-1'), 4.60 (qd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 0.7 Hz, 2H, **H**-2'''), 3.92 (s, 2H, **H**-1), 1.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H**-4'), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**-2''), 1.39 (s, 3H, **H**-3'), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, **H**-3''').

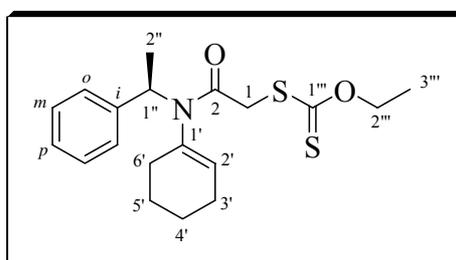
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 214.2 (**C**-1'''), 166.4 (**C**-2), 140.1 (**C**-2', **C**-i), 128.3 (**C**-o), 128.0 (**C**-m), 127.5 (**C**-p), 119.1 (**C**-1'), 70.4 (**C**-2'''), 52.8 (**C**-1''), 40.3 (**C**-1), 22.1 (**C**-4'), 18.0 (**C**-3'), 16.2 (**C**-2''), 13.9 (**C**-3''').

IR (ν, cm⁻¹ CsI): 1763 (**C=O**); 1649 (**OCNCHCH**₂); 1113 (**C=S**); 3030 (**-C=CH-**); 2936 (**-CH₂-**).

E. M. m/z: 216 (%) [$M^+ - C_3H_5OS_2$] a 30 eV.

A. E.; $C_{17}H_{23}NO_2S_2$; Calculado % C = 60.50, % H = 6.87, % N = 4.15. Experimental % C = 60.34, % H = 6.82, % N = 3.88.

Síntesis de S-2-[ciclohexenil(1''-(R)-feniletil)amino]-2-oxoetil-O-etilditiocarbonato (R)-6.



De acuerdo al procedimiento general para la formación de los xantatos, se agregó 0.32 g (1.16 mmol, 1 equivalente) de la enamida quiral (**R**)-**2**, 0.37 g (2.32 mmol, 2 equivalentes) de O-etilditiocarbonato de potasio, la reacción se llevó a cabo por 4 h. El crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla Hexano:AcOEt (90:10) para obtener 0.20 g (63 % de rendimiento) de (**R**)-**6** como un líquido viscoso amarillo.

$[\alpha]_D^{28} = + 15.02$ (c = 1.00, $CHCl_3$).

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, 120°C) δ : 7.35-7.29 (m, 5H, **H**-aromáticos), 5.60-5.57 (m, 2H, **H**-1'', **H**-2'), 4.66 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, **H**-2'''), 4.12 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 21.6$ Hz, 2H, **H**-1), 2.09 (m, 2H, **H**-6'), 1.99 (m, 2H, **H**-3'), 1.58 (m, 2H, **H**-4'), 1.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, **H**-2''), 1.49 (m, 2H, **H**-5'), 1.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, **H**-3''').

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, 120°C) δ : 214.3 (**C-1'''**), 165.4 (**C-2**), 141.8 (**C-1'**), 136.8 (**C-i**), 131.1 (**C-2'**), 128.4 (**C-o**), 128.2 (**C-m**), 127.6 (**C-p**), 70.7 (**C-2'''**), 54.0 (**C-1''**), 40.1 (**C-1**), 30.6 (**C-3'**), 25.1 (**C-6'**), 23.0 (**C-4'**), 21.4 (**C-2''**), 18.0 (**C-5'**), 13.9 (**C-3'''**).

IR (ν , cm^{-1} CsI): 1739 (**C=O**); 1647 (**OCNCHCH₂**); 1113 (**C=S**); 3052 (**C=CH-**); 2929 (**-CH₂₋**), 2856 (**-CH₃**).

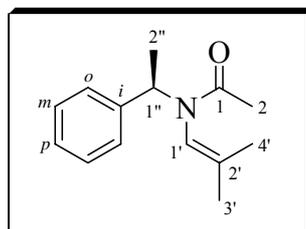
E. M. m / z: 242 (%) [M^+ - $\text{C}_3\text{H}_5\text{OS}_2$] a 30 eV.

A. E.; $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$; Calculado % C = 62.77, % H = 6.93, % N = 3.85. Experimental. % C = 63.33, % H = 7.07, % N = 3.63.

Procedimiento general para la preparación de los compuestos (*R*)-7 y 8.

En un matraz balón de 10 mL se colocó 2 mL de diclorometano como disolvente y una barra magnética, bajo atmósfera de oxígeno, se agregó 1 equivalente de las enamidas, correspondientes [(*R*)-**3** y **4**] y enseguida se adicionaron cantidades catalíticas de Et_3B (0.05 mL) cada 5 ó 10 min. hasta completar la reacción. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina con lo que se observó la formación del compuesto final. El producto se purificó mediante columna cromatográfica de sílica gel, usando como eluyente mezcla de Hexano:AcOEt. Los productos se obtuvieron como líquidos viscosos de color amarillo.

Síntesis de *N*-[1''-(*R*)-feniletil]-*N*-(2'-metilpropenil)acetamida (*R*)-7.



De acuerdo al procedimiento general, se agregó 0.60 g (2.03 mmol, 1 equivalente) de (**R**)-3, en seguida se adicionaron 4.35 mL (4.35 mmol, 2.14 equivalentes) de Et₃B. El compuesto (**R**)-7 se purificó usando una mezcla Hexano y gotas de AcOEt. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina con lo que se observó la formación del compuesto (**R**)-7 en un tiempo de 20 h, obteniendo un líquido aceitoso de color amarillo con un rendimiento de 12 % (0.07 g).

$[\alpha]_D^{28} = + 34.29$ (c = 0.21, CHCl₃).

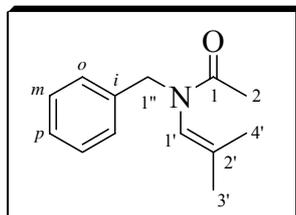
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.27-7.21 (m, 5H, **H**-aromáticos), 6.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H**-1''), 5.48 (s, 1H, **H**-1'), 1.94 (s, 3H, **H**-2), 1.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, **H**-4'), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**-2''), 1.35 (3H, s, **H**-3').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 170.4 (**C**-1), 140.7 (**C**-i), 138.3 (**C**-2'), 128.2 (**C**-o), 127.9 (**C**-m), 127.3 (**C**-p), 120.1 (**C**-1'), 51.5 (**C**-5''), 22.0 (**C**-2), 21.4 (**C**-4'), 17.7 (**C**-3'), 16.2 (**C**-2'').

IR (ν, cm⁻¹ CsI): 1752 (**C=O**); 1650 (OCN**CHCH**₂); 3031 (**-C=CH-**); 2934 (**-CH₂-**); 2975 (**-CH₃**).

E. M. m/z: 217 (%) [M⁺].

Síntesis de *N*-bencil-(2'-metilpropenil)acetamida **8.**



De acuerdo al procedimiento general, se agregó 1.09 g (3.86 mmol, 1 equivalente) de **4**, en seguida se adicionaron 8.15 mL (8.15 mmol, 2.11 equivalentes) de Et₃B. El compuesto **8** se purificó usando una mezcla Hexano y gotas de AcOEt. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina con lo que se observó la formación del compuesto **8** en un tiempo de 11 h, obteniendo un líquido aceitoso de color amarillo con un rendimiento de 72 % (0.43 g).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.27-7.24 (m, 5H, **H-aromáticos**), 5.76 (m, 1H, **H-1'**), 4.57 (s, 2H, **H-1''**), 1.98 (s, 3H, **H-2**), 1.66 (d, *J*=1.4 Hz, 3H, **H-4'**), 1.40 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, **H-3'**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 170.8 (**C-1**), 137.4 (**C-i**), 136.4 (**C-2'**), 128.8 (**C-o**), 128.4 (**C-m**), 128.3 (**C-p**), 123.9 (**C-1'**), 50.6 (**C-1''**), 22.1 (**C-2**), 21.8 (**C-4'**), 17.4 (**C-3'**).

IR (ν, cm⁻¹ CsI): 1755 (**C=O**); 1653 (OCNCHCH₂); 3030 (-C=CH-); 2917 (-CH₂-); 2972 (-CH₃).

E. M. m/z: 203 (%) [M⁺].



Bibliografía

1. Villa M. V. J., Targett S. M., Barnes J. C., Whittingham W. G., Marquez R., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1631.
2. Jiang L., Job G. E., Klapars A., Buchwald S. L., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3667.
3. Dehli J. R., Legros J., Bolm C., *Chem. Commun.*, **2005**, 973.
4. Yang D., Yan Y., Law K., Zhu N., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10465.
5. Goodall K., Parsons A. F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1994**, 3257.
6. Ikeda M., Hamada M., Yamashita T., Ikegami F., Sato T., Ishibashi H., *Synlett*, **1998**, 1246.
7. (a) Vidal J. P., Escale R., Girard J. P., Rossi J. C., Chantraine J. M., Amuelas A., *J. Org. Chem*, **1992**, 57, 5857. (b) Sugie Y., Dekker K. A., Ichiba T., Ishiguro M., Shiomi Y., Sugiura A., Brennan L., Duignan J., Huang L. H., Sutcliffe J., Kojima Y., *J. Antibiot.* **2001**, 54, 1060. (c) Kunze B., Jansen R., Hoefle G., Reichenbach H., *J. Antibiot.* **1994**, 47, 881.
8. Wallace D. J., Klauber D. J., Chen C., Volante R. P., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4749.
9. Carey F., A., University of Virginia *Organic Chemistry*, Fourth Ed., Mc Graw Hill, **2000**, 677.
10. Guerrero M. A., Almanza R. C., Miranda L. D., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4953.
11. Overman L. E., Shim J., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5005.
12. Ishizaki M., Hoshino O., Iitaka Y., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7079.

13. El Bialy S. A. A., Ohtani S., Sato, T., Ikeda M., *Heterocycles*, **2001**, *54*, 1021.
14. Ikeda M., Ohtani S., Sato T., Ishibashi H., *Synthesis*, **1998**, 1803.
15. Miranda L. D., Zard S. Z., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1135.
16. Ikeda M., Ohtani S., Okada M., Minakuchi E., Sato T., Ishibashi H., *Heterocycles*, **1998**, *47*, 181.
17. Tamura O., Matsukida H., Toyao A., Takeda Y., Ishibashi H., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5537.
18. Spiegel D. A., Wiberg K. B., Schacherer L. N., Medeiros M. R., Wood J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12513.



Apéndice

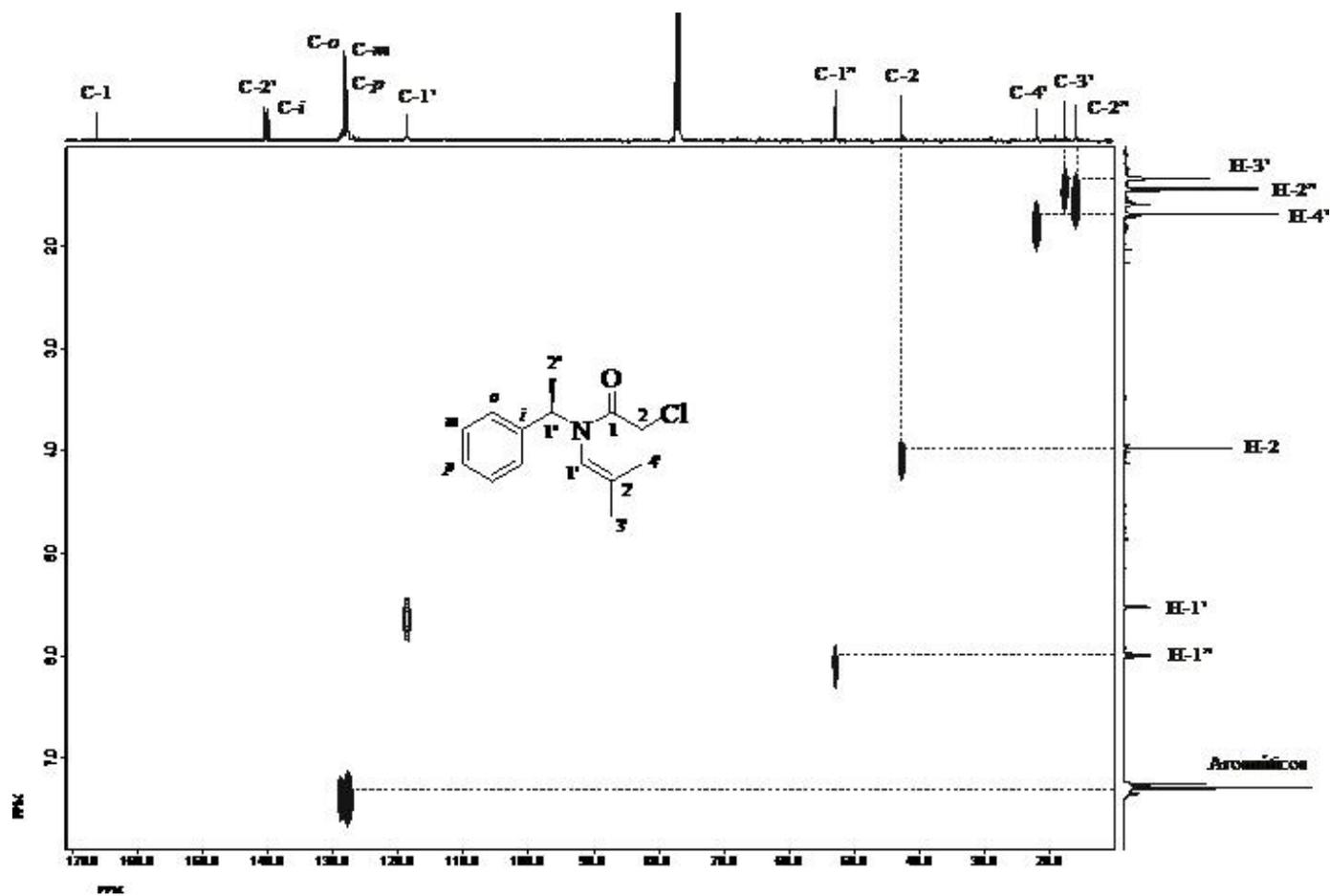


Figura 29. Experimento HETCOR de (R)-1

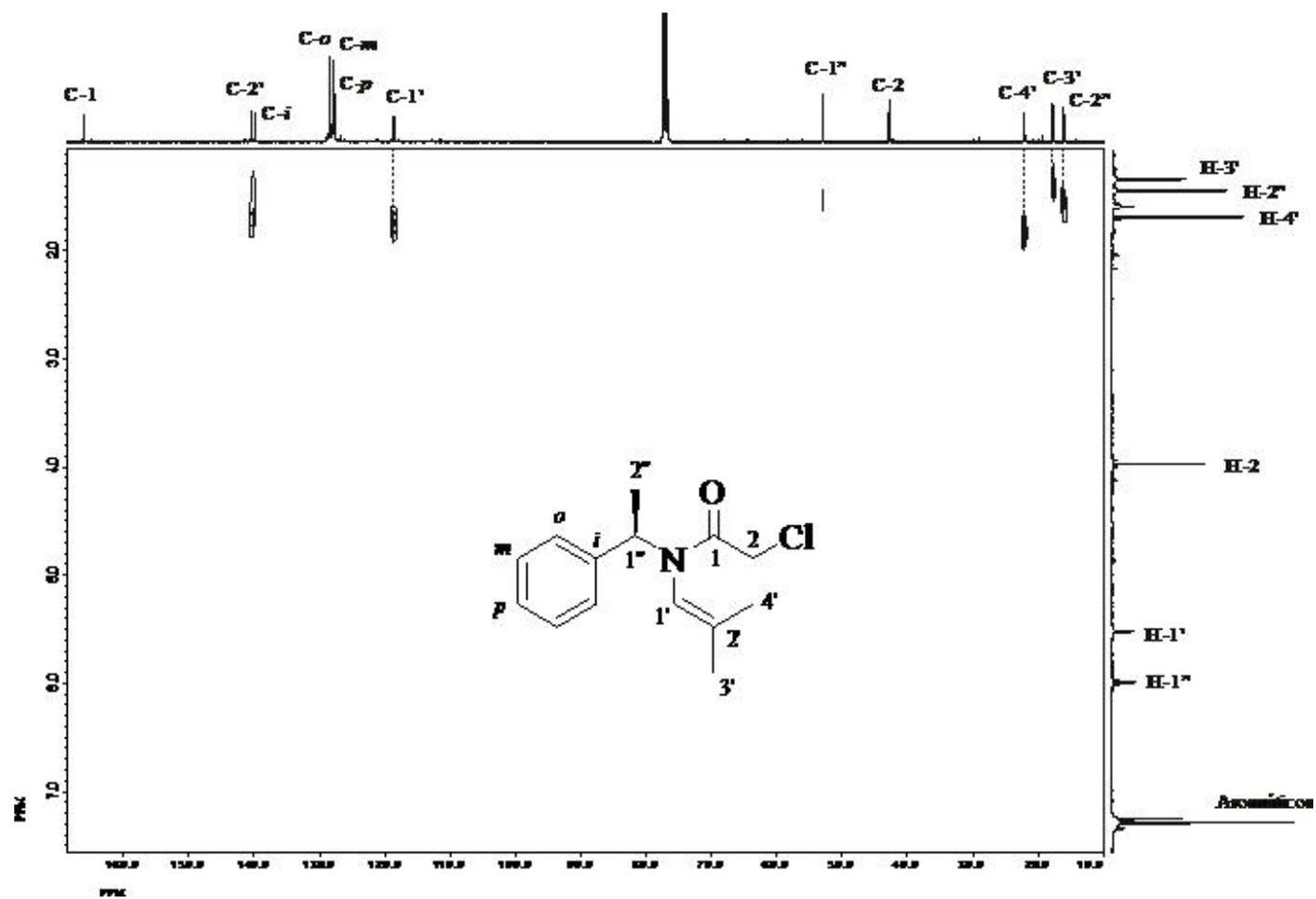


Figura 30. Experimento COLOC de (R)-1

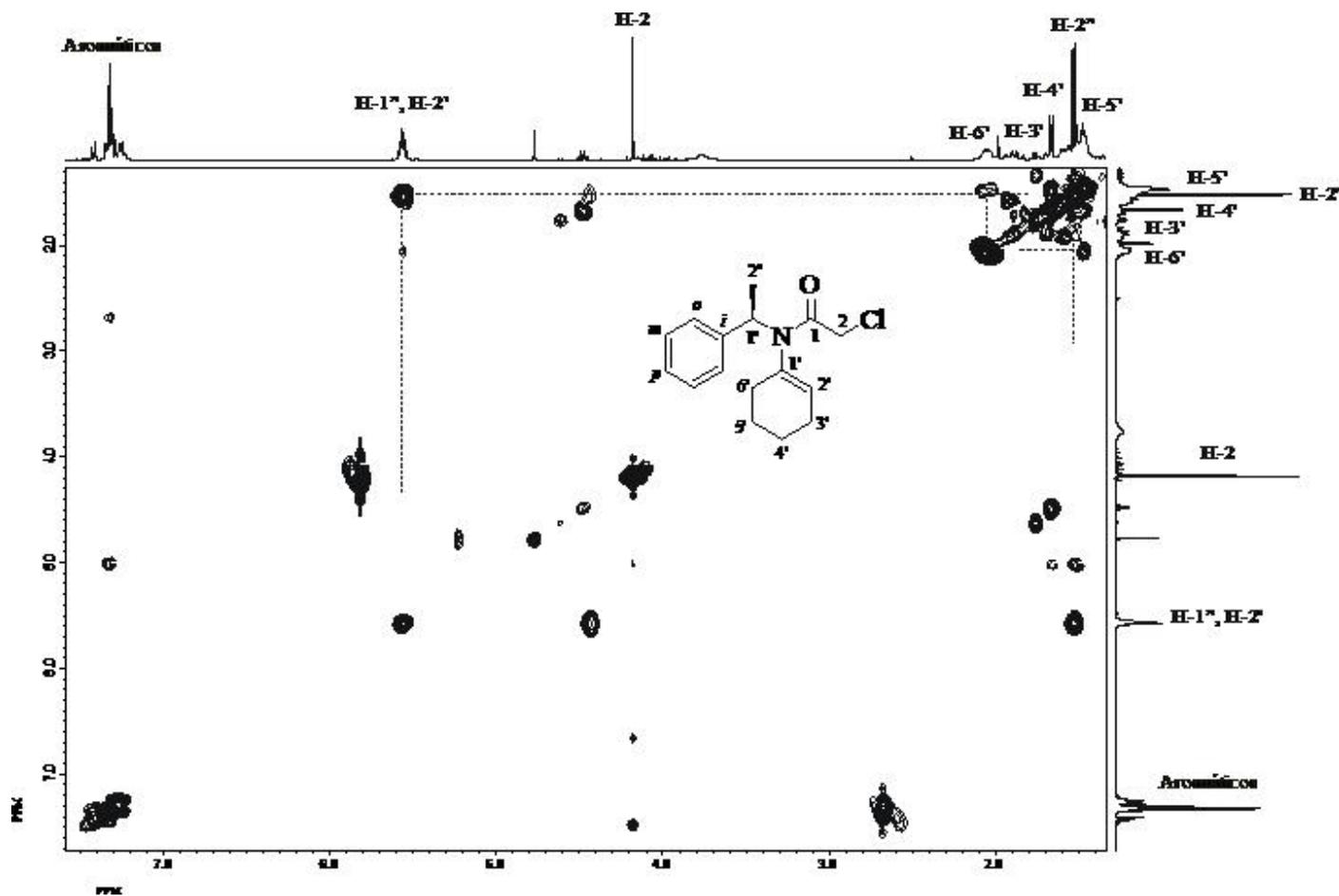


Figura 31. Experimento COSY de (R)-2

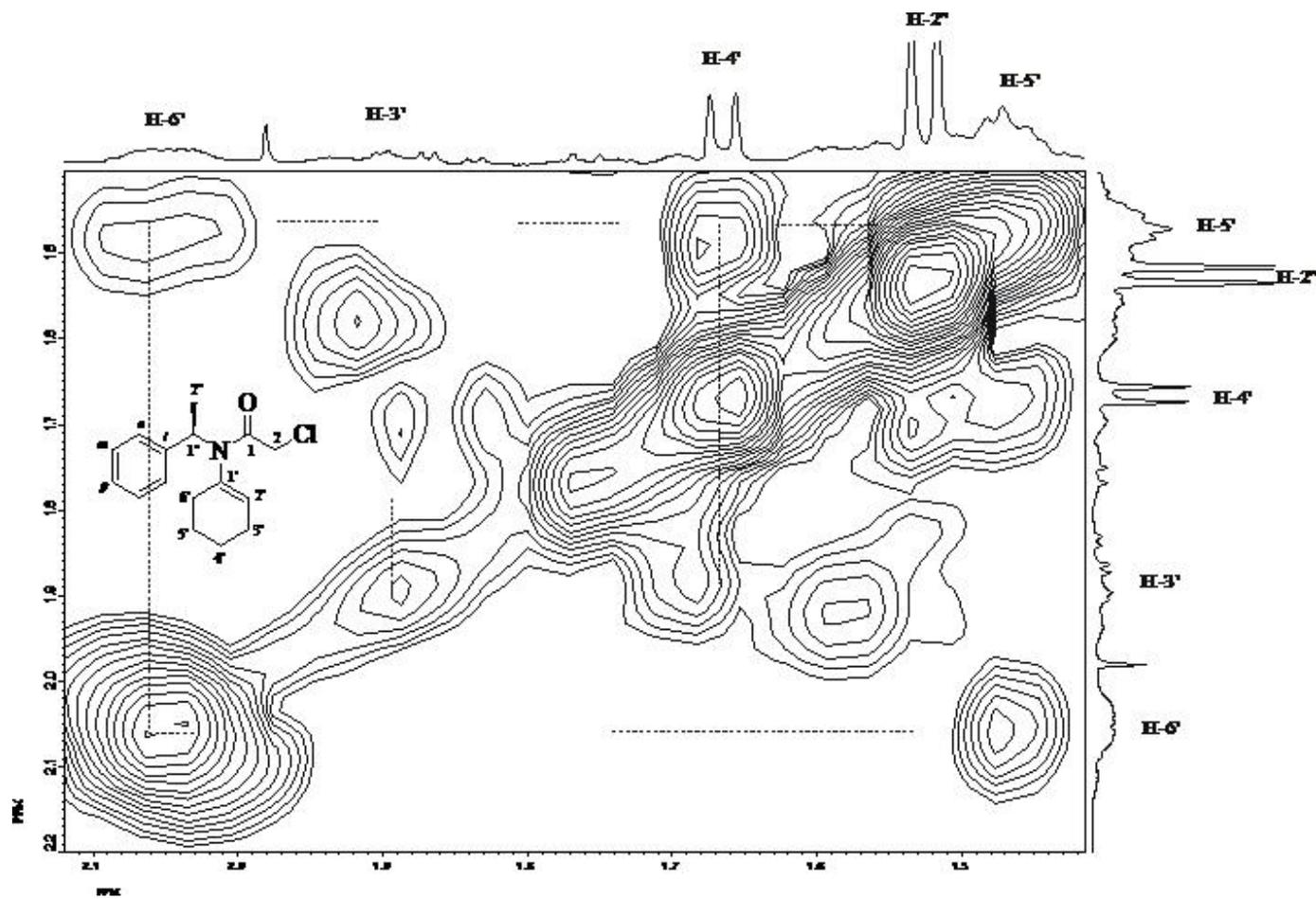


Figura 31a. Fragmento del experimento COSY de (*R*)-2

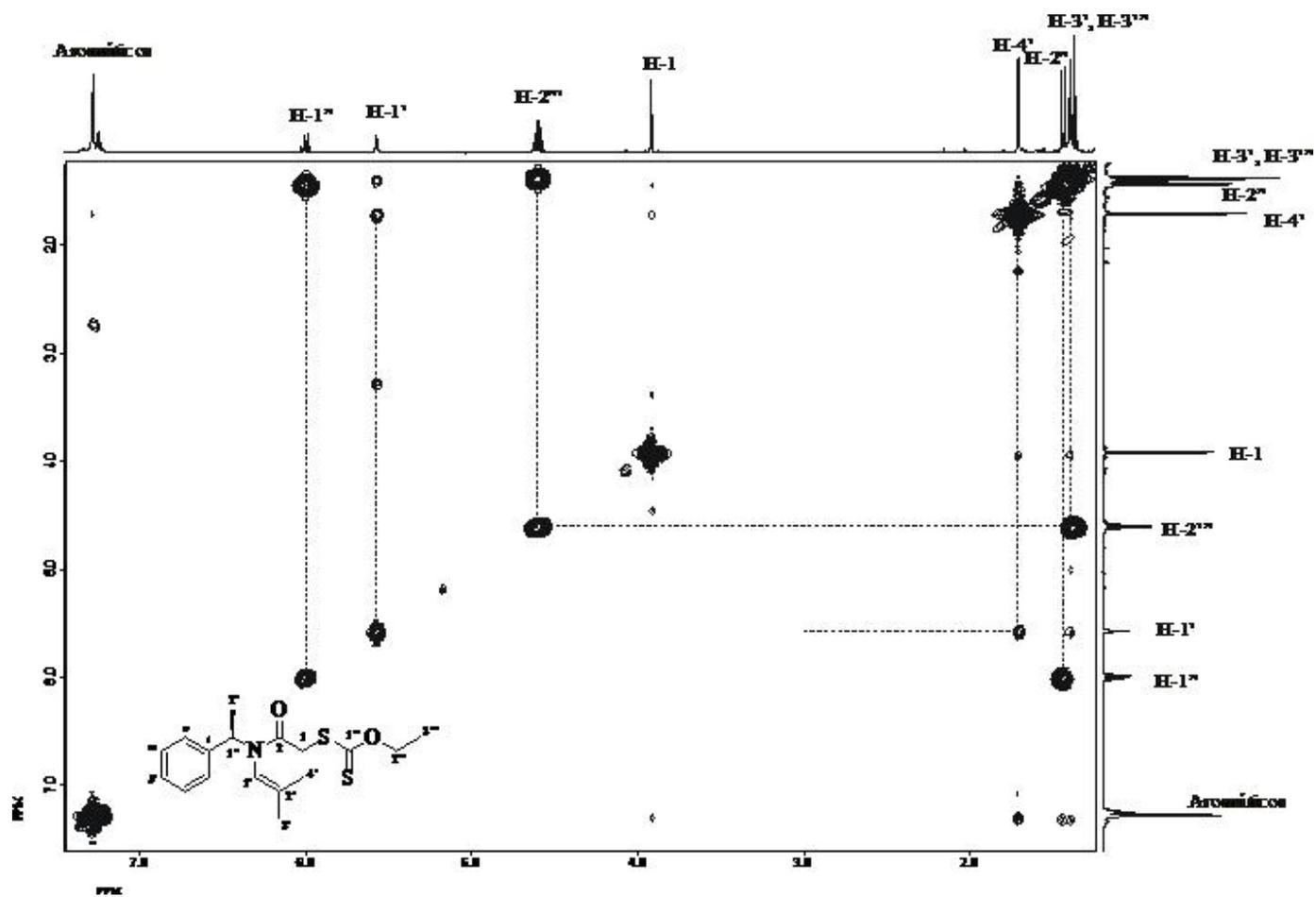


Figura 32. Experimento COSY de (R)-5

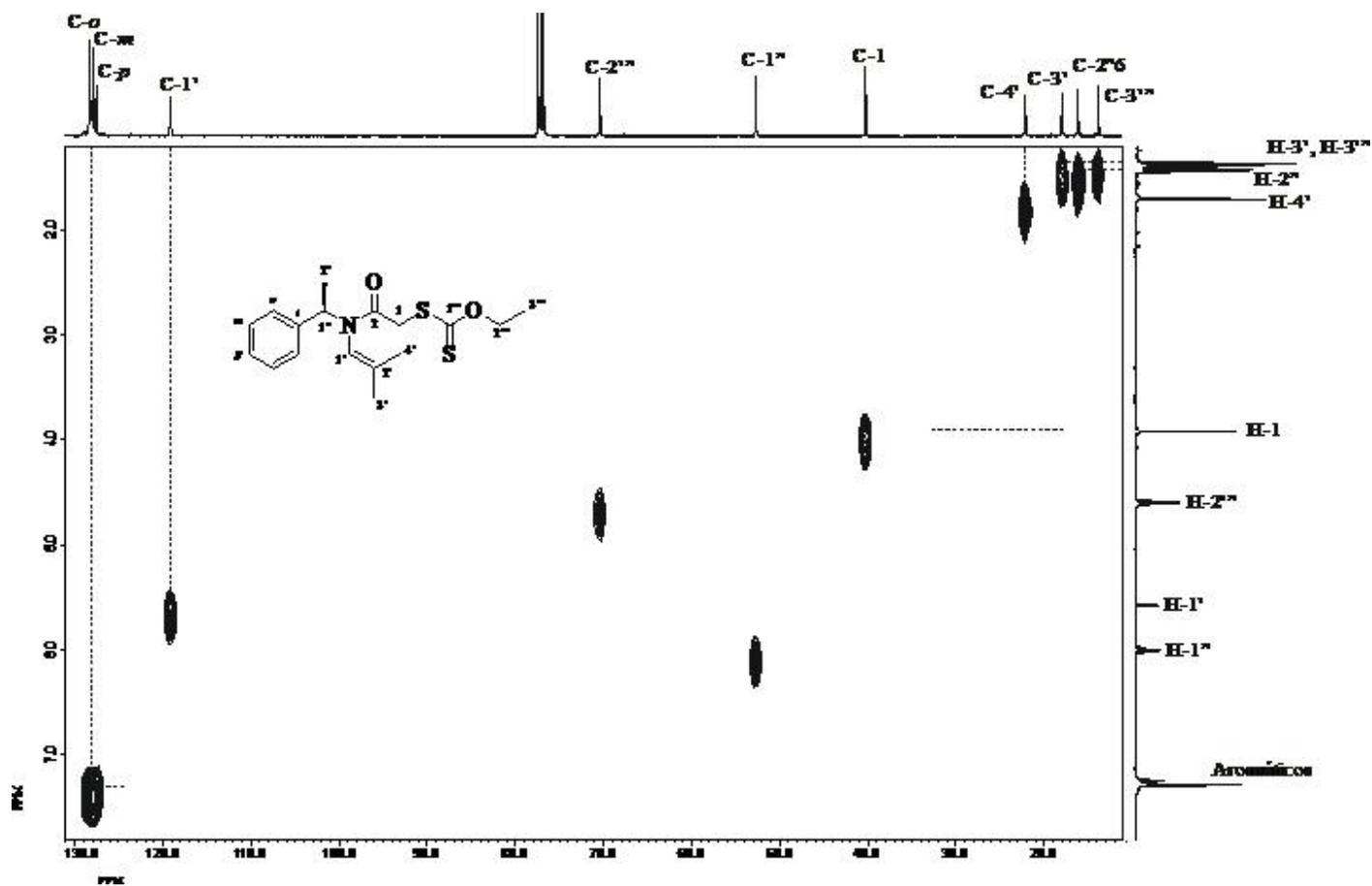


Figura 33. Experimento HETCOR de (R)-5

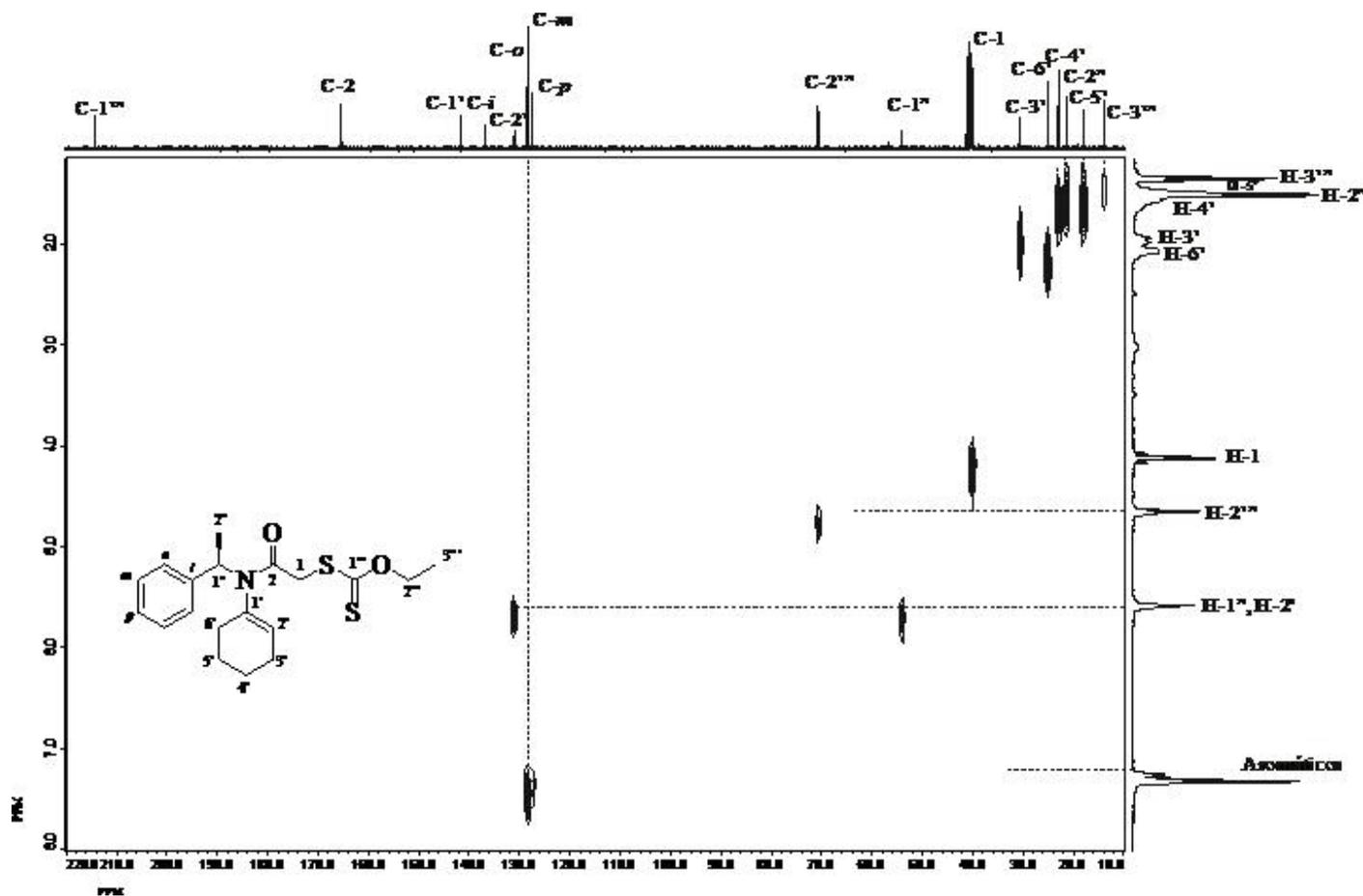


Figura 34. Experimento HETCOR de (R)-6

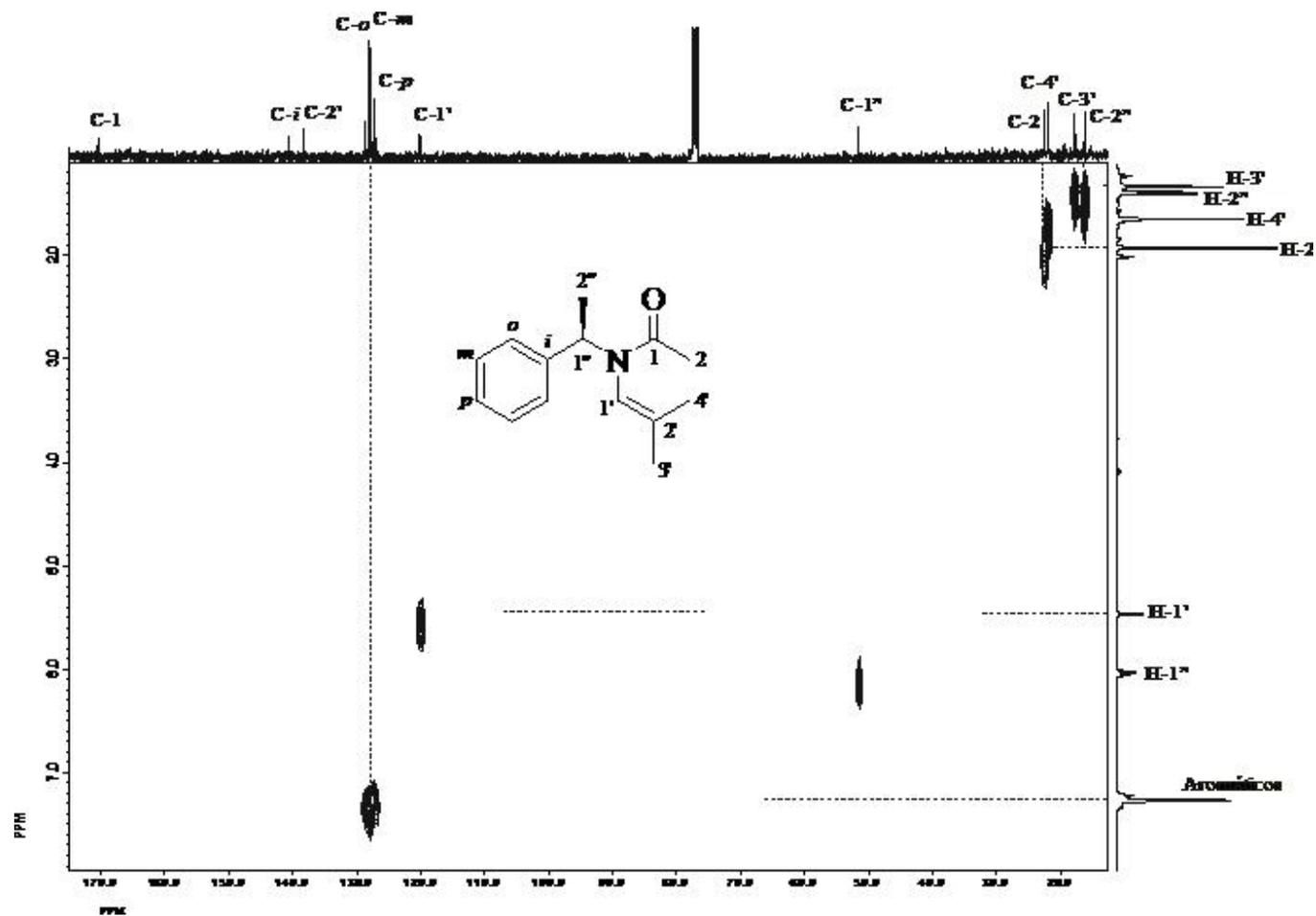


Figura 35. Experimento HETCOR de (R)-7

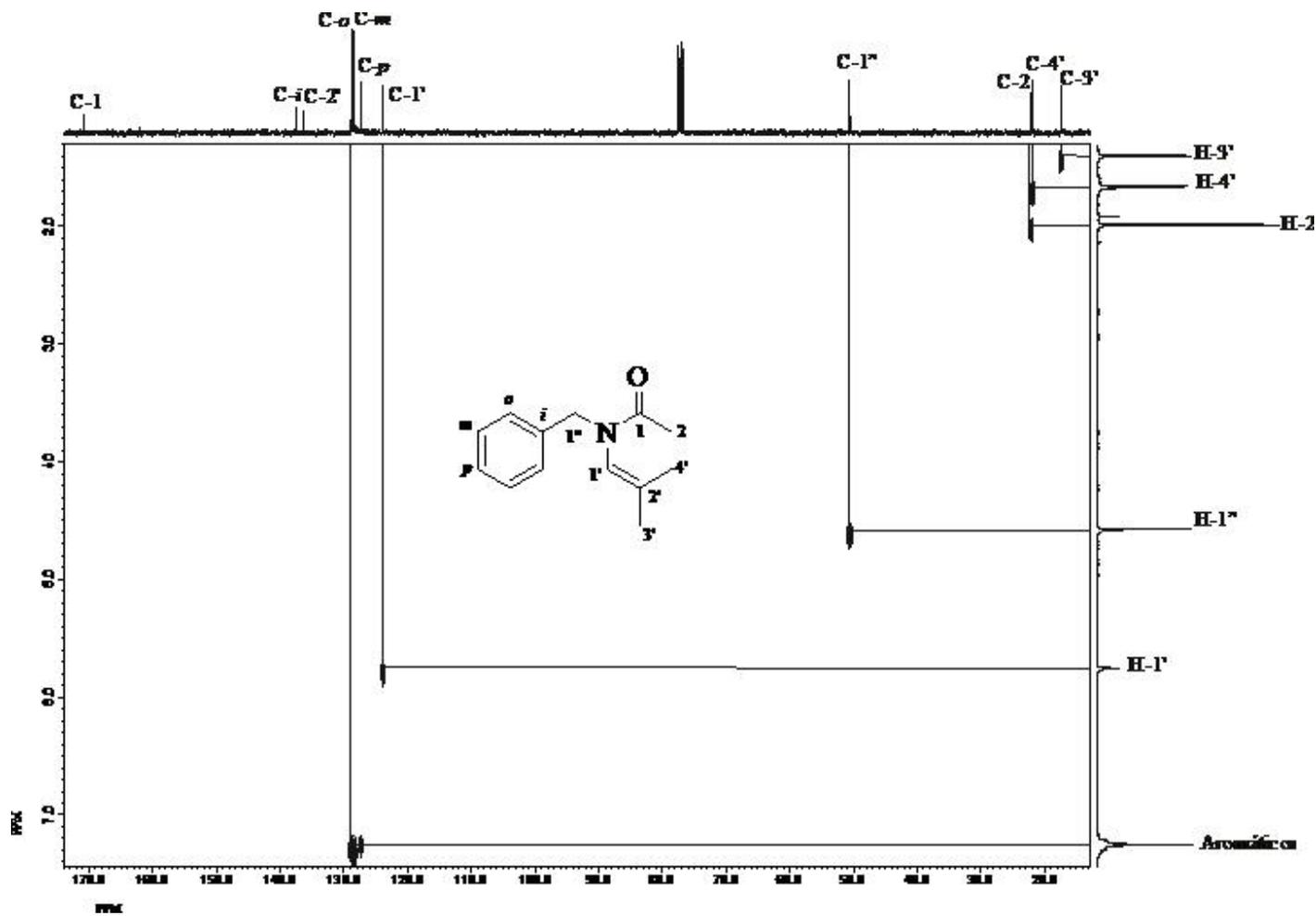


Figura 36. Experimento HETCOR de 8