



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES DE CUAUTITLAN

CATALISIS HETEROGENEA

“SINTESIS DE LIGANDOS QUIRALES A PARTIR DEL
(R)-OXIDO DE ESTIRENO Y N,N' BIS[(S)- α -
METILBENCIL] 1,2-DIAMINAS”

INFORME DE SERVICIO
SOCIAL TITULACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
VIRGINIA MARICELA MASTRANZO CORONA

ASESORES: M. en C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO
DRA. CECILIA ANAYA BERRIOS

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

274008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES
CUAUTITLAN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de:

El Informe de Servicio Social Titulación: Catálisis Heterogénea.
"Síntesis de ligandos quirales a partir del (R)-óxido de estereopero
y N,N' Bis [(S)- α -metilbencil]-1,2-diaminas".

que presenta la pasante: Virginia Maricela Mastranzo Corona
con número de cuenta: 9057000-9 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo de Méx., a 20 de Enero de 199 9

PRESIDENTE M. en C. Enrique Angeles Anguiano

VOCAL M. en C. José Luis Arias Téllez

SECRETARIO Dra. Olivia García Mellado

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Lourdes Aguilera Arreola

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Roberto Yáñez Dueñas

Este trabajo se realizó en el laboratorio de investigación 9-208, del departamento de Química y Biología, Fundación Universidad de las Américas, Puebla, en colaboración con la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), bajo la asesoría de la Dra. Cecilia Anaya Berríos y el M. en C. Enrique Angeles Anguiano.

De manera muy especial se agradece a CONACYT por el apoyo brindado a este trabajo, realizado bajo el proyecto 3983P-E9608. *Síntesis de Aminas y 1,2-Aminoalcoholes Quirales y su Aplicación en Síntesis Asimétrica.*

Este trabajo fue presentado en el XXXIII Congreso Mexicano de Química, bajo el título Síntesis de Ligandos Tetradentados y Coronanos Quirales, realizado en la ciudad de Oaxaca, Oax. en Noviembre de 1998.

Gracias a Dios, por darme el don de la vida.

A mis Padres

Dedico esta tesis a mi padre Benjamin, porque siempre he recibido ejemplo de superación, a mi madre Crescencia quién me ha apoyado en todo momento de mi vida, quién ha dado parte de su vida por mi con el deseo de ver lograr mis objetivos. Gracias los quiero. .

A mi Hija

Lizet , quién es parte de mí, y ha llenado mi vida de amor y felicidad. Gracias.

A mis Hermanos

Guadalupe

Benjamin

Ana Bertha, por su apoyo en todo momento y ayuda directa durante la realización del presente trabajo.

A mi sobrina Pamela.

A la Dra. Cecilia Anaya

Agradezco toda la ayuda que como asesor y como persona me brindó, por su conocimiento, alegría y observaciones para mejorar cada día

Al M. en C. Enrique Angeles

Agradezco por todas las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

A la Dra. Leticia Quintero

Por permitirme formar parte del equipo de investigación.

A mis amigos

Israel, Benjamin, Luis, Beto, Nacho les doy las gracias por su amistad.

A Micaela, Luisa, Tony, Norma por apoyarme en los momentos más difíciles y por su presencia incondicional. Las extraño.

A mis Compañeros

Rocio, Ericka, Soledad, Norma, Diana, Alicia, Omar Muñoz, Omar Pérez, Francisco, Marcos, Angel, por hacerme pasar momentos alegres en el laboratorio.

A Emilio

Por su compañía y valiosa amistad, por ser la persona de quien siempre aprendo y encuentro ayuda.

A la Maestra en Ciencias Gudelia Martínez, por toda la ayuda que me brindo en la UDLA.

A los Sinodales

Dra. Olivia y Dr. Jose Luis, gracias por sus consejos y observaciones.

Q.F.B. Lourdes

Q.F.B. Roberto

A nuestra máxima casa de Estudios La **UNAM** por permitirme formar parte de ella.

RESUMEN

En este trabajo se reportan los productos que se obtienen cuando se realiza la apertura de epóxidos simétricos y asimétricos para la obtención de los β -aminoalcoholes y sus derivados, utilizando como material quiral de partida a la (S)- α -metilbencilamina siendo esta, una amina quiral, comercial y accesible, que ha sido empleada en síntesis asimétrica.¹³

La apertura regio-enantioselectiva de los epóxidos se encuentra reportada en la literatura, sin embargo estos productos se utilizan como materia prima de partida para generar diaminas quirales con un C_2 y posteriormente ligandos quirales. De este último se obtiene el compuesto coronano.

Para la identificación de los compuestos se emplean los siguientes métodos: RMN 1H , RMN ^{13}C , IR, rotación óptica.

INDICE

1.- INTRODUCCION	1
2.- OBJETIVOS	3
3.- GENERALIDADES	4
3.1 Síntesis asimétrica	6
3.2 Grupo (S)- α -metilbencilamina	10
3.3 Epóxidos u oxiranos	11
3.4 β -aminoalcoholes	14
3.5 Diaminas quirales con un C_2 .	16
3.6 Ligandos quirales	17
3.7 Aplicaciones en síntesis asimétrica	19
4.- COMPUESTOS CORONANOS	20
4.1 Métodos de obtención	22
5.- PARTE EXPERIMENTAL	24
5.1 Síntesis de los β -aminoalcoholes	25
5.2 Síntesis de la aziridina	26
5.3 Síntesis de las diaminas	27
5.4 Síntesis de los ligandos quirales tetradentados	31
5.5 Síntesis del compuesto coronano	35
6.- RESULTADOS Y DISCUSION	36
7.- CONCLUSIONES	47
8.- REFERENCIAS	48
9.- ANEXOS	51

INTRODUCCION

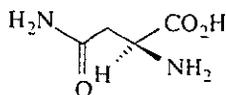
Para la preparación de compuestos quirales es importante obtener sólo el producto de la configuración deseada, ya que la gran mayoría de los fármacos son activos en una cierta configuración, pero no en la opuesta.

Por estas razones, una de las áreas de la química de gran importancia en los últimos años es la síntesis asimétrica; que permite al químico sintético generar centros quirales con configuración deseada.¹

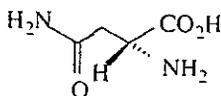
En los organismos vivos, los receptores biológicos son quirales, esto provoca que interactúen de manera distinta con las formas enantioméricas de sustratos con potencialidad farmacológica. Uno de los métodos químicos que se tienen para llevar a cabo la síntesis asimétrica es por medio de ligandos quirales en catálisis asimétrica creando eficientemente moléculas orgánicas ópticamente activas.²

En el siguiente esquema se muestran algunos compuestos con la misma fórmula molecular pero diferente configuración.

Asparagina

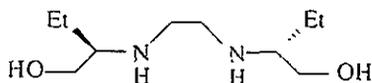


(*S*) (dulce)



(*R*) (amargo)

Etambutol



(*R,R*) (causa ceguera)



(*S,S*) (tuberculostático)

Esquema 1

Los ligandos quirales se pueden sintetizar con las características estructurales adecuadas para lograr reacciones altamente enantioselectivas.³ Debido a que las reacciones que proceden mediante estados de transición altamente organizados.

Estos ligandos quirales, además de contar con la funcionalidad necesaria, son capaces de diferenciar estereoselectivamente el espacio molecular y por tanto contribuyen a realizar una síntesis enantioselectiva.

El tipo de transformaciones que se pueden efectuar con ayuda de ligandos quirales es muy variada, por ejemplo: la formación de enlaces carbono-carbono, transposiciones, reducciones, entre otras.⁴

En particular, los β -aminoalcoholes y las 1,2-diaminas se han empleado exitosamente como ligandos quirales en síntesis asimétrica.

En este trabajo se pretende llevar a cabo la síntesis de los β -aminoalcoholes, diaminas quirales con un eje de simetría C_2 , y los correspondientes ligandos tetradentados y coronanos derivados de las diaminas, los cuales posteriormente se podrán emplear como ligandos quirales en síntesis asimétrica.

OBJETIVOS ACADÉMICOS

- I.- Realizar la síntesis de los N -[(S)- α -metilbencil]- β -aminoalcoholes, enantioméricamente puros mediante la apertura estereoselectiva de un epóxido simétrico empleando una amina quirál, [(S)- α -metilbencilamina].
- II.- Llevar a cabo la síntesis de diaminas quirales con un eje de simetría C_2 enantioméricamente puras a partir de la (S)- α -metilbencilamina.
- III.- Realizar la síntesis de ligandos tetradentados a partir de las diaminas quirales enantiopuras, mediante la aminólisis del (R)-óxido de estireno.
- IV.- Sintetizar compuestos coronanos conteniendo heteroátomos de N , utilizando como base a los ligandos tetradentados provenientes de las diaminas.

OBJETIVO SOCIAL

- V.- Contribuir al desarrollo tecnológico en el área química y biológica, por medio de la síntesis de catalizadores quirales para la obtención de compuestos de configuración deseada.

OBJETIVO GENERAL

- VI.- Realizar la síntesis de ligandos tetradentados a partir de las 1,2-diaminas quirales, caracterizándolos por métodos espectroscópicos para establecer su pureza óptica.

GENERALIDADES

Estereoquímica

La estereoquímica es de sumo interés, debido a su aplicación en química orgánica, los fundamentos de la estereoquímica fueron establecidos en 1848 cuando Louis Pasteur observó que las sales obtenidas a partir de residuos de barriles de vino podían cristalizarse y separarse en dos formas. El trabajo de Pasteur consistió en separar estos dos tipos de cristales físicamente al usar una lupa y pinzas. Obtuvo dos conjuntos de cristales, estos tipos de cristales fueron imágenes en el espejo no superponibles.⁵

Uno de los cristales se disolvieron en agua, y se observó en el polarímetro que la luz giró en una dirección, en tanto que los otros cristales giraron la luz en dirección opuesta. Ambos cristales fueron ópticamente activos, más importante todavía fué su observación de que las rotaciones eran de igual magnitud, pero de dirección opuesta, denominando a uno como dextrógiro d y a su enantiómero como levógiro l . además cuando se puso a prueba la rotación de la mezcla original de cristales, no se observó ninguna rotación neta.⁵

En 1874, el físico químico alemán Van't Hoff y el químico francés Le'Bel observaron que en los casos conocidos de compuestos con propiedades ópticas. las moléculas contienen por lo menos un átomo de carbono que tiene cuatro átomos o grupos de átomos diferentes unidos a aquél. Ellos señalaron que si los cuatro enlaces que están alrededor de este átomo de carbono, se dirigen hacia los cuatro ángulos de un tetrahedro, se pueden construir dos formas espejo-imagen de la molécula, y que esas dos formas serían no superponibles y por lo tanto diferentes. Dos estructuras moleculares que guardan dicha relación espejo-imagen, reciben el nombre de enantiómeros.⁵

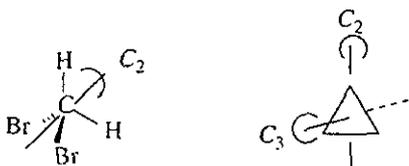
Los enantiómeros son compuestos estables, aislables, que difieren entre si en la disposición espacial tridimensional, y no se pueden interconvertir en condiciones normales, ya que al hacerlo se requiere que se rompan los enlaces y se vuelvan a formar nuevos enlaces. Cuando se lleva a cabo una reacción química en un enantiómero tal que, por ejemplo, la forma d se convierta a la forma l o viceversa. se dice que la reacción procede con inversión en configuración.⁵

En tanto que los enantiómeros, en ausencia de cualquier otra influencia quiral, muestran propiedades químicas y físicas idénticas, los diastereómeros pueden presentar diferentes propiedades físicas (como puntos de fusión, de ebullición, densidades) y químicas, y sólo por casualidad tienen signos y magnitudes de rotación idénticas, así, generalmente reaccionan con un reactivo dado, pero la velocidad a la que ocurre una reacción difiere de un diastereómero a otro.⁵

Las diferencias en las propiedades físicas de diastereómeros generalmente les permite separarlos por métodos clásicos. Los líquidos pueden separarse por destilación fraccionada si difieren en los puntos de ebullición, los sólidos por cristalización si los puntos de fusión y las propiedades de solubilidad son diferentes, y algunas veces se puede usar la cromatografía, para separar debido a diferencias en la polaridad.⁵

La terminología asociada con la estereoquímica puede ser confusa, por lo que es necesario tener un sistema para estudiar la geometría molecular de los compuestos que nos interesan, contando con un sistema de reglas denominados elementos de simetría que describen moléculas en términos de las diversas propiedades de simetría que éstas presentan.⁵ Consideremos tres de los elementos de simetría más importantes:

a) Eje de simetría: Una molécula presenta un eje de simetría, si, por rotación al eje que pasa por ella, la molécula se puede convertir en una segunda molécula idéntica en todos los aspectos, incluyendo la disposición tridimensional de los átomos en el espacio. El eje se denomina eje C_n , donde $360^\circ / n$ es el número de grados de rotación necesarios para convertir la molécula en su gemela. Hemos encontrado muchas moléculas diferentes que contienen por lo menos un eje C_2 o C_3 que requieren $180^\circ (360^\circ / 2)$ y $120^\circ (360^\circ / 3)$ de rotación para su interconversión.



Esquema 2

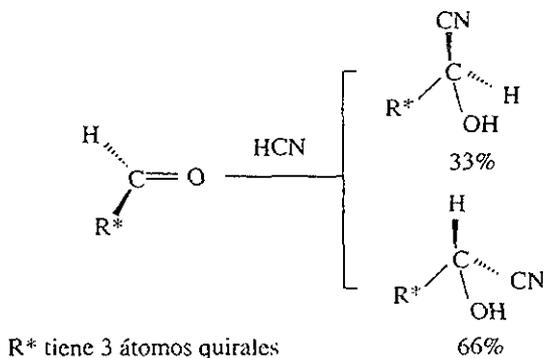
b) Plano de reflexión σ : corresponde a un plano de simetría que divide a la molécula en 2 mitades idénticas. Puede visualizarse también como un espejo plano en el que la mitad de la molécula refleja su imagen enantiomérica.

c) Punto de simetría (i): es un punto formal en el centro de la molécula con referencia al cual cada átomo presente encuentra su equivalente al extender una línea imaginaria de la misma longitud que la que lo une a i .

Síntesis Asimétrica.

Una de las áreas de la química con mayor actividad en los últimos años es la síntesis asimétrica, la cual permite al químico generar centros quirales de la configuración deseada.⁷

En 1890 Emile Fisher fue el primero en realizar una síntesis asimétrica, ya que las cianohidrinas diastereoisoméricas (I) y (II) que obtuvo al tratar con cianuro de hidrógeno fue en una proporción de 66% y 33% respectivamente, con este experimento, Fischer se convirtió en el padre de la síntesis asimétrica. (esquema 3).⁶



Esquema 3

Una definición amplia y apropiada fué propuesta en 1971 por Morrison y Mosher, quienes proponen: "Síntesis asimétrica es una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato es convertido por un reactivo en unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisómeros se producen en cantidades distintas"⁸

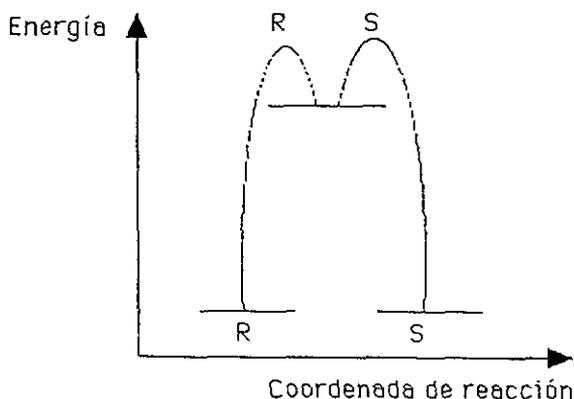
Recientemente, Izumi⁹ ha clasificado una síntesis asimétrica como enantioselectiva cuando un enantiómero se produce en exceso. Así mismo, una reacción diastereoselectiva es aquella en la que un diastereómero se produce preferentemente a otro.

Existen varias condiciones para que una síntesis asimétrica sea adecuada.⁶

- Debe ser selectiva (85%)
- El nuevo centro quiral se debe separar limpiamente del resto de la molécula.
- El centro quiral auxiliar debe recuperarse en buen rendimiento y sin racemizarse.
- El reactivo quiral auxiliar debe ser fácilmente accesible, y en alto exceso enantiomérico.
- La reacción debe proceder con buen rendimiento químico.
- Es importante el balance agente auxiliar quiral a producto con nuevo centro quiral. Por esta razón el mejor agente auxiliar quiral es un buen catalizador.

Consideraciones energéticas de una síntesis asimétrica.

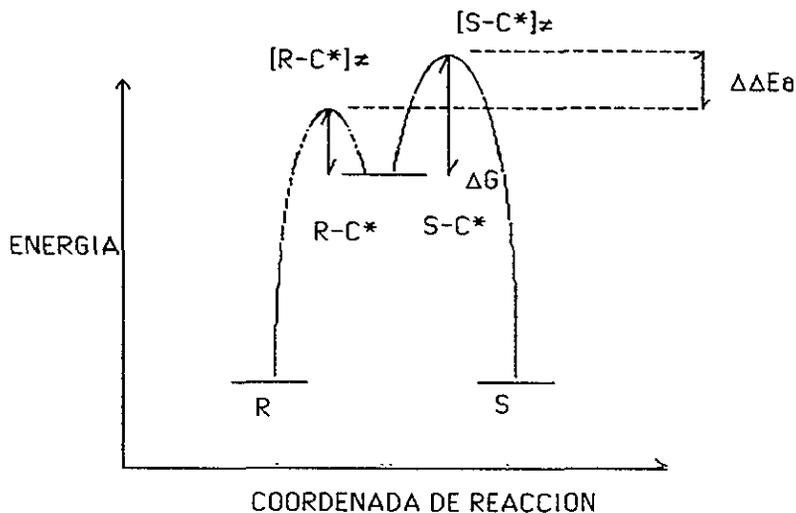
En una síntesis asimétrica pueden resultar la formación tanto de enantiómeros como diastereómeros. En el primer caso por lo general se trata de una reacción en la que existe el desplazamiento selectivo de un sustituyente enantiotópico o la adición preferente a un reactivo con caras enantiotópicas.⁷



Esquema 4

Puesto que los estados de transición R , y S son enantiómeros, entonces tienen igual energía y por lo tanto la velocidad de formación del isómero R es igual a la velocidad de formación de la forma S , y se obtienen de la reacción como una mezcla racémica (Esquema 4).

Para lograr una síntesis asimétrica, los estados de transición deben ser diastereoméricos (diferentes en contenido energético), y así los dos productos se forman a velocidad diferente:



Esquema 5

La selectividad observada en reacciones características a este perfil energético dependerá de la diferencia en las energías de activación ($\Delta G_R / \Delta G_S$).

Determinación de la pureza óptica

Existen tres métodos principales para determinar la pureza óptica de los productos obtenidos en una síntesis

1) Medición de la rotación óptica, por medio de un polarímetro el cual tiene dos prismas Nicol, uno polariza la luz y recibe el nombre de polarizador y el otro se denomina analizador. Para poder utilizar este método se necesita conocer la rotación del isómero puro. Este no siempre es el caso, y es necesario entonces determinar independientemente la concentración de los isómeros, (*R*) y (*S*), o su proporción *R/S*.

La pureza óptica se define como:

$$\text{P.O.} = \frac{\text{rotación medida}}{\text{rotación máxima}} \times 100$$

2) Métodos cromatográficos. En este método se determina la proporción de los enantiómeros o estereoisómeros formados. Existen dos opciones prácticas en la utilización de cromatografía (cromatografía gas - líquido ó líquido-líquido) para la determinación de la proporción *R/S*.

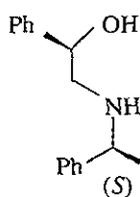
Los enantiómeros se convierten en diastereómeros y se separan en fase estacionaria. Este método se basa, por supuesto, en el hecho que los diastereómeros poseen diferentes propiedades químicas y físicas y por tanto diferentes tiempos de retención, por lo que pueden ser fácilmente separados y cuantificados.

3) Por Resonancia Magnética Nuclear: mientras los espectros de RMN de enantiómeros son indistinguibles, aquéllos de los diastereómeros son generalmente distintos. La integración del área de las señales proporciona la relación entre los isómeros. La reacción enantiómeros - diastereómeros debe ser esencialmente cuantitativa para evitar el enriquecimiento accidental de cualquiera de los isómeros. Es así mismo muy importante que el reactivo auxiliar sea ópticamente puro.

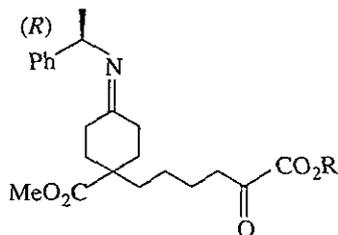
Grupo (S)- α -metilbencilamina.

Las (R)- y (S)- α -metilbencilaminas son aminas quirales comerciales y accesibles siendo empleadas en síntesis asimétrica como material quiral de partida de diversos compuestos orgánicos.

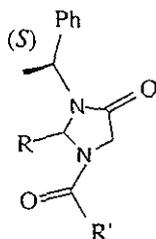
En los últimos años destaca su uso en la síntesis de los β -aminoalcoholes,¹⁰ iminas,¹¹ 2-alkil-1,3-imidazolidinonas,¹² diazafosfolidinas,¹³ entre otros compuestos.



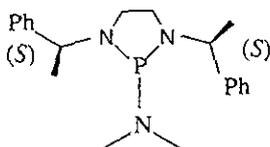
[10]



[11]



[12]



[13]

Esquema 6

Se ha observado que el grupo α -metilbencilamina ha inducido estereoselectividad en varias reacciones asimétricas, como son la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos, adiciones de Michael, alquilaciones, entre otras.

Epóxidos u Oxiranos

Los 1,2-epóxidos, también llamados oxiranos, son anillos saturados de tres miembros formados por un átomo de oxígeno y dos átomos de carbono con hibridación sp^3 , son compuestos orgánicos que pertenecen al grupo de los éteres cíclicos más simples, siendo el compuesto más sencillo el óxido de etileno, también denominado epoxietano u oxaciclopropano (Esquema 7).



óxido de etileno

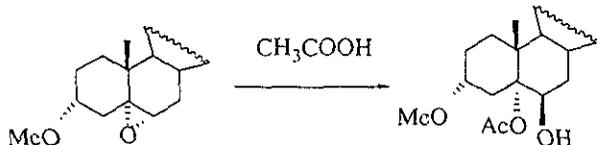
esquema 7

La nomenclatura de oxiranos esta basada en el sistema Hantzsch-Wilman.¹⁴ La estructura del anillo consiste en enlaces de tipo covalente, sus ángulos de enlace internuclear son de 61.4° , lo que impide un traslape directo de los orbitales de los átomos de anillo, haciendo estos más débiles y fáciles de romper, resultando una especie con una alta tensión angular, característica determinante en la reactividad de los epóxidos ya que está es la principal fuerza directriz de la apertura.

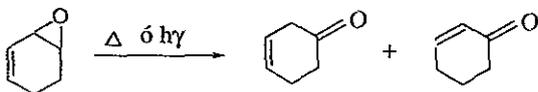
Reactividad de los epóxidos

Los epóxidos son entidades que tienden a reaccionar muy fácilmente ante la presencia de diversos reactivos, ácidos o básicos, con los que experimentan diversos modos de acción y llevan a la formación de productos característicos de cada uno de ellos, esta reactividad se muestra a continuación:

a) Reacciones tipo S_N2 .

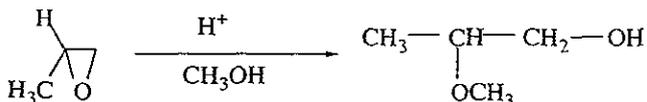


b,c) Ruptura del anillo térmica y fotoquímicamente.



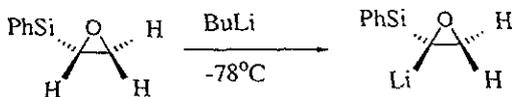
16

d) Reacciones de sustitución.



17

e) Ataque nucleofílico al hidrógeno del anillo (extracción del protón).



18

Reacciones con catalizadores básicos

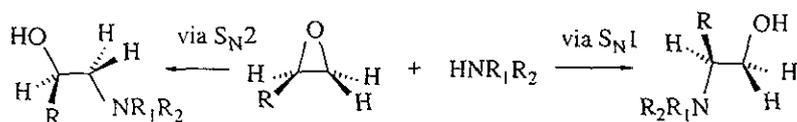
La apertura de epóxidos bajo condiciones básicas, esencialmente involucra el ataque de un nucleófilo a un átomo de carbono del epóxido. El isómero formado es el correspondiente al ataque del átomo de carbono menos sustituido, siendo casi siempre el producto mayoritario. Este proviene del ataque tipo S_N2 de la molécula del reactivo o ion sobre el átomo de carbono del epóxido.¹⁹

Reacciones con catalizadores ácidos

Bajo condiciones ácidas, en el caso de reacciones con epóxidos disustituídos es posible la formación de dos productos. Existiendo una marcada tendencia hacia la formación de productos distintos a los formados bajo condiciones básicas, es decir, el correspondiente al ataque del átomo de carbono más sustituido.¹⁹

Apertura regioselectiva de epóxidos.

La apertura del anillo de los epóxidos puede ocurrir de tal modo que el nucleófilo se adicione al átomo de carbono menos sustituido, es decir, en el carbono con más átomos de hidrógeno, via S_N2 que es el más común. Sin embargo, también puede ocurrir que el nucleófilo se adicione en el átomo de carbono con más sustituyentes via S_N1 ²¹, llevándose a cabo bajo condiciones básicas.



Esquema 8

En la apertura de epóxidos, se han utilizado amiduros de litio, magnesio, aluminio, silicio, estaño, plomo y cobre.²¹ Estos amiduros metálicos han sido usados exitosamente en la preparación de segmentos β-hidroxi-amonio; sin embargo, muchos grupos funcionales son potencialmente incompatibles con ello y su uso a gran escala puede ser costoso o difícil de llevar a cabo. Una gran desventaja con estos amiduros, en especial con los de litio, es que debido a sus propiedades básicas, es factible la remoción del protón β del anillo del oxirano para dar el alcohol alílico correspondiente, entre otras reacciones laterales indeseables.

β -AMINOALCOHOLES

Los β -aminoalcoholes quirales tienen gran importancia tanto en química medicinal como en síntesis asimétrica^{4, 22} se pueden obtener por diferentes métodos sintéticos, estereoselectivos, mediante separación de racematos, o bien transformando productos naturales con una estereoquímica definida por métodos convencionales.^{20,24,25}

Un método usado comúnmente en la síntesis de los β -aminoalcoholes, es la apertura de epóxidos mediante aminólisis por calentamiento directo de la amina con el epóxido en presencia de disolventes próticos. Sin embargo, en muchas ocasiones la aminólisis solo se lleva a cabo bajo condiciones drásticas entre las cuales se encuentran temperaturas elevadas o un exceso de amina. Esto puede deberse a la baja nucleofilicidad o alto impedimento estérico de las aminas.²⁰

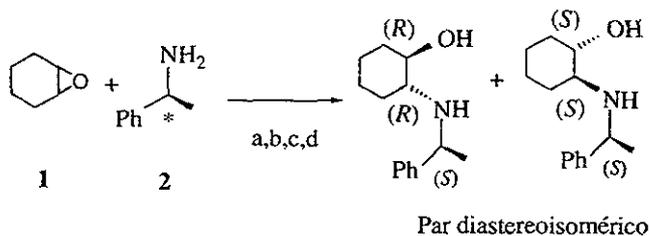
Dada la importancia de los β -aminoalcoholes y sus derivados, se ha generado un gran número de publicaciones recientes que han resuelto algunos de los inconvenientes de la aminólisis directa de epóxidos, mediante el desarrollo de nuevas metodologías en las que se utilizan amiduros metálicos,²⁶ catalizadores,²⁷ enzimas²⁸ y altas presiones,²⁹ lográndose síntesis altamente eficientes.

La síntesis de β -aminoalcoholes se facilita mediante el uso de catalizadores, habiéndose desarrollado metodologías tanto en fase homogénea como heterogénea. Los métodos de catálisis se pueden efectuar utilizando alúmina, gel de sílice o zeolita como catalizadores, sobre los cuales se adsorbe la amina; una desventaja es que se requiere de grandes cantidades de amina. El uso de catalizadores en fase homogénea se ha difundido como la metodología más viable, aunque algunos catalizadores resultan muy caros o de difícil preparación.³⁰

Los métodos enzimáticos han surgido como una nueva posibilidad en la síntesis de β -aminoalcoholes enantiopuros, que también se pueden obtener a través de la resolución de racematos.²⁴

Métodos de obtención de los β -aminoalcoholes.

Existen en la literatura reportes de la síntesis de algunos *N*-[(*S*)- α -metilbencil]- β -aminoalcoholes, por diversos métodos, entre los que encontramos los siguientes:



Esquema 9

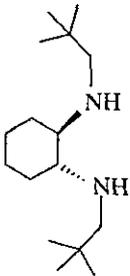
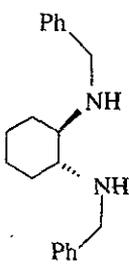
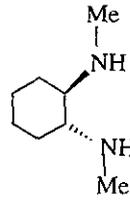
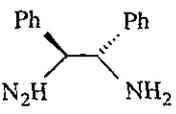
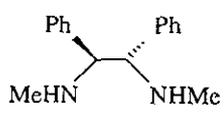
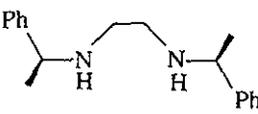
Condiciones	2	Rendimiento %	Referencia
a. $\text{Me}_3\text{Al}/0^\circ\text{C}$ a $25^\circ/16$ h	(<i>R</i>)	78	30
b. $\text{MeOH}/\text{reflujo}/38$ h	(<i>S</i>)	90	31
c. $160^\circ\text{C}/48$ h	(<i>R</i>)	86	32
d. $\text{LiClO}_4/ \text{CH}_3\text{CN}$ 18 h/ reflujo	(<i>S</i>)	98	50

DIAMINAS QUIRALES

Las aminas son una clase de compuestos muy importantes, la función amino se observa en muchos compuestos naturales (alcaloides, ácidos nucleicos, proteínas y aminoácidos), compuestos de interés medicinal (anfetaminas, antibióticos y anestésicos locales), compuestos industriales (nylons y tintes), aditivos para alimentos (edulcorantes), y compuestos para síntesis asimétrica (auxiliares, ligandos quirales).

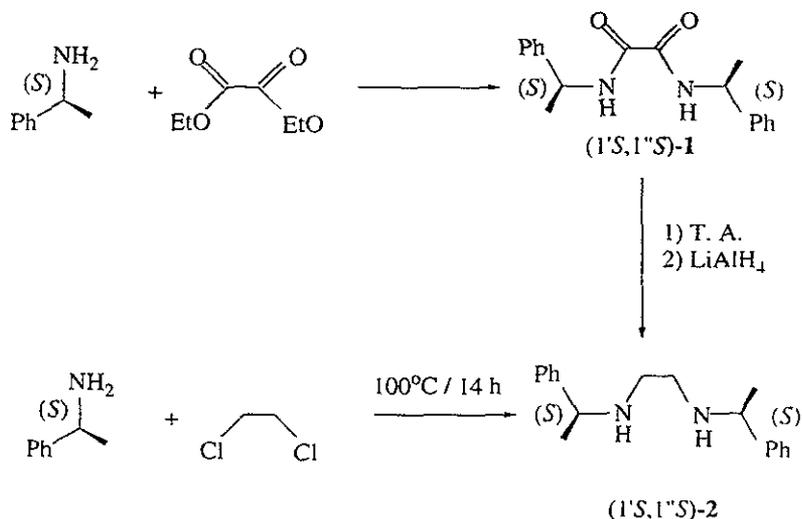
En los últimos años se han desarrollado, ligandos que contienen nitrógeno además presentan un eje de simetría C_2 siendo de mucha importancia en síntesis asimétrica.³⁴ Existe una diversidad de ligandos quirales de este tipo, que poseen además un ciclohexilo como base en su estructura.^{3, 22}

En particular, varias 1,2-diaminas enantiopuras, que han sido empleadas exitosamente en diversas reacciones asimétricas, presentan simetría C_2 y/o un ciclohexilo en su estructura (Esquema 10). Las diaminas enantiopuras tienen aplicación por sí mismas o bien en la síntesis de derivados quirales.^{13, 35, 39}

Compuesto	Ref.	Compuesto	Ref.
	35		35
	36		37
	37		13, 38

Esquema 10

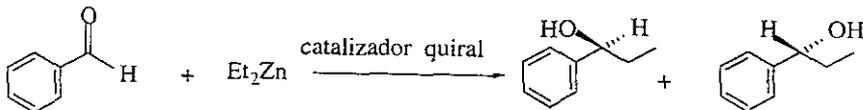
La (1'S,1"S)-*N,N'* bis-(α -metilbencil)-1,2-etiléndiamina, ha sido sintetizada a partir del oxalato de dietilo y la (*S*)- α -metilbencilamina, para dar la diamida (1'S,1"S)-1 que por reducción genera la diamina (1'S,1"S)-2⁴⁰, posteriormente, Horner y Dickerhoff⁴¹ sintetizaron la misma diamina al calentar el 1,2-dicloroetano y la (*S*)- α -metilbencilamina. (Esquema 11).



Esquema 11

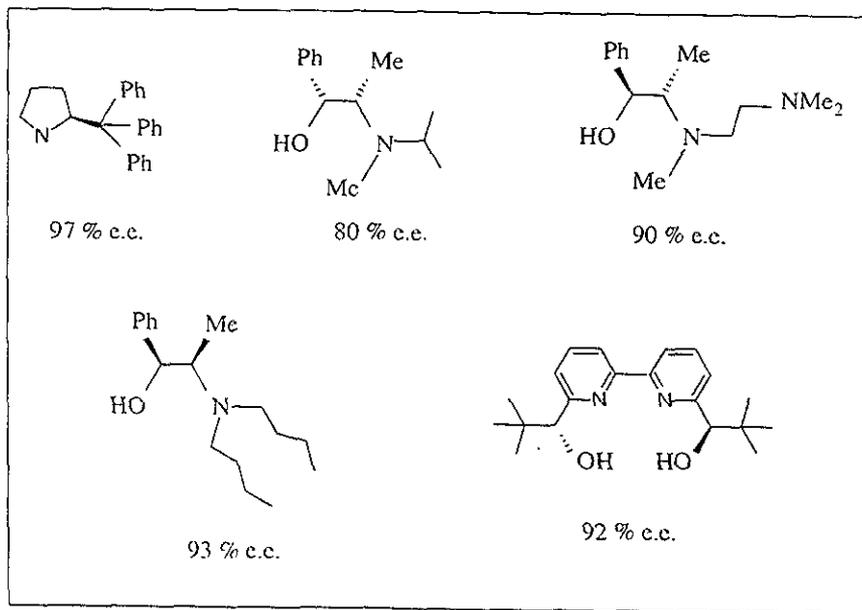
Aplicación de los ligandos quirales en síntesis asimétrica.

En 1984, Oguni y colaboradores mostraron el primer ejemplo en el que 1,2-aminoalcoholes quirales catalizan eficientemente la reacción dándose una adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos; estos ligandos quirales se prepararon a partir de α -aminoácidos.⁴² Uno de los ejemplos mas estudiados y mejor comprendidos es el realizado por Noyori y colaboradores al etilar el benzaldehído en presencia de un aminoalcohol proveniente del alcanfor, el 3-*exo*-(dimetilamino)isoborneal (DAIB), obteniéndose en la alquilación una enantioselectividad muy alta (95-98%)^{43,44,45}



Esquema 12

En el siguiente esquema se muestra una selección de compuestos nitrogenados enantiopuros, en especial β -aminoalcoholes, que han mostrado altas enantioselectividades en la relación de alquilación del benzaldehído con dietilzinc.⁴⁶



Esquema 13

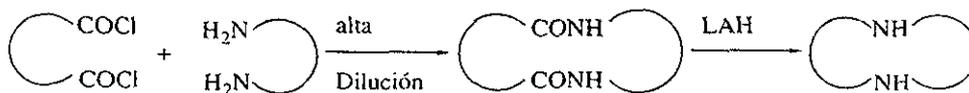
COMPUESTOS MACROCICLICOS

Los compuestos corona son compuestos apróticos, no polares y esencialmente insolubles en agua, contienen varios átomos de nitrógeno y $(CH_2)_n$, estos compuestos pueden clasificarse en 4 grupos: anillo pequeño ($n = 3, 4$), anillo normal ($n = 5, 6, 7$), anillo mediano ($n = 8-11$) y anillo largo ($n > 12$).

Los nitrógenos y oxígenos están dirigidos, hacia el centro de la corona, mientras que los CH_2 y CH , situados entre los nitrógenos y oxígenos, están hacia afuera; así hay un interior hidrofílico y un exterior lipofílico. Los nitrógenos y los oxígenos, de las coronas poseen electrones no compartidos, mediante los cuales pueden solvatar cationes en el interior de los anillo y estos pueden variar de tamaño.

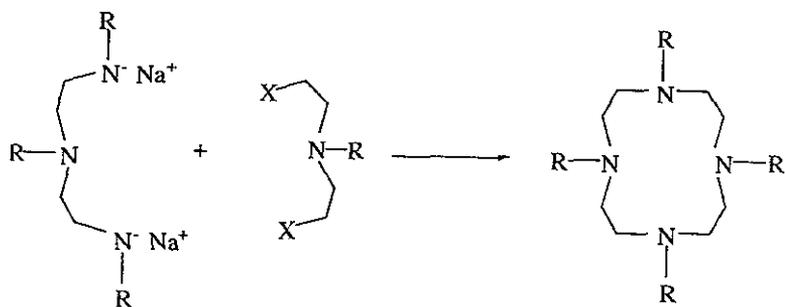
Juntos, los macrociclos y el catión forman un complejo, semejante a un ión cuaternario, excepto que se mantiene sujeto a enlaces ion - dipolo, en vez de covalentes. Al igual que el ión cuaternario, es exteriormente lipofílico y tiene la carga positiva hundida dentro de la molécula la lipofilicidad le concede solubilidad en disolventes orgánicos de polaridad baja. La cavidad de la corona puede ser mayor que el catión y sin embargo sujetarlo, aunque menos firmemente. El agujero puede ser más pequeño que el catión, en cuyo caso el catión descansa sobre una de las caras de la cavidad de la corona. Este tipo de conjugación corona-catión es de gran interés para el desarrollo de una síntesis asimétrica actuando como catalizador.

El primer ejemplo de macrociclos de poliazapolyoxa fueron obtenidos por J.M. Lehn et al. en 1957 quien también descubrió sus propiedades complejantes. El método usado por Stetter y Marx partió de una diamina y un dicloruro de acilo, los cuales fueron condensados bajos condiciones de alta dilución. La diamina monocíclica que se obtuvo fué reducida.⁴⁷



Esquema 14

Este método fue reportado en 1954 por Stetter y Roos.



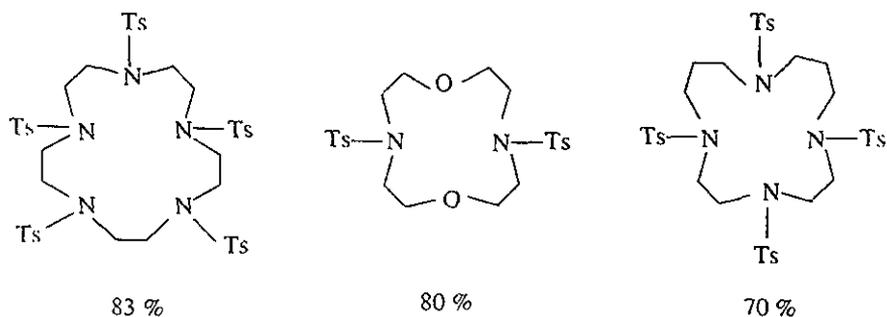
Donde:

R = Ts

X = OTs, OMs, Cl, Br, I

Esquema 15

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes y grupos salientes los rendimientos fueron arriba del 70 % y 90 % respectivamente, de ahí que este método fué muy versátil y muchas aminas y amino éteres fueron preparados, como se muestran en el siguiente esquema.



Esquema 16

Cambiando el grupo saliente puede notarse un efecto en la ciclización, los compuestos tosilados y mesilados dan rendimientos comparables.

Métodos de obtención de los compuestos corona

La formación de moléculas macrocíclicas puede realizarse partiendo de una cadena o un grupo de fragmentos lineales. Independientemente del material y método usado, el último paso es casi una conexión invariable de dos y de una cadena.

Diversos caminos nos pueden llevar a la obtención de moléculas macrocíclicas, de las cuales pueden considerarse:

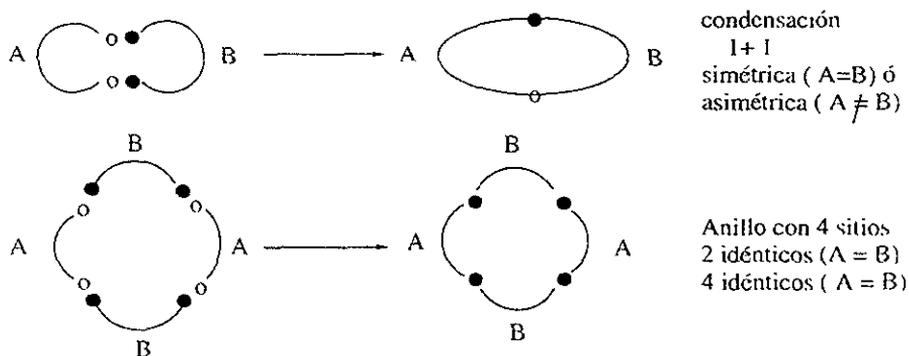
a) Una simple ciclización



b) Ciclización en conjunto con otra molécula (capping)

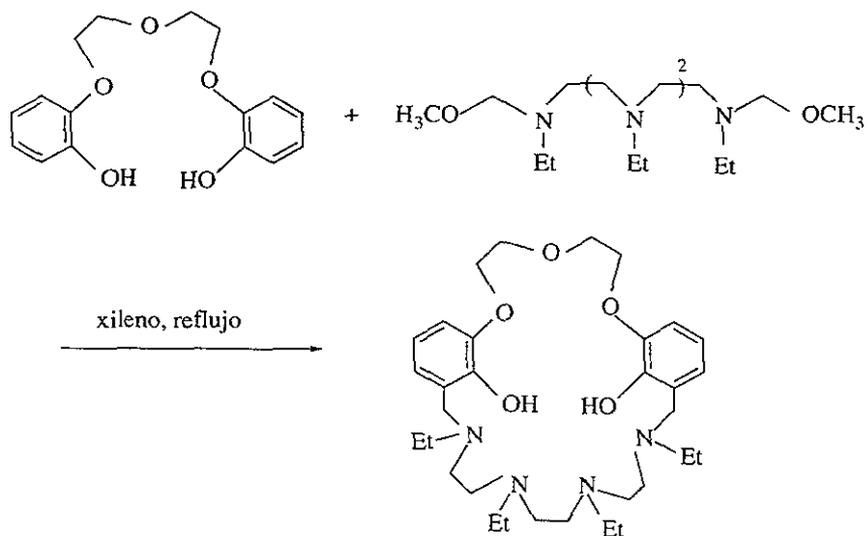


c) Condensación.



Esquema 17

Los disolventes empleados generalmente son CH_2O , CH_3CN , tolueno, xileno, tetrahidrofurano, un ejemplo es:⁴⁸



Esquema 18

PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por medio de cromatoplacas de sílica gel utilizando como eluyentes diferentes proporciones de *n*-hexano/acetato de etilo. Los reveladores empleados fueron radiación ultravioleta, vapores de yodo y solución reveladora de molibdato de potasio.

Los productos de la reacción se caracterizaron por la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de hidrógeno RMN ¹H en un aparato Varian Gemini a 200 MHz, JEOL GSX-270 a 270 MHz o JEOL-400 a 400 MHz, Los espectros de RMN ¹³C se determinaron en los aparatos Varian Gemini a 50 MHz, JEOL GSX-270 a 67.8 MHz, Las determinaciones se llevaron a cabo utilizando cloroformo deuterado, empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

La espectroscopía de infrarrojo se realizó en un aparato MIDAC Corporation, GBC instrumentación. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 241 utilizando una celda de 1 cm de longitud. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm).

SINTESIS DE LOS β -AMINOALCOHOLES

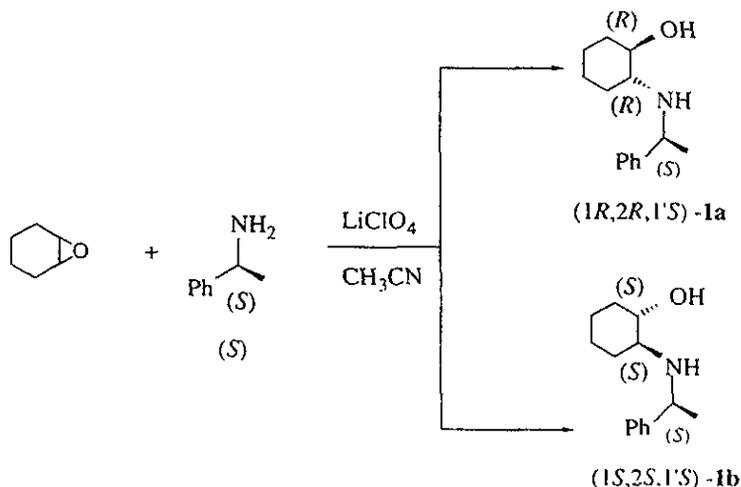
(1*R*,2*R*,1'*S*)- y (1*S*,2*S*,1'*S*),-2-*N*-[(α -Metilbencil)amino]ciclohexanol.

(1*R*,2*R*,1'*S*)-(compuesto 1a), (1*S*,2*S*,1'*S*)-(compuesto 1b). Siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.⁴⁹ En un matraz redondo de 50 ml de 2 bocas provisto de un condensador y agitación magnética se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno una solución del óxido de ciclohexeno (0.98 g, 10 mmol) y la (*S*)- α -metilbencilamina (1.2 g, 10 mmol), con LiClO₄ en CH₃CN, se calentó a reflujo por 18 h, una vez concluída la reacción se procedió a extraerla con 3 lavados de CH₂Cl₂/H₂O y se secaron con Na₂SO₄, el filtrado se concentró en el rotavapor obteniéndose una mezcla diastereoisomérica con una relación 55:45.

Mezcla diastereoisomérica, rotación óptica. $[\alpha]_D = -40^\circ$, ($c = 1.0$, etanol) 98 % de rendimiento.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS), desplazamientos químicos de la mezcla, **(1*R*,2*R*,1'*S*)-(compuesto 1a) y (1*S*,2*S*,1'*S*)-(compuesto 1b).** δ : 0.85 (m, 2H), 1.1(m, 2H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (t, 6H), 1.6 (m, 5H), 2.0 (m, 5H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.9 (c, 1H), 4.0(c, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H). (espectro 1).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS), δ : 23.1, 24.4, 26.1, 26.8, 27.2, 31.5, 32.2, 33.7, 54.2, 56.1, 60.4, 74.6, 126-129, 145.8, 147.5. (espectro 2).



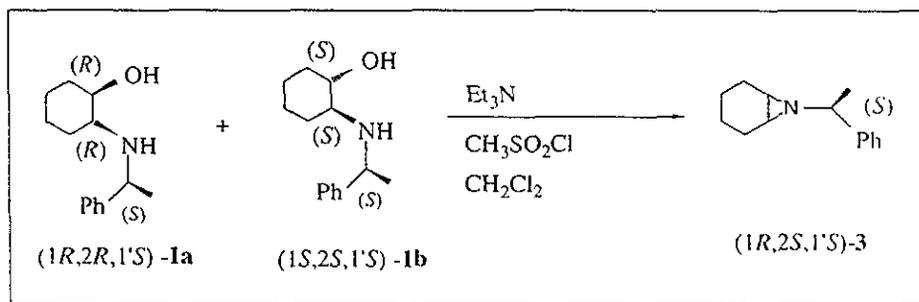
SINTESIS DE LA (1R,2S,1'S)- N-(α -METILBENCIL)-CICLOHEXENAZIRIDINA.

(1R,2S,1'S)-(compuesto 3). Siguiendo el procedimiento descrito en la literatura,⁵⁰ se colocó en un matraz seco de dos bocas provisto de refrigerante, embudo de adición y barra magnética la mezcla diastereoisomérica de los β -aminoalcoholes-3 (5.05 g, 50 mmol) previamente solubilizados con CH₂Cl₂ seco, con hidruro de sodio, en un baño de hielo a 0°C con agitación constante. A este se le adicionó 10 mmol de trietilamina, posteriormente se le agrego el CH₃SO₂Cl lentamente, se mantuvo la temperatura a 0°C en baño de hielo por 24 h para dar la formación *in situ* de los derivados mesilados, se llevó a reflujo durante 10 h. Una vez que se determinó en capa fina que se tenía la mayor proporción del producto mayoritario, se extrajo la reacción con 3 lavados de éter de petróleo/H₂O y se secaron con Na₂SO₄. El filtrado se llevó al rotavapor y purificado por cromatografía en columna con sílica gel malla 70-230, utilizando como eluyente una mezcla de *n* hexano/acetato de etilo (30:1).

(1R, 2S,1'S)-(compuesto 3), líquido incoloro [α]_D = -42.4° (c = 1.39, CHCl₃). 70 % de rendimiento.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 1.2 (m, 2H), 1.3 (d, 3H, J = 7), 1.4 (m, 3H), 1.6 (m, 5H), 2.4 (c, 1H, J = 7), 7.2-7.5 (m, 5H). (espectro 3).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS) δ : 21.1, 21.2, 24.1, 25.4, 38.4, 38.7, 70.4, 127.0, 127.2, 128.6, 146.1. (espectro 4)



SINTESIS DE LAS DIAMINAS QUIRALES

SINTESIS DE LA (1*S*,2*S*,1'*S*,1''*S*)- y (1*R*,2*R*,1'*S*,1''*S*)-*N,N'*-bis(α -Metilbencil)-1,2-ciclohexanodiamina.

(1*S*,2*S*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto 4a), (1*R*,2*R*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto 4b).

Siguiendo el procedimiento de la literatura.⁵¹ La (1*R*,2*S*,1'*S*)-*N*-(α -metilbencil)ciclohexenaziridina-(compuesto 3), (2.0 g, 10 mmol) y la (*S*)- α -metilbencilamina (1.2 g, 10 mmol) se calentaron a reflujo por 30 h. El crudo de reacción se destiló a vacío en un aparato Kugelrohr (5 mm Hg, 40°C), para eliminar la (*S*)- α -metilbencilamina que no reaccionó, dando una mezcla de *trans*-diaminas diastereoisoméricas en una relación 1:2.

(1*S*, 2*S*, 1'*S*, 1''*S*) -(compuesto 4a), Líquido incoloro $[\alpha]_D = +35.8^\circ$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H- (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 0.9 (m, 2H), 1.1 (t, 2H), 1.3 (d, 6H, *J* = 6), 1.6 (d, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (ancha, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.8 (c, 2H, *J* = 6), 7.2-7.5 (m, 10H).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS) δ : 24.5, 25.5, 33, 56,6, 60.9, 127.1, 128.9, 148.

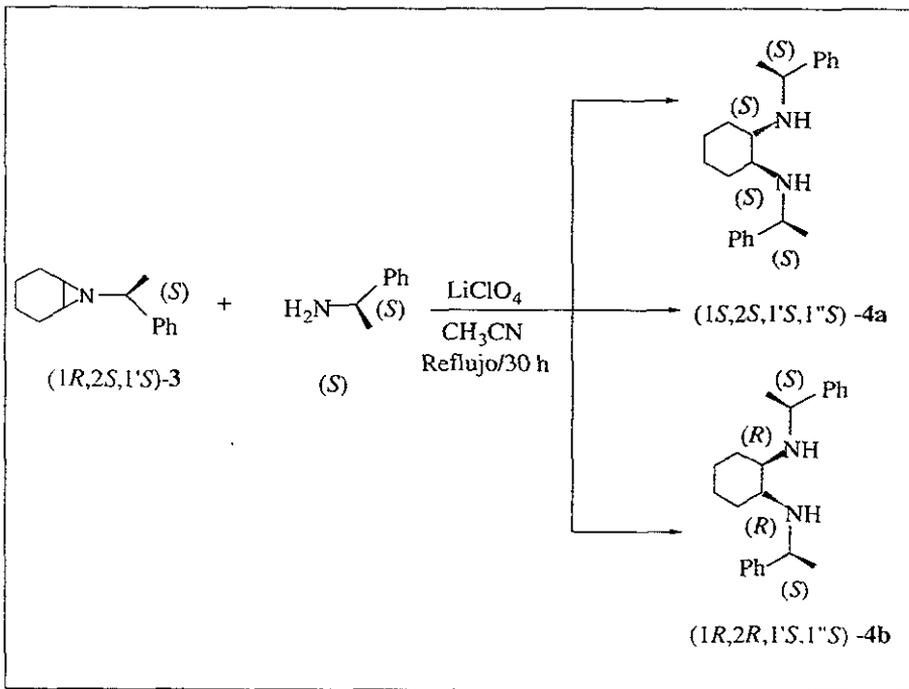
Diclorhidrato, sólido cristalino blanco, p.f. 197-198°C, $[\alpha]_D = + 45.0^\circ$ (*c* = 1.0, CHCl₃) (espectro 5,6).

(1*R*, 2*R*, 1'*S*, 1''*S*)-(compuesto 4b), Líquido incoloro, $[\alpha]_D = - 37.1^\circ$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

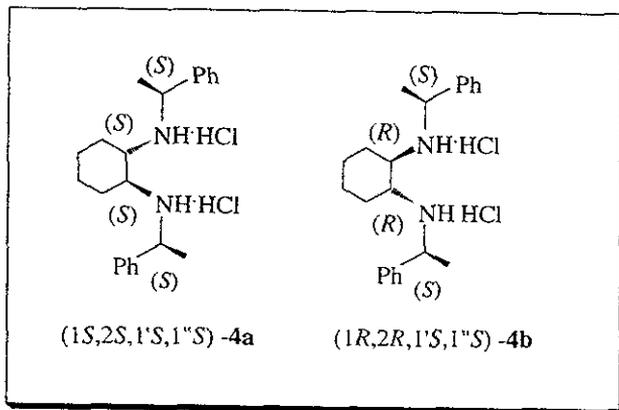
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 0.8 (m, 2H), 1.0 (t, 2H), 1.3 (d, 6H, *J* = 6), 1.5 (d, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (ancha, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.9 (c, 2H, *J* = 6), 7.2-7.5 (m, 10H).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS) δ : 25.3, 26, 31.8, 55, 58, 127, 128.9, 146.

Diclorhidrato, sólido cristalino blanco, p.f. 205°C, $[\alpha]_D = - 120^\circ$ (*c* = 1.0, CHCl₃)⁵¹ (espectro 7,8).



DICLORHIDRATOS DE LAS DIAMINAS. Se prepararon los diclorhidratos con una solución etérea de HCl. La mezcla se separó mediante cristalizaciones sucesivas (AcOEt/MeOH, 3:1), cristalizando primero el diastereoisómero menos abundante, el (1*R*,2*R*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto **4b**). El otro diastereoisómero (1*S*,2*S*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto **4a**) cristalizó de éter de petróleo/diclorometano, 3:1.



DIAMINAS - LIBRES. Se liberaron las diaminas $(1R,2R,1'S,1''S)$ -4b y $(1S,2S,1'S,1''S)$ -4a, a partir de los clorhidratos enantiopuros mediante agitación vigorosa durante 0.5 h en una solución acuosa al 10 % de NaOH a temperatura ambiente. Las diaminas libres se extrajeron con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 , se evaporaron a presión reducida, y se caracterizaron.

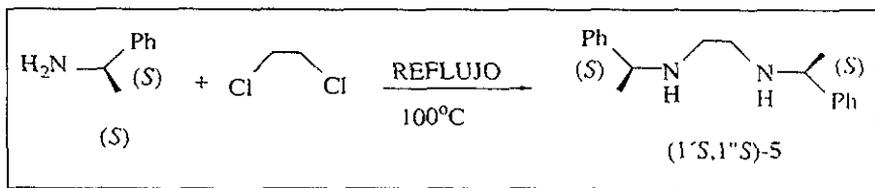
SINTESIS DEL (1'S,1"S)-N,N'-bis(α -metilbencil)-1,2-etiléndiamina.

(1'S,1"S)-(compuesto 5). Siguiendo el procedimiento descrito por Hulst, et al.^{13,41} la (*S*)- α -metilbencilamina (7.2 g, 59 mmol.) se calentó a 100°C agregando el 1,2-dicloroetano (2.2 g, 23 mmol) lentamente durante un período de 2 h. La mezcla se mantuvo a 100°C por 16 h con agitación. La mezcla se enfrió a 60°C y se le añadieron 150 ml de una solución saturada de KOH con agitación constante. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se procedió a extraer con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) y se secaron con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y el exceso de (*S*)- α -metilbencilamina se destiló en el Kugelrohr (5 mm Hg, 40°C). Se formó el clorhidrato de la diamina para purificarla en presencia de una solución de HCl en éter etílico, resultando cristales blancos.

(1'S,1"S)-(compuesto 5), Líquido incoloro, $[\alpha]_D = -69.0^\circ$, (*c* = 1.0, CHCl₃), 90 % de rendimiento, [Ref.⁴²], $[\alpha]_D = -69.4^\circ$ (*c* = 1.10, CHCl₃).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/ TMS) δ : 1.8 (d, 6H, *J* = 6), 2.3 (s, ancha, 2H), 2.9 (s, 4H), 4.1 (c, 2H, *J* = 6), 7.6-7.9 (m, 10H).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS) δ : 24.9, 47.8, 58.7, 127.3, 128.8, 146.3. (espectro 9,10).



SINTESIS DE: (1*R*,8*R*,1'*S*,1''*S*)-*N,N'*-bis(α -metilbencil)-1,8-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol,
(1*R*,7*S*,1'*S*,1''*S*)-*N,N'*-bis(α -metilbencil)-1,7-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol, y
(2*S*,7*S*,1'*S*,1''*S*)-*N,N'*-bis(α -metilbencil)-2,7-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol.

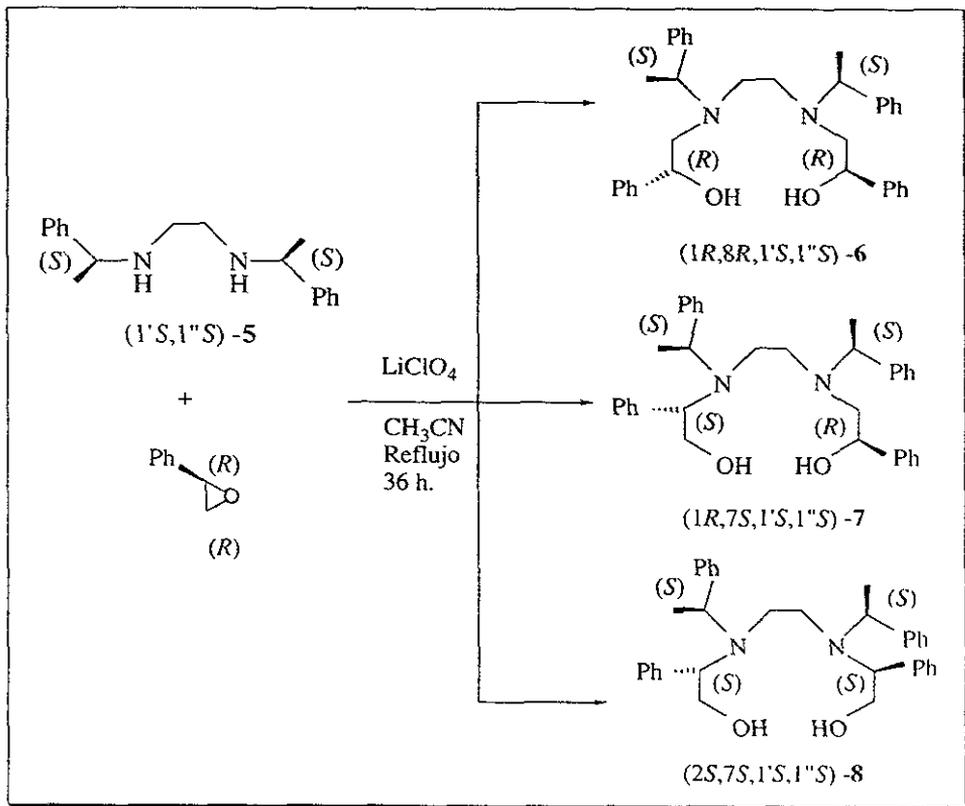
(1*R*,8*R*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto 6), (1*R*,7*S*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto 7), (2*S*,7*S*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto 8). Siguiendo el procedimiento descrito para la apertura de epóxidos⁵¹. Una solución de la (1'*S*,1''*S*)-*N,N'*-bis(α -metilbencil)-1,2-etiléndiamina, 5(2.7 g, 10 mmol) y el (*R*)-óxido de estireno (2.4 g, 20 mmol) se calentó a reflujo por 36 h dando una mezcla de regioisómeros en una relación 85:10:5. La mezcla de reacción se separó por cromatografía rápida en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo, 4:1) para dar el producto mayoritario. Los otros dos regioisómeros se separaron por placa preparativa en gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol), 10:1:0.5), ya que presentaron *R_f* muy cercanos.

(1*R*,8*R*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto 6), líquido incoloro, $[\alpha]_D = -47.2^\circ$ (*c* = 1.1, CHCl₃).
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 1.5 (d, 6H, *J* = 7), 2.5 (m, 6H), 2.9 (m, 2H), 4.0 (*c*, 2H, *J* = 7), 4.7 (m, 2H), 5.0 (s, ancho, 2H), 7.1-7.5 (m, 20H).
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 18.5, 49.8, 60.0, 60.4, 71.0, 126.4, 127.8, 127.9, 128.4, 128.7, 128.8, 141.6, 142.9.

I.R. (cm⁻¹) 2970, 2839.4 (-CH₂), 3418 (-OH), 1199 (C-N). (espectro 11, 12, 13)

(1*R*,7*S*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto 7), líquido incoloro, $[\alpha]_D = -35.1^\circ$ (*c* = 2.0. CHCl₃).
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 1.2 (d, 3H, *J* = 6), 1.3 (d, 3H, *J* = 6), 2.2 (m, 2H), 2.3 (d, 2H, *J* = 5), 2.7 (m, 2H), 3.7 (m, 3H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (t, 1H), 7.0-7.3 (m, 20H).
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 16.5, 17.8, 18.5, 46.3, 51.3, 58.1, 60.3, 62.6, 64.6, 70.5, 126.4, 128.2, 128.6, 128.7, 129.0, 129.1, 139.7, 142.8, 143.1, 145.1. (espectro 14).

(2*S*,7*S*,1'*S*,1''*S*)-(compuesto 8), líquido incoloro, $[\alpha]_D = -38.3^\circ$ (*c* = 1.0 CHCl₃).
RMN ¹H-(200 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 1.4 (d, 6H, *J* = 6), 2.5-2.7 (m, 10H), 3.8 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 20H).
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 17.7, 50.7, 52.2, 60.9, 70.9, 127.5, 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 141.7, 142.8, 143.1, 145.2. (espectro 14).



SINTESIS DE: ($\alpha S, \alpha' S, \beta R, \beta' R$)-*N,N'*-[bis(α -metilbencil)-bis(β -hidroxifenetilo)-1,2-ciclohexanodiamina.

($\alpha S, \alpha' S, \alpha'' S, \beta R$)-10, ($\alpha S, \alpha' S, \alpha'' S, \alpha''' S$)-11.

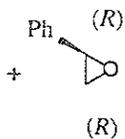
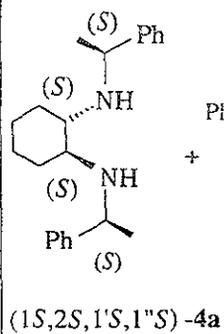
($\alpha S, \alpha' S, \beta R, \beta' R$)-(compuesto 9). Siguiendo el procedimiento descrito para la apertura de epóxidos⁵⁰. Una solución de (1*S*, 2*S*, 1'*S*, 1''*S*)-*N,N'*- bis(α -metilbencil)-1,2-ciclohexanodiamina **3a**(1.87g, 5.80mmol) y el (*R*)-óxido de estireno, (1.32 ml, 11.6 mmol), se calentó a reflujo por 32 h dando una mezcla de regioisómeros en una relación (70:20:10). Se extrajo la reacción con 3 lavados de acetato de etilo/H₂O y se secaron con Na₂SO₄. El filtrado se llevó al rotavapor, la mezcla de reacción se separó por cromatografía rápida en gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo, 10:1) dándonos diferentes fracciones las cuales se procedió a identificarlas.

($\alpha S, \alpha' S, \beta R, \beta' R$)-9, RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 1.4(d, 6H, *J* = 7), 2.9 (m, 6H), 3.0 (m, 2H), 4.2 (m, 2H, *J* = 7), 4.5 (m, 2H), 5.2 (ancho, 2H), 7.1-7.5 (m, 20 H).

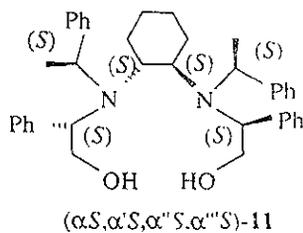
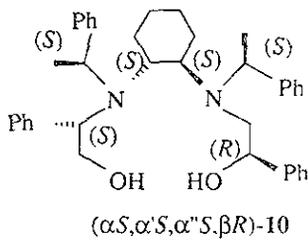
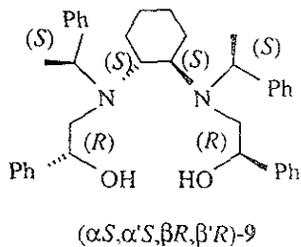
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 21.5, 24.0, 26.4, 26.6, 29.4, 32, 62.3, 127.6-131.0, 142.3, 146.0.

I.R. (cm⁻¹) 2939(-CH₂), 3383 (-OH), 1202 (C-N), (espectro 15, 16,17).

($\alpha S, \alpha' S, \alpha'' S, \beta R$)-10, ($\alpha S, \alpha' S, \alpha'' S, \alpha''' S$)-11, (espectro 18, 19).



LiClO₄
 CH₃CN
 Reflujo
 36 h



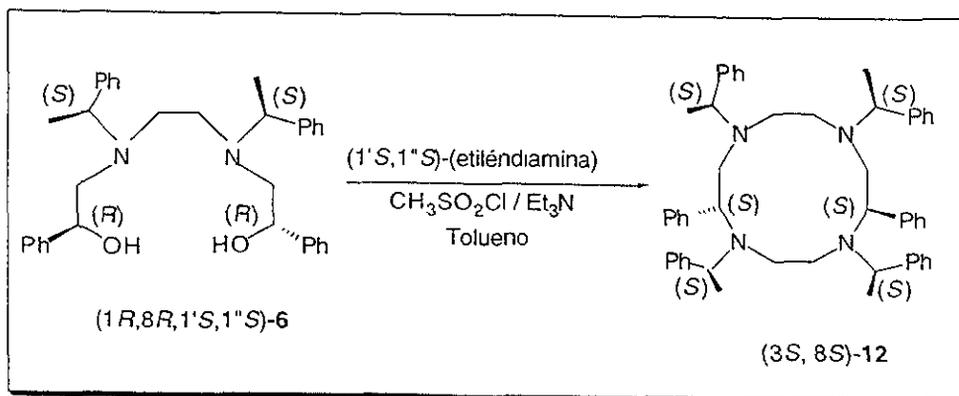
**SINTESIS DEL: (3S,8S)-difenil-N,N'N''N'''-tetra[(S)- α -metilbencil]-
(1,4,7,10)-tetraazadodecano, (compuesto 12).**

A una solución del (1*R*,8*R*,1'*S*,1''*S*)-*N*-*N'*-bis(α -metilbencil)-1,8-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol. **6**(0.50 g, 1.0 mmol), disuelto en tolueno, se le agregó trietilamina (1.39 ml, 10 mmol), y CH₃SO₂Cl, (0.154 ml, 2 mmol) en un baño con hielo a 0°C, finalmente se le agregó la (1'*S*,1''*S*)-*N*,*N'*-bis(α -metilbencil)-1,2-etilendiamina, **5**(0.266g, 1.0 mmol), la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación constante y atmósfera inerte de nitrógeno, se llevó al refrigerador durante 24 h, posteriormente a reflujo durante 9 h, la extracción se realizó con 3 lavados de AcOEt/H₂O, se seco con Na₂SO₄ se filtró y se evaporó al vacío, dándonos un líquido incoloro. Se purificó por medio de una cromatografía rápida en un sistema 10:1 (*n*-hexano-AcOEt.).

(3S,8S)-(compuesto 12), RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 1.5 (d,d, 12 H), 3.0 (m 2H), 3.4 (t, 1H), 3.8 (d, 2H), 4.1(d 3H), 7.0-7.5 m 15H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 18.8, 23.9, 30, 31.8, 32.5, 34.5, 62.0, 62.4, 126-130, 139.0, 144.0, 148.0. (espectro 20, 21, 22).

Rendimiento del producto 40 %.



RESULTADOS y DISCUSION

Los productos que se obtuvieron, de acuerdo al análisis espectroscópico realizado a cada producto, son mostrados en las siguientes tablas, así como también se indica el rendimiento de cada uno.

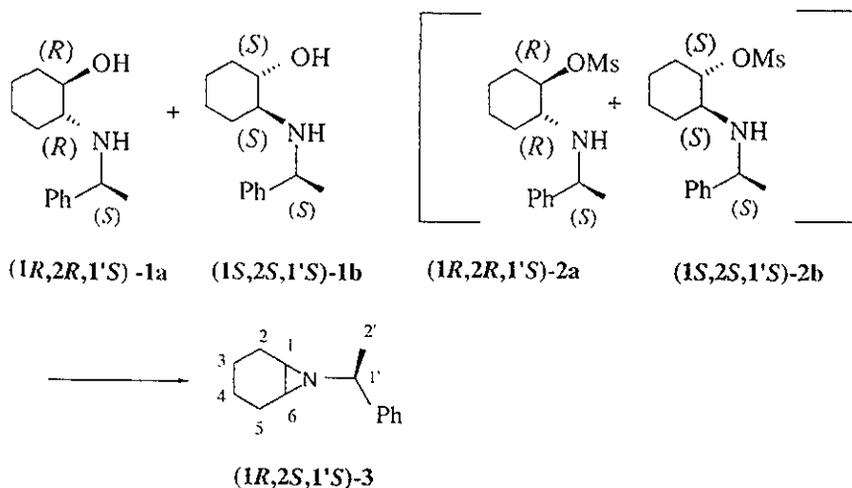
De acuerdo a los resultados obtenidos podemos mencionar lo siguiente: Se llevó a cabo la síntesis de los *N* -[(*S*)- α -metilbencil]- β -aminoalcoholes (**1*R*,2*R*,1'*S***)-**1a**, (**1*S*,2*S*,1'*S***)-**1b**, mediante la aminólisis del óxido de ciclohexeno, siendo este un epóxido simétrico, con la (*S*)- α -metilbencilamina, dando una apertura estereoselectiva, es decir, *anti*, en presencia de perclorato de litio como catalizador en acetonitrilo, para generar el par diastereoisomérico de los β -aminoalcoholes.

Se determinó la relación de los diastereoisómeros observándose una selectividad poco significativa, ésto pudo determinarse midiendo las proporciones de las señales en RMN ¹³C (espectro 2), que coinciden con los datos ya reportados.²⁶⁻²⁸ También se observan los pares de señales que corresponden a cada isómero con intensidades parecidas.

Otra de las características de los diastereoisómeros se pudo constatar en RMN ¹H, ya que en este espectro se observa un par de cuadrupletes en 3.91 y 3.97 ppm con una intensidad de 1:1, ésto nos indica que existe un desplazamiento químico de los protones de cada diastereoisómero, además de que las señales de los protones tienen desplazamientos químicos muy cercanos presentando señales múltiples de cada diastereoisómero (espectro 1).

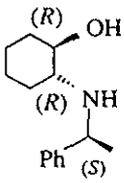
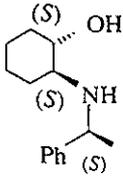
Con esta reacción se pudo observar que sigue un mecanismo de adición nucleofílica, con estereoquímica *anti*, debido a que solo se obtuvieron los estereoisómeros *trans* y no así los *cis*.

Se llevó a cabo la síntesis de la aziridina al ciclar la mezcla de los β-aminoalcoholes en presencia de cloruro de metansulfonilo a 0°C utilizando como disolvente al diclorometano y como base a la trietilamina, observándose la formación de los derivados mesilados, por medio de una cromatografía en capa fina, los cuales no se pudieron aislar, debido a las condiciones de la reacción y por las condiciones básicas, la amina actúa como buen agente nucleofílico, desplazando al grupo sulfonilo (OMs), siendo este un buen grupo saliente, llevándose así la ciclación intramolecular.



Se determinó la estructura del compuesto por las señales que presentan en RMN ¹³C teniendo al C_{1'}, C_{2'}, y el carbono ipso el cual se encuentra unido al grupo fenilo, en 69.9, 23.7 y 145.7 ppm respectivamente, mientras que los carbonos del grupo ciclohexilo se encuentran como pares de señales muy cercanas, (espectro 4).

Mientras que en RMN ¹H se observa que existe un desplazamiento químico de la señal del C-OH de los β-aminoalcoholes de 3.9 ppm a 1.6 ppm para el C-N lo que indica que lo mas electronegativo C-OH se encuentre a campo mas bajo, mientras que el C-N se desplace a campo mas alto, siendo este menos electronegativo, (espectro 3).

PRODUCTOS	CARACTERISTICAS
 <p>(1R,2R,1'S) -1a</p>	<p>Exp. p.f. 65-66°C, $[\alpha]_D = -99.2^\circ$ (c = 1, EtOH) [Ref.³² p.f. 51-56°C, $[\alpha]_D = -102.5$ (c = 1, EtOH)]</p> <p>CLORHIDRATOS</p> <p>Exp. p.f. 282-283°C; $[\alpha]_D = -69.4^\circ$ (c = 1, EtOH) [Ref.³² p.f. 284-286°C; $[\alpha]_D = -69.8^\circ$ (c = 1, EtOH)]</p> <p>mezcla diastereoisomérica $[\alpha]_D = -40^\circ$ (c = 1.0, etanol)</p> <p>Aceite incoloro Exp. $[\alpha]_D = +22.3^\circ$ (c = 1, EtOH) Ref.³² $[\alpha]_D = +22.7^\circ$ (c = 1, EtOH)</p> <p>CLORHIDRATOS</p> <p>Exp. p.f. 206-207°C; $[\alpha]_D = -11.7^\circ$ (c = 1, EtOH) [Ref.³² p.f. 207°C; $[\alpha]_D = -11.5^\circ$ (c = 1, EtOH)]</p>
 <p>(1S,2S,1'S) -1b</p>	<p>Líquido Incoloro $[\alpha]_D = -42.4^\circ$ (c = 1.39, CHCl₃)</p>

Una vez obtenida la aziridina se llevó a cabo su aminólisis por medio de calentamiento en acetonitrilo y empleando al perclorato de litio como catalizador dándonos la mezcla diastereoisomérica de las *trans*-diaminas obteniéndose una relación 1:2, lo que nos indica que la apertura de la aziridina procede con cierta diastereoselectividad.

La separación de la mezcla diastereoisomérica se llevó a cabo por medio de una cromatografía en columna utilizando un sistema 12:1 (hexano/AcOEt), obteniéndose un exceso del 60 % del compuesto **(1S,2S,1'S,1"S)-4a**, en las fracciones intermedias se obtuvieron mezclas de los diastereoisómeros, y finalmente un 30% del diastereoisómero menos abundante **(1R,2R,1'S,1"S)-4b**. Indicándonos la diastereoselectividad de la reacción, lo cual se le puede atribuir a la tensión anular que existe en el heterociclo de la aziridina, al enlace σ , y al espacio molecular que tiende a ocupar el grupo (S)- α -metilbencilamina, dando mayor preferencia el ataque del nucleófilo a uno de los carbonos del grupo ciclohexilo.

En RMN ^1H se puede observar la diferencia en cuanto al desplazamiento químico del CH-N del compuesto **(1S,2S,1'S,1"S)-4a**, el cual aparece en 2.28 ppm, mientras que el compuesto **(1R,2R,1'S,1"S)-4b** aparece en 2.03 ppm, las demás señales aparecen en las mismas posiciones de ambos espectros (espectro 5,6).

En RMN ^{13}C se observan las señales del par diastereoisomérico, obteniendo de esta forma la relación 1:2 de las *trans*-diaminas, además, que en el espectro de cada uno de los diastereoisómeros se observan las señales de los 5 carbonos, indicándonos que la molécula presenta un eje de simetría C_2 . (espectro 7,8)

La rotación óptica del isómero **(1S,2S,1'S,1"S)-4a**, fué de $[\alpha]_D = +40^\circ$ en CHCl_3 , mientras que el isómero **(1R,2R,1'S,1"S)-4b** fué de $[\alpha]_D = -120^\circ$ en CHCl_3 , conociendo la rotación óptica de dicho compuesto, fué más fácil su separación, y de la mezcla de los diastereoisómeros se formaron los correspondientes clorhidratos, tratándolos con éter etílico acidificado, de esta forma se obtuvieron los clorhidratos del compuesto **(1S,2S,1'S,1"S)-4a** los cuales fueron solubles en CH_2Cl_2 y los clorhidratos del compuesto **(1R,2R,1'S,1"S)-4b** fueron insolubles en CH_2Cl_2 y solubles en etanol.

De esta forma comprobamos las diferencias que existen entre los diastereoisómeros en este caso por el tiempo de recristalización y la solubilidad de los cristales.

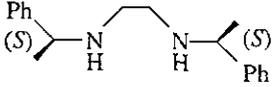
Resultados de la síntesis de las diaminas.

PRODUCTOS	CARACTERISTICAS
<p>(1<i>R</i>,2<i>R</i>,1'<i>S</i>,1''<i>S</i>)-4b</p>	<p>Líquido Incoloro $[\alpha]_D = -120^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3).</p> <p>DICLORHIDRATO Sólido Cristalino Blanco p.f. 205°C, $[\alpha]_D = -80.5^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)</p>
<p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,1'<i>S</i>,1''<i>S</i>)-4a</p>	<p>Líquido Incoloro $[\alpha]_D = +40^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).</p> <p>DICLORHIDRATO Sólido Cristalino Blanco p.f. $197-198^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = +45.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)</p>

Para la síntesis de la **(1'S,1''S)-N,N'-bis-(α -metilbencil)-1,2-etiléndiamina**.

En RMN ^1H se observa la señal del $\text{CH}_2\text{-N}$ en 3.1 ppm y en 4.2 ppm la señal del CH-Ph característica del grupo (*S*)- α -metilbencilamino, (espectro 9).

En RMN ^{13}C se muestra la señal del carbono cuaternario del grupo fenilo (ipso) en 147 ppm, lo que indica que dicha molécula presenta un eje de simetría C_2

PRODUCTO	CARACTERISTICAS
 <p>(1'S,1''S) -5</p>	<p>Líquido Incoloro</p> <p>$[\alpha]_D = -69.0^\circ$ ($c = 1.0 \text{ CHCl}_3$)</p> <p>[Ref.⁴² $[\alpha]_D = -69.4^\circ$ ($c = 1.10 \text{ CHCl}_3$)]</p> <p>CLORHIDRATOS</p> <p>p.f. 250.1-250.4°C</p> <p>$[\alpha]_D = -71.8^\circ$ ($c = 1.0 \text{ EtOH}$).</p>

Para la síntesis de los ligandos quirales, *N,N'*- bis(α -metilbencil)-1,8-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol, la materia prima de partida fue la diamina quiral ya obtenida, llevando a cabo la reacción general de la apertura de epóxidos, por medio de la aminólisis del (*R*)-óxido de estireno (epóxido asimétrico) con la (1'S,1''S)-*N,N'*-bis(α -metilbencil)-1,2-etiléndiamina, obteniéndose 3 regioisómeros.

La separación de la mezcla de los regioisómeros fue por medio de una cromatografía en columna utilizando un sistema (4:1) *n*-hexano/ acetato de etilo, obteniendo primero al producto mayoritario (1*R*,8*R*,1'S,1''S)-6, seguido de los otros dos regioisómeros los cuales fueron un poco difícil de separar por el R_f tan cercano que presenta, el sistema de separación fué *n*-hexano/acetato de etilo/metanol.- (10:1:0.5).

De los 3 regioisómeros el producto mayoritario proviene de una reacción S_N2 , favorecida por las condiciones básicas de la reacción, pero también se observa el producto en menor proporción de la unión al carbono más sustituido.

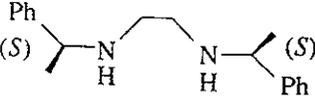
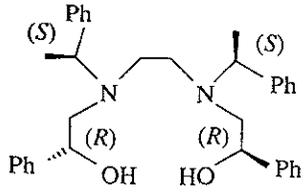
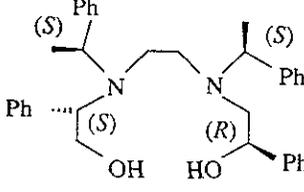
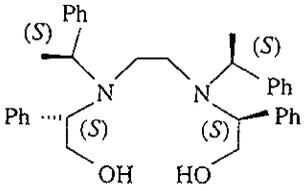
En RMN ^1H se observan las señales del CH-OH en 4.6 ppm, seguida de un singlete del OH en 5.1 ppm, mientras que en 2.8 se detecta la señal del $\text{CH}_2\text{-N}$, así como la señal característica del grupo (S)- α -metilbencilamina en 4.0 ppm. (espectro 11)

En RMN ^{13}C se observan las 5 señales del compuesto así como también en 140.8 y 142 ppm los ipso de los grupos fenilos. (espectro 12), en el espectro de la mezcla de los regioisómeros se observan las señales de los 3 regioisómeros.

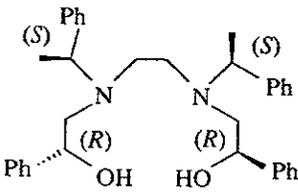
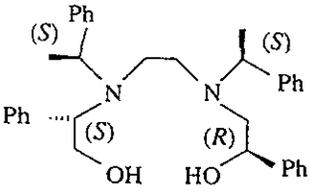
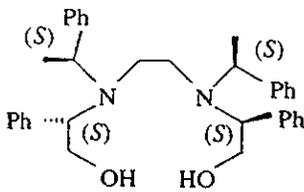
La rotación óptica del regioisómero (1*R*,8*R*,1'*S*,1''*S*)-6 es de $[\alpha]_{\text{D}} -47.2^\circ$ en CHCl_3 , para el (1*R*,7*S*,1'*S*,1''*S*)-7 es de -35.1° en CHCl_3 , y para el (2*S*,7*S*,1'*S*,1''*S*)-8 es de -38.3° también en CHCl_3 .

Para el caso del compuesto ($\alpha\text{S},\alpha'\text{S},\beta\text{R},\beta'\text{R}$)-9, podemos decir que ocurre algo parecido al compuesto anterior, ya que presenta una estructura similar, lo que lleva a la formación de los 3 regioisómeros, observándose las señales de C-OH en 4.5 ppm, seguida de la banda ancha del alcohol en 5.2 y en 7.1-7.5 ppm los H de los grupos fenilos, también observamos en RMN ^{13}C los ipso que se encuentran en 142.3 y 146 ppm respectivamente, además de las 7 señales de la molécula simétrica, sin embargo, los espectros de los otros 2 regioisómeros muestran señales que tienen otros desplazamientos químicos y el número de señales no coinciden, esto puede deberse a que la molécula presenta un equilibrio dinámico haciendo que las señales se encuentren de manera distinta a la esperada.

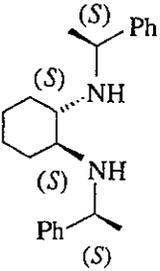
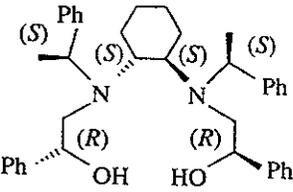
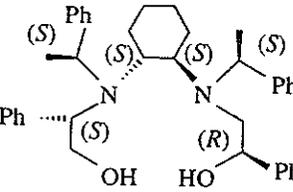
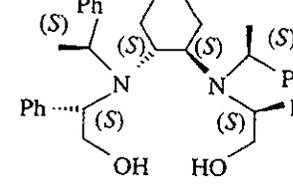
Productos Obtenidos a partir de la apertura del epóxido.

DIAMINA	PRODUCTO	% R
 <p>(1'S,1''S)-5</p> <p>(1'S,1''S)-N,N'-bis(α-metilbencil)-1,2-etilendiamina.</p>	 <p>(1R,8R,1'S,1''S)-6</p>  <p>(1R,7S,1'S,1''S)-7</p>  <p>(2S,7S,1'S,1''S)-8</p>	<p>70</p> <p>8</p> <p>4</p>

Resultados de la síntesis de los Diaminodiolos.

PRODUCTOS	CARACTERISTICAS
 <p>(1R,8R,1'S,1''S) -6</p>	<p>Líquido Incoloro $[\alpha]_D = -47.2^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃) Rendimiento 70 %</p> <p>CLORHIDRATO Cristales Blancos p.f. 135-136°C $[\alpha]_D = -47.2^\circ$ (c = 1.0, EtOH)</p>
 <p>(1R,7S,1'S,1''S) -7</p>	<p>Líquido Incoloro $[\alpha]_D = -35.1^\circ$ (c = 2.0, CHCl₃) Rendimiento 8 %</p>
 <p>(2S,7S,1'S,1''S) - 8</p>	<p>Líquido Incoloro $[\alpha]_D = -38.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃) Rendimiento 4 %</p>

Productos Obtenidos a partir de la apertura del epóxido.

DIAMINA	PRODUCTO	% R
 <p>(1S,2S,1'S,1''S)-4a</p>	 <p>(αS,α'S,βR,β'R)-9</p>  <p>(αS,α'S,α''S,βR)-10</p>  <p>(αS,α'S,α''S,α'''S)-11</p>	<p>75</p> <p>8</p> <p>4</p>

Finalmente del diaminodiol (**1*R*,8*R*,1'*S*,1''*S***)-(Compuesto 6) se obtuvo el compuesto aza-corona (3*S*,8*S*)-difeníl-*N,N''N''''*-tetra[(*S*)- α -metilbencil]-(1,4,7,10)-tetraazadodecano pudiendo corroborar estos resultados por el análisis espectroscópico de RMN ¹H observando en 1.5 ppm un doblete debido al CH-Ph, entre 3.7 y 4.1 ppm un doblete del CH₃-CH, en 3.3 y 4.4 ppm notamos tripletes los cuales se pueden atribuir a los CH₂-N, sin embargo la asignación de la señal es difícil precisar por el contorno químico en que se encuentran los H de los CH₂.

En RMN ¹³C observamos los 3 carbonos cuaternarios unidos al fenilo (ipso) característicos del compuesto en 139.0, 144.0, y 148 ppm respectivamente, así como los CH₃ en 18.3 y 23.9 ppm además de las posiciones de los CH₂ y CH, corroborados por el DEPT realizado al compuesto.

Estos resultados nos dan la pauta para la búsqueda de mejores resultados optimizando condiciones y la preparación de nuevos compuestos a partir de los diaminodiolos, los cuales se seguirán trabajando por el grupo de investigación que tiene a cargo el proyecto.

CONCLUSIONES

De acuerdo con lo realizado en este trabajo de tesis, se concluye que:

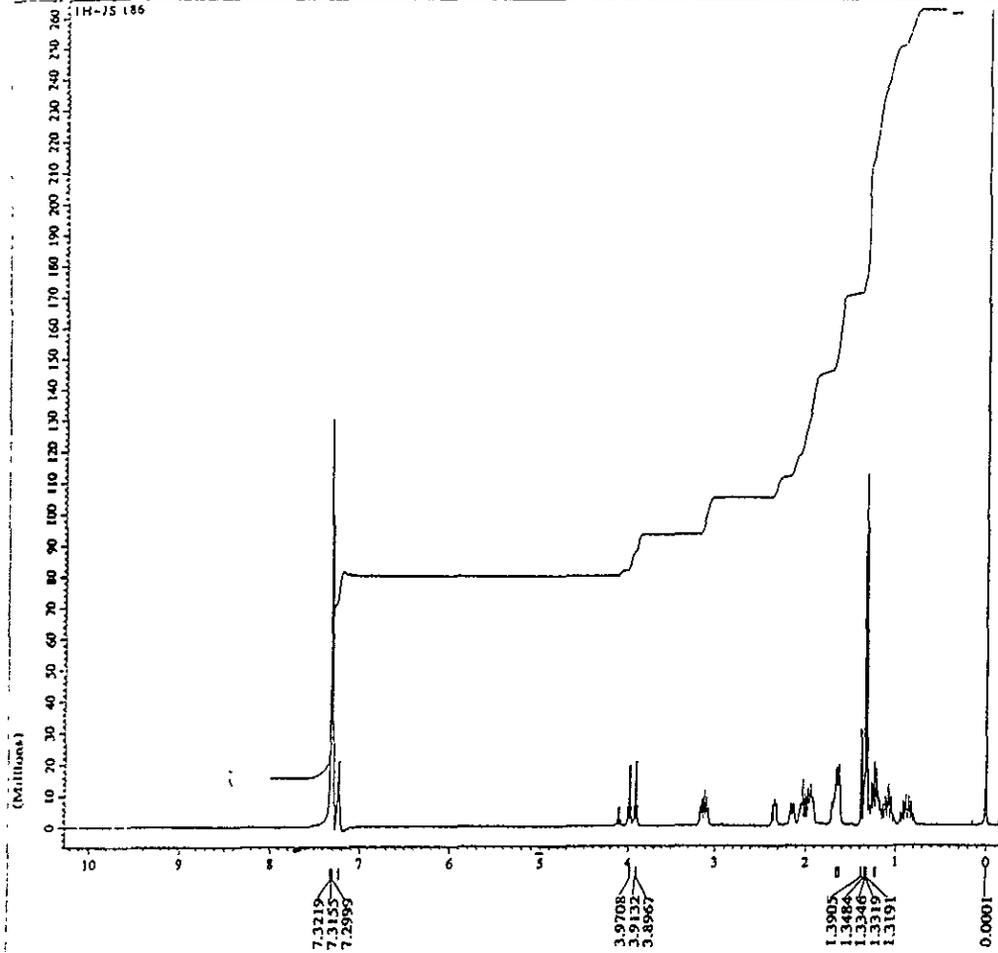
- 1.- La apertura regio estereoselectiva se llevó a cabo en un epóxido simétrico (óxido de ciclohexeno) generando los correspondientes β -aminoalcoholes con buenos rendimientos.
- 2.- Se pudo llevar a cabo la síntesis de las diaminas quirales con un eje de simetría C_2 , empleando a la (*S*)- α - metilbencilamina, como amina quiral de partida.
- 3.- Con la obtención de las diaminas se sintetizaron los diaminodiolos o ligandos quirales, llevándose a cabo la reacción de aminólisis del óxido de estireno (epóxido asimétrico), generándose con ello los 3 regioisómeros con una marcada regioselectividad.
- 4.- Con la obtención de los diaminodiolos se realizó la síntesis del compuesto macrocíclico, llevándose a cabo una reacción de condensación.
- 5.- Todos los productos se caracterizaron por los métodos espectroscópicos necesarios, excepto en el caso (α *S*, α' *S*, β *R*, β' *S*)-9 ya que la información de los espectros de RMN no fue muy veraz, quizá en este caso se debió haber realizado alguna técnica a temperatura variable para conocer el proceso dinámico que presenta la molécula, pudiéndose de esta manera explicar el comportamiento de las señales.

REFERENCIAS

- (1) Juaristi, E., "Stereochemistry and Conformational Analysis", Wiley & Son, 1991.
- (2) Enantioselective Synthesis Gladysz, J.A; Mich, J., Eds. *Chem. Rev.* 1992, 92, No.5.
- (3) Whitesell, J.K., *Chem. Rev.* 1992, 92, 953.
- (4) Togni, A.; Venanzi, L. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 497.
- (5) Wingrove, Alan S.; Caret Robert L. *Organic Chemistry*, Harper & Row, 1981, 1104.
- (6) Juaristi, E. Introducción a la Estereoquímica y al análisis conformacional, segunda edición, 1998.
- (7) Fisher, E. Ber., 27, 3210, 1894.
- (8) Morrison, J.D.; Mosher, H.S. "Asymmetric Organic Reactions", *American Chemical Society*, 1976, pp 4-6.
- (9) Izumi, Y.; Tai, A. "Stereo-Differentiating Reactions", *Academic press*, New York, 1977.
- (10) Iuliano, A.; Pini, D.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* .1996,6, 739.
- (11) Dumas, F.; Maine, V.; Cavé, C.; d'Angelo, J., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, 5, 339
- (12) Juaristi, E.; Anzorena, J. L.; Boog, A.; Madrigal, D.; Seebach, D.; García-Baez, E. F.; García-Barradas, O.; Gordillo, B.; Kramer, A.; *J Org. Chem.* 1995, 60,6408.
- (13) Hulst, R.; de Vries, K.N.; Feringa, B.L.; *Tetrahedron: Asymmetry* , 1994, 5, 669.
- (14) Fletcher, J.H.; Dermer, O.C. Fox, R.B. "Nomenclature of Organic Compounds, Principles and practice", *Adv. Chem. Ser.*, 1974, 126.
- (15) Morrison, G.A.; Wilkinson, J.B.J. *Chem. Soc.*, 1989, 2003.
Whitesell, J.K., *Chem. Rev.* ,1992,92, 953.
- (16) Eberbach, W.; Carré, J.C. *Chem. Ber.*, 1981, 114, 1027.
- (17) Francis A. Carey and Sundberg Richard J. "Advanced Organic Chemistry, tercera edición, parte B: Reactions and synthesis.
- (18) Eisch, J.J.; Galle, J.E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 4646.
- (19) Parker, R.E.; Isaacs, N.S. *Chem. Rev.*, 1959, 59, 740.
- (20) Smith, J. G. *Synthesis*, 1984, 629.
- (21) Kissel, C.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* . 1972, 37, 2060.

- (22) Rouhi, M. *Chem. Eng. News* ; 1996, 6.
- (23) Kamal. A.; Damayanthi, Y.; Rao, M.V. *Tetrahedron: Asymmetry* ,1992, 3, 1361.
- (24) Kotsuki, H.; Shimanouchi, T.; Teraguchi, M.; Kataoka, M. Tatsukawa, A.; Nishizawa, H. *Chem. Lett.* 1994, 2159.
- (25) Bencheqroun, M. *J. Org. Chem.* ,1992, 57, 5831.
- (26) Posner, G.H.; Rogers, D.Z., *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8208.
- (27) Kamal. A.; Rao, M.V. *Tetrahedron: Asymmetry.*, 1992, 3, 1361.
- (28) Kotsuki, H.; Hayawaka, H.; Wakao, M.; Shimanouchi, T.; Ochi, M. *Tetrahedron: Asymmetry.*, 1995, 6, 2665.
- (29) Onaka, M.; Kawai, M.; Izumi, Y. *Chem. Lett.* 1985, 779.
- (30) Overman, L. E.; Sugai, S.; *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4154.
- (31) Pracejus, H.; Pracejus, G.; Costisella, B.; *J. pract. Chem.* ; 1987, 329, 235.
- (32) Barbaro, P. Bianchini, C.; Sernau, V. *Tetrahedron: Asymmetry* ;1996, 7, 843.
- (33) Wade, L. G.; Organic Chemistry, Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, 1987.
- (34) Whitesell, J.K., *Chem. Rev.* ,1989, 89, 1581.
- (35) Koeller, K.J.; Rath, N.P.; Spilling, C.D.; *Phosphorus, Sulfur and Silicon*; 1995, 103, 171.
- (36) Hanessian, S.; Gomtsyan, A. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7509.
- (37) Alexakis, A.; Kanger, T.; Mangeney, P.; Rose-Munch, F.; Perrotey, A.; Rose, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6, 2135.
- (38) Devitt, P.G.; Mitchell, M.C.; Weetman, J. M.; Taylor, R. J.; Kee, T. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* ,1995, 6, 2039.
- (39) Alexakis, A.; Mangeney, P.; Lensen, N.; Tranchier, J. P.; Gosmini, R.; Raussou, S.; *Pure & Appl. Chem.* 1996, 68, 531.
- (40) Fiorini, M.; Marcati, F.; Giongo, G. M.; *Mol Catal.* 1978, 4, 125.
- (41) Horner, L.; Dickerhoff, K.; *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1240.
- (42) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* ; 1984, 25, 2823.
- (43) Noyori, R.; Kitamura, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 49.
- (44) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6071.
- (45) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111.
- (46) Soai, K.; Okawa, A.; Ogawa, K.; Kaba, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 467.

- (47) Dietrich B.; Viout, P.; Lehn, J. M.; *Macrocyclic Chemistry, Aspects of organic and inorganic supramolecular chemistry*, Weinheim; New York; Basel; Cambridge: VCH, 1992.
- (48) Lam Fung.; Xi Xu Jia, Chan Kin Shing, *J. Org. Chem.* **1996**, 61,8414-8418.
- (49) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4661.
- (50) Anaya de Parrodi, C.; Juaristi, E.; Quintero, L. *An. Química, Int. Ed.* **1996**, 92, 400-404.
- (51) Anaya de Parrodi, C.; Juaristi, E.; Quintero, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1986**, 7, 1915-1918.



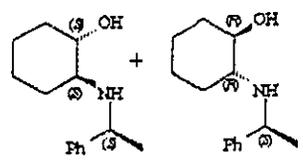
ESPECTRO 1 (1R,2R,1'S),(1S,2S,1'S)-2-N-[(α-metilbencil)amino]-ciclohexanol.

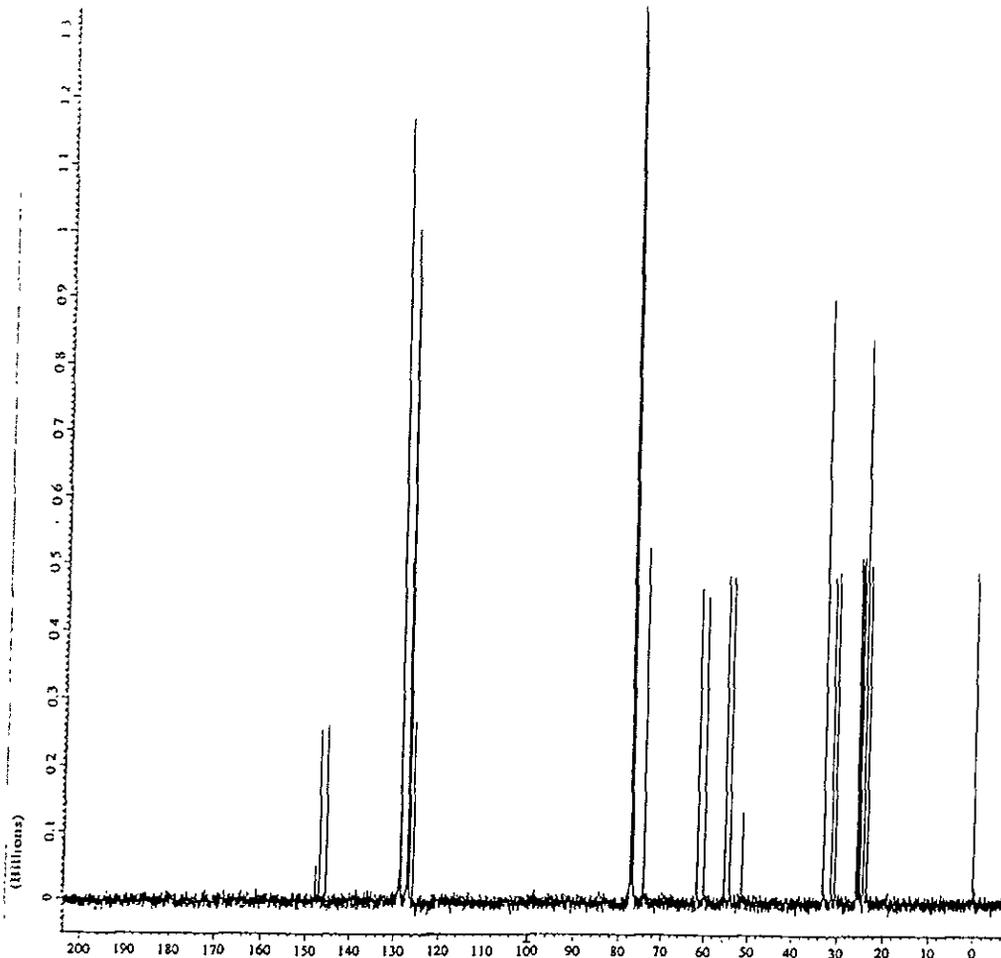
Facultad de Ciencias Químicas

File Name = 1H-75.186
 Author =
 Sample ID = 825-13
 Content = Single Pulse Experiment
 Creation Date = 13-MAY-1997 13:18:10
 Revision Date = 13-MAY-1997 16:24:06

Spec Site =
 Spec Type = DELTA 90M

Data Format = 1D F2D1
 Dimensions = 1
 Dim Title = 1H
 Dim Size = 16384
 Dim Units = [ppm]
 Sname = F2
 X Domain = 1H
 X Offset = 5 [ppm]
 X Freq = 300.7841973 [MHz]
 X Sweep = 5.89520364 [kHz]
 Field Strength = 9.389765 [T]
 Acqvr_gain = 11
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spia_get = 16 [Hz]
 Temp_get = 32.5 [degC]
 X Points = 16384
 Relaxation_delay = 1 [s]
 Spia_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse.exp
 Spia_set = 15 [Hz]
 Temp_set = 25 [degC]





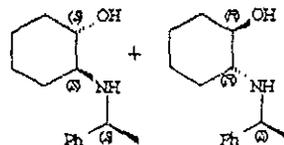
ESPECTRO 2 (1R,2R,1'S),(1S,2S,1'S)-2-N-[(α-metilbenzil)amino]-ciclohexanol.

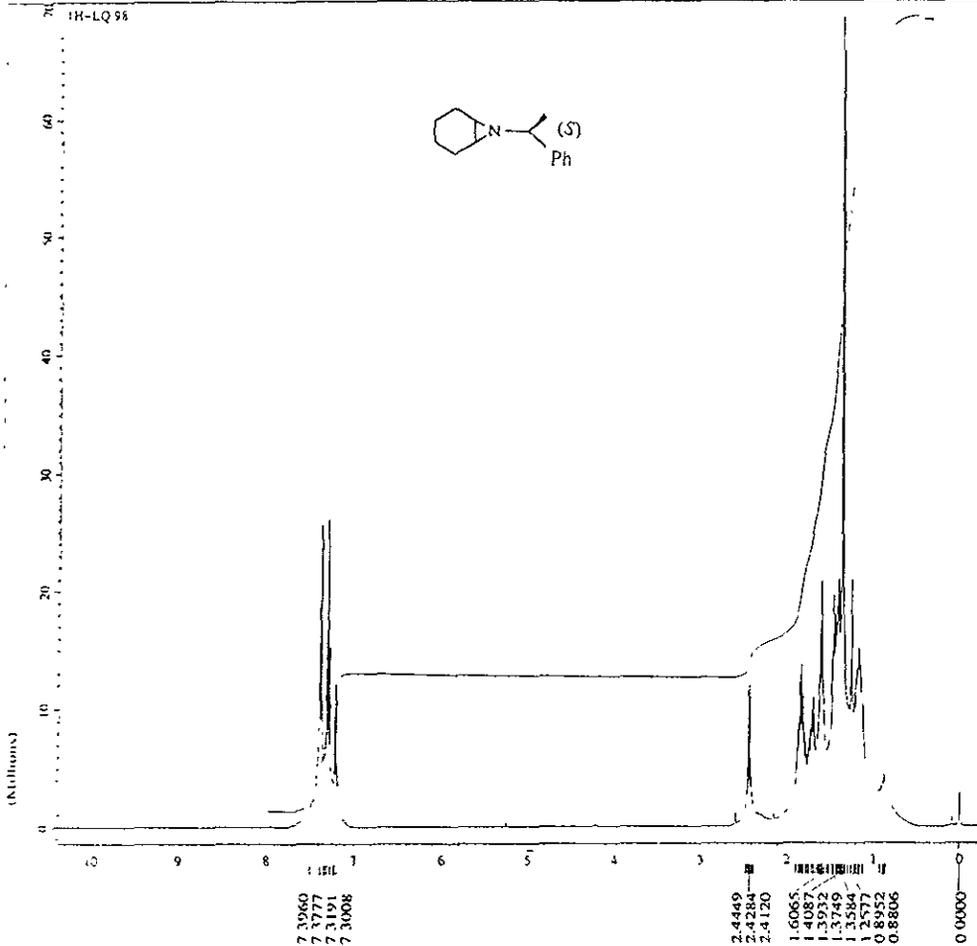
Facultad de Ciencias
Químicas

File Name = 1C-LQ.373
 Author =
 Sample ID = MEL-13
 Content = Single Pulse with Broca
 Creation Date = 13-MAY-1997 13:13:49
 Revision Date = 13-MAY-1997 13:14:52

Spec Site =
 Spec Type = DELTA_MDR

Data Format = 1D COMPLEX
 Dimensions = 2
 Dia Title = 13C
 Dia Size = 32768
 Dia Units = [ppm]
 Scans = 423
 X_Domain = 13C
 X_Offset = 100 [ppm]
 X_Freq = 100.62535666 [MHz]
 X_Sweep = 25.10040161 [kHz]
 P1a0_strength = 3.189766 [V]
 Acqvr_gain = 26
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spia_get = 14 [Hz]
 Temp_get = 24 [dC]
 X_points = 32768
 Relaxation_delay = 1 [s]
 Spia_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse_dec
 Spia_set = 13 [Hz]
 Temp_set = 25 [dC]





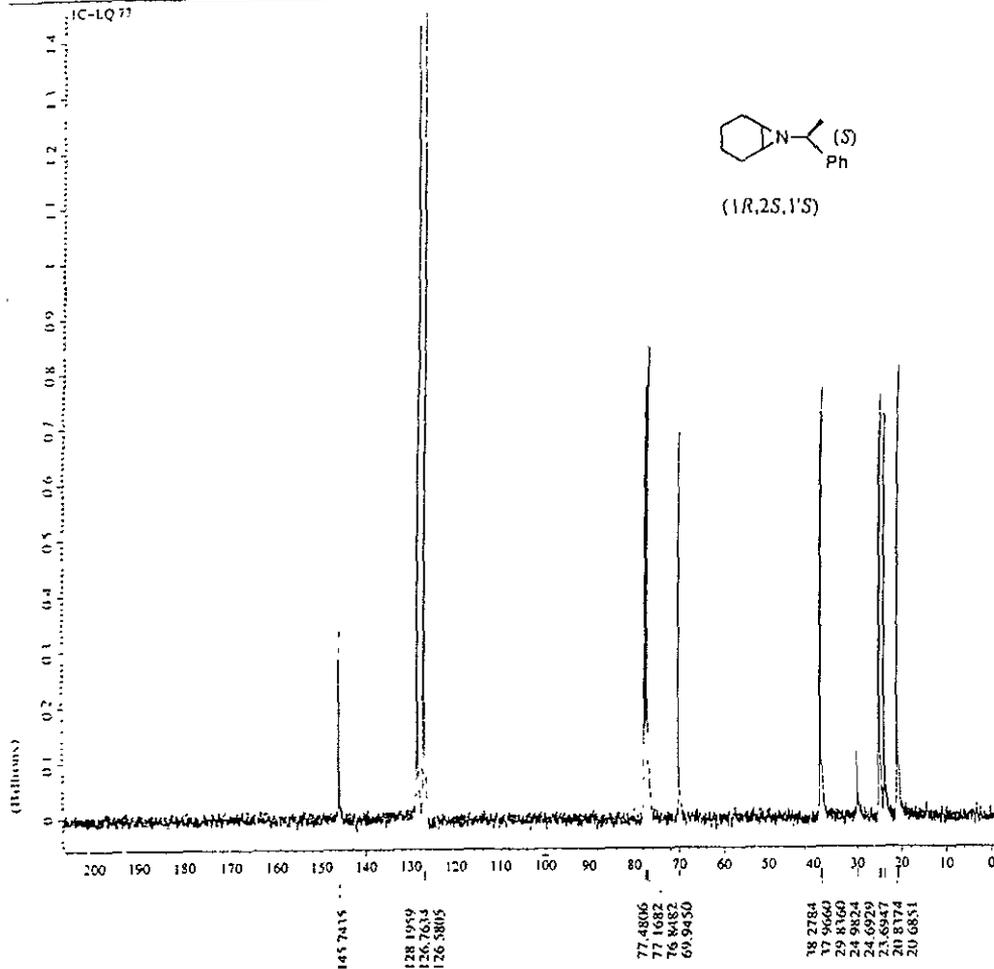
FACULTAD DE
CIENCIAS QUIMICAS

File Name = 1C-LQ.98
 Author =
 Sample ID = V-3
 Content = Single Pulse Experimen
 Creation Date = 17-NOV-1997 10:55:30
 Revision Date = 17-NOV-1997 09:59:27

Spec Site =
 Spec Type = DELTA_NMR

Data Format = 1D REAL
 Dimensions = X
 Dim Title = 1H
 Dim Size = 16384
 Dim Units = [ppm]
 Scans = 64
 X_domain = 1H
 X_offset = 5 [ppm]
 X_freq = 399.7841973 [MHz]
 X_sweep = 5.99520384 [kHz]
 Field_strength = 9.389766 [T]
 Recvr_gain = 8
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spin_get = 13 [Hz]
 Temp_get = 19.6 [dC]
 X_points = 16384
 Relaxation_delay = 1 [s]
 Spin_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse_exp
 Spin_set = 15 [Hz]
 Temp_set = 25 [dC]

ESPECTRO 3. (1R, 2S, 1'S)-N-(α-Metilbenzyl)-ciclohexenaziridina.



FACULTAD DE
 CIENCIAS QUIMICAS

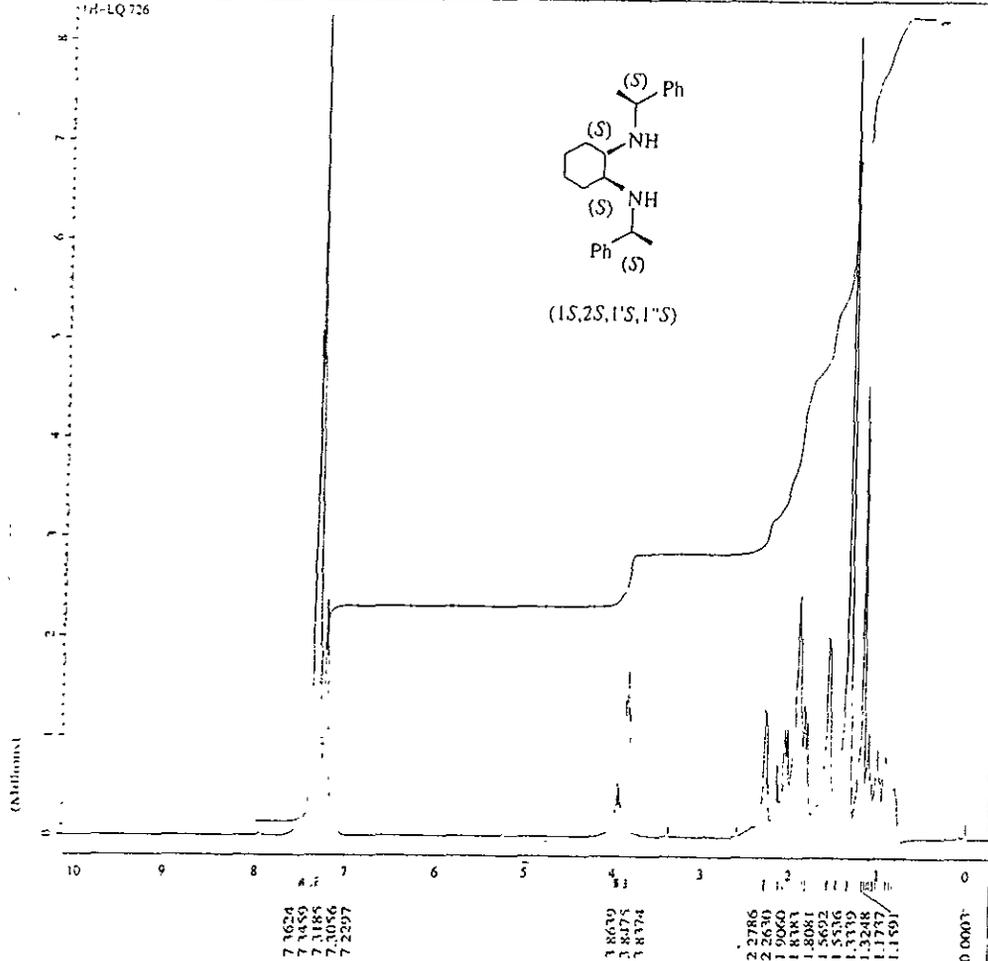
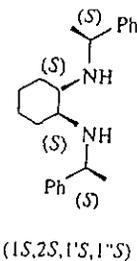
File Name = IC-LQ 77
 Author =
 Sample ID = V-3
 Content = Single Pulse with Broa
 Creation Date = 17-NOV-1997 10 50:41
 Revision Date = 17-NOV-1997 09:51:39

Spec Site =
 Spec Type = DELTA_NMR

Data Format = 1D COMPLEX
 Dimensions = X
 Dim Title = 13C
 Dim Size = 32768
 Dim Units = [ppm]
 Scans = 561
 X_domain = 13C
 X_offset = 100[ppm]
 X_freq = 100.53535686[MHz]
 X_sweep = 25.10040161[kHz]
 Field_strength = 9.389766[T]
 Recvr_gain = 26
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spin_get = 13[Hz]
 Temp_get = 21[dC]
 X_points = 32768
 Relaxation_delay = 1[s]
 Spin_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse_dec
 Spin_set = 15[Hz]
 Temp_set = 25 [dC]

ESPECTRO 4. (1R, 2S,1'S)-N-(α-Metilbenzil)-ciclohexanaziridina.

1H-LQ 726



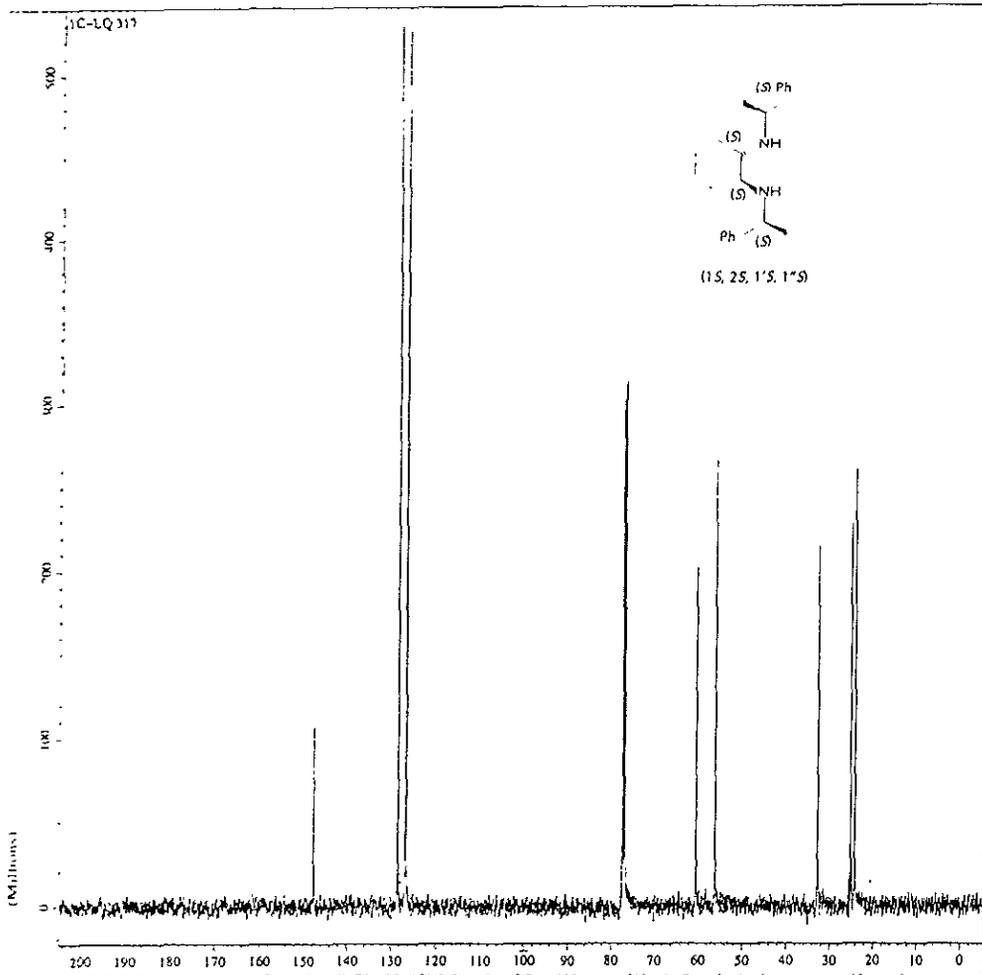
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

File Name = 1C-LQ.756
 Author =
 Sample ID = E-3
 Content = Single Pulse Experimen
 Creation Date = 3-MAR-1997-10 06 07
 Revision Date = 3-MAR-1997-10:09.38

Spec Site =
 Spec Type = DELTA_NMR

Data Format = 1D REAL
 Dimensions = X
 Dim Title = 1H
 Dim Size = 16384
 Dim Units = [ppm]
 Scans = 8
 X_domain = 1H
 X_offset = 9[ppm]
 X_freq = 399.7841973[MHz]
 X_sweep = 5.99520384[kHz]
 Field_strength = 9.389766[T]
 Recvr_gain = 8
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spin_get = 16[Hz]
 Temp_get = 21.8[dC]
 X_points = 16384
 Relaxation_delay = 1[s]
 Spin_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse exp
 Spin_set = 15[Hz]
 Temp_set = 25 [dC]

ESPECTRO 5. (1S,2S,1'S,1''S)-N,N'-bis (α-Metilbencil)-1,2-ciclohexanodiamina.



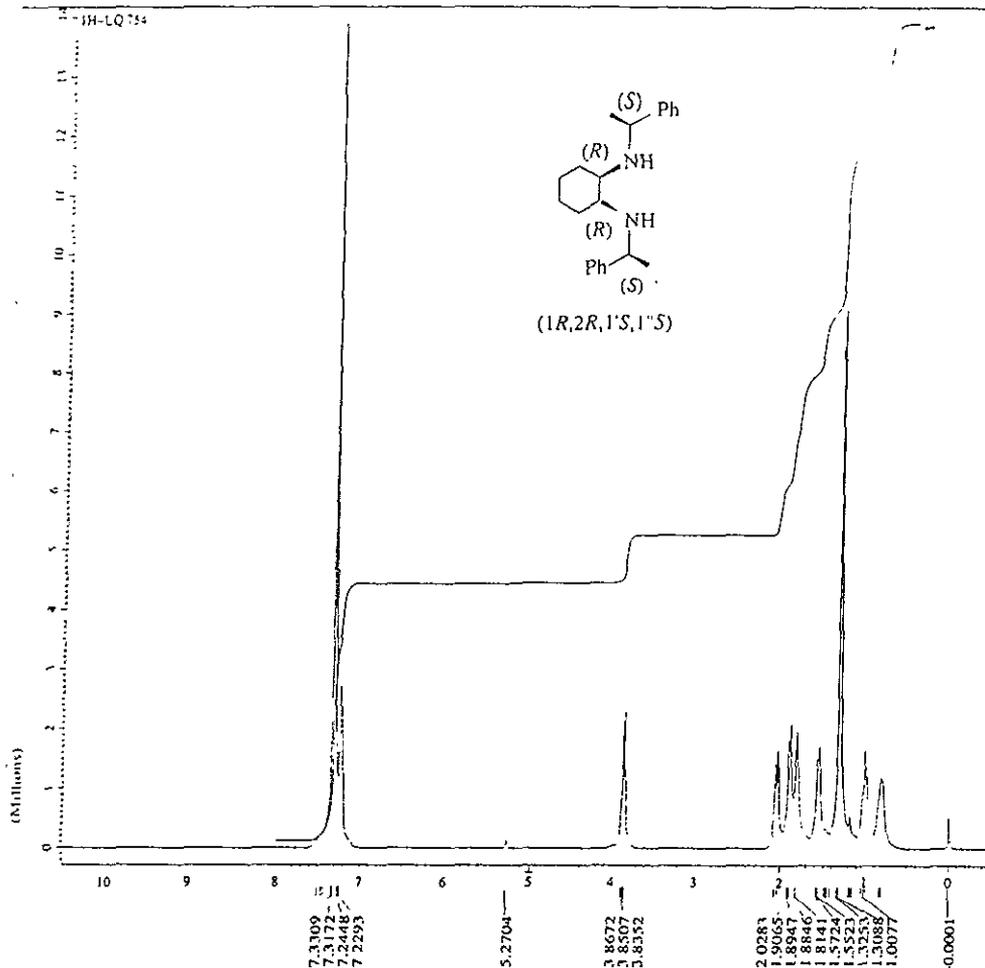
FACULTAD DE
CIENCIAS QUIMICAS

File Name = 1C-LQ.317
 Author =
 Sample ID = E-5
 Content = Single Pulse with Broa
 Creation Date = 6-MAR-1997-12-13:53
 Revision Date = 6-MAR-1997-12 19:31

Spec Site =
 Spec Type = DELTA_NMR

Data Format = 1D COMPLEX
 Dimensions = X
 Dim Title = 13C
 Dim Size = 32768
 Dim Units = [ppm]
 Scans = 213
 X_domain = 13C
 X_offset = 100[ppm]
 X_freq = 100.53535686[MHz]
 X_sweep = 25.10040161[kHz]
 Field_strength = 9.389766[T]
 Recvr_gain = 25
 Solvent = CHLOROFORM
 Spin_get = 16[Hz]
 Temp_get = 23.7[dC]
 X_points = 32768
 Relaxation_delay = 1[s]
 Spin_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse_dec
 Spin_set = 15[Hz]
 Temp_set = 25 [dC]

ESPECTRO 6. (1S,2S,1'S,1''S)-N,N'-bis(α-Metilbencil)-1,2-ciclohexanodiamina.



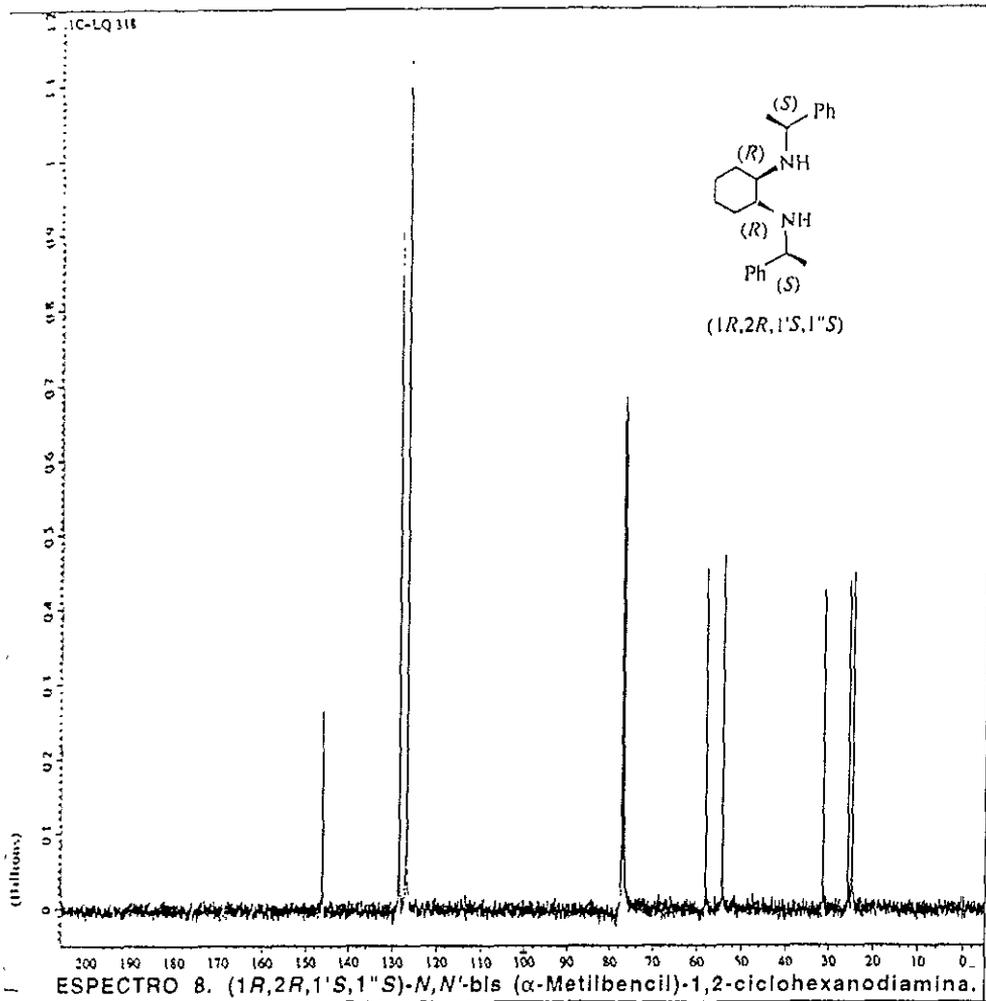
FACULTAD DE
 CIENCIAS QUIMICAS

File Name = 1C-LQ.754
 Author =
 Sample ID = E-6
 Content = Single Pulse with Broa
 Creation Date = 6-MAR-1997-12:36:23
 Revision Date = 6-MAR-1997-12:39:40

Spec Site =
 Spec Type = DELTA_NMR

Data Format = 1D REAL
 Dimensions = X
 Dim Title = 1H
 Dim Size = 16384
 Dim Units = (ppm)
 Scans = 8
 X_domain = 1H
 X_offset = 5(ppm)
 X_freq = 399.7841973 [MHz]
 X_sweep = 5.99520384 [kHz]
 Field_strength = 9.389766 [T]
 Recvr_gain = 15
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spin_get = 17 [Hz]
 Temp_get = 23.5 [dC]
 X_points = 16384
 Relaxation_delay = 1 [s]
 Spin_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse exp
 Spin_set = 13 [Hz]
 Temp_set = 25 [dC]

ESPECTRO 7. (1R,2R,1'S,1''S)-N,N'-bis(α-Metilbencil)-1,2-ciclohexanodiamina.

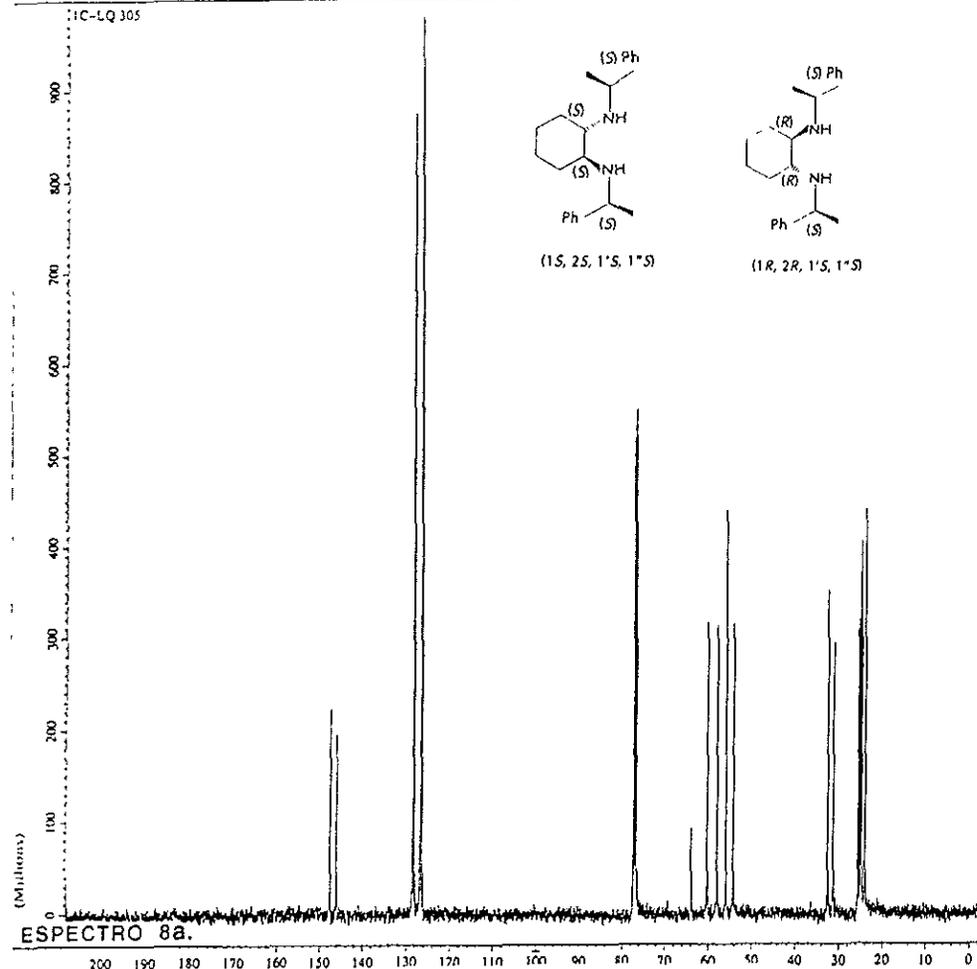


FACULTAD DE
CIENCIAS QUIMICAS

File Name = 1C-LQ.318
 Author =
 Sample ID = E-6
 Content = Single Pulse with Broa
 Creation Date = 6-MAR-1997-12:35:05
 Revision Date = 6-MAR-1997-12:36:01

Spec Site =
 Spec Type = DELTA_NMR

Data Format = 1D COMPLEX
 Dimensions = X
 Dim Title = 13C
 Dim Size = 32768
 Dim Units = [ppm]
 Scans = 373
 X_domain = 13C
 X_offset = 100[ppm]
 X_freq = 100.53535686[MHz]
 X_sweep = 25.10040161[kHz]
 Field_strength = 9.389766[T]
 Recvr_gain = 26
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spin_get = 16[Hz]
 Temp_get = 24[dC]
 X_points = 32768
 Relaxation_delay = 1[s]
 Spin_state = 5PIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse_dec
 Spin_set = 15[Hz]
 Temp_set = 25 [dC]



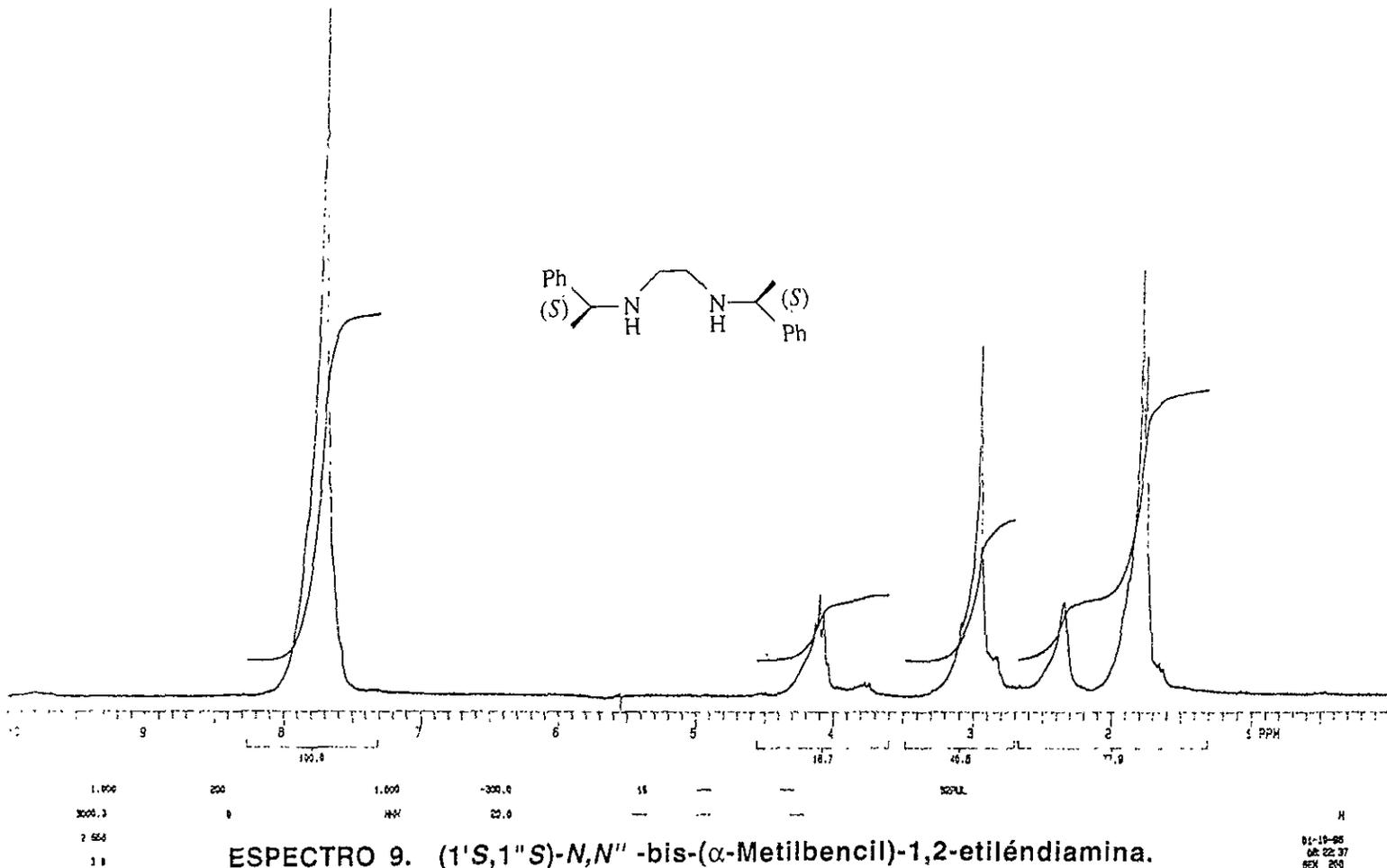
FACULTAD DE
CIENCIAS QUIMICAS

File Name = 1C-LQ.317
 Author =
 Sample ID = E-3
 Content = Single Pulse with Broa
 Creation Date = 3-MAR-1997-10:00:41
 Revision Date = 3-MAR-1997-10:01:49

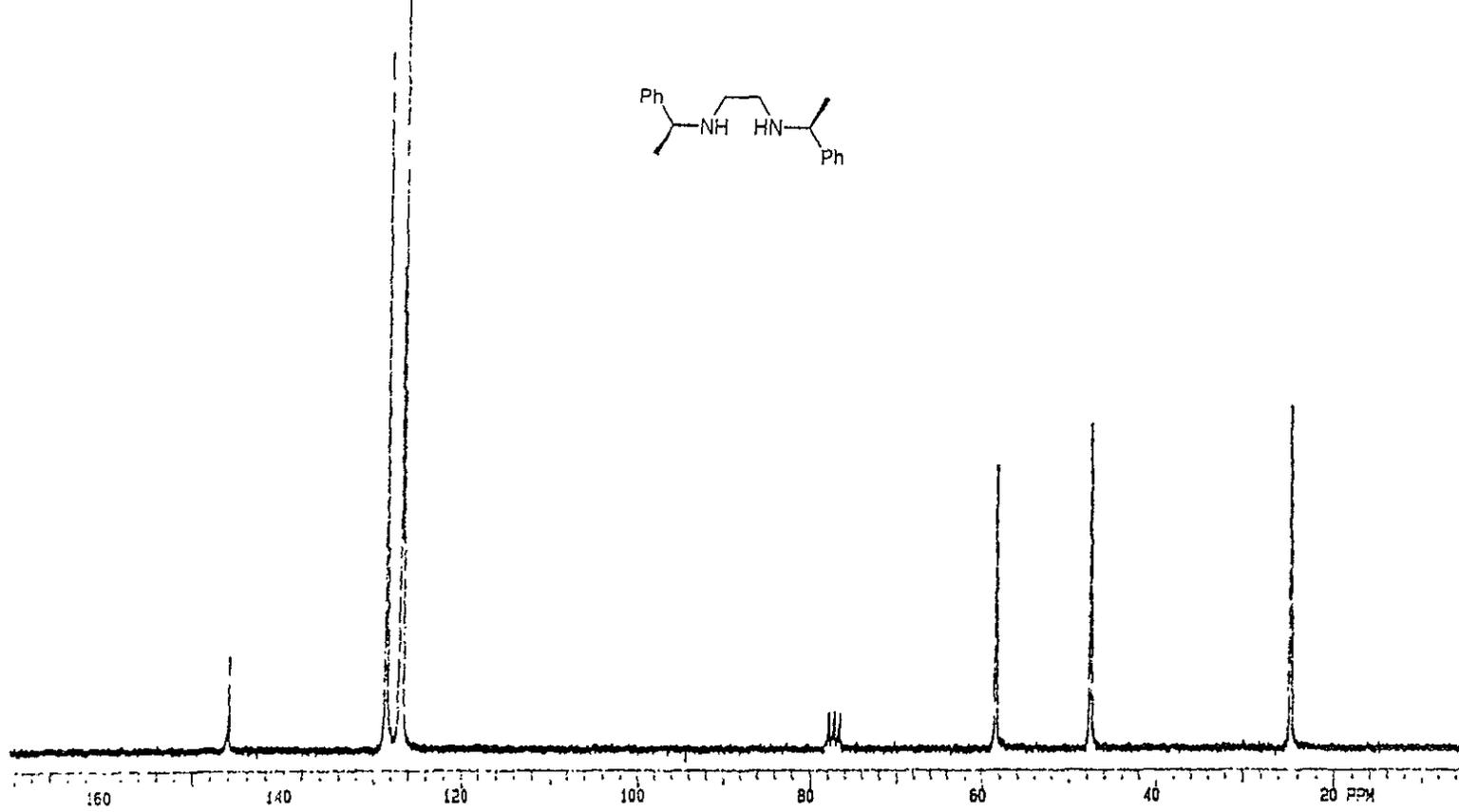
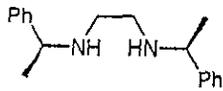
Spec Site =
 Spec Type = DELTA_NMR

Data Format = 1D COMPLEX
 Dimensions = X
 Dim Title = 13C
 Dim Size = 32768
 Dim Units = [ppm]
 Scans = 365
 X_domain = 13C
 X_offset = 100[ppm]
 X_freq = 100.5355666[MHz]
 X_sweep = 25.10040161[kHz]
 Field_strength = 9.389766[T]
 Recvr_gain = 25
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spin_get = 15[Hz]
 Temp_get = 23.5[dC]
 X_points = 32768
 Relaxation_delay = 1[s]
 Spin_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = single_pulse_dec
 Spin_set = 15[Hz]
 Temp_set = 25 [dC]

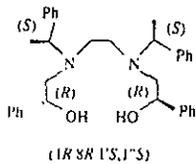
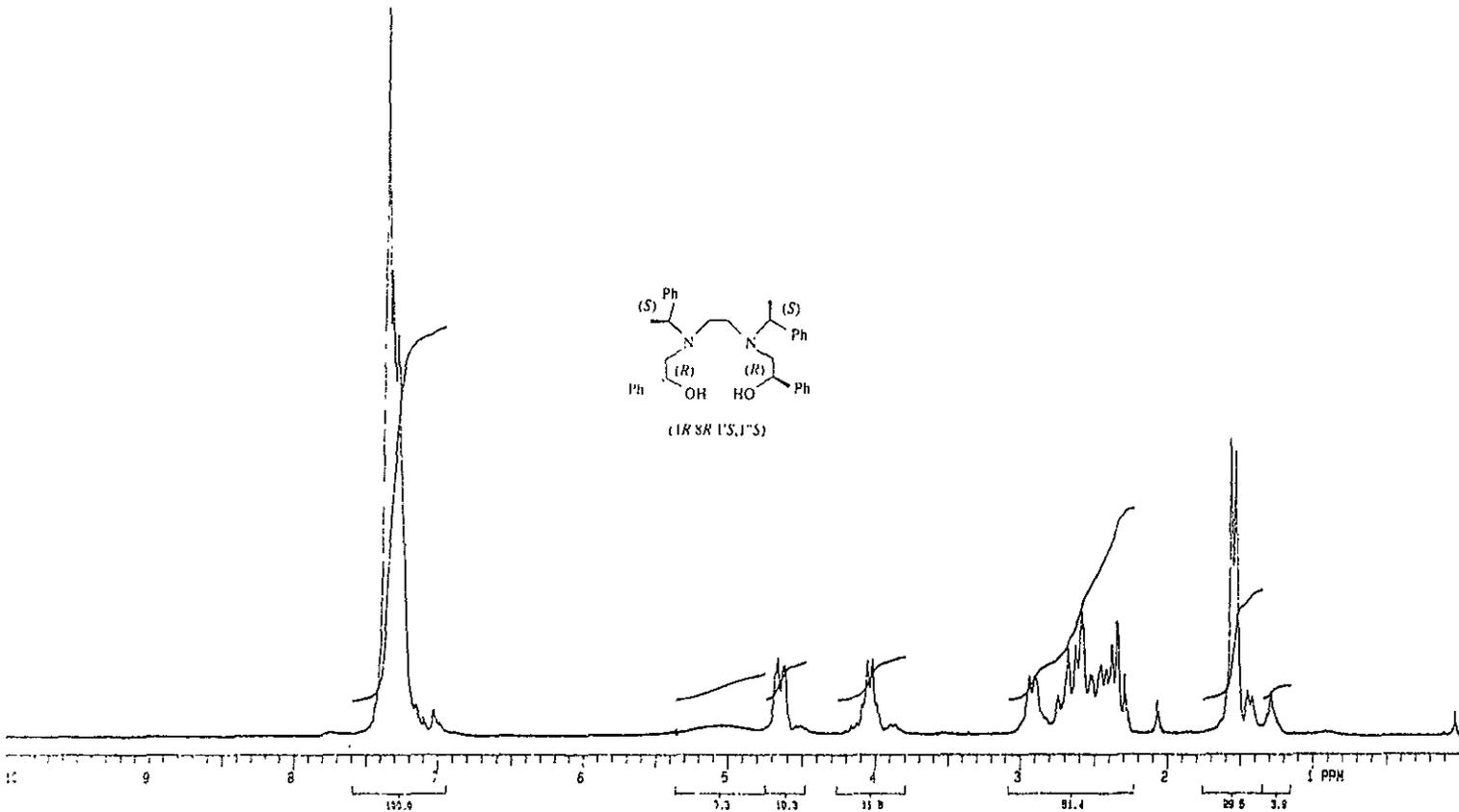
(1R,2R,1'S,1''S)-(1S,2S,1'S,1''S)-N,N'-bis(α -Metilbencil)-1,2-ciclohexanodiamina.



ESPECTRO 9. (1'S,1''S)-N,N''-bis-(α-Metilbencil)-1,2-etiléndiamina.



Espectro 10 (1'S,1''S)-N,N''-bis-(α -Metilbencil)-1,2-etiléndiamina.



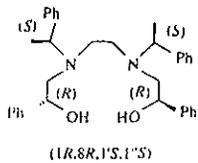
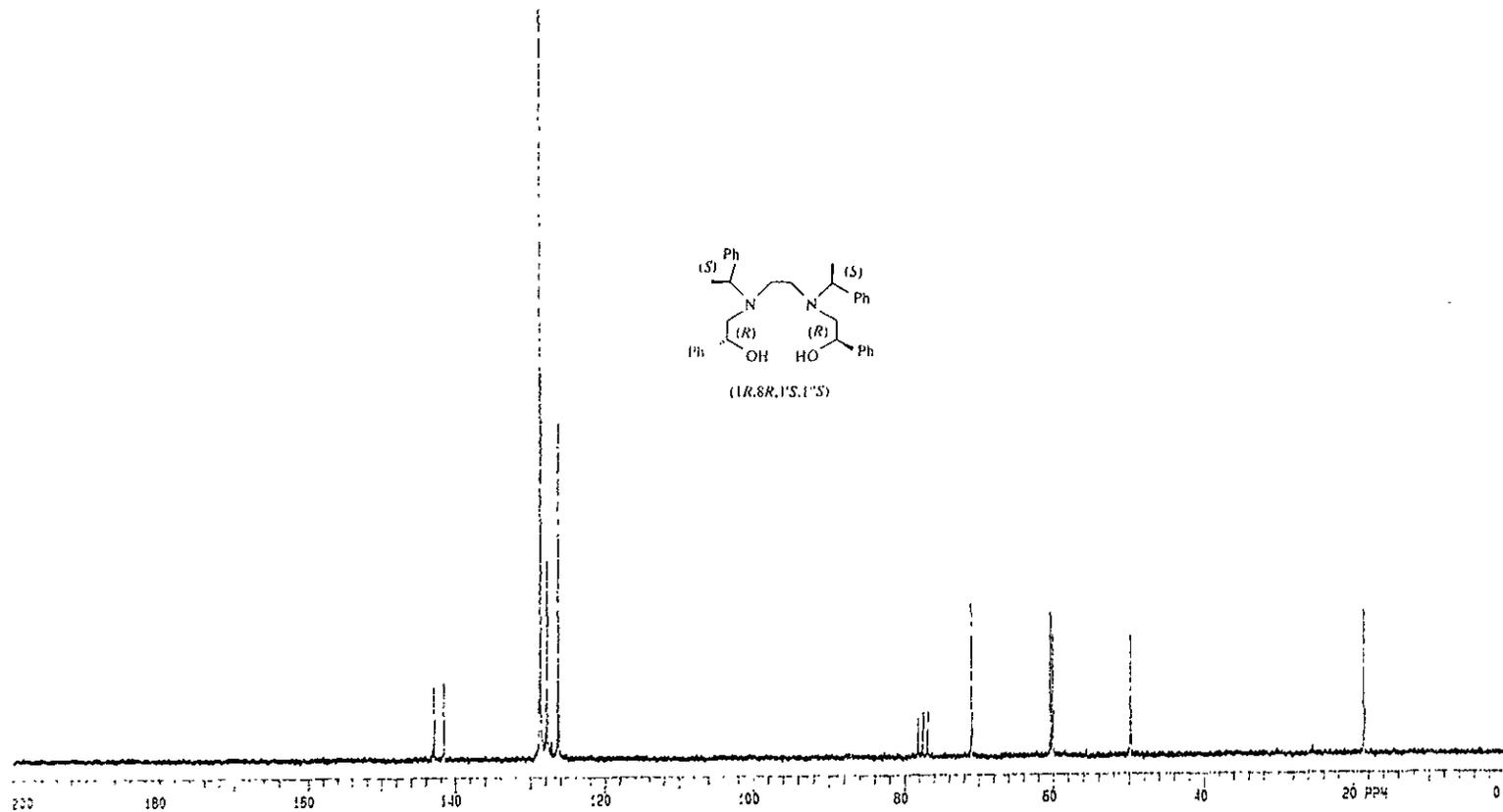
1 000
 3000 1
 2 556
 18.3

Espectro 11. (1R, 8R, 1'S, 1''S)-N,N-bis(α-metilbenzil)-1,8-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol.

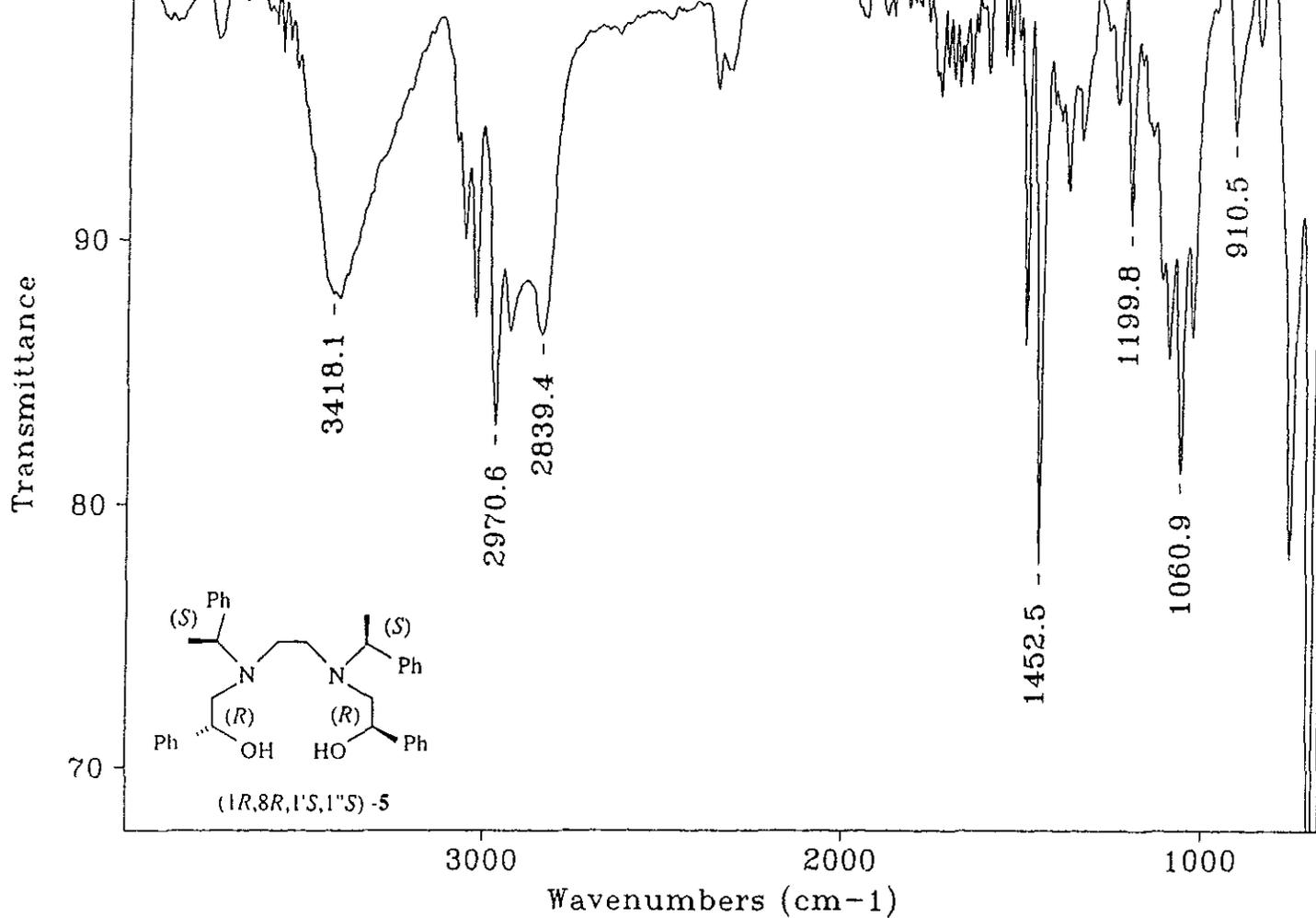
1.0

CDCl₃

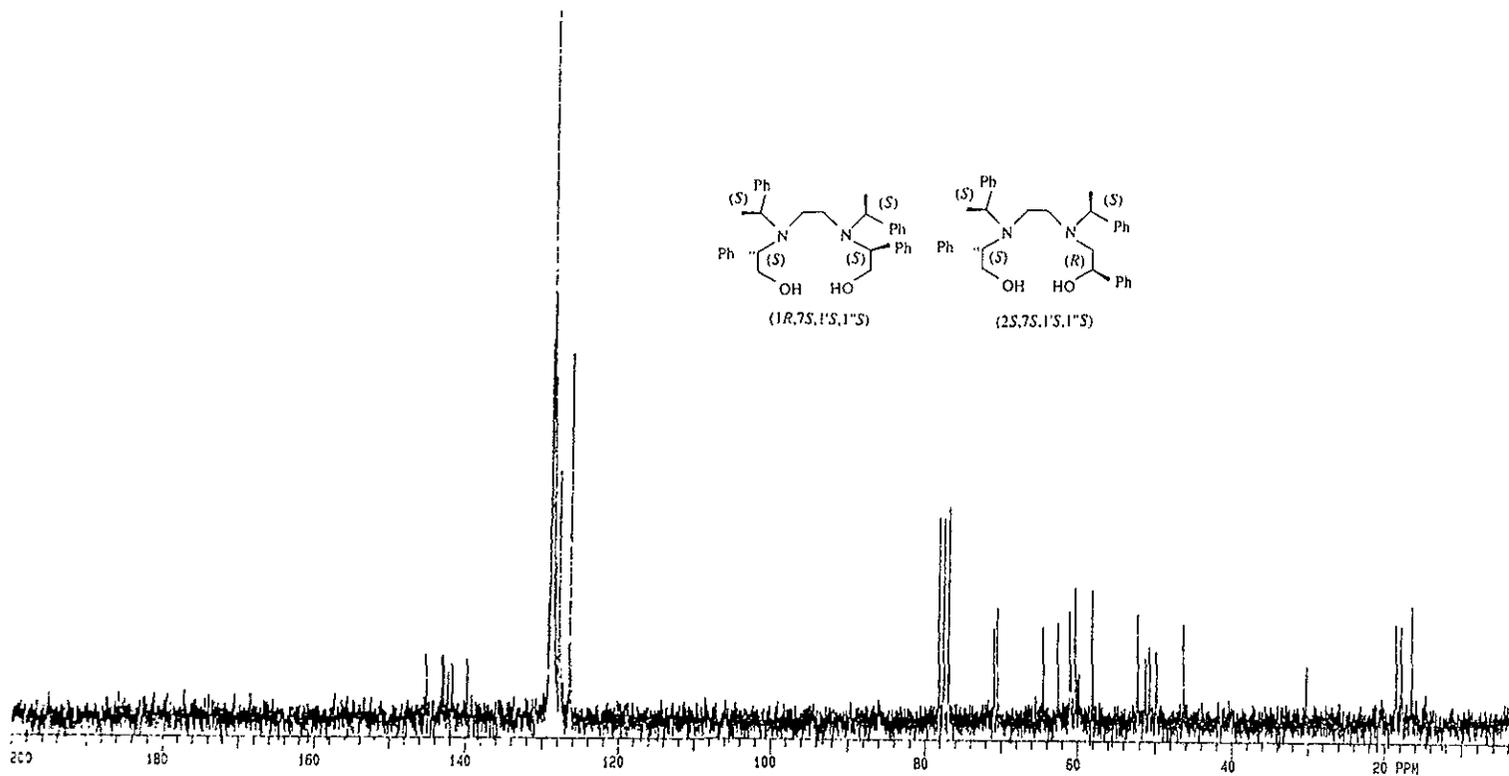
H
 02-07-86
 22:26:30
 62M 200



Espectro 12. (1*R*, 8*R*, 1'*S*, 1''*S*)-*N,N*-bis(α-metilbencil)-1,8-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol.



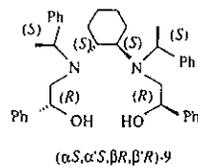
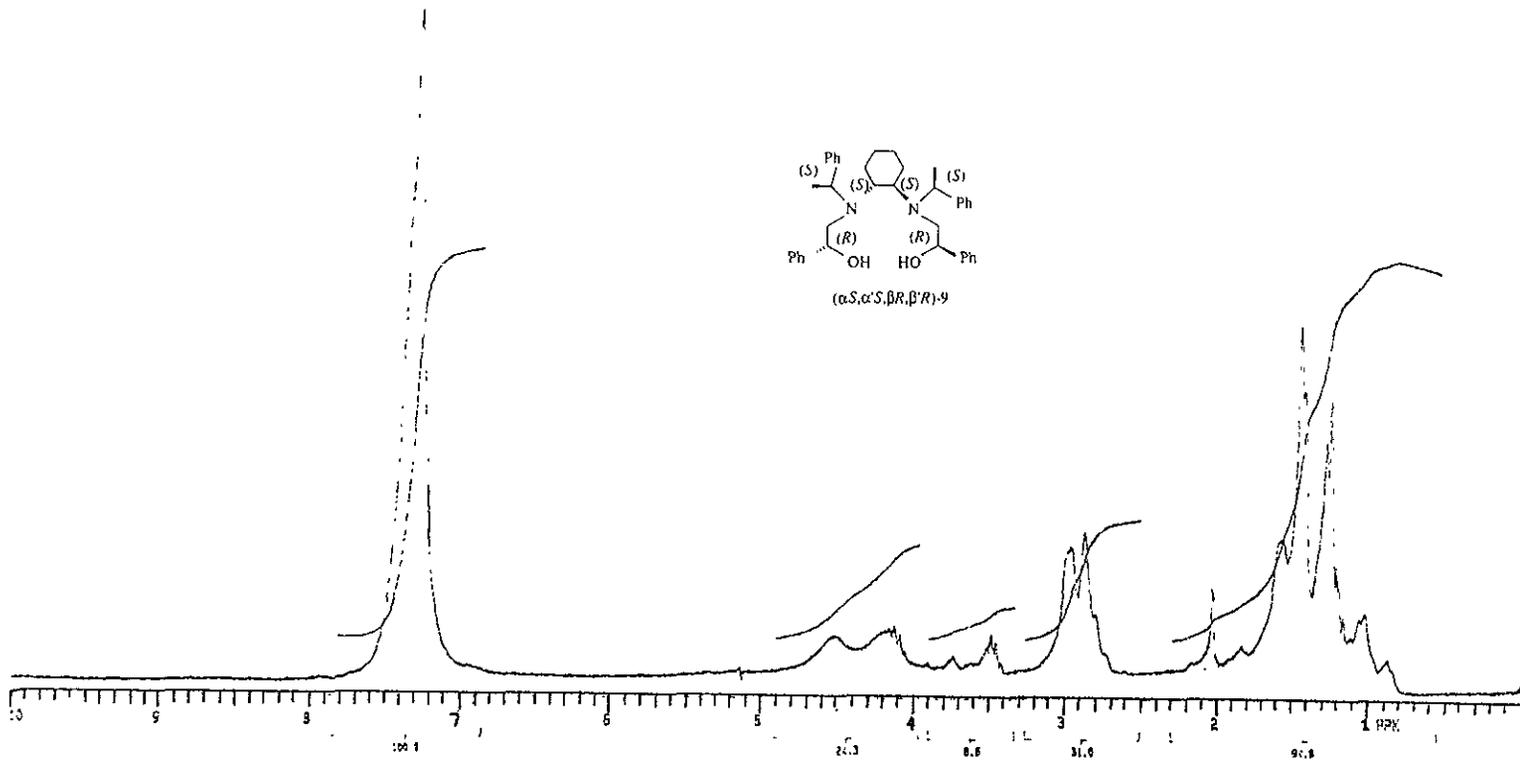
Espectro 13. *(1R, 8R, 1'S, 1''S)*-*N,N*-bis(α -metilbencil)-1,8-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol



Espectro 14.

(1*R*, 7*S*, 1'*S*, 1''*S*)-*N,N*-bis(α-metilbencil)-1,7-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol.

(2*S*, 7*S*, 1'*S*, 1''*S*)-*N,N*-bis(α-metilbencil)-2,7-difenil-3,6-diaza-1,8-octanodiol.

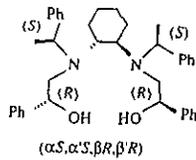
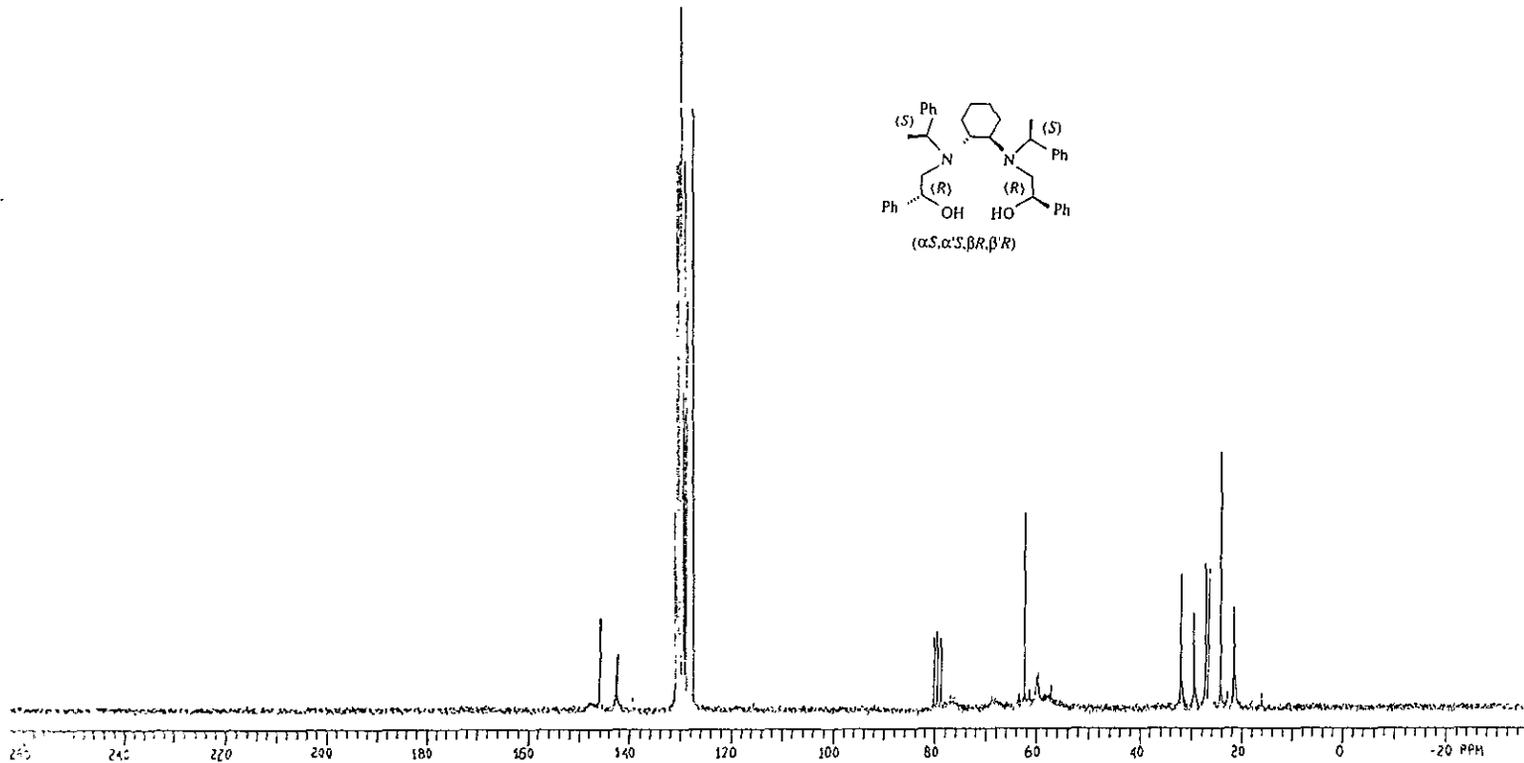


Espectro 15

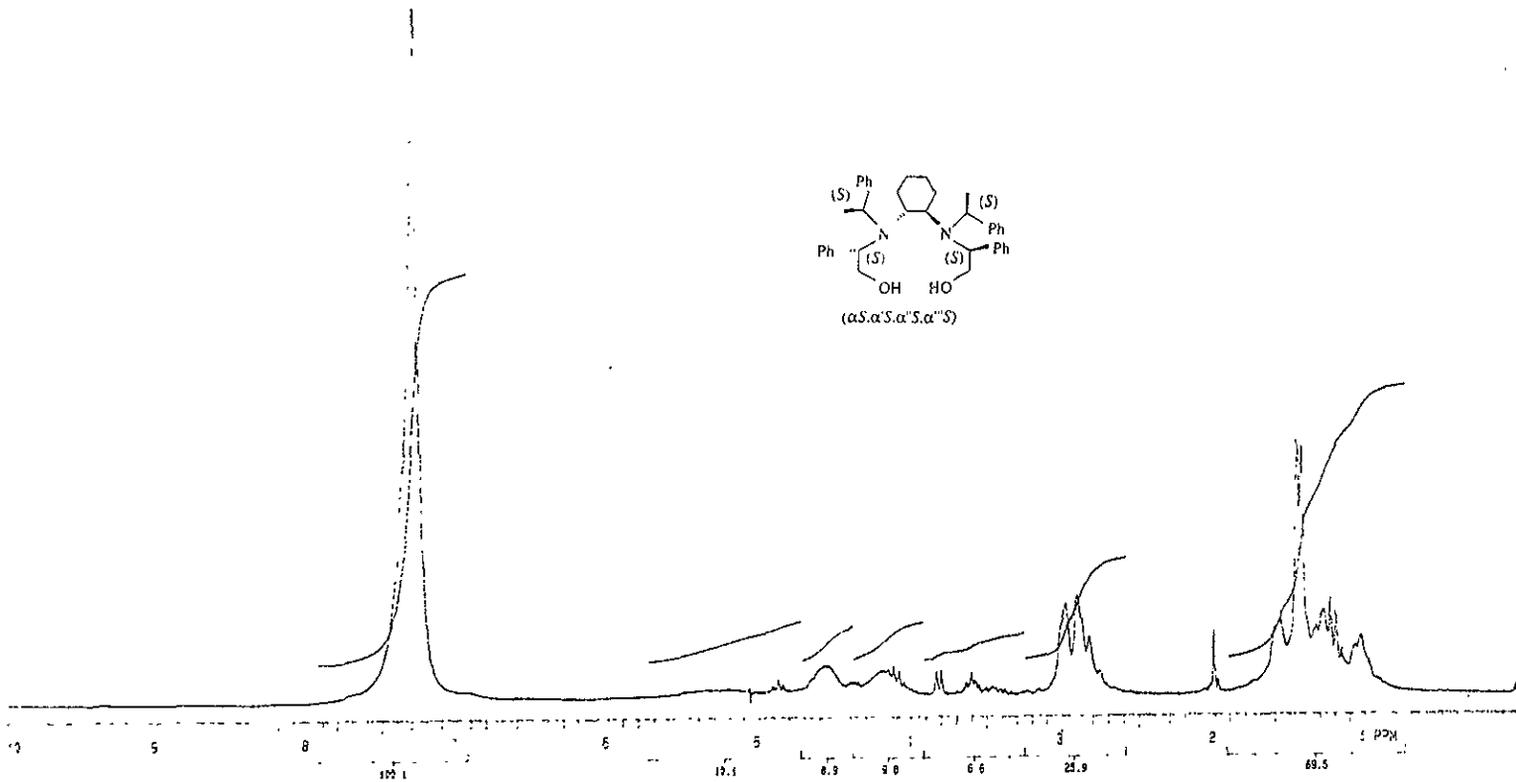
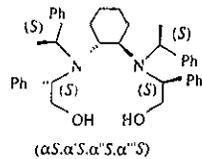
($\alpha,S,\alpha'S,\beta R,\beta'R$)-*N,N'*-[bis(α -metilbencil)-bis(β -hidroxifenetil)-1,2-ciclohexanodiamina.

1.000	218	1.000	290.0
2053.3	0	100	26.0
7.658	6	5	250
19.3	16	1.4	

000.0



Espectro 16 (αS,α'S,βR,β'S)-N,N'-(bis(α-metilbencil)-bis(β-hidroxi-fenetilo)-1,2-ciclohexanodiamina.



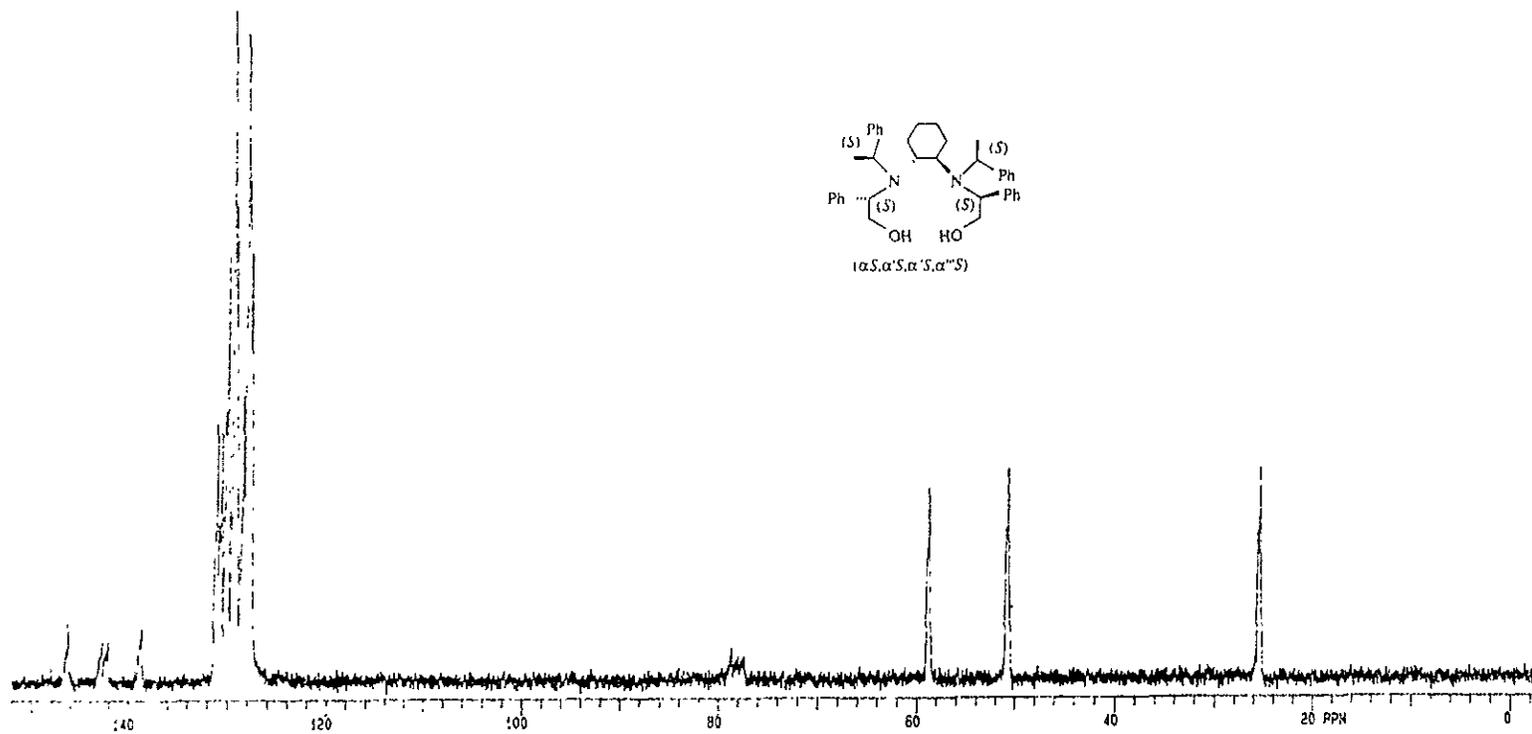
1 022
2000 3
2 656
5 0

209
0
0
16

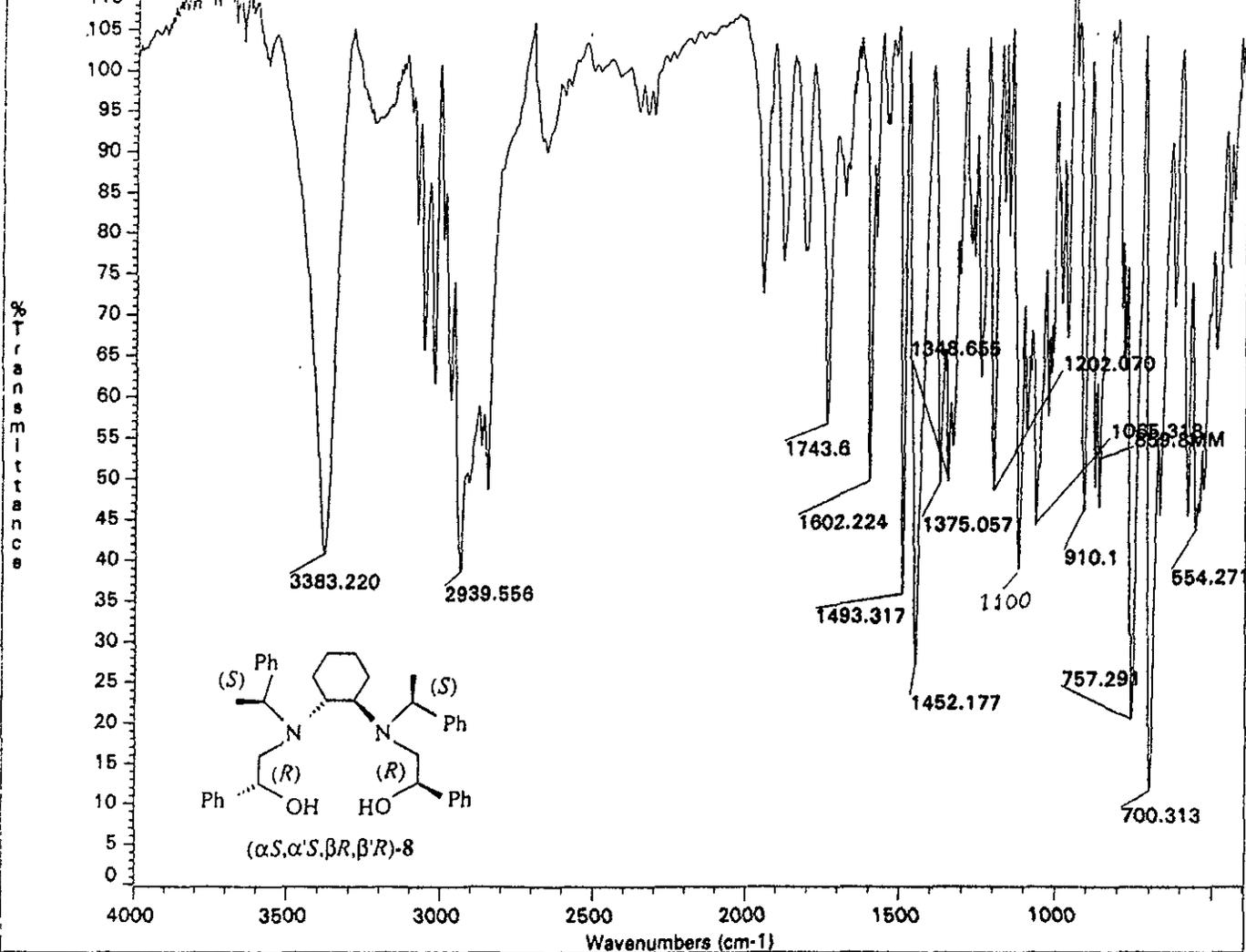
5 030
501
0

Espectro 17 (α . α' . α'' . α''' . α'''' . α''''')-*N,N'*-[bis(α -metilbenzil)-bis(β -hidroxi-fenitilo)-1,2-ciclohexanodiamina.

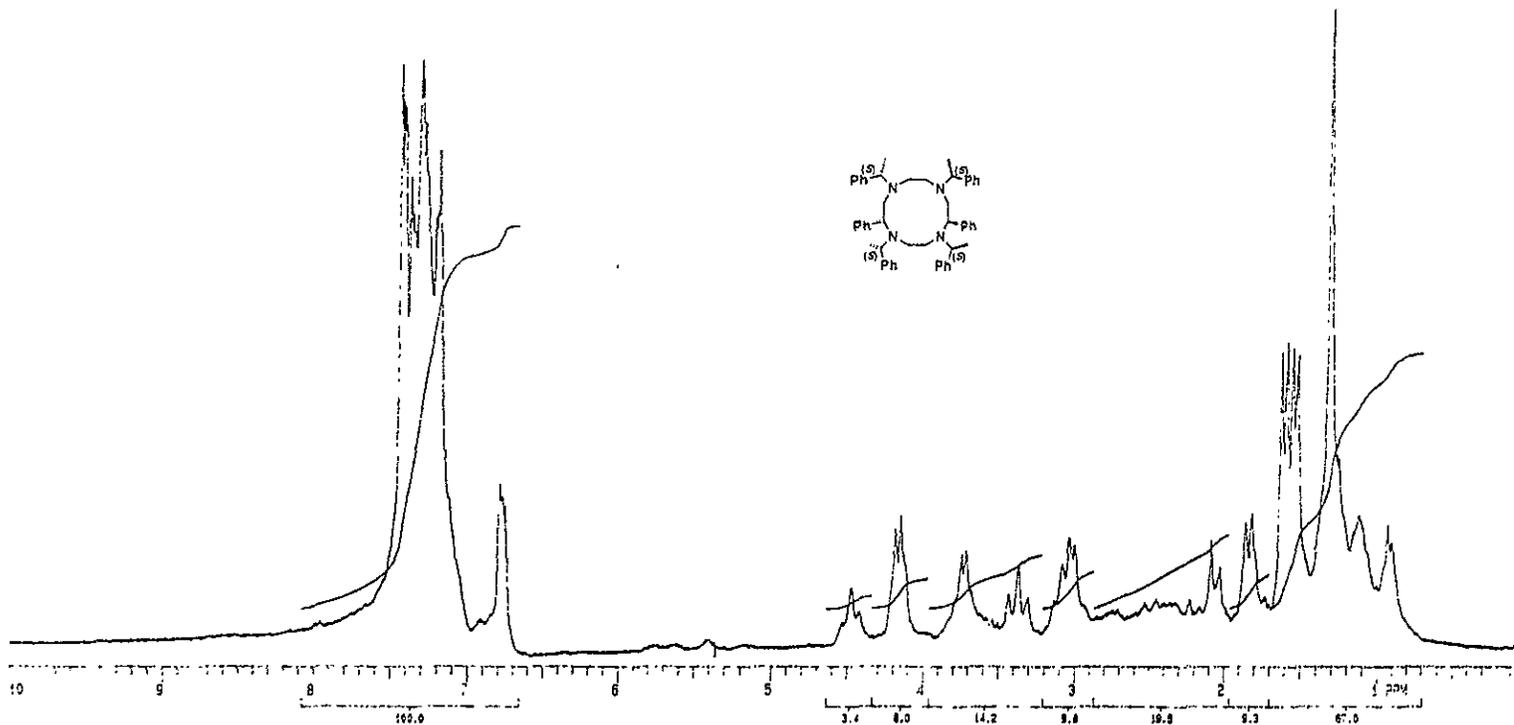
200
1999,8
1,0



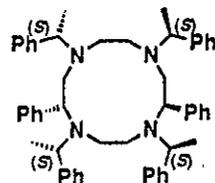
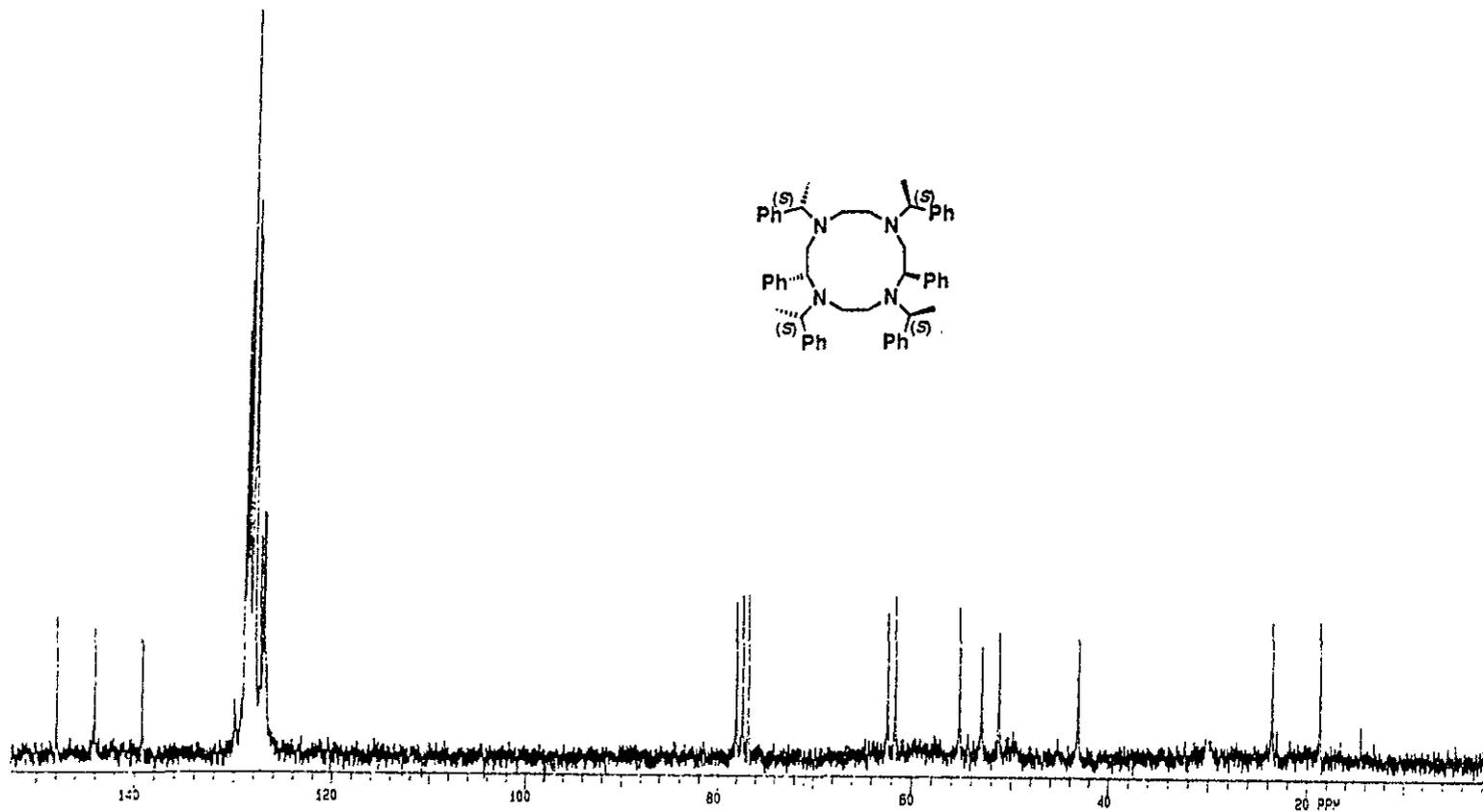
ESPECTRO 18. ($\alpha S, \alpha' S, \alpha'' S, \alpha''' S$)- N, N' -[bis(α -metilbencil)]-bis(β -hidroxiifenilto)-1,2-ciclohexanodiamina.



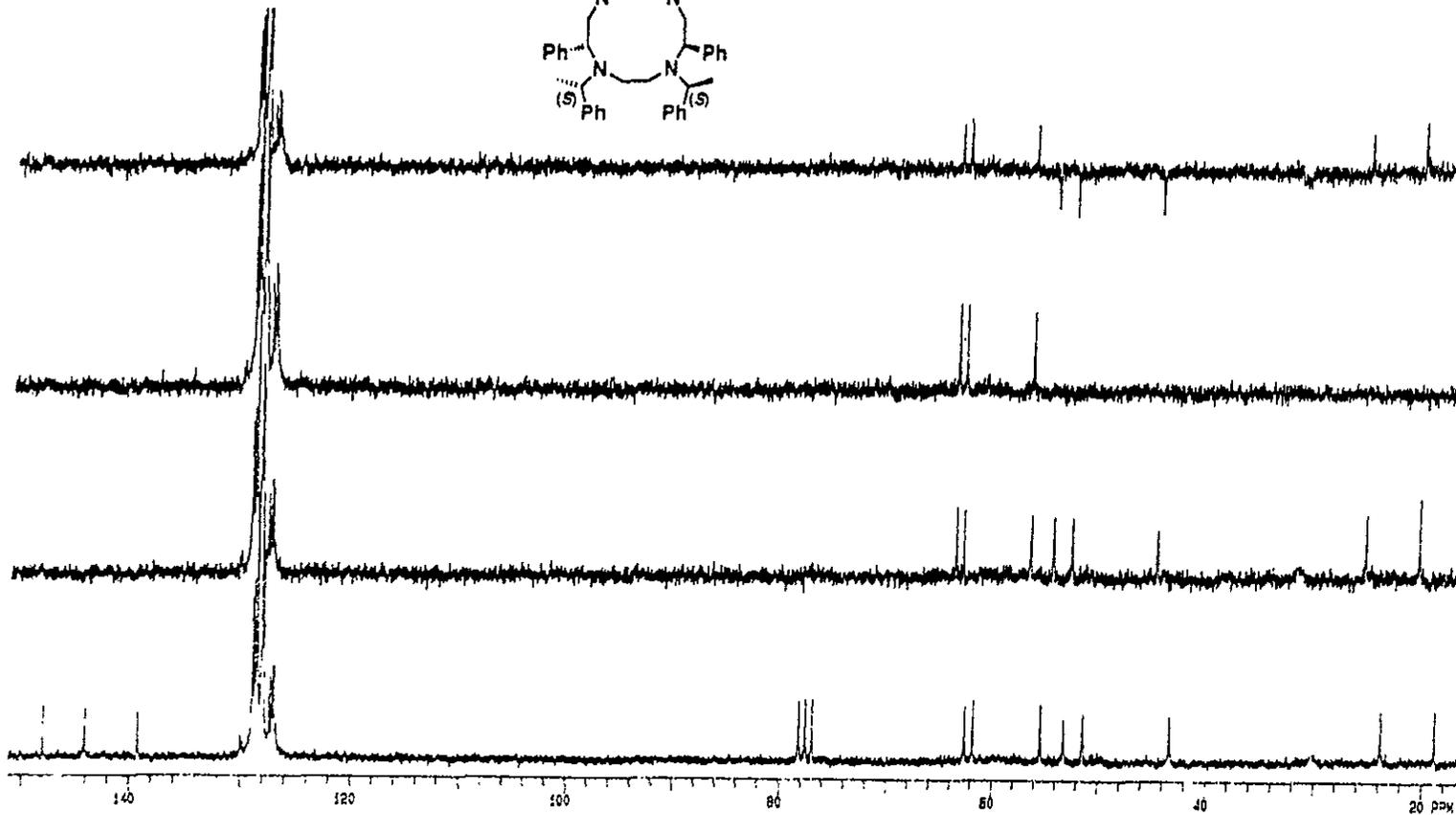
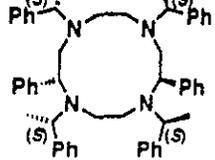
ESPECTRO 19. (α S, α' S, β R, β' R)-N,N'-[bis(α -metilbencil)-bis(β -hidroxfenitilo)-1,2-ciclohexanodiamina.



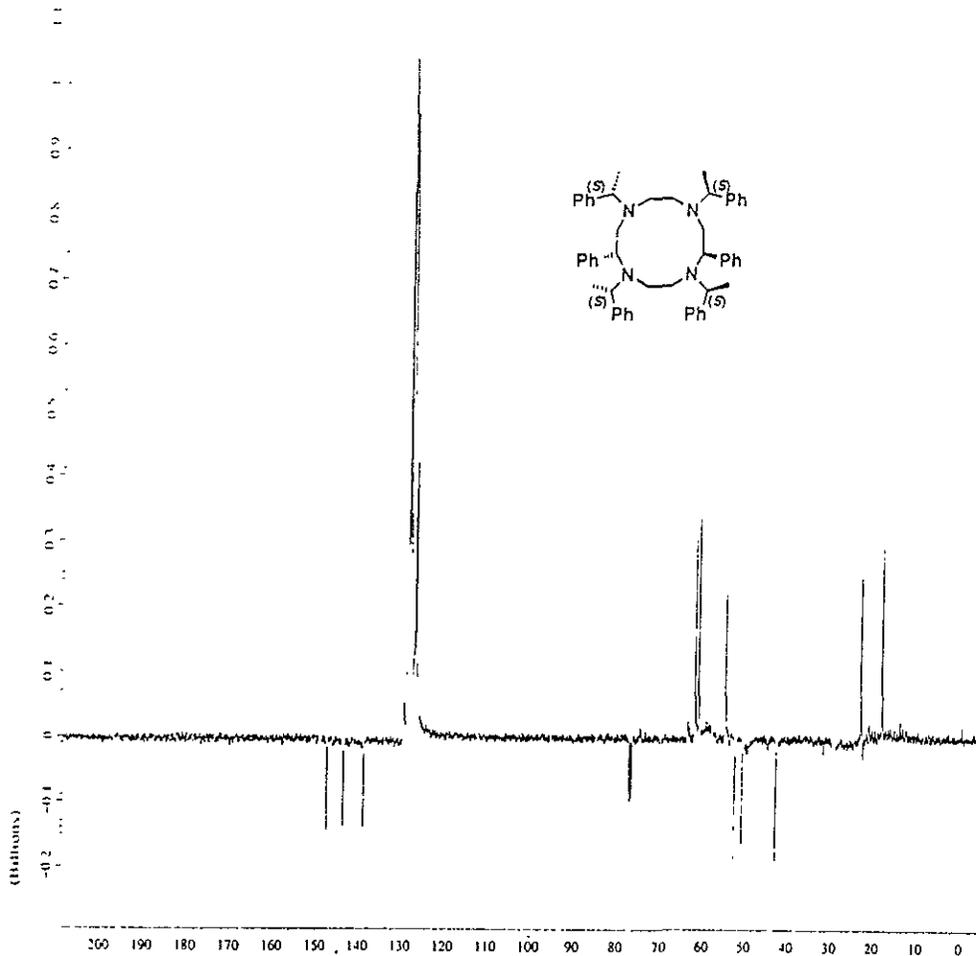
Espectro 20 (3S,8S)-difenil-N,N''N'''-tetra((S)- α -metilbencil)-(1,4,7,10)-tetraazadodecano



Espectro 21. (3S,8S)-difenil-*N,N',N'',N'''*-tetra[(*S*)-α-metilbencil]-(1,4,7,10)-tetraazadodecano.



Espectro 22. (3*S*,8*S*)-difenil-*N,N',N'',N'''*-tetra[(*S*)- α -metilbencil]-(1,4,7,10)-tetraazadodecano.



(3S,8S)-difenil-N,N',N'',N'''-tetra((S)-α-metilbencil)-(1,4,7,10)-tetraazadodecano.

Facultad de Ciencias
Químicas

File Name = apt-LQ 27
 Author =
 Sample ID = H-15
 Content = APT Experiment
 Creation Date = 13-MAY-1997 17:01:41
 Revision Date = 13-MAY-1997 17:02:44

Spec Site =
 Spec Type = DELTA_NMR
 Data Format = 1D COMPLEX
 Dimensions = X
 Dim Title = 13C
 Dim Size = 32768
 Dim Units = (ppm)
 Scans = 539
 X_domain = 13C
 X_offset = 100 (ppm)
 X_freq = 100.5335686 (MHz)
 X_sweep = 25.10040161 (kHz)
 P1ald_strength = 9.389766 (T)
 Recvr_gain = 25
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Spin_det = 13 (Hz)
 Temp_det = 26 (dC)
 X_points = 32768
 J_constant = 140 (Hz)
 Relaxation_delay = 1 (s)
 Spin_state = SPIN ON
 Temp_state = TEMP OFF
 Experiment = apt.exp
 Spin_set = 15 (Hz)
 Temp_set = 25 (dC)