

300627

36

2EJ



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

"SINTESIS DE β -AMINOALCOHOLES
OPTICAMENTE PUROS"

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

SUSANA RIVADENEYRA CASTILLO

DIRECTOR DE TESIS: O. IRENE DIAZ MARSCH

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

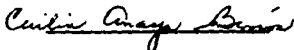
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Esta tesis fue aprobada por:



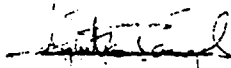
Q. Irene Díaz Marsch
Directora de Tesis



M. C. Cecilia Anaya Berrios
Asesor Externo



Q. Rebeca O'Reilly
Revisor



Q. Agustín Rangel
Revisor

**El presente trabajo fue desarrollado en la
Unidad de Investigación en Síntesis Orgánica
de la Facultad de Ciencias Química en la
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
bajo la dirección de la M. C. Cecilia Anaya Berrios.**

Este trabajo:
"Síntesis de β -aminoalcoholes ópticamente puros"
forma parte de un proyecto de investigación apoyado
por el CONACyT
No. 581300-5-4014E

Con admiración y agradecimiento a las siguientes personas:

**M. C. Cecilia Anaya Berríos,
por su valiosa colaboración al dirigir el presente trabajo.**

**Dra. Leticia Quintero Cortés,
por sus acertados consejos y observaciones en la elaboración de
este trabajo y por su calidad humana.**

**Q.I. Heraclio López Ruiz,
por su gran ayuda y amistad incondicional.**

**Al comité revisor y jurado examinador,
por su revisión y sugerencias.**

A todos aquéllos que de alguna manera colaboraron.

El presente trabajo lo dedico a:

**Jesús Landa F.,
por su amor, paciencia y apoyo, compartiendo los momentos
difíciles, por impulsarme a mejorar cada día.**

**Mis padres,
gracias a ellos que me formaron
y me dieron el carácter para seguir siempre adelante.**

**Sra. Victoria Font Vda. de Moreno,
por su amor, bondad y comprensión siempre que lo necesité.**

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	6
I. ANTECEDENTES	7
1.1 Generalidades	7
1.2 Epóxidos	9
1.3 Métodos de síntesis de β -aminoalcoholes a partir de epóxidos	11
1.4 Obtención a partir de epóxidos de β -aminoalcoholes ópticamente puros	16
1.5 β -Aminoalcoholes ópticamente puros como auxiliares quirales en síntesis asimétrica	18
II. PARTE EXPERIMENTAL	20
2.1 Generalidades	20
2.2 Procedimiento general para la síntesis de β -aminoalcoholes	21
2.3 Síntesis de (1S,2S,1'S) y (1R,2R,1'S)-2-[N-(1'-feniletil)]aminociclohexanol	22
2.4 Síntesis de (1R,2S,1'S) y (1S,2R,1'S)-2-N-(1'-feniletil)-1,2-difenil-2-aminoetanol	32

III. DISCUSION Y RESULTADOS	34
3.1 Síntesis de β -aminoalcoholes	34
3.2 (1S,2S,1'S) y (1R,2R,1'S)-2-[N-(1'-feniletíl)] aminociclohexanol	35
3.3 (1R,2S,1'S) y (1S,2R,1'S)-2-N-(1'-feniletíl)-1,2-difenil- 2-aminoetanol	42
IV. CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS	46
APENDICE	49

INTRODUCCION

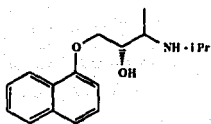
Los aminoalcoholes son una serie de compuestos de gran importancia en química orgánica y farmacología, son también conocidos, como hidroxilaminas o alcanolaminas, contienen los grupos amino e hidroxilo enlazados al mismo o a diferentes átomos de carbono, pueden ser en posición α , β o γ es decir en posición (1,1), (1,2) o (1,3) respectivamente en cadena alifática o alicíclica. El aminoalcohol más simple es la etanolamina. Los aminoalcoholes de bajo peso molecular son líquidos viscosos de alto punto de ebullición, mas densos que el agua, solubles en disolventes polares. Por ser moléculas bifuncionales tienen tanto las propiedades características de alcoholes así como las de aminas, pero las propiedades de un grupo pueden ser modificadas por la presencia del otro en la molécula, por ejemplo, los aminoalcoholes se deshidratan o esterifican mas difícilmente que los alcoholes no sustituidos a causa de la naturaleza básica del grupo amino.

Existen diversos métodos de síntesis de los aminoalcoholes, algunos de ellos se citan a continuación:

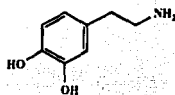
1. Aminólisis de epóxidos con amoniaco o aminas.
2. Reducción de nitroalcoholes.
3. Reducción de aminoaldehídos o cetonas.
4. Reducción de aminoácidos o derivados de aminoácidos.
5. Reacción de halohidrinás con amoniaco o aminas.

Los α -aminoalcoholes, por provenir de los α -aminoácidos enantioméricamente puros, son excelentes materias primas en síntesis asimétrica por su bajo costo, disponibilidad comercial y alta pureza óptica¹.

Los β -aminoalcoholes enantioméricamente puros están asumiendo un papel importante y creciente en química médica y en síntesis orgánica. En química médica los β -aminoalcoholes como el (S)-propanolol y la dopamina han mostrado ser agentes terapéuticos efectivos y la relación entre su configuración absoluta y su actividad farmacológica ha sido ampliamente demostrada².



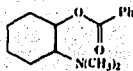
(S)-propanolol



dopamina

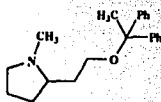
Existe un gran número de medicamentos que presentan en su estructura β -aminoalcoholes o derivados de los mismos. En particular los β -aminoalcoholes alicíclicos constituyen entidades importantes en un gran número de productos naturales biológicamente activos y también en productos sintéticos.

El 2-aminociclohexanol es el material de partida en la síntesis de anillos heterocíclicos fusionados con actividad farmacológica, por ejemplo tres de los cuatro diastereoisómeros del benzoato de 2-(N,N-dimetilamino)metilciclohexilo poseen efectos anestésicos similares a la lidocaina³.

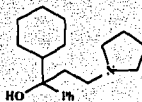


benzoato de 2-(N,N-dimetilamino)ciclohexilo

Los γ -aminoalcoholes son encontrados con menor frecuencia en productos farmacéuticos. Algunos 1,3-aminoalcoholes son bloqueadores β por ejemplo: clemastina y proclidina entre otros.

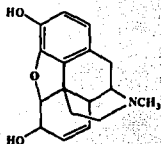


clemastina



proclidina

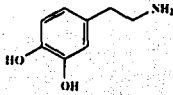
Los aminoalcoholes que presentan una mayor separación entre los grupos hidroxilo y amino (1,4), (1,5), etc. son aun menos frecuentes, un compuesto importante dentro de este grupo es la morfina⁴.



morfina

Como se puede apreciar los aminoalcoholes representan una gama muy extensa de compuestos de uso variable en química médica. De acuerdo con la literatura destacan dentro de sus aplicaciones las siguientes:

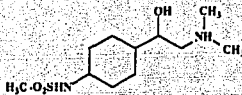
1. Neurotransmisores.- La dopamina presenta una estrecha relación con otros neurotransmisores además de potentes efectos cardiovasculares^{5,6}.



dopamina

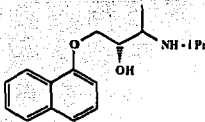
2. Agentes de bloqueo adrenérgico β

a.) El sotalol⁷ fue desarrollado originalmente para el tratamiento de la hipertensión y posteriormente se le ha utilizado para regular la actividad antiarrítmica y evitar la muerte cardíaca súbita.



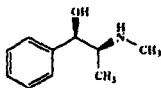
sotalol

b.) El (S)-propranolol⁸ se considera como el compuesto prototipo, porque ha sido el fármaco de bloqueo adrenérgico β mas ampliamente estudiado se usa en el tratamiento de taquicardias supraventriculares y arritmias ventriculares.



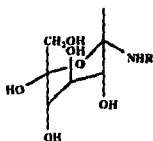
(S)-propranolol

3. Simpatomiméticos.- Existe una gran variedad de fármacos que poseen esta actividad varios de ellos causan profundos efectos en el sistema nervioso central como la efedrina que se emplea para la descongestión nasal, como broncodilatador y vasocardi dilatador⁹.



efedrina

4. Inhibidores glucosídicos.-La valiolamina y sus derivados N-sustituidos se usan como potentes agentes antidiabéticos orales por sus pronunciado efecto inhibitorio en la α D-glucosidasa intestinal⁹.



valiolamina

Algunos derivados de aminoalcoholes poseen actividad antiviral contra el virus del herpes, y otros poseen alta actividad anestésica^{10,11}.

Como se ha observado los β -aminoalcoholes tienen una gran importancia por lo que el estudio de su síntesis es muy relevante en química orgánica.

OBJETIVOS

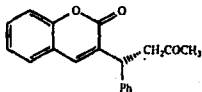
- 1. Sintetizar β -aminoalcoholes quirales ópticamente puros mediante la aminólisis de epóxidos con la (S)(-)- α -metilbencilamina.**
- 2. Optimizar el rendimiento de las reacciones modificando las condiciones de reacción.**
- 3. Separar y purificar los diastereoisómeros obtenidos.**
- 4. Caracterizar por métodos espectroscópicos los β aminoalcoholes sintetizados y establecer su pureza óptica.**

CAPITULO I ANTECEDENTES

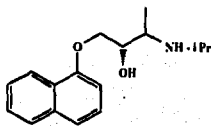
1.1 GENERALIDADES.

En los últimos años ha habido un gran interés en las síntesis enantioselectiva, como resultado del conocimiento de la importancia de la pureza enantiomérica, en el contexto de la actividad biológica¹².

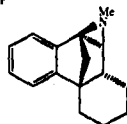
Aunque mas del 50% de las drogas comerciales son quirales sólo el 10% de las drogas quirales comercializadas son ópticamente puras. Ejemplos de enantiómeros con diferente respuesta farmacológica son comunes. Así tenemos a la (S)-warfina que es seis veces más activa como anticoagulante que su enantiómero (R). También se ha observado que mientras el (S)-propranolol es un hipertensivo y antiarrítmico, su enantiómero (R) se usa como anticonceptivo. Otro ejemplo es el alcaloide conocido como (-)-levorpropranolol, el cual es un analgésico potente, y su correspondiente enantiómero es un supresor de la gripe¹³.



(S)-warfina



(S)-propranolol



(-)-levorpropranolol

La quiralidad es uno de los fenómenos mas importantes en la naturaleza y la asimetría molecular en particular juega un papel importante en la ciencia y la tecnología. Una gran variedad de funciones biológicas importantes surgen del reconocimiento molecular efectuado entre sitios activos quirales y biomoléculas quirales, lo cual requiere un estricto apareamiento¹⁴.

Morrison y Mosher¹² definieron la síntesis asimétrica como una reacción en la cual un fragmento aquiral en un sustrato se convierte por medio de un reactivo quiral en una unidad quiral de tal forma que los productos estereoisoméricos se forman en diferentes cantidades.

En los últimos años, la validez de una síntesis asimétrica, se demuestra con sustancias ópticamente activas y de preferencia ópticamente puras.

Elie¹² ha resumido varias condiciones para lograr una síntesis asimétrica eficaz:

1. Debe ser muy selectiva.
2. El nuevo centro estereogénico se debe separar limpiamente del resto de la molécula.
3. El agente auxiliar quiral se debe recuperar con buen rendimiento y sin racemización.
4. El auxiliar quiral debe ser fácilmente accesible con alto exceso enantiomérico.
5. La reacción debe proceder con buen rendimiento químico.
6. El balance agente auxiliar quiral a producto con nuevo centro estereogénico es muy importante, por esta razón el mejor agente auxiliar es un buen catalizador quiral.

Recientemente se han producido un gran número de métodos sintéticos, particularmente de compuestos ópticamente activos usando la química organometálica y la de coordinación, por lo que ha surgido un gran interés en los compuestos ópticamente activos que contienen nitrógeno para que actúen como ligandos "N-donadores", en la formación de complejos. Estos auxiliares quirales además de contar con laionalidad necesaria reúnen requisitos que los hacen capaces de diferenciar estereoselectivamente el espacio molecular, y contribuyen a realizar una catálisis altamente enantioselectiva¹⁵.

El tipo de transformaciones que se puede efectuar con ayuda de auxiliares quirales es muy variado, por ejemplo la formación de enlaces carbono-carbono, transposiciones, oxidaciones, reducciones, transformaciones de grupos funcionales, etc. ¹⁵

Las (R)-(+) y (S)-(-)- α -metilbencilamina han sido empleadas exitosamente en la síntesis de aminas, diaminas y aminoalcoholes ópticamente puros y algunos de estos auxiliares quirales se han probado en síntesis asimétrica con buena selectividad.¹⁶

1.2 EPOXIDOS.

Los epóxidos u oxiranos son intermediarios versátiles en síntesis orgánica. No sólo son preparados fácilmente a partir de una gran variedad de compuestos sino que su polaridad inherente y la tensión del anillo de tres miembros los hace susceptibles a reaccionar con un gran número de reactivos como: electrófilos, nucleófilos, ácidos, bases, agentes reductores y algunos agentes oxidantes¹⁷.

1.2.1 REACCIONES DE EPOXIDOS CON NUCLEOFILOS¹⁷.

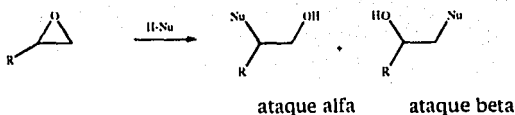
La reacción de epóxidos que ha sido mas ampliamente estudiada en síntesis es la adición de agentes nucleofílicos para formar productos 1,2-disustituídos.

Los epóxidos pueden ser abiertos por una gran variedad de nucleófilos que incluyen compuestos con nitrógeno (aminas y sus derivados, azidas) compuestos de azufre (tioles y tioéteres), haluros, y diversos nucleófilos de carbono.

La apertura del anillo puede ocurrir tanto en solución neutra, ácida o básica, pero se sabe que en condiciones ácidas se acelera la apertura del anillo. En medio básico o neutro la reacción procede vía ataque nucleofílico al epóxido mediante un mecanismo S_N2 . En medio ácido se da inicialmente la protonación del epóxido y posteriormente se da el ataque nucleofílico, el mecanismo está en el límite de S_N2 . La apertura del epóxido es estereoselectiva, anti a la entrada del nucleófilo, así el óxido de ciclohexeno genera productos trans-1,2-disustituídos.

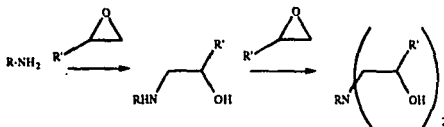
En epóxidos asimétricos la posición del ataque nucleofílico es gobernada tanto por la estructura del epóxido como por las condiciones de reacción.

Así se observa que en el caso de epóxidos monosustituídos se pueden formar dos productos, el del ataque del nucleófilo sobre el carbono α es decir el mas impedido o sobre el β , sobre el menos impedido. Cuando R es un fenilo o un alilo el ataque en medio ácido favorece generalmente el producto en α , ya que el fenilo estabiliza la carga positiva en el intermediario por resonancia.



1.3. METODOS DE SINTESIS DE β -AMINOALCOHOLES A PARTIR DE EPOXIDOS.

Uno de los métodos más ampliamente utilizados para la síntesis de β -aminoalcoholes consiste en la apertura de epóxidos con amoníaco, aminas y sus equivalentes sintéticos. Sin embargo hay limitaciones con aminas poco nucleofílicas y epóxidos poco reactivos otra limitación es que después de la adición de una amina primaria al epóxido, el producto puede reaccionar nuevamente con otro epóxido y así dar productos secundarios indeseables⁸.



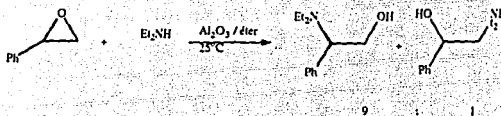
En los últimos años se han desarrollado varios métodos para la obtención de β -aminoalcoholes por aminólisis del epóxido entre los que se encuentran el uso de:

1. Catalizadores heterogéneos como alúmina, sílica, zeolitas^{19,20}.
2. Formación de amiduros con compuestos organometálicos de aluminio, silicio, magnesio, cobre, entre otros^{21,22,23}.

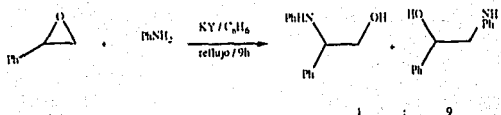
3. Uso de sales de diversos metales como triflato de tetrafenilantimonio, perclorato de litio, triflato de lantánidos^{25,26,27}.

1.3.1 CATALIZADORES HETEROGENEOS.

Posner y colaboradores¹⁹ encontraron que una suspensión de alúmina neutra para cromatografía cataliza la apertura de una gran variedad de epóxidos en condiciones muy suaves. La alúmina se carga con el nucleófilo, entre los nucleófilos que pueden ser incorporados al epóxido son: alcoholes, tioles y aminas, obteniéndose los β-aminoalcoholes deseados con buenos rendimientos. La apertura es regioselectiva y estereoespecífica (trans). En epóxidos asimétricos el nucleófilo entra en el átomo de carbono del epóxido menos sustituido.



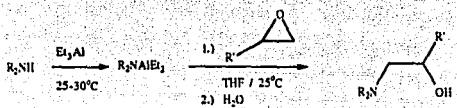
Onaka y colaboradores²⁰ reportan varias zeolitas como catalizadores eficientes en reacciones de aminólisis de epóxidos. Las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos, que actúan como intercambiadores de cationes, entre las que se encuentran las de tipo A, X, Y, siendo la NaY la que da los mejores rendimientos químicos y la más regioselectiva, dando el ataque nucleofílico en el carbono menos impedido. En cambio las zeolitas CaY, HY, la sílica gel y la alúmina básica favorecen el ataque nucleofílico sobre el carbono mas impedido. Por lo que se puede concluir que las zeolitas de intercambio catiónico son muy útiles para la apertura regioselectiva de epóxidos asimétricos.



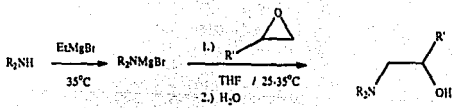
1.3.2 COMPUESTOS ORGANOMETALICOS.

Los compuestos organometálicos de aluminio, magnesio, silicio y cobre se han utilizado para la obtención de β-aminoalcoholes, mediante la formación de los amiduros correspondientes.

Overman y Flippin²¹ reportan que los amiduros de dialquilaluminio reaccionan estequiométricamente con epóxidos a temperatura ambiente para dar β-aminoalcoholes con buenos rendimientos.

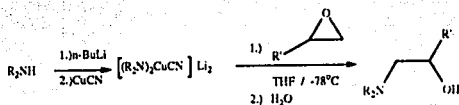


Los amiduros de magnesio fueron preparados por Cauberé y colaboradores²¹ a partir de la amina y el bromuro de etilmagnesio, en condiciones suaves para dar los β-aminoalcoholes reportando buenos resultados.

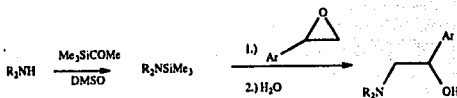


Más recientemente Yamamoto y colaboradores²³ reportan el uso de organocupratos con una buena regio y estereoselectividad así como

buenos rendimientos incluso con aminas poco nucleofílicas como la anilina. Los organocupratos son preparados a partir del amiduro de litio y clanuro de cobre (I).



Otro grupo de investigadores²⁴ describen una metodología sencilla para la obtención de 1-feniletanolaminas con buenos rendimientos mediante la formación de amiduros de trimetilsilicio.

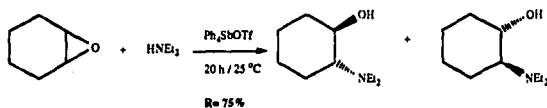


1.3.3 SALES METÁLICAS.

El uso de sales metálicas en síntesis orgánica es un tema muy actual, que ha despertado el interés de un gran número de investigadores en todo el mundo. En la síntesis de β -aminoalcoholes a partir de epóxidos se han empleado diversas sales metálicas con resultados excelentes. El efecto catalítico se debe a los iones metálicos que actúan como ácidos de Lewis; dependiendo de la habilidad que tiene estos iones de coordinarse con el oxígeno del epóxido se obtienen diferentes resultados al utilizar diversas sales metálicas. El hecho de que pequeñas cantidades de agua reducen los efectos catalíticos de los

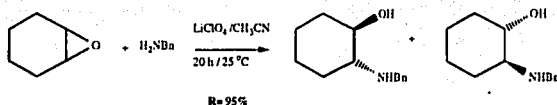
triflato de lantánidos (III), favorece la teoría de una interacción directa del ion metálico con el oxígeno del oxirano.

Fujiwara y colaboradores²⁵ reportan un método novedoso de síntesis, el uso de trifluorometanosulfonato de tetrafenilantimonio (triflato de tetrafenilantimonio) como catalizador de la aminólisis de oxiranos, con una alta regio y estereoselectividad, en condiciones suaves. La reacción se puede llevar a cabo en diversos disolventes apróticos como THF o diclorometano. El triflato de tetrafenilantimonio es un compuesto de fácil manejo debido a su estabilidad química, además de ser soluble en diversos disolventes orgánicos, sin embargo no es una sal de fácil acceso.



Crotti y colaboradores²⁶ proponen la aminólisis de oxiranos utilizando sales metálicas comerciales y de fácil acceso. La obtención de β -aminoalcoholes se logra en condiciones suaves en cantidades equimolares del epóxido, la amina y una sal metálica anhidra que sea soluble en acetonitrilo, como: cloruro de zinc, cloruro de calcio o perclorato de litio, siendo el perclorato de litio el que se reporta en la síntesis de un mayor número de β -aminoalcoholes. El tiempo y las condiciones de reacción depende tanto del tipo de amina como del epóxido, la reacción de aminas primarias puede ser exotérmica mientras que aminas secundarias o epóxidos muy sustituidos pueden requerir tiempos de reacción mayores y/o altas temperaturas. La reacción es

estereoselectiva, da el producto de la adición anti, y en el caso de utilizar aminas secundarias es altamente regioselectiva.

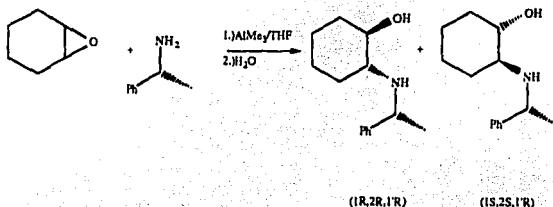


Investigaciones recientes de Crotti y colaboradores²⁷ demuestran la extraordinaria efectividad de los trifluorometansulfonatos de lantánidos(III), (triflato de lantánidos, $\text{Ln}(\text{OTf})_3$) como el de iterbio, neodimio, y gadolino, en la aminólisis de epóxidos en disolvente no próticos, no coordinantes y poco polares como tolueno o diclorometano a temperatura ambiente, con buenos a excelentes rendimientos empleando solo una pequeña cantidad del catalizador. La reacción requiere de 10% mol del catalizador y solo al efectuar la reacción con epóxidos altamente sustituidos se requiere hasta de un 50% mol del catalizador. La pequeña cantidad que se utiliza de los triflato de lantánidos hace posible su uso aun cuando estos catalizadores son muy caros y de difícil acceso. La aminólisis con los triflato de lantánidos es más eficiente que cuando se usa el perclorato de litio y la efectividad de los triflato de lantánidos es la siguiente: $\text{Yb(III)}=\text{Gd(III)}>\text{Nd(III)}$. La reacción es estereo y en el caso de epóxidos asimétricos es regioselectiva, con ataque del nucleófilo al átomo de carbono menos impedido. El gran efecto catalítico de los triflato de Ln(III) en la aminólisis de 1,2-epóxidos puede deberse a la gran afinidad de los Ln(III) por el oxígeno del oxirano, favoreciéndose su apertura.

1.4 OBTENCION A PARTIR DE EPOXIDOS DE β -AMINOALCOHOLES OPTICAMENTE PUROS.

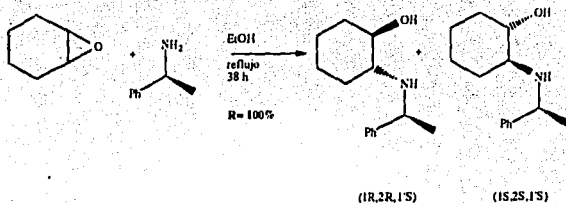
Debido a la gran importancia que tienen los β -aminoalcoholes enantioméricamente puros como auxiliares quirales en síntesis orgánica y sus múltiples aplicaciones en medicina, se han realizado estudios para su obtención y caracterización.

Overman y Sugai²⁸ obtienen el (1S,2S,1'R) y el (1R,2R,1'R)-trans-2-N-(feniletíl)-aminociclohexanol, mediante la formación del amiduro de la (R)- α -metilbencilamina con trimetilaluminio Me₃Al y posterior separación de los β -aminoalcoholes por cromatografía flash³¹ (hexano:acetato de etilo:triethylamina, 1:1:0.1). La debencilación de los diastereoisómeros mediante una hidrogenólisis con formiato de amonio en presencia de paladio sobre carbono da la formación de los enantiómeros ópticamente puros del 2-aminociclohexanol.



Otro método de síntesis de los β -aminoalcoholes, pero utilizando el enantiómero (S) de la metilbencilamina fue reportado por Pracejus y colaboradores²⁹. La síntesis de los β -aminoalcoholes, (1S,2S,1'S) y (1R,2R,1'S)-2-N-(feniletíl)aminociclohexanol, se reporta con un rendimiento cuantitativo. Los productos diastereoisoméricos se obtienen

al hacer reaccionar a la (S)- α -metilbencilamina con óxido de ciclohexeno en EtOH a reflujo por 38 horas. La separación y purificación de los β -aminoalcoholes se realiza mediante la resolución cinética de los diastereoisómeros con ácido oxálico formándose el oxalato del isómero (1S,2S,1'S).

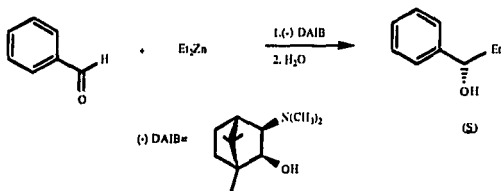


1.5 β -AMINOALCOHOLES ÓPTICAMENTE PUROS COMO AUXILIARES QUIRALES EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

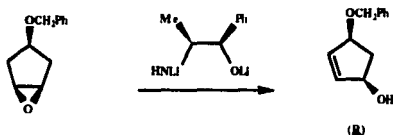
Los β -aminoalcoholes ópticamente puros han sido muy utilizados como auxiliares quirales en síntesis asimétrica a continuación se muestran algunos ejemplos.

Un derivado β -amino-alcohólico del alcanfor, conocido como (-)-DAIB, el (-)-3-exo-(dimetilamino)isborneol, ha sido utilizado como catalizador quiral con excelentes resultados en reacciones de alquilación¹⁴. Así por ejemplo en la reacción del benzaldehído con el dietilzinc en presencia de (-) DAIB se obtiene el 1-fenilpropanol, alcohol de configuración (S) con un 98% de exceso enantiomérico y con un rendimiento de reacción del 97%, mientras que cuando se utiliza el (+)

DAIB se obtiene el alcohol de configuración (R) con un 95% de exceso enantiomérico y 98% de rendimiento.



Otro ejemplo reciente del uso de β -aminoalcoholes lo reportan Murphy y colaboradores³⁰ al emplear las sales dilitadas de la efedrina, pseudoefedrina y norefedrina como bases quirales en la desprotonación enantioselectiva de meso-epóxidos. Así la sal de litio de la (1R,2S)-norefedrina conduce al alcohol alílico (R), con un 80% de exceso enantiomérico.



El gran potencial que presentan los β -aminoalcoholes quirales, ópticamente puros, como auxiliares o catalizadores quirales en síntesis asimétrica hace que el estudio de la síntesis de estos compuestos sea de gran importancia.

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL

2.1 GENERALIDADES

2.1.1 EQUIPO

Los puntos de fusión se determinaron en tubo capilar abierto en un aparato MEL-TEMP y no fueron corregidos.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Shimadzu IR-435 utilizando pastillas de bromuro de potasio o en película.

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN fueron determinados en un espectrómetro Varian Gemini (200 MHz) y en un JEOL multinuclear (270 MHz) utilizando como disolvente cloroformo deuterado a temperatura ambiente, solo en los casos que se especifica se utilizó dimetilsulfóxido deuterado y éstos espectros se efectuaron a 120°C . El tetrametilsilano se utilizó como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en δ (ppm).

La rotación óptica se determinó en un polarímetro digital Perkin-Elmer Modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm), se emplearon celdas de 1 y 10 cm de longitud.

2.1.2 CROMATOGRAFIA.

La cromatografía analítica se realizó utilizando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 F-254. Para su revelado se utilizó una lámpara de luz ultravioleta modelo UVGL-58 y vapor de yodo.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando columnas empacadas con gel de sílice Merck-60 de 230-400 mallas utilizando la técnica de cromatografía flash³¹.

2.1.3 DISOLVENTES Y MATERIAS PRIMAS.

Las sustancias grado reactivo se utilizaron directamente y las de grado analítico se purificaron de acuerdo a la literatura³².

Todos los disolventes empleados se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados³².

2.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SINTESIS DE β -AMINOALCOHOLES.

De acuerdo al procedimiento de Crotti y colaboradores²⁷, se colocan en un balón seco con barra magnética y bajo atmósfera de argón 1.0 equivalente de perclorato de litio anhidro, 1.0 equivalente del epóxido respectivo y acetonitrilo seco como disolvente, se deja en agitación hasta la completa disolución del perclorato de litio. Una vez disuelta la sal metálica se coloca el balón en un baño de hielo por 10 minutos, luego se adiciona lentamente 1.0 equivalente de la (S)- α -

metilbencilamina. Una vez adicionada la amina la mezcla de reacción se calienta a reflujo por el tiempo que sea necesario hasta que la reacción proceda por completo, siguiendo la reacción por cromatografía en placa fina y/o por RMN-protónica.

Una vez concluida la reacción la mezcla se lleva a temperatura ambiente, se extrae con cloruro de metileno, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora quedando un residuo oleoso.

La separación de los diastereoisómeros se efectúa de acuerdo a las características de los productos, como se especifica en cada caso.

2.3 SINTESIS DE (1S,2S,1'S) Y (1R,2R,1'S)-2-[N-(1'-FENILETIL)] AMINOCICLO HEXANOL.

2.3.1 SINTESIS.

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de β -aminoalcoholes, se colocan 41.2 mmol (4.4 g) de perclorato de litio en 30 ml de acetonitrilo seco y 41.2 mmol (5.31 ml) de (S)- α -metilbencilamina a reflujo durante 18h. Se obtienen 8.85 g (98 % de rendimiento) de la mezcla de productos diastereoisoméricos, en una proporción 45:55 [(1S,2S,1'S) : (1R,2R, 1'S)], correspondiendo así a 44.1 % del diastereoisómero (1S,2S,1'S) y 53.9 % del (1R,2R,1'S), ésto se calcula a partir del espectro ^{13}C -RMN del crudo de reacción (espectro No. 1). La rotación óptica de la mezcla es $[\alpha]_{\text{D}} = -39.7$ (c=1, EtOH), $[\alpha]_{\text{D}} = -36$ (c=1, MeOH).

2.3.2 SEPARACION DE DIASTEREOISOMEROS.

2.3.2.1 Método A.- Resolución cinética de los β -aminoalcoholes.

En un matraz balón seco con barra de agitación y bajo atmósfera de argón se colocan 9.13 mmoles (2.000 g) de la mezcla de β -aminoalcoholes y se disuelven en 10 ml de etanol anhidro, se le adicionan 2.5 mmol (0.225 g) de ácido oxálico anhidro disueltos en 30 ml etanol anhidro. La mezcla se deja en agitación durante 30 minutos, luego se coloca en reflujo por un período de 30 minutos. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, formándose un precipitado blanco, fino y abundante.

El precipitado se filtra y se lava con éter etílico, hasta que los lavados no muestren la presencia del β -aminoalcohol (1R,2R,1'S). El residuo se calienta con 20 ml de metanol y se filtra a temperatura ambiente para obtener el oxalato neutro.

El dioxalato del (1S,2S,1'S)-2-N-(1'-feniletíl)aminociclohexanol se hidroliza mediante agitación prolongada con una solución acuosa de carbonato de potasio al 7 %. Después se procede a extraer con cloruro de metileno (5 x 20 ml), la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora obteniendo 0.820 g del β -aminoalcohol, (41.0 % de rendimiento del total de la mezcla).

Posteriormente se forma el clorhidrato del aminoalcohol y se purifica por sublimación, obteniendo así el clorhidrato con un p.f.=193-194.5°C y $[\alpha]_D = -8.6^\circ$ (c=1, EtOH). [Lit.²⁹ p.f.=207°C, $[\alpha]_D = -11.5^\circ$ (c=1, EtOH), $[\alpha]_D + 19.9^\circ$ (c=1, MeOH)].

^1H - RMN 0.8 (m, 2H, CH_2), 1.2 (m, 2H, CH_2), 1.36 (d, 3H, CH_3), 1.68 (m, 2H, CH_2), 2.0 (m, 2H, CH_2), 2.34 (m, 1H, CH), 2.5 (señal ancha, 2H, NH y OH), 3.1 (m, 1H, CH), 3.91 (C, 1H, CH), 7.21 (s, 5H, aromáticos). Espectro No. 2

^{13}C - RMN 142.14 (aromático, C, ipso), 129.0 (aromático, CH, meta), 127.57 (aromático, CH, para), 126.93 (aromático, CH, orto), 74.58 (alifático, CH, C1), 62.04 (alifático, CH, C2), 55.72 (alifático, CH, C1'), 33.48 (alifático, CH_2 , C6), 31.8 (alifático, CH_2 , C3), 25.9 (alifático, CH_2 , C5), 23.98 (alifático, CH_3 , C2'), 24.75 (alifático, CH_2 , C4). Espectro No.3.

El β -aminoalcohol libre se obtiene a partir de su clorhidrato con un p.f.=25-30°C y $[\alpha]_{\text{D}}=+18.1^\circ$ (c=1, MeOH). [Lit.²⁹ p.f.= 25-30°C, $[\alpha]_{\text{D}}=+22.7^\circ$ (c=1, EtOH), $[\alpha]_{\text{D}}=+19.9^\circ$ (c=1, MeOH)].

El (1R,2R,1'S)-2-N-(1'-feniletíl)aminociclohexanol se obtiene del líquido sobrenadante del oxalato y de los lavados con éter etílico 0.860g (43 % de rendimiento del total de la mezcla).

Se forman los clorhidratos burbujeando ácido clorhídrico a la solución en éter etílico precipitando en el seno del líquido. Se purifican por sublimación, con un p.f.=276.5-277.5°C y $[\alpha]_{\text{D}}=-69.4^\circ$ (c=1, EtOH) [Lit.²⁹ p.f.=284-286°C, $[\alpha]_{\text{D}}=-69.8^\circ$ (c=1, EtOH)].

El β -aminoalcohol (1R,2R,1'S)-2-N-(1'-feniletíl)aminociclohexanol se libera y tiene un p.f.= 64-66°C, y $[\alpha]_{\text{D}}=-94.4^\circ$ (c=1, MeOH). [Lit.²⁹ p.f.=51-56°C, $[\alpha]_{\text{D}}=-104.5^\circ$ (c=1, MeOH)].

^1H - RMN 0.9 (m, 2H, CH_2), 1.2 (m, 2h, CH_2), 1.37 (d, 3H, CH_3), 1.62 (m, 2H, CH_2), 2.0 (m, 2H, CH_2), 2.17(m, 1H, CH), 2.5 (señal ancha, 2H, NH y

OH), 3.15 (m, 1H, CH), 4.0 (C, 1H, CH), 7.29 (s, 5H, aromáticos). Espectro No. 4

¹³C - RMN 145.03 (aromático, C, ipso), 129.0 (aromático, CH, meta), 127.46 (aromático, CH, para), 127.17 (aromático, CH, orto), 74.55 (alifático, CH, C1), 60.40 (alifático, CH, C2), 54.4 (alifático, CH, C1'), 33.49 (alifático, CH₂, C6), 30.0 (alifático, CH₂, C3), 26.20 (alifático, CH₂, C5), 25.49 (alifático, CH₂, C4), 24.74 (alifático, CH₃, C2'). Espectro No.5.

2.3.2.2 Método B. Síntesis de los carbamatos

2.3.2.2.1 Síntesis de los carbamatos: (1R, 2R, 1'S) y (1S, 2S, 1'S)-2-N-[(carbometoxi)-(1'-fenil)etil]aminociclohexanol.

a.) Procedimiento con bicarbonato de sodio en cloruro de metileno:agua.

En un matraz balón con barra de agitación se colocan 3.10 mmol (0.680 g) de la mezcla de β-aminoalcoholes disueltos en 10 ml de cloruro de metileno, y 11.4 mmol (0.961 g) de bicarbonato de sodio disuelto en 12 ml de agua. A la mezcla de reacción se le adicionan 6.08 mmol (0.57 ml) de cloroformiato de metilo, con buena agitación. La mezcla se deja en agitación durante 36h, hasta la desaparición total de la materia prima del seno de la reacción. Luego se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa (3 x 25 ml) de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora, obteniéndose 0.713 g (83.0 % de rendimiento) de la mezcla de los dos carbamatos diastereoisoméricos.

La separación de los productos diastereoisoméricos se lleva a cabo por cromatografía en columna utilizando como eluente éter de petróleo:acetato de etilo (5:1).

Se obtiene en primer lugar un líquido amarillo claro 0.350 g (47.8% de rendimiento) correspondiente al (1S, 2S, 1'S)-2-N-[(metoxicarbonil)-(1'-feniletil)]aminociclohexanol, y se caracterizó mediante técnicas espectroscópicas, su rotación óptica es $[\alpha]_D = -15.5^\circ$ (c=1, EtOH), su configuración se obtuvo por correlación química con el β -aminoalcohol correspondiente, al efectuar la hidrólisis.(Ver inciso 2.3.4 Hidrólisis de carbamatos). Su purificación se hace por cromatografía en placa preparativa utilizando como eluente éter de petróleo:acetato de etilo (5:1).

^1H - RMN (DMSO- d_6) 1.2 (m, 4H, 2CH₂), 1.6 (d, 3H, CH₃), 1.75 (m, 4H, 2CH₂), 1.95 (m, 2H, 2CH), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.8 (m, 1H, CH), 5.05 (m, 1H, CH), 7.3 (m, 5H, C₆H₅). Las señales restantes corresponden al protón lábil del alcohol. Espectro No. 6

^{13}C - RMN (DMSO- d_6) 155.19 (carbonilo)142.14 (aromático, C, ipso), 127.18 (aromático, CH, meta), 126.11 (aromático, CH, para), 125.92 (aromático, CH, orto), 67.83 (alifático, CH, C1), 61.19 (alifático, CH, C2), 52.68 (alifático, CH, C1'), 35.08 (alifático, CH₂, C6), 28.91 (alifático, CH₂, C3), 24.64 (alifático, CH₂, C5), 23.57 (alifático, CH₃, C2'), 17.26 (alifático, CH₂, C4). Espectro No.7.

IR (cm⁻¹) 3450 (OH, alcohol), 1630 (C=O, carbamato), 1430 (C-O, metoxilo), 1180 (C-N, amida terciaria). Espectro No.8

Posteriormente se obtienen 0.318 g (52.24 % de rendimiento) de cristales blancos, se recrystalizaron de cloruro de metileno: tetracloruro de carbono, con un p.f.=132.4-133.5°C y su rotación óptica $[\alpha]_D = -81.2^\circ$ (c=1, EtOH) que corresponden al isómero (1R,2R,1'S). Su configuración se obtuvo mediante correlación química con el β -aminoalcohol correspondiente mediante hidrólisis del carbamato. (Ver inciso 2.3.4 Hidrólisis de carbamatos).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 1.2 (m, 4H, 2CH₂), 1.6 (d, 3H, CH₃), 1.75 (m, 4H, 2CH₂), 1.95 (m, 2H, 2CH), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.8 (m, 1H, CH), 5.05 (m, 1H, CH), 7.3 (m, 5H, C₆H₅). Las señales restantes corresponden al protón lábil del alcohol. Espectro No. 9.

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) 155.19 (carbonilo) 142.14 (aromático, C, ipso), 127.18 (aromático, CH, meta), 126.11 (aromático, CH, para), 125.92 (aromático, CH, orto), 67.83 (alifático, CH, C1), 61.19 (alifático, CH, C2), 52.68 (alifático, CH, C1'), 35.08 (alifático, CH₂, C6), 28.91 (alifático, CH₂, C3), 24.64 (alifático, CH₂, C5), 23.57 (alifático, CH₃, C2'), 17.26 (alifático, CH₂, C4). Espectro No.10.

IR (cm⁻¹) 3400 (OH, alcohol), 1660 (C=O, carbamato), 1460 (C-O, metoxilo), 1180 (C-N, amida terciaria). Espectro No.11.

b.) Procedimiento con hidruro de sodio en THF.

En un matraz balón seco con barra de agitación y bajo atmósfera de argón se colocan 9.13 mmoles (2.000 g) de la mezcla de β -aminoalcoholes y se disuelven en 10 ml de THF seco. Luego se adicionan 9.13 mmoles (0.219 g) de hidruro de sodio (99 % de pureza) por último

se agregan lentamente 10.04 mmoles (0.78 ml de cloroformiato de metilo con buena agitación, la reacción se coloca a reflujo durante 2.5 h., observándose la desaparición total de los β -aminoalcoholes. Se extrae con cloruro de metileno (3 x 25 ml). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora obteniéndose 2.37 g (94% de rendimiento) de la mezcla de carbamatos. Los cuales se procede a separarlos y caracterizarlos.

2.3.2.2.2 Síntesis de los carbamatos: (1R, 2R, 1'S) y (1S,2S,1'S)- 2 - N -[(t-butoxicarbonil)-(1-feniletil)] amino ciclohexanol.

En un matraz balón con barra de agitación se colocan 2.28 mmoles (0.500 g) de la mezcla de β -aminoalcoholes disueltos en 10 ml de cloruro de metileno. En 15 ml de agua se disuelven 25.27 mmoles (2.12g) y se añaden a la otra mezcla, por último se adicionan 9.13 mmoles (1.994 g) de di-tert-butil dicarbonato. La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente por 5 días. El crudo de reacción se extrae con cloruro de metileno (3 x 25 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora obteniéndose 0.131 g (18 % de rendimiento) de la mezcla de carbamatos.

La separación de los dos productos se realiza por cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla éter de petróleo:acetato de etilo. (7:1).

2.3.4 HIDROLISIS DE LOS CARBAMATOS.

2.3.4.1 Procedimiento general.

En un matraz balón con barra de agitación se colocan 1.44 mmol (0.400g) del carbamato respectivo. Se disuelven en 2 ml de cloruro de metileno y se adicionan 10 ml de una solución al 10 % de hidróxido de potasio etanólica. La mezcla se coloca a reflujo por 8 h. Al seguir la reacción en placa se observa la desaparición del carbamato y la formación de dos productos que se identifican posteriormente como el β -aminoalcohol y la hexahidro-benzoxazolidin-2-ona correspondientes. Una vez concluida la reacción, se hacen extracciones con cloruro de metileno (3 x 25 ml), se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora. Se procede a separar los productos mediante cromatografía flash usando como eluyente éter de petróleo : cloruro de metileno : acetato de etilo (1:1:0.1).

2.3.4.2. Hidrólisis del (1R,2R,1'S)-2-N-[(carbometoxi)-(1'-feniletil)]aminociclohexanol.

Al utilizar el (1R,2R,1'S)-2-N-[(carbometoxi)-(1'-feniletil)]aminociclohexanol, se obtienen 0.264 g del β -aminoalcohol correspondiente (1R,2R,1'S)-2-N-(1-feniletil)aminociclohexanol (66% de rendimiento) Su p.f.= 64.7- 66.1°C y su $[\alpha]_D = -78^\circ$ (c=1, EtOH), [Lit.²⁹ p.f. =51-56°C, $[\alpha]_D = -101.5^\circ$ (c=1, EtOH)].

Como subproducto se obtienen 0.136 g (34 % de rendimiento) de N-[(1'S)-feniletil]-(4R,5R)-hexahidrobenzoxazolidin-2-ona en forma de cristales blancos p.f.=64-66°C, $[\alpha]_D = +5.4^\circ$ (c=1, EtOH).

^1H -RMN 0.9 (m, 2H, CH_2), 1.25 (m, 2H, CH_2), 1.65 (d, 3H, CH_3) 1.8 (m, 2H, CH_2), 2.18 (m, 2H, CH_2), 3.18 (3td, 1H, CH), 3.76 (3td, H, CH), 5.10 (c, 1H, CH), 7.33 (m, 5H, aromáticos). Espectro No.12.

^{13}C - RMN 160.0 (carbonilo), 141.8 (aromático, C, ipso), 128.74 (aromáticos, CH, meta), 127.84 (aromático, CH, para), 127.45 (aromático, CH, orto) 81.4 (alifático, CH, $\text{C}1'$), 62.0 (alifático, CH, $\text{C}1$), 52.0 (alifático, CH, $\text{C}2$), 29.36 (alifático, CH_2 , $\text{C}6$), 28.89 (alifático, CH_2 , $\text{C}3$), 28.29 (alifático, CH_3 , $\text{C}2'$) 24.18 (alifático, CH_2 , $\text{C}5$), 24.18 (alifático, CH_2 , $\text{C}4$). Espectro No. 13.

IR (cm^{-1}) 1720 (C=O, oxazolidinona). Espectro No. 14.

2.3.4.3. Hidrólisis del (1S,2S,1'S)-2-N-[(carbometoxi)-(1-feniletil)]aminociclohexanol.

Mediante la hidrólisis del carbamato (1S,2S,1'S) se obtiene 0.228 g (57% de rendimiento) del (1S,2S,1'S)-2-N-(1-feniletil)aminociclohexanol con un p.f. = 25-30°C [α]_D= +19° (c=1, EtOH) [Lit.²⁹ p.f.=25-30°C, [α]_D=+22.7° (c=1,EtOH)]

Como subproducto se obtienen 0.172 g (43 % de rendimiento), de la N-[(1'S)-feniletil]-(4S,5S)-hexahidrobenzoxazolidin-2-ona, su p.f.=104.5-106°C, su [α]_D= -80° (c=1,EtOH).

^1H -RMN 1.1 (m, 2H, CH_2), 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.61 (d, 3H, CH_3) 1.8 (m, 2H, CH_2), 2.18 (m, 2H, CH_2), 2.77 (3td, 1H, CH), 3.76 (3td, 1H, CH), 5.36 (c, 1H, CH), 7.33 (m, 5H, aromáticos). Espectro No. 15

^{13}C - RMN 160.0 (carbonilo), 139.0 (aromático, C, ipso),128.74 (aromáticos, CH, meta),127.84 (aromático, CH, para), 127.45 (aromático, CH, orto) 81.0 (alifático, CH, C1'), 62.0 (alifático, CH, C1), 53.0 (alifático, CH, C2), 31.0 (alifático, CH₂, C6), 29.0 (alifático, CH₂, C3), 24.5 (alifático, CH₂, C5), 24.0 (alifático, CH₂, C4), 19.0 (alifático, CH₃, C2').
Espectro No.16.

IR (cm^{-1}) 1720 (C=O , oxazolidinona). Espectro No. 17.

2.3.5. OPTIMIZACION DE LA SINTESIS DE N-[(1'S)-FENILETIL]- (4R,5R)-HEXAHIDRO-BENZOXAZOLIDIN-2-ONA Y N-[(1'S)- FENILETIL]-(4S,5S)-HEXAHIDRO-BENZOXAZOLIDIN-2-ONA.

En un matraz balón seco con barra de agitación y en atmósfera de argón se colocan 1.083 mmol (0.300 g) del 2-N-[(carbometoxi)-(1'-feniletíl)]aminociclohexanol y 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. El matraz se coloca en baño de hielo y se añaden 2.125 mmol (0.051 g) de hidruro de sodio, se deja en agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición total del carbamato correspondiente. Se extrae con cloruro de metileno (3 x 25 ml), y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra. Se evapora el disolvente y los rendimientos son cuantitativos en ambos casos.

2.4 SINTESIS DE (1R,2S,1'S) Y (1S,2R,1'S)-2-N-(1'-FENILETIL)-1,2-DIFENIL-2-AMINOETANOL.

2.4.1 SINTESIS.

De acuerdo al procedimiento general, se colocan 5.095 mmol (1.000 g) de óxido de trans-estilbeno y 5.095 mmol (0.540 g) de perclorato de litio en 15 ml de acetonitrilo anhidro, y se añaden 5.095 mmol (0.66 ml) de (S)- α -metilbencilamina. La reacción se deja a reflujo durante 36 h , se extrae y se obtienen 1.578 g (97.5 % de rendimiento) de un producto amarillo claro.

La relación de los diastereoisómeros se obtiene del espectro de ^{13}C -RMN del crudo de reacción, dando un relación de 55:45 del (1R,2S,1'S) : (1S,2R,1'S), siendo el rendimiento de 53.8 % y 43.9 % en la mezcla de reacción. Ver espectro No.18.

2.4.2 SEPARACION DE LOS DIASTEREISOMEROS.

Los dos diastereoisómeros se separan por cristalización, en un sistema cloruro de metileno : éter de petróleo, obteniéndose 0.820 g (52.0 % de rendimiento) de un producto cristalino, el cual mediante un análisis de difracción de Rayos X permitió efectuar la determinación de la configuración relativa, asignándolo como el diastereoisómero (1R,2S,1'S), su p.f.=134.9-136.3°C, su $[\alpha]_{\text{D}} = -34.0^{\circ} (c=1, \text{CHCl}_3)$. [Lit. ³³ p.f.=134°C].

^1H - RMN 1.35 (d, 2H, CH₃), 1.75 (señal ancha, 1H, lábil), 4.0 (d, 1H, CH), 3.80 (c, 1H, CH), 5.0 (d, 1H, CH), 7.2 (m, 15H, aromáticos). Espectro No. 19.

^{13}C - RMN 146, 141, 140 (aromáticos, 3C, ipso), 129.06-127.12 (aromáticos, 9CH, 6 orto, 6 meta y 3 para), 77 (alifático, CH, C1) 66 (alifático, CH, C2), 55 (alifático, CH, C1'), 23 (alifático, CH₃, C2'). Espectro No. 20.

IR (cm^{-1}) 3300 (NH, amina), 3100 (OH, alcohol). Espectro No. 21.

De las aguas madres se obtienen 0.615 g (39 % de rendimiento) de un producto oleoso que por destilación se purifica (p.e.=115°C, P=1 mm Hg) y su $[\alpha]_D = -94.2$ (c=1, CDCl_3). Cristaliza de éter etílico y tiene un p.f.=107°C. (Lit. ³³ p.f.= líquido)

^1H - RMN 1.25 (d, 2H, CH₃), 2.3 (señal ancha, 1H, lábil), 3.65 (d, 1H, CH), 3.50 (c, 1H, CH), 4.7 (d, 1H, CH), 7.2 (m, 15H, aromáticos). Espectro No. 22.

^{13}C - RMN 145.28, 140.99, 140.07 (aromáticos, 3C ipso), 128.97, 128.85, 128.80, 128.50, 128.25, 128.10, 127.56, 127.52, 127.13 (aromáticos, 6C orto, 6C meta, 3C para), 77.71 (alifático, CH, C1'), 66.23 (alifático, CH, C1), 55.33 (alifático, CH, C2) 25.25 (alifático, CH₃, C2'). Espectro No. 23.

IR (cm^{-1}) 3550 (NH, amina), 3400 (OH, alcohol). Espectro No. 24.

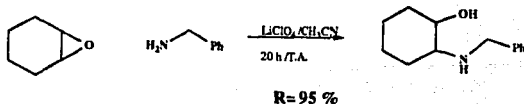
CAPITULO III DISCUSION Y RESULTADOS

3.1 SINTESIS DE β -AMINOALCOHOLES

Al desarrollar el presente trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre los diversos métodos descritos para la síntesis de β -aminoalcoholes mediante aminólisis de epóxidos.

La metodología que se utiliza en el curso de la investigación es la descrita por Crotti y colaboradores²⁶, donde reportan rendimientos superiores al 90% utilizando epóxidos, en presencia de perclorato de litio con aminas, en una relación equimolar, y acetonitrilo como disolvente.

En este artículo Crotti y colaboradores²⁶ reportan, entre otras, la apertura del óxido de ciclohexeno con varias aminas entre las que se encuentra la bencilamina, esta amina es semejante a la (S)- α -metilbencilamina. La reacción la efectúan a temperatura ambiente en un tiempo de 20 h y con un rendimiento del 95 %.



La amina que se selecciona para la aminólisis de los epóxidos es la (S)- α - metilbencilamina. El uso de esta amina en síntesis asimétrica ha sido muy amplio ¹⁶, ya que es una amina comercial quirral y accesible, que permite la introducción de un centro estereogénico de configuración conocida a la molécula sintetizada.

En el presente trabajo se utilizan epóxidos meso, eliminándose así la posibilidad de tener regioisómeros y que aumentara el número posible de β -aminoalcoholes isoméricos a sintetizar, por lo que se desarrolla la síntesis de los β -aminoalcoholes a partir del óxido de ciclohexeno y del óxido de *trans*-estilbeno.

3.2 (1R, 2R) Y (1S ,2S) - 2 - N - [(1'S) - FENILETIL] AMINOCICLOHEXANOL.

3.2.1 SINTESIS.

Siguiendo este procedimiento se hizo reaccionar el óxido de ciclohexeno con la (S)- α -metilbencilamina a temperatura ambiente sin embargo después de 10 días, se observa todavía la presencia de la (S)- α -metilbencilamina y se obtiene un rendimiento de la mezcla diastereoisomérica del 89 %, por lo que se decide realizar la síntesis variando algunas condiciones, con la finalidad de mejorar el rendimiento y reducir el tiempo de reacción.

En primer lugar se modifica la cantidad de perclorato de litio, de 1.0 a 1.1 equivalentes, sin observarse ningún cambio. Posteriormente se modifica la temperatura, en lugar de efectuar la reacción a temperatura ambiente se lleva a cabo a reflujo, utilizando 1.0 equivalente de

perclorato de litio, lográndose un rendimiento del 98 % en tan solo 18 h.



La reacción se siguió por cromatografía en placa fina y por RMN-protónica, obteniéndose un par de β -aminoalcoholes trans diastereoisoméricos, el (1R,2R,1'S) y el (1S,2S,1'S)-2-N-(1'-feniletilo)aminociclohexanol en una proporción 55:45, por lo que la diastereoselectividad de la reacción es muy baja, dando resultados muy similares a los reportados^{28, 29}.

3.2.2 SEPARACION DE LOS DIASTEREISOMEROS.

Una vez obtenida la mezcla de β -aminoalcoholes se intentó su separación y purificación por diversos métodos. Primero por el método reportado por Overman y colaboradores²⁸, mediante cromatografía flash, sin embargo la separación no fue adecuada. Después se trataron de separar los β -aminoalcoholes mediante destilación fraccionada usando un microdestilador (Kugelrohr) a presión reducida, destilando juntos los diastereoisómeros.

Dado que los métodos descritos anteriormente no dieron buenos resultados para la separación de la mezcla de β -aminoalcoholes, se procedió a la síntesis de derivados. La síntesis de derivados, de mayor estabilidad, es un método muy utilizado para el manejo y separación de β -aminoalcoholes. Entre los derivados sintetizados se encuentran los clorhidratos, los oxalatos²⁹, y los carbamatos³².

3.2.2.1 Síntesis de clorhidratos.

Se sintetizaron los clorhidratos agregándole a la mezcla de los β -aminoalcoholes, previamente disueltos en cloruro de metileno, una solución de ácido clorhídrico en éter etílico de pH =1.

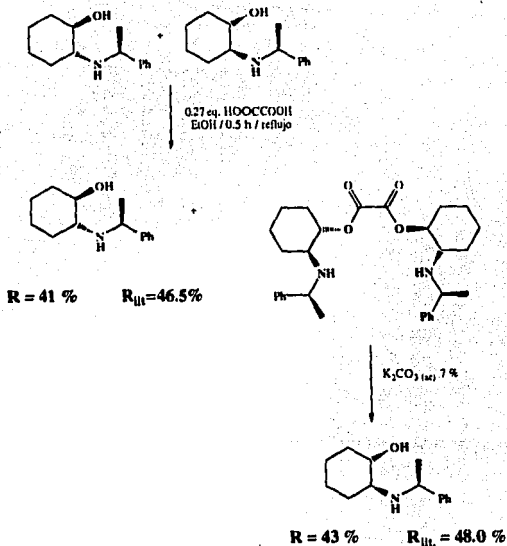
Así se intentó la separación mediante cristalización fraccionada de los clorhidratos formados, pero sin lograr su separación.

3.2.2.2 Síntesis de oxalatos.

Se utiliza la resolución cinética de la mezcla diastereoisomérica reportada por Pracejus y colaboradores²⁹.

En este método se hace reaccionar 1.0 equivalente de la mezcla de β -aminoalcoholes con 0.25 equivalentes de ácido oxálico anhidro, formándose el oxalato del diastereoisómero de configuración (1S,2S,1'S) mientras que el otro β -aminoalcohol, el (1R,2R,1'S) permanece libre en el medio de reacción. La separación por este método es buena pero es muy laboriosa, dado que el oxalato que se forma es un polvo muy fino lo que dificulta su separación de las aguas madres, posteriormente el oxalato se debe lavar muy bien para eliminar el β -aminoalcohol que no reacciona con el ácido oxálico, finalmente se hidroliza el oxalato para dar el otro β -aminoalcohol diastereoisomérico.

Para la purificación de los dos β -aminoalcoholes se formaron sus clorhidratos y se procedió a sublimar tres veces los clorhidratos para eliminar algunas impurezas²⁹. La pureza de los productos se determinó por la medición de la rotación óptica y los puntos de fusión tanto de los clorhidratos como de los β -aminoalcoholes libres y se compararon con los de la literatura ²⁸ y ²⁹, dando valores similares.



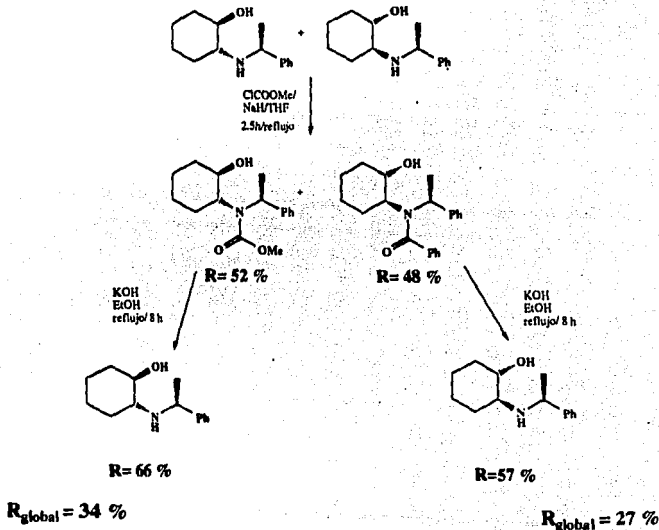
3.2.2.3 Síntesis de carbamatos.

El grupo carbamato es un grupo protector frecuentemente utilizado sobre el átomo de nitrógeno de los β -aminoalcoholes. Así se hizo reaccionar la mezcla diastereoisomérica con el di-tert-butoxicarbonato de acuerdo con la técnica descrita por Aubé y colaboradores³². El rendimiento de la síntesis de los (1R,2R,1'S) y (1S,2S,1'S) - 2 -N-[[carbo-tert-butoxilo)-(1'-feniletíl)]amino ciclohexenol es muy bajo, inferior al 20 %, y el tiempo de reacción es muy largo, 5 días, por lo que se procedió a sintetizar los N-carbometoxilos.

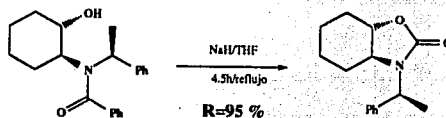
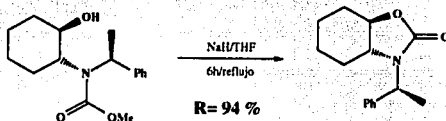
La síntesis de los carbamatos (1R,2R,1'S) y (1S,2S,1'S)-2-N-[[carbometoxi)-(1'-feniletíl)]aminociclohexanol, se lleva a cabo al hacer

ESTA TESIS NO SERE
CALIA DE LA BIBLIOTECA

reaccionar un equivalente de la mezcla de β -aminoalcoholes, con dos equivalentes de cloroformiato de metilo en un sistema en dos fases cloruro de metileno:agua (1:1) en presencia de 3.5 equivalentes de bicarbonato de sodio, dando un rendimiento del 82% en un tiempo de reacción de 36 h. Buscando mejorar las condiciones de reacción se procedió a utilizar una base más fuerte, así en lugar de utilizar el bicarbonato de sodio se efectua la reacción en presencia de hidruro de sodio, usando como disolvente THF anhidro, a reflujo y en una relación equimolar, reduciéndose el tiempo de reacción a 2.5 h y mejorando el rendimiento al 95 %.



Los carbamatos se separan por cromatografía flash. Una vez que se tienen cada uno de los carbamatos separados y caracterizados se procede a su hidrólisis en potasa alcohólica a reflujo, con el propósito de regenerar los β -aminoalcoholes. Además de obtener los β -aminoalcoholes deseados en las hidrólisis de los carbamatos se obtienen como subproductos de las reacciones las trans-hexahidrobenzoxazolidin-2-onas. Debido a la gran importancia de las oxazolidinonas en síntesis asimétrica se optimizó su síntesis, lográndose obtenerlas con rendimientos prácticamente cuantitativos, ópticamente puras.

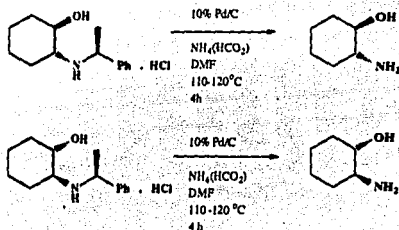


También se preparan los clorhidratos correspondientes de los β -aminoalcoholes y se purifican sus clorhidratos por sublimación para comparar los resultados con los de la literatura^{28 y 29}.

Para poder asignar la configuración de los carbamatos se realiza la correlación química mediante la hidrólisis básica de los carbamatos dando los β -aminoalcoholes correspondientes.

3.2.3 ASIGNACION DE LA CONFIGURACION.

La asignación de la configuración de los β -aminoalcoholes se hizo mediante la comparación con los datos reportados por Overman y colaboradores²⁸, donde sintetizan el par de enantiómeros del par diastereoisomérico sintetizado en este trabajo. Overman y colaboradores²⁸ efectúan la asignación de la configuración por correlación química, mediante la debencilación de los β -aminoalcoholes, por hidrogenólisis con formiato de amonio, obteniendo los 2-aminociclohexanoles correspondientes, los cuales se encuentran reportados en la literatura.

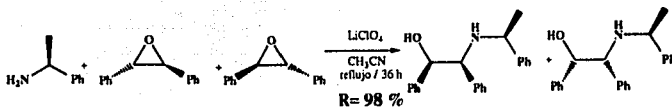


3.3 (1R,2S, 1'S) Y (1S,2R,1'S)-N-(1'-FENILETIL)-1,2-DIFENIL-2-AMINOETANOL.

3.3.1 SINTESIS.

En vista de que la metodología para la aminólisis de epóxidos descrita por Crotti y colaboradores²⁶ dió muy buenos resultados al utilizar el óxido de ciclohexeno, se utilizó la misma metodología con el óxido de *trans*-estilbena.

La reacción se llevó a cabo a reflujo, haciendo reaccionar al óxido de *trans*-estilbena racémico con la (S)- α -metilbencilamina en presencia de perclorato de litio en una relación equimolar. Al seguir la reacción por cromatografía en placa fina se observa la desaparición de las materias primas a las 36 horas a reflujo.



El rendimiento de esta reacción es muy similar al obtenido con el óxido de ciclohexeno, 98 % de rendimiento, obteniéndose un par diastereoisomérico *trans* de β -aminoalcoholes por la apertura anti del epóxido, en una proporción similar. 45 : 55 del (1S,2R,1'S) : (1R,2S,1'S).

Estos compuestos fueron sintetizados por Alcalde y colaboradores³³ mediante la reducción de las iminas correspondientes y asignada su configuración por resonancia magnética nuclear protónica.

3.3.2 SEPARACION DE LOS DIASTEREISOMEROS.

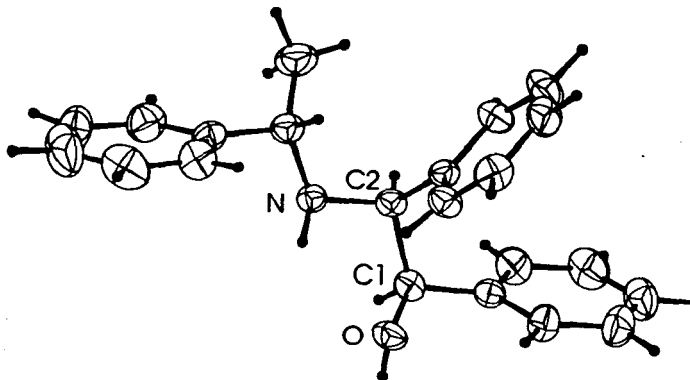
La separación de los diastereoisómeros se efectúa mediante cristalización fraccionada de los β -aminoalcoholes. El primero cristaliza de cloruro de metileno-éter de petróleo, correspondiendo al producto mayoritario y el otro queda en el seno del líquido. El segundo se purifica por destilación a presión reducida en un equipo de microdestilación ($T=115^{\circ}\text{C}$, $P=1$ mm de Hg), dando un aceite transparente, que por cristalización con éter etílico da unos cristales con punto de fusión de 107°C . Alcalde y colaboradores³¹ reportan a este β -aminoalcohol como líquido.

3.3.3 ASIGNACION DE LA CONFIGURACION.

Se intentó efectuar la asignación de la configuración mediante una correlación química por la debencilación del mismo diastereoisómero, sin embargo debido a la presencia de los tres anillos aromáticos en la molécula existen dos posiciones en las cuales se puede debencilar la amina, además de que el alcohol también es bencilico, por lo que se obtiene una mezcla de productos al efectuar la hidrogenólisis aun en condiciones muy suaves.

El β -aminoalcohol que cristaliza primero dió cristales adecuados para la realización de un estudio de difracción de rayos X, con lo que se logró la asignación de la configuración relativa al centro estereogénico de configuración conocida, correspondiendo al β -aminoalcohol (1R,2S,1'S).

ASIGNACION DE LA CONFIGURACION



CAPITULO IV CONCLUSIONES

- 1.- Se sintetizaron β -aminoalcoholes quirales ópticamente puros con rendimientos cuantitativos, utilizando la metodología descrita por Crotti y colaboradores 27.
- 2.- Se realizaron diferentes modificaciones en las condiciones de reacción para la síntesis y separación de los β -aminoalcoholes, mejorando así el rendimiento de los mismos.
- 3.- La separación de los β -aminoalcoholes diastereoisoméricos obtenidos a partir del óxido de ciclohexeno con la (S)-(-)- α -metilbenclamina, se probó por diferentes métodos siendo la resolución cinética con ácido oxálico la que da mejores rendimientos.
- 4.- Todos los productos obtenidos fueron caracterizados totalmente para su posterior utilización en síntesis asimétrica.
- 5.- La hidrólisis de los carbamatos para regenerar los β -aminoalcoholes, da además la formación de un producto inesperado: las *trans*-hexahidrobencoxazolidin-2-onas. Estos compuestos son de gran importancia en síntesis asimétrica ya que se utilizan, compuestos análogos a los obtenidos, como auxiliares quirales tipo Evans en muy diversos tipos de reacciones: Diels-Alder, Michael, alquilaciones, etc.
- 6.- Debido a la importancia de las oxazolidin-2-onas se buscó la optimización de su síntesis, lográndose con un rendimiento cuantitativo.

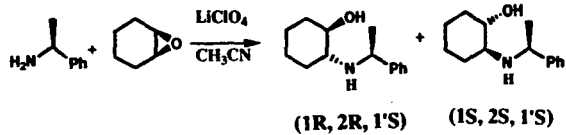
REFERENCIAS

1. *Journal of Medicinal Chemistry* ,1989, 32, 1.
2. Fisher, G. B.; Goralski, C. T.; Nicholson, L. W.; Singaram, B.
Tetrahedron Letters 1993, 34, 7693.
3. Höning, H.; Seuffer-Wasseerthal, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*
1989, 2341.
4. Roth, H. J.; Kleeman, A.
"Pharmaceutical Chemistry" Vol. I Drug Synthesis
John Wiley & Sons.
1988, p.p. 363
5. Karlen, A. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 917.
6. Johansson, A. M. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1827.
7. Lis, R. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 2883.
8. Goodman, L.G.; Gilman, A.
"Bases Farmacológicas de la Terapéutica"
Editorial Interamericana , 5° ed.
1978, p.p. 458-459 y 589-590
9. Horii, S.; Fukase, H.; Matsuo, T.; Kameda, Y.; Asano, N.; Matsui, K.
J. Med. Chem. 1986, 29, 1038.
10. Legraverend, M. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 2476.
11. Shapiro, S. L.; Soloway, H.; Chodos, E.; Freedman, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 203.

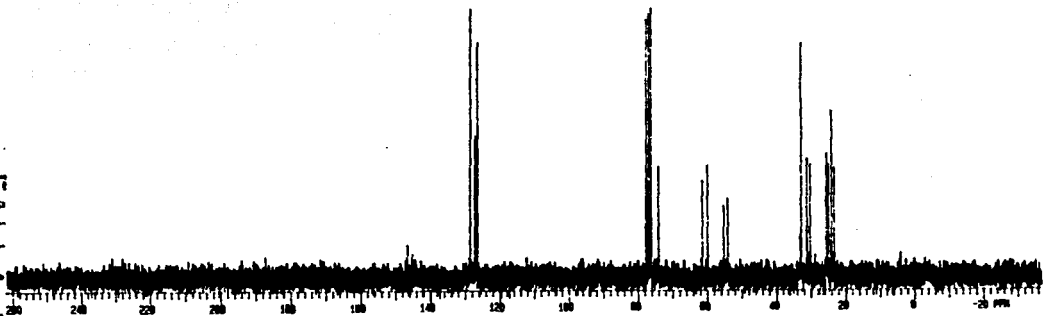
12. Juaristi, E.
"Stereochemistry & Conformational Analysis"
Wiley Interscience John Wiley & Sons,
1991, p.p. 106
13. Parker, D. *Chem. Rev.* 1991, 91, 1441.
14. Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30,
49.
15. Togni, A. Venazi, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33,
497.
16. Simpkins, N.S.; Cox, P.J. *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, 2, 1.
17. Smith, G. *Synthesis*, 1983, 629.
18. Trost, B.M. & Fleming, I.
"Comprehensive Organic Synthesis, Selectivity, Strategy &
Efficiency in Modern Organic Chemistry"
Pergamon Press
1991, vol. 6, p.p. 88-93.
19. Posner, G. H.; Rogers, D. Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8208.
20. Onaka, M., Kawal, M., Izumi, Y. *Chemistry Lett.* 1985, 779.
21. Overman, L. E., Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22,
195.
22. Carre, M. C.; Houmonou, J. P.; Cauberé, P. *Tetrahedron Lett.*
1985, 26, 3107.
23. Yamamoto, Y.; Asao, N.; Meguro, M.; Tsukada, N.; Nemoto, H.;
Sadayori, N.; Wilson, J. G.; Nakamura, H. *J. Chem. Soc. Chem.
Commun.*, 1993, 1201.
24. Atkins, R. K.; Frazier, J.; Moore, L. L.; Weigel, L. O. *Tetrahedron
Lett.* 1986, 27, 2451.

25. Fujiwara, M.; Imada, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 739.
26. Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4661.
27. Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 433.
28. Overman, L.E.; Sugai, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4154.
29. Pracejus, H.; Pracejus, G.; Costisella, B. *J. f. prakt. Chemie* **1987**, *329*, 235.
30. Murphy, P. J., Milne, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 884.
31. Still, C. W.; Kahn, M.; Mitia, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
32. Perrin D. D., Armarego, W. L. F.
"Purification of Laboratory Chemicals"
Pergamon Press, 3^o ed.
33. Alcaide, B.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Mardomingo, C.; Pérez-Ossorio, R.; Plumet, J. *J. Org Chem.* **1981**, *46*, 3234-3238.

A P E N D I C E

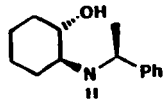


FALLA DE ORIGEN

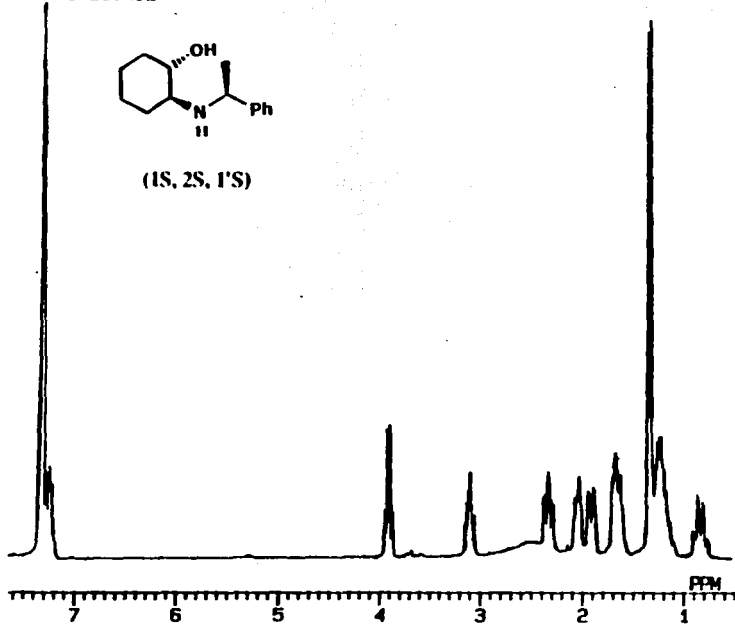


ESPECTRO No. 1

AMINOALCOHOL

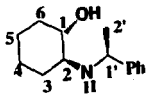


(1S, 2S, 1'S)



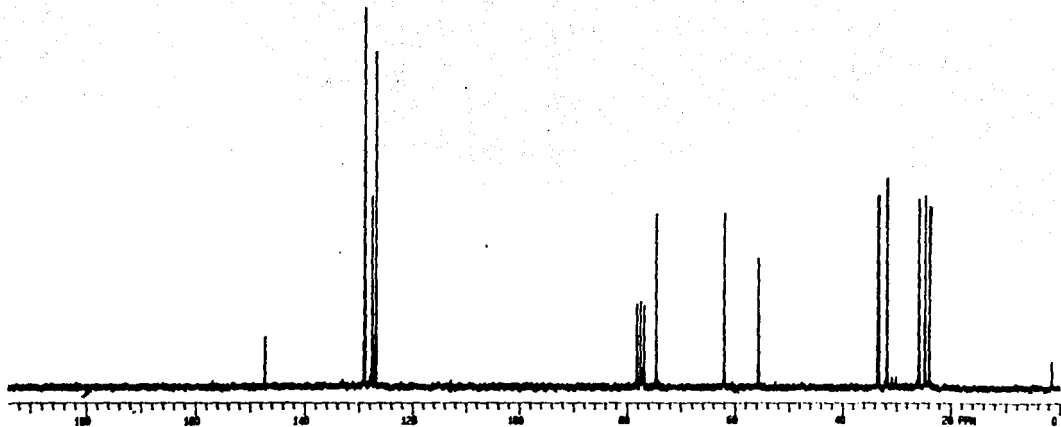
ESPECTRO No.2

FALLA DE ORIGEN



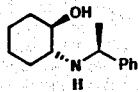
(1S, 2S, 1'S)

FALLA DE ORIGEN

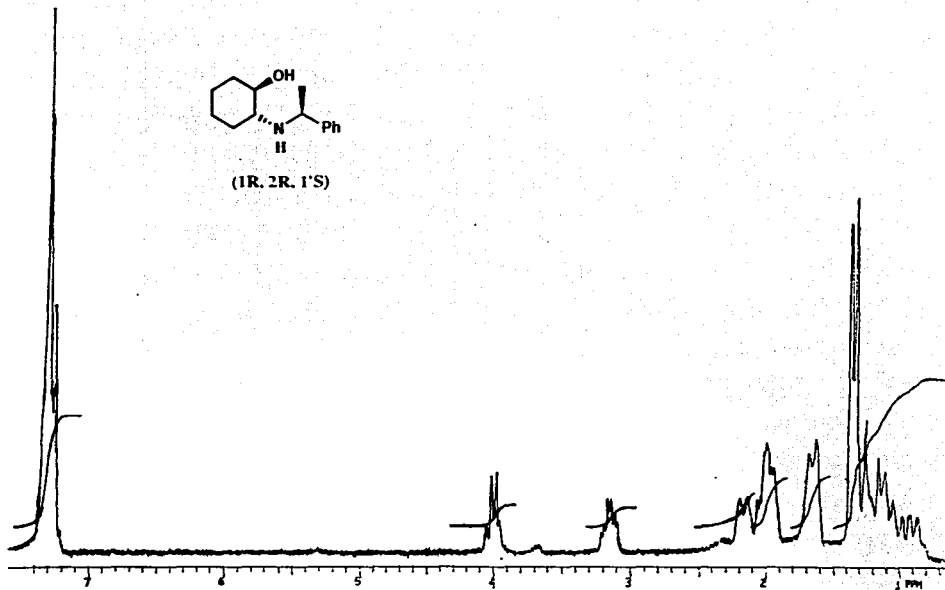


ESPECTRO No.3

FALLA DE ORIGEN

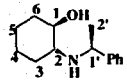


(1R,2R,1'S)

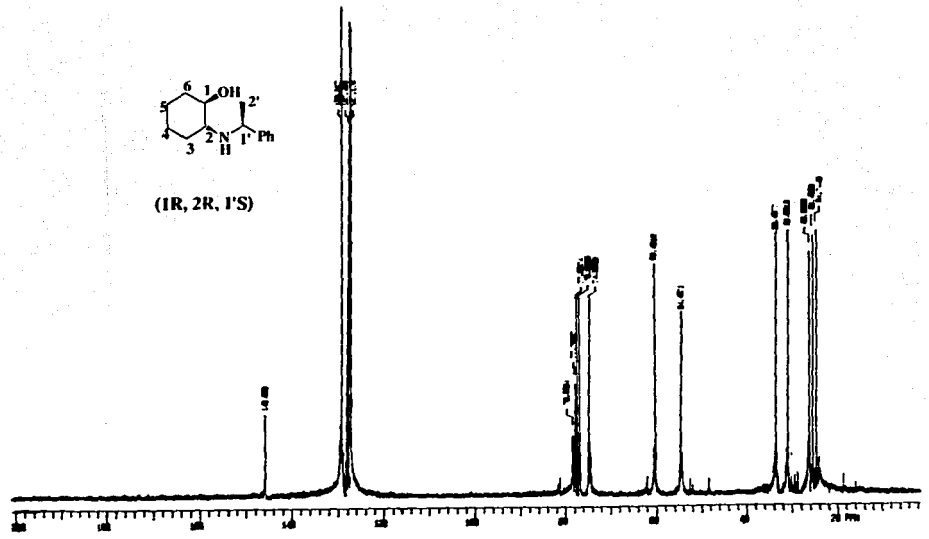


ESPECTRO No.4

FALLA DE ORIGEN

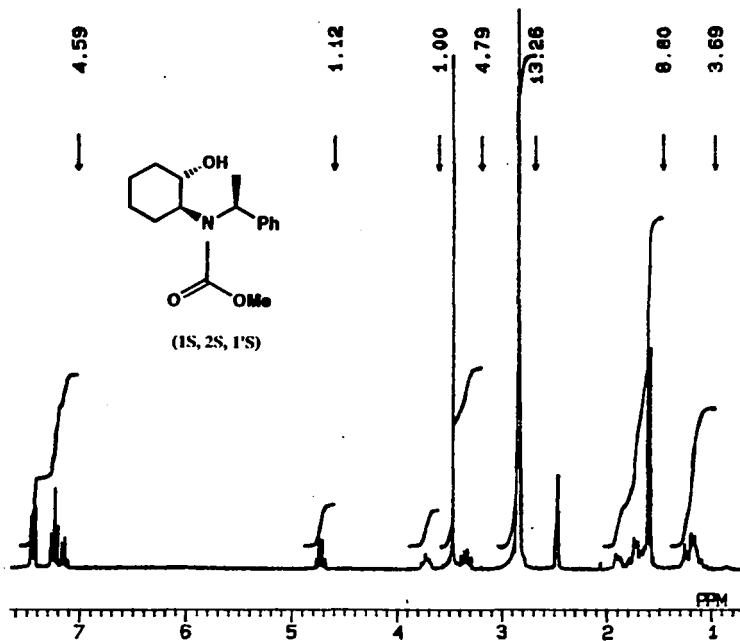


(1R, 2R, 1'S)

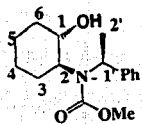


ESPECTRO No.5

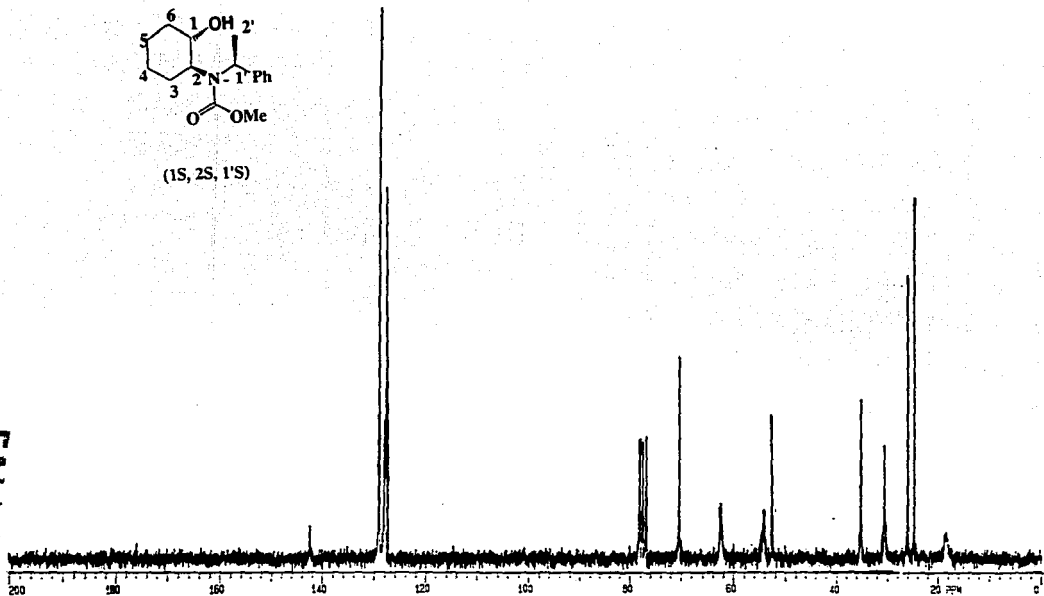
FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO No.6



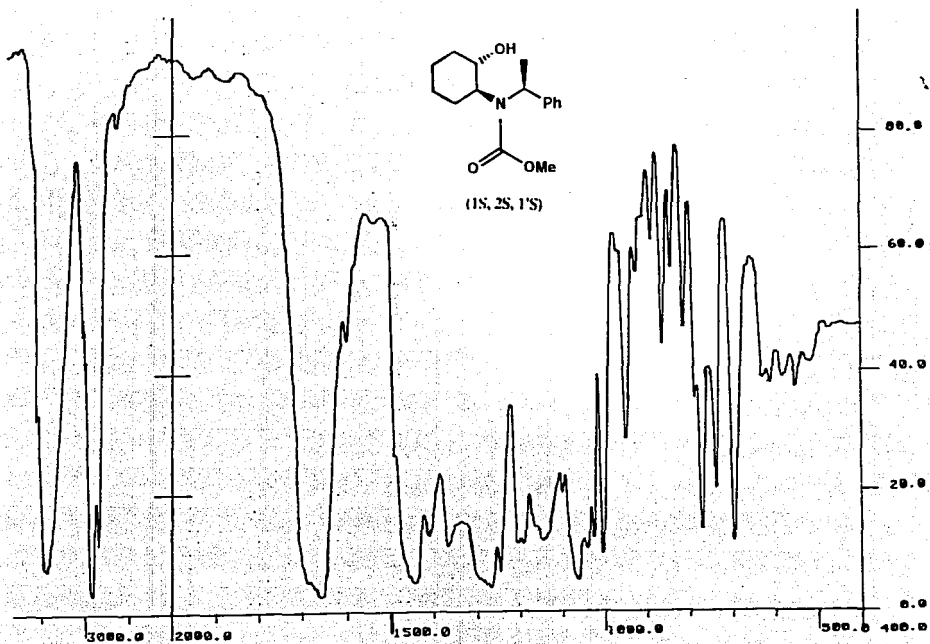
(1S, 2S, 1'S)



ESPECTRO No.7

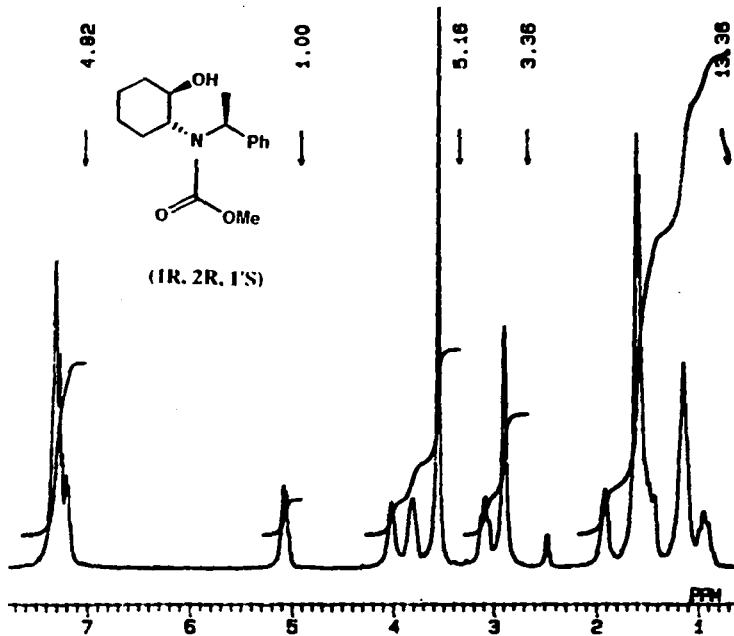
FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN



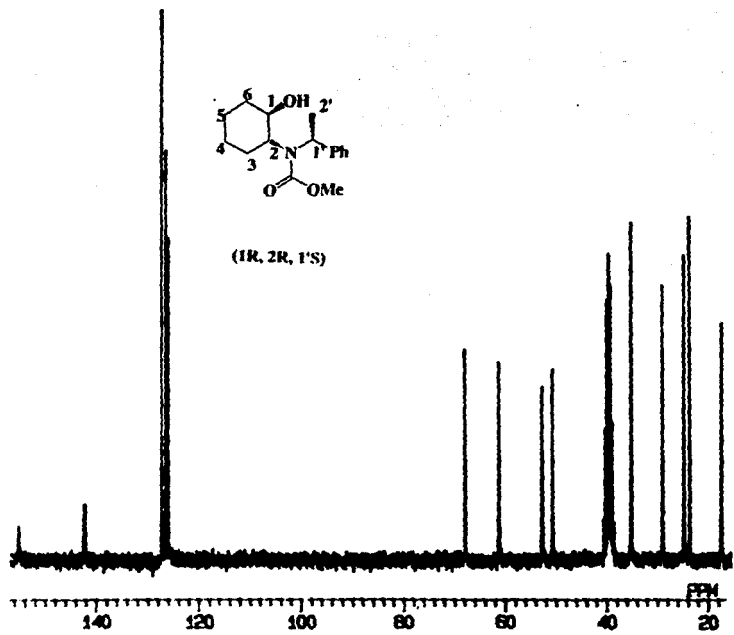
ESPECTRO No.8

FALLA DE ORIGEN



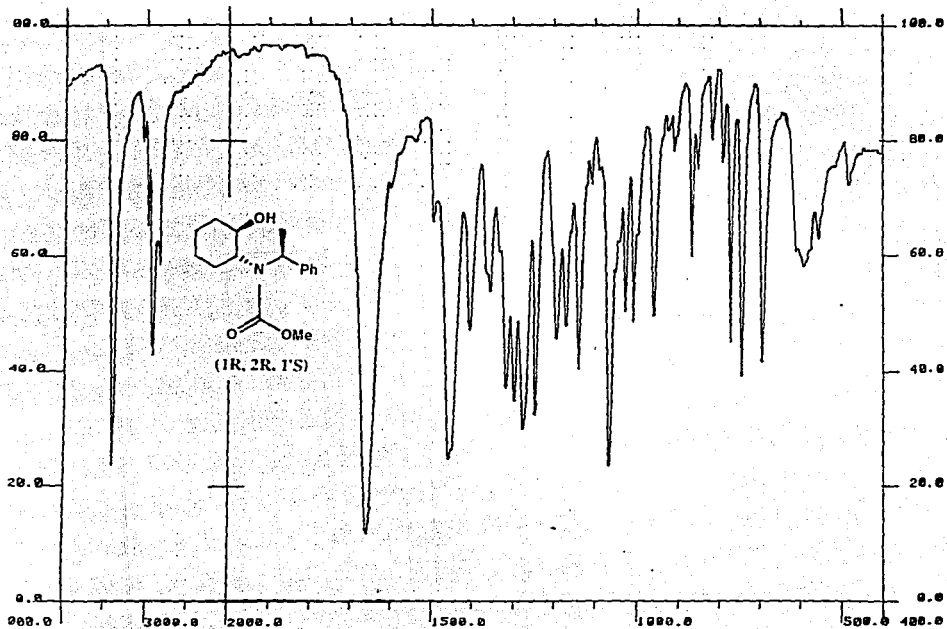
ESPECTRO No. 9

FALLA DE ORIGEN

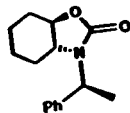


ESPECTRO No.10

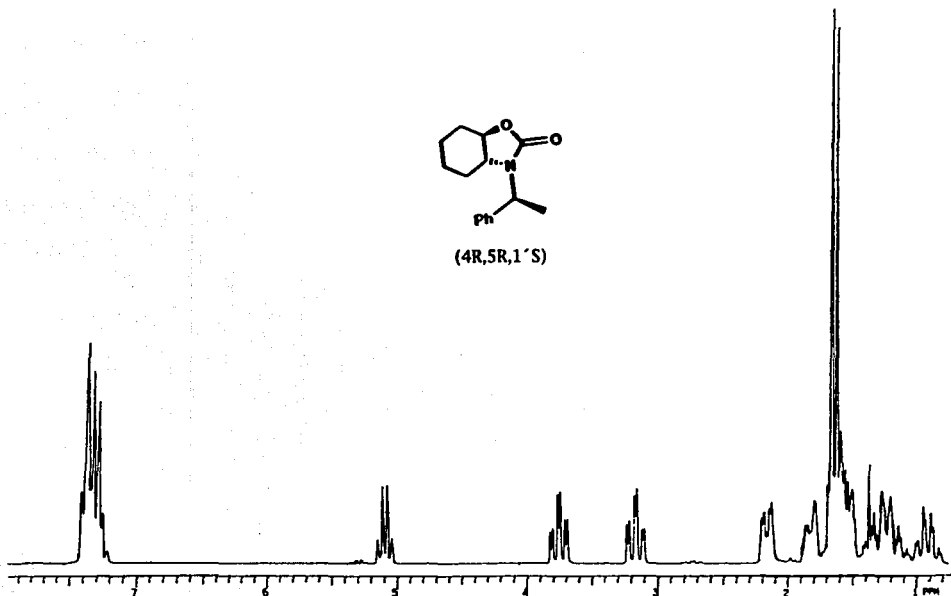
FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO No.11



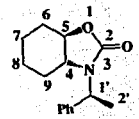
(4R,5R,1'S)



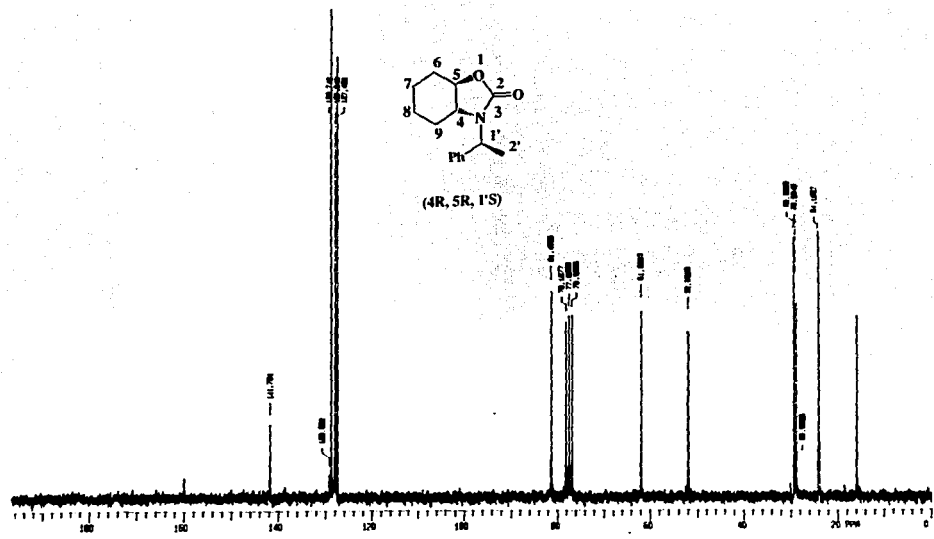
ESPECTRO No.12

FALLA DE ORIGEN

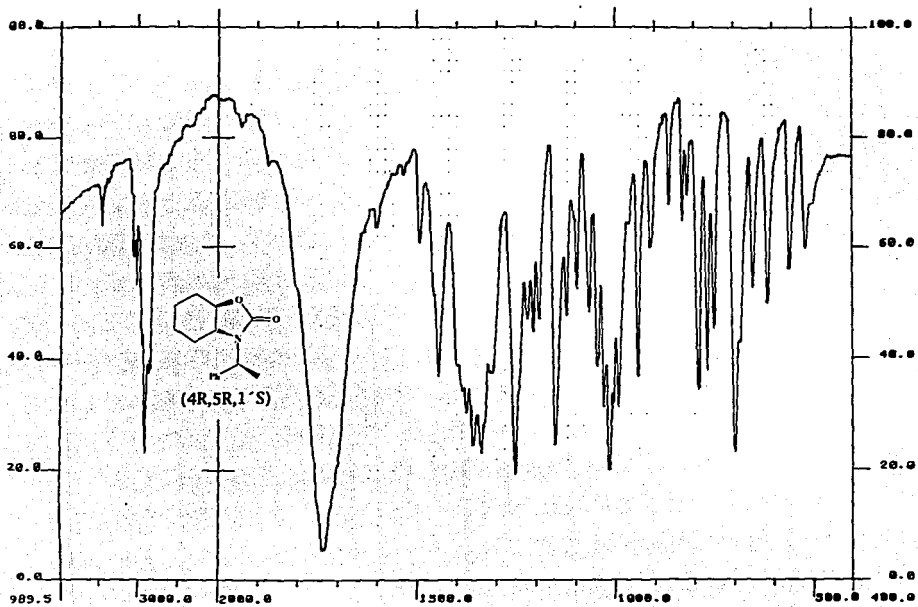
FALLA DE ORIGEN



(4R, 5R, 1'S)

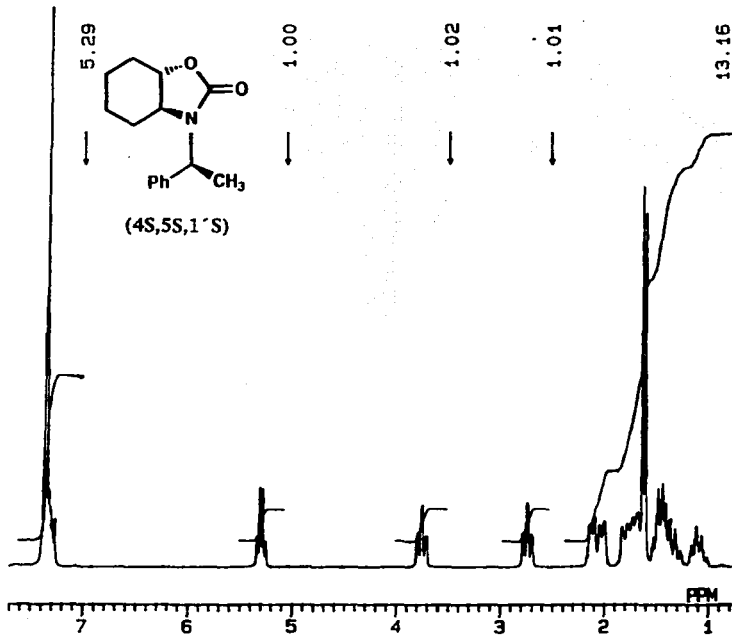


ESPECTRO No.13



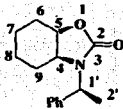
ESPECTRO No. 14

FALLA DE ORIGEN

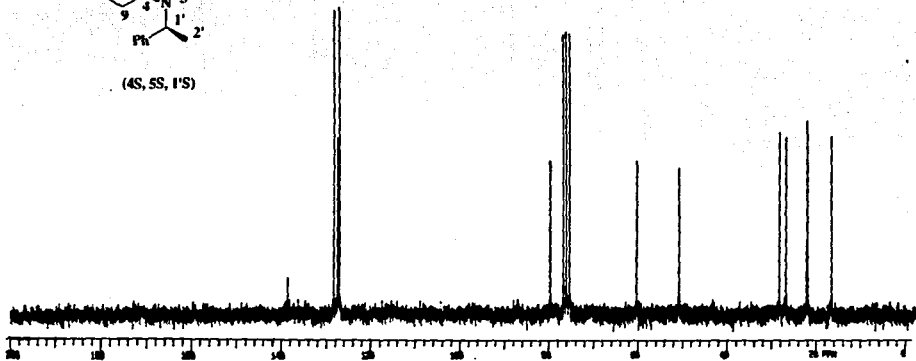


ESPECTRO No.15

FALLA DE ORIGEN

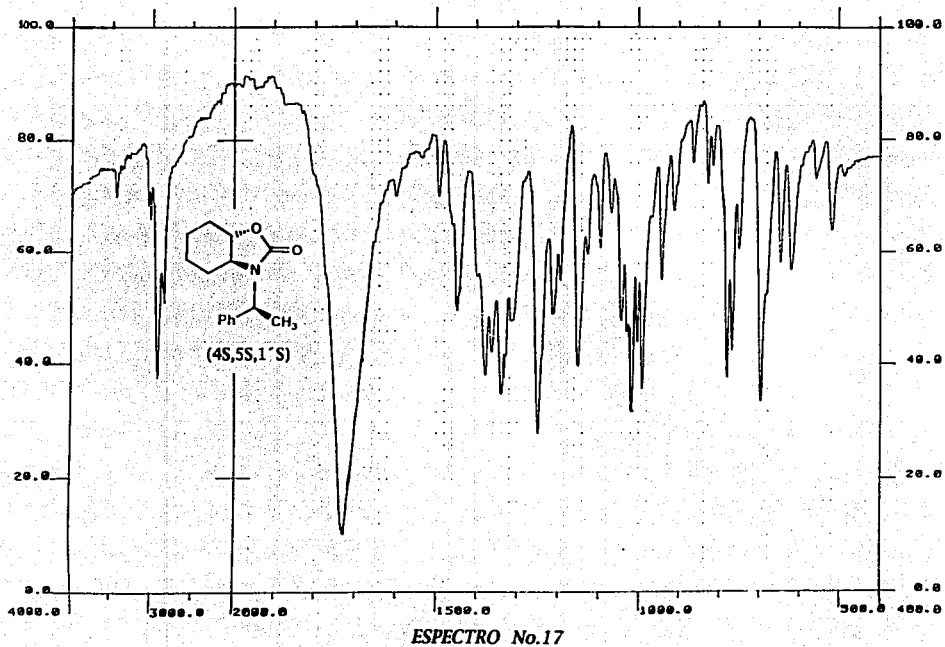


(4S, 5S, 1'S)

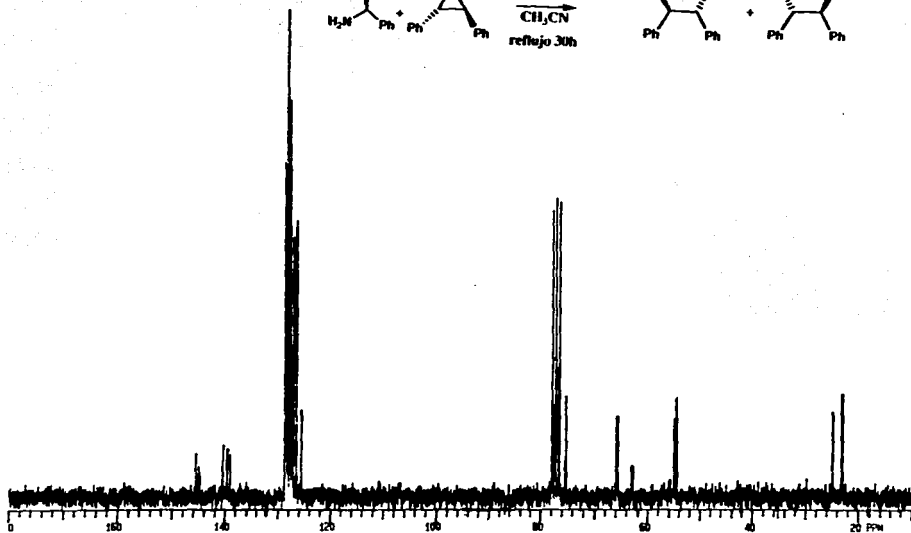
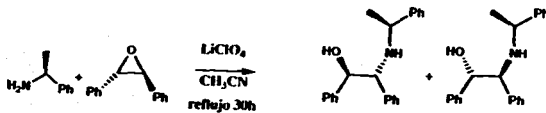


ESPECTRO No.16

FALLA DE ORIGEN

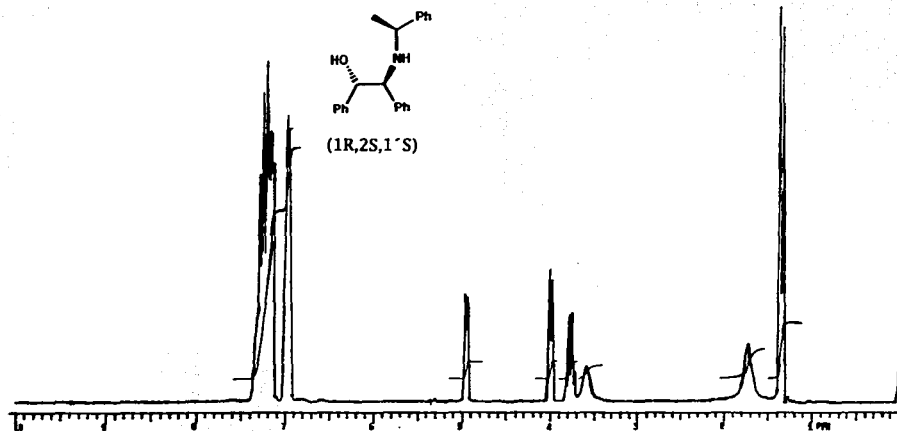


FALLA DE ORIGEN



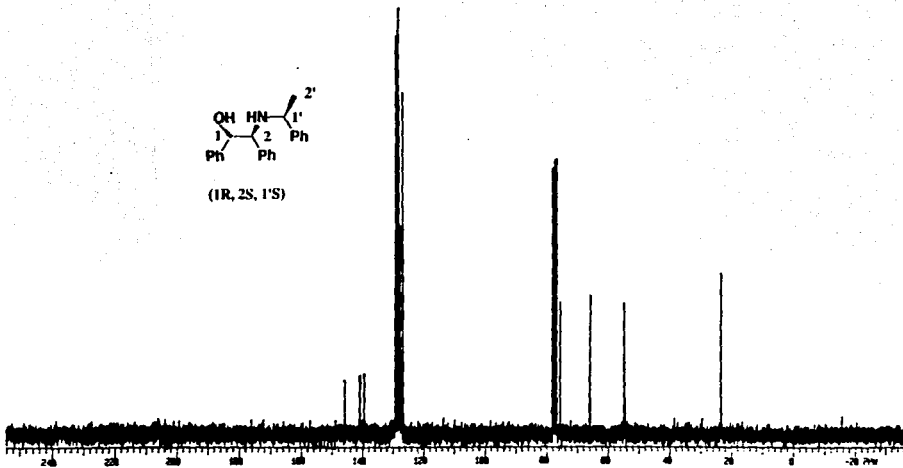
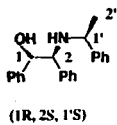
ESPECTRO No.18

FALLA DE ORIGEN



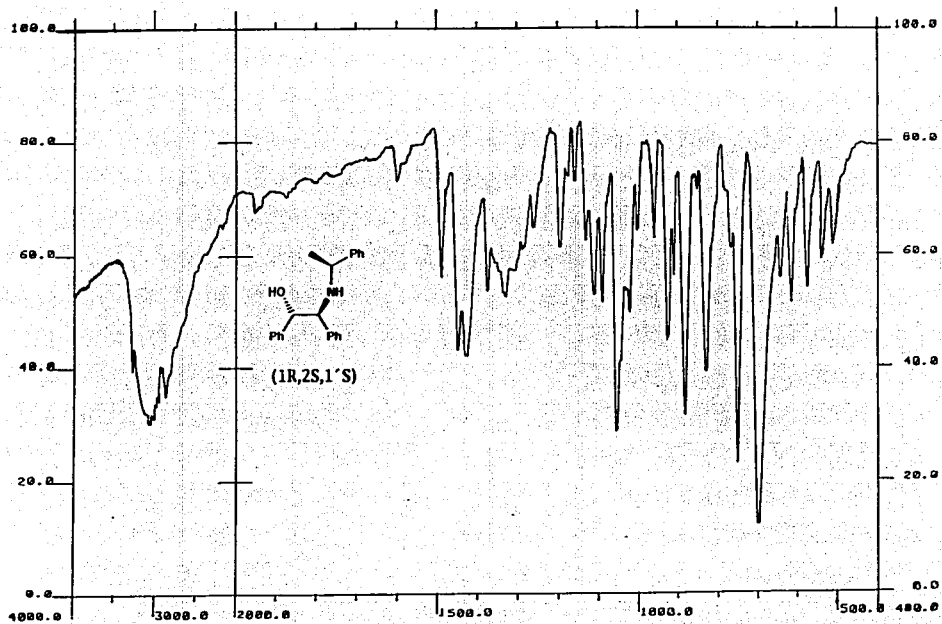
ESPECTRO No.19

FALLA DE ORIGEN



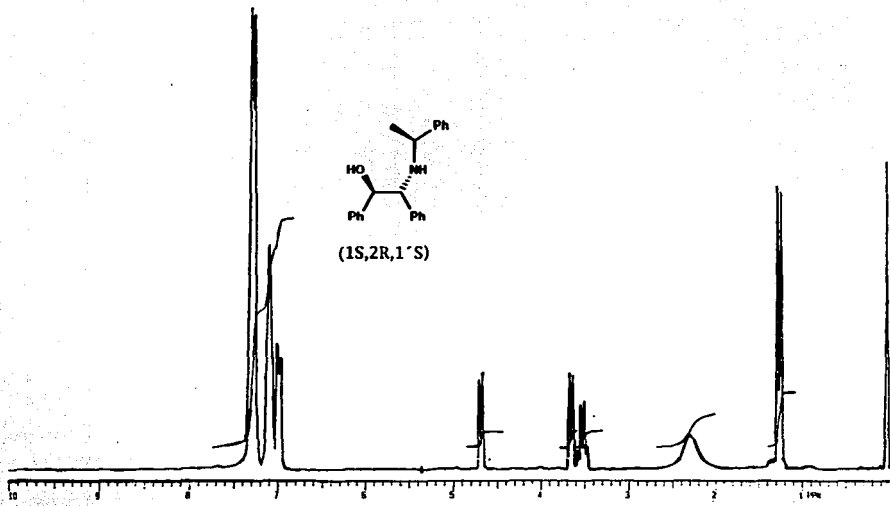
ESPECTRO No.20

FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO No.21

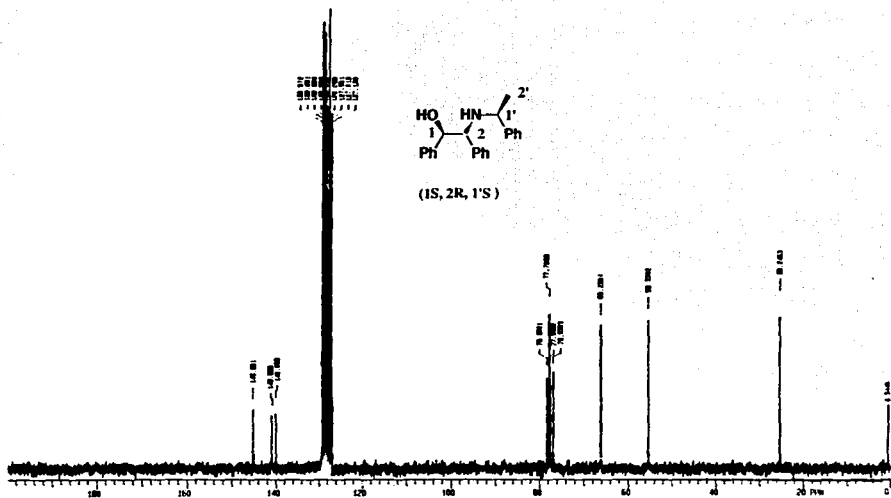
FALLA DE ORIGEN



(1S,2R,1'S)

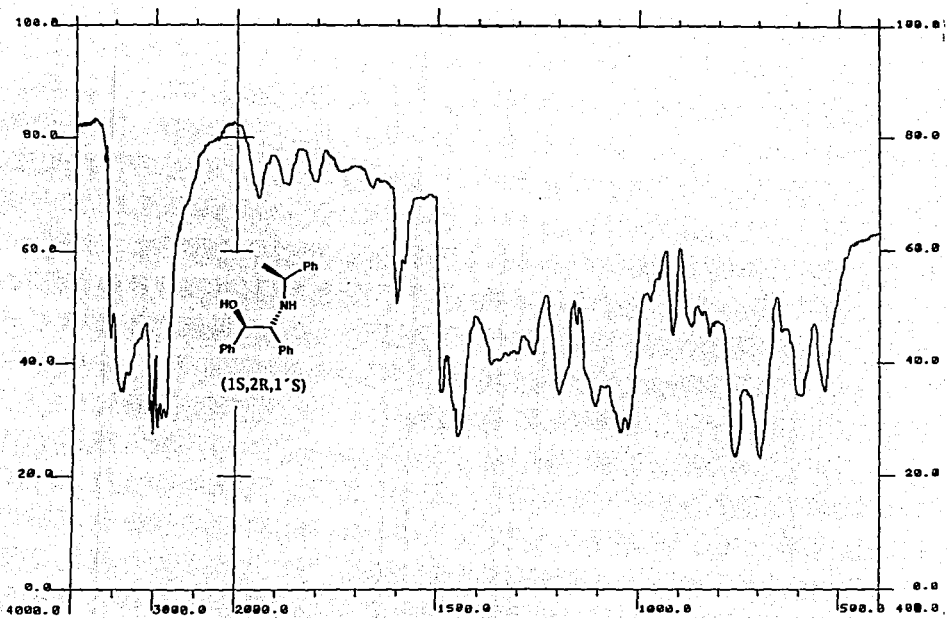
ESPECTRO No.22

FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO No.23

FALLA DE ORIGEN



ESPECTRO No.24