



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

---

---

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

USO DE LA 4-FENILBUTIROLACTONA  
ÓPTICAMENTE ACTIVA COMO  
POTENCIAL REACTIVO DE  
RESOLUCIÓN Y DERIVACIÓN QUIRAL  
DE AMINAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

PRESENTA:

IRENE ESCAMILLA MARTÍN



DIRECTOR: DRA. MYRIAM MELÉNDEZ RODRÍGUEZ.

Mineral de la Reforma, Hidalgo.

201



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**  
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería  
Área Académica de Química

**M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO,**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**  
**DE LA U.A.E.H.,**

**Presente:**

Por este conducto le comunico que el Jurado asignado a la pasante de Licenciatura en Química **Irene Escamilla Martín**, quien presenta el trabajo de titulación "**Uso de la 4-fenilbutirolactona ópticamente activa como potencial reactivo de resolución y derivación quiral de aminas**" después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE:	<b>M. en Q. Araceli Sierra Zenteno</b>
PRIMER VOCAL:	<b>Dra. Myriam Meléndez Rodríguez</b>
SEGUNDO VOCAL:	<b>Dr. José Roberto Villagómez Ibarra</b>
TERCER VOCAL:	<b>Dra. Minarda De la O Arciniega</b>
SECRETARIO:	<b>Dra. Maricruz Sánchez Zavala</b>
PRIMER SUPLENTE:	<b>Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo</b>
SEGUNDO SUPLENTE:	<b>Dra. Rosa Ángeles Vázquez García</b>

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE

"Amor, Orden y Progreso"

Mineral de la Reforma, Hidalgo a 06 de mayo de 2011.

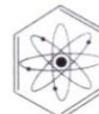
Dra. Claudia Coronel Olivares.  
Coordinadora Adjunta de la Lic. en Química.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE HIDALGO**



**CENTRO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICAS**

Ciudad Universitaria Carretera Pachuca – Tulancingo  
Km. 4.5. s/n Col. Carboneras C.P. 42184  
Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.  
Tel: (771)7172000 ext. 2218 Fax. 6502  
E mail: ccoronel@uaeh.edu.mx



Este trabajo fue financiado en parte por la Secretaría de Educación Pública (SEP-PROMEP, a través del proyecto UAEHGO-PTC-244) y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, a través del proyecto 84453).

Esta tesis se llevó a cabo en los Laboratorios 6 y 7 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez y desarrollada con una beca de estudiante de licenciatura otorgada por la Secretaría de Educación Pública (SEP-PROMEP, a través del proyecto UAE HGO-PTC-244).

Con profundo respeto y admiración agradezco la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación y por su enorme paciencia y dedicación en la realización de este trabajo.

Agradezco al Dr. Oscar R. Suárez Castillo por el tiempo y esfuerzo que dedicó a este trabajo.

Agradezco a los miembros del jurado por las aportaciones y observaciones en la escritura de la tesis.

Agradezco al Dr. Luis Enrique Castelán Duarte por su apoyo en el laboratorio, por siempre tener palabras alentadoras y por ser ejemplo de perseverancia y esfuerzo.

Agradezco a mis compañeros y amigos de la carrera y de los Laboratorios 6 y 7 por su amistad y apoyo.

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

$[\alpha]_D^{20}$	valor de la rotación óptica específica a 20° C y en la línea D (del sodio, 589 nm)
Å	Angström
Ac	grupo acilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
AM1	modelo 1 de Austin
<i>ap</i>	antiperiplanar
ARN	ácido ribonucleico
Boc	grupo <i>tert</i> -butoxicarbonilo
BPG	fenilglicina <i>N</i> -Boc protegida
<i>t</i> -Bu	grupo <i>tert</i> -butilo
c	cuádruple
°C	grado Celsius
ccf	cromatografía en capa fina
CFTA	ácido $\alpha$ -ciano- $\alpha$ -fluoro- <i>p</i> -tolilacético
cm	centímetro
$\delta$	desplazamiento químico
$\delta^R$	desplazamiento químico correspondiente al centro estereogénico de configuración <i>R</i>
$\delta^S$	desplazamiento químico correspondiente al centro estereogénico de configuración <i>S</i>
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico
d	doble
D	dextrógiro, desvío del plano de luz polarizada hacia la derecha
da	doble ancha
dd	doble de doble

---

DCV	dicroísmo circular vibracional
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DRO	dispersión rotatoria óptica
<i>E</i>	del alemán entgegen, “ <i>opuestos</i> ”
EC	efecto Cotton
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida
ee	exceso enantiomérico
EMIE	espectrometría de Masa de Impacto Electrónico
Et	grupo etilo
FEA	feniletilamina
Fen	fenilalanina
FT-IR	espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier
h	hora
HBT	1-hidroxibenzotriazol
HETCOR	<i>Heteronuclear Correlation</i>
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
L	levógiro, desvío del plano de luz polarizada hacia la izquierda
m	múltiple
[M] <sup>+</sup>	ion molecular
MAA	ácido <i>O</i> -metilatroláctico
Me	grupo metilo
mg	miligramo
MHz	Megahertz
mL	mililitro
MM	mecánica molecular

---

mmol	milimol
MPA	ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -fenilacético
MTPA	ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil- $\alpha$ -fenilacético
m/z	relación masa-carga
$v_{\max}$	frecuencia máxima
p.f.	punto de fusión
Ph	grupo fenilo
ppm	partes por millón
q	quíntuple
(R)	del latín <i>rectus</i> , “derecho”, <i>orden de prioridades hacia la derecha</i>
RDQ	reactivo de derivación quirál
$R_f$	relación de frente
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN de $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
s	sencilla
(S)	del latín <i>sinister</i> , “izquierdo”, <i>orden de prioridades hacia la izquierda</i>
sa	simple ancha
SNC	sistema nervioso central
<i>sp</i>	sinperiplanar
t	triple
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
U	parámetro equivalente de desplazamiento isotrópico
UV	ultravioleta
v/v	relación volumen-volumen
Z	número de moléculas por celda unitaria
Z	del alemán <i>zusammen</i> , “del mismo lado”

---

# ÍNDICE

	Página
<b>1 INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1 Los compuestos enantioméricamente puros y su importancia.	1
1.2 Métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros.	3
1.3 Ejemplos de compuestos enantioméricamente puros utilizados como agentes de resolución.	5
1.4 Abundancia de los compuestos que contienen grupos amino (NH <sub>2</sub> ).	6
1.5 Métodos para determinar configuraciones absolutas.	7
1.6 Determinación de la configuración absoluta mediante RMN.	11
<b>2 ANTECEDENTES</b>	<b>12</b>
2.1 Resolución química de aminas.	12
2.2 Resolución química de lactonas.	19
2.3 Determinación de la configuración absoluta de aminas mediante RMN.	26
<b>3 JUSTIFICACIÓN</b>	<b>32</b>
<b>4 OBJETIVO GENERAL</b>	<b>33</b>
<b>5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>34</b>
5.1 Obtención de ( <i>R</i> )- y ( <i>S</i> )-4-fenilbutirolactona ( <b>44</b> ).	34

---

5.2	Resolución de las aminas racémicas <b>6</b> y <b>64</b> usando la 4-fenilbutirolactona ( <b>44</b> ) como reactivo quiral.	45
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	58
<b>7</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	60
<b>8</b>	<b>REFERENCIAS</b>	68
<b>9</b>	<b>APÉNDICE</b>	72
9.1	Espectros de RMN de $^1\text{H}$ de (2'R,3S)- <b>46</b> y (2'R,3R)- <b>46</b> .	73
9.2	Espectros de IR y EIMS de (2'S,3R)- <b>46</b> , (2'S,3S)- <b>46</b> y (2'S,3R)- <b>65</b> .	75
9.3	Datos cristalográficos para el compuesto (2'S,3S)- <b>46</b> .	78

# 1 INTRODUCCIÓN

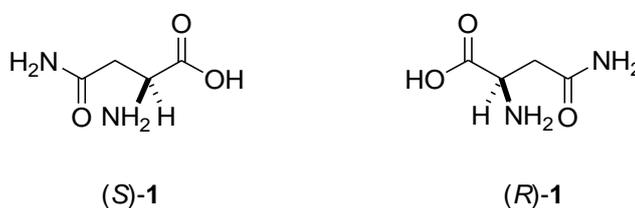
## 1.1 Los compuestos enantioméricamente puros y su importancia.

El término asimétrico denota ausencia de toda simetría. Un objeto es asimétrico si no tiene elementos de simetría (centro de inversión, eje de rotación, plano de reflexión, eje de rotación inversión). En química el término quiral fue adoptado para definir la característica estructural necesaria para que un compuesto sea ópticamente activo: que no se pueda superponer con su imagen especular. Un compuesto quiral puede ser asimétrico, o bien, puede contener únicamente un eje de rotación ( $C_n$ ). Por tanto, se define que todas las moléculas asimétricas son quirales, pero no todas las moléculas quirales son asimétricas. Los átomos de carbono que están unidos a cuatro grupos o átomos diferentes son a la vez átomos quirales y asimétricos<sup>1a</sup> y son llamados centros estereogénicos. Los pares de moléculas que únicamente difieren en el arreglo espacial de los sustituyentes (configuración) alrededor de uno o varios centros estereogénicos son llamados estereoisómeros, los compuestos que poseen estas características y además guardan relación de imágenes en un espejo son llamados enantiómeros.

Las propiedades físicas y termodinámicas de los compuestos enantioméricos son idénticas excepto en ambientes asimétricos, por ejemplo en los sistemas biológicos.<sup>1b</sup> El fenómeno de la quiralidad está presente en los compuestos orgánicos de los organismos vivos, tales como aminoácidos, azúcares, ácidos grasos y compuestos derivados de ellos como terpenos, alcaloides, flavonoides etc., mostrando una configuración específica. Además, las reacciones que se

llevan a cabo en los seres vivos, las reacciones enzima/sustrato, anticuerpo/antígeno y fármaco/receptor, únicamente se llevan a cabo entre aquellas moléculas que tienen el arreglo espacial requerido.

Asimismo, la configuración de las moléculas es responsable de respuestas fisiológicas como el sabor y el olor. El enantiómero (*S*) de la asparagina (**1**) tiene un sabor amargo, mientras que el enantiómero (*R*) es de sabor dulce (Figura 1).<sup>2</sup>



**Figura 1.** Estructura de los enantiómeros de la asparagina (**1**).

Un número considerable de compuestos que son bioactivos contienen uno o más centros estereogénicos. Generalmente, los dos enantiómeros de un compuesto tienen propiedades biológicas diferentes.<sup>3a</sup> El enantiómero que posee la actividad deseable se denomina eutómero, mientras que el que no tiene efecto o que produce resultados indeseables se llama distómero.<sup>3b,c</sup> En el caso de la talidomida, el eutómero es el enantiómero (*R*) (sedante), mientras que el enantiómero (*S*) es el distómero (teratogénico).

Puesto que los productos naturales se sintetizan enzimáticamente, es frecuente que en sus fuentes sólo se halle uno de los dos o más isómeros posibles, a diferencia de los productos que se preparan en el laboratorio o a nivel industrial,

los cuales se producen como mezcla de isómeros a menos que se utilicen métodos que favorezcan la producción de uno de ellos. Debido a que con frecuencia no se consiguen con facilidad productos quirales de la naturaleza, la importancia de obtener compuestos enantioméricamente puros ha motivado la búsqueda continua de metodologías simples, eficientes, económicas, rápidas y confiables para su preparación.

## **1.2 Métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros.**

Actualmente existen cuatro métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros<sup>4</sup> que se describen a continuación:

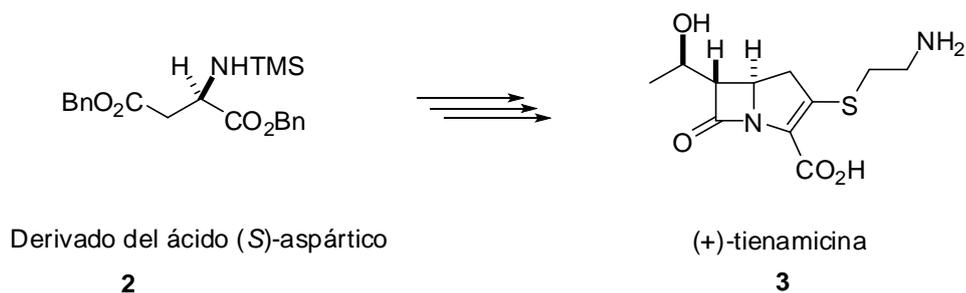
- 1.- fermentación
- 2.- síntesis mediante quirógenos naturales
- 3.- síntesis asimétrica
- 4.- resolución química

La **fermentación** es el método que utilizan los microorganismos como las levaduras y los hongos para la producción de los compuestos enantioméricos.<sup>5</sup> Las enzimas de estos microorganismos sintetizan un compuesto enantiomérico, o bien, metabolizan únicamente uno de los enantiómeros de una mezcla sin afectar el otro, el cual al acumularse se puede aislar enantioméricamente puro.

Este método se ha utilizado para obtener D-aminoácidos enantioméricamente puros a partir de una mezcla racémica de aminoácidos por la acción de cultivos

de *Penicillium glaucum* y *Aspergillus niger*.<sup>6</sup> Métodos similares se han utilizado en la síntesis de vitaminas del complejo B y de tiamina, así como en algunas de las etapas de la producción de antibióticos y hormonas esteroidales.

La **síntesis mediante quirógenos naturales** consiste en utilizar como materiales de partida sustancias procedentes de fuentes naturales para obtener productos con determinadas características estructurales, ya sean grupos funcionales o centros estereogénicos. Los principales tipos de sustancias utilizadas son los azúcares, los  $\alpha$ -aminoácidos y los terpenos.<sup>7</sup> La principal ventaja de este método es la disponibilidad de estas sustancias. Un ejemplo del uso de un producto natural como material de partida es la síntesis del antibiótico (+)-tienamicina (**3**) a partir de un derivado del ácido (S)-aspártico (**2**) (Esquema 1).<sup>8</sup>



**Esquema 1.** Síntesis de la (+)-tienamicina (**3**) a partir del derivado del ácido (S)-aspártico **2**.

La **síntesis asimétrica** es la metodología que utiliza compuestos quirales (el material de partida, el reactivo, el catalizador o el disolvente) para llevar a cabo reacciones en las que se induce la formación de uno de los productos estereoisoméricos (enantiómero o diastereoisómero) preferentemente a otro.<sup>9</sup> Es el segundo método más utilizado en la preparación de sustancias enantiopuras.

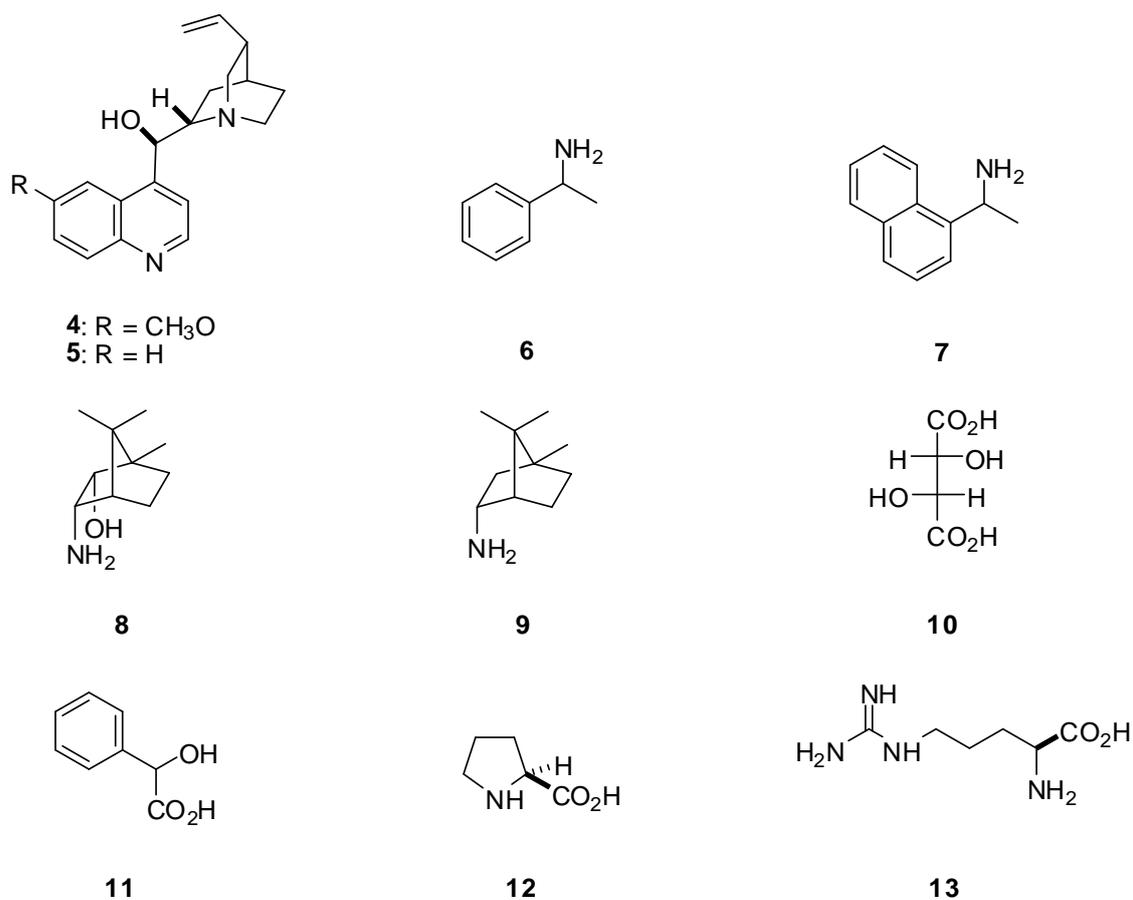
La **resolución química** es el método más utilizado en la producción de compuestos enantioméricamente puros. Consiste en la separación de los dos enantiómeros puros de un racemato.<sup>10</sup> Hay diversos procedimientos para llevarla a cabo. El principal consiste en la conversión de los enantiómeros en diastereoisómeros utilizando un auxiliar quiral (reactivo de resolución) en cantidades estequiométricas a la del analito a resolver. Los compuestos diastereoméricos difieren en sus propiedades físicas y por tanto, pueden separarse por métodos físicos como cristalización fraccionada, destilación o cromatografía. Este procedimiento de resolución incluye tres operaciones sucesivas: la formación del par de diastereoisómeros, su separación y la remoción del reactivo de resolución para la obtención de los enantiómeros puros.

En general, un reactivo de resolución debe ser de fácil preparación, de reactividad limpia hacia el sustrato y en buen rendimiento, además debe ser fácilmente recuperado y no debe presentar resolución cinética.<sup>10</sup>

### 1.3 Ejemplos de compuestos enantioméricamente puros que han sido usados como reactivos de resolución.

Numerosos compuestos de origen natural y sintético (Figura 2) han sido usados como reactivos de resolución:<sup>10</sup>

- a) Alcaloides, como la quinina (**4**), la chinchonidina (**5**).
- b) Aminas como la  $\alpha$ -feniletilamina ( $\alpha$ -FEA, **6**) y la  $\alpha$ -(1-naftil)etilamina (**7**).
- c) Derivados terpénicos como el (1*R*)-3-*endo*-aminoborneol (**8**) y la *endo*-bornilamina (**9**).
- d) Los ácidos quirales como el tartárico (**10**), mandélico (**11**) y sus derivados.
- e) Aminoácidos como la prolina (**12**), la arginina (**13**) y sus derivados.



**Figura 2.** Estructuras de algunos compuestos usados como reactivos de resolución.

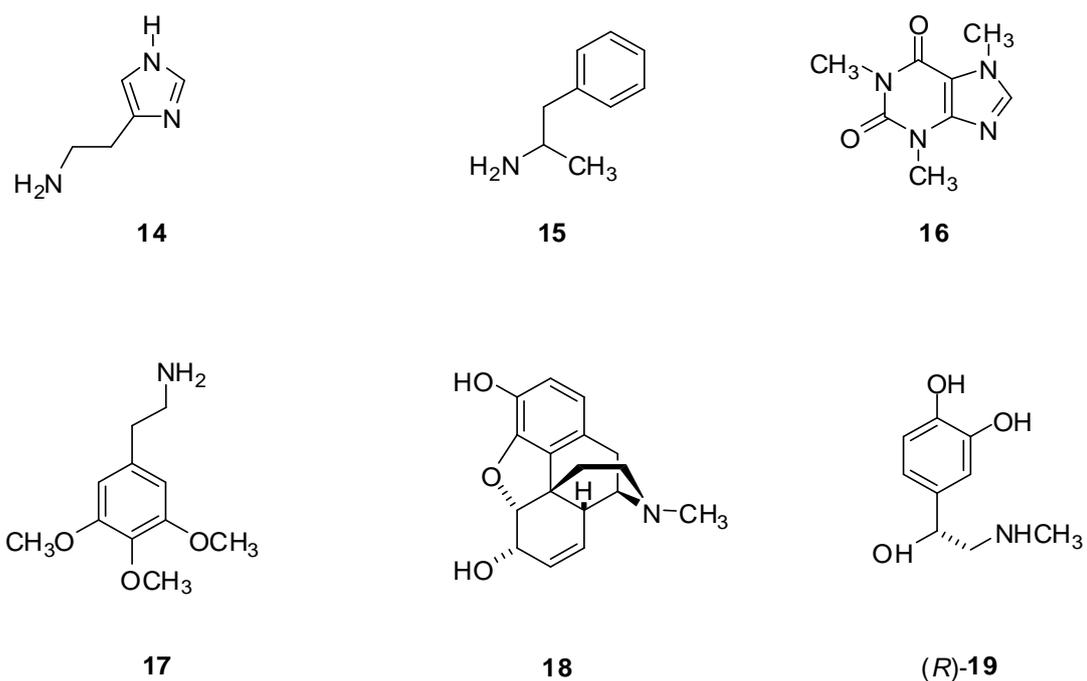
#### 1.4 Abundancia de los compuestos que contienen grupos amino (NH<sub>2</sub>).

Un considerable número de compuestos presentes en los seres vivos contienen nitrógeno. En muchos compuestos que contienen nitrógeno, éste se encuentra en forma del grupo funcional amino (NH<sub>2</sub>).

Las funciones que desempeñan estos compuestos (conocidos como aminas) son muy diversas. Algunos son indispensables para la vida (metabolitos primarios) como los  $\alpha$ -aminoácidos y las bases púricas y pirimídicas que constituyen el ADN y el ARN. Otros tienen importantes efectos fisiológicos en los organismos en los que se encuentran, por ejemplo, la histamina (**14**) (Figura 3), una amina que al ser liberada ocasiona los síntomas asociados con las reacciones alérgicas y el catarro común. Además, existen otros compuestos conteniendo átomos de nitrógeno, que se aíslan de fuentes naturales como plantas y animales, muchos de ellos con función desconocida en los organismos que los sintetizan (metabolitos secundarios) pero que han mostrado importante actividad biológica. Ejemplos de estos compuestos son los alcaloides como la anfetamina (**15**) y la cafeína (**16**) que son estimulantes fuertes del sistema nervioso central (SNC), y la mescalina (**17**) que es un alucinógeno.<sup>11</sup> Así, muchos alcaloides se utilizan como fármacos, por ejemplo, la morfina (**18**) se utiliza como analgésico y la epinefrina [(*R*)-**19**] se utiliza para aumentar la presión sanguínea (Figura 3). La mayoría de las aminas biológicamente activas son quirales y su bioactividad depende de la quiralidad. Debido a esto el desarrollo de metodologías nuevas para la obtención de aminas enantioméricamente puras es un tema de interés en química.

## 1.5 Métodos para determinar configuraciones absolutas.

Las metodologías utilizadas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros han motivado el desarrollo de métodos eficientes para la asignación de la configuración absoluta de los compuestos quirales.



**Figura 3.** Estructuras de los alcaloides histamina (**14**), anfetamina (**15**), cafeína (**16**), mescalina (**17**), morfina (**18**) y epinefrina [(*R*)-**19**].

La configuración absoluta de un centro estereogénico se puede establecer mediante los siguientes métodos:

- correlación química
- cristalografía de rayos X (a partir de un centro estereogénico de referencia)
- métodos quirópticos como dispersión rotatoria óptica (DRO) y dicroísmo circular vibracional (DCV)
- espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) usando un reactivo de derivación quiral (RDQ).

El método de **correlación química** establece la relación configuracional entre dos compuestos (uno de configuración absoluta desconocida y otro de configuración absoluta conocida) mediante la conversión de un compuesto en otro, utilizando reacciones químicas que no rompan los enlaces del átomo estereogénico o que sean de estereoquímica conocida.<sup>12</sup> Posteriormente, la configuración absoluta se deduce de la correlación configuracional. La determinación de la configuración absoluta con este método se considera confiable sólo después de llevar a cabo múltiples correlaciones de un compuesto con otros de configuración conocida.

Las técnicas estándar de **difracción de rayos X** proporcionan la configuración relativa de la quiralidad en una molécula. Sólo si se conoce la configuración absoluta de uno de los átomos estereogénicos, se puede determinar la configuración de los demás por correlación. Con este método una molécula de configuración conocida  $A^*$  se une covalentemente a una molécula de configuración desconocida  $B^*$ .<sup>13</sup> Posteriormente, una estructura de rayos X proporciona la configuración relativa en  $A^*-B^*$  y, por lo tanto, proporciona la configuración absoluta en  $B^*$ . Las limitantes de este método instrumental se relacionan con la necesidad de tener cristales de buena calidad para llevar a cabo el estudio.

Las **técnicas quirópticas** como la dispersión rotatoria óptica (DRO) y el dicroísmo circular vibracional (DCV) están basadas en la interacción de los analitos con un haz de luz polarizada. La **DRO** corresponde a la dispersión de la rotación óptica en función de la longitud de onda y se representa como una curva.<sup>14</sup> Ésta puede ser continua (normal) o tener máximos y mínimos, llamados efectos Cotton (EC).

La configuración absoluta se determina por comparación de la curva de DRO de la sustancia problema con curvas de compuestos análogos de configuración conocida o con una curva teórica obtenida de métodos computacionales o también por comparación del signo del EC tomando en cuenta consideraciones teóricas como la regla del octante o preparando un derivado del grupo funcional situado en el centro de asimetría e investigando sus propiedades ópticas.<sup>15</sup>

La interacción de las moléculas quirales con la radiación IR polarizada se representa como un espectro de **DCV**.<sup>16</sup> La configuración absoluta se determina por comparación del espectro experimental de DCV con un espectro obtenido de métodos cuánticos computacionales. El espectro teórico de DCV, al igual que el de DRO, es el promedio de espectros de DCV de los conformeros de menor energía y de mayor población en el compuesto. Los respectivos conformeros también se determinan mediante cálculos teóricos.

En la actualidad, las técnicas quirópticas son herramientas invaluable para la determinación confiable de la configuración absoluta (y conformación) de moléculas relativamente complejas, incluyendo productos naturales.<sup>17</sup> Sin embargo, su uso se restringe por desventajas como la necesidad de que en la estructura del analito haya un grupo funcional que genere un EC, la elevada cantidad de muestra que se requiere, así como la limitada disponibilidad del instrumento.

Recientemente, se han descrito métodos para la determinación de la configuración absoluta basados en la **espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)**. Estos métodos son atractivos debido a ventajas tales como la disponibilidad del instrumento en la mayoría de los centros de investigación, la poca cantidad de muestra que se requiere para el análisis y la amplia gama de compuestos que pueden ser analizados.

## 1.6 Determinación de la configuración absoluta mediante RMN.

Uno de los métodos más útiles para la determinación de la configuración absoluta de compuestos orgánicos en solución está basado en técnicas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear y utiliza reactivos de derivación quiral (RDQ).<sup>18,19</sup>

Un RDQ es un compuesto enantioméricamente puro de configuración conocida que puede funcionar como auxiliar quiral en la resolución de un analito de configuración desconocida. Los compuestos diastereoméricos generados muestran diferencias en los valores de desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ) de determinados núcleos al ser analizados por RMN. Para distinguir ambos diastereoisómeros y asignar la configuración absoluta con base en los valores de  $\Delta\delta$  de las señales, se construyen modelos conformacionales empíricos y teóricos que puedan explicar la diferencia de los valores del desplazamiento químico por la presencia en uno de los diastereoisómeros de un grupo que genere un efecto anisotrópico protector sobre un átomo de hidrógeno o grupo de hidrógenos de dicho diastereoisómero. Para que pueda cumplir con sus funciones, un RDQ debe contener un grupo polar o voluminoso para fijar la conformación del diastereoisómero, un grupo funcional que permita la unión covalente con el sustrato y un grupo que genere un efecto anisotrópico importante de protección o desprotección, que generalmente es un anillo aromático.

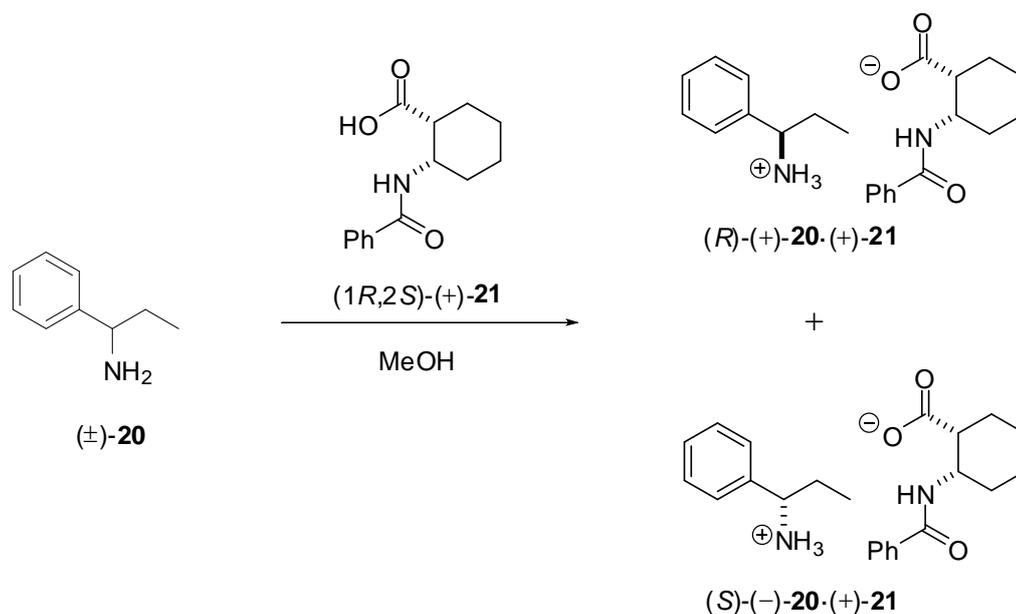
## 2 ANTECEDENTES

Debido a la importancia biológica de las aminas quirales y a que son precursores sintéticos versátiles se han descrito numerosas metodologías para la obtención de aminas enantioméricamente puras. Dentro de estas metodologías se han descrito ampliamente las que proceden mediante la resolución química de compuestos racémicos. Algunos ejemplos se muestran a continuación.

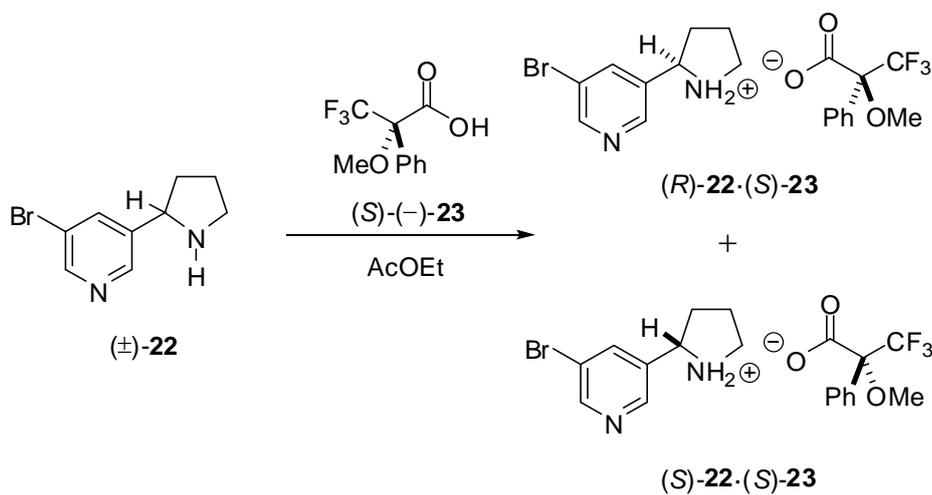
### 2.1 Resolución química de aminas.

La resolución química de compuestos con grupos amino se ha llevado a cabo mediante la formación de sales diastereoméricas. Nohira y colaboradores<sup>20</sup> resolvieron la  $\alpha$ -etilbencilamina [(±)-**20**] utilizando el ácido ópticamente activo (+)-*cis*-2-benzamidociclohexanocarboxílico [(+)-**21**] en MeOH (Esquema 2). La sal diastereomérica (S)-(-)-**20**·(+)-**21** que precipitó se trató con NaOH 1 M para dar (-)-**20** en 45% de rendimiento químico y 95% de ee.

Igualmente, Peyton<sup>21</sup> llevó a cabo la resolución de la 5-bromonornicotina [(±)-**22**] mediante la formación de sales diastereoméricas con 0.5 equivalentes del ácido (S)-(-)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil- $\alpha$ -fenilacético [(S)-(-)-MTPA, (S)-(-)-**23**] en AcOEt, obteniéndose la mezcla de las sales diastereoméricas **22**·**23** en proporción 60:40 de *R*-S/S·S (Esquema 3), las cuales se separaron mediante cristalizaciones sucesivas de acetonitrilo obteniéndose la sal diastereomérica (*R*)-**22**·(S)-**23** en 52% de rendimiento y 95% de ee.

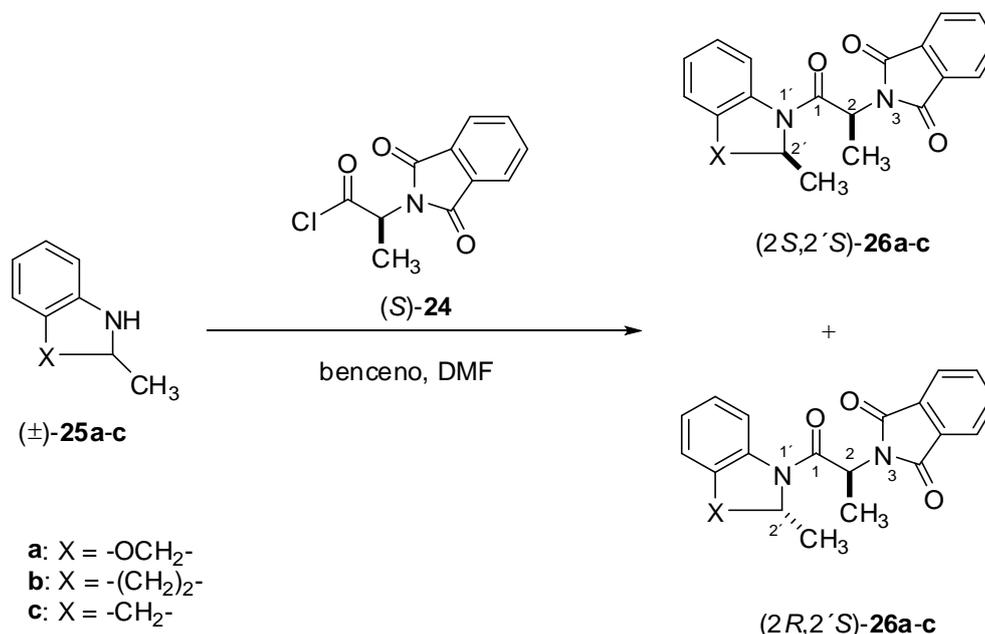


**Esquema 2.** Resolución de la  $\alpha$ -etilbencilamina [(±)-**20**] con el ácido (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-2-benzamidociclohexanocarboxílico [(+)-**21**].



**Esquema 3.** Resolución de la bromonornicotina [(±)-**22**] con (S)-(-)-MTPA [(S)-(-)-**23**].

Así también, la resolución química de aminas se ha llevado a cabo mediante la formación de amidas diastereoméricas. Krasnov y colaboradores<sup>22</sup> llevaron a cabo la resolución cinética de aminas heterocíclicas utilizando cloruro de *N*-ftaloil-(*S*)-alanoilo como reactivo quiral de resolución. Las aminas racémicas **25a-c** se trataron con cloruro de *N*-ftaloil-(*S*)-alanoilo [(*S*)-**24**] en benceno con DMF como catalizador a temperatura ambiente generando las correspondientes amidas diastereoméricas **26a-c**, cuya cristalización en hexano-AcOEt permitió obtener en el caso de **26a** y **26b**, a las amidas (2*S*,2'*S*)- en alto exceso diastereomérico, mientras que para **26c** se obtuvo la mezcla de las amidas (2*S*,2'*S*) y (2*S*,2'*R*) en una proporción 1:1. Posteriormente, la hidrólisis ácida de las amidas (2*S*,2'*S*)-**26a** y (2*S*,2'*S*)-**26b** proporcionó las aminas enantioméricas (*S*)-**25a** y (*S*)-**25b** en 41 y 51% de rendimiento final, respectivamente (Esquema 4).

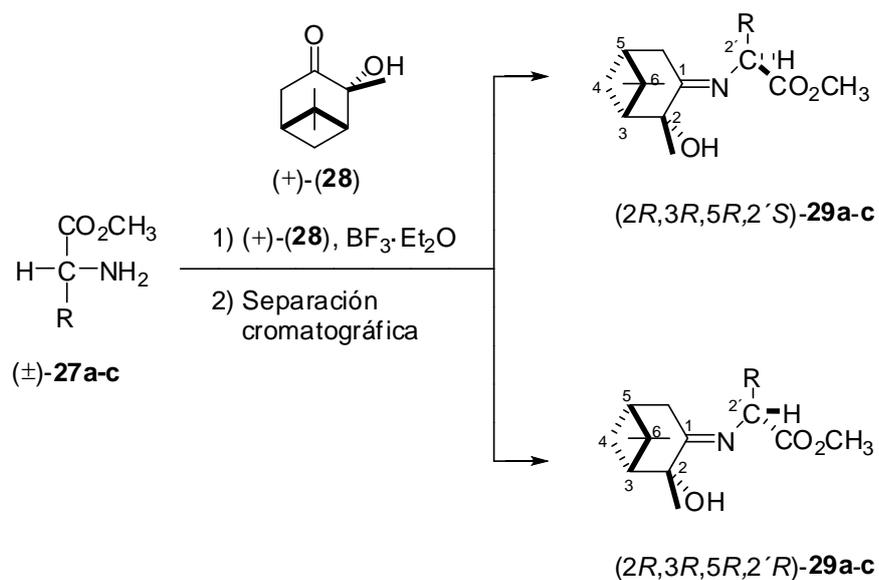


**Esquema 4.** Resolución de las aminas **(±)-25a-c** con cloruro de *N*-ftaloil-(*S*)-alanoilo [(*S*)-**24**].

---

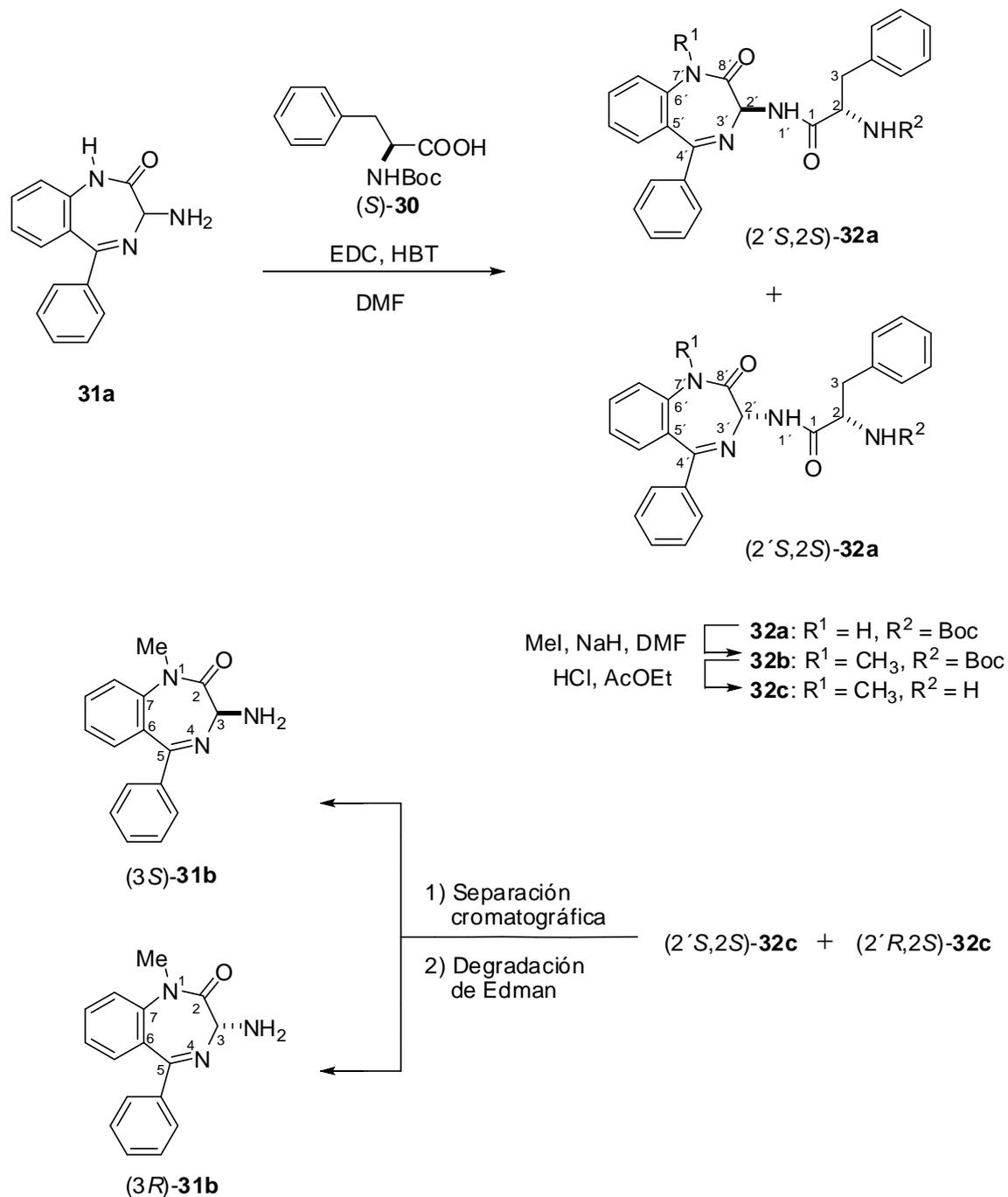
También, compuestos como los aminoácidos han sido resueltos mediante la formación de compuestos diastereoméricos covalentes a través del grupo amino. Por ejemplo, Viallefont y colaboradores<sup>23</sup> llevaron a cabo la resolución de  $\alpha$ -aminoésteres utilizando (+)-2-hidroxi-pinan-3-ona (**28**). El tratamiento de los ésteres de metilo de los  $\alpha$ -aminoácidos ( $\pm$ )-**27a-c** con (+)-2-hidroxi-pinan-3-ona [(+)-**28**] en benceno usando trifluoruro de boro eterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) como catalizador generó las correspondientes iminas diastereoméricas **29a-c** que se separaron mediante cromatografía rápida. Posteriormente, la hidrólisis ácida suave condujo a los correspondientes aminoésteres enantioméricos **27a-c** (Esquema 5).

Rittle y colaboradores<sup>24</sup> utilizaron la (S)-fenilalanina N-Boc protegida [Boc-(S)-Fen, (S)-**30**] como agente auxiliar para llevar a cabo la resolución de la 3-aminobenzodiazepina **31a**, intermediario en la síntesis del antagonista no-peptídico de la hormona peptídica colecistoquinina. El tratamiento de **31a** con Boc-(S)-Fen (**30**) en presencia de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HBT) en dimetilformamida (DMF) generó los diastereoisómeros **32a** que se metilaron con yoduro de metilo e hidruro de sodio en DMF para dar **32b**. La remoción del grupo Boc con ácido clorhídrico en AcOEt y posterior neutralización dio las amidas **32c**, las cuales se separaron mediante cromatografía rápida utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ -AcOH (90:10:1:1) como eluyente. Posteriormente, la remoción de la Fen mediante degradación de Edman condujo a las aminas enantioméricas **31b** con 60% de rendimiento global (Esquema 6).



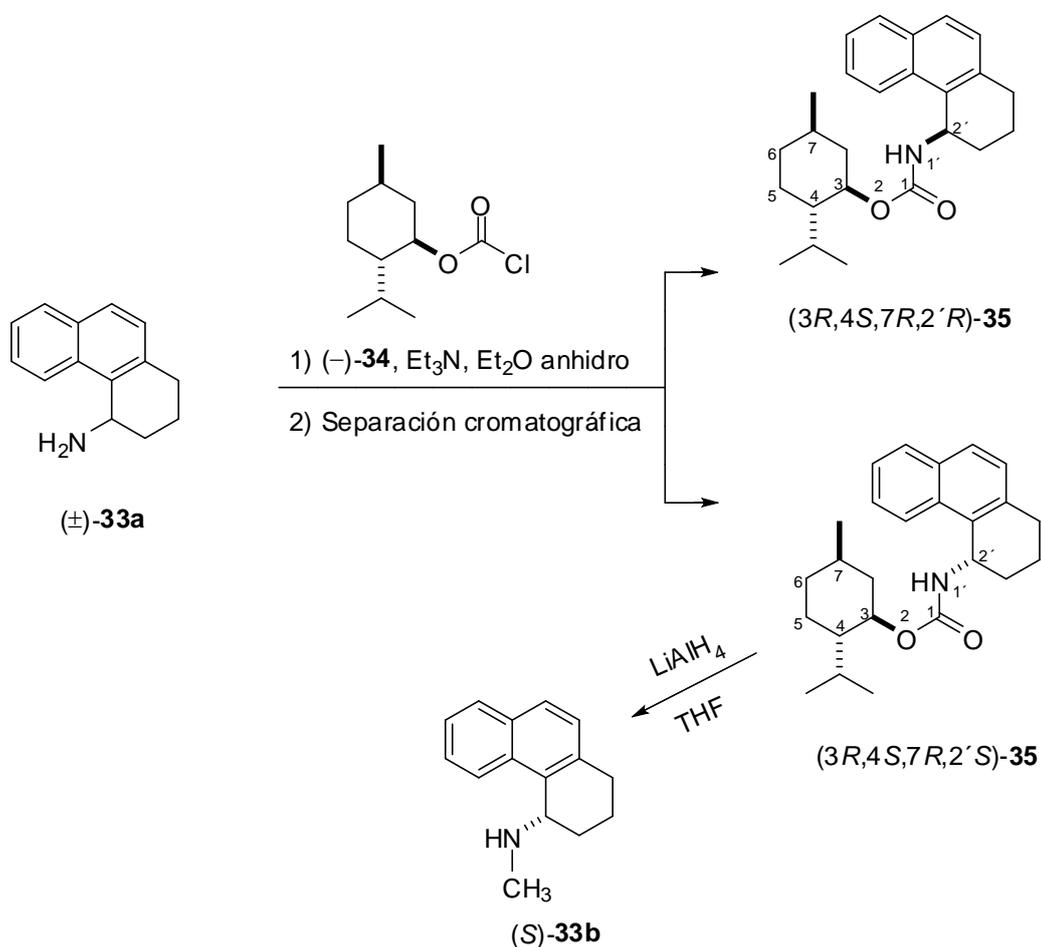
$\alpha$ -aminoéster <b>27</b>	R	Rendimiento	
		( <i>R</i> )-	( <i>S</i> )-
<b>a</b>	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	36%	34%
<b>b</b>	-CH <sub>2</sub> -	37%	38%
<b>c</b>	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	25%	26%

**Esquema 5.** Resolución de los  $\alpha$ -aminoésteres **27a-c** con (+)-2-hidroxipinan-3-ona [(+)-**28**].



**Esquema 6.** Resolución de la 3-aminobenzodiazepina (**31a**) con Boc-(S)-Fen [(S)-**30**].

Wolf y colaboradores<sup>25</sup> llevaron a cabo la resolución del ( $\pm$ )-4-amino-1,2,3,4-tetrahydrofenantreno [( $\pm$ )-**33a**] con cloroformiato de (-)-mentilo [(-)-**34**] en éter etílico anhidro y en presencia de trietilamina. Los diastereoisómeros generados **35** se separaron mediante cristalización de agua-metanol y posterior cromatografía rápida utilizando hexano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente. Posteriormente, se obtuvo a la amina enantioméricamente pura (*S*)-4-amino-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahydrofenantreno [(*S*)-**33b**] en 41% de rendimiento al reducir el diastereoisómero (*3R,4S,7R,2'S*)-**35** con LiAlH<sub>4</sub> en THF (Esquema 7).



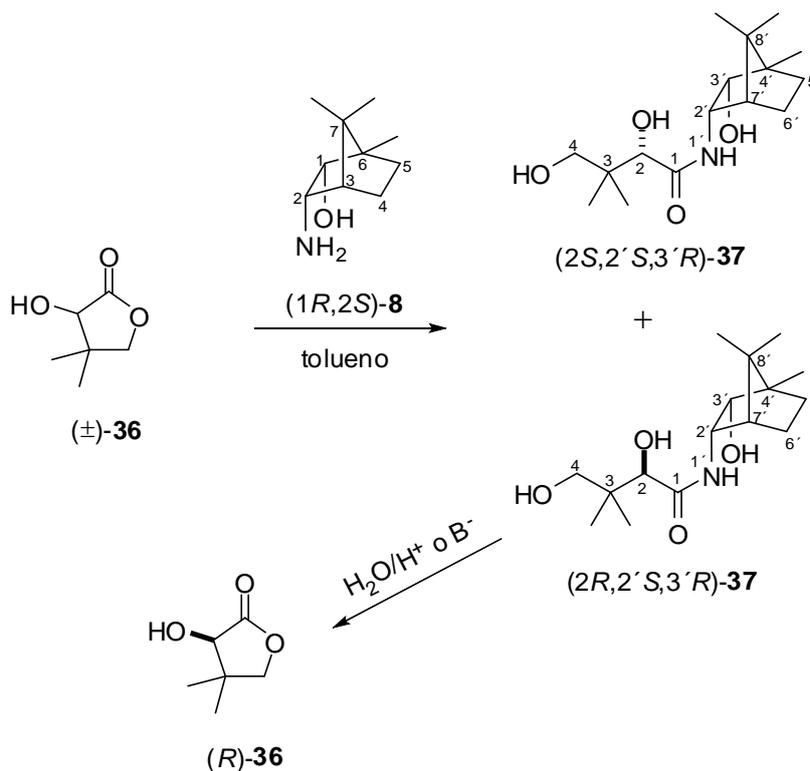
**Esquema 7.** Resolución del ( $\pm$ )-4-amino-1,2,3,4-tetrahydrofenantreno [( $\pm$ )-**33a**] con cloroformiato de (-)-mentilo [(-)-**34**].

---

## 2.2 Resolución química de lactonas.

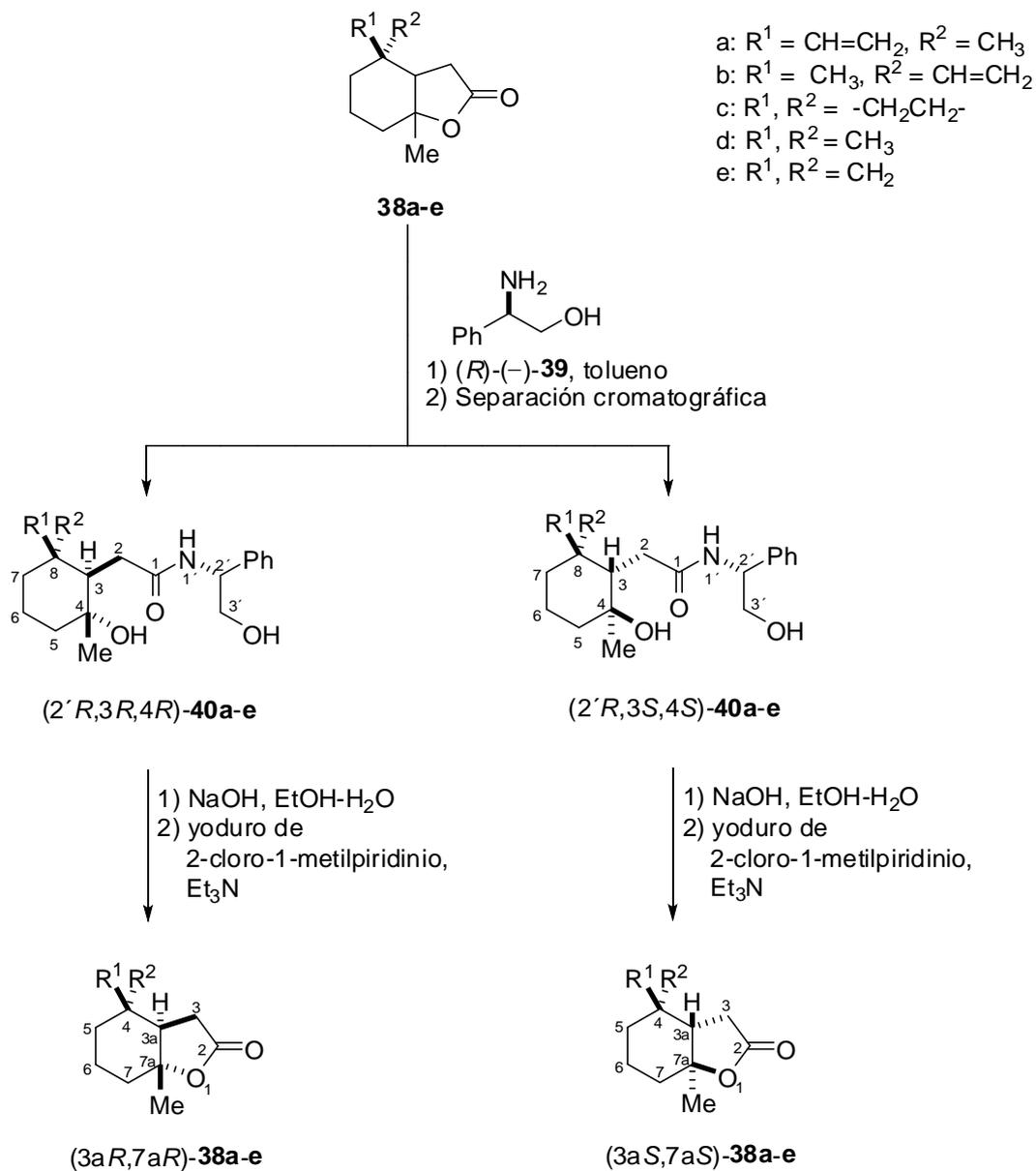
Debido a que las lactonas están presentes en la estructura de una amplia variedad de productos naturales con aplicación farmacológica<sup>26</sup> y además son precursores sintéticos de gran utilidad<sup>27</sup>, en la literatura se han descrito diversos métodos para su resolución.

Por ejemplo, Fizez<sup>28</sup> llevó a cabo la resolución de la pantolactona [(±)-**36**] utilizando (1*R*)-3-*endo*-aminoborneol [(1*R*,2*S*)-**8**] en tolueno vía las amidas diastereoméricas **37**. Al calentar dichas amidas en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se favoreció la obtención del diastereoisómero (2*R*,2'*S*,3'*R*)-**37** en 88% de rendimiento con 95% de exceso diastereomérico. La hidrólisis ácida o básica de esta amida y su posterior destilación permitió obtener a la lactona ópticamente activa (*R*)-**36** en 96-98% de rendimiento (Esquema 8).



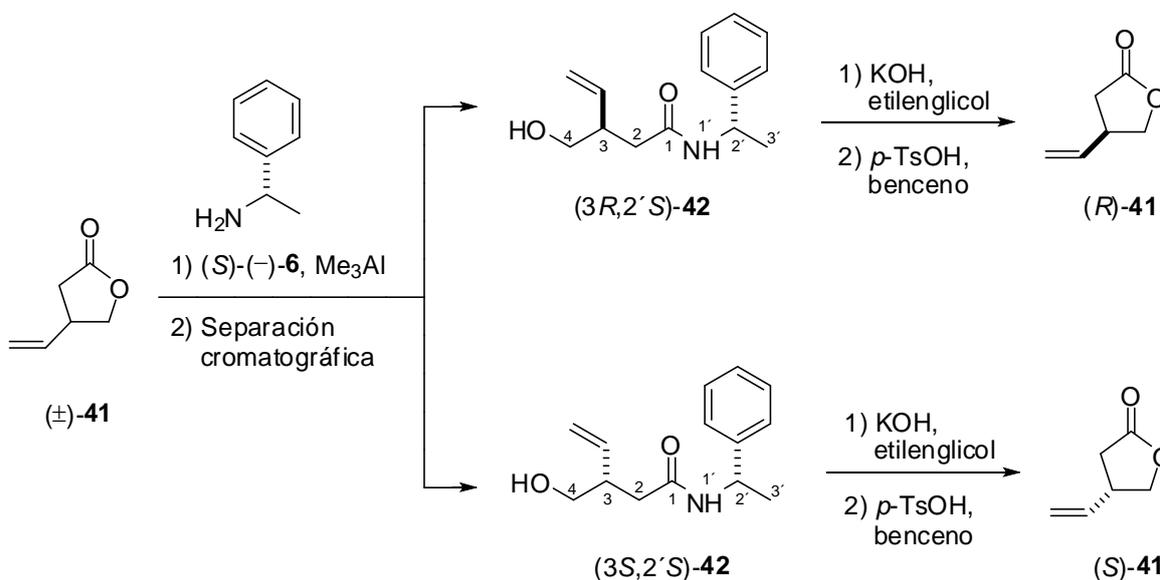
**Esquema 8.** Resolución de la pantolactona [(±)-36] con (1R)-3-endo-aminoborneol [(1R,2S)-8].

Strekowski y colaboradores<sup>29</sup> llevaron a cabo la resolución de las lactonas racémicas anastrefina (**38a**) epianastrefina (**38b**) y **38c-e** con (*R*)-(-)- $\alpha$ -fenilglicinol [(*R*)-(-)-**39**] y 2-hidroxipiridina en tolueno, bajo atmósfera de argón. Las correspondientes hidroxilamidas diastereoméricas resultantes **40a-e** se separaron mediante cromatografía rápida utilizando MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente con rendimientos de 80-85%. La hidrólisis básica por separado de las amidas diastereoméricas **40a-e** en EtOH-agua dio los hidroxiaácidos correspondientes en 97-98% de rendimiento, cuya posterior lactonización con yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y trietilamina generó las correspondientes lactonas enantioméricas **38a-e** en rendimientos cuantitativos (Esquema 9).



**Esquema 9.** Resolución química de las lactonas racémicas **38a-e** con (*R*)-(-)- $\alpha$ -fenilglicinol [(*R*)-**39**] como auxiliar quiral.

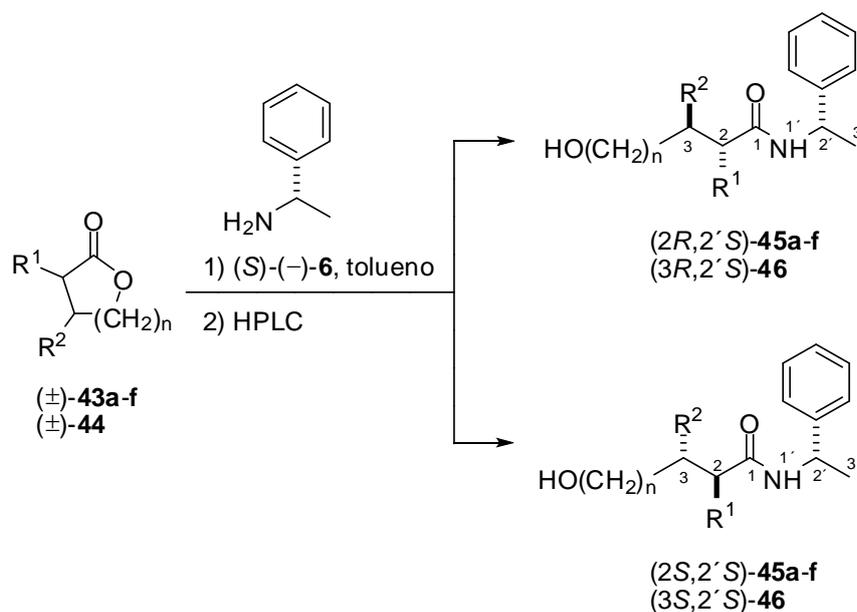
Taniguchi e Ishibashi<sup>30</sup> llevaron a cabo la resolución de la 4-vinilbutirolactona [(±)-**41**] con (S)-(-)- $\alpha$ -feniletilamina [(S)-(-)-**6**] en presencia de trimetilaluminio en hexano. Las hidroxilamidas diastereoméricas resultantes **42** se obtuvieron en 56% de rendimiento y se separaron mediante sucesivas cromatografías rápidas usando benceno-isopropanol (97:3) como eluyente. La hidrólisis básica de las hidroxilamidas **42** con KOH en etilenglicol y en atmósfera de nitrógeno, seguida por la lactonización en benceno utilizando ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) como catalizador condujo a los enantiómeros (S)- y (R)-**41** en 16 y 18% de rendimiento, respectivamente (Esquema 10).



**Esquema 10.** Resolución de la 4-vinilbutirolactona [(±)-**41**] con (S)-(-)- $\alpha$ -FEA [(S)-(-)-**6**].

Youssef<sup>31a</sup> y Nill<sup>31b</sup> estudiaron la resolución de ácidos carboxílicos y lactonas 3- y 4-sustituidas. El tratamiento de las lactonas (±)-**43a-f** y (±)-**44** con (S)-(-)- $\alpha$ -FEA [(S)-(-)-**6**] en tolueno anhidro utilizando 2-hidroxipiridina como catalizador en

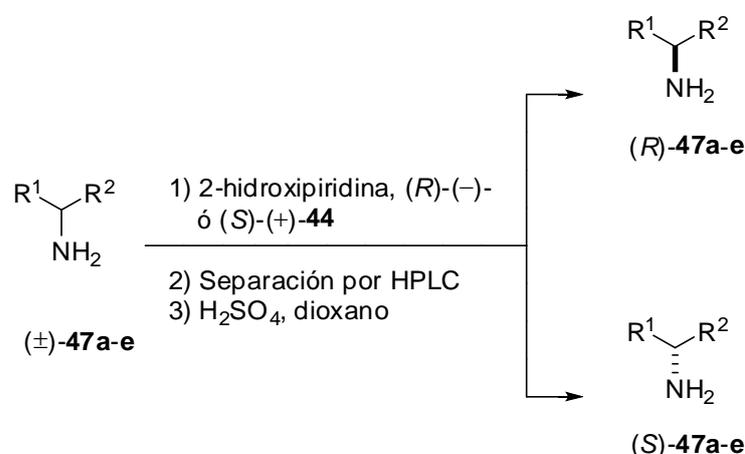
atmósfera de gas inerte generó las correspondientes amidas diastereoméricas **45a-f** y **46** (Esquema 11), las cuales se separaron mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando éter de petróleo-AcOEt como eluyente y posteriormente se hidrolizaron con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 N en dioxano-agua 1:1 a 80-90° C regenerando las lactonas enantioméricas **43** y **44** con los rendimientos que se muestran en el esquema 11.



amina	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimiento (%)	
				(R)-	(S)-
<b>43a</b>	1	CH <sub>3</sub>	H	29	25
<b>43b</b>	1	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	38	38
<b>43c</b>	1	CH <sub>2</sub> Ph	H	38	37
<b>43d</b>	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	H	36	36
<b>43e</b>	1	CHPh <sub>2</sub>	H	38	38
<b>43f</b>	2	CH <sub>2</sub> Ph	H	32	31
<b>44</b>	1	H	Ph	38	38

**Esquema 11.** Resolución de las lactonas **(±)-43a-f** y **(±)-44** con **(S)-(-)-α-FEA** [**(S)-(-)-6**].

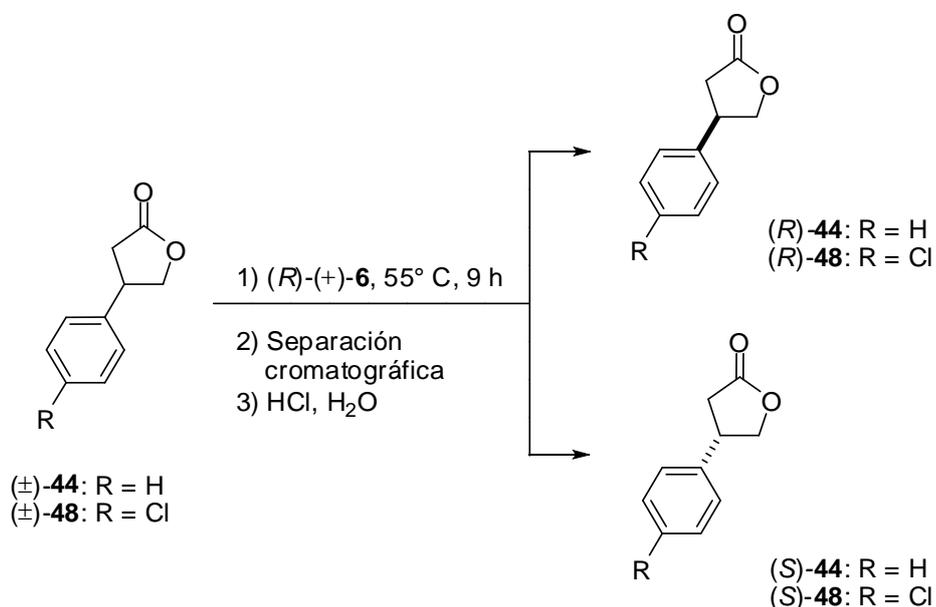
Posteriormente, Nill y colaboradores<sup>31b</sup> utilizaron la 4-fenilbutirolactona enantiomérica (**44**) como auxiliar quiral para llevar a cabo la resolución de las aminas racémicas **47a-e**. Así, una mezcla de lactona/hidroxipiridina/amina en proporción molar 2:2:1 se calentó a 60° C en atmósfera de gas inerte. Las amidas diastereoméricas resultantes se separaron mediante HPLC y su posterior hidrólisis proporcionó las aminas enantioméricamente puras con los rendimientos que se muestran en el esquema 12.



amina <b>47</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	reactivo de resolución <b>44</b>	Rendimiento (%)	
				(R)-	(S)-
<b>a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(R)-(-)-	35	37
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)-(+)-	33	34
<b>c</b>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	(R)-(-)-	40	40
<b>d</b>	<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	CH <sub>3</sub>	(S)-(+)-	39	40
<b>e</b>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	(S)-(+)-	44	42

**Esquema 12.** Resolución de las aminas **47a-e** usando la 4-fenilbutirolactona ópticamente activa (**44**) como auxiliar quiral.

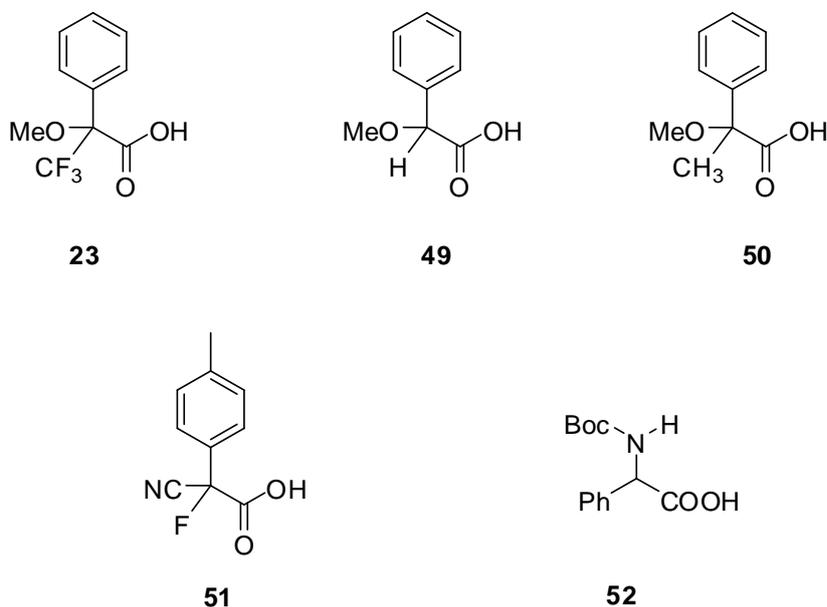
En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la obtención de la 4-fenilbutirolactona (**44**) y la *p*-cloro-4-fenilbutirolactona (**48**) en forma enantioméricamente pura mediante resolución con la (*R*)-(+)- $\alpha$ -FEA [(*R*)-(+)-**6**] en ausencia de disolvente a 55° C durante 9 h.<sup>32</sup> Las amidas diastereoméricas generadas se separaron mediante cromatografía rápida y posteriormente se hidrolizaron con ácido clorhídrico obteniéndose por separado los enantiómeros (*R*)- y (*S*)-**44** y (*R*)- y (*S*)-**48** en 41 y 40% de rendimiento, respectivamente (Esquema 13).



**Esquema 13.** Resolución de las 4-fenilbutirolactonas **44** y **48** con (*R*)-(+)- $\alpha$ -FEA [(*R*)-(+)-**6**].

### 2.3 Determinación de la configuración absoluta de aminas mediante RMN.

Debido a las características estructurales de algunos reactivos de resolución, es posible utilizarlos como reactivos de derivación quiral útiles en la determinación de la composición diastereomérica y la configuración absoluta del compuesto analizado mediante RMN.<sup>19b</sup> Un ejemplo es la determinación de la configuración absoluta de aminas quirales que se ha llevado a cabo exitosamente con los ácidos  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil- $\alpha$ -fenilacético<sup>33</sup> (MTPA, ácido de Mosher, **23**)  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -fenilacético<sup>34</sup> (MPA, ácido de Trost, **49**), *O*-metilatroláctico<sup>35</sup> (MAA, **50**),  $\alpha$ -ciano- $\alpha$ -fluoro-*p*-tolilacético<sup>36</sup> (CFTA, **51**) y la fenilglicina *N*-Boc protegida<sup>37</sup> (BPG, **52**) (Figura 4), siendo los más usados el MTPA (**23**) y el MPA (**49**).



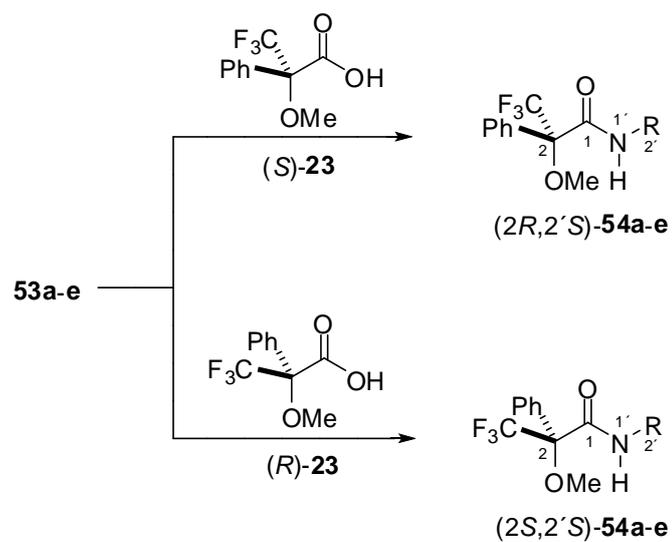
**Figura 4.** Estructuras de algunos compuestos utilizados como reactivos quirales de derivación de aminas.

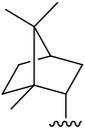
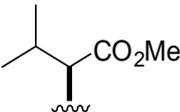
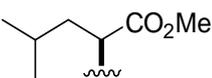
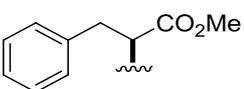
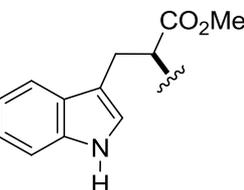
---

Estos ácidos contienen un grupo carboxílico que permite la unión covalente con el sustrato y un grupo fenilo que es el responsable del efecto anisotrópico de protección.

Latypov y colaboradores<sup>38</sup> usaron el reactivo quiral de derivación MTPA (**23**) para determinar la configuración absoluta de aminas con el centro estereogénico en la posición  $\alpha$ . El tratamiento por separado de las aminas primarias  $\alpha$ -sustituidas ópticamente activas **53a-e** con el (*R*)- y (*S*)-MTPA generó las correspondientes amidas diastereoméricas (*2R,2'S*)- y (*2S,2'S*)-**54** (Esquema 14) de las que se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  y se calcularon las diferencias en el desplazamiento químico de las señales ( $\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$ ).

Posteriormente, se utilizaron cálculos de mecánica molecular (MM) y semiempíricos AM1 para determinar la composición conformacional de las amidas derivadas del MTPA, para la construcción de modelos que explicaron los  $\Delta\delta^{RS}$  experimentales.



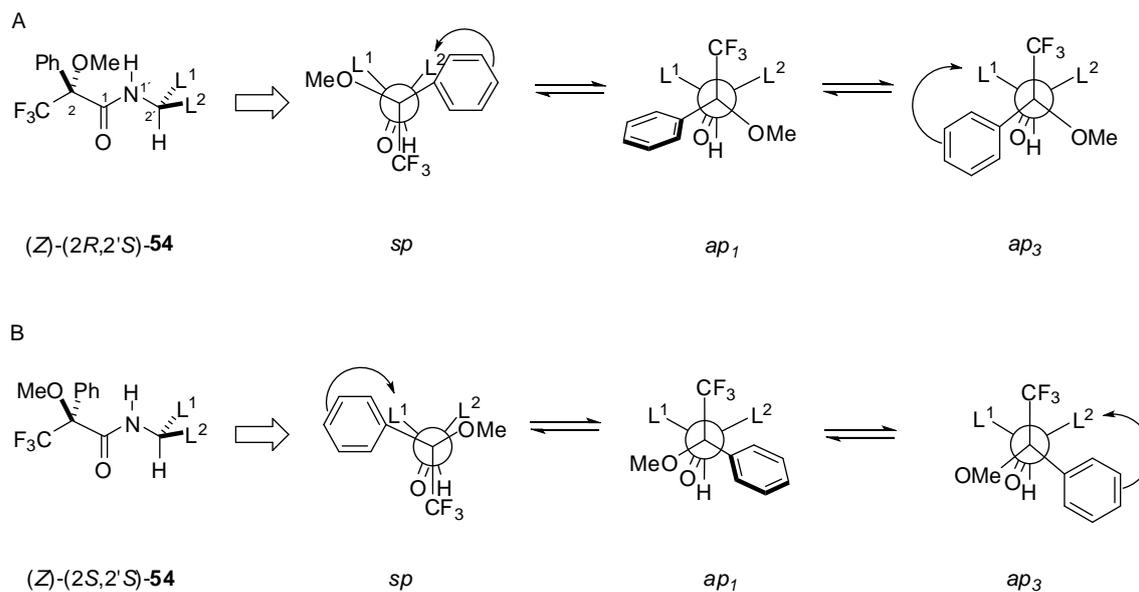
amina	R
<b>53</b>	R
<b>a</b>	 (+)-bornilo
<b>b</b>	 éster de metilo de la (S)-valina
<b>c</b>	 éster de metilo de la (S)-leucina
<b>d</b>	 éster de metilo de la (S)-fenilalanina
<b>e</b>	 éster de metilo del (S)-triptófano

**Esquema 14.** Derivación de las aminas **53a-e** con MTPA (**23**).

---

Para las amidas **54** derivadas del MTPA el estudio conformacional muestra tres procesos principales que implican la rotación alrededor de los enlaces CO-NH, C(2)-CO y C(2)-Ph. La rotación del enlace CO-NH genera los dos rotámeros *Z* y *E*, de los cuales el rotámero *Z* es el más estable y, en consecuencia, el predominante. La rotación del enlace C(2)-CO produce los conformeros *sp* (donde los grupos CF<sub>3</sub> y CO se encuentran en una disposición *sin*-periplanar) y *ap* (donde los grupos CF<sub>3</sub> y CO se encuentran en una disposición *anti*-periplanar). Finalmente, la rotación alrededor del enlace C(2)-Ph genera 3 rotámeros en donde el grupo fenilo está coplanar con el enlace C(2)-OMe, C(2)-CO ó C(2)-CF<sub>3</sub>. Los cálculos teóricos indican que la población conformacional está constituida principalmente por tres rotámeros del isómero *Z*: *sp*, *ap*<sub>1</sub> y *ap*<sub>3</sub> (Esquema 15), de los cuales el conformero más estable es el *sp*, en donde los grupos CF<sub>3</sub>, CO, NH y C(1')H están en el mismo plano, con las unidades CF<sub>3</sub> y carbonilo en una disposición *sin*-periplanar, mientras que en los otros dos conformeros, *ap*<sub>1</sub> y *ap*<sub>3</sub>, las unidades CF<sub>3</sub> y CO se encuentran en una disposición *anti*-periplanar.

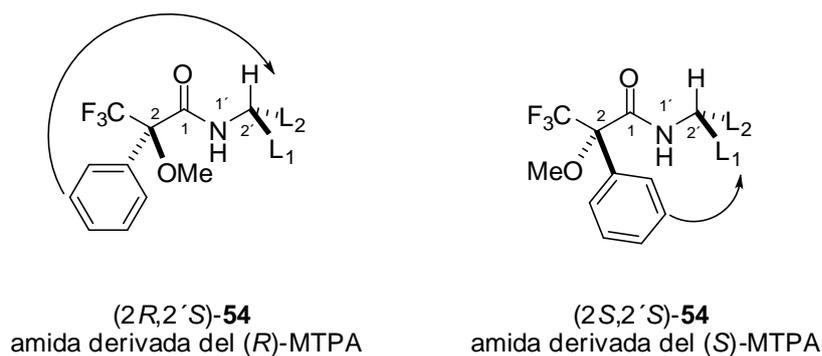
De acuerdo con el modelo, en la amida derivada de (*R*)-MTPA (2*R*,2'*S*)-**54** (Esquema 15, trazo A), el sustituyente L<sup>2</sup> sufre un efecto de protección diamagnética originado por el grupo fenilo en la conformación *sp*, mientras que en las conformaciones *ap*<sub>1</sub> y *ap*<sub>3</sub> el sustituyente L<sup>1</sup> está desprotegido y protegido, respectivamente. Para la amida derivada de (*S*)-MTPA (2*S*,2'*S*)-**54** (Esquema 15, trazo B), el sustituyente L<sup>1</sup> es protegido por el grupo fenilo en el conformero *sp*, mientras que L<sup>2</sup> está desprotegido y protegido en los conformeros *ap*<sub>1</sub> y *ap*<sub>3</sub>, respectivamente. Dado que la población del conformero *sp* es mayor que la de los conformeros *ap*, el sustituyente L<sup>2</sup> es protegido en la amida derivada de (*R*)-MTPA (2*R*,2'*S*)-**54**, mientras que el sustituyente L<sup>1</sup> es protegido en la amida derivada de (*S*)-MTPA (2*S*,2'*S*)-**54** (Esquema 16). Esto se refleja en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de las amidas diastereoméricas al calcular las diferencias en el desplazamiento químico de las señales de los sustituyentes afectados.



**Esquema 15.** Estructuras de los conformeros *sp*, *ap<sub>1</sub>* y *ap<sub>3</sub>* de las amidas **54** derivadas del MTPA

A: Conformeros de la amida derivada del (*R*)-MTPA.

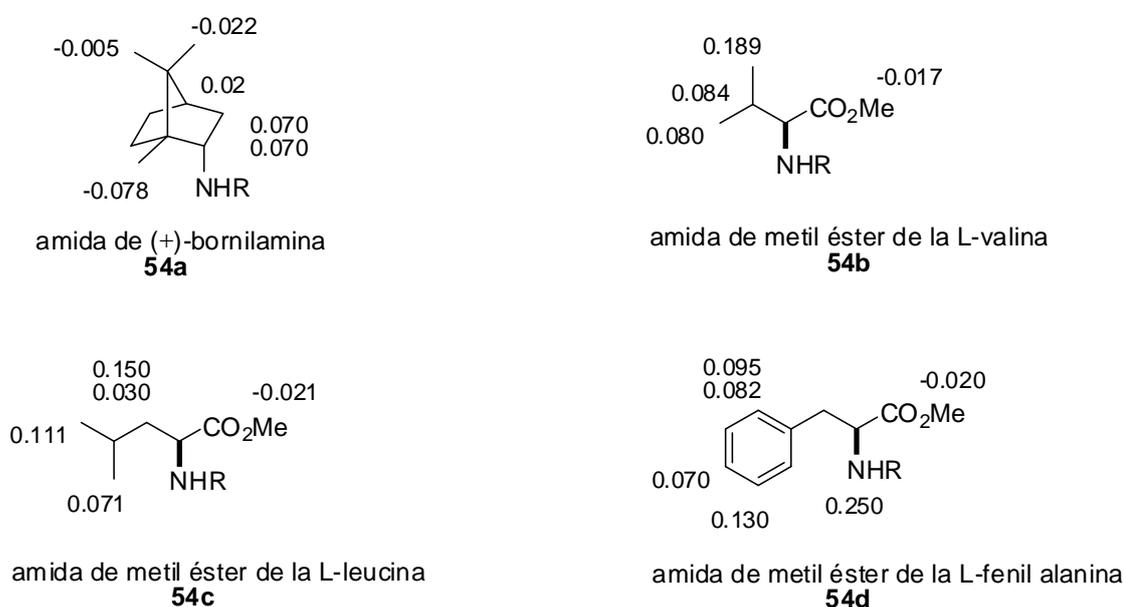
B: Conformeros de la amida derivada del (*S*)-MTPA.



**Esquema 16.** Protección del sustituyente  $L^2$  en la amida derivada de (*R*)-MTPA (2R,2'S)-**54** y del sustituyente  $L^1$  en la amida derivada de (*S*)-MTPA (2S,2'S)-**54**.

En la amida derivada del (*R*)-MTPA (*2R,2'S*)-**54** el desplazamiento químico de la señal de los protones de L<sup>2</sup> (sustituyente protegido) aparece a menor frecuencia que la correspondiente amida derivada del (*S*)-MTPA (*2S,2'S*)-**54** originando un valor de  $\Delta\delta^{RS}$  ( $\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$ ) negativo, mientras que en la amida derivada del (*S*)-MTPA (*2S,2'S*)-**54** la señal de los protones en L<sup>1</sup> (sustituyente protegido) aparece a menor frecuencia que la correspondiente amida derivada del (*R*)-MTPA (*2R,2'S*)-**54** lo que origina un valor de  $\Delta\delta^{RS}$  positivo.

El análisis de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de cada par de amidas diastereoméricas derivadas de MTPA mostró una variación sistemática en los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para las señales correspondientes a protones de los grupos alquilo y arilo de ambos diastereoisómeros. En la figura 5 se muestran los resultados.



R = (*R*)-MTPA ó (*S*)-MPTA

**Figura 5.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm, CDCl<sub>3</sub>) de las amidas diastereoméricas **54a-d** derivadas de MTPA.

### 3 JUSTIFICACIÓN

La importancia de los compuestos enantioméricamente puros en la química y la medicina ha motivado el creciente desarrollo de metodologías simples, eficientes, económicas, rápidas y confiables para su obtención, la determinación de su composición enantiomérica y la asignación de la configuración absoluta de sus centros estereogénicos.

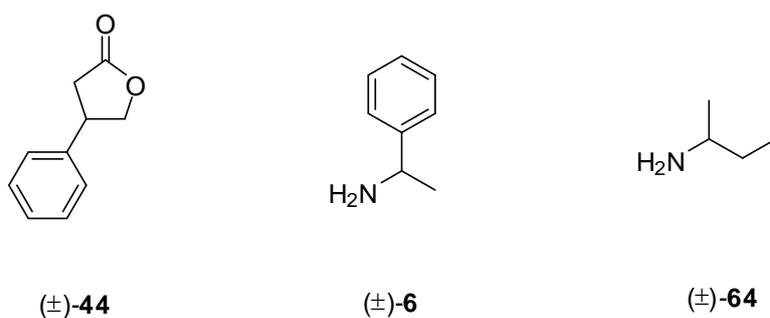
Sin embargo, a pesar del desarrollo de los procesos estereoselectivos, la resolución química es el método más empleado en la preparación de compuestos enantioméricos a gran escala. De igual manera, la versatilidad y aplicabilidad de la RMN para determinar la composición enantiomérica y la configuración absoluta basada en el uso de reactivos de derivación quiral (RDQ) ha motivado la búsqueda continua de compuestos quirales con características útiles para este propósito.

Dada la importancia biológica de los compuestos quirales con grupos amino existe un interés constante por desarrollar nuevas metodologías para la resolución y determinación de su configuración absoluta. Asimismo, dada su naturaleza química y su amplia versatilidad estructural son importantes precursores sintéticos y han mostrado ser útiles como reactivos quirales en la derivación de otros compuestos de interés químico y biológico como alcoholes y ácidos carboxílicos.

En el presente trabajo se exploró el uso de la 4-fenilbutirolactona enantioméricamente pura como reactivo de resolución de aminas y se vislumbra su posible uso como reactivo de derivación quiral.

## 4 OBJETIVO GENERAL

Obtener la (*S*)-(+)- y la (*R*)-(-)-4-fenilbutirolactona (**44**) a partir de moléculas sencillas y mediante resolución con (*R*)-(+)- $\alpha$ -FEA y (*S*)-(-)- $\alpha$ -FEA (**6**) para explorar su uso como auxiliar quiral en la resolución de las aminas racémicas ( $\pm$ )- $\alpha$ -FEA (**6**) y ( $\pm$ )-*sec*-butilamina (**64**) (Figura 6) y como reactivo de derivación quiral en la determinación de la configuración absoluta de aminas mediante RMN.



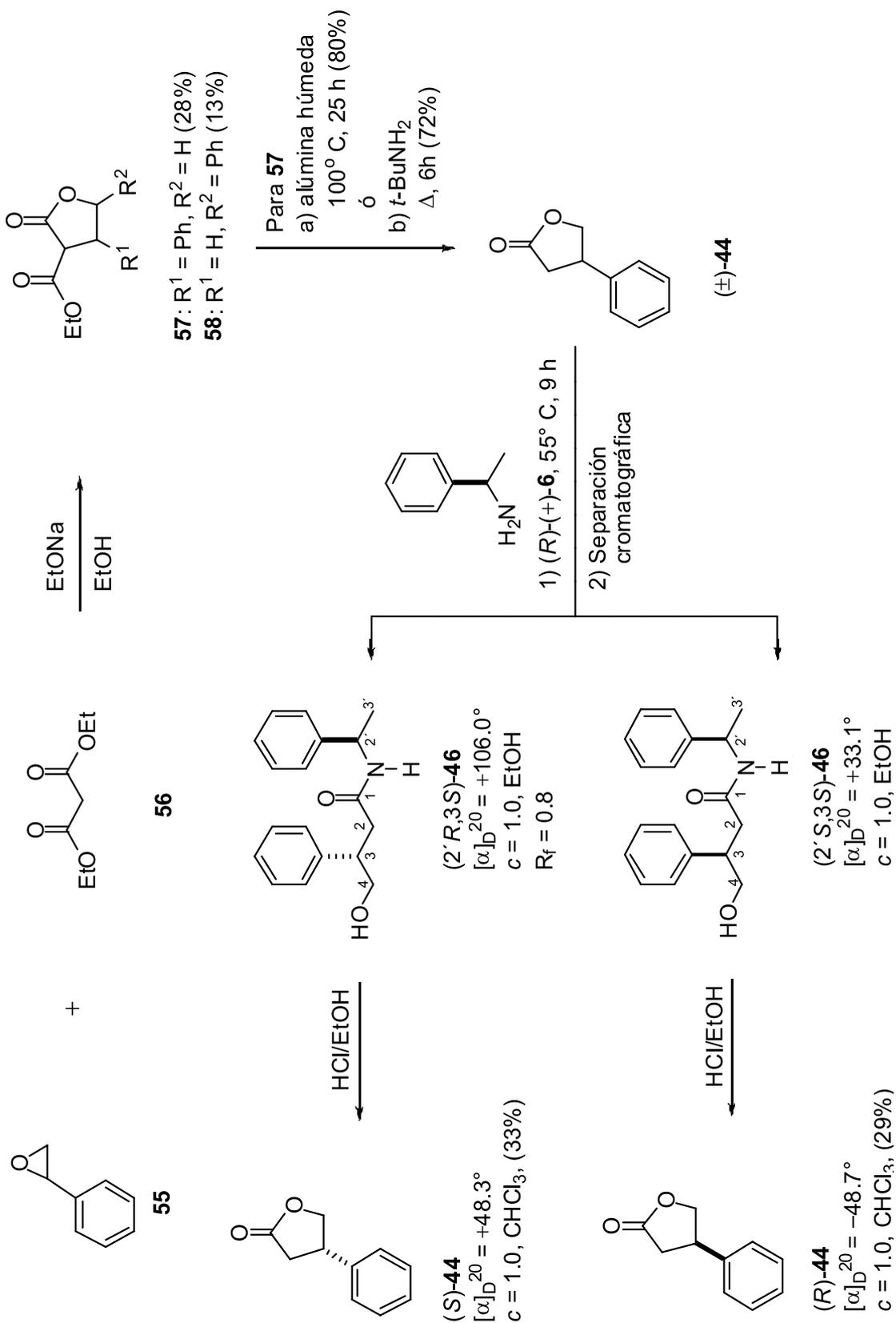
**Figura 6.** Estructuras de 4-fenilbutirolactona ( $\pm$ )-**44**,  $\alpha$ -FEA ( $\pm$ )-**6** y *sec*-butilamina ( $\pm$ )-**64**.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Obtención de (*R*)- y (*S*)-4-fenilbutirolactona (**44**).

Este trabajo se inició con la obtención de la (*R*)- y la (*S*)-4-fenilbutirolactona (**44**) mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 17.<sup>32</sup> Así, la reacción de condensación entre el óxido de estireno (**55**) con la base del malonato de dietilo (**56**) en etanol absoluto como disolvente proporcionó las 3-etoxicarbonilbutirolactonas isoméricas **57** y **58**, las cuales se separaron mediante cromatografía en columna rápida con hexano-AcOEt (8:1) obteniéndose en 28 y 13% de rendimiento, respectivamente. Posteriormente, la desetoxicarbonilación de la butirolactona **57** se llevó a cabo mediante dos métodos: (a) en fase sólida en ausencia de disolvente utilizando alúmina neutra húmeda como soporte sólido con tratamiento térmico (100° C) durante 25 h generando (±)-**44** en 80% de rendimiento,<sup>32</sup> (b) bajo reflujo de MeOH/H<sub>2</sub>O en presencia de *t*-BuNH<sub>2</sub> (1 equivalente) durante 6 h obteniéndose (±)-**44** en 72% de rendimiento.<sup>39a</sup>

La resolución de la 4-fenilbutirolactona [(±)-**44**] se llevó a cabo siguiendo una metodología establecida en nuestro grupo de trabajo.<sup>32</sup> Así, (±)-**44** se trató con (*R*)- $\alpha$ -FEA [(*R*)-(+)-**6**] (reactivo quiral) obteniéndose las amidas diastereoméricas (2'*R*,3*S*)- y (2'*R*,3*R*)-**46** en un 84% de rendimiento en una proporción diastereomérica 1:1, de acuerdo al espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción, las cuales se separaron mediante cromatografía rápida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt-acetona (210:90:1) como eluyente. Las amidas diastereoméricas se trataron por separado con ácido clorhídrico en etanol. De esta forma se removió el asistente quiral y se obtuvo **44** en sus formas ópticamente activas, (*S*)- y (*R*)-**44** con valores de rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = +48.3^\circ$  y  $[\alpha]_D^{20} = -48.7^\circ$ , respectivamente.



**Esquema 17.** Síntesis de la (R)- y la (S)-4-fenilbutirolactona (**44**).

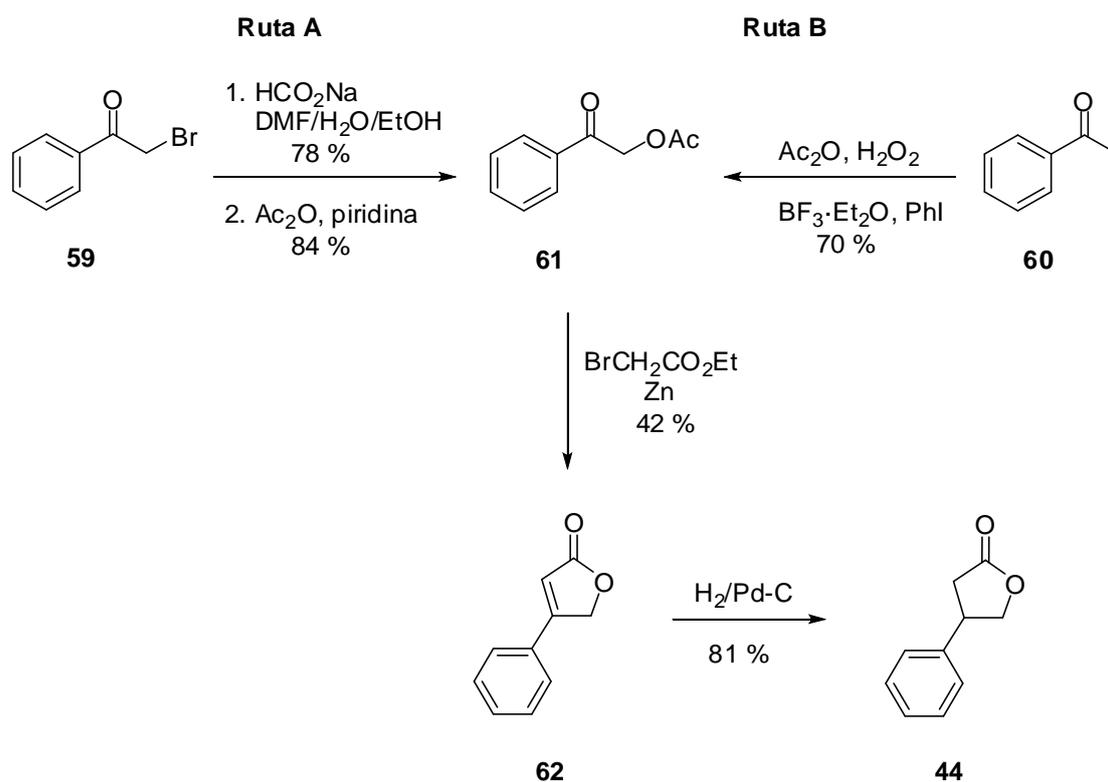
Los datos espectroscópicos de todos los compuestos obtenidos resultaron idénticos a los ya descritos.<sup>32</sup> Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de (2'R,3S)- y (2'R,3R)-**46** se muestran en el apéndice (Figuras 20 y 21).

Debido al bajo rendimiento global en la obtención de **44** (20-22%) se decidió probar dos rutas alternativas para su preparación a partir de 2-bromoacetofenona (**59**) (Esquema 18, ruta A) y de acetofenona (**60**) (Esquema 18, ruta B)

Siguiendo la **ruta A** (Esquema 18), la 2-bromoacetofenona (**59**) se sometió a una reacción de sustitución con formiato de sodio bajo reflujo de DMF-H<sub>2</sub>O-EtOH generando la 2-hidroxiacetofenona en 78% de rendimiento, cuya posterior esterificación con Ac<sub>2</sub>O en presencia de piridina a reflujo dio lugar a la 2-acetoxiacetofenona (**61**) en 84% de rendimiento. La condensación de **61** con bromoacetato de etilo en presencia de Zn generó la lactona **62** (42% de rendimiento) que se hidrogenó catalíticamente a presión y temperatura normal, generando la 4-fenilbutirolactona (**44**) en 81% de rendimiento y 22% de rendimiento global.<sup>39b</sup>

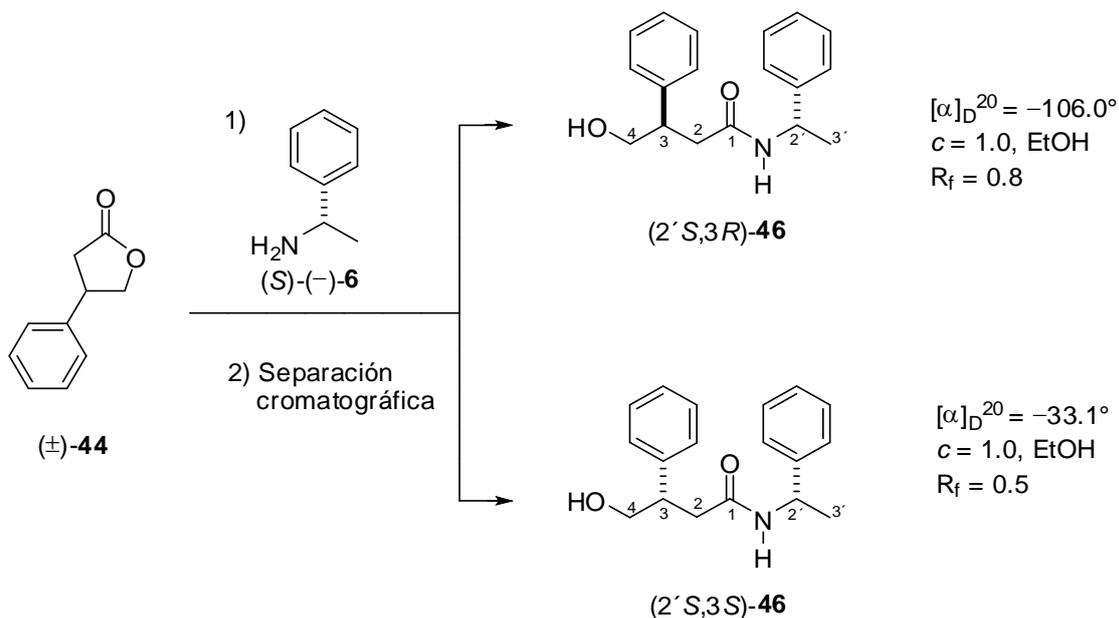
Siguiendo la **ruta B** (Esquema 18) la acetoxilación de **60** con Ac<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O y yodobenceno a temperatura ambiente generó **61** en 70% de rendimiento, su posterior condensación con bromoacetato de etilo e hidrogenación catalítica permitió obtener **44** en 24% de rendimiento global.

El rendimiento global en la obtención de **44** mediante ambas rutas resultó similar al previamente obtenido.



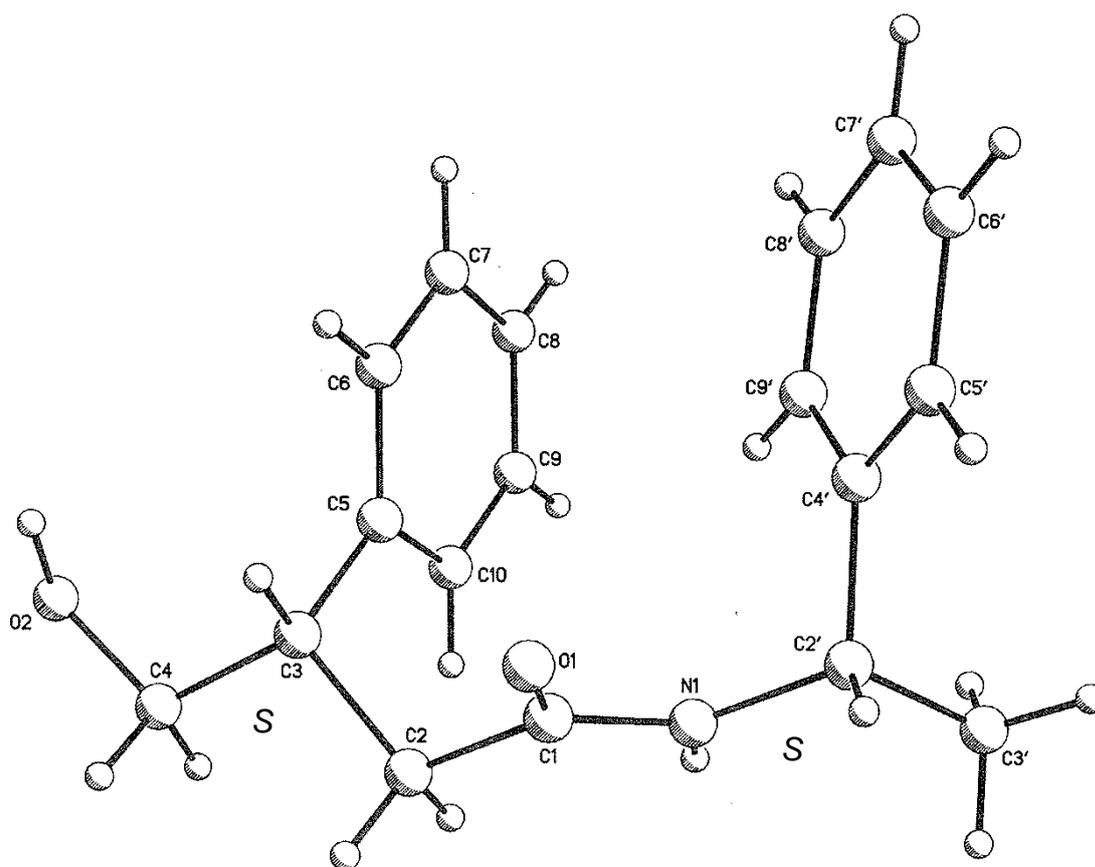
**Esquema 18.** Obtención de la (±)-4-fenilbutirolactona (**44**) a partir de 2-bromoacetofenona (**59**) y acetofenona (**60**).

Considerando que la (*R*)- $\alpha$ -FEA [(*R*)-(+)-**6**] mostró ser un buen auxiliar para la resolución de la 4-fenilbutirolactona (**44**), resultó interesante llevar a cabo la resolución usando su antípoda (*S*)- $\alpha$ -FEA [(*S*)-(–)-**6**] con la finalidad de determinar que, siguiendo la metodología de resolución ya establecida (Esquema 17), ambos enantiómeros de la  $\alpha$ -FEA pueden ser usados como agentes de resolución de **44**. Así, la (*S*)- $\alpha$ -FEA se hizo reaccionar con (±)-**44** generándose las amidas diastereoméricas (2′*S*,3*R*)- y (2′*S*,3*S*)-**46**<sup>31c</sup> (Esquema 19) en un 84% de rendimiento con una proporción diastereomérica 1:1 determinada a partir del espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción, las cuales se separaron mediante cromatografía rápida con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt-acetona (210:90:1) como eluyente.



**Esquema 19.** Resolución de la 4-fenilbutirolactona [(±)-44] con (S)- $\alpha$ -FEA [(S)-(-)-6].

La asignación de la configuración absoluta de los diastereoisómeros provenientes de la (S)- $\alpha$ -FEA [(S)-(-)-6] se llevó a cabo por difracción de rayos X del diastereoisómero más polar en cromatografía en capa fina (ccf) [ $R_f = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt-acetona (210:90:1)] que cristalizó de AcOEt- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . En la estructura obtenida (Figura 7) se observa que la configuración para dicho diastereoisómero es (2'S,3S), por lo tanto, la configuración de la hidroxilamida menos polar en ccf [ $R_f = 0.8$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt-acetona (210:90:1)] es (2'S,3R).



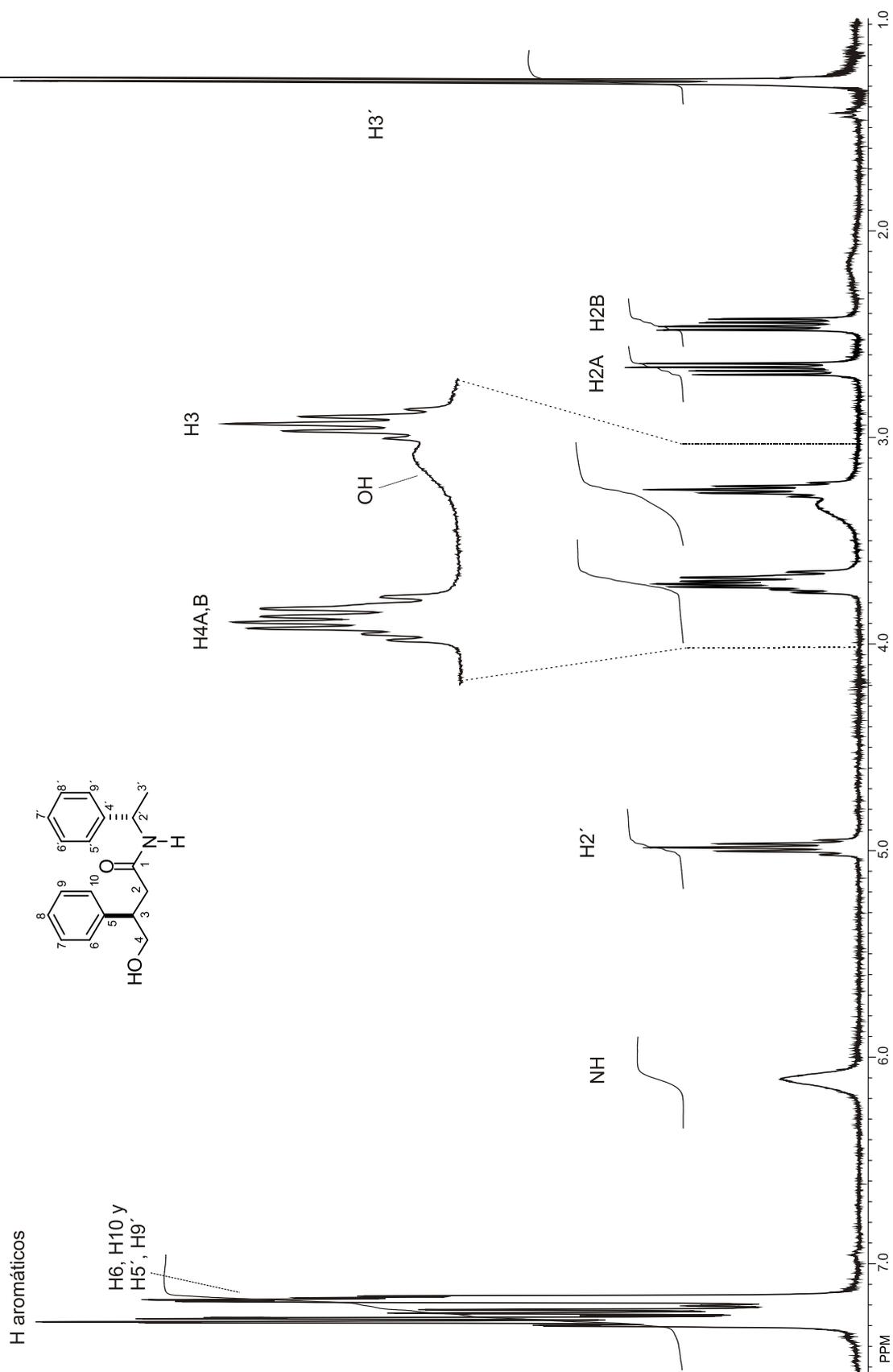
**Figura 7.** Estructura de rayos X de la hidroxilamida (2'S,3S)-46.

La hidroxilamida (2'S,3R)-46 se caracterizó mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz. En el espectro de  $^1\text{H}$  de (2'S,3R)-46 (Figura 8) se observa en la región de los desplazamientos químicos de los protones aromáticos entre 7.32 y 7.20 ppm las señales sobrepuestas de los protones H7-H9 y H6'-H8' y entre 7.19 y 7.13 ppm la de los protones H6, H10 y H5', H9'. A menores frecuencias aparece en 6.10 ppm una señal ancha asignada al protón del NH, en 4.98 ppm una señal quintuple ( $J = 7.0$  Hz) asignada a H2', en 3.73 y 3.67 ppm dos señales doble de dobles ( $J = 10.8, 5.7$  Hz y  $J = 10.6, 7.3$  Hz, respectivamente) asignadas a H4A y H4B, en 3.32 ppm una señal simple ancha asignada al protón del OH, en 3.25 ppm una señal quintuple ( $J = 6.7$  Hz) asignada a H3 y en 2.67 y 2.45 ppm

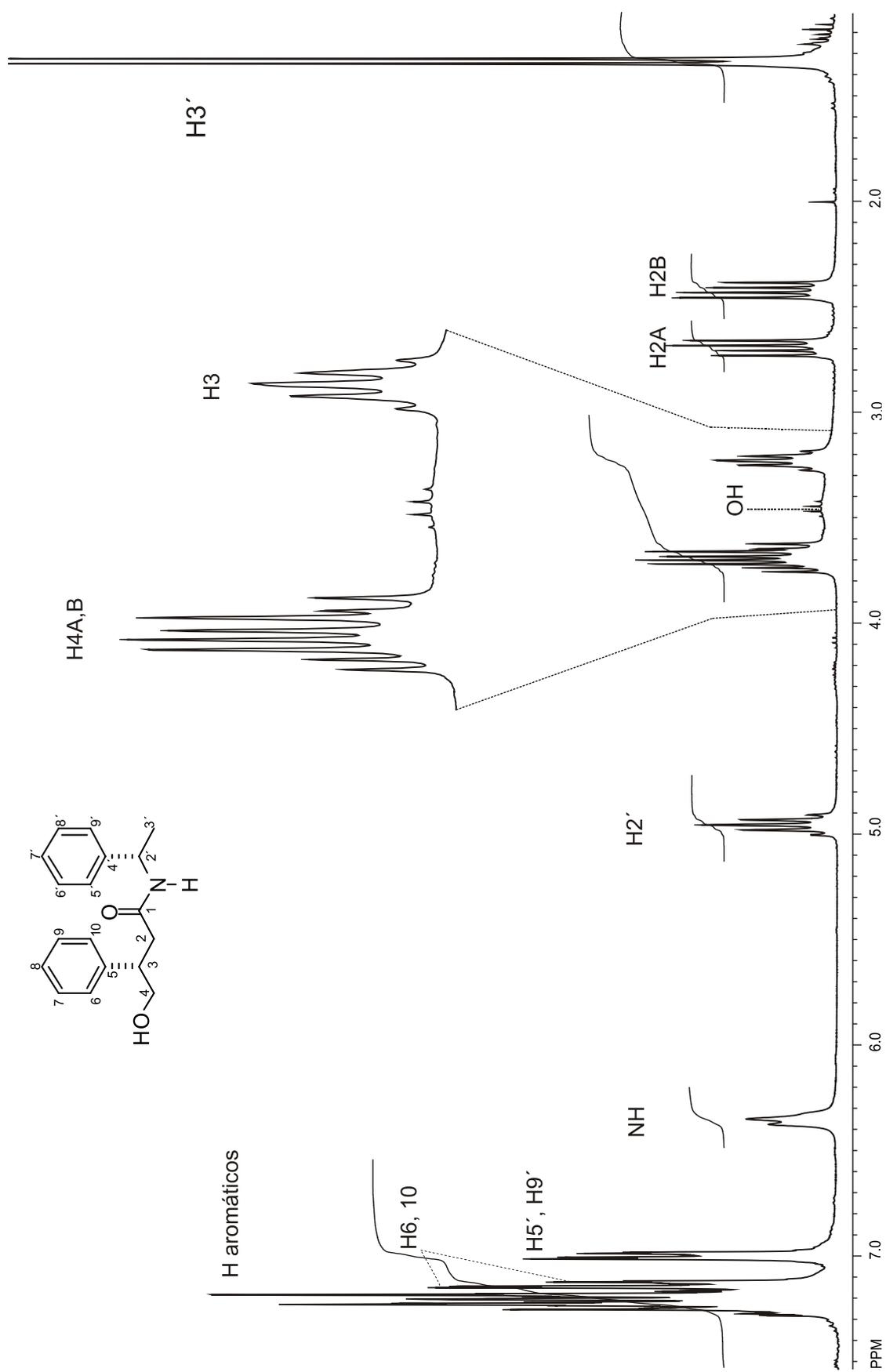
dos señales doble de dobles ( $J = 14.3, 7.3$  Hz y  $J = 14.3, 6.9$  Hz, respectivamente) asignadas a H2A y H2B. Finalmente, en 1.28 ppm aparece una señal doble ( $J = 6.9$  Hz) asignada a H3'.

La hidroxilamida (2'S,3S)-**46** se caracterizó mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ . En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 9), se observa en la región de los desplazamientos químicos de los protones aromáticos entre 7.30 y 7.10 ppm las señales sobrepuestas para los protones aromáticos H7-H9 y H6'-H8', en 7.14 ppm una señal doble de dobles ( $J = 7.8, 1.8$  Hz) asignada a H6, H10 y en 7.01 ppm una señal doble de dobles ( $J = 7.4, 1.9$  Hz) asignada a H5', H9'. En 6.28 ppm aparece una señal doble ancha ( $J = 7.8$  Hz) asignada al NH, en 4.97 ppm una señal quintuple ( $J = 7.2$  Hz) asignada a H2', dos señales doble de dobles en 3.74 ( $J = 11.0, 5.6$  Hz) y 3.67 ppm ( $J = 11.0, 7.2$  Hz) asignadas a H4A, y H4B, respectivamente, una señal ancha entre 3.47-3.43 ppm asignada al OH; en 3.24 ppm una señal quintuple ( $J = 6.7$  Hz) asignada a H3, en 2.71 ( $J = 14.3, 7.2$  Hz) y 2.43 ppm ( $J = 14.3, 7.2$  Hz) dos señales doble de dobles asignadas a H2A y H2B, respectivamente, y en 1.35 ppm una señal doble ( $J = 6.9$  Hz) asignada a H3'. La asignación de las señales aromáticas de H5' y H9' se confirmó con un experimento HMBC en donde la señal de C2' en 48.5 ppm correlaciona con la señales de H5', H9', NH y Me3' en 7.01, 6.28 y 1.35 ppm, respectivamente.

Debido a que estas hidroxilamidas<sup>31c</sup> son enantiómeros de las hidroxilamidas (2'R,3S)- y (2'R,3R)-**46**, descritas en un trabajo anterior, sus datos espectroscópicos son idénticos a los ya descritos,<sup>32</sup> excepto la rotación óptica que muestra el signo contrario. Los datos se incluyen en la parte experimental de este trabajo.

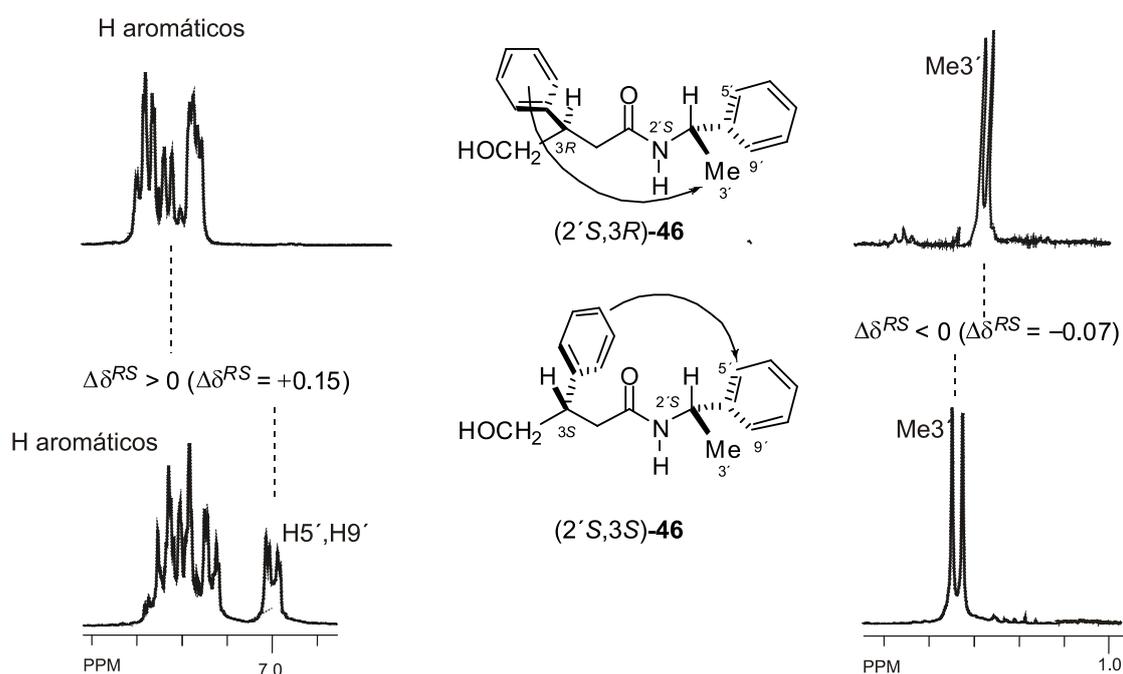


**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la hidroxilamida (2'S,3R)-46 a 300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la hidroxilamida (2',3'S)-46 a 300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

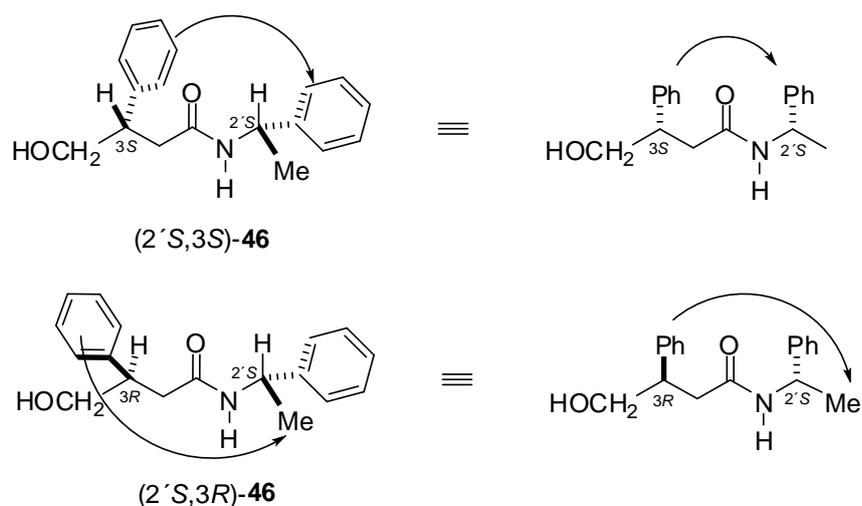
Al comparar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos diastereoisómeros ( $2'S,3R$ )- y ( $2'S,3S$ )-**46** (Figura 10) se observa una diferencia de desplazamiento químico  $\Delta\delta^{RS}$  entre las señales de los protones aromáticos  $\text{H}5'$ ,  $\text{H}9'$  y metílicos  $\text{H}3'$  ( $\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$ , donde  $R$  y  $S$  son los descriptores que aluden a la configuración del carbono estereogénico  $\text{C}3$ ). Estos valores de  $\Delta\delta^{RS}$  sugieren que posiblemente en el diastereoisómero ( $2'S,3S$ )-**46** (Figura 10, trazo inferior) el grupo fenilo en  $\text{C}3$  se oriente frente al grupo fenilo del fragmento ( $S$ )-FEA originando el desplazamiento a frecuencias bajas de los protones  $\text{H}5'$  y  $\text{H}9'$  ( $\Delta\delta^{RS} = +0.15$ ), mientras que en el diastereoisómero ( $2'S,3R$ )-**46** (Figura 10, trazo superior) el anillo aromático en  $\text{C}3$  se orienta frente al grupo metilo de la ( $S$ )-FEA resultando en una protección de los protones  $\text{H}3'$  ( $\Delta\delta^{RS} = -0.07$ ). Esto es un indicativo de que posiblemente la 4-fenilbutirolactona (**46**) enantioméricamente pura podría funcionar como un reactivo de derivación quirál.



**Figura 10.** Porción alifática y aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para las amidas ( $2'S,3R$ )- y ( $2'S,3S$ )-**46**.

Un modelo conformacional que apoya lo antes propuesto se muestra en la figura 11, el cual se estableció a partir de un modelo conformacional análogo descrito por Hoye y colaboradores<sup>40</sup>, con base en las siguientes consideraciones: (i) en las amidas primarias el conformero *Z* se encuentra en mayor proporción que el *E*,<sup>41a</sup> (ii) de los tres posibles rotámeros resultantes del giro del enlace C2'-N, el rotámero predominante es el que muestra el enlace C2'-H eclipsado con el grupo carbonilo mostrando una disposición antiperiplanar entre los grupos (C=O)-(N-H)-(C2'-H),<sup>41b</sup> (iii) con respecto al fragmento amida, uno de los sustituyentes en C3 (grupo CH<sub>2</sub>OH) está en disposición *anti* con el grupo carbonilo, forzando al sustituyente fenilo a estar en posición *gouche* con el carbonilo. Así, los valores y signo de  $\Delta\delta^{RS}$  se explican para la amida (2'S,3S)-**46** por la influencia diamagnética que el grupo fenilo en C3 ejerce sobre los protones aromáticos H5', H9' de la (*S*)-FEA, mientras que el grupo metilo del fragmento (*S*)-FEA queda alejado del fenilo sin sufrir ningún efecto anisotrópico. Para la amida (2'S,3*R*)-**46** ocurre el efecto contrario, el grupo fenilo se orienta frente al grupo metilo protegiéndolo, mientras que el anillo aromático de la (*S*)-FEA no es afectado. Por lo tanto, el grupo fenilo de la (*S*)-FEA debe estar más protegido en el diastereoisómero (2'S,3S)-**46** que en el (2'S,3*R*)-**46**, mientras que el grupo Me3' debe estar más protegido en el diastereoisómero (2'S,3*R*)-**46** que en el (2'S,3S)-**46**, lo cual coincide con la protección anisotrópica observada experimentalmente en RMN y permite así asignar la configuración de los centros estereogénicos en las amidas **46**.

Posteriormente, el asistente quirál se removió al tratar a cada hidroxilamida con ácido clorhídrico en etanol obteniéndose la 4-fenilbutirolactona en sus formas enantioméricamente puras (*S*)- y (*R*)-**44** en 76 y 71% de rendimiento, respectivamente, y con valores de rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = +48.1^\circ$  y  $[\alpha]_D^{20} = -48.9^\circ$ . Los datos espectroscópicos resultaron idénticos a los descritos para estos compuestos.<sup>32</sup>



**Figura 11.** Modelo conformacional para la determinación de la configuración absoluta con base en los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  en las amidas **46**.

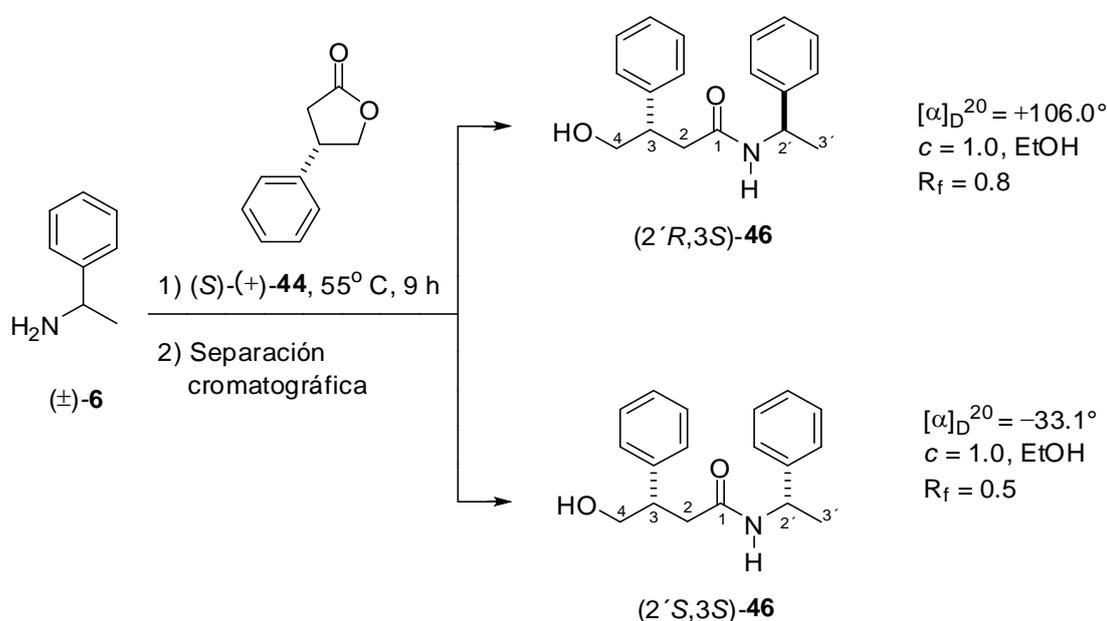
## 5.2 Resolución de las aminas racémicas **6** y **64** usando la 4-fenilbutirolactona (**44**) como reactivo quiral.

En la metodología antes descrita el racemato de la butirolactona **44** se resolvió usando la amina (*R*)- ó (*S*)- $\alpha$ -FEA como agente quiral. Así, con la finalidad de explorar el uso de la butirolactona (**44**) enantioméricamente pura como agente de resolución de aminas y como reactivo derivante, ésta se trató con los racematos de la  $\alpha$ -FEA [( $\pm$ )-**6**] y de la *sec*-butilamina [( $\pm$ )-**64**].

La reacción entre el racemato de la  $\alpha$ -FEA [( $\pm$ )-**6**] y la (*S*)-4-fenilbutirolactona [(*S*)-(+)-**44**] generó las amidas diastereoméricas (2'*R*,3*S*)- y (2'*S*,3*S*)-**46** (Esquema 20) en un 80% de rendimiento con una proporción 1:1 determinada mediante el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción, las cuales se

separaron mediante cromatografía en columna con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt-acetona (210:90:1) como eluyente. La asignación de la configuración absoluta de ambas amidas se llevó a cabo mediante RMN de  $^1\text{H}$  a partir de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos entre ambos diastereoisómeros de **46**, de forma análoga a lo descrito en el punto anterior y se confirmó a partir del análisis por difracción de rayos X del diastereoisómero ( $2'S,3S$ )-**46** (Figura 7) que cristalizó de AcOEt- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y que es el diastereoisómero más polar en ccf [ $R_f = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt-acetona (210:90:1)], por tanto, el diastereoisómero menos polar en ccf [ $R_f = 0.8$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt-acetona (210:90:1)] es ( $2'R,3S$ )-**46**. Las hidroxilamidas diastereoméricas ( $2'R,3S$ )- y ( $2'S,3S$ )-**46** se caracterizaron mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ .

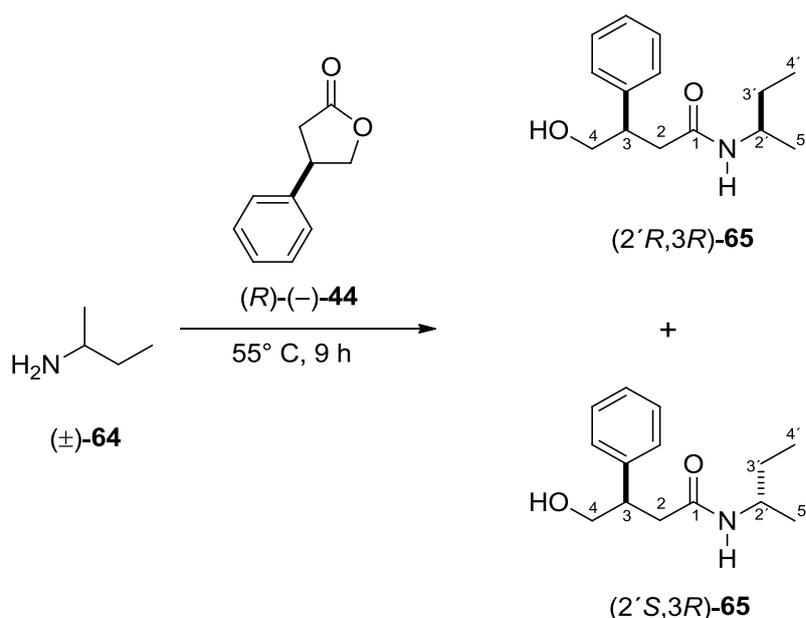
Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los ya descritos para estos compuestos.<sup>31c,32</sup> Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ( $2'S,3S$ )-**46** y ( $2'R,3S$ )-**46** se muestran en las figuras 9 (pág. 42) y 20 (pág. 73, apéndice), respectivamente.



**Esquema 20.** Resolución de la  $\alpha$ -FEA [(±)-**6**] con la (*S*)-4-fenilbutirolactona [(*S*)-(+)-**44**].

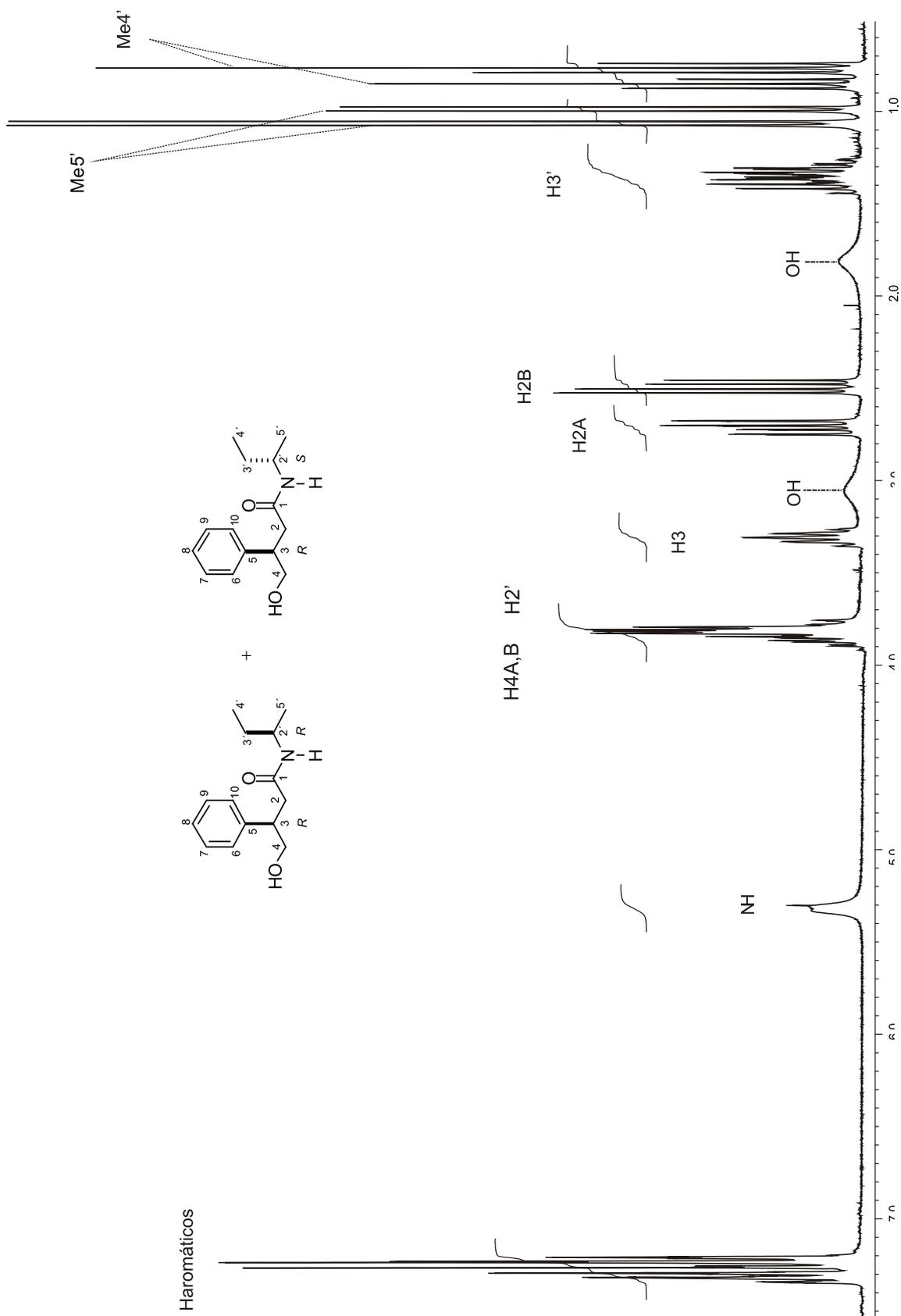
Dado que la remoción del asistente quiral **44** es un método ya establecido para las hidroxilamidas **46** y procede con buen rendimiento,<sup>32</sup> se confirma que la butirolactona enantioméricamente pura (*S*)-(+)-**44** es un agente de resolución eficiente del racemato de la ( $\pm$ )- $\alpha$ -FEA.

Posteriormente, la butirolactona (*R*)-(-)-**44** se hizo reaccionar con el racemato de *sec*-butilamina [( $\pm$ )-**64**] bajo las condiciones ya establecidas obteniéndose las amidas diastereoméricas (*2'R,3R*)- y (*2'S,3R*)-**65** (Esquema 21) en 72% de rendimiento y en proporción 1:1 determinada a partir del espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción.



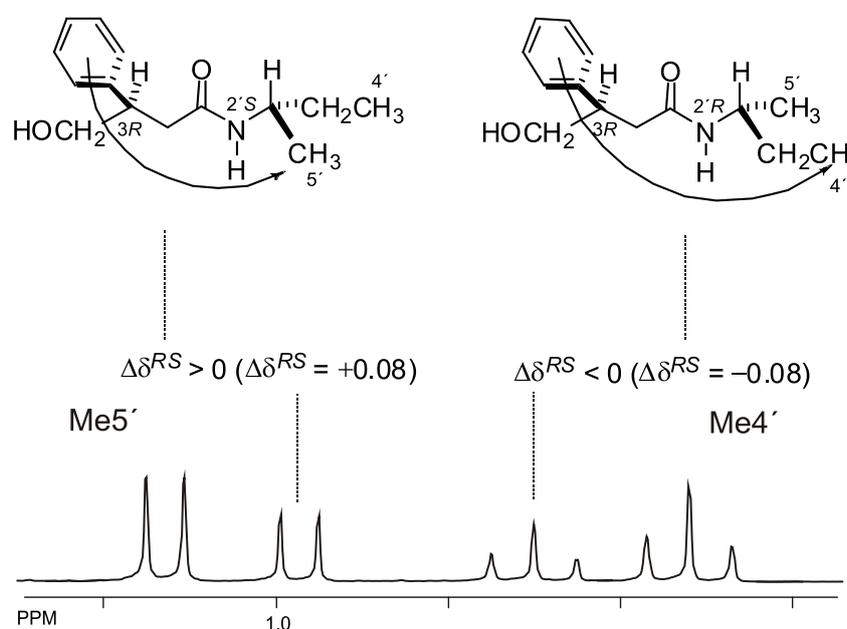
**Esquema 21.** Condensación de la ( $\pm$ )-*sec*-butilamina [( $\pm$ )-**64**] con la (*R*)-4-fenilbutirolactona [(*R*)-(-)-**44**].

La separación de estas amidas mediante cromatografía en columna no fue posible por lo que se intentaron separar por cristalización. La mezcla se cristalizó de éter etílico-hexano obteniéndose prismas incoloros cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 12) correspondió nuevamente a la mezcla de hidroxilamidas diastereoméricas (2'*R*,3*R*)- y (2'*S*,3*R*)-**65** pero en proporción diferente a 1:1. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de esta mezcla muestra señales con el mismo desplazamiento químico ( $\delta$ ) para la mayoría de los protones de ambas amidas, excepto las debidas a los grupos metilo del fragmento *sec*-butilamida, para las cuales se distinguieron dos juegos de señales, dos señales triples, una en 0.84 ppm ( $J = 7.5$  Hz) y otra en 0.76 ppm ( $J = 7.4$  Hz) asignados a Me4' y dos señales dobles en 1.06 ppm ( $J = 6.6$  Hz) y 0.98 ppm ( $J = 6.6$  Hz) correspondientes a Me5'.



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (2'*R*,3*R*)- y (2'*S*,3*R*)-65 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

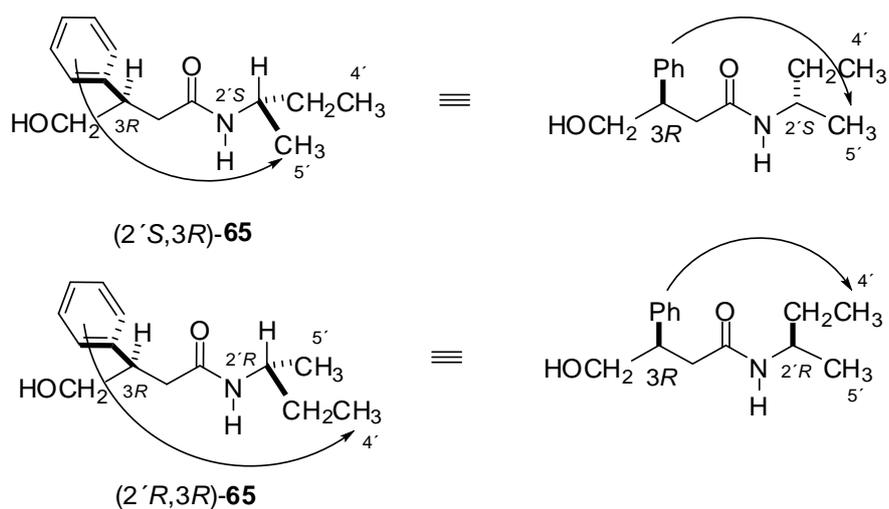
El valor y el signo del parámetro  $\Delta\delta^{RS}$  (*R* y *S* son los descriptores que aluden a la configuración del carbono estereogénico en C2') que se observa entre las señales de los protones metílicos correspondientes a Me4' y Me5' (Figura 13) sugiere que en el diastereoisómero (2'*S*,3*R*)-**65** el grupo fenilo se orienta frente al grupo metilo Me5' del fragmento *sec*-butilamina ejerciendo un efecto de protección diamagnética y originando el desplazamiento de su señal a frecuencias bajas, mientras que en el diastereoisómero (2'*R*,3*R*)-**65** el anillo aromático en C3 se orienta frente al grupo etilo de la *sec*-butilamina resultando en una protección de los protones del grupo Me4'.



**Figura 13.** Porción alifática del espectro de RMN de <sup>1</sup>H para la mezcla de las amidas (2'*R*,3*R*)- y (2'*S*,3*R*)-**65**.

Un modelo conformacional que apoya lo antes propuesto se muestra en la figura 14 que es análogo al previamente descrito para las amidas **46**. Así, los valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  se explican para la amida (2'*S*,3*R*)-**65** por la influencia diamagnética de protección que el grupo fenilo en C3 ejerce sobre los protones

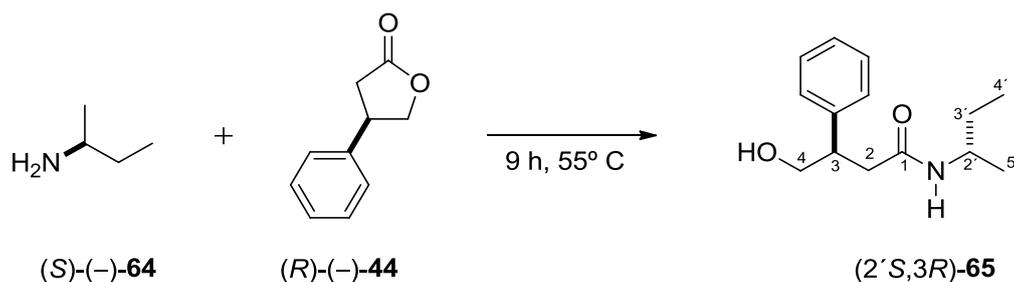
del grupo Me5' del fragmento *sec*-butilamina ( $\Delta\delta^{RS} = +0.08$ ), mientras que el grupo Me4' del fragmento etilo queda alejado sin sufrir ningún efecto anisotrópico. Para la amida (2'R,3R)-65 ocurre el efecto contrario, el grupo fenilo en C3 se orienta frente al grupo Me4' del fragmento etilo ( $\Delta\delta^{RS} = -0.08$ ) protegiéndolo, mientras que el grupo Me5' no es afectado. Por lo tanto, los protones del grupo Me5' de la *sec*-butilamina deben estar más protegidos en el diastereoisómero (2'S,3R)-65 que en el (2'R,3R)-65, mientras que los protones del grupo Me4' del grupo etilo deben de estar más protegidos en el diastereoisómero (2'R,3R)-65 que en el (2'S,3R)-65, lo cual coincide con la protección anisotrópica observada experimentalmente en RMN y permite así asignar la configuración de los centros estereogénicos en las amidas 65.



**Figura 14.** Modelo conformacional para la determinación de la configuración absoluta con base en los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  en las amidas 56.

Por lo tanto en el espectro de la figura 12 las señales en 0.98 ppm de Me5' y en 0.84 de Me4' ppm corresponden a la amida con configuración (2S',3R)-65 y en consecuencia las señales en 1.06 ppm de Me5' y en 0.76 ppm de Me4' corresponden a la amida (2R',3R)-65, indicando que están en una relación diastereomérica (2S',3R)-65:(2R',3R)-65 de 4:7.

Para confirmar la configuración de las amidas diastereoméricas determinada en mezcla mediante RMN de  $^1\text{H}$  se preparó la amida ( $2'S,3R$ )-**65** en forma enantioméricamente pura al tratar a la butirolactona ( $R$ )-(-)-**44** con la ( $S$ )-(-)-*sec*-butilamina [( $S$ )-(-)-**64**] en las condiciones de reacción ya establecidas obteniéndose la hidroxilamida ( $2'S,3R$ )-**65** en 70% de rendimiento (Esquema 22).



**Esquema 22.** Preparación de la hidroxilamida enantioméricamente pura ( $2'S,3R$ )-**65**.

La hidroxilamida ( $2'S,3R$ )-**65** se purificó mediante cromatografía en columna rápida y se caracterizó mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y con diagramas de correlación heteronuclear de  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  a un enlace (HETCOR) y de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a dos y tres enlaces (HMBC) en solución de  $\text{CDCl}_3$ .

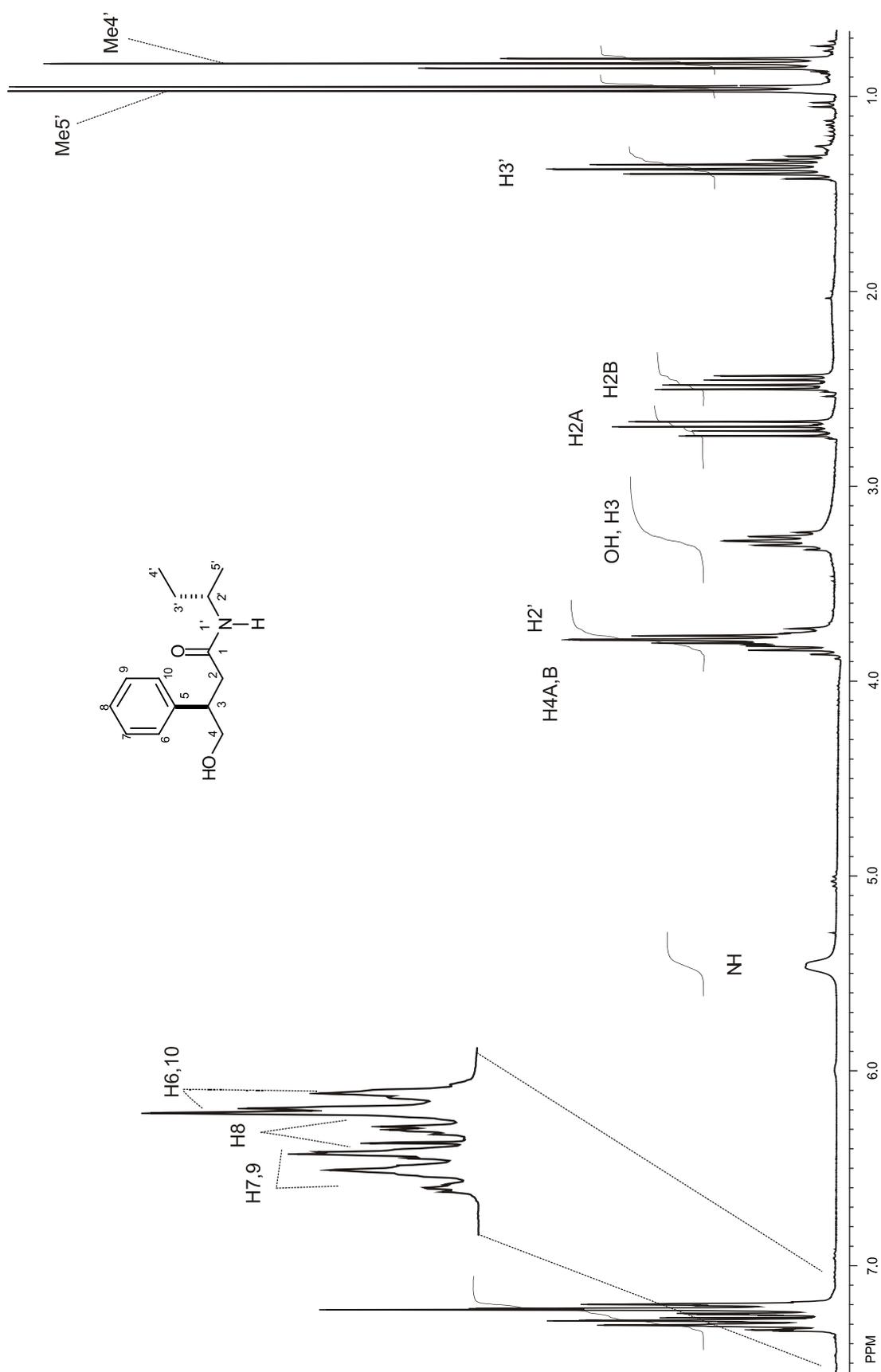
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de ( $2'S,3R$ )-**65** (Figura 15) se observa en la región de los protones aromáticos la señal triple ancha ( $J = 7.0 \text{ Hz}$ ) en 7.29 ppm asignada a H7 y H9, entre 7.25 y 7.27 ppm la señal sobrepuesta asignada a H8 y en 7.21 ppm la señal doble ancha ( $J = 7.5 \text{ Hz}$ ) que se asignó a H6 y H10; a menores frecuencias aparece en 5.47 ppm una señal doble ancha ( $J = 5.8 \text{ Hz}$ ) asignada al NH. Entre 3.90 y 3.72 ppm se observan las señales sobrepuestas de los protones H4A, H4B y H2'; en 3.28 ppm ( $J = 6.7 \text{ Hz}$ ) la señal ancha del OH que aparece sobrepuesta con la señal quintuple ancha asignada a H3; en 2.70 ppm ( $J = 14.3, 7.7 \text{ Hz}$ ) y 2.47 ppm ( $J = 14.2, 6.4 \text{ Hz}$ ) dos señales doble de dobles asignadas a H2A y H2B,

respectivamente; en 1.37 ppm una señal quintuple ( $J = 7.7$  Hz) asignada a los protones H3'; en 0.96 ppm una señal doble ( $J = 6.6$  Hz) asignada a los protones del grupo Me5' y en 0.83 ppm una señal triple ( $J = 7.5$  Hz) asignada a los protones del grupo Me4'.

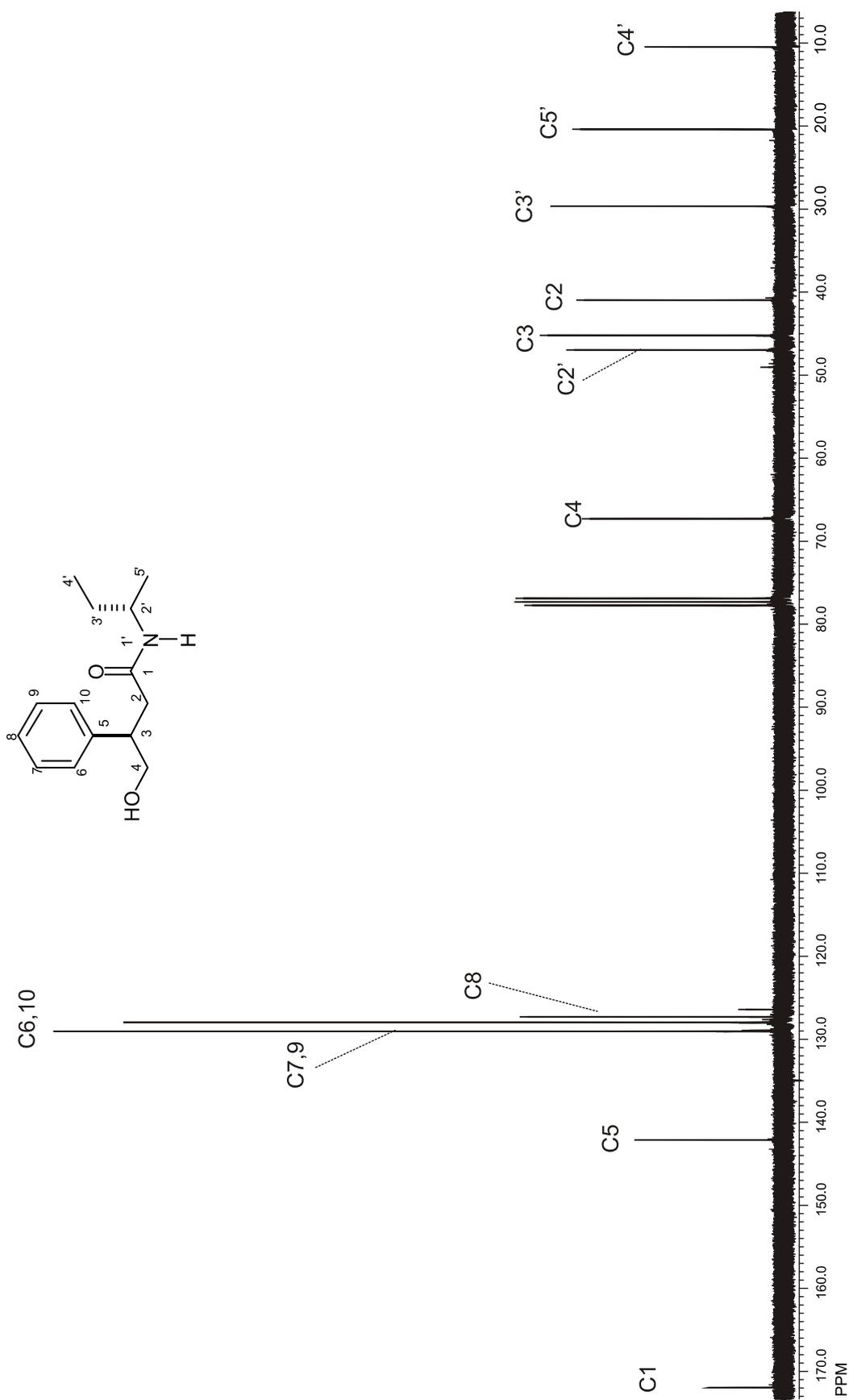
A partir del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  fue posible asignar las señales en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 16) con ayuda del diagrama HETCOR (Figura 17) para los carbonos protonados C4 en 67.0 ppm, C2' en 46.7 ppm, C3 en 44.9 ppm, C2 en 40.7 ppm, C3' en 29.4 ppm, C5 en 20.1 ppm y C4' en 10.2 ppm. Los carbonos aromáticos se asignaron con ayuda del espectro de  $^{13}\text{C}$  acoplado a  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ . Así, la señal doble de dobles ( $^1J_{\text{C-H}} = 150.8$  Hz,  $^3J_{\text{C-H}} = 7.5$  Hz) en 128.7 ppm se asignó a C7 y C9. En 127.6 ppm la señal doble de cuádruples ( $^1J_{\text{C-H}} = 156.7$  Hz,  $^3J_{\text{C-H}} = 6.2$  Hz) se asignó a C6 y C10, mientras que en 126.9 ppm apareció la señal doble de triples ( $^1J_{\text{C-H}} = 160.6$  Hz,  $^3J_{\text{C-H}} = 7.2$  Hz) asignada a C8. Los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama HMBC (Figura 18), la señal en 171.5 ppm se asignó a C1 ya que mostró correlación a dos enlaces con las señales en 2.71 ppm y 2.47 ppm asignadas a H2A y H2B y a tres enlaces con la señal en 3.28 ppm debida a H3. La señal en 142.0 ppm se asignó a C5 ya que mostró correlación a tres enlaces con las señales en 2.71 ppm y 2.47 ppm asignadas a H2A y H2B, a dos enlaces con la señal en 3.28 ppm debida a H3 y a tres enlaces con la señal en 7.29 ppm asignada a H7 y H9.

Al comparar el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la amida enantioméricamente pura (2'S,3R)-**65** (Figura 15) con el de la mezcla de hidroxilamidas diastereoméricas (2'S,3R)- y (2'R,3R)-**65** (Figura 12) se observa que la señal triple en 0.84 ppm de H4' y la doble en 0.98 ppm de H5' corresponden a la hidroxilamida (2'S,3R)-**65**, confirmando así la configuración absoluta previamente determinada.

Con estos resultados se vislumbra a **44** como un probable reactivo de derivación quiral de aminas primarias quirales.



**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la hidroxilamida (2'S,3'R)-65 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 16.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de la hidroxilamida (2'S,3'R)-65 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

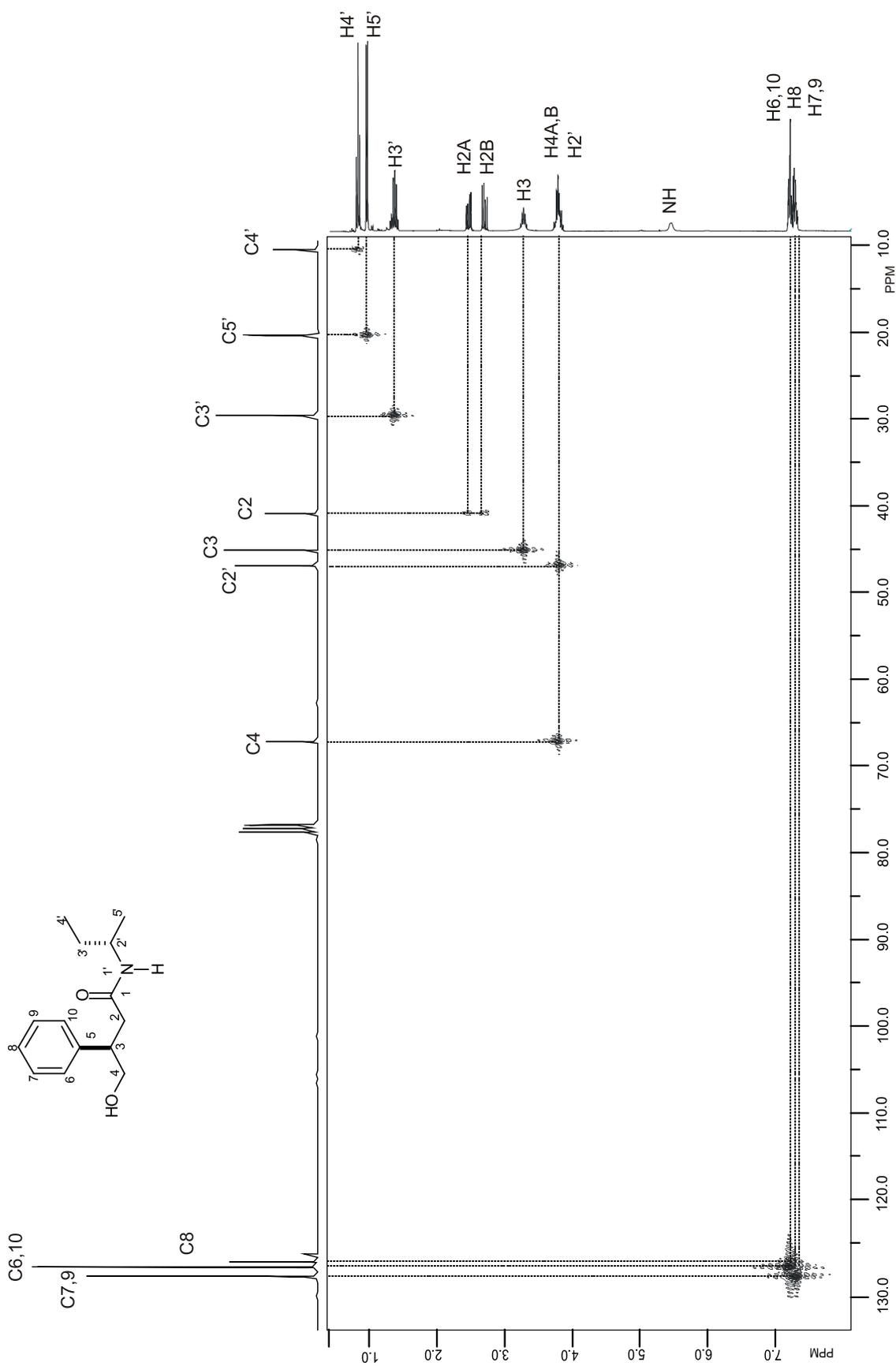
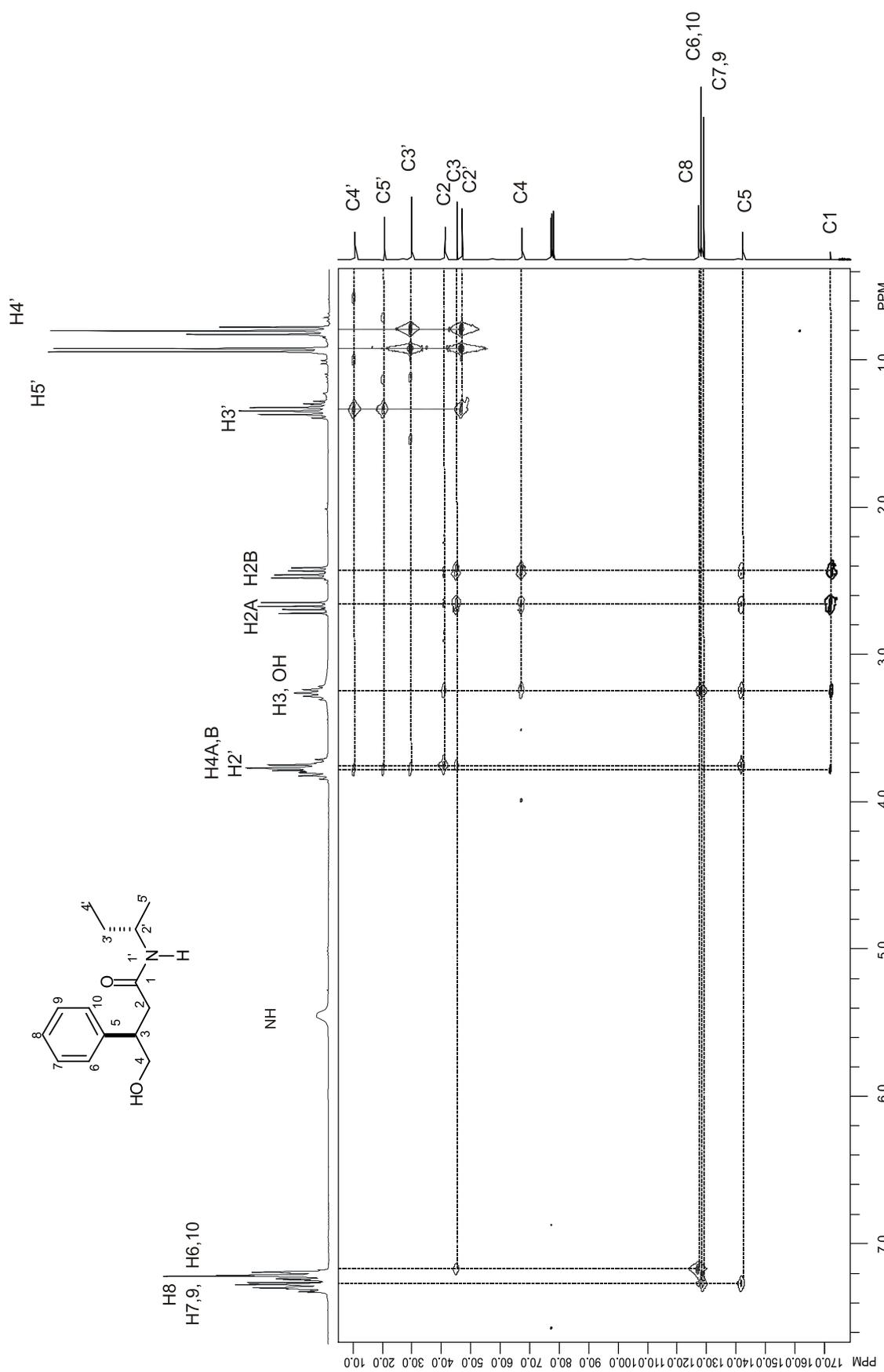


Figura 17. Diagrama de correlación HETCOR de (2' S,3R)-65 a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 18.** Diagrama de correlación HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (2'S,3R)-65 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

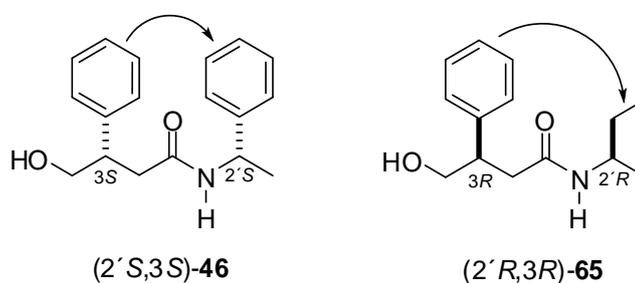
## 6 CONCLUSIONES

La resolución de la 4-fenilbutirolactona (**44**) se llevó a cabo usando como auxiliar quiral la (S)-(-)- $\alpha$ -FEA [(S)-(-)-**6**] mediante la generación de las correspondientes hidroxilamidas diastereoméricas **46** con resultados similares a los descritos usando la antípoda (R)-(+)- $\alpha$ -FEA,<sup>32</sup> lo que demuestra que cualquiera de los dos enantiómeros de la  $\alpha$ -FEA (**6**) pueden ser usados en la resolución de la lactona **44** con buenos rendimientos.

Por otro lado, al explorar las antípodas (R)- y (S)-**44** como agente de resolución de aminas primarias quirales se encontró que **44** enantioméricamente pura es un auxiliar quiral eficiente en la resolución de la amina primaria quiral ( $\pm$ )- $\alpha$ -FEA [( $\pm$ )-**6**] vía la formación de las amidas diastereoméricas (2'R,3S)- y (2'S,3S)-**46**, las cuales se separaron fácilmente mediante cromatografía en columna.

Cuando se llevó a cabo la resolución de la ( $\pm$ )-sec-butilamina [( $\pm$ )-**64**] con la (R)-(-)-**44** ésta no se completó; la formación de las amidas diastereoméricas (2'R,3R)- y (2'S,3R)-**65** procede de forma eficiente no lográndose su separación mediante cromatografía en columna. Sin embargo muy probablemente la separación se puede lograr mediante HPLC. Estos resultados indican que la 4-fenilbutirolactona (**44**) es un potencial reactivo quiral de resolución de aminas primarias quirales.

Adicionalmente, al analizar y comparar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de cada par de amidas diastereoméricas se observaron diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ) de las señales de los grupos unidos al centro estereogénico del fragmento amina. Los signos del parámetro  $\Delta\delta^{RS}$  permitieron llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta de ambos pares diastereoisoméricos con base en modelos conformacionales análogos (Figura 19). Estos resultados muestran a la 4-fenilbutirolactona (**44**) como potencial reactivo de derivación quiral de aminas primarias.



**Figura 19.** Modelos conformacionales para la determinación de la configuración absoluta con base en los signos  $\Delta\delta^{RS}$  en las amidas **46** y **65**.

## 7 PARTE EXPERIMENTAL

### Generalidades

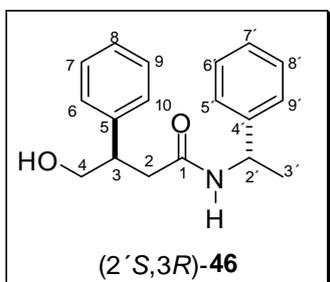
Los compuestos preparados en este trabajo se purificaron mediante columna cromatográfica rápida (flash)<sup>42</sup> utilizando sílica gel 60 (230-400 mallas) de Merck. La cromatografía analítica de capa delgada (ccf) se hizo en placas de aluminio con sílica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Meelting-Point B540 utilizando tubos capilares abiertos y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR. Los espectros de EMIE se determinaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se obtuvieron a 400 y 100 MHz en un espectrómetro JEOL Eclipse 400 y a 300 y 75 MHz en un espectrómetro Mercury, a temperatura ambiente y usando CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm a frecuencias altas a partir del tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz. La rotación óptica se determinó en soluciones de cloroformo y etanol en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 341 en la línea D del sodio (589 nm). La determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal se hizo en un difractómetro Bruker Smart 6000 CDD. Se colectaron un total de 1321 marcos de reflexión con un barrido de 0.3° y un tiempo de exposición de 10 s por marco usando radiación de Mo ( $\lambda = 0.7073 \text{ \AA}$ ) y los datos fueron procesados con el programa de cómputo SAINT provisto en el equipo. Las estructuras se resolvieron usando métodos directos con el programa SHELXS-97.<sup>43</sup> Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente.

## Procedimiento para la resolución de ( $\pm$ )-44 con (S)- $\alpha$ -FEA.

### Obtención de las hidroxilamidas (2'S,3R)-46 y (2'S,3S)-46.

Una solución de 200 mg (1.23 mmol) de ( $\pm$ )-44 en 1.26 mL (8 equiv.) de (S)- $\alpha$ -FEA (**6**) se calentó durante 9 h a 55° C. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 40 mL de AcOEt, se lavó con solución de HCl al 10% (3 x 20 mL), con solución saturada de NaCl (3 x 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt-acetona (210:90:1). La (S)- $\alpha$ -FEA que no reaccionó se recuperó de la fase acuosa con extracciones de AcOEt (2 x 20 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida.

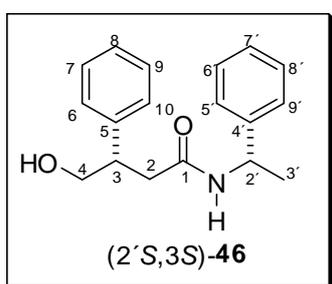
(2'S,3R)-N[(2'-fenil)-etil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [(2'S,3R)-46].



Se obtuvieron 140 mg (40% de rendimiento) de (2'S,3R)-46<sup>31c</sup> como sólido blanco amorfo p.f. 73-74°C (AcOEt-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $[\alpha]_D^{20} = -106.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , EtOH). **RMN de <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  7.32-7.13 (10H, sobrep., H6-10 y H5'-H9'), 6.10 (1H, sa, NH), 4.98 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz, H2'), 3.73 (1H, dd,  $J = 10.8, 5.7$  Hz, H4A), 3.67 (1H, dd,  $J = 10.6, 7.3$  Hz, H4B), 3.32 (1H, sa, OH), 3.25 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz, H3), 2.67 (1H,

dd,  $J = 14.3, 7.3$  Hz, H2A), 2.45 (1H, dd,  $J = 14.3, 6.9$  Hz, H2B) y 1.28 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H3'). **RMN de  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  171.4 (s, C1), 143.1 (s, C4'), 141.8 (s, C5), 128.9-126.1 (4d, C7-C9 y C6'-C8'), 127.6 (d, C5', C9'), 126.0 (d, C6, C10) 66.8 (t, C4), 48.7 (d, C2'), 44.9 (d, C3), 40.2 (t, C2), 21.4 (c, C3'). **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  3330, 3244 (N-H, O-H), 3065, 3029 (C-H aromático), 2973, 2934, 2903 (C-H alifático), 1639 (C=O), 1554, 1493 (N-H, C=C aromático), 1261 (C-N). **EMIE**  $m/z$  (intensidad relativa) 283 ( $[\text{M}]^+$ , 9), 265 (14), 253 (62), 162 (31), 132 (11), 120 (53), 105 (100), 91 (17), 77 (29), 51 (14). **Anal. Elem.**; Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ : C 76.29; H 7.47; N 4.94; encontrado C 76.33; H 7.59; N 4.57.

(2'S,3S)-*N*-[(2'-fenil)-etil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [(2'S,3S)-**46**].

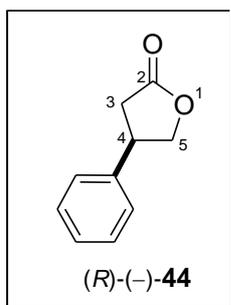


Se obtuvieron 139 mg (40% de rendimiento) de (2'S,3S)-**46**<sup>31c</sup> como cristales incoloros p.f. 117-118° C ( $\text{AcOEt-CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.1^\circ$  ( $c = 1.0$ , EtOH). **RMN de  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  7.30-7.10 (6H, sobrepuesta, H7-H9 y H6'-H8'), 7.14 (2H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, H6, H10), 7.01 (2H, dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, H5', H9'), 6.28 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, NH), 4.97 (1H, q,  $J = 7.2$  Hz, H2'), 3.74 (1H, dd,  $J = 11.0, 5.6$  Hz, H4A), 3.67 (1H, dd,  $J = 11.0, 7.2$  Hz, H4B), 3.47-3.43 (1H, sa, OH), 3.24 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz, H3), 2.71 (1H, dd,  $J = 14.3, 7.2$  Hz, H2A), 2.43 (1H, dd,  $J = 14.3, 7.2$  Hz, H2B), 1.35 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H3'). **RMN de  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  171.4 (s, C1), 142.8 (s, C4'), 141.5 (s, C5), 128.6, 125.9 (2d, C7-C9 y C6',C8'), 127.6 (d, C6, C10), 127.0, 126.8 (d, C7', C8), 125.8 (d, C5', C9'), 66.6 (t, C4), 48.6 (d, C2'), 44.9 (d, C3), 40.1 (t, C2), 21.5 (c, C3'). **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  3250 (O-H, N-H), 3064, 3030 (C-H aromático), 2966, 2928, 2916 (C-H alifático), 1645 (C=O), 1600, 1563, 1451 (N-H, C=C aromático), 1281 (C-N). **EMIE**  $m/z$  (intensidad relativa) 283 ( $[\text{M}]^+$ , 10), 265 (16), 253 (66), 162 (30), 132 (8), 120 (59), 105 (100), 91 (19), 77

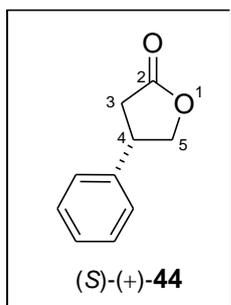
(29), 51(13). **Anal. Elem.**; Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N: C 76.29; H 7.47; N 4.94; encontrado C 76.19; H 7.63; N 4.66.

### Obtención de (S) y (R)-4-fenilbutirolactona (44).

A una solución de 200 mg de la hidroxilamida (2'S,3R)- ó (2'S,3S)-**46** en 0.40 mL de EtOH-H<sub>2</sub>O 1:1 se adicionaron 0.15 mL de HCl al 36% generándose una suspensión blanca, la cual se calentó a 120° C durante 6 h en una ampolleta sellada. Posteriormente, la solución se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-AcOEt (8:1 v/v).



A partir de (2'S,3R)-**46** se obtuvieron 80 mg de (R)-(-)-**44** (70% de rendimiento)  $[\alpha]_D^{20} = -48.9^\circ$  ( $c = 1.0$ , EtOH). Los datos espectroscópicos para este compuesto resultaron idénticos a los ya descritos.<sup>32</sup>



A partir de (2'S,3S)-**46** se obtuvieron 90 mg de (S)-(+)-**44** (78% de rendimiento)  $[\alpha]_D^{20} = +48.1^\circ$  ( $c = 1.0$ , EtOH). Los datos espectroscópicos para este compuesto resultaron idénticos a los ya descritos.<sup>32</sup>

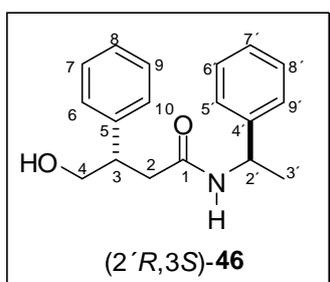
La (S)- $\alpha$ -FEA que no reaccionó se recuperó de la fase acuosa con extracciones de AcOEt (2 x 20 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida.

### Resolución del racemato ( $\pm$ )- $\alpha$ -FEA con (S)-44.

### Obtención de las hidroxilamidas (2'R,3S)- y (2'S,3S)-46.

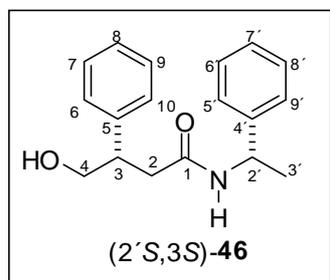
Una solución de 90 mg (0.55 mmol) de (S)-4-fenilbutirolactona en 0.56 mL de ( $\pm$ )- $\alpha$ -FEA se calentó durante 9 h a 55° C. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 mL de AcOEt, se lavó con solución de ácido clorhídrico al 10% (3 x 30 mL) y solución saturada de NaCl (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt-acetona (210:90:1).

(2'R,3S)-N-[(2'-fenil)-etil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [(2'R,3S)-46].



Se obtuvieron 60 mg (38% de rendimiento) de la (2'R,3S)-46 como sólido amorfo blanco (AcOEt-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los datos espectroscópicos para este compuesto resultaron idénticos a los descritos previamente.<sup>32</sup>

(2'S,3S)-*N*-[(2'-fenil)-etil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [(2'S,3S)-**46**].



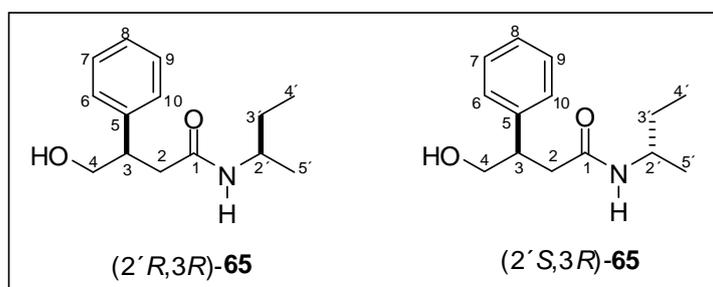
Se obtuvieron 70 mg (44% de rendimiento) de (2'S,3S)-**46** como cristales incoloros (AcOEt-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) p.f. 117-118° C. El resto de los datos espectroscópicos resultaron idénticos a los ya descritos en este trabajo.

#### Resolución del racemato (±)-*sec*-butilamina con (*R*)-**44**.

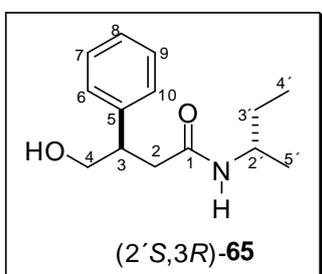
#### Obtención de las hidroxilamidas (2'R,3R)- y (2'S,3R)-**65**

Una solución de 100 mg (0.62 mmol) de (*R*)-(-)-**44** en 0.65 mL de (±)-*sec*-butilamina [(±)-**64**] se calentó durante 9 h a 55° C. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 30 mL de AcOEt, se lavó con solución saturada de HCl al 10% (3 x 30 mL) y solución saturada de NaCl (3 x 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. La (±)-*sec*-butilamina que no reaccionó se recuperó de la fase acuosa mediante extracción con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt-acetona (250:100:1) obteniéndose 210 mg (72% de rendimiento) de las hidroxilamidas (2'S,3R)- y (2'R,3R)-**65** en proporción 1:1 (determinada mediante RMN de <sup>1</sup>H) como aceite incoloro. El aceite se cristalizó de éter etílico-hexano obteniéndose prismas incoloros que de acuerdo al espectro

de RMN de  $^1\text{H}$  correspondieron a la mezcla de hidroxilamidas diastereoméricas ( $2'R,3R$ )- y ( $2'S,3R$ )-**65** en proporción 4:7.

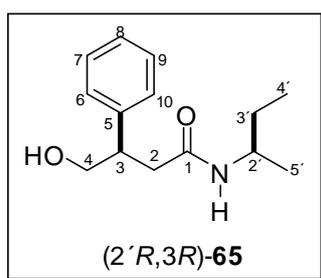


### Obtención de ( $2'S,3R$ )-*N*-[( $2'$ -metil)-propil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [( $2'S,3R$ )-**65**].



Una solución de 100 mg (0.62 mmol) de (*R*)-(-)-**44** en 0.65 mL de (*S*)-(-)-*sec*-butilamina [(*S*)-(-)-**64**] se calentó durante 9 h a 55° C. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla se enfrió, se diluyó con 30 mL de AcOEt, se lavó con solución saturada de HCl al 10% (3 x 30 mL) y solución saturada de NaCl (3 x 30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose un aceite color naranja. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt-acetona (250:100:1) obteniéndose 101 mg (70%) de ( $2'S,3R$ )-**65** como sólido blanco amorfo, p.f. 72-73° C (éter etílico-hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -37.7^\circ$  ( $c = 1.0$ , EtOH). **RMN de  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  7.29 (2H, ta,  $J = 7.0$  Hz, H7,9), 7.25-7.27 (1H, sobrep., H8), 7.21 (2H, da,  $J = 7.5$  Hz, H6,10), 5.47 (1H, da,  $J = 5.8$  Hz, NH), 3.90-3.72 (3H, sobrep., H4A,B, H2'), 3.28 (2H, q,  $J = 6.7$  Hz, OH, H3), 2.70 (1H, dd,  $J = 14.3, 7.7$  Hz,

H2A), 2.47 (1H, dd,  $J = 14.2, 6.4$  Hz, H2B), 1.37 (2H, q,  $J = 7.7$  Hz, H3'), 0.96 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H5'), 0.83 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, H4'). **RMN de  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  171.5 (s, C1), 142.0 (s, C5), 128.7 (d, C7 y C9), 127.6 (d, C6 y C10), 126.9 (d, C8), 67.0 (t, C4), 46.7 (d, C2'), 44.9 (d, C3), 40.7 (t, C2), 29.4 (t, C3'), 20.1 (c, C5'), 10.2 (c, C4'). **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  3267 (O-H, N-H), 3094, 3060 (C-H aromático), 2964, 2930, 2873 (C-H alifático), 1642 (C=O), 1600, 1561, 1453 (N-H, C=C aromático), 1287 (C-N). **EMIE**  $m/z$  (intensidad relativa) 236 ( $[\text{M}]^+ + \text{H}^+$ , 84), 217 (36), 205 (75), 118 (33), 103 (42), 91 (26), 77 (26), 57 (20), 44 (100). **Anal. Elem.**; Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ : C 71.46; H 8.99; N 5.95; encontrado C 71.41; H 9.07; N 5.55.



Conociendo los datos de RMN de  $^1\text{H}$  del diastereoisómero (2'S,3R)-65 y al analizar el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla de diastereoisómeros de 65 se tiene para (2'R,3R)-65: **RMN de  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  7.34-7.20 (5H, sobrep., H6-H10), 5.31 (1H, da,  $J = 8.2$  Hz, NH), 3.90-3.75 (3H, sobrep., H4A,B, H2'), 3.28 (2H, q,  $J = 6.7$  Hz, H3), 2.70 (1H, dd,  $J = 14.3, 7.7$  Hz, H2A), 2.47 (1H, dd,  $J = 14.2, 6.4$  Hz, H2B), 1.43-1.25 (2H, m, H3'), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H5'), 0.84 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, H4').

## 8 REFERENCIAS

1. (a) Giese R. W., Mikulak R. P. y Runquist O. A., en “*Estereoquímica. Texto programado introductor*” Burgess Publishing Company, USA, p. 49 (1976) Publicaciones Cultural, S.A (1978). (b) Noyori R., en “*Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*”, John Wiley Sons, Inc., N.Y., Cap. 1 (1994)
2. Morgan E. D., en “*Biosynthesis in insects*”, Chemical Ecology Group, Royal Society of Chemistry, UK, p. 24 (2004).
3. (a) Silverman R. B., en “*The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Elsevier Academic Press, UK, p. 143-151 , 2<sup>a</sup> edición (2004). (b) Ariëns E. J., *Med. Res. Rev.*, **6**, 451 (1986). (c) Ariëns E. J., *Med. Res. Rev.*, **7**, 367 (1987).
4. Tse-Lok-Ho, en “*Enantioselective Synthesis Natural Products from Chiral Terpenes*”. John Wiley and Sons, Inc., N. Y., Cap. 1 (1992).
5. Zarevúcka M., Novák J., Tykva R., Wimmer Z., Pavlík M., Prouza M., y Hlavsová K., *J. Agric. Food Chem.*, **56** (15), pp. 6604-6608 (2008).
6. Michi K. y Tsuda H., *The Journal of Biochemistry*, **45**, 10, 745-749 (1958).
7. Ager D. J., East M. B., en “*Asymmetric synthetic methodology*”, CRC Inc., USA, p. 13 (1996).
8. Salzmänn T. N., Ratcliffe R. W. y Bouffard F. A., *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, B **289** 191-195 (1980).
9. Stephenson, G. R., “*Advanced Asymmetric Synthesis*”, Blackie Academic & Professional, UK, Cap 1 (1996).
10. Eliel E. L., Wilen S. H., Mander L. N., en “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, John Wiley and Sons, Inc., N. Y., p 322 (1994).
11. Hesse M., en “*Alkaloids*” Wiley-Verlag Helvetica Chimica Acta, Switzerland, Cap 5, 9 y 11 (2002).
12. Zemlicka J. y Chen X. Y., *J. Org. Chem.*, **67**, 286-289 (2002).

13. Juaristi E., en “*Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*”, John Wiley and Sons, Inc., N.Y., pp. 2-7 (1991).
14. Rosini C., Giorgio E., Viglione R. y Zanasi R., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 12968-12976 (2004).
15. Geacintov N. E., Ding S., Wang Y., Kolbanovskiy A., Durandin A., Bolton J. L., van Breemen R. B. y Broyde S., *Chem. Res. Toxicol.*, **21**, 1739–1748 (2008).
16. Rizzo C. J., Wang F., Wang H. y Polavarapu P. L., *J. Org. Chem.*, **66**, 3507-3512 (2001).
17. Olsen E. en “*Métodos ópticos de análisis*”, Reverté, España, p. 477 (1990).
18. Canet I., Chalard P., Bertrand M., Thery V., Remuson R. y Jeminet G., *Organic Letters*, **2**, 2431-2434 (2000).
19. (a) Riguera R., Porto S., Seco J. M., Espinosa J. F. y Quiñoa E., *J. Org. Chem.*, **73**, 5714–5722 (2008). (b) Riguera R., Seco J. M. y Quiñoa E., *Chem. Rev.*, **104**, 17-118 (2004).
20. Nohira H., Nohira M., Yoshida S-i, Osada A. y Terunuma D., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1395-1396 (1988).
21. Peyton J., *J. Org. Chem.*, **47**, 4165-4167 (1982).
22. Krasnov V. P., Levit G. L., Kodess M. I., Charushin V. N. y Chupakhin O. N., *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 859-862 (2004).
23. Bajgrowicz J. A., Cossec B., Piegrière Ch., Jacquiezr R. y Viallefont Ph., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1789-1792 (1984).
24. Rittle K. E., Evans B. E., Bock M. G., DiPardo R. M., Whitter W. L., Homnick C. F., Veber D. F. y Freidinger R. M., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 521-522 (1987).
25. Wolf C., Pranatharthiharan L. y Volpe E. C., *J. Org. Chem.*, **68**, 3287-3290 (2003).
26. (a) Sibi M. P., Liu P., Ji J., Hajra S., Chen J. X., *J. Org. Chem.*, **67**, 1738 (2002). (b) Drioli S., Felluga, F., Forzato, C., Nitti, P., Pitacco, G. y Valentin E., *J. Org. Chem.*, **63**, 2385-2388 (1998).
27. (a) Ziegler F. E. y Cain W. T., *J. Org. Chem.*, **54**, 3347-3353 (1989). (b) Camps P. Muñoz D., *Curr. Org. Chem.*, **8**, 1339-1379 (2004).

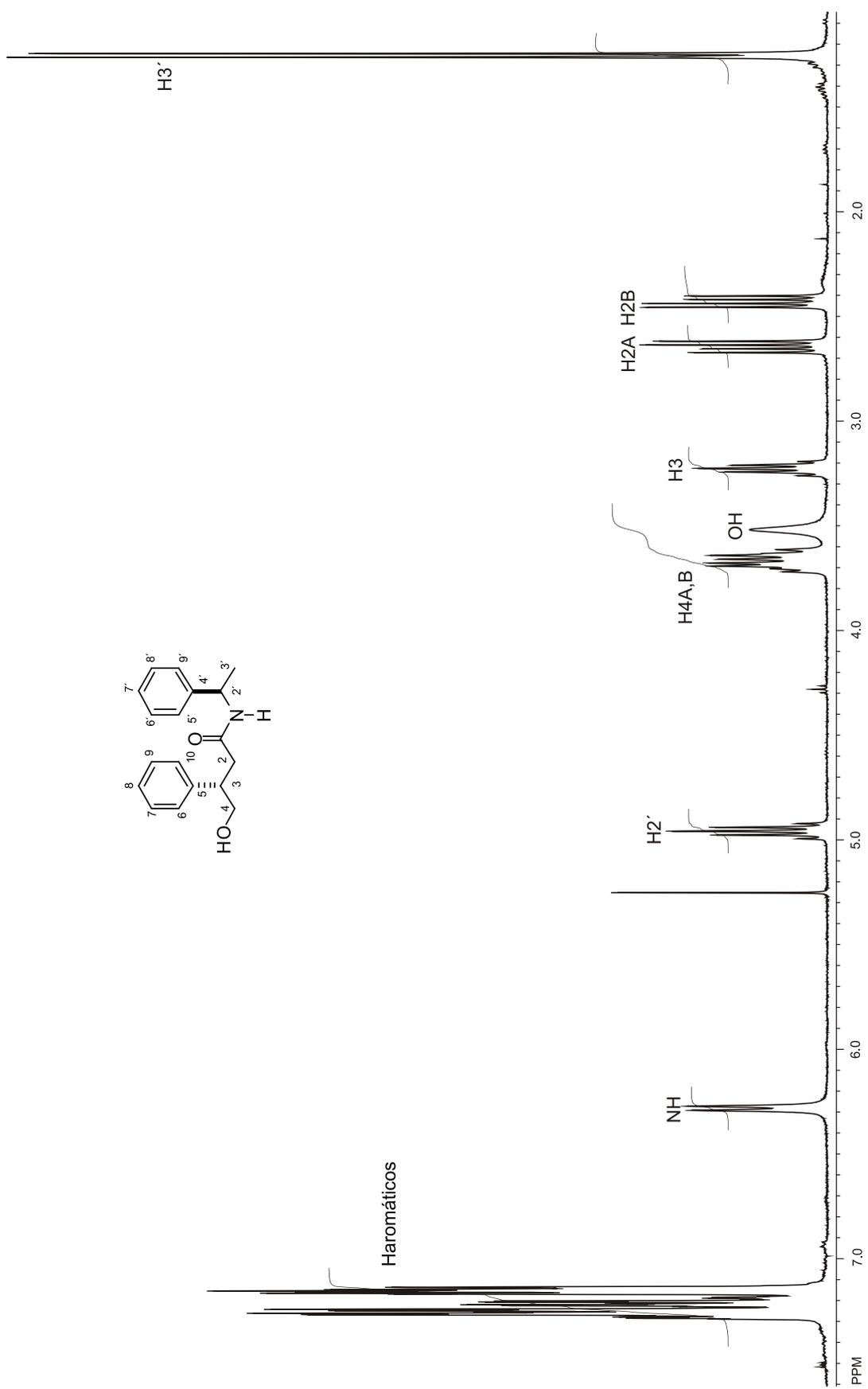
- 
28. Fizet C., *Helv. Chim. Acta*, **69**, 404-409 (1986).
29. Strekowski L., Visnick M. y Battiste M. A., *J. Org. Chem.*, **51**, 4836-4839 (1986).
30. Ishibashi F. y Taniguchi E., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 4361-4366 (1988).
31. (a) Helmchen G., Nill G., Flockerzi D. y Youssef M. S. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 63-65 (1979). (b) Helmchen G. y Nill G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 65-66 (1979). (c) Rizzacasa M. A. y Sargent M. V., *J. Chem. Soc. Perkin Tans. 1*, 845-854 (1991).
32. Castelan-Duarte L., Tesis de Maestría "Preparación y resolución de las  $\beta$ -fenil- y  $\beta$ -(p-clorofenil)- $\gamma$ -lactonas: síntesis formal enantiomérica del  $\beta$ -fenilgaba y del baclofen". Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería. Mineral de la Reforma, Hidalgo (2006).
33. Vidal P., Pedregal C., Díaz N., Broughton H., Aceña J. L., Jiménez A. y Espinosa J. F., *Organic Lett.*, **9**, 4123-4126 (2007).
34. Leiro V., Seco J. M., Quiñoá E. y Riguera R., *Organic Lett.*, **10**, 2733-2736 (2008).
35. Kowalczyk R. y Skarzewski J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 1370-1379 (2006).
36. Fujiwara T., Omata K., Kabuto K., Kabuto C., Takahashi T., Segawa M. y Takeuchi Y., *Chem. Commun.*, 2694-2695 (2001).
37. Seco J. M., Quiñoá E. y Riguera R., *J. Org. Chem.*, **64**, 4669-4675 (1999).
38. Seco J. M., Latypov S. K., Quiñoá E. y Riguera R., *J. Org. Chem.*, **62**, 7569-7574 (1997).
39. (a) Martínez-García V., Tesis de Licenciatura "Reactividad de butirolactonas sustituidas en las reacciones de descianación, desetoxicarbonilación y transesterificación". Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Básicas e Ingenierías. Mineral de la Reforma, Hidalgo (2008). (b) Sato M., Kosasayama A. y Uchimaru F., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2885-2892 (1981).

- 
40. (a) Hoye T. R., Abdel-Sattar S. H., Koltun D. O. y Tennakoon M. A., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2289-2293 (2000). (b) Hoye T. R. y Koltun D. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4638-4643 (1998).
41. (a) Radzicka A., Pedersen L. y Wolfenden R., *Biochemistry*, **27**, 4538-4541 (1988). (b) Saito S., Toriumi Y., Tomioka N. y Itai A., *J. Org. Chem.*, **60**, 4715-4720 (1995).
42. Still W.C., Kahn M. y Mitra A., *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).
43. Shieh W. C., Dell S., Bach A., Repic O., Blacklock T. J., *J. Org. Chem.*, **68**, 1954 (2003).

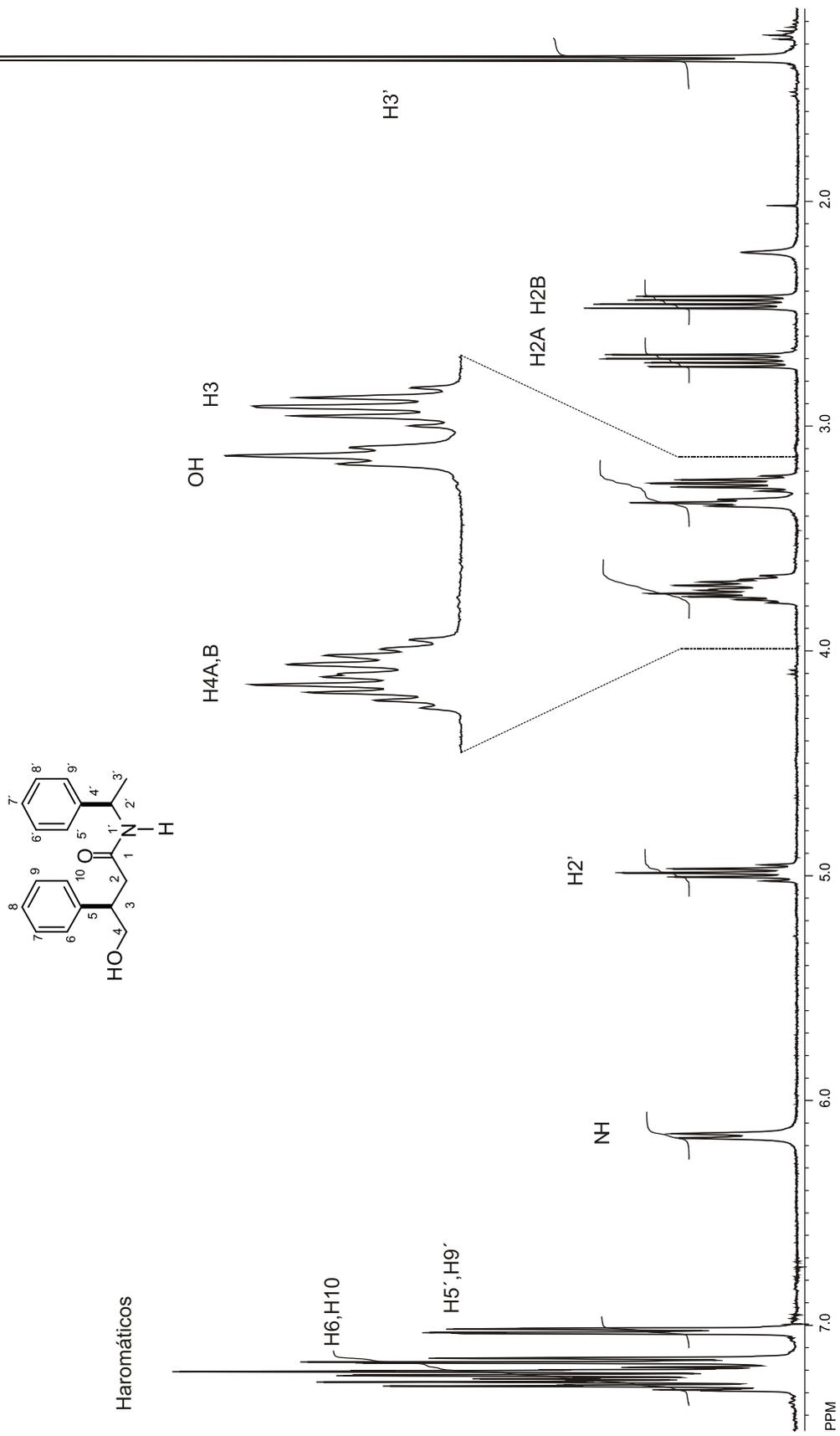
## 9 APÉNDICE

### Contenido:

1. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de (2'R,3S)-**46** y (2'R,3R)- **46**.
2. Espectros de IR y EIMS de (2'S,3R)-**46**, (2'S,3S)-**46** y (2'S,3R)-**65**.
3. Datos cristalográficos para el compuesto (2'S,3S)-**46**.



**Figura 20.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de la hidroxilamida (2'*R*,3*S*)-46 a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la hidroxilamida (2'R,3R)-46 a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$ .

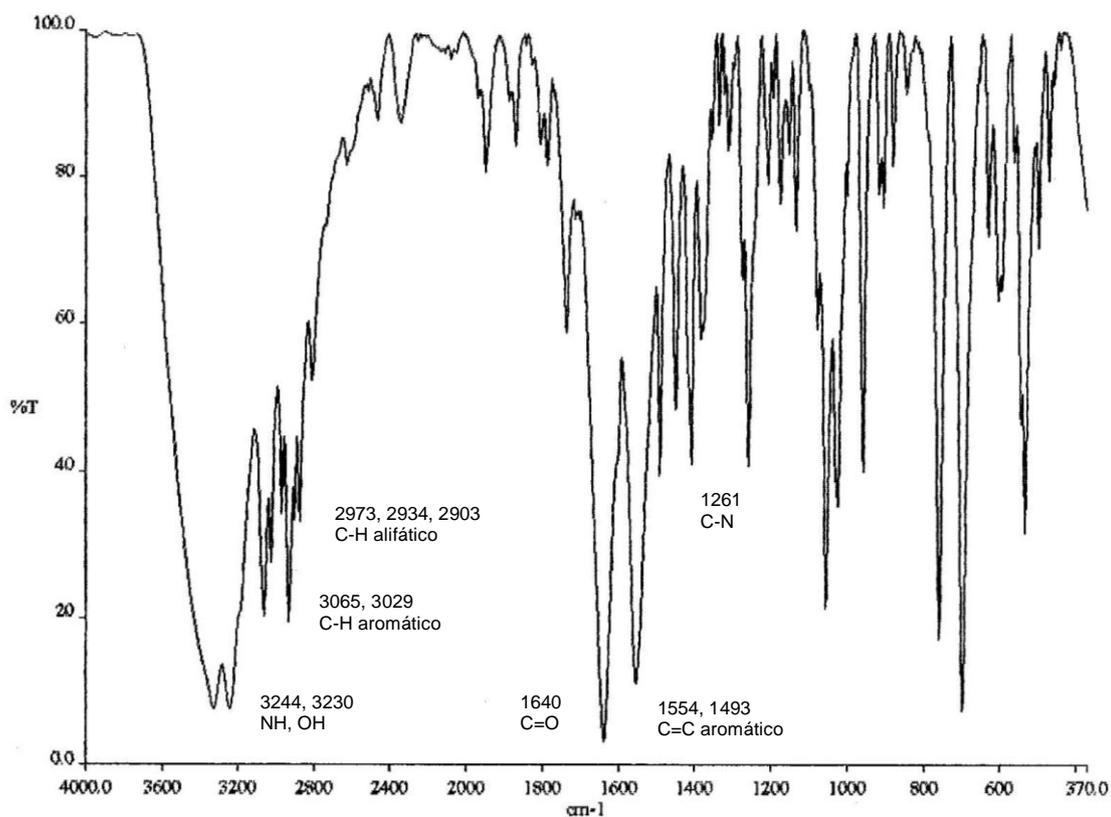


Figura 22. Espectro de IR de (2'S,3R)-46

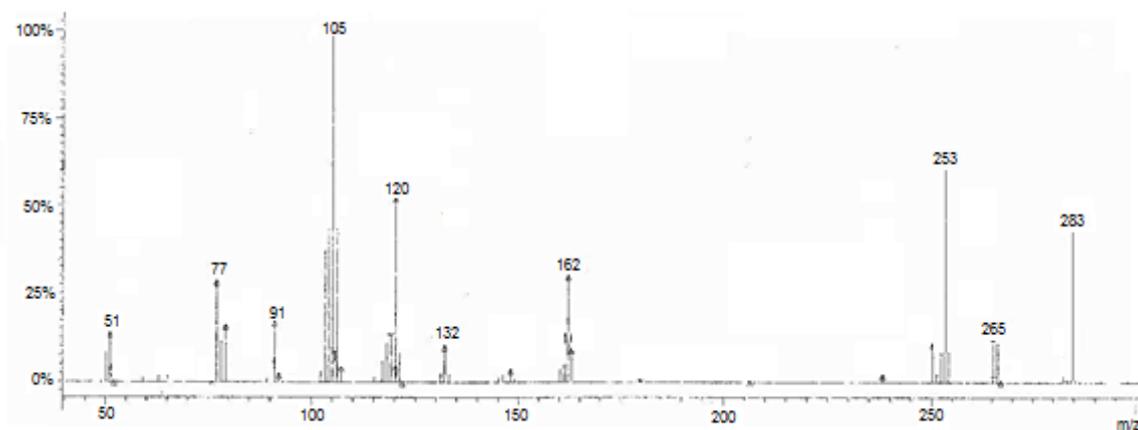
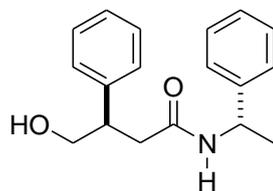


Figura 23. Espectro de masa de (2'S,3R)-46.

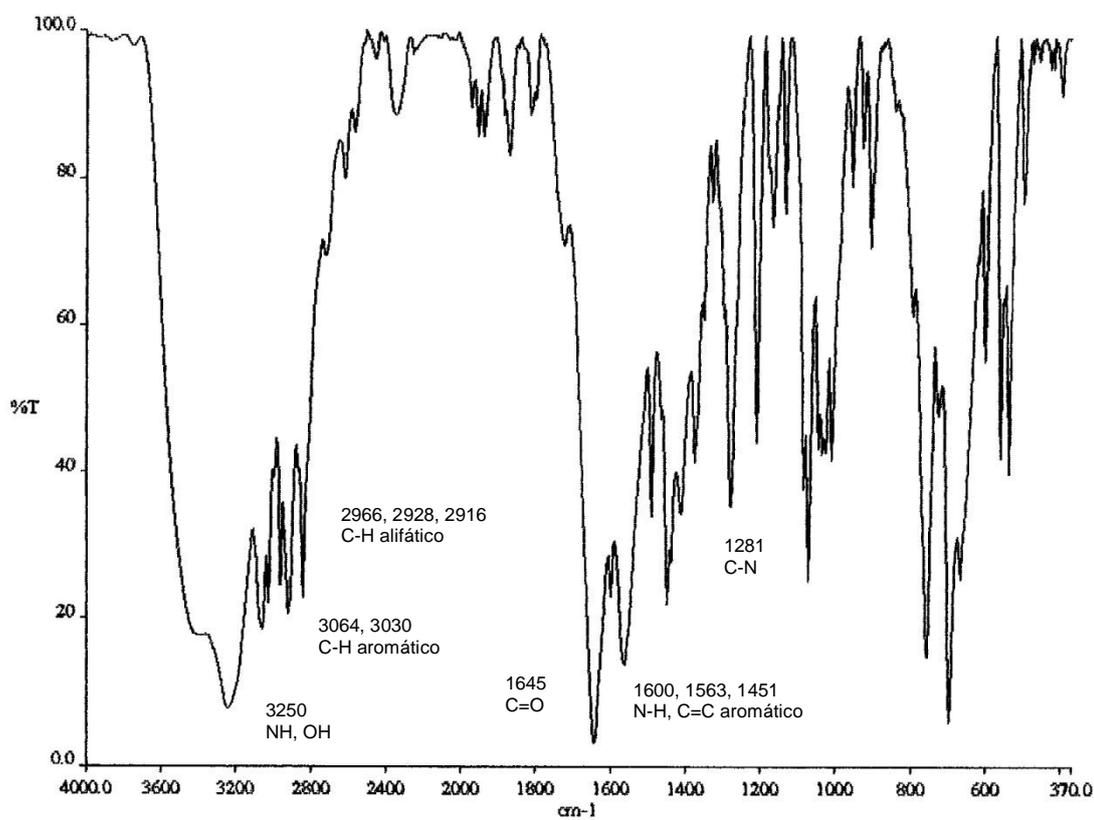


Figura 24. Espectro de IR de (2'S,3S)-46

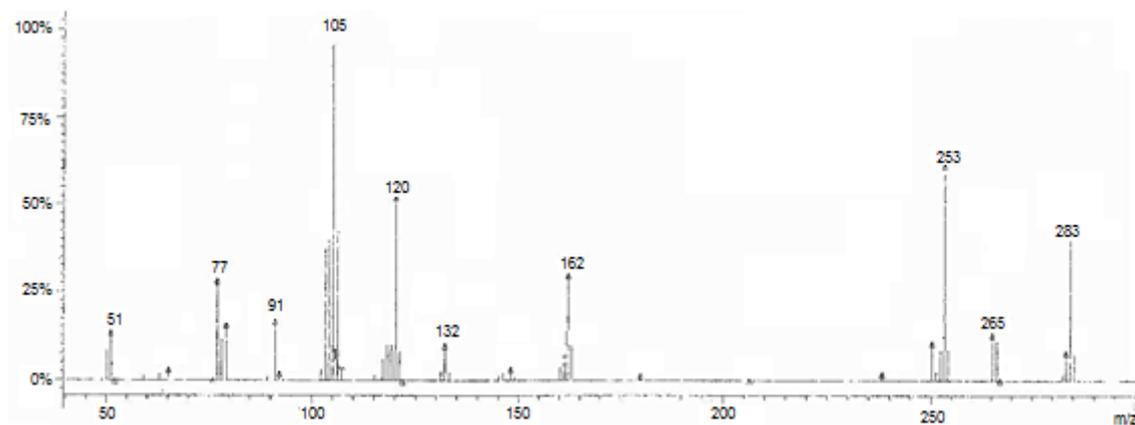
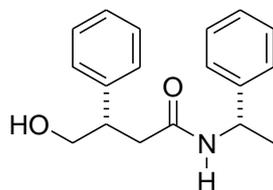


Figura 25. Espectro de masa de (2'S,3S)-46

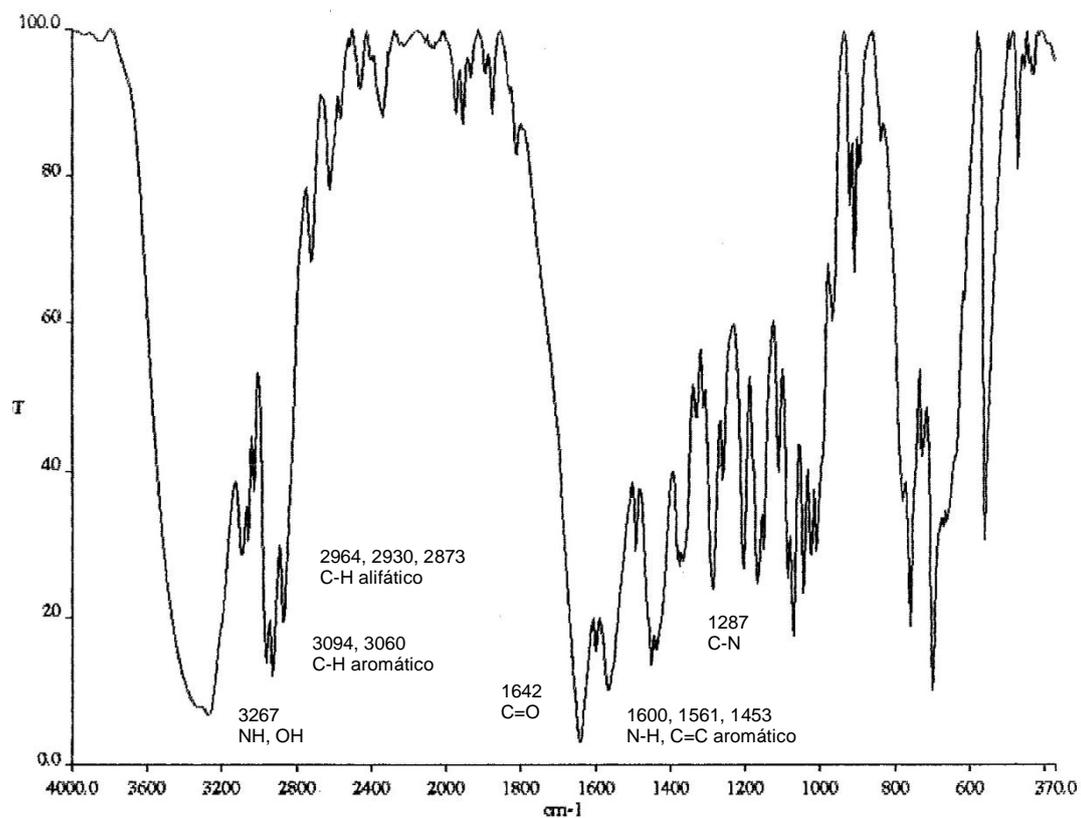


Figura 26. Espectro de IR de (2'S,3R)-65

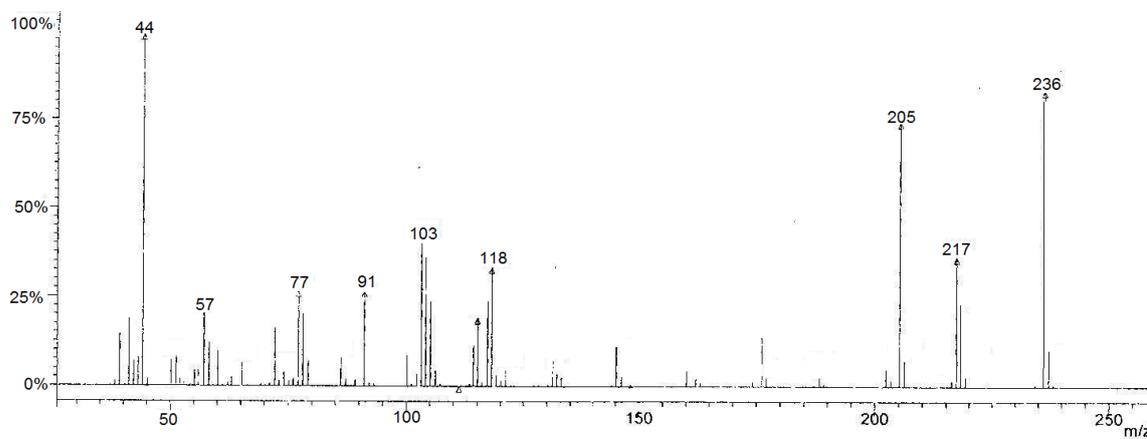
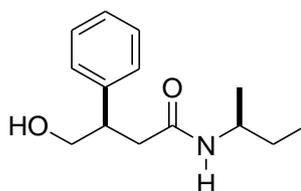


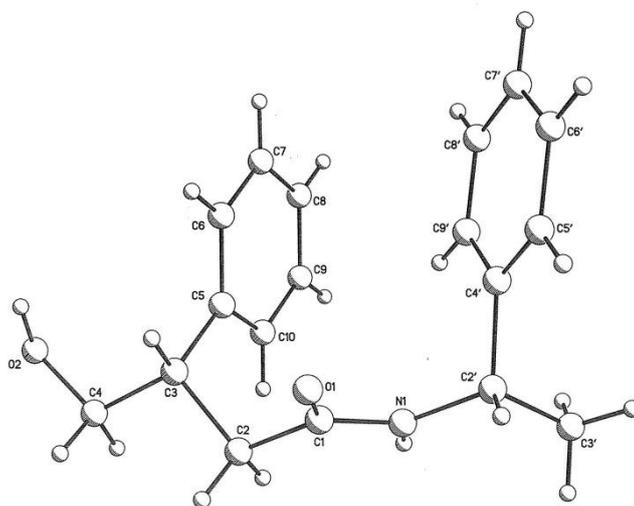
Figura 27. Espectro de masa de de (2'S,3R)-65

**Tabla 1.** Datos cristalográficos para el compuesto (2'S,3S)-46.

<b>Parámetros del cristal</b>	<b>(2'S,3S)-46</b>
Fórmula	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>
Tamaño	0.58x0.54x0.40
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
a (Å)	10.4119(5)
b	23.5788(10)
c	6.6991(3)
$\alpha(^{\circ})$	90
$\beta$	90
$\gamma$	90
V(Å <sup>3</sup> )	1644.63(13)
$\rho_{\text{calcd}}$ (gcm <sup>-3</sup> )	1.14
Z	4
<b>Colección de datos</b>	
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.074
T (K)	293
Intervalo de 2 $\theta(^{\circ})$	2.14-26.99
Reflexiones colectadas	3218
Reflexiones únicas	3218
$R_{\text{int}}$ (%)	0.04
Reflexiones observadas	2611
Parámetros	208
$R$ (%), $R_w$ (%)	4.3, 7.9
$\rho_{\text{max}}$ (eÅ <sup>-3</sup> )	0.10

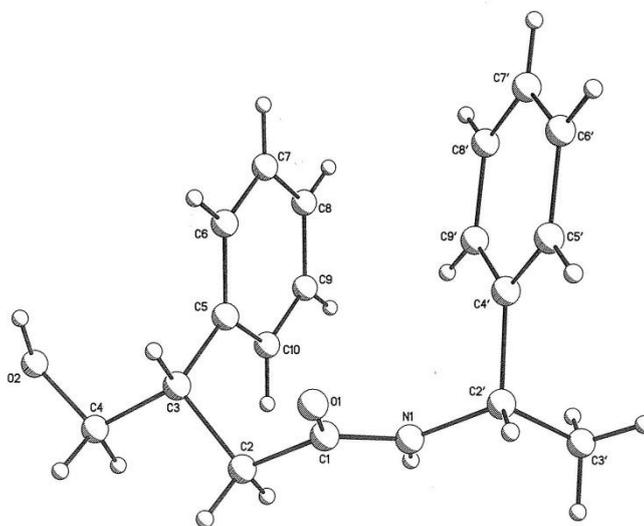
**Tabla 2.** Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para (2'S,3S)-N-[(2'-fenil)-etil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [(2'S,3S)-46].

Átomo	X	Y	Z	U(eq)
C(1)	1330(1)	2071(1)	1171(2)	43(1)
C(2')	263(1)	1140(1)	1088(2)	49(1)
C(2)	1802(1)	2552(1)	2447(2)	47(1)
C(3')	-674(2)	829(1)	2437(3)	75(1)
C(3)	3282(1)	2579(1)	2554(2)	42(1)
C(4')	1347(1)	750(1)	454(2)	50(1)
C(4)	3654(1)	3133(1)	3572(2)	51(1)
C(5')	2337(2)	624(1)	1734(3)	68(1)
C(5)	3871(1)	2069(1)	3586(2)	45(1)
C(6')	3267(2)	233(1)	1226(4)	96(1)
C(6)	4811(1)	1751(1)	2651(3)	61(1)
C(7')	3224(2)	-28(1)	-578(5)	107(1)
C(7)	5359(2)	1287(1)	3607(4)	86(1)
C(8')	2258(2)	97(1)	-1898(4)	97(1)
C(8)	4950(2)	1135(1)	5485(4)	94(1)
C(9')	1320(2)	490(1)	-1385(3)	70(1)
C(9)	4018(2)	1443(1)	6413(3)	83(1)
C(10)	3490(2)	1909(1)	5489(2)	61(1)
N(1)	723(1)	1649(1)	2109(2)	46(1)
O(1)	1505(1)	2071(1)	-652(2)	57(1)
O(2)	4997(1)	3212(1)	3829(2)	55(1)



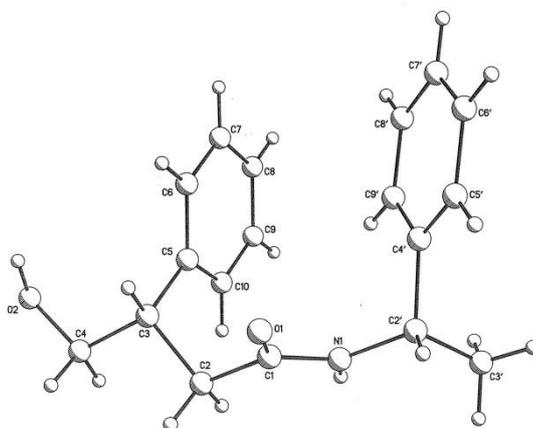
**Tabla 3.** Distancias interatómicas en Å (sin incluir los átomos de H) para (2'S,3S)-N-[(2'-fenil)-etil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [(2'S,3S)-46].

C(1)-O(1)	1.2342(16)
C(1)-N(1)	1.3368(17)
C(1)-C(2)	1.5022(18)
C(2)-C(3)	1.5436(18)
C(2')-N(1)	1.4618(17)
C(2')-C(3')	1.518(2)
C(3)-C(4)	1.5225(19)
C(3)-C(5)	1.5180(19)
C(4)-O(2)	1.4217(15)
C(4')-C(2')	1.5171(19)
C(4')-C(5')	1.373(2)
C(4')-C(9')	1.376(2)
C(5)-C(6)	1.3826(19)
C(5')-C(6')	1.379(2)
C(6)-C(7)	1.390(2)
C(6')-C(7')	1.358(3)
C(7)-C(8)	1.376(3)
C(8)-C(9)	1.362(3)
C(8')-C(7')	1.372(4)
C(9')-C(8')	1.390(3)
C(10)-C(9)	1.374(2)
C(10)-C(5)	1.388(2)



**Tabla 4.** Ángulos de enlace ( $^{\circ}$ ) (sin incluir los átomos de H) para (2'S,3S)-N-[(2'-fenil)-etil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [(2'S,3S)-46].

O(1)-C(1)-N(1)	122.25(12)
O(1)-C(1)-C(2)	121.06(12)
N(1)-C(1)-C(2)	116.69(12)
C(1)-C(2)-C(3)	112.62(11)
C(4')-C(2')-C(3')	110.63(12)
N(1)-C(2')-C(3')	109.17(12)
N(1)-C(2')-C(4')	112.62(11)
C(4)-C(3)-C(2)	108.09(10)
C(5)-C(3)-C(2)	113.01(10)
C(5)-C(3)-C(4)	111.97(11)
O(2)-C(4)-C(3)	114.65(11)
C(5')-C(4')-C(2')	120.98(14)
C(5')-C(4')-C(9')	118.58(15)
C(9')-C(4')-C(2')	120.34(15)
C(6)-C(5)-C(3)	120.63(13)
C(6)-C(5)-C(10)	118.12(14)
C(10)-C(5)-C(3)	121.25(13)
C(4')-C(5')-C(6')	121.16(19)
C(5)-C(6)-C(7)	120.53(17)
C(7')-C(6')-C(5')	120.0(2)
C(8)-C(7)-C(6)	119.97(18)
C(6')-C(7')-C(8')	120.0(2)
C(9)-C(8)-C(7)	119.93(18)
C(7')-C(8')-C(9')	120.0(2)
C(8)-C(9)-C(10)	120.3(2)
C(4')-C(9')-C(8')	120.24(19)
C(9)-C(10)-C(5)	121.11(17)
C(1)-N(1)-C(2')	123.13(13)



**Tabla 5.** Ángulos de torsión para (2'S,3S)-N-[(2'-fenil)-etil]-4-hidroxi-3-fenilbutanamida [(2'S,3S)-46].

N1	-C1	-C2	-H2A	-9.25	0.18
N1	-C1	-C2	-H2B	-126.79	0.13
N1	-C1	-C2	-C3	111.97	0.14
O1	-C1	-N1	-H1	-177.14	1.22
O1	-C1	-N1	-C2'	2.75	0.21
O1	-C1	-C2	-H2A	170.98	0.12
O1	-C1	-C2	-H2B	53.44	0.18
O1	-C1	-C2	-C3	-67.80	0.16
C2	-C1	-N1	-H1	3.10	1.22
C2	-C1	-N1	-C2'	-177.02	0.12
H3	-C3	-C2	-H2A	175.66	0.85
H3	-C3	-C2	-H2B	-66.80	0.85
H3	-C3	-C2	-C1	54.43	0.85
H3	-C3	-C4	-H4A	54.10	0.87
H3	-C3	-C4	-H4B	170.79	0.86
H3	-C3	-C5	-C6	8.61	0.88
H3	-C3	-C5	-C10	-171.83	0.86
H3	-C3	-C4	-O2	-67.56	0.86
C2	-C3	-C4	-H4A	-59.92	0.15
C2	-C3	-C4	-H4B	56.77	0.15
C2	-C3	-C4	-O2	178.42	0.11
C2	-C3	-C5	-C6	125.88	0.14
C2	-C3	-C5	-C10	-54.56	0.17
C4	-C3	-C5	-C6	-111.78	0.15
C4	-C3	-C5	-C10	67.78	0.17
C4	-C3	-C2	-H2A	-68.33	0.15
C4	-C3	-C2	-H2B	49.21	0.15
C4	-C3	-C2	-C1	170.44	0.11
C5	-C3	-C2	-H2A	56.15	0.16
C5	-C3	-C2	-H2B	173.70	0.12
C5	-C3	-C4	-H4A	174.96	0.11
C5	-C3	-C4	-H4B	-68.35	0.15
C5	-C3	-C2	-C1	-65.07	0.15
C5	-C3	-C4	-O2	53.30	0.15
H3'1	-C3'	-C2'	-H2'	-178.18	1.01
H3'1	-C3'	-C2'	-C4'	63.63	0.19
H3'1	-C3'	-C2'	-N1	-60.84	0.18
H3'2	-C3'	-C2'	-H2'	61.82	1.02
H3'2	-C3'	-C2'	-C4'	-56.37	0.19
H3'2	-C3'	-C2'	-N1	179.16	0.14

---

H3'3	-C3'	-C2'	-H2'	-58.18	1.02
H3'3	-C3'	-C2'	-C4'	-176.37	0.14
H3'3	-C3'	-C2'	-N1	59.17	0.18
C2'	-C4'	-C5'	-H5'	-5.53	0.26
C2'	-C4'	-C9'	-H9'	5.33	0.25
C2'	-C4'	-C5'	-C6'	174.48	0.17
C2'	-C4'	-C9'	-C8'	-174.66	0.17
C5'	-C4'	-C2'	-H2'	160.64	0.97
C5'	-C4'	-C9'	-H9'	-178.22	0.17
C5'	-C4'	-C2'	-C3'	-77.37	0.18
C5'	-C4'	-C9'	-C8'	1.79	0.25
C9'	-C4'	-C2'	-H2'	-23.00	0.98
C9'	-C4'	-C5'	-H5'	178.05	0.17
C9'	-C4'	-C2'	-C3'	98.99	0.17
C9'	-C4'	-C5'	-C6'	-1.94	0.26
C5'	-C4'	-C2'	-N1	45.10	0.19
C9'	-C4'	-C2'	-N1	-138.53	0.14
C3	-C5	-C6	-H6	-0.73	0.23
C10	-C5	-C6	-H6	179.69	0.15
C3	-C5	-C6	-C7	179.25	0.15
C10	-C5	-C6	-C7	-0.32	0.23
H5'	-C5'	-C6'	-H6'	1.01	0.34
H5'	-C5'	-C6'	-C7'	-178.99	0.21
C4'	-C5'	-C6'	-H6'	-179.00	0.19
C4'	-C5'	-C6'	-C7'	1.01	0.32
H6	-C6	-C7	-H7	1.13	0.30
H6	-C6	-C7	-C8	-178.86	0.19
C5	-C6	-C7	-H7	-178.85	0.18
C5	-C6	-C7	-C8	1.15	0.28
C5'	-C6'	-C7'	-H7'	-179.88	0.24
C5'	-C6'	-C7'	-C8'	0.12	0.37
H6'	-C6'	-C7'	-H7'	0.12	0.42
H6'	-C6'	-C7'	-C8'	-179.88	0.24
H7	-C7	-C8	-H8	-0.71	0.37
H7	-C7	-C8	-C9	179.27	0.21
C6	-C7	-C8	-H8	179.29	0.21
C6	-C7	-C8	-C9	-0.73	0.33
H8'	-C8'	-C7'	-H7'	-0.25	0.43
H8'	-C8'	-C7'	-C6'	179.75	0.24
C9'	-C8'	-C7'	-H7'	179.74	0.24
C9'	-C8'	-C7'	-C6'	-0.25	0.37
H9	-C9	-C8	-H8	-0.53	0.37
H9	-C9	-C8	-C7	179.49	0.21
C10	-C9	-C8	-H8	179.47	0.21
C10	-C9	-C8	-C7	-0.51	0.33
H9'	-C9'	-C8'	-H8'	-0.72	0.35
C4'	-C9'	-C8'	-H8'	179.28	0.20

---

H9'	-C9'	-C8'	-C7'	179.29	0.21
C4'	-C9'	-C8'	-C7'	-0.72	0.32
H10	-C10	-C9	-H9	1.37	0.31
H10	-C10	-C9	-C8	-178.63	0.19
H10	-C10	-C5	-C3	-0.51	0.23
H10	-C10	-C5	-C6	179.06	0.15
C5	-C10	-C9	-H9	-178.63	0.18
C9	-C10	-C5	-C3	179.50	0.15
C9	-C10	-C5	-C6	-0.93	0.23
C5	-C10	-C9	-C8	1.37	0.29
H1	-N1	-C2'	-H2'	136.10	1.55
H1	-N1	-C2'	-C3'	14.88	1.22
H1	-N1	-C2'	-C4'	-108.41	1.21
C1	-N1	-C2'	-H2'	-43.79	0.98
C1	-N1	-C2'	-C3'	-165.01	0.13
C1	-N1	-C2'	-C4'	71.70	0.17
H2	-O2	-C4	-H4A	-75.93	1.27
H2	-O2	-C4	-H4B	167.37	1.26
H2	-O2	-C4	-C3	45.72	1.27

---

