



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Síntesis de 3,4-dihidroisocumarinas 3-substituidas ópticamente activas usando como intermediarios claves o-quinodimetanos quirales. Una estrategia útil para la preparación del Hidrangenol”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Misael Adair Romero Reyes

Director:

M. en C. Roberto Laureles Solano

Asesor:

Dr. Moisés Romero Ortega



Toluca, Estado de México, 12 de Julio de 2016

La presente investigación se realizó en el departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la U.A.E.M. y en el departamento de Química Medicinal y Productos Naturales de la University of Iowa., siendo dirigida por el M. en C. Roberto Laureles Solano y asesorado por el Dr. Moises Romero Ortega y el Dr. Horacio Olivo.

Dedicatorias

Dedico este trabajo a mis papás, Carmen Reyes Pérez y Moisés Romero Ortega, por todo el amor, confianza, enseñanzas y apoyo que me han brindado y que me ha permitido poder ver culminada una de mis grandes metas. Estoy casi seguro que no lo hubiera logrado sin ustedes, gracias por ser mis guías y mi protección. Los amo.

A mi hermano, Moises Abiram Romero Reyes porque fue un honor haber cursado la carrera a la par tuyo. Siempre has estado a mi lado y pendiente en cada etapa de mi vida. Sin olvidar a Michelle, que cada día te vuelves mas y mas parte de la familia.

A Laura, Salvador, Isabella y Mariana que sin su ayuda no estaría en el lugar que estoy. Siempre han sido como una segunda familia para mi.

A Isabel, por haber sido parte de una gran etapa de mi vida. Siempre contarás conmigo.

A Pedro y Laura, por sus sabios consejos químicos y las reuniones durante mi estancia en la University of Iowa.

A mis amigos Jesús, Diana, Cynthia, Nacho, Abel, Vale, Fer, Ana, Itzel, Rox, Rosa; por compartir conmigo todos esos momentos de alegría, tristeza, a lo largo de la carrera. Los recuerdos permanecen para siempre y ustedes con ellos.

A mis amigos que hice en Estados Unidos y en el viaje a Inglaterra, que por ser tantos, sería difícil nombrarlos a todos. Por haber compartido tantas aventuras y muy variados momentos de sana diversión.

Todos que de alguna manera esperaban la culminación de este trabajo.

¡MUCHAS GRACIAS!

Síntesis de 3,4-dihidroisumarinas 3-substituidas ópticamente activas usando como intermediarios claves o-quinodimetanos quirales. Una estrategia útil para la preparación del Hidrangenol

Agradecimientos

Deseo expresar un sincero y profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, de una u otra forma, colaboraron en la realización de este trabajo.

A todos los compañeros, maestros y trabajadores de la Facultad de Química y a todas aquellas personas que de una u otra forma me ayudaron a concluir mis estudios.

Al M. en C. Roberto Laureles Lozano, por haber dirigido el presente trabajo de investigación.

Al Dr. Moisés Romero Ortega, por sus valiosas y acertadas asesorías, por su confianza, apoyo, tiempo y paciencia durante la elaboración de este trabajo y mas por ser mi padre, un ejemplo a seguir.

Al Dr. Horacio Olivo, por haberme permitido la experiencia de hacer investigación en un país extranjero. Por el gran interés prestado y por los comentarios vertidos en la realización de este trabajo.

A todo el grupo de revisores, Dr. David Corona, Dr. Erick Cuevas, Dra. Rosa María Gómez; Por tomarse un tiempo para corregir este trabajo aportando siempre acertados comentarios.

Un agradecimiento especial a la M. en C. María de las Nieves Zavala Segovia y a la M. en C. Lizbeth Triana Cruz , por el apoyo brindado en la obtención de los espectros de RMN y Masas.

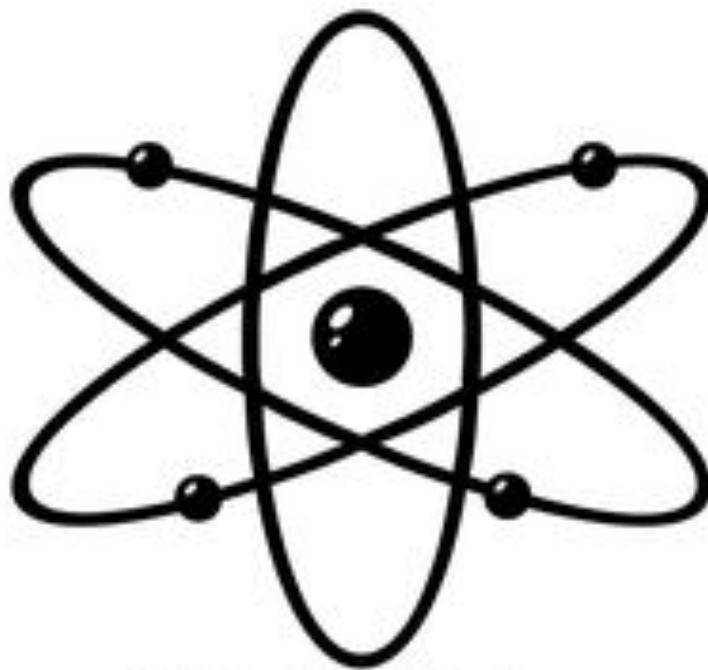
Contenido

CONTENIDO	Página
Contenido	1
Abreviaturas	2
Resumen	4
Antecedentes	7
1. Reacciones de Orto metalación	8
2. Reacciones de Metalación bencílica	12
2.1 Uso de Amidas	13
2.2 Uso de Azufre	14
2.3 Uso de derivados Bencílicos	15
2.4 Uso de Ácidos Carboxílicos	17
2.5 Use de Súper Bases y Catalizadores	18
2.6 Otras consideraciones	19
3 Quiralidad	20
4 Preparación de 3,4-dihidroisocumarinas	23
5 Preparación del Hidrangenol	26
Discusión	28
Parte Experimental	56
Conclusiones	88
Anexos	91
Bibliografía	136

Abreviaturas Y Acrónimos

AcOEt	Acetato de Etilo
¹³ C	Carbono 13
°C	Grados Centígrados
ccf.	Cromatografía en capa fina
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CIPE	Efecto de Proximidad de Complejo Inducido
d	Señal doble
DCC	N,N'-Diciclohexilcarbodiámina
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de doble
4-DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMG	Grupo Director
E ⁺	Electrófilo
ED	Exceso Diastereoisomérico
EM	Espectrometría de masas
Et	Etilo
EtOH	Etanol
g	Gramos
¹ H	Hidrógeno
h	Horas
H ⁺	Protón
Hz	Hertz
Hex	Hexano
J	Constante de Acoplamiento
LDA	Diisopropilamida de Litio
M	Molar
m	Señal múltiple
m-	Meta
mg	Miligramos
min.	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
m/z	Relación masa-carga
NaOH	Hidróxido de Sodio
OMe	Grupo Metoxi
o-	Orto

Ph	Fenilo
PhCHO	Benzaldehído
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -	Para
RD	Relación Diastereoisomérica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno
r. t.	Temperatura Ambiente
s	Señal simple
sec-BuLi	sec-butilo de litio
t	Señal triple
T	Temperatura
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMP(H)	2,2,6,6-tertmetilpiperidina
TMS	Tetrametilsilano
TMSCI	Cloruro de tetrametilsilano
Δ	Calentamiento
δ	Desplazamiento químico (ppm)

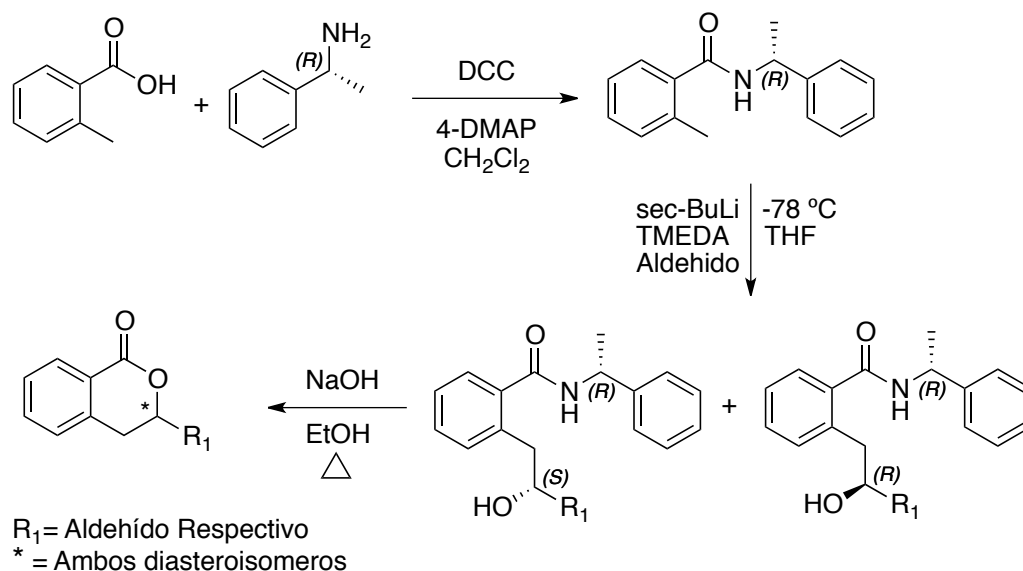


RESUMEN

"Convierte los muros que aparecen en tu vida en peldaños hacia tus objetivos."

RESUMEN

En el presente trabajo, se describe una estrategia basada en reacciones de metalación de tipo bencílica usando como intermediarios clave a los o-quinodimetanos quirales. Esta estrategia se ejemplifica con un total de 10 diferentes aldehídos, con la finalidad de explicar el efecto de tipo electrónico que pudiera estar involucrado en el proceso de condensación. Este tipo de condensación de benzamidas quirales con los respectivos aldehídos, a través de o-quinodimetanos quirales, conduce a la formación de los respectivos amido-alcoholes quirales en excelente rendimiento químico. Estos amido-alcoholes quirales sufren una reacción de ciclación intramolecular formando las correspondientes 3,4-dihidrosocumarinas en buen rendimiento químico, que resultaron con suficiente estabilidad para ser purificados por cromatografía en sílica gel y caracterizarlos por técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas.

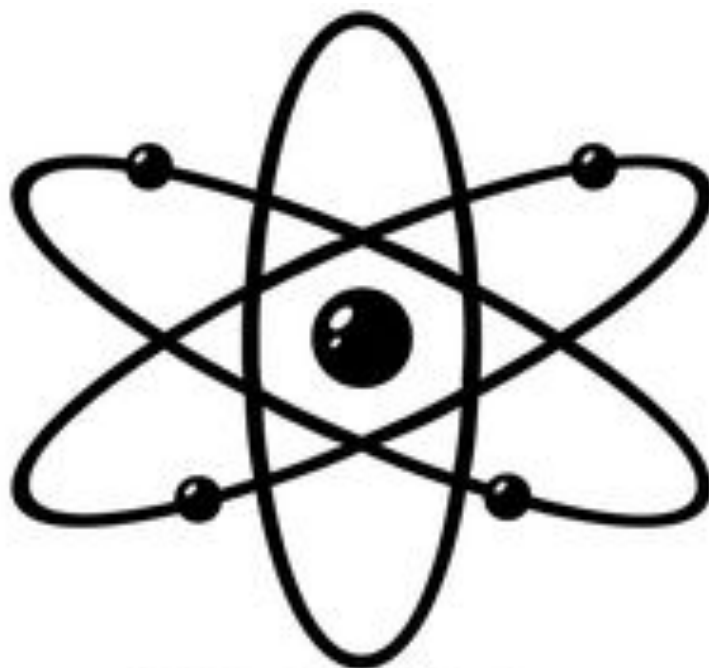


Esquema 1: Metodología del trabajo de Investigación

En base a los resultados obtenidos, fue posible observar el efecto que tuvo el grupo sustituyente de los diferentes aldehídos. Para demostrar el alcance de este proceso, se utilizaron tanto aldehídos de tipo aromáticos como alifáticos en la reacción general.

Esta metodología para la generación de 3,4-dihidroisocumarinas 3-sustituidas en forma estereoselectiva, se aplicó para una síntesis simple y práctica de un fármaco de interés comercial como el hidrangenol, que tiene propiedades antialérgicas y que es usado ampliamente.

Este proceso de reacciones de condensación y ciclación quiral aquí descrito y demostrado en el esquema 1, es poco conocido en el campo de la síntesis orgánica; por lo que podría ser una valiosa estrategia para una síntesis química en forma estereoselectiva de amido-alcoholes quirales que por un proceso de tipo intramolecular formen 3,4-dihidroisocumarinas.



ANTECEDENTES

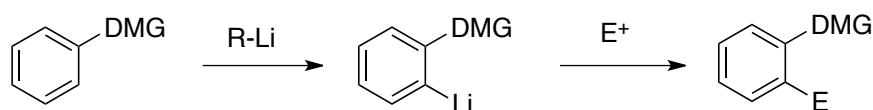
*"El éxito surge de la lucha
contra los obstáculos. Sin
obstáculos no hay verdadero
éxito."*

-Samuel Smiles

Antecedentes

1. REACCIONES DE ORTO METALACIÓN

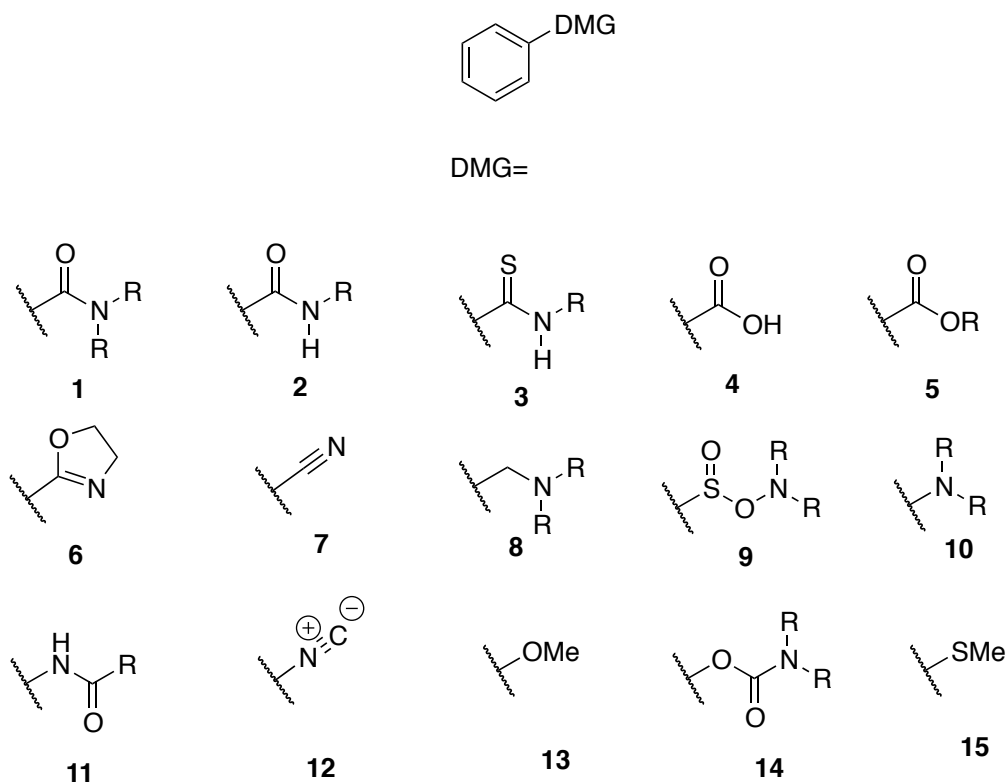
Las reacciones de orto-metalación, forman parte de una estrategia muy importante dentro de la síntesis orgánica.¹ Una reacción de metalación, se basa en un proceso químico-dirigido hacia la posición orto de un grupo con característica electroattractora en un anillo aromático, que se usa posteriormente en una reacción de adición a una especie electrofílica.² Para que una reacción como ésta pueda ocurrir, se requiere de un grupo que estabilice el carbanión generado que tenga la propiedad de atraer la densidad electrónica, tanto por efecto inductivo como de resonancia en un anillo aromático y así la extracción de un hidrógeno ácido por medio de una base pueda ser posible. A este grupo se le denomina DMG (Directed Metalated Group, por sus siglas en inglés) y es el que dirige la extracción del hidrógeno y su subsecuente adición hacia la especie electrofílica y que preferentemente se encuentra en la posición orto a este de un sustrato aromático.



Esquema 2: Reacción de orto metalación

Un proceso de orto-metalación simple puede ser observado en el esquema 2. La deslocalización oportuna de la densidad electrónica por parte del grupo electroattractor en un anillo aromático en la posición orto, hace posible el ataque a través de una base, la remoción del protón y la formación de un carbanión estabilizado. Este carbanión puede producir una reacción de extensión de cadena al formar enlaces C-C nuevos. Esta reacción de extensión de cadena es posible por la adición de una especie electrofílica.²

La identidad estructural de los grupos DMG puede variar, pero por lo general tienen la capacidad de estabilizar una entidad negativa como grupos electroattractores donde se pueden encontrar los siguientes casos descritos en el esquema 3:^{3a-3o}



Esquema 3: Identidad de los DMG mas importantes

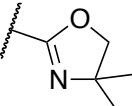
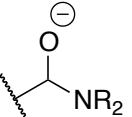
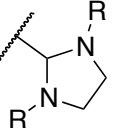
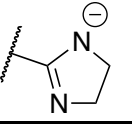
Como se puede notar, estos grupos tienden atraer densidad electrónica por procesos de inducción o fenómeno de resonancia y que hacen posible que la metalación se pueda llevar a cabo. Aunque se han usado una infinidad de bases para este proceso, predominan los derivadas de alquil litio, por lo que a este proceso se le llama reacción de metalación. Además de atraer densidad electrónica, un grupo DMG en algunas ocasiones también proporciona efectos estéricos, lo cual favorece en ocasiones una reacción de metalación estereocontrolada.¹

Los compuestos más utilizados para este tipo de reacciones se ejemplifican de las estructuras **1-6** (esquema 3). Las más comunes son los derivados de las benzamidas, principalmente las secundarias y terciarias ya que fueron las pioneras de este tipo de reacciones, descubiertas simultáneamente por dos grupos de investigación de Gilman con Bebb y Wittig con Fuhrman en 1939.¹

La utilidad de cada uno de estos grupos varia, debido a su diferente identidad. Aunque todos se han encontrado que funcionan para la reacción de metalación, unos tienen una utilidad sintética mas amplia que otros. Por esto, se ha hecho un análisis comparativo de la fuerza de dichos grupos DMG, que dependiendo la reacción por realizar, puedan funcionar mejor unos que otros. La evaluación es cualitativa y usa la mayoría de los DMG descritos anteriormente, se puede observar en la tabla del esquema 4.¹

También se puede observar que los grupos DMG no solo son a base de carbono, sino que también los hay a base de algunos heteroátomos (tercera y cuarta columna de la tabla del esquema 4).

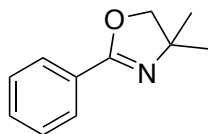
La base utilizada suele ser muy importante para lograr buenos resultados en la reacción ácido-base, por lo que usualmente se usan reactivos de organolíticos porque forman estructuras tipo puente con arreglos de enlace deficientes de electrones de los enlaces multicovalentes polares C-Li, que en disolución llevan a cabo un equilibrio rápido carbón-litio y litio-ligando que cambia tan rápido como las interconversiones conformacionales.²

Z(pKa) A base de C	Utilidad Sintética	Z(pKa) A base de heteroátomos	Utilidad Sintética
FUERTE		N-COR	++
CON-R	+++	N-CO ₂ R	+++
CSN-R	++	OCONR ₂	++
CONR ₂	+++	OPO(NR ₂)	+
CONR ₂	++	OCH ₂ OMe	+++
CON(R)CH(Z)TMS	+	tetrámero	+
	+++	OPh	+
CH=NR	++	SO ₃ R	+
(CH ₂) _n NR ₂ n= 1,2	+	SO ₂ N·R	+
CH(OH)CH ₂ NR ₂	+	SO ₂ NR	+
CN	+	SO ₃ ⁻	+
		SO ₂ -t-Bu	+
MODERADO		SO-t-Bu	+
CF ₃	+	NR ₂	+
	++	N=C	++
		OMe	+++
		OMe	+
DEBIL		OCH=CH ₂	+
C(OTMS)=CH ₂	+	OPO(OR) ₂	+
CH(OR) ₂	+	O(CH ₂) ₂ X, X=OMe, NR ₂	+
CH ₂ O ⁻	++	F	+
	+	PO(NR ₂) ₂	+
	+	PS(Ph)NR ₂	+
C≡C ⁻	+	O ⁻	+
Ph	+	S ⁻	+

Esquema 4: Tabla de Evaluación Cualitativa de los DMG en síntesis.

En este tipo de reacciones, por naturaleza, el grupo DMG es capaz de establecer un Efecto de Proximidad de Complejo Inducido (CIPE por sus siglas en inglés) y al mismo tiempo ser pobremente electrofílico para que sea inerte a un ataque de la base organolítica.

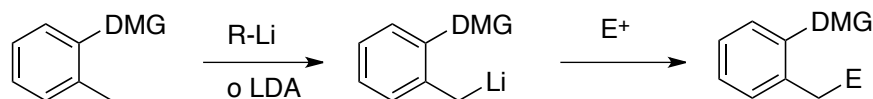
Cabe mencionar que derivados de 1,3-oxazolinas (Esquema 5) han adquirido una gran importancia en síntesis química para una gran variedad de productos. La utilidad de las 1,3-oxazolinas se ve reflejada en reacciones de sustitución aromática, como un buen director de la litiación en posición orto. Esto es debido a que es un buen grupo que enmascara a los grupos carboxílicos y tiene la ventaja de que puede ser convertida en una gran variedad de grupos funcionales.⁴



Esquema 5: Las oxazolinas, un buen director orto.

2. REACCIONES DE METALACIÓN BENCÍLICA

El fenómeno mencionado anteriormente no solamente funciona para sustituciones sobre el anillo aromático, sino que también existen sustituciones cuando hay un grupo alquilo con hidrógenos con características enolizables en la posición orto al grupo DMG. A este proceso de extracción de un protón bencílico se le conoce como metalación de tipo bencílico como se observa en el esquema 6.²

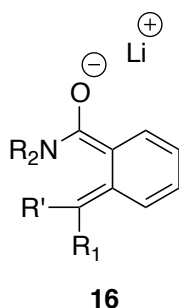


Esquema 6: Reacciones de Metalación Bencílica

La metalación bencílica, generalmente sigue los mismos parámetros que la orto-metalación, con algunas excepciones muy específicas. En lugar de una base cualquiera, es necesaria la intervención del reactivo organolítico o un derivado como LDA. En el estudio de este tipo de reacciones acido-base, se han encontrado algunas funciones específicas de los grupos DMG así como de las bases utilizadas que favorezcan una u otra reacción.

2.1 Uso de Amidas

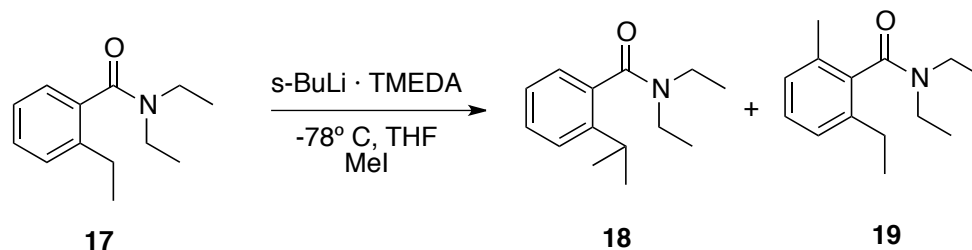
En una comparación entre la influencia de amidas secundarias y terciarias en reacciones de orto metalación y metalación bencílica, se encontró que una amida terciaria es un director orto más poderoso que una amida secundaria en una reacción intermolecular pero no en una intramolecular.⁵ También se encontró que una amida secundaria dirige preferentemente la litiación a la posición bencílica. Una vez que se produce el estado de transición para la conversión al o-quinodimetano, se cree que debe de haber poco impedimento estérico por la formación de un anión planar.⁵



Esquema 7: La formación del o-quinodimetano

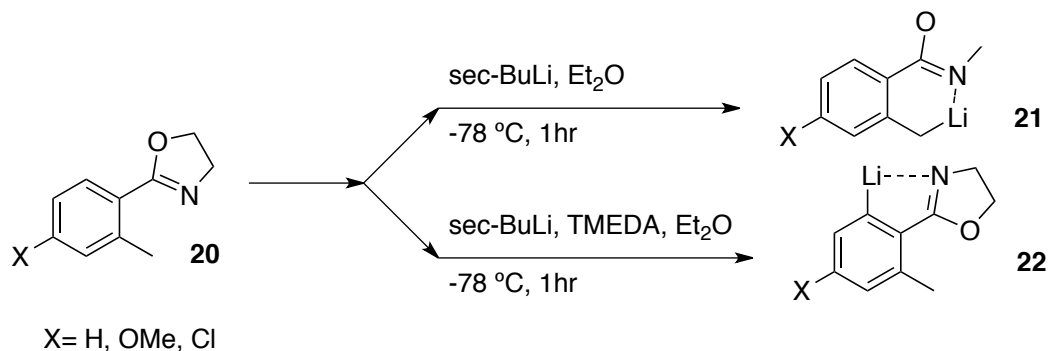
Debido a esta formación del anión planar o-quinodimetano (Esquema 7), se cree que esta reacción es satisfactoria, ya que al ser planar, hay poco impedimento estérico, lo que permite que la adición del electrófilo sea más eficaz. Algunos estudios realizados concluyen que algo se debe tomar en cuenta cuando se

realizan este tipo de reacciones, es que en ocasiones el tratamiento de las condiciones de reacción, podría dar ambas reacciones (la orto y la bencílica) formando los respectivos derivados **18** y **19** como lo muestra el esquema 8.⁶



Esquema 8: Condiciones que favorecen ambas posiciones

Sin embargo, existen alternativas donde se puede controlar preferentemente la reacción de metalación deseada, tal es el caso para un derivado de la 4,4-dimetil-2-(o-tolil)oxazolona, donde se encontró que la adición del TMEDA es crucial para formar selectivamente el carbanión:⁷



Esquema 9: Condiciones que favorecen sólo 1 posición

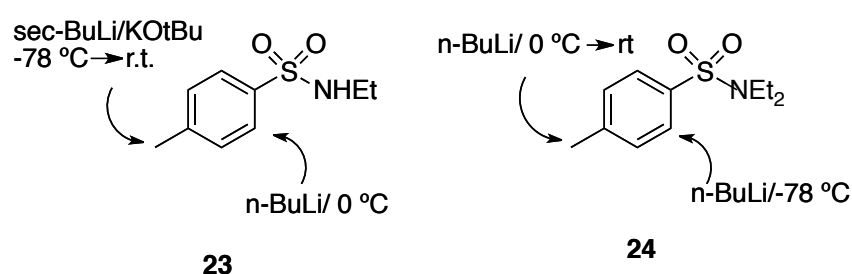
La formación de ambos compuestos **21** y **22** en el esquema 9 es controversial, puesto que aunque este proceso es controlable y se favorezca una posición, siempre van a existir remanentes del otro posible producto.

2.2 Uso de Azufre

Aunque se han hecho un numero mayor de estudios utilizando amidas, las tioamidas también pueden utilizarse como grupos DMG en una reacción de

metalación bencílica. Se encontró que un átomo de azufre estabiliza el anión mejor que un átomo de oxígeno,⁸ ya que el átomo de azufre les confiere mayor estabilidad térmica y comportamiento químico que las amidas.⁹

Por ejemplo en el uso de derivados de sulfonas, también puede controlar el tipo de sustitución electrofílica que se desea, ya sea a través de la litiación orto o bencílica. Se puede controlar de acuerdo a las condiciones variando la temperatura y característica de la base (Esquema 10).¹⁰



Esquema 10: Condiciones de metalación para sulfonas

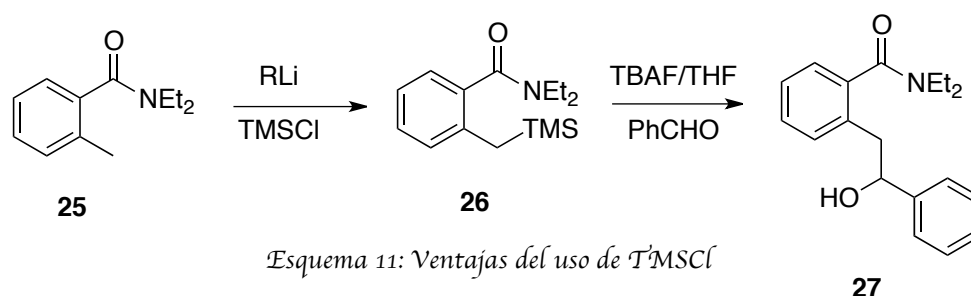
Con el uso de tioamidas, se pueden formar enlaces C-C en la posición bencílica de las tioamidas atropo-selectivamente. Esto se debe que estudios teóricos han encontrado que los DMG para este caso, cuando están formando el o-quinodimetano, no son estructuras necesariamente planares. El uso de tioamidas exhiben mas ortogonalidad que las amidas. Si la barrera de rotación es suficientemente alta, la posibilidad de formación de enantiomeros puede ser posible.¹¹

2.3 Uso de derivados Bencílicos

Una alternativa que se puede realizar para favorecer alguna metalación (ya sea orto o bencílica), sería protegiendo la posición que no se quiere que sea atacada por la base. La forma más fácil de proteger es usando un derivado de silicio. Este

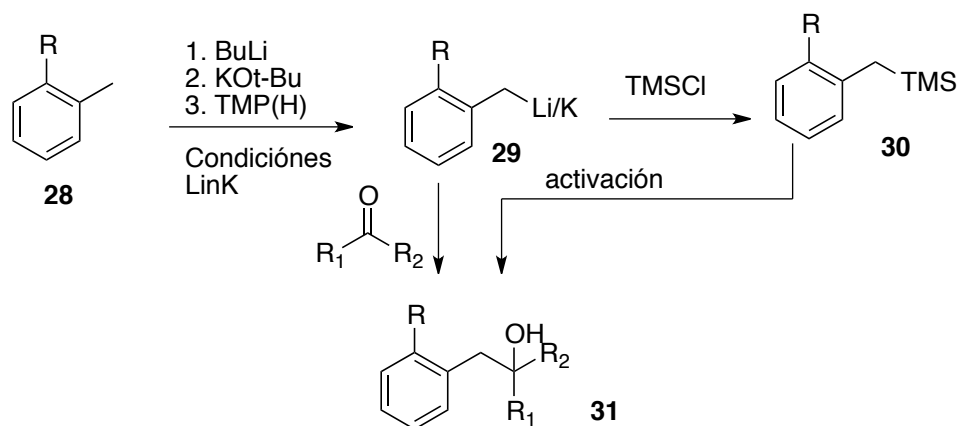
elemento le confiere al compuesto ser inerte a muchas reacciones de metalación y es fácilmente removible.¹²

En algunos casos, se usa el $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ como un electrófilo importante posteriormente de la metalación bencílica, debido a que este grupo funcional puede proteger esta posición y subsecuentemente se puede liberar con adición controlada del ion fluoruro en presencia de otra especie electrofílica de manera directa (Esquema 11).¹²



A este tipo de intermediarios se le denominan equivalentes del anión bencílico en estado basal estable. Esto se debe a que bajo condiciones suaves de reacción pueden actuar de manera similar a un anión bencílico. La preparación de dichos compuestos es fácil y las ventajas que ofrece son importantes.

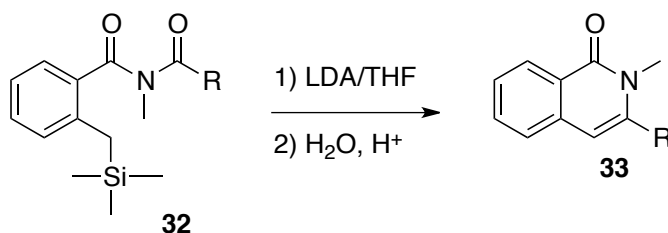
Existen una variedad de condiciones de reacción para formar derivados de TMS, una muy importante es el uso de la llamada metalación bajo condiciones LinK.¹³ Lo importante de este tipo de condiciones es la rapidez con la que se puede obtener el derivado de Silicio. Solo necesita 15 minutos de reacción con las condiciones tipo LinK y 5 minutos con el cloruro de tetrametilsilano.



Esquema 12: Uso de condiciones LinK

El uso de condiciones LinK, facilita la formación del derivado de TMS. Se puede tener la alternativa de hacer reaccionar el intermediario metalado directamente con la especie electrofílica (por ejemplo una cetona) sin hacer uso del derivado de TMS, sin embargo, en ocasiones es mejor usarlo directamente ya que se obtienen mejores rendimientos cuando se hace su uso.

Otra ventaja que se tiene por la utilización del sustituyente $-\text{SiMe}_3$ es que se realiza más fácil la abstracción de un protón por las mayores características ácidas que le confiere este elemento a los hidrógenos vecinos.¹⁴ Si el derivado se obtiene por una reacción de metalación, se puede realizar otra reacción de metalación consecutiva, dando como resultado una reacción de ciclación como se observa en el esquema 13.¹⁴

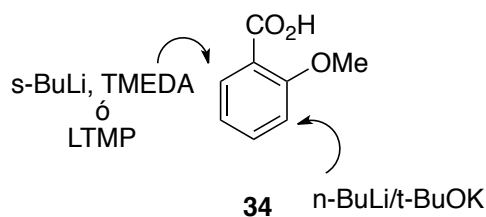


Esquema 13: Utilidad de derivados de TMS

2.4 Uso de Ácidos Carboxílicos

La utilización de derivados de ácidos carboxílicos en conjunto con otros sustituyentes en el anillo aromático, han resultado ser un buen grupo director en las reacciones de orto metalación. En estos casos tiene mucho que ver la base con la que se trata dicho derivado carboxílico.¹⁵ Cuando se encuentra un sustituyente como $-\text{OMe}$ en el anillo aromático, se puede manejar la regioselectividad de la orto-metalación. Se han realizado estudios con ácidos o-metoxibenzoicos y se ha encontrado que dependiendo la base es la

regioselectividad de la reacción ácido-base y posteriormente de la adición (Esquema 14).¹⁶

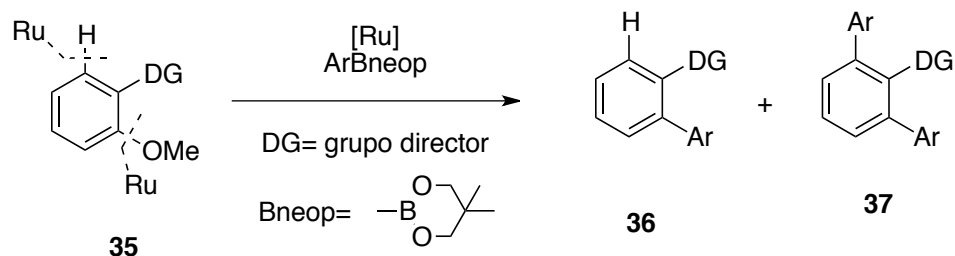


Esquema 14: Ácidos Carboxílicos y sus reacciones de metalación

Los derivados de ácidos carboxílicos, con sustituyentes electrodonadores, dan base a la formación de distintos compuestos con una variedad de aplicaciones, por lo que la selectividad de escoger en donde se le desea adicionar la identidad electrofílica es de gran importancia.

2.5 Uso de súper bases y catalizadores

En la actualidad, con el uso de las diferentes tecnologías en conjunto que se aplican en la síntesis orgánica, la metalación bencílica no solamente se limita al uso de un derivado de órgano-litio como base para la formación del carbanión. Se han reportado contracciones de moléculas biaril, heteroaril y poliaril haciendo uso de la activación del enlace $C_{Ar}-OMe$. Para esto, se utiliza un catalizador de rutenio, el cual facilita que dichas transformaciones se lleven a cabo.¹⁷ En este tipo de reacciones, el uso del rutenio es muy importante para estas transformaciones. En este caso, el grupo director (DG) es el factor determinante de donde se lleva a cabo la adición al anillo aromático, tiene que ver con el grado de impedimento estérico del grupo director, se ha encontrado que entre mayor impedimento, mas se da la reacción de sustitución del $-OMe$ y no la del hidrógeno en la posición orto:¹⁸



Esquema 15: Reacción utilizando Ru como catalizador

DG	Activación/Acoplamiento		Producto
	Vía C-H	Vía C-OMe	
C(O)Me	✓	✓	37
C(O)t-Bu	✗	✓	36
CONEt ₂	✗	✓	36

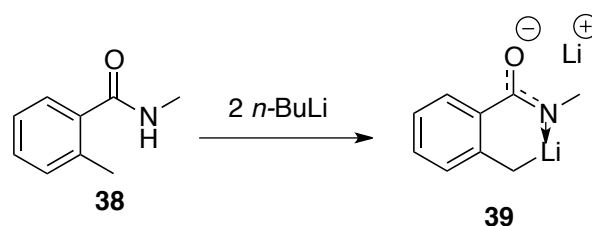
Esquema 16: Tabla de DG, el determinante del curso de la reacción

Otra base en las reacciones de metalación bencílica que ha generado interés se conoce como la súper base, la cual es la combinación de *t*-BuLi-*t*-BuOK. En un estudio que se realizó con un derivado de la feniletilamina, realizaron la reacción de metalación bencílica directa con la súper base; en este caso se cree que el potasio es la clave para la generación y estabilización de un carbanión lábil. La combinación de *t*-BuLi - *t*-BuOK baja la barrera del paso de desprotonación con la subsecuente estabilización de ion lábil.¹⁹

2.6 Otras Consideraciones

En un estudio realizado, se encontró que la litiación directa de la *N*-metilbenzamida también puede llevar a cabo la desprotonación, pero primero sucede una reacción ácido-base con el hidrogeno con mayor carácter ácido que es el que esta unido al átomo de nitrógeno.²⁰ En este caso se necesitan dos equivalentes del compuesto organolítico, para que posteriormente el segundo

equivalente de la base proceda a la formación del carbanión estabilizado en parte por el anillo aromático.²¹



Esquema 17: Metalación bencílica con amidas secundarias

Otra consideración que se debe tomar en cuenta, es que las reacciones de metalación no solamente están limitadas a la formación de enlaces C-C, sino que también se han reportado algunas reacciones donde se involucran enolatos de litio con oxígeno molecular. Esto produce una α -hidroxilación, por ejemplo de amidas. En este caso los carbaniones formados introducen a grupos hidroxilos (-OH) simplemente con la presencia de oxígeno molecular.²²

3. Quiralidad

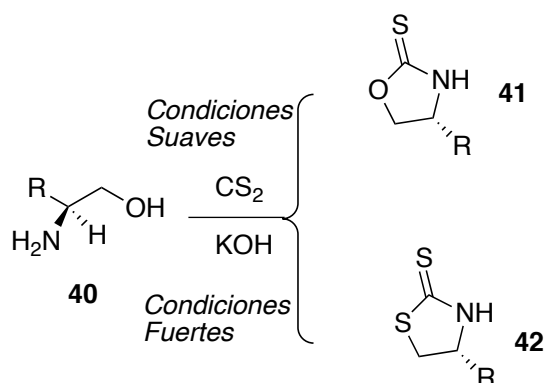
Un átomo de carbono unido a cuatro grupos diferentes es un centro o átomo quiral. En muchas ocasiones, las moléculas que tienen un centro quiral pueden ser quirales, pero no necesariamente ya que existen moléculas que contienen centros asimétricos y son aquirales. Entonces la presencia o ausencia de un centro quiral no es un criterio de quiralidad.²³ Los estereoisómeros que son imágenes especulares recíprocas no superponibles se llaman enantiómeros. Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, exceptuando la dirección de rotación del plano de la luz polarizada. Una mezcla de partes iguales de enantiómeros se denomina modificación racémica. Esta modificación racémica es ópticamente inactiva. Esto se debe a que la rotación óptica de un enantiómero se cancela con la de otro enantiómero. Los estereoisómeros que no son imágenes

especulares entre si se denominan diastereoisómeros. Los diastereoisómeros tienen propiedades químicas similares pero propiedades físicas diferentes.

Algo importante que se debe notar es que la síntesis de compuestos con centros quirales a partir de reactivos aquirales siempre produce la modificación racémica. También es importante destacar que la generación de un segundo centro quiral a partir de un sustrato quiral, es posible; La configuración del centro quiral original no cambia. Así que las reacciones con materias primas con un centro quiral definido, da como resultado un par de diastereoisómeros.²³

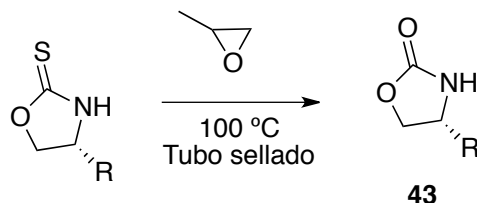
En el presente trabajo de investigación se pretende generar un nuevo centro quiral a partir de un inductor quiral y utilizando las reacciones de metalación bencílica como reacción general para la formación de dicho centro. Un inductor quiral, como su nombre lo indica, es una parte de una molécula que induce la quiralidad, para esto, se necesita tener al menos un centro quiral definido y que sea fácilmente removible. Con los estudios de metalación bencílica, se puede apreciar de las amidas son los que tienen más utilidad sintética, por eso se utilizaron este tipo de derivados para generar quiralidad en una reacción de metalación.

La reducción de α -aminoácidos para la formación de β -aminoalcoholes ha sido de gran importancia en la síntesis asimétrica en el área de la química farmacéutica; por ejemplo para la formación de péptidos, resolución de mezclas racémicas, entre otros.²⁴ Las 1,3-oxazolidin-2-iones y las 1,3-tiazolidin-2-iones ópticamente activas se han utilizado extensivamente durante los últimos años como inductores quirales para la formación de enlaces C-C.²⁵ Este tipo de compuestos son fácilmente obtenibles a partir de los α -aminoalcoholes correspondientes bajo condiciones básicas de reacción.



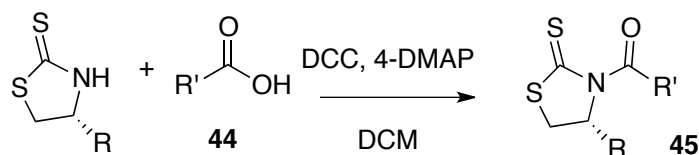
Esquema 18: Obtención de oxazolidintionas y tiazolidintionas

Las 1,3-tiazolidintionas ópticamente activas tienen una gran aplicación en la síntesis orgánica estereoselectiva como auxiliares quirales debido a su alta habilidad de inducción quiral. Se ha reportado que las 1,3-tiazolidin-2-tionas son mas reactivas que las 1,3-oxazolidin-2-onas, debido a esto, las 1,3-tiazolidin-2-tionas se prefieren como auxiliar quiral. Algunas 1,3-oxazolidin-2-onas se han podido generar a partir de una 1,3-oxazolidin-2-tiona, por un proceso llamado desulfuración-oxigenación.²⁶



Esquema 19: Obtención de oxazolidinonas

Las reacciones de acilación de las 1,3-tiazolidin-2-tionas con ácidos carboxílicos ha sido reportada de una manera sencilla y eficaz.²⁷



Esquema 20: Obtención de amidas, con centro quiral

Como se puede observar, los inductores son amidas terciarias y podrían funcionar como grupos DMG en reacciones de metalación bencílica. Un ejemplo del uso de una amida secundaria como auxiliar quiral, también ha sido reportado en la síntesis asimétrica. En este caso se usa la *R*-(-) bencilmetilamina en la síntesis asimétrica de algunos alcaloides vía una reacción de adición nucleofílica y ciclación de una *o*-tolilamida quiral con 3,4-dihidroisoquinolina.²⁸

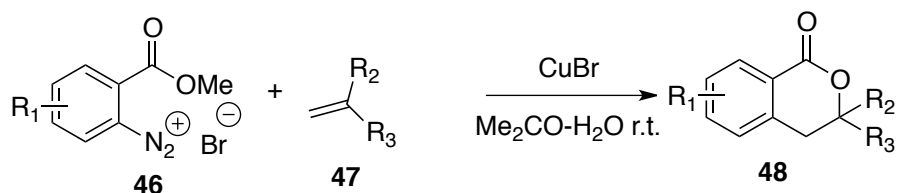
Se debe tomar en cuenta, que para que un reactante induzca quiralidad, necesita tener un centro quiral preestablecido y por lo tanto poseer actividad óptica. También existen los casos en donde se hacen derivados de la bencilmetilamina racémica, dando productos que no son quirales debido a que no se inicio con un reactante quiral. En un estudio de la síntesis de derivados de amida, se preparó una benzamida derivada de la bencilmetilamina usando como catalizador HClO₄-SiO₂, pero el producto de acilación no fue quiral.²⁹

4. Formación de 3,4-dihidroisocumarinas

Una vez elegido un inductor quiral adecuado, se puede proceder a las reacciones de metalación y adición de aldehídos para la formación de alcoholes de amida o amino alcoholes. Estos posteriormente a través de una reacción de ciclación intramolecular acida o básica pueden transformarse a 3,4-dehidroisocumarinas. Este tipo de compuestos forman el centro activo de algunos fármacos con distintas propiedades biológicas. La formación de 3,4-dehidroisocumarinas es de interés químico, en la actualidad existen reportadas muchas maneras de formar 3,4-dehidroisocumarinas. Una metodología muy usada consiste en la formación de 3-aril-3,4-dihidroisocumarinas por ciclación térmica de ácidos carboxílicos derivados de 2-esitilbenos.³⁰ En este tipo de reacción, hacen un proceso de alargamiento de la cadena hidrocarbonada hasta que se tiene los grupos suficientes para la llevar a cabo la ciclación intramolecular. El único inconveniente en este tipo de reacción es que en ocasiones el impedimento estérico podría requerir más tiempo de

reacción. Para la reacción de ciclación o ciclodeshidratación que conlleve a la formación de 3,4-dehidroisocumarinas puede realizarse con solo el uso de una catálisis acida. Se han realizado algunas reacciones catalizadas por ácido de ciertas γ -hidroxilamidas, y se encontró que da una reacción de protonación del grupo oxidrilo y se forma un carbocatión que puede ser atrapado por la amida, lo que hace que la ciclación se lleve a cabo.³¹ También se encuentra el caso de una síntesis de 3,4-dialquilisocumarinas reportada en la literatura química donde realizan la formación de dichos productos empezando desde acetofenona y en 5 pasos se lleva a cabo la formación del producto deseado.³²

El reto de la síntesis orgánica de estos compuestos es simplificar su preparación química, ya sea en un número determinado de pasos o en el tiempo de las reacciones, obviamente tratando de obtener buen rendimiento químico. Otra síntesis importante para la formación de 3,4-dehidroisocumarinas, que se ha descrito previamente, es usando los bromuros de *o*-metoxicarbonilfenildiazonio, con compuestos insaturados. (Esquema 21)³³



Esquema 21: Una nueva obtención de 3,4-dehidroisocumarinas

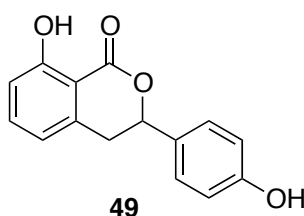
Aunque son extensas las estrategias para la síntesis de 3,4-dihidroisocumarinas, un reto sintético importante en este sentido se enfoca en la formación de dichos compuestos de una forma quiral. La síntesis asimétrica de estas 3,4-dihidroisocumarinas ha sido poco explorada, pero su utilidad es muy importante. Al obtener 3,4-dihidroisocumarinas con actividad óptica se abren las puertas a una nueva gama de centros activos que pueden utilizarse en una gran variedad de fármacos. Para la síntesis asimétrica de 3,4-dihidroisocumarinas se han utilizado

oxazolinas con centros quirales que forman un nuevo centro asimétrico con la adición de algún electrófilo. En un estudio reciente se usaron 2-(*o*-tolil)oxazolinas y su adición a derivados de aldehídos se logró la formación de amido-alcoholes quirales que posteriormente se transformaron a las 3,4-dehidroisocumarinas.³⁴ En este estudio se encontró que grupos directores que hacen la litiación orto también hacen la litiación bencílica, asimismo se encontró que la adición de TMEDA puede ser usada en ambas situaciones. Por cálculos computacionales, se demostró que el *o*-quinodimetano se forma como un intermediario clave en este tipo de transformaciones.

Esta síntesis asimétrica favorece la formación de 8-hidroxi-3,4-dihidroisocumarinas 3-substituidas si se parte de la (S)-4-isopropil-2-(2-metoxi-6-metilfenil)oxazolina. En este caso el centro asimétrico se encuentra en el enlace oxazolina-isopropil y es el grupo responsable de conferir la estereoselectividad al amido-alcohol y posteriormente a la 3,4-dehidroisocumarina.³⁵ Existe otro método reportado para la síntesis asimétrica de 3,4-dihidroisocumarinas. En este tipo de reacciones primero se forma una ceto-amida y luego son sometidas a una reducción catalítica de tipo asimétrica como la Corey-Bakshi-Shibata (CBS). El problema de esta metodología son los bajos excesos enantioméricos que comúnmente se obtienen.³⁶ Como se puede observar, son pocos los métodos reportados para la síntesis asimétrica de las 3,4-dehidroisocumarinas. Por tanto el interés del presente trabajo de investigación se concentra encontrar los inductores quirales adecuados y las mejores condiciones de reacción para que la preparación de dichos compuestos sea rápida y eficaz. Con la formación de dichas 3,4-dehidroisocumarinas se pretende aplicar la metodología para productos que sean de utilidad para la industria farmacéutica.

5. Preparación del Hidrangenol

El hidrangenol (Esquema 22), es un compuesto de un interés importante en la industria farmacéutica, este compuesto funciona como un antialérgico importante. El núcleo principal es una 3,4-dehidroisocumarina. Este tipo de compuestos se pueden obtener por algunos organismos o plantas. Se ha encontrado que por cromatografía en columna ácida se puede aislar e identificar el hidrangenol en un cultivo de células de Amacha.³⁷



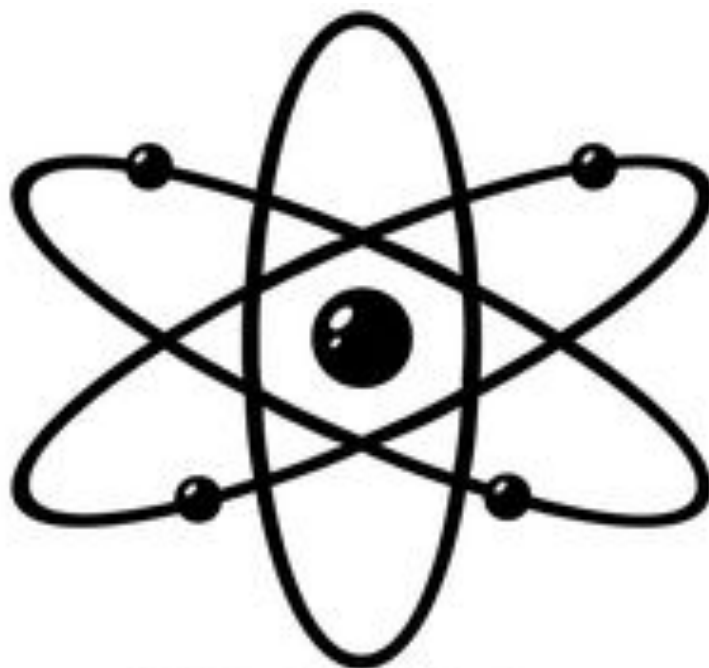
49

Esquema 22: Hidrangenol

Se pudo demostrar que este derivado posee propiedades antialérgicas por medio de estudios con la *Hidrangea Macrofilia*, una planta que presenta como compuesto activo al hidrangenol y al ser administrada en ratones, se encontró que su propiedad farmacéutica más fuerte es la función como antialérgico.³⁸ La síntesis del hidrangenol hasta ahora, se ha hecho como mezcla racémica (\pm hidrangenol) o como producto sin actividad óptica. Una síntesis eficiente para el hidrangenol se puede realizar en 4 reacciones generales para llegar a 2 materias primas con extensión de cadena y finalmente cicladas.³⁹ También se ha reportado el aislamiento del hidrangenol por medios enzimáticos.⁴⁰

La preparación en el laboratorio del hidrangenol puramente sintético son limitadas. Existe una preparación reportada, en donde se prepara el hidrangenol en forma radicalaria, el único inconveniente es el bajo rendimiento (53%) que se obtiene en la reacción general.⁴¹ La razón por la que se pretende llegar a la preparación de 3,4-dihidroisocumarinas es debido a la poca información sintética que hay sobre ellas, existen algunos pioneros en la preparación de dichos compuestos en una

forma enantioselectiva. En el presente trabajo se pretende explorar a fondo el proceso de metalación bencílica e incorporarlo en la formación de 3,4-dehidroisocumarinas y posteriormente tener una aplicación razonable como es la preparación del fármaco hidrangenol.



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

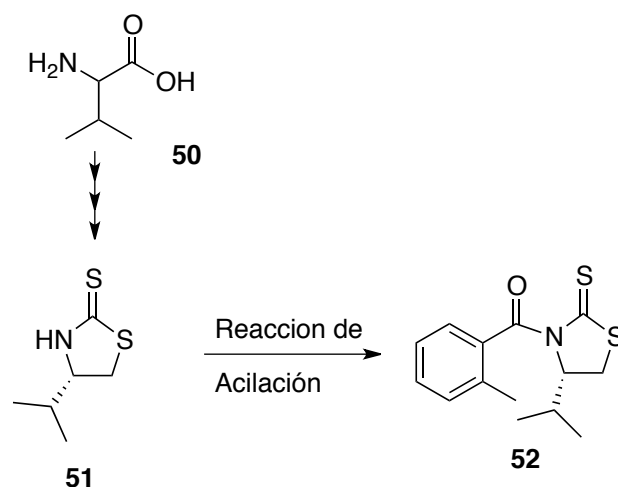
*"Sabemos lo que somos, pero
aún no sabemos lo que
podemos llegar a ser."
-William Shakespeare*

Discusión de Resultados

El presente trabajo de investigación tiene como importancia primordial encontrar inductores quirales viables para obtener una benzamida con ácido *o*-toluico y lleven a cabo de manera satisfactoria la reacción de metalación bencílica para consecuentemente la formación de un amido-alcohol sea posible. Este amido-alcohol después de un proceso de ciclación intramolecular dará como resultado una 3,4-dihidroisocumarina ópticamente activa, que son compuestos de gran interés químico.

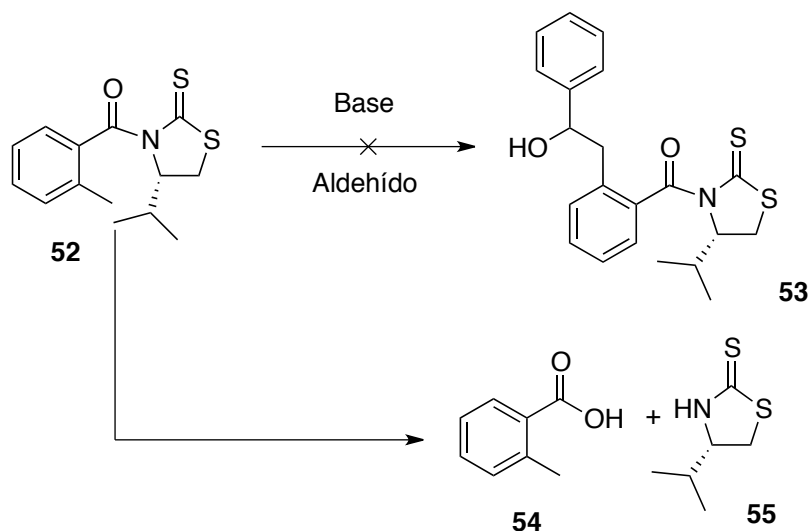
Con la finalidad de obtener una benzamida viable para la preparación de los *o*-quinodimetanos quirales, primero se obtuvieron diferentes materias primas partiendo del ácido *o*-toluico y diferentes inductores quirales. El objetivo de esta metodología es hacer que los hidrógenos del grupo metilo en la posición *orto* tengan un suficiente grado de acidez para que con la posterior adición de una base fuerte, esta sea capaz de removerlo y así el quinodimetano intermediario se pueda formar. La presencia del inductor quiral hará que forme un nuevo estereocentro con la adición de algún aldehído ya sea de tipo aromático o alifático.

Al inicio se pensó que un buen inductor quiral serían las 1,3-tiazolidin-2-iones debido a su gran uso en la síntesis quiral. Se preparó dicha materia prima partiendo de la L-valina, se obtuvo la (S)-5-isopropil-1,3-tiazolidin-2-iona tal y como esta descrito en la literatura química y posteriormente se llevó a cabo una reacción de acilación con el ácido *o*-toluico, para obtener el derivado de la benzamida quiral **52** que se utilizaría para la preparación de dichos *orto*-quinodimetanos quirales. Esta benzamida se puede identificar por las señales de los carbonilos en el espectro de ^{13}C . C=S en 203ppm y C=O en 171ppm. El esquema de esta síntesis se demuestra en el esquema 23.



Esquema 23: Síntesis de benzamida derivada de la tiazolidintiona

Una vez obtenida la benzamida **52** se hicieron una serie de reacciones para observar la posibilidad de formación del amido-alcohol correspondiente. Se inicio tratando esta amida con diferentes bases y utilizando al benzaldehído como especie electrófila, ya que por su estabilidad, es el más fácil de monitorear en la búsqueda de las mejores condiciones para la condensación. Esta reacción y los reactantes utilizados pueden ser observados en el esquema 24 y 25.

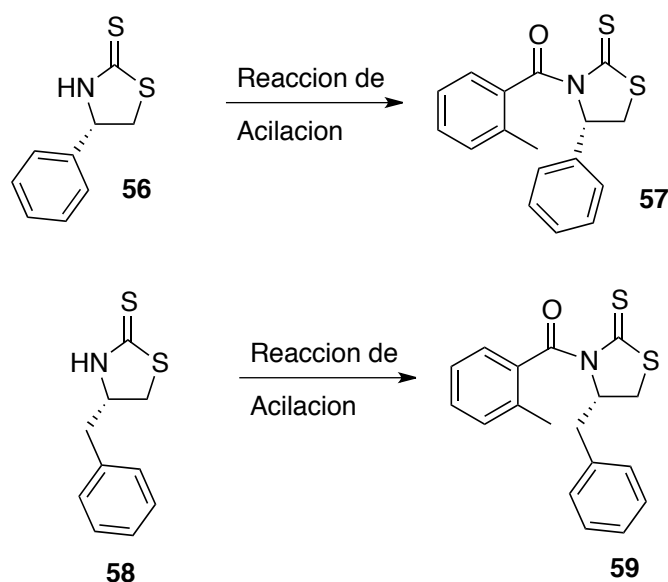


Esquema 24: Productos de reacción benzilica

Base Utilizada	Electrófilo Usado
n-BuLi	Benzaldehído
LDA	
DBU	
N-N-diisopropiletilamina	
sec-BuLi	
tert-BuLi	

Esquema 25: Tabla del uso de bases y electrófilos en la reacción de metalación

Desafortunadamente, ya sea por la naturaleza de la base usada o por el número de equivalentes que se utilizaban (teóricamente 1.0 equiv, usado 1.1 equiv), no se obtenía el amido-alcohol deseado. La mayoría de las veces no había reacción, recuperando las materias primas. Ocasionalmente se detectó la formación de la 1,3-tiazolidintiona proveniente de la hidrólisis del derivado acilado. Esta 1,3-tiazolidintiona podía ser monitoreada por medio de cromatografía de capa fina, y el ácido o-toluico se eliminaba en el agua cuando la reacción se trabajaba bajo condiciones básicas.

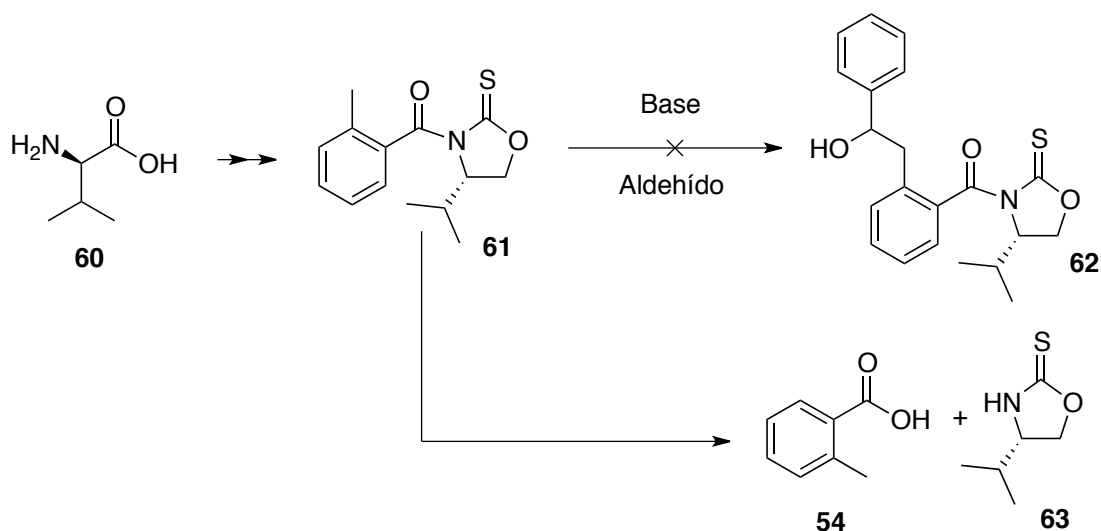


Esquema 26: Acilación con otras 1,3-tiazolidintionas

Para resolver este problema se realizó el cambio de la L-valina por la L-fenilglicina y la L-fenilalanina ya que se pensó que por la presencia de un anillo aromático le podría proporcionar una mayor estabilidad al inductor quiral. La preparación de las 1,3-tiazolidin-2-tionas quirales **56** y **58** se prepararon de acuerdo a la metodología reportada en la literatura, y por una posterior reacción de acilación con el ácido *o*-toluico se lograron obtener las amidas quirales **57** y **59** en rendimientos del 75% y 79% respectivamente (Esquema 26). Nuevamente la señal más característica para este tipo de amidas se observó en 201 ppm y 170 ppm en su espectro de RMN de C^{13} . Sin embargo, al tratar de llevar a cabo el acoplamiento con el benzaldehído una vez generado el carbanión respectivo, se obtuvieron resultados insatisfactorios.

Posiblemente una de las causas de la labilidad del enlace nitrógeno-acilo en estos derivados de amidas quirales, sea el bajo valor de la entalpía del enlace S-C (259 kJ/mol) la cual debilitaría el enlace de tipo acílico lo que provoca el fácil rompimiento y por ende la desacilación de la materia prima. Por lo anterior se cree que un sustituyente de mayor tamaño en el inductor quiral aumentaría la estabilidad de la amida pero no fue así.

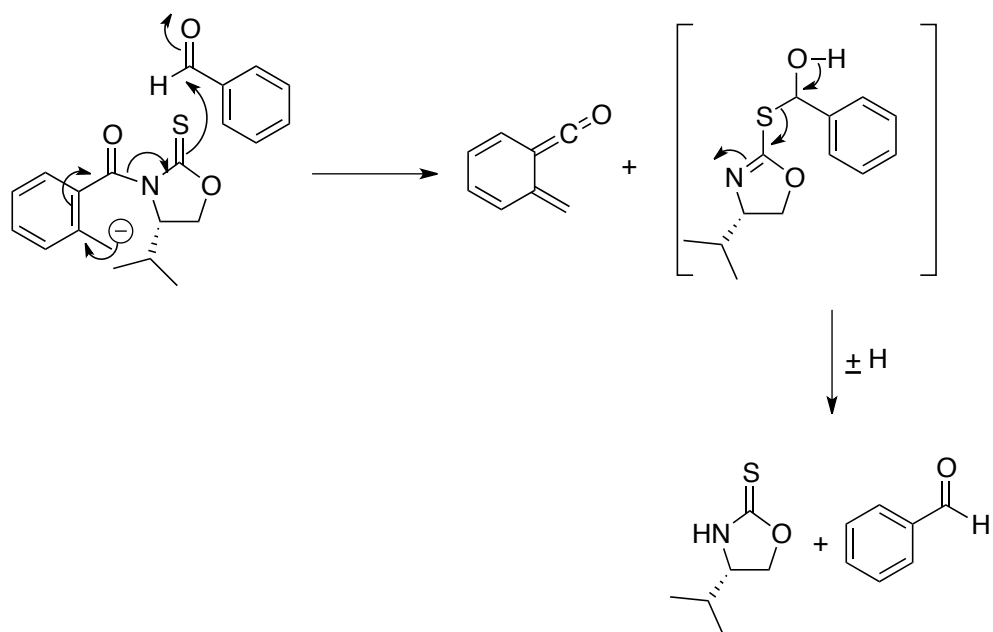
Otro tipo de auxiliares quirales que han tenido bastante éxito para reacciones de inducción quiral son los derivados de 1,3-oxazolidin-2-tionas, que se caracterizan por poseer un enlace O-C que es más fuerte que el S-C, con una entalpía de enlace O-C de 352 kJ/mol. Para esto, se preparó la 1,3-oxazolidin-2-tiona derivada de la L-valina, ya que es uno de los aminoácidos más simples que se puede usar como un inductor quiral potencial y que generaría un menor grado de impedimento estérico, en caso de que este sea un factor determinante para que esta reacción se lleve a cabo. Las reacciones realizadas con la 1,3-oxazolidin-2-tiona están descritas en el esquema 27.



Esquema 27: Reacciones con oxazolidintionas

A pesar del cambio a este otro tipo de auxiliares quirales, se volvió a obtener resultados insatisfactorios para la formación del amido-alcohol deseado, observándose una vez más los productos de desacilación en conjunto con otros subproductos.

Una de las características que se observan en algunos compuestos donde el átomo de azufre se encuentra presente, es su propiedad nucleofílica; por lo tanto, una posible explicación del porque estos tipos de auxiliares quirales tampoco lleve a cabo la reacción de acoplamiento una vez adicionado el electrófilo, sería que éste reaccione a través del átomo de azufre y no con el carbanión formado. El quinodimetano tal vez se está formando de una manera transitoria, pero la adición de la especie electrofílica preferente sobre el átomo azufre hace que no se forme el amido-alcohol deseado; sin embargo, no se pudo demostrar esta hipótesis de manera satisfactoria. Un posible mecanismo de cómo los productos de la reacción se están formando esta descrito en el esquema 28.

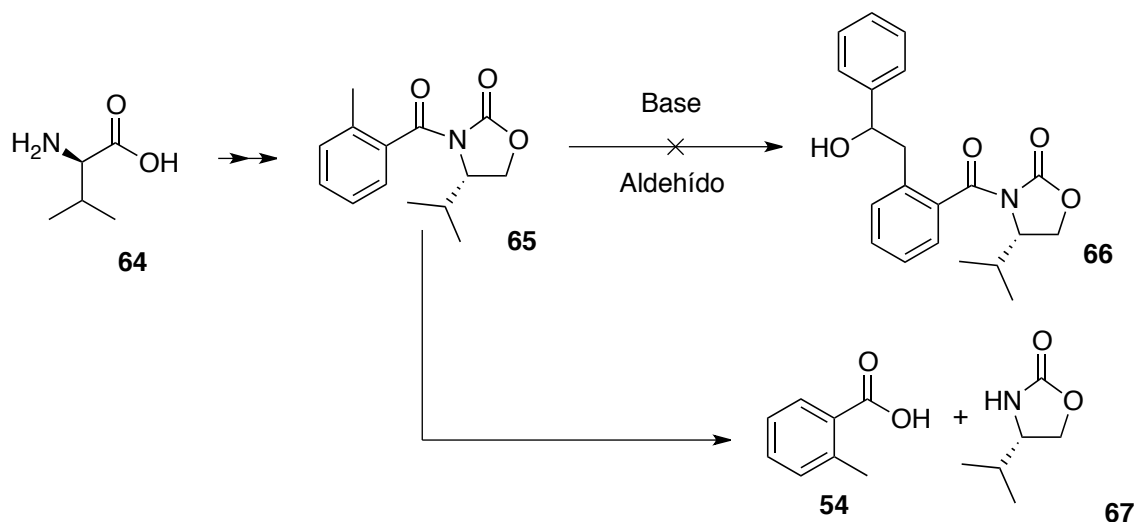


Esquema 28: Posible mecanismo de formación de los productos formados

La formación de otros subproductos, así como la observación de procesos de desacilación de la materia prima lleva a pensar en usar otro tipo de derivados como inductores quirales, ya que los hasta ahora usados por la presencia del átomo de azufre, pueden generar otro tipo de subproductos no deseados. La presencia de un átomo de azufre en compuestos orgánicos, le confiere a éste, un mayor carácter nucleofílico debido a la interacción del disolvente con los diferentes iones, el azufre al tener un tamaño mayor, se solvata en menor grado ya que su carga esta menos concentrada y por lo tanto presenta mayor carácter nucleofílico que los aniones más pequeños derivados de oxígeno por ejemplo.

Debido a esto, se decidió usar como auxiliares quirales a las 1,3-oxazolidinonas. La presencia de oxígeno, además de la fuerza de enlace nitrógeno-acilo y menor carácter nucleofílico comparado a los auxiliares quirales previamente usados, es importante. Se preparó la 1,3-oxazolidinona partiendo de nuevo del aminoácido L-valina, que por una reacción de acilación posterior con el ácido *o*-toluico, se

obtuvo la *o*-toluil-1,3-oxazolidinona **65** como nueva materia prima viable para que se intentara de nuevo la reacción de obtención del amido-alcohol deseado. Este auxiliar quiral presenta como la característica espectroscópica más importante de sus datos espectroscópicos es la señal que presentan los grupos carbonilos en 170ppm y 153ppm respectivamente en el espectro de RMN.

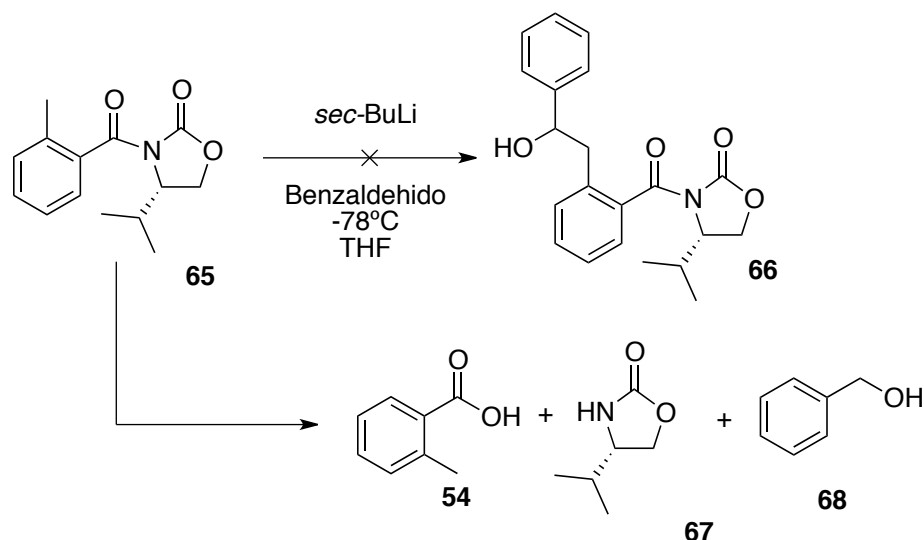


Esquema 29: Reacciones con oxazolidintionas

Sin embargo, cuando se trató de llevar a cabo el acoplamiento de este auxiliar quiral con el benzaldehído, resultó en una reacción insatisfactoria. De nuevo se observa el proceso de desacilación, probablemente en menor grado con respecto a las 1,3-oxazolidintionas y las 1,3-tiazolidintionas, recuperándose tanto la materia prima como los productos de desacilación como se muestra en el Esquema 29.

Se realizaron varios experimentos utilizando esta materia prima con diferentes tipos de base, sin embargo no se tiene una explicación teórica por la cual la reacción no procede. Una de las bases utilizadas para este tipo de reacciones fue el *sec*-BuLi ya que es una base con la suficiente basicidad para extraer un protón con estas características. Se creyó que el problema radicaba entonces en el

tiempo de reacción, se fue modificando tanto la temperatura como el tiempo de reacción como se indica a continuación en los esquemas 30 y 31.



Esquema 30: Metalación bencílica a diferentes temperaturas

Experimento	Temperatura ^a	Tiempo de reacción
1	-78 °C	15 h t.a.
2		2 h t. a.
3		5 min t.a
4		30 min t. a.
5		30 min -78°C
6	-70 °C	2 h t.a.

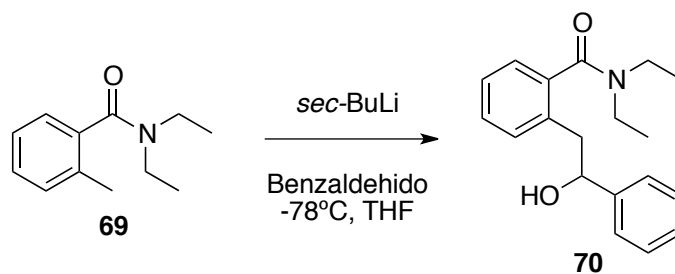
^a = Esta temperatura es a la cual se llevo la adición de los reactantes hasta la adición del aldehído.

Esquema 31: Uso de diferentes temperaturas en la reacción

En todos los casos se obtuvieron los subproductos descritos anteriormente. En algunos casos se recuperó la materia prima, además de los productos de

desacilación, pero algo que llama la atención fue la formación del alcohol bencílico. Cabe destacar que en este tercer intento utilizando la 1,3-oxazolidinona **65** como materia prima hubo menor grado de la reacción de desacilación debido posiblemente a lo anteriormente mencionado que el átomo de oxígeno al ser menos nucleofílico no reacciona con la especie electrofílica adicionada.

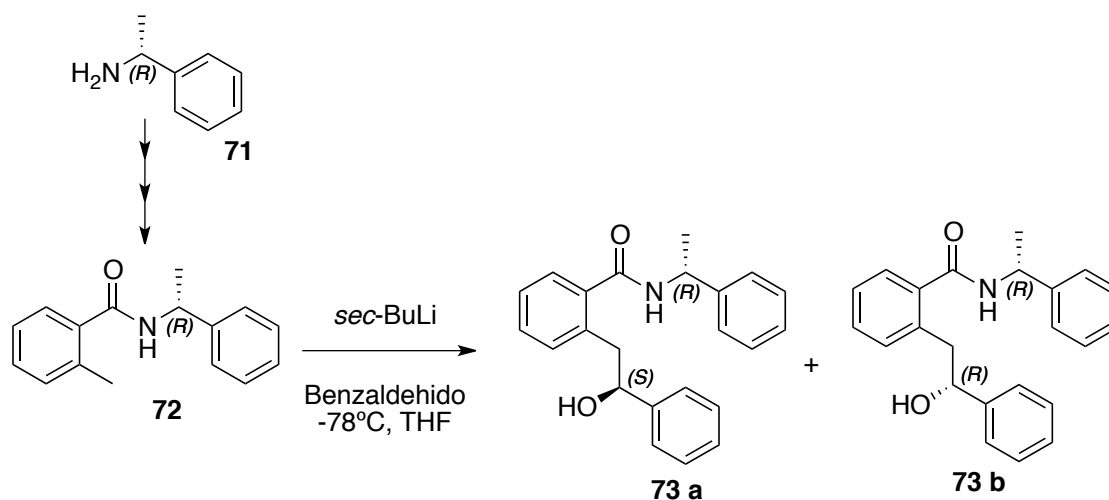
Al no encontrar hasta este momento un buen inductor quiral que ayudara a formar un nuevo estereocentro, se tenía la duda si el procedimiento elegido para llevar a cabo estas reacciones era el correcto. Si bien se había usado una base adecuada para este tipo de experimento, se tienen también otras posibles causas que pueden generar los resultados obtenidos; el más importante es la presencia de humedad en la reacción. Si existe la presencia de agua en la reacción, podría explicar el porqué sucedía la reacción de desacilación de una manera inmediata. Se tenían que manejar condiciones rigurosamente anhidras en la reacción, por lo cual se trabajo de una manera cautelosa. Esta resultaba una duda persistente durante la realización de estas reacciones. Una forma de eliminar la posibilidad de existencia de humedad en el medio de reacción, era hacer un experimento reportado donde se utilicen estas condiciones de reacción, para la extracción de un protón bencílico. Se encontró que Snieckus y colaboradores ² realizó una serie de reacciones usando la dietilamina a través de una reacción de acilación con el ácido *o*-toluico y realizó una reacción de metilación bencílica obteniendo el amido-alcohol respectivo. Para esto, se adaptaron las condiciones que utilizamos en los experimentos fallidos anteriores (el uso de la base y el aldehído) a la reacción realizada por Snieckus, tal y como se ilustra en el esquema 32.



Esquema 32: Metalación bencílica usando derivado de dietilamina

Una vez realizada esta reacción, los resultados fueron satisfactorios, obteniéndose el amido-alcohol **70** deseado en 60% de rendimiento comprobándose de esta manera que se estaban haciendo el uso correcto de las condiciones anhidras en las reacciones anteriores.

En busca de la correcta materia prima para que esta reacción se lleve a cabo con la presencia de un inductor quiral, se requería de una amina con un grado de actividad óptica ya demostrada. Se encontró que el uso de la *R*-(+)-bencilmetilamina es un buen inductor usado en una variedad de reacciones. Se decidió hacer la acilación con esta amina para observar si podría ser una materia prima viable para que la reacción de metilación bencílica y la obtención del amido-alcohol se llevara a cabo, así como se ilustra en el esquema 33.

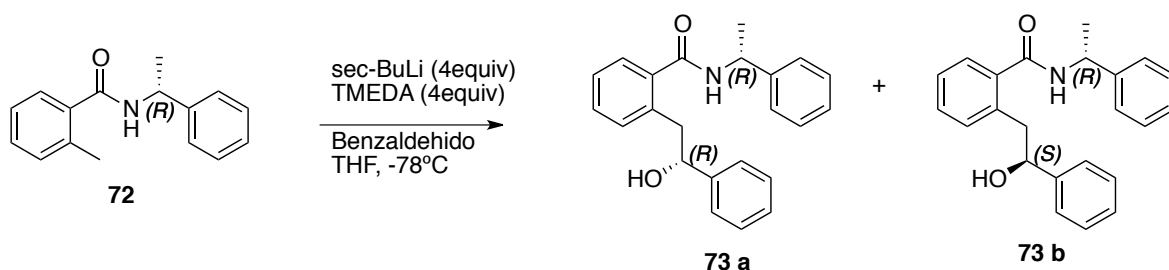


Esquema 33: Metalación bencílica usando derivado de *R*-(+)-bencilmetilamina

No hubo ningún problema en la obtención de la materia prima. Para la reacción de metalación se tuvieron que hacer varias pruebas para encontrar las condiciones

óptimas para que se llevara a cabo. En este caso, además de los protones en la posición bencílica, existe otro protón ácido en el nitrógeno de la benzamida; así que teóricamente tenemos que usar 2 equivalentes de base para que no haya competencia y ambos aniones se formen.

Cuando se trató con la *o*-toluilamida ópticamente activa **72**, con 2 equivalentes de base, se observó la formación del producto deseado **73** pero en muy bajo rendimiento y observándose una gran cantidad de la materia prima que al parecer no se consumió por completo. Fue hasta que se utilizaron 4 equivalentes de la base cuando se obtuvo el producto deseado **73a** y **73b** como una mezcla diastereoisomérica en una relación (RD) de 2.2:1.0 y en 84% de rendimiento. En este contexto se conoce que el uso de aditivos como la TMEDA hace que los aniones se estabilicen de una manera más eficiente hasta la adición del aldehído. Así que bajo estas condiciones se pudo obtener el primer producto de amidoalcohol en muy buen rendimiento.



Esquema 34: Condiciones óptimas usando derivado de *R*-(+)-bencílmethylamina

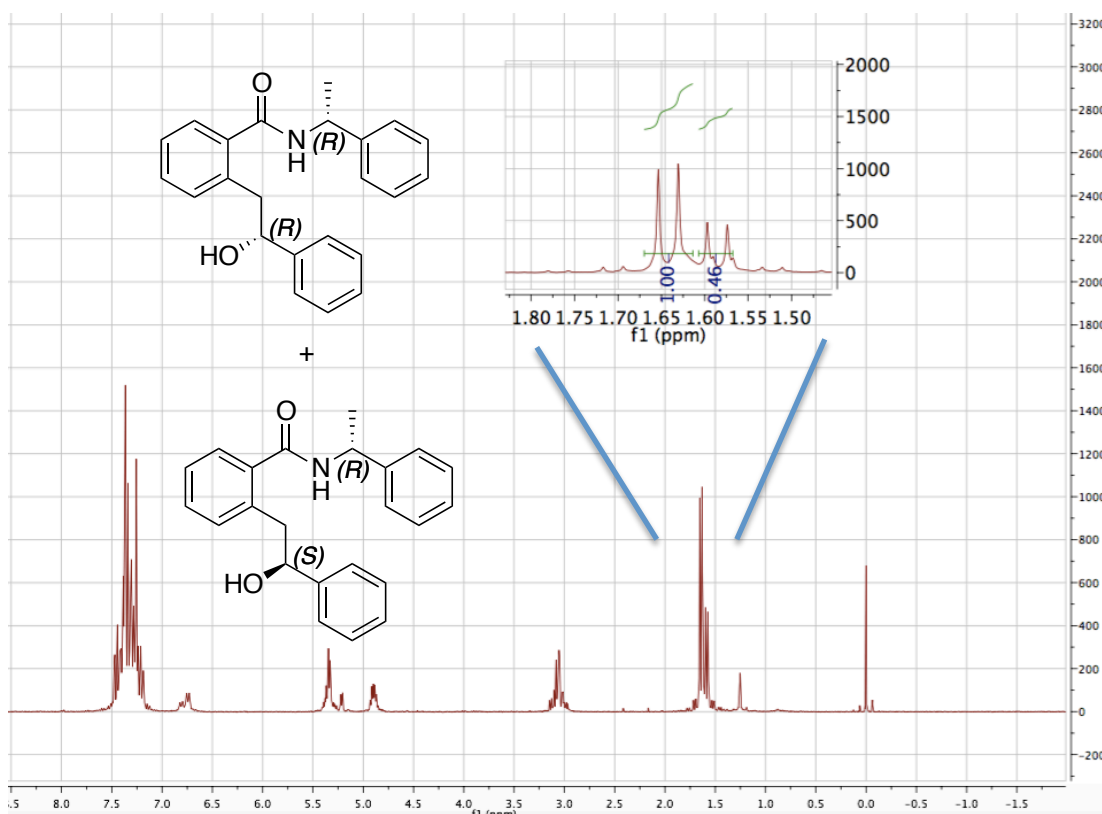
Una vez establecidas las condiciones óptimas de la reacción de acoplamiento, se encontró que el resultado es un par de diastereoisómeros con un exceso diastereoisomérico considerable. El exceso diastereoisomérico de la mezcla diastereoisomérica se midió directamente por medio del espectro de ^1H de RMN. En el espectro ilustrado en el esquema 35 se puede observar la región aromática que comprende de 7.5 ppm - 7.1 ppm, la señal ancha del NH a 6.7 ppm, un multiplete en 5.4 ppm - 5.1 ppm que pertenecen a un OH y a CH-N, una doble de

triples en 4.9 ppm que pertenece a CH-O, un multiplete en 3.1 ppm - 2.9 ppm que pertenece al CH₂ y una señal doble que pertenece al CH₃ en 1.6 ppm. En esta ultima región se pueden observar dos señales doble de diferentes intensidades y es así como se puede sacar la relación diastereoisomérica. Una señal doble pertenece a un diastereoisomero y la otra al otro, esta es la única región del espectro donde dichas señales se encuentran lo mas separadas posible para hacer una medición. En otras regiones del espectro se traslapan y no se pueden diferenciar muy bien. Donde se puede medir este fenómeno es en los centros quirales de la molécula, ya que esto es lo que diferencia a un diastereoisomero de otro.

$$RD = 1:0.46$$

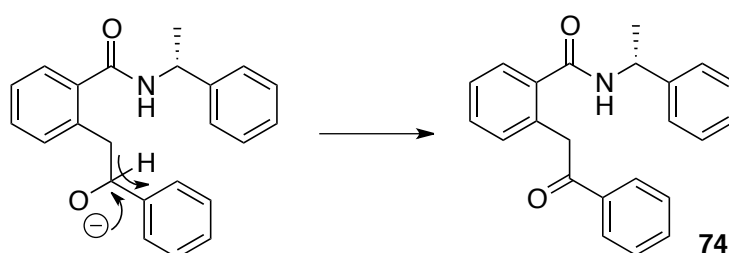
$$\left(\frac{1.0}{1.46}\right) \times 100 = 68.5\% \qquad 100\% - 68.5\% = 31.5\%$$

$$68.5\% - 31.5\% = 37\% \text{ ed}$$



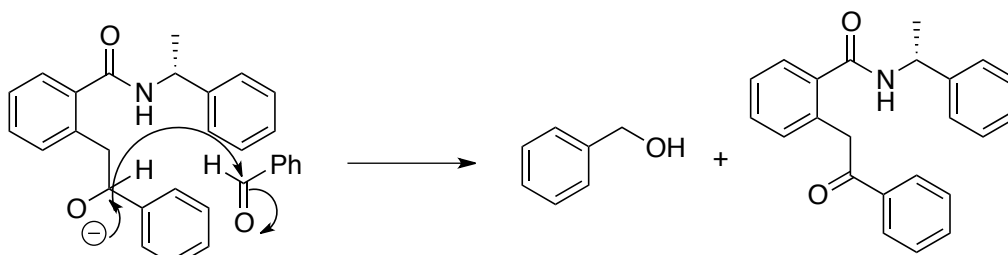
Esquema 35: Obtención de excesos diastereoisoméricos

Se puede observar que es una mezcla de diastereoisómeros, estos se trataron de separar por métodos físicos como cromatografía en sílica gel, pero no fue posible. Una vez encontradas las mejores condiciones se decidió probar la generalidad de nuestra metodología con otros aldehídos para observar el efecto de dichos especies electrofílicas en la reacción general. En la mezcla de reacción también se pudo demostrar la formación mínima de un subproducto que resultó ser la cetona **74**, este producto se forma porque aun hay presencia de base y el aldehído en la mezcla de reacción, cuando el nuevo producto se está formando. El amido-alcohol **73** sufre una oxidación a la cetona, como se ilustra en el esquema 36:



Esquema 36: Formación de la cetona

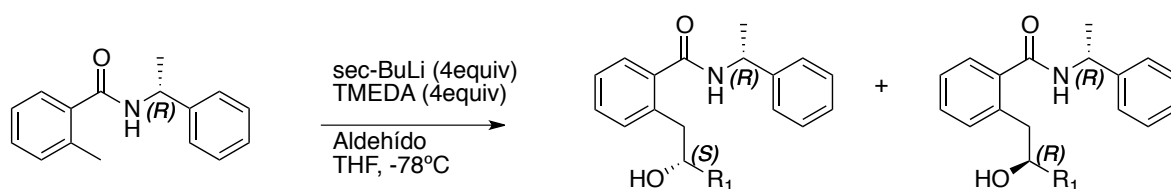
La cantidad de este producto es mínima, pero con todos los aldehídos que se utilizaron para generalizar la metodología, se observó su formación respectiva. Para asegurar la máxima formación del producto deseado, un exceso del aldehído (2.0 equiv) se tuvo que utilizar, se aseguró que la reacción se lleva a cabo porque cuando se están formando los aniones con presencia de la base y el aditivo, la mezcla de reacción se tornaba rojiza, pero con la adición del aldehído el cambio es instantáneo a amarillo pálido. Como hay una formación de la cetona, el hidruro formado en la mezcla de reacción, una reacción tipo Cannizzaro se lleva a cabo, y es así como el alcohol bencílico se forma (Esquema 37).



Esquema 37: Formación del alcohol bencílico

Para detectar al alcohol bencílico por ccf., se tuvo que usar un revelador, como I₂. La facilidad de esta reacción radica en que los subproductos formados tienen un coeficiente de partición (R_f) muy diferente al de producto deseado, por lo cual su separación por cromatografía en columna resultó rápida y eficaz.

Una vez identificados todos los productos que se forman en esta reacción, se decidió usar diferentes aldehídos para observar su efecto que tienen en la reacción general. Se utilizaron aldehídos con sustituyentes electroattractores y electrodonadores en diferentes posiciones para poder comparar el efecto. Los resultados se describen en el esquema 38.



Aldehído	Producto	Rendimiento	Exceso Diastereoisomérico	[α] ^D
3-Clorobenzaldehído	75	92%	57.4%	+15.3°
p-metoxibenzaldehído	76	92%	52.4%	-7.8°
m-metoxibenzaldehído	77	94%	33.2%	+30.0°
o-metoxibenzaldehído	78	60%	9.1%	+15.4°
2,5-dimetoxibenzaldehído	79	87%	13.0%	+15.3°
2,4-dimetoxibenzaldehído	80	80%	5.6%	-7.8°
2,3-dimetoxibenzaldehído	81	96%	1.4%	+26.2°
Octanal	82	72%	10.7%	+17.0°
Butanal	83	40%	-----	+23.6°

Esquema 38: Ejemplos de Aldehídos Usados en la Metalación Bencílica

Como se puede observar en los resultados obtenidos, el aldehído con mayor exceso diastereoisomérico resultó ser el derivado clorado **75**, esto nos sugiere

que si el sustituyente en el anillo aromático del aldehído es un grupo con características electroattractoras, se podría favorecer mas la formación de un diastereoisomero que el otro. También se puede observar que los rendimientos químicos son similares, excepto cuando se uso el *o*-anisaldehido. Este fue el único aldehído con un rendimiento relativamente bajo de 60%. Cabe señalar que al analizar esta reacción a diferencia de todas las demás, también se encontró que uno de los subproductos fue la *R*-(+)-benzilmetilamina, por lo que una reacción de desacilación ocurrió. Se cree que este resultado es debido al impedimento estérico que ocurre al adicionarse el aldehído, y que al estar en posición orto, el grupo *o*-metoxi, ocupa un espacio que provoca la reacción de desacilación de la materia prima, no obstante a esto, se puede observar que una gran parte del aldehído si se adiciona para formar el amido-alcohol correspondiente.

En cuanto a las rotaciones ópticas de los compuestos, no se tiene una forma directa de compararlas. Esto es debido a que hay que tomar en cuenta que además del nuevo centro estereogénico formado, hay otro carbono que es quiral con una rotación óptica correspondiente del inductor quiral. En la siguiente reacción cuando se remueva este inductor, se podrá hacer una comparación más eficaz en cuanto a la rotación óptica obtenida.

Una vez comparados aldehídos monosustituídos, se decidió observar el efecto que se observaría al haber dos grupos sustituyentes en el anillo aromático del aldehído. Se decidió utilizar los aldehídos 2,3-dimetoxibenzaldehido, 2,4-dimetoxibenzaldehido y 2,5-dimetoxibenzaldehido.

Como se puede observar en la comparación de dichos compuestos, el uso de 2,3-dimetoxibenzaldehido, presenta un exceso diastereoisomérico relativamente bajo, lo cual quiere decir que para aldehídos con varios sustituyentes, genera una combinación de impedimento estérico y fenómenos electrónicos que no satisface en la estereoespecificidad de la reacción para la formación de un diastereoisomero sobre el otro. Adicionalmente se puede observar que entre más separados estén

los sustituyentes en el aldehído, dará como resultado un exceso diastereoisomérico mas alto tal es el caso para el derivado del 2,5-dimetoxibenzaldehído **79**. Se cree que en este caso se debe a que no hay un impedimento estérico importante, lo que facilitaría la estereoespecificidad de la reacción.

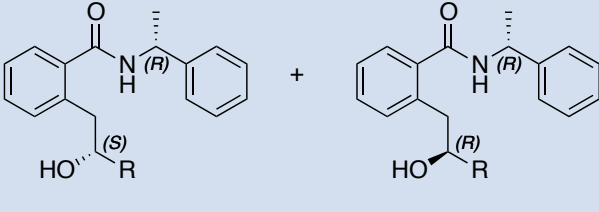
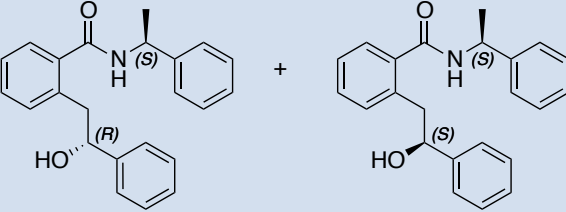
Los rendimientos de reacción usando aldehídos aromáticos son considerablemente similares, por lo cual se puede estipular que no importando el numero de sustituyentes en el aldehído aromático (ya sean 1 o 2) y la posición, se obtienen buenos rendimientos. Con este número de ejemplos realizados demuestra que el uso de nuestra metodología es satisfactoria.

Para demostrar el alcance de la metodología propuesta en el presente trabajo de investigación, se decidieron hacer ejemplos con aldehídos de tipo alifáticos. Para esto se utilizaron el octanal y el butanal, siguiendo la metodología desarrollada, se obtuvieron también resultados satisfactorios en la formación de dichos amido-alcoholes **82** y **83**.

Como se puede observar, aun con aldehídos alifáticos se lleva a cabo la reacción de metalación bencílica y la formación del intermediario del o-quinodimetano para formar el amido-alcohol deseado. Los rendimientos son un poco mas bajos que con aldehídos aromáticos. Cabe destacar que la medición del exceso diastereoisomérico no se pudo realizar para el caso donde se uso el butanal, debido a que el grupo metilo de la parte del auxiliar quiral de la molécula (que nos da la relación diastereoisomérica) salió sobrepuesto con los hidrógenos de los grupos metilos y metilenos de la cadena lateral de la parte aldehidica, por lo que solo se podría analizar por medio de otros métodos como el HPLC.

Se pueden ordenar a los aldehídos utilizados en el presente trabajo en cuanto a la estereoespecificidad de la reacción como lo muestra el esquema 39.

En efecto, usando las mejores condiciones de reacción encontradas, la reacción de acoplamiento con el benzaldehído se llevó a cabo de una manera eficiente y se pudo comparar el efecto de un inductor al otro. La comparación entre las dos configuraciones (R y S) con sus respectivas reacciones de metalación se puede observar en el esquema 41.

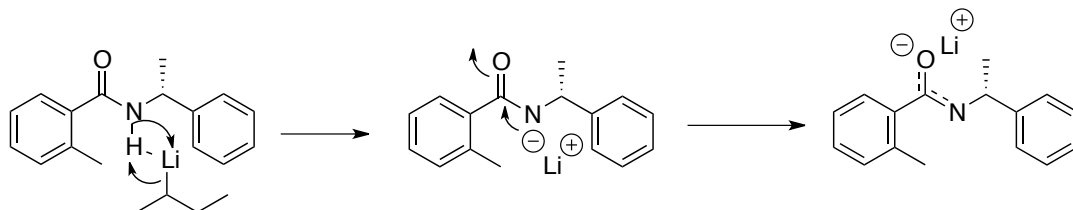
R(+)- α -bencilmetilamina	S(-)- α -bencilmetilamina
	
<p style="text-align: center;">$[\alpha]_D^{25}$: +25.3° Rendimiento: 84% RD: 2.2:1 ED: 37%</p>	<p style="text-align: center;">$[\alpha]_D^{25}$: -25.3° Rendimiento: 76.2% RD: 1.7:1 ED: 25.8%</p>

Esquema 41: Comparación entre configuraciones R y S

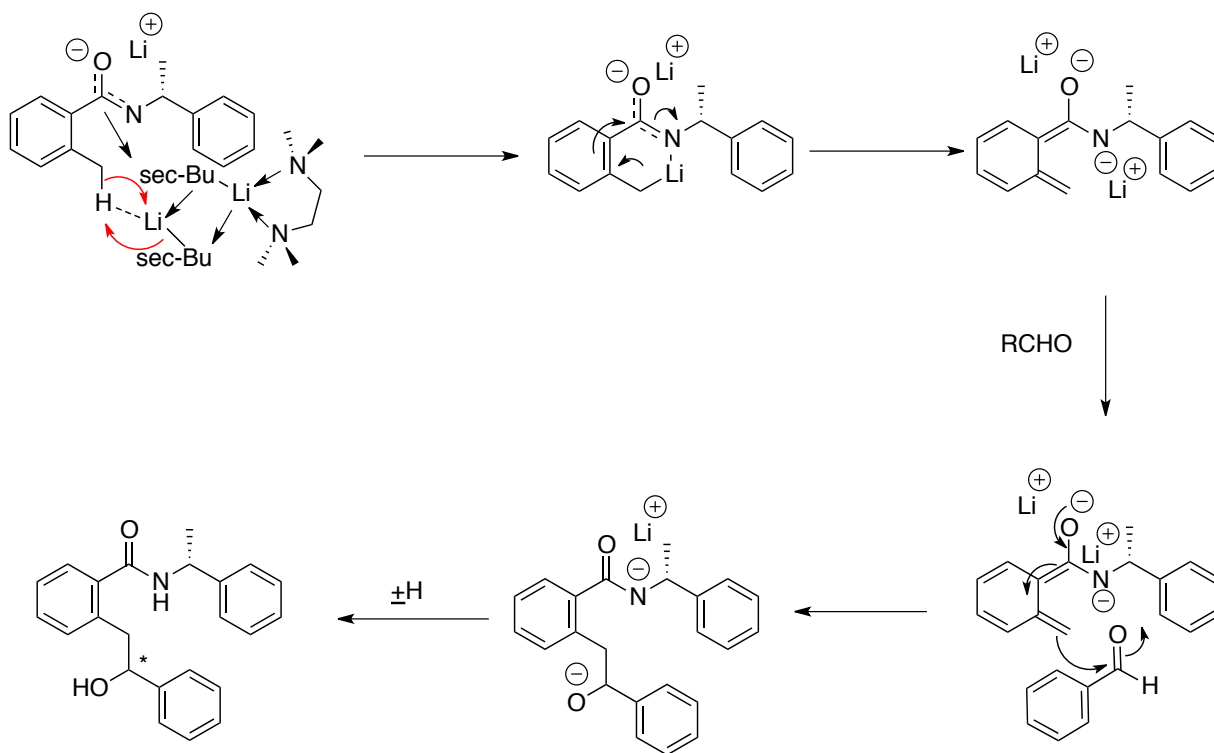
Como se puede observar en la rotación óptica, cuando se hace con cada uno de los inductores quirales, se obtuvieron los mismos grados de rotación pero en sentidos contrarios. Lo que nos indica que un inductor favorece más la formación de un diastereoisomero que el otro y por lo tanto en el inductor contrario, favorece al otro diastereoisomero. Así que si se desea un diastereoisomero en especial solo se necesita escoger el inductor adecuado para maximizar los resultados deseados.

Con los datos obtenidos se puede establecer una propuesta del mecanismo de reacción involucrado para esta reacción, se encuentra ilustrado en el esquema 42.

1er Equivalente de Base:



2do Equivalente de Base:

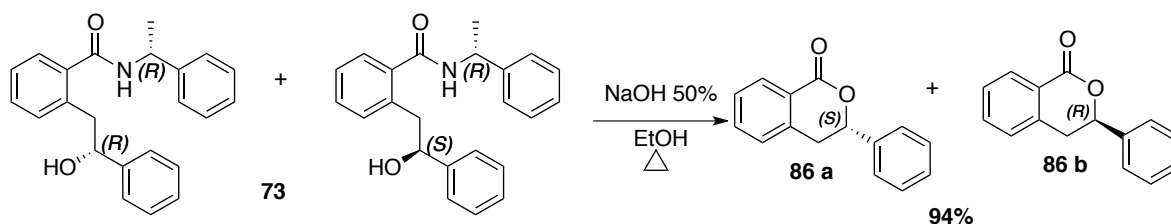


Esquema 42: Mecanismo de formación del amido-alcohol

Cabe mencionar que el comportamiento del *sec*-BuLi es como un monómero (en el primer equivalente de base) es solo para simplificar la situación verdadera. En realidad, tomando en cuenta el grado de oligomerización en la estructura del

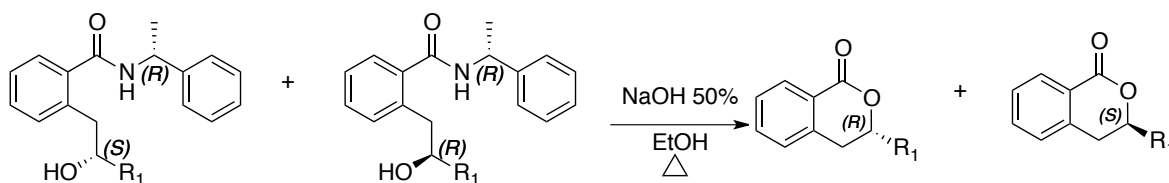
compuesto organolítico la coordinación correcta es la que se muestra más abajo. El TMEDA se usa como un simple aditivo en reacciones de metalación, este ligante se une al *sec*-BuLi como dímero: (*sec*-BuLi + TMEDA)₂.

En conclusión para esta parte de la metodología, se obtuvieron satisfactoriamente todos los amido-alcoholes descritos anteriormente, que nos servirán como materias primas para la obtención de las 3,4-dihidroisocumarinas como **86**, a través de una subsecuente reacción de ciclación por medio de base en solución de etanólica como se ilustra en el esquema 43.



Esquema 43: Formación de la 3,4-dehidroisocumarina

Mediante esta metodología la obtención de 3,4-dihidroisocumarinas resultó posible. El uso de la temperatura de reflujo del etanol fue necesario para que la reacción de ciclación se lleve a cabo. Con la remoción del inductor quiral y la obtención de ambos enantiómeros se estipula que la formación de un nuevo estereocentro fue posible llevar a cabo por medio la metodología propuesta. Primero se obtuvieron las 3,4-dihidroisocumarinas monosustituidas, la facilidad de obtención de dichos compuestos es que después de llevar a cabo la reacción a temperatura de reflujo del etanol, se obtiene solamente las 3,4-dihidroisocumarinas como único producto. Estos ejemplos se encuentran descritos en el esquema 44.



Aldehído	Producto	Rendimiento	$[\alpha]_D$
3-Clorobenzaldehído	87	99%	-91.9°
p-metoxibenzaldehído	88	99%	-7.7°
m-metoxibenzaldehído	89	91%	+46.6°
o-metoxibenzaldehído	90	83%	+30.3°
2,5-dimetoxibenzaldehído	91	99%	-11.6°
2,4-dimetoxibenzaldehído	92	85%	+1.94°
2,3-dimetoxibenzaldehído	93	96%	-10.5°
Octanal	94	99%	-11.6°
Butanal	95	91%	-1.07°

Esquema 44: Ejemplos y comparación de las 3,4-dihidroisocumarinas

Como se puede observar, en todos los casos se obtuvieron muy buenos rendimientos para la formación de estas 3,4-dihidroisocumarinas. Al presentar rotación óptica, quiere decir que hay un exceso enantiomérico que favorece la formación de un enantiomero sobre el otro y también que la formación de los estereocentros se llevo a cabo previamente. Por el signo de rotación, no se puede saber con certeza cual enantiomero existe en exceso.

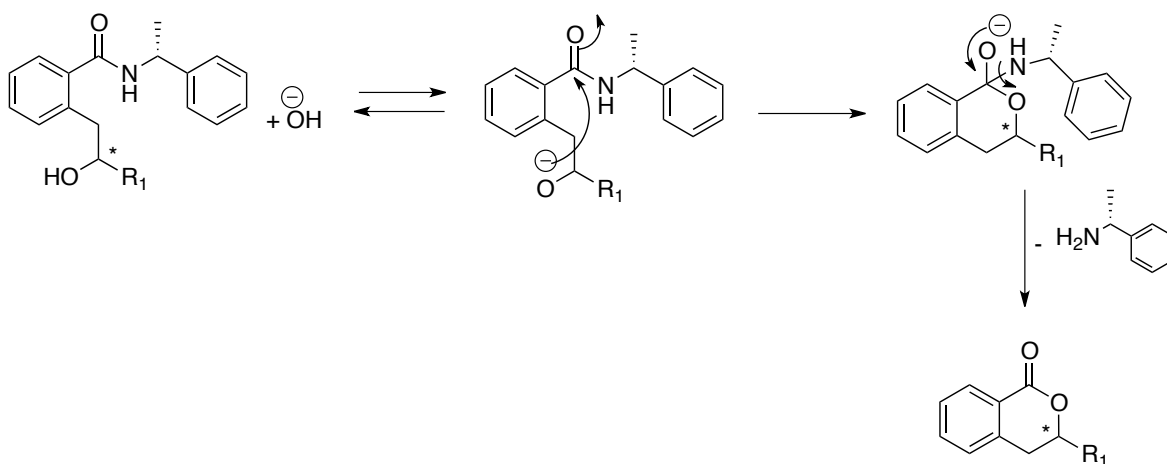
Posteriormente se hicieron las 3,4-dihidroisocumarinas provenientes de los amidoalcoholes disustituidos. Se pudo observar que también se obtienen rendimientos buenos. También estos compuestos presentan rotación óptica, lo que conlleva a decir que la formación de preferentemente de un enantiomero se llevo a cabo. Como se puede observar los valores de rotación óptica son mas cercanos a cero que con los monosustituidos, esto se debe posiblemente a que hay un menor exceso diastereoisomérico en el proceso de acoplamiento, siendo congruentes

con los excesos diastereoisoméricos que se habían obtenido para los amidoalcoholes.

También se obtuvieron las 3,4-dihidroisocumarinas respectivas con los sustituyentes alifáticos, con la finalidad de observar si también con este tipo de compuestos se podría llevar a cabo la reacción de ciclación.

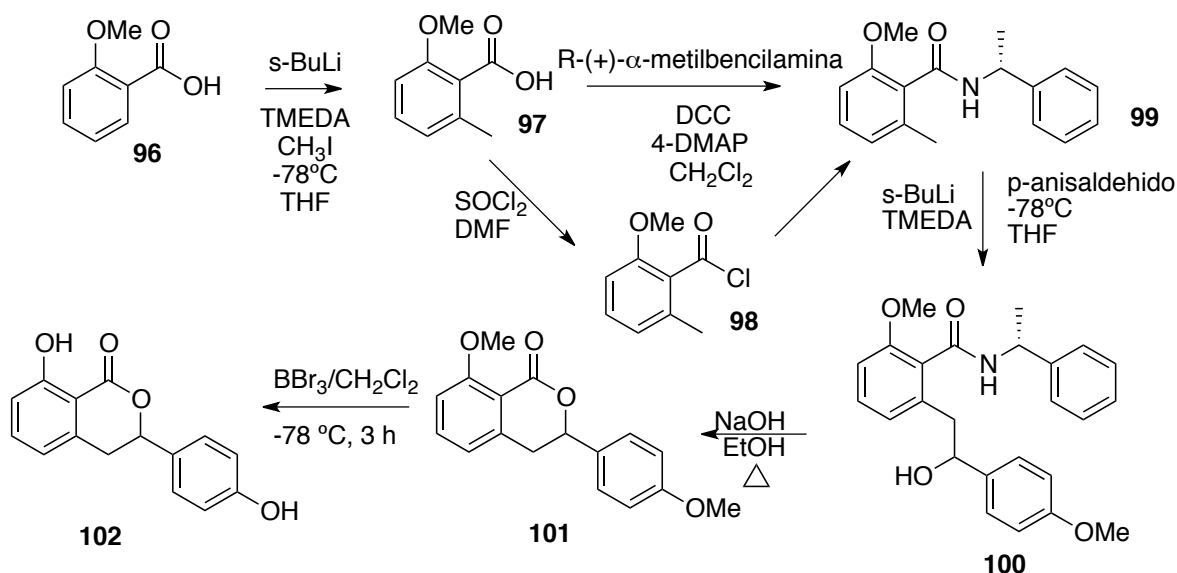
Los rendimientos de esta reacción en general son muy favorables, teniendo rendimientos mayores al 90% para la mayoría de los compuestos obtenidos. De nuevo se puede observar a través de la rotación específica determinada que con sustituyentes alifáticos también existe la formación de estereocentros.

Con la obtención de estos productos de ciclación satisfactoriamente se puede proponer un mecanismo de reacción para esta reacción y que se presenta en el siguiente esquema 45.



Esquema 45: Formación de la 3,4-dihidroisocumarina

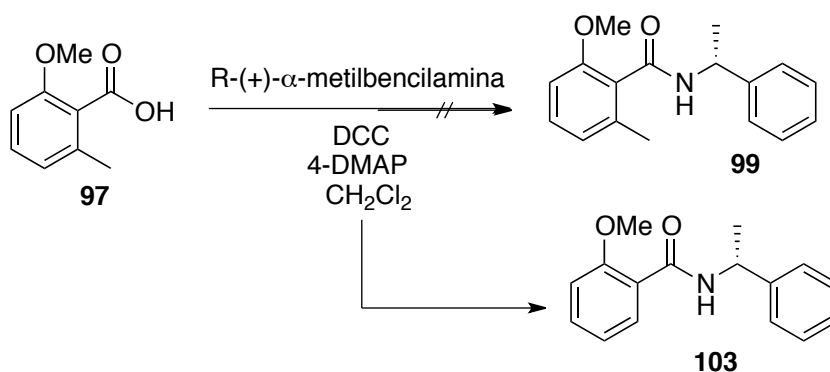
Si bien el presente estudio propuesto radicó principalmente en la formación de las 3,4-dihidroisocumarinas, es altamente deseable que tuviera una aplicación importante. Las 3,4-dihidroisocumarinas son el centro activo para la preparación de varios fármacos. Uno de ellos muy importante es el hidrangenol **102**, un antialérgico que tiene aplicación en la industria farmacéutica. Se hizo un análisis de tipo sintético para su obtención mediante nuestra metodología, el cual se presenta en el esquema 46.



Esquema 46: Preparación del hidrangenol

Se partió del el ácido o-metoxibenzoico debido a que fue el reactivo disponible en el laboratorio. Por medio de una reacción de orto-metalación se pudo metilar en la posición orto con respecto al grupo carboxilo. Este producto en lugar de purificarse por cromatografía en columna, se recrystalizó en hexano-diclorometano, después de hacer estudios espectroscópicos se encontró la presencia aunque mínima de la materia prima, el cual no se observaba por cromatografía de capa fina. Se decidió hacer la reacción de acilación a través de DCC para obtener nuestra materia prima **99** de partida para el hidrangenol y hacer las reacciones subsecuentes; sin embargo, la materia prima deseada **99** no fue el producto mayoritario obtenido,

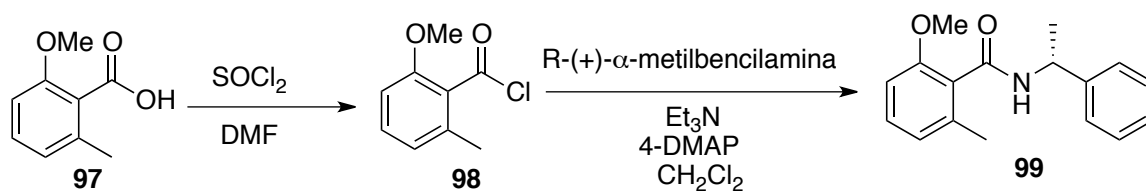
sino que en este caso fue la metoxibenzamida **103** como se presenta en el esquema 47.



Esquema 47: Problemas al formar el producto de acilación

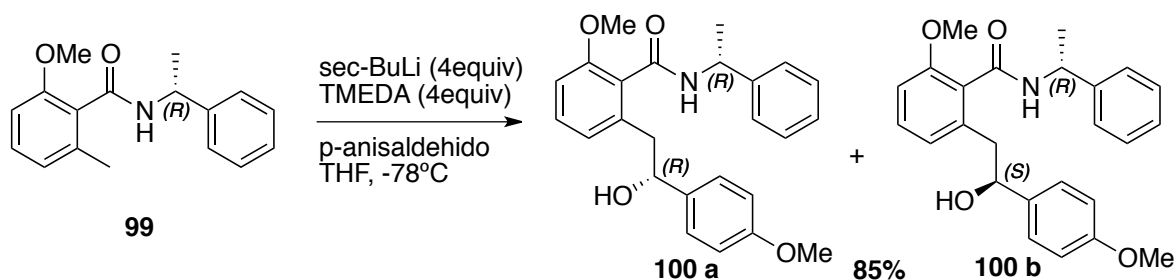
La formación de esta metoxibenzamida **103** sin la presencia del grupo metilo, surgiere la presencia del ácido *o*-metoxibenzoico que cristalizó. Se realizo de nuevo la metilación del ácido *o*-metoxibenzoico y en vez de recrystalizar, se purifico por cromatografía en columna utilizando silica gel. Las purificaciones por columna de ácidos carboxílicos no son comunes, pero teniendo en cuenta los distintos R_f tanto del ácido metilado como del ácido sin metilar, se obtuvo el ácido 1,6-metoximetilbenzoico **97** en 45% de rendimiento. Se volvió a realizar la reacción de acilación utilizando DCC como previamente se había realizado, de nuevo no se obtuvo la metoxibenzamida deseada **99**. Así que se tuvo que considerar otras formas para la preparación de la benzamida deseada **99**.

Se encontró que los derivados clorados son mas fáciles de llevar a cabo la reacción de acilación, así que se decidió preparar primero el cloruro 6-metoxi-*o*-toluico con SOCl₂ y cantidad catalítica de DMF. Una vez obtenido el cloruro de ácido **98** se trató con la *R*-(+) benzilmetilamina en solución de diclorometano y en presencia de trietilamina lográndose preparar la 6-metoxi-2-metilbenzamida quiral **99** como se describe en el esquema 48.



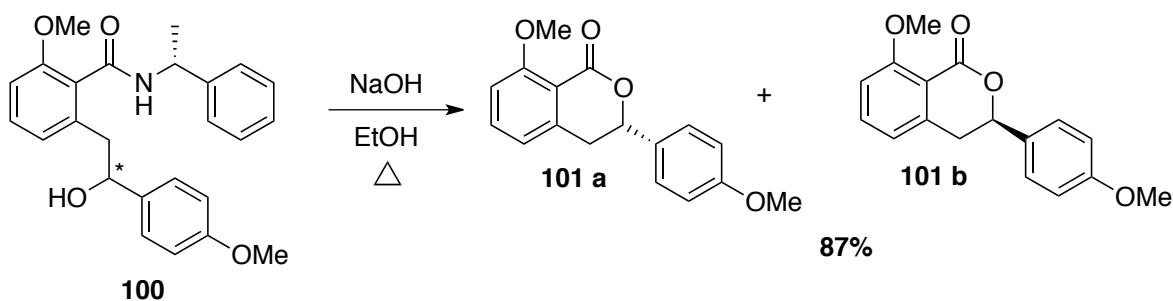
Esquema 48: Formación de la benzamida

Solo de esta manera se logro obtener la materia prima deseada para proseguir con la síntesis del Hidrangenol. El siguiente paso consistió en la reacción de metalación bencílica que resulto ser el paso mas crucial de la reacción por el efecto que puede tener el grupo *o*-metoxi que se encuentra en el anillo aromático. Se hizo la reacción con el *p*-anisaldehido debido a que es un aldehído que cuando se forme el amido-alcohol, se puede transformar a través de una reacción de desprotección del éter metílico para la preparación del hidrangenol.



Esquema 49: Formación del amido-alcohol

Conforme al esquema 49, se obtuvo el amido-alcohol **100** deseado en un buen rendimiento del 85% con un exceso diastereoisomérico del 4.3%, lo que indica que ambos diastereoisómeros se forman. La creación de un nuevo estereocentro fue posible así como una reacción de alargamiento de cadena para obtener la 3,4-dehidroisocumarina de la manera anteriormente descrita bajo condiciones básicas, obteniendo el derivado **101** como una mezcla enantiomérica en buen rendimiento 87%, teniendo una rotación óptica de -2.6° quiere decir que aunque la formación de dos enantiómeros se logra, uno de ellos se obtiene en mayor cantidad.



Esquema 50: Formación del amido-alcohol

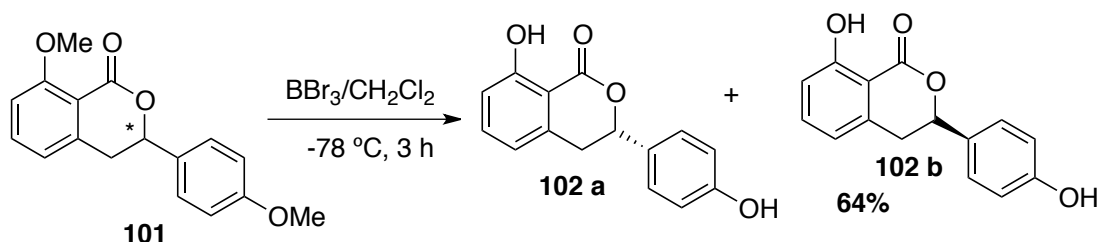
Una buena comparación que se puede hacer es de este compuesto **100** con su análogo **77**, que es el derivado sin el grupo *o*-metoxi, para observar el efecto que podría tener el grupo sustituyente en nuestra metodología. Es de esperar, que donde se encuentre presente el grupo sustituyente *o*-metoxi tan cercano al grupo DMG (grupo director de la metalación), tenga un efecto negativo ya que por naturaleza el grupo *o*-metoxi es un grupo donador de electrones. Esta comparación puede ser observada en el esquema 51.

ED: 52.6%	ED: 4.3%	-	-
$[\alpha]^D = -7.8^\circ$	$[\alpha]^D = +24.4^\circ$	$[\alpha]^D = +7.7^\circ$	$[\alpha]^D = -2.6^\circ$
Rend: 92%	Rend: 85%	Rend: 99%	Rend: 87%

Esquema 51: Comparación entre productos análogos

Se puede observar que la sustitución de un grupo *o*-metoxi, presenta un efecto negativo en todos los aspectos de la reacción. Desde el rendimiento hasta en el exceso diastereoisomérico. Esto se podría explicar debido a que el grupo DMG

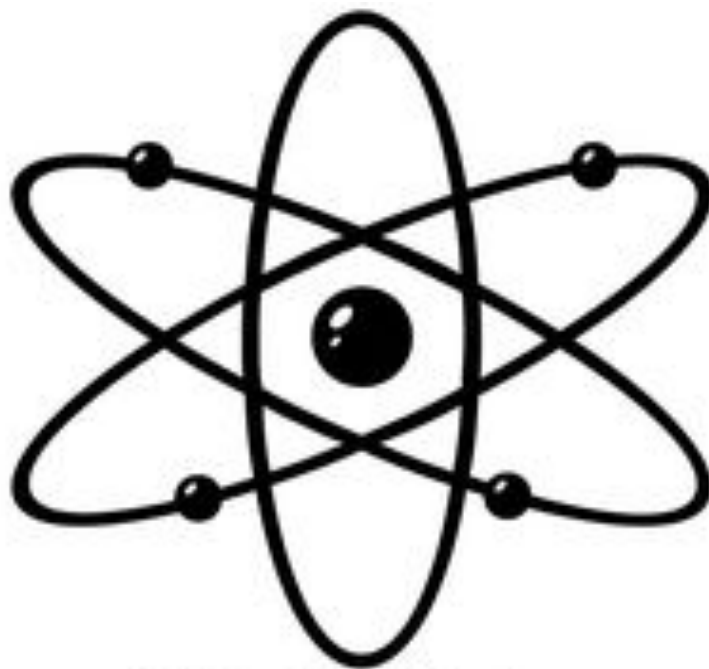
ayuda a la formación del *o*-quinodimetano necesario de formarse. El grupo DMG es un grupo electroattractor y el *o*-metoxi al ser un electrodonador, existe una mayor densidad electrónica que el grupo DMG tienda a atraer para que se forme el intermediario tipo *o*-quinodimetano.



Esquema 52: Reacción de desmetilación

Una vez obtenida la 3,4-dihidroisocumarina, lo único que se tiene que hacer una reacción de desmetilación para obtener el hidrangenol. Esto fue posible con el uso de BBr_3 en solución de DCM como se demuestra en el esquema 52.

Se obtuvo satisfactoriamente el hidrangenol **102** con un rendimiento considerablemente bueno del 64%, se puede estipular que nuestra metodología podría servir como base para la formación de otros compuestos de interés farmacológico de una manera estereoespecífica.



PARTE EXPERIMENTAL

"El éxito de la vida no está en vencer siempre, sino en no darse por vencido nunca."

PARTE EXPERIMENTAL

Las materias primas como las benzamidas, 3,4-dihidroisocumarinas así como intermediarios fueron preparadas en el laboratorio, usando reactivos provenientes de Sigma Aldrich principalmente.

Los disolventes utilizados son grado reactivo: acetato de etilo, hexano, cloruro de metileno, acetona, cloroformo, etanol y tetrahidrofurano.

Se utilizaron placas de vidrio de gel de sílice para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina y utilizando un revelador de radiación ultravioleta de lámpara.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt-Temp II y no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear así como rotaciones ópticas fueron determinados en el College of Pharmacy de la Universidad de Iowa.

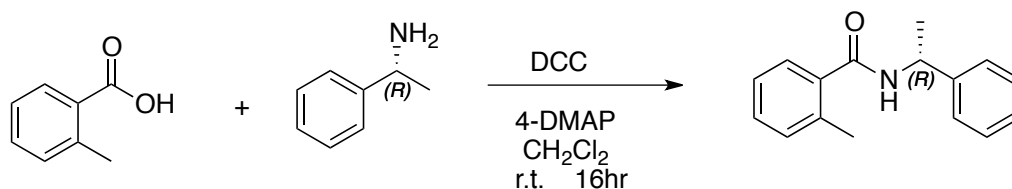
Los espectros de masas fueron determinados en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM.

Rotaciones ópticas fueron realizadas en un polarímetro JASCO P-1020 con una Línea-D de sodio (589nm) y son reportados en una concentración (c) de gramos/100mL de disolvente. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fueron medidos a 300 MHz en un Bruker Avance 300. Los espectros de Masas

fueron analizados en un aparato Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus por impacto electrónico.

Todas las reacciones sensibles a la humedad fueron llevadas a cabo en material de vidrio secado previamente en estufa bajo una atmosfera de argón. Los reactivos fueron comprados en Aldrich y usados sin una purificación subsecuente a menos que lo contrario sea especificado. Cloruro de metileno fue destilado en presencia de CaH_2 bajo argón. THF fue destilado bajo Na/Benzofenona bajo argón.

Desplazamientos químicos de ^1H -RMN (δ) son reportadas en partes por millón (ppm) relativas al Me_4Si ($\delta = 0.0$ ppm) con constantes de acoplamiento (J) reportadas en Hertz (Hz). Multiplicidades son reportadas como singuletes (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), multiplete (m), banda ancha (bs). Señales ^{13}C -NMR son reportadas usando 77.00 ppm (CDCl_3) como referencia interna. Multiplicidades de las señales de carbono fueron determinadas con DEPT.

(*R*)-2-metil-*N*-(1-feniletil)-benzamida 72

En un matraz de fondo redondo se preparó una solución de ácido *o*-toluico (1.5 g, 11 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). *R*-(+) α -bencilmetilamina (1.4 mL, 11mmol) fue añadida gota a gota por medio de una jeringa. Seguido de esto se añadió DCC (2.25 g, 11 mmol) y 4-DMAP (0.1 mmol). El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando por un tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celita y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (1.99 g, Rendimiento 76%)

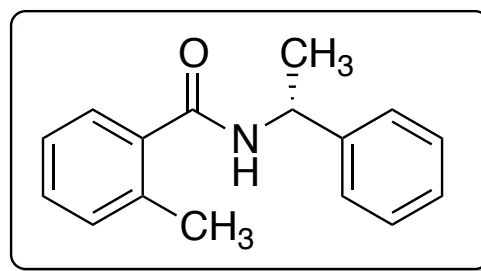
$[\alpha]_D^{25} +30.9$

Punto de Fusión: 152-153°C

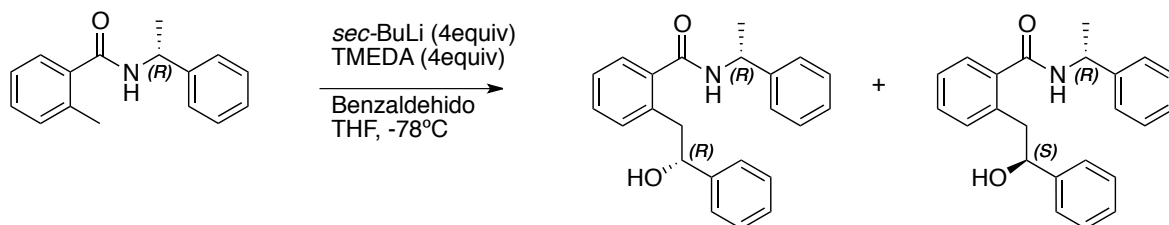
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.6-6.9$ (m, 9H, Arom), 6.0 (d, $J = 9$ Hz, 1H, NH), 5.3-5.2 (m, 1H, CH), 2.4 (s, 3H, CH_3), 1.5 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.0, 143.0, 136.3, 135.9, 130.9, 129.7, 128.6, 127.3, 126.5, 126.1, 125.6, 48.9, 21.7, 19.7$.

MS: m/z [%] = 240[$\text{M}^{++} + 1, 42$], 239[$\text{M}^+, 22$], 224[$\text{M}^+ - 15, 18$]. 135[$\text{M}^+ - 104, 25$], 120[$\text{M}^+ - 119, 94$], 105[$\text{M}^+ - 134, 100$].



PARTE 1: FORMACIÓN DE AMIDO-ALCOHOLES

2-(2-hidroxi-2-feniletíl)-*N*-((*R*)-1-feniletíl)benzamida 73

En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C Benzaldehído (0.09 mL, 88 mmol) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (122 mg, Rendimiento: 84%).

Punto de Fusion: $124\text{-}125^{\circ}\text{C}$

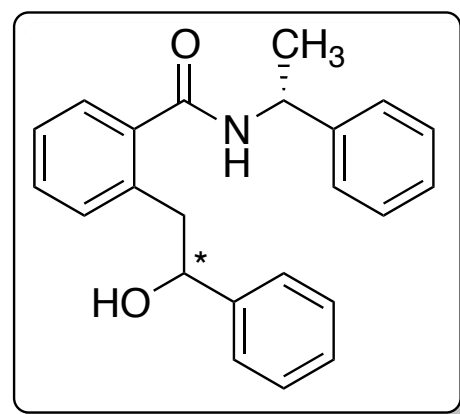
$[\alpha]_D^{25} +25.3^{\circ}$

RD: 2.2:1

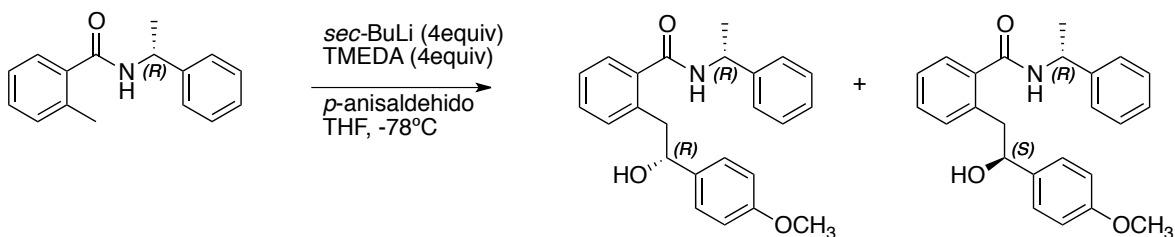
ED: 37%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.5-7.1 (m, 14H, Arom), 6.7 (d, J = 9 Hz, 1H, NH), 5.4-5.1 (m, 2H, CH-N, OH), 4.9 (dt, J_1 = 12 Hz, J_2 = 6 Hz, 1H, CH-O), 3.1-2.9 (m, 2H, CH_2), 1.6 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 169.6, 145.1, 142.6, 137.3, 136.4, 131.1, 130.4, 128.7, 128.2, 127.5, 127.1, 126.6, 126.3, 126.1, 125.6, 75.4, 49.5, 43.2, 21.7.



MS: m/z [%] = 345[M^+ , 3], 239[M^+ -106, 95], 224[M^+ - 121, 41], 119[M^+ - 226, 93], 105[M^+ - 134, 100].

2-(2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil)-*N*-((*R*)-1-feniletíl)benzamida **76**

En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C *p*-anisaldehído (0.10 mL, 84 mmol) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (143 mg, Rendimiento: 92%).

Punto de Fusion: $150\text{-}151^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20}$ -7.8°

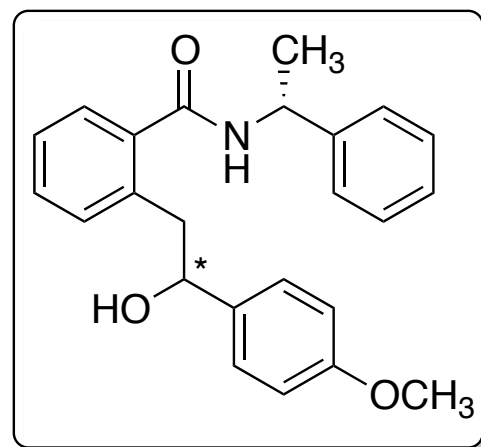
RD: 3.2:1

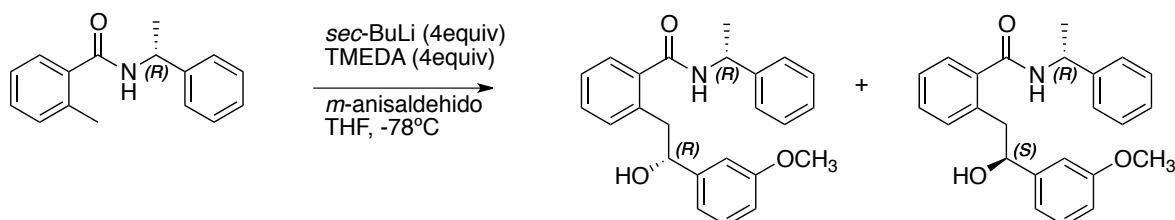
ED: 52.6%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.5-7.1 (m, 11H, Arom), 6.9-6.7 (m, 3H, Arom, NH), 5.4-5.0 (m, 2H, CH-N, OH), 4.8 (dt, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H, CH-O), 3.8 (s, 3H, O- CH_3), 3.2-2.8 (m, 2H, CH_2), 1.6 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 169.6, 158.7, 142.7, 137.3, 137.2, 136.5, 131.0, 130.3, 128.6, 127.4, 127.2, 126.8, 126.5, 126.1, 113.6, 75.0, 55.2, 49.5, 43.1, 21.8.

MS: m/z [%] = 270 [M^+ - 105, 1], 239 [M^+ - 136, 95], 224 [M^+ - 151, 45], 135 [M^+ - 240, 100], 119 [M^+ - 258, 88], 105 [M^+ - 270, 92].



2-(2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)benzamida 77

En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C *m*-anisaldehído (0.10 mL, 84 mmol) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido color crema. (148 mg, Rendimiento: 94%).

Punto de Fusion: $166\text{-}167^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} +30.0^{\circ}$

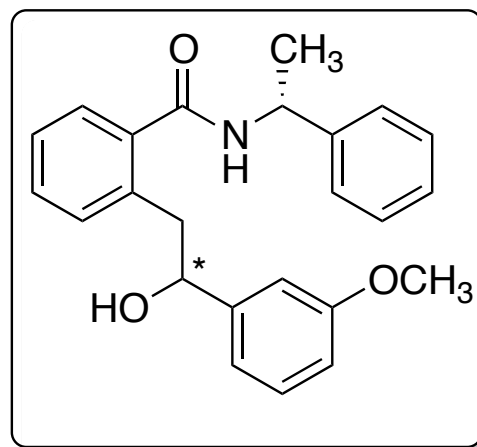
RD: 2:1

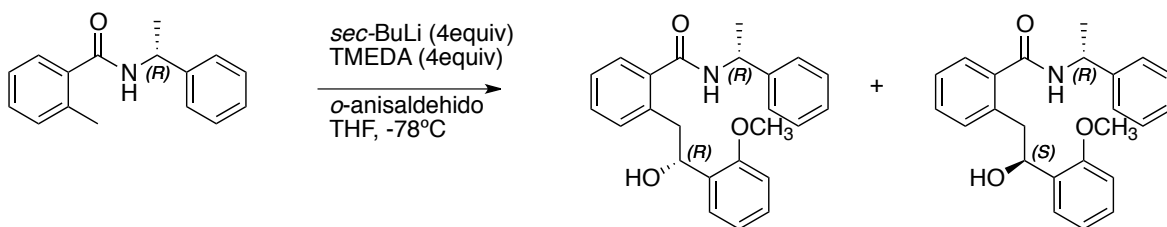
ED: 33.2%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.5\text{-}7.1$ (m, 12H, Arom), 6.9-6.8 (m, 1H, Arom), 6.8-6.7 (m, 1H, NH), 5.5-5.2 (m, 2H, CH-N, OH), 4.8 (dt, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H, CH-O), 3.7 (s, 3H, O- CH_3), 3.1-2.9 (m, 2H, CH_2), 1.6 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.6, 159.5, 146.9, 142.7, 137.2, 136.4, 131.1, 130.4, 129.2, 128.7, 127.4, 127.1, 126.6, 126.1, 118.0, 112.8, 111.0, 75.3, 55.1, 49.5, 43.0, 21.8$.

MS: m/z [%] = 375[M^+ , 17], 240[$\text{M}^+ - 135$, 89], 224[$\text{M}^+ - 151$, 80], 194[$\text{M}^+ - 181$, 33], 135[$\text{M}^+ - 240$, 75], 118[$\text{M}^+ - 257$, 97], 104[$\text{M}^+ - 271$, 100]



2-(2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etil)-*N*'-(*R*)-1-feniletil)benzamida **78**

En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C *o*-anisaldehído (0.10 mL, 84 mmol) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (94 mg, Rendimiento: 60%).

Punto de Fusion: $144\text{-}145^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} +15.4$

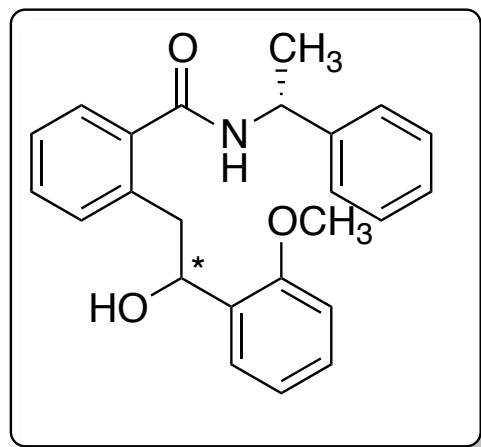
RD: 1.2:1

ED: 9.2%

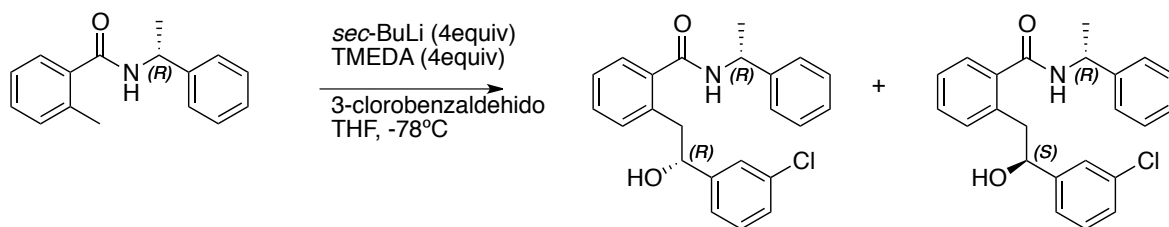
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.5\text{-}7.1$ (m, 12H, Arom), $7.0\text{-}6.8$ (m, 2H, Arom, NH), $5.3\text{-}5.2$ (m, 2H, CH-N, OH), $4.9\text{-}4.8$ (m, 1H, CH-O), 3.8 (s, 3H, CH_3) 3.0 (dd, $J_1=15$ Hz, $J_2=6$ Hz, 2H, CH_2) 1.6 (d, $J=6$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.4, 155.8, 142.9, 137.7, 136.7, 132.9, 130.8, 130.2, 128.6, 128.0, 127.4, 127.3, 126.4, 126.3, 126.1, 120.6, 109.9, 70.8, 55.2, 49.4, 40.2, 21.9$.

MS: m/z [%] = $375[\text{M}^+, 2]$, $238[\text{M}^+ - 137, 64]$, $224[\text{M}^+ - 151, 90]$, $194[\text{M}^+ - 181, 30]$, $135[\text{M}^+ - 240, 89]$, $118[\text{M}^+ - 257, 100]$.



2-(2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)benzamida **75**



En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C 3-clorobenzaldehído (0.15 mL, 1.26 mmol) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (146 mg, Rendimiento: 92%).

Punto de Fusion: $124\text{-}125^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} +15.3^{\circ}$

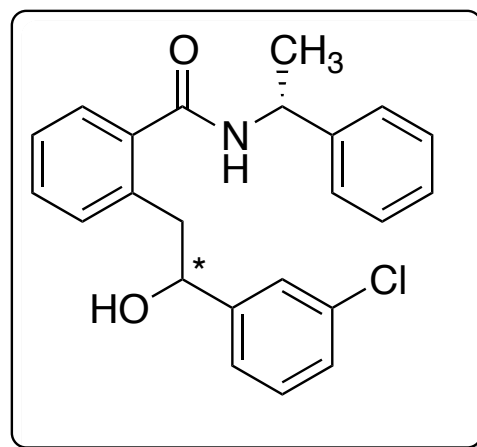
RD: 3.7:1

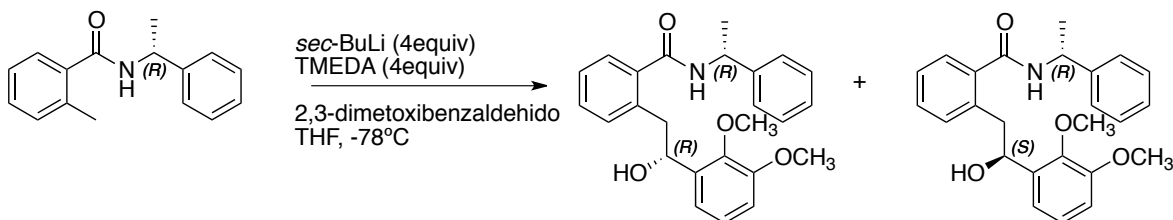
ED: 57.4%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.4-7.1 (m, 13H, Arom), 6.6 (d, $J=9$ Hz, 1H, NH), 5.9 (m, 1H, OH), 5.3-5.2 (m, 1H, CH-N), 4.8 (dt, $J_1=9$, $J_2=3$ Hz, 1H, CH-O), 3.2-2.7 (m, 2H, CH_2), 1.6 (d, $J=6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 169.8, 147.4, 142.4, 137.0, 136.1, 134.0, 131.2, 130.6, 129.4, 128.7, 127.6, 127.1, 126.9, 126.7, 126.1, 125.9, 123.9, 74.5, 49.6, 43.1, 21.6.

MS: m/z [%] = 270[M^+ , 7], 240[M^+ - 139, 100], 224[M^+ - 155, 75], 135[M^+ - 244, 56], 120[M^+ - 259, 68].



2-(2-(2,3-dimetoxifenil)-2-hidroxiethyl)-N-((R)-1-feniletil)benzamida 81

En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C 2,3-dimetoxibenzaldehído (208 mg, 1.26 mmol, disuelto en 1.5 mL de THF) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trato con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (163.1 mg, Rendimiento: 96%).

Punto de Fusion: $158\text{-}159^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} +26.2^{\circ}$

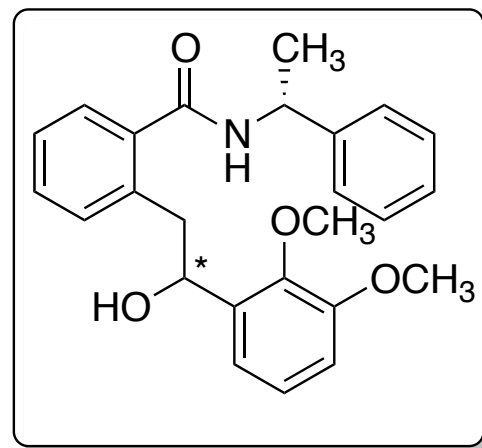
RD: 1.03:1

ED: 1.6%

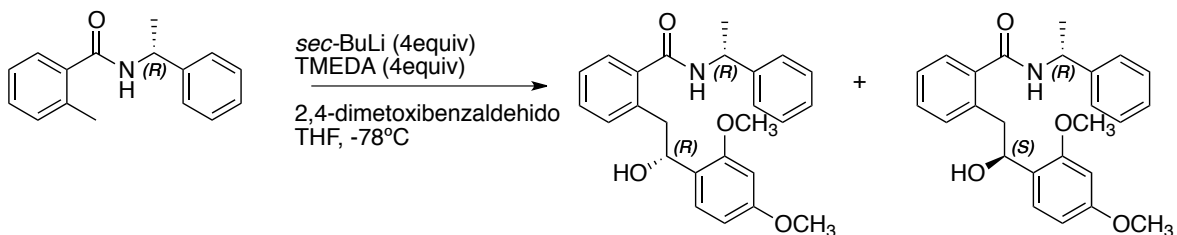
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.5\text{-}7.1$ (m, 9H, Arom), $7.1\text{-}6.7$ (m, 4H, Arom, NH), $5.5\text{-}5.0$ (m, 3H, CH-N, CH-O, OH), 3.9 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.8 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.0 (dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=6$ Hz 2H, CH_2), 1.6 (d, $J=6$ Hz, 1H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.6, 152.1, 145.2, 142.7, 138.7, 137.7, 136.3, 130.9, 130.4, 128.6, 127.3, 127.1, 126.4, 126.1, 124.0, 118.4, 111.0, 70.8, 60.6, 55.6, 49.4, 41.4, 21.7$.

MS: m/z [%] = $406[\text{M}^++1, 8]$, $405[\text{M}^+, 3]$, $240[\text{M}^+-165, 100]$, $224[\text{M}^+-181, 88]$, $118[\text{M}^+-287, 86]$, $104[\text{M}^+-301, 93]$.



2-(2-(2,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida 80



En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C 2,3-dimetoxibenzaldehido (278 mg, 1.68 mmol, disuelto en 2 mL de THF) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trato con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido verde. (135 mg, Rendimiento: 80%).

Punto de Fusion: $94\text{-}95^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} +14.6^{\circ}$

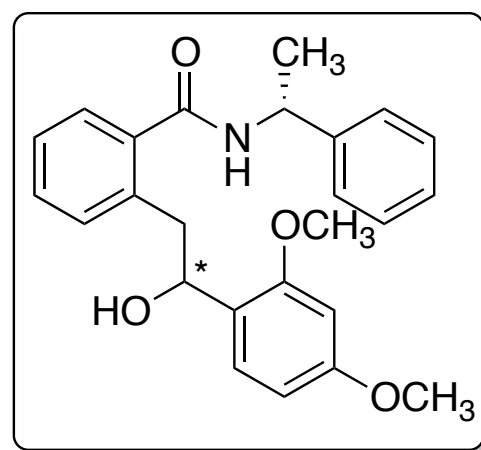
RD: 1.12:1

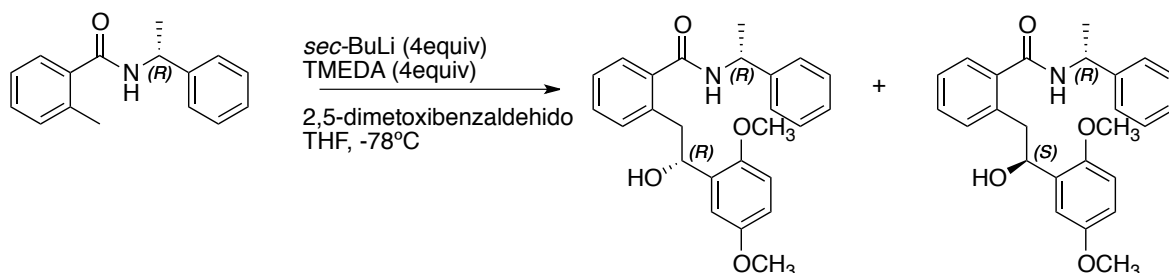
ED: 5.82%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.5-7.0 (m, 11H, Arom), 6.5-6.4 (m, 2H, Arom, NH), 5.3 (dt, $J_1 = 21$ Hz, $J_2 = 6$ Hz 1H, CH-N), 5.1 (dt, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H, CH-O), 4.6 (d, $J = 6$ Hz 1H, OH), 3.8 (s, 3H, CH_3O) 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.0 (dd, $J_1 = 18$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 2H, CH_2), 1.6 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 169.3, 159.8, 156.8, 143.0, 137.7, 136.7, 130.8, 130.1, 128.6, 127.5, 127.2, 126.8, 126.4, 126.1, 125.5, 103.9, 98.1, 70.6, 55.3, 49.3, 40.3, 22.0.

MS: m/z [%] = 405[M^+ , 2], 240[M^+ - 165, 35], 167[M^+ - 238, 94], 119[M^+ - 286, 100], 105[M^+ - 300, 99].



2-(2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxiethyl)-*N*-((*R*)-1-feniletil)benzamida **79**

En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C 2,3-dimetoxibenzaldehido (208 mg, 1.26 mmol, disuelto en 1.5 mL de THF) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trato con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (149 mg, Rendimiento: 87%).

Punto de Fusión: $177-178^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} +14.4^{\circ}$

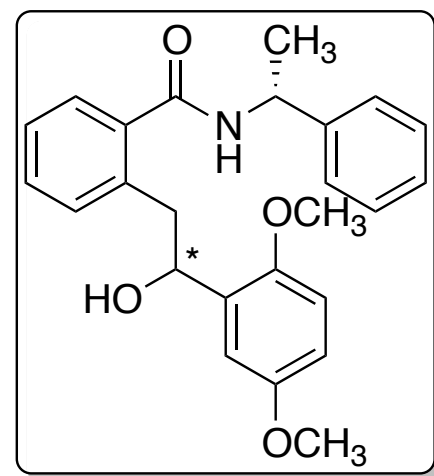
RD: 1.3:1

DE: 14.2%

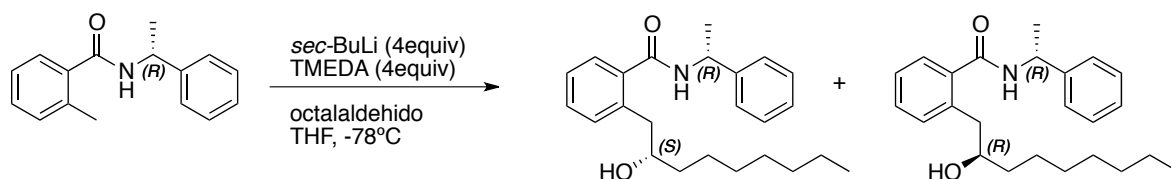
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.5-7.0 (m, 11H, CH-Ar), 6.9-6.6 (m, 2H, Arom, NH), 5.4-5.0 (m, 3H, CH-O, CH-N, OH), 3.8 (s, 3H, CH_3), 3.7 (s, 3H, CH_3), 3.1 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 2H, CH_2), 1.6 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 169.4, 153.7, 149.9, 142.8, 137.6, 136.5, 134.2, 131.0, 130.2, 128.6, 127.3, 127.1, 126.2, 126.1, 112.6, 112.0, 111.0, 70.7, 55.8, 49.4, 40.3, 21.9.

MS: m/z [%] = 405[M^+ , 9], 240[$\text{M}^+ - 165$, 74], 224[$\text{M}^+ - 181$, 62], 119[$\text{M}^+ - 286$, 100], 104[$\text{M}^+ - 301$, 66]



2-(2-hidroxinonil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)benzamida **82**



En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C octalaldehido (0.20 mL, 1.26 mmol) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trato con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (111 mg, Rendimiento: 72%).

Punto de Fusion: $82^{\circ}\text{--}83^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} +17^{\circ}$

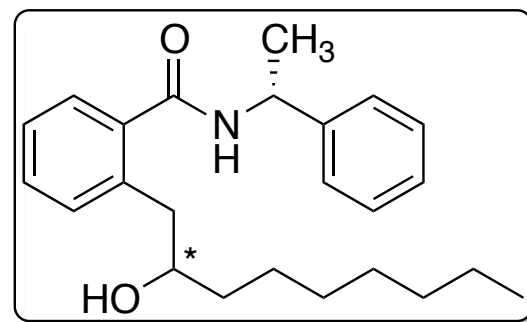
RD: 1.24:1

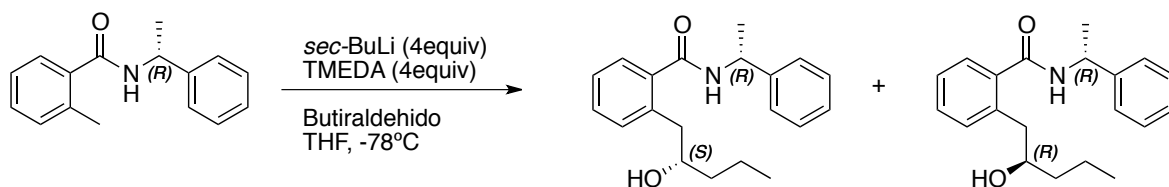
ED: 10.7%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.5-7.0 (m, 10H, Arom, NH), 5.3-5.2 (m, 1H, CH-N), 3.9-3.5 (m, 2H, OH, CH-O), 2.9-2.7 (m, 2H, CH_2), 1.6 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1.4-1.2 (m, 12H, CH_2), 0.9-0.8 (m, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 169.2, 142.9, 137.7, 136.7, 130.6, 130.2, 128.6, 127.5, 127.3, 126.4, 126.1, 73.4, 49.3, 40.2, 38.0, 31.8, 29.6, 29.2, 25.7, 22.6, 21.6, 14.1.

MS: m/z [%] = 368[$\text{M}^+ + 1$, 7], 367[M^+ , 5], 239[$\text{M}^+ - 128$, 83], 119[$\text{M}^+ - 248$, 81], 105[$\text{M}^+ - 262$, 66], 43[$\text{M}^+ - 324$, 67], 41[$\text{M}^+ - 326$, 72].



2-(2-hidroxifenil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)benzamida **83**

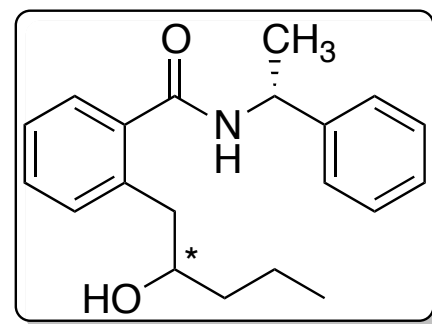
En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **72** (100 mg, 0.42 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de -78°C y se adicionó *sec*-BuLi (1.2 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.25 mL, 1.68 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a -78°C butiraldehido (0.12 mL, 1.26 mmol) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a café. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a café intenso y la mezcla de reacción se trato con NH_4Cl (3 mL) y Salmuera (3 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (111 mg, Rendimiento: 72%).

Punto de Fusion: $80^{\circ}\text{--}81^{\circ}\text{C}$

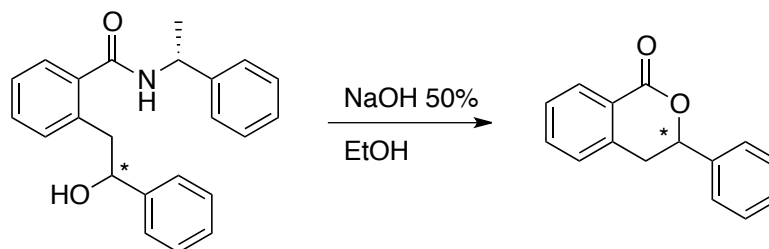
$[\alpha]_D^{20} +23.6^{\circ}$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.0 (d, J = 6 Hz, 1H, Arom), 7.4 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.3 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.1 (t, J = 12 Hz, 1H, Arom), 4.5-4.4 (m, 1H, CH), 2.9-2.7 (m, 2H, CH_2), 1.9-1.3 (m, 4H, 2 CH_2), 0.9 (t, J = 15 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 165.6, 139.1, 133.6, 130.2, 127.5, 127.3, 125.1, 78.4, 36.9, 33.1, 18.1.



PARTE 2: FORMACIÓN DE 3,4- DIHIDROISOCUMARINAS

3-fenilisocroman-1-ona 86

El alcohol de amida **73** (74.7 mg, 0.214 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (45 mg, Rendimiento: 94%).

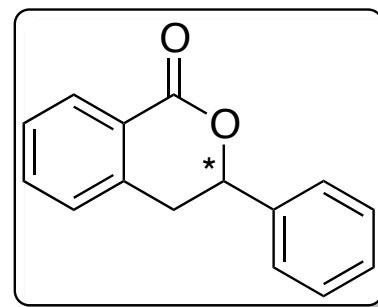
Punto de Fusión: 83°-84°C

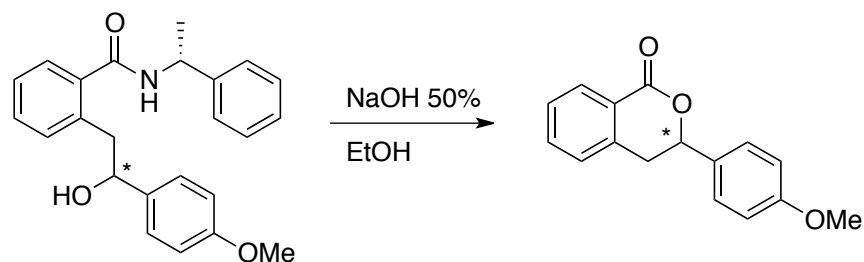
$[\alpha]_D^{25}$ -53.6°

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.0 (d, J = 9 Hz, 1H, Arom), 7.6-7.0 (m, 8H, Arom), 5.4 (dd, J_1 = 12 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H, CH), 3.2 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H, CH), 3.0 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 165.2, 138.8, 138.4, 133.8, 130.3, 128.6, 128.5, 127.7, 127.3, 126.0, 125.0, 79.8, 35.5.

MS: m/z [%] = 224[M^+ , 24], 178[M^+ - 46, 22], 119[M^+ - 105, 44], 105[M^+ - 119, 31], 89[M^+ - 135, 100], 77[M^+ - 147, 52].



3-(4-metoxifenil)isocroman-1-ona 88

El alcohol de amida **77** (49.3 mg, 0.131 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (32.7 mg, Rendimiento: 99%).

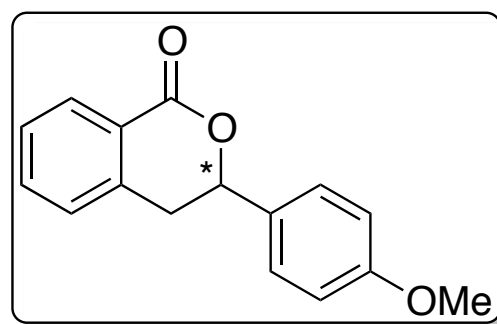
Punto de Fusión: 99°-100°C

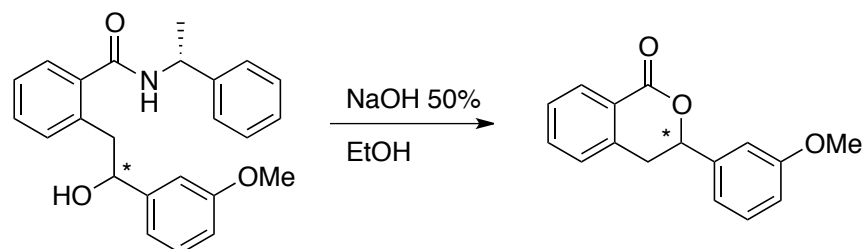
$[\alpha]_D^{25}$ -7.7°

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.1 (d, J = 6 Hz, 1H, Arom), 7.5 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.4-7.3 (m, 3H, Arom), 7.3-7.2 (m, 1H, Arom), 7.0-6.8 (m, 2H, Arom), 5.5 (dd, J_1 = 12, J_2 = 3 Hz, 1H, CH), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.3 (dd, J_1 = 18 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H, CH), 3.0 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 165.4, 159.7, 139.0, 133.8, 130.5, 130.3, 127.7, 127.6, 127.3, 125.0, 113.9, 79.8, 55.2, 35.4.

MS: m/z [%] = 254[M^+ , 18], 135[M^+ - 119, 13], 118[M^+ - 136, 100], 90[M^+ - 164, 53], 77[M^+ - 177, 13].



3-(3-metoxifenil)isocroman-1-ona 89

El alcohol de amida **76** (85.1 mg, 0.226 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (52.3 mg, Rendimiento: 91%).

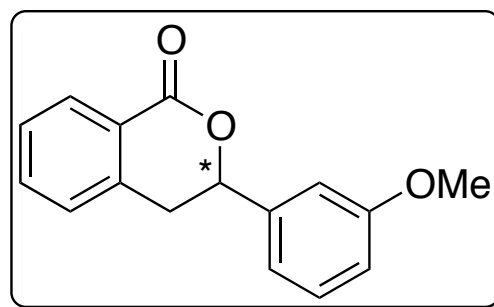
Punto de Fusion: 82°-83°C

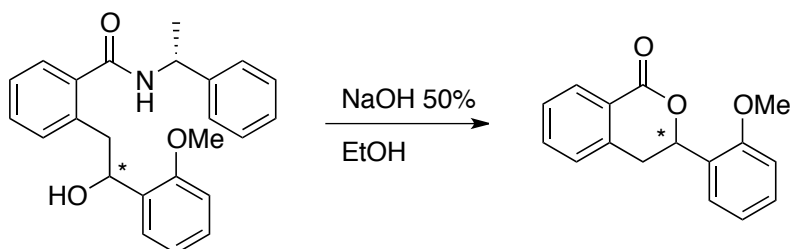
$[\alpha]_D^{25}$ -46.0°

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.1 (d, J = 6 Hz, 1H, Arom), 7.5 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.4-7.2 (m, 3H, Arom), 7.0-6.8 (m, 3H, Arom), 5.5 (dd, J_1 = 12 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H, CH), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.3 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H, CH), 3.1 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 165.2, 159.7, 140.0, 138.8, 133.8, 130.2, 129.6, 127.7, 127.2, 124.9, 118.2, 114.0, 111.5, 79.7, 55.2, 35.5.

MS: m/z [%] = 255[M^+ +1, 88], 165[M^+ - 89, 86], 135[M^+ - 119, 61], 117[M^+ - 137, 100], 92[M^+ - 161, 81], 63[M^+ - 191, 87].



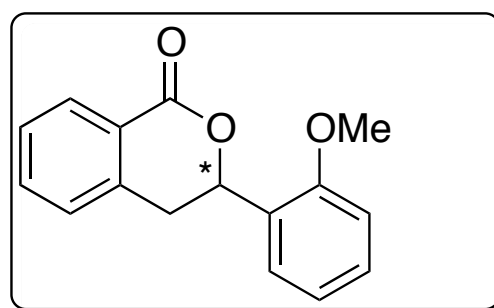
3-(2-metoxifenil)isocroman-1-ona 90

El alcohol de amida **75** (60 mg, 0.159 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (33 mg, Rendimiento: 83%).

Punto de Fusion: 113°-114°C

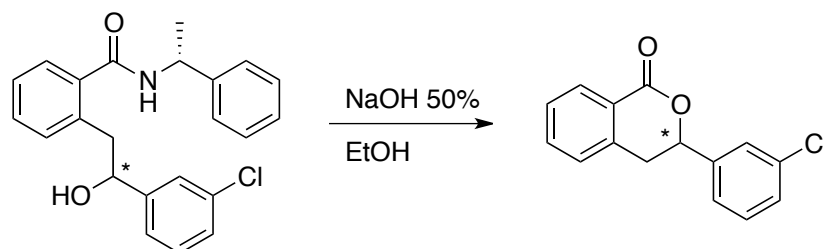
$[\alpha]_D^{20}$ -30.03°

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.1(d, J = 6 Hz, 1H, Arom), 7.6-7.2 (m, 5H, Arom), 7.0-6.8 (m, 2H, Arom), 5.9 (t, J = 15 Hz, 1H, CH), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.1 (d, J = 6 Hz, 2H, CH_2).



$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 165.8, 155.7, 139.5, 133.7, 130.3, 129.3, 127.6, 127.3, 127.0, 126.6, 125.1, 120.8, 110.3, 75.0, 55.3, 34.3.

MS: m/z [%] = 253[$\text{M}^+ - 1$, 87], 237[$\text{M}^+ - 17$, 94], 179[$\text{M}^+ - 75$, 76], 135[$\text{M}^+ - 119$, 94], 118[$\text{M}^+ - 136$, 100], 64[$\text{M}^+ - 190$, 96].

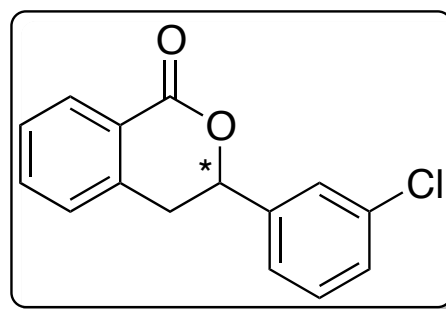
3-(3-clorofenil)isocroman-1-ona 87

El alcohol de amida **78** (74.8 mg, 0.199 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (50.2 mg, Rendimiento: 99%).

Punto de Fusión: 69°-70°C

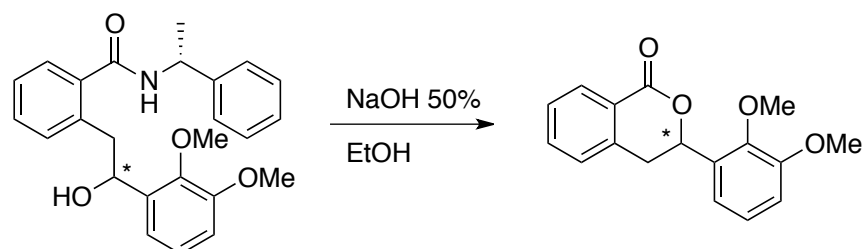
$[\alpha]_D^{20}$ -91.9°

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.1 (d, J = 9 Hz, 1H, Arom), 7.6-7.1 (m, 7H, Arom), 5.5 (dd, J_1 = 12 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H, CH), 3.3 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H, CH), 3.1 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H, CH).



$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 164.9, 140.5, 138.4, 134.6, 134.0, 130.4, 129.9, 128.7, 128.0, 127.3, 126.2, 124.8, 124.1, 79.0, 35.5.

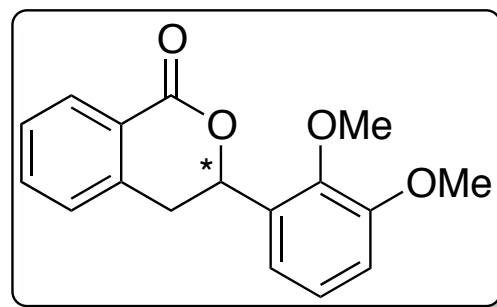
MS: m/z [%] = 258[M^+ , 56], 178[M^+ - 80, 49], 139[M^+ - 119, 38], 118[M^+ - 140, 100], 90[M^+ - 168, 88].

3-(2,3-dimetoxifenil)isocroman-1-ona 93

El alcohol de amida **79** (84.8 mg, 0.209 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un aceite incoloro. (63 mg, Rendimiento: 96%).

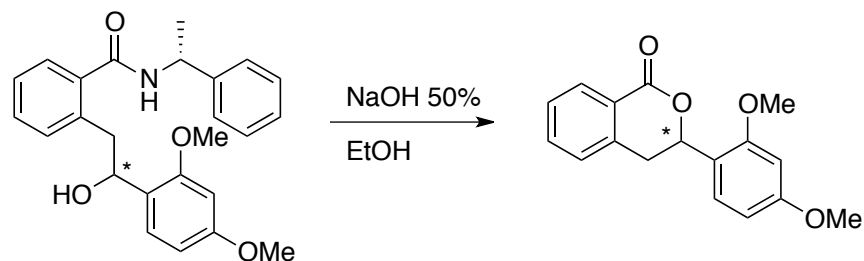
$[\alpha]_D^{25} -10.5^\circ$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.1 (d, J = 6 Hz, 1H, Arom), 7.5 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.4 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.2 (d, J = 6 Hz, 1H, Arom), 7.1 (d, J = 6 Hz, 1H, CH-Ar), 7.1 (t, J = 18 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.8 (dd, J_1 = 18, J_2 = 3 Hz, 1H, CH-Ar), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.3-3.2 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H, CH), 3.1 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H, CH).



$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 165.5, 152.3, 145.8, 139.3, 133.7, 132.3, 130.2, 127.6, 127.3, 125.0, 124.3, 118.5, 112.3, 75.3, 60.9, 55.7, 34.7.

MS: m/z [%] = 286[$\text{M}^+ + 2$, 100], 239[$\text{M}^+ - 45$, 44], 224[$\text{M}^+ - 60$, 41], 165[$\text{M}^+ - 119$, 99], 117[$\text{M}^+ - 167$, 77], 63[$\text{M}^+ - 221$, 78].

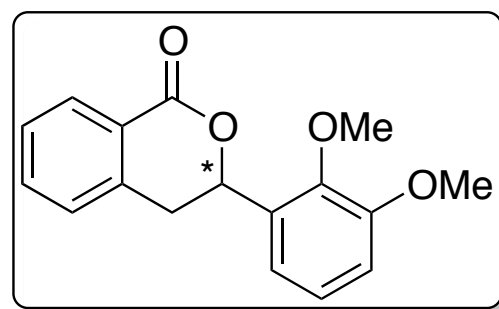
3-(2,4-dimetoxifenil)isocroman-1-ona 92

El alcohol de amida **80** (97.8 mg, 0.241 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (58.4 mg, Rendimiento: 85%).

Punto de Fusion: 94°-95°C

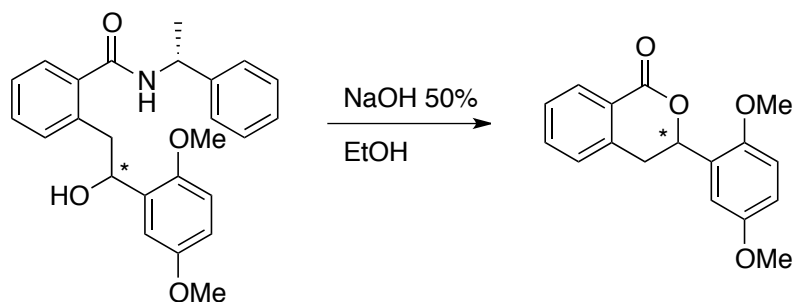
$[\alpha]_D^{25} +1.94^\circ$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.1 (d, J = 9 Hz, 1H, Arom), 7.6-7.2 (m, 4H, Arom), 6.6-6.4 (m, 2H, Arom), 5.8 (dd, $J_1=12$, $J_2=3$ Hz, 1H, CH), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.2 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H, CH), 3.1 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=3$ Hz, 1H, CH).



$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 165.9, 160.8, 157.1, 139.6, 133.6, 130.2, 127.5, 127.5, 127.3, 125.1, 119.5, 104.2, 98.3, 74.9, 55.3, 34.4.

MS: m/z [%] = 286[$\text{M}^+ + 2$, 92], 284[M^+ , 60], 240[$\text{M}^+ - 44$, 49], 209[$\text{M}^+ - 75$, 100], 166[$\text{M}^+ - 118$, 52], 152[$\text{M}^+ - 132$, 84].

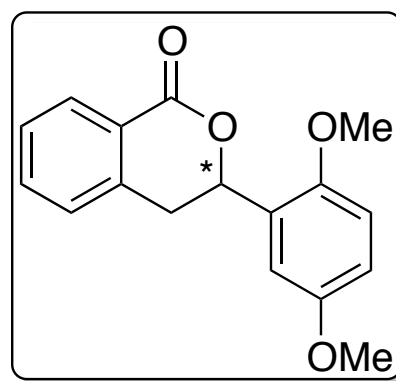
3-(2,5-dimetoxifenil)isocroman-1-ona 91

El alcohol de amida **81** (86 mg, 0.229 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un aceite incoloro. (65 mg, Rendimiento: 99%).

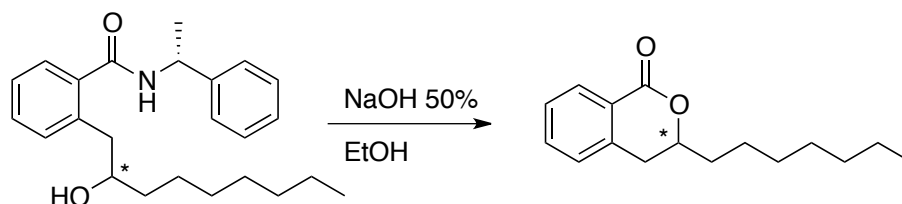
$[\alpha]_D^{25} -11.6^\circ$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.1 (d, J = 9 Hz, 1H, Arom), 7.5 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.4-7.1 (m, 3H, Arom), 6.8 (m, 2H, Arom), 5.9 (d, J_1 = 6 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H, CH), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.2-3.1 (m, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 165.7, 153.8, 149.8, 139.5, 133.7, 130.3, 128.0, 127.6, 127.3, 125.1, 114.3, 112.2, 111.5, 75.0, 55.9, 34.4.



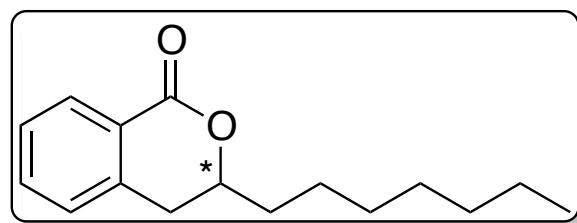
MS: m/z [%] = 284[M^+ , 87], 251[M^+ - 33, 28], 165[M^+ - 119, 50], 149[M^+ - 135, 29], 118[M^+ - 166, 100], 90[M^+ - 194, 93].

3-heptilisocroman-1-ona 94

El alcohol de amida **83** (73.9 mg, 0.20 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un aceite amarillo. (49.2 mg, Rendimiento: 99%).

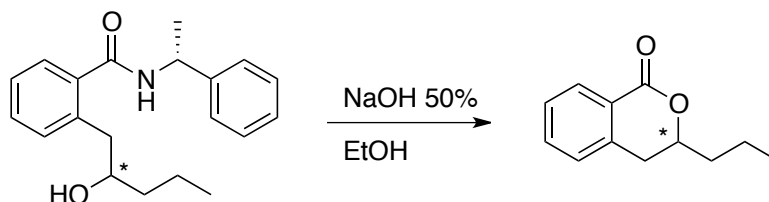
$[\alpha]_D^{25}$ -11.6°

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.0 (d, J = 9 Hz, 1H, Arom), 7.4 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.3 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.2-7.1 (m, 1H, Arom), 4.5-4.4 (m, 1H, CH), 2.9-2.7 (m, 2H, CH_2), 1.5-1.1 (m, 12H, 6 CH_2), 0.8 (t, J = 15 Hz, 3H, CH_3).



$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 165.7, 139.2, 133.6, 130.2, 127.5, 127.3, 125.2, 78.7, 34.9, 33.2, 31.7, 29.3, 29.1, 24.9, 22.6, 14.0.

MS: m/z [%] = 246[M^+ , 13], 147[M^+ - 99, 67], 118[M^+ - 128, 100], 90[M^+ - 156, 33].

3-propilisocroman-1-ona 95

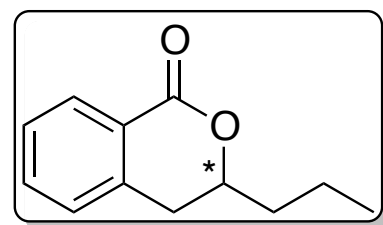
El alcohol de amida **82** (37 mg, 0.118 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 8:2. Se obtuvo el producto deseado como un aceite incoloro. (20 mg, Rendimiento: 91%).

$[\alpha]_D^{25} -1.07^\circ$

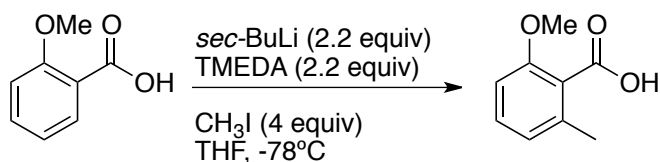
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.0 (d, J = 6 Hz, 1H, Arom), 7.4 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.3 (t, J = 15 Hz, 1H, Arom), 7.1 (t, J = 12 Hz, 1H, Arom), 4.5-4.4 (m, 1H, CH), 2.9-2.7 (m, 2H, CH_2), 1.9-1.3 (m, 4H, 2 CH_2), 0.9 (t, J = 15 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 165.6, 139.1, 133.6, 130.2, 127.5, 127.3, 125.1, 78.4, 36.9, 33.1, 18.1.

MS: m/z [%] = 190[M^+ , 9], 147[M^+ - 43, 34], 118[M^+ - 72, 100], 90[M^+ - 100, 42].



PARTE 3: PREPARACION DEL HIDRANGENOL

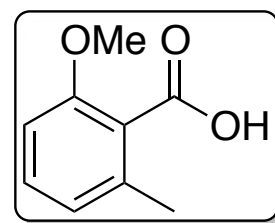
Ácido 2-metoxi-6-metilbenzoico 97

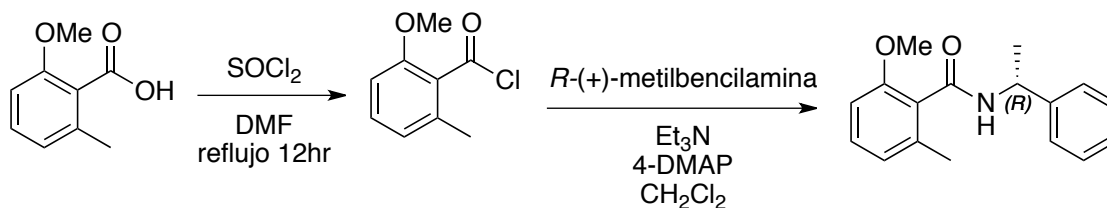
Una solución de *sec*-BuLi (7.8 mL, 11 mmol) /TMEDA (1.64 mL, 11 mmol) fue preparada bajo condiciones anhidras en 3 mL de THF. Se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Una vez alcanzada esa temperatura, ácido 2-metoxibenzóico (760 mg, 4.9 mmol) fue añadido disuelto en 5 mL de THF gota a gota. De dejó agitando por dos horas a -78°C y luego CH_3I fue añadido gota a gota. El baño de hielo fue removido y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La suspensión blanca fue tratada con 15 mL de agua. Se observó el cambio de color a rojo vino y dos fases. La fase orgánica fue removida. La fase acuosa se trato con HCl 2M (≈ 10 mL) hasta alcanzar un pH ácido. Cambió a color amarillo intenso, fue extraída con acetato de etilo y secado con MgSO_4 . Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 6:4. Se obtuvo el producto deseado como un solido blanco. (370 mg, Rendimiento: 45%).

Punto de Fusion: $138^\circ\text{-}139^\circ\text{C}$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.3\text{-}7.1$ (m, 1H, Arom), $6.9\text{-}6.6$ (m, 2H, Arom), 3.9 (s, 3H, CH_3O), 2.4 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.2, 156.9, 138.5, 131.1, 123.2, 121.4, 108.6, 56.1, 20.2$.



(*R*)-2-metoxi-6-metil-*N*-(1-feniletil)benzamida **99**

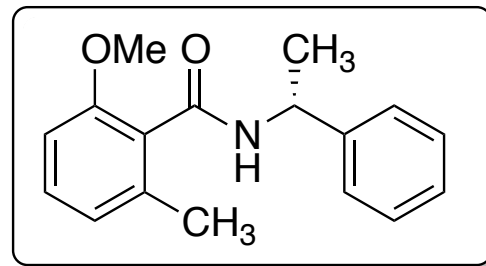
Ácido 2-metoxi-6-metilbenzoico (284 mg, 1.7 mmol) fue añadido a un matraz de fondo redondo. SOCl_2 fue adicionado hasta que el ácido se disolviera por completo (aprox. 10 mL). Una gota de DMF fue añadida y se puso a reflujo por 12 hr. Después de este tiempo se concentró bajo presión reducida y se puso al vacío hasta que estuviera totalmente seco. Se obtuvo un aceite color naranja (314 mg, Rendimiento: 99%).

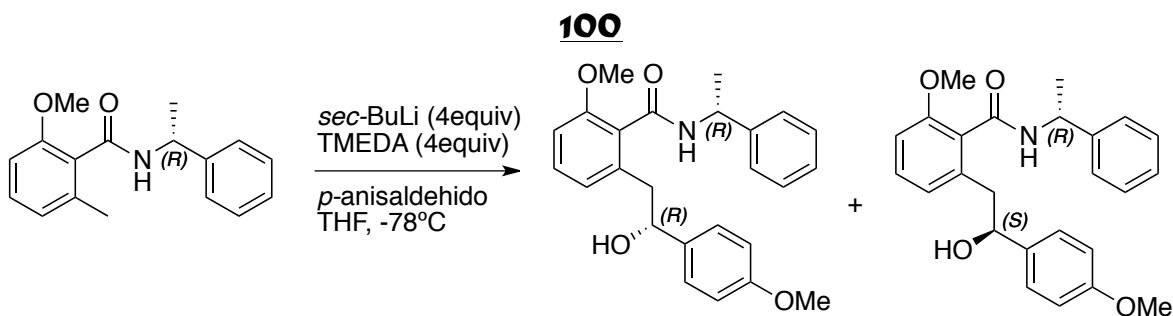
Posteriormente en un matraz de fondo redondo, *R*-(+)bencilmetilamina (0.22 mL, 1.70 mmol) y cantidades catalíticas de 4-DMAP (0.1 mmol) fueron añadidas. El matraz se puso en condiciones anhidras bajo una atmósfera de argón y 5 mL de diclorometano fue añadido. Et_3N (0.24 mL, 1.70 mmol) fue adicionada gota a gota. Seguido de esto el cloruro fue añadido (314 mg, 1.70 mmol) disuelto en 3 mL de diclorometano. Se dejó agitando por 12 hr. Posteriormente se lavó con NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. Se secó con MgSO_4 . Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 7:3. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. (208 mg, Rendimiento: 52%).

Punto de Fusión: 92°-93°C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.4-7.1 (m, 6H, Arom), 6.7 (d, J = 9 Hz, 1H, Arom), 6.7 (d, J = 9 Hz, 1H, Arom), 6.0 (s, 1H, NH), 5.4-5.3 (m, 1H, CH), 3.7 (s, 3H, CH_3O), 2.3 (s, 3H, CH_3), 1.5 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 166.9, 156.0, 143.0, 137.1, 129.7, 128.4, 127.1, 126.4, 126.2, 122.6, 108.3, 55.6, 48.6, 21.6, 19.1.



2-(2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil)-6-metoxi-N-((R)-1-feniletil)benzamida

En un matraz de fondo redondo bajo atmosfera inerte se preparó una solución de la benzamida **99** (195 mg, 0.73 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se puso a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó *sec*-BuLi (2.1 mL, 2.92 mmol) vía jeringa. Posteriormente se adicionó TMEDA (0.44 mL, 2.92 mmol) vía jeringa. Después de haber sido agitado 1hr a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *p*-anisaldehido (0.18 mL, 1.46 mmol) fue añadido observándose el cambio de color de rojo intenso a amarillo. El avance de la reacción se observó por cromatografía en capa fina utilizando un eluyente Hexano: Acetato 1:1. Se dejó agitando toda la noche dejando que se calentara a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color a amarillo intenso y la mezcla de reacción se trato con NH_4Cl (6 mL) y Salmuera (6 mL) y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con MgSO_4 y concentrada bajo presión reducida. Posteriormente fue purificada por cromatografía en columna, utilizando silica gel y un eluyente Hexano: Acetato 1:1. Finalmente se obtuvo el producto deseado como un sólido verde. (253 mg, Rendimiento: 85%).

Punto de Fusion: $56^{\circ}\text{-}57^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} +24.4^{\circ}$

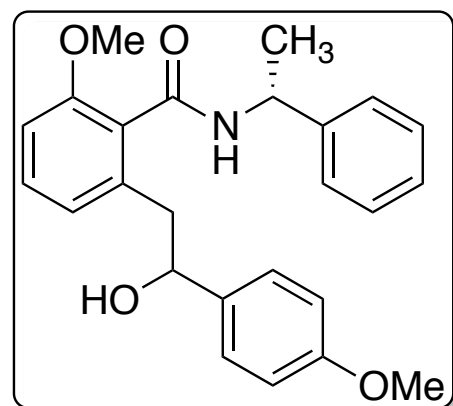
DR: 1:1.09

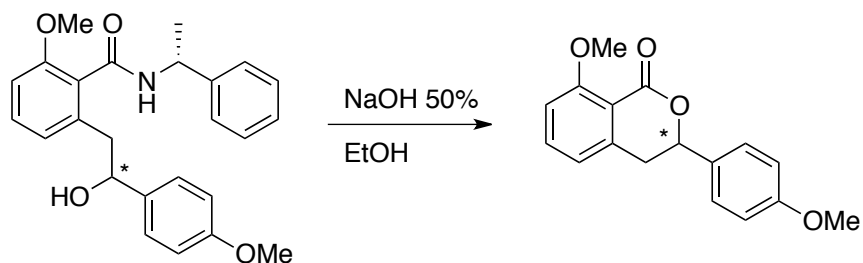
ED: 4.3%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.6-7.1 (m, 8H, Arom), 6.9-6.7 (m, 4H, Arom), 6.5 (s, 1H, NH), 5.4-5.3 (m, 1H, CH-N), 5.1 (t, J = 9 Hz, 1H, CH-O), 4.8-4.7 (m, 1H, OH), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.8 (s, 3H, CH_3O), 3.0-2.8 (m, 2H, CH_2), 1.5 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 167.4, 158.5, 156.2, 142.9, 139.2, 137.7, 130.5, 128.5, 127.3, 126.8, 126.2, 125.9, 122.9, 113.5, 109.2, 74.5, 55.7, 55.2, 49.2, 43.7, 21.8.

MS: m/z [%] = 388 $[\text{M}^+ - 17, 17]$, 283 $[\text{M}^+ - 122, 62]$, 255 $[\text{M}^+ - 150, 70]$, 147 $[\text{M}^+ - 258, 81]$, 137 $[\text{M}^+ - 268, 100]$, 79 $[\text{M}^+ - 326, 94]$.



8-metoxi-3-(4-metoxifenil)isocroman-1-ona 101

El alcohol de amida **100** (204.1 mg, 0.50 mmol) fue adicionado en un matraz de fondo redondo. Se hizo 5 mL de una solución de NaOH al 50% y se adicionaron al matraz. Posteriormente se adicionaron 5 mL de EtOH al matraz. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10 hr. Después del tiempo de reflujo, se concentró la mezcla de reacción con presión reducida. Se acidificó a 0°C con HCl concentrado (10 mL) hasta que el burbujeo cesara. Se extrajo con acetato de etilo, obtenido el producto crudo. La fase orgánica fue secada con MgSO₄ y concentrada bajo presión reducida. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, utilizando sílica gel y un eluyente Hexano: Acetato 6:4. Se obtuvo el producto deseado como un aceite amarillo. (124.1 mg, Rendimiento: 87%).

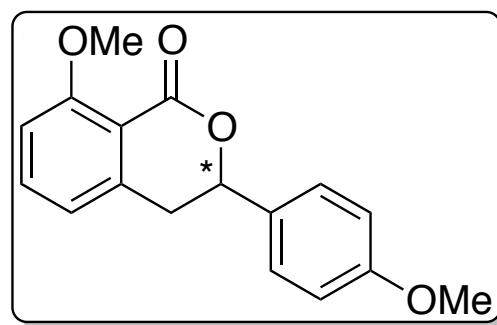
Punto de Fusión: 151°-152°C

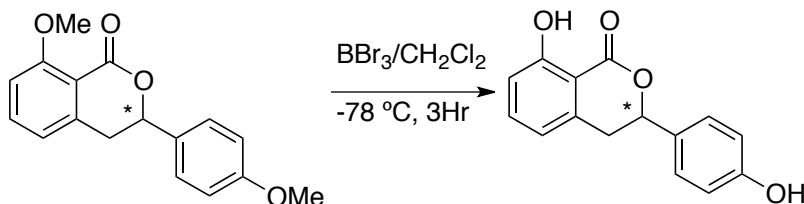
$[\alpha]_D^{25}$ -2.6°

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.4-7.1 (m, 3H, Arom), 6.9-6.7 (m, 3H, Arom), 5.3 (dd, J_1 = 12, J_2 = 3 Hz, 1H, CH), 3.8 (s, 1H, CH₃O), 3.7 (s, 1H, CH₃O), 3.2 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H, CH), 2.9 (dd, J_1 = 18 Hz, J_2 = 3 Hz, CH).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 162.4, 161.2, 159.7, 141.7, 134.5, 130.5, 127.6, 119.1, 113.8, 110.9, 78.8, 56.1, 55.2, 36.6.

MS: m/z [%] = 284[M⁺, 23], 165[M⁺ - 119, 18], 148[M⁺ - 136, 100], 135[M⁺ - 149, 26], 105[M⁺ - 179, 43], 90[M⁺ - 194, 67].



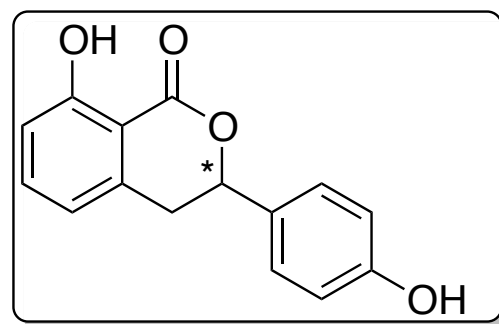
Hidrangenol 102

La 3,4-dihidroisocumarina **101** (72 mg, 0.25 mmol) fue añadida a un matraz de fondo redondo. Se puso bajo atmosfera de argón y 3 mL de CH₂Cl₂ fueron añadidos. Fue enfriado a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Posteriormente 1 mL de BBr₃ diluido en 1 mL de diclorometano fue añadido gota a gota. Después de la adición, se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se dejó agitando por 3 horas. Se trató con una solución saturada de NaHCO₃ y sucesivamente fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y fue concentrado. Se obtuvo el producto deseado como un sólido color blanco (41 mg, Rendimiento: 64%).

Punto de Fusión: 167°-168°C

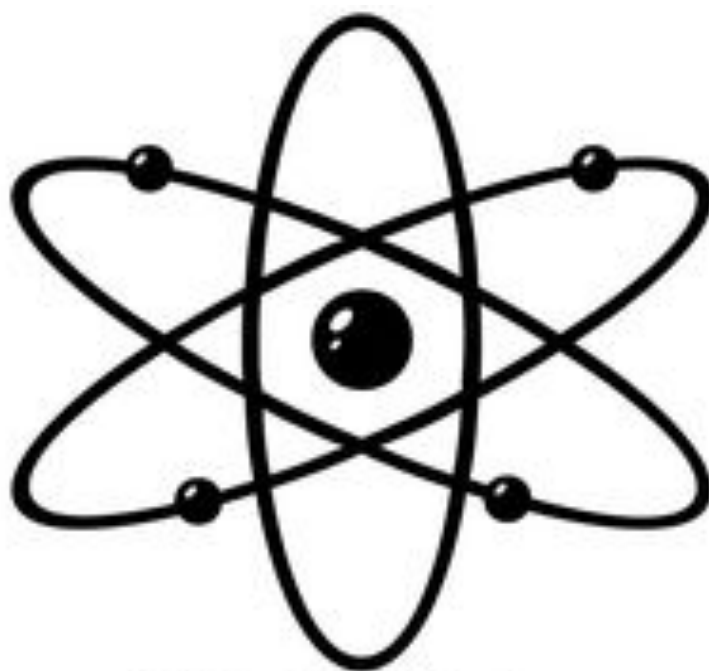
$[\alpha]_D^{20} +0.4^\circ$

¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ = 11.10 (s, 1H, OH), 8.61 (s, 1H, OH), 7.5-7.3 (m, 3H, Arom), 6.9-6.8 (m, 4H, Arom), 5.6 (dd, $J_1 = 12, J_2 = 6$ Hz, 1H, CH), 3.4-3.0 (m, 2H, CH₂).



¹³C NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ = 169.5, 161.5, 157.4, 140.1, 135.8, 129.0, 127.7, 117.7, 115.1, 114.4, 108.1, 80.5, 33.7.

MS: m/z [%] = 256[M⁺, 100], 238[M⁺- 18, 71], 210[M⁺- 46, 95], 181[M⁺- 75, 69], 105[M⁺- 151, 62], 77[M⁺- 179, 78].



CONCLUSIONES

*"La única parte donde el "éxito" aparece antes que el "trabajo" es en el diccionario."
-Vidal Sasoon*

Conclusiones

Es posible llevar a cabo reacciones de metalación bencílica a partir de benzamidas como la (*R*)-2-metil-N-(1-feniletíl)-benzamida. Las reacciones de metalación producen un intermediario o-quinodimetano quiral, que al tratarse con un electrófilo, se lleva a cabo una reacción de alargamiento de cadena, formación de un nuevo centro estereogénico y del amido-alcohol correspondiente en buenos rendimientos.

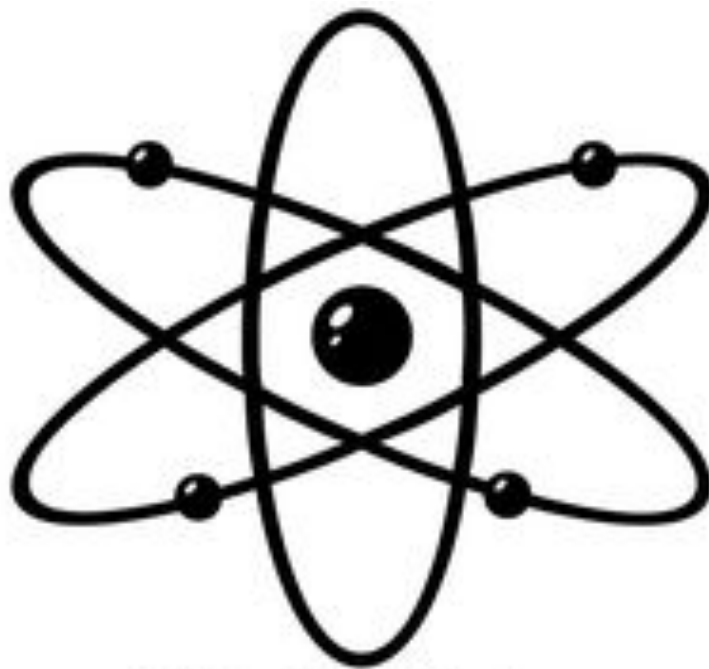
Se observó que el exceso diastereoisomérico que se obtiene a través de la reacción de metalación bencílica, se debe en parte a la identidad misma del aldehído. Entre mayor número de sustituyentes presenten los aldehídos aromáticos, peores excesos diastereoisoméricos se obtienen debido posiblemente a un mayor impedimento estérico en conjunto con los efectos electrónicos que los sustituyentes tengan con la molécula.

También se probó que la metodología planteada no solamente se limita a aldehídos aromáticos, sino que también se obtienen buenos rendimientos cuando se utilizan aldehídos de tipo alifáticos.

Mediante una fácil ciclación básica de los amido-alcoholes, se pueden obtener las 3,4-dihidroisocumarinas ópticamente activas, con excesos enantioméricos regulares. La metodología planteada nos da una forma diferente y sencilla de llegar a estos productos, ya que en la actualidad su síntesis por lo general son más largas y en algunas ocasiones un poco más complicadas.

También se demostró que la metodología planteada en el presente trabajo de investigación tiene aplicaciones en la producción de fármacos. preparándose, a través de esta metodología el hidrangenol.

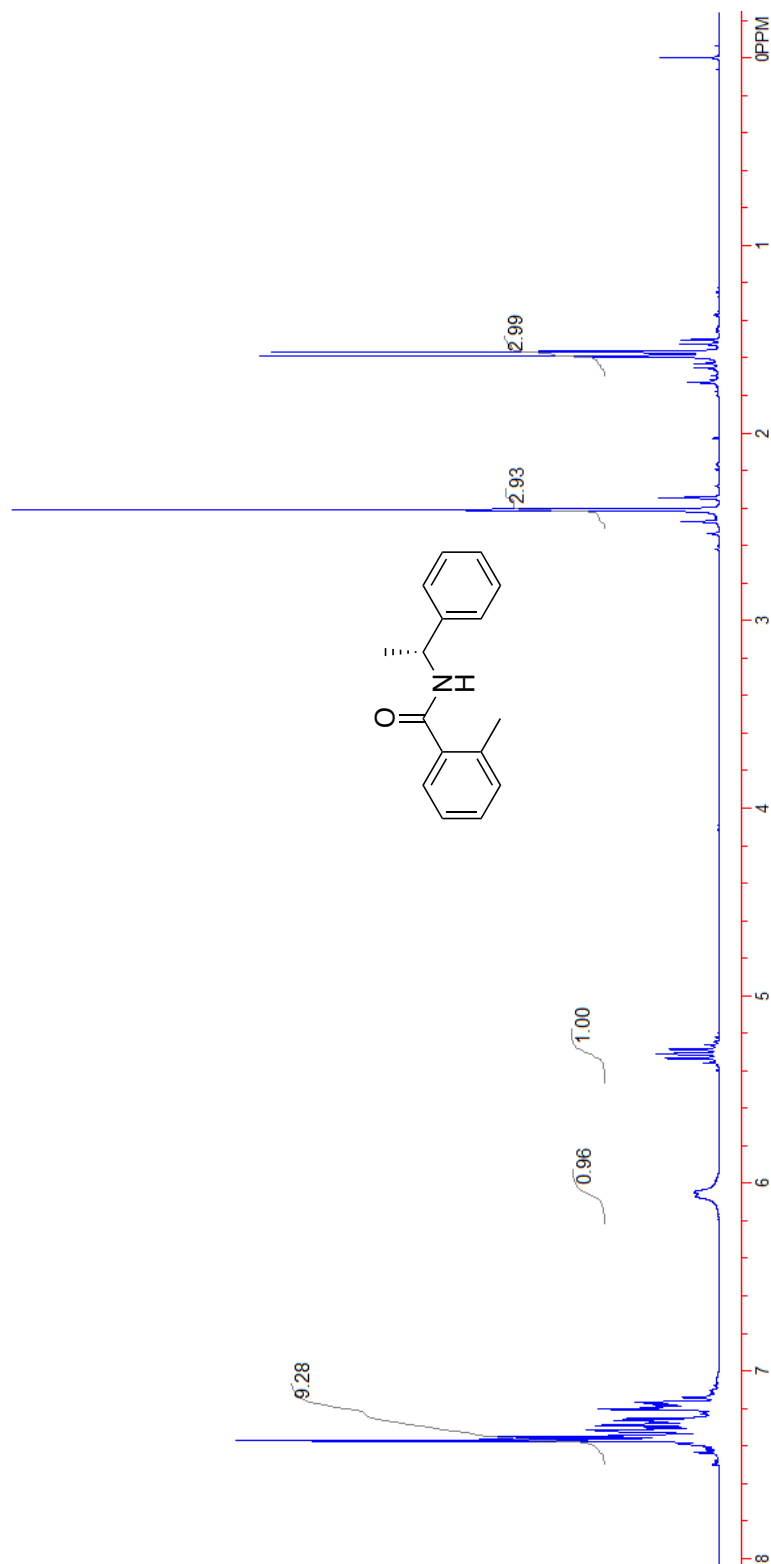
El presente trabajo de investigación presenta las propiedades de metalación bencílica, que en conjunto con la inducción quiral se pueden usar para la formación de 3,4-dihidroisocumarinas quirales. Este trabajo podría ser un precedente de algunas otras síntesis de tipo enantioselectiva de derivados de 3,4-dihidroisocumarinas.



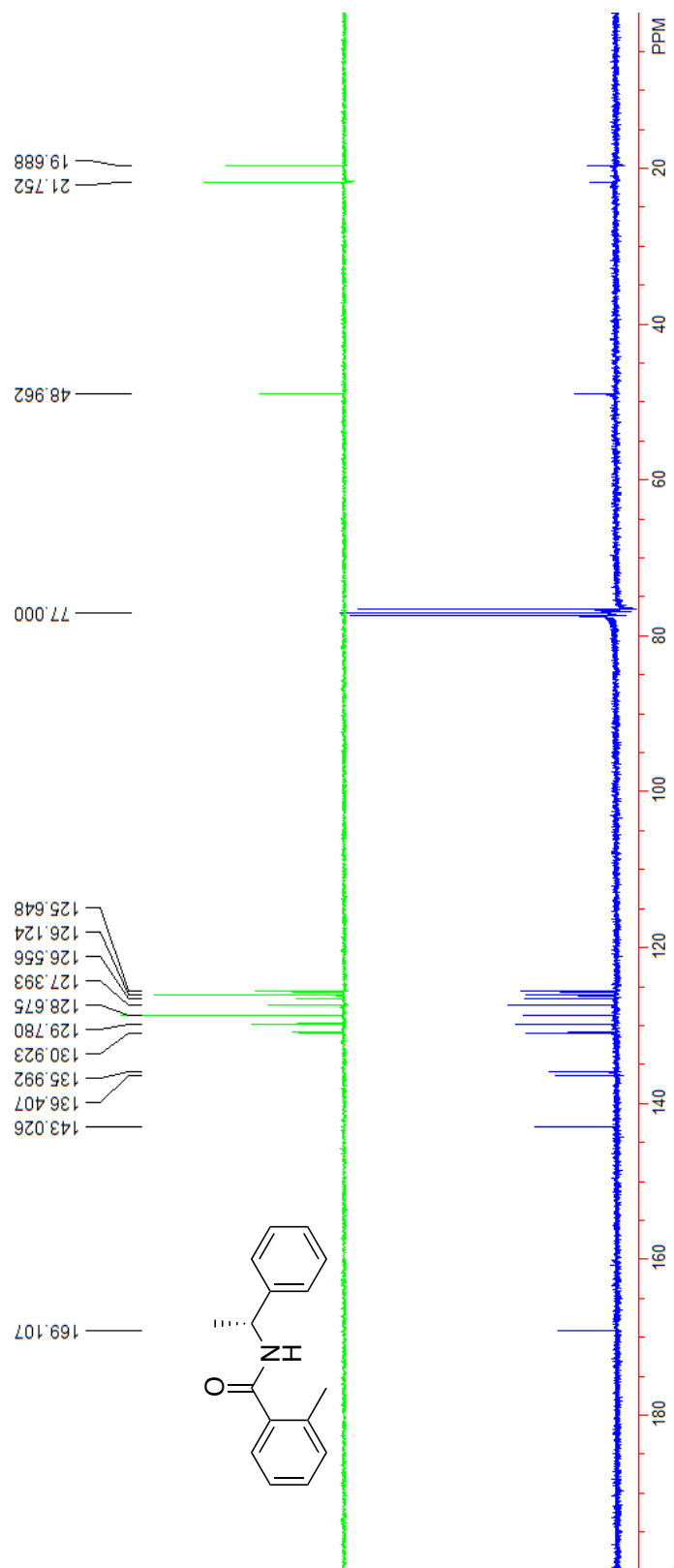
Anexos

"La única vez que se debe mirar hacia atrás en la vida, es para ver lo lejos que hemos llegado."

ANEXO 1: ESPECTRO DE ^1H NMR *Materia prima* (R)-2-metil-N-(1-feniletil)-benzamida



ANEXO 2: ESPECTRO DE ^{13}C NMR Y DEPT *Materia prima (R)-2-metil-N-(1-feniletil)-benzamida*



ANEXO 3: ESPECTRO DE MASAS *Materia prima (R)-2-metil-N-(1-feniletil)-benzamida*



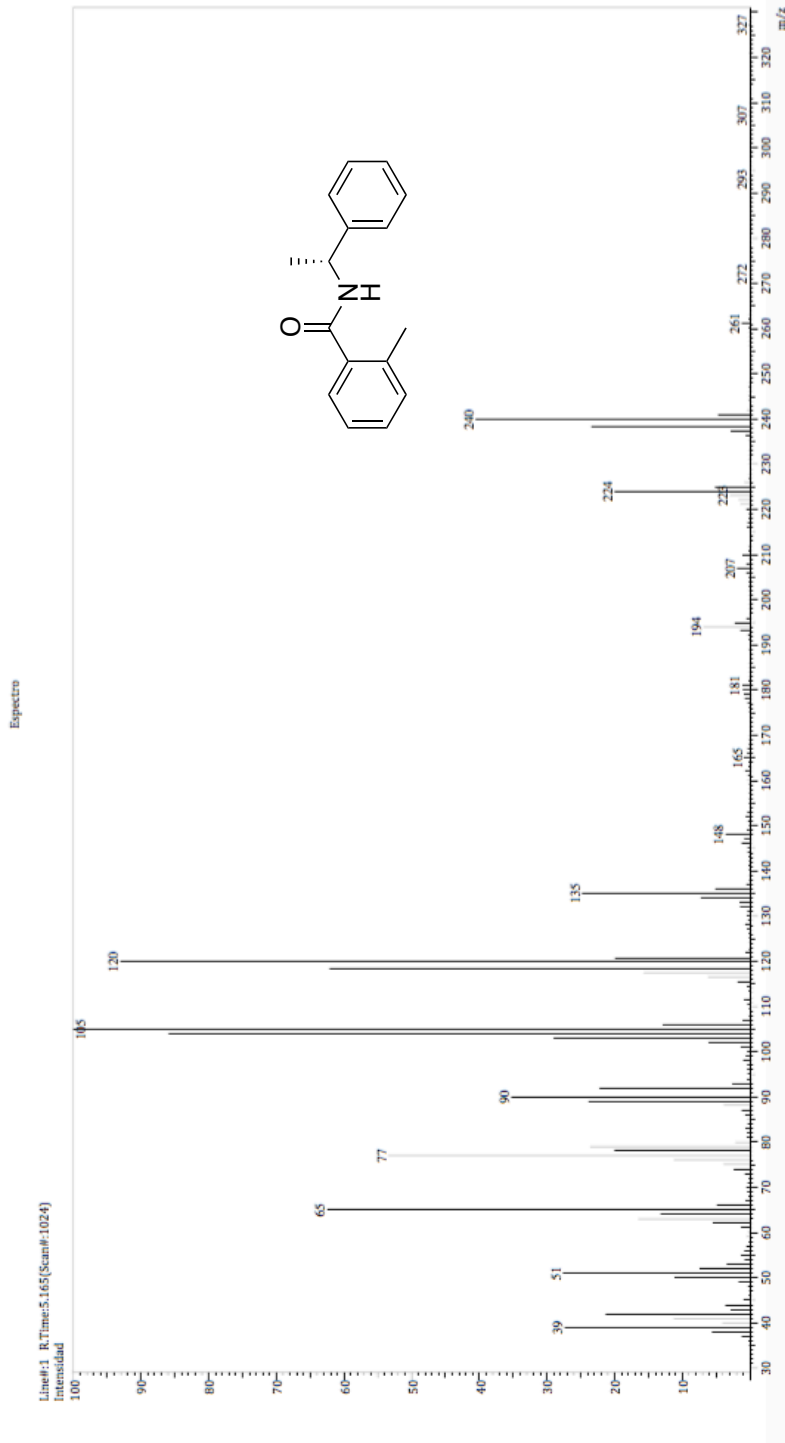
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
 Laboratorio de Espectrometría de Masas
 Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



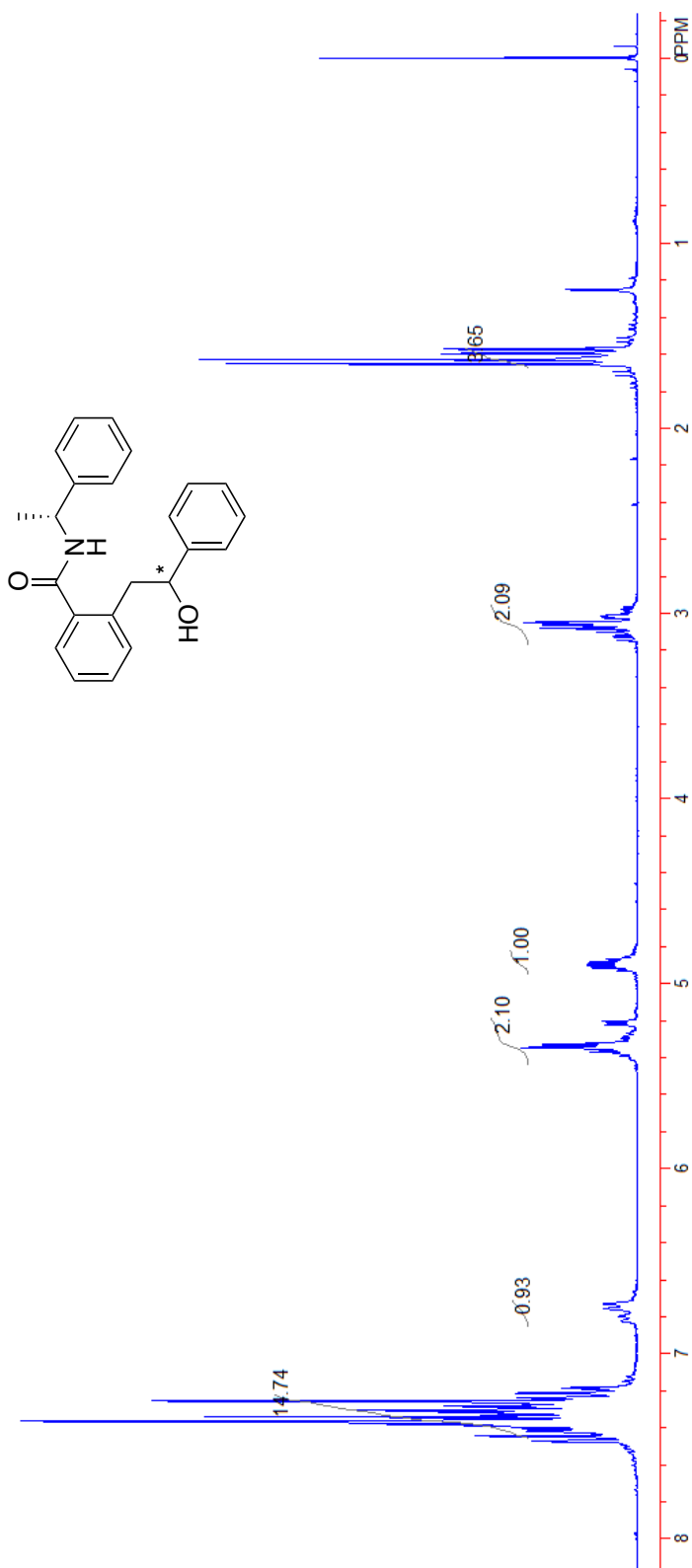
Información del Análisis

Fecha: 4/14/2016 12:39:18 PM
 Número de registro: 2189
 Nombre de la muestra: MAR-2-157
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C16H17NO, PM 239/mol, P.F.102-103°C
 Modo de inyección: EI
 Modo de ionización: EI

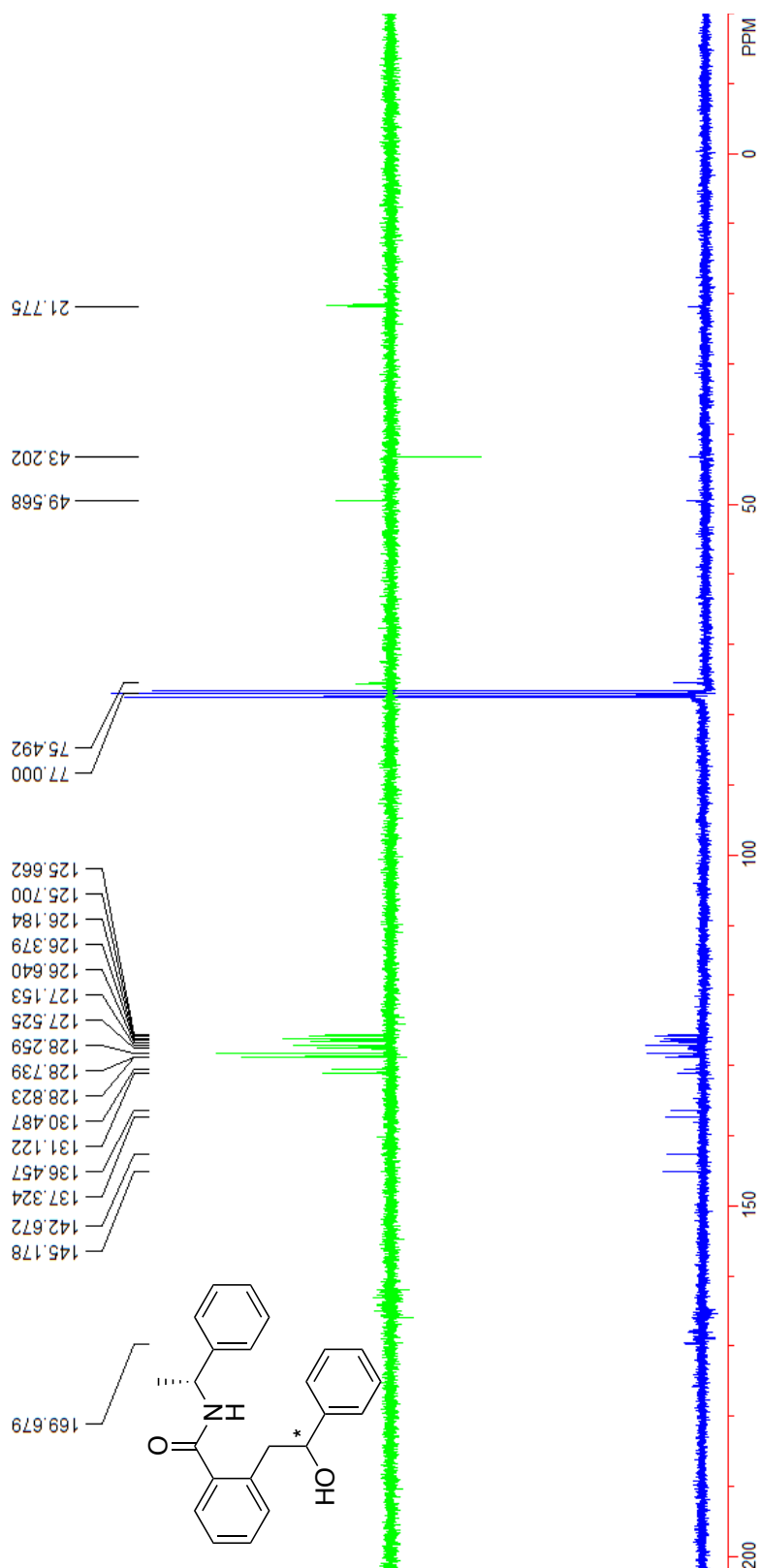
Investigador: Dr. Moisés Romero Ortega
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Misael Romero\2
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DL_EI_250°C.qm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\14042016-1.qst
 Actualizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



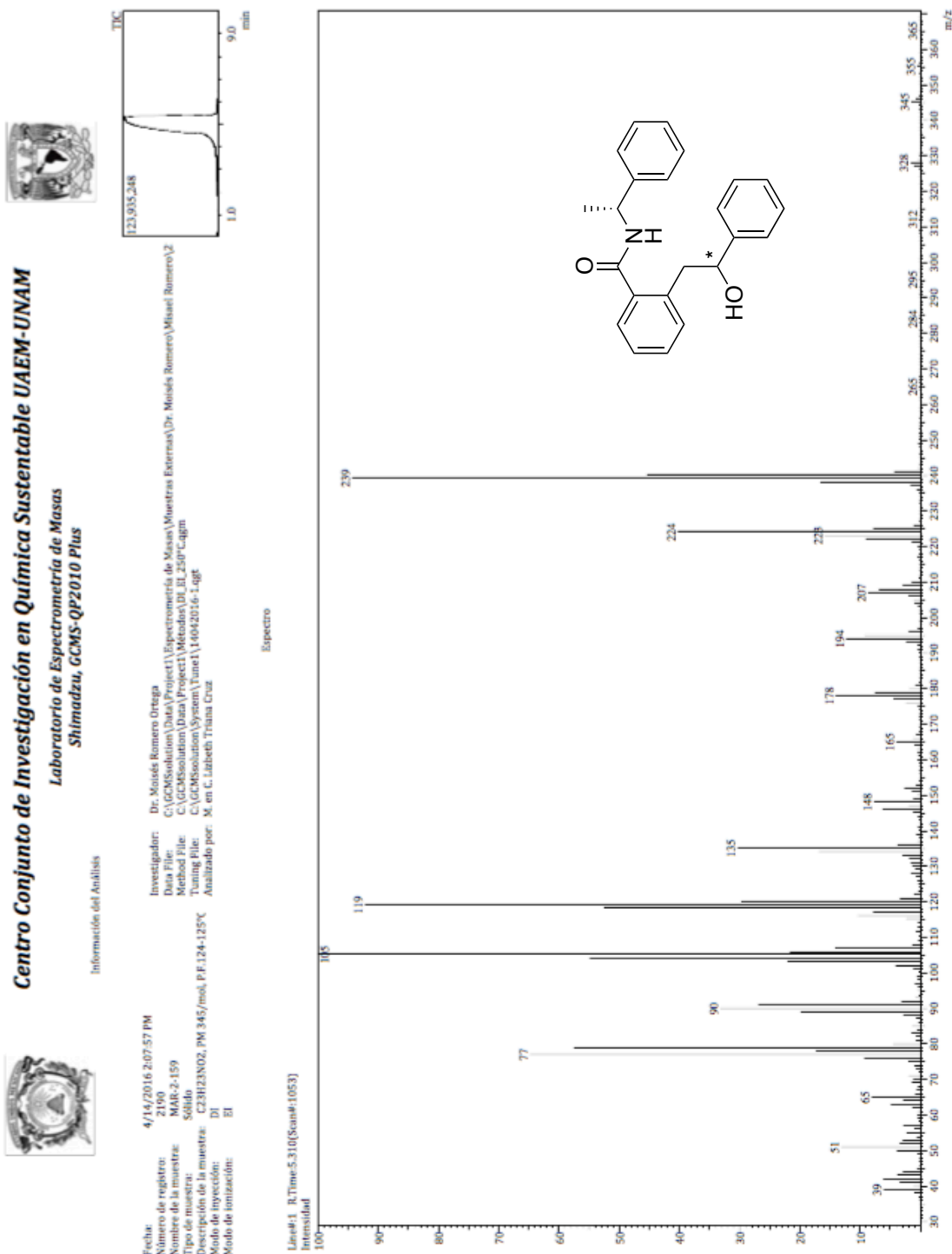
ANEXO 4: ESPECTRO DE ^1H NMR Amido-Alcohol 2-(2-hidroxi-2-feniletíl)-N-((R)-1-feniletíl)benzamida



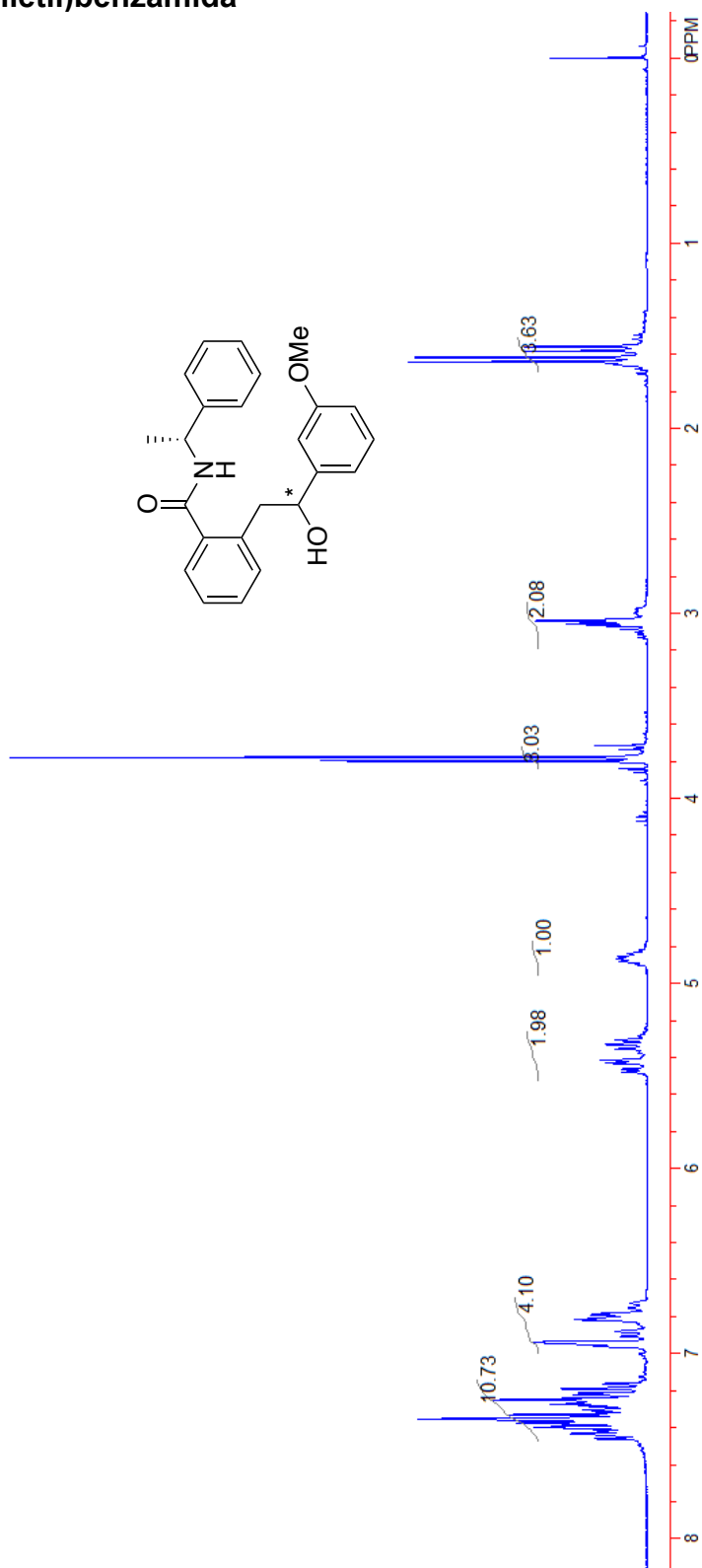
ANEXO 5: ESPECTRO DE ^{13}C NMR Amido-Alcohol 2-(2-hidroxi-2-feniletíl)-N-((R)-1-feniletíl)benzamida



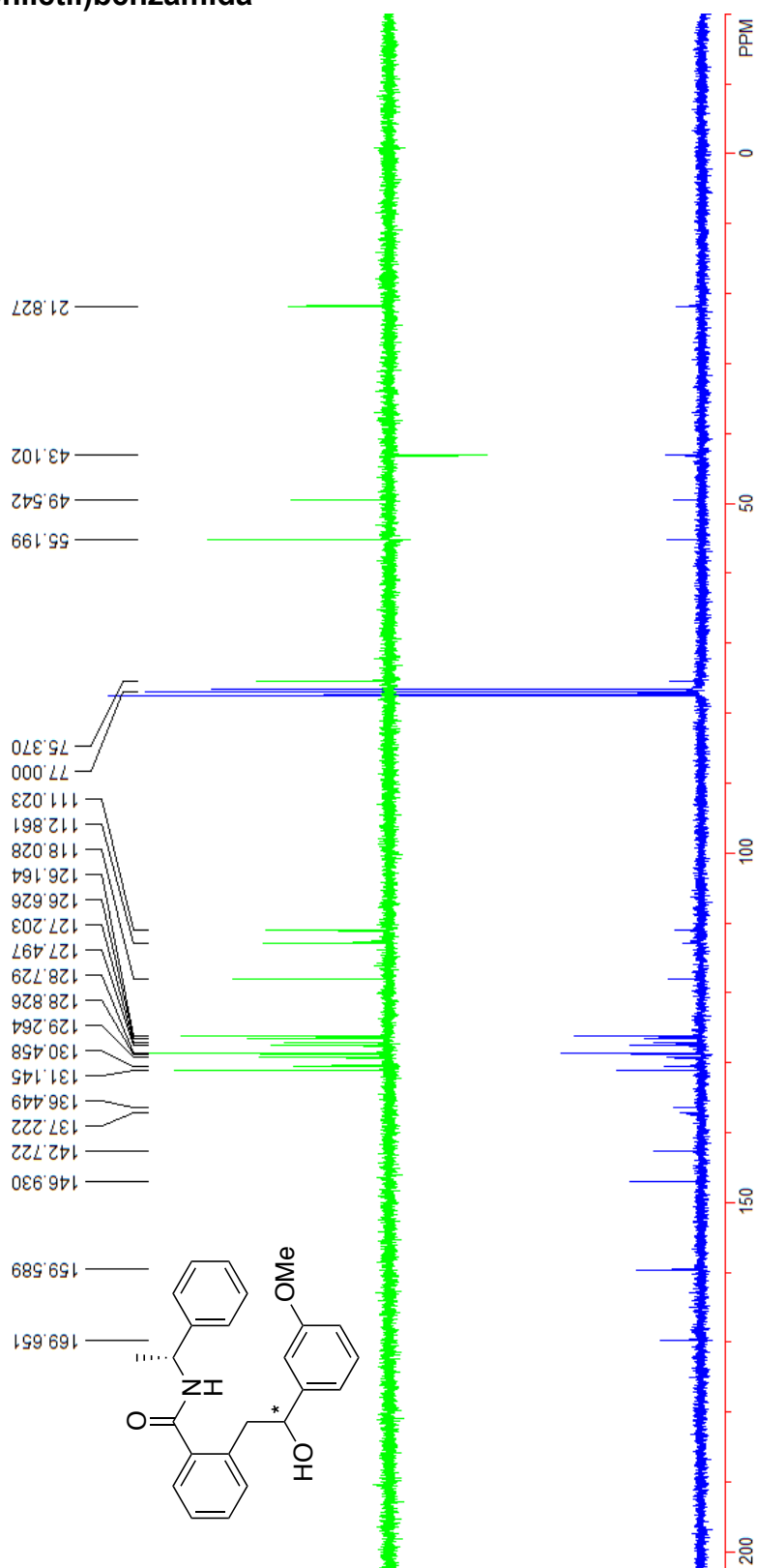
ANEXO 6: ESPECTRO DE MASAS *Amido-Alcohol 2-(2-hidroxi-2-feniletíl)-N-((R)-1-feniletíl)benzamida*



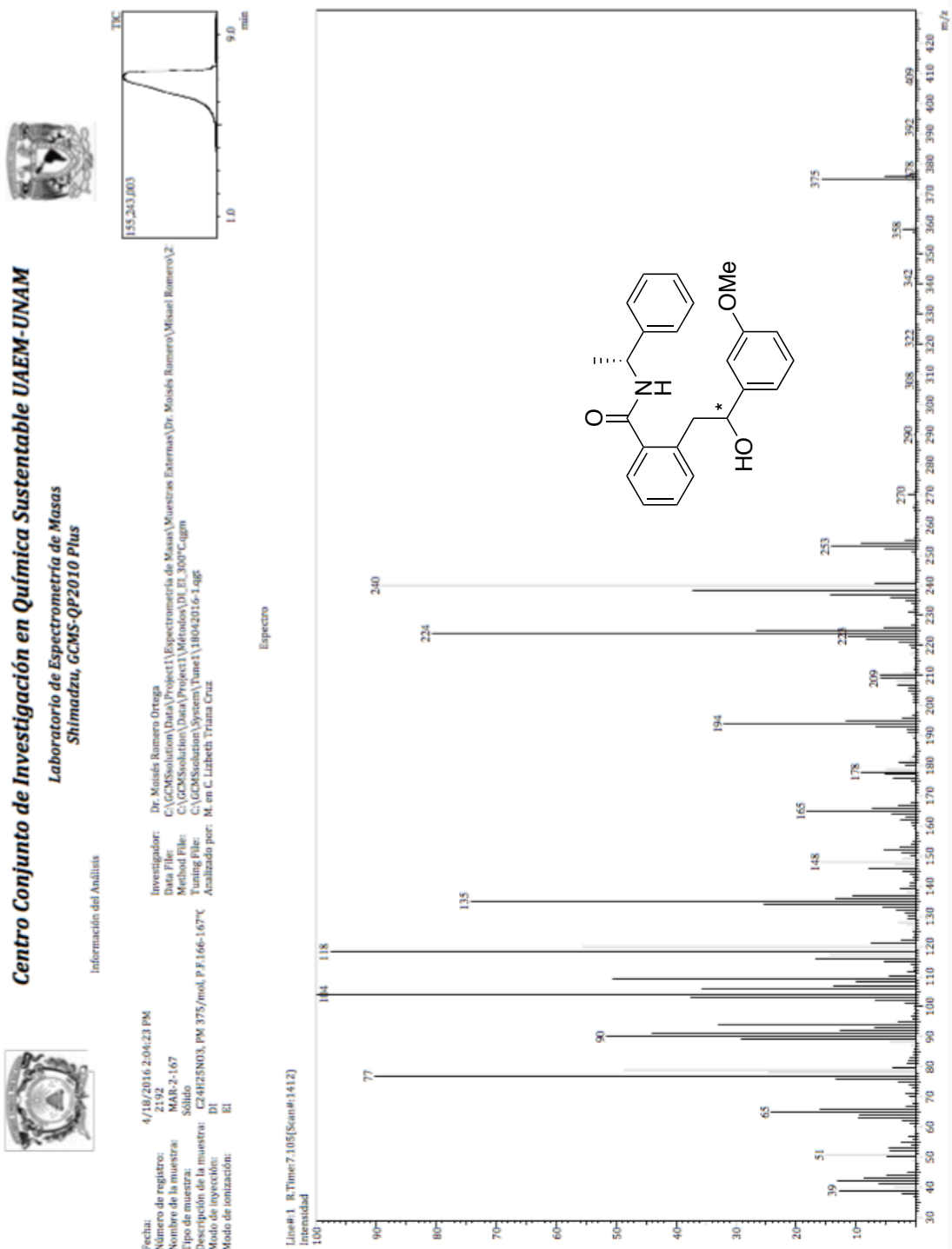
ANEXO 7: ESPECTRO DE ^1H NMR Amido-Alcohol 2-(2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



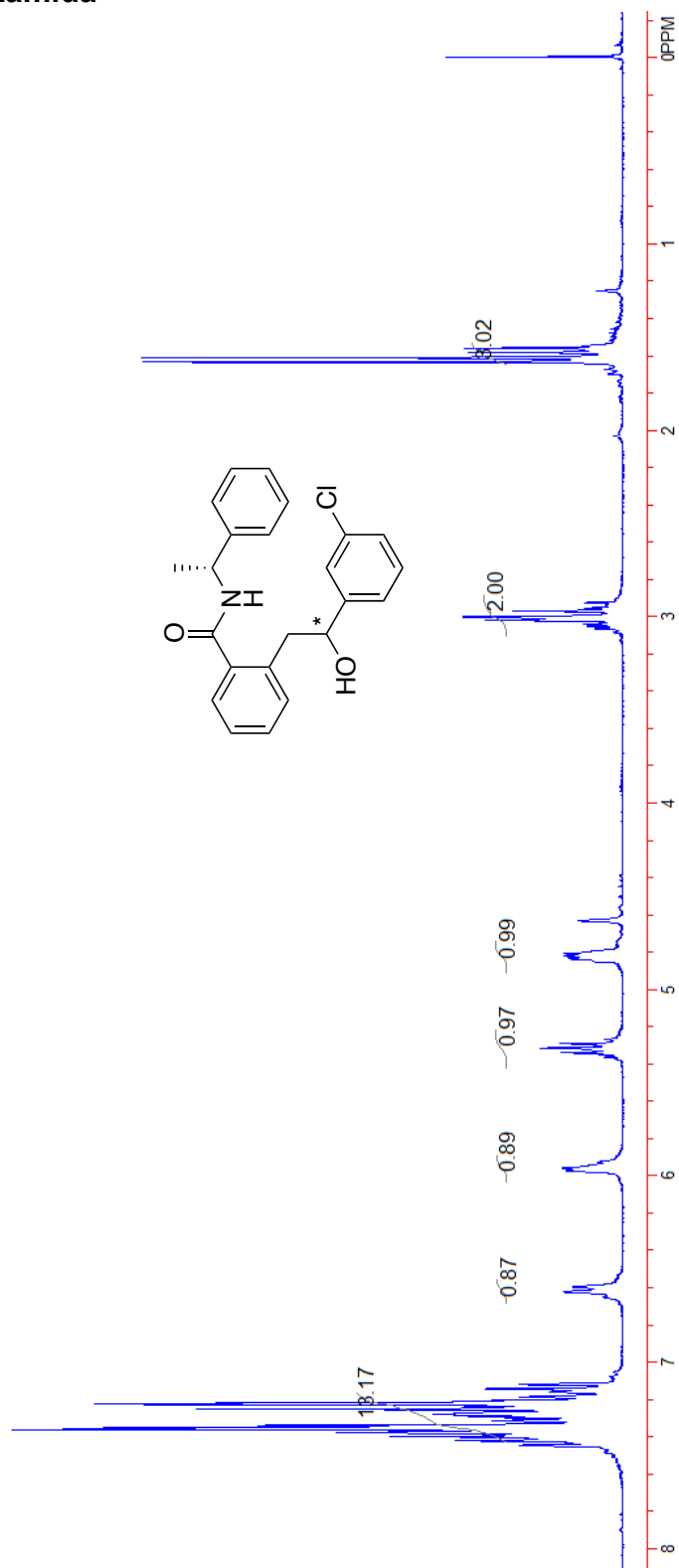
ANEXO 8: ESPECTRO DE ^{13}C NMR Amido-Alcohol 2-(2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



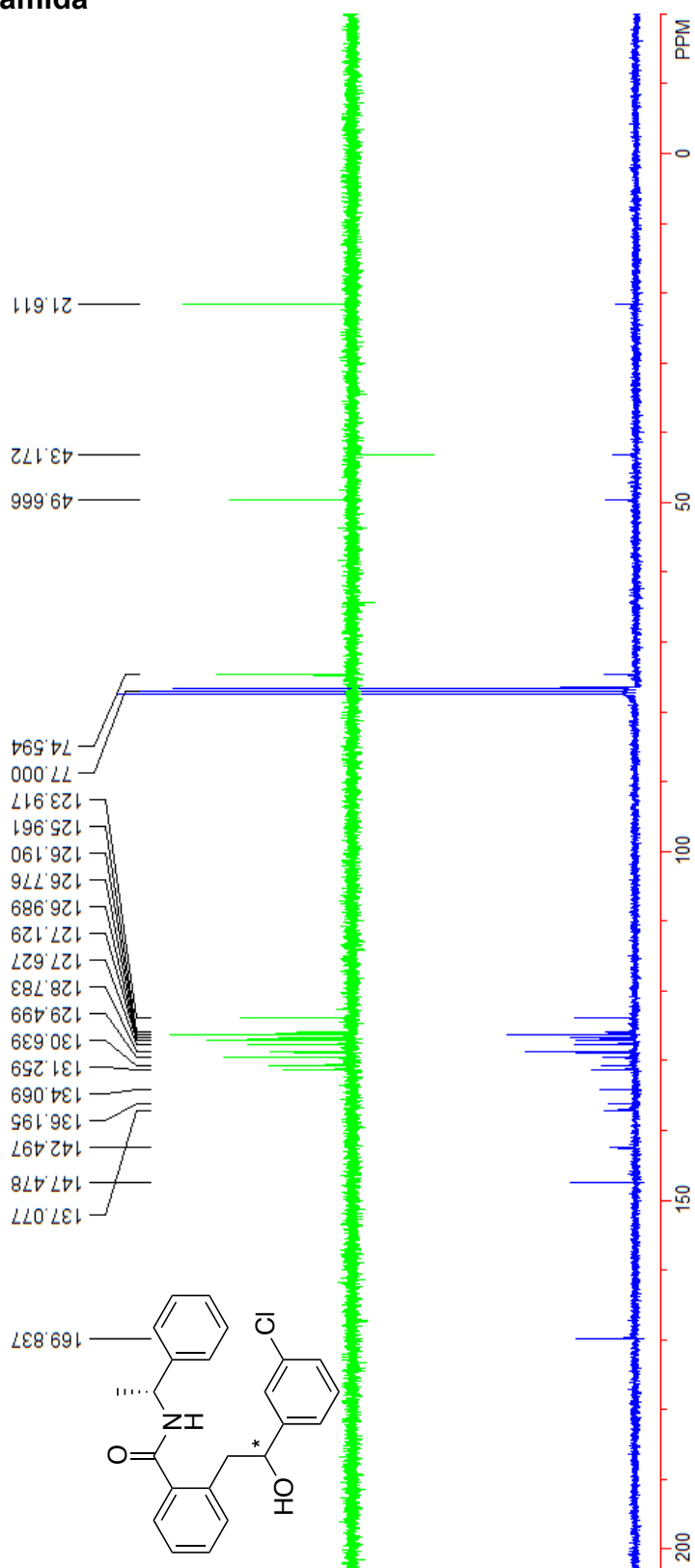
ANEXO 9: ESPECTRO DE MASAS Amido-Alcohol 2-(2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



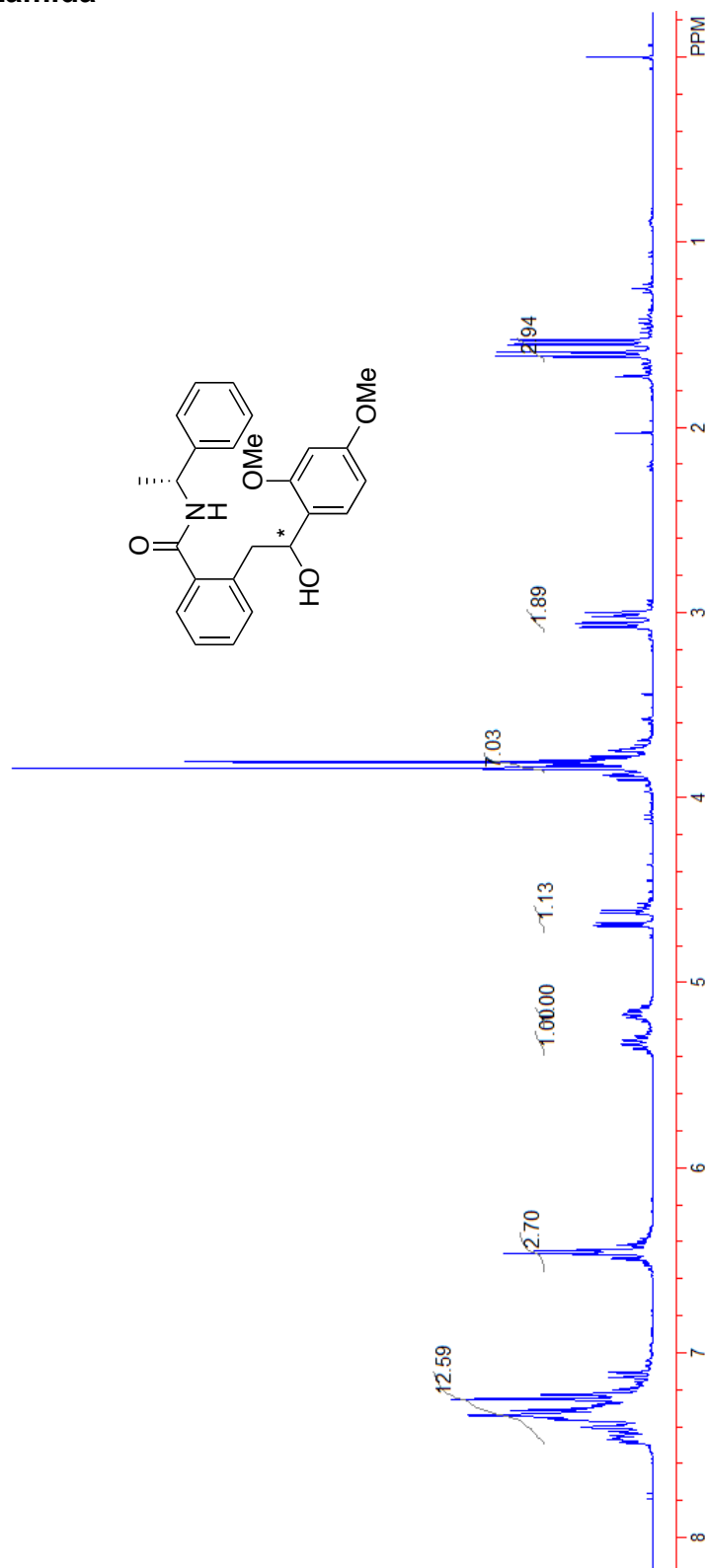
ANEXO 10: ESPECTRO DE ^1H NMR Amido-Alcohol 2-(2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



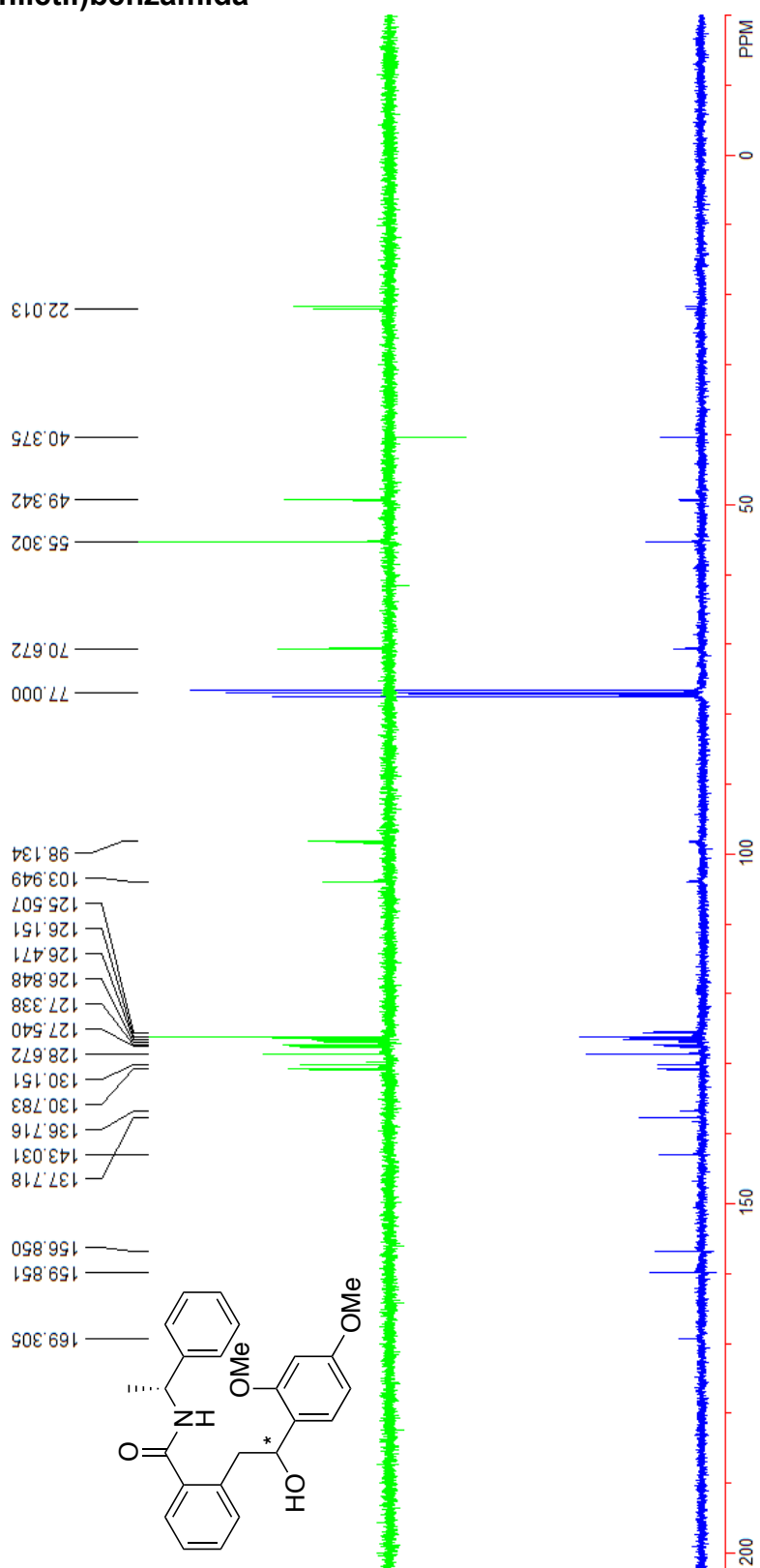
ANEXO 11: ESPECTRO DE ^{13}C NMR Amido-Alcohol 2-(2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



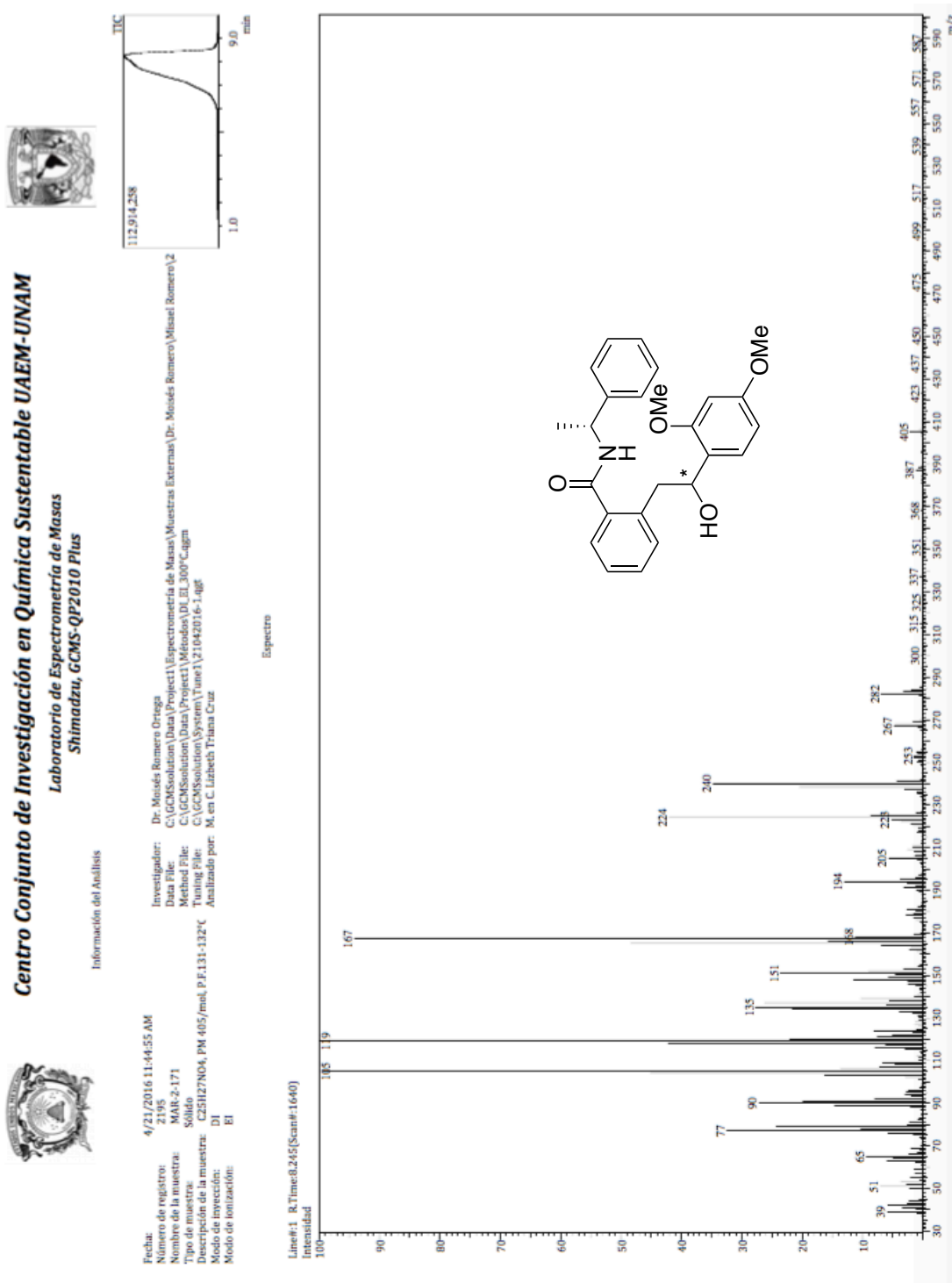
ANEXO 13: ESPECTRO DE ^1H NMR Amido-Alcohol 2-(2-(2,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



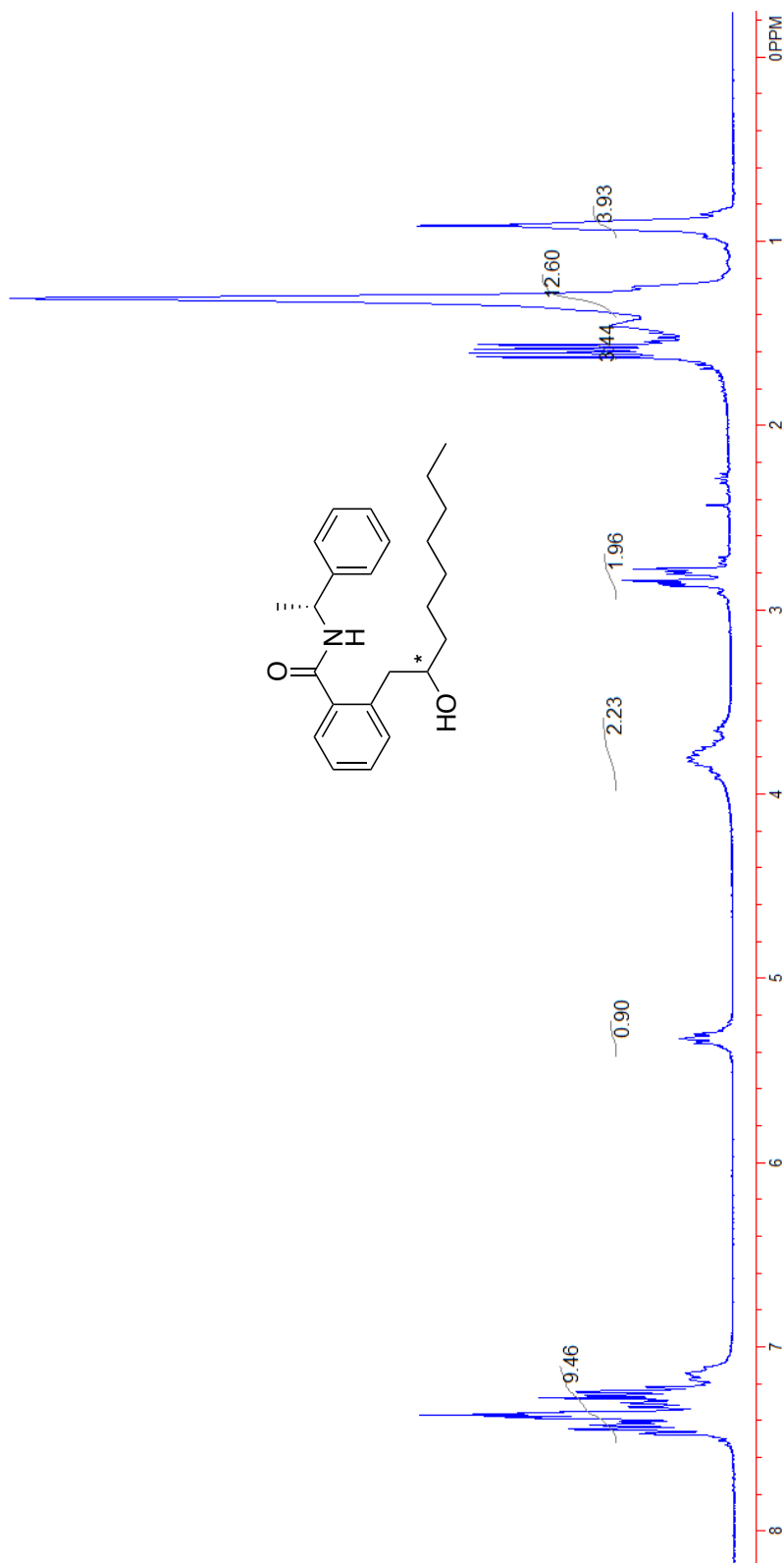
ANEXO 14: ESPECTRO DE ^{13}C NMR Amido-Alcohol 2-(2-(2,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



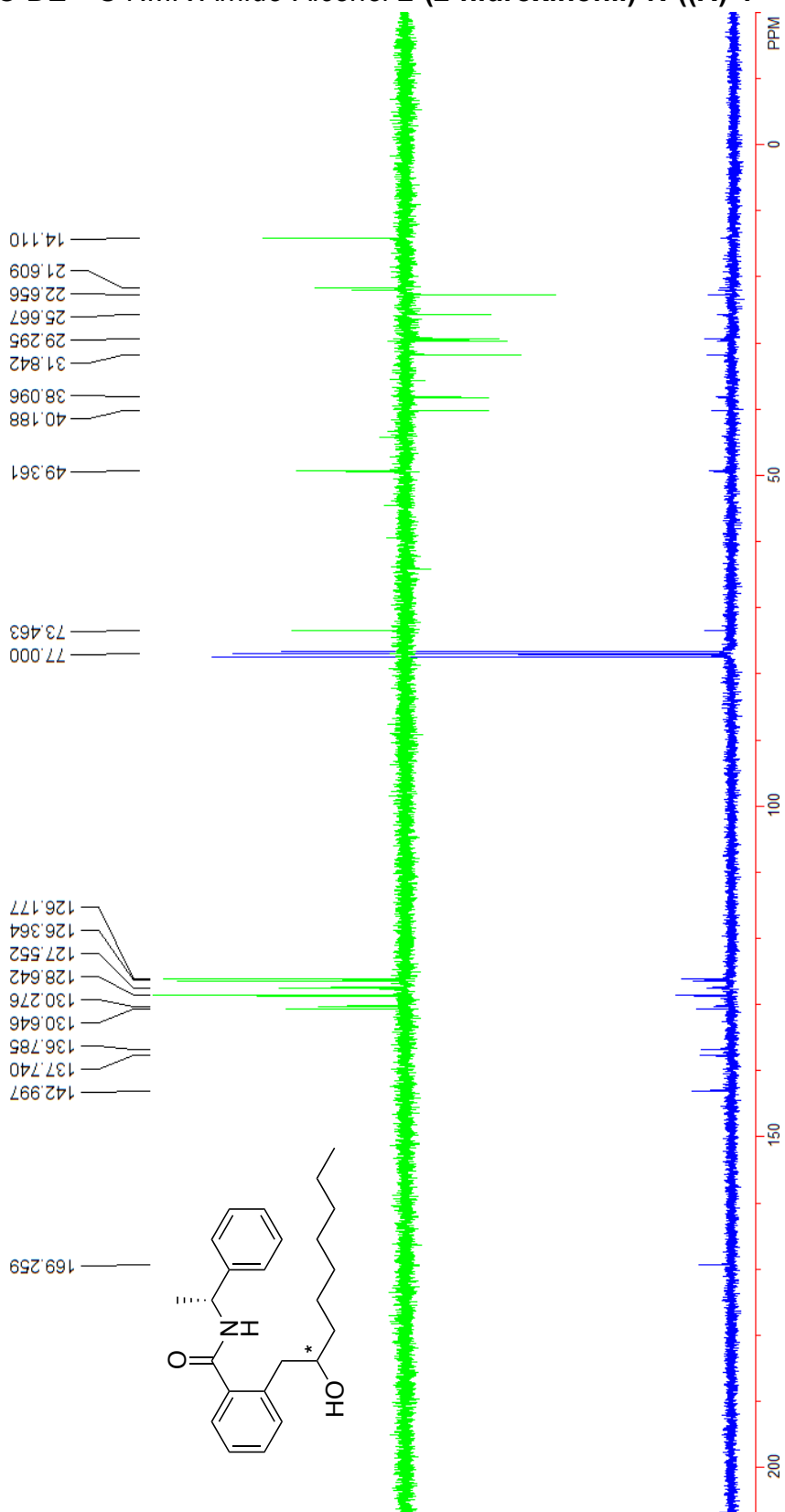
ANEXO 15: ESPECTRO DE MASAS Amido-Alcohol 2-(2-(2,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



ANEXO 16: ESPECTRO DE ^1H NMR Amido-Alcohol 2-(2-hidroxinonil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



ANEXO 17: ESPECTRO DE ^{13}C NMR Amido-Alcohol 2-(2-hidroxinonil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



ANEXO 18: ESPECTRO DE MASAS Amido-Alcohol 2-(2-hidroxinonil)-N-((R)-1-feniletil)benzamida



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

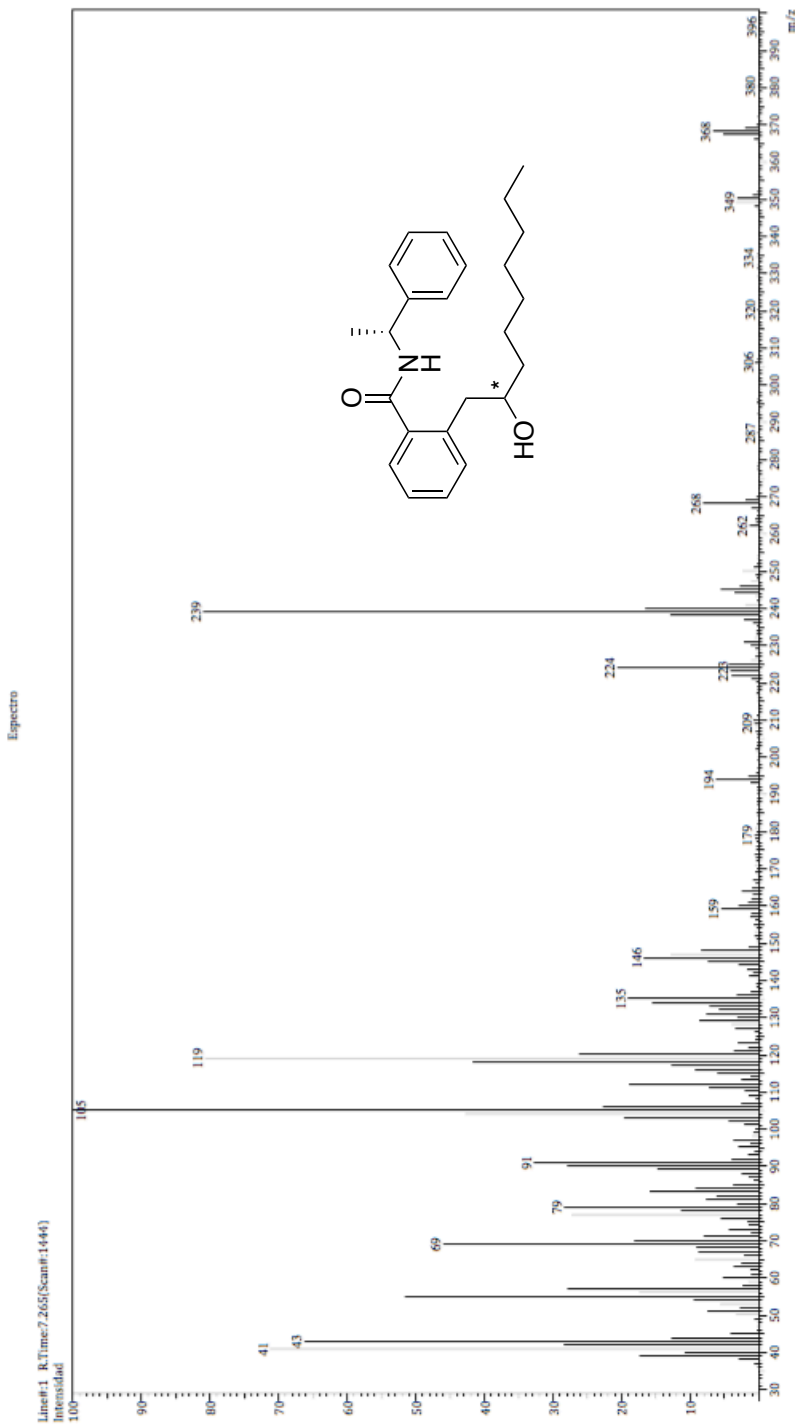
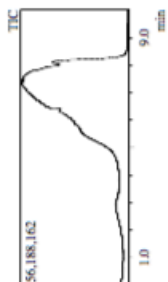
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

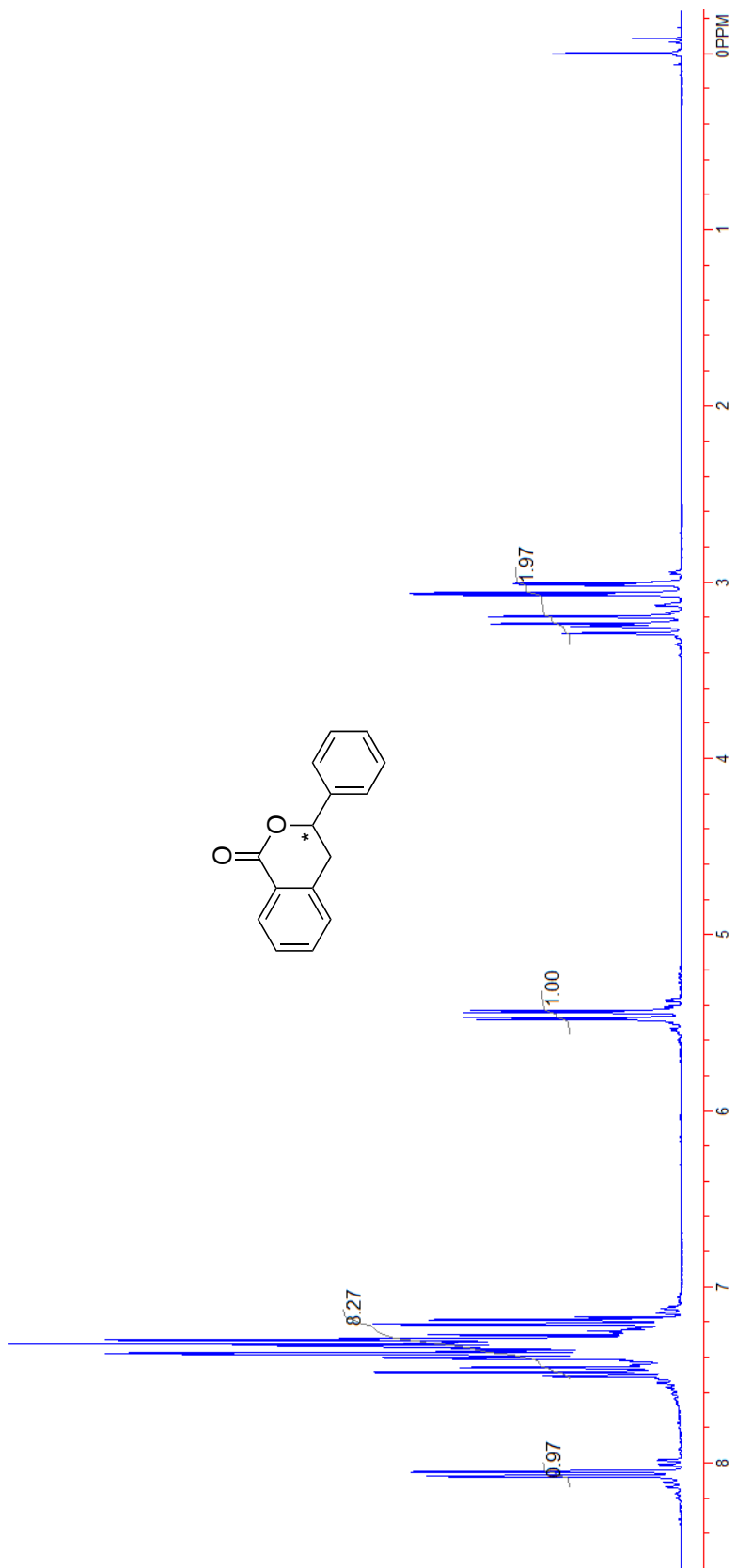


Fecha: 4/26/2016 10:35:48 AM
 Número de registro: 2199
 Nombre de la muestra: MAR-2-201
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C24H33NO2, PM 367 /mol, P.F 82-83°C
 Modo de inyección: EI

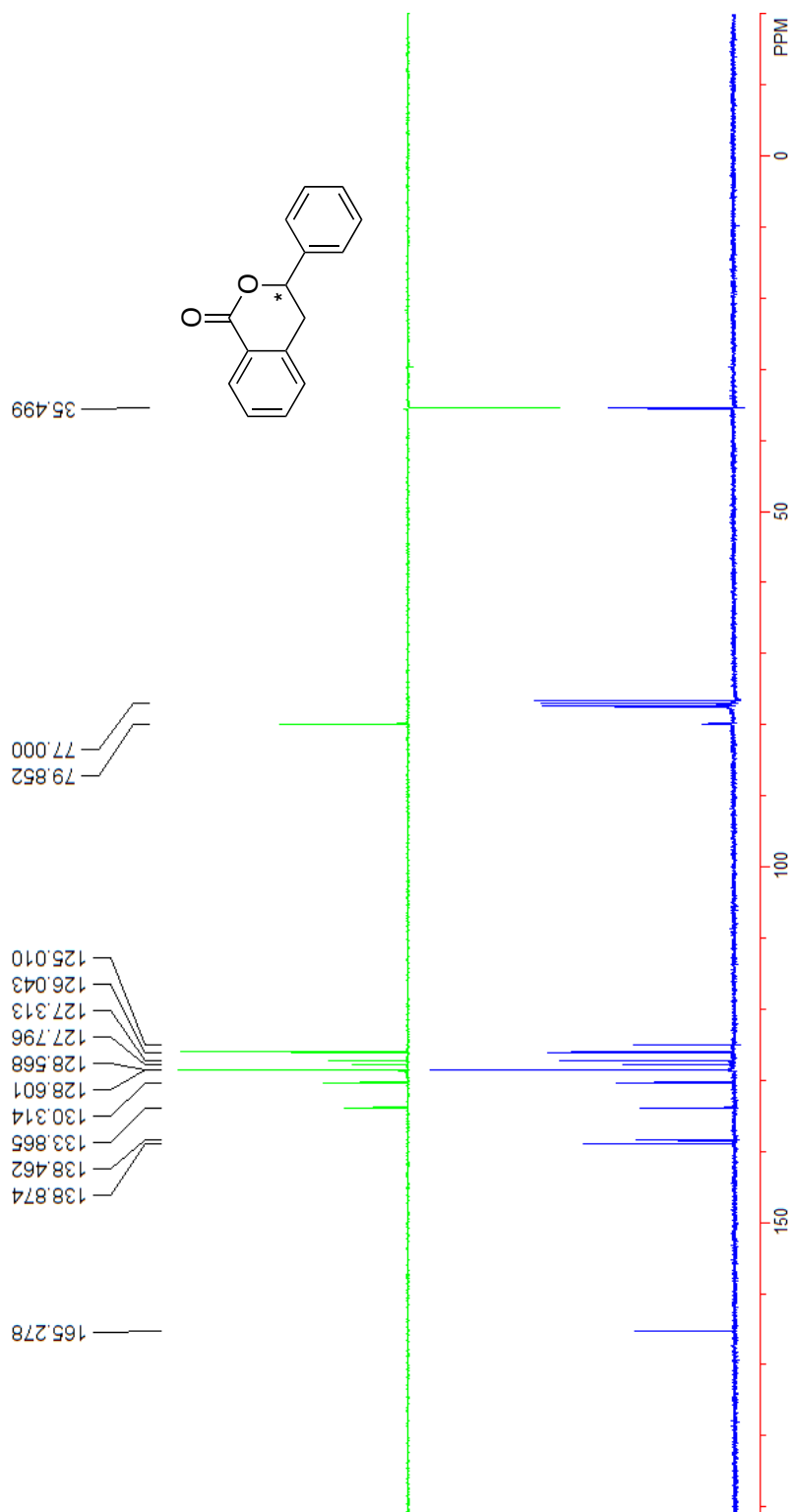
Investigador: Dr. Moisés Romero Ortega
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Misael Romero\2
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.apm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\26042016-1.tgt
 Analizado por: M. en C. Lizabeth Trana Cruz



ANEXO 19: ESPECTRO DE ^1H NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-fenilisocroman-1-ona



ANEXO 20: ESPECTRO DE ^{13}C NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-fenilisocroman-1-ona



ANEXO 21: ESPECTRO DE MASAS 3,4-dihidroisocumarina 3-fenilisocroman-1-ona

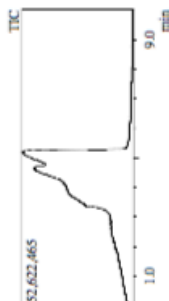
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



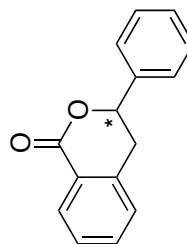
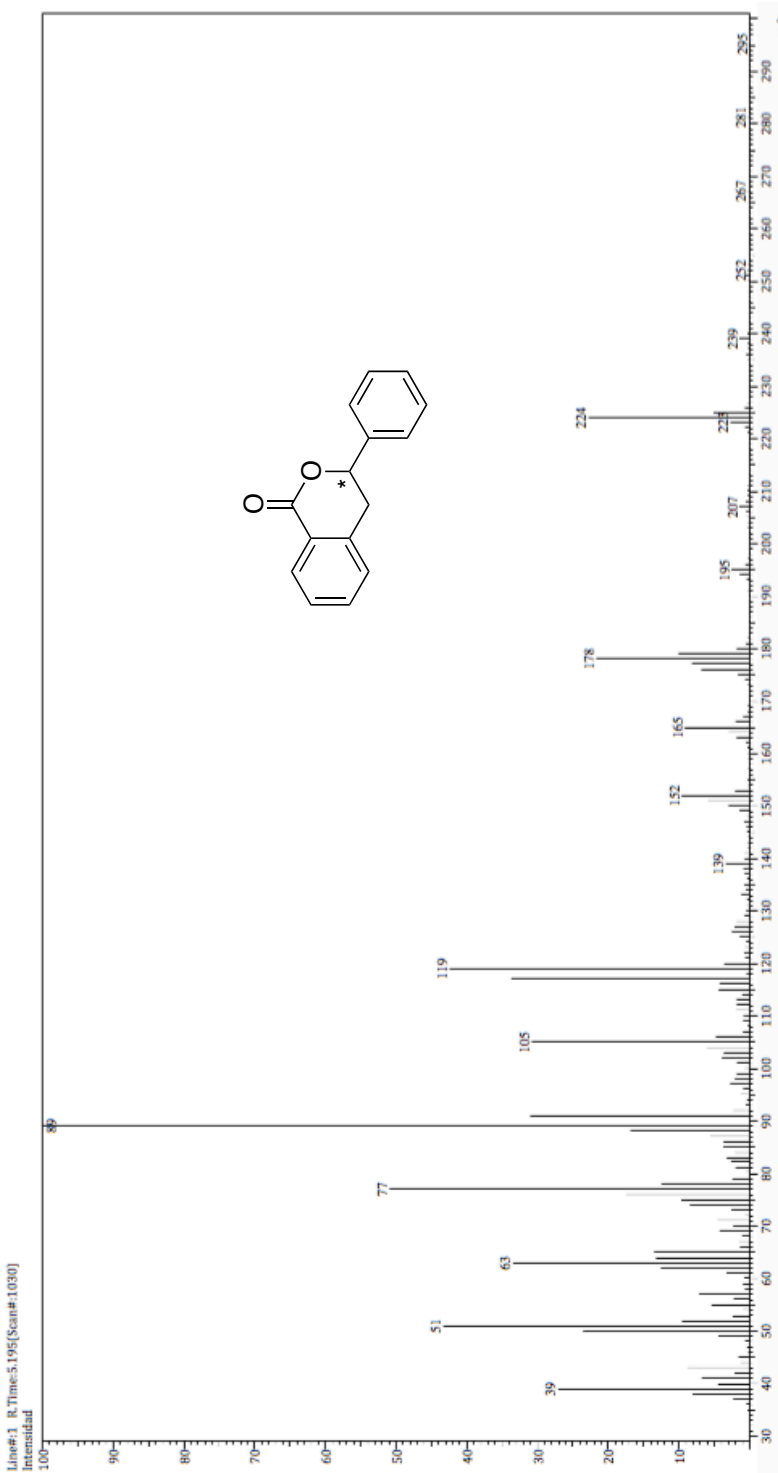
Información del Análisis

Fecha: 4/26/2016 1:59:56 PM
Número de registro: 2201
Nombre de la muestra: MAK-2-196
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C13H12O2, PM 224/mol, P.F.83-84°C
Método de inyección: DI
Método de ionización: EI

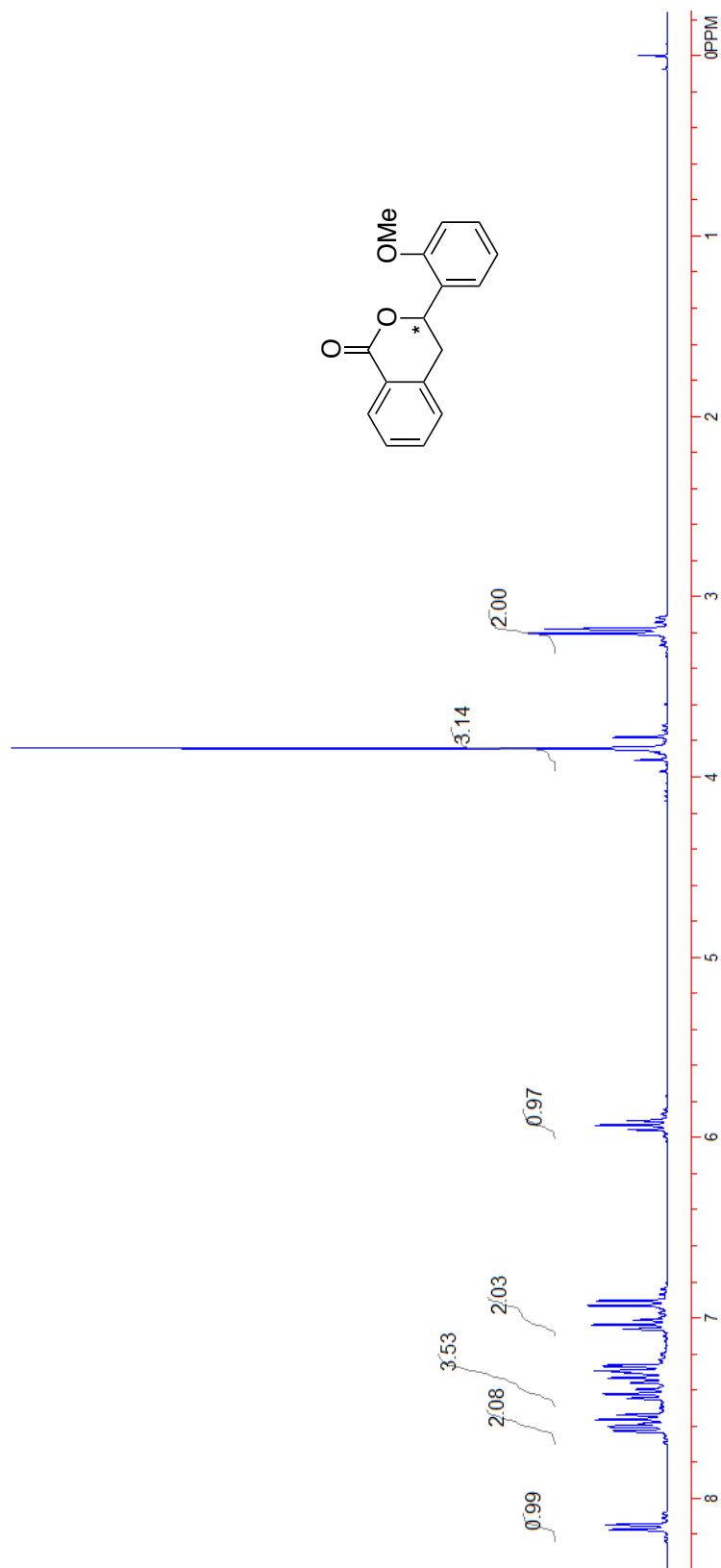
Investigador: Dr. Moisés Romero Ortega
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Misael Romero\221
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\26042016-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



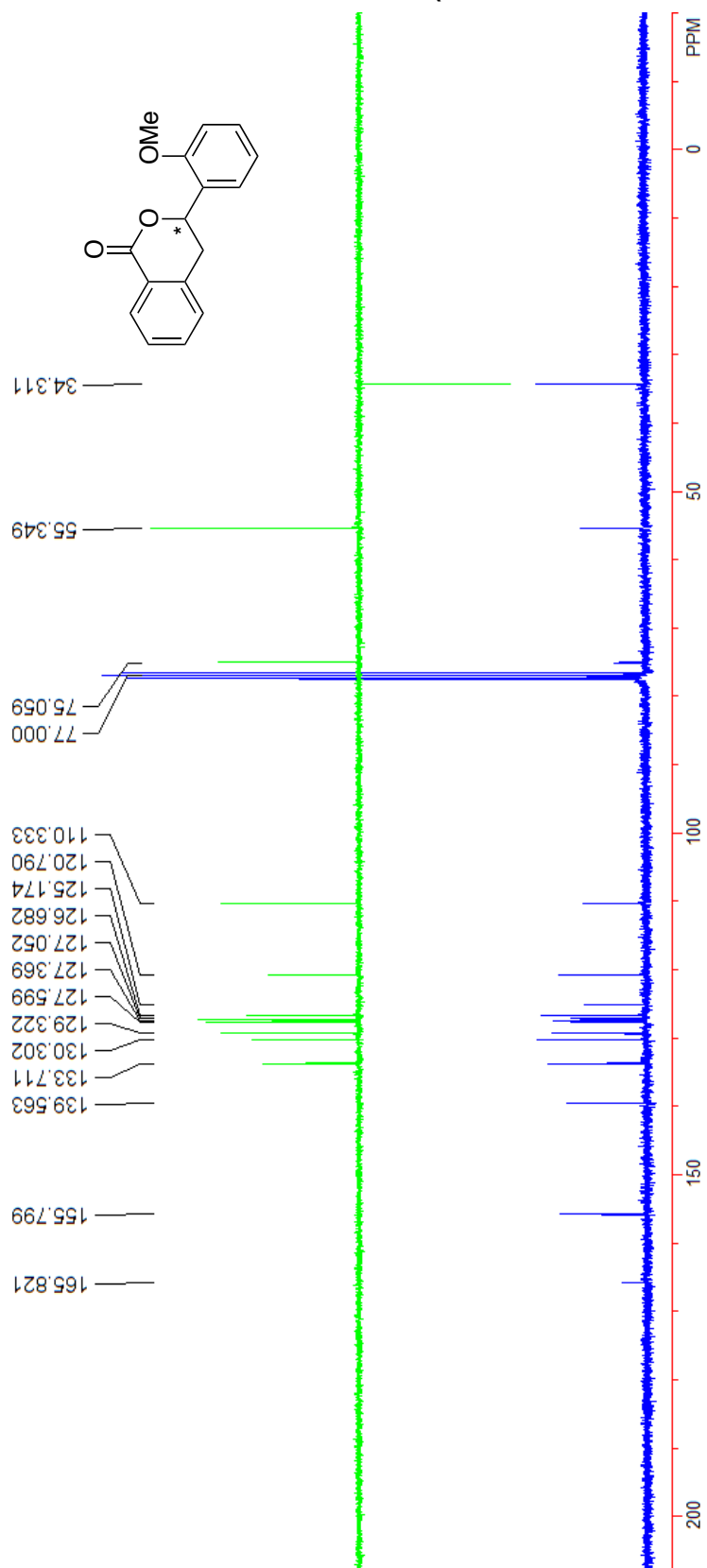
Espectro



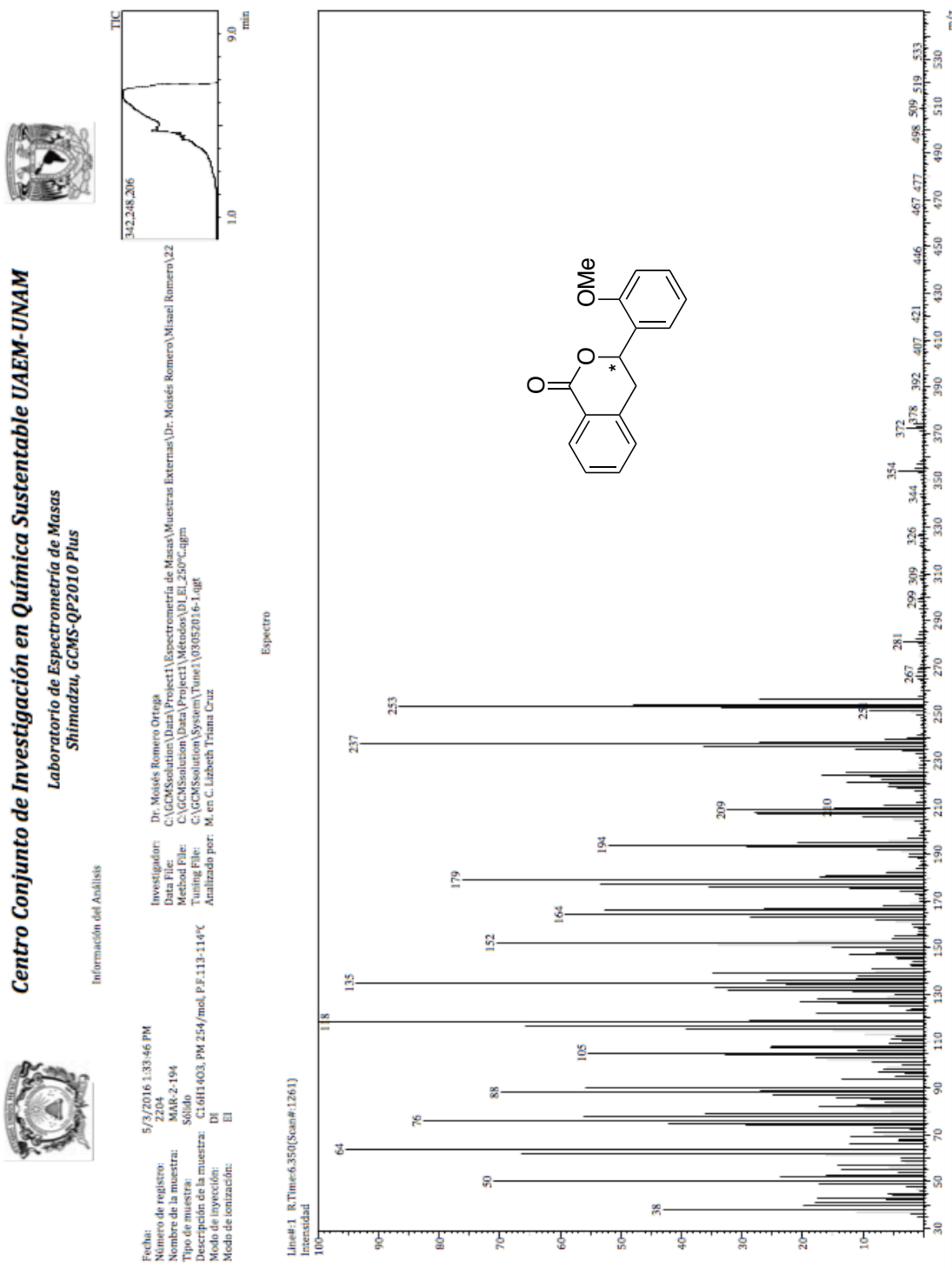
ANEXO 22: ESPECTRO DE ^1H NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-(2-metoxifenil)isocroman-1-ona



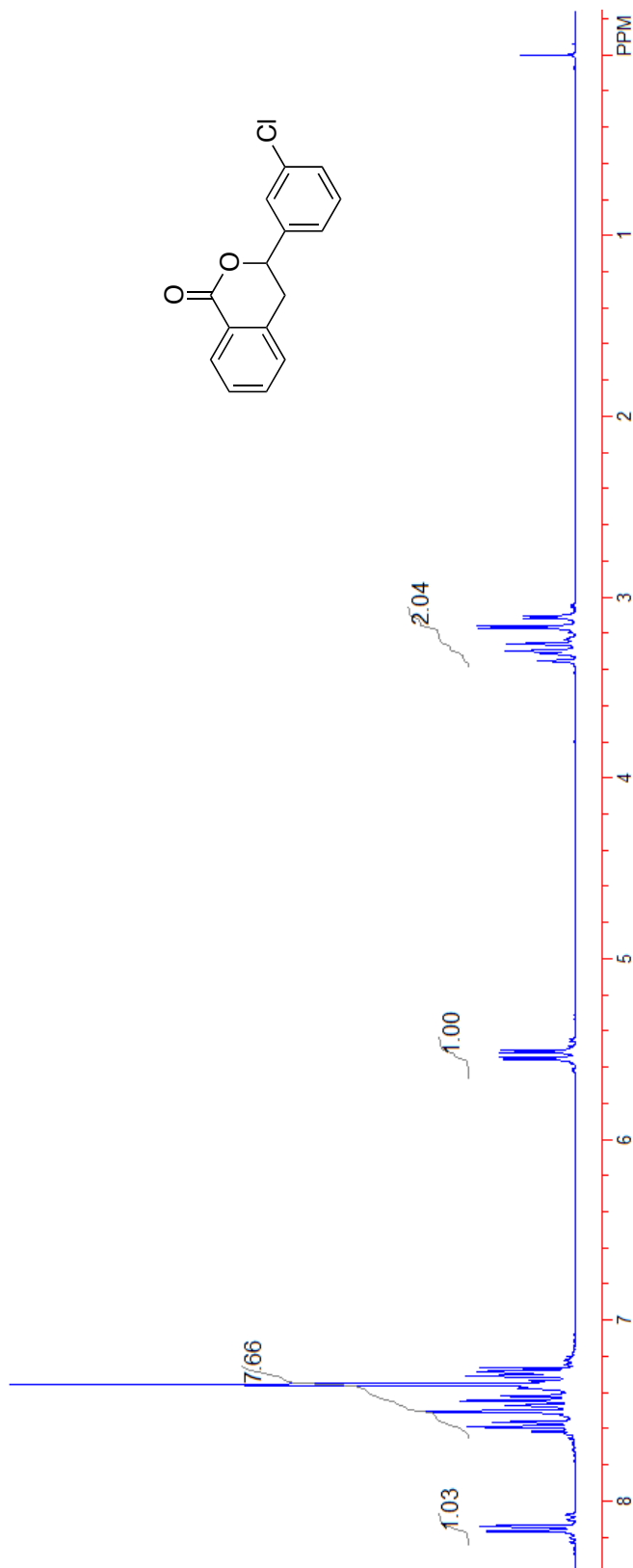
ANEXO 23: ESPECTRO DE ^{13}C NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-(2-metoxifenil)isocroman-1-ona



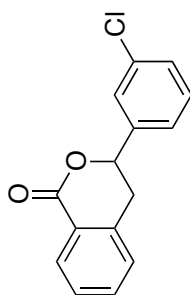
ANEXO 24: ESPECTRO DE MASAS 3,4-dihidroisocumarina 3-(2-metoxifenil)isocroman-1-ona



ANEXO 25: ESPECTRO DE ^1H NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-(3-clorofenil)isocroman-1-ona



ANEXO 26: ESPECTRO DE ^{13}C NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-(3-clorofenil)isocroman-1-ona

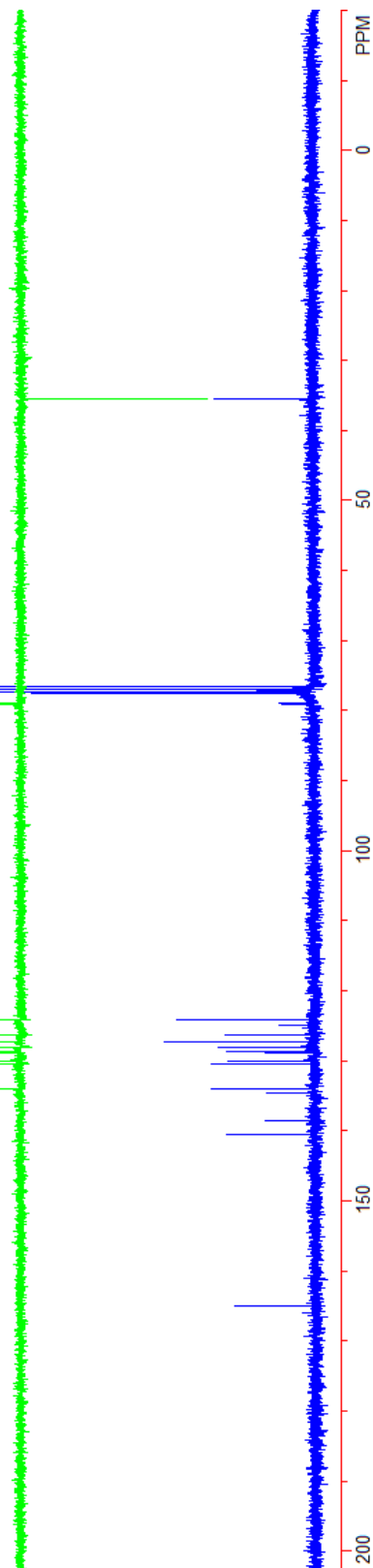


35.523

79.040
77.000

124.144
124.890
126.263
127.337
128.009
128.754
130.000
130.469
134.056
134.620
138.488
140.511

164.938



ANEXO 27: ESPECTRO DE MASAS 3,4-dihidroisocumarina 3-(3-clorofenil)isocroman-1-ona

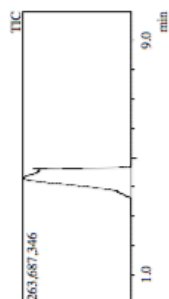
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
 Laboratorio de Espectrometría de Masas
 Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



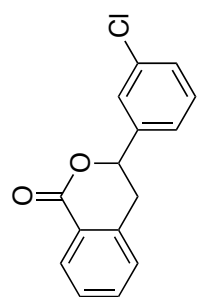
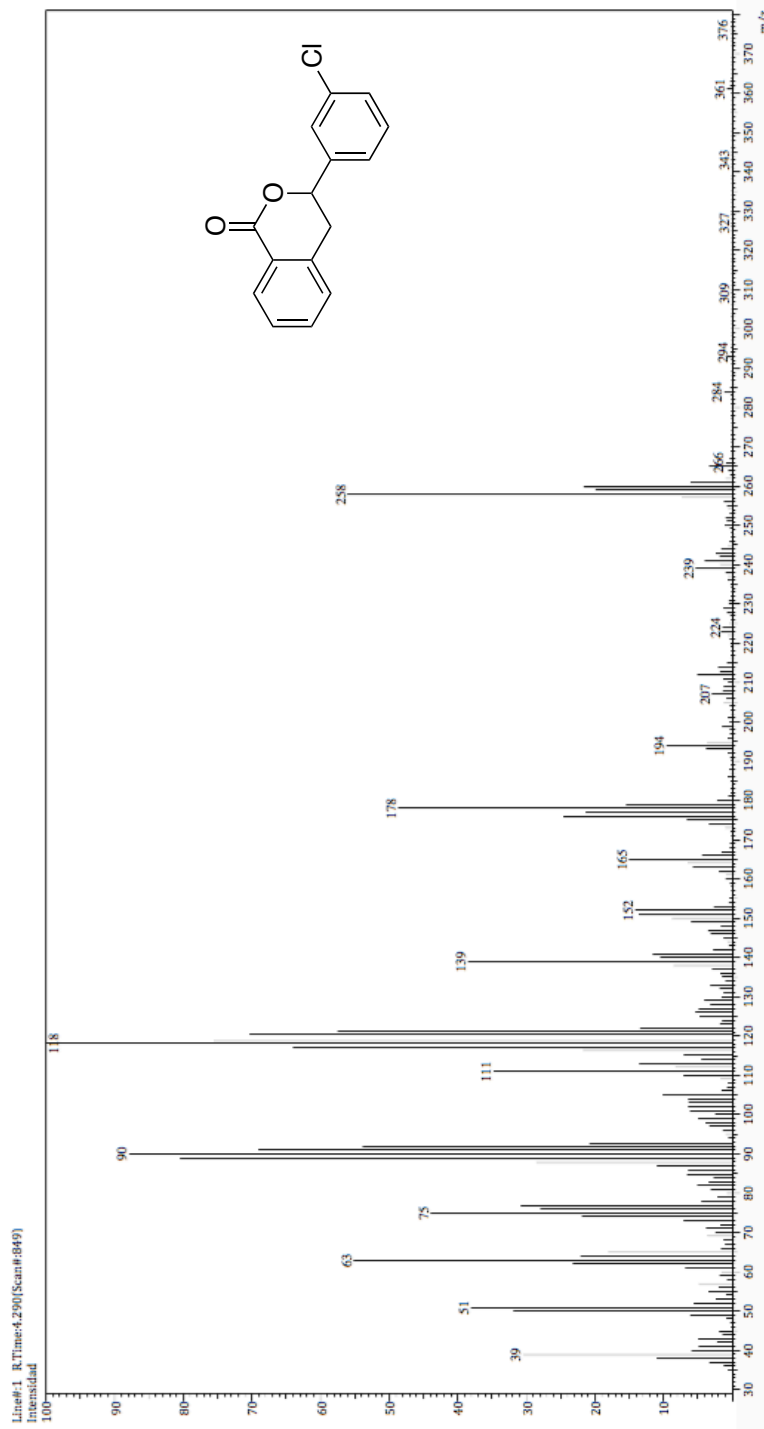
Información del Análisis

Fecha: 5/13/2016 8:37:01 AM
 Número de registro: 2208
 Nombre de la muestra: MAR-2-192
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C15H11ClO2, PM 258/mol, P.F.70°C
 Modo de inyección: DI
 Modo de ionización: EI

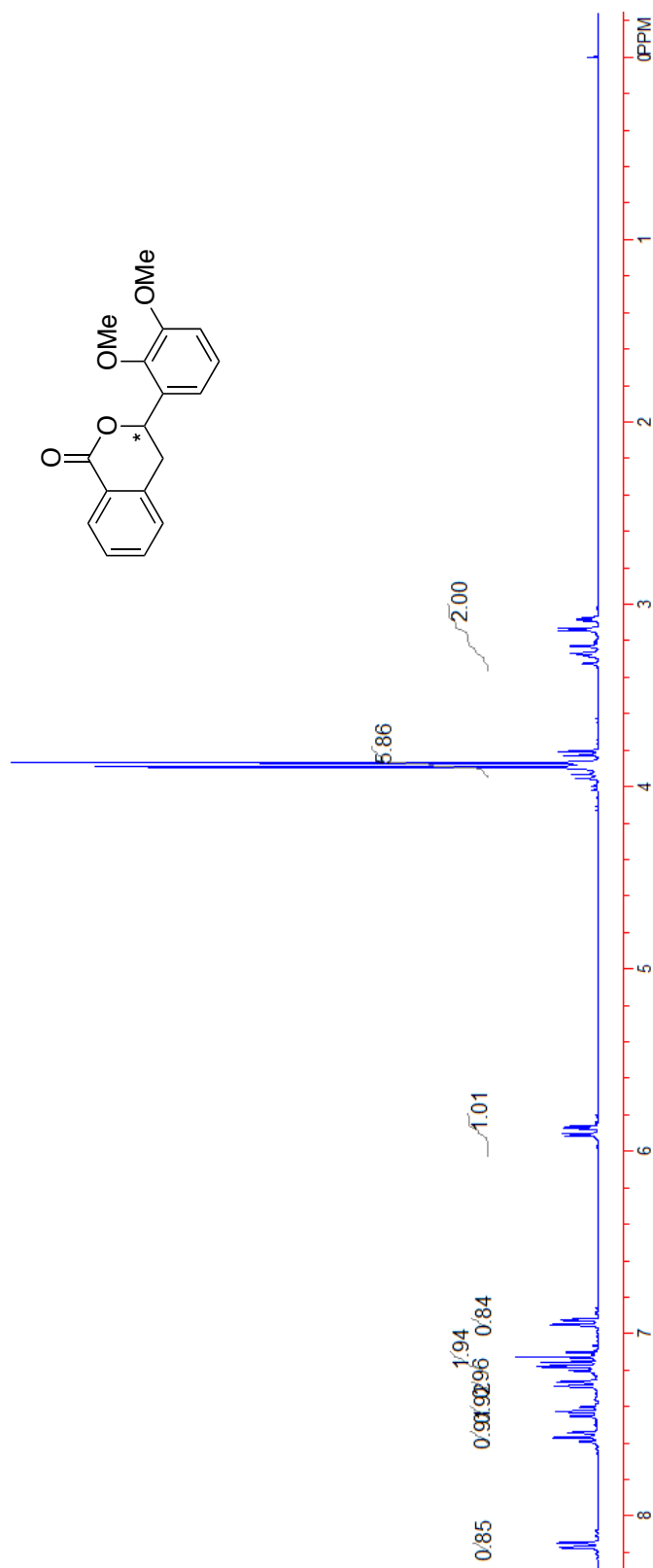
Investigador: Dr. Moisés Romero Ortega
 Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Misael Romero\22
 Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project\Métodos\DI_EI_250°C.gcm
 Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune\13052016-1.gct
 Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



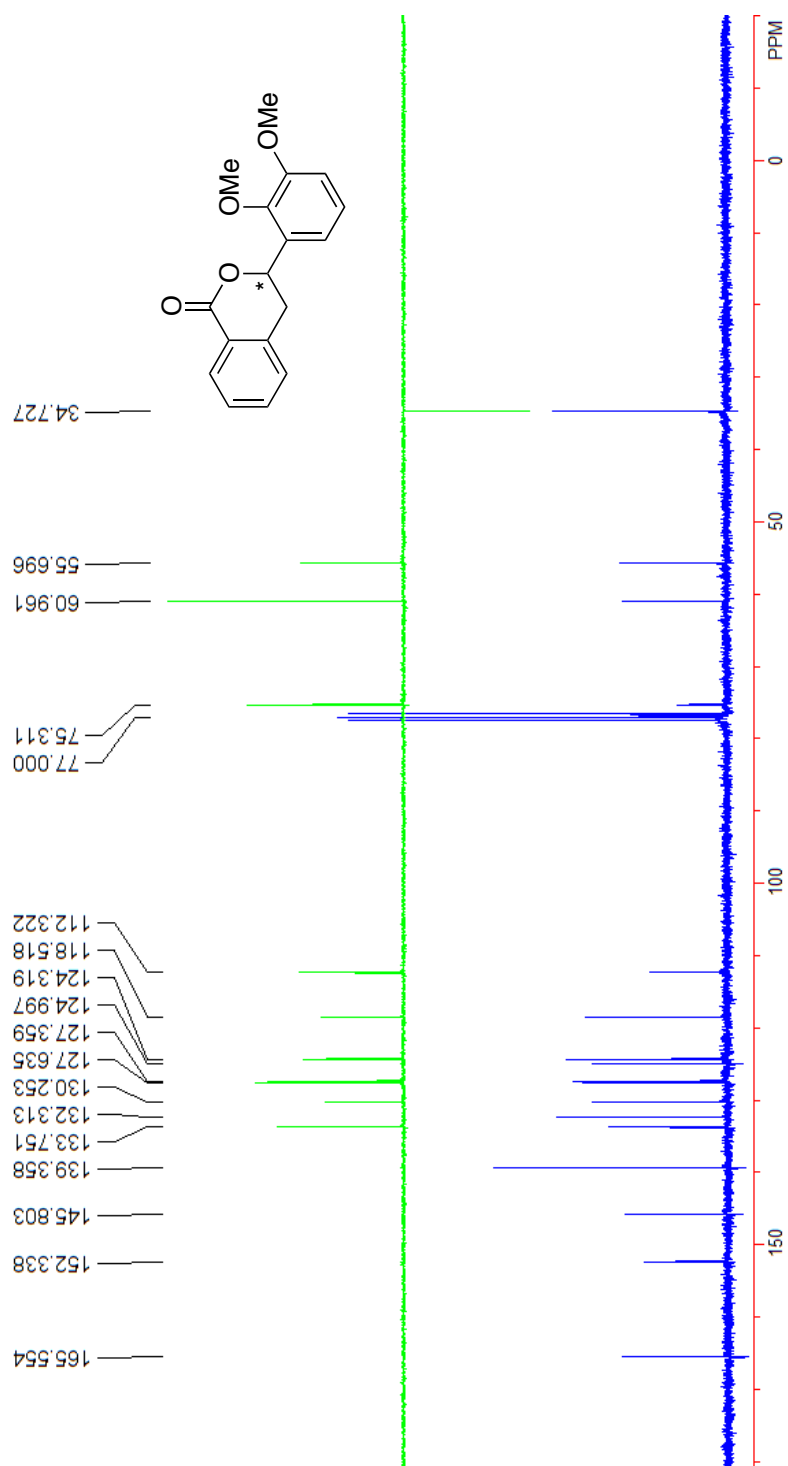
Espectro



ANEXO 28: ESPECTRO DE ^1H NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-(2,3-dimetoxifenil)isocroman-1-ona



ANEXO 29: ESPECTRO DE ^{13}C NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-(2,3-dimetoxifenil)isocroman-1-ona



ANEXO 30: ESPECTRO DE MASAS 3,4-dihidroisocumarina 3-(2,3-dimetoxifenil)isocroman-1-ona



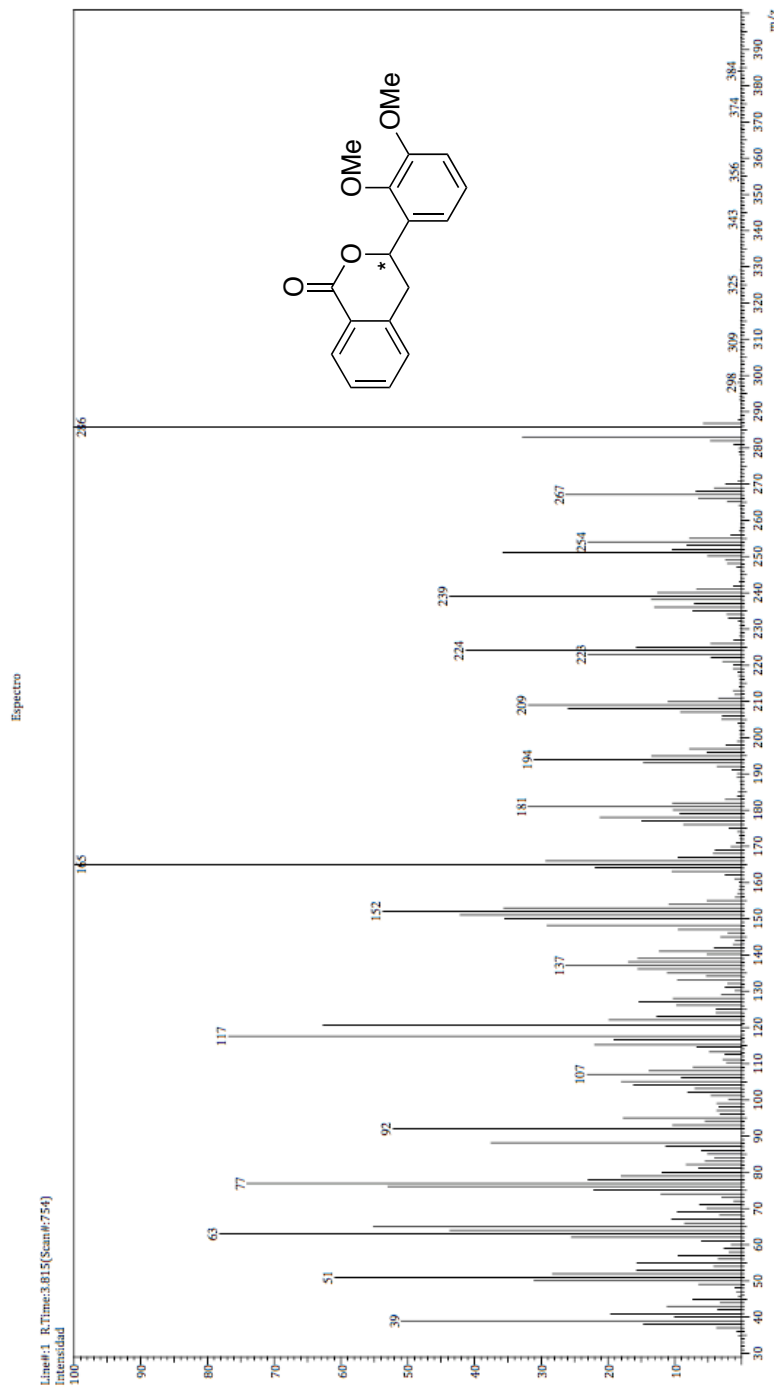
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
 Laboratorio de Espectrometría de Masas
 Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



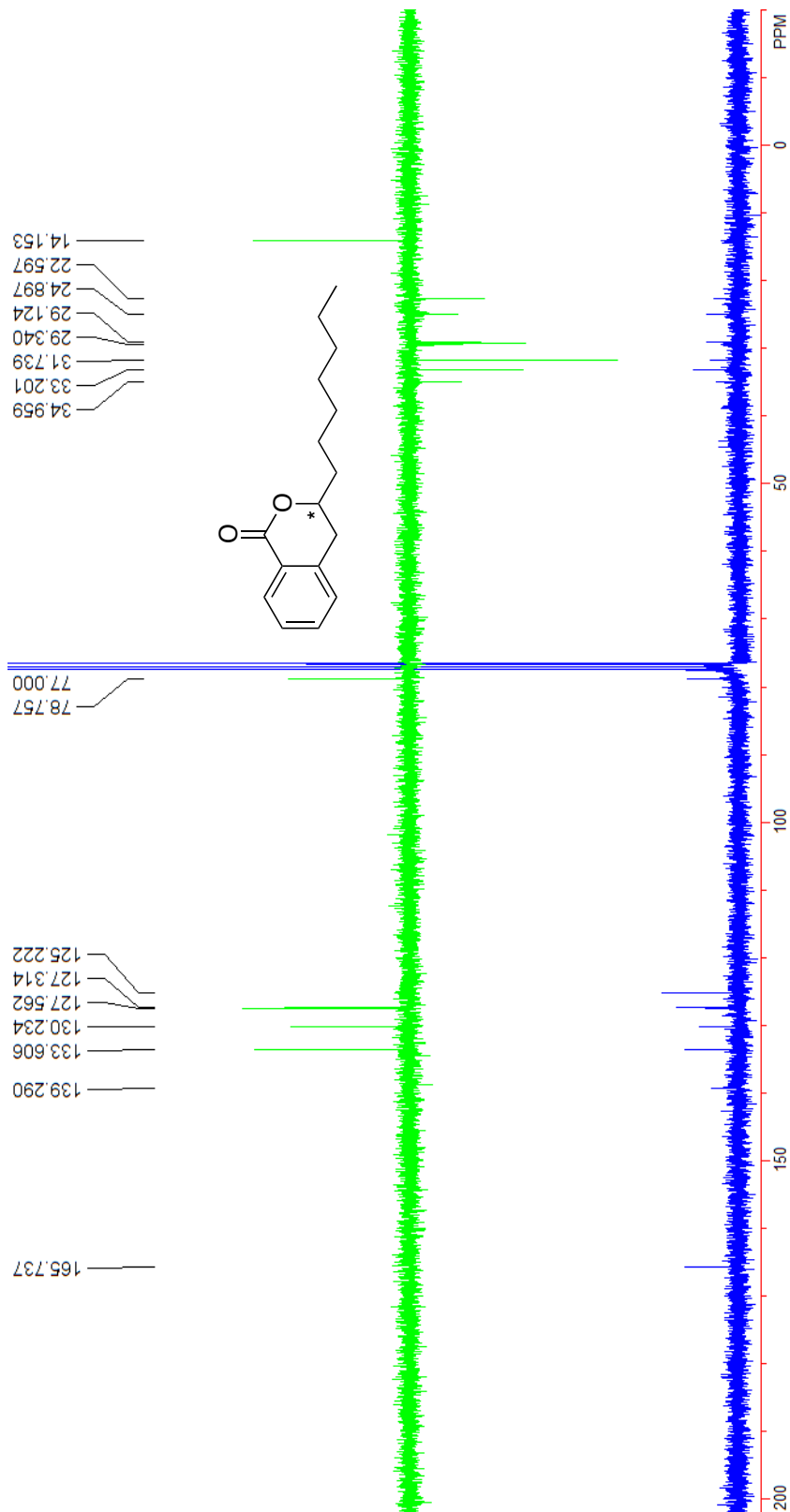
Información del Análisis

Fecha: 5/13/2016 7:36:46 AM
 Número de registro: 2206
 Nombre de la muestra: MAR-2-188
 Tipo de muestra: Semi-sólido
 Descripción de la muestra: C17H16O4, PM 284/mol
 Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero Ortega
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Misael Romero\
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DEL_250°C.qm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\13052016-1.qst
 Analizado por: M. en C. Lúpbeth Triana Cruz



ANEXO 32: ESPECTRO DE ^{13}C NMR 3,4-dihidroisocumarina 3-heptilisocroman-1-ona



ANEXO 33: ESPECTRO DE MASAS 3,4-dihidroisocumarina 3-heptilisocroman-1-ona

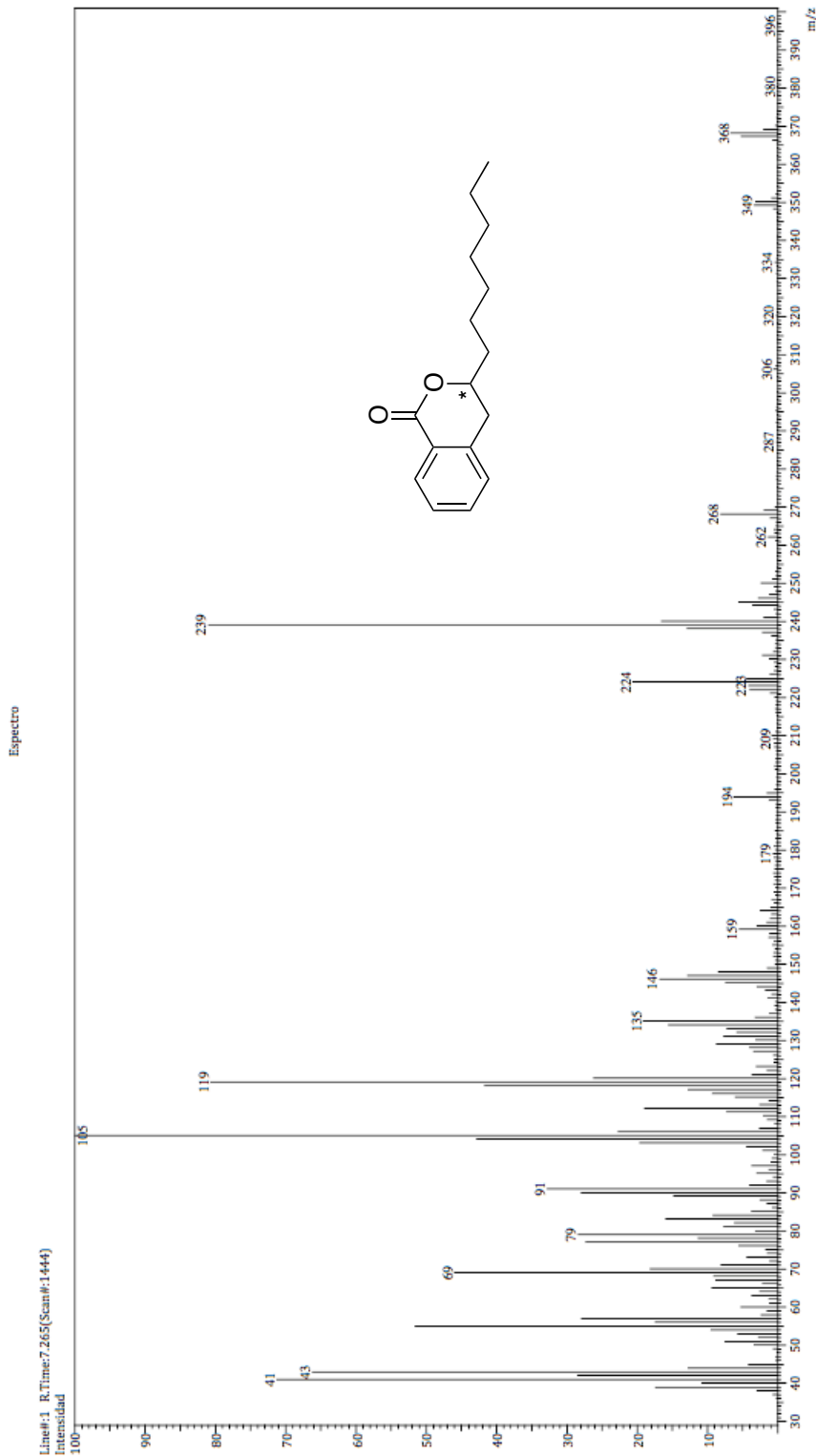
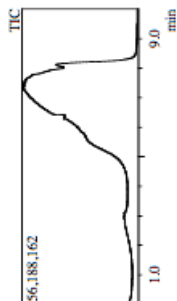


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
 Laboratorio de Espectrometría de Masas
 Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

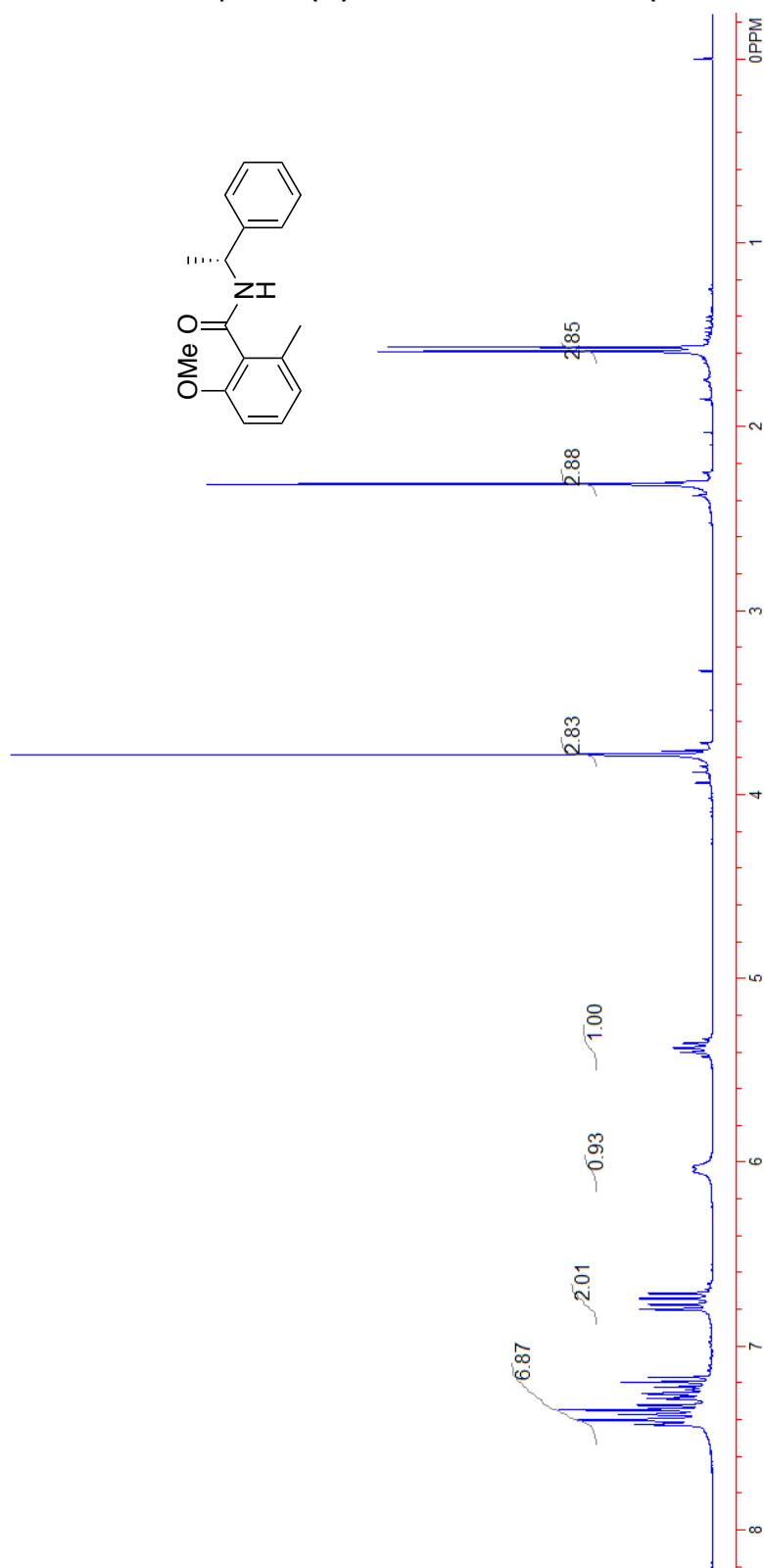
Información del Análisis

Fecha: 4/26/2016 10:35:48 AM
 Número de registro: 2109
 Nombre de la muestra: MAR-2-201
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C24H33NO2, PM 367/mol, P.F.02-03°C
 Modo de inyección: DI
 Modo de ionización: EI

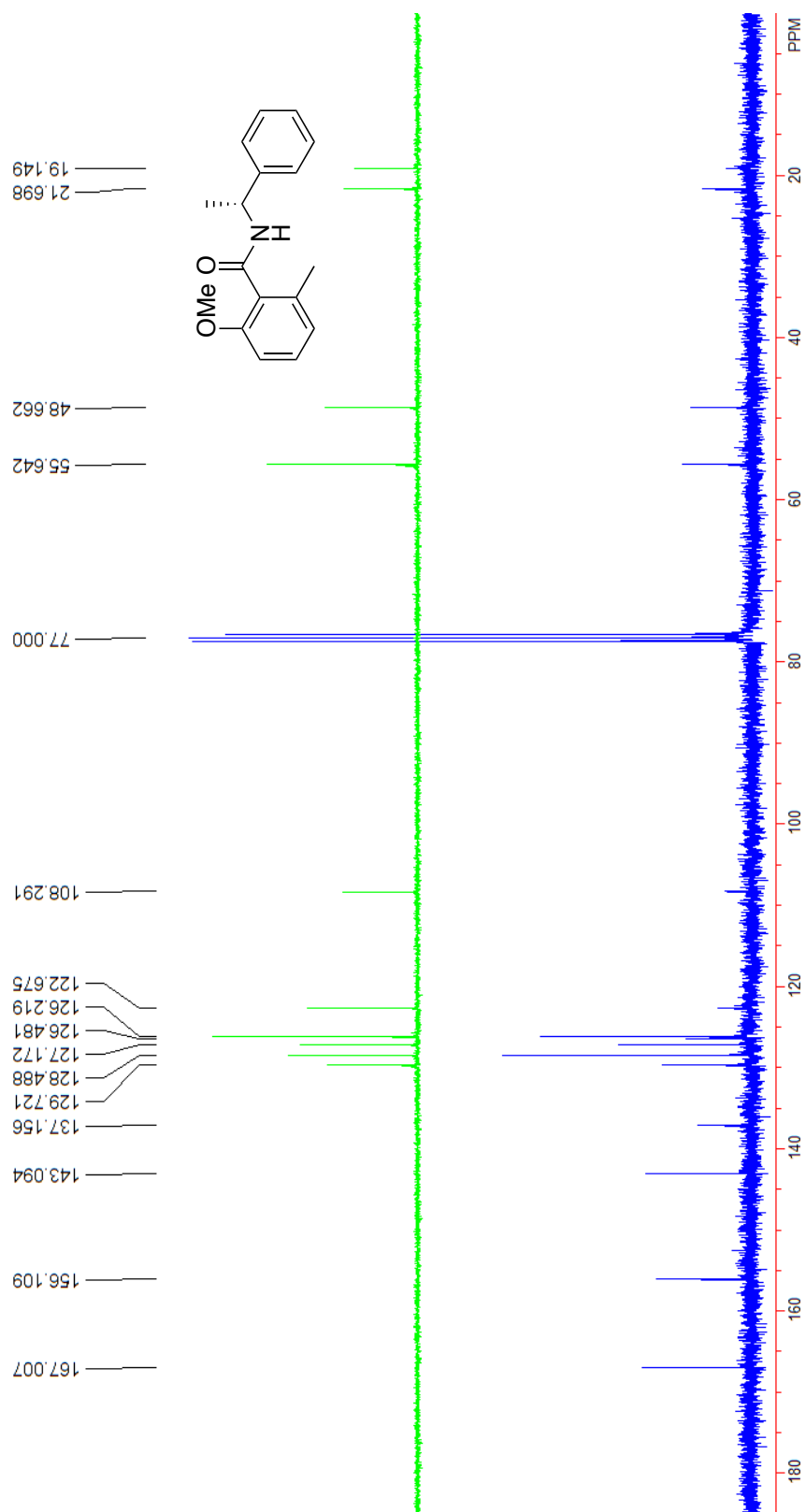
Investigador: Dr. Moisés Romero Ortega
 Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Misael Romero\2
 Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
 Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune\26042016-1.qgt
 Analizado por: M. en C. Elizabeth Trina Cruz



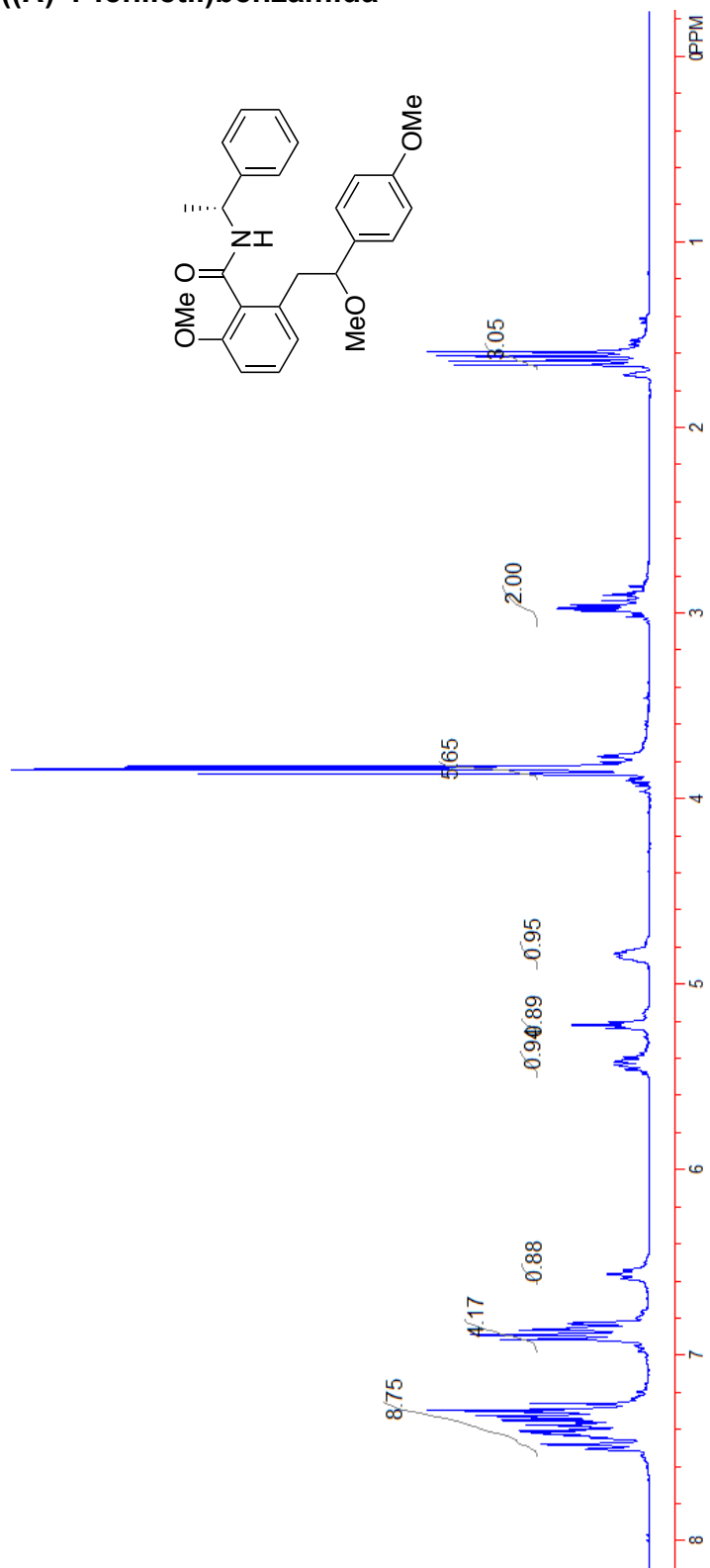
ANEXO 34: ESPECTRO DE ^1H NMR *Materia prima* (**R**)-2-metoxi-6-metil-N-(1-feniletil)benzamida



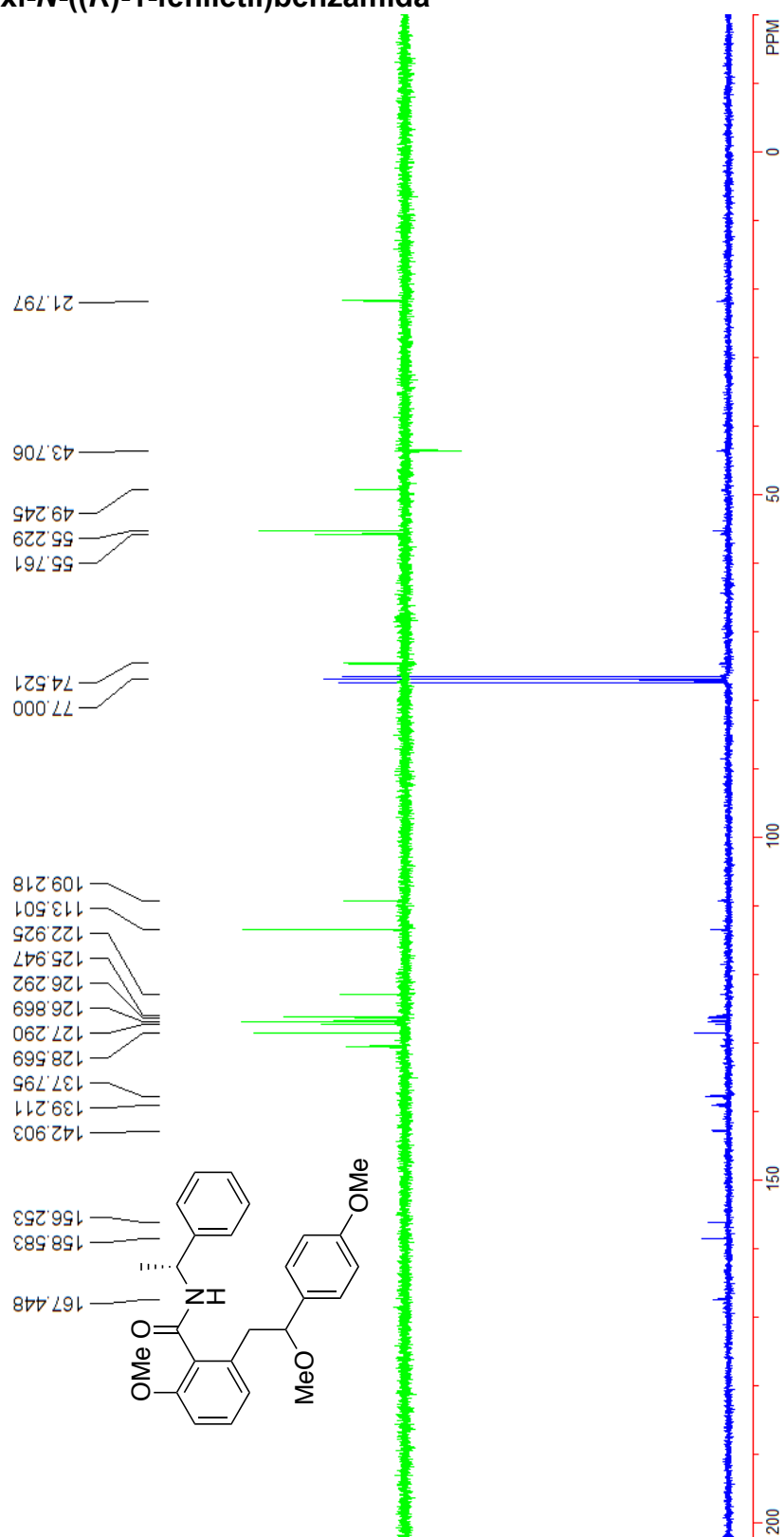
ANEXO 35: ESPECTRO DE ^{13}C NMR Materia Prima (*R*)-2-metoxi-6-metil-*N*-(1-feniletil)benzamida



ANEXO 36: ESPECTRO DE ^1H NMR Amido-Alcohol 2-(2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil)-6-metoxi-N-((R)-1-feniletil)benzamida



ANEXO 37: ESPECTRO DE ^{13}C NMR Amido-Alcohol 2-(2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil)-6-metoxi-N-((R)-1-feniletil)benzamida



ANEXO 38: ESPECTRO DE MASAS 2-(2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil)-6-metoxi-N-((R)-1-feniletil)benzamida



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

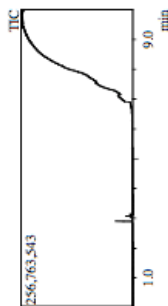
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

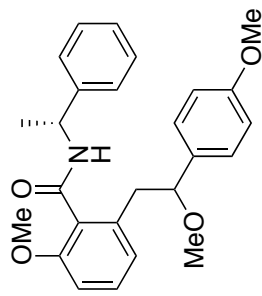
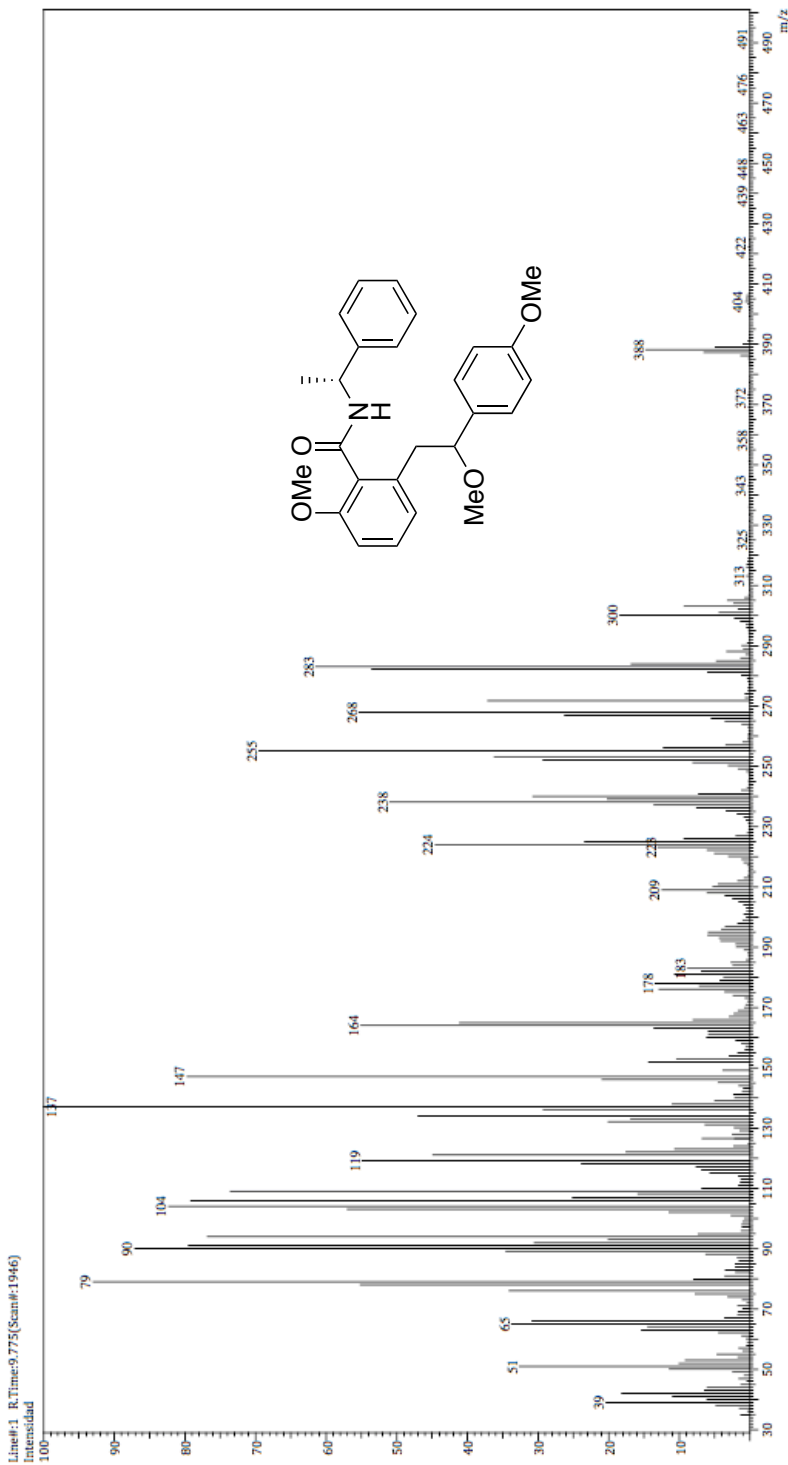


Fecha: 5/17/2016 8:55:57 AM
 Número de registro: 2214
 Nombre de la muestra: MAR-2-200
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C25H27NO4, PM 405/mol, P.E.57°C
 Modo de inyección: DI
 Modo de ionización: EI

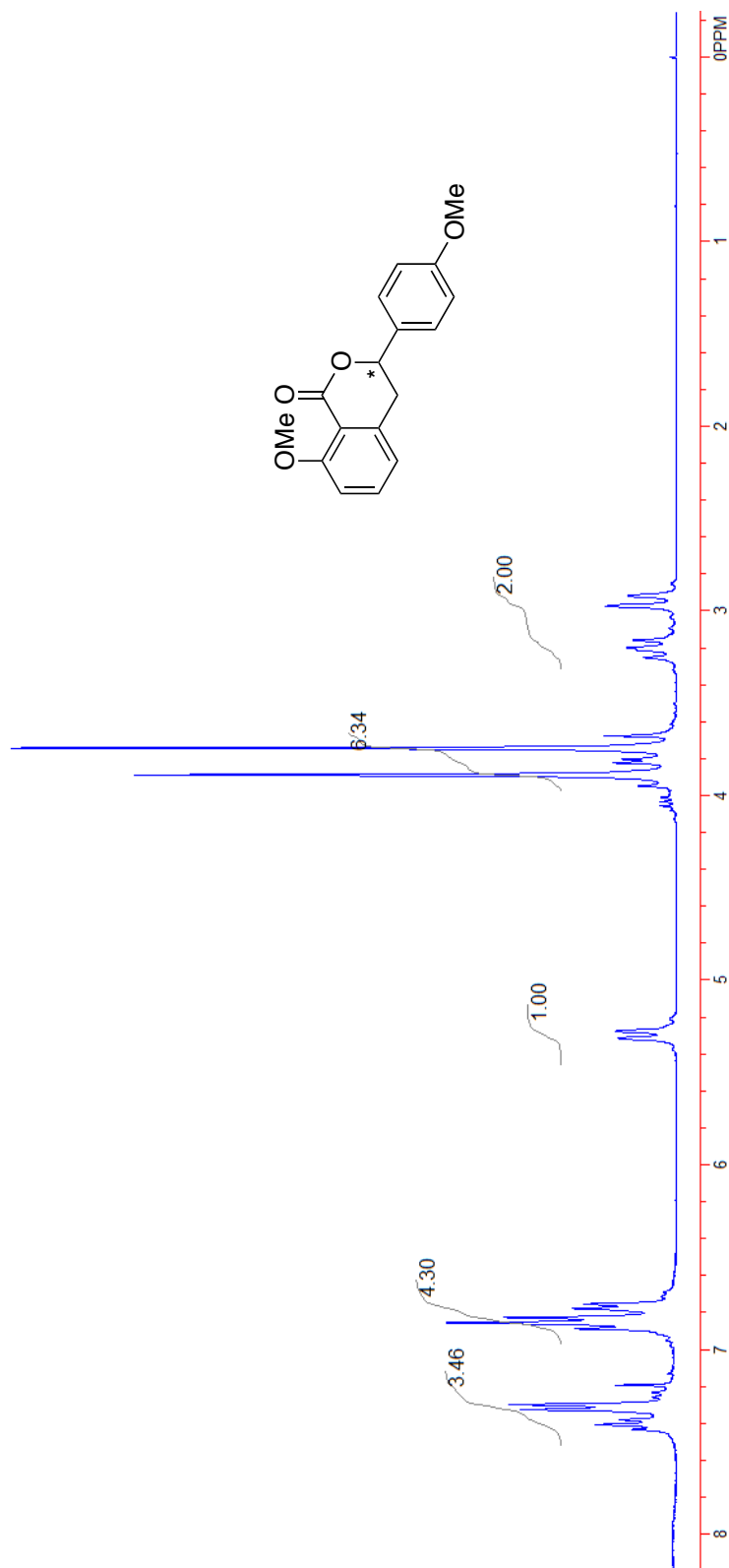
Investigador: Dr. Misael Romero Ortega
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Misael Romero\Misael Romero\22
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DL.EI.250°C.qm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\16052016-1.qft
 Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



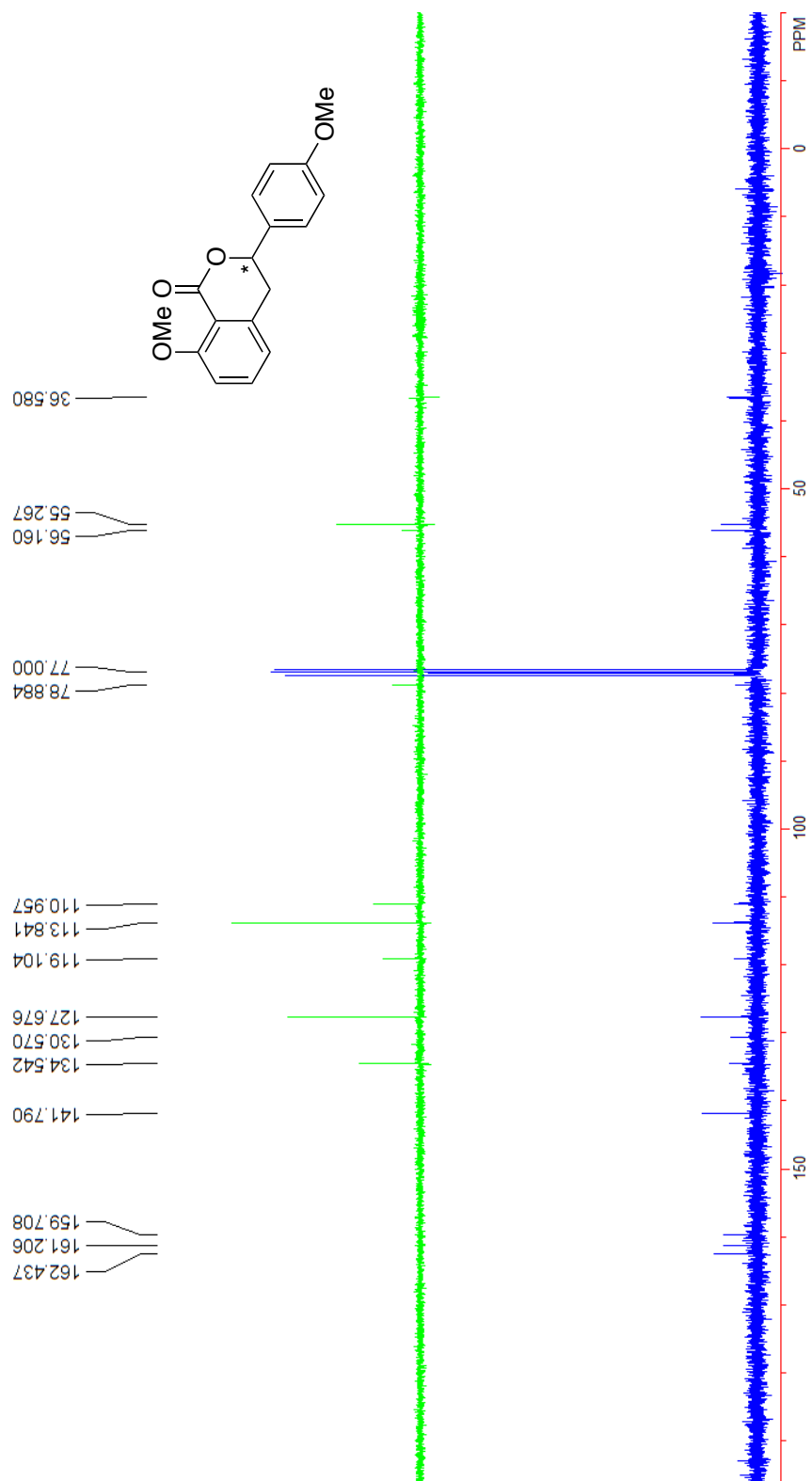
Espectro



ANEXO 39: ESPECTRO DE ^1H NMR 3,4-dihidroisocumarina 8-metoxi-3-(4-metoxifenil)isocroman-1-ona



ANEXO 40: ESPECTRO DE ^{13}C NMR 3,4-dihidroisocumarina 8-metoxi-3-(4-metoxifenil)isocroman-1-ona



ANEXO 41: ESPECTRO DE MASAS 3,4-dihidroisocumarina 8-metoxi-3-(4-metoxifenil)isocroman-1-ona



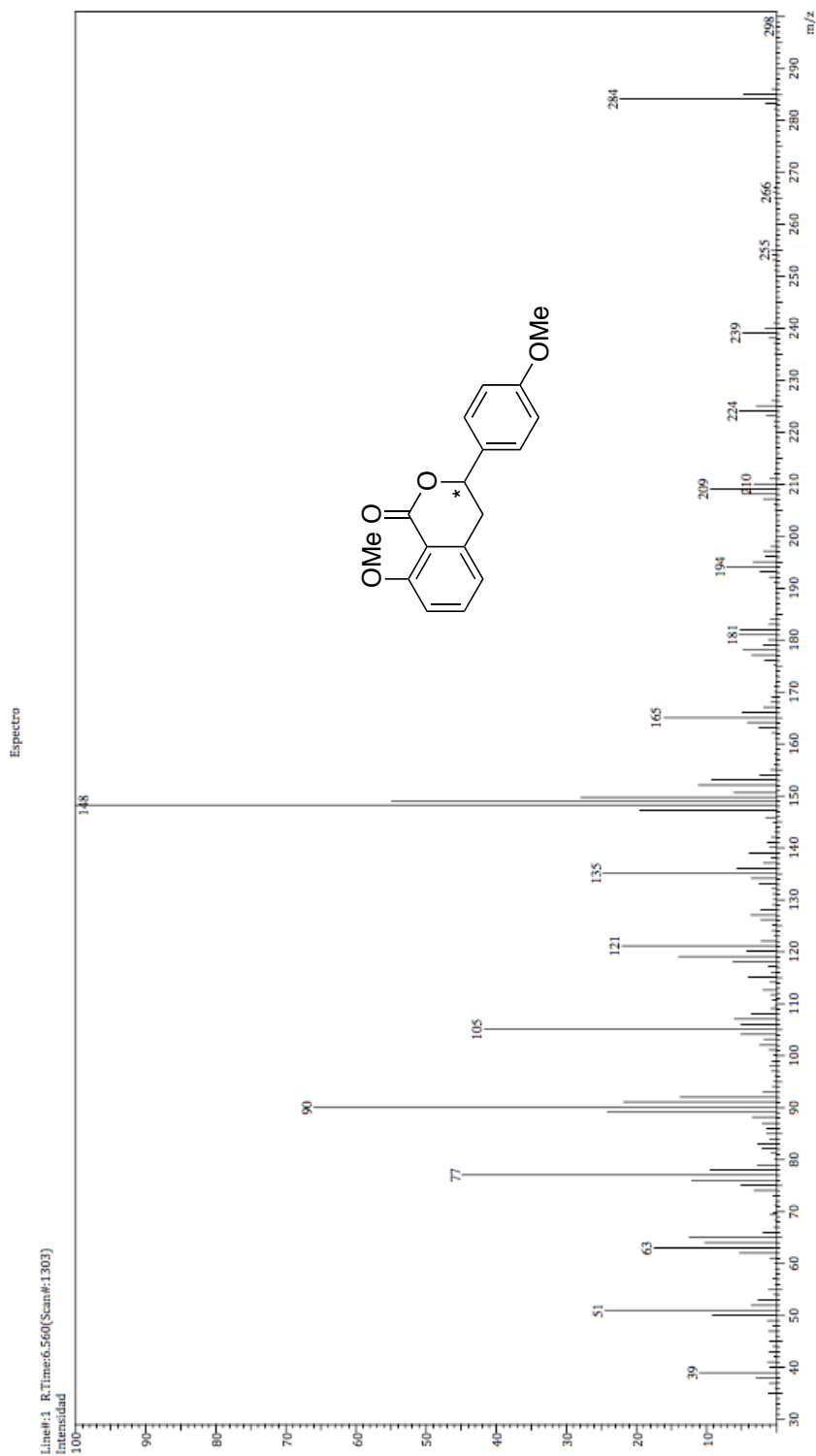
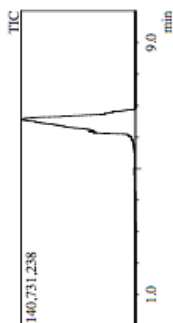
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
 Laboratorio de Espectrometría de Masas
 Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



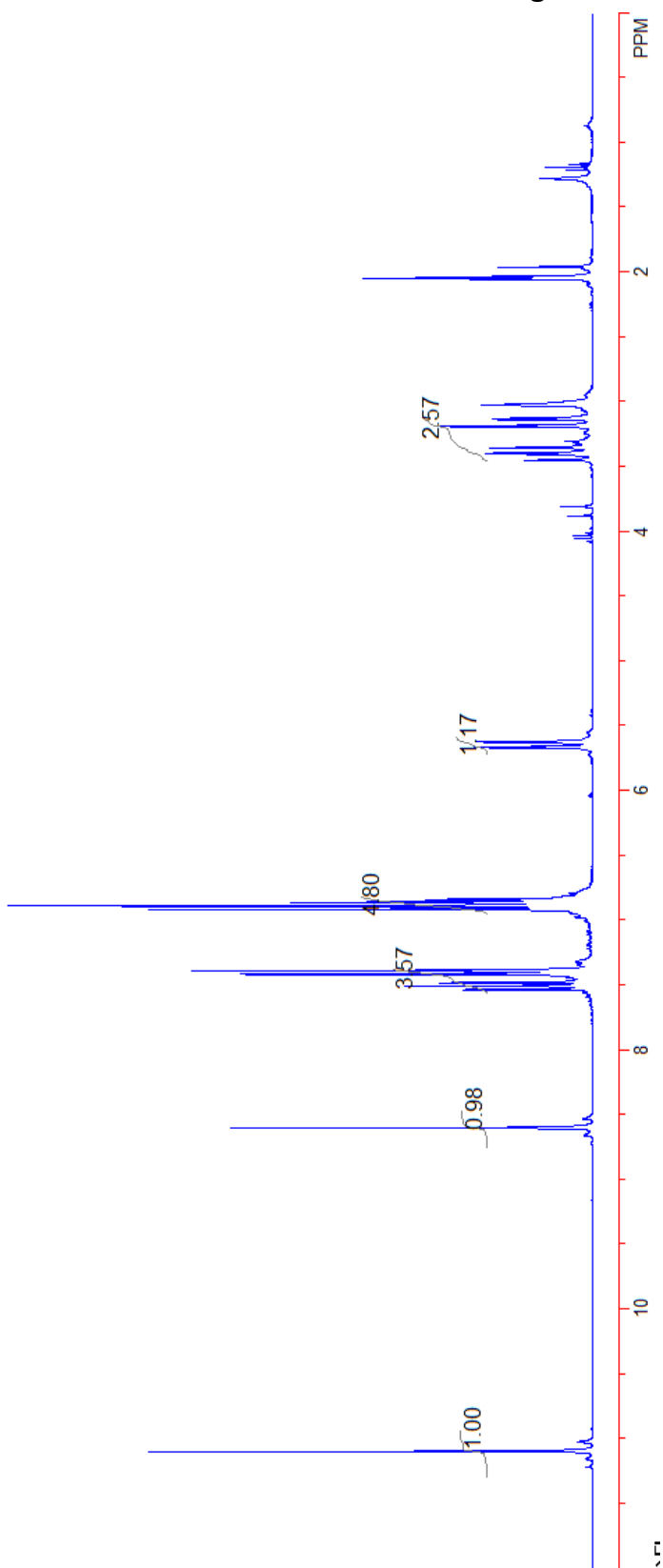
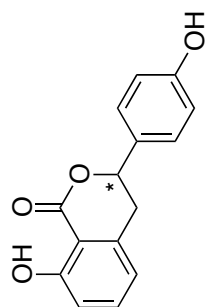
Información del Análisis

Fecha: 5/18/2016 9:18:10 AM
 Número de registro: 2216
 Nombre de la muestra: MAR-2-204
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C17H16O4, PM 284/mol, P.F.152°C
 Modo de ionización: EI

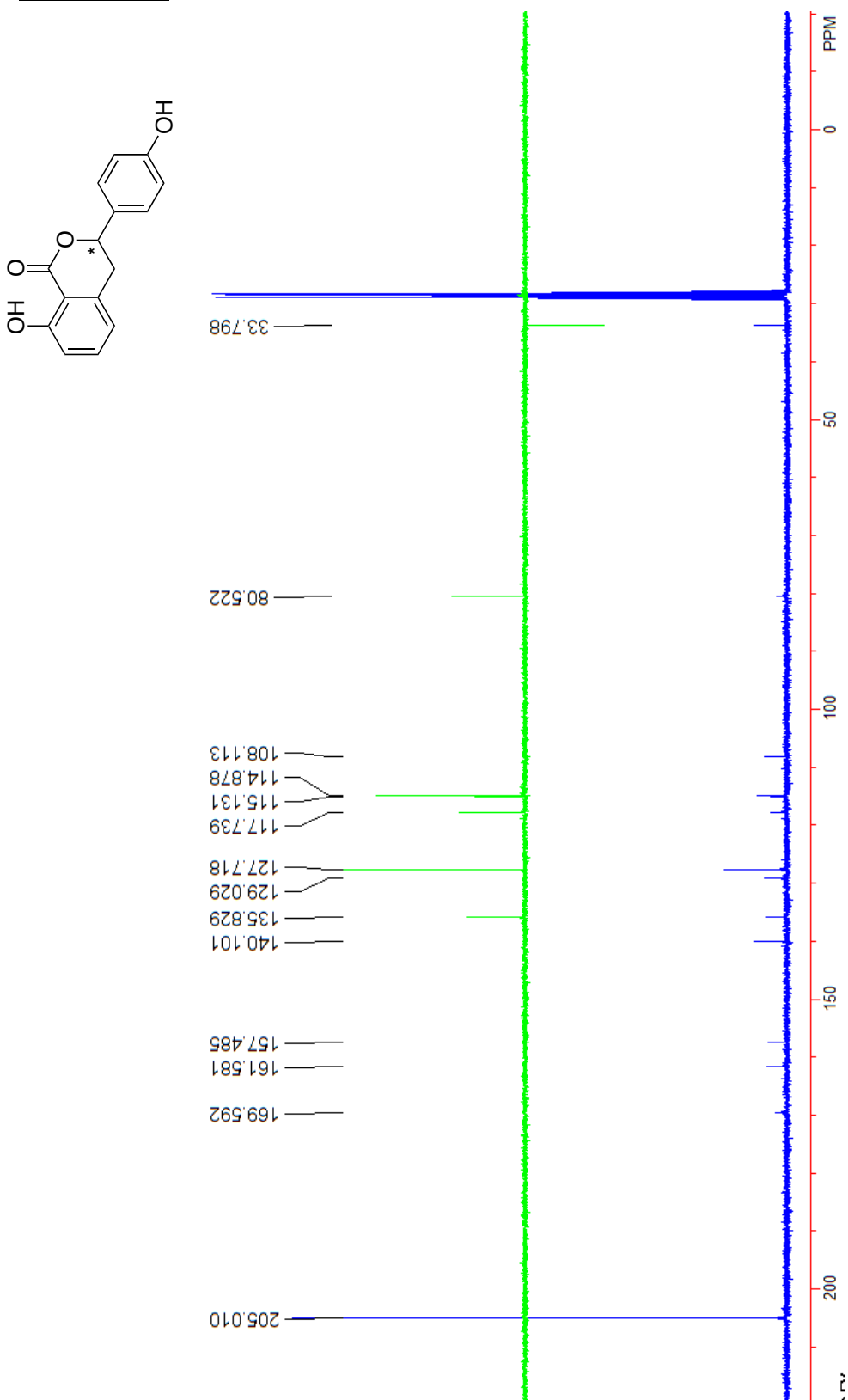
Investigador: Dr. Moisés Romero Ortega
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Misael Romero\2
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DL_EI_300°C.qgm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune\180652016-1.qgt
 Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



ANEXO 42: ESPECTRO DE ^1H NMR 3,4-dihidroisocumarina Hidrangenol



ANEXO 43: ESPECTRO DE ^{13}C NMR 3,4-dihidroisocumarina Hidrangenol



ANEXO 44: ESPECTRO DE MASAS 3,4-dihidroisocumarina Hidrangenol

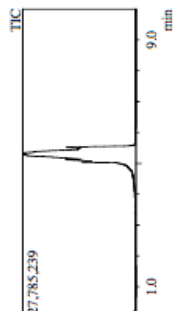


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-JUNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

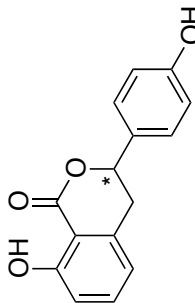
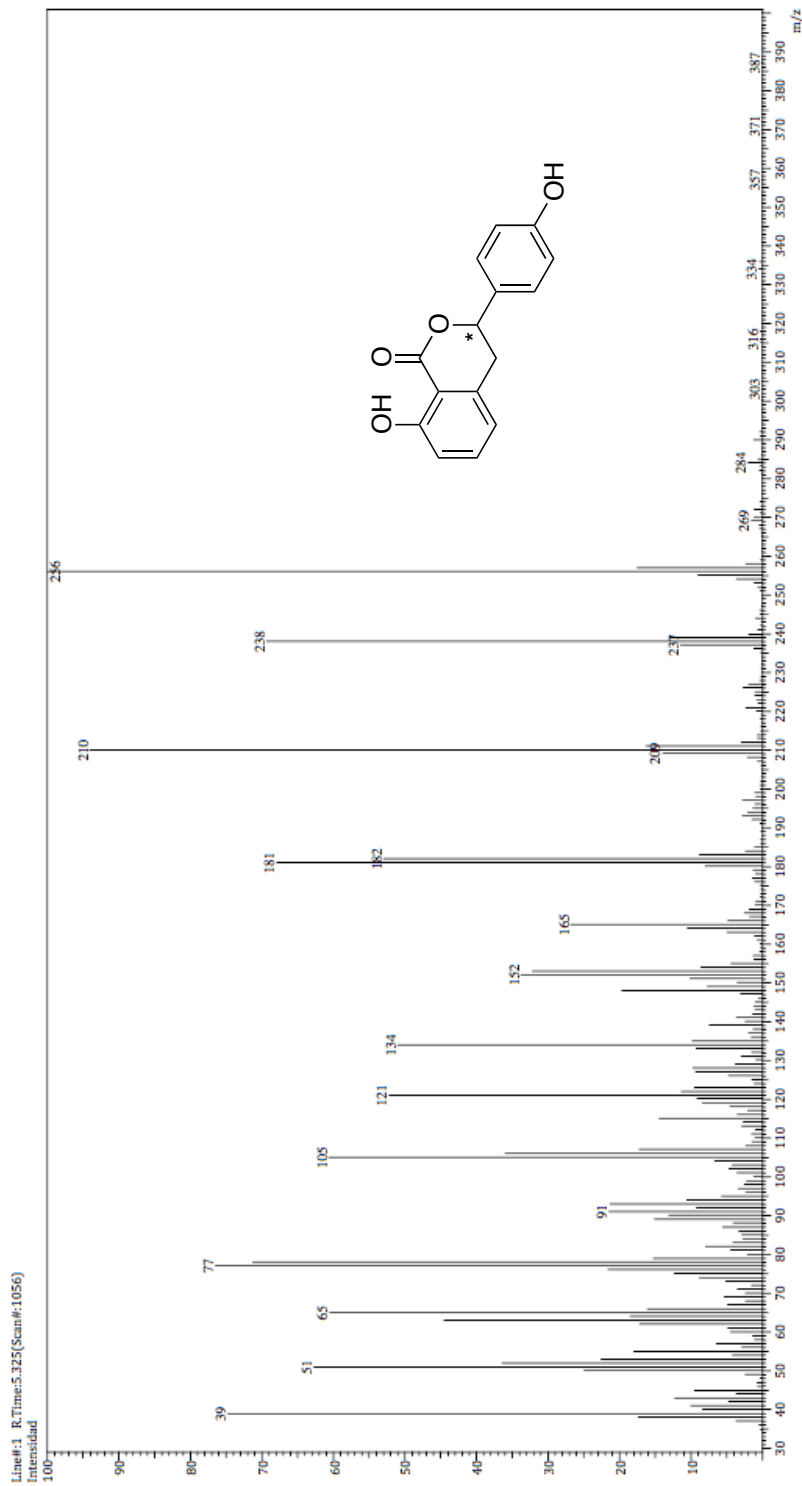
Información del Análisis

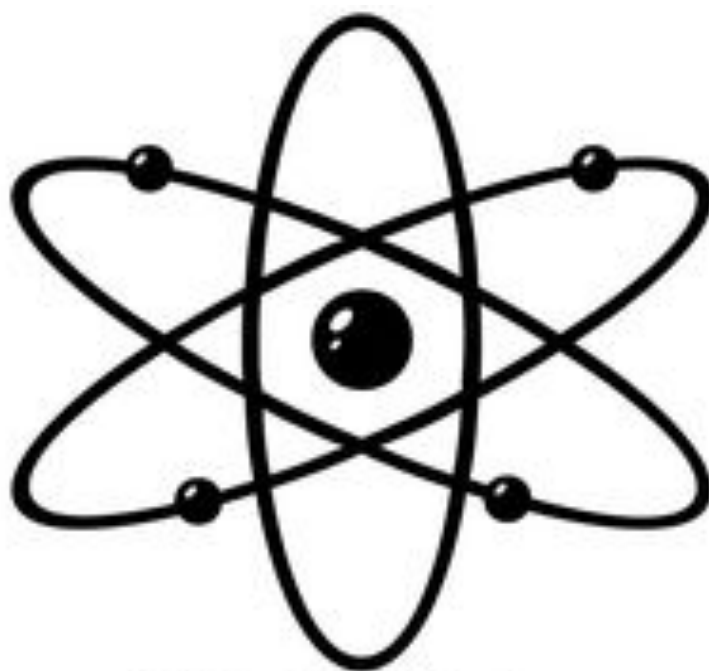
Fecha: 5/17/2016 9:53:07 AM
 Número de registro: 2215
 Nombre de la muestra: MAR-2-210
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C15H12O4, PM 256/mol, P.F.168°C
 Modo de inyección: EI
 Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Misael Romero Ortega
 Meta File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Misael Romero\2:
 Método File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Metodos\DI_EI_300°C.qqm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System1\16052016-14qt
 Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz



Espectro





BIBLIOGRAFIA

"El éxito de la vida no está en vencer siempre, sino en no darse por vencido nunca."

Bibliografía

1. Snieckus V.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
2. Snieckus V.; Billedeau R. J.; Furukawa S.; Kubo M.; Wantanabe M.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 742-747
3.
 - a. Ludt, R.E.; Griffiths, J. S.; McGrath K. N.; Hauser C. R.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1668.
 - b. Vaulx R. L.; Puterbauch W. H.; Hauser, C. R.; *Ibid.* **1964**, *29*, 3514.
 - c. Fitt, J. J.; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4029.
 - d.
 - i. Creger, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1396.
 - ii. Hauser, F. M.; Rhee, R. P. *Ibid.* **1977**, *99*, 4533.
 - iii. Hauser, F. M.; Rhee, R. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4155.
 - e. Leeper, F. J.; Staunton, J. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 206.
 - f. Gschwend, H. W.; Hamdan, A. *Ibid.* **1975**, *40*, 2008.
 - g. Bradsher, C. K.; Wallis, T. G. *Ibid.* **1978**, *43*, 3817.
 - h. Vaulx, R. L.; Jones, F. N.; Hauser, C. R. *Ibid.* **1964**, *29*, 1387.
 - i. Watanabe, H.; Hauser, C. R. *Ibid.* **1968**, *33*, 4278.
 - j. Ludt, R. E.; Growther, G. P.; Hauser, C. R. *Ibid.* **1970**, *35*, 1288.
 - k. Fuhrer, W.; Gschwend, H. W. *Ibid.* **1979**, *44*, 1133.
 - l. Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Saegusa, T. *Chem. Lett.* **1980**, 1563.
 - m. Letsinger, R. L.; Schnizer, A. W. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 869.
 - n. Sibi, M. P.; Snieckus, V. *Ibid.* **1983**, *48*, 1935.
 - o. Cabiddu, S.; Melis, S.; Piras, P. P.; Sotgiu, F. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 291.
4. Meyers, A. I.; Reuman, M. *Tetrahedron*, **1985**, *40*, 837-860
5. Beak, P.; Tse, A.; Hawkins, J.; Chen c. W.; Mills, S.; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1983-1989

6. Hlasta, D. J.; Court, J.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1335-1338.
7. Iwao, M.; Fukuda T.; Tahara N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5117-5120.
8. Metzner, P.; Rebul V.; Ach D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2573-2586.
9. Metzner, P. *Synthesis* **1992**, *12*, 1185-1199
10. Snieckus V.; FAMILONI O.B.; MacNeil S.L.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3663-3670
11. Metzner P.; Reboul V.; Ach D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3398-3406.
12. Snieckus, V.; Taylor N. J.; Mills R. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372-4385.
13. O'shea D.F.; Das M.; *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 6448-6460
14. Grandelaudon P.; Cornet, H.; Couture A.; *J. Organometallic Chem.* **1992**, *440*, 7-13.
15. Mortier, J.; Nguyen, K. P. P.; Castanet A. S.; Chau, N. T. T.; Nguyen T. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419-3429.
16. Mortier J.; Castanet A. S.; Nguyen T. H.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 765.
17. Snieckus, V.; Zhao, y.; *Organic Lett.* **2015**, *17*, 4674-4677
18. Snieckus V.; Taylor N.J.; Mills R. J.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372-4385.
19. Strohmamm C.; Rosenbaum, H. S.; Unkelbach, C.; *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 10612-10614.
20. Houlihan W.I.; Parrino V.A.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5177-5180.
21. Hauser C. R.; Putterbaugh W.H.; Vaulx, R. L. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3514.
22. Wasserman, H. H.; Lipahuts B. H.; *Tetrahedron Letters*, **1975**, *21*, 1731-1734.
23. Morrison R.T.; Boyd, R.N.; *Química Organica* , Addison Wesley, Mexico, 1998.
24. McKennon, M.; Meyers, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *58*, 3568-3571.
25. Delaonay, D.; Toupet, L.; Le Corre, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607.
26. Minor-Villar, M.; Tello-Aburto, A.; Olivo, H.; Fuentes, A.; Romero-Ortega, M. *SYNLETT* **2012**, *23*, 2835-2839.
27. Andrade, C.; Rocha, R.; Vercillo, O.; Silva, E.; *SYNLETT* **2003**, *15*, 2351-2352.

28. Russel, R. A.; Warren R. N.; Liu L.; *Chem Comm.* **1997**, 2173.
29. Song W.; Ma L.; Hu, L.; *Synthetic Comm.* **2011**, 41, 3186.
30. Bellinger, G. C. A.; Campbell, W. E.; Gilles R. G. F.; Tobias J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1982**, 2819.
31. Hauser C. R.; Mao C.L.; *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3704.
32. Srivastana J. N.; Singh R. P.D.; *J. Ind. Chem.* **1982**, 21B, 104.
33. Obushak M. D.; Matiychuck V. S.; Turysya V.V.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6112-6115.
34. Iwao, M.; Fukuda. T.; Kurosak, Y.; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 3289-3303.
35. Iwao, M.; Fukuda. T.; Uchida K *Tetrahedron* **2007**, 63 , 7178-7186.
36. Bassoli A.; Arnoldi A.; Merlini L.; Ragg E.; *Gazzeta Chimica Italiana* **1992**, 122, 403.
37. Noguchi, M.; Matsumoto, T.; Ikeda T.; Susuki H.; *Agric. Biol. Chem.* **1977**, 41, 205.
38. Yoshikawa M.; Yamahara J.; Shimada H.; Matsuda, H; *Bio. Pharm. Bull.* **1999**, 22, 870-872.
39. Spiecher A.; Gunes M.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8799.
40. Ibrajim R.K.; *Can. J. Bot.* **2005**, 83, 433-450.
41. Roy S.C.; Mandal S.K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4131-4134