

SÍNTESIS DE OXAZOLIDINAS α,β -INSATURADAS DERIVADAS DE (*R*)-(-)-2-FENILGLICINOL Y SU APLICACIÓN EN REACCIONES TIPO TÁNDEM ADICIÓN-1,4-ALDOLIZACIÓN

Iván Zelocaltecatl-Montiel¹, David M. Aparicio^{1*}, Joel L. Terán^{1*}

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Centro de Química del Instituto de Ciencias Químicas, ICUAP. Avenida San Claudio CU, Col San Manuel, CP 72570, Puebla, México.

Tel:(222)2295500, Ext: 7277. Email: LQUIMIVANZM@hotmail.com¹,

aparinet50@hotmail.com^{1*}, joel.teran@correo.buap.mx^{1*}.

Sección: Química Orgánica

Resumen

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de oxazolidinas α,β -insaturadas derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y se estudió su reactividad en presencia de aldehídos aromáticos, alifáticos, cetonas, Et_2Zn y aire (O_2) como iniciador de radicales en reacciones tipo tándem de adición-1,4-aldolización, a su vez se demostró la alta diastereoselectividad de estas reacciones mediante el empleo de 2-piridincarbaldhído y del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol como auxiliar quiral.

1.- Introducción

Las reacciones tándem son reacciones secuenciales en las cuales se mezclan todos los reactivos en un matraz para dar lugar a el producto final sin más adiciones, aislamientos o manipulaciones. Se caracterizan por su alta estereoselectividad y por la forma sencilla de realizarlas. Permiten construir moléculas complejas en muy pocos pasos de síntesis y carecen de productos secundarios, lo que contribuye a la protección del medio ambiente^[1].

2.- Adiciones de dietilzinc sobre aceptores de Michael

Las reacciones de dietilzinc utilizando oxígeno como iniciador de radicales han sido investigadas desde 1848^[2], la reacción comienza con la oxidación de un dietilzinc en presencia de oxígeno para dar lugar al radical etilo los cuales son útiles como iniciadores de reacciones radicalarias^[3]. *Figura 1.*

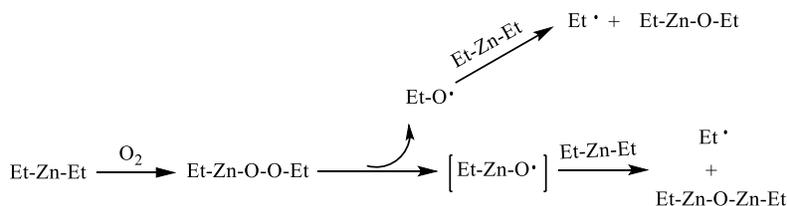


Figura 1. Formación de radicales etilo.

Así mismo los reactivos de organozinc se han utilizado para llevar a cabo reacciones de adición a varios aceptores como iminas^[4], dobles y triples enlaces y sobre ciertos aceptores de Michael un ejemplo claro es el que reporta Bertrand al llevar a cabo la reacción de adición del radical etilo sobre la ciclohexanona α,β -insaturada^[4]. *Figura 2.*

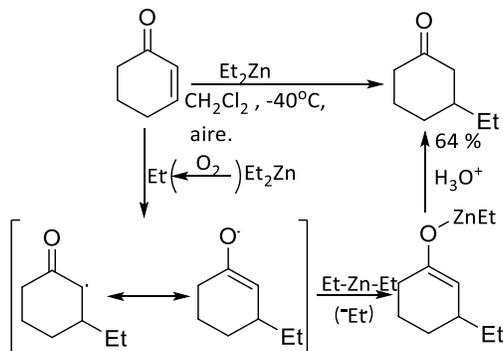


Figura 2. Adición radicalaria sobre ciclohexanona α,β -insaturada.

En trabajos recientes se ha reportado que varios sistemas α,β - insaturados tales como, cetonas, y oxazolidinonas α,β -insaturadas son excelentes aceptores radicalarios en reacciones tándem promovida por dietilzinc y oxígeno^[5].

5.- Metodología

Con el fin de llevar a cabo reacciones tándem mediante la reacción de adición de dietilzinc a oxazolidinas α,β -insaturadas y posterior aldolización con diferentes aldehídos, se preparó la oxazolidina **1a** y **2a** siguiendo la siguiente metodología⁶: sobre una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en CH_2Cl_2 se adiciono el aldehído (t.a, 1h), seguido de la adición de cloruro de aciloilo (0°C , 1h), obteniendo la mezcla diastereomérica de oxazolidinas α,β -insaturadas *cis-a* y *trans-b*, en un rendimiento químico del 90% y una relación diastereomérica de 90:10 y 98:2 a favor de la oxazolidina *cis* **1a** y **2a** respectivamente la cual fue determinada por RMN-¹H del crudo de reacción. *Figura 3.*

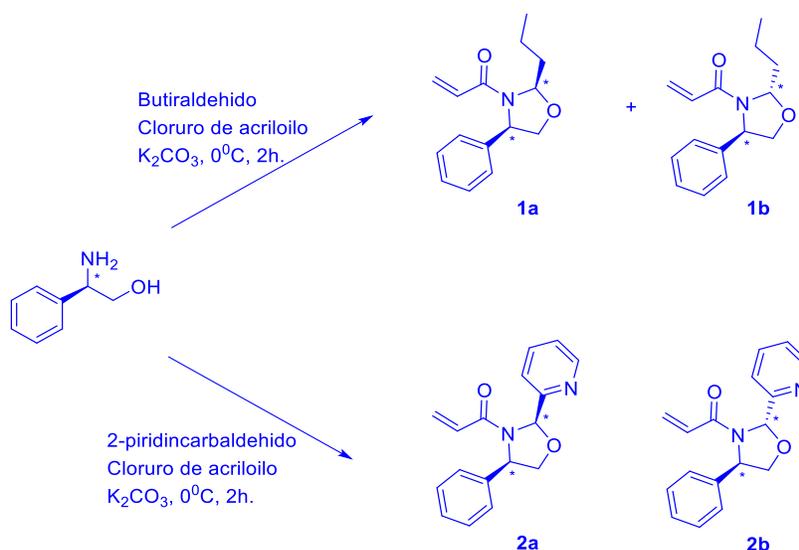


Figura 3. Síntesis de oxazolidinas α,β -insaturadas.

6.- Discusión de resultados

Una vez que se obtuvo la oxazolidina α,β -insaturada **1a** se procedió a realizar las respectivas pruebas de reacciones tándem utilizando la metodología reportada por Bertrand⁴, obteniendo una mezcla de productos entre los cuales se encontraba el producto de reacción tándem. *Figura 4*.

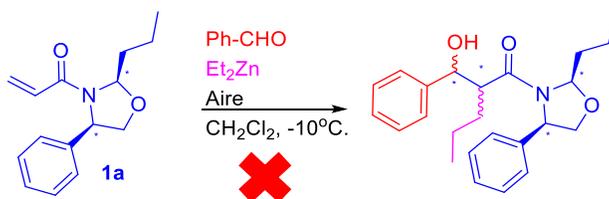


Figura 4. Reacción tándem sobre **1a**.

Observando que la reacción anterior no conduce al producto de adición-1,4-aldolización en buenas relaciones distereoméricas, se optó por utilizar a la oxazolidina **2a**, de acuerdo a la metodología reportada por Bertrand⁴, preparando una solución 0.2M de **2a** en CH_2Cl_2 anhidro se adiciona benzaldehído (1.1eq.), Et_2Zn (2eq.) y aire (20mL) a -10°C bajo atmosfera de N_2 , después de 17h la reacción se finalizó con una solución saturada de NaCl . *Figura 6*.

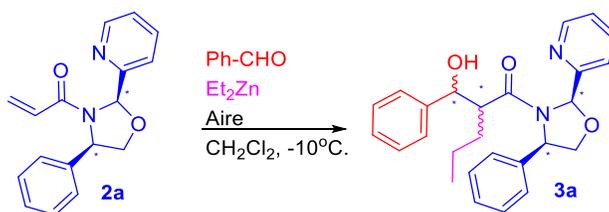


Figura 6. Reacción *tándem* sobre **2a**.

Del análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción se confirmó la obtención del producto, con una relación diastereomérica 90:10. Posteriormente al producto **3a** se le agregaron vapores de HCl para formar el correspondiente clorhidrato el cual fue recristalizado en un sistema Diclorometano/Éter. Los cristales fueron analizados por rayos X, determinando la configuración de ambos centros formados (**R**) haciendo así a nuestra molécula homoquiral. Figura 7.

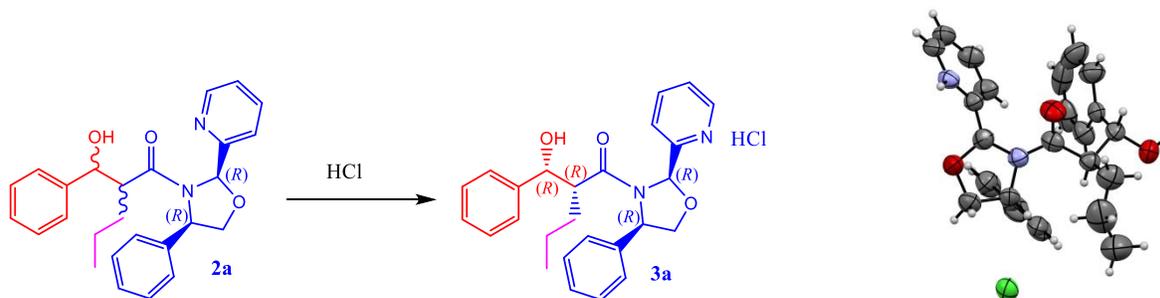


Figura 7. Formación del clorhidrato **3a** e imagen de rayos X.

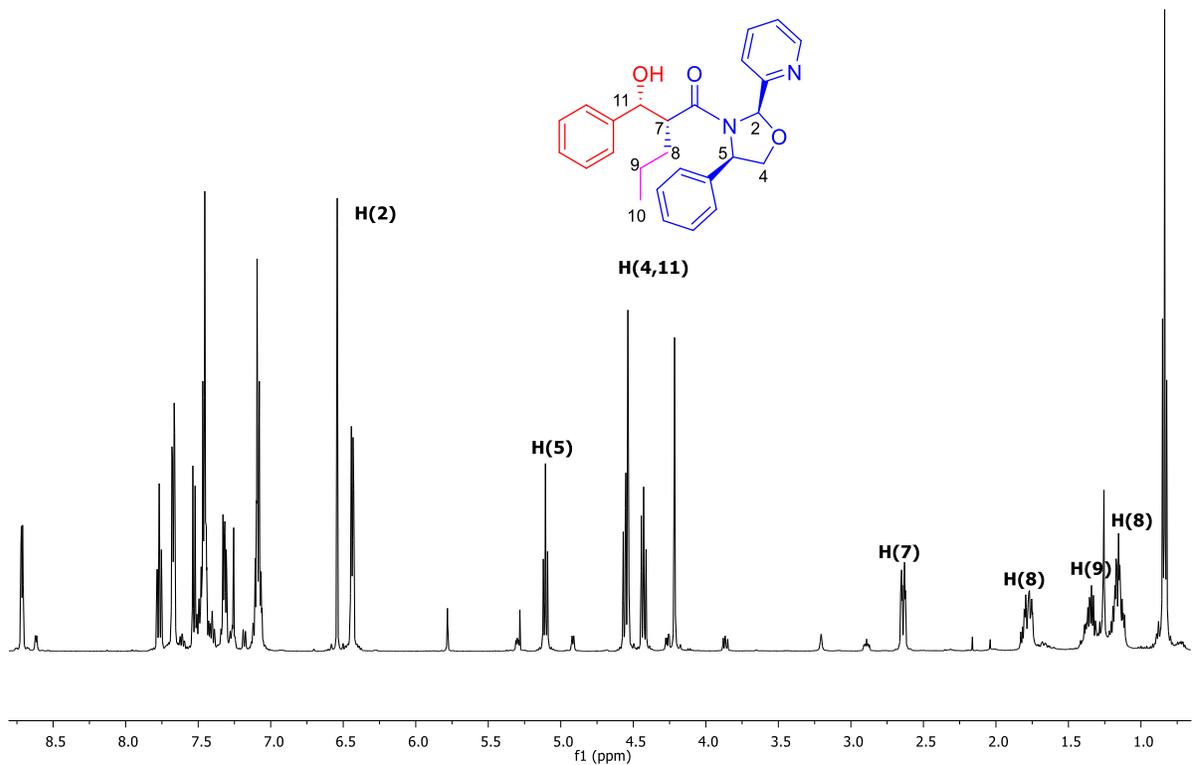
XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

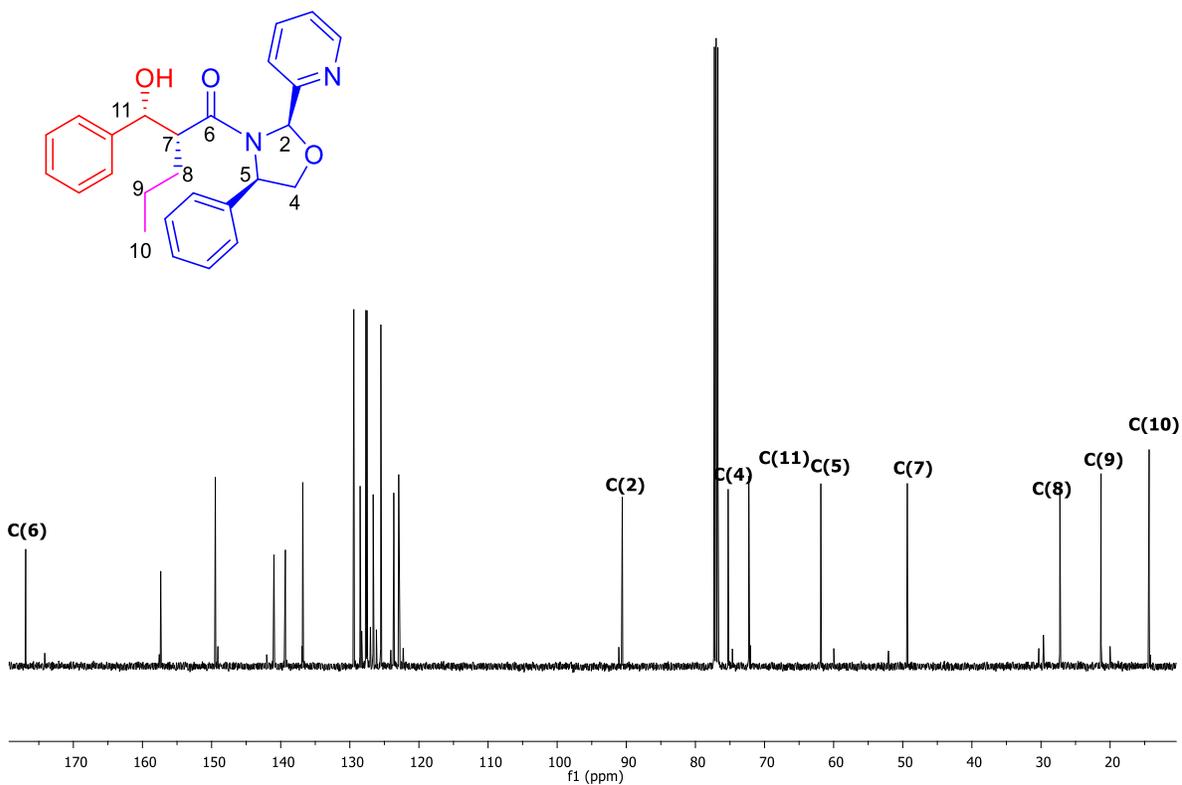
Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196



Espectro 1. *RMN*¹*H* (500 MHz) del producto 3a.



Espectro 2. RMN ¹³C (500 MHz) del producto 3a.

Con las condiciones de reacción ya establecidas se llevó a cabo la reacción de tipo tándem con diferentes aldehídos y cetonas los resultados se resumen en la tabla 1 y figura 8.

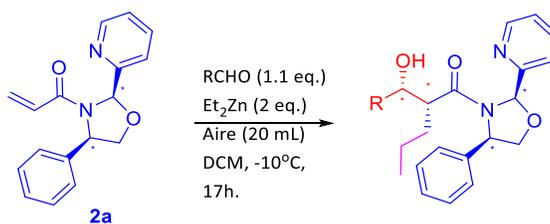
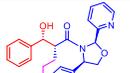
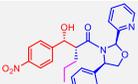
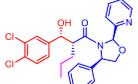
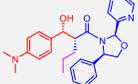
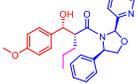
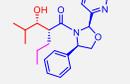
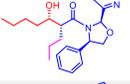
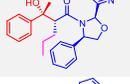
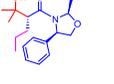
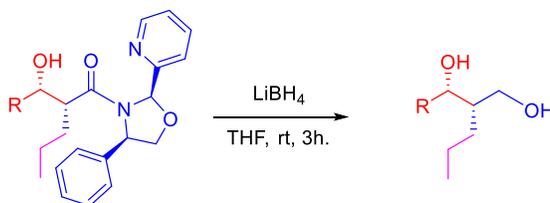


Figura 8. Reacciones tándem de adición-1,4-aldolización.

Tabla 1. Productos de reacciones tándem.

EXP.	RCHO	Producto	dr ¹	Rdto. (%)
1	PhCHO		90:10	97%
2	4-NO ₂ -PhCHO		90:10	95%
3	3,4-Cl ₂ -PhCHO		93:7	96%
4	4-N(CH ₃) ₂ -PhCHO		87:13	90
5	4-OCH ₃ -PhCHO		87:13	89
6	ⁱ PrCHO		90:10	95%
7	ⁿ BuCHO		90:10	95%
8	PhCOCH ₃		92:8	90
9	CH ₃ OCH ₃		80:20	89

Finalmente el auxiliar quiral fue removido fácil y limpiamente bajo condiciones de reducción empleando LiBH₄ para la obtención de 1,3- dioles en elevados rendimientos químicos



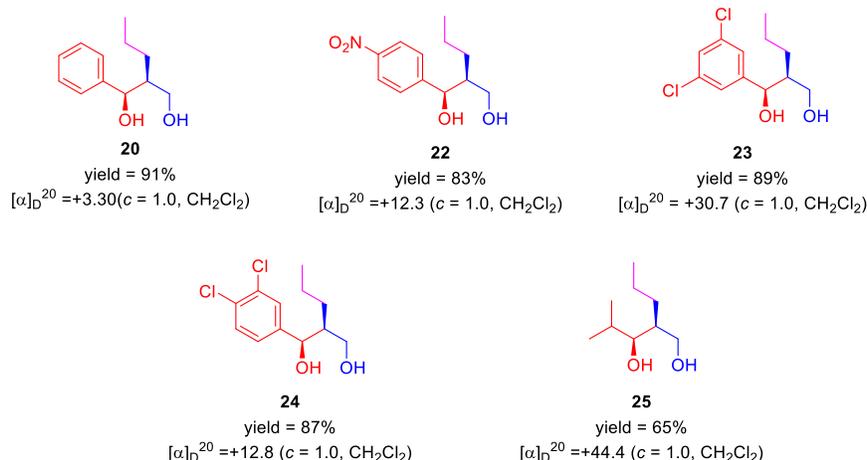


Figura 9.- Remoción del auxiliar quiral.

7.- Conclusión

Se establecieron las condiciones óptimas para las reacciones de tipo tándem sobre oxazolidinas α,β -insaturadas y se confirmó que el Et₂Zn en presencia de O₂ es una fuente rica en radicales etilo los cuales inician la reacción tándem sobre dichas oxazolidinas. Además se demostró que la presencia del átomo de nitrógeno en el anillo de la pirida ubicado en el carbono hemiaminal es crucial en este tipo de reacción ya que favorece la obtención del producto de adición-aldolización, obteniendo así buenas relaciones distereoméricas tanto para aldehídos alifáticos, aromáticos y cetonas.

8.- Referencias

1. Van Tamelen, E. E.; Willet, J. D.; Clayton, R. B.; Lord, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4752.
2. Seyferth, D. *Organometallics*. **2011**, *20*, 2940.
3. Tomika, K.; Yamada, K.; Fujijara, H.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4* (20), 3509.
4. Bertrand, M.P.; Feray, L. R.; Perfetti, N. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9189.
5. S. Bazin, L. Feray, D. Siri, J. V. Naubron and Michèle P. Bertrand. *Chem. Commun.* **2002**, 2506.
6. Paola G. Gordillo, David M. Aparicio, Marcos Flores, Angel Mendoza, Laura Orea, Jorge R. Juárez, Gabriela Huelgas, Dino Gnecco and Joel L. Terán. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561.