



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Reacciones de inducción asimétrica empleando 1,3-
tiazolidin-2-onas, como un nuevo tipo de auxiliar
quiral”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q. Dulce María Mejía Nuñez

Director:

Dr. Moisés Romero Ortega

Asesores:

Dra. Aydeé Fuentes Benítez

Dr. Alejandro Cordero Vargas



Toluca de Lerdo, Estado de México, Septiembre 2018.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por darme luz, fuerza y vida para concluir esta meta tan anhelada y esperada y por no abandonarme en los momentos más difíciles.

A **mi Mamá** por ser mi inspiración, mi aliento, mi ejemplo a seguir para luchar día a día por mis objetivos y no darme por vencida nunca así como por brindarme el apoyo total para cumplir este objetivo.

A **mi papá** por apoyarme en todo momento con cariño y amor y por confiar siempre en mí y en lo que puedo lograr. A **mis hermanos y sobrinos**, por la paciencia y el apoyo brindado día a día.

Al **Dr. Moisés**, primero por brindarme un espacio en su equipo, y por los conocimientos adquiridos de su parte para sacar a flote mi formación académica, así como por la paciencia, perseverancia y motivación que día con día nos brinda para salir adelante y progresar.

A **Zaira** por ser mi amiga, confidente y hermana motivándome para salir adelante.

A **Mauricio** por apoyarme durante los últimos años de esta etapa, escucharme, ser mi confidente y amigo.

A **Kena** por apoyarme, e inspirarme a no darme por vencida nunca con la mejor actitud.

A mis amigos, **Nalleli, Pedro, George y Fernanda**, por su amistad cariño y apoyo en el camino para llegar a este objetivo.

Al Dr. en Química **Diego Martínez Otero**, por el apoyo en la eficiente obtención de las estructuras de rayos X de los compuestos, así como por los conocimientos brindados, los cuales ayudaran a fortalecer mi formación académica.

A la M. en C. **Maria de las Nieves Zavala Segovia**, Por su enorme apoyo y eficiencia en la obtención de los espectros de RMN de los compuestos aquí presentados.

A la M. en C. **Lizbeth Triana Cruz** por su eficiencia y apoyo en la obtención de los espectros de masas de los compuestos aquí presentados.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por el apoyo económico durante mi formación como maestra en ciencias Química.

ABREVIATURAS

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
J	Constante de acoplamiento
ccf	Cromatografía en capa fina
cc	Cromatografía en columna
DCM	Diclorometano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DCU	Diciclohexilurea
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA	Diisopropiletilamina.
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butillitio
KHMDS	Hexametildisilazuro de potasio.
NaHMDS	Hexametildisilazuro de sodio.
Equiv	Equivalentes
Et	Etilo
pd	Proporción distereoisomérica.
Ph	Fenilo
°C	Grados centígrados
g	Gramos
mg	Miligramos.
Hex	Hexano
Hz	Hertz
h	Horas
IE	Impacto electrónico
MHz	MegaHertz
Me	Metilo
mL	Mililitros
mmol	Milimol
min	Minutos
ppm	Partes por millón
p f	Punto de fusión
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
NOESY	Efecto nuclear de Overhauser
XRD	Difracción de rayos X.
ta	Temperatura ambiente
Et₃N	Trietilamina
MS	Espectroscopia de masas
δ	Desplazamiento químico.
MW	Radiación de microondas.

ABREVIATURAS

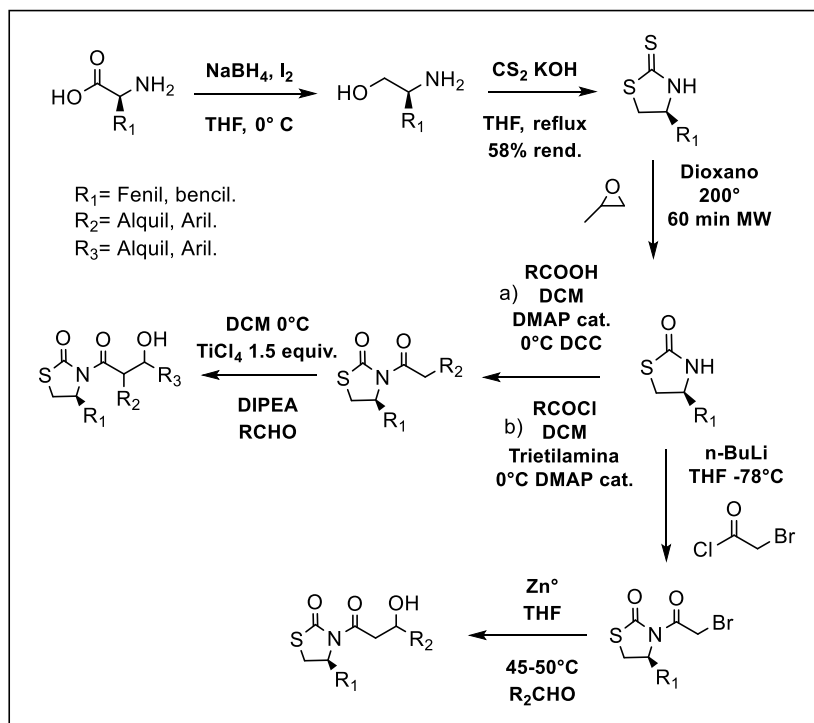
Cat.	Cantidad catalítica.
THF	Tetrahidrofurano.
MeOH	Metanol.
[α]	Rotación óptica.
ET	Estado de transición.
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMPDA	Tetrametiletilpropilendiamina

RESUMEN

1.-Resumen.

En el presente trabajo se describe la preparación de 1,3-tiazolidin-2-onas ópticamente activas a partir de la reducción de la (S)-(-)-2-fenilalanina y (S)-(-)-2-fenilglicina con NaBH_4 en presencia de yodo, seguido por el tratamiento con disulfuro de carbono bajo condiciones básicas. Se estudió el uso de este tipo de sistemas, como un nuevo tipo de auxiliar quiral mediante la formación de sus respectivos enolatos quirales, utilizando como materia prima las *N*-acil-1,3-tiazolidin-2-onas, por el tratamiento con TiCl_4 y DIPEA sobre sistemas proquirales como aldehídos. De la misma manera, se realizó un estudio utilizando la reacción de Reformatsky con la *N*-bromoacetil-(4*S*)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona para la formación de compuestos β -hidroxicarbonílicos ópticamente activos,

Se obtuvieron una variedad de ejemplos de compuestos aldólicos con proporciones diastereoisoméricas que van del 60:40 al 99:1, los cuales fueron corroborados por HPLC y RMN. Sin embargo, en algunos casos y solo para los ejemplos realizados mediante la reacción de condensación aldólica con (4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona se observó un proceso de racemización en los productos aldólicos de interés, lo cual se corroboró a través de un análisis por difracción de rayos X de los productos obtenidos.



2.-Introducción.

Desde hace años el interés de los químicos sintéticos ha sido el desarrollo de metodologías novedosas que le permitan llevar a cabo la construcción de moléculas biológicamente activas, en un menor número de etapas de reacción, no solamente en la búsqueda que los rendimientos sean elevados, sino que también la ruta de síntesis sea altamente estereoselectiva. Muchas ocasiones, dado el alto grado de reconocimiento quiral inherente a la mayoría de los procesos biológicos, la quiralidad de las moléculas bioactivas es determinante para establecer sus efectos farmacológicos, siendo poco probable que ambos enantiómeros de una molécula exhiban el mismo grado, nivel, incluso, o tipo de respuesta biológica específica.¹

Por lo tanto, la relación estructura-actividad es uno de los principales motivos que dirigen la investigación básica para comprender los factores que controlan la estereoquímica de las reacciones químicas, generando de esta forma nuevos métodos de síntesis que permiten la preparación de moléculas quirales enantioméricamente puras.

Actualmente las técnicas más usadas en esta disciplina, son el empleo de auxiliares quirales, y catalizadores quirales.¹

Por lo tanto, de manera general, si las moléculas con centros estereogénicos no pueden ser obtenidas a partir de fuentes naturales, se busca que estas se puedan obtener a través el uso de un auxiliar o catalizador quiral.²

2.1 La importancia de la síntesis asimétrica en la obtención de moléculas quirales.

“La vida está dominada por las acciones asimétricas. Se puede prever que todas las especies, son fundamentalmente, en sus estructuras, en sus formas externas: funciones de la asimetría cósmica”. Estas palabras visionarias de Louis Pasteur, escritas hace más de 100 años, han tenido una profunda influencia en el desarrollo de la estereoquímica. Esta área de la química ha ido creciendo conforme ha quedado claro que algunos fenómenos fundamentales y las leyes de la naturaleza

INTRODUCCIÓN

derivan de la asimetría. En la química moderna, un término muy empleado para describir la asimetría es la quiralidad (del griego *chiro*, mano). La quiralidad es una propiedad fundamental de muchos objetos tridimensionales; un objeto es quiral cuando no puede superponerse con su imagen especular. En tal caso, existen dos formas posibles del mismo objeto, denominados enantiómeros.²

La síntesis asimétrica puede ser definida como un proceso de síntesis mediante el cual *“una unidad aquiral, sustrato, se convierte en una unidad quiral de manera que los estereoisómeros posibles se formen en cantidades diferentes”*.³ Mientras mayor sea la cantidad del enantiómero o diastereoisómero obtenido se dice que la reacción es más estereoselectiva.

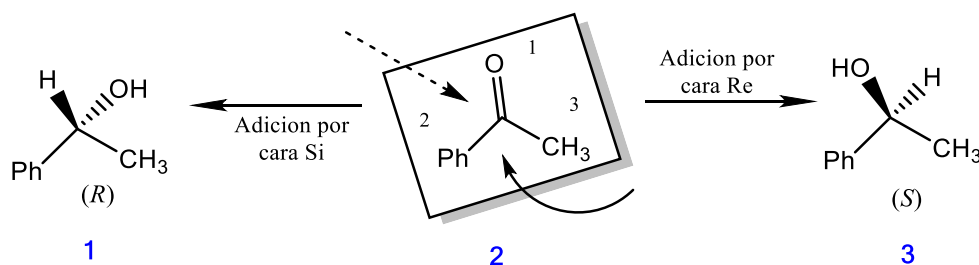
La síntesis asimétrica ha sido una de las herramientas más importantes para la obtención de moléculas quirales. La importancia de esta área de la química, radica en implementar las diversas transformaciones sintéticas necesarias para llegar a dichas moléculas, dado el constante descubrimiento y empleo de éstas en varios ámbitos, principalmente en la industria farmacéutica.

La obtención de compuestos ópticamente puros resulta de gran importancia en la actualidad para la química orgánica, al igual que para otras áreas de la ciencia. Lo anterior es primordial para la síntesis de fármacos debido a que muchas veces la actividad biológica de los mismos puede ser variable de un estereoisómero a otro, debido a que en los organismos vivos los receptores celulares poseen cierta configuración espacial, es decir son quirales, y el reconocimiento de un fármaco depende de su estereoquímica.

3.- Antecedentes.

3.1 Control de la estereoquímica.

Para entender el término *proquiralidad* se debe considerar que, al generar un centro pro-estereogénico en un complejo (sustrato-auxiliar quiral), es de gran utilidad conocer la configuración del centro asimétrico generado en una transformación dada, que será consecuencia de la dirección en que ocurra dicha reacción, por ejemplo, una cetona como la acetofenona, puede ser convertida en un solo paso a un alcohol quiral, al 1-feniletanol, a través de una reducción química (**Esquema 1**).



Esquema 1.- Selectividad estereofacial.

El enantiómero del alcohol formado **3** dependerá de la cara del grupo carbonilo por la cual se haya adicionado el ion hidruro. Para distinguir las posibilidades, se utilizan los descriptores estereoquímicos *Re* y *Si* asignados de acuerdo a las prioridades establecidas por Cahn-Ingold-Prelog.⁴

Comúnmente, al emplear reactivos aquirales la reducción debe proceder dando una mezcla racémica, puesto que los dos estados de transición son enantioméricos y por lo tanto de igual contenido energético. Esto claramente conlleva a proporciones iguales de enantiómeros, puesto que la probabilidad de que ocurra el ataque del ion hidruro por la cara *Re* o *Si* del grupo carbonilo es la misma. En cambio, el utilizar un agente reductor bajo ambiente quiral, producirá un exceso del enantiómero que provenga del estado de transición de más baja energía, debido a que en este caso

ANTECEDENTES

los estados de transición que originan ambos enantiómeros, en este caso, son diastereoméricos y no necesariamente con el mismo nivel energético (**Figura 1**).⁵

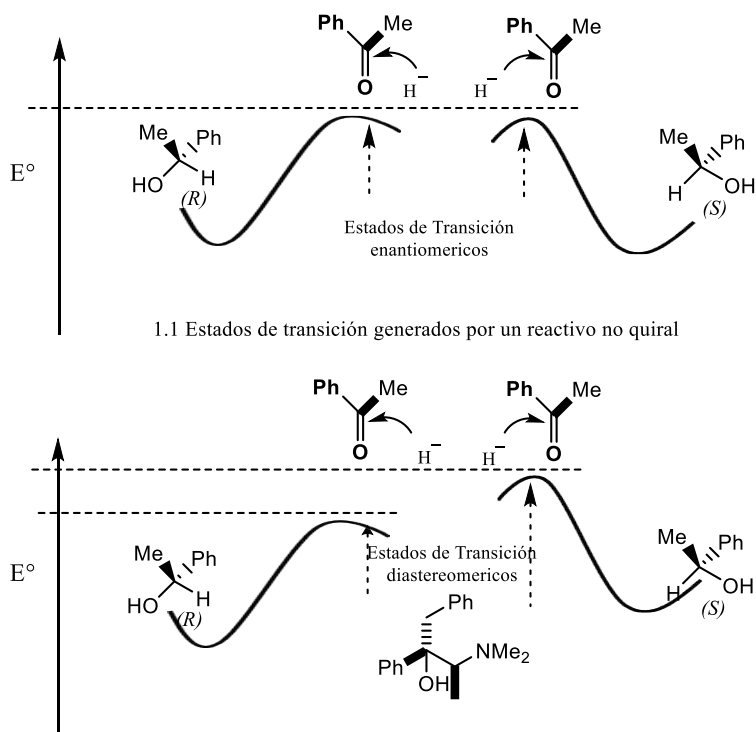


Figura 1.- Estados de transición generados por un reactivo quiral

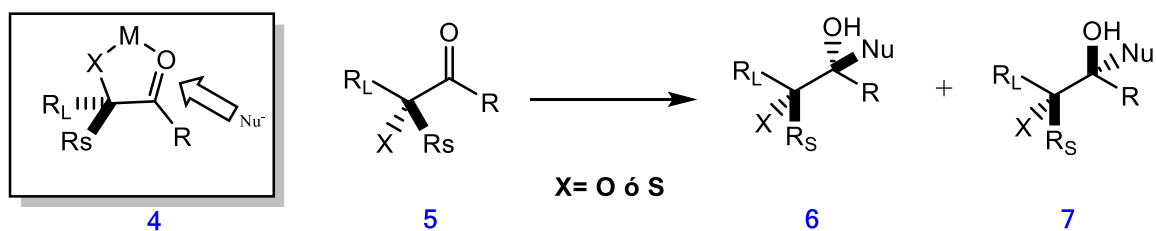
La **Figura 1** es un ejemplo donde claramente se observa la influencia que tiene el uso de un agente enantioméricamente puro en el estéreocontrol de una reacción de reducción estereoselectiva. Al formar el complejo quiral entre el agente reductor LiAlH_4 y el *N-N*-1,2-trimetil-aminoalcohol ópticamente puro se favorece la diferencia energética entre los dos posibles estados de transición; y por lo tanto la formación mayoritaria de aquel enantiómero que provenga del estado de transición diastereomérico de menor energía. En este caso en particular, el exceso enantiomérico de la reacción es del 68%, a favor del alcohol con estereoquímica “**S**”.⁶

La formación estereoselectiva de un centro estereogénico por adición de nucleófilos sobre grupos carbonilos es de suma importancia en la síntesis de moléculas estereoselectivamente complejas. Por lo que al igual que en el ejemplo anterior, existen varios factores que influyen en la generación de un nuevo centro quiral, más aún si consideramos el número de reacciones que podemos llevar a cabo sobre un

ANTECEDENTES

grupo carbonilo, tales como: inducción 1,2-asimétrica (atribuida principalmente a efectos de quelación), inducciones 1,3-asimétricas (promovidas por el ambiente químico del átomo de carbono β), catálisis enantioselectivas con reactivos organocínicos, reacciones quimioenzimáticas, adición enantioselectiva de alquinos, por mencionar las más estudiadas.⁷

Primordialmente se enfocará, por los fines que sustentan este trabajo experimental, a las adiciones 1,2-asimétricas sobre grupos carbonílicos. Este tipo de inducciones se caracterizan principalmente por el ambiente químico cercano al centro pro-estereogénico. Por ejemplo, un centro estereogénico en posición α al centro proquiral, influye directamente en la estereoselectividad de las adiciones nucleofílicas, lo que se explica con base en varios modelos, como: Modelo de Cornforth,^{8a} Modelo de Felkin-Anh^{8b} (explicado por efectos estéricos y electrónicos), Modelo de Karabatsos,^{8c} Modelo abierto de Cram y modelo quelatado de Cram.^{8d} Estos modelos son aplicables cuando existe un enlace carbonilo ($C=O$), carboimida ($C=N$) y/o tiocarbonilo ($C=S$) en posición α a un centro quiral. En el modelo quelatado, se observa la formación de un complejo quelatado con el metal del reactivo organometálico, el cual juega un papel importante en la eficiencia de las adiciones diastereoselectivas (**Esquema 2**).



Modelo de Cram del quelato

Esquema 2.- Modelo de Cram para adiciones sobre $C=O$

3.1.1 Metodos de obtención de compuestos enantiomericamente puros.

En lo que se refiere a la primera aproximación, el método clásico para la separación de racémicos ha sido la **resolución de mezclas de enantiómeros** a través de una reacción con un reactivo quiral en cantidad estequiométrica. Se convierten así los dos enantiómeros en una pareja de diastereoisómeros, separables con las técnicas de separación clásicas, por sus diferentes propiedades físicas y químicas, a partir de los que se recupera el reactivo quiral y los enantiómeros.

Una técnica más reciente para separar enantiómeros consiste en la **cromatografía líquida sobre fases estacionarias quirales**, técnica que, basada en interacciones no covalentes reversibles, se usa ampliamente para la determinación analítica de la pureza enantiomérica, pero que puede escalarse fácilmente a nivel preparativo. Este método es especialmente adecuado en los casos en los que los compuestos quirales no posean grupos funcionales que permitan una fácil derivatización.

En esta aproximación una disolución que contiene la mezcla racémica se hace pasar a través de una columna que contiene un material quiral sólido. A medida que la disolución que contiene los enantiómeros pasa a través de la columna, bien por gravedad o por la acción de una bomba de presión, los enantiómeros interaccionan de una manera diferente con el soporte quiral, al que se denomina fase estacionaria quiral.

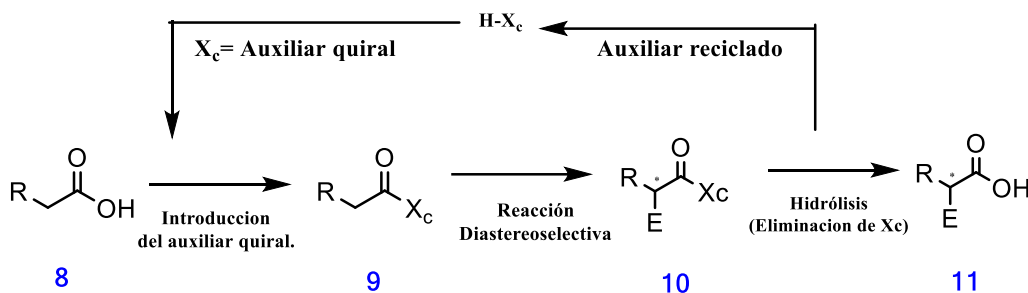
Una alternativa a la resolución clásica de racematos es la **resolución cinética**, proceso en el que los dos enantiómeros de una mezcla racémica reaccionan a velocidades diferentes en una transformación determinada. Si la resolución cinética es eficiente, uno de los enantiómeros se convierte en el producto deseado, mientras que el otro se recoge inalterado. Este procedimiento presenta la limitación de que posee un máximo rendimiento teórico del 50%.

3.2 AUXILIARES QUIRALES.

3.2.1 Principios y Propiedades Químicas

La creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros, ha obligado al desarrollo de una gran cantidad de métodos en la síntesis asimétrica; sin duda, el empleo de auxiliares quirales ha sido una de las principales herramientas utilizadas en una variedad de reacciones.⁹

Los auxiliares quirales (X_c) son moléculas enantioméricamente puras que están asociadas a sustratos e influyen directamente en la estereoquímica en el curso de una reacción. Tanto el sustrato proquiral como el X_c deben contener grupos funcionales reactivos entre sí, de tal manera que sea factible formar el complejo sustrato–auxiliar quiral logrando así que una posterior transformación química sea estereocontrolada. En el **Esquema 3** se muestran dos ejemplos generales de transformaciones diastereoselectivas, así como la unión del X_c al sustrato a modificar.⁹



Esquema 3.- Síntesis diastereoselectiva con auxiliares quirales.

Los auxiliares quirales, entonces, son compuestos químicos que se unen covalentemente a un sustrato proquiral de manera temporal, induciendo estereoselectivamente la creación de un nuevo centro estereogénico sobre el mismo. El X_c , que ha de emplearse en cantidades estequiométricas, se elimina del sustrato una vez construido el nuevo centro estereogénico. Los auxiliares quirales pueden ser productos naturales derivados del “*acervo quiral*” principalmente terpenos, aminoácidos y carbohidratos en algunos casos de tipo sintéticos.¹⁰

ANTECEDENTES

Por lo tanto, en general, el desarrollo de un buen auxiliar o inductor quiral comprende cuatro fases: a) encontrar la estructura molecular apropiada (la parte inductora, la cual suele ser preferentemente un producto natural ópticamente activo); b) la incorporación de un fragmento proquiral (sustrato en donde se va a “inducir” la quiralidad); c) la ejecución de la operación sintética responsable de generar el nuevo centro estereogénico o centro de quiralidad (sustrato modificado); y d) la separación del fragmento “inducido” de la parte “inductora”, determinando su nivel de capacidad de inducción de la quiralidad por parte del Xc.¹⁰ En tanto mejor sea la eficacia en el desarrollo de estas cuatro etapas, tanto mejor será en particular este auxiliar quiral.

De acuerdo a lo anterior, los requerimientos para que un auxiliar quiral sea útil en las transformaciones diastereoselectivas deseadas, están enlistados en la **Tabla 1**. Cabe aclarar que hasta hace poco tiempo existían relativamente pocos Xc que cumplieran con estas exigencias. Sin embargo, en la actualidad es mucho más común encontrar ejemplos donde Xc tenga estas características.¹⁰

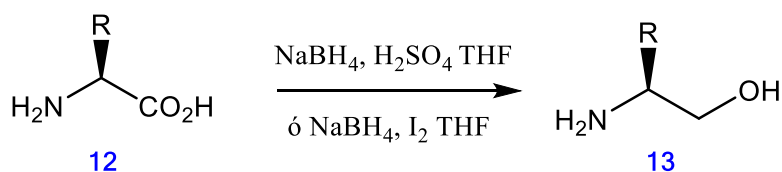
Tabla 1. Características de un buen auxiliar quiral (Xc)

• Enantioméricamente puro.
• Barato y fácil de obtener a escalas de gramos.
• Fácil de enlazar al sustrato proquiral.
• Alto y predecible control de la estereoselectividad.
• Fácil purificación del diastereoisómero mayoritario.
• Fácil de remover sin pérdida de su pureza diastereo o enantiomérica para su posterior reutilización.
• De fácil recuperación y separación del producto deseado.

ANTECEDENTES

Comúnmente se utilizan como auxiliares quirales, sustancias que tienen heteroátomos en su estructura. Algunos de los más empleados con nitrógeno y oxígeno como átomos donadores de electrones capaces de coordinarse con un centro metálico.

Por otra parte, los β -aminoalcoholes quirales **2** son compuestos ampliamente utilizados para la creación de nuevos centros estereogénicos en una variedad de compuestos. Aunque se conocen un buen número de procedimientos para su obtención, el método habitualmente empleado implica la reducción de un α -aminoácido **1** (**Esquema 4**).¹¹



Esquema 4.- Reducción de un α -aminoácido.

Sin embargo, el uso directo de auxiliares quirales acíclicos como los β -aminoalcoholes, presenta a menudo problemas en relación con el control en la formación de quelatos; de aquí la gran importancia de sus derivados cíclicos que son preparados a partir de estos sistemas, como las 1,3-tiazolidin-2-tionas **3**, las 1,3-oxazolidin-2-tionas **4** y 1,3-oxazolidin-2-onas **5**, sistemas que han adquirido una gran importancia como auxiliares quirales y que son referencia clave para desarrollar el objetivo de este trabajo, por lo cual se abordaran específicamente. (**Figura 2**).

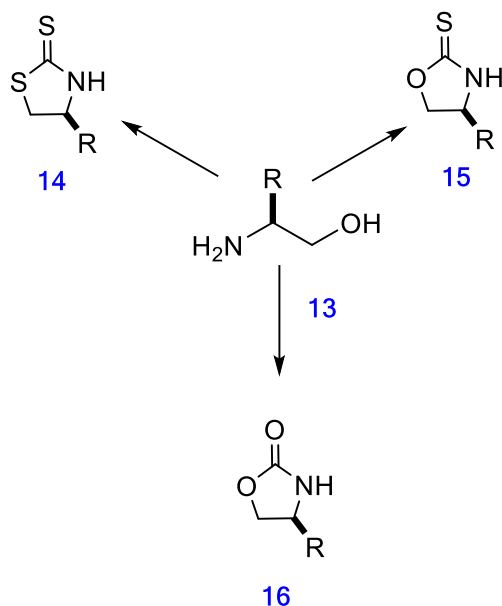


Figura 2.- Estructuras de derivados cíclicos de alfa-aminoácidos.

3.2.2 1,3-Oxazolidin-2-onas.

Las 1,3-oxazolidin-2-onas **5** han sido ampliamente utilizadas desde que, en 1981, Evans describió sus propiedades como auxiliares quirales proporcionando, en general, un buen grado de inducción asimétrica.^{16, 17}

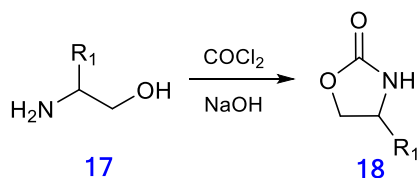
La popularidad de este tipo de auxiliares depende en gran medida de su manera fácil para prepararlos, las buenas diastereoselectividades observadas generalmente en muchas transformaciones asimétricas.

En general, los precursores más comunes de las 1,3-oxazolidin-2-onas quirales son los β -aminoalcoholes enantioméricamente puros; generalmente estos derivados se obtienen de la reducción de α -aminoácidos como se describe en el **esquema 4**.

Una vez obtenidos los β -aminoalcoholes quirales, los métodos desarrollados para la síntesis de las 1,3-oxazolidin-2-onas **5**, son variados. El tratamiento del β -aminoalcohol **2** con fosgeno o con alguno de sus equivalentes sintéticos, conduce a la formación del compuesto **5**. El proceso es muy general y obviamente aplicable

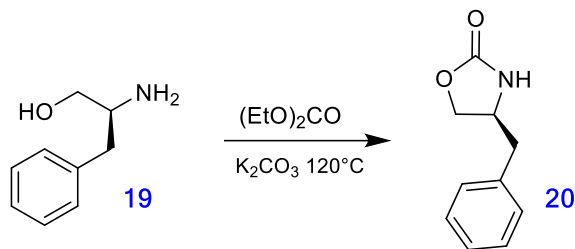
ANTECEDENTES

a la síntesis de derivados quirales si se utilizan β -aminoalcoholes enantioméricamente puros como materiales de partida (**Esquema 5**).¹⁸



Esquema 5.- Obtención de 1,3-oxazolidin-2-onas.

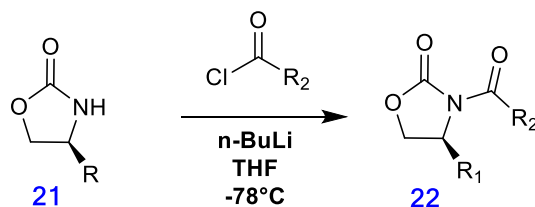
Sin embargo, y dado la naturaleza del fosgeno al ser altamente tóxico, se han desarrollado algunos métodos nuevos en los que se utilizan otros derivados más adecuados del ácido carbónico; como el descrito por Evans y Gage¹⁹, quienes obtuvieron la (4S)-bencil-2-oxazolidinona haciendo reaccionar el (S)-fenilalaninol con carbonato de dietilo en presencia de K_2CO_3 a 120 °C (**Esquema 6**).



Esquema 6.- Obtención de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona a partir de (S)-fenilalaninol.

3.2.2.1 Reactividad de las oxazolidinonas.

La mayor parte de los estudios de reactividad de 1,3-oxazolidin-2-onas **5** están relacionados con la acilación en el átomo de nitrógeno y la posterior funcionalización de la cadena. Las oxazolidinonas se unen al sustrato a modificar a través del átomo de nitrógeno, comúnmente por resultado de una reacción de *N*-acilación, obteniendo de esta manera generalmente las *N*-aciloxazolidinonas **6** (**Esquema 7**).²⁰



Esquema 7.- N-Acilación de oxazolidin-2-onas.

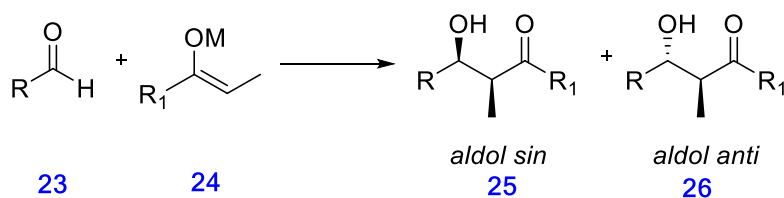
Para las oxazolidinonas de Evans,²⁰ a pesar de estar unidas al sustrato a través de un enlace simple, factores adicionales como la quelación o la minimización del momento dipolar, conducen preferentemente a conformaciones en las que el sustituyente en C-4 (R₁) de **5**, bloquea una de las caras diastereotópicas de la molécula.²¹ Como consecuencia de esta preferencia energética, en muchos de los casos cuando estas son empleadas, las estereoselectividades son altas. Dada estas características, entre las principales reacciones en las que las oxazolidinonas han sido empleadas en forma exitosa, se encuentran alquilaciones asimétricas,²² reacciones aldólicas²³ y reacciones periciclícas²⁴.

3.2.2.2 Características de la diastereoselectividad en la reacciones de reacción aldólica.

Tradicionalmente, las reacciones de reacción aldólica se han venido realizando bajo condiciones prácticas, en las cuales el enolato se genera de modo reversible. En tiempos más recientes, el proceso se lleva normalmente a cabo mediante el uso de bases de gran fuerza, gracias a las cuales el enolato se genera con gran rapidez y de modo esencialmente irreversible previamente a la adición del electrófilo. La realización de la reacción aldólica se ha debido al desarrollo de métodos que permiten la formación regio y estereoselectiva de enolatos.¹²

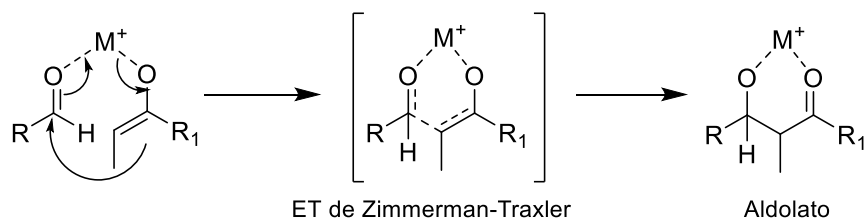
La reacción entre un enolato quiral y un aldehído aquiral puede formar dos aldoles diastereoisoméricos, denominados aldol *syn* y aldol *anti*, cada uno de ellos en sus respectivas formas enantioméricas.

ANTECEDENTES



Esquema 8. Formación de aldoles a partir de un aldehído con un enolato.

El modelo mecanístico más aceptado para explicar el transcurso estereoquímico de este tipo de reacciones es el de Zimmerman-Traxler.¹³ En este modelo, el aldehído se coordina reversiblemente con el metal del enolato, de tal manera que la adición aldólica tiene lugar a través de un estado de transición cíclico de seis eslabones (**Esquema 9**).



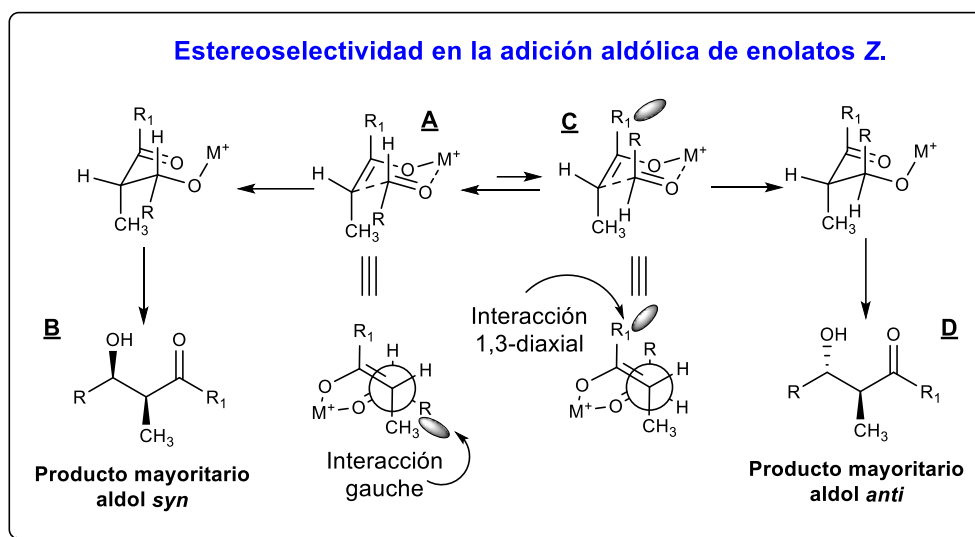
Esquema 9. Mecanismo para la formación del estado de transición de Zimmerman-Traxler.

Este tipo de estado de transición se representa muy a menudo mediante una conformación de silla por analogía con los anillos de ciclohexano, a pesar de que la geometría precisa de tal estado de transición de silla puede diferir apreciablemente con respecto a un ciclohexano normal. Este modelo simplificado permite explicar muchas de las relaciones estereoquímicas que se observan en las reacciones aldólicas. En las reacciones aldólicas con enolatos metálicos de los grupos I, II y III de la tabla periódica, la configuración relativa del aldol depende de la geometría del enolato. Si el enolato es de configuración **Z** se obtiene mayoritariamente el aldol con configuración **syn**, mientras que si el enolato es **E**, el aldol mayoritario es de configuración **anti**.¹⁴

Las relaciones estereoquímicas del esquema anterior se pueden explicar mejor mediante estados de transición cíclicos hexagonales de tipo ZimmermanTraxler en conformación de silla. En el ataque del enolato de configuración **Z** al aldehído

ANTECEDENTES

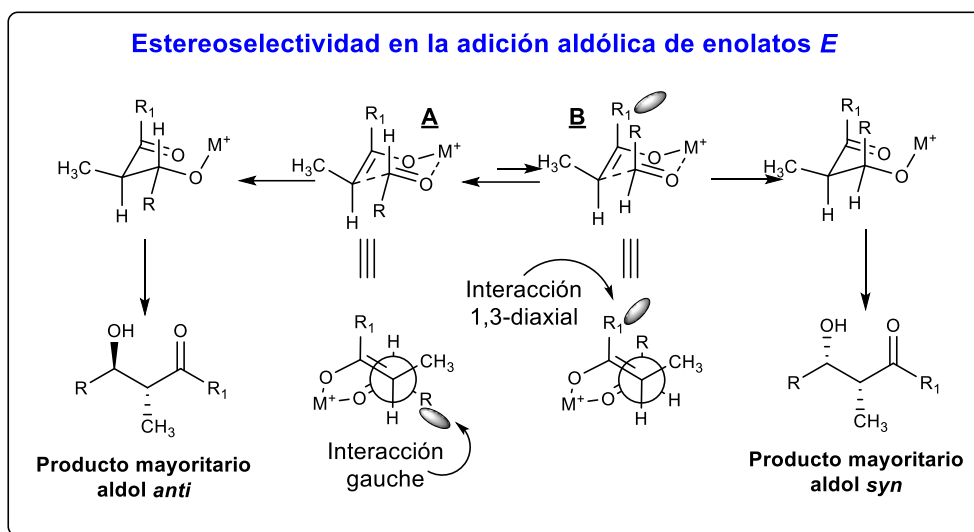
(RCHO) se pueden dibujar dos estados de transición alternativos, tal y como se indica en el **Esquema 10**. En el estado de transición **A** el grupo voluminoso R ($R \neq H$) del aldehído se coloca en posición ecuatorial, se genera una interacción gauche desestabilizante. Este estado de transición es el que conduce al aldol *syn* **B**. Alternativamente, si el grupo voluminoso R del aldehído se coloca en posición axial **C**, se genera un estado de transición que conduce al aldol *anti* **D** pero que presenta una interacción estérica desestabilizante de tipo 1,3-diaxial entre el grupo R del aldehído y el grupo R_1 del enolato. La interacción 1,3-diaxial es más desestabilizante que la interacción gauche y en condiciones de control cinético, el aldol mayoritario es el de configuración relativa *syn*.



Esquema 10. Representación de los tipos de interacciones estéricas para obtener aldoles tipo *syn* o *anti*.

En el caso de enolatos de configuración **E** (**A** y **B** esquema 11) el tipo de interacciones estéricas son muy similares a las ya comentadas para los enolatos de configuración **Z**. Solo que en este caso, el cambio de configuración en la geometría del enolato, explica la formación preferente del aldol *anti* (**Esquema 11**)^{12c, 15}

ANTECEDENTES



Esquema 11. Representación de los tipos de interacciones de acuerdo al metal usado para obtener aldoles tipo *sin* o *anti*.

La estereoselectividad de las reacciones aldólicas también depende de la naturaleza del metal empleado para la formación del enolato. Este hecho se explica por la longitud del tipo de enlace, lo que da lugar a estados de transición compactos que exhiben, por tanto, a menor distancia mayor grado de inducción interna. En la **Tabla 2** se muestra de modo comparativo una serie de distancias entre el metal y el átomo de oxígeno del anolato.

Enlace	Distancia Å
Li-O	1.92-2.00
Mg-O	2.01-2.03
Zn-O	1.92-2.16
Al-O	1.92
B-O	1.36-1.47
Ti-O	1.62-1.73
Zr-O	2.15

Tabla 2.- Distancias Metal-oxígeno

3.2.2.3 Reacciones de reacción aldólica con *N*-acil-oxazolidinonas.

Las reacciones aldólicas asimétricas llevadas a cabo en presencia de auxiliares quirales, es uno de los métodos más generales para la formación estereocontrolada

ANTECEDENTES

de enlaces carbono-carbono. La importancia de esta reacción queda demostrada por el gran número de ejemplos descritos en la literatura científica, donde se pueden encontrar una gran variedad de auxiliares quirales que conducen a los productos con elevada diastereoselectividad.²⁵

En una reacción aldólica de *N*-acil-1,3-oxazolidinonas quirales con formación de dos nuevos estereocentros, es posible la obtención de cuatro diastereoisómeros que, según la terminología de Evans, pueden ser: *syn* "Evans" **27**, *anti* "Evans" **28**, *syn* "no Evans" **29** y *anti* "no Evans" **30** (Figura 3).

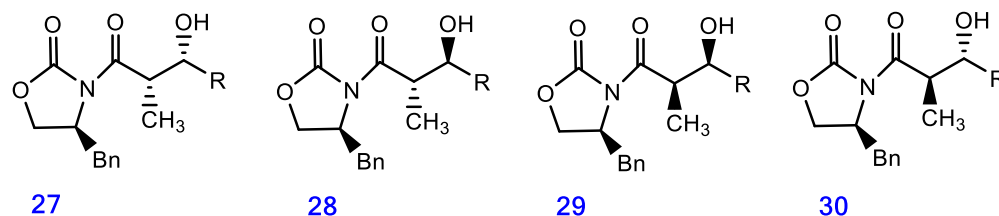
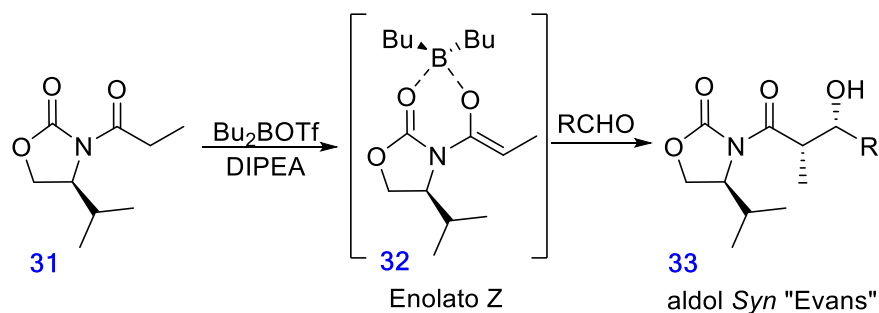


Figura 3.- Terminología de Evans para aldoles.

La enolización de estos compuestos con la combinación de $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{DIPEA}$ genera los correspondientes enolatos de boro con configuración **Z**, que se adicionan a la cara *Si* de los aldehídos para dar lugar a los *syn* aldoles como se indica en el **esquema 12**.²⁶

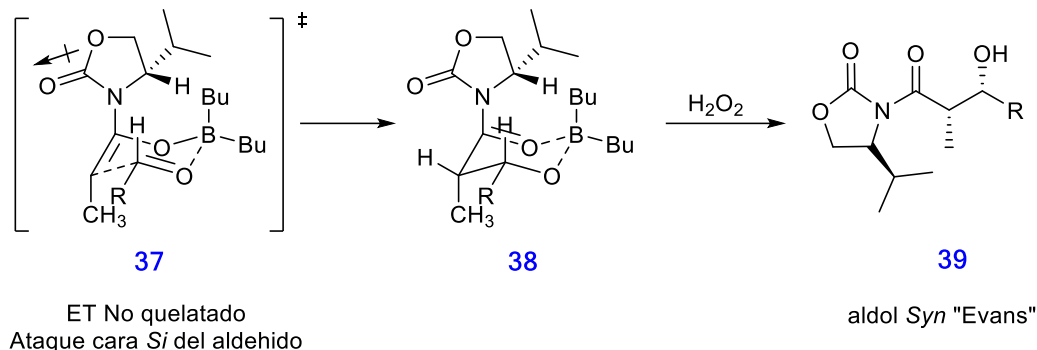


Esquema 12. Obtención de aldol *Sin* Evans a partir de enolatos de Boro.

La selectividad π -facial de los enolatos de boro quirales, depende tanto de factores estéricos como electrónicos, y se explica admitiendo que el ataque al aldehído transcurre mediante un estado de transición cíclico de seis eslabones de tipo Zimmerman-Traxler. Cuando se ataca la cara *Si* del aldehído, se genera un estado

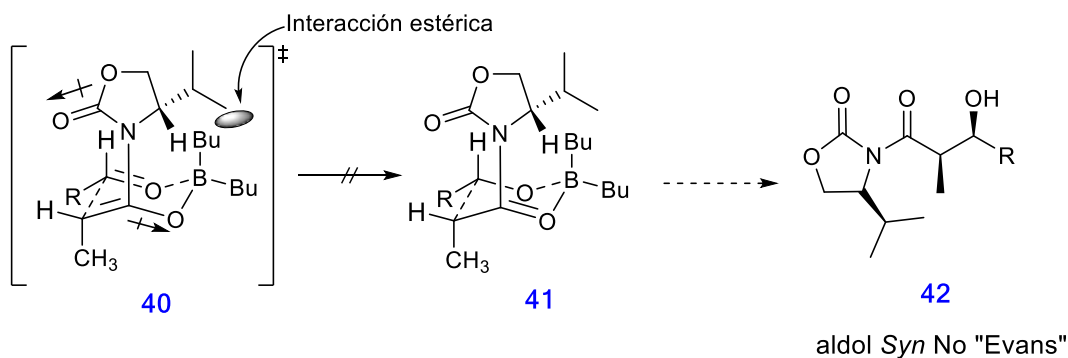
ANTECEDENTES

de transición en el que se minimizan al mismo tiempo tanto las interacciones dipolo-dipolo (el dipolo del grupo carbonilo de la 1,3-oxazolidinona y el del átomo de oxígeno por parte del enolato están en una situación de máxima separación) como las interacciones estéricas (el grupo isopropilo se sitúa lejos de los ligantes del boro), tal y como se indica en el **Esquema 13**



Esquema 13. Representación de estado de transición no quelatado para la obtención del aldol syn Evans.

Por el contrario, el ataque del enolato a la cara *Re* del aldehído no es capaz de acomodar al mismo tiempo las interacciones electrónicas y estéricas que se producen en el estado de transición. Como se observa en el **Esquema 14**, la minimización de la interacción dipolo-dipolo, mediante la máxima separación entre el oxígeno carbonílico y el oxígeno del enolato, provoca un aumento de la interacción estérica porque el grupo isopropilo se coloca cerca de los ligandos del boro. Una rotación del enlace C-N disminuiría la interacción estérica pero al mismo tiempo aumentaría la interacción dipolo-dipolo.

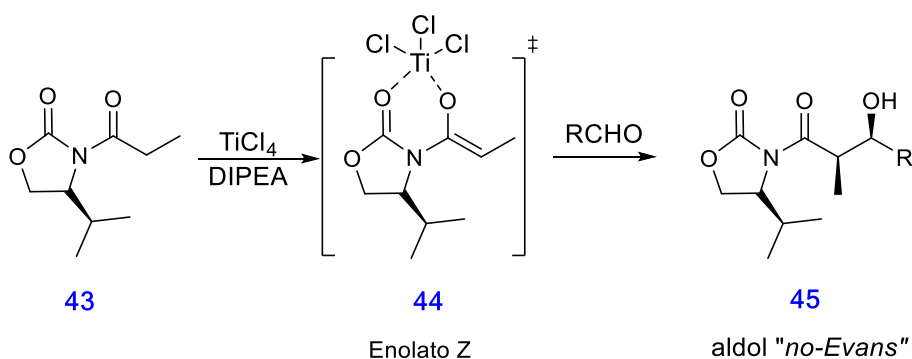


Esquema 14. Modelo de estado de transición para la obtención de aldol Syn No Evans.

ANTECEDENTES

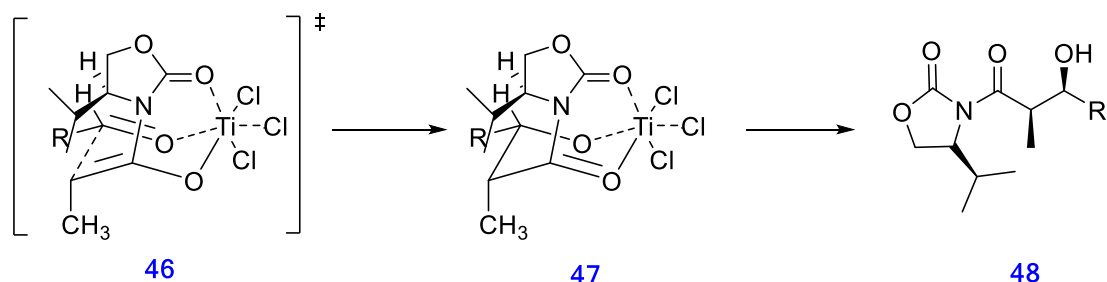
Está claro entonces que el estado de transición asociado al ataque a la cara *Si* del aldehído es mucho menos energético que el que se genera cuando se ataca la cara *Re* y es por tanto, el que explica la selectividad π -facial de los anteriores auxiliares quirales de Evans.

Las *N*-acil-1,3-oxazolidinonas de Evans también se pueden enolizar mediante el empleo de la combinación $\text{TiCl}_4/\text{DIPEA}$. La ventaja de esta metodología es el empleo de TiCl_4 , reactivo mucho más barato y más fácil de manipular que Bu_2BOTf . Sin embargo, algo interesante sucede con enolatos de titanio, se produce un cambio en la selectividad π -facial, de manera que por ejemplo, con el auxiliar quiral **43** derivado de valinol se produce el ataque a la cara *Re* a los derivados de aldehídos²⁷ (**Esquema 15**).



Esquema 15. Obtención de aldoles no Evans a partir de enolatos de Titanio.

La selectividad π -facial con enolatos **Z** de titanio se explica mediante la intervención de un estado de transición en donde, la esfera de coordinación ampliada del átomo de titanio, que incluye orbitales *d*, se produce una estabilización adicional por coordinación del átomo de titanio con el oxígeno carbonílico del auxiliar quiral (**Esquema 16**). Esta coordinación supone un factor energético favorable adicional de mayor importancia cuantitativa que la repulsión dipolar antes mencionada. Dado que el aldol *sin* así formado tiene la configuración opuesta generado en la reacción con enolatos de boro, es frecuente denominar a dichos aldoles de manera informal como aldoles “no-Evans” **29** y **30** (ver Figura 3).



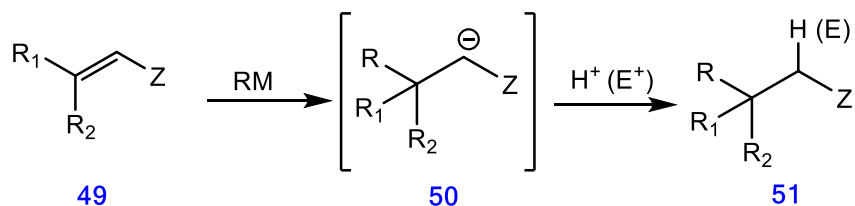
ET quelatado
Ataque cara *Re* del aldehído

aldol Syn No-"Evans"

Esquema 16. Representación de estado de transición quelatado para obtener aldoles *Syn No-Evans*.

3.2.2.4 Reacción de adición conjugada con 1,3-oxazolidin-2-onas.

La reacción de adición conjugada de carbaniones estabilizados a alquenos electrodeficientes, también denominada adición de Michael o adición 1,4, constituye uno de los principales métodos sintéticos para la formación de enlaces C-C.²⁷ Esta reacción se caracteriza (**Esquema 17**) por la transformación de un carbono sp^2 en un carbono sp^3 mediante la adición nucleófila del fragmento orgánico nucleofílico que comúnmente es un reactivo organometálico sobre el átomo de carbono β de un alqueno electrodeficiente, obteniéndose, en primer lugar, un carbanión estabilizado por el grupo funcional Z, el cual posee características electroattractoras. La protonación o captura de dicho intermediario con un electrófilo conduce a los productos finales.



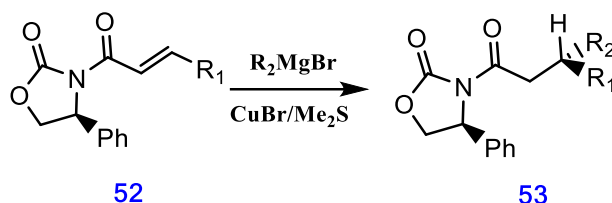
$Z = \text{COR}, \text{CHO}, \text{COOR}_2, \text{CN}, \text{SOR}, \text{SO}_2\text{R}, \text{etc.}$

Esquema 17.- Transformación de un carbono sp^2 en un carbono sp^3 mediante la adición nucleofílica.

Como sistemas con dobles enlaces electrodeficientes, los sustratos utilizados con mayor frecuencia en este tipo de reacción han sido cetonas, aldehídos, ésteres,

amidas, sulfóxidos y nitrocompuestos α,β -insaturados. La reactividad del enlace C=C frente a la adición aumenta con el carácter electroceptor de dichos grupos funcionales por la presencia simultánea de varios grupos activantes que contribuye de manera notable a la activación del sistema.

En lo que respecta a compuestos de cadena lineal, se pueden llevar a cabo reacciones de adición 1,4 diastereoselectivas sobre compuestos cuya quiralidad resida en el grupo electroceptor. Así, por ejemplo, Hruby y sus colaboradores demostraron la eficacia de la 4-fenil-1,3-oxazolidinona como inductor quiral principalmente de la estereoquímica generada en posición β de los derivados de ácido butírico vía adición conjugada (**Esquema 18**).²⁷



Esquema 18. Reacción de adición conjugada.

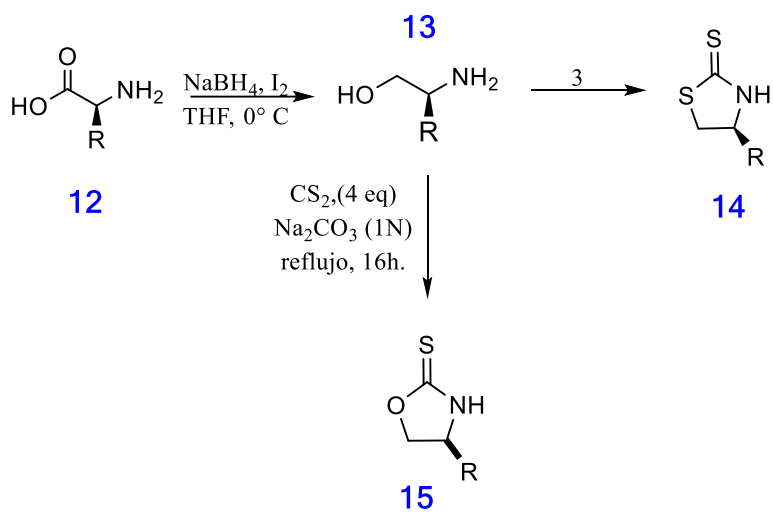
3.2.3 1,3-Tiazolidin-2-tionas y 1,3-oxazolidin-2-tionas.

Muchos derivados tanto de las 1,3-tiazolidin-2-tionas **14** como de las 1,3-oxazolidin-2-tionas **15** ópticamente activas, han sido utilizados como auxiliares quirales en una amplia variedad de transformaciones sintéticas.

Anteriormente en el **Esquema 4** se presentó la transformación de α -aminoácidos a β -aminoalcoholes mediante una reducción con una mezcla de borohidruro de sodio-yodo en solución de tetrahidrofurano.²⁸ Aún como producto crudo del β -aminoalcohol en la mayoría de los casos, resulta en muy buena pureza enantiomérica.

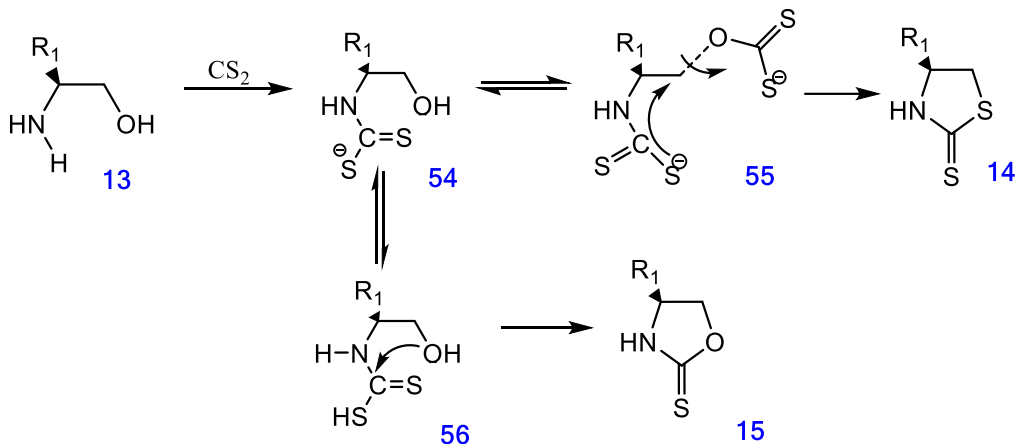
El tratamiento térmico del β -aminoalcohol con disulfuro de carbono bajo condiciones básicas lleva a cabo la formación de 1,3-tiazolidin-2-tionas²⁹ **14** o de las 1,3-oxazolidin-2-tionas³⁰ **15** dependiendo de las condiciones de reacción tal y como lo reporta M. Le Corre²⁹ (**Esquema 19**).

ANTECEDENTES



Esquema 19.- Formación de 1,3-tiazolidin-2-tiona y 1,3-oxazolidin-2-tiona a partir de β -aminoalcohol.

En 1995, Le Corre²⁹ publicó un mecanismo detallado acerca de la ciclación intramolecular de β -aminoalcoholes con disulfuro de carbono en medio básico el cual se resume en el **Esquema 20**.



Esquema 20.- Mecanismo acerca de la ciclación intramolecular de β -aminoalcoholes con disulfuro de carbono en medio básico.

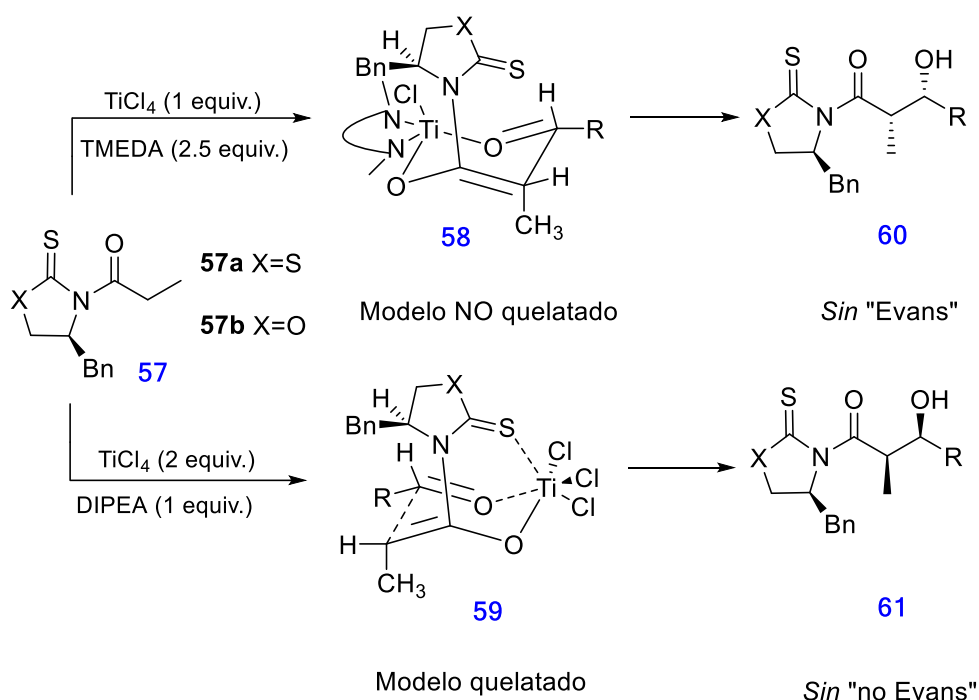
3.2.3.1 Reactividad de 1,3-tiazolidin-2-tionas y 1,3-oxazolidin-2-tionas.

El grupo de Crimmins y col.³⁰ han descrito la reacción entre enolatos de titanio y derivados de las *N*-acil-1,3-oxazolidintionas y las *N*-acil-1,3-tiazolidintionas con una biblioteca de aldehídos.

La formación del enolato se lleva a cabo mediante la adición de TiCl_4 y diferentes bases como la DIPEA, TMEDA, DBU, TMPDA y (-)-esparteína, obteniendo excelentes diastereoselectividades, tanto del producto *syn* “Evans” como del producto *syn* “no Evans”, dependiendo de la naturaleza de la base usada y de la proporción de ésta con respecto al ácido de Lewis.

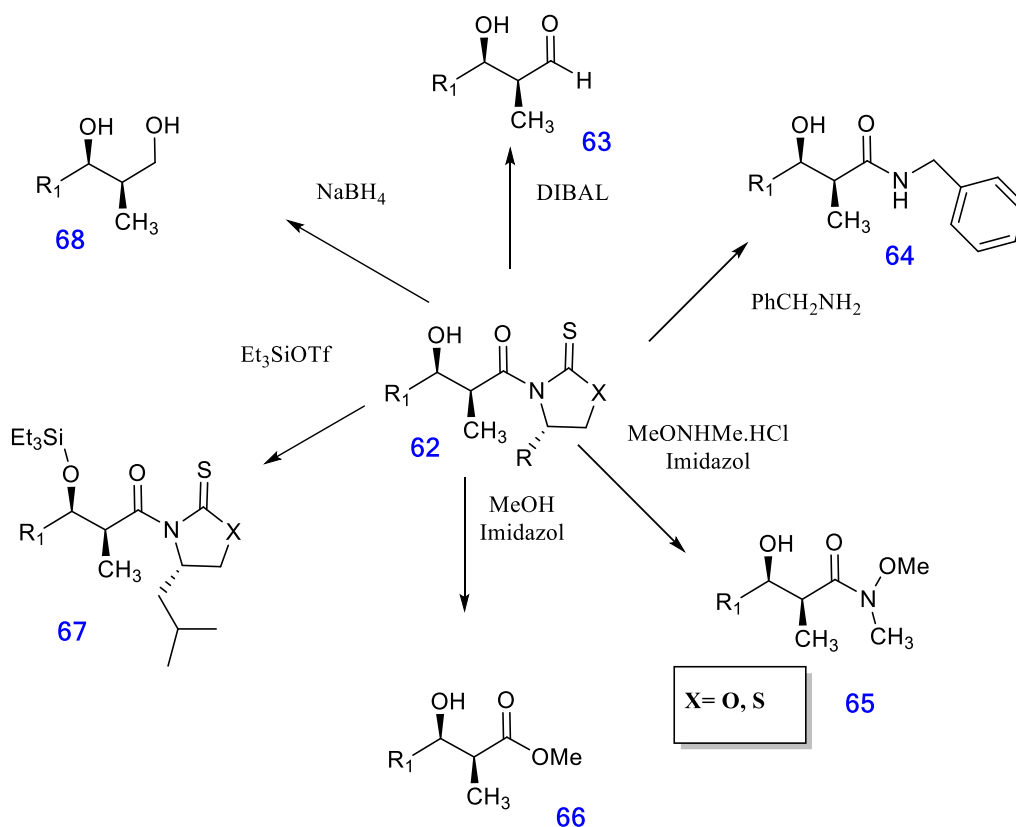
La metodología de Crimmins permite efectuar las reacciones aldólicas a 0 °C y usando tan sólo un equivalente del aldehído. La estereodivergencia del proceso se consigue ajustando tanto la cantidad de TiCl_4 como la cantidad y naturaleza de la base empleada en el proceso de enolización. El aldol *sin* “Evans” comúnmente se obtiene en la reacción de adición aldólica entre un aldehído RCHO y el enolato *Z* de titanio generado por reacción de la *N*-propionil-(4*S*)-bencil-oxazolidin-2-tiona **57a** (**Esquema 21**) con un equivalente de TiCl_4 y 2.5 equivalentes de TMEDA. En este caso, el acoplamiento de la diamina con el átomo de titanio impide que éste se coordine con la parte de tiocarbonilo, lo que lleva al ataque a la cara *Si* del aldehído (Intermediario A), y en consecuencia a la formación del aldol *sin* “Evans”, como se indica en el **Esquema 21**.

Por otra parte el aldol “no-Evans” se prepara por adición aldólica del enolato *Z* de titanio generado por reacción de la *N*-propionil-(4*S*)-bencil-oxazolidin-2-tiona **57b** (**esquema 21**) con dos equivalentes de TiCl_4 y un equivalente de DIPEA. Este aldol se forma a través de un estado de transición quelatado, principalmente por el átomo de azufre de la 1,3-oxazolidintiona al coordinarse con el átomo metálico (intermediario B) y por tanto el enolato se acopla con la cara *Re* del aldehído (**Esquema 21**). En este último caso, el modelo del arreglo estructural exige ciertamente un átomo con un cierto grado de “tiofilia”, propio más bien con los elementos de la tercera fila del sistema periódico, como es el caso del titanio.³¹



Esquema 21. Modelos de estados de transición para la obtención de aldoses de Evans a partir de oxazo y tiazolidintionas.

Una aportación interesante que Crimmins observó, fue que trabajar con las 1,3-tiazolidintionas y del mismo modo con las 1,3-oxazolidintionas en lugar de las 1,3-oxazolidinonas, se presenta un beneficio extra en la ruta sintética, ya que el azufre al ser un elemento blando, por ser de mayor tamaño y por ende más polarizable en comparación con el átomo de oxígeno, exhibe menor dificultad en la remoción del auxiliar quiral del sustrato. Por lo tanto, los adúctos pueden ser convertidos a una gran variedad de derivados como: dioles, amidas, aldehídos, ésteres, etc., bajo tratamientos simples y suaves con la entidad nucleofílica seleccionada en forma estereoselectiva, como se resume en el **Esquema 22**.



Esquema 22.- Conversión de aductos aldólicos de oxazolidintionas y tiazolidintionas a varios compuestos.

3.2.3.2 Síntesis asimétrica de ácidos β -mercapto carboxílicos.

Los compuestos carboxílicos β -sustituidos son de gran interés en química orgánica tanto por ser fragmentos estructurales que se encuentran presentes en una multitud de moléculas con actividad biológica y al mismo tiempo por su uso como ligantes en catálisis asimétrica.

A diferencia de los compuestos β -oxi y β -amino sustituidos para los que se han descrito numerosas estrategias de síntesis asimétricas, los compuestos β -tio, existen muy pocos procedimientos para la preparación química, específicamente hablando para los de tipo asimétricos.

ANTECEDENTES

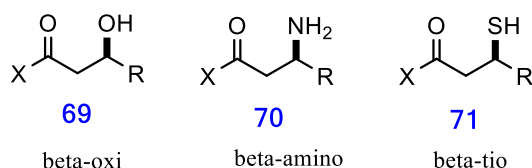
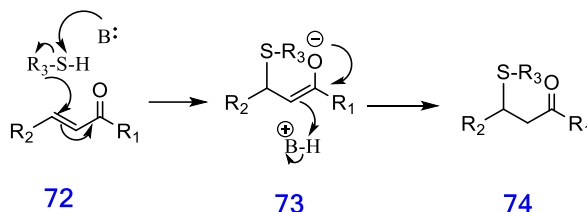


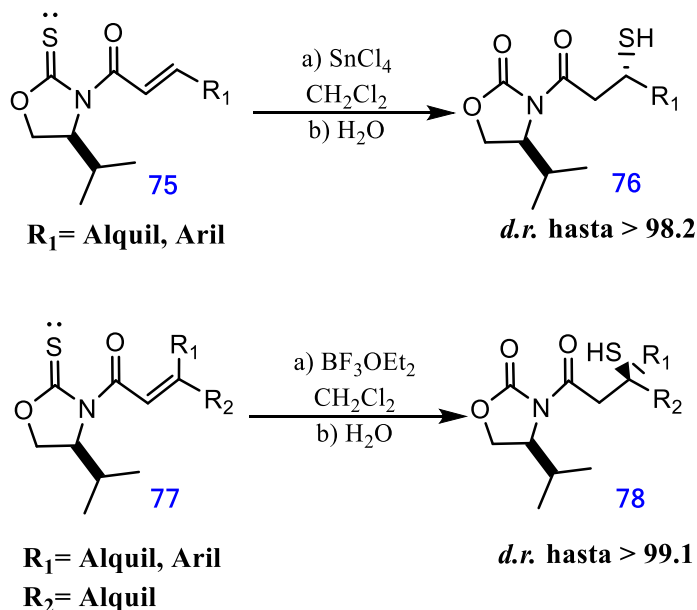
Figura 4.- Compuestos carboxílicos β -sustituídos.

A pesar de que existen algunos inconvenientes entre los métodos existentes para la síntesis de moléculas, que contienen azufre, principalmente de manera estereoselectiva, la adición conjugada de tioles a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, representa la alternativa posiblemente más directa para sus síntesis química (**Esquema 23**).



Esquema 23.- Mecanismo general de adición conjugada de tioles a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

En 2001 Palomo ³² y colaboradores reportaron un procedimiento conceptualmente nuevo para la obtención, de compuestos β -mercapto carbonílicos, tanto β -mono como β,β -di sustituidos, éste se basa en el empleo de ácidos de Lewis como promotores de la transferencia intramolecular del átomo de azufre, en derivados de *N*-enoil-1,3-oxazolidin-2-tionas **11** (**Esquema 24**). Aunque en este trabajo solo se realizó sobre éste tipo de sustratos, se puede predecir que estas transformaciones se podrían llevar a cabo de igual forma con las 1,3-tiazolidin-2-tionas. Si bien está claro que es una metodología novedosa para la síntesis de este tipo de compuestos, también en ocasiones, se podría ver como una desventaja cuando se requieren realizar reacciones de adición intermolecular conjugada cuando se desee adicionar algún nucleófilo diferente de azufre como se ilustra en el **Esquema 18** (Pag. 19).



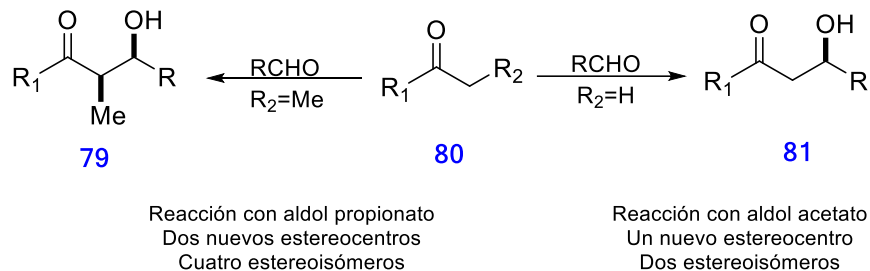
Esquema 25.- Transferencia intermolecular de azufre en N-enol oxazolidin-2-tionas empleando ácidos de Lewis.

3.2.4 Reacciones estereoselectivas Aldol Acetato.

El control estereoquímico de las reacciones aldólicas a partir de especies similares a enol o enolato no sustituidas, lo que se conoce como reacciones de acetato aldólico, ha sido motivo de preocupación durante casi 30 años.^{33, 34} De hecho, estudios pioneros reconocieron que la instalación asimétrica de un solo estereocentro en este tipo de reacciones aldólicas era mucho más demandante que la construcción simultánea de dos nuevos estereocentros en las contrapartes de propionato relacionadas (**Esquema 25**).³⁵ Este desafío, junto con la presencia de estructuras oxigenadas quirales β -hidroxi α -no sustituidas en productos naturales, ha motivado el desarrollo de nuevas estrategias y un gran número de metodologías altamente estereoselectivas. Estas implican adiciones mediadas por algún ácido de Lewis en derivados de enol-silano^{36,37} además de una gran cantidad de transformaciones que aprovechan la reactividad de los enolatos de boro, el titanio (IV) y el estaño (II) enolatos³⁸ y algunos otros enfoques organocatalíticos.³⁹ A pesar

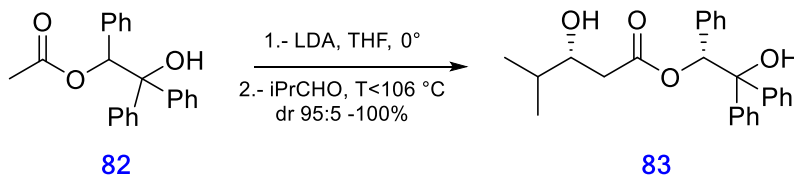
ANTECEDENTES

de estos logros, la búsqueda de metodologías más eficaces y selectivas, así como una mejor comprensión de los mecanismos, continúa en desarrollo.



Esquema 25.- Tipos de reacciones aldólicas.

El bajo estereocontrol observado en estudios preliminares sobre las reacciones aldólicas de enolatos no sustituidos, desencadenó una intensa búsqueda de un coadyuvante quiral eficiente unido covalentemente. Entre el gran número de auxiliares quirales reportados, 1,1,2-trifeniletanol quiral **82** (**esquema 26**) procedente de ésteres mandélicos, alcanzó rápidamente una posición prominente.⁴⁰ De hecho, el enolato de litio de acetato (**Esquema 26**) proporciona al mismo tiempo altos rendimientos y altas diastereoselectividades que se ha utilizado con éxito en la síntesis de estructuras β-hidroxi-carbonilo presentes en productos naturales.^{40b,41} Sin embargo, las temperaturas extremadamente bajas indispensables para alcanzar altas diastereoselectividades frustraron otras aplicaciones y por tanto la búsqueda de una estrategia de síntesis más general permaneció activa^{42, 43}.



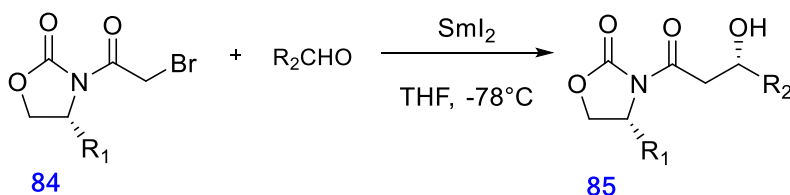
Esquema 26. Reacción de inducción asimétrica.

Muchos de los auxiliares que funcionan bien para las reacciones aldol propionato, dan mínima diastereoselección para las reacciones de aldol acetato.

Los métodos más exitosos en esta área resulta cuando se usa: aceto-enolatos quirales de estaño (Nagao-Fujita),⁴⁴ de litio (Braun y Yamamoto),⁴⁵ de boro (Yan)⁴⁶ y titanio (Yan, Urpi y Phillips).⁴⁷ Sin embargo, estos métodos tienen algunas

deficiencias, incluyendo el uso de reactivos y metales caros, niveles más bajos de diastereoselectividad con aldehídos alifáticos o la necesidad de temperaturas de reacción extremadamente bajas para diastereoselectividades satisfactorias.

En 2002 Fukuzawa⁴⁸ estudió la reacción asimétrica del tipo Reformatsky mediada por yoduro de samario (II) de las *N*-bromoacetil-1,3-oxazolidinonas quirales **84**, con una variedad de aldehídos. Se emplearon una serie de 1,3-oxazolidinonas 4-quiral sustituidas y 5,5-disustituidas denominadas oxazolidinonas "SuperQuat" como auxiliares quirales derivados del ácido bromoacético. De la reacción se obtuvo como resultado las β-hidroxicarboximidaz **85** sin ramificar, con buenos rendimientos y altos valores de proporciones diastereoméricas (hasta > 99% *ed*) (**Esquema 27**).



Esquema 27.- Reacción estilo Reformatsky entre un aldehído y un bromuro de acetilo.

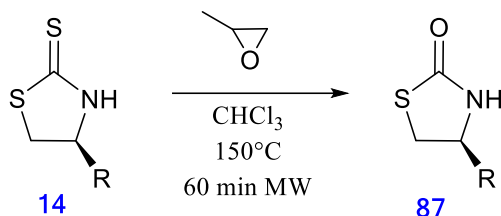
La reacción de Reformatsky fue descubierta en 1887 e históricamente ha involucrado la reacción entre cinc y un α-halo éster que genera *in situ* una especie de organocinc. Este reactivo organo cinc reacciona con el aldehído o la cetona dando como resultado el correspondiente β-hidroxiéster.⁴⁹ Los β-hidroxiésteres son bloques de construcción funcionales que han encontrado muchos usos; por ejemplo, en la síntesis de productos naturales y estos son por lo tanto, productos intermedios valiosos y muy apreciados, especialmente si se encuentran en forma enantioméricamente enriquecida.

3.2.5 Síntesis de 1,3-tiazolidin-2-onas.

En 2012, nuestro grupo de investigación describió la preparación de un nuevo tipo de moléculas quirales derivadas de α-aminoácidos, denominadas 1,3-tiazolidin-2-onas,⁴⁹ a partir de una reacción de desulfuración-oxigenación de 1,3-tiazolidin-2-

ANTECEDENTES

tionas **3** usando óxido de propileno e irradiación de microondas como se muestra en el **esquema 28**.



Esquema 28.- Reacción de desulfuración-oxigenación usando radiación de microondas.

JUSTIFICACIÓN

Las 1,3-tiazolidin-2-onas **87**, son preparadas a partir de las 1,3 tiazolidin-2-tionas **14**. Estos últimos tienen un alto número de reportes de su uso en síntesis asimétrica, al igual que las 1,3-oxazolidin-2-tionas **15** y las 1,3-oxazolidin-2-onas **16**, los cuales son compuestos fácilmente accesibles a partir de α -aminoácidos **1**, que tienen una gran relevancia en la inducción de nuevos centros quirales, debido a la alta diastereoselectividad que producen en reacciones de inducción asimétrica, por este motivo, fue que se generó el interés en realizar el estudio sobre las 1,3-tiazolidin-2-onas **87**, compuestos de los cuales hasta ahora en nuestro conocimiento, no existe algún reporte en la literatura de su uso como posibles auxiliares quirales y en principio. Las 1,3-tiazolidin-2-onas **87** poseen características interesantes desde el punto de vista estructural, al no poder llevarse a cabo el posible intercambio del átomo de azufre en reacciones de adición conjugada debido a que este se encuentra en posición endocíclica. Sin embargo, **87** podrían seguir teniendo la característica de remover el auxiliar quiral de una manera fácil, después de haber efectuado la reacción de inducción asimétrica tal y como lo presentan sus respectivos análogos **14** y **15**.

OBJETIVOS

4.-Objetivos.

General.

- Desarrollar una nueva metodología utilizando las 1,3 tiazolidin-2-onas ópticamente activas, como posibles agentes de inducción quiral, para reacciones de acoplamiento en sistemas pro-quirales como los aldehídos.

Particulares.

- Preparar y optimizar la (4S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona y la (4S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona.
- Encontrar condiciones favorables para llevar a cabo el acoplamiento de los posibles auxiliares quirales, *N*-acil-4(S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona y *N*-acil-(4S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona, con compuestos proquirales como aldehídos.
- Determinar el nivel de eficiencia de las 1,3-tiazolidin-2-onas, como auxiliares quirales, mediante la formación diastereoselectiva de compuestos β -hidroxicarbonílicos ópticamente activos.
- Determinar la identidad y estereoquímica de los compuestos obtenidos, mediante el uso de técnicas analíticas como el análisis de RMN (^1H y ^{13}C), MS, HPLC y difracción de rayos X.
- Obtener el grado de maestra en ciencias Químicas.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que no ha sido tan explorada la obtención de 1,3-tiazolidin-2-onas **87** no hay información disponible en la literatura química sobre el uso de estos compuestos como auxiliares quirales, de ahí que el interés central de este trabajo se dirija a la obtención de estos compuestos para posteriormente evaluar su posible utilidad como auxiliares quirales en reacciones de condensación aldólica sobre aldehídos. En lo que respecta a la separación del sustrato quiral del aducto generado por este mismo auxiliar quiral y cloruros de acilo, no hay referencias que establezcan una metodología que sea adecuada para llevar a cabo este proceso de acilación en 1,3-tiazolidin-2-onas, por lo tanto no hay reportes del comportamiento químico de este tipo de sistemas donde la principal característica es el átomo de azufre endocíclico, se espera que con este trabajo contribuya al estudio de estas especies en las reacciones que pueden experimentar.

HIPÓTESIS

Las 1,3 tiazolidin-2-onas fungen como buenos auxiliares quirales frente a distintas reacciones de inducción asimétrica, obteniéndose compuestos ópticamente activos y elevados excesos diastereoisoméricos, además de su fácil remoción mediante condiciones suaves de reacción en la obtención de los compuestos quirales de interés.

5.- Discusión de resultados.

Una vez planteado el objetivo del proyecto, se inició con la preparación de las 1,3-tiazolidin-2-tionas, las cuales se obtuvieron a partir de la *L*-fenilglicina **88** y la *L*-fenilalanina **91**.

5.1.- Obtención de β -aminoalcoholes de la *L*-fenilglicina y la *L*-fenilalanina.

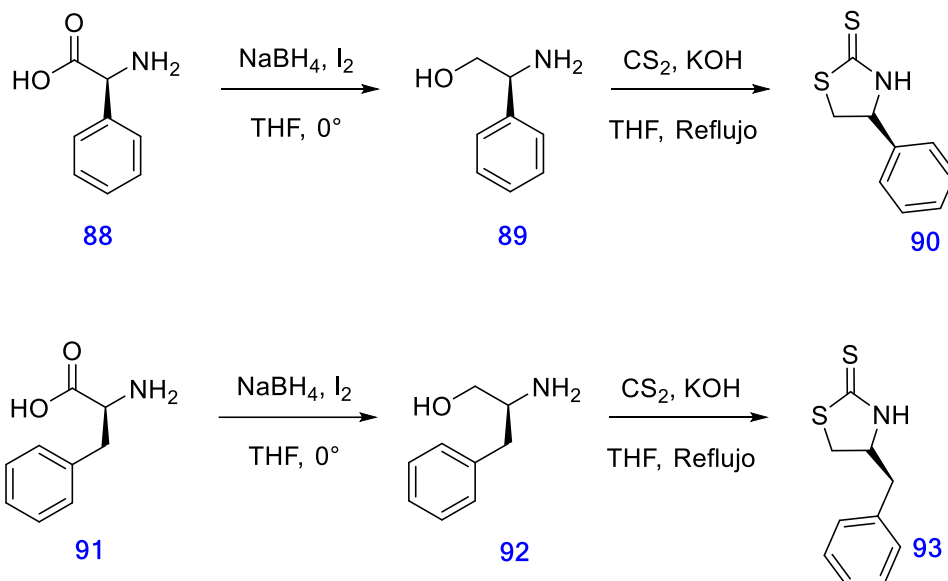
El estudio comenzó con la reducción de **88** y **91**, utilizando NaBH₄ en presencia de yodo en una solución de THF. Se observó que al agregar el NaBH₄ surgió una generación vigorosa de hidrógeno por la reacción ácido-base entre el hidruro generado y el aminoácido, que se detuvo después de algunos minutos. Al adicionar la solución de yodo, se observó una coloración roja, que desapareció con el tiempo, al calentar la reacción a reflujo del THF, se generó una fuerte evolución de hidrógeno en forma de espuma, la cual se controló a través de un calentamiento lento y moderado de la reacción (**Esquema 29**).

Debido a la dificultad que presentan los β -aminoalcoholes para su purificación principalmente por su alta polaridad y asociado a los puntos de ebullición que presentan, se procedió a utilizar el producto en su forma cruda para la siguiente reacción confiando en la obtención de los compuestos **89** y **92** (**Esquema 29**) en buen rendimiento a través de esa metodología, tomando en cuenta lo reportado en la bibliografía.¹¹

5.2.- Síntesis de 1,3-tiazolidin-2-tionas.

Una vez obtenidos los β -aminoalcoholes **89** y **92**, se procedió a la formación de la (4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-tiona **90** y la (4*S*)-bencil-1,3-tiazolidin-2-tiona **93**, mediante el tratamiento con un exceso de disulfuro de carbono (5 eq), en medio básico, siguiendo la metodología reportada por M. Le Corre.²⁹ Sin embargo uno de los inconvenientes de esta reacción es la formación para ambos casos de la respectiva 1,3-oxazolidintiona **15** como subproducto. Para favorecer la formación de las 1,3-tiazolidin-2-tionas respectivas, se requirió de una temperatura a reflujo del agua y un tiempo más largo de reacción que comúnmente varía de 24 a 48 h.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 29.- Síntesis de (4S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-tiona **17** y (4S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-tiona **20**.

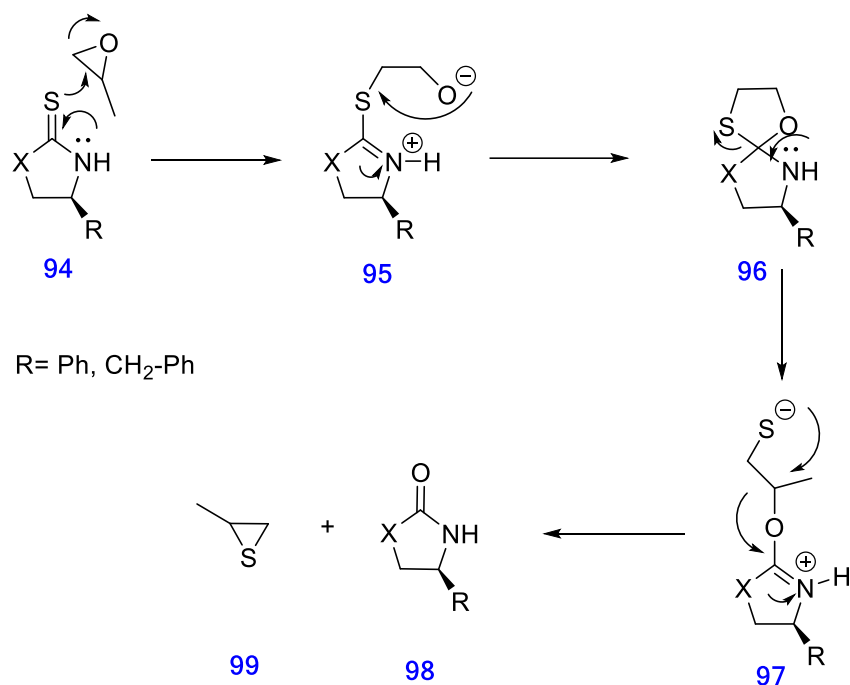
Es importante señalar que previo al calentamiento se agregó el disulfuro de carbono en exceso, en presencia del β-aminoalcohol correspondiente, con agitación constante y a temperatura ambiente por un periodo de 30 minutos, esto con el fin de evitar la pronta evaporación de CS₂ debido a su bajo punto de ebullición y favorecer la formación de los intermediarios claves en el proceso de ciclación, de acuerdo al mecanismo anteriormente mostrado en el **esquema 20**. Aun cumpliendo estas condiciones de reacción, los rendimientos obtenidos fueron, del 59% para el compuesto **90** y del 49% para el compuesto **93**, posiblemente por alguna impureza en las materias primas utilizadas, además de la formación de las respectivas 1,3-oxazolidin-tionas que se obtienen como subproducto, y que en ocasiones se obtenían en una proporción similar a los compuestos **90** y **93**.

5.3.- Síntesis de 1,3-tiazolidin-2-onas.

Una vez preparados los compuestos **90** y **93**, se prosiguió con la obtención de la (4S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona **100** y la (4S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona **101** respectivamente, de acuerdo al procedimiento reportado,⁴⁹ en el cual, se hizo reaccionar la 1,3-tiazolidin-2-tiona, con un exceso de óxido de propileno y

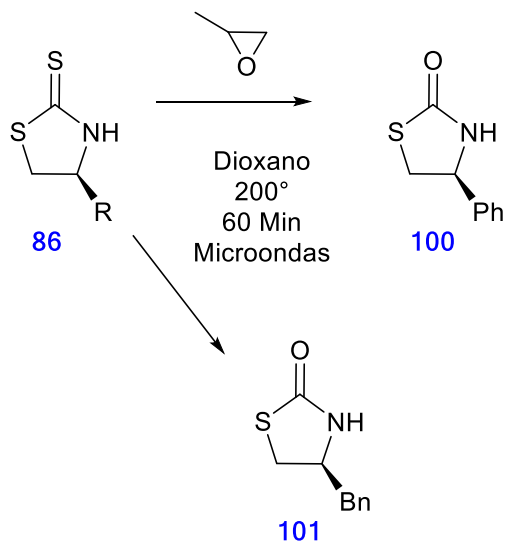
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

cloroformo en la misma proporción, a 150 °C bajo irradiación de microondas por 60 minutos, obteniendo el compuesto de interés así como el intermediario **96** que se forma a la hora de la reacción de desulfuración-oxigenación descrito en el **Esquema 30**. Sin embargo, se observó que la (4S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona **100** que era el producto de interés, no revelaba con gran intensidad bajo radiación con luz UV, pero si lo hacía cuando se analizaba en una cámara de yodo, observándose con gran intensidad el compuesto **100**. (**Esquema 31**). Los compuestos obtenidos fueron corroborados mediante puntos de fusión ya reportados por Romero 2012,⁴⁹ así como por métodos analíticos en particular identificando el grupo carbonilo exocíclico por RMN de ¹³C observando una señal en 175 ppm para el compuesto **100** y de 174 ppm para el compuesto **101**, señales características del grupo carbonilo. La pureza óptica fue corroborada por difracción de rayos X mediante el parámetro de Flack de los compuestos.



Esquema 30.- Mecanismo de la reacción de desulfuración-oxigenación.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 31.-Reaccion de desulfuración-oxygenación usando radiación de microondas y dioxano como disolvente.

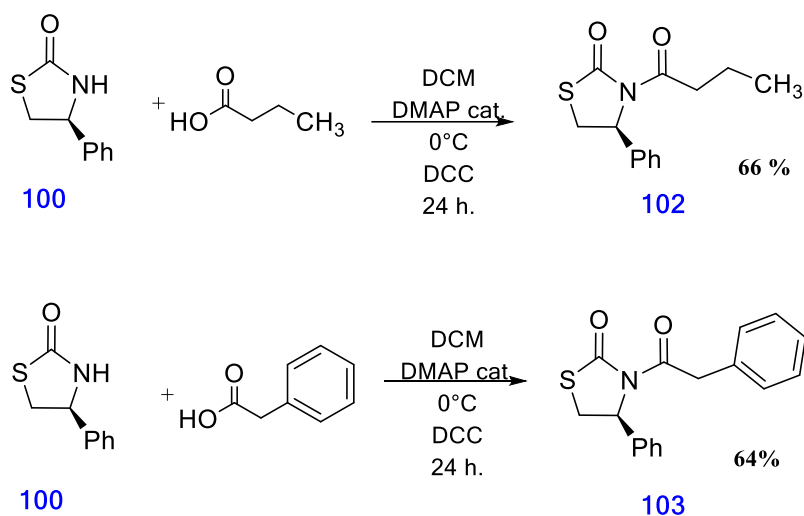
5.4.- Síntesis de *N*-acil-1,3-tiazolidin-2-onas.

Una vez sintetizadas las 1,3-tiazolidin-2-onas y con el objetivo de estudiar su potencial uso como posibles auxiliares quirales, se procedió a realizar la reacción de *N*-acilación para la obtención de las respectivas *N*-acil-1,3-tiazolidin-2-onas, las cuales serán la materias primas, indispensables para llevar a cabo la reacción de inducción asimétrica. Esto se llevó a cabo a partir de diferentes ácidos carboxílicos y cloruros de acilo que tuviesen la característica de poseer hidrógenos enolizables, que son necesarios para llevar a cabo la formación de los enolatos quirales respectivos.

La obtención de la *N*-butanoil-(4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona **102** y *N*-fenilacetil-(4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona **103** se llevó a cabo mediante la adición del respectivo ácido carboxílico (ácido butírico para **102** y el ácido fenilacético para **103**) seguido de la adición de DCC, para cada una de las reacciones, obteniendo después de trabajar la reacción (ver sección experimental) un aceite transparente para **103** en un 66% de rendimiento y un sólido blanco para **104** con un 64% de rendimiento (**Esquema 32**)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

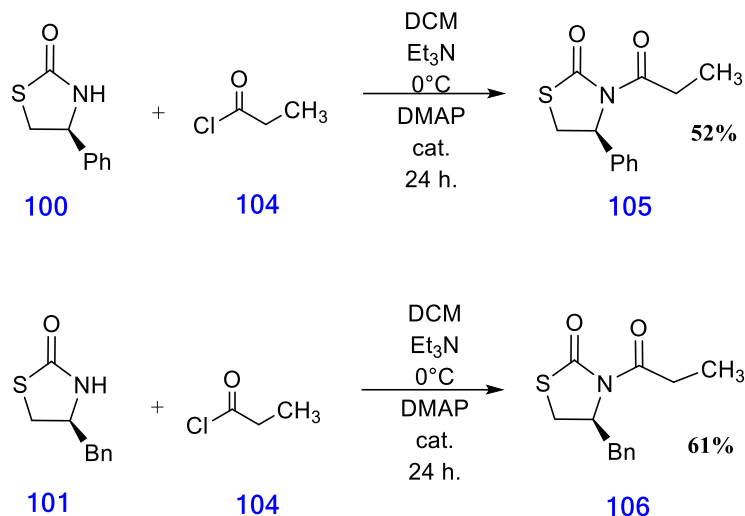
Uno de los inconvenientes de utilizar DCC como reactivo acilante deriva en la formación de la DCU, que muchas veces causa problemas en la purificación de los productos obtenidos, sin embargo, el uso de poco disolvente al momento de filtrar, resultó muy beneficioso, pues los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C no mostraron residuos de la DCU.⁵⁴



Esquema 32.- Síntesis de N-butanoil-4(S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona **102 y N-fenilacetil-4(S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona **103**.**

Para la obtención de N-propionil-(4S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona **105** y la N-propionil-4(S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona **106**, se hicieron reaccionar **100** y **101** respectivamente, mediante la adición de Et_3N a 0°C y la adición de cloruro de propionilo. El aislamiento del producto es muy simple, y basta con un lavado del crudo de reacción con una solución saturada de NH_4Cl y extraer los productos con DCM. Después de purificar por cromatografía en columna de sílica gel, se obtuvieron los productos en forma de cristales de color blanco en un 52% de rendimiento para **105** y con un 61 % para el compuesto **106** (Esquema 33).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 33.- Síntesis de *N*-propionil-4(*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona y *N*-propionil-4(*S*)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona.

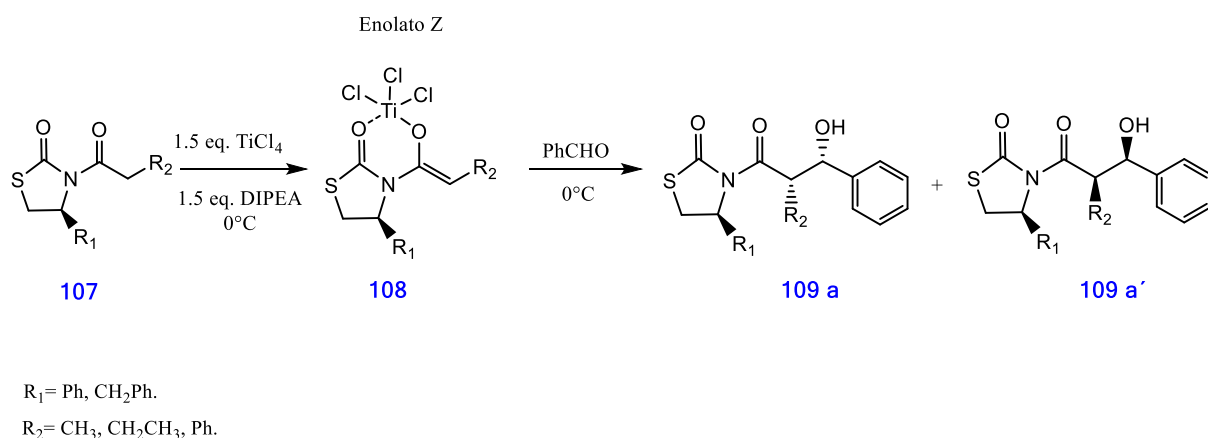
Cabe señalar que a pesar de obtener rendimientos moderados de los productos, en cada una de las reacciones anteriormente mencionadas no hubo formación de subproductos adicionales, por lo que se puede recuperar la materia prima que no reacciona en la mayoría de los casos, lo que hace más eficientes las reacciones.

5.5.- Reacción de inducción asimétrica mediante la síntesis de compuestos aldólicos.

Una vez sintetizados los compuestos acilados, se prosiguió a llevar a cabo una prueba de la reacción aldólica de las *N*-acil-(4*S*)-1,3-tiazolidin-2-onas, con benzaldehído como sustrato pro-quiral, por medio de la adición a 0 °C de TiCl₄ a una solución de la *N*-acil-(4*S*)-1,3-tiazolidin-2-ona respectiva en DCM anhidro, formándose una solución naranja al entrar en contacto con el TiCl₄, lo cual es característico de la coordinación TiCl₄ con los oxígenos de tipo carbonílicos presentes en la molécula. Después de 20 minutos, se adicionó la DIPEA, pasando la solución de un color naranja a rojo purpura, cambio de color característico de la coordinación del átomo de titanio con los átomos de oxígeno llevándose a cabo la formación del enolato de titanio respectivo. Posteriormente, se adicionó el aldehído correspondiente, tornándose la solución de rojo purpura a café oscuro, donde ocurre la respectiva reacción aldólica (**Esquema 34**). Después de 20-24 horas de reacción

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

a -10 °C, se formaron los diastereoisómeros respectivos de cada compuesto, los cuales fueron observados por cromatografía en capa fina revelada con luz UV, siendo estos un poco más polares que la *N*-acil-1,3-tiazolidi-2-ona respectiva para cada caso, observándose como dos productos con factor de retención muy similares, casi siempre uno en mayor proporción que otro. Los valores de las proporciones diastereoméricas reportadas en la **Tabla 4** fueron obtenidas por HPLC, a partir de la mezcla de diastereoisómeros.

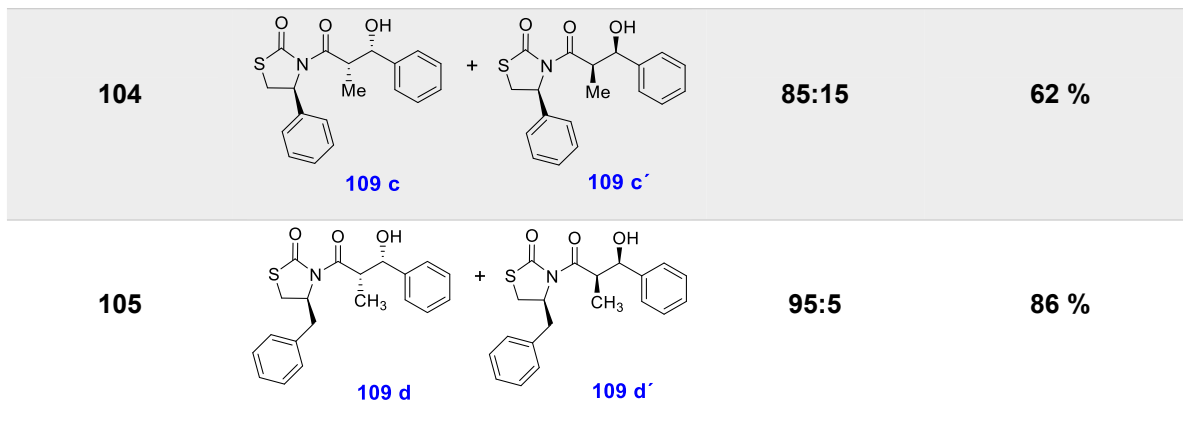


Esquema 34.- Reacciones para llevar a cabo la formación de los aldoles.

Tabla 4.- Obtención y características de los compuestos aldólicos.

<i>N</i> -acil-1,3-tiazolidin-2-ona	Producto Obtenido Mezcla de diastereoisómeros	Proporción diastereoisomérica	Rendimiento
102	 109 a + 109 a'	87:13	66 %
103	 109 b + 109 b'	84:16	52%

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



5.6.- Análisis por difracción de rayos X de monocristal.

Se obtuvieron cristales adecuados para el estudio por difracción de rayos X de monocristal para los compuestos **109a**, **109b** y **109c** (tabla 4), mediante evaporación lenta de CH₂Cl₂/Hexano. Como resultado de este estudio, fue posible obtener la estructura molecular y cristalina de estos compuestos. Los datos cristalográficos de estas sustancias se muestran en los **anexos 96 y 97**, respectivamente.

Los compuestos **109a** y **109c** cristalizaron en un sistema monoclinico, en el grupo espacial P2₁/n, por lo que **n** se traduce como un plano especular que proyecta al enantiómero respectivo, y por ende, se deduce que los productos finales sufrieron un proceso parcial de epimerización en alguna parte de su síntesis, esto es corroborado al observar las moléculas aparentes en la celda unitaria de cada compuesto (**ver anexos 183 y 184**), en la cual se observan un par de moléculas con configuración absoluta: **S, R, R** ; **S, S, S** y otro par de moléculas con configuración **R, R, R** ; **R, S, S** para cada compuesto. Además del parámetro de Flack, el cual es un factor utilizado para estimar la configuración absoluta de un modelo estructural determinado por análisis de la estructura de cristal único,⁵⁰ este se encuentra por lo general entre 0 y 1. Si el valor es cerca de 0, con una pequeña incertidumbre estándar, la estructura absoluta propuesta por el refinamiento de la estructura es probablemente correcto y si el valor es cerca de 1, la estructura invertida es la más probable. Si el valor es cerca de 0.5, el cristal puede

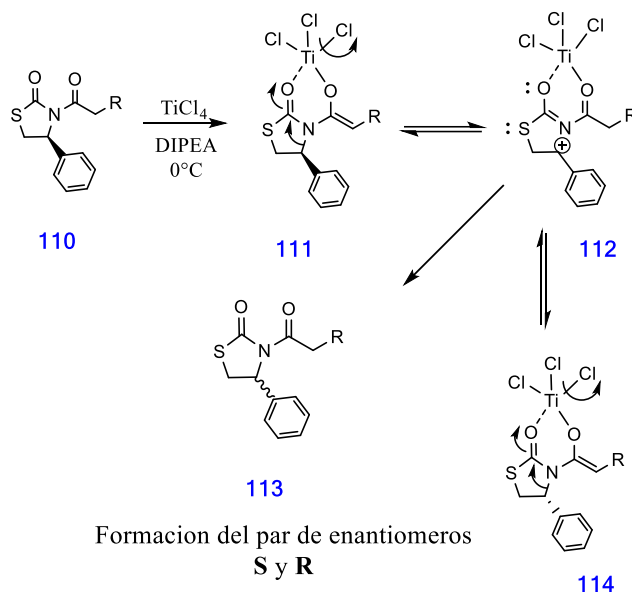
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

ser racémico, para el caso de las moléculas **109a** y **109c** no se muestra el parámetro de Flack debido a que el equipo reconoció que las moléculas tienen un centro no simétrico y por tanto no muestran parámetro de Flack, lo que se traduce en la parcial racemización de estos compuestos.

Al observar estos resultados se decidió hacer un análisis estereoquímico más detallado de las materias primas que anteceden al producto final, para conocer con más certeza en que momento de la estrategia sintética, sucedió el proceso parcial de epimerización de dichos compuestos. Encontrando que hasta el penúltimo paso la *N*-acilación de la (4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona (**Esquema 32 y 33**), de acuerdo a los datos cristalográficos obtenidos, los compuestos resultaron ópticamente puros (**ver Anexos 185 y 186**), por lo que se deduce que la racemización se llevó a cabo en la formación del enolato de titanio; cabe señalar que el estudio de rayos X es solo para un monocristal de la muestra.

A continuación, se propone un mecanismo probable para explicar la forma en que se llevó a cabo el proceso de epimerización, todo comienza una vez que se llevó a cabo la formación del enolato de titanio, el cual podría permitir la obtención del intermediario **112**, el cual deriva al formarse una especie de imina, dejando como resultado un carbocatión de tipo bencílico, el cual posee estabilidad y que al estar sobre un carbono de tipo sp^3 puede rotar libremente y podrían formarse los compuestos enantioméricos **S** y **R**, perdiéndose así la pureza óptica del compuesto **105** (**Esquema 35**). Sin embargo, este hecho no pudo ser corroborado por otros métodos como un HPLC con columna quiral debido a la falta de equipo disponible.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 35.- Mecanismo propuesto para la parcial epimerización de los compuestos aldólicos.

Para el compuesto **109 d** (ver **Tabla 4**) se obtuvieron resultados diferentes, el cual difiere de sus análogos **109 a** y **109 c** en la 1,3-tiazolidin-2-ona utilizada, ya que para estos compuestos se utilizó la (4*S*)-fenil-tiazolidin-2-ona **101**, mientras que el compuesto **109 d** se formó a partir de la (4*S*)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona, la cual no puede llevar a cabo la generación del carbocatión bencílico del **Esquema 35** quien permitió la racemización mencionada anteriormente para los compuestos **109 a** y **c**, Al realizar el análisis por difracción de rayos X el panorama fue distinto, pues el compuesto **109 d** cristalizó en el sistema ortorrómbico, en el grupo espacial *P212121*, lo que significa que se encuentra ópticamente puro al no presentar un plano de simetría, esto es corroborado al observar las moléculas aparentes en la celda unitaria de cada compuesto, en la cual se observan cuatro moléculas con la misma configuración absoluta: **S**, **R**, **R**, además del parámetro de Flack, que es de 0.07, (ver **Figura 5**).

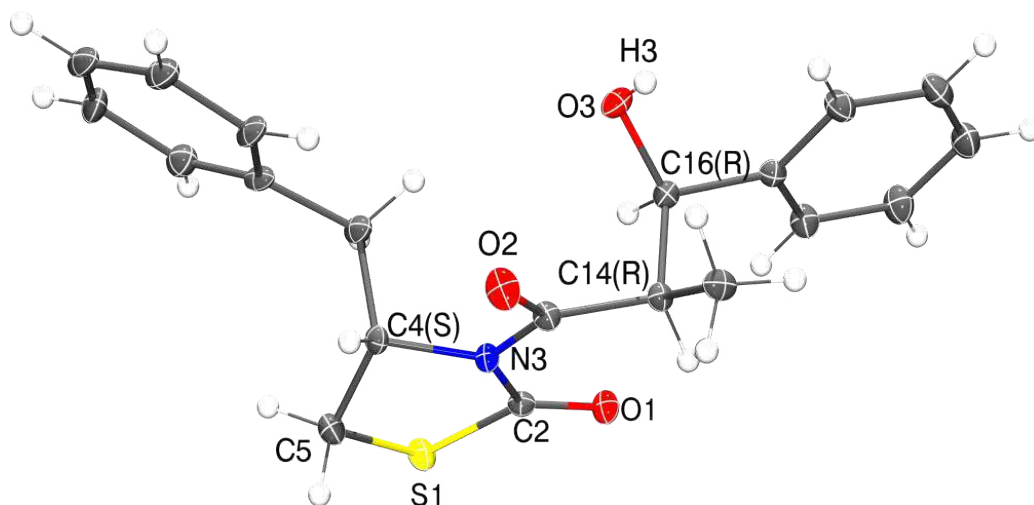


Figura 5- Diagrama ORTEP de la estructura molecular del compuesto **109 d**.

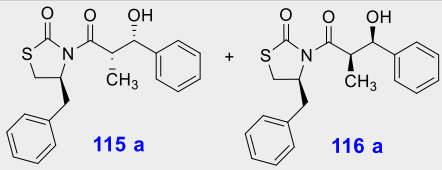
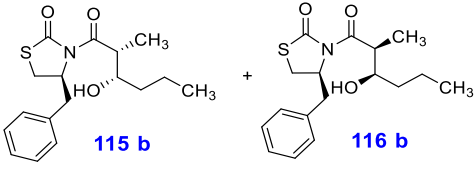
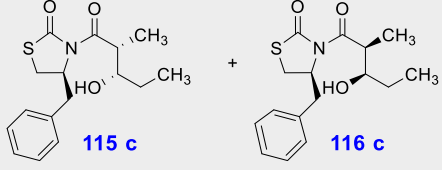
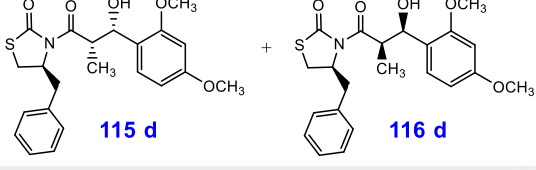
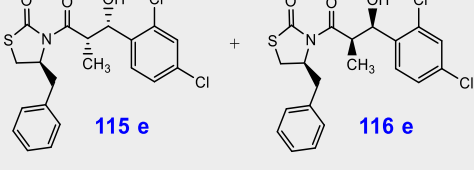
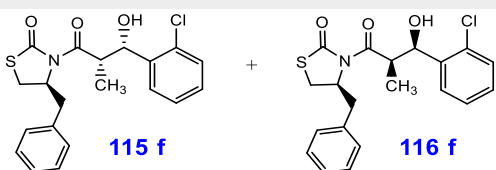
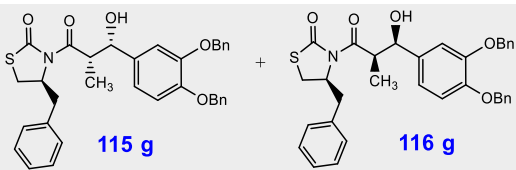
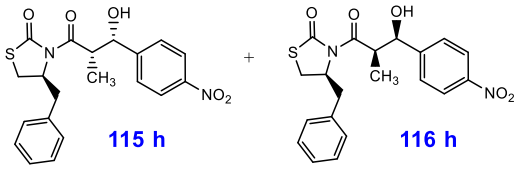
Una vez realizado este análisis de la reacción de inducción quiral respecto a las dos estructuras de 1,3-tiazolidin-2-onas **100** y **101** (**Esquema 31**), se descartó la realización de más ejemplos con los derivados de la (4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona **100**, debido a los resultados observados, pues como se mencionó el principal interés del trabajo es la generación de moléculas ópticamente activas. Sin embargo, no deja de ser un resultado interesante ya que de acuerdo a nuestro conocimiento hasta la fecha no existe reporte alguno, que los derivados de este tipo de molécula sufran dicho proceso de racemización, por lo que queda abierto para un análisis más profundo.

Por esa razón se decidió tomar como estructura base para la generación de los nuevos centros quirales a la (4*S*)-bencil-*N*-propionil-1,3-tiazolidin-2-ona **23**, pues además de generar compuestos aldólicos estables, poseen actividad óptica de acuerdo a los estudios preliminares realizados.

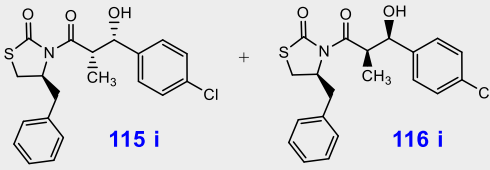
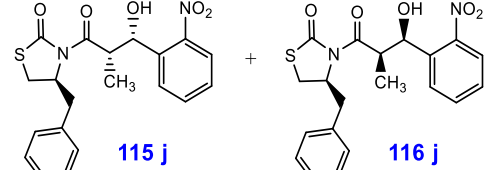
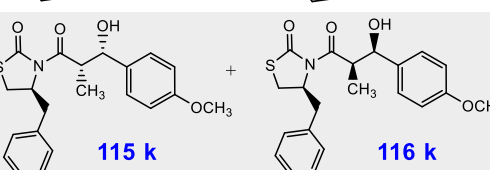
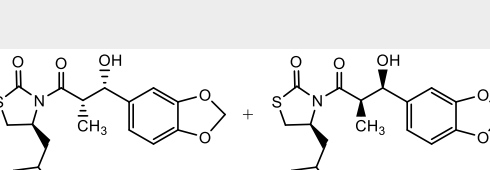
Se llevó a cabo la formación de varios compuestos a partir de la *N*-propionil-(4*S*)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona **106** (**Esquema 33**), con diferentes aldehídos, mediante la metodología antes descrita (**Esquema 34**) de los cuales se resumen sus características en la **Tabla 5**.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tabla 5.- Características de los compuestos obtenidos mediante la reacción aldólica.

Producto Obtenido Mezcla de diastereoisómeros	Proporción diastereoisomérica 115:116	Rendimiento. %
 115 a + 116 a	82:18	86
 115 b + 116 b	60:40	74
 115 c + 116 c	67:33	65
 115 d + 116 d	97:3	84
 115 e + 116 e	86:14	75
 115 f + 116 f	96:4	77
 115 g + 116 g	94:6	76
 115 h + 116 h	97:3	92

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

 115 i + 116 i	97:3	70
 115 j + 116 j	94:6	69
 115 k + 116 k	98:2	74
 115 l + 116 l	99:1	84%

Una vez sintetizados los compuestos aldólicos, se prosiguió a llevar a cabo la identificación de los mismos mediante las diferentes técnicas espectroscópicas, de RMN de H^1 y C^{13} , así como de espectrometría de masas (**ver anexos 28 al 62**). Observando las señales diastereotópicas características de estos compuestos.

Como se puede observar en la **Tabla 5**, los rendimientos obtenidos fueron en un intervalo del 65 al 92%, mientras que los excesos diastereoisoméricos resultaron altos para la mayoría de los compuestos, los cuales fueron cuantificados mediante la técnica de HPLC de la mezcla de diastereoisómeros purificados de compuestos o materias primas que pudiesen interferir en la identificación de los tiempos de retención.

Estos resultados, nos dejan ver, que las 1,3-tiazolidin-2-onas utilizadas, funcionan como buenos auxiliares quirales, pues se forman los dos centros quirales esperados para los dos compuestos aldólicos diastereoisoméricos obtenidos como productos mayoritarios en la reacción.

5.7.- Estereoquímica de los compuestos aldólicos.

Ya que fue corroborada la estructura de los productos obtenidos; uno de los objetivos, era conocer la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos creados en la reacción aldólica, por lo cual se decidió utilizar la técnica de difracción de rayos X de monocristal para conocer la configuración absoluta obtenida de los nuevos centros quirales.

Se obtuvieron cristales adecuados para el estudio por difracción de rayos X de monocristal para los compuestos **30 (a, d-f, h-j)** mediante evaporación lenta de CH₂Cl₂/Hexano de la mezcla de diastereoisómeros, de la cual en su mayoría cristalizó el diastereoisómero mayoritario. Como resultado de este estudio, fue posible obtener la estructura molecular y cristalina de estos compuestos. Los datos cristalográficos de estas moléculas se muestran en los **anexos 85 al 88** respectivamente.

Se obtuvo en todos los casos una configuración absoluta de los centros estereogénicos: **S** para el carbono base al átomo de nitrógeno, **R** para el carbono adyacente al carbonilo del grupo acilo y **R** para el carbono base al grupo hidroxilo, por lo que, realizando un análisis de acuerdo a la terminología de los aldoles de “Evans”, se deduce que se obtuvo la estructura **Syn “Evans” 27** corroborando la interacción *cis* entre el átomos de hidrógeno de los dos centros quirales creados, así como la interacción *cis* del grupo metilo con el grupo hidroxilo, las constantes de acoplamiento para estas interacciones son de 2.8 y 6.9 ppm respectivamente. A partir de estos resultados se prosigue a realizar un análisis respecto a cómo fue llevada a cabo la formación de los centros estereogénicos con la estereoquímica anteriormente mencionada. En primera instancia, se deduce que el tipo de enolato formado fue el *de* configuración **Z** debido a que se ha comprobado que es 2-3 kcal/mol más estable que el enolato de configuración **E**. Consecuentemente, se prosiguió a deducir un modelo que explique la obtención de la estereoquímica obtenida; en un principio se pensó que debido a que el metal utilizado para formación del enolato (el titanio el cual tiene una amplia gama de coordinación), se llevaría a cabo un estado de transición “quelatado” (ver **Esquema 21- pag. 22**,

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

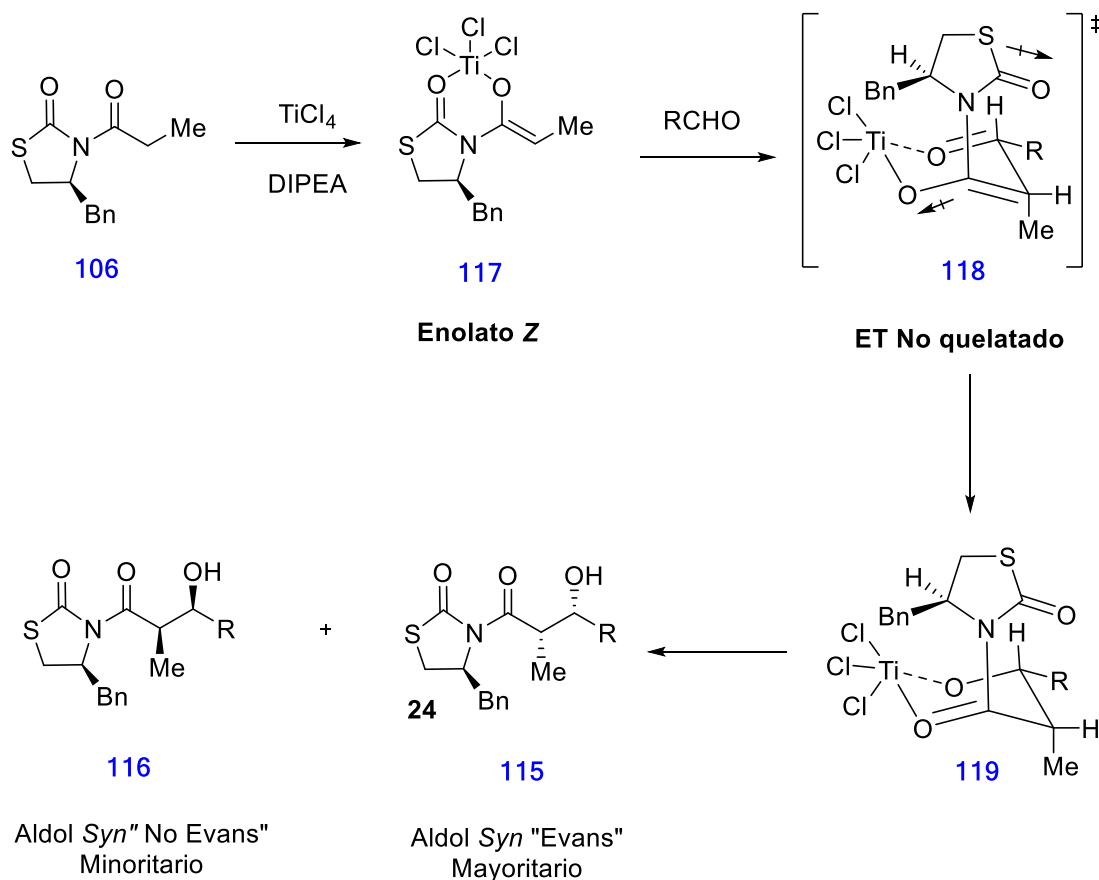
Figura B), debido a que de acuerdo a los reportes, con los tres auxiliares quirales ya descritos las 1,3-oxazolidin-2-onas, las 1,3-oxazolidin-2-tionas y las 1,3-tiazolidin-2-tionas (**compuestos 3, 4 y 5**) se lleva a cabo este estado de transición cuando se utiliza TiCl_4 como ácido de Lewis. Sin embargo, en los tres casos anteriores el aldol obtenido en la condensación, es el aldol **Syn No “Evans” 29** debido al ataque a la cara *Re* del aldehído, (**Esquema 16 y Esquema 21, Figura B**) por lo que se descarta este ET en nuestro caso, debido a que no explica los aldoles *syn* “Evans” obtenidos.

Por otra parte, el modelo que explica la obtención de los aldoles *syn* “Evans” es el modelo “No quelatado” (**Esquema 36**) a partir de los enolatos de configuración *Z*, el cual se lleva a cabo para las oxazolidinonas de Evans **16** utilizando Bu_2BOTf como ácido de Lewis, mientras que para las 1,3-tiazolidintionas **14** y las o 1,3-oxazolidintionas **15**, el mismo modelo procede mediante un exceso de TiCl_4 como ácido de Lewis (**Esquema 13 y 21 Figura A**).

De acuerdo al análisis anterior, se deduce que el ET por el cual se lleva a cabo la reacción aldólica de los derivados *N*-acilados en las 1,3-tiazolidin-2-onas **14** es mediante el modelo “No quelatado”, (**Esquema 36, ET 118**) esto es justificable conociendo que la estabilidad de los ET dependen de diferentes factores, primero se sabe que el átomo de titanio posee mayor afinidad por el átomo de azufre que por el átomo de oxígeno por lo que prefiere llevar a cabo una coordinación con el átomo de azufre. Es así que al no utilizar un exceso del ácido de Lewis (TiCl_4) explica que no se lleve a cabo la quelación debido a la presencia del átomo de oxígeno exocíclico de las *N*-propionil-1,3-tiazolidin-2-onas (**105, 106**). En ese sentido, otra justificación para que proceda el ET **118** es que al igual que en las 1,3-oxazolidininonas **16**, se produce una interacción desestabilizante dipolo-dipolo entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y el átomo oxígeno del enolato, por lo que en el ET **118** se minimiza esta interacción, alejando lo mayor posible a estos átomos de oxígeno. En cuanto a factores estéricos, se disminuye la interacción estérica entre el grupo *R* de la 1,3-tiazolidinona en el C en posición 4 (en este caso el grupo bencilo) y los sustituyentes del átomo de titanio, quedando así un

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

intermediario estable para la posterior formación de los diastereoisómeros aldólicos, como se muestra en el **Esquema 36**.



Esquema. 36.-Formación de los compuestos aldólicos diastereoméricos mediante estado de transición No quelatado.

Afortunadamente, mediante el análisis de difracción de rayos X se logró constatar la formación de los dos diastereoisómeros observados en el esquema anterior, debido a que los diastereoisómeros **115** y **116** (**d**) (**Tabla 5**) cristalizaron ambos en un monocristal analizado, por lo que en la unidad asimétrica se observan dos compuestos, uno con configuración de sus centros quirales **S, R, R** (aldol Syn "Evans" **115d**) y el otro con configuración **S, S, S** (aldol Syn "No Evans" **116d**), manteniendo la estereoquímica inicial de carbono asimétrico en posición 4 de la 1,3-tiazolidinona del cual se deriva la inducción quiral (ver **Figura 6**).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

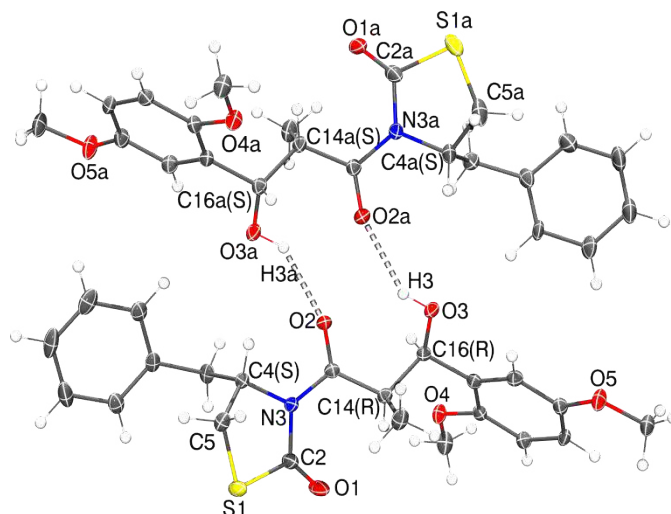


Figura 6.- Par de diastereoisómeros **115** y **116 d** cristalizados en un monocristal.

Los diastereoisómeros anteriores cristalizaron en un sistema monoclinico $P2(1)$, con un parámetro de Flack de 0.005, lo que confirma la pureza óptica de dichos compuestos los cuales se mantienen unidos mediante una interacción de puentes de hidrógeno.

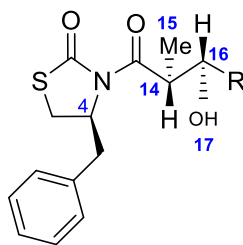


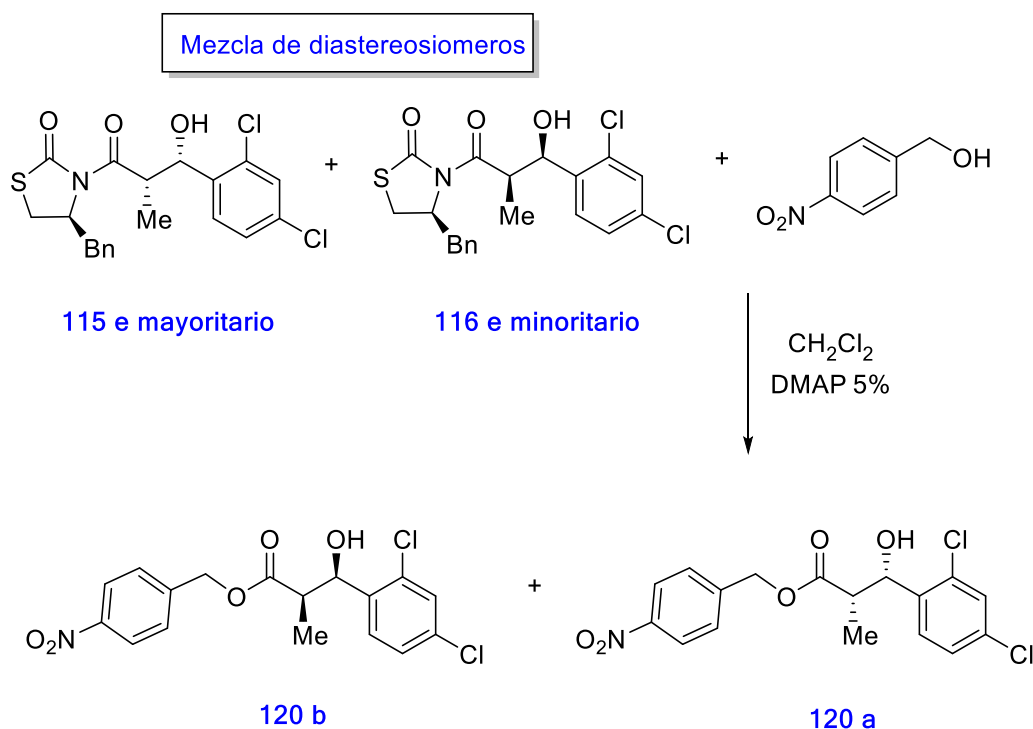
Figura 7. Aldol diastereomérico obtenido mayoritariamente.

Sin embargo, no todos los compuestos sintetizados lograron cristalizar, tal es el caso de los diastereoisómeros **115** y **116** (**b**, **c**, **g** y **k**, **Tabla 5**) por lo que para corroborar su estereoquímica se llevó a cabo el estudio de RMN bidimensional **NOESY** de estos compuestos, en el cual se puede observar en 3.7 y 3.85 ppm, una interacción en *cis* de los hidrógenos pertenecientes a los carbonos **14** y **16** (ver **Figura 7**), debido a la cercanía de los átomos de hidrogeno, se observa claramente la correlación entre las dos señales de hidrogeno pertenecientes a estos carbonos. En 1.4 ppm, la interacción de grupo metilo del carbono **15** con el grupo hidroxilo en posición **17** mostrados en la **Figura 7** (ver anexos **89** al **92**).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.8.-Reacción para la remoción del auxiliar quiral.

Una vez sintetizados los compuestos de interés, el último paso para corroborar si las 1,3-tiazolidin-2-onas, cumplen con las características para ser un buen auxiliar quiral, es conocer si se puede remover con facilidad de los aldoles preparados, para esto se realizó una reacción de prueba con condiciones muy simples, utilizando el compuesto **115**, **116 e** (mezcla de diastereoisómeros) que se trató con el alcohol *p*-nitro-bencílico, en solución con CH₂Cl₂ y una cantidad catalítica de DMAP, (**Esquema 37**), formándose una solución amarilla y obteniendo al compuesto **120** (un producto menos polar que los diastereoisómeros **115** y **116**) en forma de aceite amarillo después de su purificación, en un 93% de rendimiento con base en la materia prima recuperada, justificando su obtención por RMN de ¹H y ¹³C en donde se aprecian los cambios con respecto a la materia prima en donde ya no se observan las señales del auxiliar quiral (ya removido) y se aprecian las señales correspondientes al éster formado a 60 ppm en ¹³C.



Esquema 37.- Desprotección del auxiliar quiral 16.

5.9.- Reacción aldólica en derivados *N*-acetilados.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

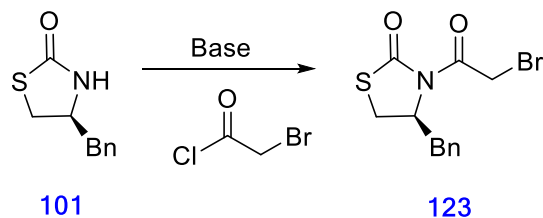
Por otra parte, se intentó llevar a cabo la reacción aldólica mediante el *N*-acetil-enolato de titanio, con las 1,3-tiazolidinonas **101**, sin embargo, debido a la poca estabilidad de este tipo de enolatos, no fue posible lograr con éxito dicha reacción, a pesar de que existen reportes que han llevado a cabo este tipo de reacciones, el inconveniente más grande son las temperaturas extremadamente bajas que se requieren, además de las bajas estereoselectividades que se obtienen (**pag.26-Esquema 26**).

Una de las reacciones que ha logrado resolver de alguna manera el poder llevar a cabo reacciones de reacción aldólica satisfactoriamente en derivados acetilados quirales, es la reacción reportada por Fukuzawa⁴⁸ en donde utiliza derivados de *N*-bromoacetil-1,3-oxazolidinonas quirales, realizando una reacción tipo Reformatsky mediante Sml_2 (**pag 27-Esquema 27**). Sin embargo, sigue siendo un inconveniente, las bajas temperaturas requeridas, así como que el Sml_2 tiende a ser un reactivo que se debe preparar *in situ* en la reacción. Aunado a esto, cabe señalar que el precursor acetilado que se utiliza para realizar la reacción aldólica la *N*-bromoacetil-oxazolidinona **84** (**pag. 29**), es un compuesto químico muy interesante, desde el punto de vista en que puede fungir como precursor muy eficiente frente a diversos tipos de reacciones. En ese sentido, en nuestro grupo de trabajo se intentaron llevar a cabo reacciones de *N*-bromo acetilación en derivados heterocíclicos de 1,3-tiazolidintionas **14** y 1,3-oxazolidintionas **15**, desafortunadamente, para ambos casos, aunque fue posible llevar a cabo la formación del producto *N*-bromoacetilado **121**, este resultó poco estable, este hecho fue justificable desde el punto de vista que el producto **121**, puede llevar a cabo una reacción intermolecular entre sí, debido a la presencia del átomo exocíclico de azufre y su poder nucleofílico frente a reacciones de sustitución, en este caso con el carbono α al átomo de bromo el cual funge como excelente grupo saliente llevando a cabo la formación de una especie de heterociclo **122**, que podría ser estabilizado fácilmente y obtenerse en forma de una sal (**Esquema 38**).



De acuerdo a estos resultados se decidió probar si las 1,3-tiazolidin-2-onas, podrían llevar a cabo en principio, la reacción de *N*-bromoacetilación de manera que se obtenga una molécula estable para ser utilizada como precursor para llevar a cabo otras reacciones, tomando en cuenta que estos sustratos no poseen el átomo de azufre exocíclico en su estructura sino un átomo de oxígeno, que si bien también tiene cierto carácter nucleofílico no lleva a cabo este tipo de reacciones intramoleculares como el caso anterior, el primer factor a tomar en cuenta fue que se pudiera obtener el compuesto bromoacetilado **123** mediante condiciones suaves de reacción como en el caso de la *N*-acilación convencional antes mencionada (**Esquema 33**). Se inició llevando a cabo la reacción de **101** con Et₃N-DMAP y el cloruro de bromoacetilo como agente acilante, obteniendo al producto que finalmente fue corroborado como el compuesto esperado por su análisis de espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C, sin embargo, los rendimientos obtenidos fueron considerablemente bajos (23%) aun variando la cantidad de equivalentes de los sustratos en la reacción. De acuerdo a esto, se prosiguió a variar la naturaleza de la base empleada así como las condiciones de reacción utilizadas, manteniendo al agente acilante. Debido a la alta reactividad de este, los resultados obtenidos en cuanto a rendimiento, así como las condiciones de reacción utilizadas se resumen en la **Tabla 6**.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 39.- Reacción de *N*-bromoacetilación en 4(*S*)-benzyl-1,3-tiazolidin-2-ona.

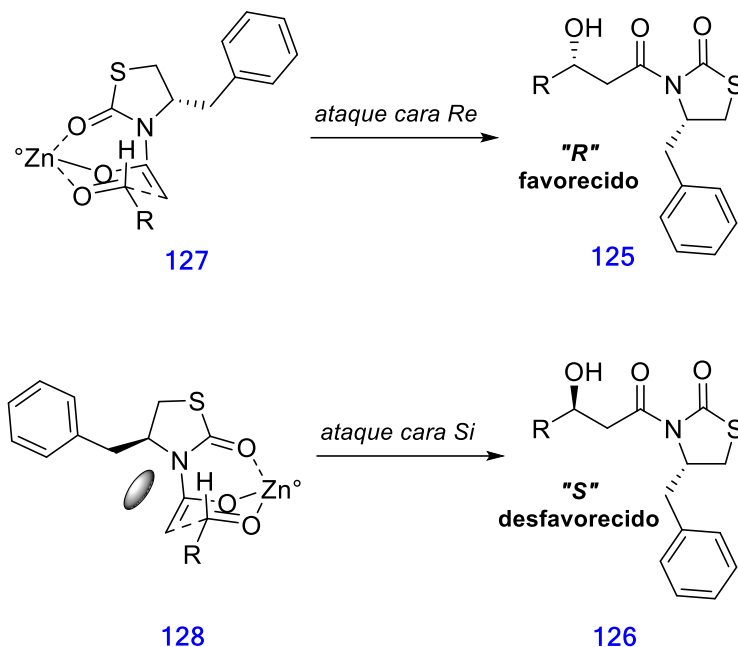
Tabla 6.- Condiciones de reacción probadas en la reacción de bromo acetilación de **101**.

Base	Solvente	T °C	Tiempo	Rendimiento %
Et ₃ N/DMAP	DCM	0 ° / t.a.	18.0 h	23
LiHMDS	THF	-78°	30 min	28
LDA	THF	-78°	30 min	25
NaH	THF	-78° y 0°	1.0 h	43 y 38
NaOH	THF/H ₂ O	-5 °	3.0 h	SIN REACCIÓN
KHMDS	THF	-78°	40 min	55
<i>n</i> -BuLi	THF	-78°	30 min	72

Finalmente, como se observa en la tabla anterior la fuerza de las bases empleadas fue en aumento, así como el carácter ácido del metal, por lo que entre más fuertes fueron las condiciones de reacción, los rendimientos iban en aumento, sin embargo, el rendimiento aun no era satisfactorio. Por dicha razón, se tomó la decisión de probar *n*-BuLi.

Al llevar a cabo la reacción a -78° C, el rendimiento aumentó hasta un 72%, por lo que finalmente se corrobora la necesidad de una base fuerte para llevar a cabo la reacción de *N*-bromoacetilación.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 40. N-acilación de 4-bencil-tiazolidin-2-ona con cloruro de bromoacetilo.

Se comprobó la identidad y pureza óptica del compuesto cristalino **123** mediante técnicas espectroscópicas así como por la técnica de difracción de rayos X (**ver anexos 65 a 67**), obteniendo un compuesto ópticamente puro y estable a condiciones ambientales y libre de solvente (**Figura 8**). Se observó que al estar en solución de CDCl_3 , después de un tiempo (48 h) se comienza a llevar a cabo la formación del compuesto cloroacetilado **124**, intercambiándose el átomo de bromo por un átomo de cloro.

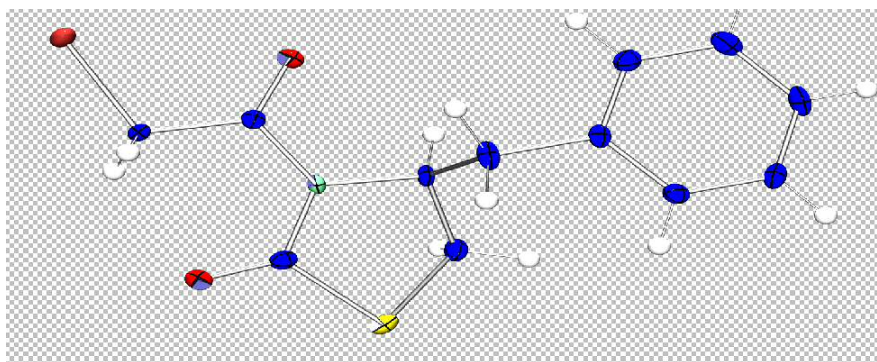


Figura 8- Diagrama ORTEP compuesto **123**.

Una vez sintetizado en buen rendimiento y estable el compuesto **123**, se procedió a utilizarlo como sustrato frente a la reacción aldólica bajo las condiciones de la

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

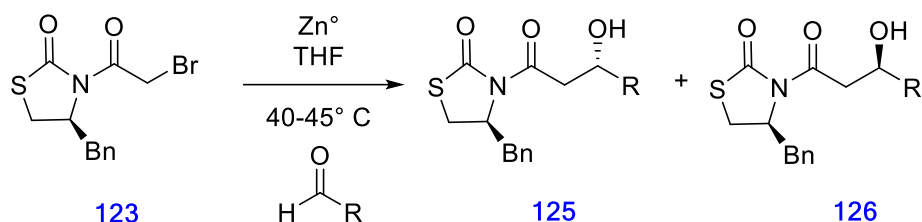
reacción de Reformatsky, ya que, aunque Fukusawa reporta la reacción con oxazolidin-2-onas y SmI_2 a -78°C , obteniendo buenos rendimientos y diastereoselectividades, es de nuestro interés intentar la reacción utilizando nuestro sustrato quiral **123** bajo condiciones de reacción más simples y rentables.

El experimento comienza mediante la adición de Zn^0 previamente activado en condiciones inertes a una solución del compuesto **123** en THF seco a 0°C , tomando como electrófilo al benzaldehído (**Esquema 41**), sin embargo, no se observó reacción alguna entre los sustratos, por lo que se decidió modificar las condiciones de reacción elevando la temperatura de la reacción gradualmente, conforme se llegó a una temperatura de $40\text{--}45^\circ\text{C}$, se observó la reacción del Zn^0 con los sustratos. Finalmente, la apariencia de la reacción cambió virando de color, al llevar a cabo el análisis por cromatografía en capa fina, se observó la formación de dos productos, uno en mayor proporción al otro con polaridad parecida, los cuales podrían ser el par de diastereoisómeros pero aún con la presencia de materia prima en la reacción, la cual aun variando la cantidad de equivalentes de Zn^0 , tiempo de reacción o gradientes de temperatura, no reaccionó en su totalidad. Una vez llevada a cabo la purificación de los productos obtenidos, se identificaron mediante su análisis de RMN de ^1H y ^{13}C , comprobando que eran los diastereoisómeros aldólicos deseados.

Se realizaron algunos ejemplos bajo estas condiciones de reacción variando la naturaleza del electrófilo; sin embargo, se tuvieron algunos inconvenientes cuando se intentó llevar a cabo la reacción, con un electrófilo sustituido con halógenos, como por ejemplo, el diclorobenzaldehído, se observó la formación de una variedad de compuestos en poca cantidad que resultaron difíciles de separar para su posible identificación, se cree que el hecho de estos resultados es debido a que los halógenos presentes en el electrófilo reaccionan con el Zn^0 , evitando que se lleve a cabo adecuadamente la reacción, así mismo cuando se realizó la reacción con electrófilos alifáticos como propionaldehído y butiraldehído se obtuvo solamente la ruptura del enlace nitrógeno-acilo recuperándose el auxiliar quiral **101**, por otra parte se probaron electrófilos derivados del benzaldehído con sustituyentes electrodonadores y electroattractores llevándose a cabo la reacción y obteniendo

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

una variedad de productos aldólicos (**Tabla 7**). Se observó que el rendimiento más bajo se obtuvo cuando se realizó la reacción con un electrófilo electroattractor como el nitrobenzaldehído (**compuesto 125d y 126d**) por otra parte también fue calculado para cada compuesto la relación diastereoisomérica por la técnica de HPLC, los cuales fueron moderados excepto cuando se realizó el experimento con el benzaldehído, pues se obtuvo una proporción diastereoisomérica de 95:5, éste hecho fue gratificante, pues a pesar de que se obtuvo un rendimiento moderado de la mezcla de diastereoisómeros (50%), no existen reportes en nuestro conocimiento de esta reacción mediante condiciones de la reacción de Reformatsky con este tipo de sustratos quirales por lo que queda investigar una metodología eficaz, que proporcione buenos rendimientos, altas diastereoselectividades y que se pueda estandarizar para una gran variedad de sustratos. La identidad de los compuestos fueron corroborados por espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C (**Anexos 68 al 82**).



Esquema 41.- Reacción de Reformatsky sobre *N*-bromoacetil-4(*S*)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona.

6.0.- Estereoquímica de la reacción.

No pudo ser corroborada la estereoquímica mediante técnicas analíticas, debido a que se obtuvieron solo muestras en forma de aceite y a que al haberse formado solo un centro quiral no se es posible corroborar interacciones en *cis* o *trans* mediante el análisis de RMN bidimensional, como en el caso de los aldoles obtenidos en la reacción aldólica. Sin embargo, existen modelos de estados de transición, que predicen la estereoquímica obtenida, de acuerdo a lo reportado por Fukuzawa,⁴⁸ se propone un estado de transición quelatado en donde se obtiene en mayor proporción, el adol con estereoquímica del nuevo centro quiral: “*R*”, debido a

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

que el grupo bencilo del carbono base del átomo de nitrógeno, favoreciendo el ataque por la cara *Re* del aldehído (**Figura 9**).

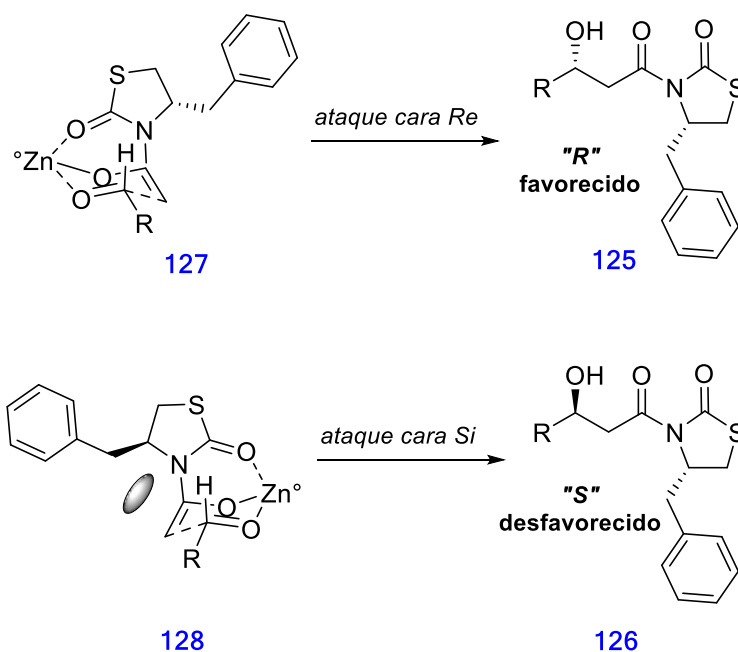
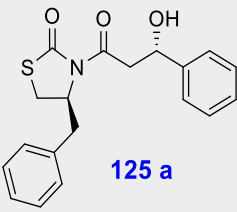
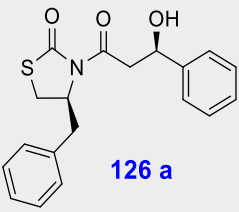
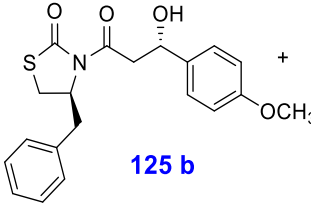
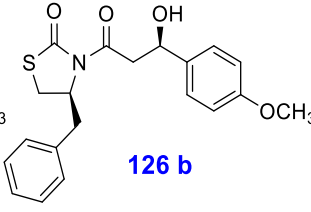
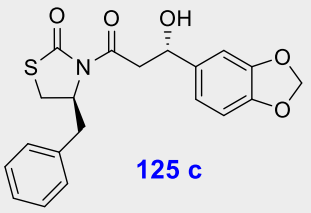
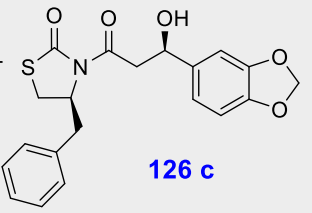
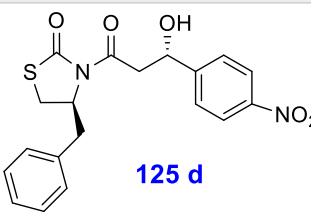
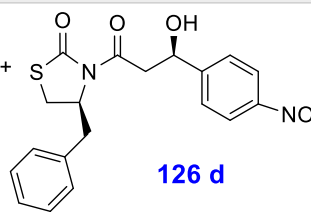
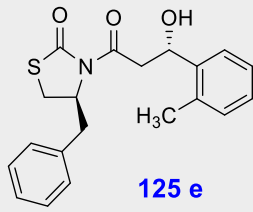
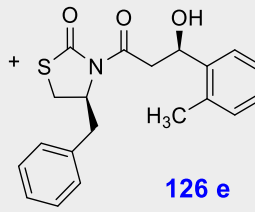


Figura.- 9. Estados de transición para obtener los aldóles a partir de la reacción de Reformatsky.

Tabla 7.- Características de los compuestos aldólicos obtenidos mediante la reacción de Reformatsky.

Producto Obtenido.	Rendimiento	Proporción
		diastereoisomérica 125:126

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

 125 a	 126 a	50%	95:5
 125 b	 126 b	54%	57:43
 125 c	 126 c	48%	61:39
 125 d	 126 d	33%	65:35
 125 e	 126 e	50%	62:38

CONCLUSIONES

8.-Conclusiones.

- El estudio de las reacciones de inducción quiral utilizando las 1,3-tiazolidin-2-onas sobre aldehídos, se ven favorecidas debido a la obtención de un diastereoisómero en mayor proporción.
- El uso de la (4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona, como inductor quiral, en reacciones de inducción asimétrica en aldehídos por medio de una reacción aldólica, favorece la parcial racemización de los productos finales.
- La inducción quiral mediante la reacción aldólica, con el uso de la (4*S*)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona, se ve favorecida, ya que se obtienen productos ópticamente activos.
- La formación de los aldoles formados a partir de la *N*-propionil-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona, se ve favorecido mediante un estado de transición “**No quelatado**”.
- La remoción del auxiliar quiral, se lleva a cabo con éxito mediante condiciones simples de reacción.
- La formación de compuestos aldólicos a partir del auxiliar quiral bromoacetilado, se lleva a cabo, bajo condiciones de la reacción de Reformatsky.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.-Sección experimental.

Las materias primas y reactivos como la *L*-fenilglicina, la *L*-fenilalanina, borohidruro de sodio, yodo, disulfuro de carbono, tetracloruro de titanio, DIPEA, Et₃N etc. fueron adquiridos por Aldrich Co. y se usaron sin previa purificación.

Los cloruros de acilo y aldehídos utilizados, fueron destilados previamente a presión reducida. Los disolventes utilizados como THF, DCM se emplearon grado reactivo y fueron secados de acuerdo a las técnicas convencionales.⁵⁴

El hidróxido de potasio, sulfato de sodio, cloruro de amonio, se utilizaron grado reactivo.

Para el monitoreo de las reacciones se emplearon cromatofolios de gel de sílice tipo 60 y como reveladores radiación UV (254 nm). La purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice (230-400 mallas) y como fase móvil mezclas de hexanos y AcOEt grado reactivo en diversas proporciones.

Todas las reacciones se realizaron en matraces de fondo redondo de diversos volúmenes, bajo atmósfera de nitrógeno bajo agitación constante magnética constante.

Los espectros de ¹H RMN, ¹³C RMN y NOESY se determinaron en equipos BRUKER ADVANCE (300MHz) ó VARIAN ADVANCE (500MHz) utilizando CDCl₃ como disolvente

Los **espectros de masas**, se determinaron mediante un espectrómetro modelo GCMS-QP2010 Plus, marca Shimadzu, por impacto electrónico como fuente de ionización.

Los **excesos diastereoisoméricos**, fueron determinados en un HPLC (Dynamax-60 A, 1 mL/min, Acetonitrilo) a partir de la mezcla de diastereoisómeros.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los **datos cristalográficos** presentados en este trabajo, fueron colectados en un equipo Bruker SMART APEX DUO de tres círculos con un detector de área Apex II CCD usando fuentes de cobre $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$, Incoatec I μ S microsource) y molibdeno ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, Incoatec I μ S microsource) a 23 °C y -173 °C.

Los cristales se colocaron en aceite (Paratone) para su separación y posteriormente pegados sobre una fibra de vidrio y/o colocados en el difractómetro.

Los cristales se colocaron en aceite (Paratone) para su separación y posteriormente colocados sobre un loop de nylon y colocados en el difractómetro.

La estructuras fueron resueltas usando métodos directos (SHELXS-97 SHLELXT) y refinadas usando métodos de mínimos cuadrados sobre F^2 usando el programa shelXle GUI.

Los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono fueron colocados en geometrías idealizadas mientras que los átomos de hidrógeno de los grupos OH fueron encontrados del mapa de densidad electrónica residual y refinados anisotrópicamente con restricción de distancia.

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 343.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL.

6.1.- Preparación de β -aminoalcoholes, mediante la reducción de α -aminoácidos.

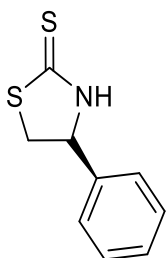
(2S)-fenil-glicinol (16): en un matraz redondo de 250 mL equipado con agitador magnético se suspendieron 3.0 g (0.079 mol) de borohidruro de sodio en 100 mL de THF, enseguida se le adicionaron 5.0 g (0.033 mol) (S)-(-)-2-fenilglicina en una sola porción. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo-metanol y por medio de un embudo de adición se agregó lentamente la solución de yodo (12.13 g, 0.095 mol) en THF (25 mL), observándose la liberación de hidrógeno y una coloración roja que desaparece después de unos minutos, una vez culminada la adición de yodo (tiempo de adición 30 minutos), se retiró el baño de hielo y se calentó a reflujo del THF por 20 h. observándose una fuerte liberación de hidrógeno, al término de ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron 50 mL de metanol hasta la disolución completa, y se dejó en agitación durante 30 minutos. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida obteniendo una pasta blanca, que se redisolvió por la adición de KOH al 20% (200 mL) se dejó en agitación por 4 h. se extrajo la fase orgánica con CH₂Cl₂ (5 x 100 mL) se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida, obteniendo 4.62 g de un sólido blanco con rendimiento del 95%. El producto se utilizó en forma cruda para la siguiente reacción.

(S)-(-)-2-fenil-alaninol (19): Se utilizó el mismo procedimiento para la preparación del (S)-(-)-2-fenilglicinol, obteniendo 4.32 g de crudo, a partir de 5.0 g (0.03 mol) de (S)-(-)-2-fenilalanina y 3.48 g (0.092 moles) de NaBH₄, el producto se obtuvo como un aceite de color ligeramente amarillo con un 94% de rendimiento y se utilizó en forma cruda para la reacción siguiente.

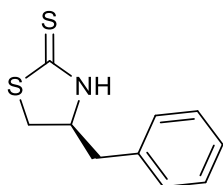
6.2.- Procedimiento general para la preparación de (4S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-tiona y (4S)-Bencil-1,3-tiazolidin-2-tiona.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

En un matraz redondo de 250 mL, provisto con agitación magnética, se agregó el β -amino-alcohol respectivo, obtenido previamente, y se le adicionaron 12.45 g (0.16 moles) de disulfuro de carbono con una solución de KOH 1 M (20.81 g en 325 mL de agua) se dejó en agitación constante por 30 min, y al término de este tiempo se colocó un condensador, la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo del agua por 48 h. posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y la fase orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL); el extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida.



(4S)-Fenil-1,3-tiazolidin-2-tiona (90): siguiendo el procedimiento general se obtuvieron 5.14 g de una pasta blanca a partir de 4.62 g del crudo de la reacción anterior, se purificó el producto mediante recristalización con metanol/agua obteniendo 2.62 g de un sólido blanco con rendimiento del 59%. ^1H NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 7.62 (s, 1H) 7.4 (m, 5H) 5.3 (dd, 1H, $J=8.22$ $J=11.1$ Hz.) 3.8 (dd, 1H, $J_1=8.07$ $J_2=11.01$ Hz.) 3.5 (dd, 1H, $J_1=8.37$ $J_2=11.01$ Hz.) ^{13}C NMR (CDCl_3 300 MHz.) δ (ppm): 201, 137 129.3, 129.2, 126, 65, 40, 38.

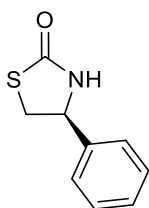


(4S)-Bencil-1,3-tiazolidin-2-tiona (93): de acuerdo al procedimiento general se obtuvo una pasta blanca y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, con un sistema de elución 8:2 Hex/AcOEt obteniendo 1.87 g de cristales blancos a partir de 4.32 g de crudo de la reacción anterior, con un 49% de rendimiento. p.f. 89-92. ^1H NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 7.7 (s, 1H, $J=7.73$ Hz.) 7.3 (m, 5H) 4.4 (c, 1H, $J=4.46$ Hz.) 3.3 (dd, 1H, $J=3.56$ Hz.) 3.0 (m, 2H) ^{13}C RMN (CDCl_3 , 300 MHz.) δ (ppm): 201, 135, 129.2, 129, 127, 65, 40, 38.

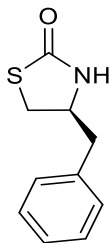
SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.3.- Procedimiento general para la preparación de (4S)-Fenil-1,3-tiazolidin-2-ona y (4S)-Bencil-1,3-tiazolidin-2-ona.

En un tubo a presión con tapón de rosca de 30 mL provisto con un agitador magnético, se colocaron 1.0 g (6.21 mmol) de la 1,3-tiazolidin-2-ona respectiva, y se agregaron 9 mL de dióxido de propileno y 9 mL de dioxano, la mezcla de reacción se calentó a 200°C (tiempo de calentamiento 60 minutos con una rampa de tiempo de 2 minutos) y una presión de 21.8 bares, posteriormente se enfrió a 55°C, posteriormente se evaporó el exceso de disolvente bajo presión reducida.



(4S)-Fenil-1,3-tiazolidin-2-ona (100), se purificó el producto por cromatografía en columna de sílica gel con un sistema 9:1 Hex/AcOEt obteniendo 0.620 g de cristales blancos, con un 59% de rendimiento. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz.) δ (ppm): 7.3 (m, 5H) 5.3 (s, 1H) 4.9 (dd, 1H, $J_1=7.8$ $J_2=11.01$ Hz.) 3.6 (dd, 1H, $J_1=7.44$ y $J_2=11.01$ Hz.) 3.3 (m, 1H) ^{13}C NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 175, 139, 129, 128, 126, 59, 37.



(4S)-4-Bencil-1,3-tiazolidin-2-ona (101), siguiendo el procedimiento general, se purificó el producto bajo cromatografía en columna de sílica gel con un sistema 9:1 Hex/AcOEt obteniendo 0.67 NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 7.3 (m, 5H, J) 6.03 (s, 1H) 4.09 (c, 1H, $J_1=7.11$, $J_2=14.07$ Hz.) 3.4 (dd, 1H, $J_1=8.85$ y $J_2=11.01$ Hz.) 3.1 (m, 1H) 2.9 (dd, 2H, $J_1=4.32$, $J_2=2.13$ y $J_2=7.41$ Hz.) ^{13}C NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 174, 136, 129, 129, 127, 56, 40 y 34. m/z 193 (3, M+), 102 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -45.3$ (c=0.1, CHCl_3).

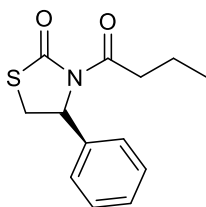
SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.4.- *N*-acilación de la (4*S*)-Fenil-1,3-tiazolidin-2-ona (método A).

En un matraz de 50 mL de fondo redondo se colocó 200 mg (1.1 mmol) de (R)-4-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona y se le agregaron 3.0 mL de CH₂Cl₂ seco, se enfrió la solución a 0° y se adicionaron 2.5 equivalentes del ácido respectivo y una cantidad catalítica de DMAP, después de 20 minutos de agitación constante a 0°, se adicionaron 2.5 equivalentes de DCC se dejó en agitación continua a temperatura ambiente por 24 h. posteriormente se filtró la solución con celita, usando 5.0 mL de DCM, se evaporó el exceso de disolvente bajo presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, con un sistema de elución de 9:1 Hex/AcOEt.

6.5.- *N*-acilación de la (4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona y 4(*S*)-Bencil-1,3-tiazolidin-2-ona (método B)

En un matraz de 50 mL de fondo redondo se colocaron 200 mg (1.1 mmol) de (S)-4-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona, y se le agregaron 5 mL de CH₂Cl₂ seco, se bajó la temperatura a 0°C y se agregaron 1.2 equivalentes de trietilamina (0.215 mL), posteriormente se le adiciono 1.2 equivalentes del cloruro de acilo correspondiente, y una cantidad catalítica de DMAP, se dejó agitando durante 24 h. a temperatura ambiente, posteriormente se lavó el crudo de reacción con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo la fase orgánica con CH₂Cl₂ (3 x 50mL), se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, con un sistema de elución de 9:1 Hex/AcOEt.

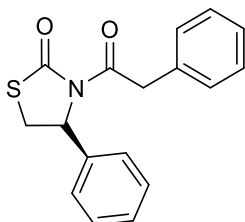


***N*-Butanoil-(4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona (102):** De acuerdo al procedimiento A se agregaron 2.5 equivalentes (0.252 mL) de ácido butírico y 2.5 equivalentes de DCC (0.56 g), obteniendo aceite transparente, con un 66% de rendimiento. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz.) δ (ppm): 7.3-7.26 (m, 5H) 5.7 (dd, 1H, J₁=6.2 y J₂=3.1 Hz.) 3.8 (dd, 1H, J₁=8.25 y J₂=11.1 Hz.) 3.0 (dd, 1H, J₁=1.47 y J₂=11.16 Hz.) 2.8 (ttt, 2H,

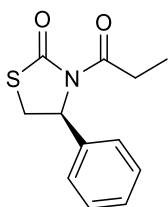
SECCIÓN EXPERIMENTAL

$J_1=6.27$, $J_2=10.11$ Hz.) 1.67 (m) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz.) δ (ppm): 173, 172, 139, 128, 128, 125, 60, 38, 33, 29, 17 y 13.

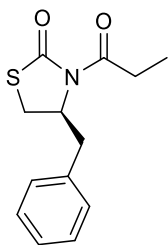
N-Fenilacetil-(4S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona (103): De acuerdo al procedimiento A, se agregaron 2.5 equivalentes (0.26 mg) de ácido fenilacético y 2.5 equivalentes de DCC (0.3164 g), obteniendo un producto como cristales blancos-amarillentos, con un 64% de rendimiento. ^1H NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 7.3-7.26 (m, 10H, $J_1=6.2$, $J_2=3.39$ y $J_2=1.86$ Hz.) 5.7 (dd, 1H, $J_1=1.23$, $J_2=8.19$ Hz.) 4.25 (s, 2H) 3.87 (dd, 1H, $J_1=1.47$ y $J_2=11.16$ Hz.) 3.07 (dd, 1H, $J_1=1.62$ y $J_2=11.16$ Hz.) ^{13}C NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 173, 170, 139, 133, 129, 128.96, 128.37, 128.73, 127, 125, 60, 42, 33, 32 y 30.



N-Propionil-(4S)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona (105). De acuerdo al procedimiento B, se adicionaron 1.2 equivalentes (0.145 mL) de cloruro de propionilo, obteniendo cristales blancos, con un 52% de rendimiento, p.f. 69-72 °C Hex/DCM. ^1H NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 7.3-7.26 (m, 5H, $J_1=2.82$, $J_2=6.69$, y $J_3=7.32$ Hz.) 5.07 (dd, 1H, $J_1=1.08$ y $J_2=8.16$ Hz.) 3.9 (dd, 1H, $J_1=8.25$ y $J_2=11.16$ Hz.) 3.9 (dd, 1H, $J_1=1.47$ y $J_2=11.16$ Hz.) 2.93 (cc, 2H, $J_1=6.93$, $J_2=14.16$, $J_3=7.26$, $J_4=14.64$ Hz.) 1.13 (t, 3H $J=7.29$ Hz.) ^{13}C NMR (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 173.20, 173.08 136, 139, 128.96, 128.37, 125, 60, 33, 30 y 8.



N-Propionil-(4S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona (106): De acuerdo al procedimiento B, se agregó 1.0 g de la 4(S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona con 1.3 equivalentes (0.93 mL) de trietilamina y 0.57 mL de cloruro de fenilacetilo, obteniendo 0.71 mg de un aceite amarillo claro, con un 61% de rendimiento y recuperando la materia prima restante (280 mg). P.f. 69-71. H RMN (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 7.26 (m, 15H) 6.98 (d, 1H, $J=7.56$ Hz.) 5.6 (dd, 1H, $J_1=7.86$ y $J_2=13.08$

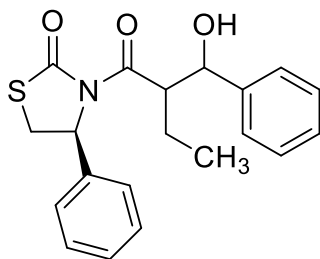


SECCIÓN EXPERIMENTAL

Hz.) 5.27 (d, 1H, J=6.9 Hz.) 3.6 (dd, 1H, J₁= 8.31 y J₂=11.07 Hz.) 2.9 (dd, 1H, J₁=1.95 y J₂=11.07 Hz.) 1.26 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃ -300 MHz.) δ (ppm): 172, 171, 141, 138, 133, 130, 129.88, 129.00, 128.88, 128.74, 127, 125, 124, 75, 60, 58 y 33. [α]_D²⁵ = +63.7 (c=0.1, CHCl₃).

6.6.- Procedimiento general para la condensación de *N*-Acil-(4*S*)-fenil-1,3-tiazolidin-2-ona y *N*-Acil-(4*S*)-Bencil-1,3-tiazolidin-2-ona.

Se colocó en un matraz de fondo redondo de 25 mL limpio y seco, 1 mmol de la *N*-acil-tiazolidinona respectiva, y 5.0 mL de CH₂Cl₂ seco, se enfrió la solución a 0°C y se adicionaron 1.5 equivalentes de TiCl₄, se dejó en agitación constante por 20 minutos, posteriormente se agregaron 1.5 equivalente de DIPEA y se dejó por 10 minutos a 0°C en agitación continua, posteriormente se adicionó el aldehído correspondiente, el tiempo de reacción fue de 24 h. a -15 °C, después de este tiempo se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se lavó el crudo de reacción con una solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo la fase orgánica con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), el extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de disolvente bajo presión reducida.



(4*S*)-3-(2-(-Hidroxi(fenil)metil)butanoil)-4-

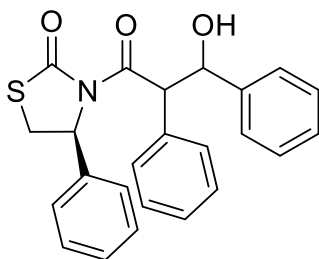
feniltiazolidin-2-ona (109a): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **24** con benzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blanco en un 66% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 169-172 °C ed: 87:13. ¹H NMR (CDCl₃ -300 MHz.) δ (ppm): 7.3 (m, 10H,.) 5.8 (d, 1H, J=7.95 Hz.) 5.02 (d, 1H, J=4.95 Hz.) 4.13 (t t, 1H, J₁=4.28 y J₂=9.27 Hz.) 3.8 (dd, 1H, J₁= 8.1 y J₂=11.16 Hz.) 3.07 (dd, 1H, J₁=1.35 y J₂=11.16 Hz.) 2.51 (s, 1H) 1.6 (m, 2H, 0.85 (t, 3H, J=7.47

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Hz.). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 300 MHz.) δ (ppm): 173, 172, 136.88, 136.79, 130, 129, 128, 127.13, 127.08, 59, 37, 30, 29, 28 y 8.

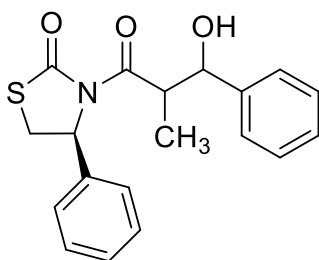
(4S)-3-(3-Hidroxi-2,3-difenilpropanoil)-4-

feniltiazolidin-2-ona (28b): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **25** y benzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 Hex/AcOEt, obteniendo un sólido amarillento, con un rendimiento del 52% de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 133-136 °C, ed: 84:16. ^1H RMN (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 7.2 (m, 15H, $J_1=9.54$, $J_2=7.14$ Hz.) 6.98 (d, 1H, $J=7.56$ Hz.) 5.6 (dd, 1H, $J_1=7.86$ y $J_2=13.08$ Hz.) 5.27 (d, 1H, $J_1=6.9$ Hz.) 3.6 (dd, 1H, $J_1=8.31$ y $J_2=11.07$ Hz.) 2.9 (dd, 1H, $J_1=1.95$ y $J_2=11.07$ Hz.) 1.26 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 300 MHz.) δ (ppm): 172, 171, 141, 138, 133, 129.88, 129, 128.88, 128.74, 127, 125, 124, 75, 60, 58 y 33.



(4S)-3-(3-Hidroxi-2-metil-3-fenilpropanoil)-4-

feniltiazolidin-2-ona (28c): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **26** con benzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blancos en un 62% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 149-151 °C ed: 85:15. ^1H RMN (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 7.2 (m, 10H, $J_1=7.08$, $J_2=14.13$, $J_3=2.58$ y $J_4=7.17$ Hz.) 5.78 (d, 1H, $J=7.62$ Hz.) 5.10 (t, 1H, $J=2.82$ Hz.) 4.1 (cd, 1H, $J_1=3.69$ y $J_2=6.93$ Hz.) 3.8 (dd, 1H, $J_1=8.25$ y $J_2=11.1$ Hz.) 3.09 (dd, 1H, $J_1=1.5$ y $J_2=11.1$

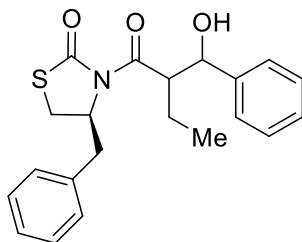


SECCIÓN EXPERIMENTAL

Hz.) 1.57 (s, 1H) 1.09 (d, 3H, $J=6.96$ Hz.). ^{13}C RMN (CDCl_3 -300 MHz.) δ (ppm): 175, 173, 141, 139, 129, 12.39, 128.20, 127, 126, 125, 73, 60, 45, 33 y 10.

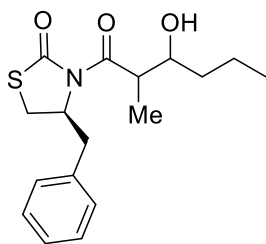
(4S)-Bencil-3-(3-hidroxi-2-metil-3-

fenilpropanoil)tiazolidin-2-ona 109d): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **27** con benzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blancos en un 86% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 87-89 °C; ed: 82:18. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.10 (m, 10H), 5.04 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.82 (ddd, $J=10.7, 7.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.97 (qd, $J=7.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=11.5, 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=13.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.74 (td, 2H), 1.01 (d, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193, 175., 172, 153, 141, 136, 133., 130, 129, 128, 128, 127, 127, 126, 73, 59, 45, 37, 28, 10. Espectro de masas m/z 355 (6, M^+), 117 (100). $[\alpha]_D^{25} = +32.64$ ($c=0.01$, CHCl_3).



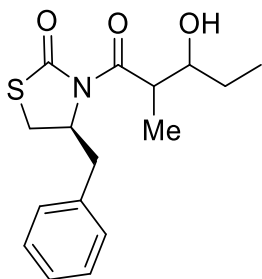
(4S)-Bencil-3-(3-hidroxi-2-metilhexanoil)tiazolidin-2-ona (115, 116b):

De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **27** con butiraldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo un aceite en un 74% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. ed: 60:40. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.09 (m, 6H), 5.33 – 4.70 (m, 1H), 3.97 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.69 (qd, 1H), 3.35 (dd, $J=11.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.96 (dd, $J=30.3, 11.2$ Hz, 2H), 1.45 – 1.11 (m, 8H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.83, 172.4, 152.75, 136.52, 131.40, 129.14, 127.22,

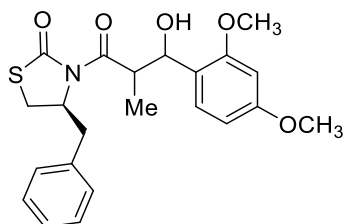


SECCIÓN EXPERIMENTAL

71.24, 59.54, 43.03, 37.43, 36.10, 28.59, 19.23, 14.02, 10.32. Espectro de masas m/z 321 (13, M^+), 89 (100). $[\alpha]^{25}_D = +30.72$ ($c=0.01$, CHCl_3).



(4S)-Bencil-3-(3-hidroxi-2-metilpentanoil)tiazolidin-2-ona (115, 116 c): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **106** con propionaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 98:2 Hex/AcOEt, obteniendo un aceite en un 65% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. ed: 67:33 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.17 (m, 5H), 4.94 (dt, $J=10.7$, 7.2, 3.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=8.2$, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 3.77 (qd, $J=7.0$, 2.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.16 (dd, $J=13.2$, 3.9 Hz, 1H), 2.96 (td, 2H), 1.66 – 1.36 (m, 2H), 1.17 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.65, 172.43, 136.56, 129.39, 128.86, 127.20, 72.87, 59.65, 42.59, 37.52, 27.69, 10.37. Espectro de masas m/z 307 (48, M^+), 58, 150 (100). $[\alpha]^{25}_D = +60.18$ ($c=0.01$, CHCl_3).

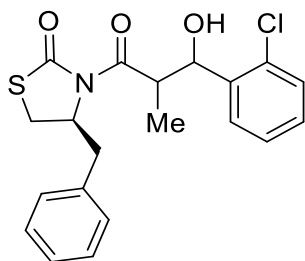
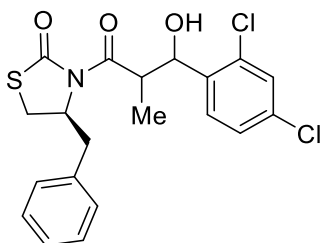


(4S)-Bencil-3-(3-(2,4-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-metil propanoil)tiazolidin-2-ona (115, 116d): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **106** con 2,4-dimetoxibenzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blancos en un 86% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 131-133 °C; ed: 97:3. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 6.71 (m, 9H), 5.26 (d, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 6H), 3.28 (td, $J=11.4$, 7.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=24.3$, 13.3,

SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 2H), 1.21 (d, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.81, 170.27, 151.95, 148.85, 135.04, 128.58, 127.86 – 127.58 (m), 122, 125, 112.43, 111, 10, 68, 57, 54, 41, 35, 26, 13, 10. Espectro de masas m/z 415 (74, M^+), 166 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +38.23$ ($c=0.01$, CHCl_3).

(4S)-Bencil-3-(3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-tiaolidin-2-ona (115, 116e): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **106** con 2,4-diclorobenzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 94:6 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blancos en un 86% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 151-153 °C; ed: 84:16. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.26 (m, 8H), 5.44 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=10.7, 7.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.15 (qd, $J=7.2, 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J=11.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=13.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.07 – 2.85 (m, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.97, 170, 135 (d, $J = 36.9$ Hz), 132, 131, 128, 128, 127, 127, 126, 125, 68 58 40, 36, 27, 9. Espectro de masas m/z 428 (1, $\text{M} + 4$), 426(2, $\text{M} + 2$), 424 (3, M^+), 117 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +11.26$ ($c=0.01$, CHCl_3).

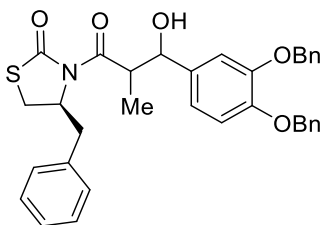


(4S)-Bencil-3-(3-(2-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoil) tiaolidin-2-ona (115, 116f): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **106** con 2-clorobenzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 94:6 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blancos en un 77% de rendimiento de la mezcla de

SECCIÓN EXPERIMENTAL

diastereoisómeros. p.f. 176-178 °C; e.d. 96:4. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.07 (m, 9H), 5.48 (d, 1H), 4.96 (ddd, $J=10.5$, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 4.25 (qd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.14 (dd, $J=25.7$, 13.3, 3.4 Hz, 1H), 3.06 – 2.85 (m, 2H), 1.24 – 1.05 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 177.37, 172.02, 136.54, 129.45, 128.97, 128.63, 127.30, 126.64, 69.90, 59.60, 42.16, 37.64, 28.63, 10.59. Espectro de masas m/z 392(1, $M+2$), 390 (2, M^+), 57 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +78.78$ ($c=0.01$, CHCl_3).

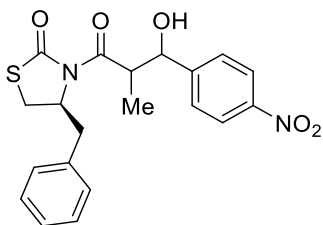
(4S)-bencil-3-(3-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-3-hidroxi-2-metil propanoil)tiiazolidin-2-ona (115, 116g): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **27** con 2,4-dibenciloxibenzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 97:3 Hex/AcOEt, obteniendo un aceite en un 76% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros; ed: 94:6. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 6.75 (m, 19H), 5.14 (d, 4H), 5.02 (d, 1H), 4.92 (ddd, $J=10.6$, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 3.99 (qd, $J=7.0$, 3.3 Hz, 1H), 3.30 (dd, $J=11.5$, 7.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.3$, 3.9 Hz, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 3H), 1.05 (d, $J=6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 207.21, 175.82, 172.42 (d, $J = 1.2$ Hz), 149.82 – 146.32 (m), 138.69 – 133.49 (m), 130.77 – 125.57 (m), 119.22, 114.68, 112.98, 73.50 – 70.00 (m), 59.50, 45.29, 37.41, 30.99, 28.55, 10.75. Espectro de masas m/z 549 (1, M^+), 43 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +10.16$ ($c=0.01$, CHCl_3).



(4S)-Bencil-3-(3-hidroxi-2-metil-3-

(4nitrofenil)propanoil) tiazolidin-2-ona (115, 116h):

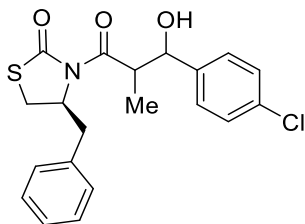
De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **106** con 4-nitrobenzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 92:8 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blancos en un 92% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 150-152 °C; ed: 97:3. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 – 7.12 (m, 9H), 5.25 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J*=7.1, 3.8 Hz, 1H), 4.02 (qd, *J*=7.0, 2.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J*=11.5, 7.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J*=13.2, 4.1 Hz, 1H), 3.07 – 2.88 (m, 2H), 1.02 (d, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.51, 172.85, 148.61, 136.29, 129.44, 128.94, 127.37, 126.98, 123.42, 71.99, 59.60, 44.79, 37.58, 28.96, 9.77. Espectro de masas *m/z* 401 (3, M⁺), 102 (100). [α]_D²⁵ = +14.90 (c=0.01, CHCl₃).



(4S)-Bencil-3-(3-(4-clorofenil)-3-hdrox-2-

metilpropanoil) tiazolidin-2-ona (30, 31i):

De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **27** con 4-clorobenzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blancos en un 70% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 124-126 °C; ed: 97:3 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.20 (m, 11H), 5.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.95 (ddd, *J*=10.7, 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.98 (qd, *J*=7.0, 3.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J*=11.5, 7.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J*=13.2, 4.0 Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 1.05

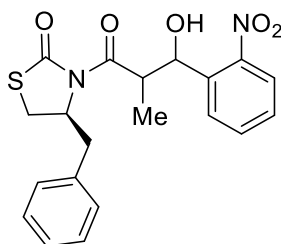


SECCIÓN EXPERIMENTAL

(d, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.71, 172.64, 139.85, 136.43, 133.06, 129.42, 128.91, 128.63, 128.28, 127.57, 127.29, 72.38, 59.54, 45.11, 37.49, 28.72, 10.22. Espectro de masas m/z 391(10, $M + 2$), 389 (12, M^+), 117 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +20.89$ ($c=0.01$, CHCl_3).

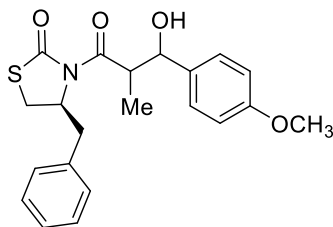
(4S)-bencil-3-(3-hidroxi-2-metil-3-

(2nitrofenil)propanoil) tiazolidin-2-ona (30, 31j): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **27** con 2-nitrobenzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 96:4 Hex/AcOEt, obteniendo cristales blancos en un 92% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 198-200 °C; ed: 94:6. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.12 (m, 9H), 5.66 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.86 (ddd, $J = 13.9, 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 1H), 3.25 (dd, $J=14.6, 11.5, 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J=13.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.95 – 2.74 (m, 2H), 1.20 (d, $J=8.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.28, 167.22, 142.85, 131.89 (d, $J = 34.6$ Hz), 128.53 (d, $J = 7.6$ Hz), 125.89 – 119.47 (m), 63.98, 54.76, 38.88, 32.86. Espectro de masas m/z 401 (15, M^+), 91 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +24.8$ ($c=0.01$, CHCl_3).



(4S)-Bencil-3-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-

metilpropanoil) tiazolidin-2-ona (30, 31k): De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **27** con 4-metoxibenzaldehído, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de

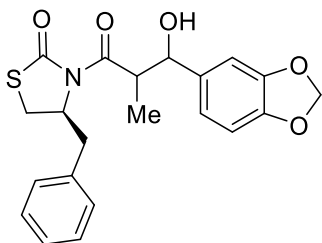


SECCIÓN EXPERIMENTAL

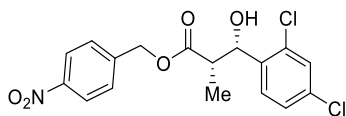
elución de 97:3Hex/AcOEt, obteniendo un aceite en un 74% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. ed: 98:2. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 6.69 (m, 9H), 5.00 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.85 (dd, 1H), 3.96 (qd, $J=7.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.23 (dd, $J=11.5, 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J=13.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 1.03 (d, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 175.87, 172.49, 158.95, 136.60, 133.64, 130.31 – 126.60 (m), 113.62, 73.08, 59.51, 55.29, 45.41, 37.46, 28.57, 10.87. Espectro de masas m/z 385(M^+), 367 (5, $\text{M} - 18$) 117 (100). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24.48$ ($c=0.01$, CHCl_3).

3-(3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-2-metilpropanoil)-(4S)-benciltiazolidin-2-ona (115, 116I):

De acuerdo al procedimiento general se obtuvo a partir de **106** con *piperonal*, el producto se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema de elución de 97:3 Hex/AcOEt, obteniendo un sólido blanco en un 84% de rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros. p.f. 103-105 °C; ed: 99:1. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 6.69 (m, 8H), 5.92 (dd, $J=9.6, 1.9$ Hz, 2H), 5.06 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.95 (ddd, 1H), 3.99 (qd, $J=6.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J=11.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=13.3, 3.6$ Hz, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 2H), 1.11 (d, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 175, 172, 147 (d, $J=101.9$ Hz), 136, 135, 129, 128, 127, 119, 107, 106, 100 (d, $J=1.9$ Hz), 72.92 (d, $J=2.5$ Hz), 59 (d, $J=2.5$ Hz), 45, 37, 28. Espectro de masas m/z 399 (3, M^+), 117 (100). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23.36^\circ$ ($c=0.01$, CHCl_3).



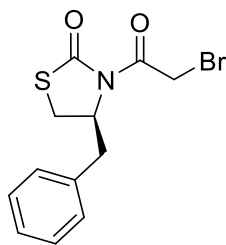
SECCIÓN EXPERIMENTAL



4-Nitrobenzil(2S,3S)-3-(2,4-dichlorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato (120) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 – 7.23 (m, 7H), 5.51 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.30 – 2.80 (m, 2H), 1.19 – 1.03 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.98, 142.55, 137.77 – 130.96 (m), 130.47 – 122.67 (m), 67.19 (d, $J = 343.6$ Hz), 42.60, 29.46, 9.53.

6.7.- Procedimiento general para la N-bromoacetilación de (4S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona.

Se colocó en un matraz de fondo redondo de 10 mL limpio y seco previamente purgado con N_2 , 2.0 equivalentes de la (4S)-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona. **106**, en 5.0 mL de THF seco, se bajó la temperatura a -78°C con la ayuda de hielo seco-acetona, posteriormente se adicionaron 1.2 equivalentes de n-BuLi 1.5 M y se dejó bajo agitación continua durante 20 minutos, posteriormente se adicionaron 1.5 equivalentes de cloruro de bromoacetilo previamente destilado, gota a gota al matraz de reacción, comenzando a observar cambio en la coloración de la reacción, se mantuvo bajo esas condiciones durante 1 h, después a ese tiempo, se lavó el crudo de reacción con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 (3 x 20mL), el extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de disolvente bajo presión reducida, el producto fue purificado por cromatografía en columna de silica gel, con un sistema de elución de 9:1 hex-AcOEt, obteniendo cristales transparentes en un 72% de rendimiento, p.f. 99-101 $^\circ\text{C}$.



(4S)-benzyl-3-(2-bromoacetyl)thiazolidin-2-one (123): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ 7.34 (tdd, $J = 11.3, 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.92 (ddd, $J = 10.6, 7.3, 3.5$ Hz, 0H), 4.66 – 4.32 (m), 3.42 (ddd, $J = 11.6, 7.3, 1.3$ Hz, 0H), 3.19 (dd, $J = 13.1, 3.4$ Hz, 0H), 3.05 – 2.78 (m, 0H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.79 (d, $J = 562.7$ Hz), 140.12 – 125.65 (m), 62.09 – 27.40 (m). Espectro de

SECCIÓN EXPERIMENTAL

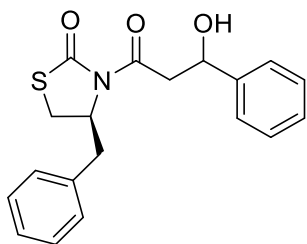
masasm/z 315 (6, M +3), 312 (4, M⁺) 102 (100). $[\alpha]^{25}_D = +46.6^\circ$ (c=0.01, CHCl₃).

6.8.- Procedimiento general para la reacción de reformatsky sobre la *N*-bromoacetil-(4*S*)-bencil--1,3-tiazolidin-2-ona.

Se colocó en un matraz de fondo redondo de 10 mL limpio y seco, 0.3 equivalentes de la *N*-bromoacetil-1,3-tiazolidinona, así como 4 equivalentes de Zn⁰ con una perla de I₂ y 1.5 de aldehído correspondiente, se disolvieron en 1.0 mL de THF seco y se sometió a agitación constante, posteriormente se comenzó a elevar la temperatura gradualmente hasta alcanzar los 50°C aproximadamente durante 20 minutos, después de este tiempo se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se mantuvo así durante 16 h, después a ese tiempo, se lavó el crudo de reacción con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo la fase orgánica con CH₂Cl₂ (3 x 20mL), el extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de disolvente bajo presión reducida.

(4*S*)-4-bencil-3-(3-hidroxi-3-fenilpropanoil)tiazolidin-2-ona (125, 126a):

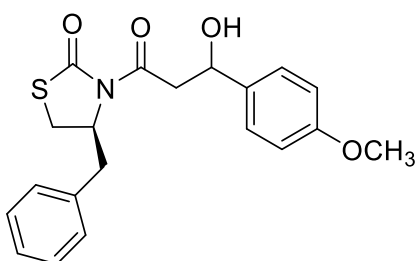
De acuerdo al procedimiento general se sintetizó a partir de **123** con benzaldehído, se purificó el producto mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo un aceite transparente con un rendimiento del 50% ed: 95:5. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.19 (m, 10H), 5.26 (ddd, *J* = 28.7, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.56 – 3.15 (m, 5H), 3.05 – 2.92 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.50 – 169.29 (m), 143.90 – 132.77 (m), 130.99 – 124.57 (m), 72.71 – 55.67 (m), 47.04 – 32.99 (m), 28.82 (d, *J* = 7.4 Hz).). Espectro de



SECCIÓN EXPERIMENTAL

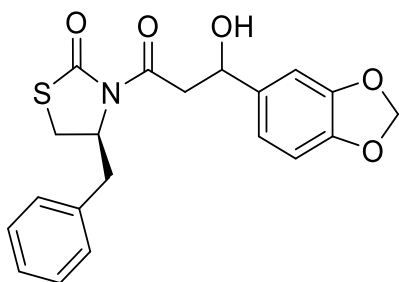
masa m/z 341(M^+), 107 (100). $[\alpha]^{25}_D = +30.29^\circ$ ($c=0.01$, CHCl_3).

(4S)-4-Bencill-3-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoil)thiazolidin-2-ona (125, 126b): De acuerdo al procedimiento se sintetizó a partir de **123** con 4-metoxibenzaldehído, posteriormente se purificó el producto mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo un aceite transparente con un rendimiento del 54% ed: 57:43. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 6.72 (m, 8H), 5.20 – 4.77 (m, 1H), 3.98 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.48 – 3.03 (m, 3H), 3.03 – 2.68 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.56 – 170.19 (m), 157.20, 136.69 – 109.51 (m), 67.76 (d, $J = 35.1$ Hz), 53.99 (d, $J = 94.4$ Hz), 39.00, 32.36. Espectro de masa m/z 371(M^+), 91 (100). $[\alpha]^{25}_D = +3.21^\circ$ ($c=0.01$, CHCl_3).



(4S)-3-(3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-hidroxiopropanoil)-4-benciltiazolidin-2-ona (125, 126c):

De acuerdo al procedimiento general se sintetizó a partir de **123** con piperonal, posteriormente se purificó el producto mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 95:5 Hex/AcOEt, obteniendo un aceite transparente con un rendimiento del 48% ed: 61:39. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 6.59 (m, 8H), 5.06 (td, $J = 14.0, 11.6, 5.5$

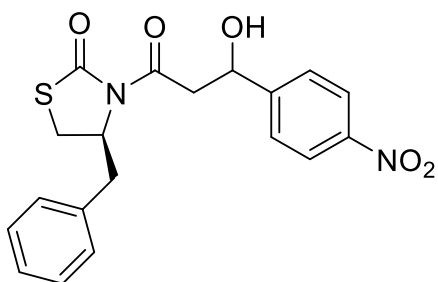


SECCIÓN EXPERIMENTAL

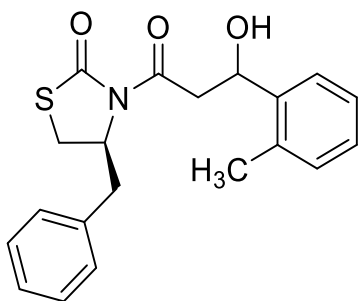
Hz, 0H), 4.87 (ddd, $J = 10.8, 7.2, 3.6$ Hz), 3.61 (dt, $J = 41.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 10.9, 7.2$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 11.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.32 (d, $J = 264.9$ Hz), 137.75 – 122.09 (m), 118.04 (d, $J = 75.4$ Hz), 54.90, 44.62 – 26.79 (m). Espectro de masas m/z 385 (M^+), 367 (2, $\text{M}-18$) 92 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +18.18^\circ$ ($c=0.01$, CHCl_3).

(4S)-4-Bencil-3-(3-hidroxi-3-(4-nitrofenil)propanoil)tiazolidin-2-ona (125, 126d):

De acuerdo al procedimiento general se sintetizó a partir de **123** con 4-nitrobenzaldehido, posteriormente fué agregado 1 mL de THF seco, se purificó el producto mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 Hex/AcOEt, obteniendo un aceite transparente con un rendimiento del 32% ed: 65:35. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (dd, $J = 15.1, 12.0, 8.0, 4.8$ Hz, 9H), 5.02 – 4.71 (m, 1H), 4.60 (dq, $J = 15.0, 7.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.35 – 3.23 (m, 1H), 3.09 (tdd, $J = 11.1, 8.9, 4.7$ Hz, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.57 – 162.14 (m), 143.81 – 133.28 (m), 128.15 – 123.23 (m), 59.47 – 53.85 (m), 39.70, 33.04, 30.02, 27.48 (d, $J = 1.7$ Hz). Espectro de masas m/z 386 (M^+), 368 (5, $\text{M}-18$) 91, 102 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +15.78^\circ$ ($c=0.01$, CHCl_3).



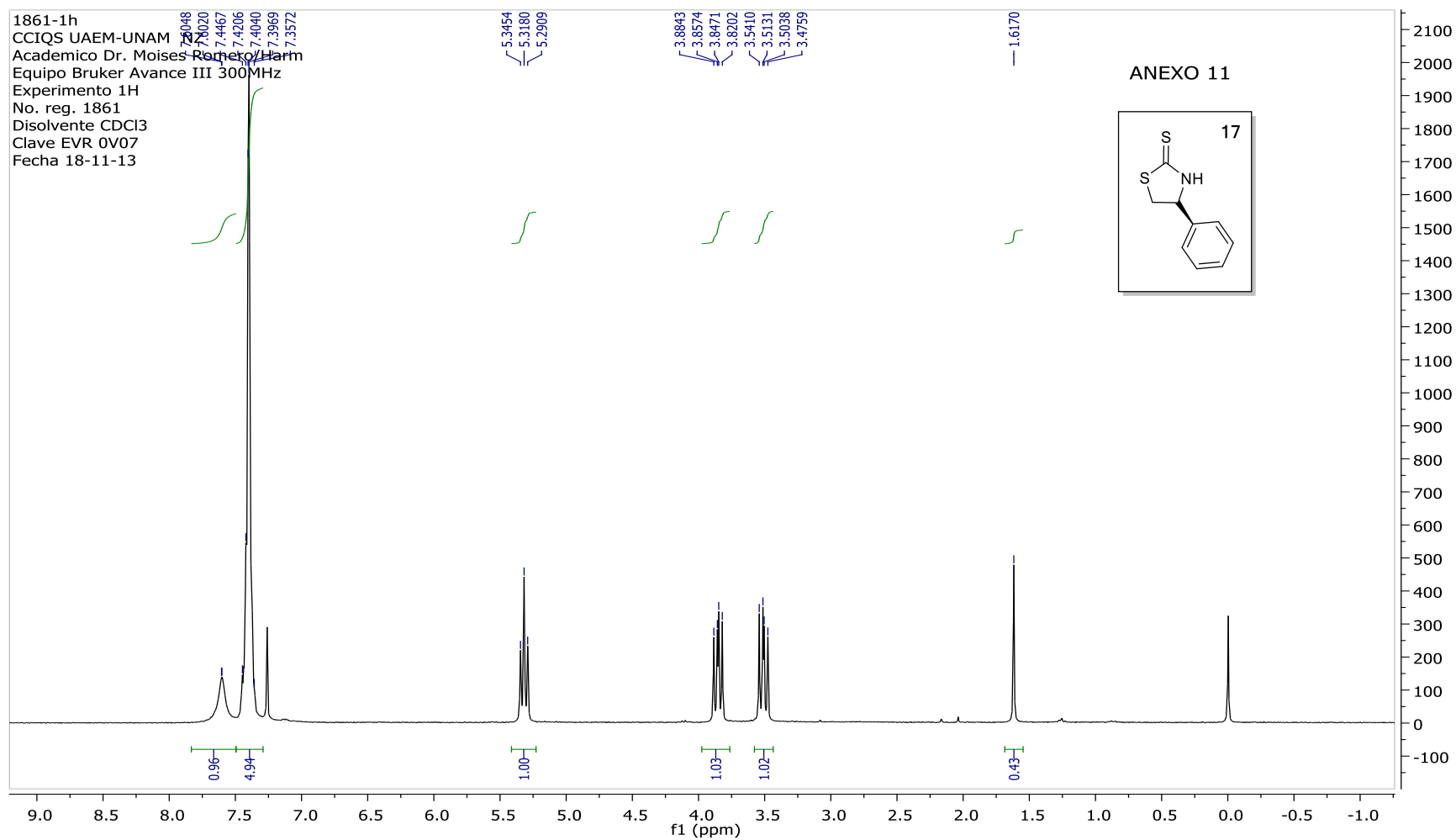
SECCIÓN EXPERIMENTAL



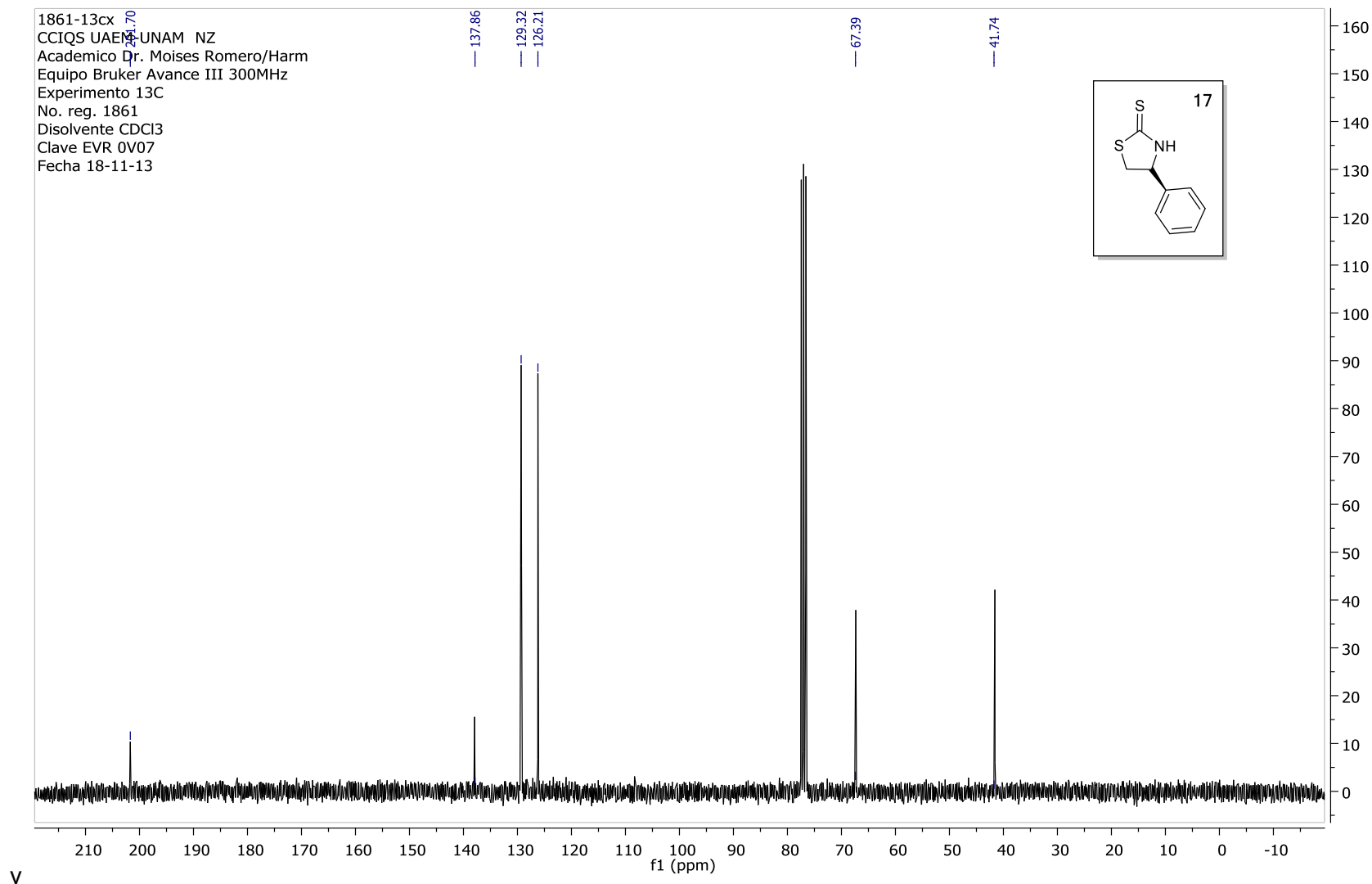
(4S)-4-bencil-3-(3-(2-metil-ifenil)-3-hidroxiopropanoil)tiiazolidin-2-ona (125, 126e): De acuerdo al procedimiento general se sintetizó a partir de **123** con 2-metilbenzaldehído, posteriormente se purificó el producto mediante cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 Hex/AcOEt, obteniendo un aceite transparente con un rendimiento del 50% ed: 62:38. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 – 7.06 (m, 9H), 5.44 (ddd, J = 17.3, 9.0, 3.4 Hz, 1H), 4.96 (ddt, J = 10.4, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 3H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.36 (d, J = 3.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.18 – 169.23 (m), 139.45 – 130.60 (m), 129.62 – 123.51 (m), 61.77 (d, J = 544.2 Hz), 44.78 – 32.56 (m), 27.71 (d, J = 7.2 Hz), 17.90. Espectro de masas m/z 355 (M^+), 77 (100). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +42.19^\circ$ ($c=0.01$, CHCl_3).

9.-Anexos.

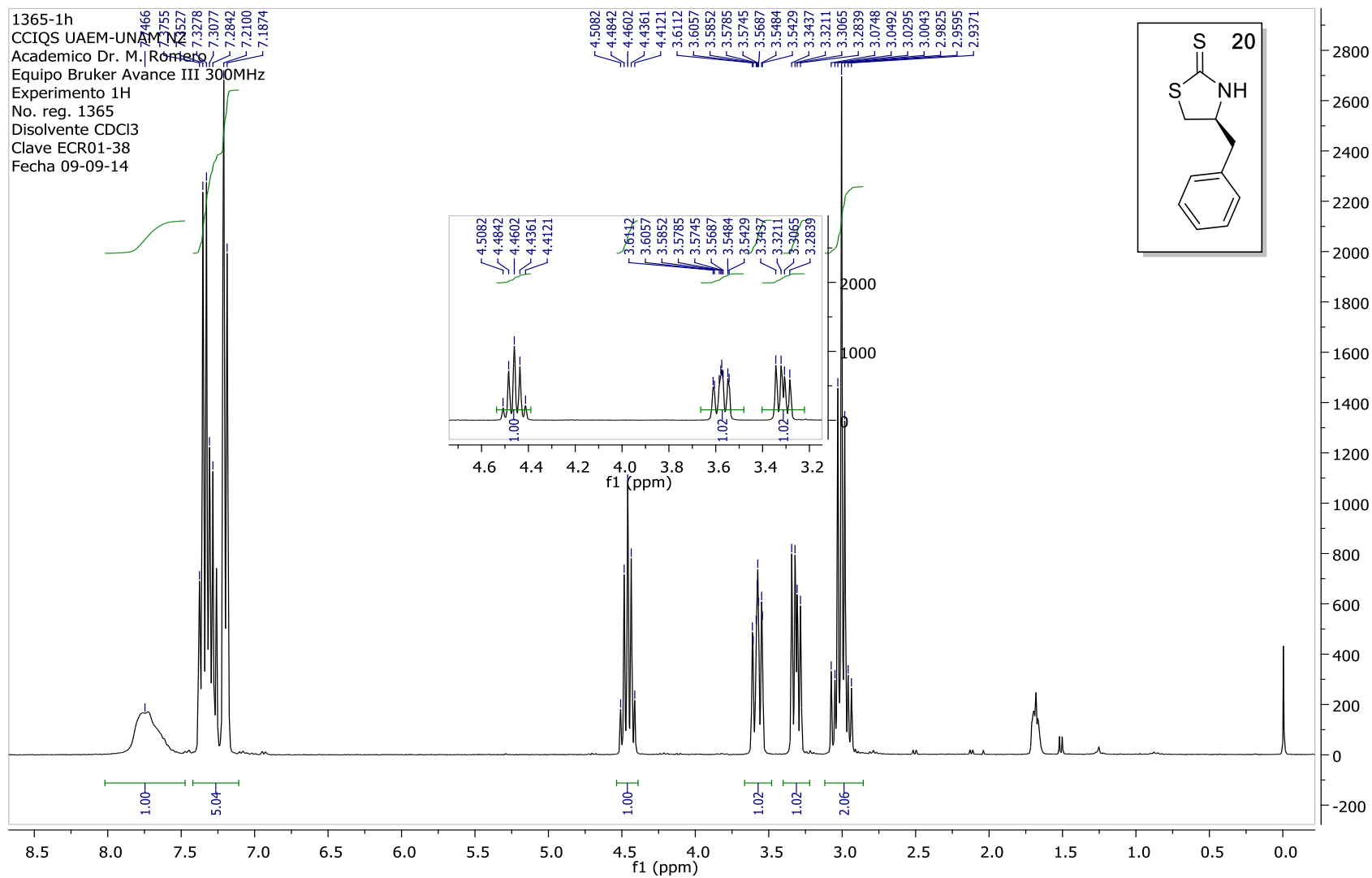
ANEXO 1.



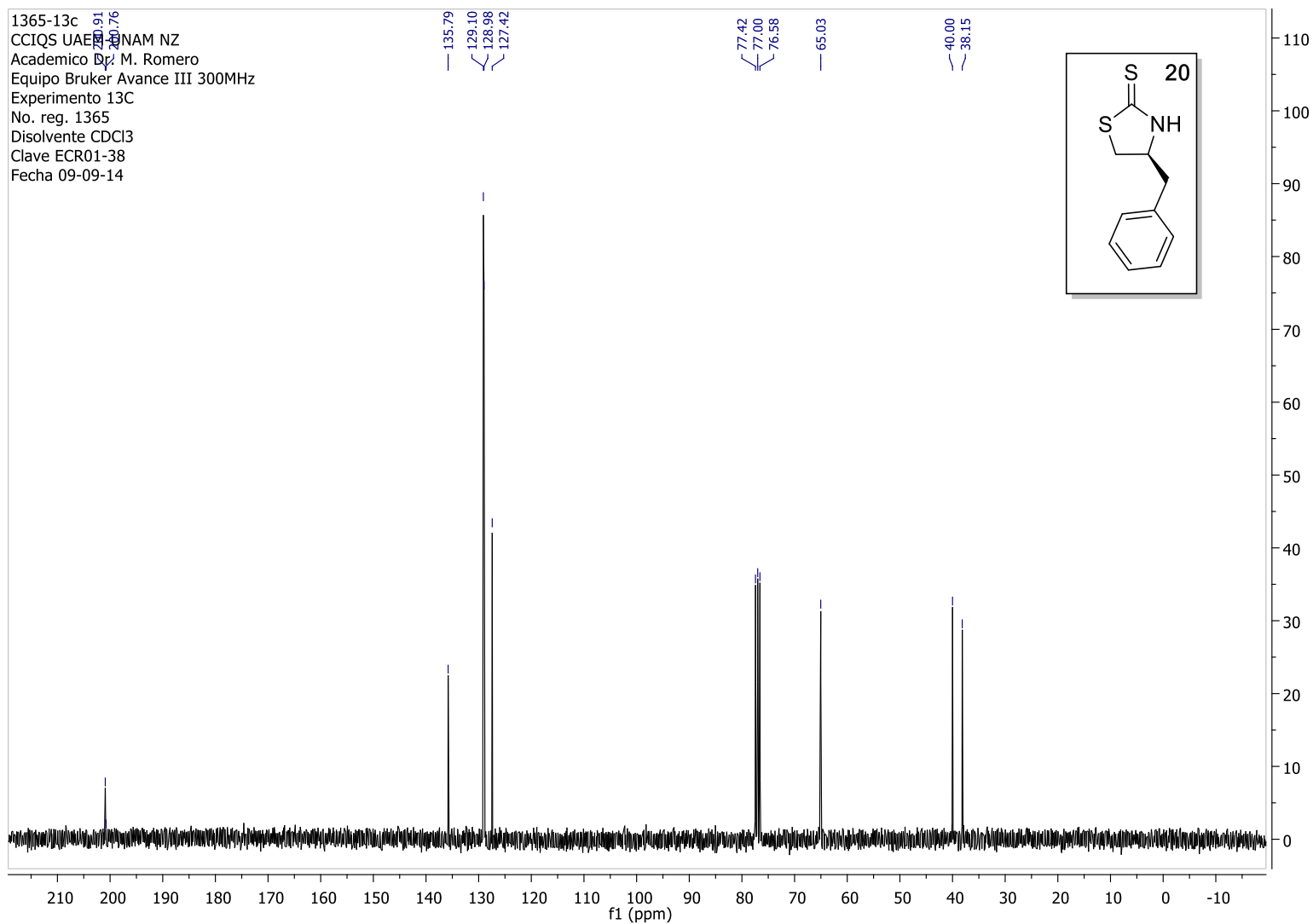
ANEXO 2.



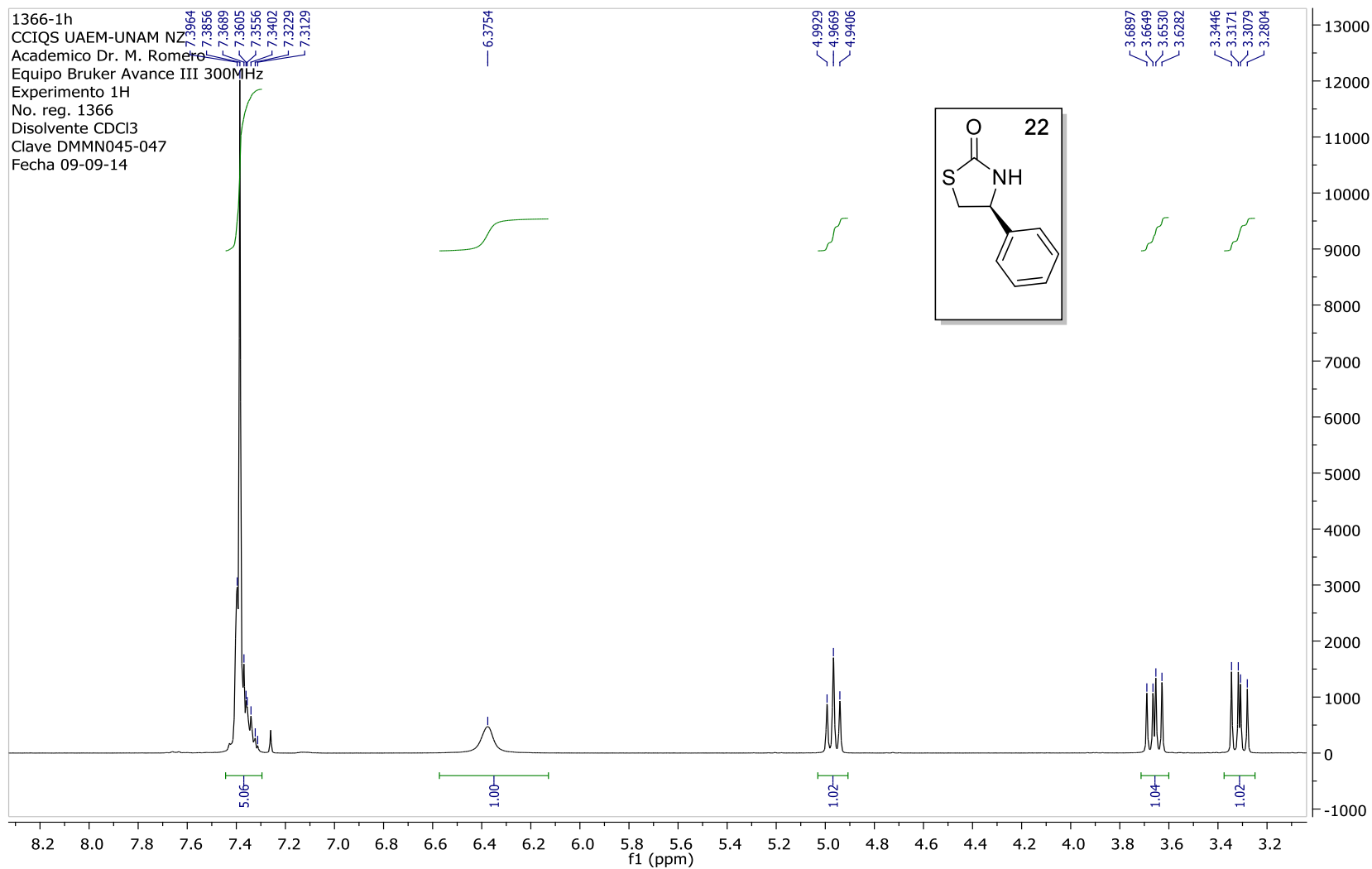
ANEXO 3.



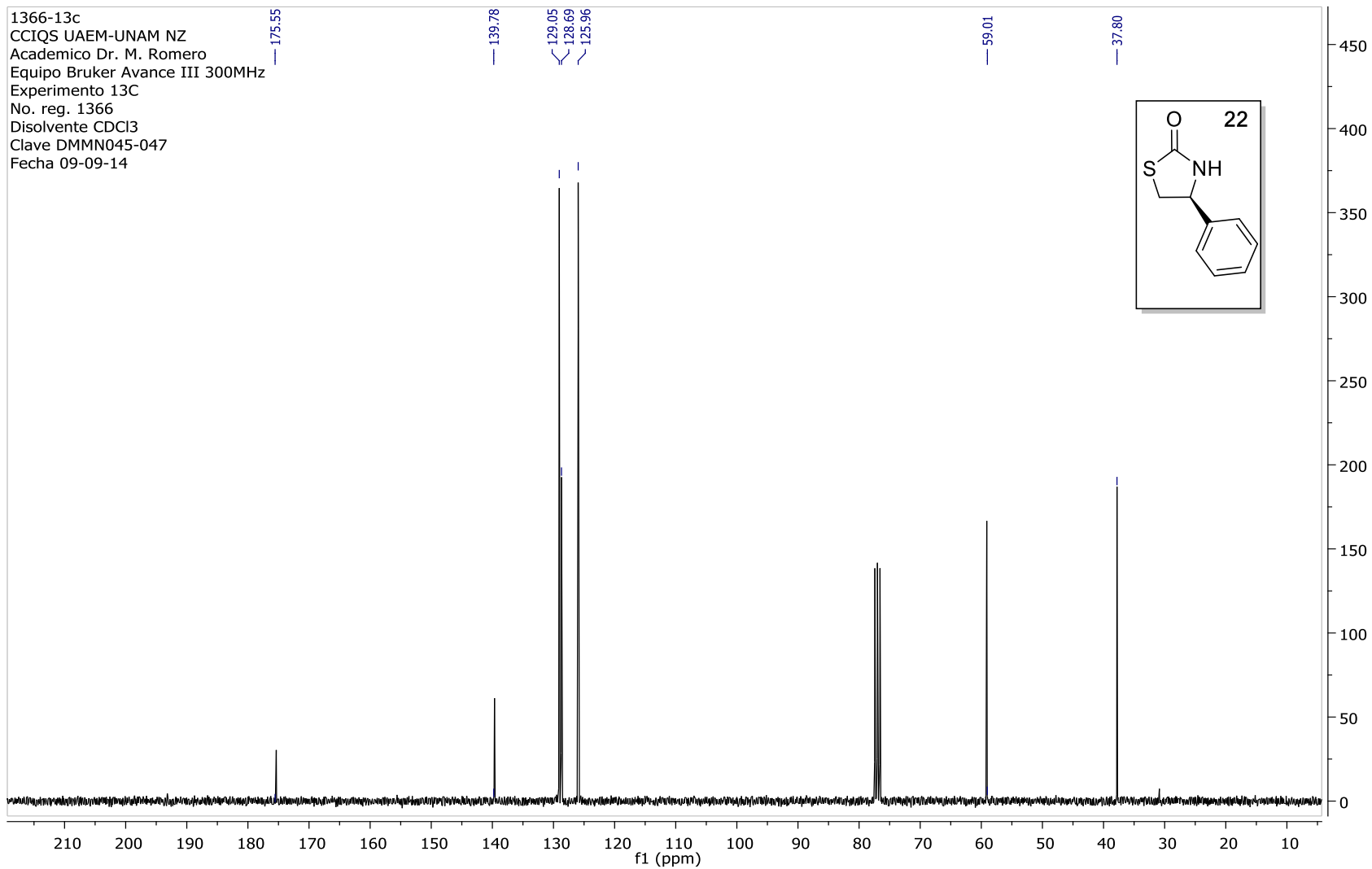
ANEXO 4.



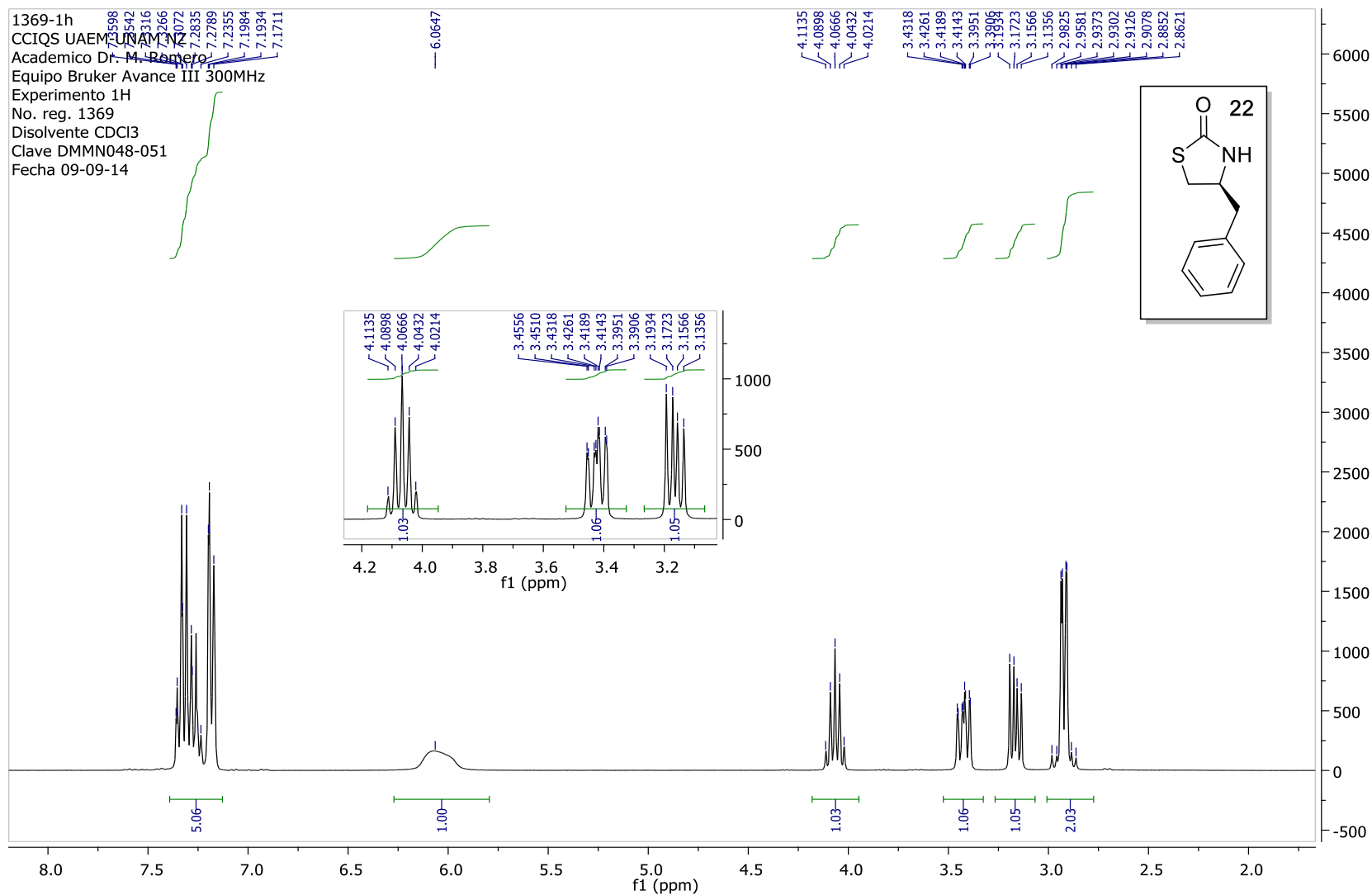
ANEXO 5.



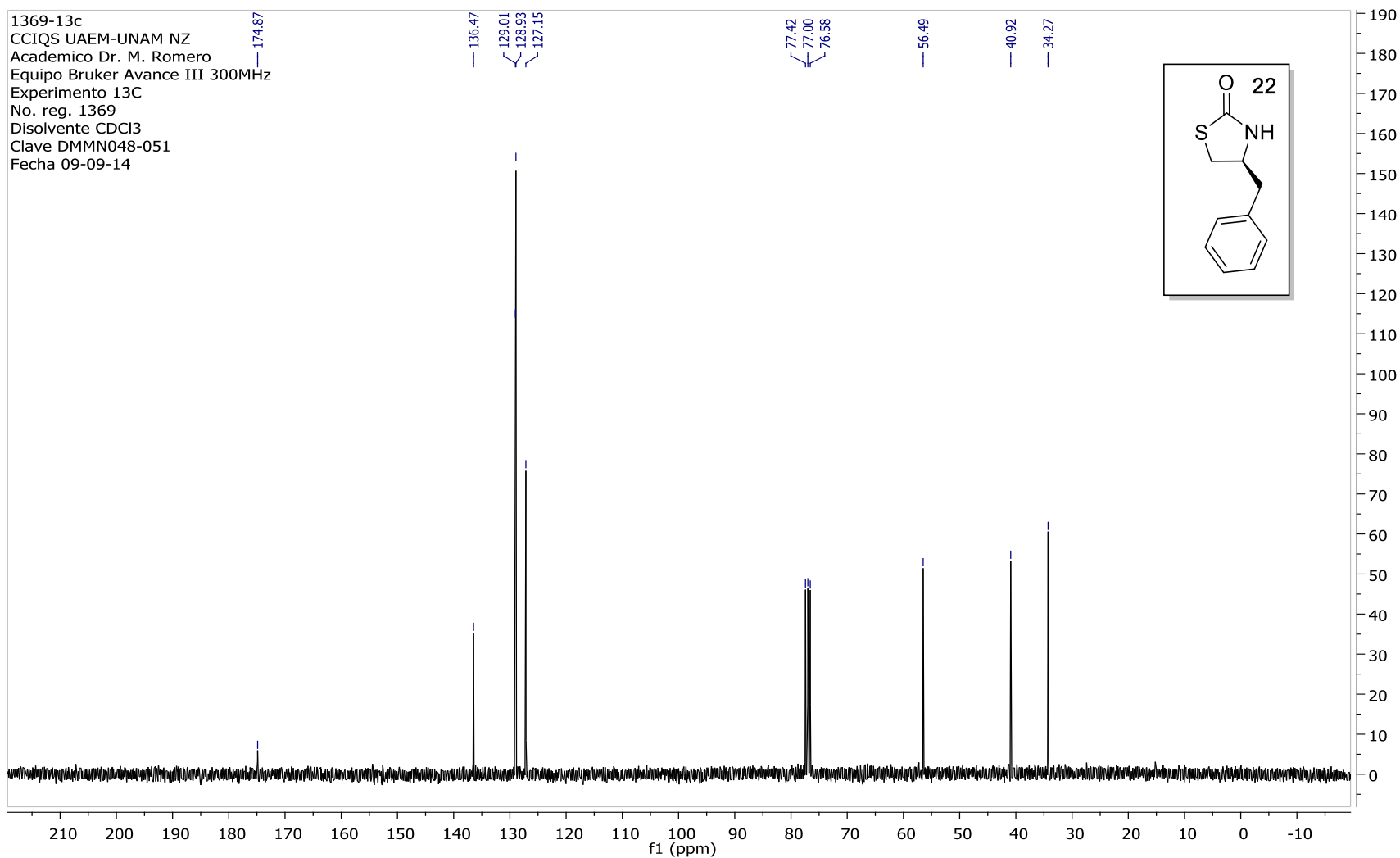
ANEXO 6.



ANEXO 7.



ANEXO 8.



ANEXO 9.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

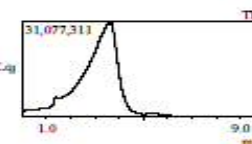
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

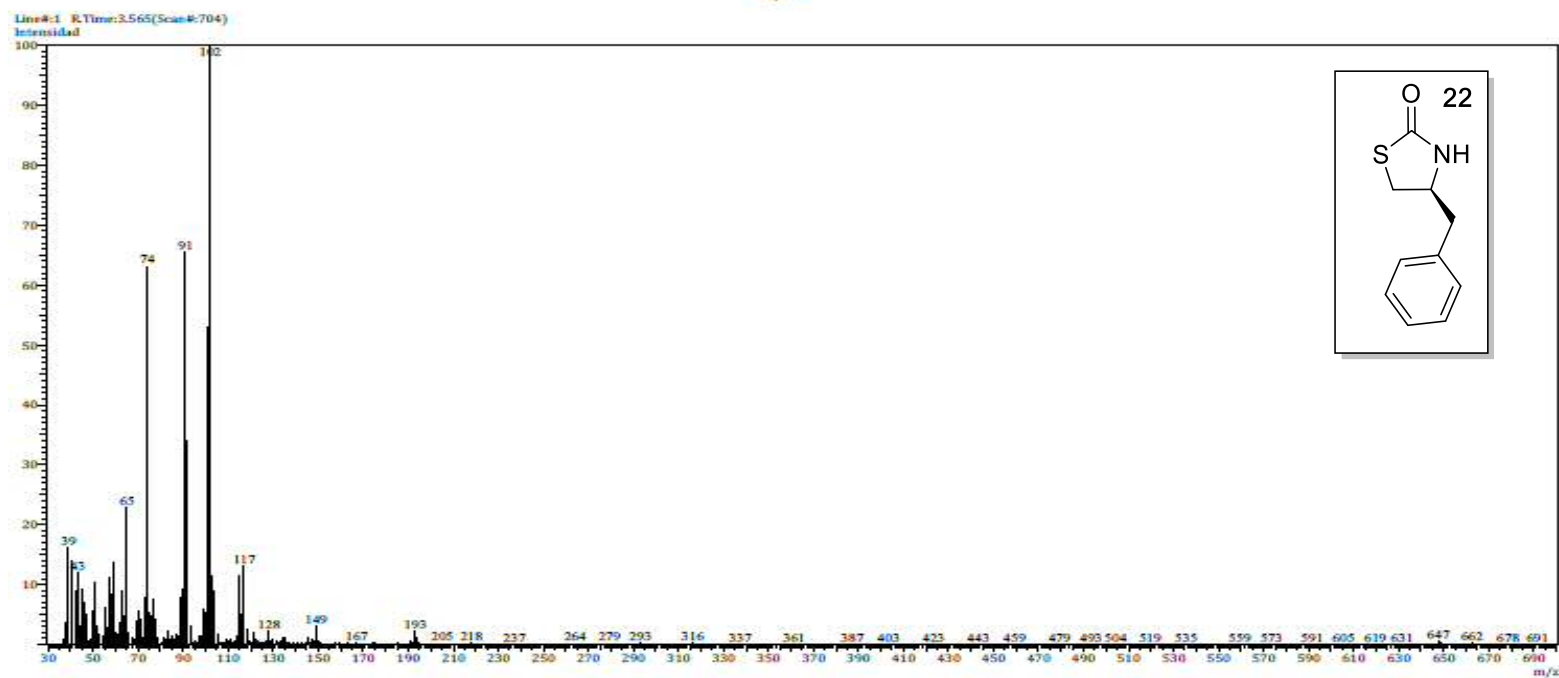


Fecha: 5/22/2017 11:04:06 AM
Número de registro: 2571
Nombre de la muestra: DMMN-155-180
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C15H19O3NS, PM 293 g/mol, P.F. 75-77°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\2571_LTC.q
Method File: C:\GCMSolution\System1\Métodos\DI_EI_250°C.q
Tuning File: C:\GCMSolution\System1\Tune1\220S2017-1.q
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz

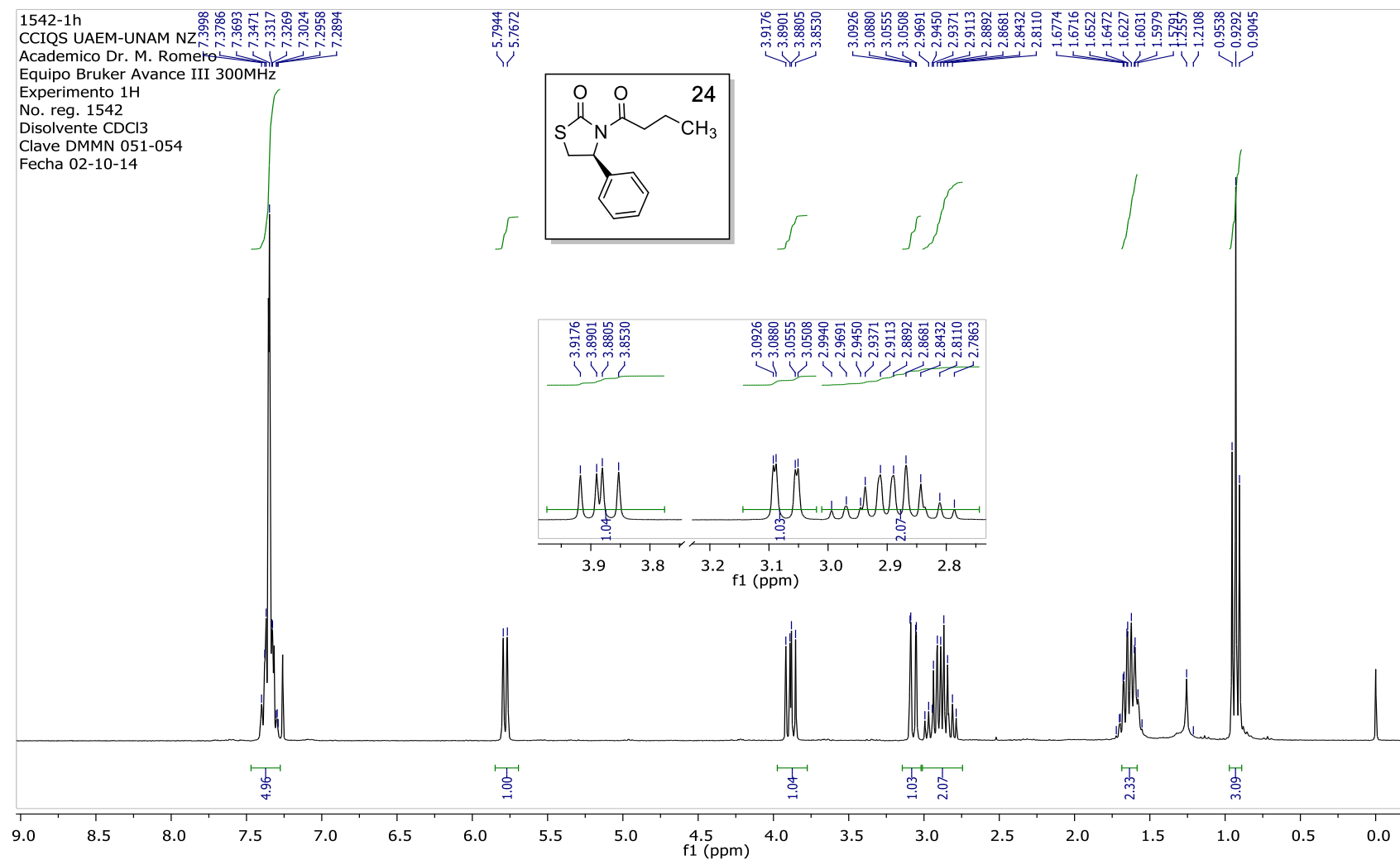


Espectro

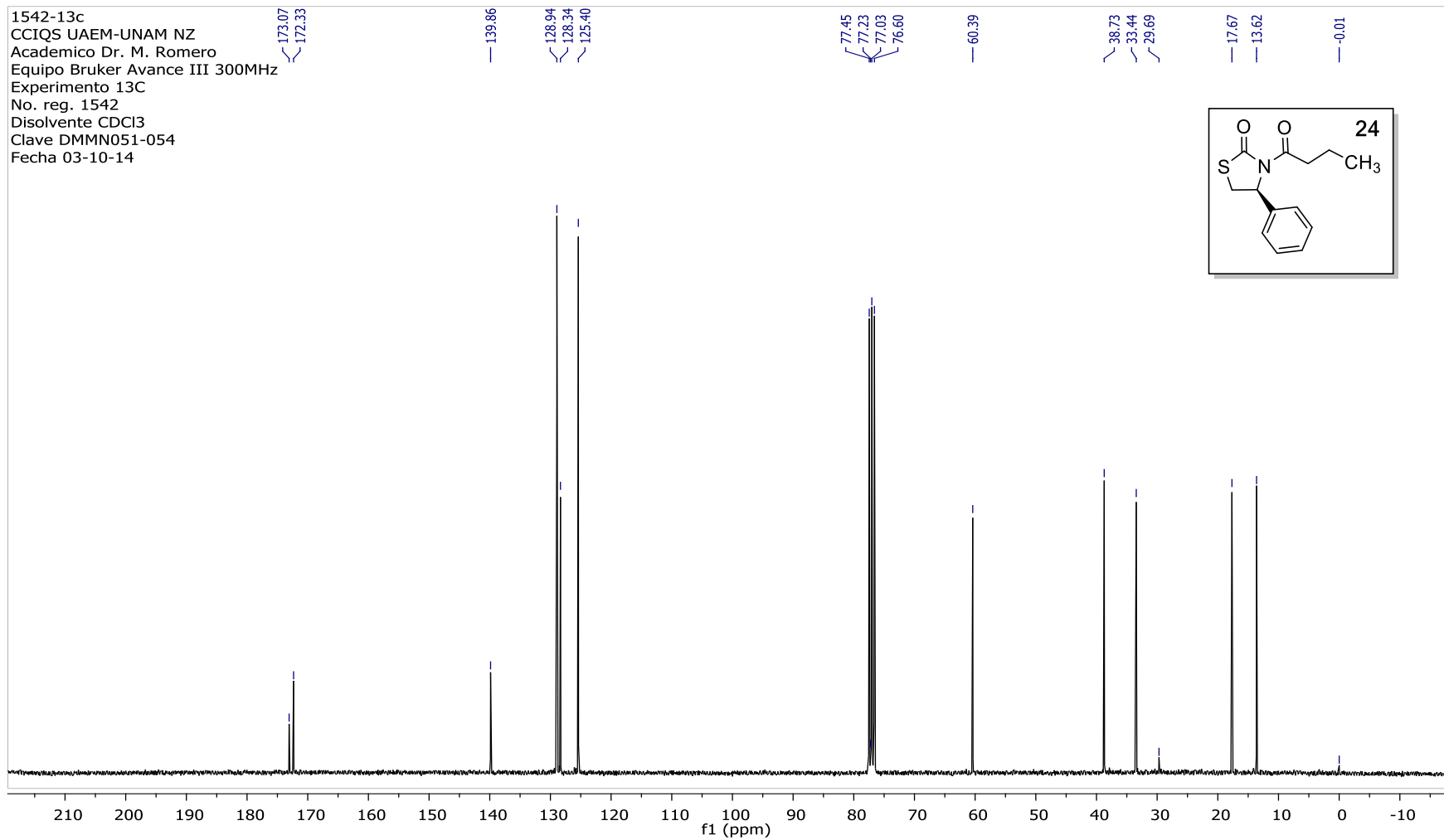


ANEXO

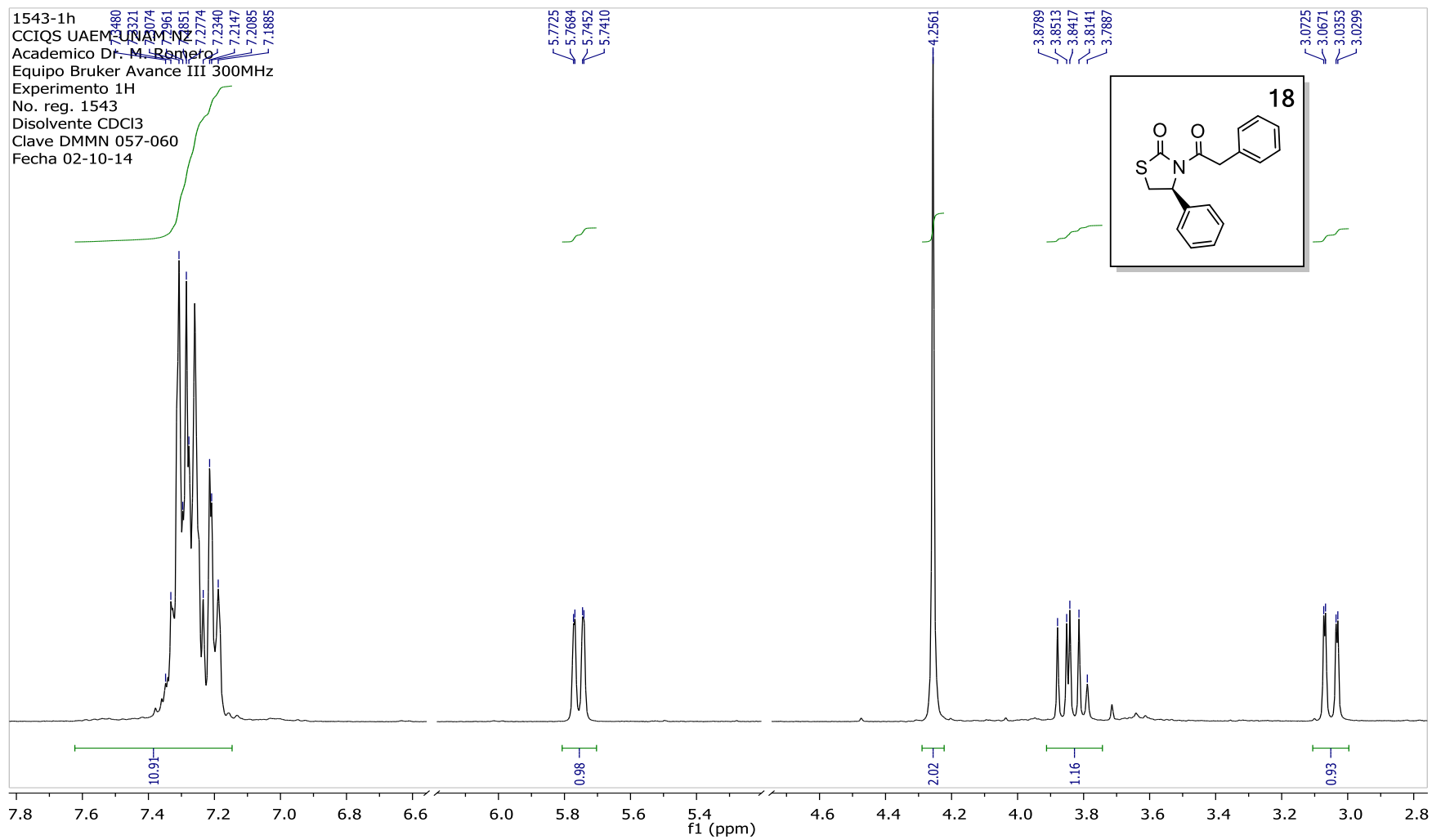
10.



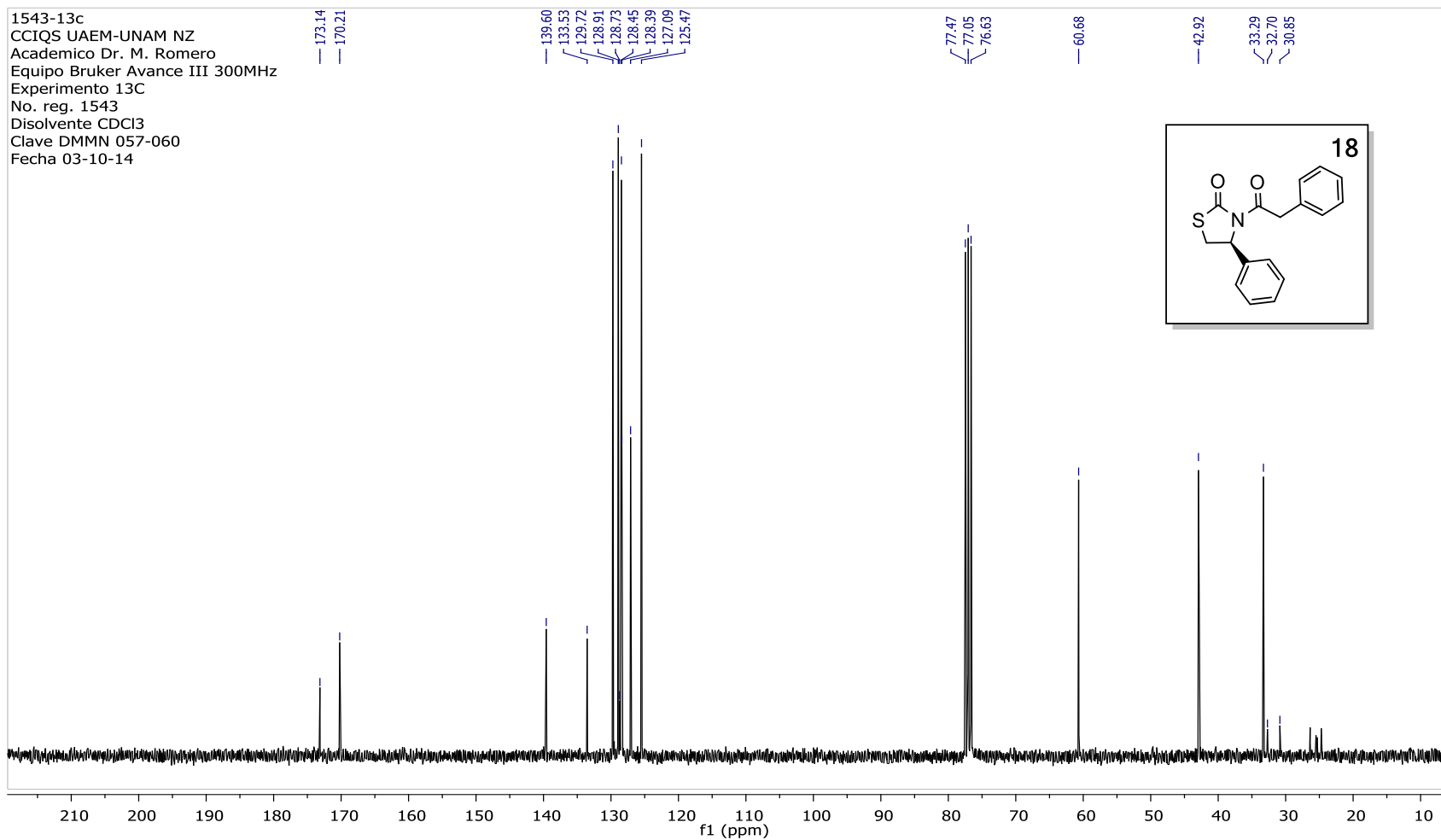
ANEXO 11.



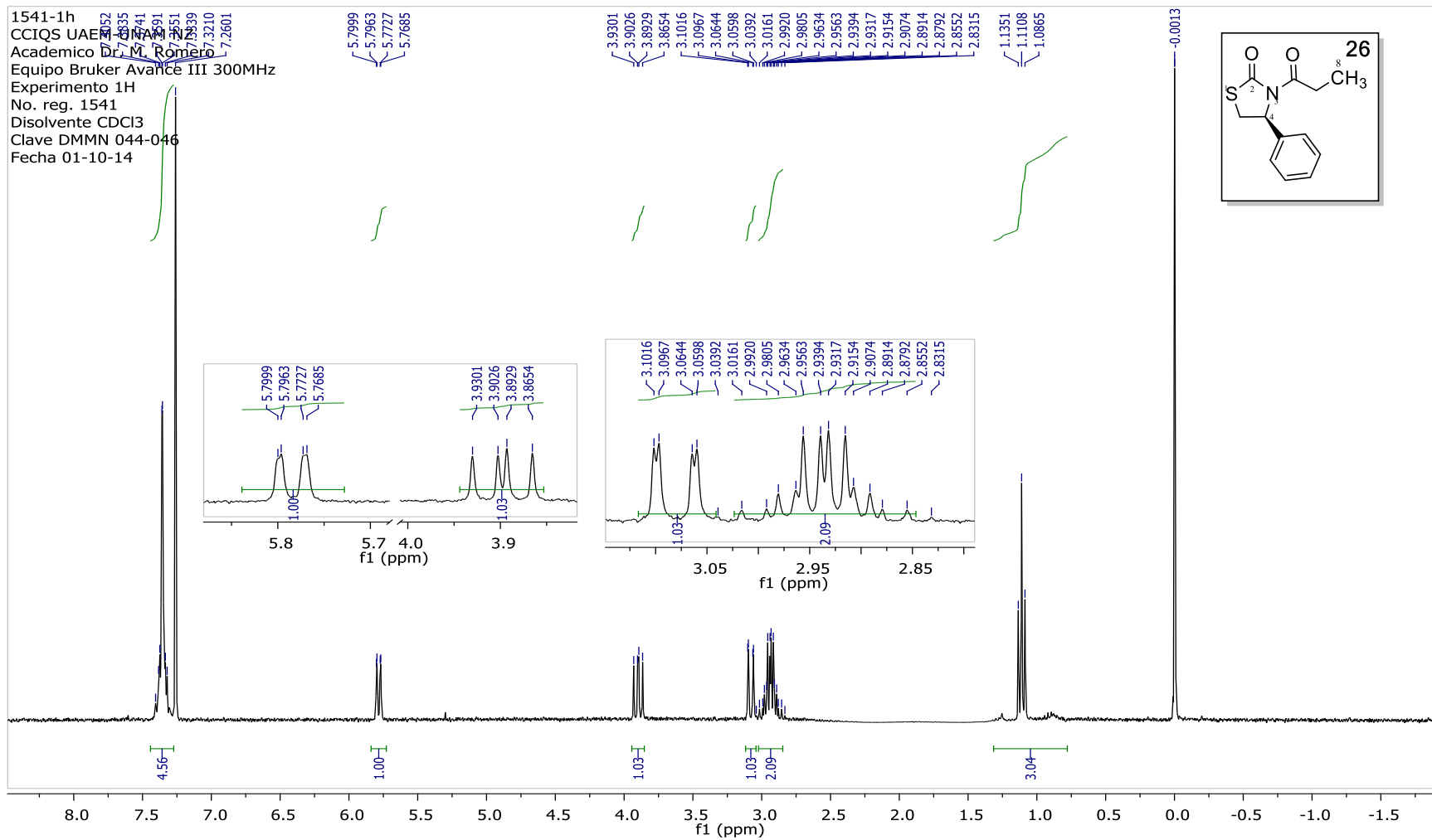
ANEXO 12.



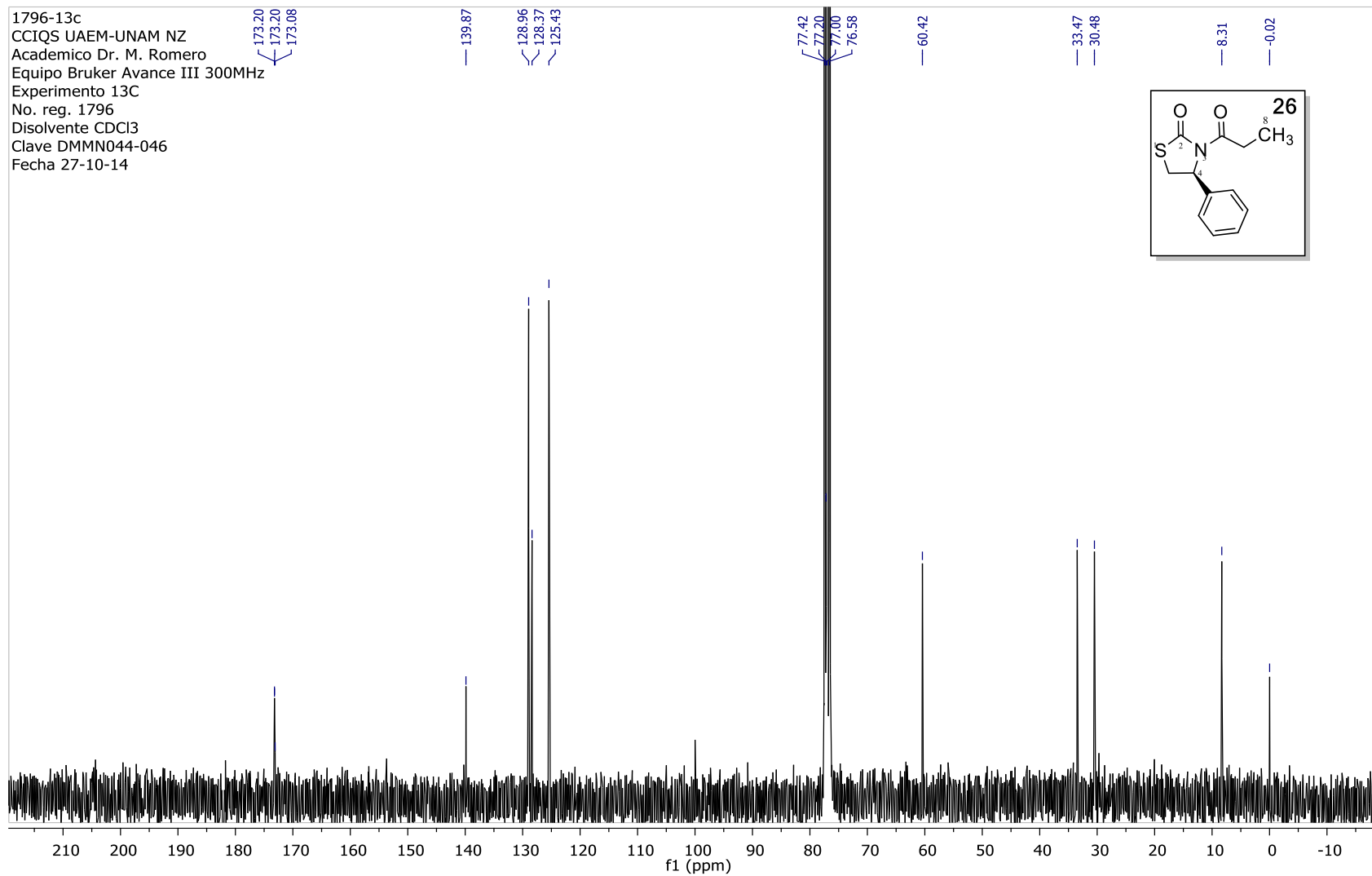
ANEXO 13.



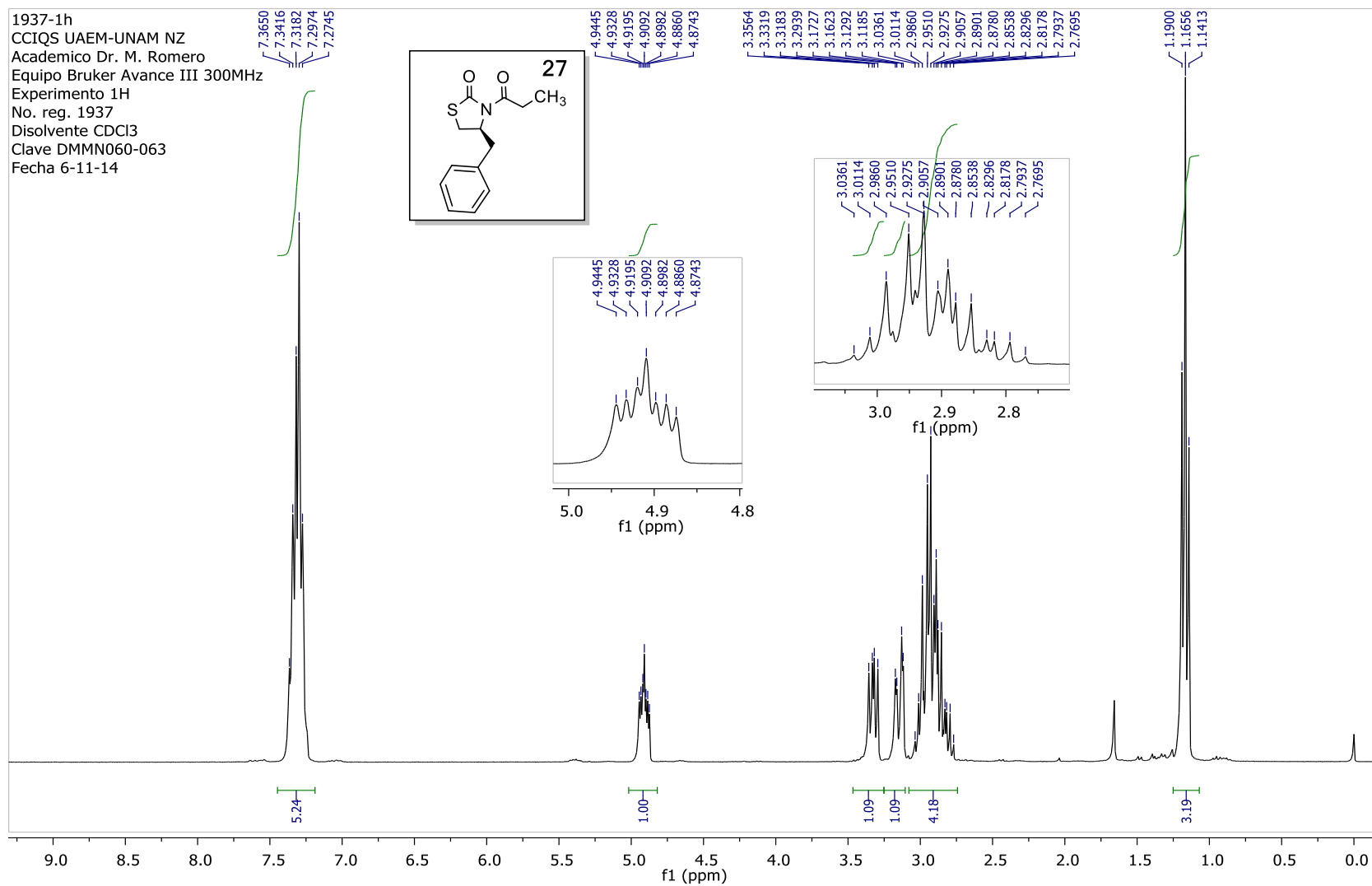
ANEXO 14.



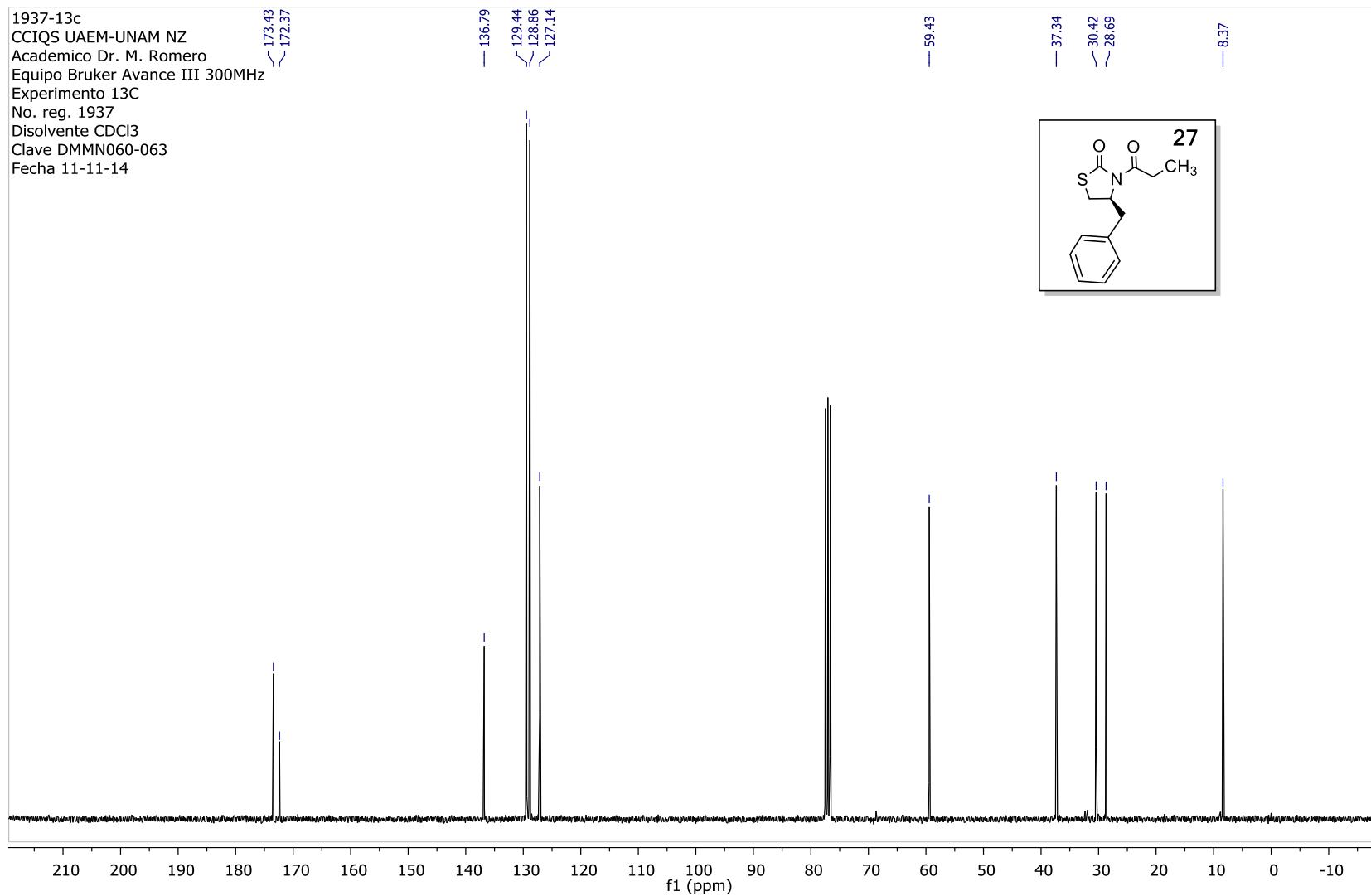
ANEXO 15.



ANEXO 16.



ANEXO 17.



ANEXO 18.

f



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

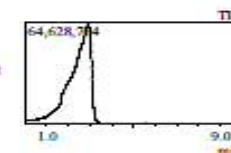
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis



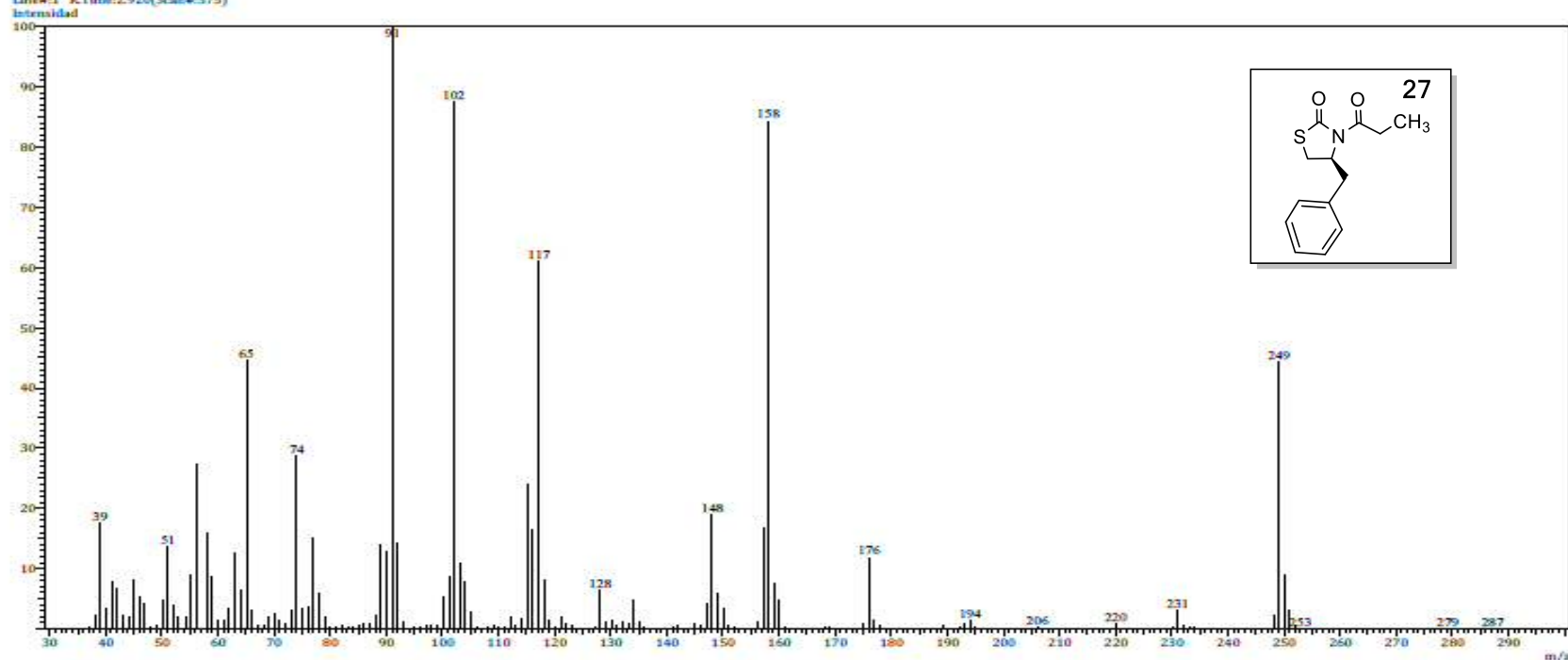
Fecha: 5/19/2017 12:10:01 PM
Número de registro: 2563
Nombre de la muestra: DMMN-MP1
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₃H₁₅O₂S, PM 209 g/mol, P.F. 67-70°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

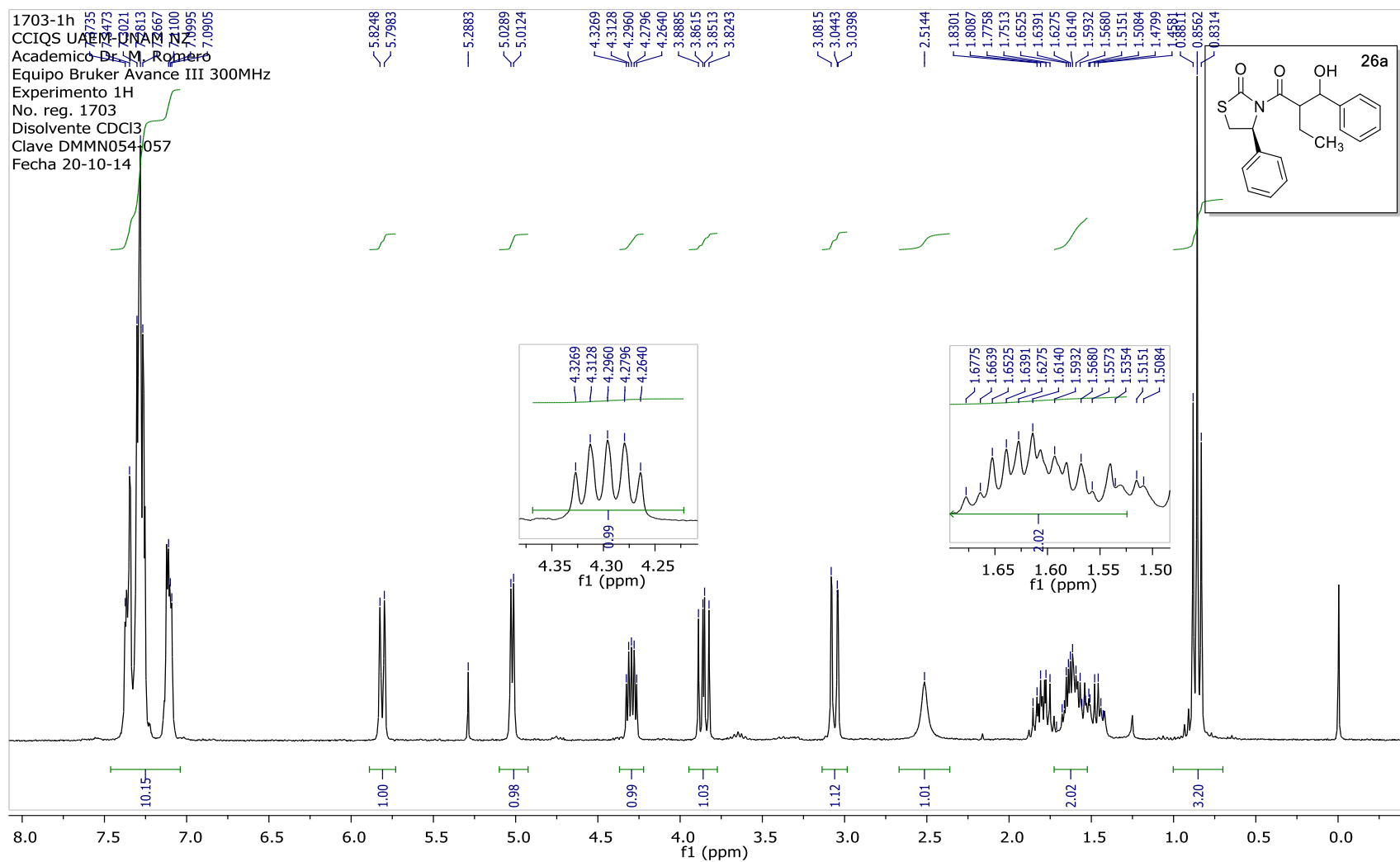
Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duñor Mejía\2563_1.TC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgd
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\19052017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lisbeth Triana Cruz



Espectro

Line#1 R.Time:2.926(Scan#575)





ANEXO 19.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

**Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus**

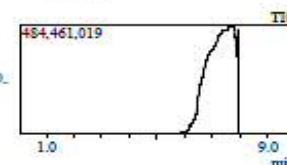
Información del Análisis

Fecha: 10/29/2014 1:43:11 PM
Número de registro: 1320
Nombre de la muestra: DMMN-054-057
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C19H21O3NS, PM 343 g/mol, P.F. 169-173°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero
Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Dulce Mejía\1320_
Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune1\29102014-1.qgt
Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz

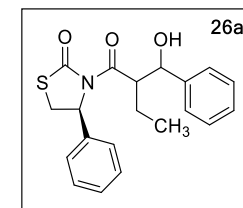
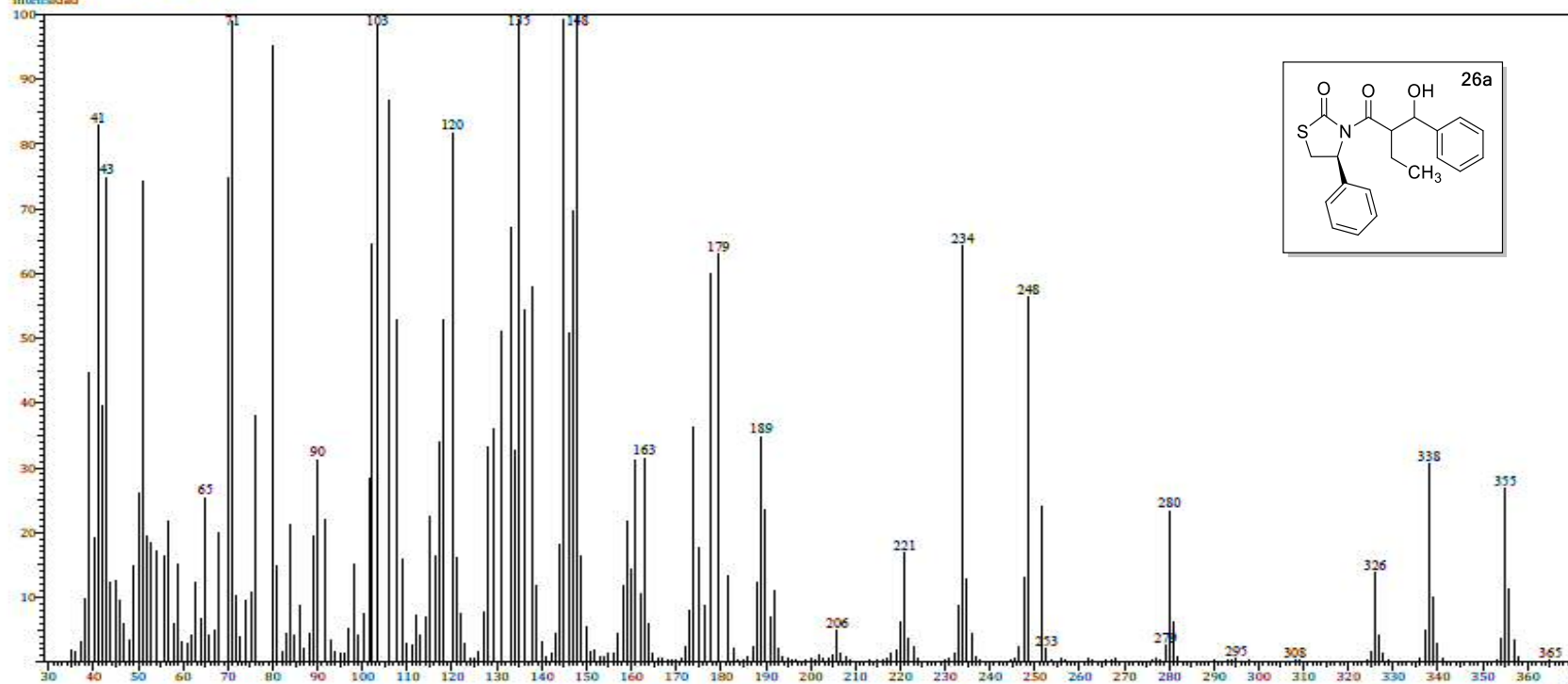


ANEXO 20.

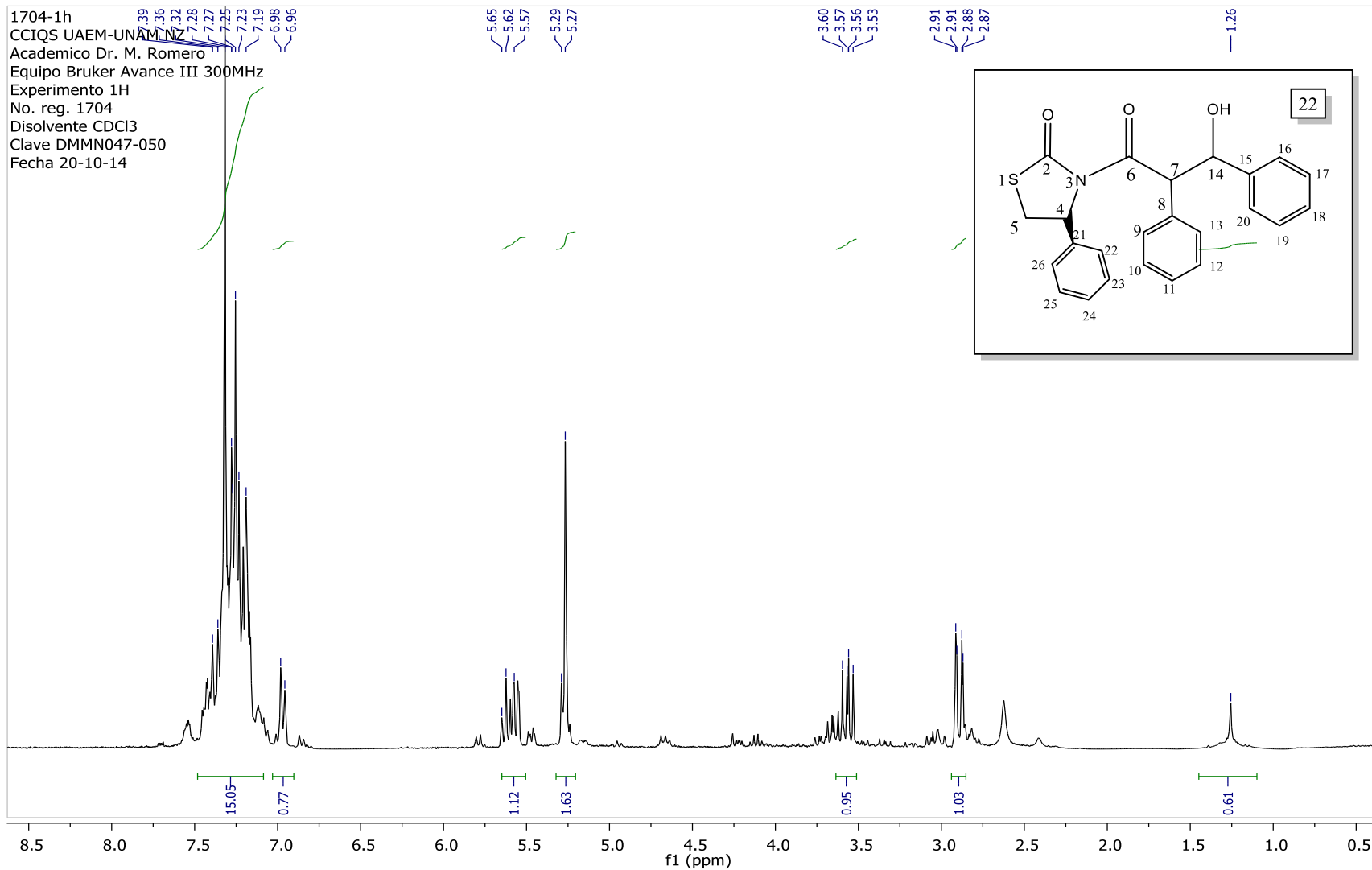


Espectro

Line#:1 RTime:7.780(Scan#:1547)

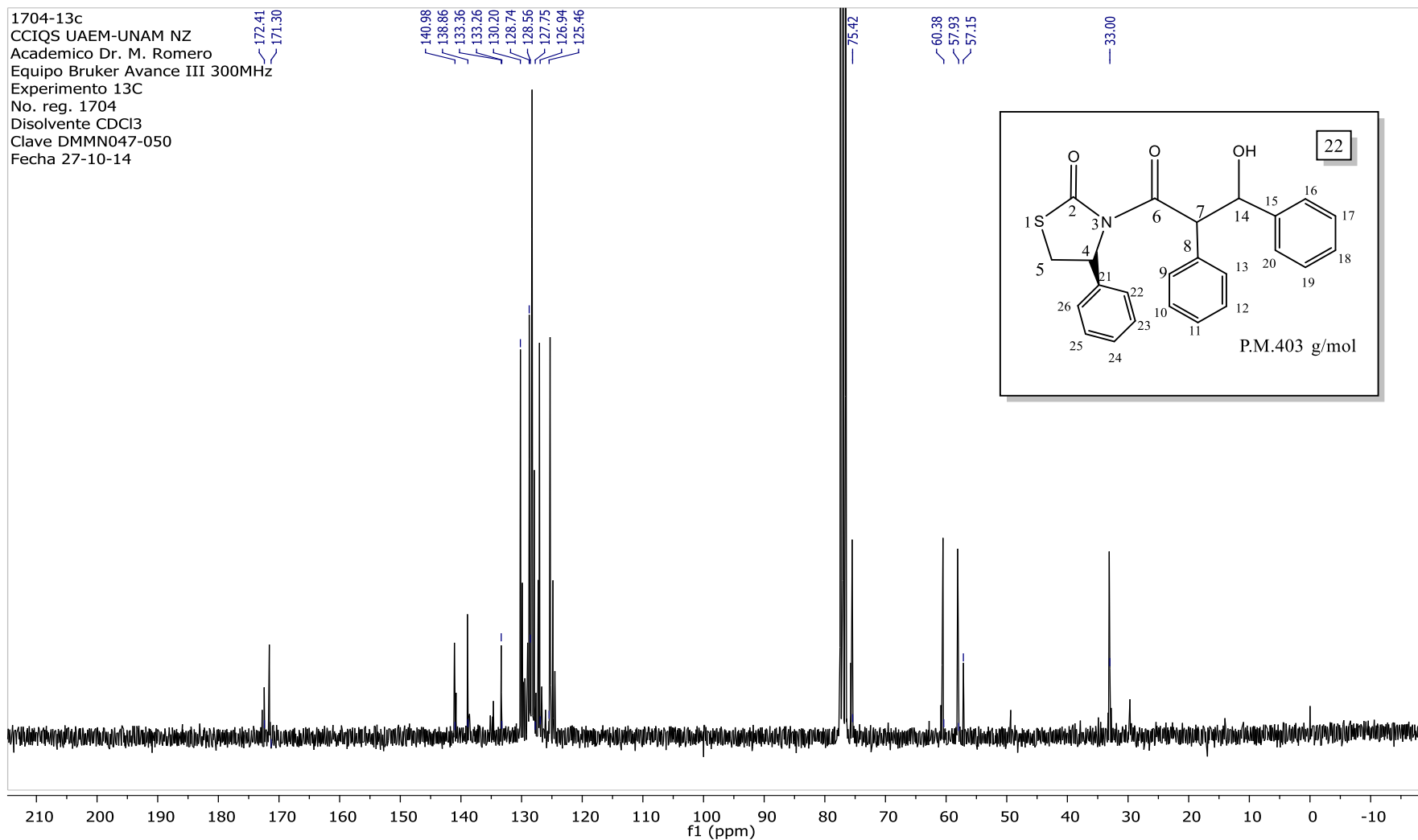


ANEXO 21.



ANEXO 22.

ANEXO 23.



}



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

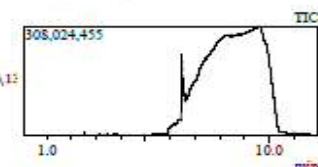
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

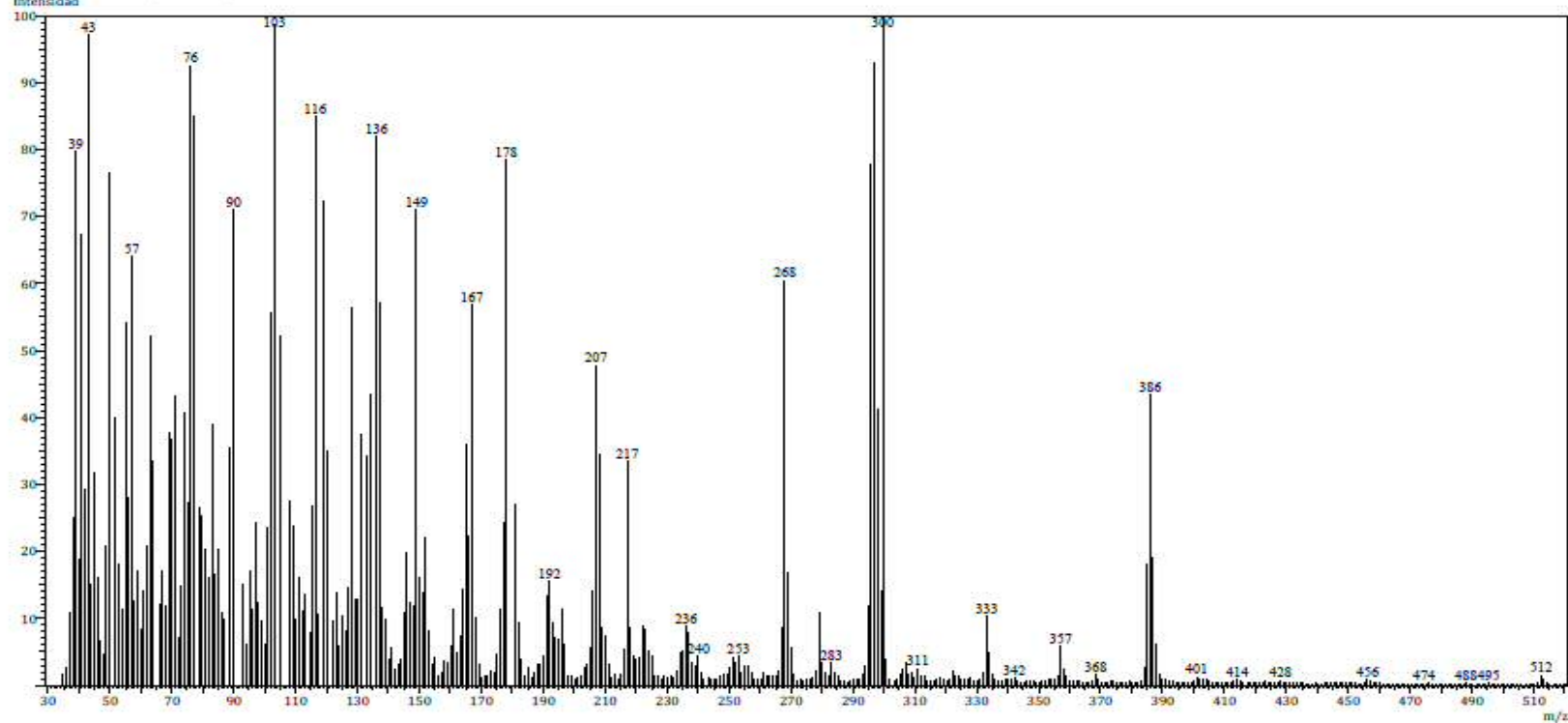
Fecha: 10/30/2014 12:41:19 PM
Número de registro: 1321
Nombre de la muestra: DMMN-047-050
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₂₄H₂₁O₃NS, PM 403 g/mol, P.F. 133-136°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero
Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Dulce Mejía\13
Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune1\30102014-1.qgt
Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz

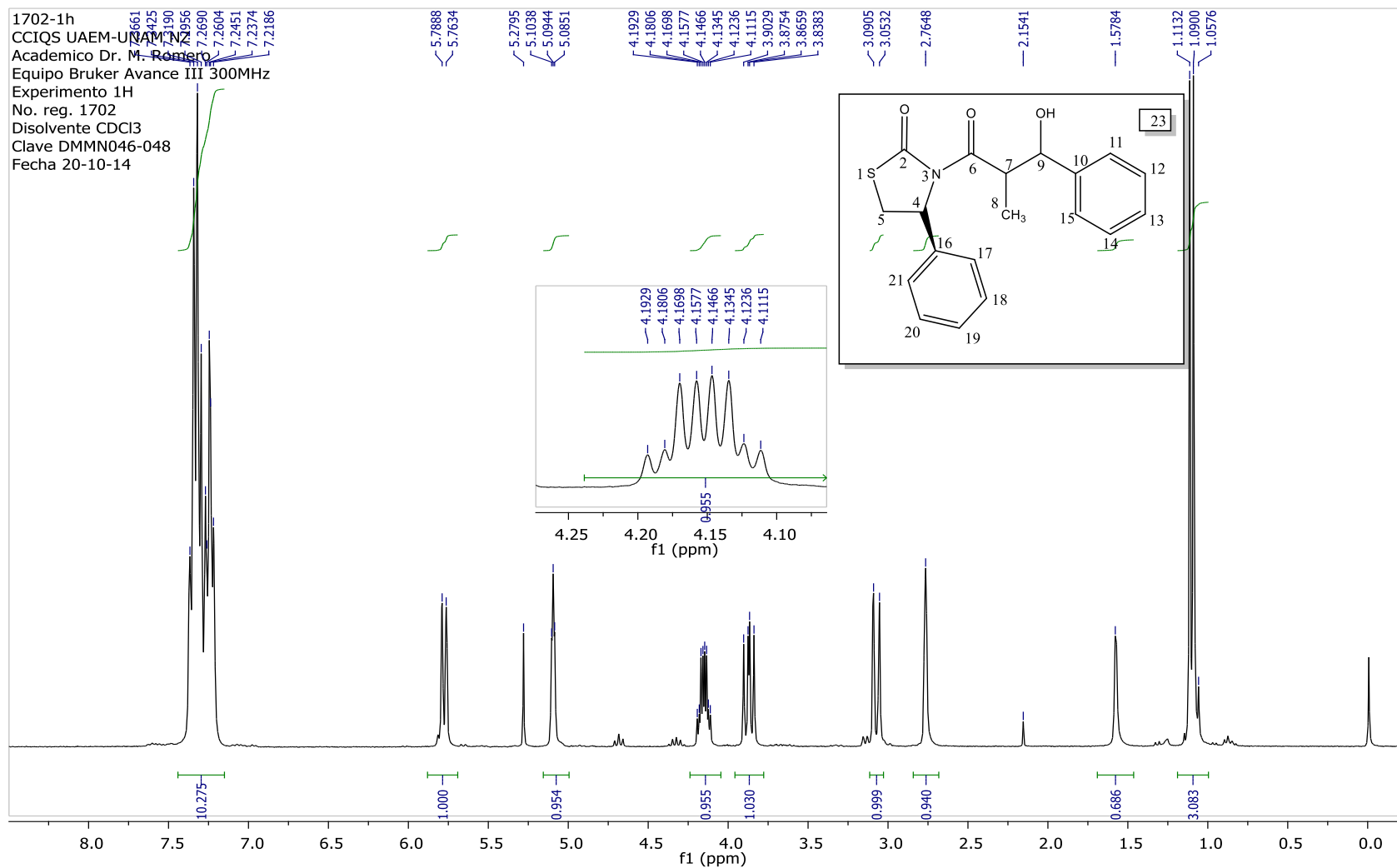


Espectro

Line#1 RTime:9.610(Scan#:1913)

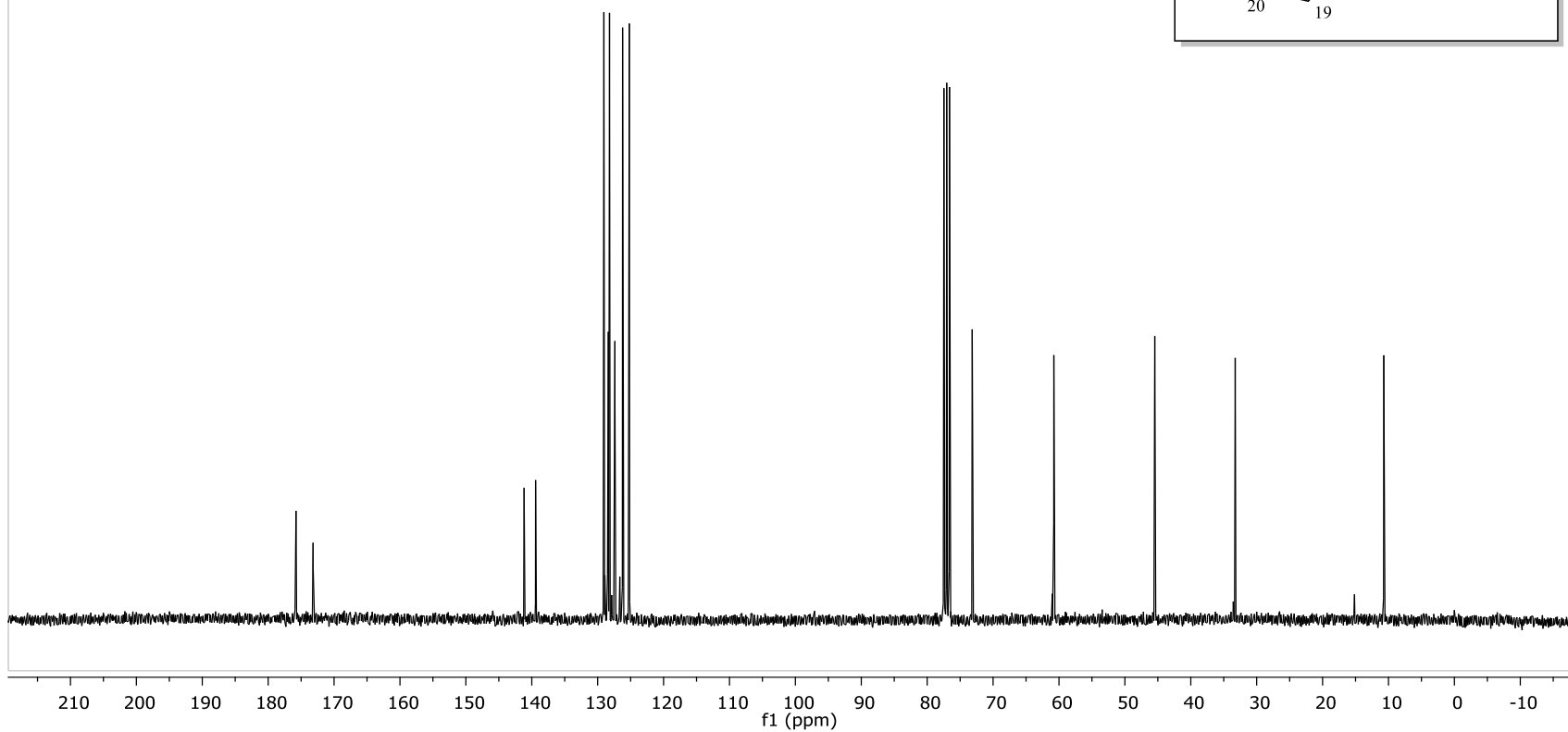
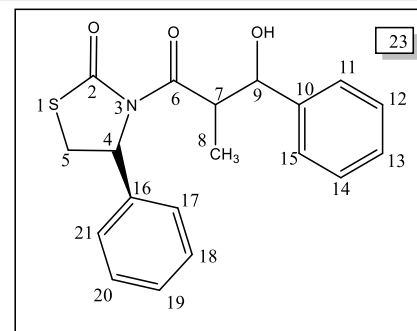


ANEXO 25.



ANEXO 26.

1702-13c
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. M. Romero
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 1702
 Disolvente CDCl₃
 Clave DMMN046-048
 Fecha 21-10-14



ANEXO 27.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

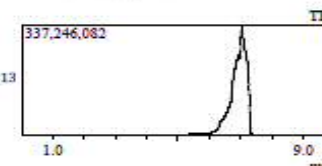
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

Fecha: 10/29/2014 1:01:50 PM
Número de registro: 1319
Nombre de la muestra: DMMN-046-048
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C18H19O3NS, PM 329 g/mol, P.F. 149-151°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

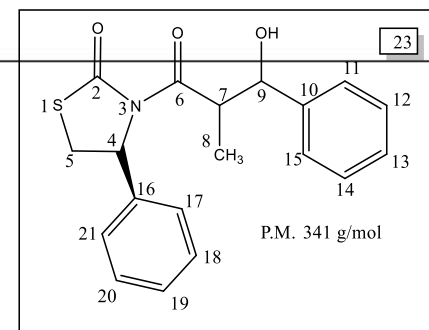
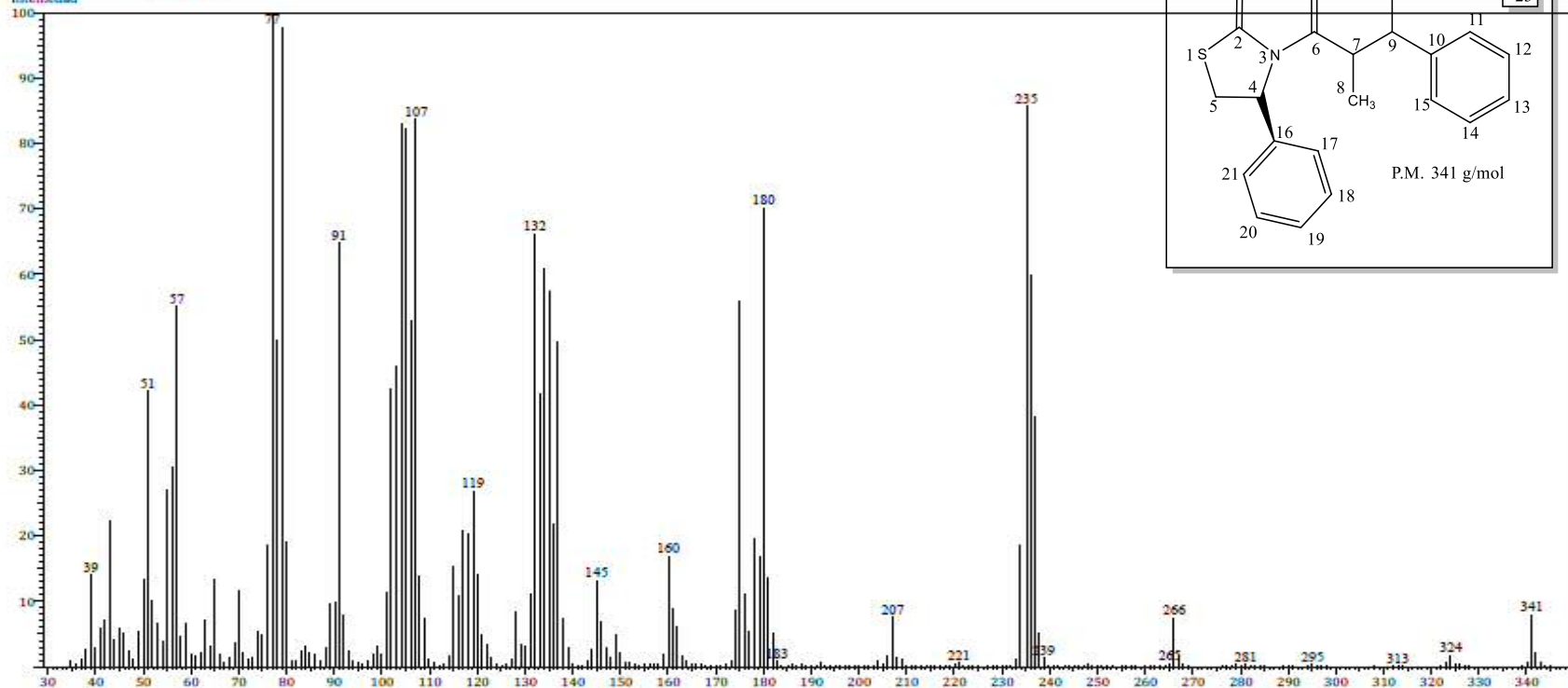
Investigador: Dr. Moisés Romero
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duice Mejía\13
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\29102014-1.qgt
Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz



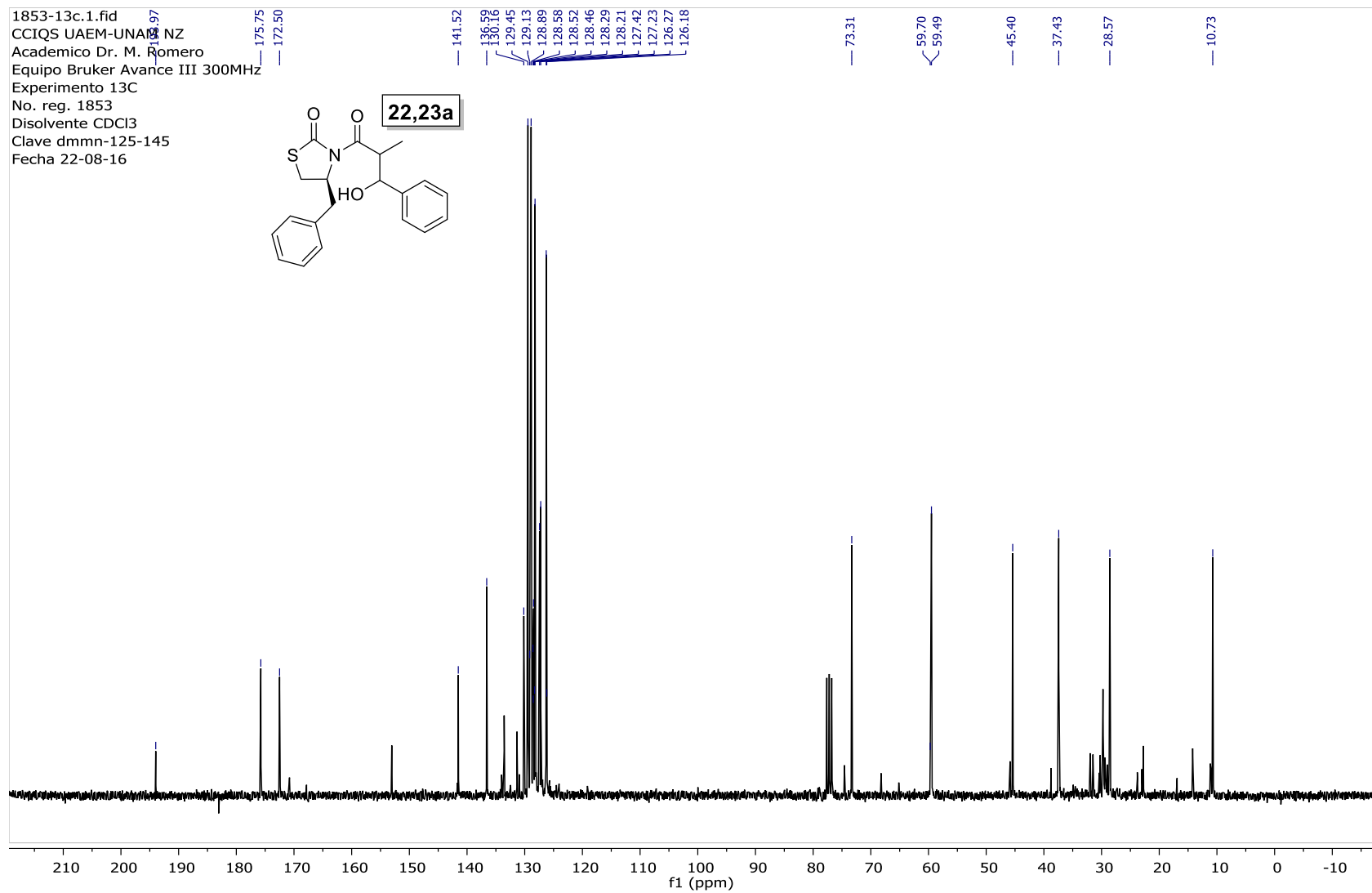
Espectro

Line#: 1 RTime: 7.035 (Scan#: 1398)

Intensidad



ANEXO 28.



ANEXO 29.



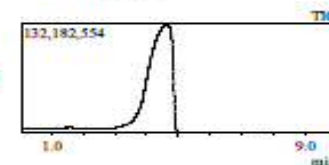
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

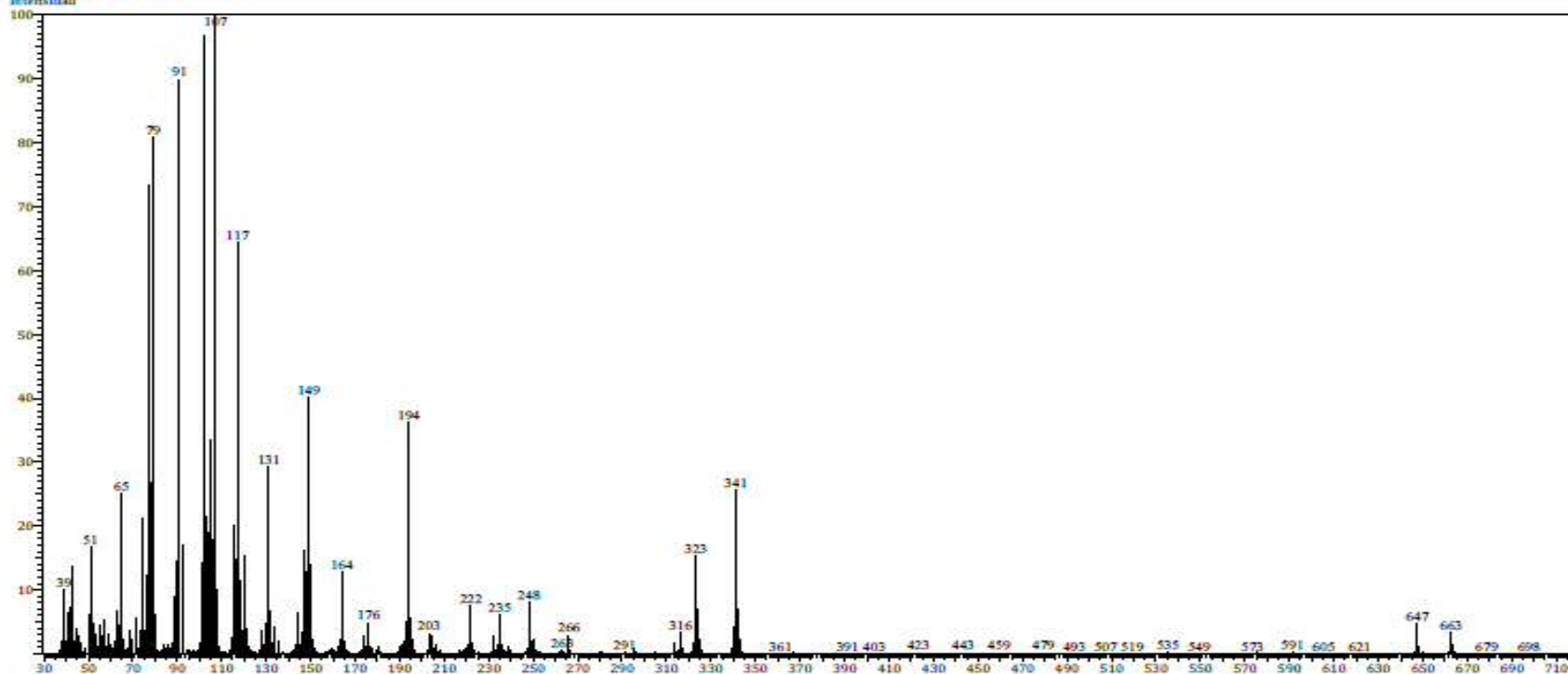
Fecha:	5/19/2017 12:57:19 PM	Investigador:	Dr. Moisés Romero O.
Número de registro:	2565	Data File:	C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duice Mejía\2565_LTC.qgd
Nombre de la muestra:	DMMN-140-162	Method File:	C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tipo de muestra:	Líquido	Tuning File:	C:\GCMSolution\System\Tune1\19052017-Lqgt
Descripción de la muestra:	C18H19O3NS, PM 329 g/mol	Analizado por:	M. en C. Lizabeth Triana Cruz
Modo de inyección:	DI		
Modo de ionización:	EI		

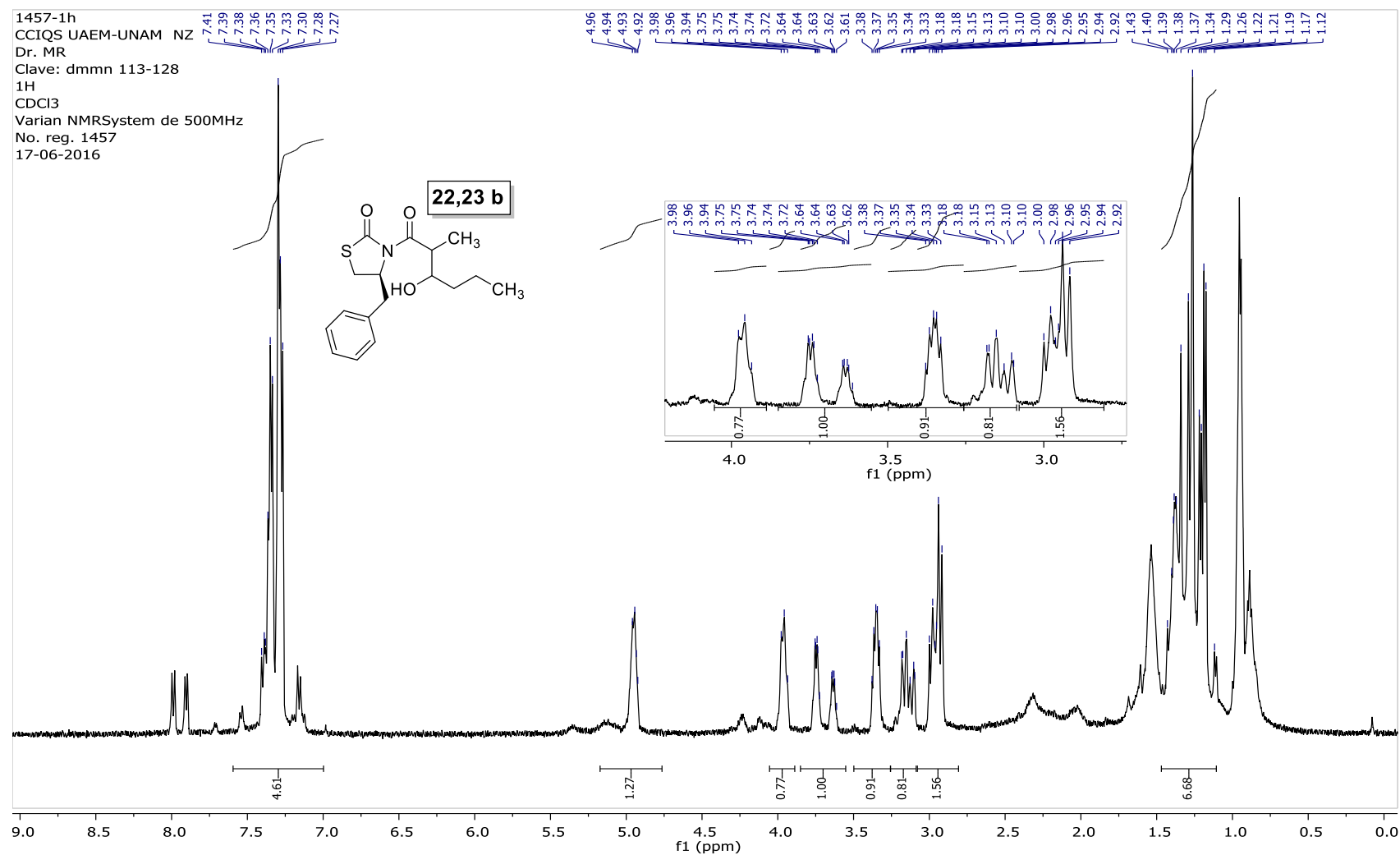


Espectro

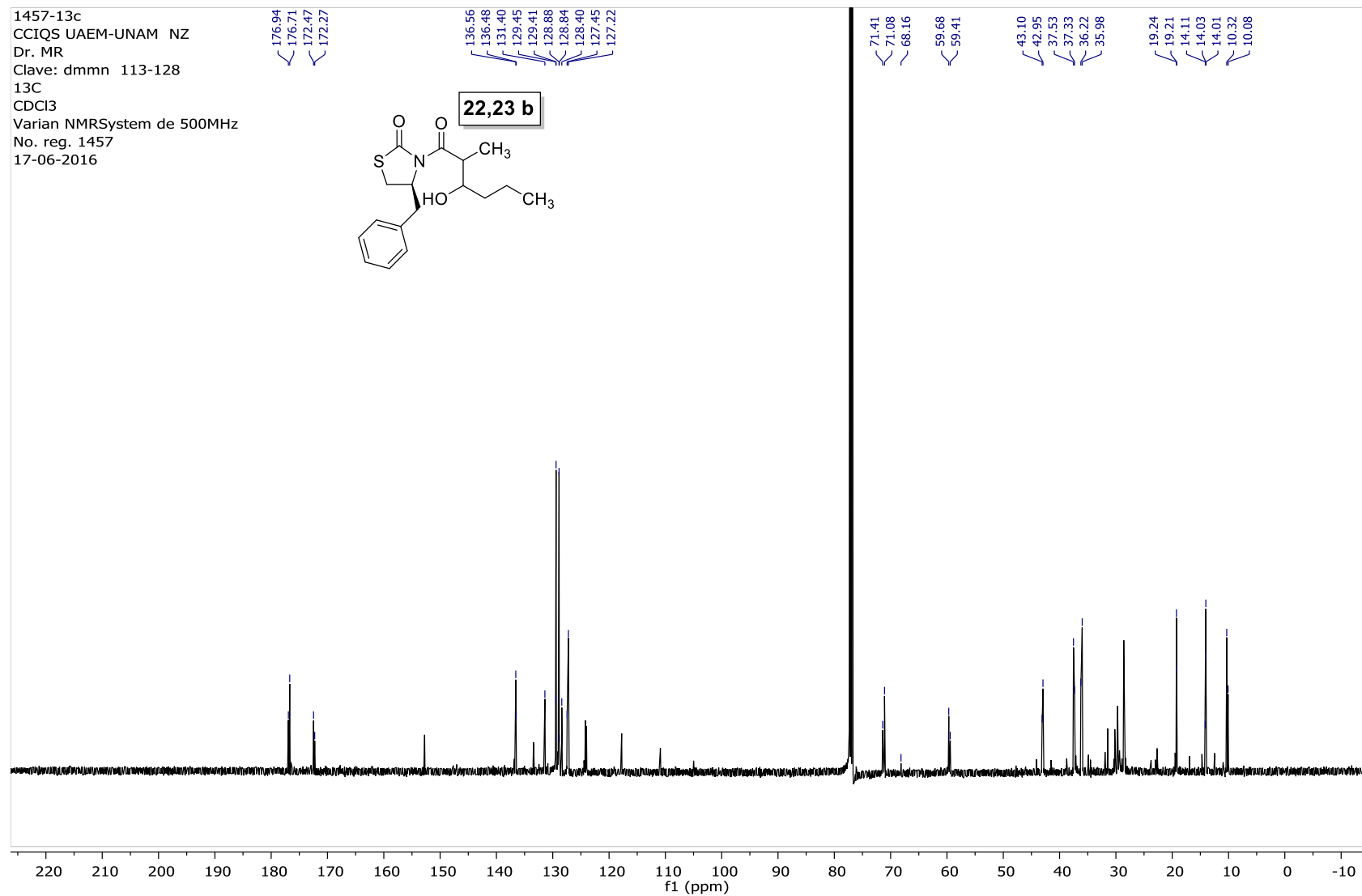
Line#1 RTime:4.670(Scan#925)

Intensidad

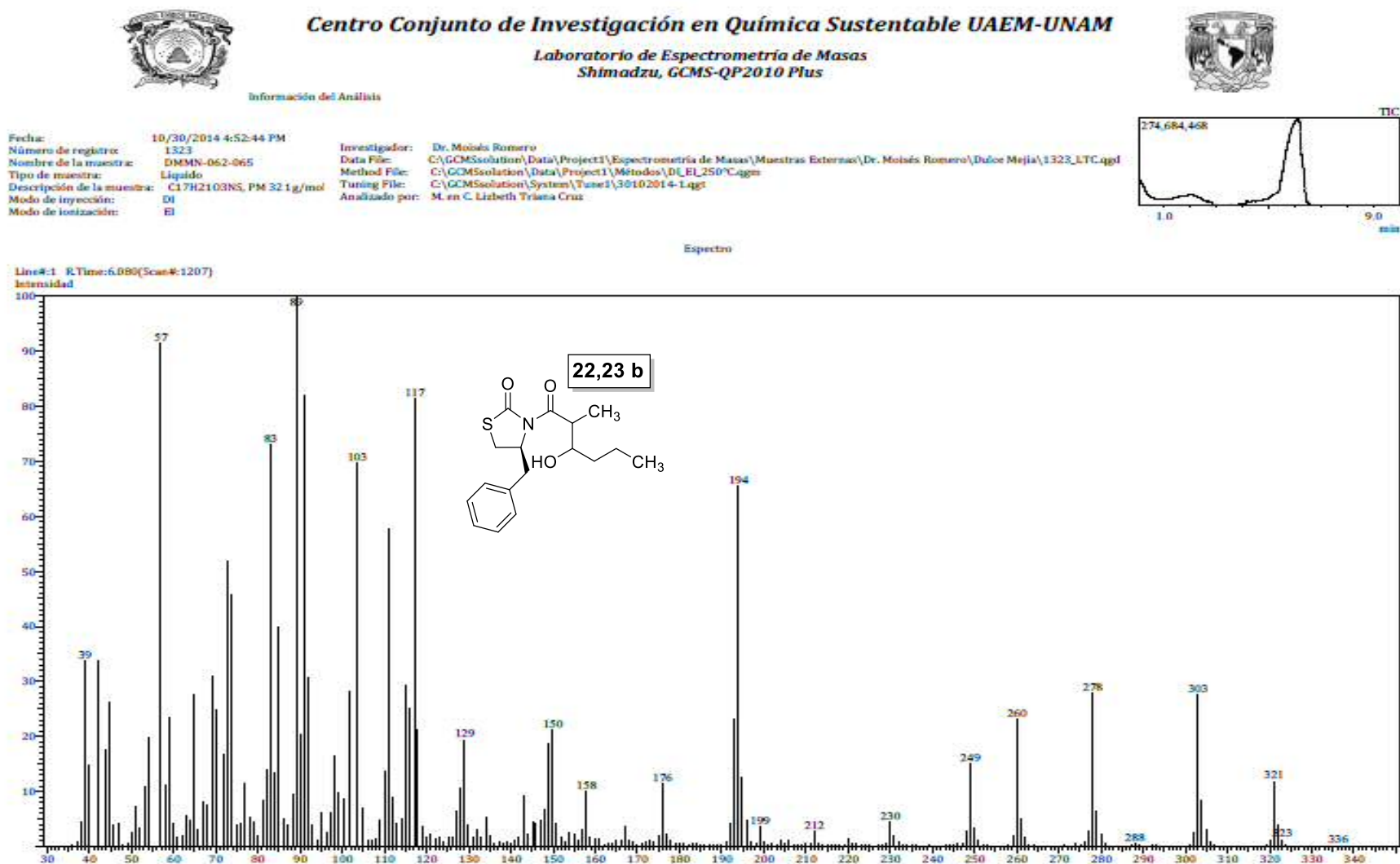




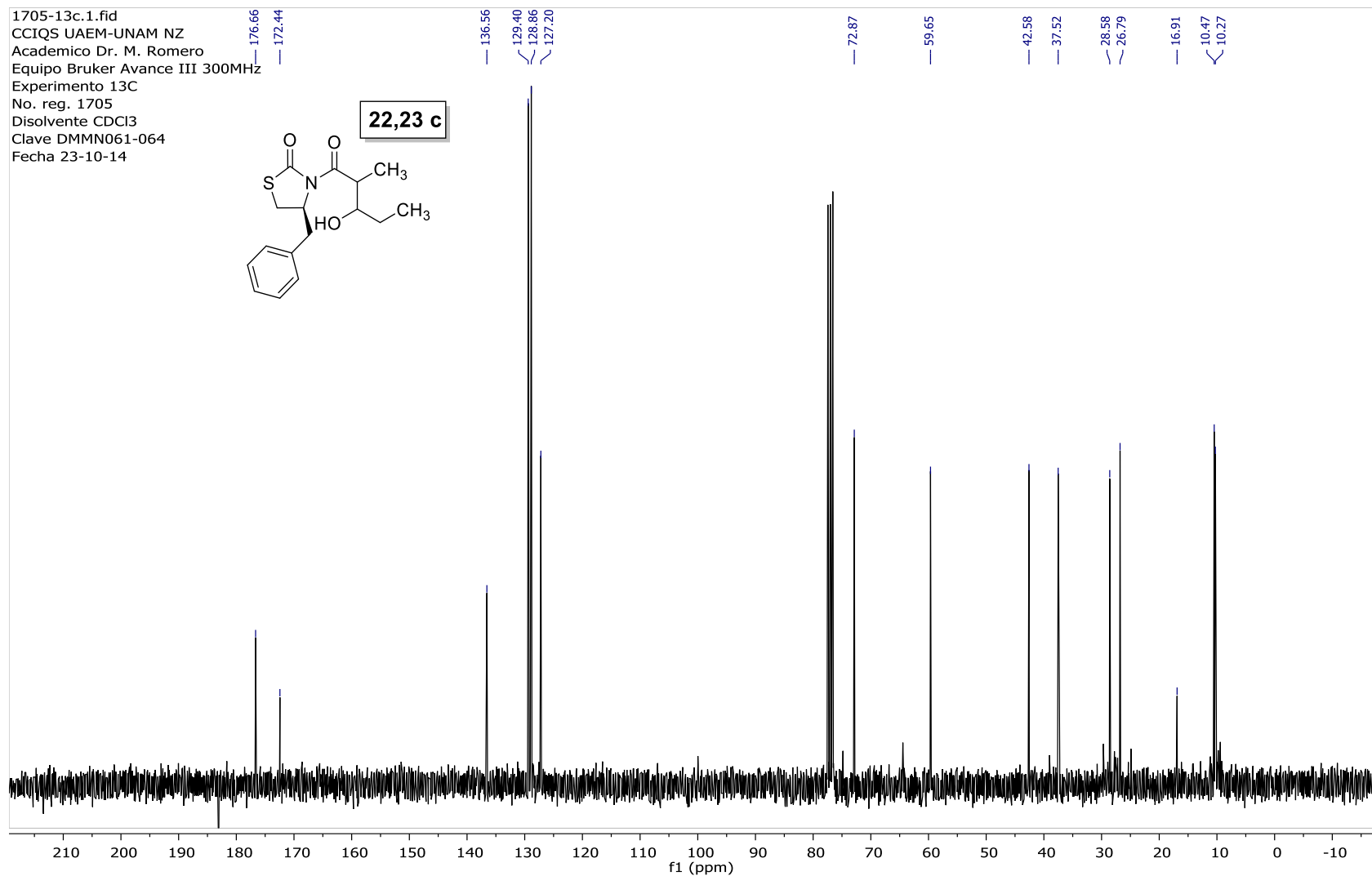
ANEXO 31.



ANEXO 32.



ANEXO 34.



ANEXO 35.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

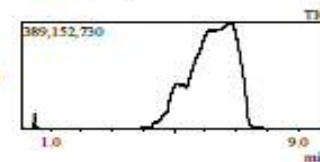
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



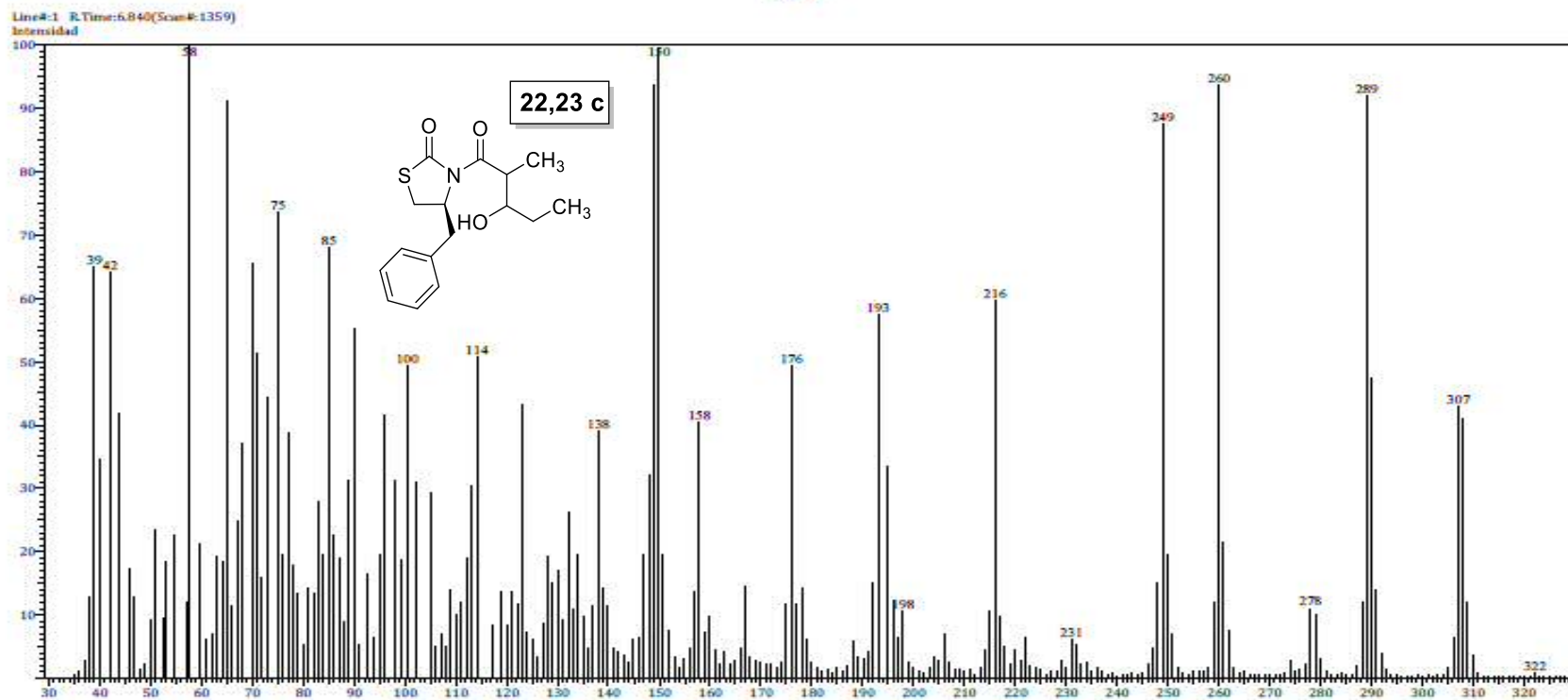
Información del Análisis

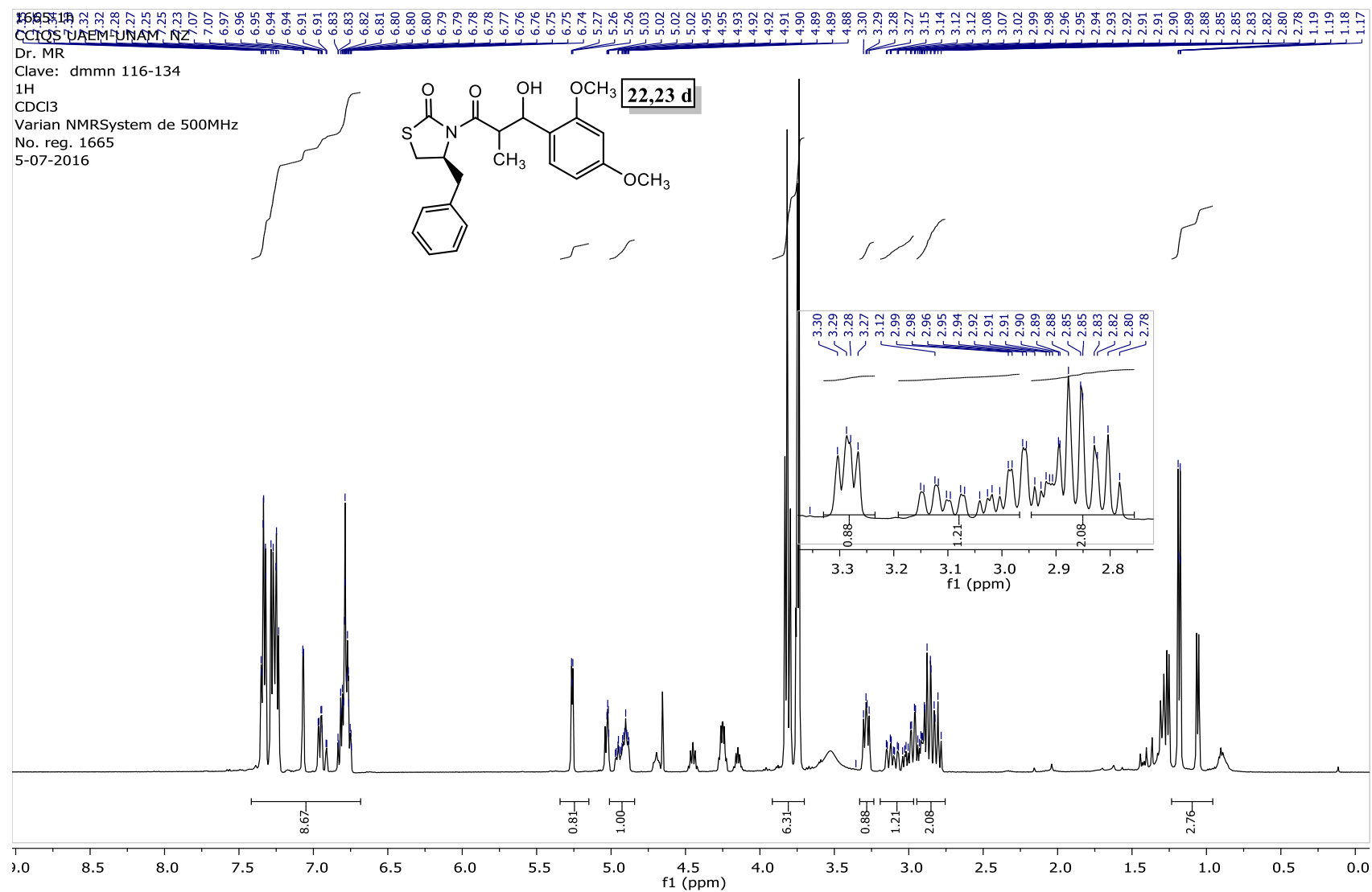
Fecha: 10/30/2014 2:46:53 PM
Número de registro: 1322
Nombre de la muestra: DMMN-061-064
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C₁₆H₁₉O₃NS, PM 307 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Dalce Mejía\1322_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\30102014-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz

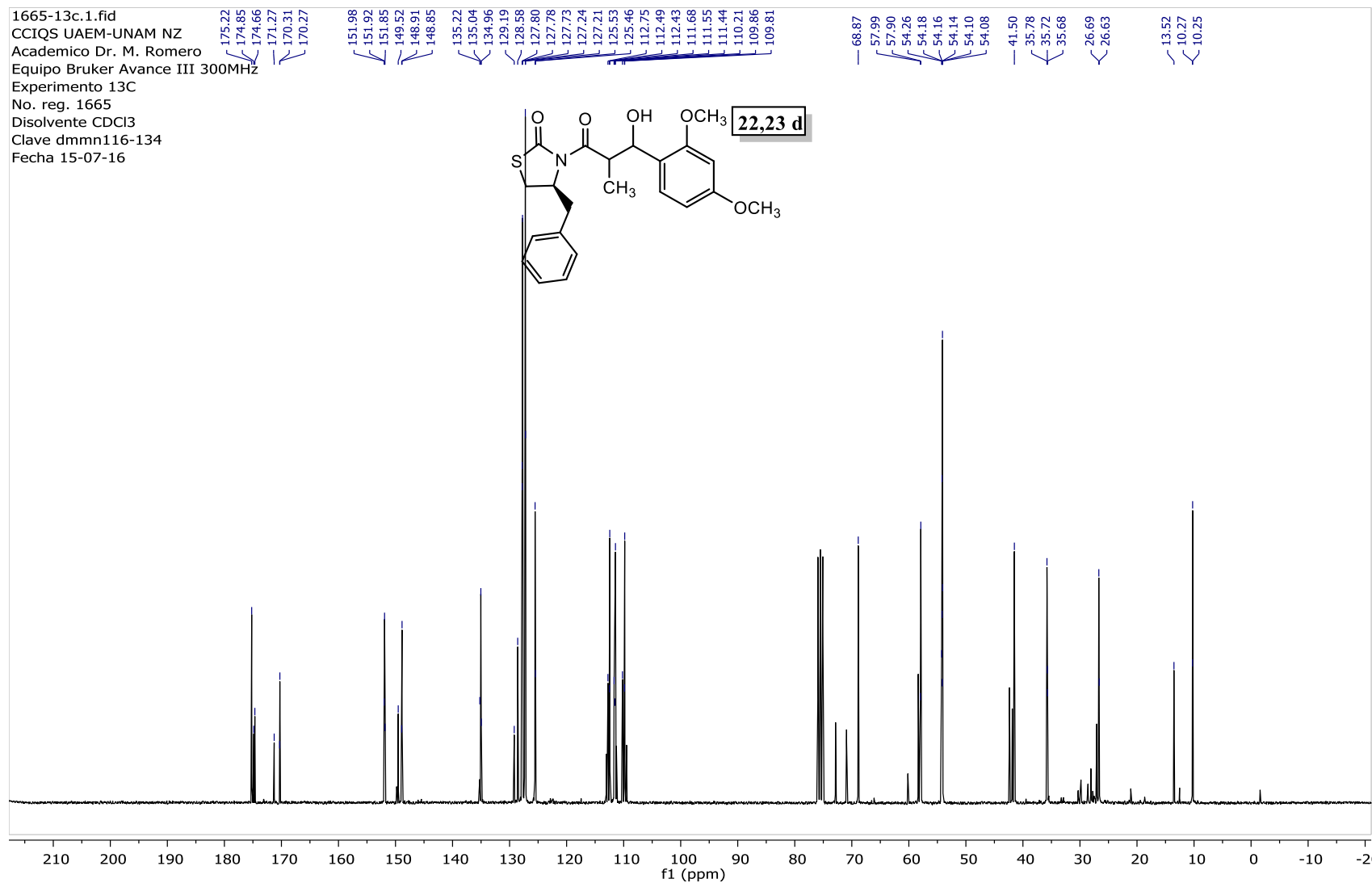


Espectro





ANEXO 37.



ANEXO 38.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

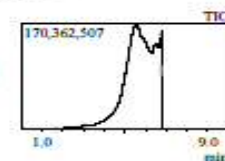
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

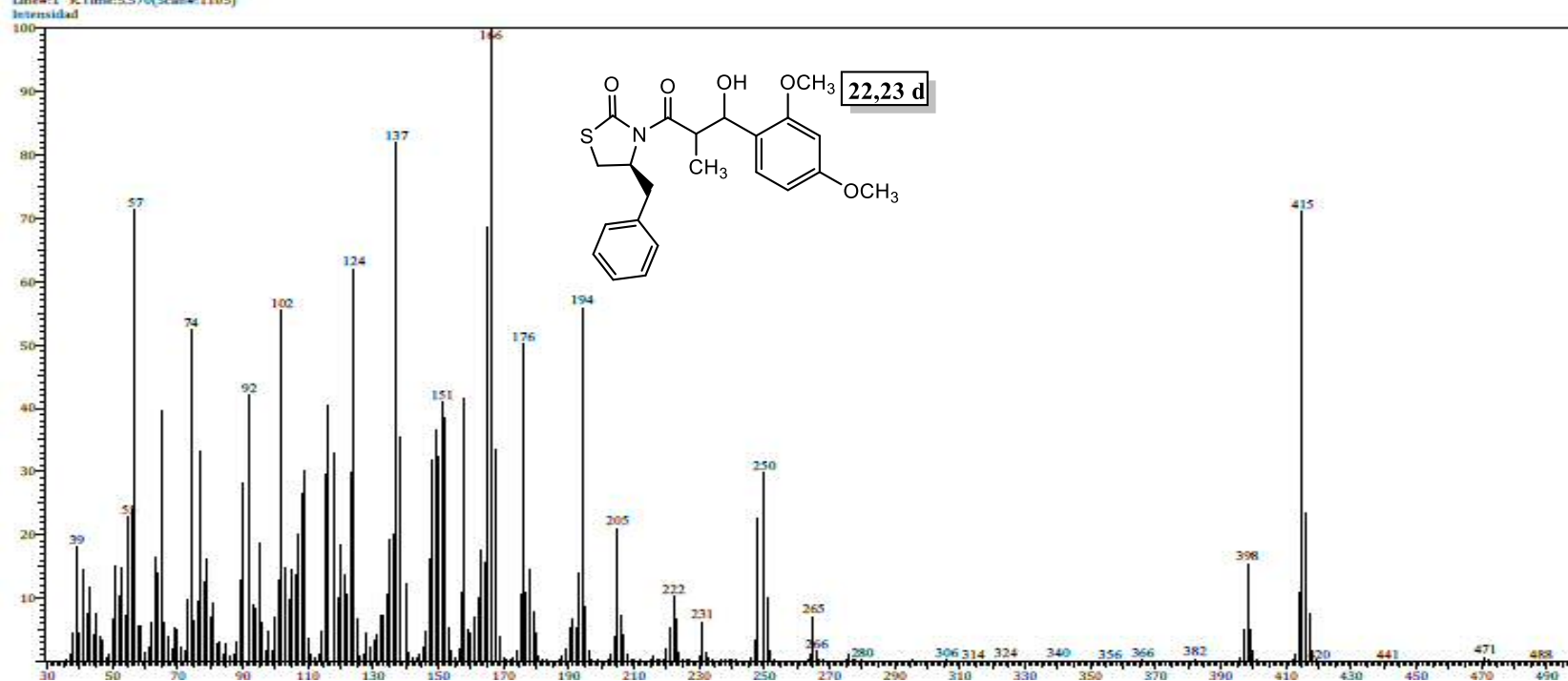
Fecha: 5/22/2017 1:08:21 PM
Número de registro: 2574
Nombre de la muestra: DMMN-116-134
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₂₂H₂₀OSNS, PM 403 g/mol, P.F. 130-133°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\2574_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\22052017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz

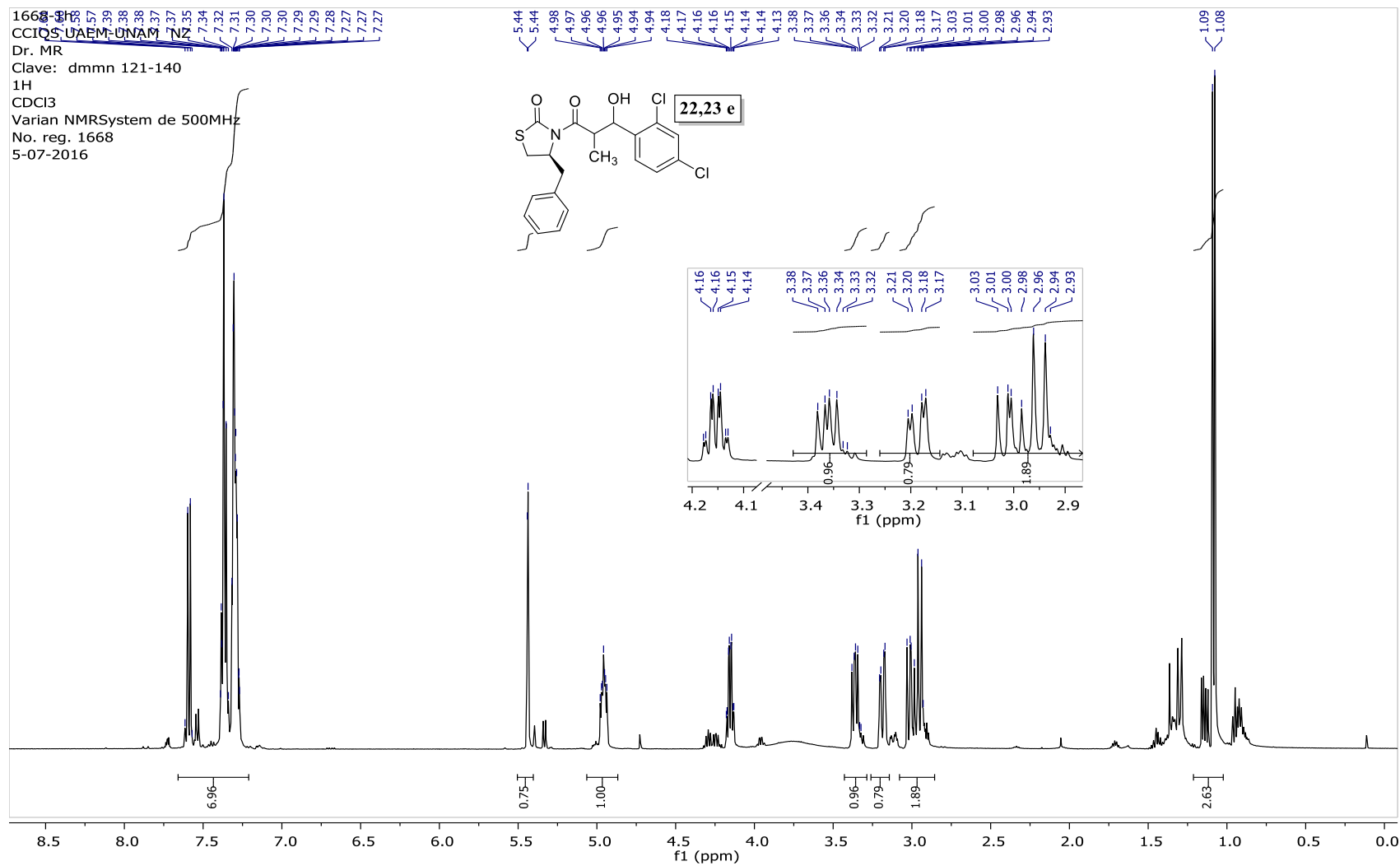


Espectro

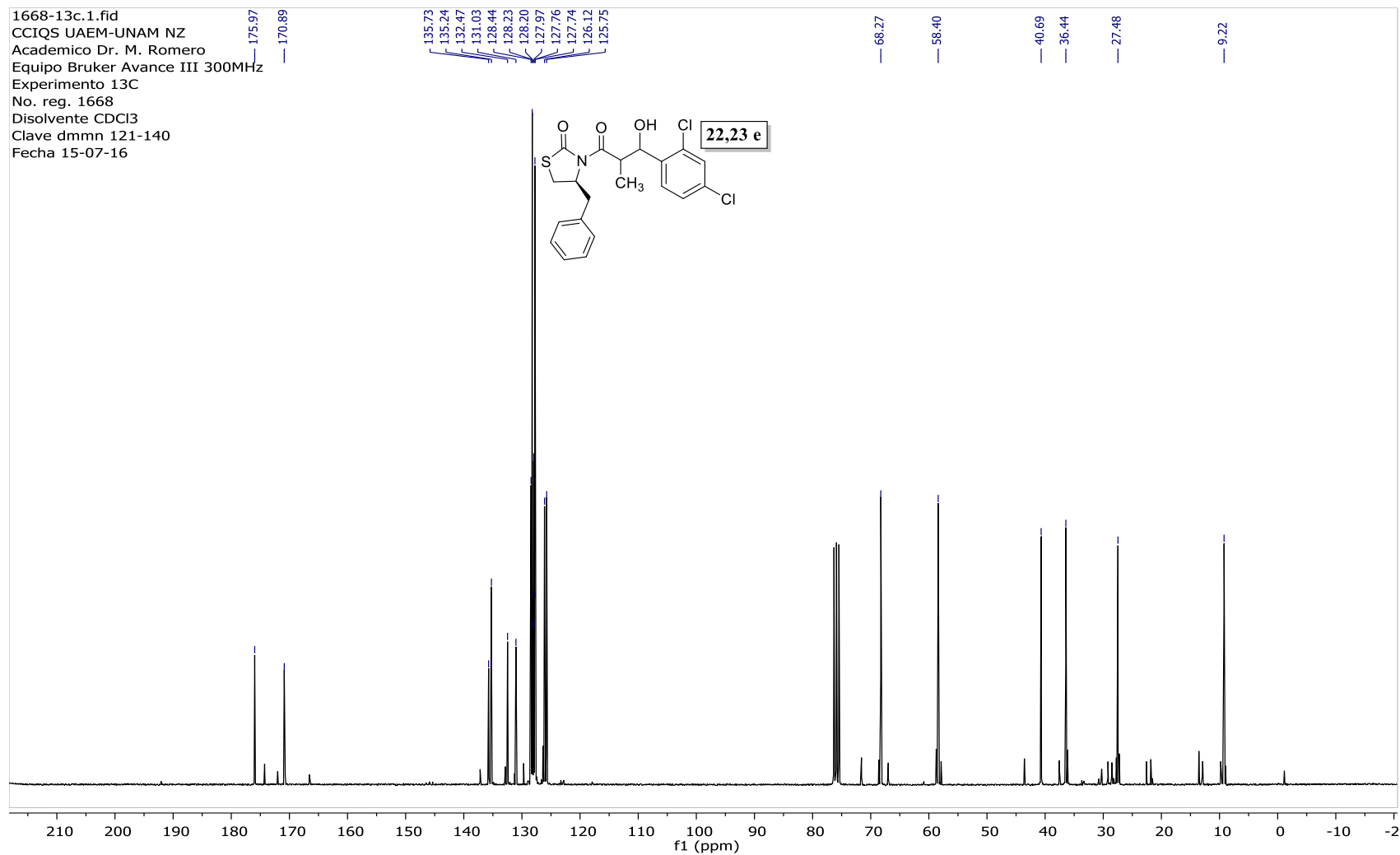
Line#1 RTime:5.570(Scan#1105)



ANEXO 39.



ANEXO 40.



ANEXO 41.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

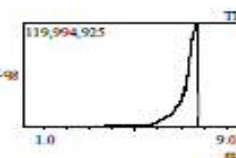
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis



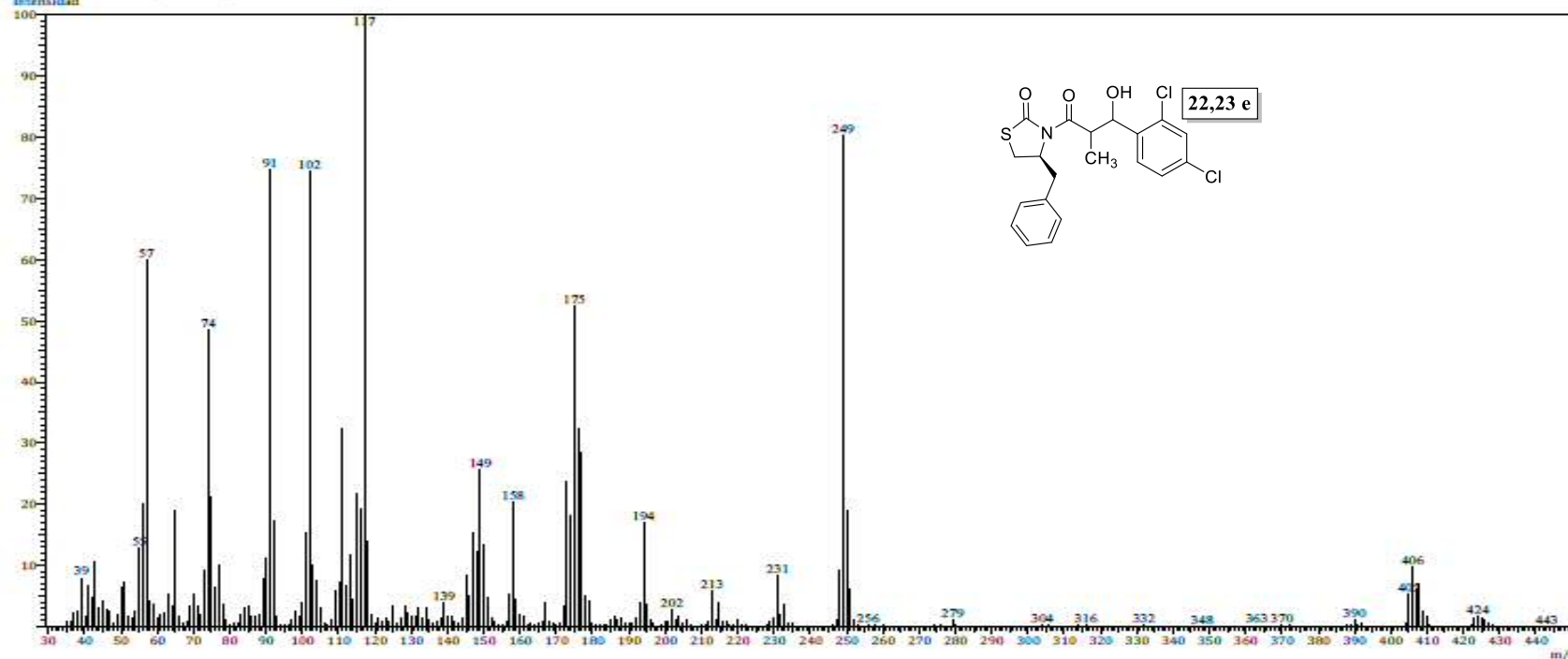
Fecha: 5/25/2017 10:43:50 AM
Número de registro: 2577
Nombre de la muestra: DMMN-121-140
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C19H19O3NSCl2, PM 424 g/mol, P.F.150-153°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Dalce Mejía\2577_1.TC.qg
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_300°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System1\Tune1\25052017-Lagt
Analizado por: M. en C. Lilibeth Triana Cruz

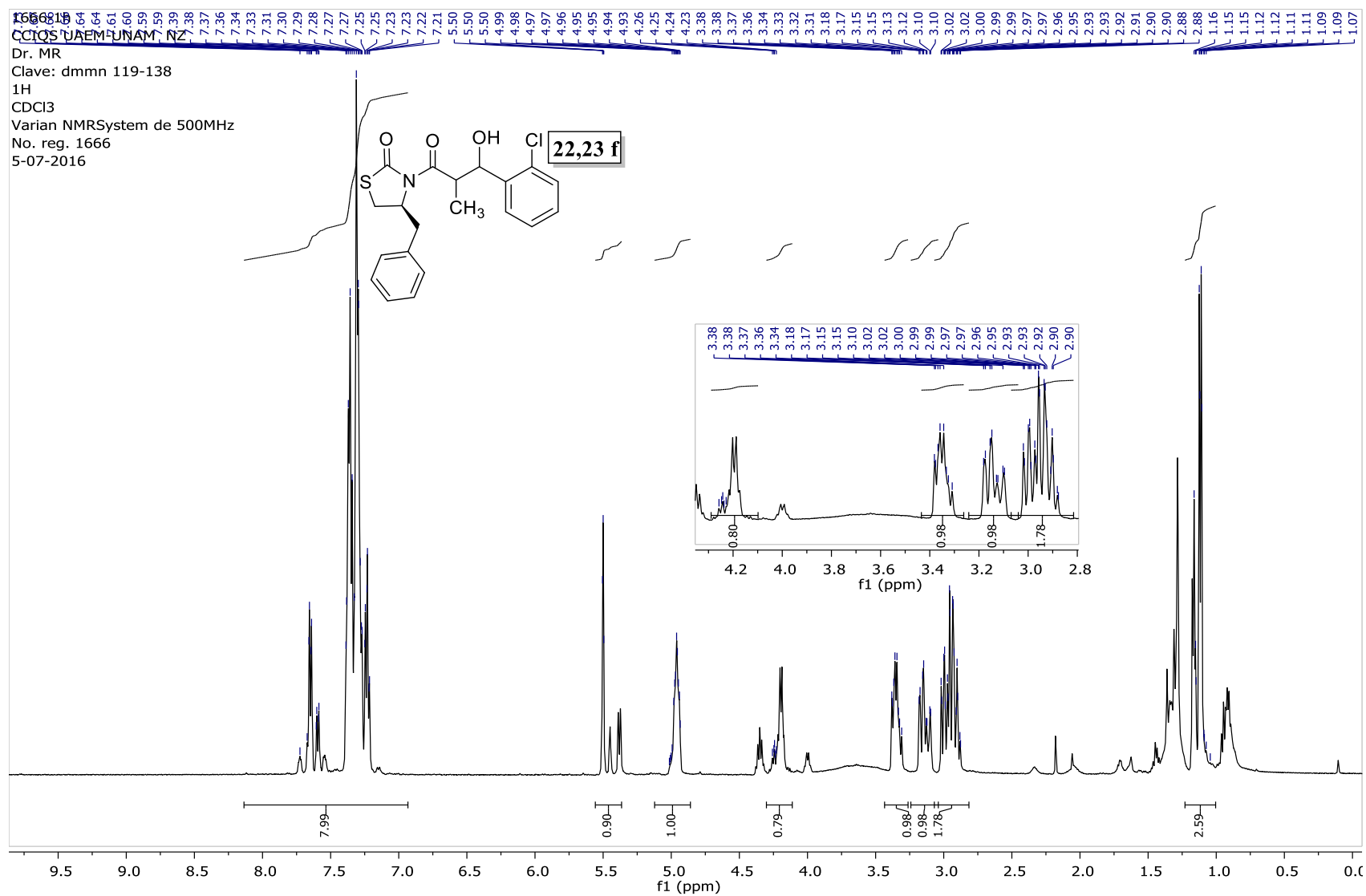


Espectro

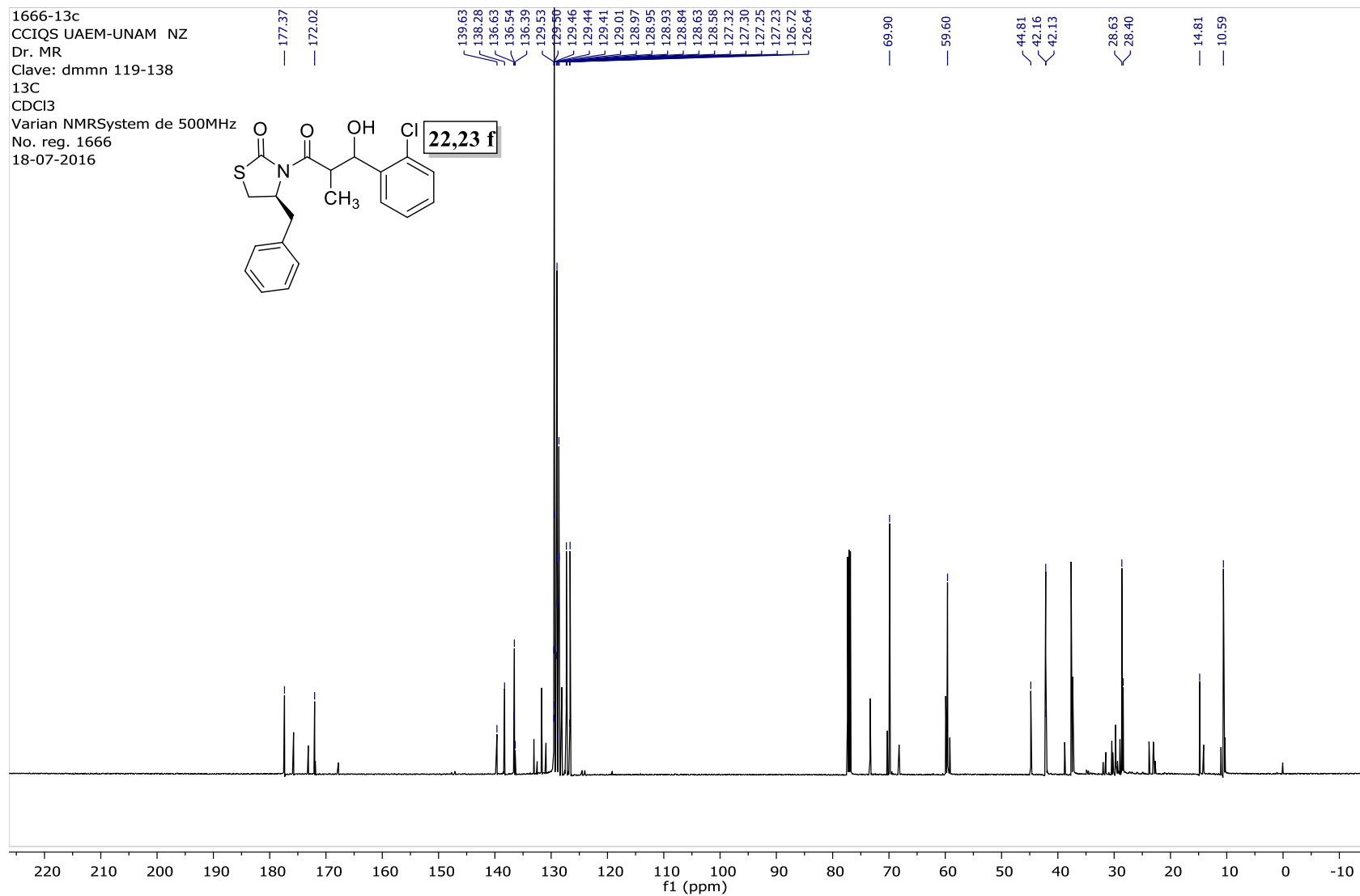
Line#1 RTime:7.665(Scan#:1524)



ANEXO 42.



ANEXO 43.





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

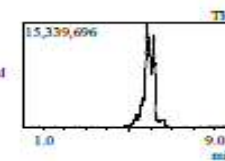
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis



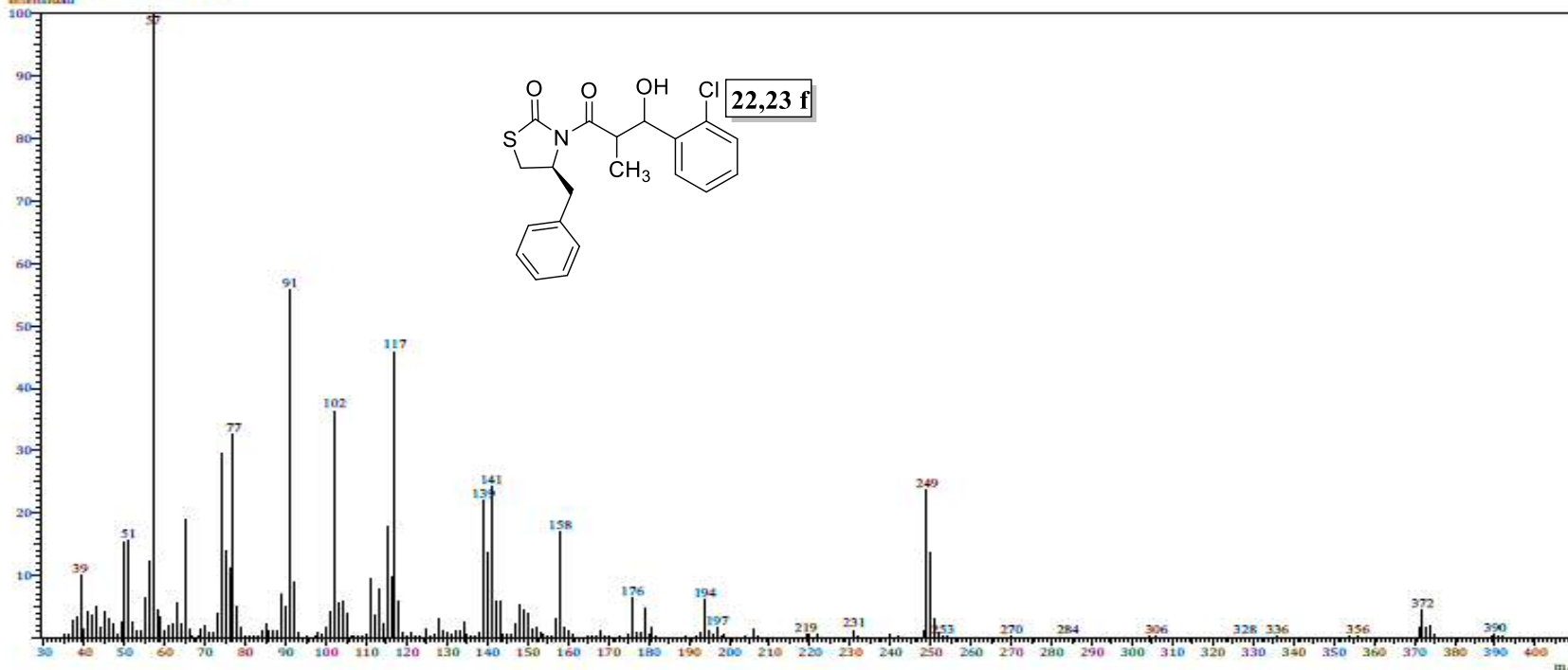
Fecha: 5/24/2017 3:24:48 PM
Número de registro: 2575
Nombre de la muestra: DMMN-119-138
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₉H₂₀O₃NS, PM 339 g/mol, P.F. 176-178°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

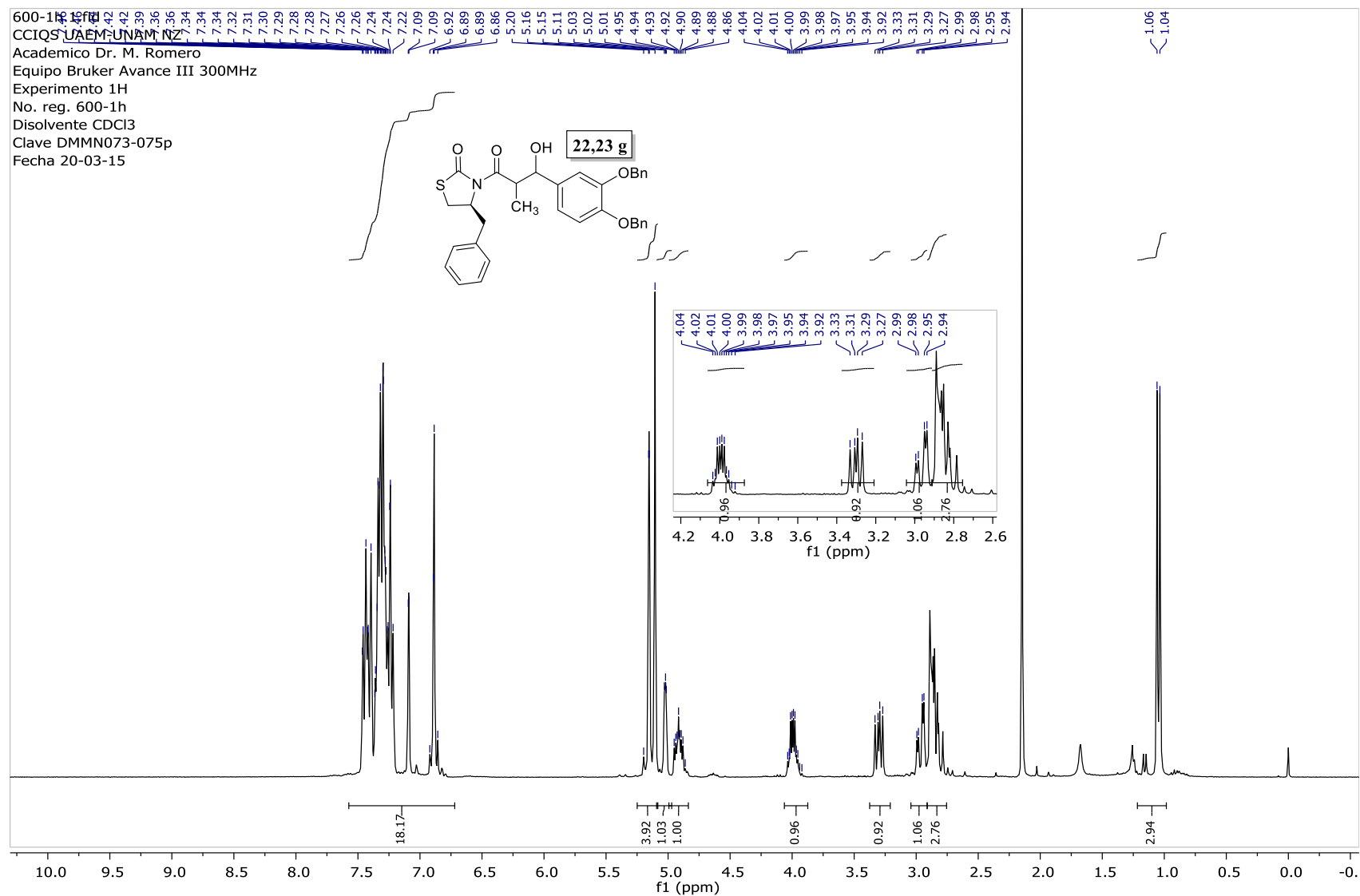
Investigador: Dr. Moisés Romero G.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Daíce Mejía\2575_1.TC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_300°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\24052017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



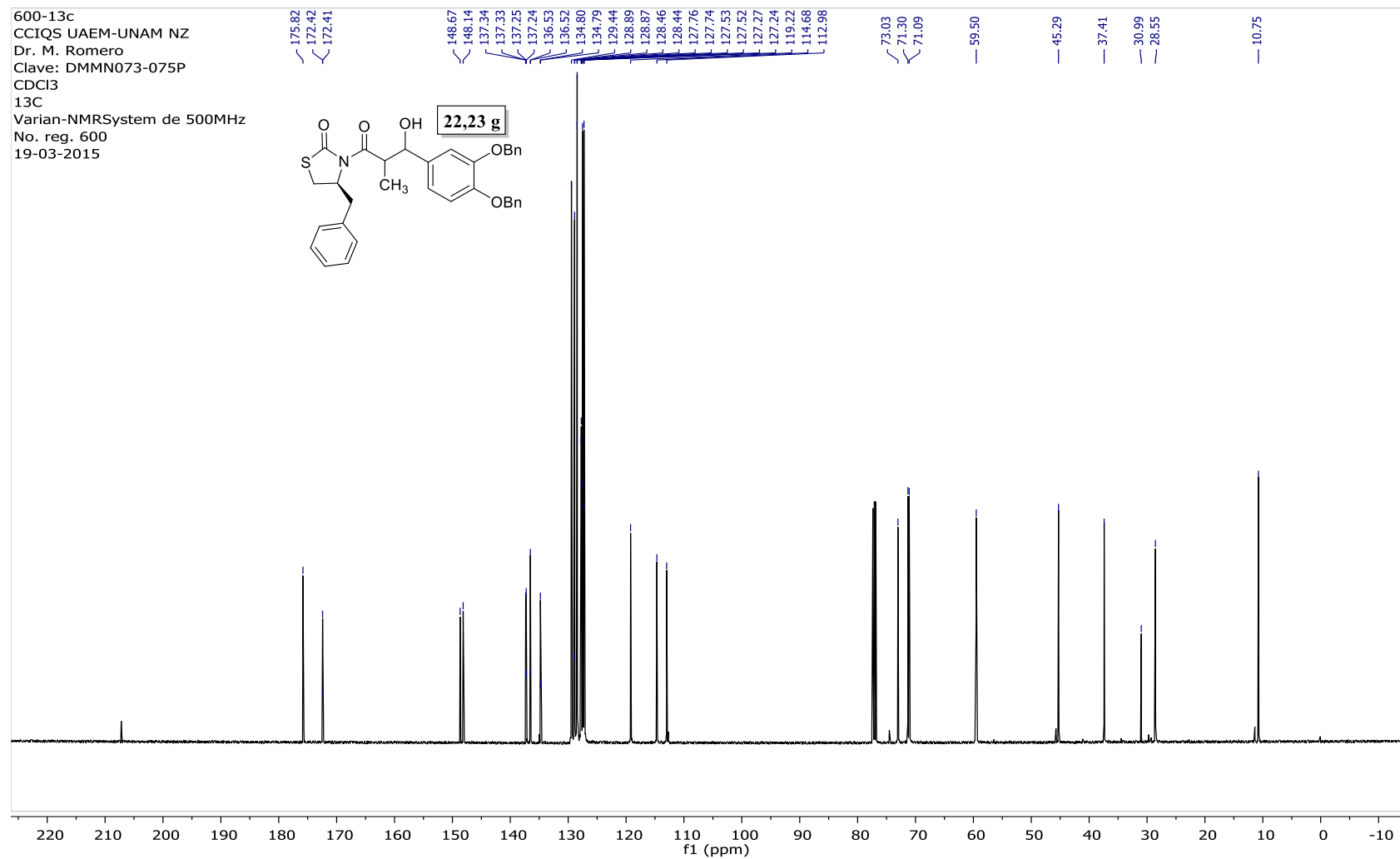
Espectro

Line#1 RTime:5.835(Scan#:1158)
Intensidad





ANEXO 46.



ANEXO 47.



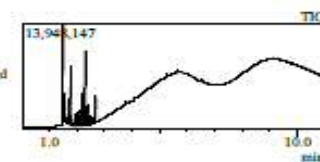
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

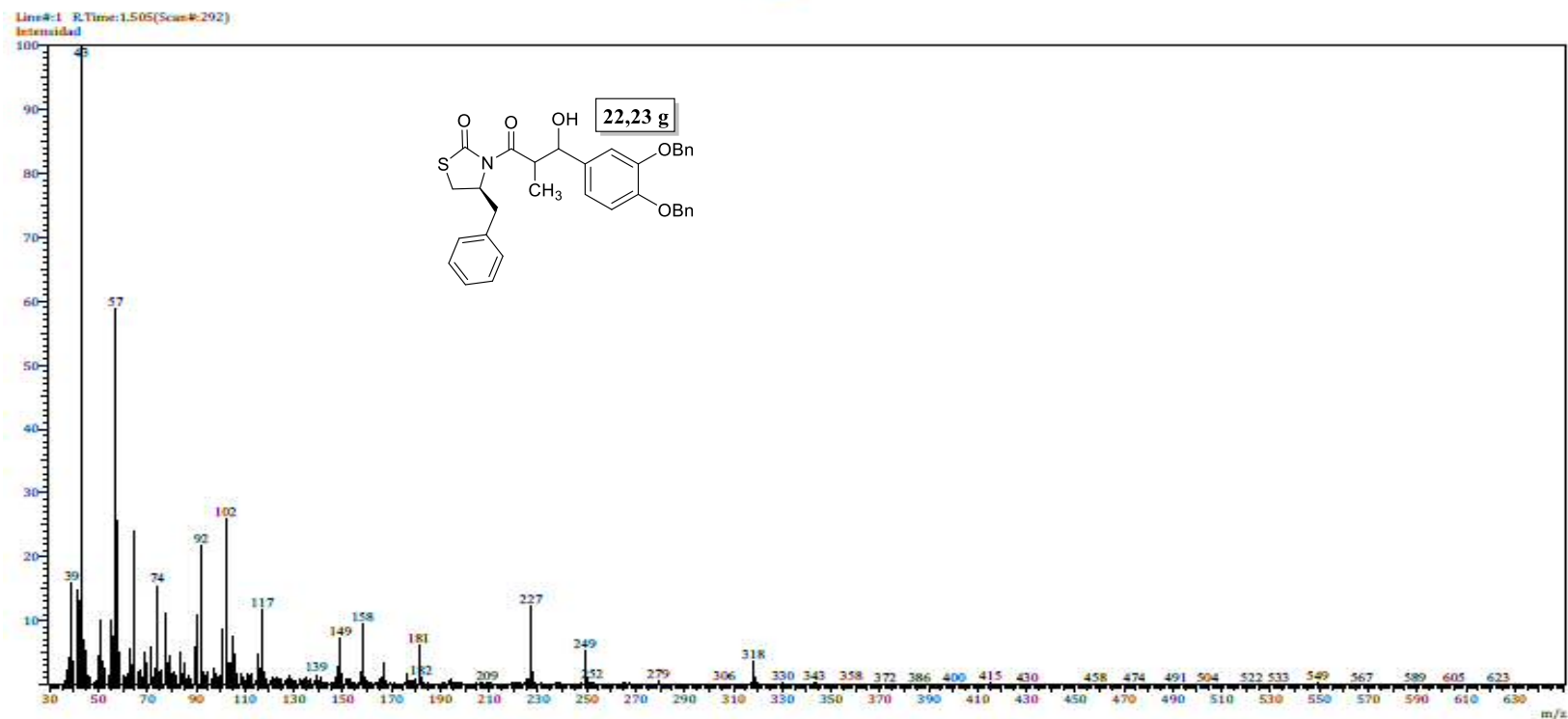


Información del Análisis

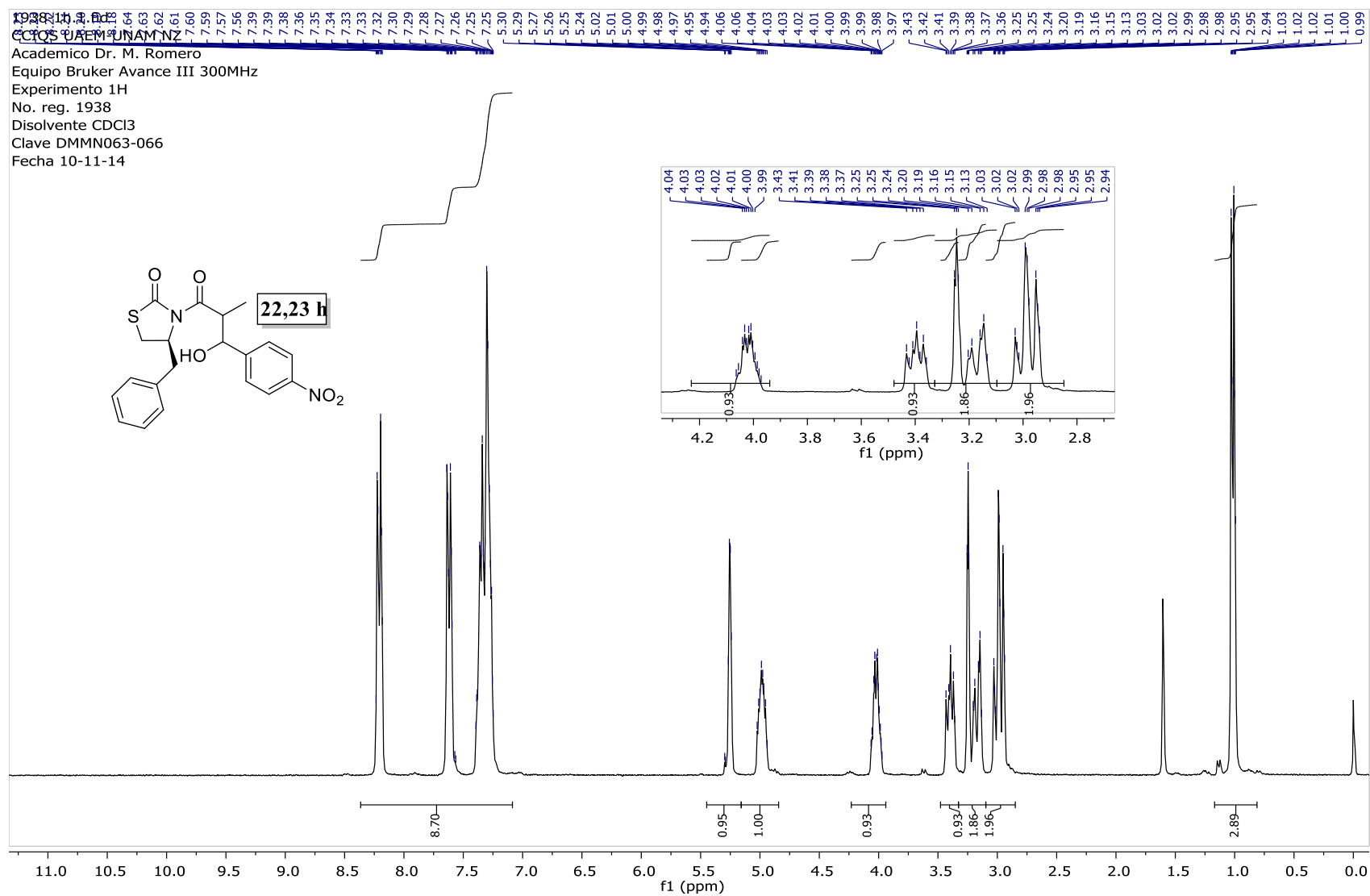
Fecha: 5/25/2017 9:19:50 AM
Número de registro: 2576
Número de la muestra: DMMN-126-139
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C32H33OSN4, PM 567 g/mol
Modo de ionización: EI
Investigador: Dr. Moisés Romero
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Dalce Mejía\2576_17C.agd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DL_EI_250°C.qm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\25052017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



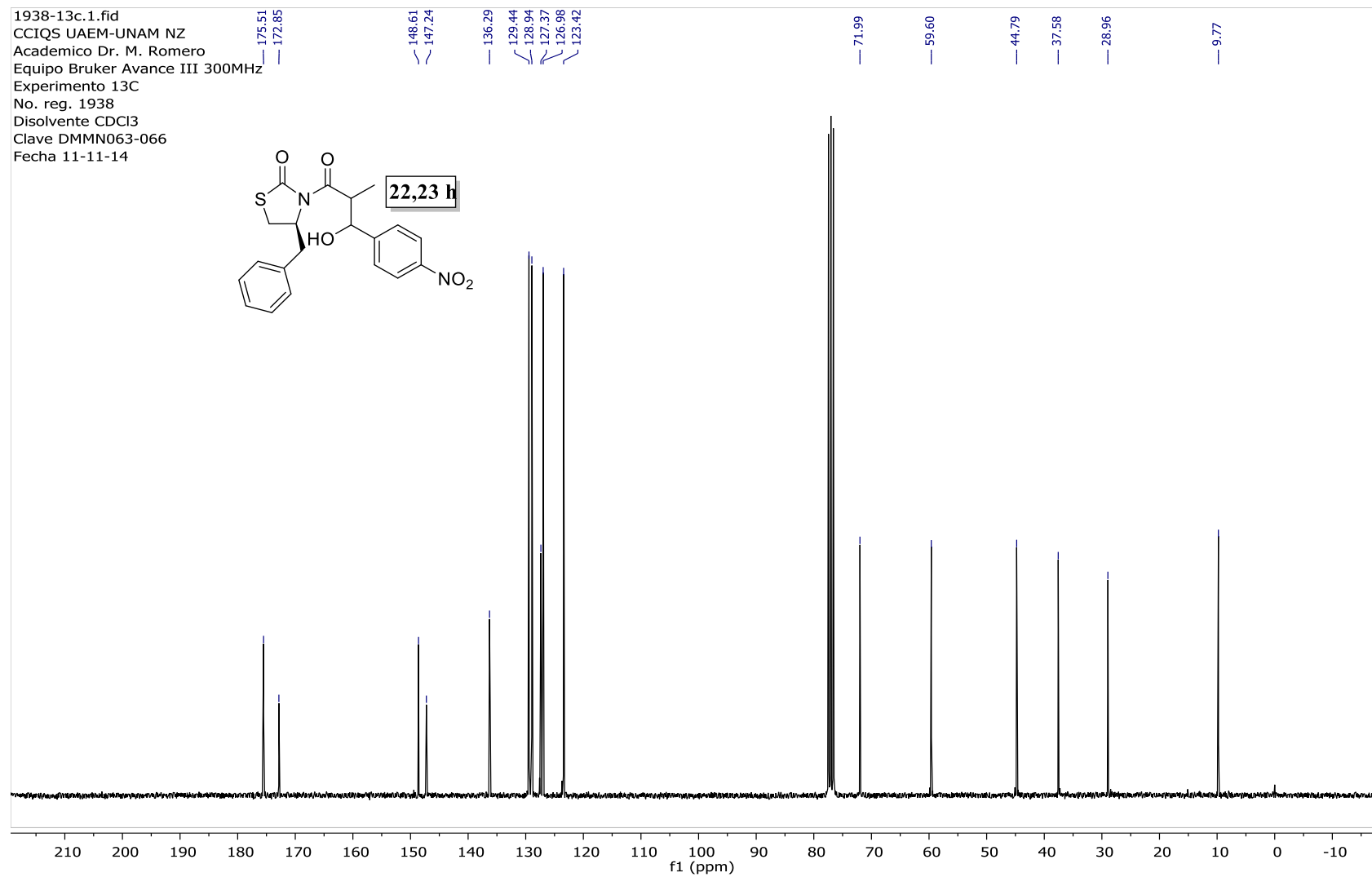
Espectro



ANEXO 48.



ANEXO 49.



ANEXO 50.



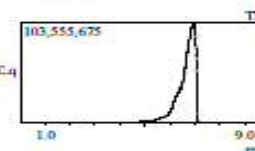
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

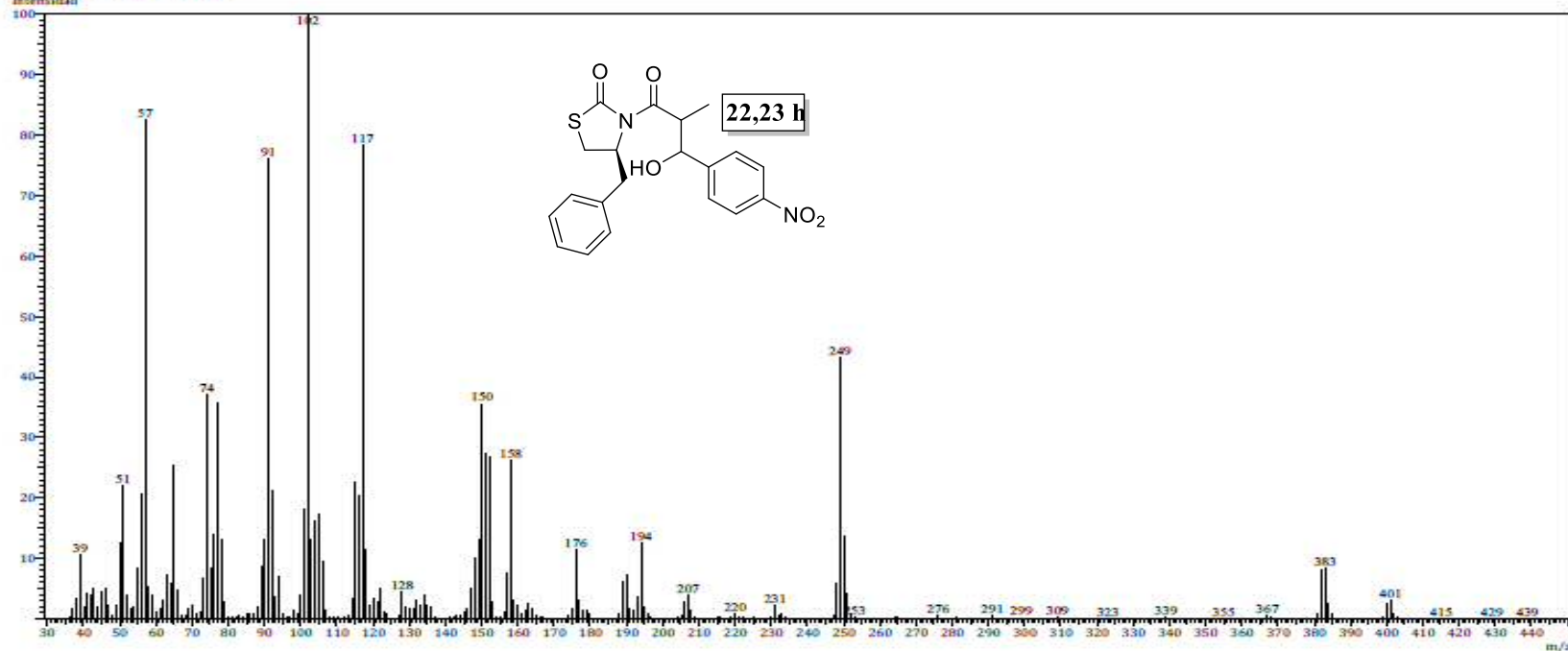
Fecha: 5/25/2017 11:11:37 AM
Número de registro: 2578
Nombre de la muestra: DMMN-122-141
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₉H₁₉O₅N₂S, PM 400 g/mol, P.F. 150-152°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duice Mejía\2578_LTC.q
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_300°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\25052017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lilbeth Triana Cruz

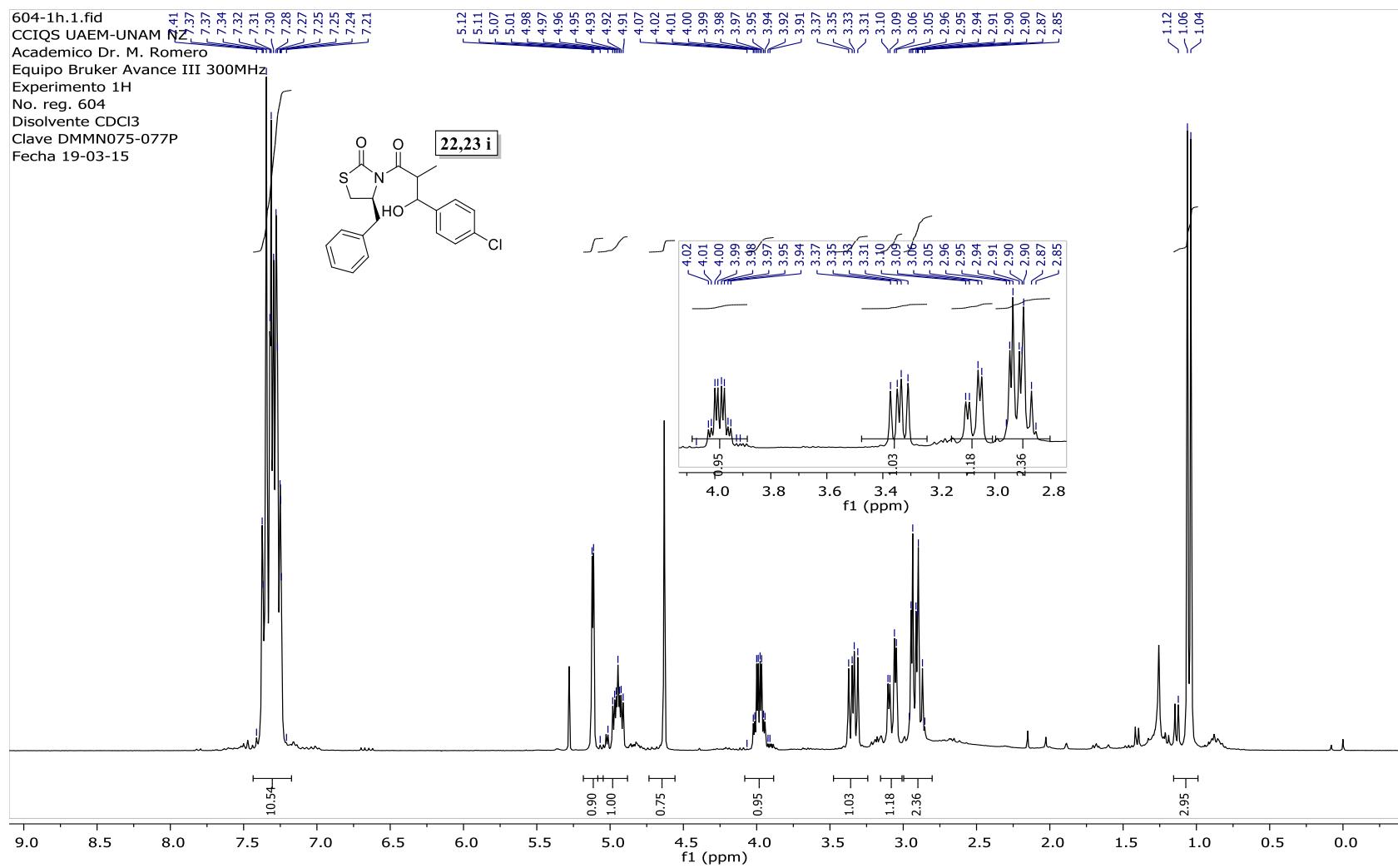


Espectro

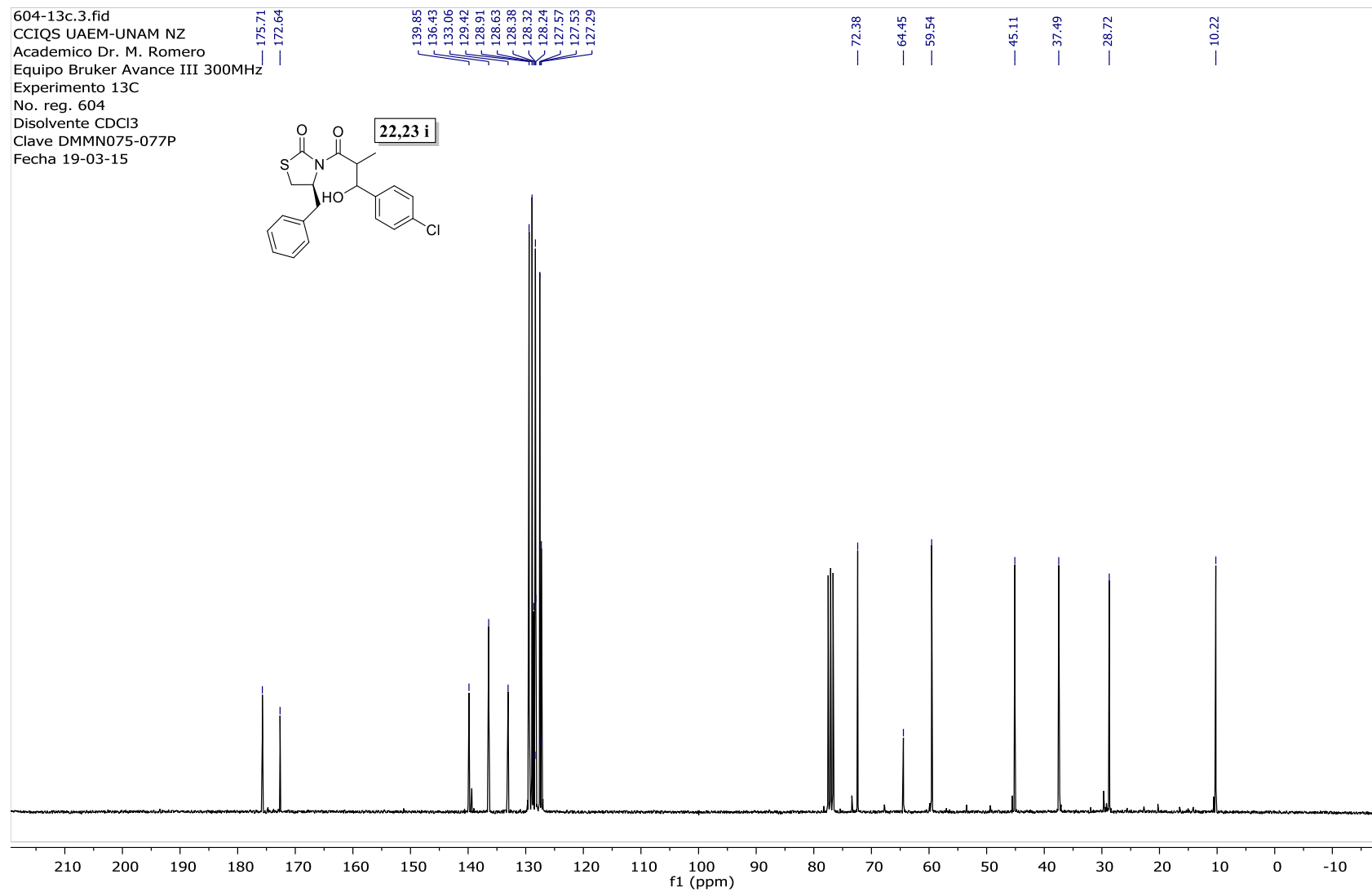
Line#1 RTime:6.955(Scan#:1382)
Intensidad



ANEXO 51.



ANEXO 52.





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

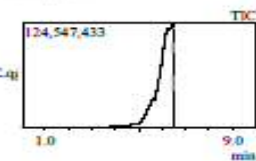
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis



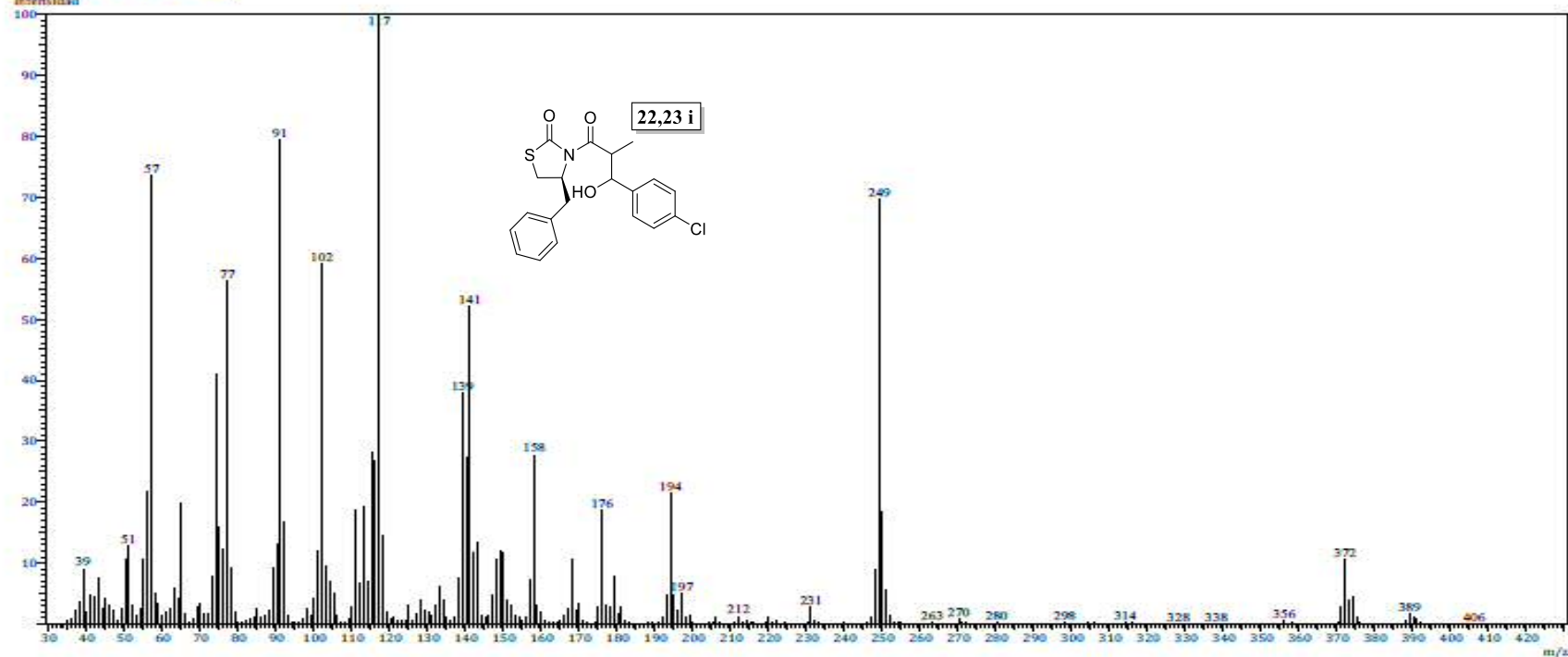
Fecha: 5/25/2017 1:34:59 PM
Número de registro: 2582
Nombre de la muestra: DMMN-126-147
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₉H₂₀O₃NSCl, PM 389 g/mol, P.F. 124-126°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\2582_LTC.q
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.q
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\25052017-1.q
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz

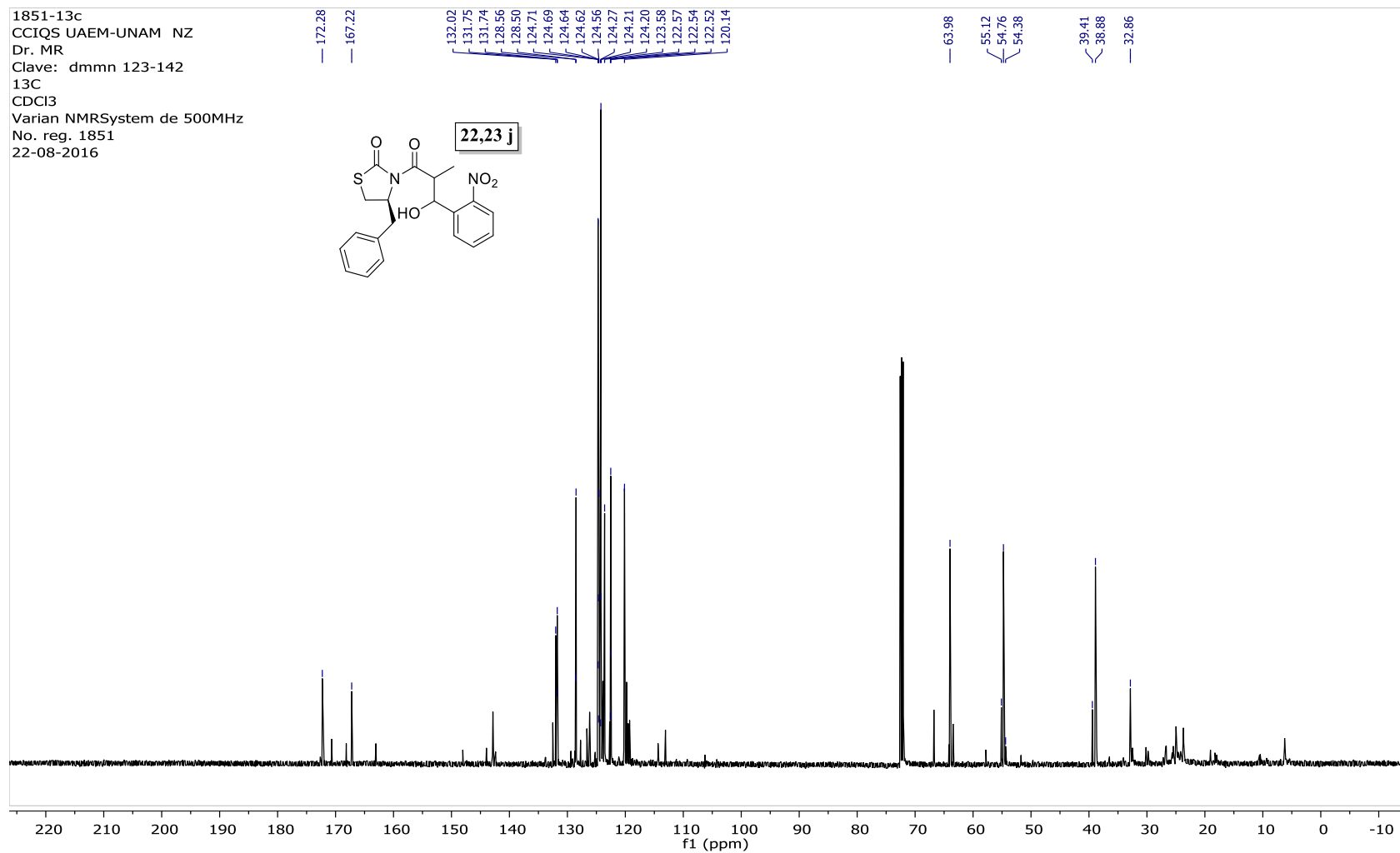


Espectro

Line#1 RTime:5.446(Scan#:1279)
Intensidad



ANEXO 55.





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

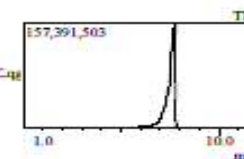
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis



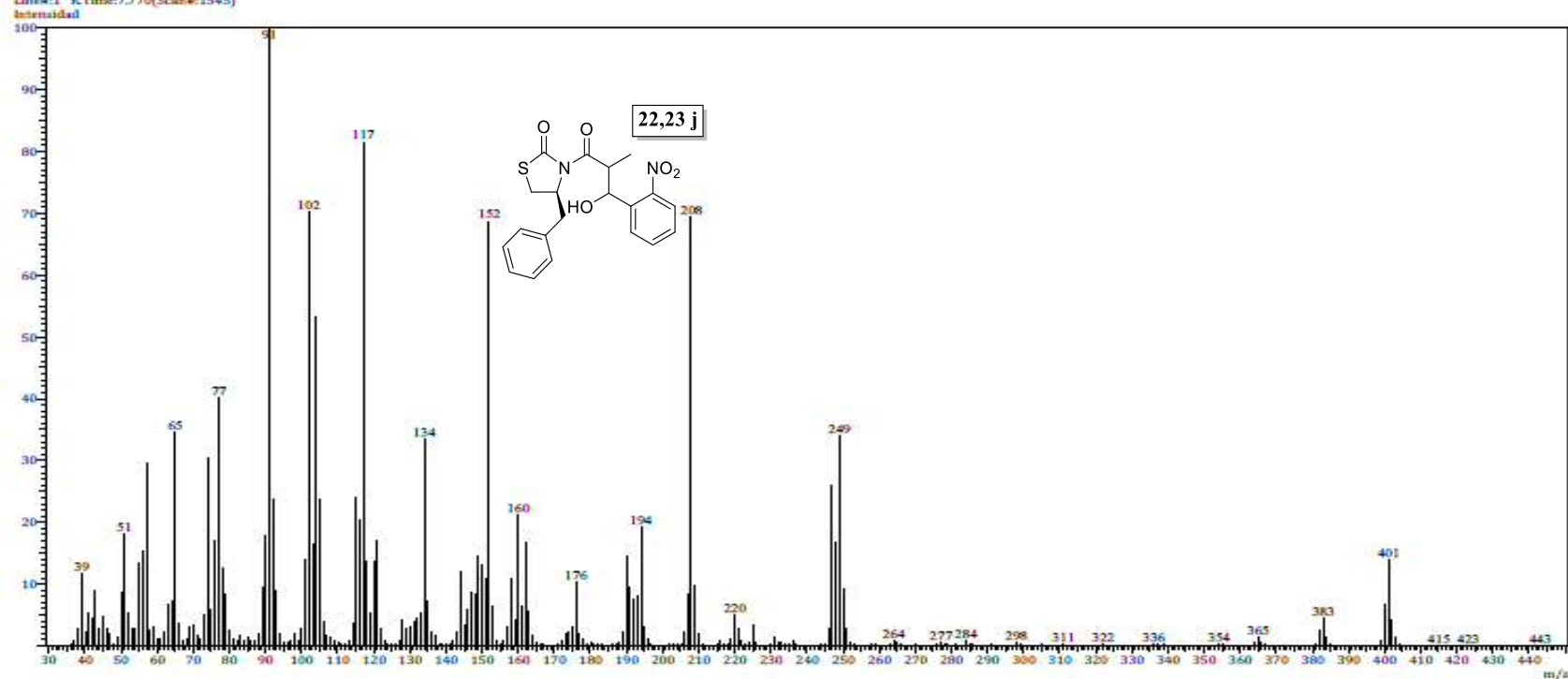
Fecha: 5/25/2017 11:53:23 AM
Número de registro: 2579
Nombre de la muestra: DMMN-123-142
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₉H₁₉O₅N₃, PM 400 g/mol, P.F. 197.200°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duque Mejia\2579_LTC.q
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_350°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\25052017-L.qgt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz

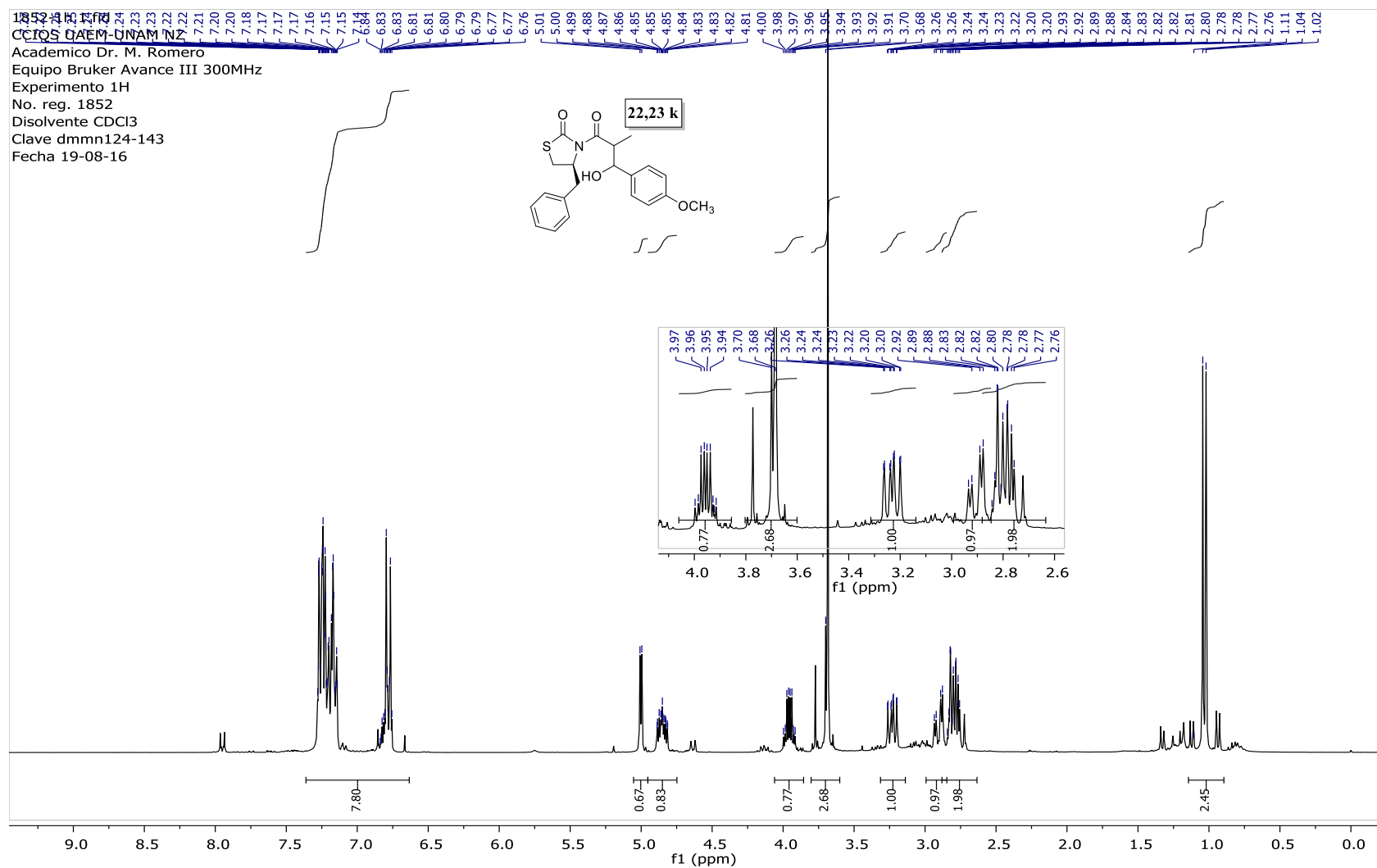


Espectro

Line#1 RTime:7.770(Scan#:1545)

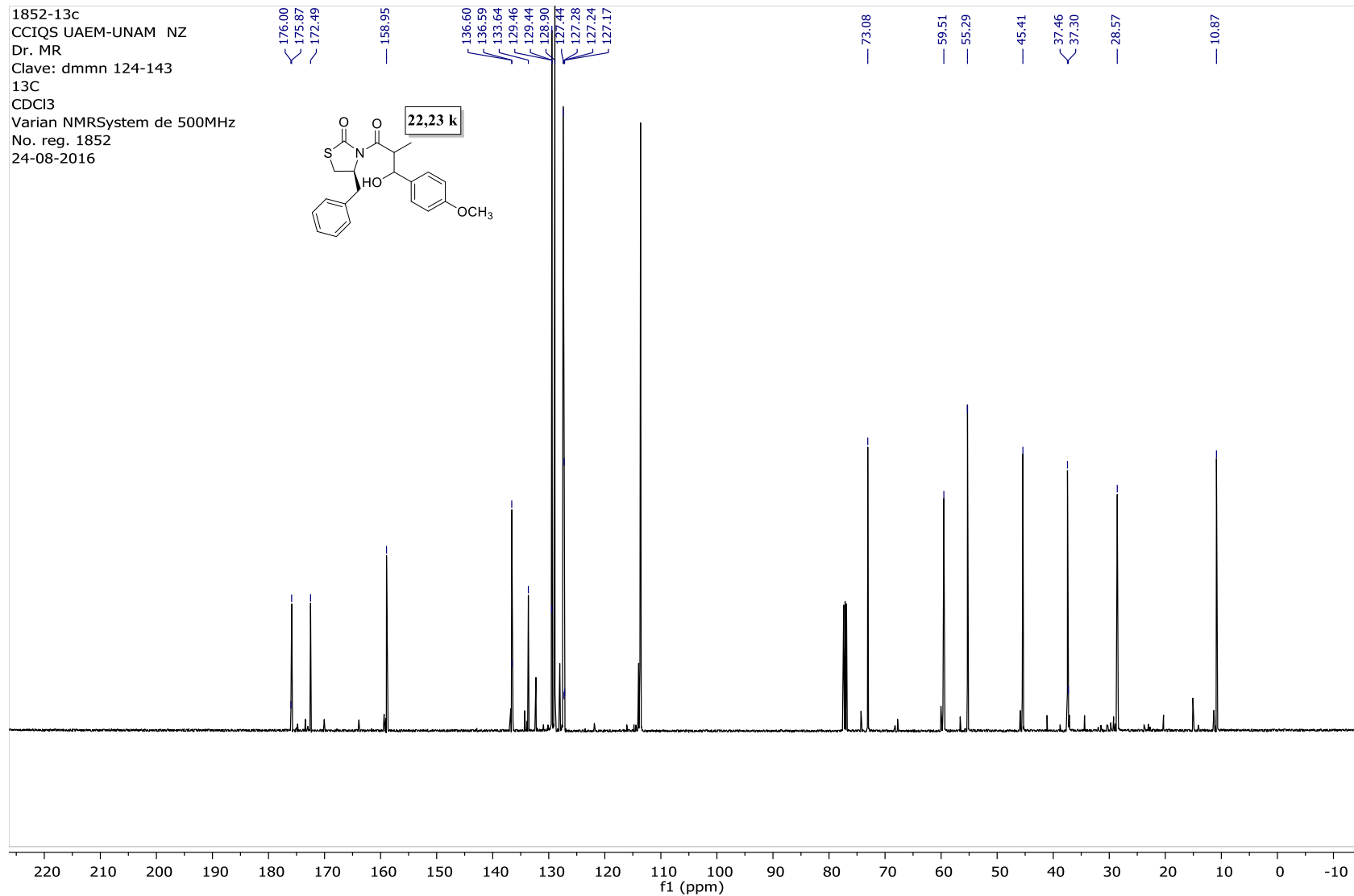
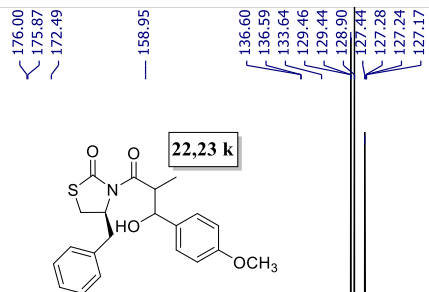


ANEXO 57.



ANEXO 58.

1852-13c
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Dr. MR
 Clave: dmmn 124-143
 13C
 CDCl3
 Varian NMRSystem de 500MHz
 No. reg. 1852
 24-08-2016



ANEXO 59.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

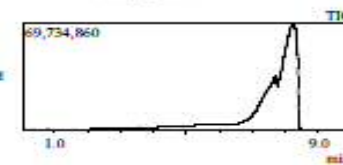
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

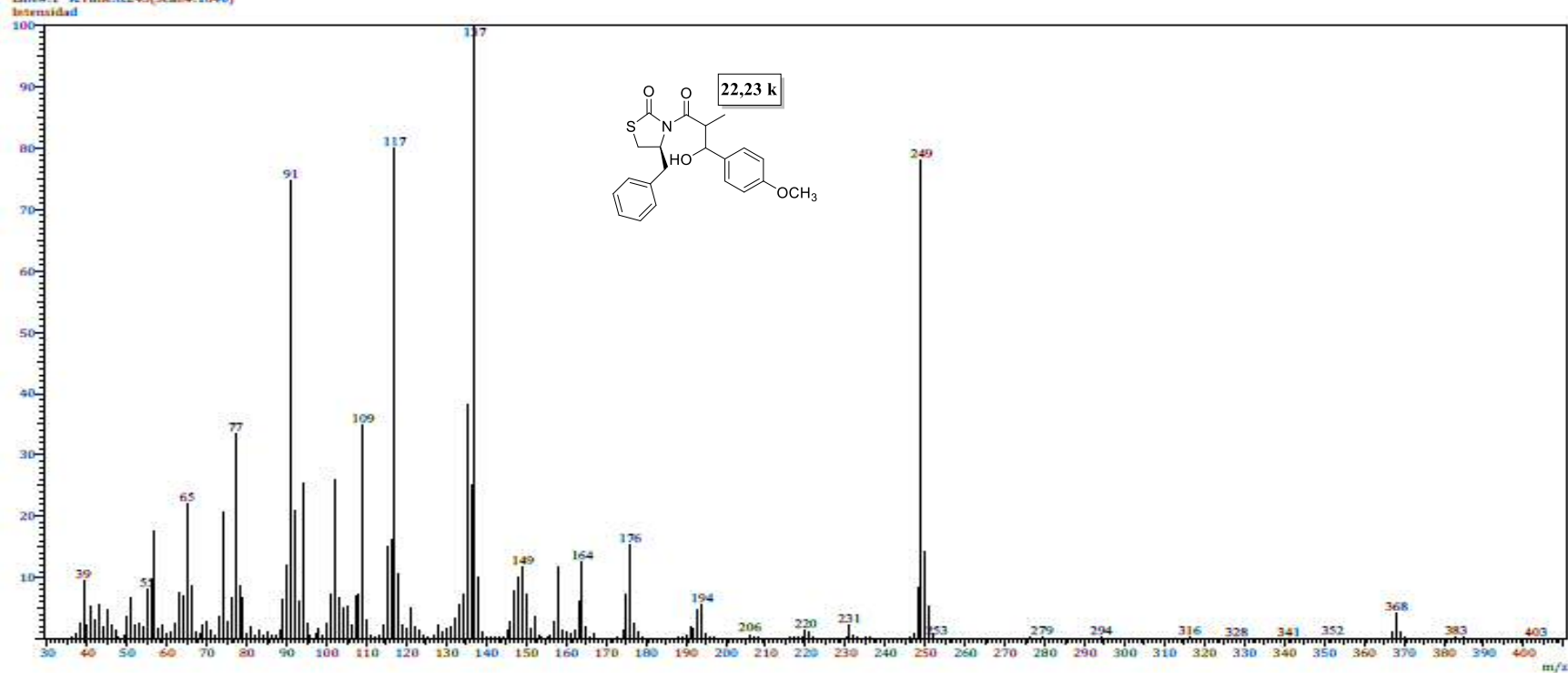
Fecha: 5/25/2017 12:32:24 PM
Número de registro: 25801
Nombre de la muestra: DMMN-124-143
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C20H23O4NS, PM 375 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

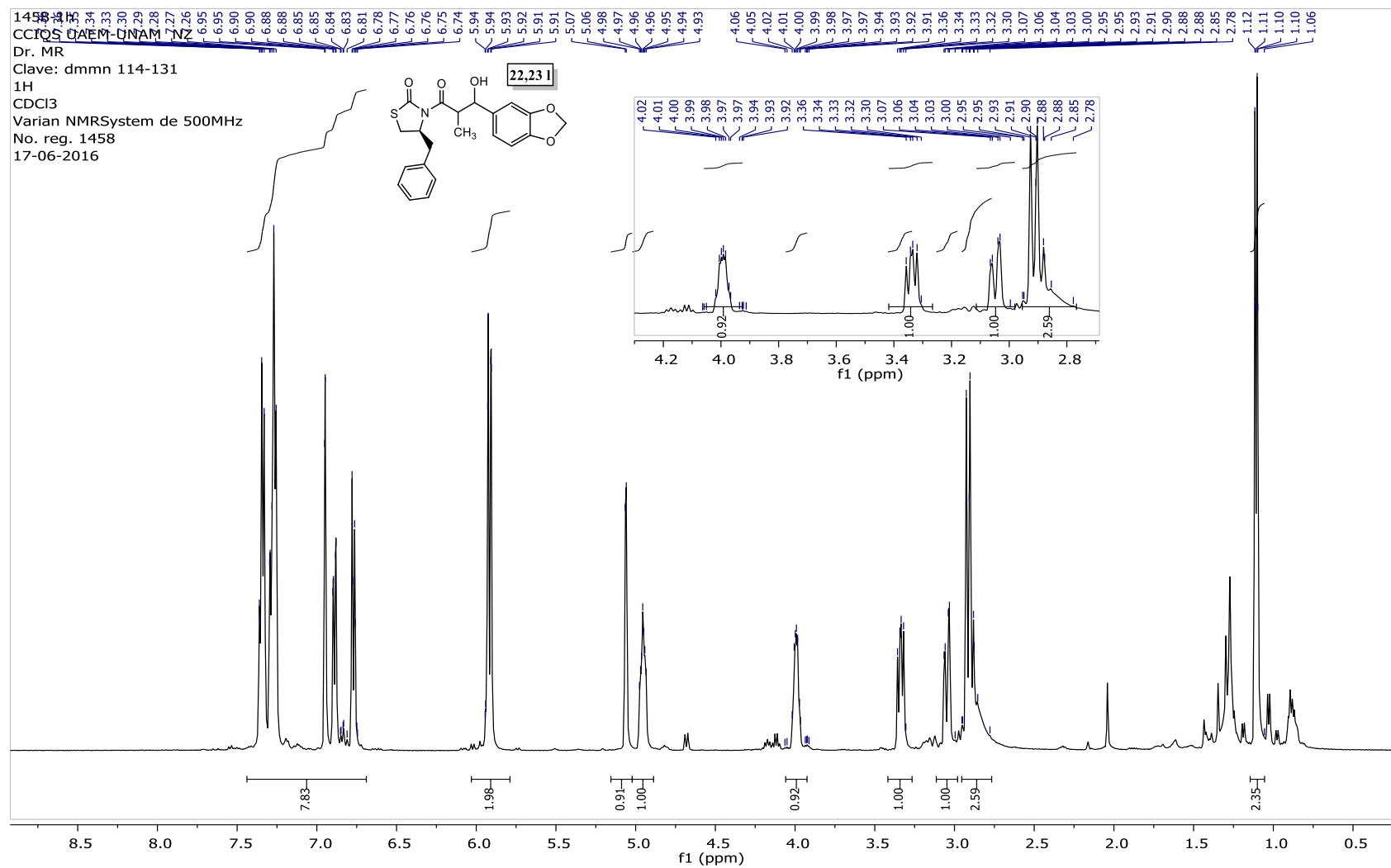
Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\2580_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\250S2017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Elizabeth Triana Cruz



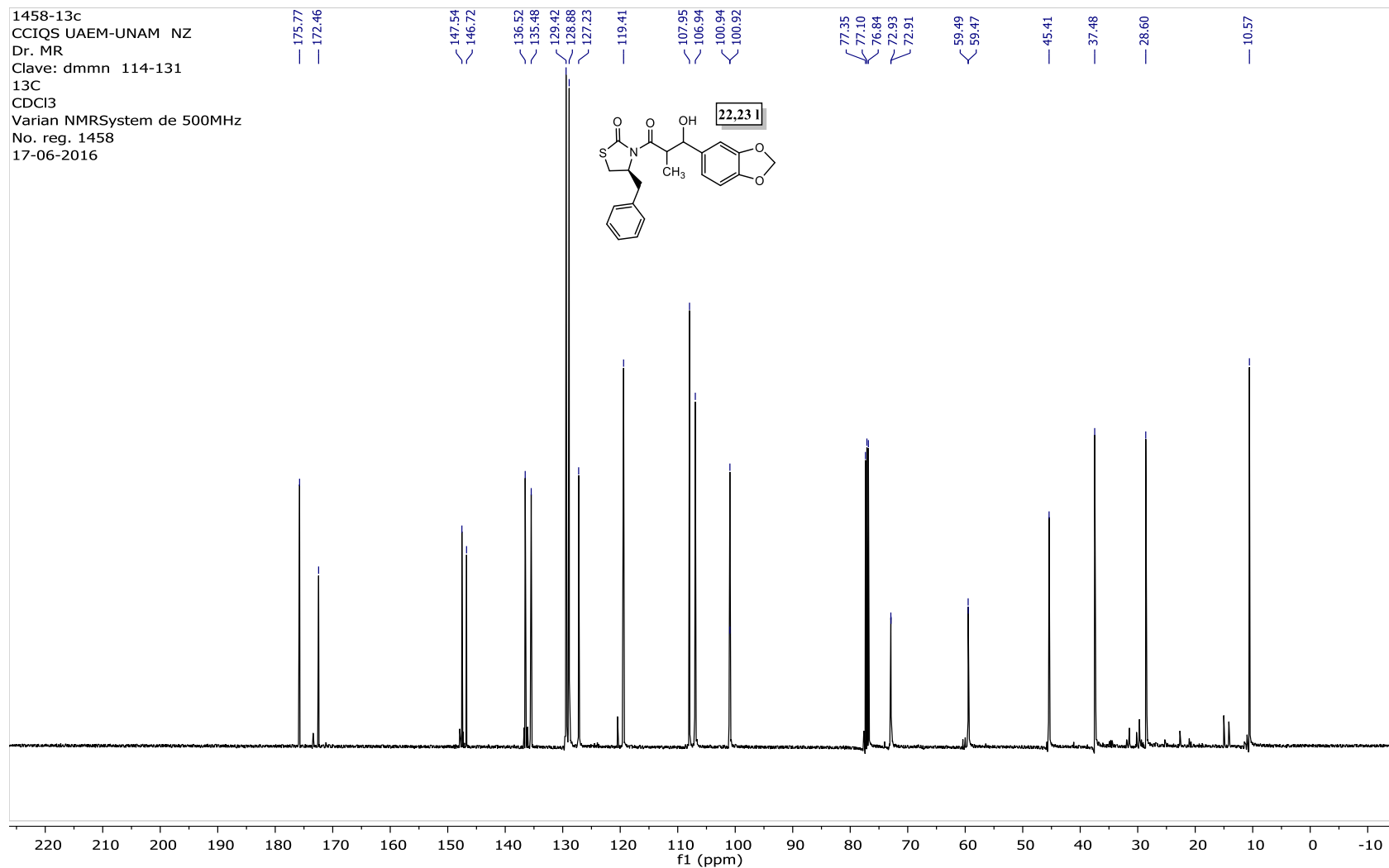
Espectro

Line# 1 RTime: 8.245 (Scan# 1640)





ANEXO 61.



ANEXO 62.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

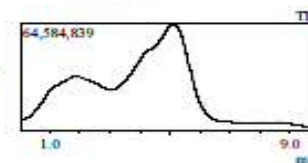
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



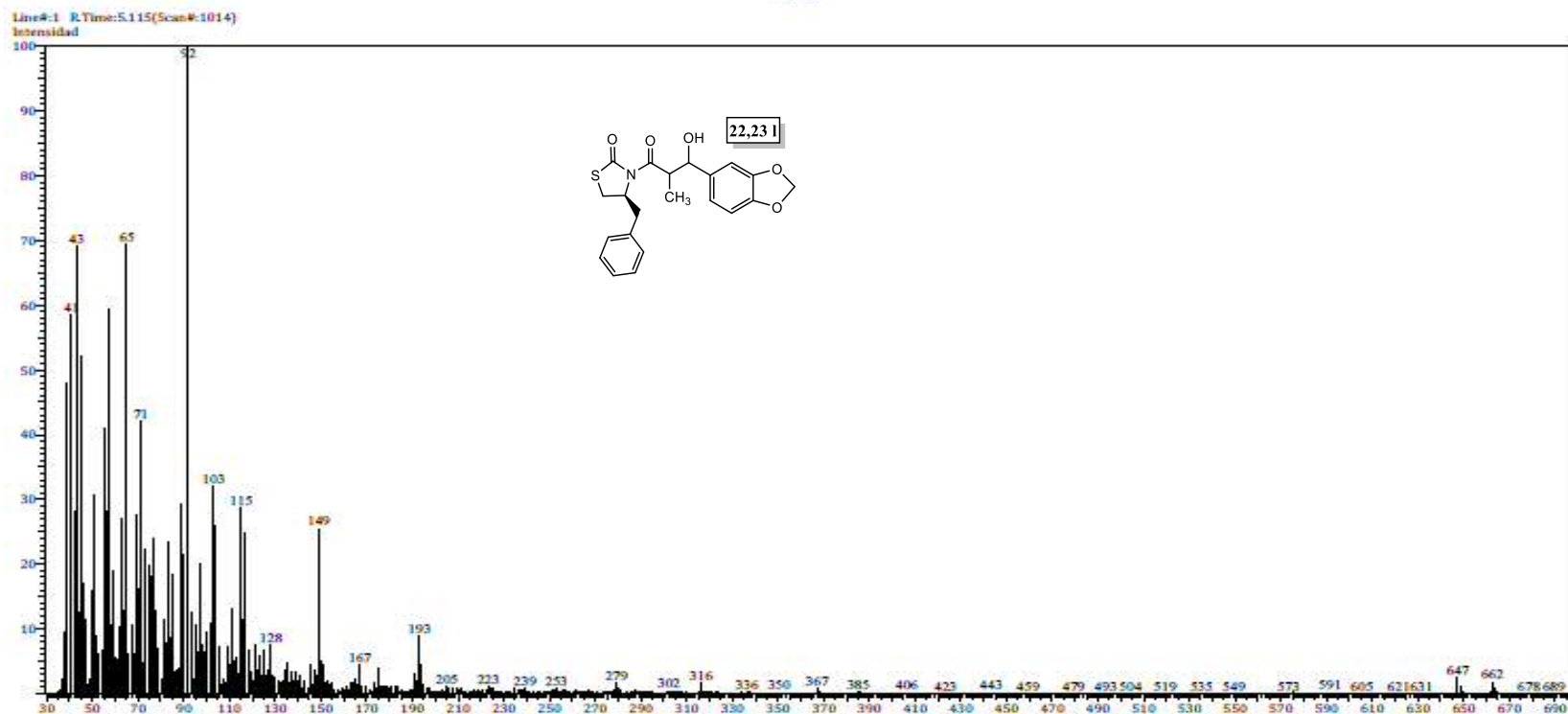
Información del Análisis

Fecha: 5/22/2017 8:03:41 AM
Número de registro: 2567
Nombre de la muestra: DMMN-151-14B
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C19H19OSNS, PM 373 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

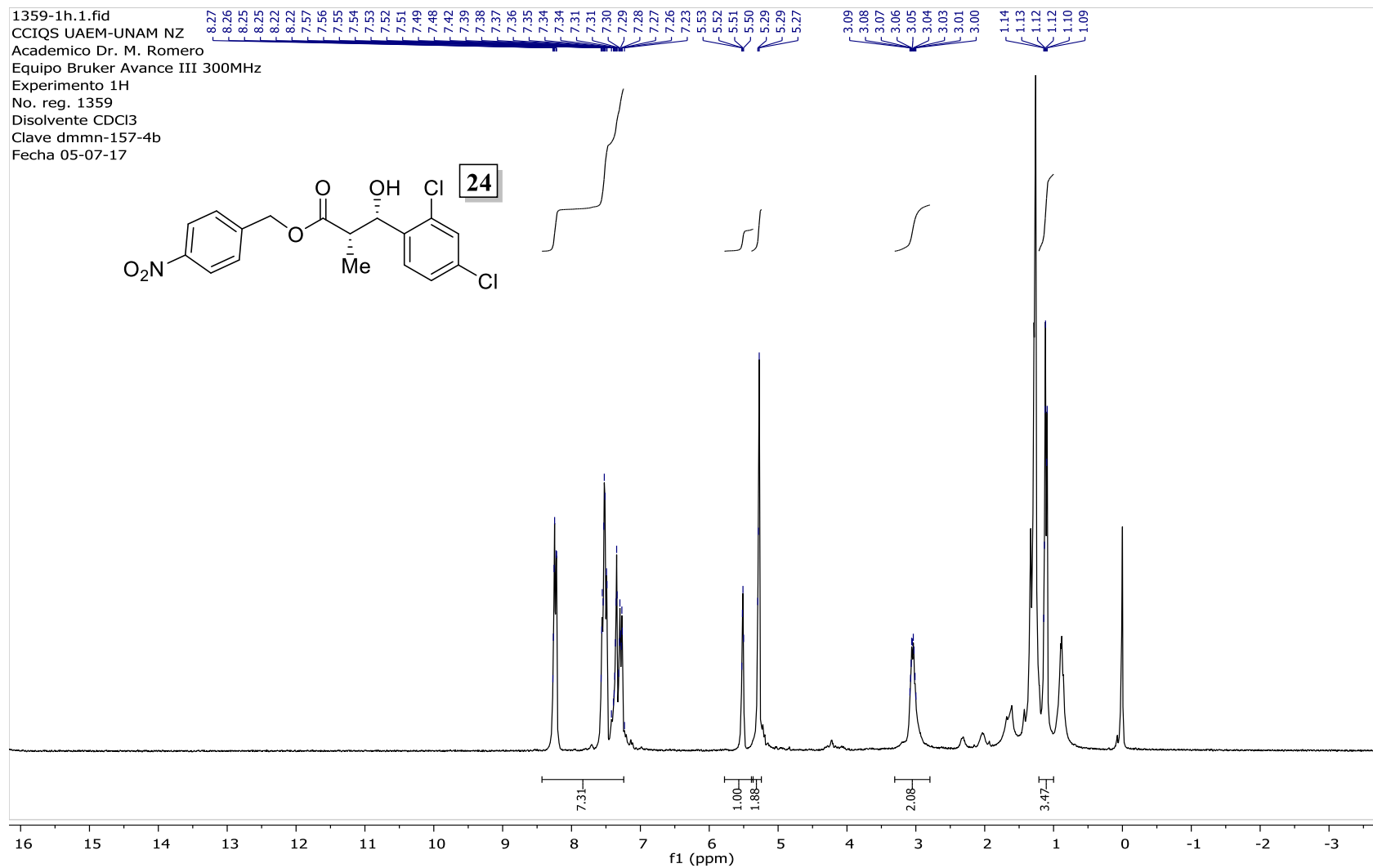
Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duice Mejía\2567_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgd
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\22052017-1.qst
Analizado por: M. en C. Lisseth Triana Cruz



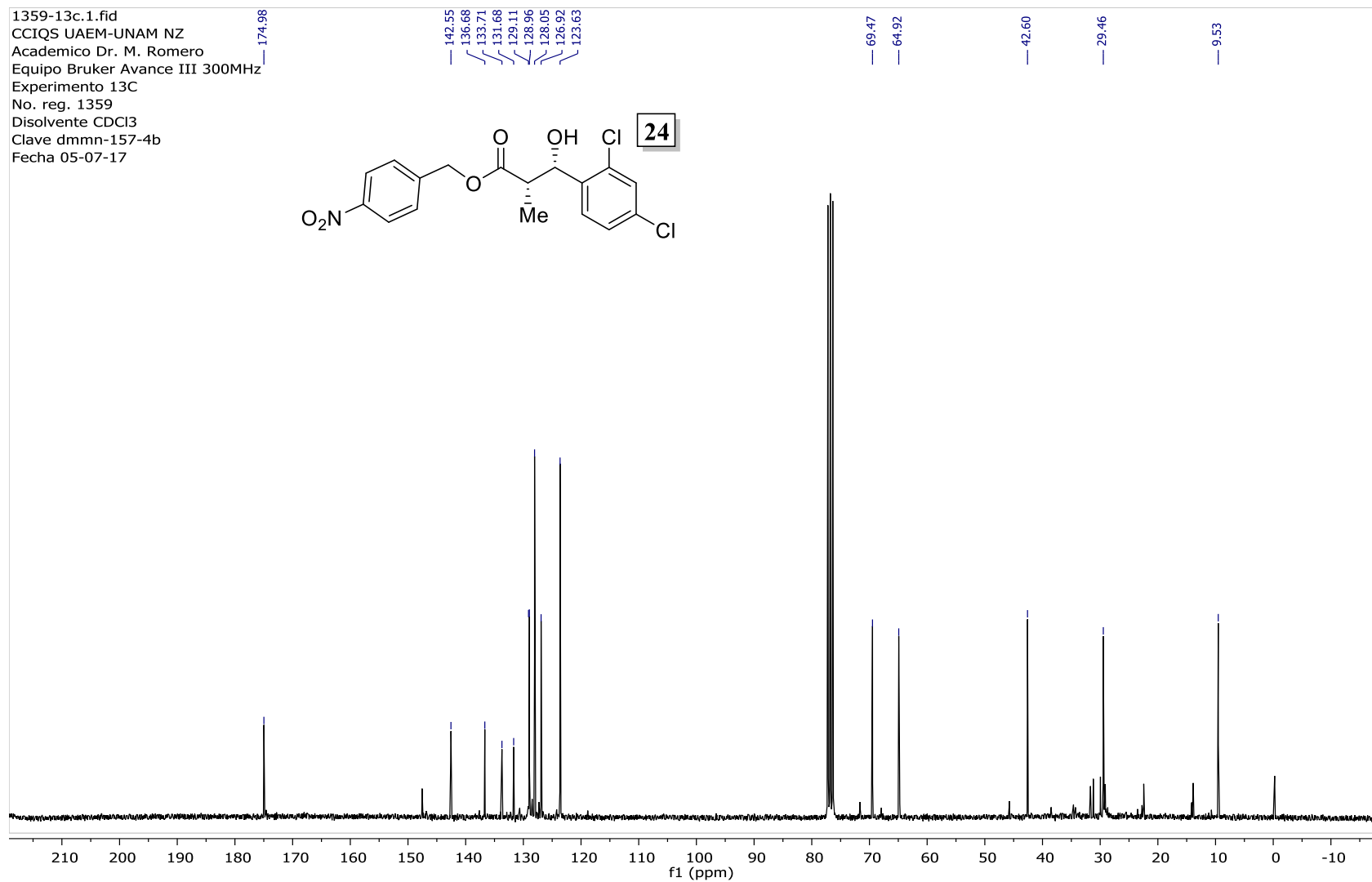
Espectro



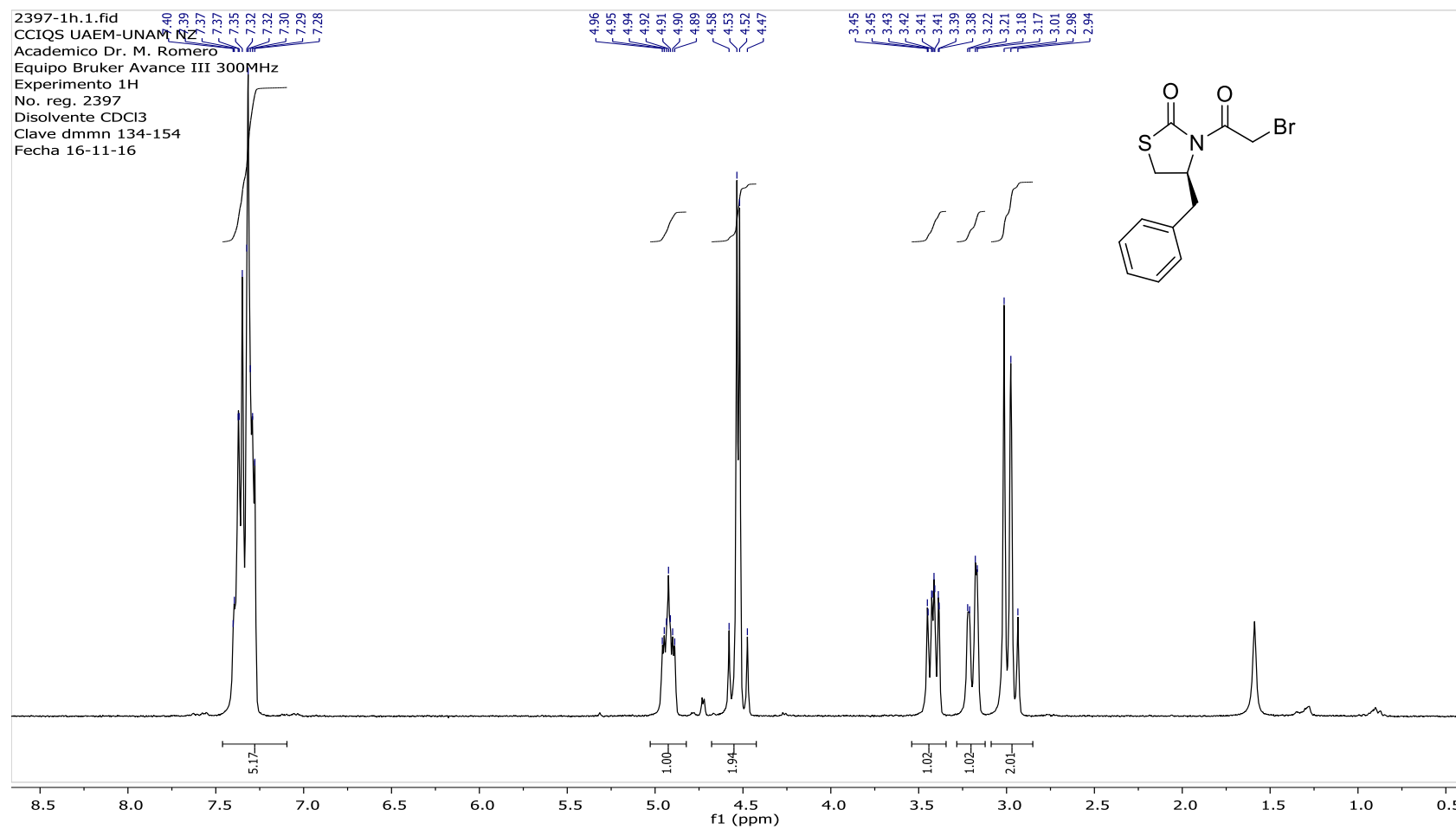
ANEXO 63.



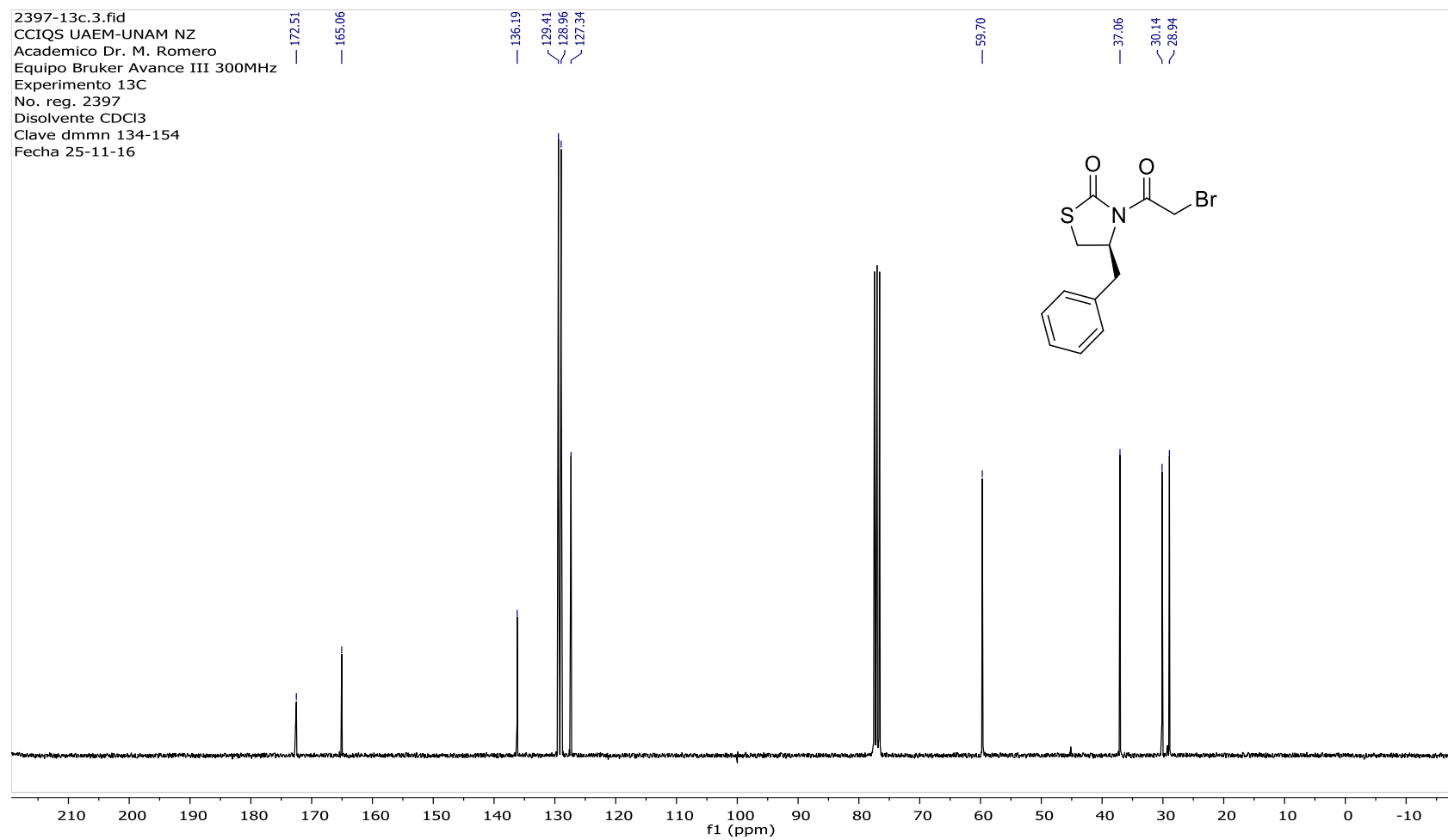
ANEXO 64.



ANEXO 65.



ANEXO 66.



ANEXO 67.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

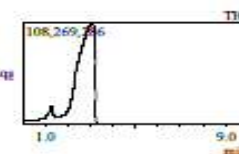
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis



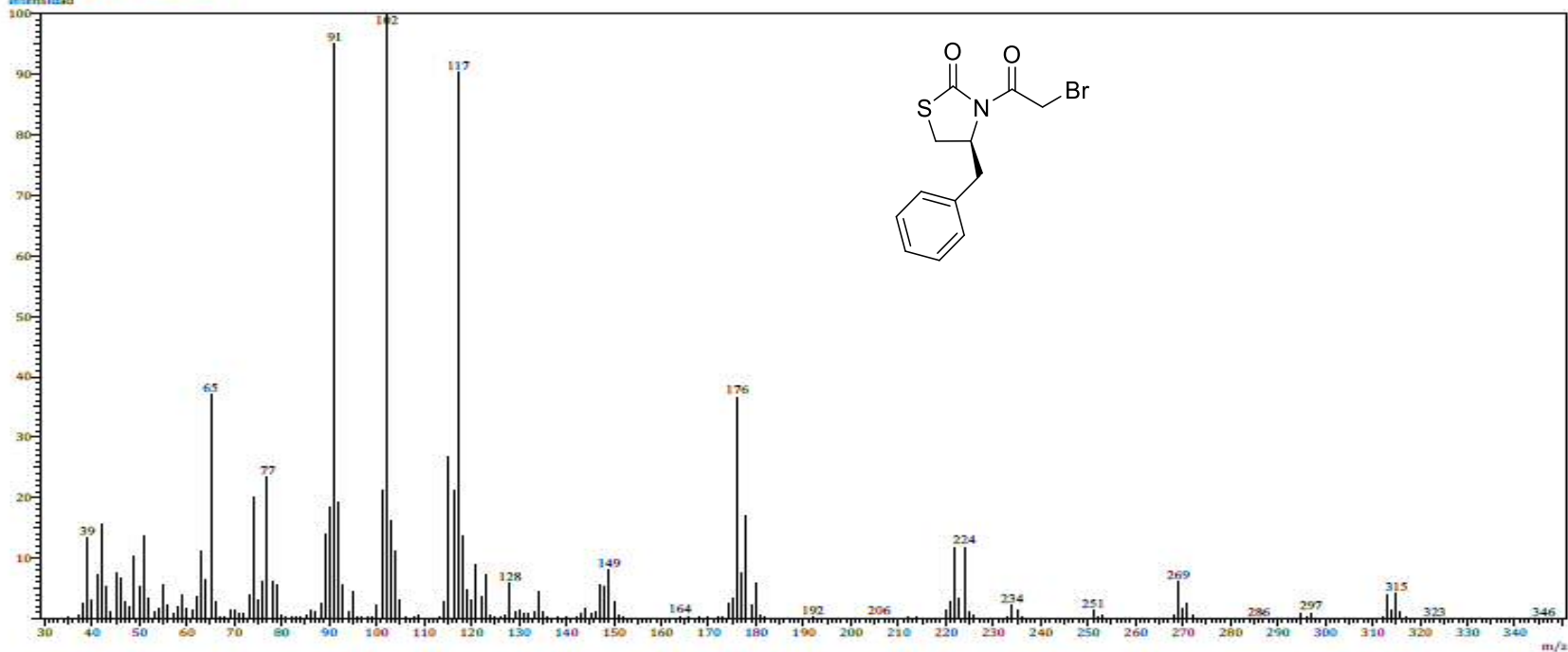
Fecha: 5/19/2017 12:35:20 PM
Número de registro: 2564
Nombre de la muestra: DMN-MP2Br
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₂H₁₂O₂NSBr, PM 314 g/mol, P.F. 100-103°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero G.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duice Mejía\2564_LTC.qq
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qqm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\19052017-Lagt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz

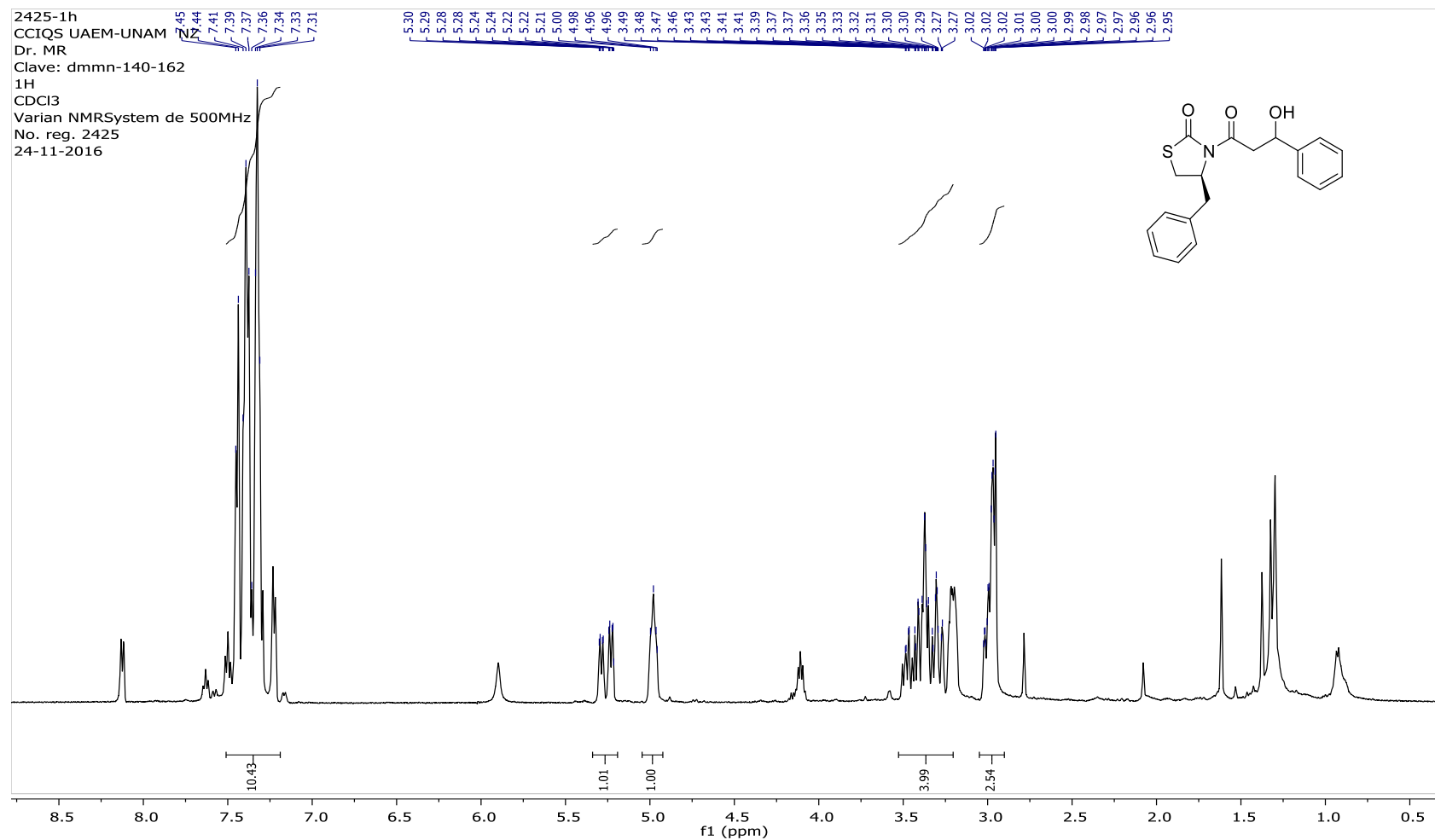


Espectro

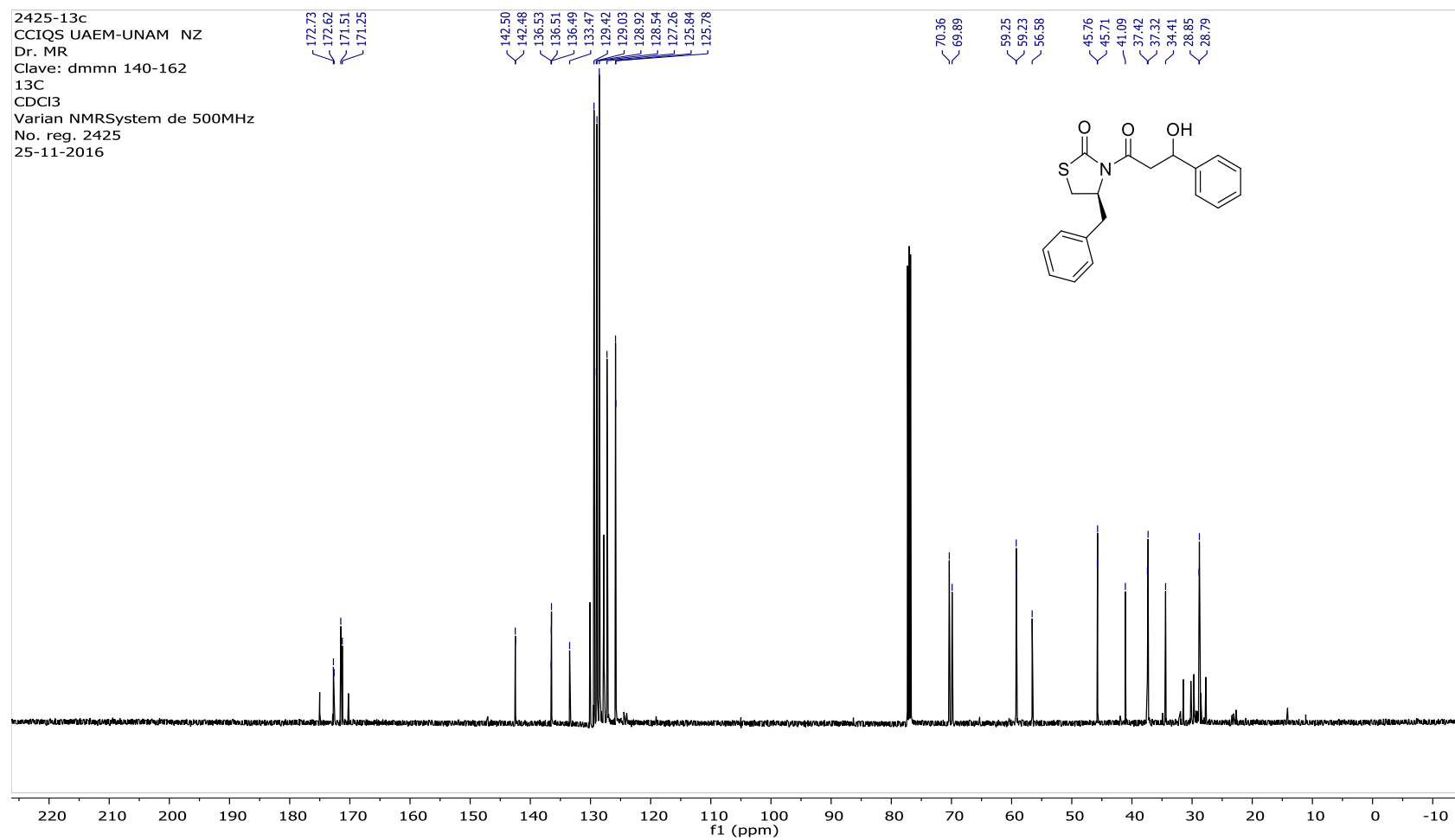
Line#1 RTime:3.115(Scan#614)
Intensidad



ANEXO 68.



ANEXO 69.





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

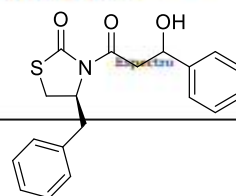
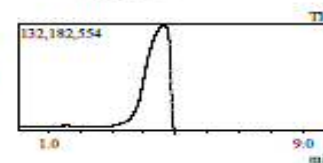
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

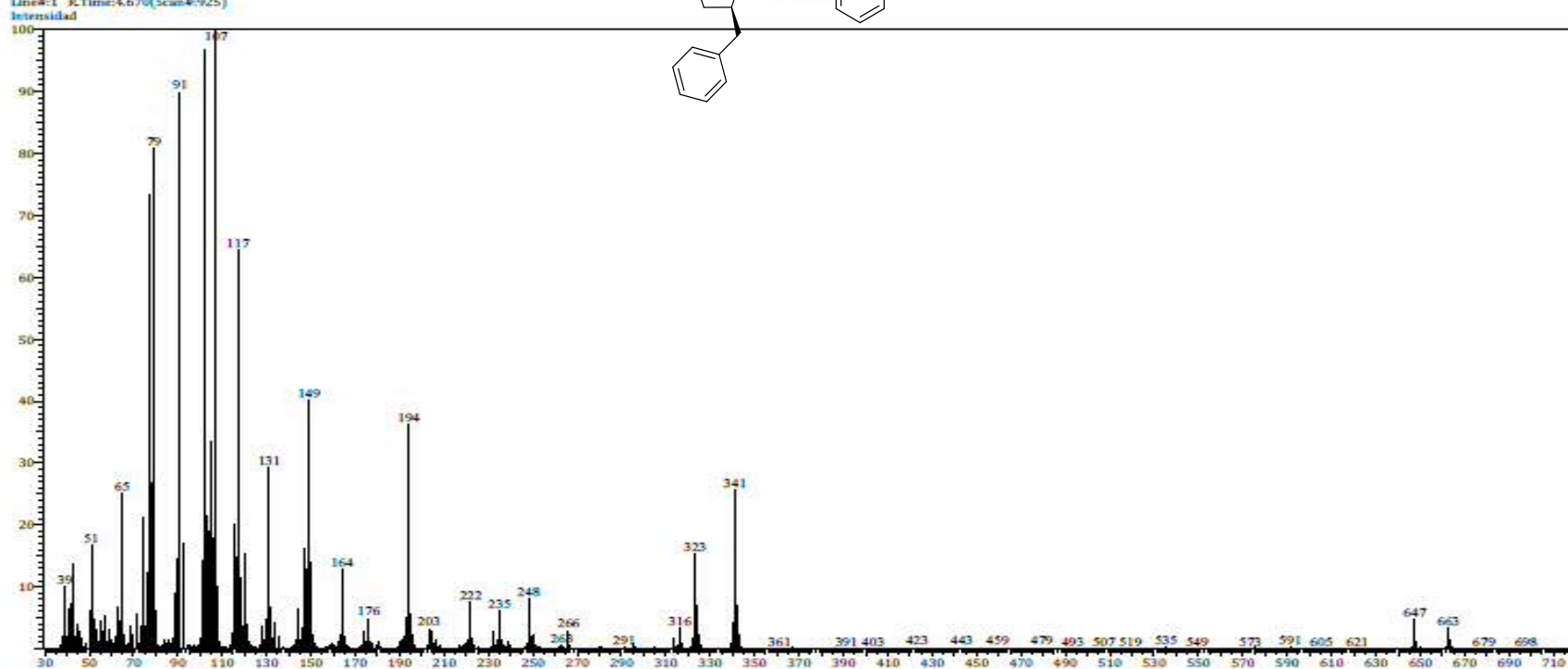


Fecha: 5/19/2017 12:57:19 PM
Número de registro: 2565
Nombre de la muestra: DMMN-140-162
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C18H19O3NS, PM 329 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

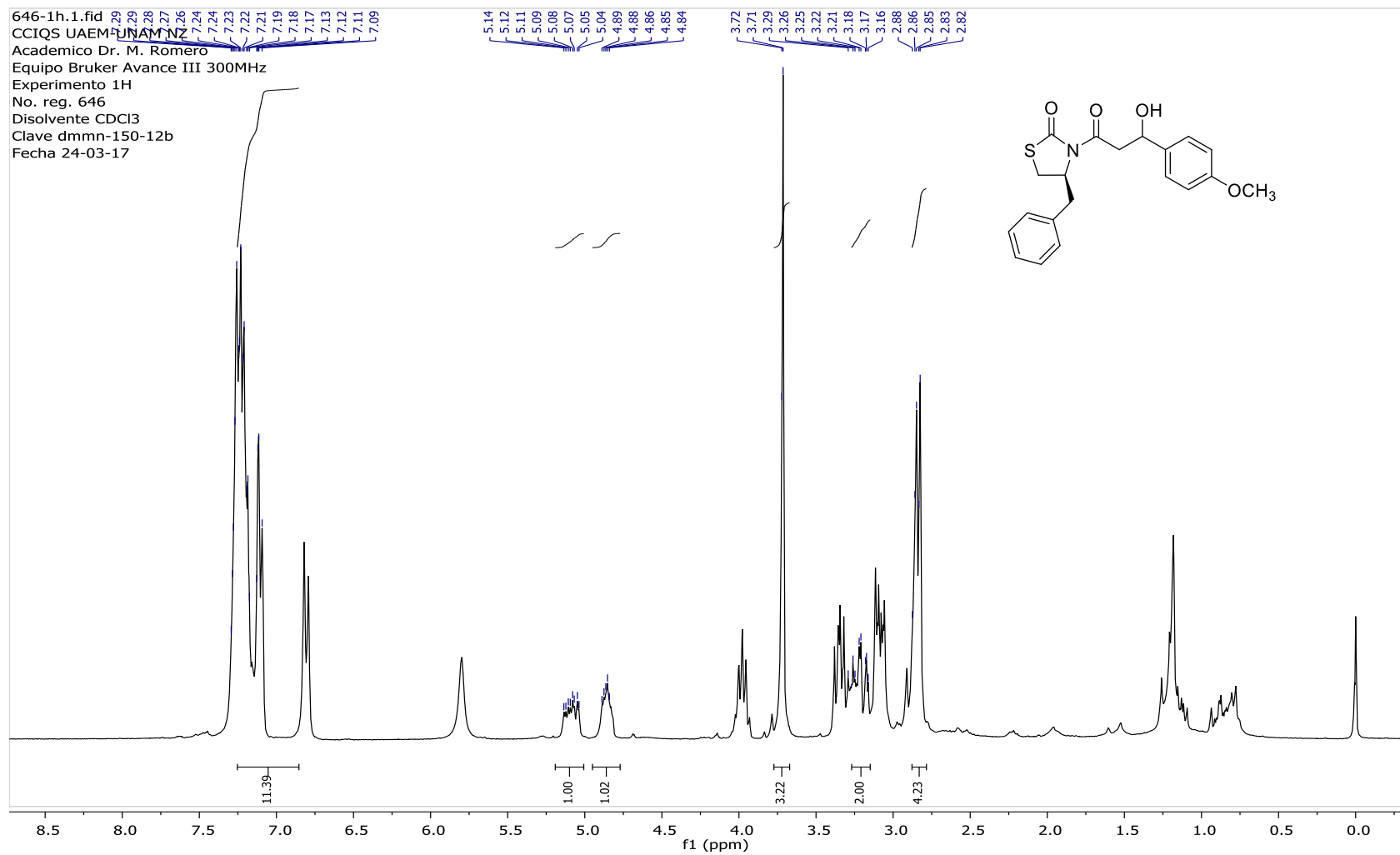
Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Diálisis Mejía\2565_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\19052017-Ligt
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



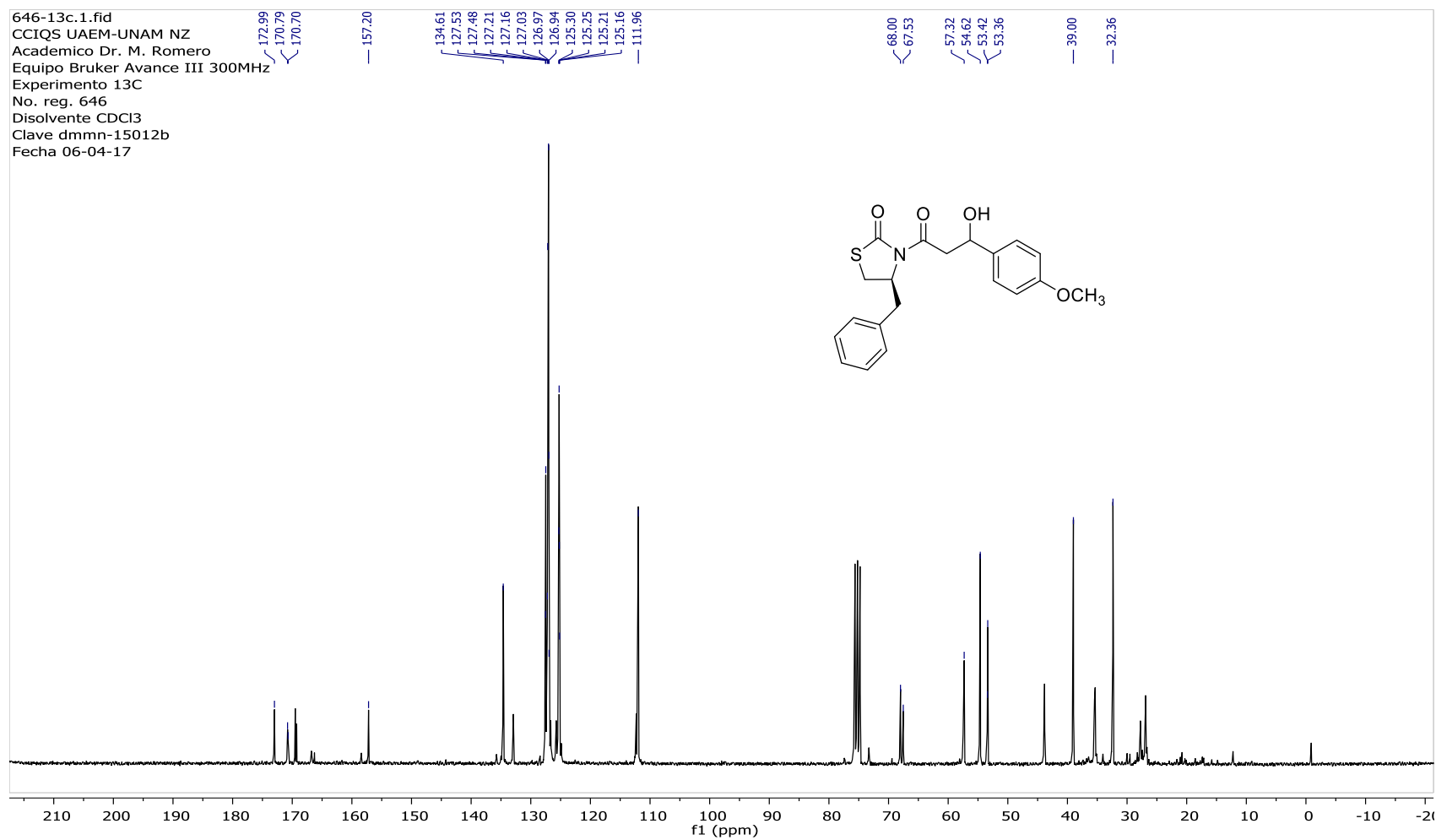
Line#1 RTime:4.670(Scan#925)



ANEXO 71.



ANEXO 72.



ANEXO 73.



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

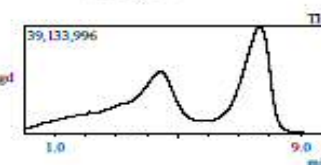
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

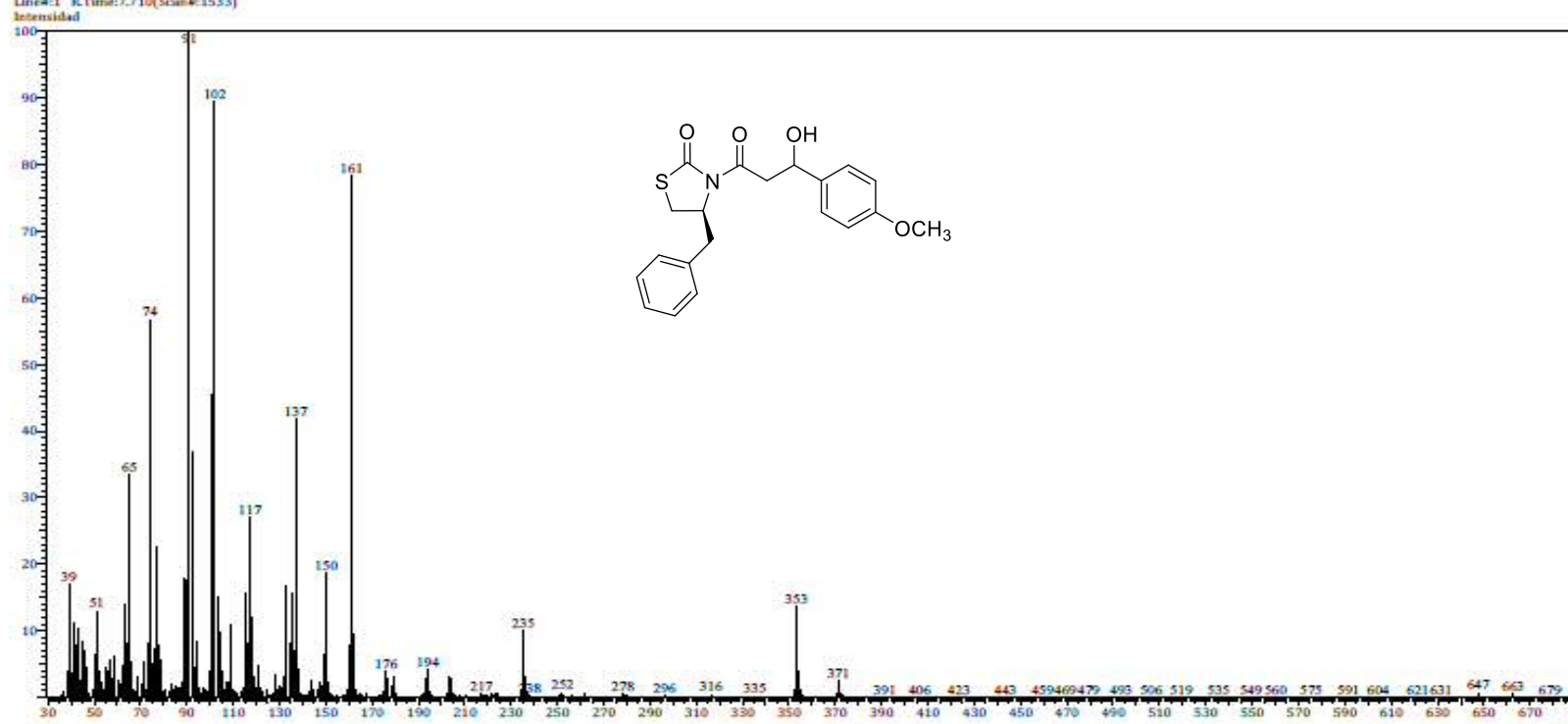
Fecha: 5/19/2017 2:55:09 PM
Número de registro: 2566
Nombre de la muestra: DMMN-150-12B
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C₁₉H₂₁O₄NS, PM 359 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\2566_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\19052017-L.qm
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz

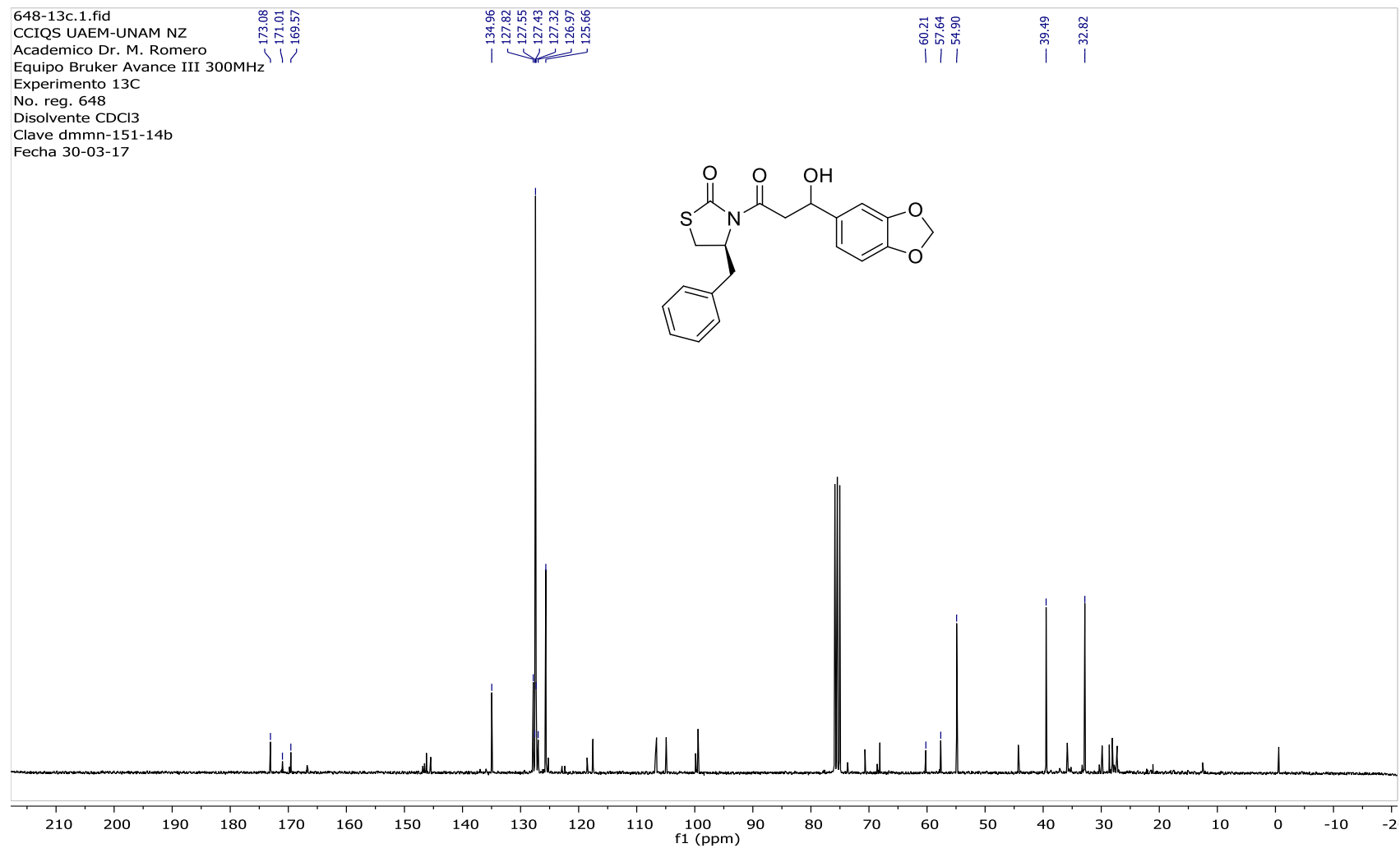


Espectro

Line#1 RTime:7.710(Scan#1533)



ANEXO 75.



ANEXO 76.



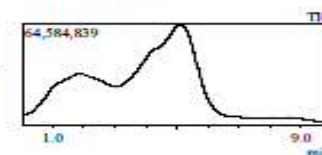
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



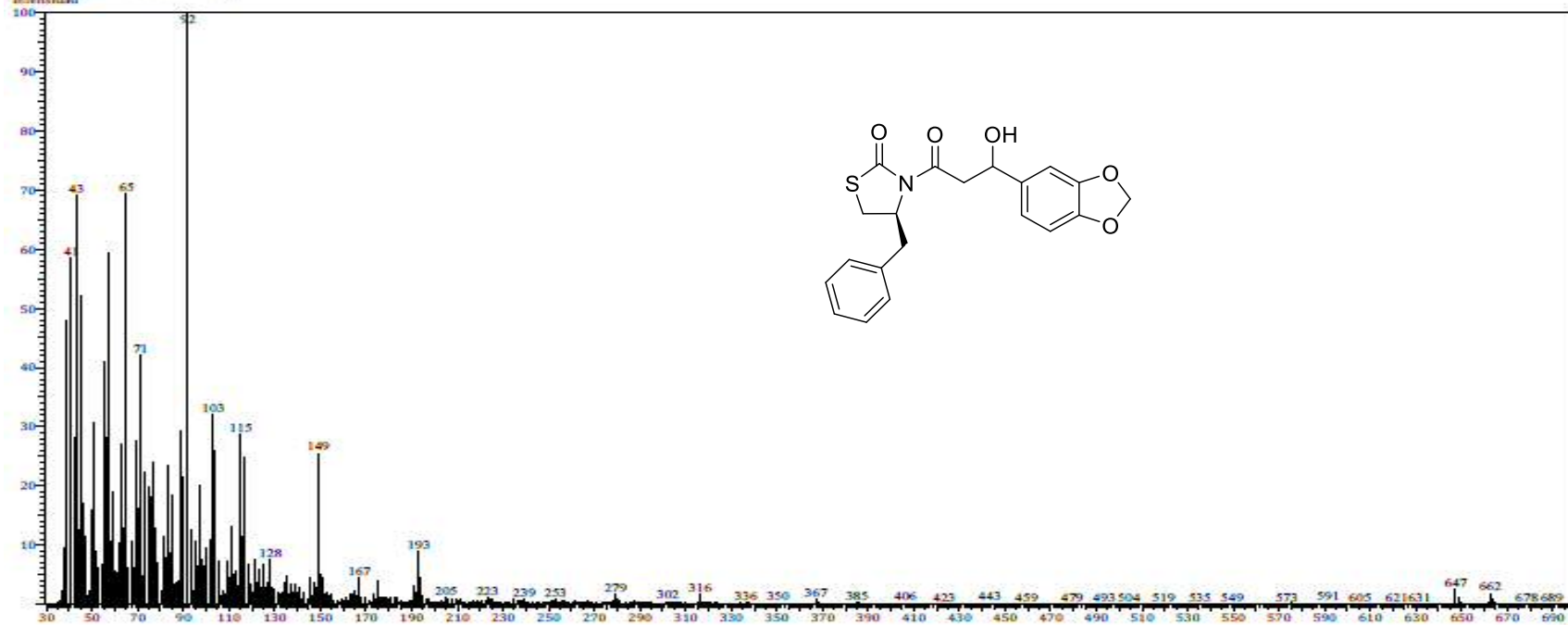
Información del Análisis

Fecha:	5/22/2017 8:03:41 AM	Investigador:	Dr. Moisés Romero O.
Número de registro:	2567	Data File:	C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duice Mejia\2567_LTC.qgd
Nombre de la muestra:	DMMN-151-14B	Method File:	C:\GCMSolution\System\Tune1\Métodos\DI_EI_250°C.qqm
Tipo de muestra:	Líquido	Tuning File:	C:\GCMSolution\System\Tune1\22052017-1.qqt
Descripción de la muestra:	C19H19O5NS, PM 373 g/mol	Analizado por:	M. en C. Lilbeth Triana Cruz
Modo de inyección:	DI		
Modo de ionización:	EI		

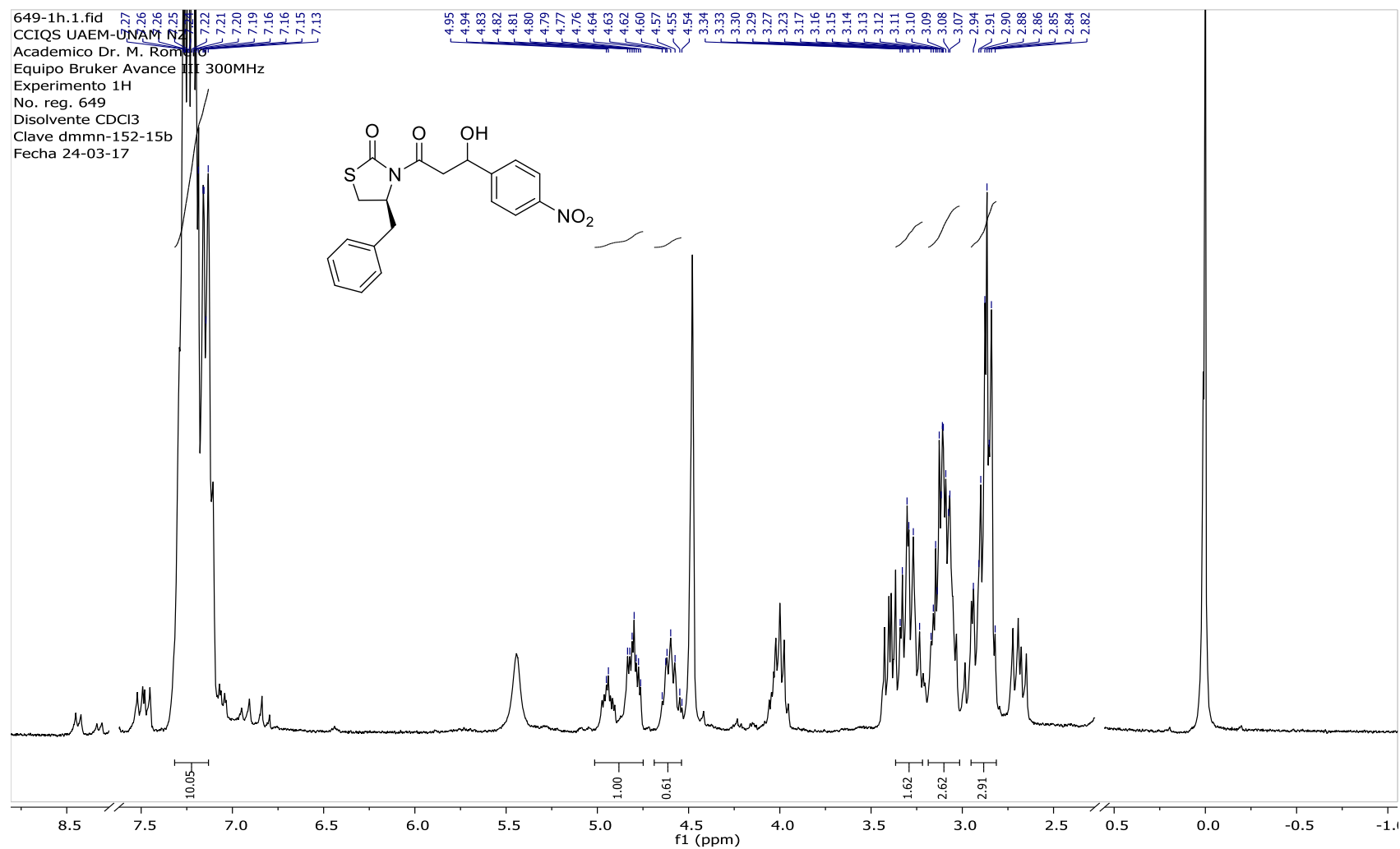


Espectro

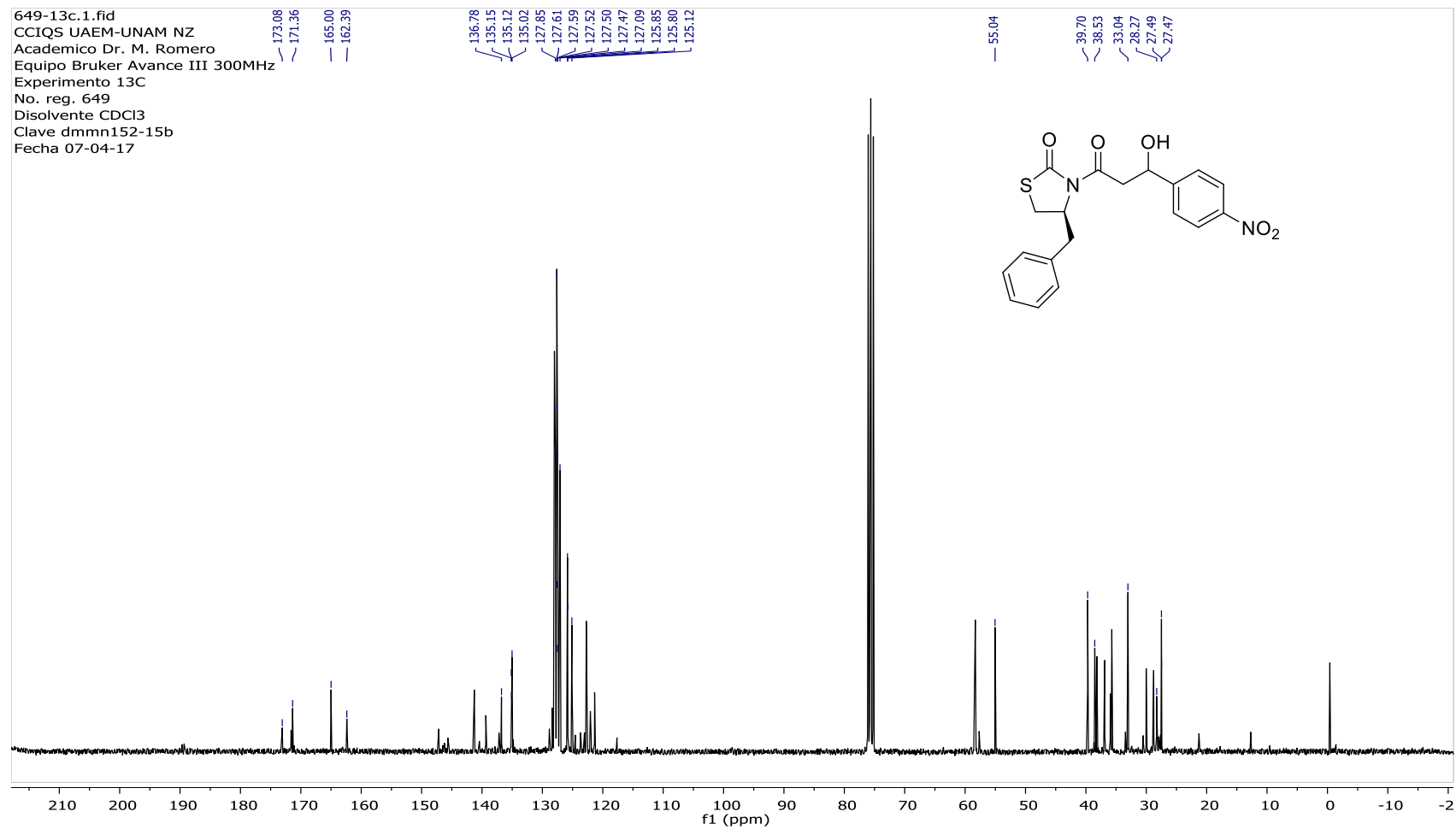
Line#1 RTime:5.115(Scan#:1014)



ANEXO 77.



ANEXO 78.





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

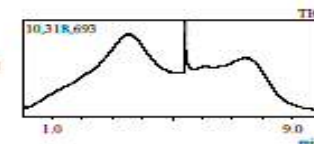
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

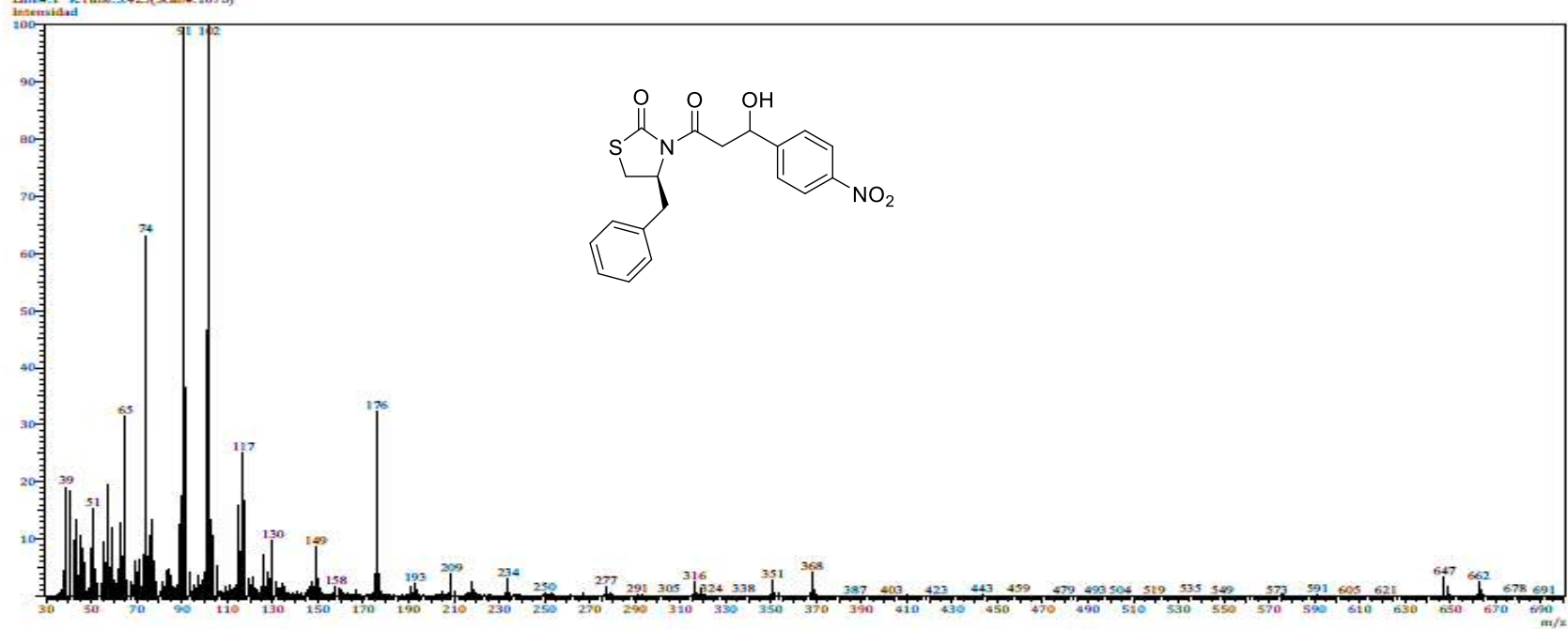
Fecha: 5/22/2017 8:34:24 AM
 Número de registro: 2568
 Nombre de la muestra: DMMN-152-15B
 Tipo de muestra: Líquido
 Descripción de la muestra: C₁₈H₁₈O₅N₂S, PM 374 g/mol
 Modo de inyección: DI
 Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\2568_LTC.qgd
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\22052017-1.qgt
 Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz

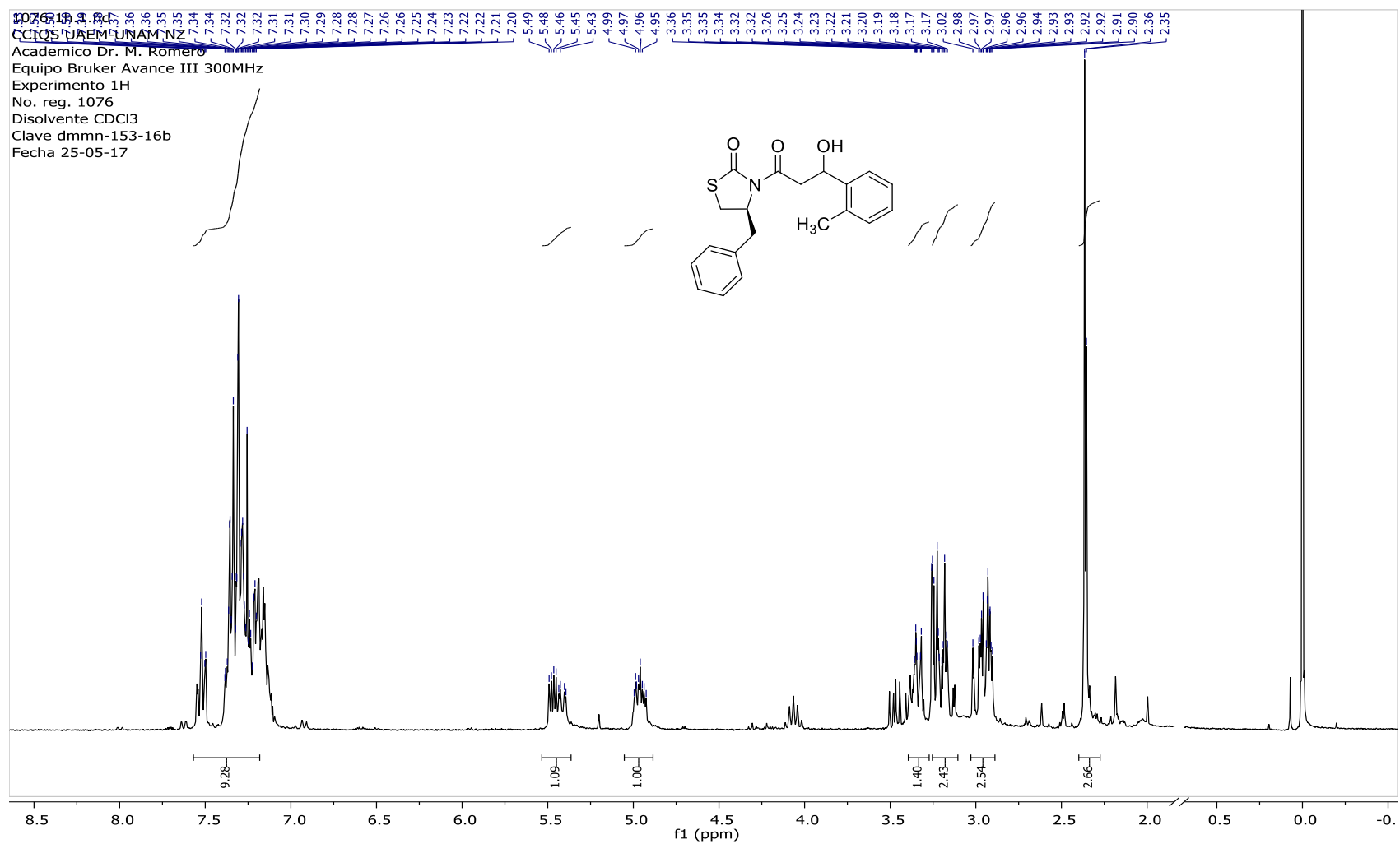


Espectro

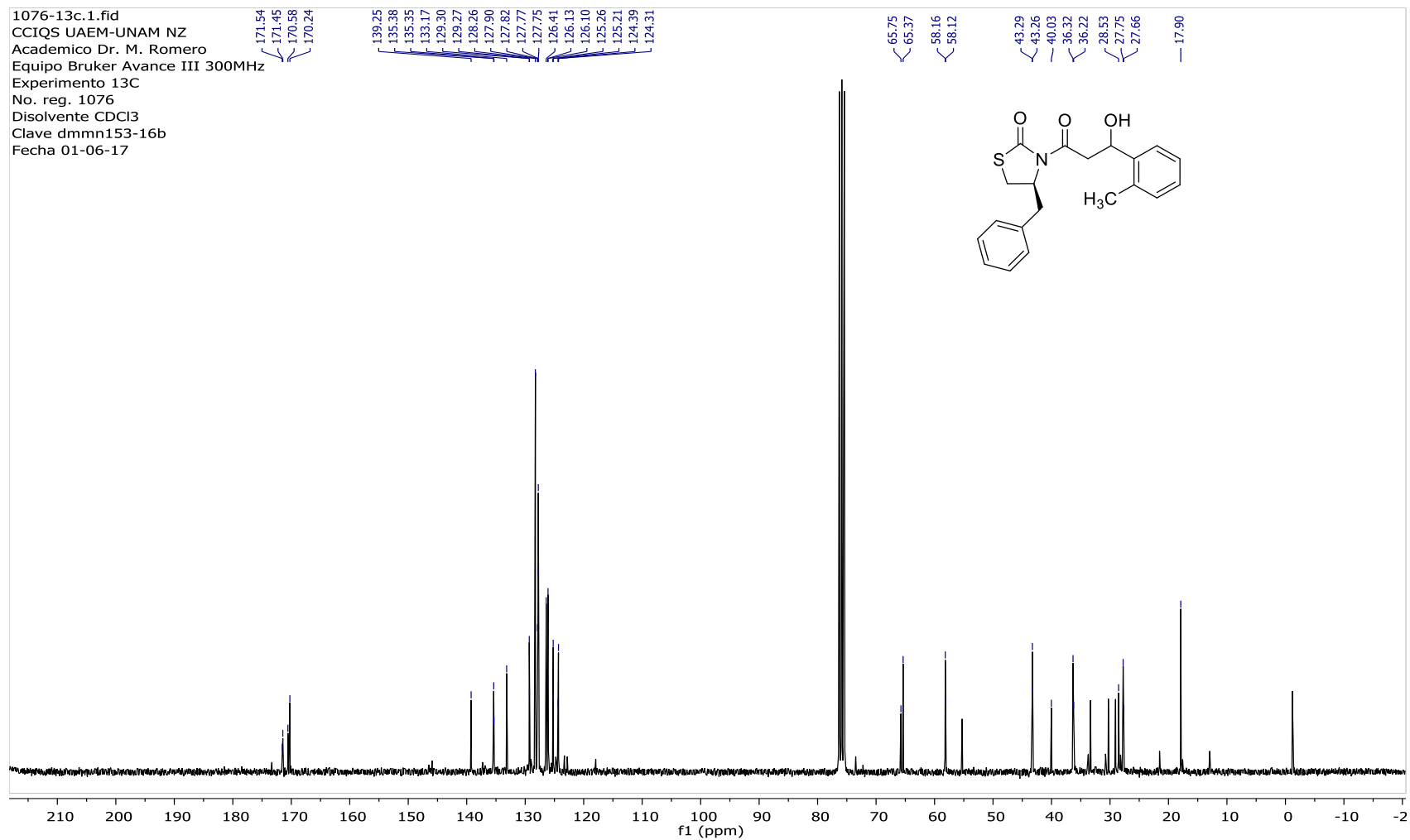
Line#1 RTime:5.425(Scan#:1075)



ANEXO 80.



ANEXO 81.





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

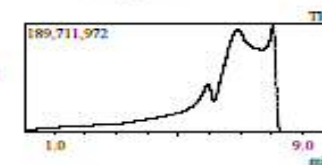
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

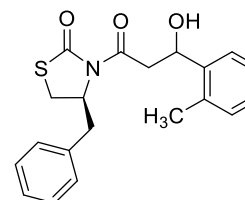
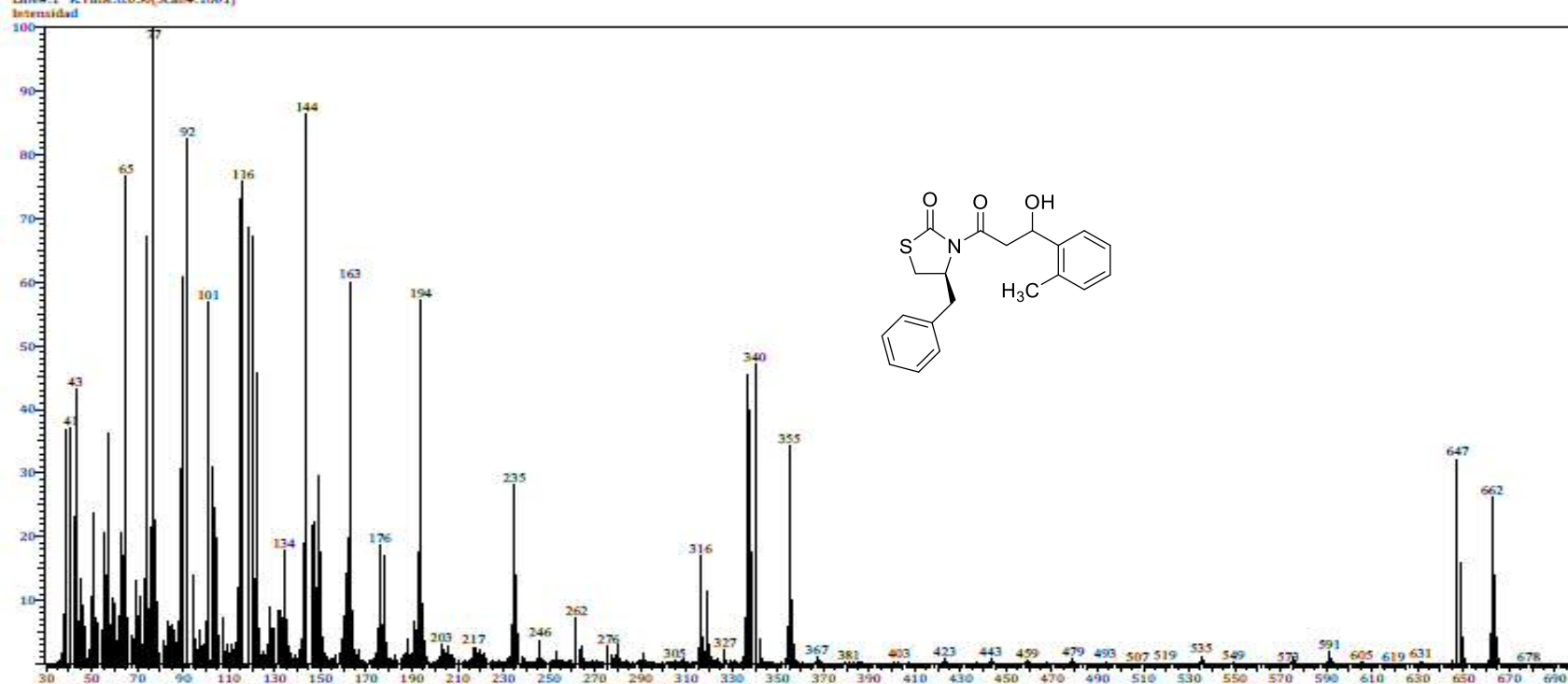
Fecha: 5/22/2017 9:06:28 AM
 Número de registro: 2569
 Nombre de la muestra: DMN-153-16B
 Tipo de muestra: Líquido
 Descripción de la muestra: C₁₉H₂₀O₃NS, PM 342 g/mol
 Modo de inyección: DI
 Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Duos Mejia\2569_LTC.qgd
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\22052017.Lgt
 Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



Espectro

Line#1 RTime:8.050(Scan#:1601)



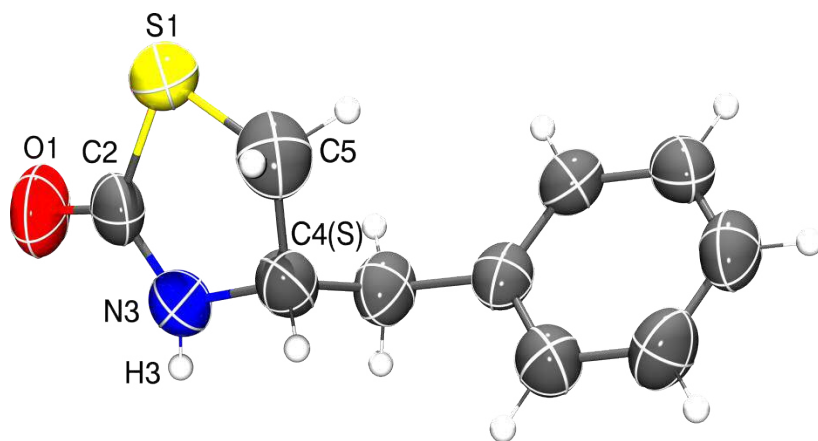
ANEXO 83.								
Identification code	mo_216rom14_0m_20	mo_178ROM17_0m_22a	cu_140ROM17_0m_22d	mo_273ROM16_0m_23e	mo_272ROM16_0m_23f	mo_275ROM16_0m_23h	136ROM17_23i	cu_138ROM17_0m_23j
	20	22a	22d	22e	22f	22h	22i	22j
Empirical formula	C10 H11 N O S	C20 H21 N O3 S	C22 H25 N O5 S	C20 H19 Cl2 N O3 S	C20 H20 Cl N O3 S	C20 H20 N2 O5 S	C20 H20 Cl N O3 S	C20 H20 N2 O5 S
Formula weight	193.26	355.44	415.49	424.32	389.88	400.44	389.88	400.44
Temperature (K)	293(2)	100(2) K	100(2) K	100(2) K	100(2) K	100(2) K	100(2) K	100(2) K
Wavelength Å	0.71073	0.71073 Å	1.54178 Å	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Orthorhombic	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2	P2 ₁
Unit cell dimensions a = Å	5.5498(3)	10.9442(10)	7.22990(10)	9.8146(2)	10.4978(2)	6.98980(10)	18.1093(4)	9.8748(2)
b = Å	7.6381(4)	7.7512(7)	25.4480(5)	7.8153(2)	8.6477(2)	14.3699(2)	8.5175(2)	8.1673(2)

ANEXO 84.								
c = Å	23.4350(14)	11.4475(11)	11.2565(2)	12.8894(3)	10.7352(2)	19.0942(3)	12.1366(2)	11.6803(3)
$\alpha = ^\circ$	90.	116.4377(15)	93.6254(11)	93.9823(4)	109.7581(4)°	90°.	90°.	92.0578(10)°.
Volume Å ³	993.41(10)	869.54(14)	2066.90(6)	986.28(4)	917.19(3)	1917.87(5)	1872.02(7)	941.41(4)
Z	4	2	4	2	2	4	4	2
Density (calculated) mg/m ³	1.292	1.358	1.335	1.429	1.412	1.387	1.383	1.413
Absorption coefficient mm ⁻¹	0.284	0.205	1.675	0.456	0.342	0.204	0.335	1.837
F(000)	408	376	880	440	408	840	816	420
Crystal size mm	0.324 x 0.268 x 0.116	0.402 x 0.369 x 0.120	0.241 x 0.157 x 0.145	0.336 x 0.183 x 0.134	0.427 x 0.249 x 0.218	0.278 x 0.260 x 0.242	0.349 x 0.247 x 0.194	0.343 x 0.146 x 0.135
Theta range for data collection°	1.738 to 26.739.	1.987 to 33.084°.	3.473 to 70.065°.	2.080 to 27.501°.	2.016 to 27.438°.	1.774 to 27.501°.	1.678 to 27.497°.	3.787 to 70.027°.
Index ranges	-7<=h<=7, - 9<=k<=9, - 29<=l<=29	-16<=h<=16, -11<=k<=11, -17<=l<=17	-8<=h<=8, - 31<=k<=30, - 13<=l<=13	-12<=h<=12, - 10<=k<=10, - 16<=l<=16	-13<=h<=13, -11<=k<=11, -13<=l<=13	-9<=h<=9, - 18<=k<=18, - 24<=l<=19	-23<=h<=23, -11<=k<=11, -15<=l<=15	-12<=h<=11, -9<=k<=9, - 14<=l<=14

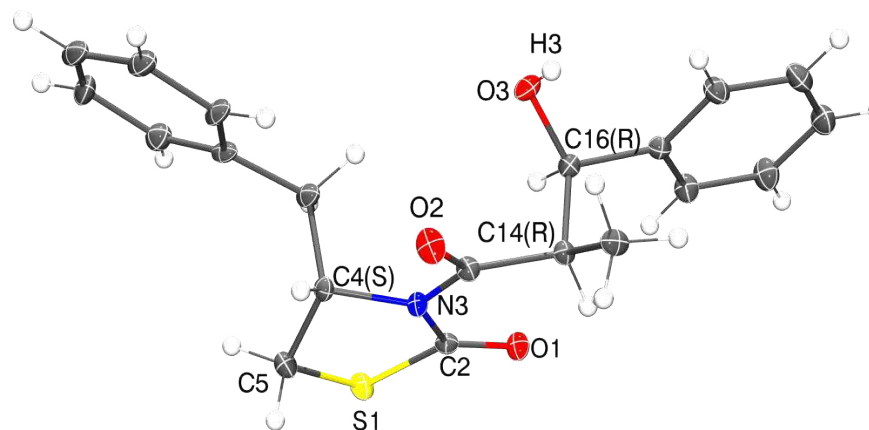
ANEXO 85.								
Reflections collected	11805	29878	25766	12801	13585	16496	55375	11771
Independent reflections	2090 [R(int)=0.0163]	6606 [R(int)=0.0181]	7569 [R(int)=0.0282]	4518 [R(int)=0.0215]	4197 [R(int)=0.0212]	4391 [R(int)=0.0232]	4296 [R(int)=0.0277]	3315 [R(int)=0.0202]
Completeness to $\theta = 25.242^\circ$	99.5 %	99.9 %	99.2 %	99.8 %	99.9 %	99.7 %	99.7 %	99.9 %
Data / restraints / parameters	2090 / 1 / 121	6606 / 438 / 288	7569 / 769 / 645	4518 / 2 / 248	4197 / 2 / 239	4391 / 1 / 257	4296 / 1 / 239	3315 / 100 / 285
Goodness-of-fit on F ²	1.039	1.085	1.049	1.048	1.045	1.055	1.103	1.053
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0383, wR2 = 0.1002	R1 = 0.0229, wR2 = 0.0616	R1 = 0.0284, wR2 = 0.0738	R1 = 0.0235, wR2 = 0.0592	R1 = 0.0227, wR2 = 0.0590	R1 = 0.0274, wR2 = 0.0709	R1 = 0.0242, wR2 = 0.0641	R1 = 0.0244, wR2 = 0.0647
R indices (all data)	R1 = 0.0402, wR2 = 0.1020	R1 = 0.0237, wR2 = 0.0623	R1 = 0.0287, wR2 = 0.0741	R1 = 0.0243, wR2 = 0.0597	R1 = 0.0231, wR2 = 0.0593	R1 = 0.0288, wR2 = 0.0718	R1 = 0.0246, wR2 = 0.0644	R1 = 0.0247, wR2 = 0.0649

ANEXO 86.								
Absolute structure parameter	0.053(17)	0.026(9)	0.005(4)	0.009(17)	0.039(15)	-0.03(2)	0.005(9)	0.065(5)
Largest diff. peak and hole e.Å ⁻³	0.311 and -0.248	0.338 and -0.155	0.329 and -0.251	0.284 and -0.155	0.261 and -0.147	0.232 and -0.167	0.354 and -0.394	0.257 and -0.195

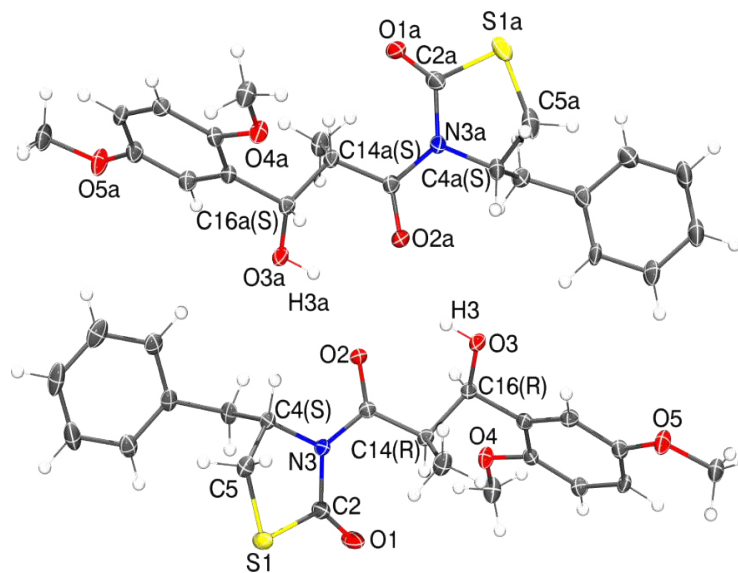
Absorption correction multi-scan, Refinement method Full-matrix least-squares on F²



20

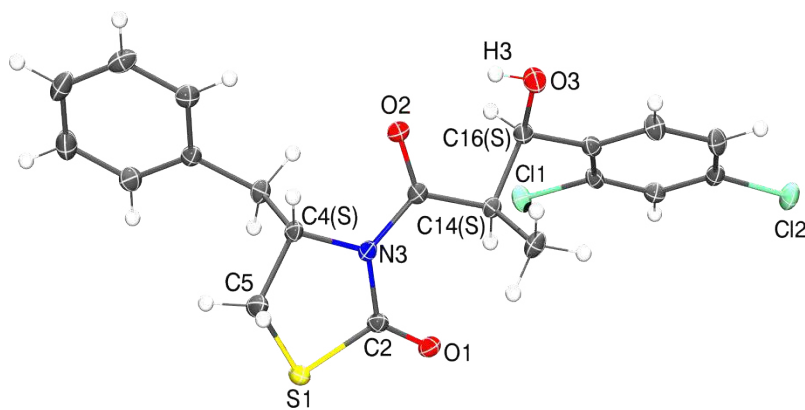


22a

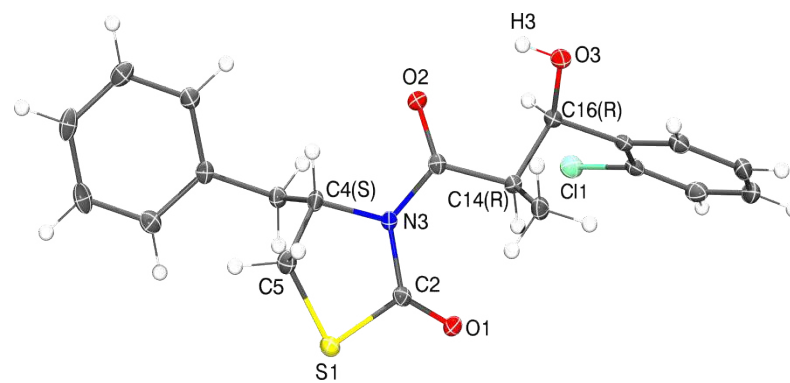


ANEXO 87.

22d

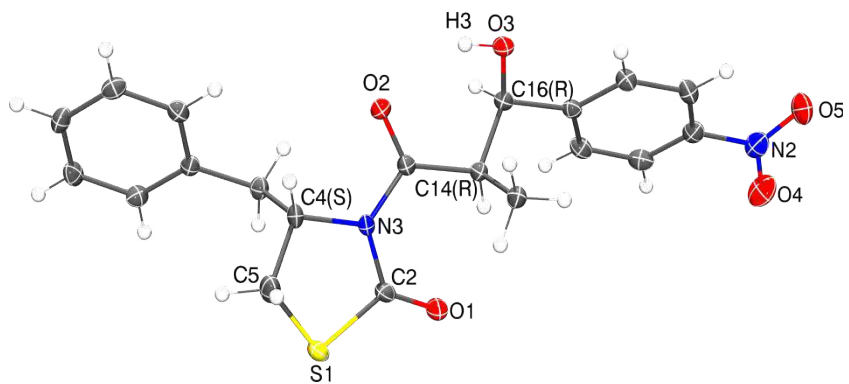


22e

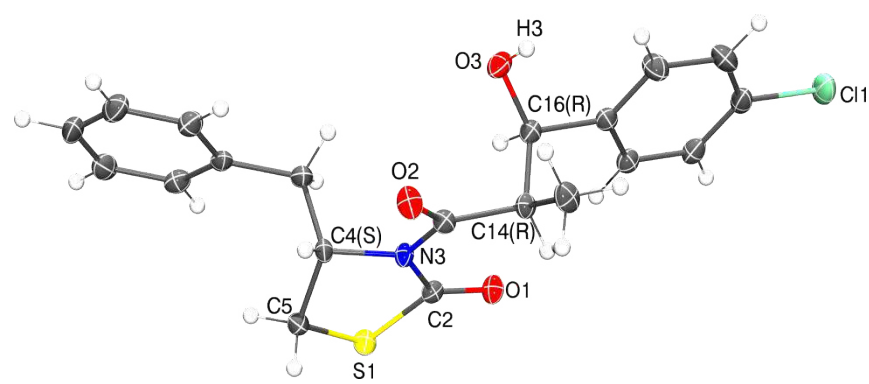


22f

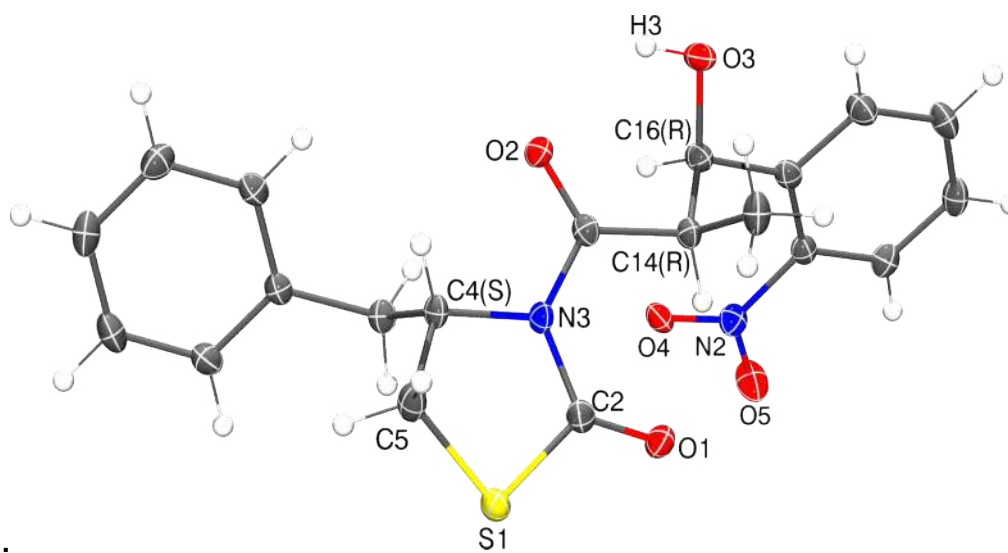
ANEXO 88



22h

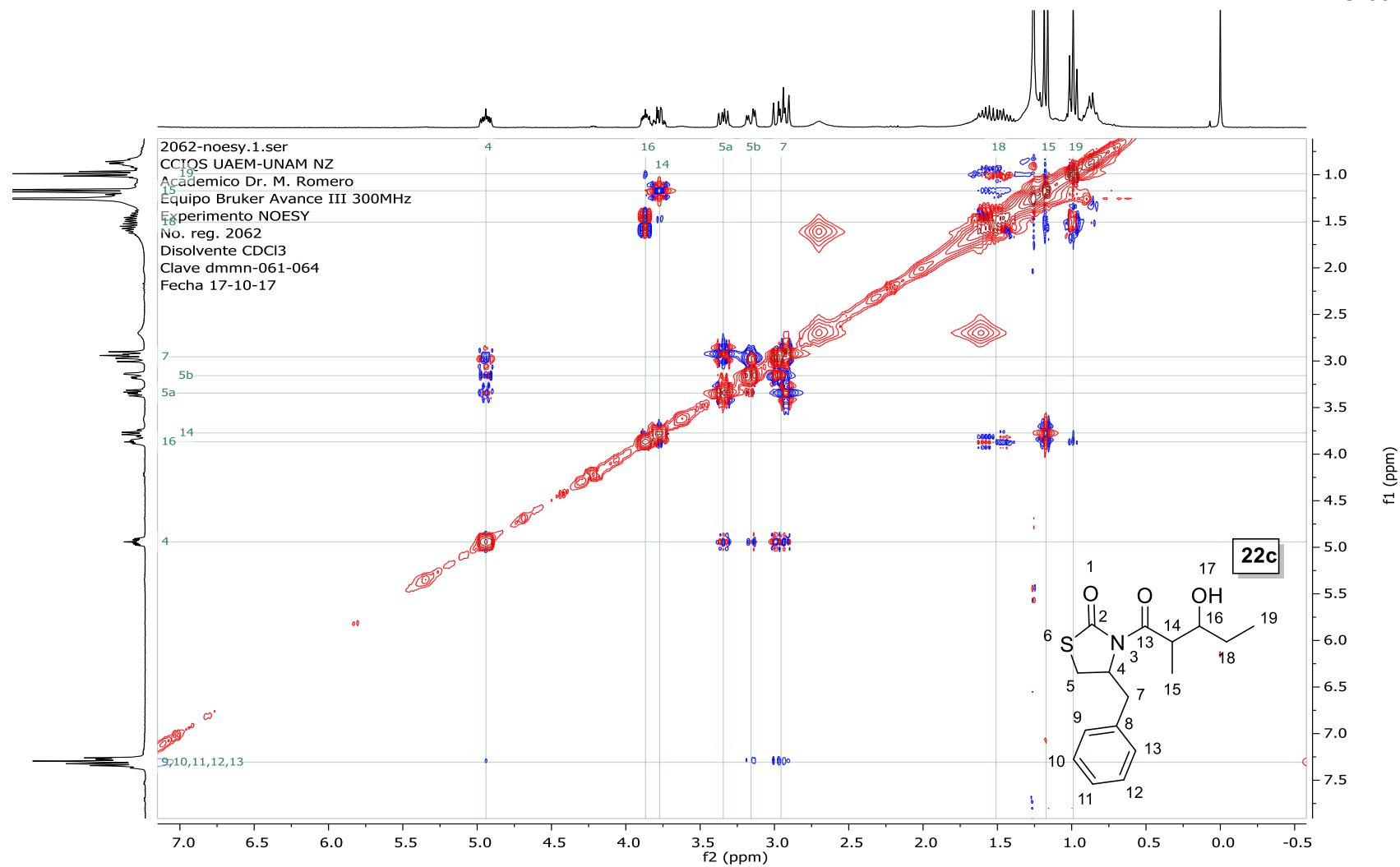


22i

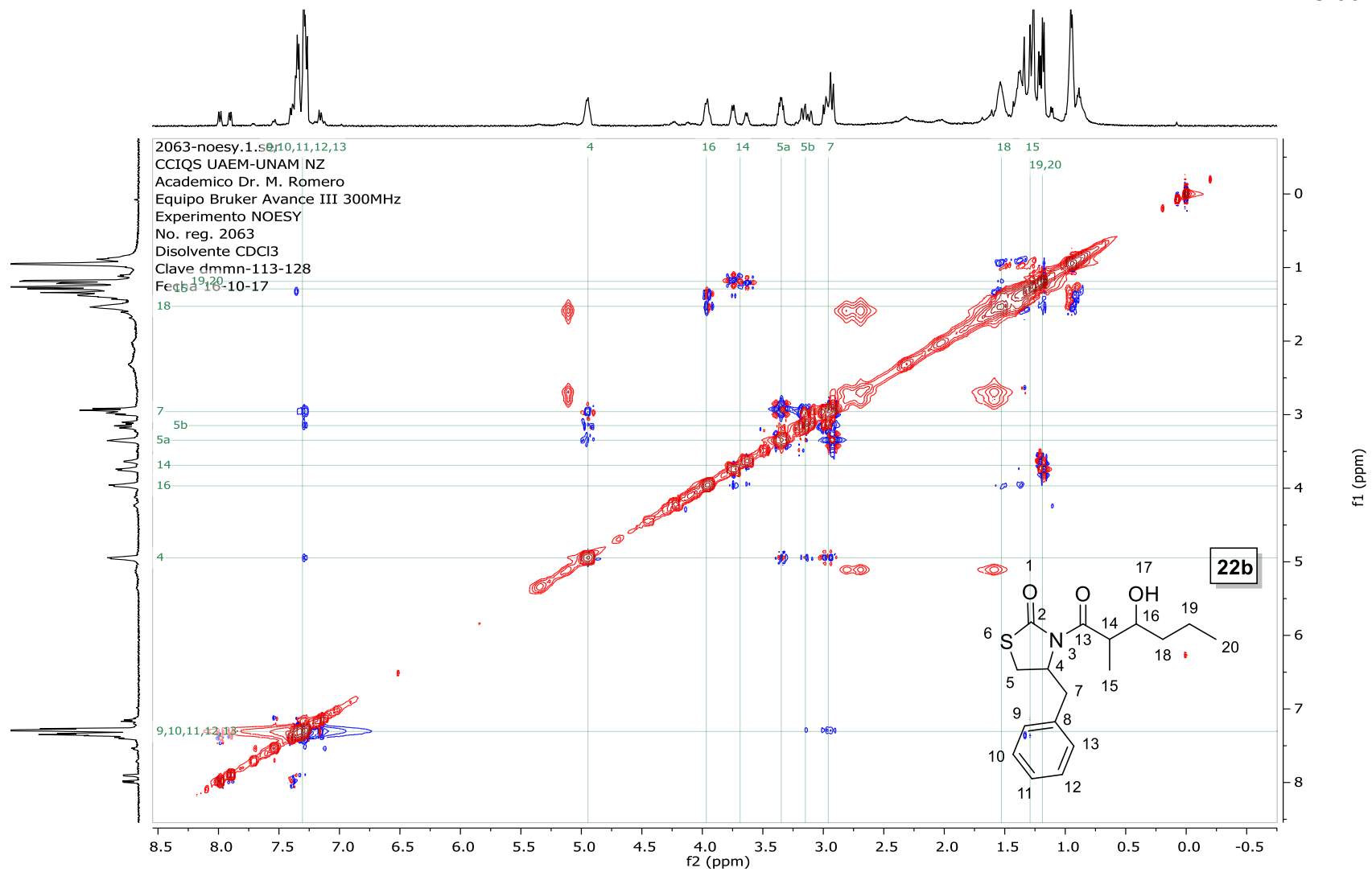


22j

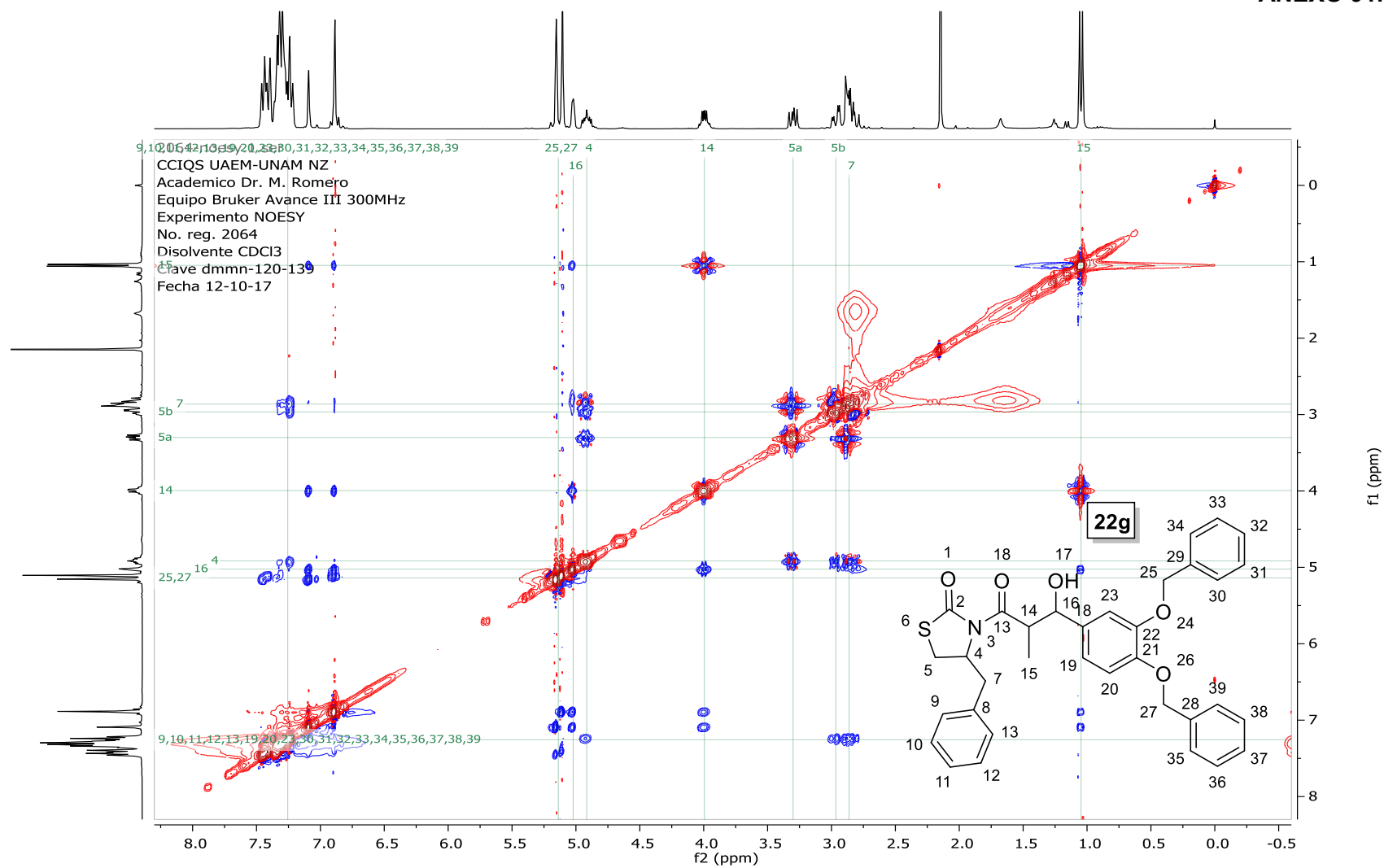
ANEXO 89.



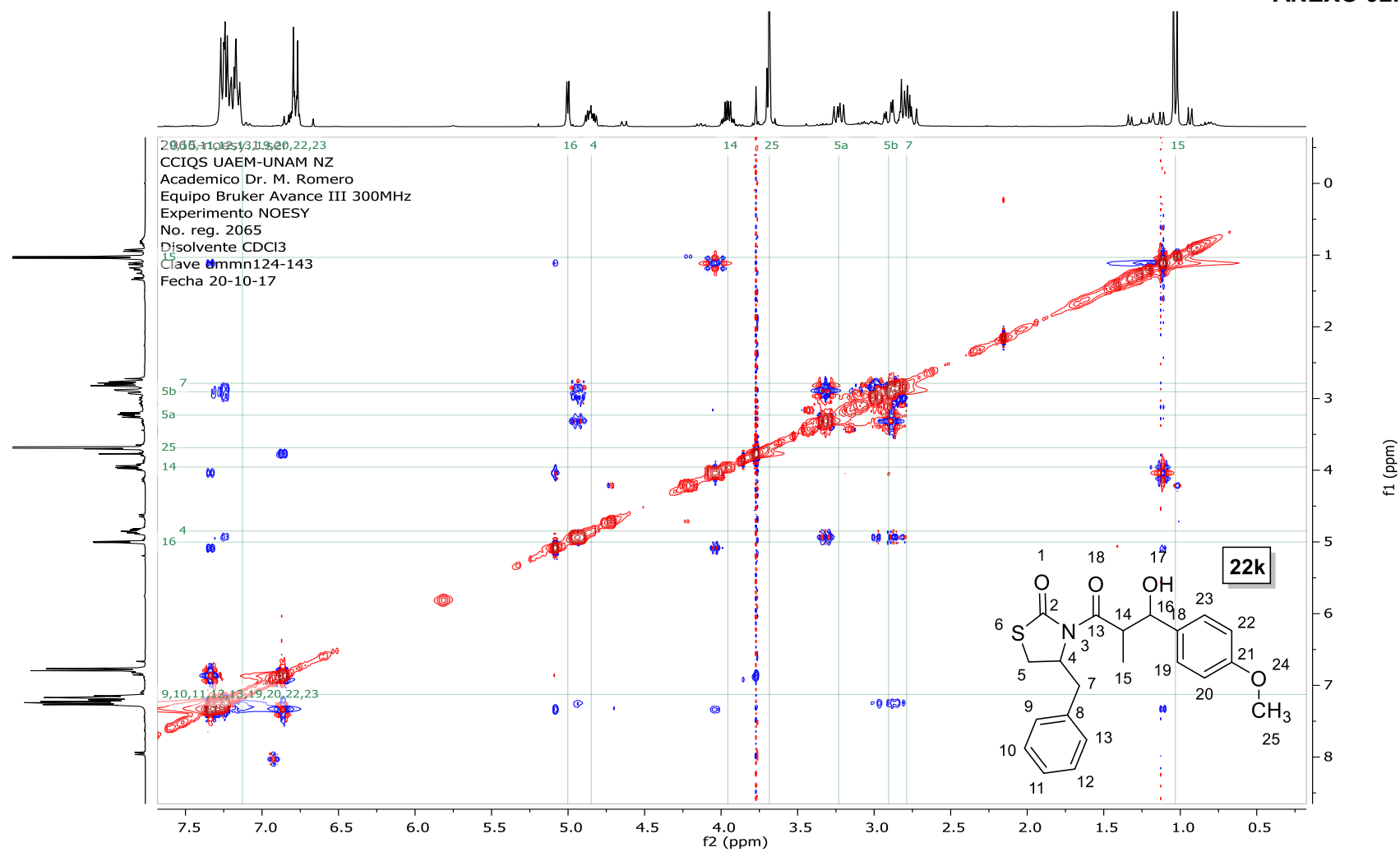
ANEXO 90.



ANEXO 91.



ANEXO 92.



ANEXO 93.

DATOS DEL CRISTAL Y REFINAMIENTO DE LA MOLECULA PARA EL COMPUESTO 21.

Identification code	mo_208rom14_0m
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₁ N O ₃ S
Formula weight	355.44
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 10.3610(6) Å α = 90°. b = 11.7270(7) Å β = 105.3595(12)°. c = 15.3383(9) Å γ = 90°.
Volume	1797.09(18) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.314 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.199 mm ⁻¹
F(000)	752
Crystal size	0.282 x 0.227 x 0.220 mm ³
Theta range for data collection	2.136 to 26.363°.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	35365
Independent reflections	3661 [R(int) = 0.0196]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3661 / 1 / 230
Goodness-of-fit on F ²	1.037
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0841
R indices (all data)	R1 = 0.0344, wR2 = 0.0863
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.243 and -0.214 e.Å ⁻³

DATOS DEL CRISTAL Y REFINAMIENTO DE LA MOLECULA PARA EL COMPUESTO 23.

179

ANEXO 95.

DATOS DEL CRISTAL Y REFINAMIENTO DE LA MOLECULA PARA EL COMPUESTO 26.

Identification code mo_215rom14_0m

Empirical formula C₂₀ H₂₀ N₂ O₅ S

Formula weight 400.44

Temperature 293(2) K

Wavelength 0.71073 Å

Crystal system Orthorhombic

Space group P 21 21 21

Unit cell dimensions a = 7.1552(6) Å $\alpha = 90^\circ$.
 b = 14.4793(12) Å $\beta = 90^\circ$.
 c = 19.2033(16) Å $\gamma = 90^\circ$.

Volume 1989.5(3) Å³

Z 4

Density (calculated) 1.337 Mg/m³

Absorption coefficient 0.196 mm⁻¹

F(000) 840

Crystal size 0.359 x 0.194 x 0.174 mm³

Theta range for data collection 1.761 to 26.371°.

Index ranges -8 ≤ h ≤ 8, -18 ≤ k ≤ 18, -24 ≤ l ≤ 16

Reflections collected 13374

Independent reflections 4042 [R(int) = 0.0202]

Completeness to theta = 25.242° 99.9 %

Absorption correction None

Refinement method Full-matrix least-squares on F²

Data / restraints / parameters 4042 / 1 / 258

Goodness-of-fit on F² 1.032

Final R indices [I > 2σ(I)] R1 = 0.0314, wR2 = 0.0761

R indices (all data) R1 = 0.0387, wR2 = 0.0810

Absolute structure parameter 0.07(3)

Extinction coefficient n/a

Largest diff. peak and hole 0.127 and -0.127 e.Å⁻³

ANEXO 96.

DATOS DEL CRISTAL Y REFINAMIENTO DE LA MOLECULA PARA EL COMPUESTO 15.

Identification code	mo_217from14_0m		
Empirical formula	C9 H9 N O S		
Formula weight	179.23		
Temperature	293(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Orthorhombic		
Space group	P 21 21 21		
Unit cell dimensions	a = 7.3502(5) Å α = 90°.		
	b = 12.8167(9) Å β = 90°.		
	c = 18.4615(13) Å γ = 90°.		
Volume	1739.2(2) Å ³		
Z	8		
Density (calculated)	1.369 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.319 mm ⁻¹		
F(000)	752		
Crystal size	0.317 x 0.213 x 0.171 mm ³		
Theta range for data collection	1.934 to 26.366°.		
Index ranges	-9<= <i>h</i> <=9, -16<= <i>k</i> <=16, -23<= <i>l</i> <=22		
Reflections collected	10815		
Independent reflections	3550 [R(int) = 0.0175]		
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %		
Absorption correction	None		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	3550 / 2 / 223		
Goodness-of-fit on F ²	1.062		
Final R indices [<i>I</i> >2sigma(<i>I</i>)]	R1 = 0.0312, wR2 = 0.0803		
R indices (all data)	R1 = 0.0335, wR2 = 0.0822		
Absolute structure parameter	0.036(17)		
Extinction coefficient	n/a		
Largest diff. peak and hole	0.385 and -0.196 e.Å ⁻³		

ANEXO 97.

DATOS DEL CRISTAL Y REFINAMIENTO DE LA MOLECULA PARA EL COMPUESTO 16.

Identification code mo_216rom14_0m

Empirical formula C₁₀ H₁₁ N O S

Formula weight 193.26

Temperature 293(2) K

Wavelength 0.71073 Å

Crystal system Orthorhombic

Space group P 21 21 21

Unit cell dimensions a = 5.5498(3) Å $\alpha = 90^\circ$.
 b = 7.6381(4) Å $\beta = 90^\circ$.
 c = 23.4350(14) Å $\gamma = 90^\circ$.

Volume 993.41(10) Å³

Z 4

Density (calculated) 1.292 Mg/m³

Absorption coefficient 0.284 mm⁻¹

F(000) 408

Crystal size 0.324 x 0.268 x 0.116 mm³

Theta range for data collection 1.738 to 26.739°.

Index ranges -7<=*h*<=7, -9<=*k*<=9, -29<=*l*<=29

Reflections collected 11805

Independent reflections 2090 [R(int) = 0.0163]

Completeness to theta = 25.242° 99.5 %

Absorption correction None

Refinement method Full-matrix least-squares on F²

Data / restraints / parameters 2090 / 1 / 121

Goodness-of-fit on F² 1.039

Final R indices [*I*>2σ(*I*)] R₁ = 0.0383, wR₂ = 0.1002

R indices (all data) R₁ = 0.0402, wR₂ = 0.1020

Absolute structure parameter 0.053(17)

Extinction coefficient n/a

Largest diff. peak and hole 0.311 and -0.248 e.Å⁻³

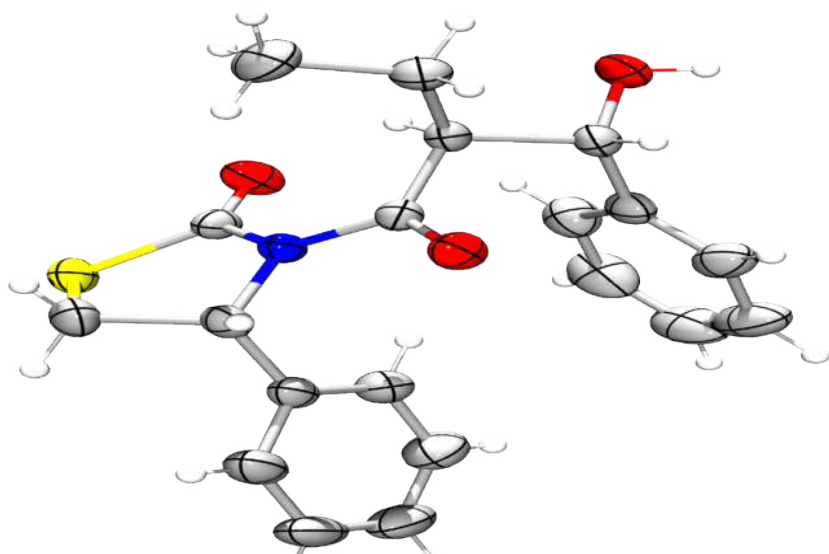
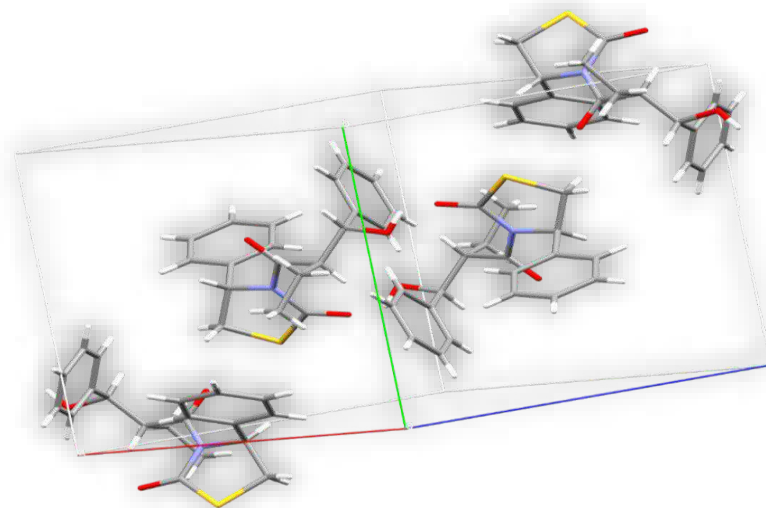


Diagrama ORTEP de la estructura molecular del compuesto **26a**.



*Celda unitaria del compuesto **26a**.*

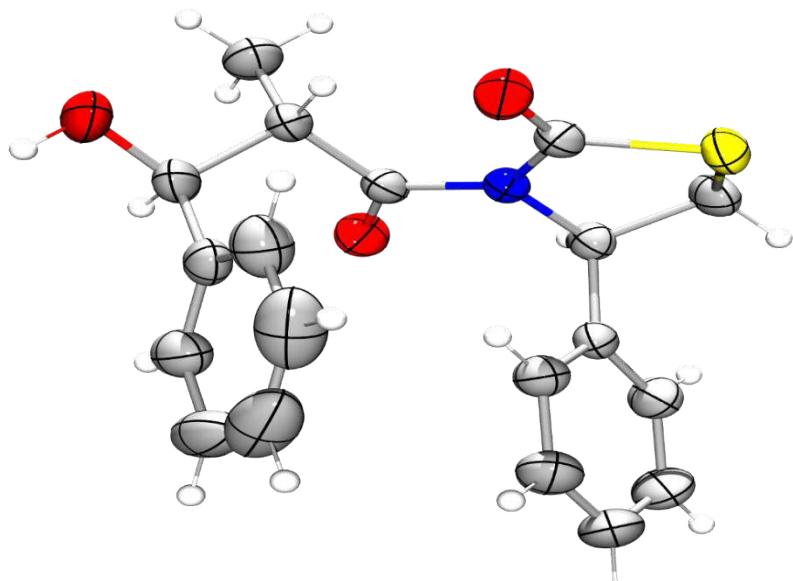
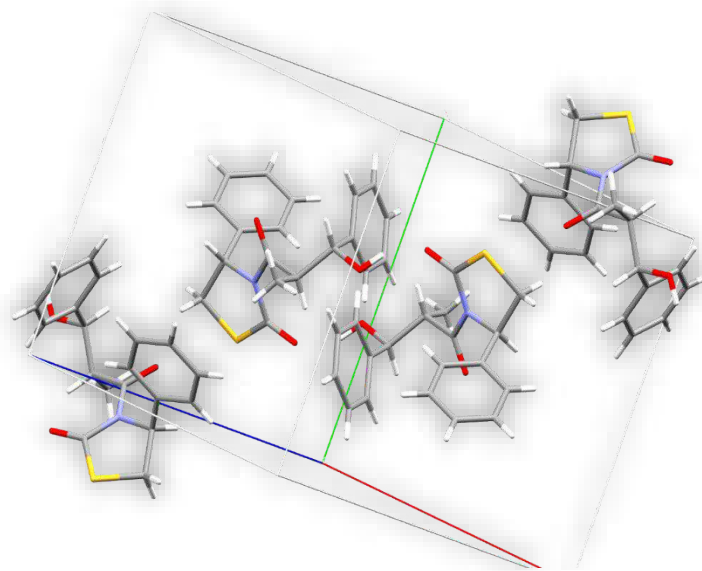
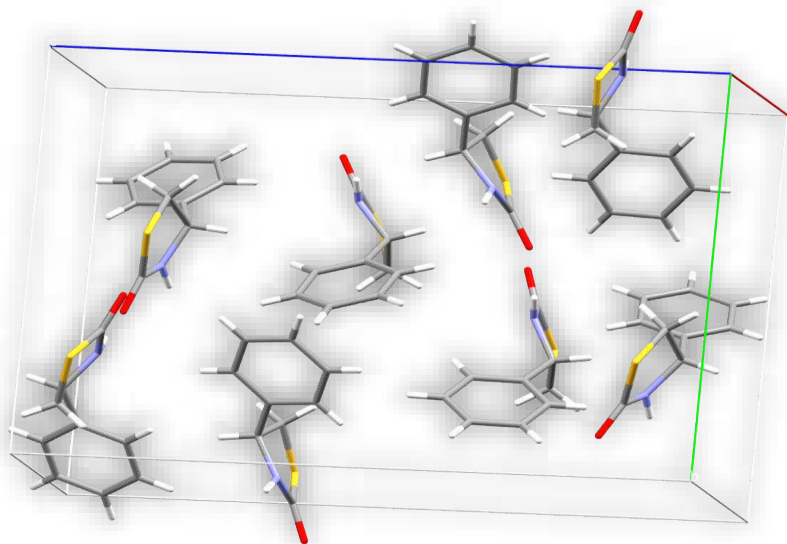


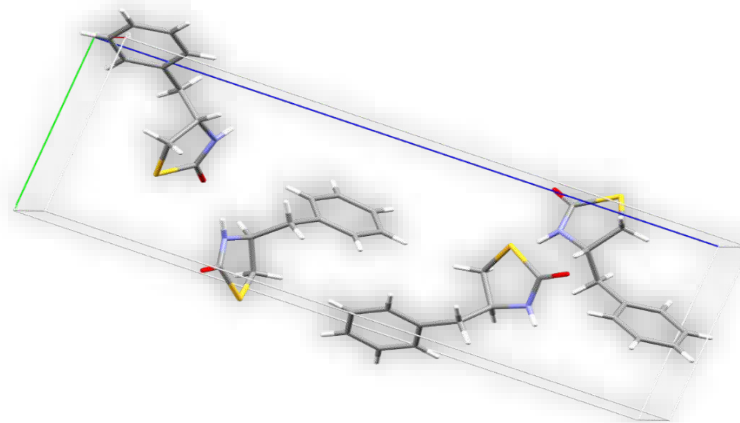
*Diagrama ORTEP de la estructura molecular del compuesto **26c**.*



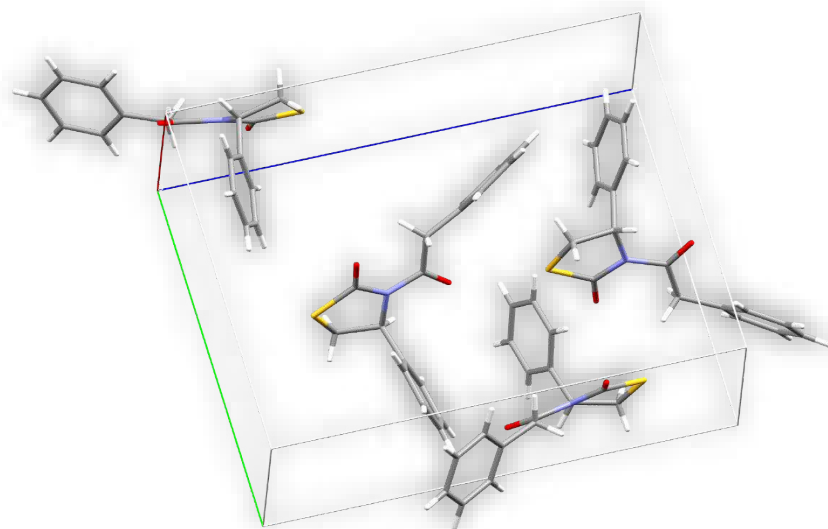
*Celda unitaria del compuesto **26c**.*



*Celda unitaria del compuesto **22** (ocho moléculas presentes, todas con configuración absoluta **S** para el carbono asimétrico).*



*Celda unitaria del compuesto **20** (cuatro moléculas presentes, todas con configuración absoluta **S** para el carbono asimétrico)*



*Celda unitaria del compuesto **25** (cuatro moléculas presentes, todas con configuración absoluta **S** para el carbono asimétrico).*

8.-Referencias.

- ¹ a) Gladysz J., Michl J., *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 739-740., b) Trost B. M., Crawley M., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2921-2944., c) Hashimoto T., Maruoka K., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5656-5682.
- ² Hawkins J. M., Watson J. N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3224-3228.
- ³ Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Galindo, F.; Garcia-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6891.
- ⁴ a) Cahn R. S., Ingold C. K., Prelog V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1966**, 5, 385., b) Carey F. A., Sundberg R. J., *Advanced Organic Chemistry: structure and mechanisms* Part A., Springer Science, 5th Edition **2007**, USA.
- ⁵ Revisiones relevantes: a) Oppolzer W., *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1969., b) Kim B. H., Curran D. P., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 293., c) Johnson J. S., Evans D. A., *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, 325.
- ⁶ Yamaguchi S., Mosher H. S., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1870.
- ⁷ Carreira M. E., Kvaerno L., *Classics In Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH, 1th edition **2009**, Germany.
- ⁸ a) Cornforth J. W., Cornforth R. H. and Mathew K. K., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 112., b) Cram D. J., Kopecky K. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 2748., c) Felkin H., Cherest M., Prudent N., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9, 2199.
- ⁹ Christmann M., Bräse S., *Asymmetric Synthesis – The Essentials*, Wiley – VCH & Co. 2nd edition **2008**.
- ¹⁰ Ross G., *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, Academic Press: San Diego, **2002**.

REFERENCIAS

- ¹¹ a) Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517-5518. b) Kennon, M.J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571.
- ¹² a) D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. *Taber en Top Stereochem.* **1982**, 13, 1-115; b) D.A. Evans en *Asymmetric Synthesis*; Ed. J.D. Morrison, Academic Press: New York, **1984**, Vol. 3, pp. 1-110; c) C.H. Heathcock en *Asymmetric Synthesis*; Ed. J.D. Morrison, Academic Press: New York, 1984, Vol. 3, pp. 111-212;
- ¹³ H.E. Zimmerman, M.D. Traxler. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.
- ¹⁴ a) C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J.E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1066. b) C.H. Heathcock, M.C. Pirrung, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1727. c) C.H. Heathcock, *Science* 1981, 214, 395. d) C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J.E. Sohn, J. Lampe, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4087.
- ¹⁵ a) P. Fellmann, J.E. Dubois, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1349. b) E.L. Eliel, S.H. Wiley, L.N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York 1994
- ¹⁶ a) Evans, D.A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127-2129. b) Evans, D.A.; Takacs, J.M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Matthe, D. J.; Bartoli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109-1127.
- ¹⁷ a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichimica Acta*, **1997**, 30, 3-12. b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875.
- ¹⁸ a) Newman, M. S.; Kutner A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4199-4204. b) Crowther, H. L.; McCrombie, R. J. *Chem. Soc.* **1913**, 27. c) Hyne, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 6058-6061.

REFERENCIAS

- ¹⁹ Revisiones sobre oxazolidinonas: a) Gage J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, 68, 77-82. b) Ager D. J., Prakash L. Schaad D. R., *Aldrichim. Acta*, **1997**, 30, 3-12.; c) Paquette L. A., *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis, Wiley 1st edition 2003*, pp.: 57-69.; c) Evans D. A., Shaw J. T., *Actual. Chim.* **2003**, 35.
- ²⁰ Evans D. A., Bartroli J., Shih T. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- ²¹ a) Walker M. A., Heathcock C. H., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5747.; b) Glorius F., Spielkamp N., Holle S., Goddard R., Lehmann C. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2850.; c) Dumoulin D., Lebran S., Deniau E., Couture A., Grandclaoudon P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 29, 10253.
- ²² a) Evans D. A., Bartroli J., Shih T. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.; b) Murata Y., Kamino T., Hosokawa S., Kobayashi S., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8121.
- ²³ a) Crimmins M. T., Tabet E. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5473.; b) Aciro C., Davies S. G., Garner A. C., Ishii Y., Key M-S., Ling K. B., Prasad L. R., Roberts P. M., Rodriguez-Solla H., O'Leary-Steele C., Russell A. J., Sanganee H. J., Savory E. D., Smith A. D., Thomson J. E., *Tetrahedron* **2008**, 64, 9320.
- ²⁴ a) Evans D. A., Black W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4497.; b) Morimoto Y., Iwahashi M., Nishida K., Hayashi Y., Shirahama H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 904.; c) Nicolaou K. C., Snyder S. A., Montagnon T., Vassilikogiannakis G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.; d) Bakalora S. M., Duarte F. J. S., Georgieva M. K., Cabrita E. J., Gil Santos A., *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7665.

REFERENCIAS

- ²⁵ a) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; Kim, A.S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1961-1963. b) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434-9453.
- ²⁶ Artículos de revisión generales: (a) Perlmutter, P. Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis; *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, No. 9; Pergamon: Oxford, **1992**. (b) Rossiter, B.E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771.
- ²⁷ Nicolás, E.; Russell, K. C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 766.
- ²⁸ a) Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517-5518. b) Kennon, M.J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571.
- ²⁹ Delaunay, D.; Toupet L.; Le Corre, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6604
- ³⁰ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894-902.
- ³¹ a) M.T. Crimmins, B.W. King, E.A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7883. b) M.T. Crimmins, B.W. King, E.A. Tabet, K. Chaudahry, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 894.
- ³² Precedentes de nuestro grupo: (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Dias, F.; Ortiz, A.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5602–5603. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Dias, F.; López, R.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3307–3310.
- ³³ (a) Braun, M. (**1995**) in *Houben-Weyl*, Vol. E21b (eds G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, and E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, p. 1603; (b) Cowden, C.J. and Paterson, I. **1997** *Org. React.*, 51, 1; (c) Palomo, C., Oiarbide, M., and García, J.M. **2002** *Chem. Eur. J.*, 8, 36; (d) Palomo, C., Oiarbide, M., and García, J.M. **2004** *Chem. Soc. Rev.*, 33, 65; (e) Mahrwald, R. (ed.) **2004** *Modern Aldol*

REFERENCIAS

Reactions, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim; (f) Geary, L.M. and Hultin, P.G. **2009** *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 131.

³⁴ (a) Yeung, K.-S. and Paterson, I. **2002** *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 4632; (b) Yeung, K.-S. and Paterson, I. **2005** *Chem. Rev.*, 105, 4237; (c) Schetter, B. and Mahrwald, R. **2006** *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 7506; (d) Brodmann, T., Lorenz, M., Schöackel, R., Simsek, S., and Kalesse, M. *Synlett*, **2009** 174; (e) Li, J. and Menche, D. *Synthesis* **2009**, 2293.

³⁵ (a) Evans, D.A., Bartoli, J., and Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127; (b) Heathcock, C.H., Pirrung, M.C., Lampe, J., Buse, C.T., and Young, S.D. *Org. Chem* **1981** *J.*, 46, 2290; (c) Masamune, S., Lu, L.D.-L., Jackson, W.P., Kaiho, T., and Toyoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5523.

³⁶ (a) Mukaiyama, T., Narasaka, K., and Banno, K. (**1973**) *Chem. Lett.*, 1011; (b) Mukaiyama, T., Banno, K., and Narasaka, K. (**1974**) *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7503.

³⁷ (a) Gennari, C. (**1992**) in *Comprehensive Organic Synthesis Series*, Vol. 2 (eds B.M. Trost and I. Fleming), Pergamon, Oxford, pp. 629–660; (b) Nelson, S.G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357;

³⁷ Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987** 26, 24; (b) Ariza, X., García, J., Romea, P., and Urpí, F. *Synthesis* **2011**, 2175.

³⁸ (a) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007** 63, 9267; (b) Guillena, C., Nájera, C., y Ramón, D.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2249;

³⁹ (a) Braun, M., Gräf, S., and Herzog, S. *Org. Synth.*, **1995**, 72, 32; (b) Braun, M. and Gräf, S. *Org. Synth.* **1995**, 72, 38.

REFERENCIAS

⁴⁰(a) Schinzer, D., Bauer, A., Böhme, O.M., Limberg, A., and Cordes, M. **1999** *Chem. Eur. J.*, **5**, 2483; (b) Lentsch, C. and Rinner, U. (2009) *Org. Lett.*, **11**, 5326.

⁴¹Occasionally, high diastereoselectivities have been also achieved at 78 °C, see: (a) Roth, B.D., Blankley, C.J., Chucholowski, A.W., Ferguson, E., Hoefle, M.L., Ortwein, D.F., Newton, R.S., Sekerke, C.S., Sliskovic, D.R., Stratton, C.D., and Wilson, M.W. *J. Med. Chem.* **1991**, **34**, 357; (b) Tempkin, O., Abel, S., Chen, C.-P., Underwood, R., Prasad, K., Chen, K.-M., Repic, O., and Blacklock, T.J. *Tetrahedron* **1997**, **53**, 10659.

⁴²Saito, S., Hatanaka, K., Kano, T., and Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed* **1998**, **37**, 3378.

⁴³(a) Nagao, Y.; Yamada, S.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418. (b) Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, **51**, 2391.

⁴⁴(a) Braun, M.; Devant, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, **25**, 5031. (b) Devant, R.; Mahler, U.; Braun, M. *Chem. Ber.* **1988**, **121**, 397 and references therein. (c) Saito, S.; Hatanaka, K.; Kano, T.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, **37**, 3378.

⁴⁵Yan, T. H.; Hung, H. C.; Hung, A. W.; Lee, H. C.; Chang, C. S. *J. Org. Chem.* **1994**, **59**, 8187.

⁴⁶(a) Yan, T. H.; Hung, A. W.; Lee, H. C.; Chang, C. S. Liu, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, **60**, 3301. (b) González, A.; Aiguade, J.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, **37**, 8949. (c) Guz, N. R.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2002**, **4**, 2253. Shin-ichi

⁴⁷Fukuzawa,* Hiroshi Matsuzawa, and Shin-ichi Yoshimitsu *J. Org. Chem.* **2000**, **65**, 1702-1706

REFERENCIAS

- ⁴⁸For reviews, see: (a) Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571. (b) Erdik, E. *Organozinc Reagents in Organic Synthesis*; CRC Press: London, 1996.
- ⁴⁹Romero, O.; Minor-Villar, L.; Olivo, H.; *Synlett*, **2012**, 23, 2835-2839.
- ⁵⁰ Flack, H.D. & Bernardinelli, G. **1999** *Acta Cryst. A* **55**, 908-915 and 2000 *J. Appl. Cryst.*, **33**, 1143-1148.
- ⁵¹ APEX 2 software suite. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- ⁵² SHELX, Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, **64**, 112–122.
- ⁵³ shelXle, Hübschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. *J. Appl. Cryst.* **2011**, **44**, 1281–1284.
- ⁵⁴ Andrade Carlos Kleber Z. Rocha Rafael O.; *Synlett*, **2013**, **15**, 2351-2352.