

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Ciencias Químicas/Kimika Zientzien Fakultatea

Grado en Química

Trabajo de fin de grado

**Una aproximación organocatalítica a la síntesis
asimétrica de N,O-aminales cuaternarios**

Autor: Guillermo Dominguez Hernández

Dirigido por: Aitor Landa Álvarez y Mikel Oiarbide

Donostia-San Sebastián, 2022
GIPUZKOAKO CAMPUSA
CAMPUS DE GIPUZKOA
Pº. Manuel de Lardizabal, 3
20018 DONOSTIA SAN-SEBASTIÁN
GIPUZKOA

Abreviaturas y acrónimos

*	Quiral/Centro de simetría
AA	Aminoácido
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ar	Arilo/Aromático
BB*	Base de Brønsted quiral
Bn	Bencilo
Cat.	Catalizador
DCC	N-N'-Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
E	Electrófilo
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalente
EWG	Grupo electrón-atrayente
h	Hora(s)
Hex	Hexano
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento
Me	Metilo
MeOH	Metanol
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo
R	Radical (grupo)
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear

t.a.	Temperatura ambiente
^t Bu	Tert-butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
t _R	Tiempo de retención

Índice

Resumen	5
1. Introducción.	7
2. Objetivos y plan de estudio	21
3. Resultados y discusión	23
3.1 Introducción	23
3.2 Procedimiento experimental	25
4. Conclusiones	39
5. Desarrollo experimental	41
5.1 Técnicas y materiales	41
5.1.1 Técnicas	41
5.1.1.1 Destilación y secado de reactivos y disolventes	41
5.1.1.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	41
5.1.1.3. Cromatografía	42
5.1.1.4. Espectrometría de masas	42
5.1.2 Materiales	43
5.1.2.1 Reactivos químicos y disolventes	43
5.2 Procedimiento experimental	43
5.2.1 Síntesis de electrófilos	43
5.2.2 Síntesis de pronucleófilos	43
5.2.2.1 Síntesis de aminoácidos protegidos	43
5.2.2.2 Síntesis de aminoácidos protegidos N-sustituídos	45
5.2.2.3 Síntesis de aminoácidos N-sustituídos	48
5.2.3 Síntesis de azlactonas	50
5.2.4 Adiciones de Michael asimétricas	50
5.2.4.1 Generación in situ de azlactonas y adición secuencial del aceptor de Michael	50
6. Espectros RMN, cromatogramas HPLC y espectros masas	53
6.1 Espectros RMN 1H y 13C	53
6.1.1 Aminoácidos O-protegidos	53
6.2 Cromatogramas HPLC	63
6.3 Espectros de masas	64

Resumen

El área de la catálisis asimétrica asistida por procesos y mecanismos organocatalíticos, en los cuales los sustratos y el catalizador interactúan mediante interacciones débiles, no covalentes, ha crecido de manera considerable en los últimos años. La siguiente memoria tiene como objetivo la síntesis asimétrica de N,O-aminales cuaternarios mediante el uso de catalizadores quirales bifuncionales base de Brønsted/donor de enlaces H.

Es bien sabido que las azlactonas, dependiendo de los sustituyentes, pueden tener distintas posiciones nucleófilas. Por lo general, grupos electroatrayentes en la posición C-2 rinden los correspondientes N,O-aminales y con grupos electrón donores en C-2, se obtiene la adición C-4. En el presente trabajo, se van a intentar sintetizar nuevas azlactonas que poseen grupos electroatrayentes en C-2 para de esta manera poder acceder a los N,O-aminales.

Capítulo 1: Introducción

1. Introducción.

En el área de la química se definen las moléculas quirales como aquellas no superponibles con su propia imagen especular;¹ cada una de las imágenes especulares se denominan enantiómeros y poseen al menos un elemento que les aporte quiralidad, ya sea un eje, plano o centro quiral.² La quiralidad resulta vital y fundamental en el estudio de moléculas debido a la influencia que ejerce en sus propiedades, y más relevante, en su actividad biológica.³ De hecho, la interacción entre moléculas biológicamente activas y sus correspondientes receptores es fuertemente dependiente del enantiómero presente.⁴

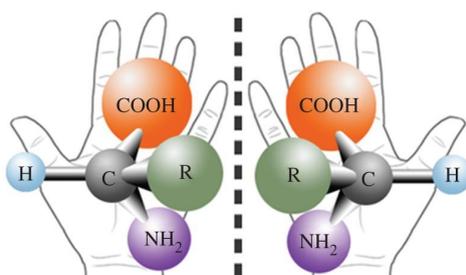


Figura 1. Los centros estereogénicos generan entornos quirales.

El concepto de quiralidad fue acuñado en el ámbito de la química por primera vez en 1894 por Lord Kelvin,⁵ aunque la rotación de la luz polarizada, causada por compuestos quirales, se observó años atrás en 1812, por Jean-Baptiste Biot.⁶ A pesar de que pareciera que este fenómeno afectaba a moléculas orgánicas exclusivamente, al

¹ a) J. P. Rielh, *Mirror-Image Asymmetry: An Introduction to the Origin and Consequences of Chirality*, **2010**, Wiley-VCH, Weinheim. b) G. H. Wagnière, *On Chirality and the Universal Asymmetry: Reflections on Image and Mirror Image*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim.

² Sobre los conceptos mencionados: P. Cintas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016–4024.

³ R. B. Silverman; M. W. Holladay, **2015**, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action: Third Edition*. Elsevier Inc.

⁴ Para más información sobre la interacción estereoespecífica de receptores: A. Guijarro; M. Yus, *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*, RCS Publishing **2008**.

⁵ B. Ronald, **1995**, *From Optical Activity in Quartz to Chiral Drugs: Molecular Handedness in Biology and Medicine. Perspect. Biol. Med.* **38** (2): 188–229.

⁶ F. Eugene, **1976**, *Corpuscular Optics and the Wave Theory of Light: The Science and Politics of a Revolution in Physics, Social Studies of Science*. Sage Publications Inc. **6** (2): 147–154.

realizar la resolución de un compuesto de cobalto completamente inorgánico, el hexol, se observaron rasgos de quiralidad.⁷

Tal y como describió Ariëns, es frecuente que solamente uno de los enantiómeros de la mezcla racémica resulte activo de manera terapéutica.⁸ El otro enantiómero podría inducir una respuesta inmune negativa actuando como patógeno, o podría no tener ningún tipo de efecto en el organismo, actuando de manera inocua. Esto ha sido especialmente relevante durante los últimos años, sobre todo en el desarrollo de nuevos fármacos, debido a tragedias tales como la que ocurrió por causa de la talidomida.⁹ Por este motivo, la industria farmacéutica ahora tiene como objetivo sintetizar productos enantioméricamente puros.¹⁰

La obtención de tales compuestos requiere el uso de técnicas de síntesis tales como la catálisis asimétrica,¹¹ la cual emplea cantidades subestequiométricas de una especie quiral junto a los reactivos necesarios con el fin de promover la formación de uno o varios de todos los posibles estereoisómeros. Además, el aditivo quiral no se consume y acelera al mismo tiempo la reacción química. La rama que hace uso de catalizadores exclusivamente orgánicos, la organocatálisis,¹² se ha visto expandida enormemente en las últimas décadas, principalmente por la posibilidad de obtener los dos enantiómeros del catalizador de interés, en algunos de los casos, y por la sencillez del manejo de los reactivos.

Los organocatalizadores ejercen dos funciones principales durante el ciclo catalítico: primeramente, son capaces de activar el nucleófilo o electrófilo (incluso ambos), y segundo, ejercen un control sobre la estereoquímica del proceso. Las

⁷ A. Werner. *Zur Kenntnis des asymmetrischen Kobaltatoms. I. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1911**, 44 (2): 1887–1898.

⁸ E. J. Ariëns, *Eur. J. Clin Pharmacol.*, **1984**, 26, 663–668.

⁹ J. H. Kim, A. R. Scialli, *Toxicol. Sci.* **2011**, 122 (1).

¹⁰ a) H. U. Blaster, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale-Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, **2004**. b) M. Serafini, S. Cargnin, A. Massarotti, T. Pirali, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 10170–10187.

¹¹ a) M. Christmann, S. Brase, *Asymmetric Synthesis: The Essentials.* **2007**, Wiley-VCH, Weinheim. b) T. Akiyama, I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2022**, Wiley-VCH.

¹² a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim. b) V. da Gama Oliveira, M. F. do Carmo Cardoso, L. da Silva Forezi, *Catalysts.* **2018**, 8, 605–634.

interacciones que establecen los sustratos con el catalizador pueden ser de naturaleza covalente como no-covalente.¹³

En lo que se refiere a la catálisis no covalente, el sustrato interactúa con el catalizador mediante interacciones débiles. Dependiendo de la naturaleza de la interacción, la catálisis no covalente se deriva más comúnmente en: catálisis de transferencia de fase,¹⁴ catálisis de enlace de hidrógeno¹⁵ y catálisis de base de Brønsted.¹⁶

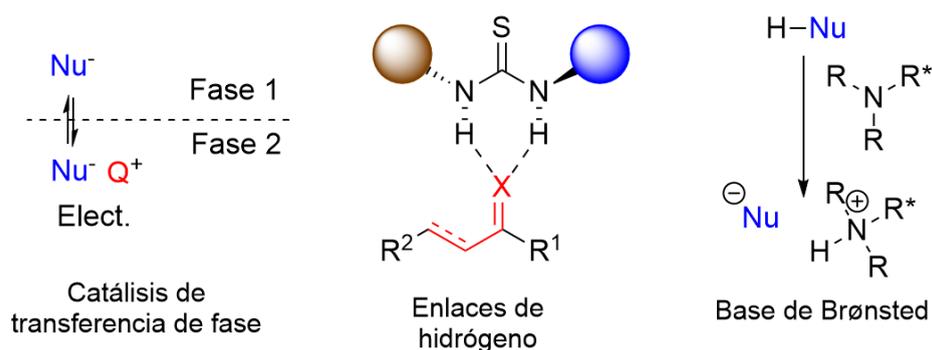


Figura 2. Diferentes métodos de activación en la catálisis no covalente.

Hacia finales de la década de 1970 se demostró la efectividad de catalizadores bifuncionales a la hora de realizar adiciones conjugadas asimétricas (reacción de Michael) de tioles aromáticos a enonas cíclicas. En concreto los alcaloides quinina y cinchonidina, eran capaces de activar tanto el nucleófilo como el electrófilo debidos a las propiedades de base de Brønsted quiral y donador de enlaces de hidrógeno que presentaban, de acuerdo a lo descrito por Wynberg y sus colaboradores.¹⁷

Más adelante, se han desarrollado estos catalizadores bifuncionales de tipo $\text{BB}^*/\text{donor H}$ capaces de promover reacciones de adición de ciertos ciclos enolizables de

¹³ Para más información sobre organocatálisis covalente: M. E. Abbasov; D. Romo, *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, *31*, 1318–1327. Para más información sobre organocatálisis no-covalente: P. Renzzi; M. Bella, *Synlett*, **2017**, *28*, 306–315.

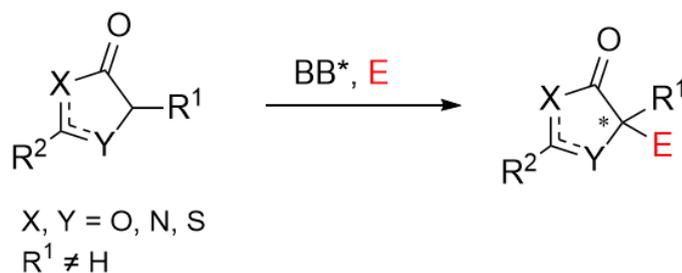
¹⁴ M. Mečiarová; P. Tisovský; R. Šebesta, *New. J. Chem.*, **2016**, *40*, 4855–4864.

¹⁵ R. López, C. Palomo, *Chemistry - A European Journal*, **2020**, *27*, 20–29.

¹⁶ C. Palomo; M. Oiarbide; R. López, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 632–653.

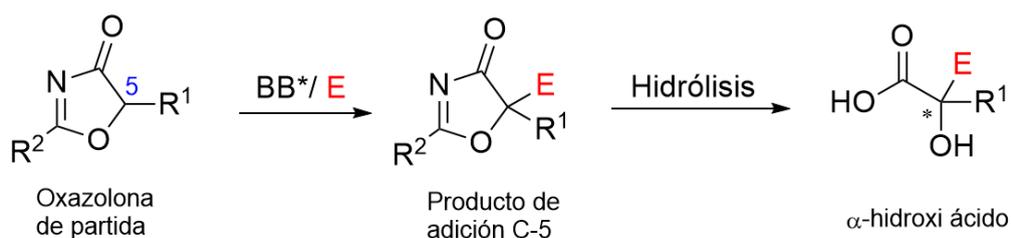
¹⁷ H. Hiemstra; H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 417–430.

tipo lactama y lactona a electrófilos con formación de centros cuaternarios estereogénicos (Esquema 1).¹⁸



Esquema 1. Productos de adición de heterociclos α -enolizables.

Entre los numerosos heterociclos de cinco miembros que presentan un alto interés en la química orgánica, caben destacar las oxazolonas; en especial las oxazol-4-(5H)-onas, estos compuestos presentan un centro nucleófilo tras desprotonación por base (C-5), además de una posición carbonilica proveniente del grupo amida, lo que les otorga una rica reactividad. Los aductos obtenidos tras la funcionalización de la posición C-5 pueden posteriormente ser hidrolizados a derivados de α -hidroxi ácidos carboxílicos sustituidos, compuestos presentes en diversas moléculas con alta actividad biológica.¹⁹

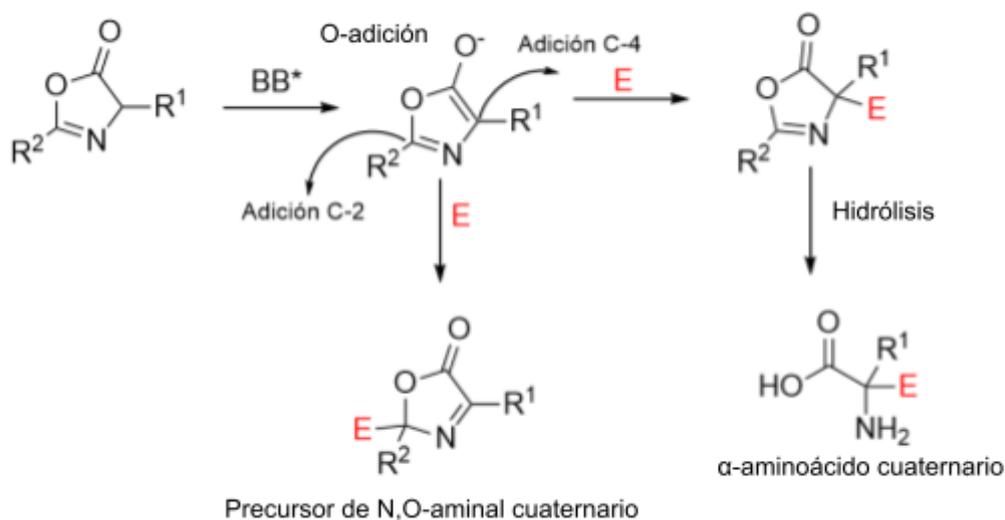


Esquema 2. Obtención de α -hidroxi ácidos partiendo de oxazolonas.

¹⁸ Información adicional con ejemplos de nuestro grupo de investigación: a) Diosdado, S; Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; López, R.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 54, 11846–11851; b) Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6883–6886; c) J. Izquierdo, J. Etxabe, E. Duñabeitia, A. Landa, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, 7217–7227; d) J. Izquierdo, N. Demurget, A. Landa, T. Brinck, J. M. Mercero, P. Dinér, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. - A Eur. J.* **2019**, 25, 12431–12438.

¹⁹ Para más información sobre la importancia de los α -hidroxi ácidos, ver: a) P. Coutrot, S. Claudel, C. Didierjean, C. Grison, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 417–420; b) Zan, L. F.; Qin, J. C.; Zhang, Y. M.; Yao, Y. H.; Bao, Y. H.; Li, X. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, 59, 770–772.

Otro de los grupos heterocíclicos de gran importancia son las azlactonas o oxazol-5-(4H)-onas. La primera síntesis de estos compuestos se dio en los 1890 a manos de Erlenmeyer y Plöchl, a partir de la condensación de ácido hipúrico con anhídrido ftálico en presencia de benzaldehído.²⁰ Debido a la disposición de los heteroátomos, la reactividad de las azlactonas es más impredecible que en el caso de las oxazolonas al presentar una posición electrófila carbonílica y tres posiciones nucleófilas diferentes en C-2, C-4 y las adiciones sobre el oxígeno.



Esquema 3. Las adiciones C-2 y C-4 sobre azlactonas son de alto interés.

Aunque las O-alquilaciones no formen parte del enfoque del trabajo de fin de grado presente, es necesario mencionar que han sido estudiadas desde 1970 y hasta recientemente, fueron las únicas adiciones investigadas en profundidad en lo que a azlactonas se refiere.²¹ En este caso, la adición de un nucleófilo duro requiere la presencia de un electrófilo duro.

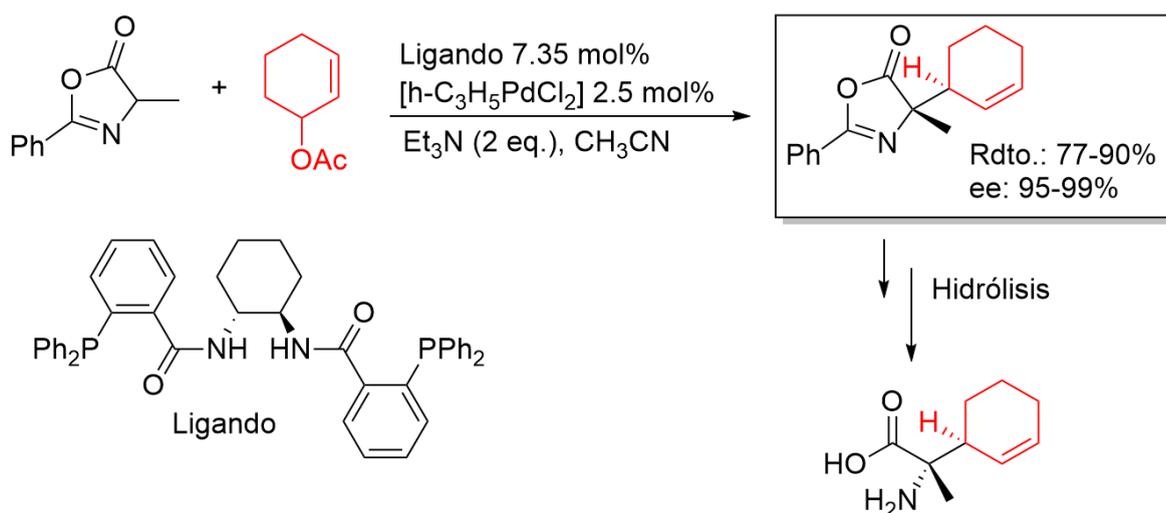
No fue hasta que se descubrió la utilidad de los compuestos cuaternarios asimétricos derivados de azlactonas que las adiciones C-2 y C-4 tomaron relevancia en la síntesis asimétrica. Como se muestra en el Esquema 3, las adiciones de electrófilos sobre C-4 pueden llegar a aportar α-aminoácidos cuaternarios. Esto es posible debido al

²⁰ F. Erlenmeyer, *Ueber die Condensation der Hippursäure mit Phthalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. Ann.* **1893**, 275, 3.

²¹ W. Steglich, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4727–4730.

carácter blando de los aceptores de Michael usados como electrófilos, que reaccionan preferentemente con bases de Lewis blandas. Tales aminoácidos no forman parte de los esqueletos proteicos y la creación de tales compuestos ha supuesto un avance tanto en la síntesis de peptidomiméticos, como en el desarrollo de nuevos fármacos.²²

La primera síntesis asimétrica de α -aminoácidos cuaternarios a partir de azlactonas fue descrita en 1997 por Trost y Ariza.²³ Para ello, primeramente convirtieron aminoácidos racémicos en su correspondiente azlactona y seguidamente, mediante un catalizador de Pd, se indujo la adición C-4 asimétrica de un fragmento alílico. A partir de este antecedente, han sido numerosas las adiciones de azlactonas a distintos electrófilos utilizando catalizadores orgánicos y metálicos para acceder a los correspondientes aminoácidos cuaternarios.²⁴



Esquema 4. Primera adición C-4 sobre azlactonas.

Las adiciones C-2, a pesar de no haber sido investigadas lo suficiente aún, aportan una vía de síntesis directa de N,O-aminales acíclicos, los cuales son considerados

²² a) J. Venkatraman; S. C. Shankaramma; P. Balaram, *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3131–3152; b) M. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, 55, 349–358; c) C. Cativiela, M. Ordóñez, J. L. Viveros-Ceballos, *Tetrahedron*, **2020**, 76, 31286–31294.

²³ B. M. Trost; X. Ariza, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 2635–2637.

²⁴ Para más información sobre avances recientes en lo referente a transformaciones en azlactonas: a) S. Y. Zhang, G. Y. Ruan, Z. C. Geng et al. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 5698–5709. b) I. F. S. Marra; P. P. de Castro, G. W. Amarante, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 5830–5855.

intermedios clave en la síntesis de compuestos de gran interés sobre todo en farmacología.²⁵ Algunos compuestos con fragmentos N,O-aminales en su estructura poseen propiedades antibióticas y anticancerígenas (Figura 3). En lo que a la síntesis orgánica se refiere, los N,O-aminales pueden actuar como precursores de iones iminio e iminas.

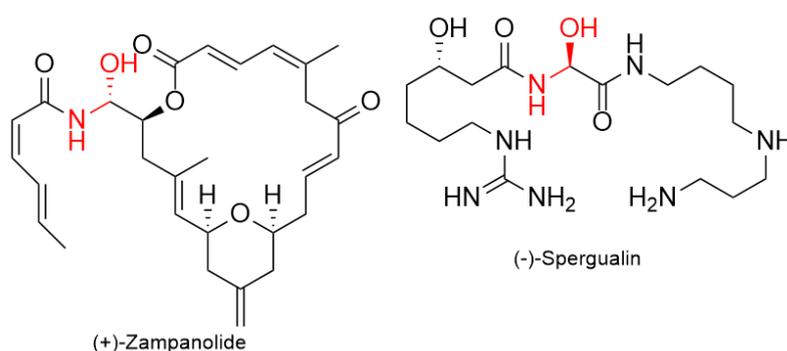
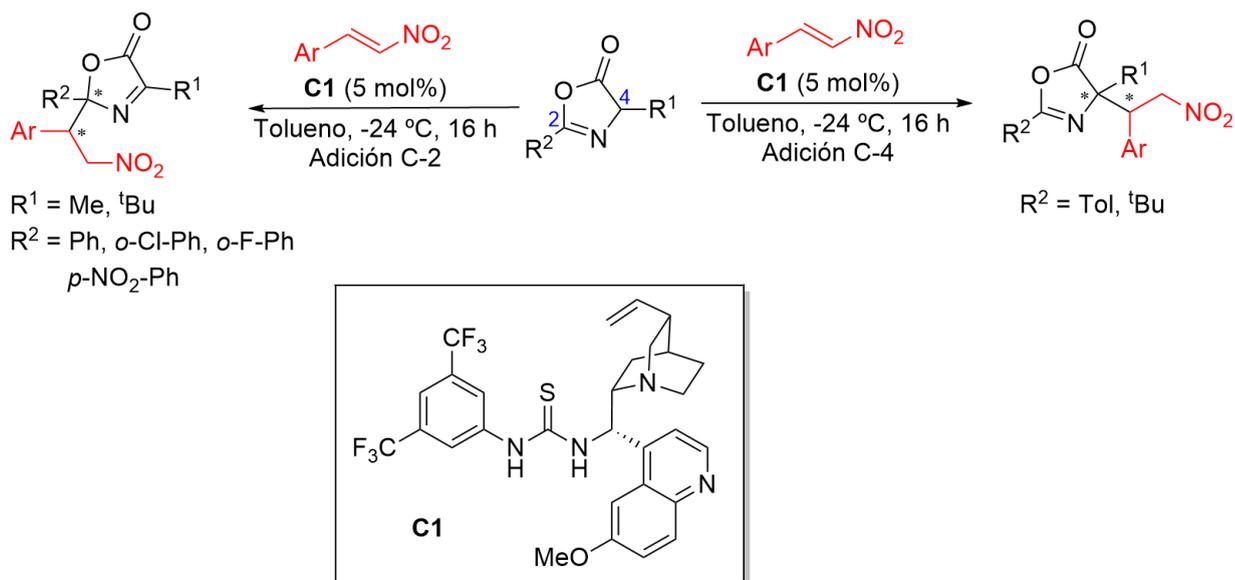


Figura 3. Ejemplos de N,O-aminales acíclicos con actividad anticancerígena.

En 2012, Jørgensen y colaboradores fueron capaces, por primera vez, de adicionar de manera organocatalítica asimétrica nitroalcanos sobre azlactonas haciendo uso de un catalizador bifuncional alcaloide de cinchona/tiourea (Esquema 5).²⁶ Además de obtener los productos de adición con rendimientos y excesos enantioméricos buenos y con diaestereoselectividades excelentes, se comprobó que la adición dependía tanto del catalizador como de los sustituyentes presentes en el heterociclo de partida. Se observó cómo para $R^1 = \text{Ph}$ y $R^2 = \text{tolilo}$ o ^tBu la adición ocurría sobre C-4, y para $R^1 = \text{alquilo}$ y $R^2 = \text{grupos aromáticos electrón-deficientes}$, la adición se daba sobre C-2.

²⁵ Y-Y. Huang; C. Cai; X. Yang; Z-C. Lv; U. Schneider, *ACS Catal.*, **2016**, 6, 5747–5763.

²⁶ J. Alemán; A. Milelli; S. Cabrera; E. Reyes; K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 10958–10966.



Esquema 5. Primera adición C-4 sobre azlactonas.

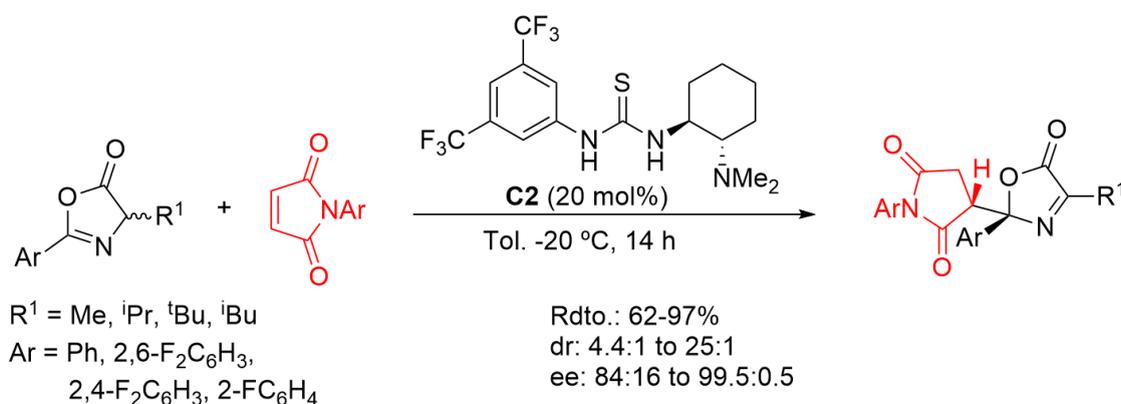
Dos años más tarde, el mismo grupo describió la adición asimétrica de acil fosfonatos sobre azlactonas haciendo uso del mismo catalizador bifuncional alcaloide de cinchona/tiourea **C1**.²⁷ De nuevo se confirmó que la adición sobre la posición C-2 se veía facilitada con la presencia de grupos electroceptores en C-2 y con grupos alifáticos en C-4. Este método permitía la obtención de N,O-aminales cuaternarios con rendimientos buenos y enantioselectividades excepcionales. Para el caso del uso del grupo *o*-tolilo en la posición C-2, es necesaria la presencia de un grupo estéricamente impedido como isopropilo en la posición C-4 si se quiere dirigir la adición C-2.



Esquema 6. Adición asimétrica de fosfonatos sobre azlactonas.

²⁷ H. Jiang; M. W. Paixão; D. Monge; K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 2775–2783.

También en 2010, el grupo de investigación de Rios describió la adición asimétrica de azlactonas sobre maleimididas con el catalizador de Taketomoto (**C2**).²⁸ Este catalizador bifuncional no sólo activa la maleimida mediante los enlaces de hidrógeno que aporta el grupo tiourea, sino que gracias a la amina terciaria presente en el propio catalizador, desprotona la posición α del carbonilo del heterociclo, formando el correspondiente enolato. En concreto, el grupo de Rios se centró en la influencia de los sustituyentes en este tipo de adiciones. Se comprobó que con sustituyentes tales como arilos, la adición ocurría sobre el C-2; y para grupos voluminosos y dadores en posición C-4 como ^tBu, la adición se daba mayoritariamente sobre C-2.²⁹



Esquema 7. Adición asimétrica de maleimididas sobre azlactonas.

A partir de mediados del siglo pasado, el uso de átomos de flúor en fármacos ha resultado de gran interés debido a sus propiedades biológicas; de hecho, el 25% de los fármacos contienen al menos un átomo de flúor.³⁰ El grupo CF_3 en concreto, ha sido estudiado en detalle debido a las propiedades que aportan al adicionarlos a compuestos. Entre estas propiedades, destacan la alta electronegatividad del grupo, el impedimento estérico, y el carácter lipófilo que aporta.³¹ La lipofilia es especialmente importante si el

²⁸ A.N. R. Alba; G. Valero; T. Calbet; M. Font-Bardía; A. Moyano; R. Rios, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 9884–9889.

²⁹ A. N. R. Alba; T. Calbet; M. Font-Bardía; A. Moyano; R. Rios, *European Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 11, 2053–2056.

³⁰ a) H. Mei; A. M. Remete; Y. Zou; H. Moriwaki; S. Fustero; L. Kiss; V. A. Soloshonok; J. Han, *Chinese Chemical Letters*, **2020**, 31, 2401–2413; b) V. A. Soloshonok, H. Moriwaki, S. Fustero, R. Roman, D. M. Sedgwick, M. Ponikvar-Svet, A. M. Remete, H. Mei, L. Kiss, J. Han. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 4678–4742.

³¹ C. Zhang, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 356, 2895–2906.

objetivo del fármaco es administrarlo *in vivo*. Por esta razón, resulta interesante el desarrollo de vías para la incorporación de CF₃ en fármacos en lo que a catálisis asimétrica se refiere.³²

Entre los compuestos que contienen CF₃ los N,O-aminales con un grupo CF₃ en su estructura también han demostrado ser compuestos con gran actividad biológica. En la Figura 4 se muestran algunos ejemplos representativos.



Figura 4. N,O-aminales CF₃ sustituidos con actividad biológica.

Si bien existen artículos que describen la adición de azlactonas CF₃ sustituidas sobre electrófilos para obtener CF₃ N,O-aminales, los ejemplos no solo son escasos, sino que todas las adiciones se dan de manera racémica.³³ Cabe destacar el uso de Et₃N en todos los casos, en proporciones variables con respecto a la azlactona de partida (Figura 5).

Una aproximación sencilla para acceder a este tipo de compuestos de forma asimétrica puede ser la adición de azlactonas con un sustituyente CF₃ en la posición C-2 a distintos electrófilos utilizando catalizadores quirales BB*/donores de H.

³²a) W. Wang, H. Xie, D. Zhou. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 6193–6196; b) Y. Li, K. Li, Z. Zha, Z. Wang, *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 942–945.

³³ a) E. Fluck, P. Meiser *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 653–653; b) J. Leyendecker, U. Niewöhner, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2375–2378; c) N. Jung, S. Bräse, S. Gräßle, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 3598–3601; d) M. Abe, N. Hoffmann, C. Lefebvre, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 1867–1875.

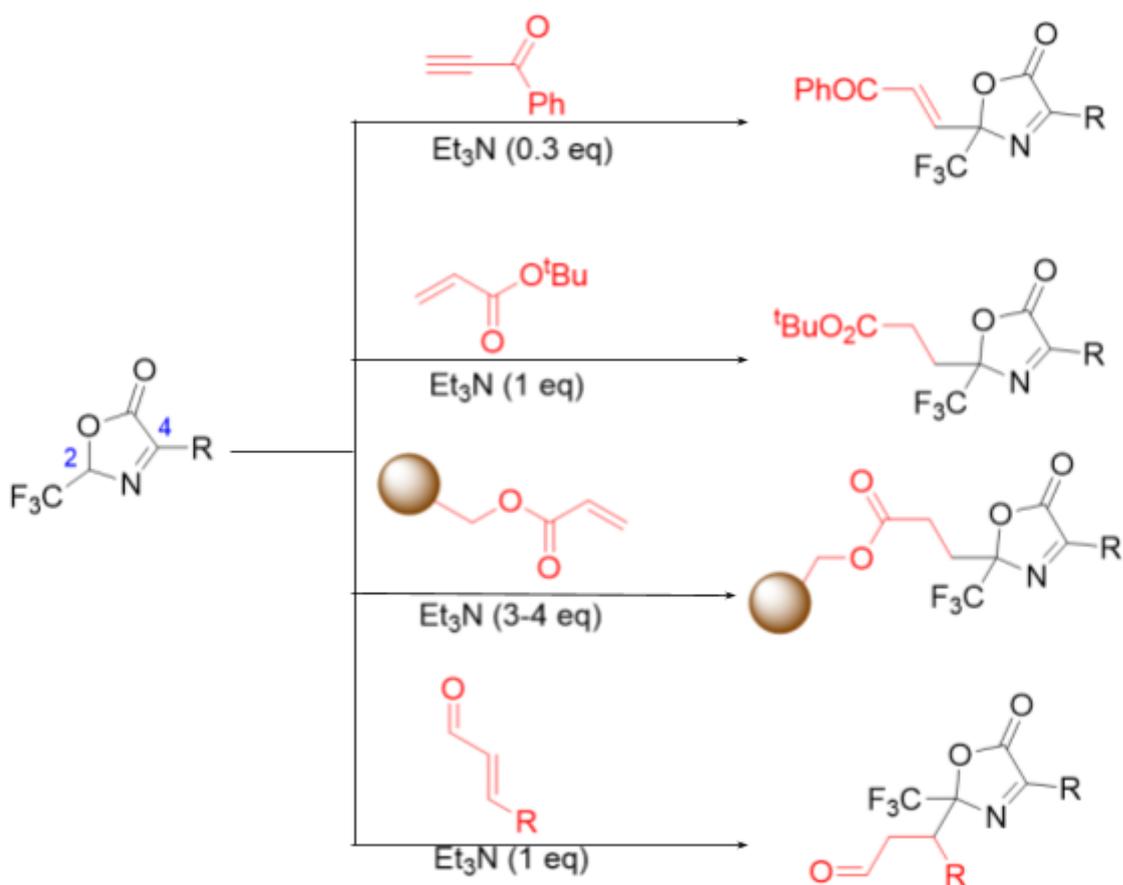


Figura 5. Las primeras adiciones sobre azlactonas CF_3 sustituidas generaban productos racémicos.

En 2020, L. Villaescusa en su trabajo de fin de Máster describió adiciones asimétricas organocatalíticas sobre la posición C-2 de azlactonas CF_3 sustituidas formadas *in situ* usando diversos electrófilos. Se aprecia la influencia del tipo de electrófilo en el rendimiento y exceso enantiomérico de la reacción, siendo las enonas y α -hidroxienonas las más adecuadas.³⁴ En lo que las enonas se refiere, se observa como grupos donores y/o voluminosos (^tBu , Ph, Bn) en la posición C-4 de la oxazolona no influyen en la regioselectividad de la reacción, que en presencia de organocatalizadores favorece la adición del electrófilo en la posición C-2 (Tabla 1). El catalizador bifuncional utilizado **C3** contiene un fragmento escuaramida lo que le aporta una gran capacidad donora de enlaces de H. Además de ello, posee una amina terciaria altamente impedida que actúa como base de Brønsted quiral.

³⁴ L. Villaescusa, trabajo de fin de Máster, 2020.

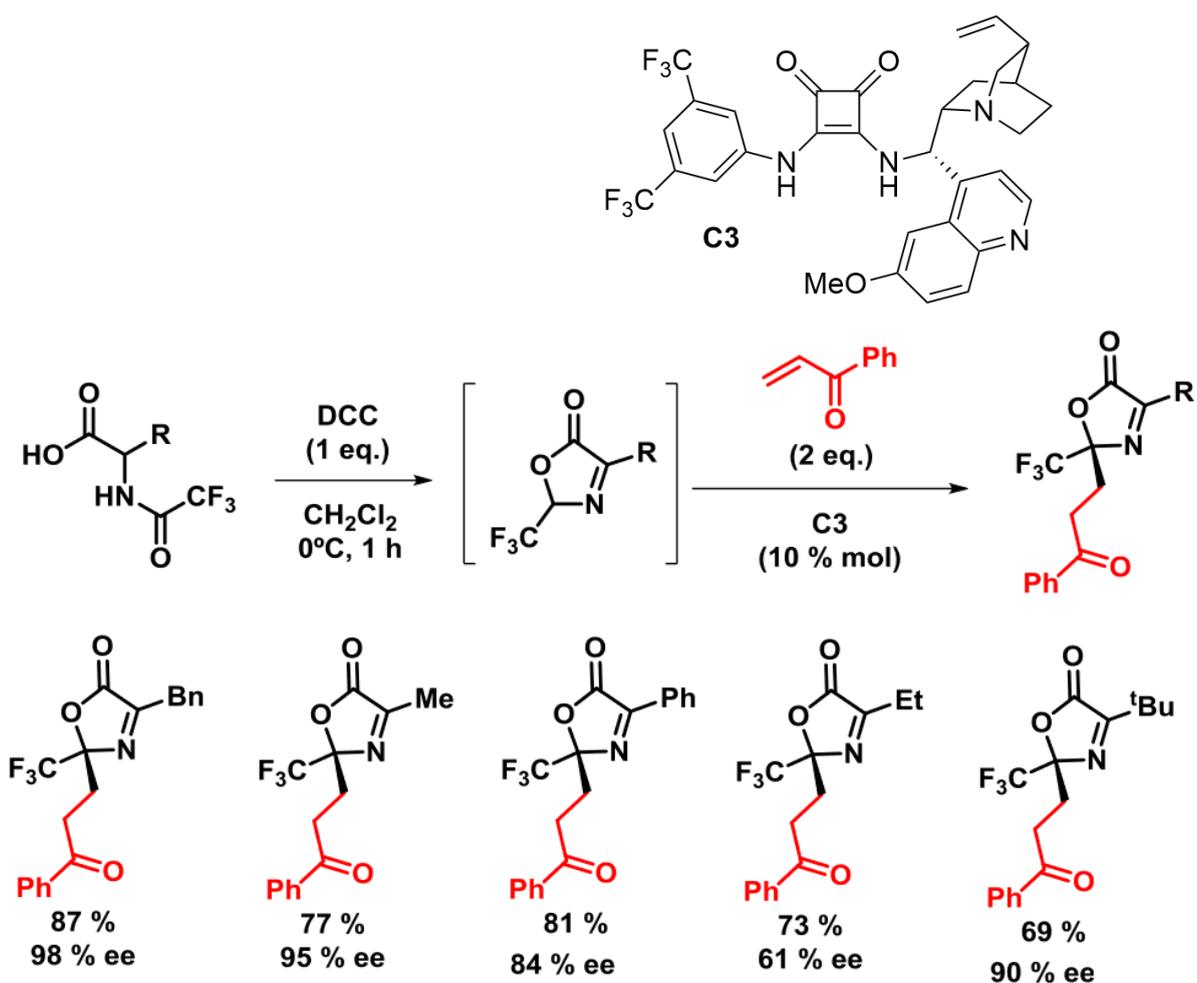
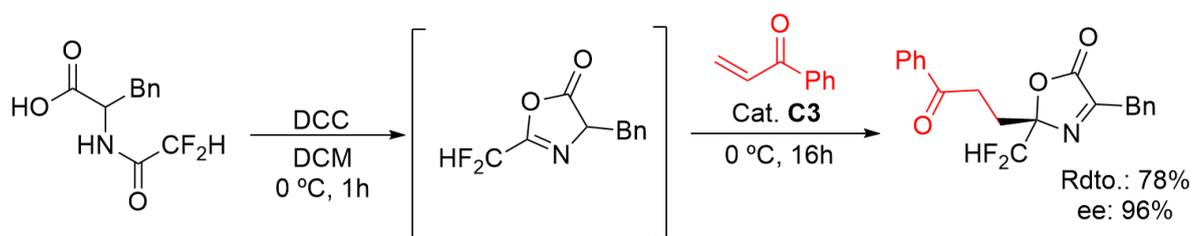


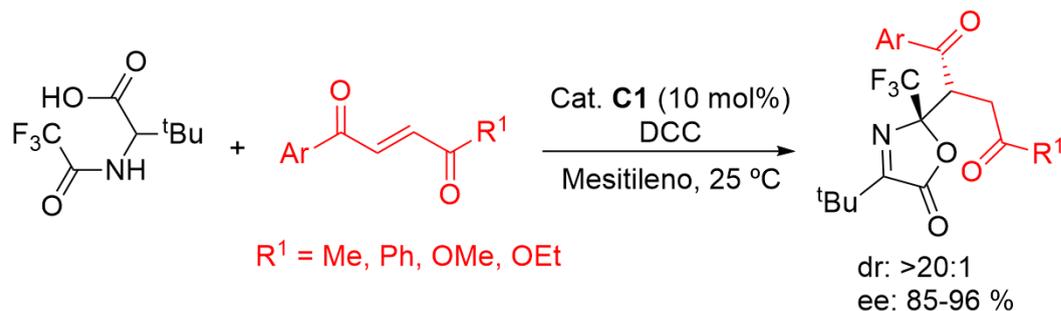
Tabla 1. Adición asimétrica de fenil vinil cetona sobre azlactonas CF₃ sustituidas.

Además de las adiciones de electrófilos sobre azlactonas CF₃ sustituidas, L. Villaescusa también muestra en el mismo trabajo de fin de Máster la obtención de azlactonas CF₂H sustituidas y su posterior adición sobre electrófilos con rendimientos buenos y excesos enantioméricos excelentes (Esquema 8).



Esquema 8. Formación de azlactonas y su posterior adición sobre C-2.

Mientras se estaba desarrollando el TFM de Leire Villaescusa, Chang y su grupo de investigación, mediante organocatálisis asimétrica publicaron un trabajo similar.³⁵ Fueron capaces de sintetizar oxazolonas con reacciones en tándem de ciclación y adición de Michael con diastereoselectividad elevada y enantioselectividad excelente, partiendo de aminoácidos N-trifluoroacetilados. Como aceptores de Michael usaron olefinas altamente activadas debido a la proximidad de grupos tales como ésteres.



Esquema 9. Adición asimétrica *in situ* de aceptores de Michael activados sobre azlactonas.

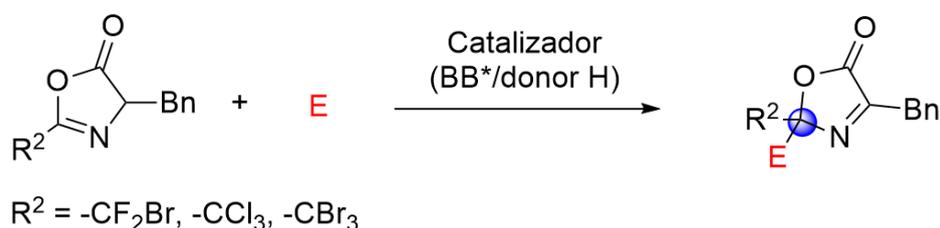
A pesar de que existen métodos para la síntesis de CF_3 N,O-aminales, la formación de N,O-aminales con grupos trihalometanos diferentes a CF_3 (CBr_3 , CCl_3 o CF_2Br) no ha sido descrita en el momento de escribir este documento. El presente trabajo por tanto, trata la adición asimétrica organocatalítica de electrófilos concretos sobre azlactonas sustituidas con grupos tales como CBr_3 o CF_2Br .

³⁵ L. Li, T. Yang, T. Zhang, B. Zhu, J. Chang, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 12294–12303.

Capítulo 2: Plan de trabajo

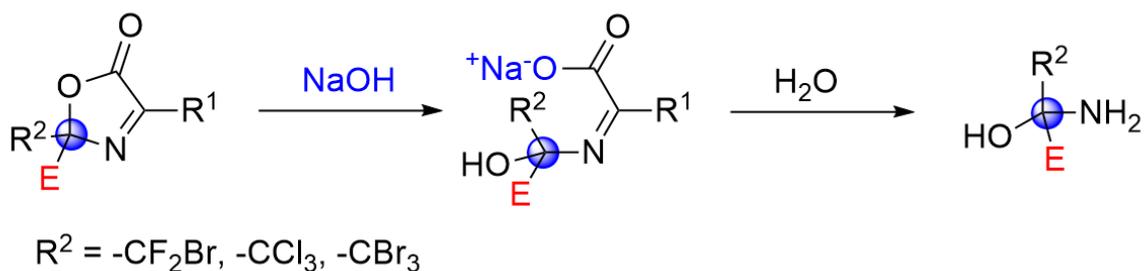
2. Objetivos y plan de estudio

Considerando los antecedentes ya mencionados donde prevalece la adición C-2 frente a la C-4 en heterociclos del tipo azlactona con sustituyentes electroatrayentes en la posición C-2, se ha planteado como objetivo de este trabajo de fin de grado, desarrollar un método asimétrico que permita la obtención de oxiaminales (adición C-2) a partir de azlactonas sustituidas con grupos halometanos análogos a CF_3 . Se pretende utilizar en todos los casos una base bifuncional del tipo BB^*/H donador como catalizador para que active tanto el pronucleófilo como el electrófilo y facilite la reacción.³⁶



Esquema 10. Adición asimétrica de electrófilos sobre azlactonas sustituidas.

Una vez obtenidos los productos de adición, el objetivo final sería la saponificación del ciclo, hidrolizando y obteniendo los correspondientes aminoalcoholes tetrasustituídos, bajo condición de que fueran suficientemente estables para almacenarlos, tal y como se muestra en el Esquema 11.



Esquema 11. Hidrólisis necesaria para obtener aminas tetrasustituídas.

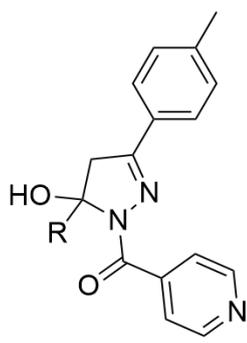
³⁶ T. Okino; Y. Hoashi; Y. J. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672–12673.

Capítulo 3: Resultados y discusión

3. Resultados y discusión

3.1 Introducción

Como hemos comentado en la introducción, la posibilidad de obtener N,O-aminales a partir de azlactonas mediante adiciones de Michael asimétricas sobre C-2 permite la síntesis de moléculas con un potencial farmacológico a considerar (ver Figura 4). Los correspondientes CF₃ N,O-aminales han resultado ser compuestos con gran actividad biológica o herbicidas efectivos. Los correspondientes derivados trihalometanos distintos al CF₃ han sido considerablemente menos estudiados por lo que se desconoce su posible reactividad en la mayoría de los casos. En los pocos ejemplos donde se puede hacer una comparativa, los halometanos distintos al CF₃ han resultado ser menos activos que estos.³⁷



Compuesto	MIC (μM)				
R	H37Rv ^a	RGH101 ^b	RGH102 ^c	RGH103 ^d	RGH104 ^e
-CF ₃	2.23	8.94	71.63	286.53	4.47
-CCl ₃	≥251.89	≥251.89	≥251.89	≥251.89	≥251.89

R = -CF₃, -CCl₃

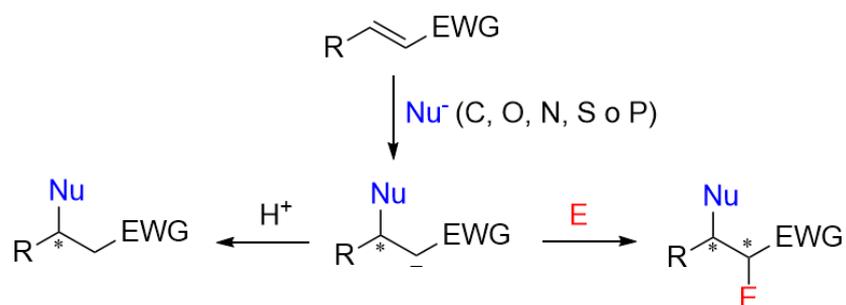
Tabla 2. Índices IC para dos N,O-aminales sobre azlactonas CX₃ sustituidas para cepas de *M. Tuberculosis* sin(a) y con(b, c y d) genes de resistencia. a) Actividad frente a *M. Tuberculosis*; b) inhA C(-15)T; c) kasA T6T, inhA S94A, inhA C(-35)T; d) katG S315T; e) kasA G269S.

En cuanto a la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo, las adiciones de Michael conjugadas son consideradas uno de los métodos más versátiles y eficaces.³⁸ Aunque al principio se utilizaban compuestos carbonílicos α,β-insaturados como

³⁷ P. Almeida da Silva, D. F. Ramos, H. G. Bonacorso, et al. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **2008**, 32, 139–144.

³⁸ a) A. Michael, *Prakt. J. Chem.* **1887**, 36, 349–356. Para revisiones generales ver: b) Goudedranche, S.; Raimondi, W.; Bugaut, X.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodríguez *J. Synthesis* **2013**, 45, 1909–1930; c) Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7712–7722; d) Pellisier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 237–294; e) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nature Chem.* **2010**, 2, 167–178.

aceptores de Michael, actualmente se hacen uso de otros grupos activantes o electroatrayentes tales como fosfonatos, sulfonas o nitros unidos a un enlace doble. La presencia de estos grupos cercanos a olefinas facilitan la estabilización del intermedio de adición y permite que éste pueda reaccionar con otra especie electrófila, creando dos centros estereogénicos.



Esquema 12. Reacción en tándem: Se puede adicionar electrófilos sobre aceptores de Michael.

Como aceptores de Michael se debe destacar la cetona α,β -insaturada, 1-fenil-2-propen-1-ona debido a su reactividad. Este electrófilo se ha utilizado ampliamente en el laboratorio debido a sus buenas interacciones con catalizadores de tipo BB*/donores de H. Lamentablemente, una vez se adiciona a la azlactona, resulta complejo el intercambio de grupos funcionales (IGF) sobre este nuevo fragmento a pesar de presentar un grupo carbonilo. El heterociclo es sensible a condiciones ácidas necesarias para varias de las adiciones/IGF y podría fragmentarse.

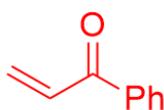


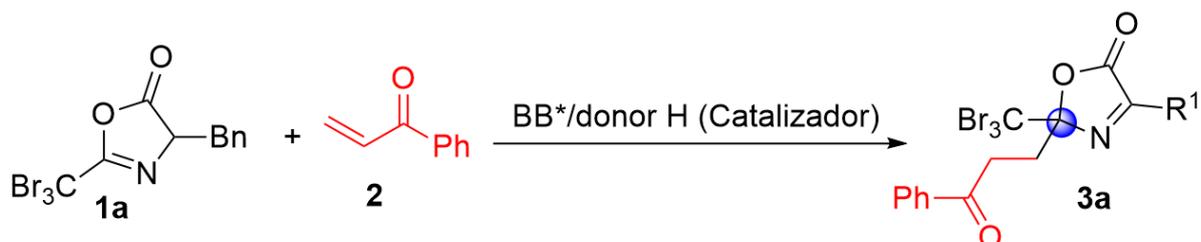
Figura 6. Estructura de 1-fenil-2-propen-1-ona.

Es necesario recordar los estudios realizados sobre adiciones organocatalíticas de azlactonas CF_3 sustituidas con el fin de obtener N,O-aminales usando Et_3N como catalizador.³⁹ Una vez obtenidas las azlactonas de interés para este trabajo, las CF_2Br , CBr_3 y CCl_3 sustituidas, la adición se llevaría a cabo siguiendo el procedimiento descrito para las azlactonas CF_3 sustituidas descrito por L. Villaescusa.

³⁹ a) H. Heimgartner; M. Hugener *Helvetica Chimica Acta*, **1989**, 72, 172–179 b) S. Gräßle; S. Vanderheiden; P. Hodapp; B. Bulat; M. Nieger; N. Jung; S. Bräse, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3598–3601. c) C. Lefebvre; C. Michelin; T. Martzel; V. Djou’Ou Mvondo; V. Bulach; M. Abe; N. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 1867–1875.

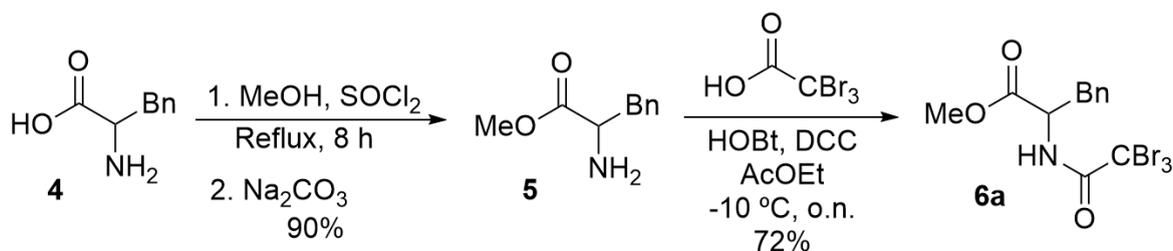
3.2 Procedimiento experimental

Con el fin de llevar a cabo las síntesis del producto de adición **3a** se planteó las síntesis correspondientes de los reactivos **1a** y **2**, el primero a partir de la fenilalanina racémica comercial.



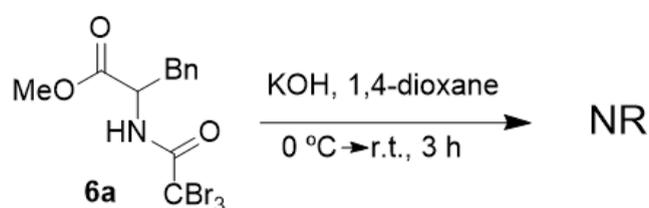
Esquema 13.

La protección del grupo hidroxilo presente en la fenilalanina se llevó a cabo primeramente mediante una esterificación con MeOH en presencia de SOCl_2 , usando el metanol mismo como disolvente (Esquema 14). La amina **5** se obtuvo tras tratar el crudo de reacción con Na_2CO_3 con un rendimiento del 90%. Sin ningún tipo de purificación adicional, la amina **5**, disuelta en acetato de etilo, se hizo reaccionar con los componentes necesarios (HOBt y DCC) para acoplar peptídicamente el ácido comercial de interés (tribromoacético). La reacción se dejó agitar durante la noche a -10°C bajo atmósfera de argón. El producto del acoplamiento se filtró eliminando el residuo de urea insoluble que deriva del DCC, se eliminó el disolvente y se realizó una cromatografía en columna con sílica gel (la fase eluyente consistió en AcOEt/Hex 1:5). El producto **6a** se obtuvo con un rendimiento del 72%.



Esquema 14.

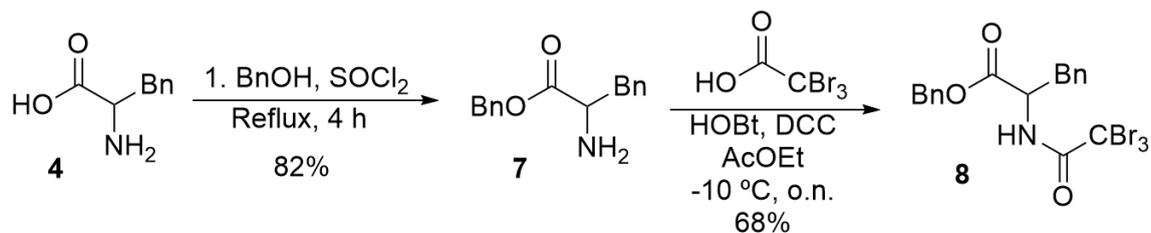
La saponificación de la fenilalanina N-COCBr₃ sustituida **6a** se intentó llevar a cabo en 1,4-dioxano, adicionando KOH disuelto en agua a 0 °C y dejando la disolución en agitación durante 3 horas. El transcurso de la reacción se monitorizó mediante TLC (eluyente AcOEt/Hex 1:3) y a pesar de transcurrir el tiempo necesario no se reconoció el producto deseado, posiblemente debido a la existencia del grupo tribromo en la molécula, que bajo condiciones básicas en presencia de hidróxidos, es capaz de liberar el fragmento ⁻CBBr₃. Viendo cómo la saponificación de los ésteres de fenilalaninato no era adecuada para obtener la fenilalanina sustituida, se propuso proteger el aminoácido inicial con alcohol bencílico, tal y como se describe en la bibliografía.⁴⁰



Esquema 15. La saponificación del aducto 6a no fue posible.

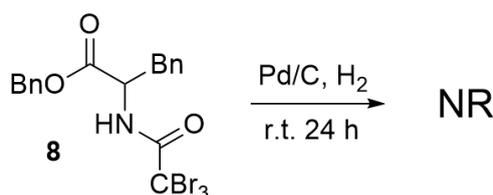
Buscando alternativas para obtener la fenilalanina O-protegida, se siguieron los pasos indicados en el Esquema 16, con el fin de esterificar la fenilalanina con alcohol bencílico. La amina **7** por tanto, se obtuvo a partir de la fenilalanina racémica, disuelta en alcohol bencílico, a la que se le añadió cloruro de tionilo. El alcohol bencílico sobrante se eliminó evaporándolo a presión reducida. El aducto **7** se obtuvo tras filtrar el contenido del matraz, confirmado mediante RMN en D₂O. Tras basificar el medio hasta pH=9 y lavar con AcOEt, las fases orgánicas se unieron y evaporaron, obteniendo el producto deseado con un rendimiento del 82%. El acoplamiento del ácido tribromoacético y su subsecuente purificación se concluyó de la manera descrita para el compuesto **6a**.

⁴⁰ R. P. Patel, S. Price, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3575–3576.



Esquema 16. Obtención de la amina 8 acoplada y protegida.

La correspondiente hidrogenolisis del ester **8** se intentó mediante el uso de paladio sobre carbono como catalizador heterogéneo y en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. El contenido del matraz se filtró sobre celita para eliminar el catalizador mientras que el resto de compuestos se eliminaron a presión reducida. En el espectro de RMN obtenido tras el tratamiento, desafortunadamente, no se distinguía el ácido deseado debido a la gran cantidad de señales que se superponían. Se concluyó que posiblemente ocurrieron otro tipo de hidrogenaciones indeseadas, por lo que era necesario buscar otra ruta de síntesis.



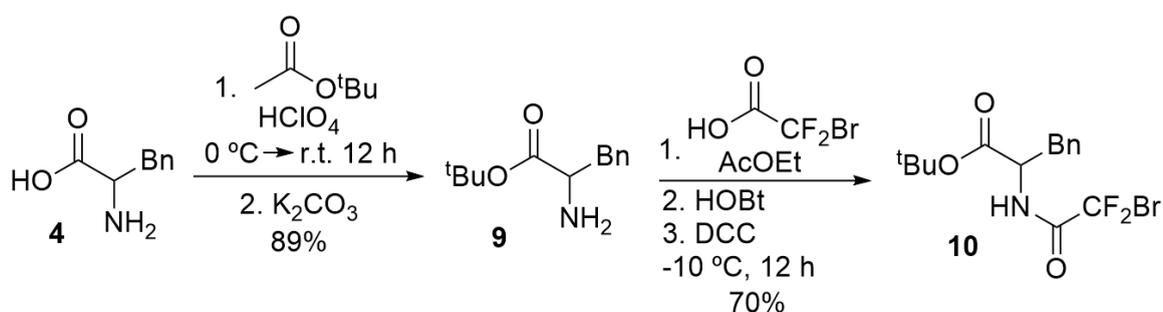
Esquema 17.

Debido a las dificultades que mostraba el grupo CBr_3 a la hora de obtener el correspondiente aminoácido tras el acoplamiento peptídico, se decidió utilizar el ácido bromo(difluoro)acético como fragmento a acoplar con la fenilalanina, debido a su gran parecido con los pronucleófilos CF_3 mencionados en la introducción. De todas maneras, se buscó un nuevo método de protección, esperando no tener problemas durante la desprotección.

El tercer método de protección se efectuó de acuerdo a lo descrito por Chen y colaboradores,⁴¹ en el que a una disolución de fenilalanina racémica en acetato de

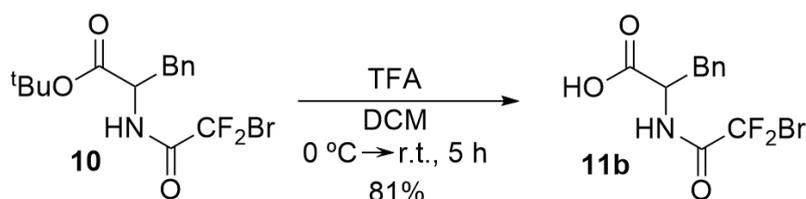
⁴¹ Chen, H.; Feng, Y.; Xu, Z.; Ye, T., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *61*, 1113–11140.

tert-butilo se le añadió HClO₄ a 0 °C y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras lavar la disolución resultante con agua y HCl, se basificó con K₂CO₃ hasta alcanzar pH=9. El producto se extrajo con DCM, secado sobre MgSO₄ y finalmente, se obtuvo al evaporar el disolvente. Sobre la amina **9** disuelta en AcOEt, se añadieron secuencialmente los reactivos necesarios (DCC y HOBt) para acoplar peptídicamente el ácido bromo(difluoro)acético. La reacción se dejó agitar durante la noche a -10 °C bajo atmósfera de argón. El producto del acoplamiento se filtró eliminando el residuo de urea insoluble, se eliminó el disolvente y se realizó una cromatografía en columna con sílica gel (la fase eluyente consistió en AcOEt/Hex 1:5). El aminoácido protegido **10** se obtuvo con un rendimiento del 70%.



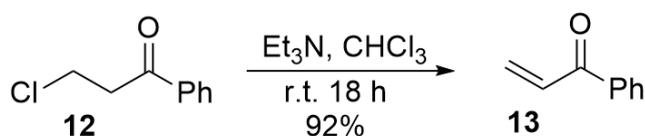
Esquema 18. Obtención de la amina **10 acoplada y protegida.**

La eliminación del grupo protector *tert*-butilo se llevó a cabo eficazmente disolviendo la amida **10** en DCM y añadiendo TFA a 0 °C. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas y el ácido **11b** se obtuvo tras evaporar los subproductos y disolventes a presión reducida.



Esquema 19. Obtención del pronucleófilo **11b.**

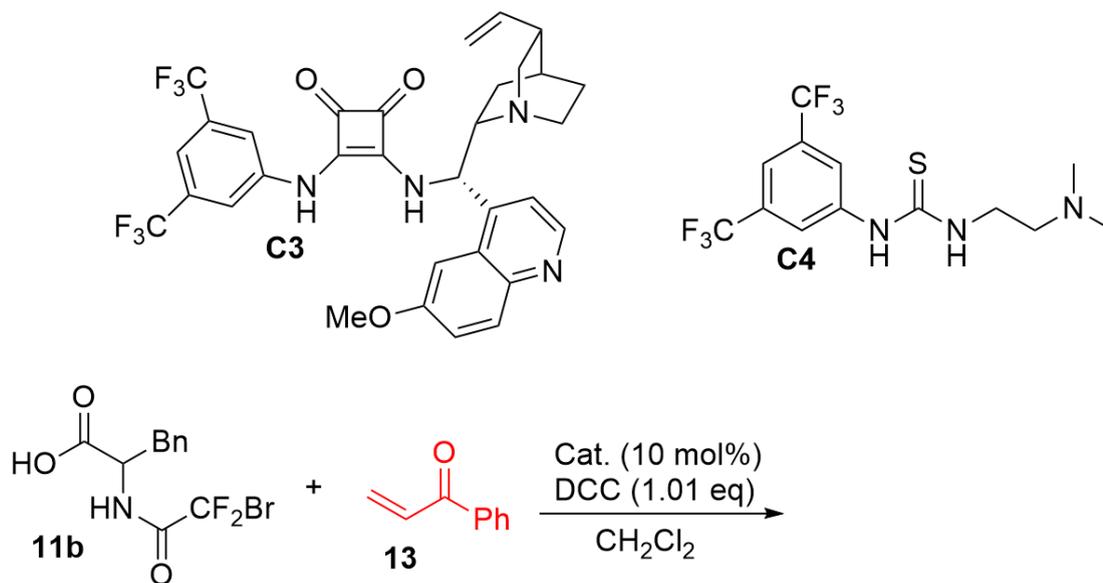
La enona **13** se sintetizó a partir de la 3-cloropropiofenona comercial, mediante una eliminación E1cB. Tras disolver **12** en cloroformo, se le añadió Et₃N gota a gota y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El contenido del matraz se lavó con HCl 1 M, agua y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente obteniendo así el compuesto **13**. El producto así obtenido fue utilizado en la etapa siguiente sin previa purificación.



Esquema 20. Obtención del electrófilo **13**.

Una vez obtenido el pronucleófilo de interés **11b**, se pasó a formar el correspondiente ciclo *in situ*, y sin aislarlo, se llevó a cabo un screening de los catalizadores disponibles, tanto quirales como aquirales, haciendo uso del electrófilo **13** para poder estudiar las adiciones C-2 y C-4 y su regioselectividad. En todos los casos se disolvió el pronucleófilo **11b** en DCM y se añadió el agente ciclante correspondiente (DCC o EDC). A los 90 minutos en agitación a 0 °C o temperatura ambiente, se añadieron de manera secuencial el electrófilo y el catalizador. Las reacciones se mantuvieron en agitación a 0 °C durante 12 horas. Los resultados de estos ensayos se reflejan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen y esquema de los ensayos de ciclación y adición para el pronucleófilo **11b**.



Ensayo	Agente ciclante	Catalizador (mol%)	Conversión
1	DCC (0 °C)	C4 (10%)	-
2	DCC (r.t.)	C3 (10 %)	-
3	DCC (0 °C)	C3 (10%)	-
4	DCC (0 °C)	C4 (20%)	-
5	EDC (0 °C)	C3 (10%)	-

Lamentablemente, no se pudo formar ningún producto de adición (C-2 o C-4) con los catalizadores utilizados. Mediante NMR se observó aún la presencia del pronucleófilo **11b**, indicando que no había ciclado en ninguno de los ensayos.

Viendo la dificultad de formación de ciclos con los sustituyentes halogenados, se decidió cambiar el tipo de sustituyente y se planteó la incorporación de otros fragmentos electroatrayentes sobre la fenilalanina de partida. La síntesis de azlactonas como la presente en la Figura 7 resultó interesante por tanto, debido a su variada reactividad tras

la desprotonación por parte de BB^* , siendo 3 posiciones dadoras de Michael blandas (marcadas en azul) y el alcóxido dador de Michael duro (marcado en rojo). Este cambio en el enfoque del trabajo de Fin de Grado surgió por la amplia experiencia de los miembros del departamento con la formación de enolatos/dienolatos y sus reacciones posteriores.⁴² Al desconocer su reactividad ante electrófilos en presencia de catalizadores, nos centramos en la síntesis de la azlactona **14**.

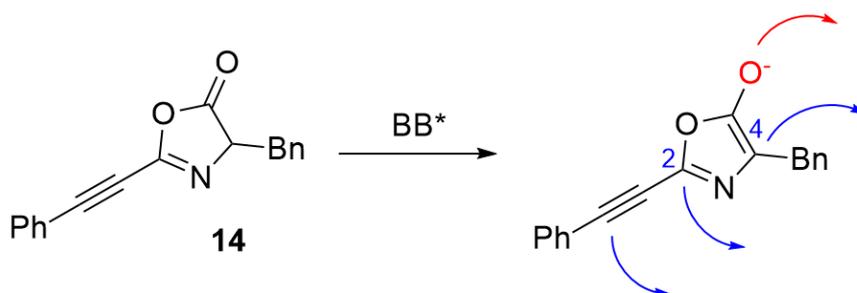
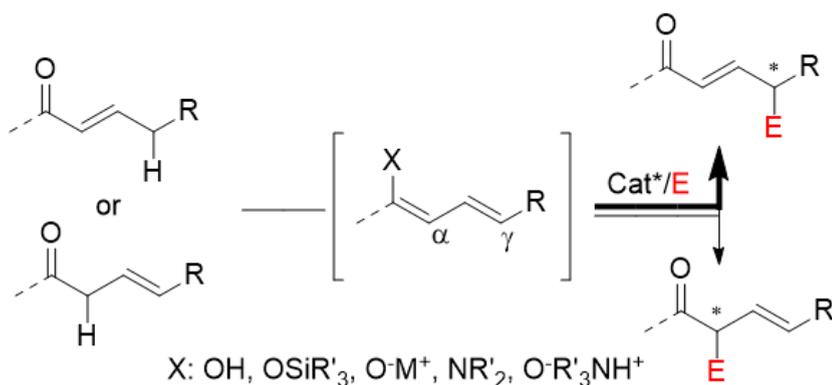


Figura 7. La azlactona **14** posee una variada reactividad.



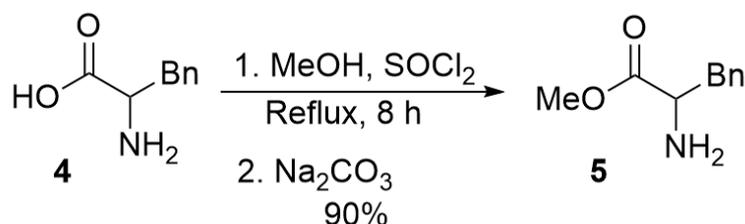
Esquema 21. La reactividad de dienolatos ha sido estudiada en el departamento.

La síntesis de la azlactona **14** requiere 4 pasos (Esquemas 22 y 23): partiendo de la fenilalanina primero se protege el grupo hidroxilo mediante una esterificación; sobre este compuesto se acopla el ácido 3-fenilpropiónico; seguidamente se elimina el grupo protector obteniendo así el pronucleófilo **16** que al ciclar genera la azlactona **14**.

La introducción del grupo protector en la fenilalanina se llevó a cabo mediante una esterificación con MeOH en presencia de $SOCl_2$, usando el metanol mismo como

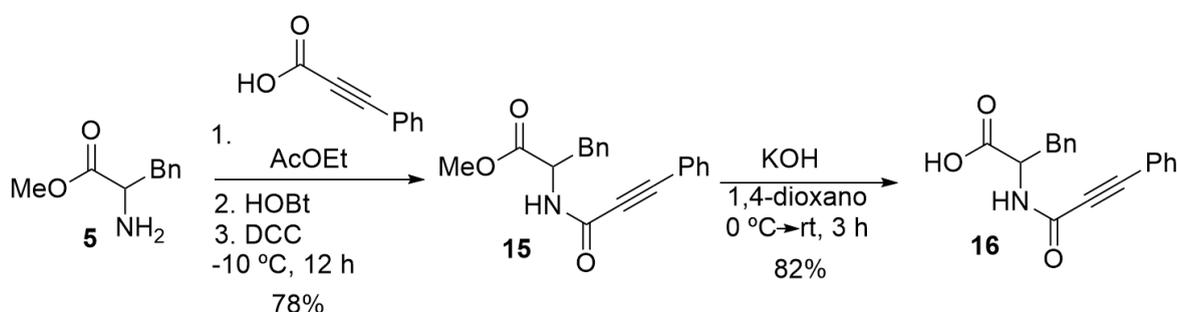
⁴² I. Urruzuno, O. Mugica, C. Palomo, M. Oiarbide, E. Gómez-Bengoa, S. Vera, G. Zanella, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 9701–9709.

disolvente. La amina **5** se obtuvo tras tratar la reacción con Na_2CO_3 con un rendimiento del 90% (Esquema 22).



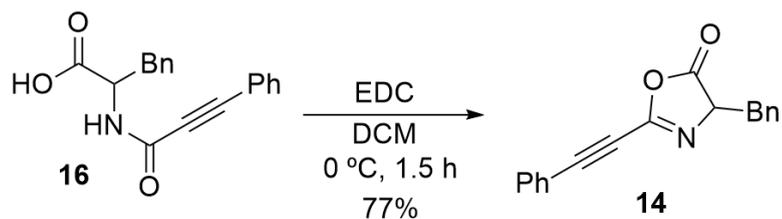
Esquema 22. Protección de la fenilalanina racémica.

Sin ningún tipo de purificación adicional, la amina **5**, disuelta en acetato de etilo, se hizo reaccionar con los componentes necesarios (HOBt y DCC) para acoplar peptídicamente el ácido 3-fenilpropiónico. La reacción se dejó en agitación durante la noche a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de argón. El producto del acoplamiento se filtró, se evaporó el disolvente y se realizó una cromatografía en columna con sílica gel (fase eluyente AcOEt/Hex 1:5), obteniendo el compuesto **15** con un rendimiento del 78%. Por último, la saponificación se efectuó disolviendo el aminoácido protegido **15** en 1,4-dioxano, y adicionando KOH a $0\text{ }^\circ\text{C}$, dejando la disolución en agitación durante 3 horas. Al terminar la reacción, se evaporó el disolvente y el contenido se disolvió en agua. Tras tratar el contenido del matraz con HCl concentrado y lavándolo con AcOEt y agua, se secó la fase orgánica y se evaporó bajo presión reducida obteniendo así el ácido **16**.



Esquema 23. Obtención del pronucleófilo 16.

La ciclación del pronucleófilo **16** se efectuó disolviendo el compuesto en DCM y añadiendo EDC (Esquema 24). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 90 minutos. El contenido se lavó con agua, separando y secando la fase orgánica, de la cuál se eliminó el disolvente en un rotavapor. La azlactona **14**, con un rendimiento del 77%, se obtuvo realizando una cromatografía en columna con sílica gel (la fase eluyente consistió en AcOEt/Hex 1:10 → 1:5).



Esquema 24. Obtención de la azlactona 14.

Los ensayos de adición de electrófilos variando los catalizadores y/o temperatura no se pudieron realizar sobre la azlactona aislada debido a la rápida descomposición de ésta. Esta degradación se pudo observar comparando los espectros de RMN de la azlactona **14** inmediatamente tras realizar la cromatografía en columna (Figura 8) y a las 24 h de haber estado almacenado en el congelador a -30 °C (Figura 9). Por este motivo, los ensayos de adición se efectuaron generando el heterociclo *in situ* y añadiendo inmediatamente el electrófilo y catalizador.

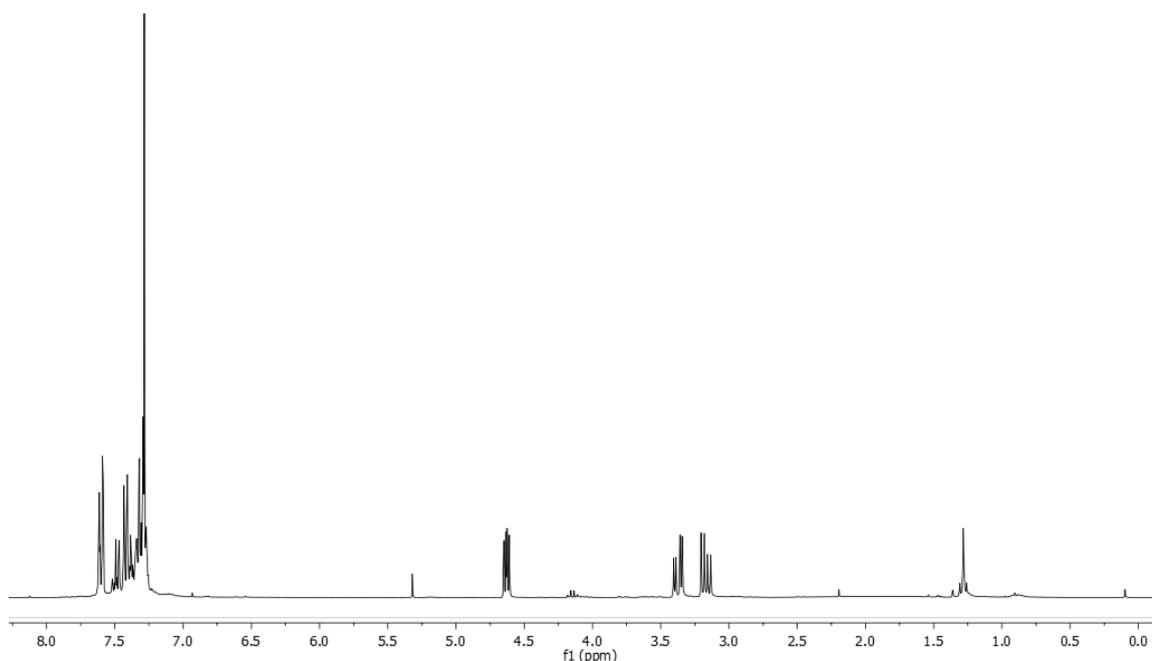


Figura 8. Espectro NMR ¹H de la azlactona 14 tras aislarla.

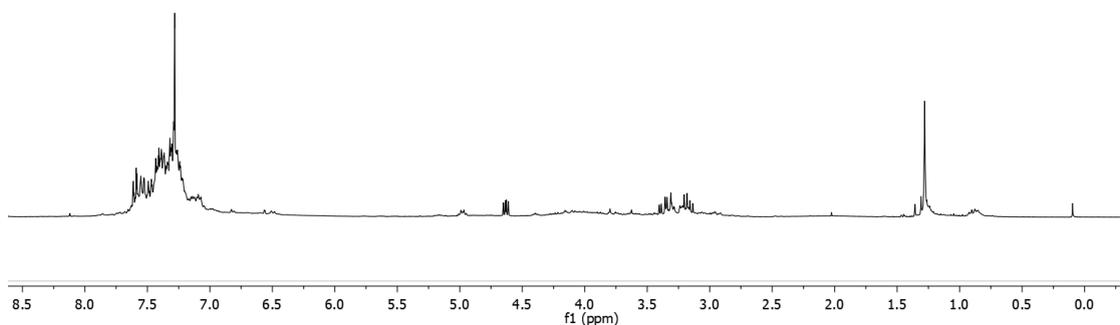
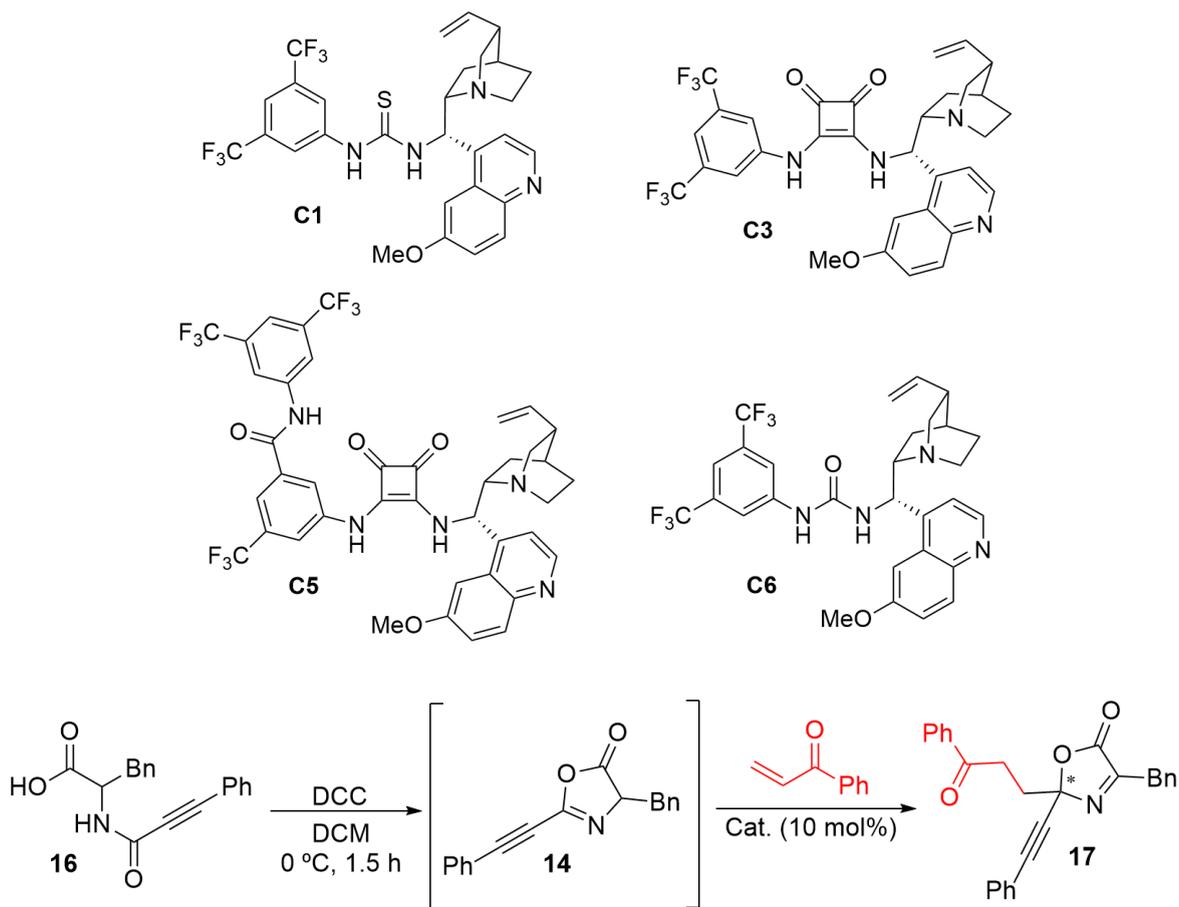


Figura 9. Espectro NMR ^1H de la azlactona **14 a las 24 h de aislarla.**

La metodología fue similar a la usada para el ácido pronucleófilo **11b**. En este caso, se disolvió el ácido **16** en DCM y en todos los casos se añadió DCC como agente ciclante a 0 °C, manteniendo agitación constante durante 90 minutos. Tras esto se añadieron el electrófilo en exceso y el catalizador en cuestión (Esquema 25). Todos los productos de adición se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (la fase eluyente consistió en AcOEt/Hex 1:10 \rightarrow 1:5). Como primer objetivo nos centramos en estudiar sobre qué posición ocurría la adición de entre las 3 disponibles. Para ello se usaron los catalizadores **C1**, **C3**, **C5** y **C6**. Una vez separados y cuantificados los productos de la reacción mediante columnas cromatográficas se confirmó que la adición principal se daba sobre la posición C-2 y en menor medida sobre C-4.



Esquema 25. Reacción en tándem de ciclación y adición Michael.

La presencia del producto de adición **17** se pudo confirmar comparando su correspondiente espectro ^1H NMR con aquel obtenido por L. Villaescusa por el aducto CF_3 sustituido (Figura 10) y por el espectro de RMN HMBC (ver espectros de RMN página 62; Figura 11). Si bien ambos heterociclos difieren en el sustituyente en C-2, la señal característica es aquella cercana a los 4 ppm correspondiente al CH_2 del grupo bencilo, un doble doblete debido a la presencia de los dos protones diastereotópicos, presente en ambos ciclos.

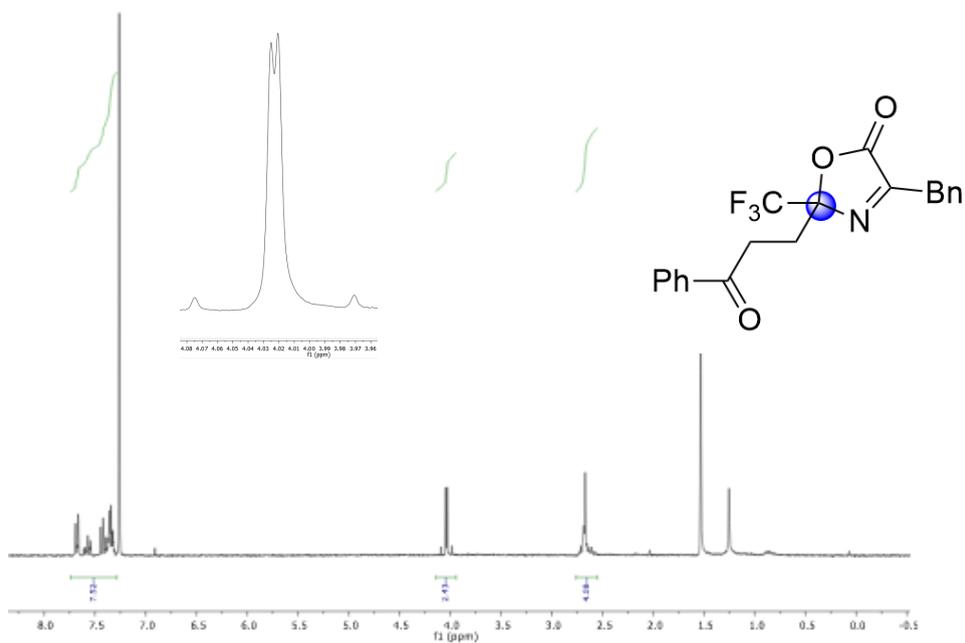


Figura 10. Espectro NMR ^1H del producto de adición C-2 sobre la azlactona CF₃ sustituida.

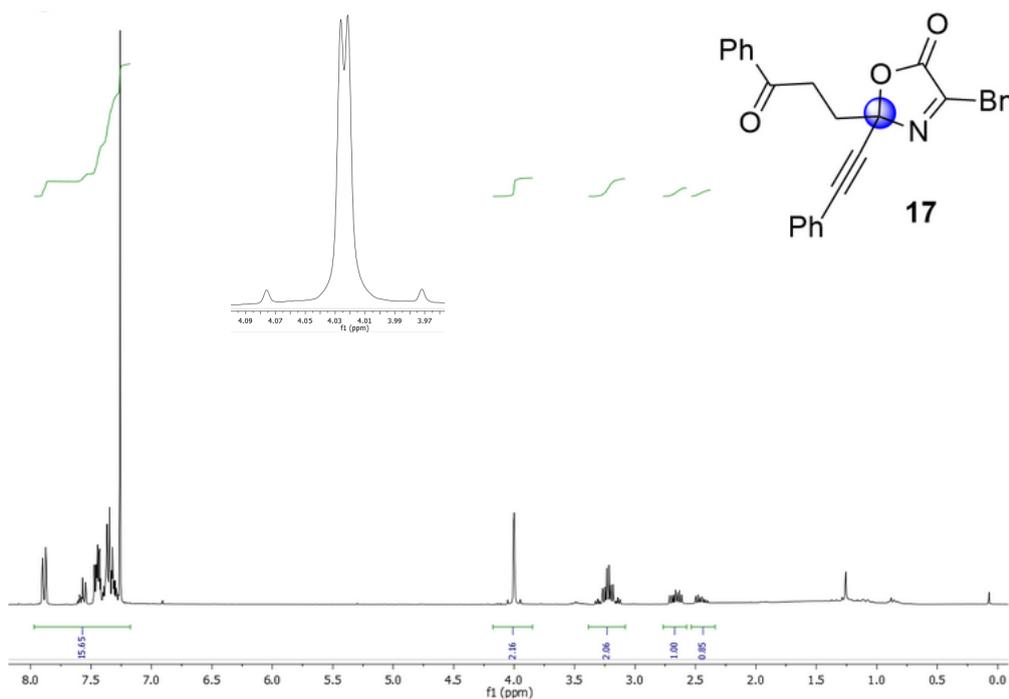


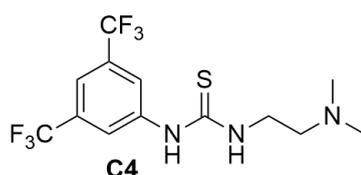
Figura 11. Espectro NMR ^1H del producto de adición C-2 17.

La Tabla 4 resume los resultados obtenidos en los ensayos realizados sobre el aminoácido **16**. El catalizador que permitió obtener el producto de adición con mayor ee correspondió a **C3**. Sorprendentemente, el catalizador **C5** más impedido y que se

pensaba que impulsaría la formación de productos enantioméricamente más puros derivó en valores de ee inferiores al catalizador **C3**. Los ensayos 1 y 6 se efectuaron con el fin de comparar los catalizadores **C1** y **C6**, muy similares estructuralmente. Se esperaba que la adición con **C1** fuera enantioméricamente más selectiva que para **C6** debido a la mayor capacidad donora de H del grupo tiourea de **C1** frente al grupo urea de **C6**; sin embargo, ambos catalizadores mostraron tanto rendimientos como excesos enantioméricos similares.

Tabla 4. Resumen de los ensayos de ciclación y adición para el pronucleófilo 16. La reacción racémica (Ensayo 1) se llevó a cabo usando el catalizador aquiral **C4**.

Ensayo	Catalizador (mol%)	Rendimiento (%)	ee (%)
1	C1 10%)	68	63
2	C3 (10 %)	80	93
3	C4 (20%)	78	0
4	C5 (10%)	77	58
5	C6 (10%)	65	62



Capítulo 4: Conclusiones

4. Conclusiones

- I. Se ha demostrado por primera vez que las azlactonas sustituidas con el grupo feniletinil en la posición C-2 son sustratos adecuados para la funcionalización asimétrica de C-2, que permite obtener N,O-aminales cuaternarios enantioenriquecidos.
- II. Se han estudiado diversas adiciones catalizadas mediante catalizadores bifuncionales BB*/donor de H y se han logrado determinar excesos enantioméricos en el rango de buenos y excelentes para el caso de la adición de 1-fenilprop-en-1-ona como aceptor de Michael sobre la azlactona **14**.
- III. Se han mostrado las dificultades que se han encontrado en varias de las reacciones a lo largo del desarrollo del trabajo de fin de Grado, así como las soluciones planteadas para solventar tales problemas.
- IV. La ciclación de pronucleófilos tales como **11b** y la posterior adición queda por ser investigada en más detalle, lo que conllevaría a compuestos estructuralmente similares a los CF₃ N,O-aminales, ampliamente utilizados en medicina.

Capítulo 5: Desarrollo experimental

5. Desarrollo experimental

5.1 Técnicas y materiales

5.1.1 Técnicas

5.1.1.1 Destilación y secado de reactivos y disolventes

El DCM se destiló sobre CaH_2 para su secado. Por otra parte, el resto de disolventes (hexano y AcOEt, AcOH, EtOH, ...) se adquirieron con calidad de HPLC y se emplearon directamente sin secado previo.

El secado de las fases orgánicas tras lavados acuosos se llevó a cabo por tratamiento con MgSO_4 anhidro y filtración. La eliminación de los disolventes de reacción y/o extracción/cromatografía se llevó a cabo en rotavapores Büchi R-200 y R-210 a presión reducida de trompa de agua (este último con bomba de control de vacío V-700). Para la completa eliminación de los disolventes los crudos de los productos se sometieron a bombas de vacío (0,5 mm Hg aprox.).

5.1.1.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker Advance DPX 300 MHz (75 MHz para ^{13}C). El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl_3) salvo que se especifique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto a la señal interna del CHCl_3 residual ($\delta = 7,26$ ppm para ^1H y $\delta = 77,0$ para ^{13}C). Las constantes de acoplamiento J vienen dadas en Hz. Para la descripción de las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete) y bs (señal ancha).

El procesado y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa MestReNova 5.1.0.

5.1.1.3. Cromatografía

El seguimiento de las reacciones y de las cromatografías en columna se realizó por Cromatografía en Capa Fina (TLC) utilizando gel de sílice soportado sobre placas de aluminio (Merck, Kieselgel 60 F-254). El revelado se efectuó con lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) y/o por calefacción tras contacto con las siguientes soluciones reveladoras: Solución preparada mezclando H_2O (300 mL), KMnO_4 (3,0 g), K_2CO_3 (20,0 g) y una disolución acuosa de NaOH al 5% (5 mL).

La purificación de los productos de reacción se realizó generalmente por cromatografía flash en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria (Rocc, 0,040-0,063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-240 mesh) y mezclas de disolventes (hexano y AcOEt), en proporciones adecuadas como fase móvil.

Para poder medir del exceso enantiomérico y de la relación diastereomérica se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica. Se empleó el cromatógrafo Waters 600 E equipado con detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. La columna de fase estacionaria quiral utilizada fue de la marca Daicel Chiralpak ID de 25 cm de longitud. Para la fase móvil se usaron disolventes (hexano, $i\text{PrOH}$) de pureza válida para HPLC. Las muestras se prepararon disolviendo 2,0 mg de compuesto en 2 mL de $i\text{PrOH}$ y se filtraron previamente a la inyección con filtros de 0,20 μm de poro.

5.1.1.4. Espectrometría de masas

Los espectros de masas se obtuvieron haciendo uso del analizador de masas de cuadrupolo sencillo Acquity QDa inyectando la muestra purificada directamente en el analizador.

5.1.2 Materiales

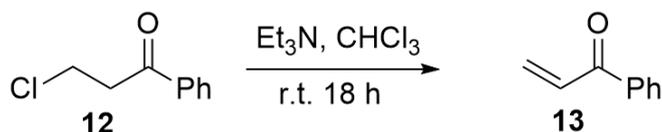
5.1.2.1 Reactivos químicos y disolventes

Los reactivos químicos de partida y disolventes se adquirieron de las siguientes casas comerciales: Alfa Aesar, Acros Organics, Merck-Aldrich, Scharlau, TCI, etc. y fueron utilizados sin previa purificación salvo que se indique lo contrario. Los reactivos se almacenaron según las especificaciones de la casa comercial.

5.2 Procedimiento experimental

5.2.1 Síntesis de electrófilos

1-fenilprop-2-en-1-ona

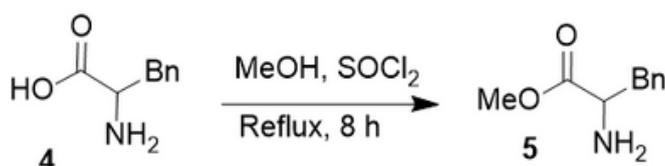


Tras disolver 2.5 g (1 eq, 14.83 mmol) de 3-cloropiofenona en 20 mL de cloroformo se añadieron 5 mL (2.4 eq, 36 mmol) de Et_3N gota a gota y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Una vez pasadas 18 horas, la disolución se lavó con HCl 1 M (2x 30 mL), con agua (2x 30 mL), con NaHCO_3 saturado (2x 30 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. Líquido amarillo. Rendimiento: 92 %, 13.64 mmol, 1.803 g. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.10 – 7.33 (m, 5H), 7.11 (dd, $J = 17.1, 10.6$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H).

5.2.2 Síntesis de pronucleófilos

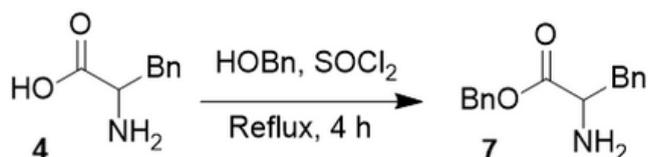
5.2.2.1 Síntesis de aminoácidos protegidos

Metil fenilalaninato



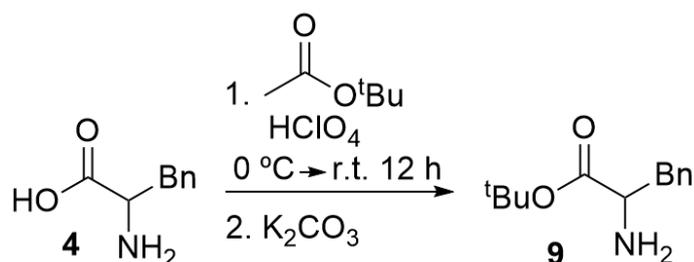
A una disolución de fenilalanina (1 eq., 30.3 mmol, 5 g) en MeOH (125 mL), se añadió SOCl_2 (1.2 eq., 36.36 mmol 2,64 mL). La disolución se mantuvo bajo agitación durante 1 h. Una vez transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en H_2O y se añadió Na_2CO_3 hasta obtener un $\text{pH} > 9$. Tras agitar 15 min, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en el rotavapor. El producto **5** así obtenido, se mantuvo en el congelador a $-18\text{ }^\circ\text{C}$. Sólido blanco. Rendimiento: 4.8 g, 0.018 mmol, 92%. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.11 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 13.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.5, 7.9$ Hz, 1H).

Bencil fenilalaninato



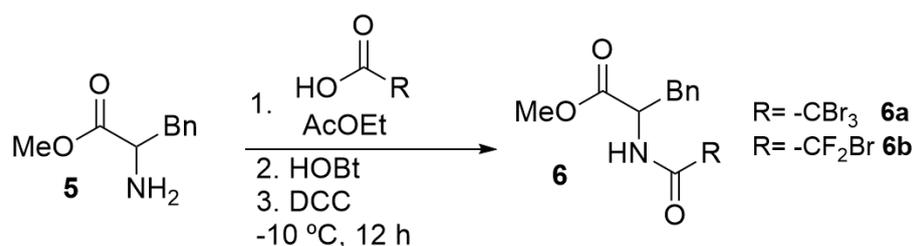
A una disolución de fenilalanina (1 eq., 30.3 mmol, 5 g) en BnOH (125 mL), se añadió SOCl_2 (1.2 eq., 36.36 mmol 2,64 mL). La disolución se mantuvo bajo agitación durante 4 horas. El alcohol bencílico sobrante se eliminó evaporándolo a presión reducida. Cuando se vio que quedaba poco alcohol en el matraz, se eliminó por completo añadiendo éter. El aducto **7** se obtuvo tras filtrar el contenido del matraz. Tras basificar el medio hasta $\text{pH} = 9$ con Na_2CO_3 y lavar con AcOEt (3 x 50 mL), las fases orgánicas se recogieron y evaporaron. Aceite amarillo. Rendimiento del 82 %, 24.85 mmol, 6.343 g. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.50 – 7.00 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 3.79 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 13.5, 7.3$ Hz, 1H).

tert-Butil fenilalaninato



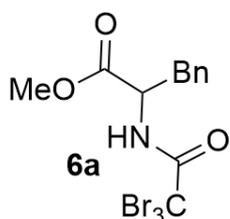
Sobre una disolución de fenilalanina racémica (1 eq., 30.3 mmol, 5 g) en acetato de *tert*-butilo (70 mL) se le añadió HClO₄ 70% en agua (1.5 eq, 45 mmol, 40 mL) a 0 °C y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras lavar la disolución resultante con agua (1x100 mL) y HCl 1 M (50 mL), se basificó con K₂CO₃ saturado hasta alcanzar pH=9. El producto se extrajo con DCM (3x30 mL), secado sobre MgSO₄ y finalmente, se obtuvo el producto **9** al evaporar el disolvente. Aceite naranja. Rendimiento: 89%, 26.97 mmol, 5.968 g.¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 6.81 (m, 5H), 3.76 – 3.59 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 13.6, 5.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 1.28 (s, 9H).

5.2.2.2 Síntesis de aminoácidos protegidos N-sustituídos



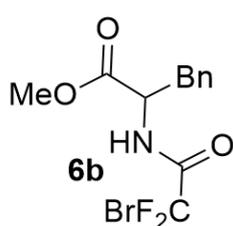
HOBt (1.1 eq, 744 g, 5.5 mmol) y la amina **5** (1 eq, 896 mg, 5 mmol) se añadieron sobre una disolución del ácido correspondiente (1.05 eq, 5.25 mmol) en 40 mL de AcOEt seco. El último reactivo en añadir fue DCC (1.1 eq, 1.248 g, 5.5 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 12 h a -10 °C. Tras filtrar el contenido de la disolución usando DCM, el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando AcOEt/Hex 1:5 como eluyente.

Metil (2,2,2-tribromoacetil)fenilalaninato



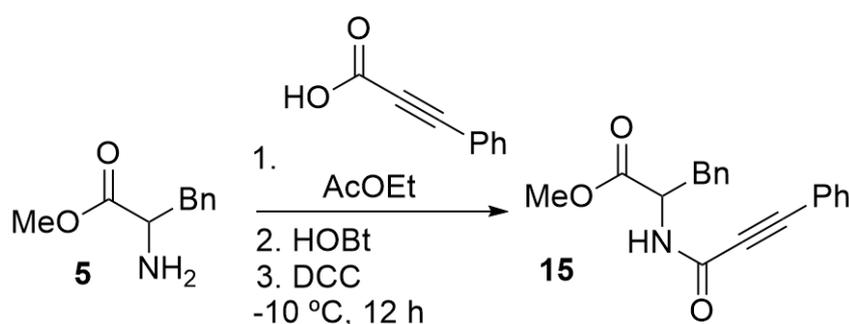
Aceite amarillo. Rendimiento: 72%, 3.6 mmol, 1.648 g. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 – 7.00 (m, 5H), 4.83 (dt, J = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 14.0, 5.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.0, 5.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.44, 161.32, 134.79, 129.18, 128.53, 127.26, 55.01, 52.59, 36.94.

Metil (2-bromo-2,2-difluoroacetil)fenilalaninato



Aceite amarillo. Rendimiento: 76%, 3.8 mmol, 1.277 g. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 6.97 (m, 5H), 6.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.84 (dt, J = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 14.0, 5.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.03, 159.84 (t, J = 28.3 Hz), 135.38, 129.71, 129.22, 127.94, 115.94, 111.75 (t, J = 315.9 Hz), 107.57, 55.05, 54.24, 37.69.

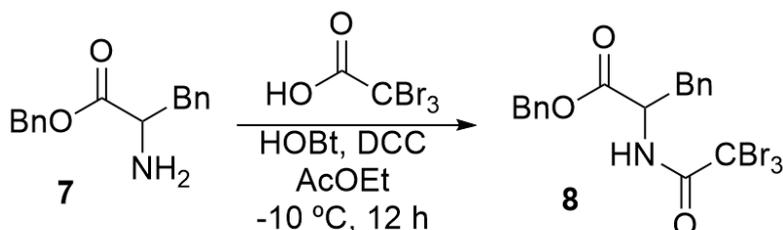
Metil (3-fenilpropioiloil)fenilalaninato



HOBt (1.1 eq, 744 g, 5.5 mmol) y la amina **5** (1 eq, 896 mg, 5 mmol) se añadieron sobre una disolución del ácido 3-fenilpropiónico (1.05 eq, 767.3 mg, 5.25 mmol) en 40 mL de AcOEt seco. El último reactivo en añadir fue DCC (1.1 eq, 1.248 g, 5.5 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 12 h a -10 °C. Tras filtrar el contenido de la

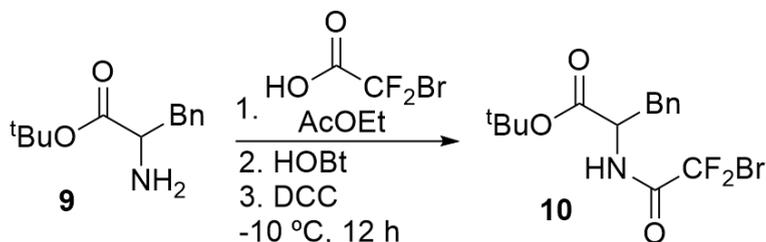
disolución usando DCM, el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando AcOEt/Hex 1:5 como eluyente. Aceite amarillo. Rendimiento: 78%, 3.9 mmol, 1.198 g. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.01 – 10.74 (m, 1H), 7.78 – 6.97 (m, 11H), 5.03 (dt, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.31 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 14.1, 5.7$ Hz, 1H).

Bencil (2,2,2-tribromoacetil)fenilalaninato



HOBT (1.1 eq, 744 g, 5.5 mmol) y la amina **7** (1 eq, 1,276 g, 5 mmol) se añadieron sobre una disolución de ácido tribromoacético (1.05 eq, 1,580 g, 5.25 mmol) en AcOEt seco. El último reactivo en añadir fue DCC (1.1 eq, 1.248 g, 5.5 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 12 h a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Tras filtrar el contenido de la disolución usando DCM, el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando AcOEt/Hex 1:5 como eluyente. Rendimiento: 68%, 3.4 mmol, 1.815 g. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.51 – 6.93 (m, 12H), 5.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.86 (dt, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 14.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.0, 5.3$ Hz, 1H).

tert-Butil (2-bromo-2,2-difluoroacetil)fenilalaninato

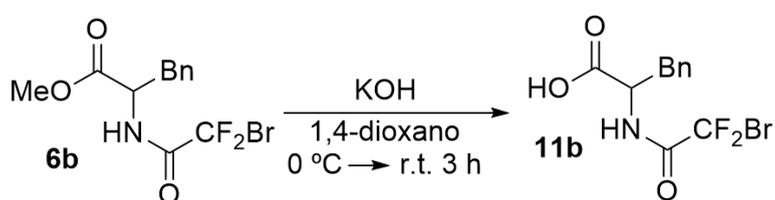


HOBT (1.1 eq, 673 mg, 5.5 mmol) y la amina **9** (1 eq, 1,276 g, 5 mmol) se añadieron sobre una disolución de ácido bromo(difluoro)acético (1.05 eq, 1,580 g, 5.25 mmol) en AcOEt seco. El último reactivo en añadir fue DCC (1.1 eq, 1.248 g, 5.5 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 12 h a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Tras filtrar el contenido de la

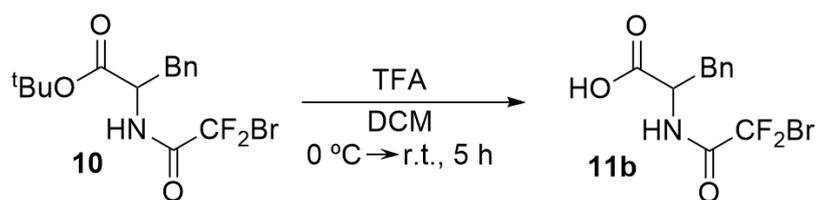
disolución usando DCM, el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando AcOEt/Hex 1:5 como eluyente. Rendimiento: 70%, 3.5 mmol, 1.323 g. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 – 7.06 (m, 5H), 6.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.80 – 4.59 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

5.2.2.3 Síntesis de aminoácidos N-sustituídos

(2-bromo-2,2-difluoroacetil)fenilalanina

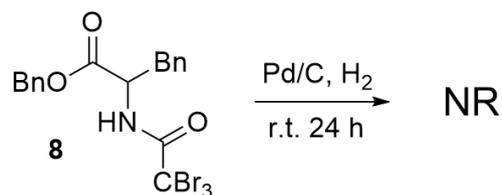


Sobre una disolución del aminoácido protegido **6** (1eq, 509 mg, 1.15 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 eq, 15 mL) a 0 °C, se añadieron 1,5 eq de KOH (2.53 mL, 0.5 M). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras ello, se evaporó el disolvente y se añadió HCl concentrado hasta alcanzar pH=2. El producto crudo se extrajo con AcOEt y tras combinar las fases orgánicas, se secaron con MgSO_4 y se concentraron evaporando el disolvente. Rendimiento: 0%.



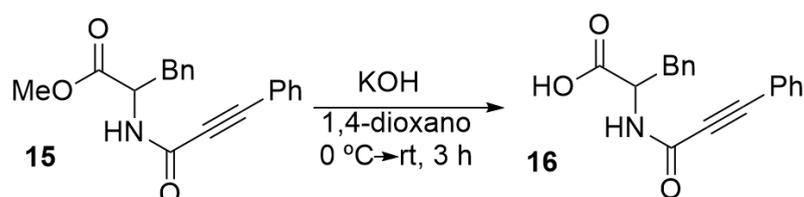
El éster **10** (1 eq, 410.36 mg, 1.085 mmol) se disolvió en 2 mL de ácido trifluoroacético (TFA) y 2 mL de DCM. La disolución se dejó agitar durante 5 h a temperatura ambiente. Tras ello, se obtuvo el ácido **11b** evaporando el contenido de la disolución bajo presión reducida. Sólido naranja. Rendimiento: 81%, 0.88 mmol, 283.08 mg. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.49 – 6.99 (m, 9H), 6.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.93 (dt, $J = 7.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 14.2, 5.8$ Hz, 1H).

(2,2,2-tribromoacetil)fenilalanina



814 mg de la amina **8** se pesaron y se hicieron reaccionar con Pd/C (20 w%, 180 mg) bajo atmósfera de H₂. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras esto, se filtró a vacío con celita y DCM para obtener el producto crudo, que finalmente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 0%.

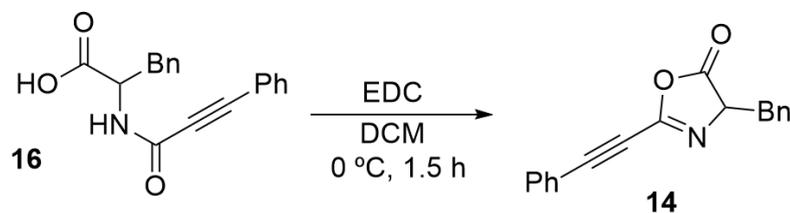
(3-fenilpropioiloil)fenilalanina



Sobre una disolución del aminoácido protegido **15** (1eq, 353.4 mg, 1.15 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 eq, 15 mL) a 0 °C, se añadieron 1,5 eq de KOH (2.53 mL, 0.5 M). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras ello, se evaporó el disolvente y se añadió HCl concentrado hasta alcanzar pH=2. El producto crudo se extrajo con AcOEt y tras combinar las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄ y se concentraron evaporando el disolvente. Sólido amarillo. Rendimiento: 82%, 0.943 mmol, 274.6 mg. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.01 – 10.74 (m, 1H), 7.78 – 6.97 (m, 11H), 5.03 (dt, *J* = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 14.1, 5.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.65, 153.27, 135.95, 132.85, 130.49, 129.54, 128.91, 128.79, 127.46, 120.22, 85.96, 82.93, 54.03, 37.91.

5.2.3 Síntesis de azlactonas

4-bencil-2-(feniletinil)oxazol-5(2H)-ona

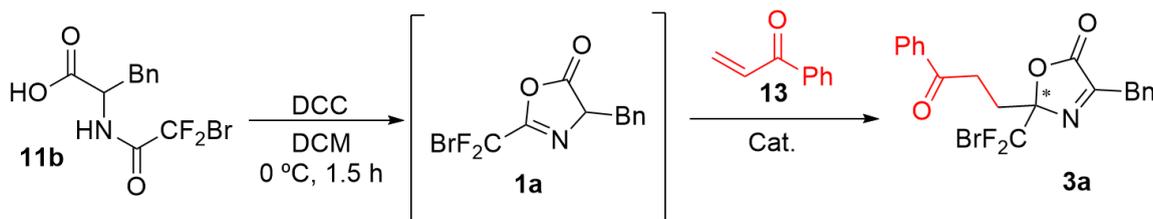


Se disolvieron 0.2 mmol (1 eq, 58.664 mg) del aminoácido **16** en 2 mL de DCM. Una vez enfriado hasta alcanzar los 0 °C, se añadió EDC (1.2 eq, 0.24 mmol, 46 mg) como un sólido. La disolución se mantuvo en agitación durante 1.5 horas a la misma temperatura. La disolución resultante se lavó con agua (2x 5 mL), la fase orgánica se recogió y secó con MgSO₄ anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se introdujo en una columna cromatográfica de sílica gel, usando una fase eluyente de AcOEt/Hex con fracciones 1:10 y 1:5. Sólido naranja. Rendimiento: 77% , 0.154 mmol, 42.40 mg. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 – 7.09 (m, 10H), 4.61 (dd, *J* = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H). El aducto **14** no es estable y se descompone lentamente a -30 °C.

5.2.4 Adiciones de Michael asimétricas

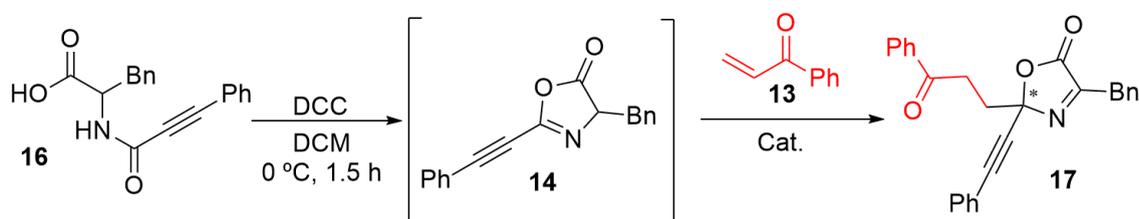
5.2.4.1 Generación *in situ* de azlactonas y adición secuencial del aceptor de Michael

4-bencil-2-(bromodifluorometil)-2-(3-oxo-3-fenilpropil)oxazol-5(2H)-ona



Se disolvió el ácido **11b** (1eq, 0.1 mmol, 29.33 mg) en DCM (2 mL) y se añadió DCC (1eq, 0.1 mmol, 20.63 mg) como agente ciclante a 0 °C, manteniendo agitación constante durante 90 minutos. Tras esto se añadieron el electrófilo **13** en exceso (2 eq, 2 mmol, 26.43 mg) y el catalizador necesario; **C4** (10 mol%, 0.01 mmol, 3.59 mg), **C3** (10 mol%, 0.01 mmol, 6.30 mg), **C4** (20 mol%, 0.02 mmol, 7.18 mg)). Rendimiento: 0% para todos los catalizadores.

4-bencil-2-(3-oxo-3-fenilpropil)-2-(feniletinil)oxazol-5(2H)-ona



Se disolvió el ácido **16** (1eq, 0.1 mmol, mg) en DCM (2 mL) y se añadió DCC (1eq, 0.1 mmol, 20.63 mg) como agente ciclante a 0 °C, manteniendo agitación constante durante 90 minutos. Tras esto se añadieron el electrófilo **13** en exceso (2 eq, 2 mmol, 26.43 mg) y el catalizador necesario **C4** (20 mol%, 0.02 mmol, 7.18 mg), **C3** (10 mol%, 0.01 mmol, 6.30 mg), **C5** (10 mol%, 0.01 mmol, 8.18 mg), **C1** (10 mol%, 0.01 mmol, 5.95 mg), **C6** (10 mol%, 0.01 mmol, 5.78 mg)). Todos los productos de adición se purificaron mediante cromatografía en columna con sílica gel (la fase eluyente consistió en AcOEt/Hex 1:10 → 1:5). Rendimientos en la Tabla 33. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.97 – 7.17 (m, 16H), 4.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.38 – 3.08 (m, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 14.4, 9.9, 5.6 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 14.4, 10.1, 5.6 Hz, 1H).

**Capítulo 6: Espectros RMN, cromatogramas
HPLC y espectros de masas**

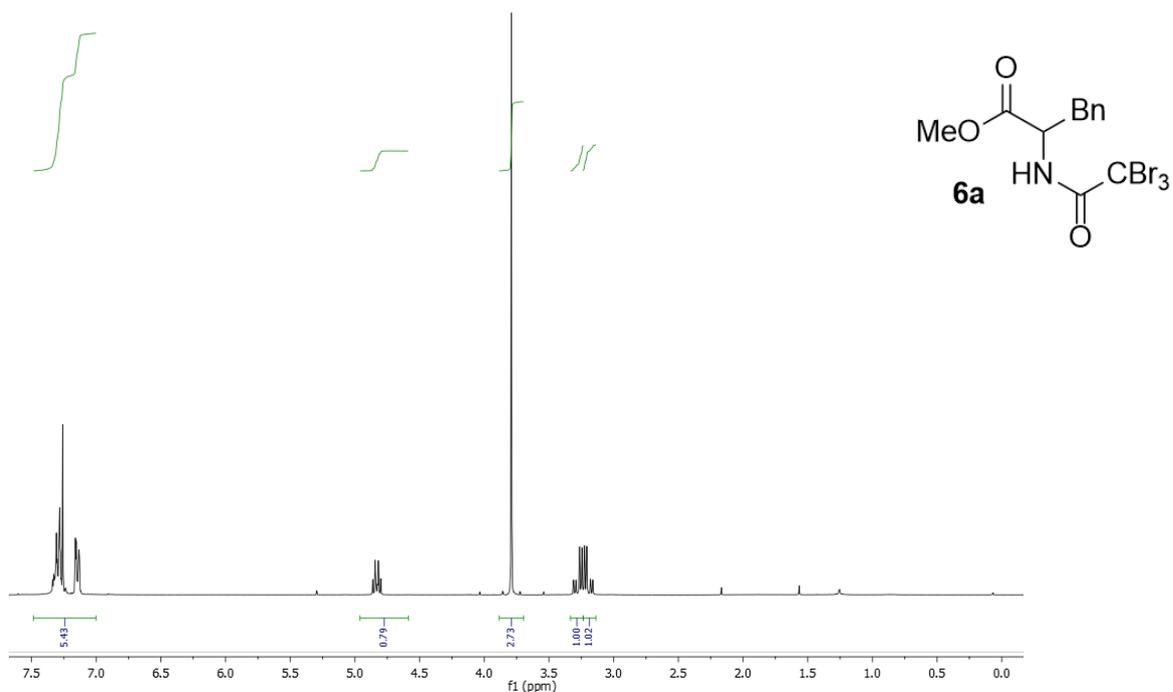
6. Espectros RMN, cromatogramas HPLC y espectros masas

6.1 Espectros RMN ^1H y ^{13}C

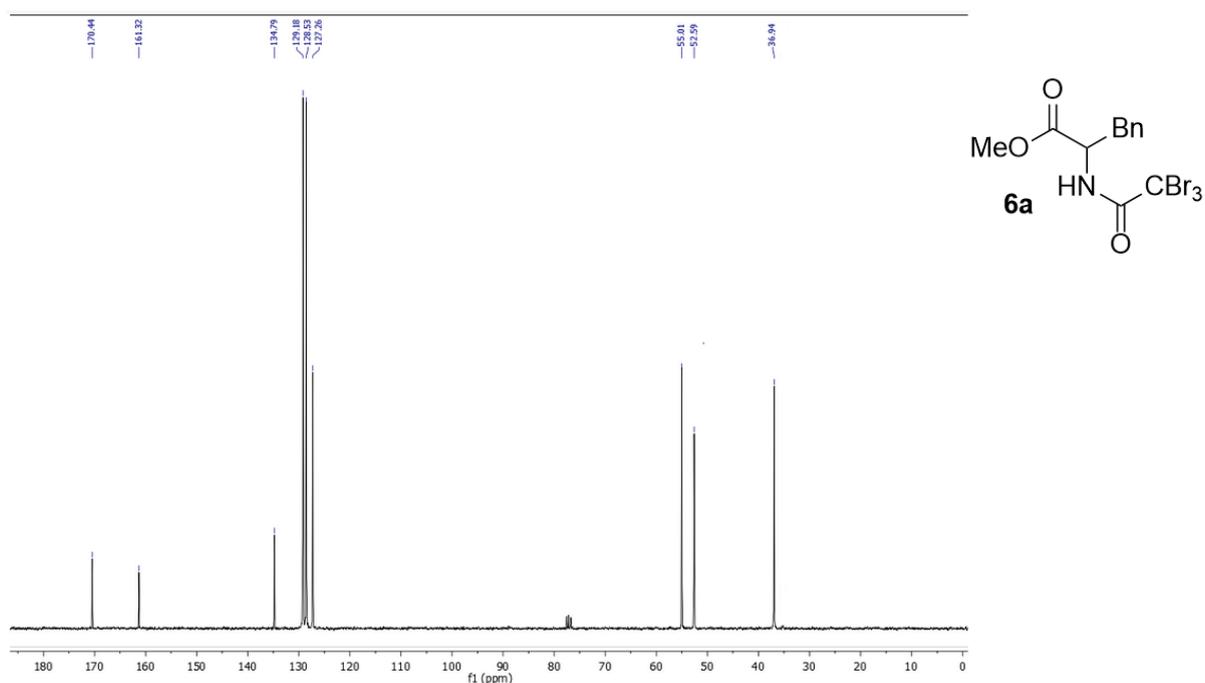
6.1.1 Aminoácidos O-protegidos

Metil (2,2,2-tribromoacetil)fenilalaninato

^1H NMR (CDCl_3)

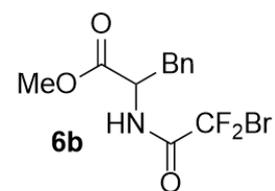
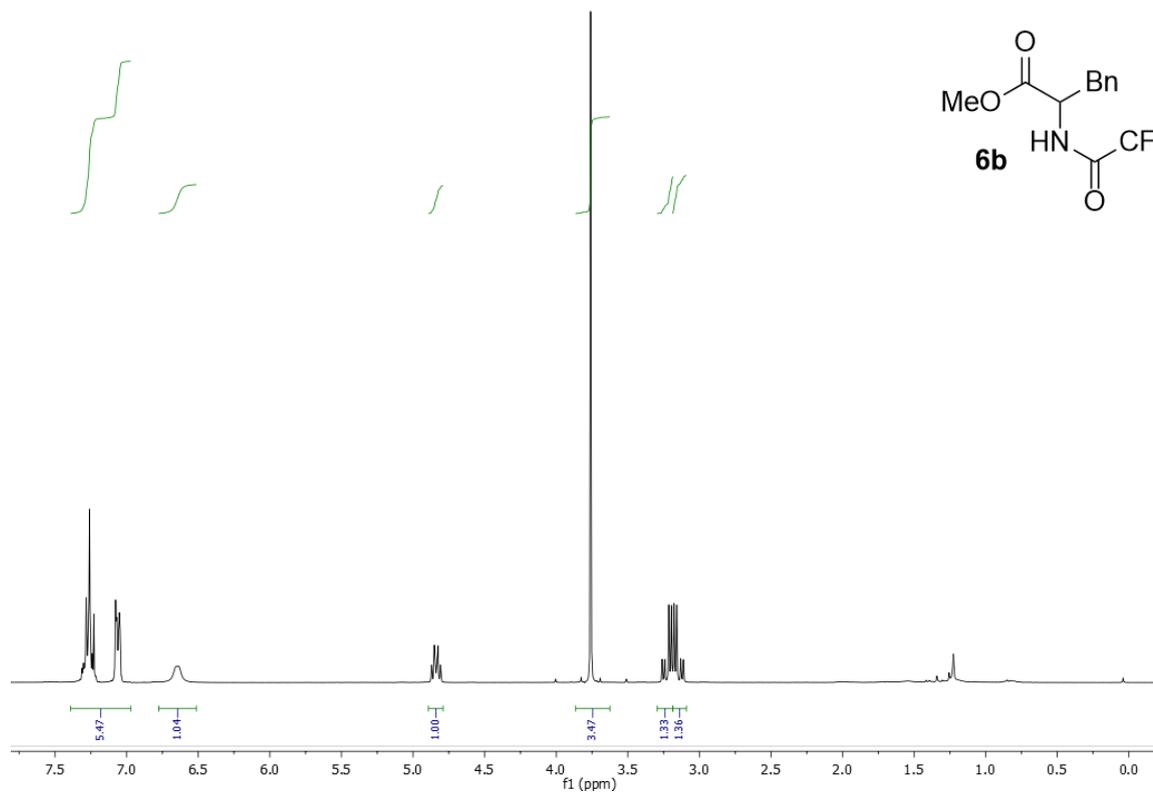


^{13}C NMR (CDCl_3)

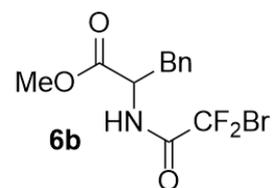
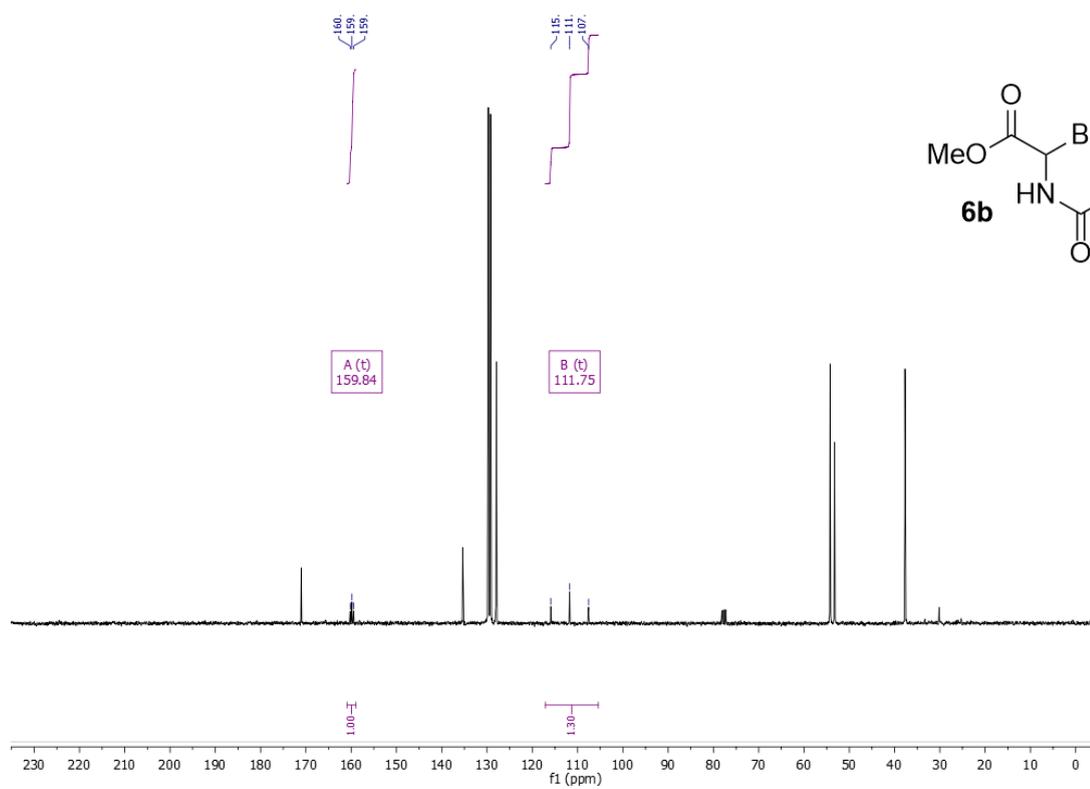


Metil (2-bromo-2,2-difluoroacetil)fenilalaninato

^1H NMR (CDCl_3)

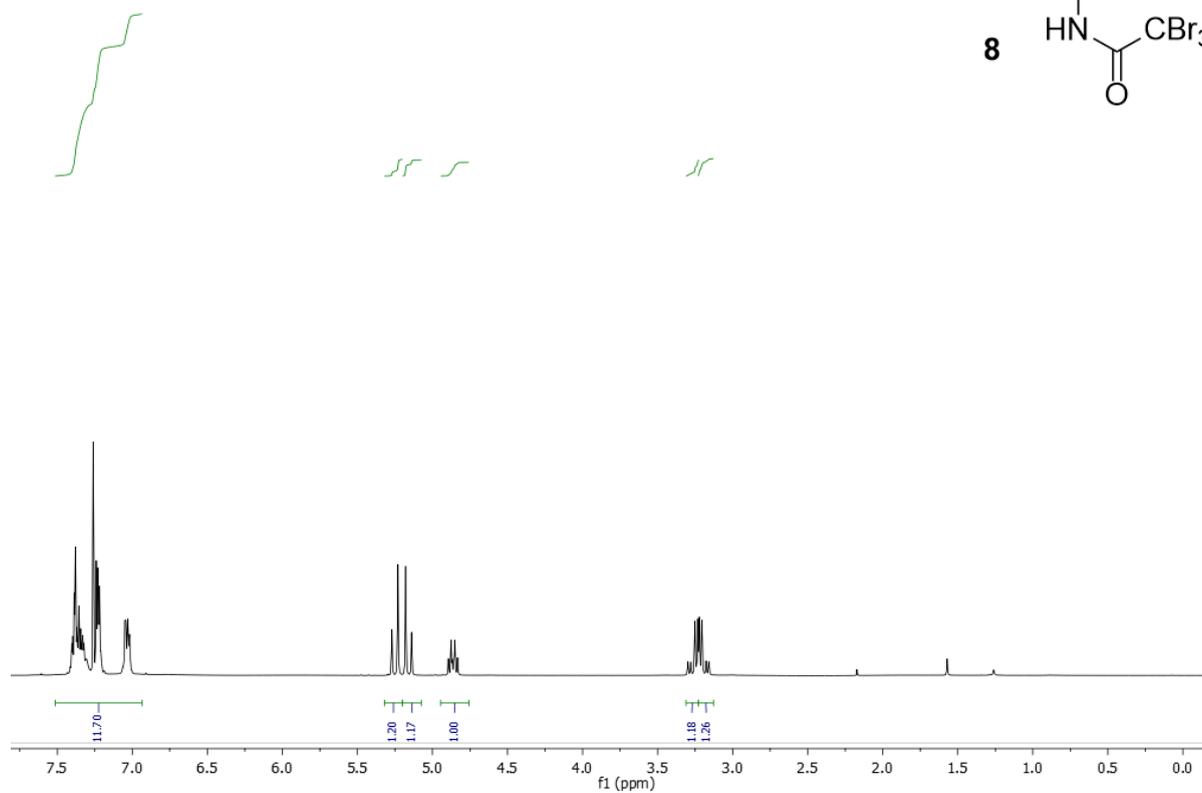
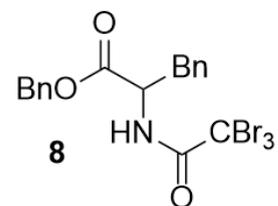


^{13}C NMR (CDCl_3)



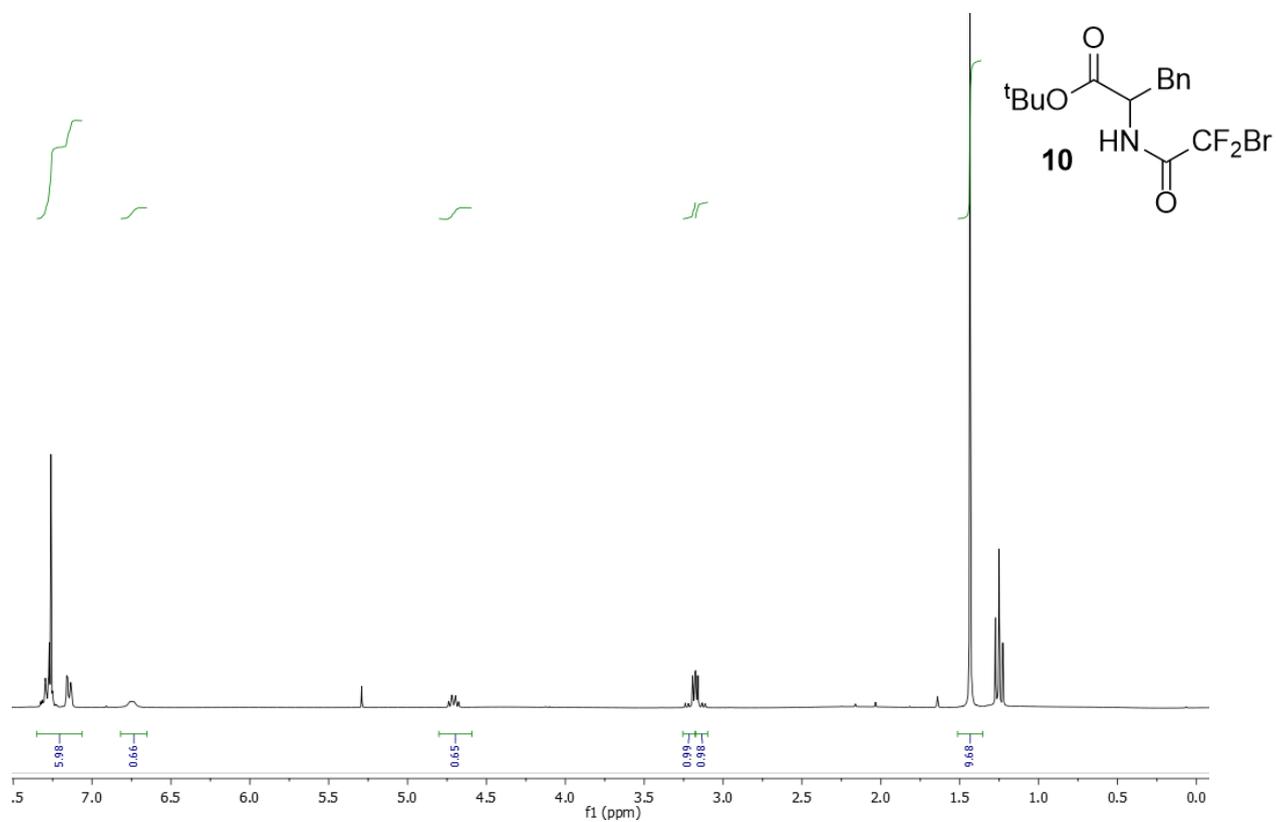
Bencil (2,2,2-tribromoacetil)fenilalaninato

^1H NMR (CDCl_3)



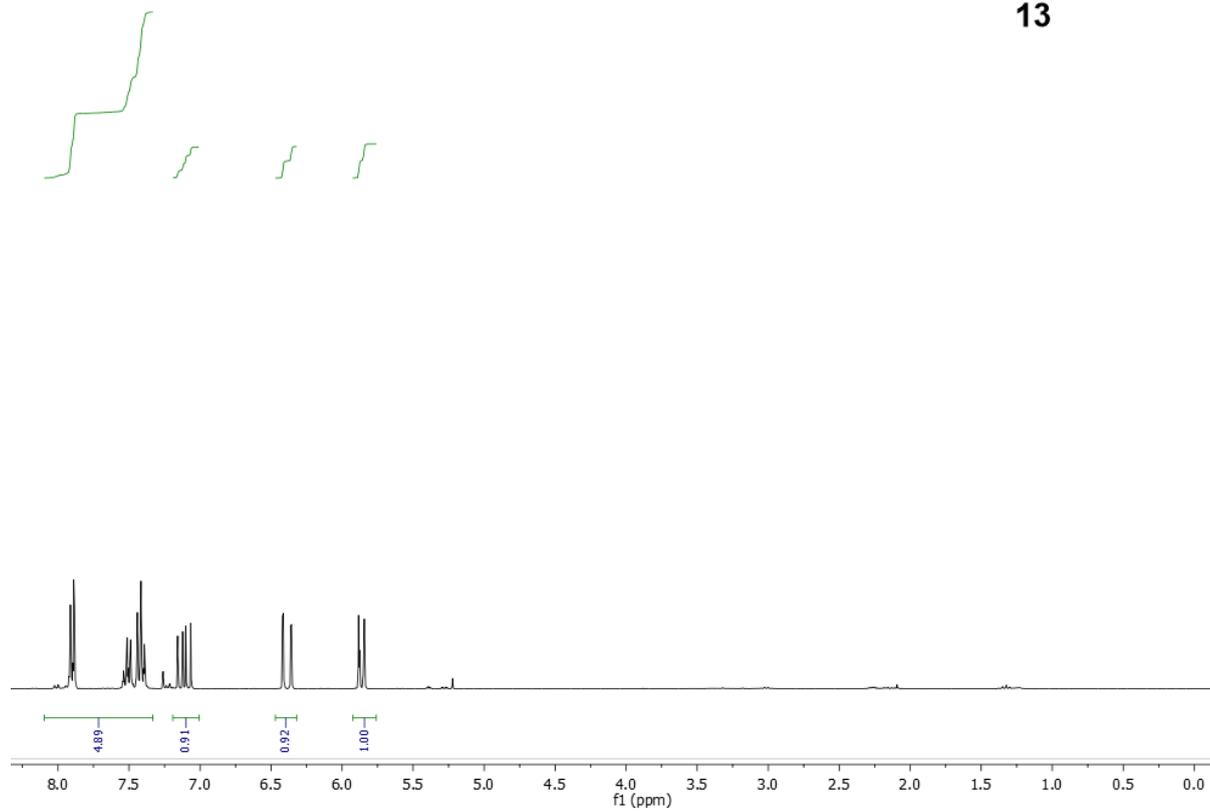
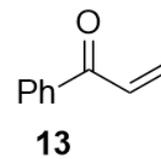
Tert-butil (2-bromo-2,2-difluoroacetil)fenilalaninato

^1H NMR (CDCl_3)



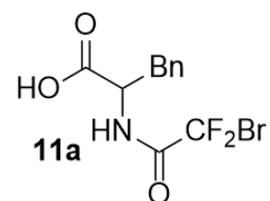
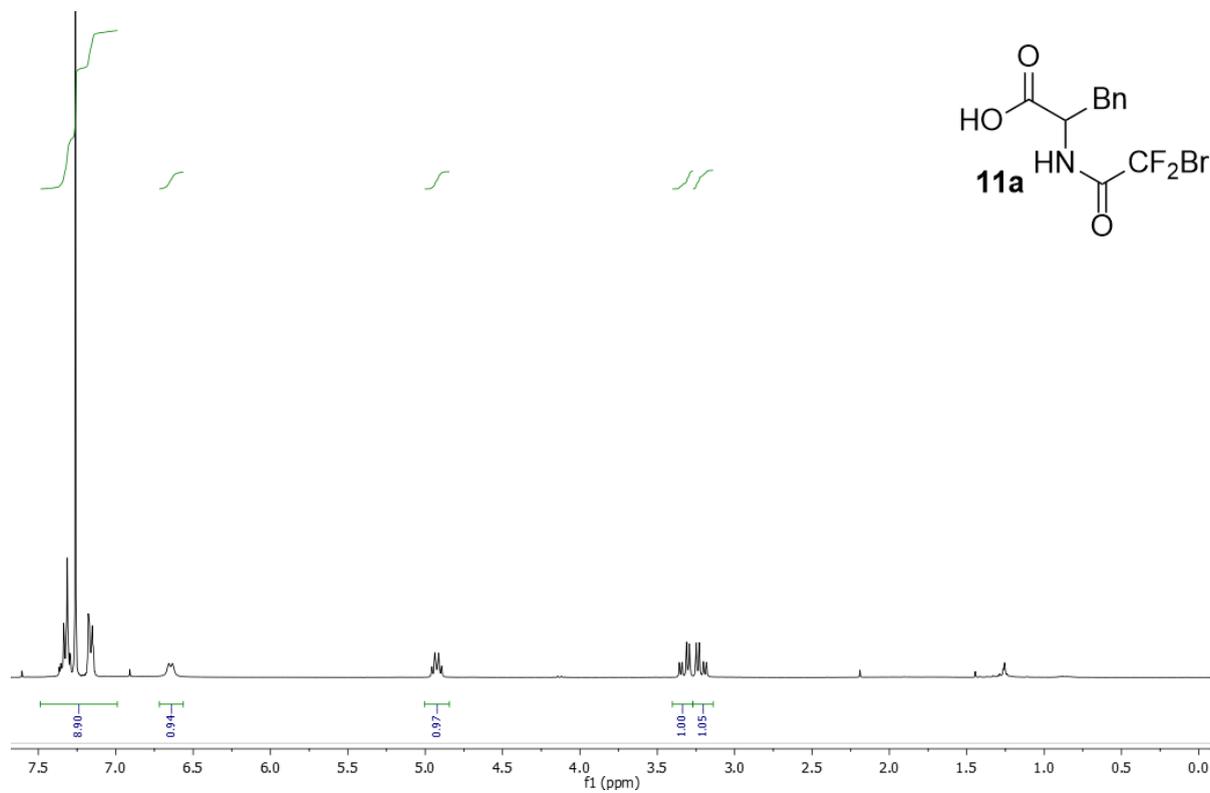
1-fenilprop-2-en-1-ona (crudo de reacción)

^1H NMR (CDCl_3)



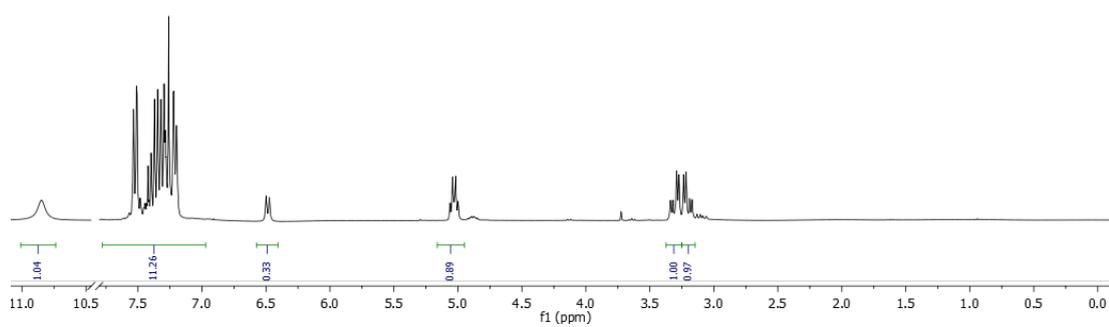
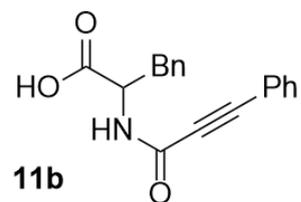
(2-bromo-2,2-difluoroacetyl)fenilalanina

^1H NMR (CDCl_3)

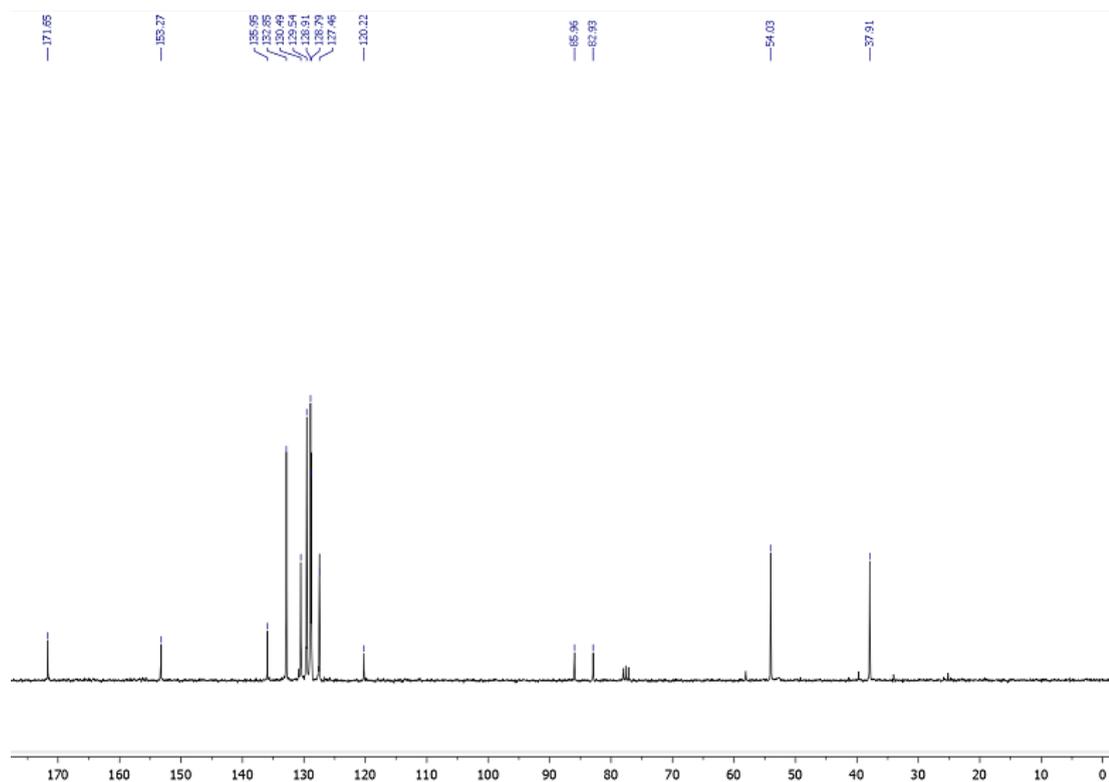


(3-phenylpropioil)fenilalanina

^1H NMR (CDCl_3)

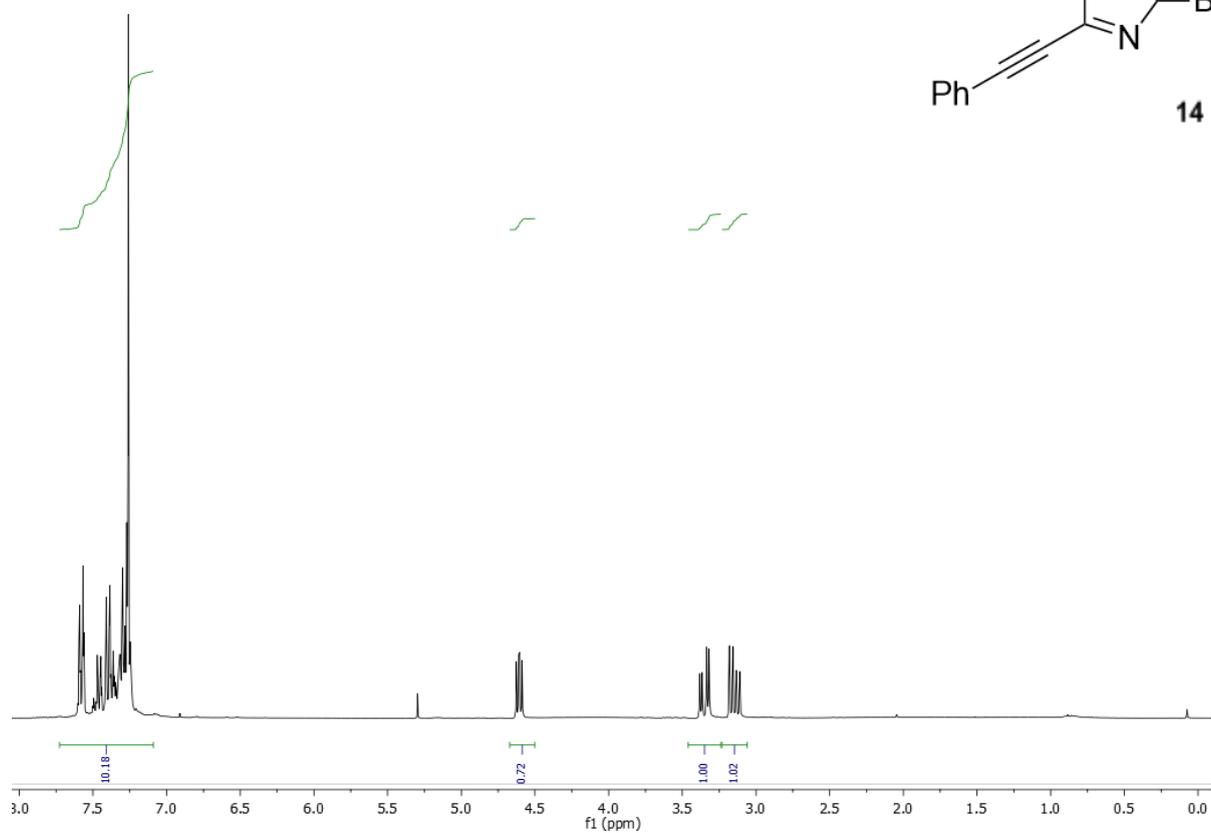
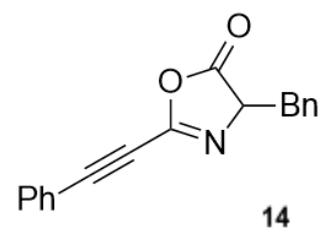


^{13}C NMR (CDCl_3)



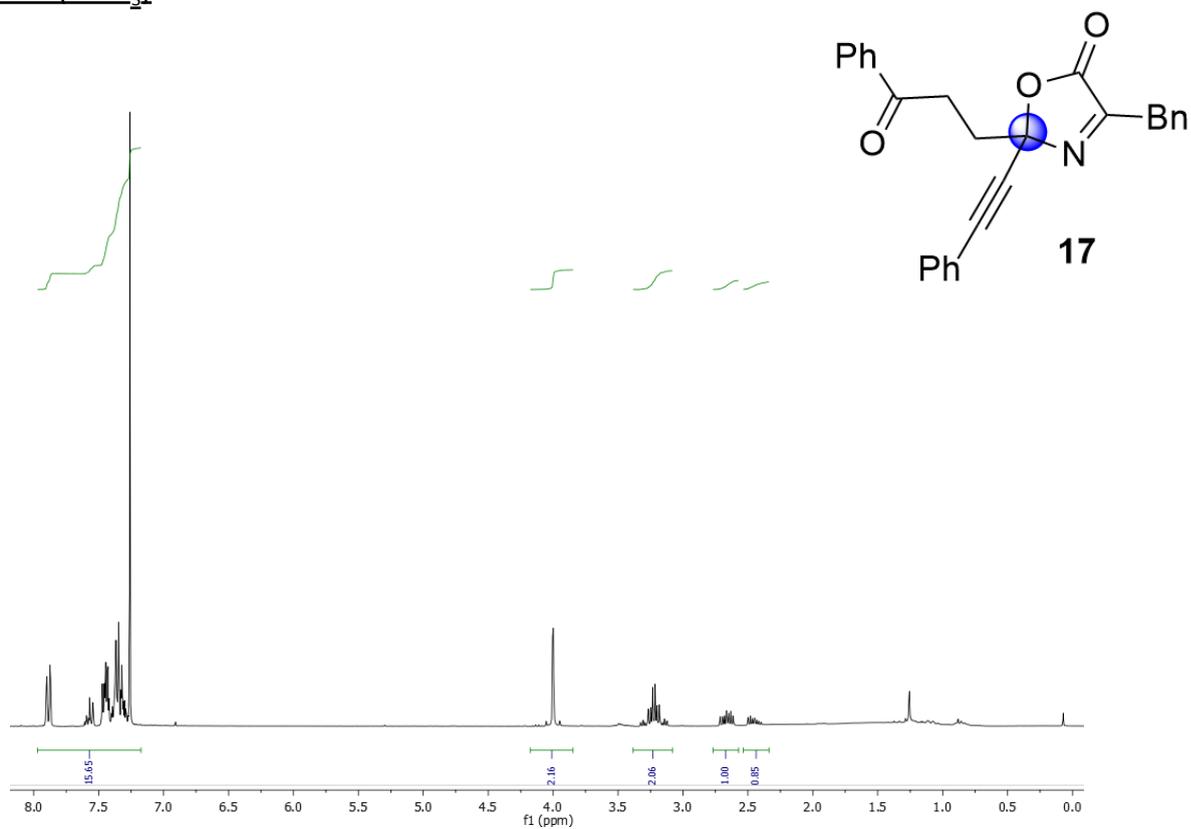
4-bencil-2-(feniletinil)oxazol-5(4H)-ona

^1H NMR (CDCl_3)

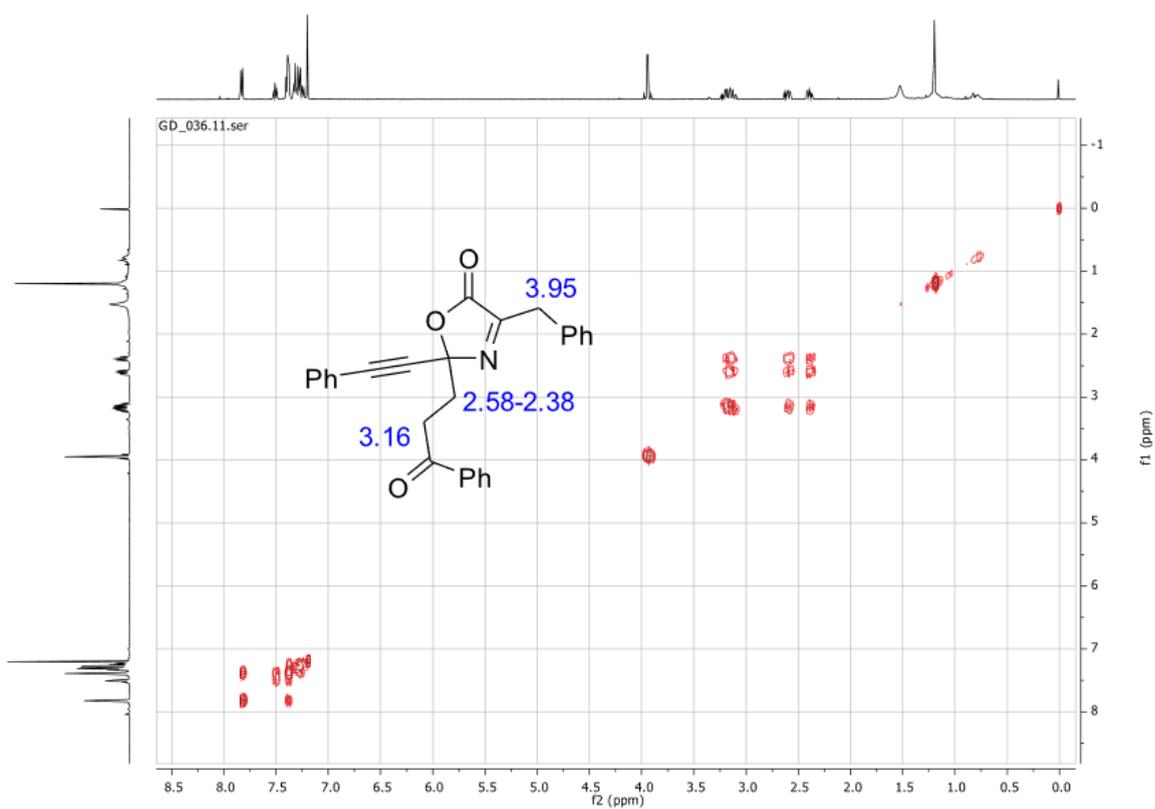


4-bencil-2-(3-oxo-3-fenilpropil)-2-(feniletinil)oxazol-5(2H)-ona

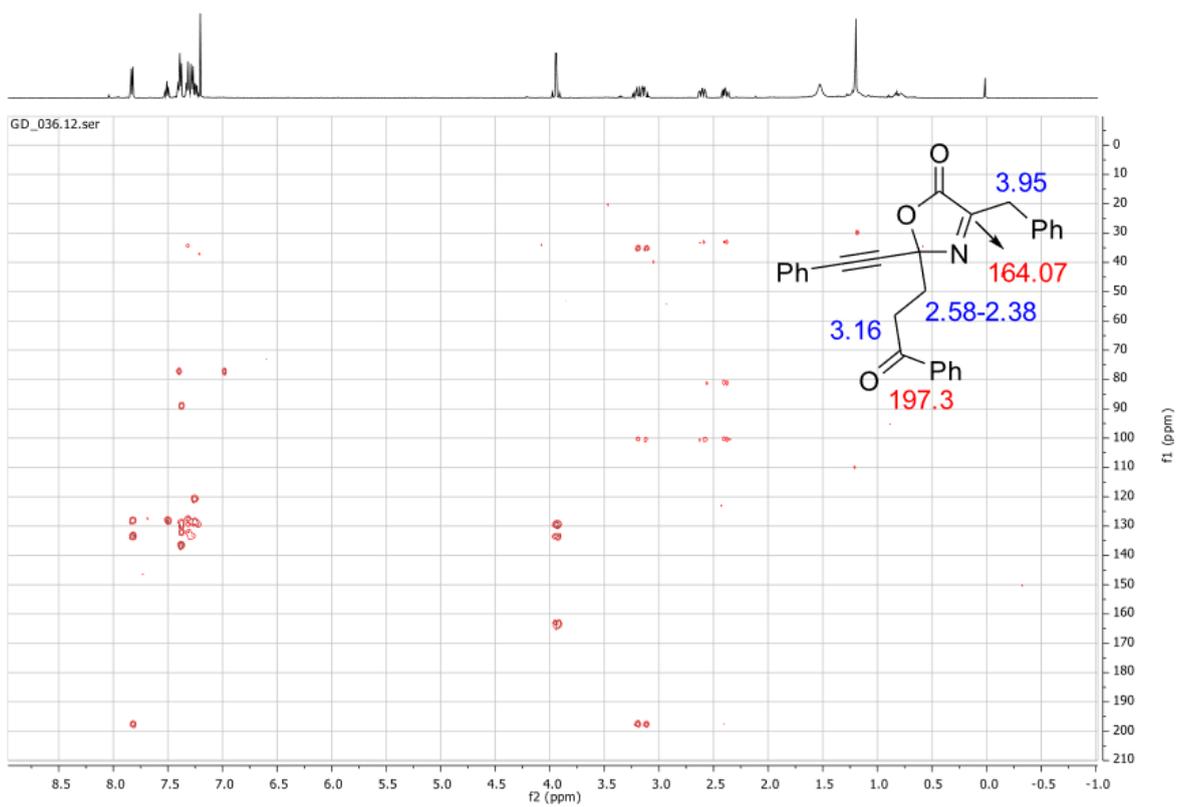
$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$



$^1\text{H NMR - COSY (500 MHz, CDCl}_3)$

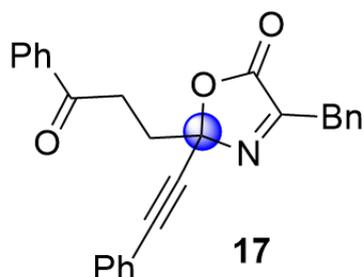


^1H NMR - HMBC (500 MHz, CDCl_3)

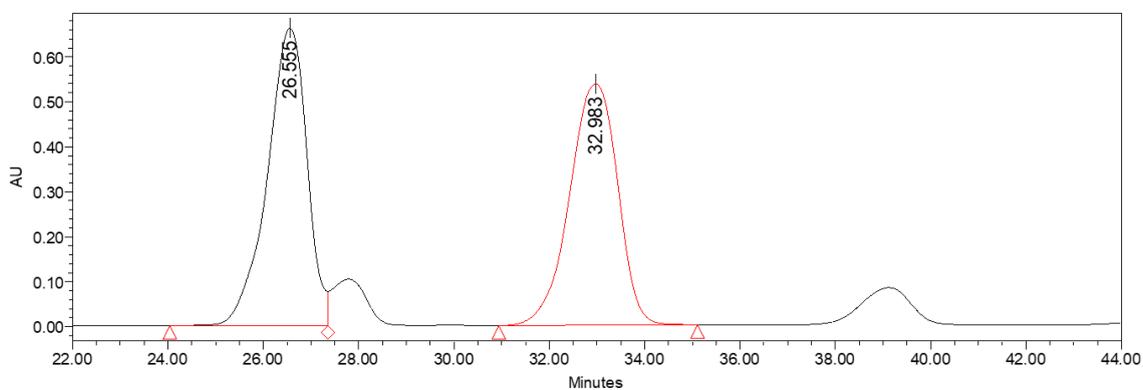


6.2 Cromatogramas HPLC

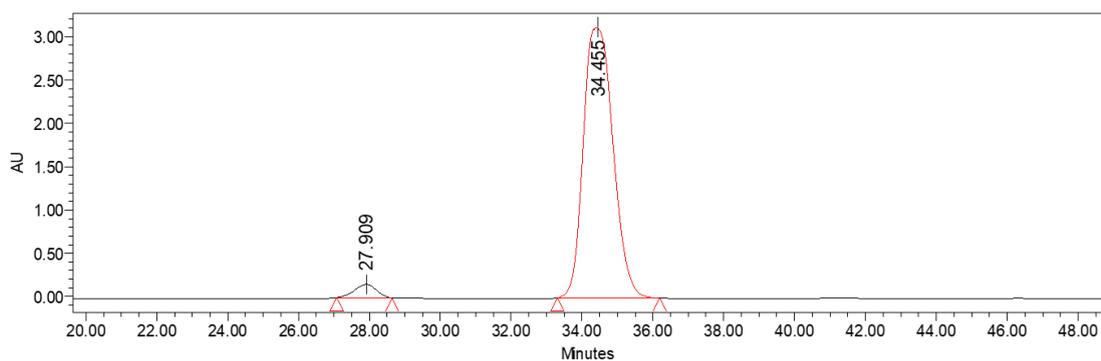
4-bencil-2-(3-oxo-3-fenilpropil)-2-(feniletinil)oxazol-5(2H)-ona



La pureza enantiomérica se determinó por análisis HPLC usando una columna IC (Hex/iPrOH 90:10 Flujo: 0.5 mL/min) Tiempos de retención: 33.7 minutos (mayoritario) y 27.2 minutos (minoritario).



	Retention Time	% Area
1	26.555	50.41
2	32.983	49.59



	Retention Time	% Area
1	27.909	3.50
2	34.455	96.50

6.3 Espectros de masas

4-bencil-2-(3-oxo-3-fenilpropil)-2-(feniletinil)oxazol-5(2H)-ona

