



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER en Técnicas Avanzadas en Química. Análisis y
Control de Calidad Químicos.**

**Síntesis de (3*R*, 8*aS*)-8*a*-metil-3-
fenilhexahidrooxazolo[2,3-*c*][1,4]oxazina como
precursor de 3-alkilmorfolinas enantioméricamente
puras.**

Autor/a: María Katherin Alexandra Amaya Flores

Tutor: Alfonso Pérez Encabo

2024/2025

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

1.- RESUMEN/ABSTRACT

2. INTRODUCCIÓN.....	1
2.1. Morfolinas y su actividad farmacológica.....	1
2.2. Síntesis de 3-alkilmorfolinas.....	2
2.3. Los sistemas 1,3-oxazolidinas bicíclicas como auxiliares quirales...	3
2.4. RMN como técnica de caracterización estructural.....	5
3. OBJETIVOS.....	11
4.DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	12
4.1. Síntesis de δ -clorocetonas.....	12
4.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas bicíclicas quirales.....	17
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	20
6. CONCLUSIONES.....	23
7. BIBLIOGRAFÍA.....	24.

ANEXO: ESPECTROS RMN

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A	número másico
ACN	Acetonitrilo
c	Cuadruplete
CCl₄	Tetracloruro de carbono
CDCl₃	Cloroformo deuterado
d	Doblete
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de doblete de dobletes
DMAp	Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
Et₃N	Trietilamina
FID	Caída libre de inducción (del inglés <i>Free Induction Decay</i>)
HSQC	Correlación Heteronuclear de un Único Cuanto (del inglés <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>)
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
MTBE	<i>tert</i> -Butilmetiléter
Ph₃P	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
R_f	factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
t	Triplete
T. A.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
<i>p</i>-TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo.
Z	número atómico
δ	Desplazamiento químico
TBSCI	Cloruro de <i>tert</i> butildimetilsilano.

1. RESUMEN / ABSTRACT

Resumen:

En este Trabajo Fin de Máster se aborda el desarrollo de una estrategia sintética para la obtención de derivados de morfolina quirales, compuestos con interés creciente en el ámbito de la síntesis orgánica por su relevancia farmacológica. El objetivo principal consistió en la preparación de 1,3-oxazolidinas bicíclicas quirales, empleadas como intermediarios en la síntesis de 3-alkilmorfolinas enantioméricamente puras.

La metodología seguida incluyó la síntesis de δ -clorocetonas y su posterior condensación con (R)-fenilglicinol, lo que permitió la obtención de oxazolidinas con elevada diastereoselectividad (dr: 97:3). Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas, confirmando la estructura y la pureza de los intermedios.

Aunque no se alcanzó la etapa final de apertura del anillo para generar las morfolininas quirales, los resultados obtenidos demuestran la viabilidad del enfoque propuesto y sientan las bases para continuar con la optimización de las condiciones experimentales y la exploración de su aplicación en la síntesis de derivados con potencial actividad biológica.

Abstract:

This master's Thesis describes the development of a synthetic strategy for the preparation of chiral morpholine derivatives, compounds of increasing interest in organic synthesis due to their pharmacological relevance. The main objective was the preparation of chiral bicyclic 1,3-oxazolidines, employed as intermediates in the synthesis of enantiomerically pure 3-alkylmorpholines.

The methodology involved the synthesis of δ -chloroketones followed by condensation with (R)-phenylglycinol, affording oxazolidines with high diastereoselectivity (dr: 97:3). The obtained intermediates were fully characterized by spectroscopic techniques, confirming their structure and purity.

Although the final step of ring opening towards chiral morpholines was not completed, the results demonstrate the feasibility of the proposed approach and provide a solid foundation for further optimization of experimental conditions and evaluation of its applicability in the synthesis of derivatives with potential biological activity.

2. INTRODUCCIÓN

El interés por las morfolinas quirales radica en que constituyen piezas claves en una gran variedad de moléculas con actividad farmacológica, que pueden utilizarse para tratar una amplia gama de enfermedades [1,2,3,4,5] y que, además, forman parte de numerosos productos naturales con diversas aplicaciones. Asimismo, pueden constituir intermediarios fundamentales en la síntesis de nuevos y prometedores fármacos: por ejemplo, las características fisicoquímicas de las morfolinas permiten mejorar las propiedades terapéuticas de las moléculas bioactivas (la solubilidad, la biodisponibilidad, etc.) a las que se acoplan [6,7]

Así pues, no resulta extraño el interés despertado por la producción morfolinas quirales. Aunque existan en la literatura distintas vías sintéticas de dichas moléculas [8,9,10,11], en este proyecto de investigación se ha desarrollado una novedosa vía sintética a través de oxazolidinas quirales.

El motivo principal de utilizar oxazolidinas quirales reside en el hecho de que pueden utilizarse como intermediarios quirales que permiten un control estereoquímico en la síntesis de morfolinas 3-alkilsustituidas. Dichas 1,3-oxazolidinas bicíclicas quirales son moléculas sobre las que ya se ha trabajado en el grupo de investigación del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valladolid, en el que se ha realizado este proyecto [12].

2.1. Morfolinas y su actividad farmacológica

Las morfolinas son compuestos orgánicos constituidos por un anillo de seis miembros que contienen un átomo de nitrógeno y otro de oxígeno en posiciones opuestas (Figura 1). Las morfolinas conforman una amplia clase de compuestos orgánicos que poseen carácter básico debido a la presencia del átomo de nitrógeno, que pueden protonarse y formar sales, lo que permite mejorar la solubilidad en agua y, por tanto, la biodisponibilidad oral. Muchas de ellas poseen actividad farmacológica como ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos, ya que modulan el metabolismo y la recaptación de neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina y la dopamina (aminas biógenas) [13].

Algunos ejemplos de derivados de morfolina con actividad farmacológica son los siguientes: la reboxetina; la fenpropimorfina, el apreptant o la tridemorfina (Figura 1).

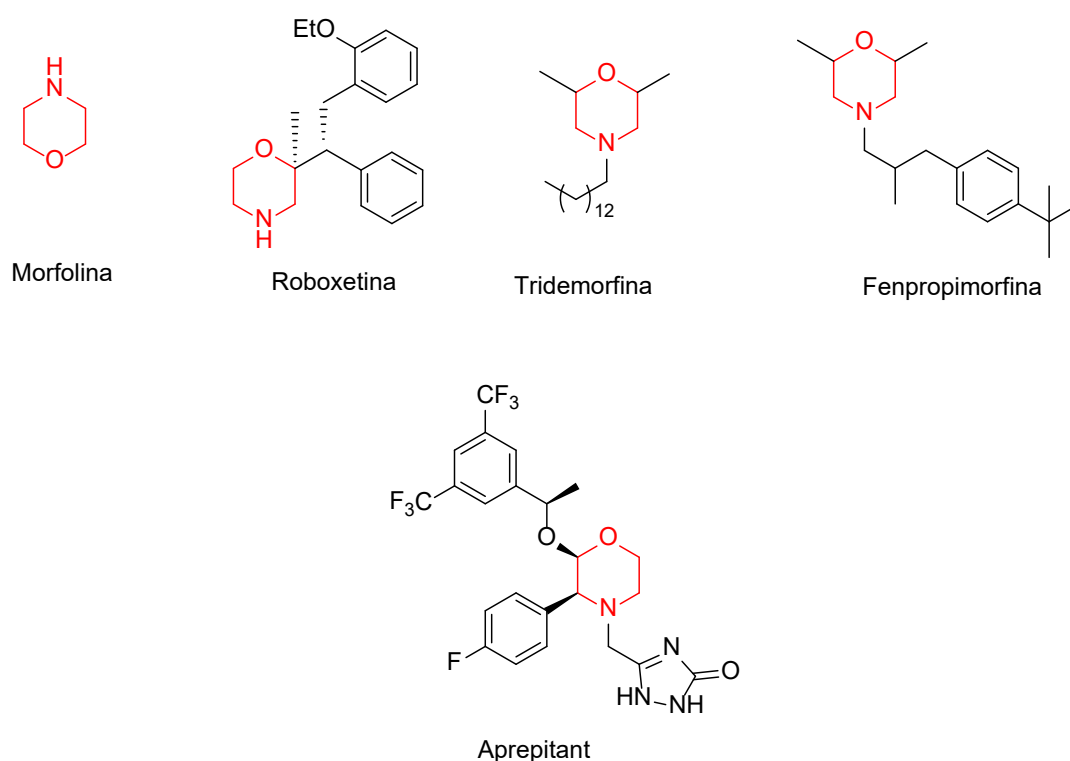
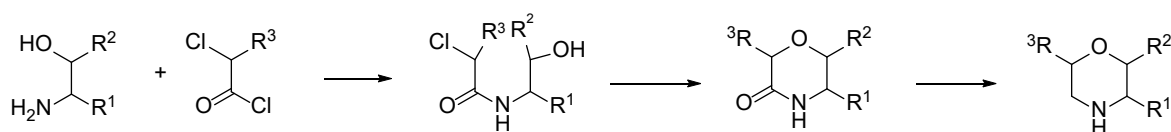


Figura 1. Estructuras de la morfolina y de moléculas con actividad farmacológica que contienen en su estructura un anillo de morfolina.

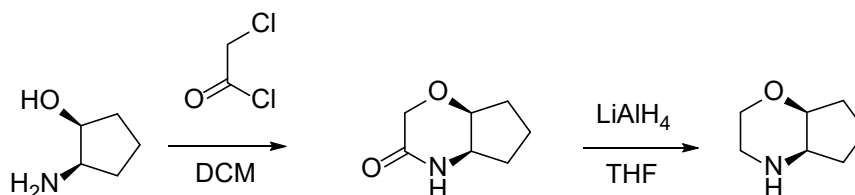
2.2. Síntesis de 3-alkilmorfolinas

La síntesis de 3-alkilmorfolinas quirales se ha abordado utilizando diferentes estrategias. Dugar y colaboradores [8] han desarrollado un procedimiento de obtención de morfolinas quirales y aquirales. Este procedimiento se basa en la reacción de α -aminoalcoholes con cloruros de α -cloroácidos y ciclación posterior en medio básico. La reducción final permite aislar las morfolinas buscadas.



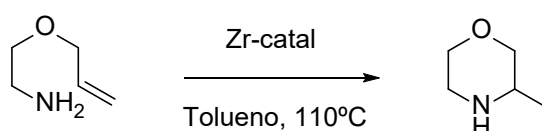
Esquema 1. Síntesis de morfolinas sustituidas.

Cuando se utilizan aminoalcoholes quirales permite la obtención de morfolinas quirales. Esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de morfolinas quirales.

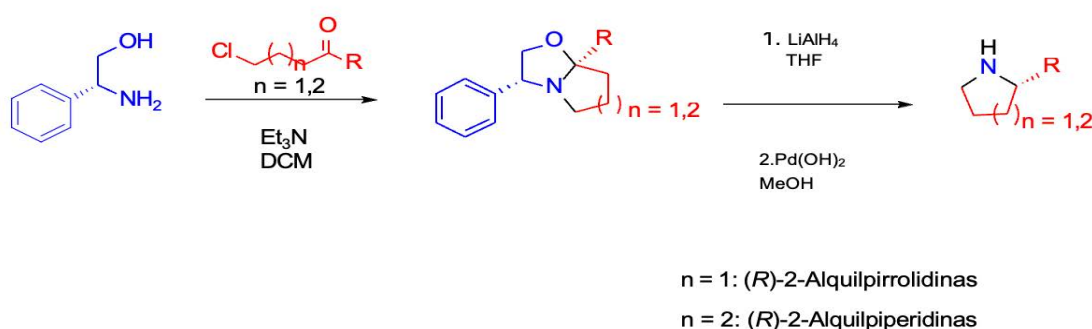
Por otro lado, Schafer y colaboradores [9] han obtenido morfolinas mediante hidroaminación catalizada por derivados de zirconio (esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de 3-metilmorfolinas.

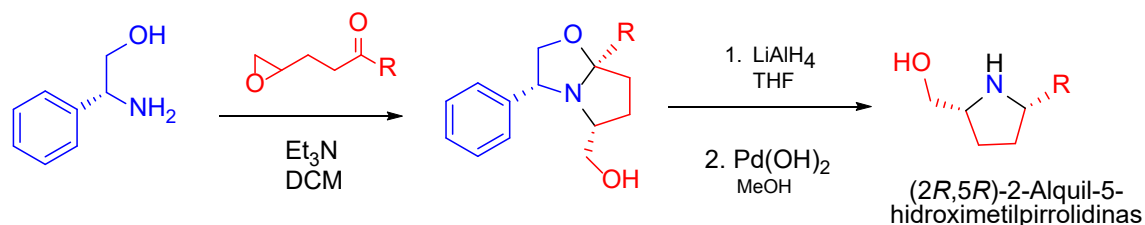
2.3. Los sistemas 1,3-oxazolidinas bicíclicas como auxiliares quirales

Los sistemas de 1,3-oxazolidinas bicíclicas han sido utilizadas anteriormente como auxiliares quirales en la preparación de compuestos de interés en química orgánica. El grupo de investigación donde se ha desarrollado este trabajo ha desarrollado un método de obtención de 2-alkilpirrolidinas y 2-alkilpiperidinas enantioméricamente puras en tres etapas, por reacción de condensación entre γ - o δ -clorocetonas y (*R*)-fenilglicinol, reducción de las oxazolidinas quirales y eliminación del auxiliar quiral mediante hidrogenación heterogénea con hidróxido de paladio sobre carbono [12] (Esquema 4).



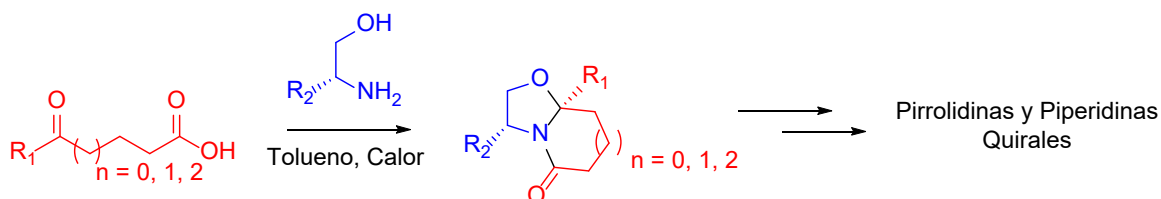
Esquema 4. Síntesis de (*R*)-2-alkilpirrolidinas y (*R*)-2-alkilpiperidinas enantioméricamente puras a partir de 1,3-oxazolidinas quirales.

Los sistemas de 1,3-oxazolidinas bicíclicas también son accesibles por reacción de (*R*)-fenilglicinol y epoxicetonas, dando lugar a hidroximetil-1,3-oxazolidinas, que son la vía para preparar 2-alkil-5-hidroximetilpirrolidinas quirales [14] (Esquema 5).

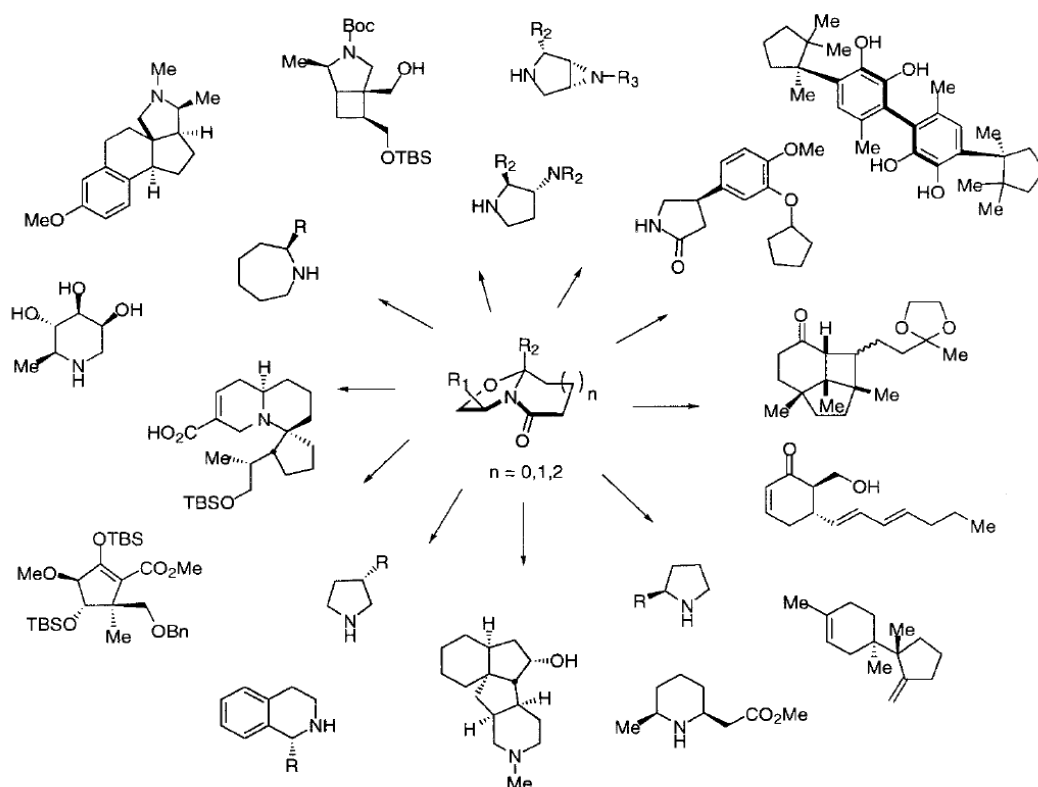


Esquema 5. Síntesis de (*2R*,*5R*)-2-alkil-5-hidroximetilpirrolidinas enantioméricamente puras a partir de 1,3-oxazolidinas quirales.

Las lactamas de Meyers [15] han mostrado un enorme potencial como precursores de un innumerable grupo de pirrolidinas y piperidinas diversamente funcionalizadas (Esquema 6). Además, han demostrado ser una plantilla quiral para la construcción de una amplia variedad de carbociclos y heterociclos ópticamente puros. Un resumen de estas posibilidades se recoge en el Esquema 7.



Esquema 6. Síntesis de las lactamas de Meyers, como precursores de pirrolidinas y piperidinas quirales.



Esquema 7. Lactamas de Meyers como plantilla quiral para la construcción de una amplia variedad de carbociclos y heterociclos ópticamente puros.

2.4. RMN como técnica de caracterización estructural

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se ha consolidado como una herramienta esencial para la determinación estructural de moléculas orgánicas, por lo que ha sido ampliamente utilizada en este trabajo de investigación. Se trata de un método espectroscópico de análisis no destructivo que se fundamenta en la absorción de energía de radiación electromagnética por núcleos atómicos que tienen un momento magnético (o de espín). Dicha absorción ocurre a frecuencias características que dependen del tipo de núcleo y del entorno molecular en que se encuentran dichos núcleos, ya que solo tiene lugar en presencia de un intenso campo magnético externo. A dicha frecuencia se le denomina frecuencia de Larmor (ν_L) y su valor depende tanto de la intensidad del campo aplicado (B_0) como de la constante magnetogirica característica del núcleo del que se trate (γ) [16]:

$$\nu_L = (\gamma/2\pi) \cdot B_0 \quad [\text{Ecuación 1}]$$

El espín nuclear no se alinea paralelamente al campo magnético externo aplicado, sino que efectúa un movimiento de precesión, del mismo modo que lo hace un trompo. En la condición de resonancia, cuando la frecuencia de giro del movimiento de precesión coincide con la frecuencia de la radiación electromagnética incidente tiene lugar la absorción de la radiación. Algunos núcleos no poseen momento de espín, es decir, la constante magnetogírica es cero y, por consiguiente, no darán señal en la RMN. Esto ocurre con aquellos núcleos que poseen tanto el número atómico (Z) como el número másico (A) par, como son los casos de los núcleos ^{16}O y ^{12}C . Por otro lado, el núcleo ^1H es el que tiene mayor constante magnetogírica ($26.7522 \times 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$) y su abundancia natural es muy alta (99.98%). Esto supone que el núcleo de ^1H sea especialmente sensible y sea el más fácil de observar. Otros núcleos sensibles son el ^{19}F y ^{31}P ya que poseen constantes magnetogíricas altas y su abundancia natural es del 100%. Sin embargo, los núcleos de ^{13}C y ^{15}N son muy poco sensibles debido no solo a su baja abundancia, sino también a sus pequeñas constantes magnetogíricas [17].

El método de barrido (de frecuencias o campos magnéticos) fue la primera metodología utilizada en los experimentos de RMN. Sin embargo, estos métodos eran muy lentos. Una solución a este problema fue realizar un barrido más rápido, es decir, con menos cantidad de puntos, aunque surgía el inconveniente de la pérdida de resolución.

En 1970 surgió una nueva metodología para llevar a cabo experimentos de RMN y obtener espectros de manera más rápida: el método de pulsos junto con la transformada de Fourier. Dicha transformada permite pasar de un gráfico de intensidades en función del tiempo a otro gráfico de intensidades en función de la frecuencia. Todo ello acortó enormemente la obtención de espectros.

Las resonancias generadas por los núcleos activos en RMN se ven influidas por el entorno electrónico que rodea dichos núcleos. Por tanto, el campo magnético efectivo (B_{ef}) en el núcleo será menor que el campo magnético externo aplicado (B_0) y se dice entonces que el núcleo está apantallado. Este efecto se puede expresar con la siguiente ecuación:

$$B_{\text{ef}} = B_0 - \sigma B_0 \quad [\text{Ecuación 2}]$$

siendo σ la constante de apantallamiento. Es importante resaltar que el valor de esta constante solo depende del entorno electrónico que rodea al núcleo.

De las ecuaciones 1 y 2 se puede deducir que la frecuencia de resonancia de los núcleos es proporcional al campo magnético externo aplicado y a la constante de apantallamiento:

$$\nu_L = (\gamma/2\pi) \cdot (1 - \sigma) B_0 \quad [\text{Ecuación 3}]$$

De acuerdo con la ecuación 3, se puede señalar que los núcleos que no sean químicamente equivalentes poseerán diferentes constantes de apantallamiento y, por tanto, originarán distintas señales en los espectros de RMN.

Desplazamiento químico

Dado que la frecuencia de resonancia depende del campo magnético externo aplicado, no se dispone de una escala absoluta que se pueda emplear en todos los espectros. Para paliar este problema, se utiliza el desplazamiento químico (δ), que no depende del campo magnético y que, para definirlo, se necesita elegir una sustancia de referencia. Dicha sustancia suele ser el tetrametilsilano (TMS), que presenta valores muy bajos de frecuencia debido a que la densidad electrónica sobre sus hidrógenos es muy alta, ya que el Si es menos electronegativo que el C. Por convención, al desplazamiento químico del TMS se le asigna el valor cero ($\delta_{\text{TMS}}=0$).

El desplazamiento químico se puede definir con la siguiente ecuación:

$$\delta = (v_i - v_{\text{TMS}}) \cdot \frac{10^6}{v_0} \quad [\text{Ecuación 4}]$$

siendo v_i la frecuencia del núcleo considerado, v_{TMS} la frecuencia del TMS y v_0 la frecuencia a la que trabaja el equipo. Nótese que el desplazamiento químico es un cociente de frecuencias y que, por tanto, no tiene unidades, por lo que se suele expresar en partes por millón (ppm). Así pues, los espectros suelen mostrar un gráfico de absorbancia frente al desplazamiento químico [18]. La ecuación final que se emplea para calcular el desplazamiento químico (δ), teniendo en cuenta las ecuaciones 3 y 4, es la siguiente:

$$\delta_{\text{muestra}}(\text{ppm}) = \sigma_{\text{muestra}} - \sigma_{\text{referencia}}(\text{Hz}) / \sigma_{\text{referencia}}(\text{MHz}) \quad [\text{Ecuación 5}]$$

Constante de acoplamiento

La mayoría de las señales de los espectros de RMN no aparecen como singletes (un pico), sino como multipletes (varios picos), es decir, desdobladas. El desdoblamiento observado en la señal de un protón se debe al acoplamiento escalar con otros protones químicamente no equivalentes, que influyen sobre su entorno magnético a través de sus estados de espín. A este acoplamiento se le denomina acoplamiento espín-espín. La separación entre los picos de las señales se designa constante de acoplamiento (J), se expresa en hercios y es independiente del campo magnético externo aplicado. Es importante tener en cuenta que las señales de dos núcleos acoplados entre sí poseen la misma J.

Se han postulado las siguientes reglas que pueden utilizarse en los espectros de primer orden (aquellos en los que la diferencia entre los desplazamientos químicos de los núcleos es varias veces superior a la constante de acoplamiento) [19]:

- 1) Los núcleos químicamente equivalentes de un grupo no interaccionan entre sí.
- 2) La multiplicidad de una señal depende del número de núcleos cercanos con los que se acople el núcleo considerado, siendo la multiplicidad de la señal igual a $2nI + 1$, en el que I es el espín nuclear y n el número de núcleos con los que interacciona.

El número de enlaces entre dos núcleos acoplados se señala agregando dicho número como un superíndice al parámetro J . Así pues, 1J señala dos núcleos directamente enlazados; 2J implica dos enlaces de separación entre los núcleos acoplados (acoplamiento geminal); 3J supone tres enlaces de separación entre los núcleos acoplados (acoplamiento vecinal); y ^{3+n}J indica un acoplamiento de larga distancia con cuatro enlaces o más de separación entre los núcleos acoplados.

Por último, la relación entre las intensidades de las señales desdobladas viene dadas por el triángulo de Pascal (Figura 5) donde cada número es la suma de los dos números directamente encima de él y los bordes están compuestos por unos:



Figura 5. Relación de las intensidades de las señales desdobladas.

Espectro RMN de ^{13}C

Los núcleos de ^{12}C , al tener tanto un Z como un A par, no poseen momento de espín y, por consiguiente, no son afectados por campos magnéticos y no darán señal en la RMN. Pero los núcleos de ^{13}C poseen un Z par y un A impar y, por tanto, son sensibles en RMN.

Además, los núcleos de ^{13}C poseen una constante giromagnética cuatro veces menor que la de los núcleos de 1H ; es decir, las señales de los núcleos de ^{13}C muestran un 25 % de la intensidad que tienen las señales de los núcleos de 1H . Por otro lado, el isótopo de ^{13}C es muy poco abundante en la naturaleza (alrededor del 1,1 % de los núcleos de C son de ^{13}C), lo que produce que disminuya aún más la intensidad de las señales. Por estos motivos, se requiere muestras más concentradas y tiempos de análisis más largos para lograr espectros de RMN de ^{13}C [20].

Los núcleos de ^{13}C sufren acoplamiento espín-espín con los núcleos vecinos. No obstante, la interacción entre núcleos de ^{13}C es prácticamente despreciable, dado que la probabilidad de que dos núcleos de ^{13}C sean vecinos es muy baja. En cambio, la presencia de núcleos de ^1H adyacentes supone el desdoblamiento de las señales de los núcleos de ^{13}C . Este hecho implica que las señales, de por sí poco intensas, pierdan sensibilidad si se desdoblan. Para evitar esta pérdida de sensibilidad, en la práctica se impide dicho desdoblamiento. Para ello, la muestra se irradia por una banda de frecuencias a las que absorbe los núcleos de ^1H ; así, los núcleos de ^1H están en resonancia y no se pueden acoplar. A este método se le denomina *desacoplamiento de banda ancha*. Por tanto, en los espectros habituales de ^{13}C no se observa acoplamiento alguno y todas las señales son singletes [21].

Por último, los espectros RMN de ^{13}C presentan una ventaja significativa sobre los de ^1H : el ancho de los picos es el mismo en ambos tipos de espectros, pero el intervalo del δ en los espectros de ^{13}C (0-200 ppm) es más amplio que el de ^1H (0-12 ppm). En consecuencia, la resolución de los espectros de ^{13}C es mayor que la de los de ^1H , lo que significa que en los espectros RMN de ^{13}C se pueden distinguir dos núcleos, aunque sean muy parecidos entre sí. La mínima diferencia implica que se muestren a diferentes valores de δ .

RMN bidimensional

Un experimento general de RMN bidimensional posee cuatro períodos de tiempo: preparación, evolución, mezcla y detección (Figura 2).

El período de preparación es un tiempo de retardo que permite que la magnetización de equilibrio se haya restablecido antes de repetir la secuencia. Este período finaliza con la aplicación de uno o más pulsos para crear la coherencia.

En el período de evolución, la coherencia evoluciona hasta alcanzar un estado que depende del valor de t_1 . Este periodo se corresponde con la segunda dimensión del espectro bidimensional.

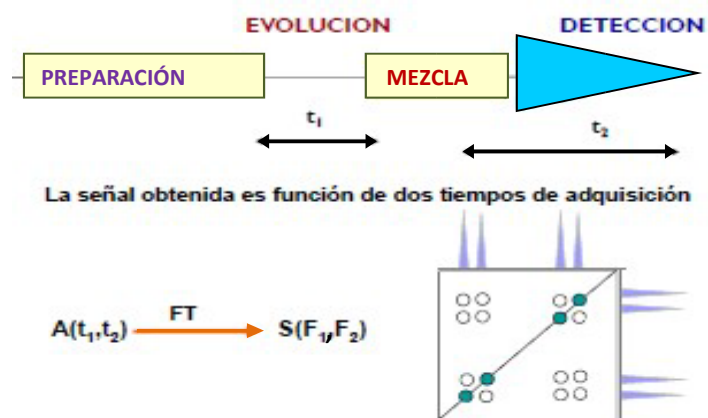


Figura 2. Períodos de tiempo de los experimentos generales de RMN bidimensional (tomado de Percho [32]).

El período de mezcla contiene uno o varios pulsos y tiempos de retardo. Este período se plantea con el objetivo de transferir coherencia entre espines. Durante el período de detección, t_2 , el sistema evoluciona y se registra la FID cuya transformada de Fourier generará la dimensión F2 del espectro bidimensional. En un experimento completo, los tiempos de preparación, mezcla y detección son fijos en cada medida, mientras que el tiempo de evolución se incrementa a intervalos regulares entre medidas [23].

Las técnicas 2D permiten realizar la asignación de las señales gracias a las correlaciones que pueden observarse en los espectros obtenidos. En función de la secuencia de pulsos, se obtienen correlaciones muy útiles entre distintos picos de los espectros monodimensionales.

En el presente Proyecto de Investigación se ha utilizado la técnica HSQC (del inglés *Heteronuclear Single Quantum Coherence*) para la caracterización estructural de las moléculas sintetizadas. Dicha técnica permite realizar experimentos de RMN bidimensional que correlacionan protones (^1H) con átomos heteronucleares acoplados, típicamente carbono (^{13}C) o nitrógeno (^{15}N), con los que están unidos por un solo enlace covalente.

3. OBJETIVOS

Dentro del marco de la búsqueda de nuevas moléculas con actividad farmacológica, los objetivos específicos establecidos para el Proyecto de Investigación de este Trabajo de Fin de Máster se ha establecido un objetivo principal que es la obtención de un procedimiento sintético que permita la obtención de 1,3-oxazolidinas bicíclicas quirales que lleven a la obtención de 3-alquilmorfolinas enantioméricamente puras.

Se ha establecido un objetivo secundario que es la obtención de un procedimiento de síntesis de δ -cloroalquilcetonas.

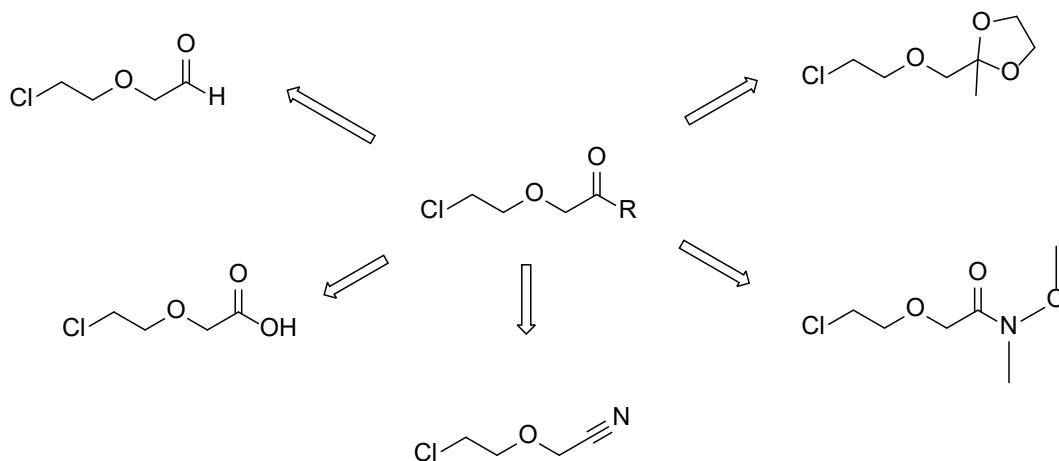
4.DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La síntesis tanto de las 3-alkilmorfolinas se puede desarrollar en tres grandes etapas: a) síntesis de δ -clorocetonas; b) síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales por condensación entre las δ -clorocetonas y (*R*)-fenilglicinol; y c) síntesis de 3-alkilmorfolinas a partir de las 1,3-oxazolidinas quirales.

4.1. Síntesis de δ -clorocetonas

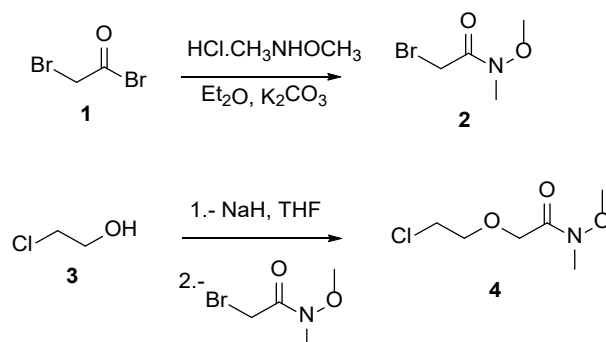
Como se ha expuesto en la introducción, la obtención de morfolinás quirales de forma enantioselectiva implica la reacción de clorocetonas con (*R*)-fenilglicinol. Las clorocetonas son productos no comerciales, por lo que se ha tenido que encontrar un proceso de preparación de dichas clorocetonas previo a la formación de los sistemas de 1,3-oxazolidinas. De todos los métodos posibles para la obtención de estas clorocetonas se han estudiado los más importantes, que son los que se recogen en el Esquema 1.

Dado el elevado número de posibilidades para los grupos R, se optó por completar el procedimiento de síntesis con R = Metilo.



Esquema 1. Precursores en la obtención de clorocetonas

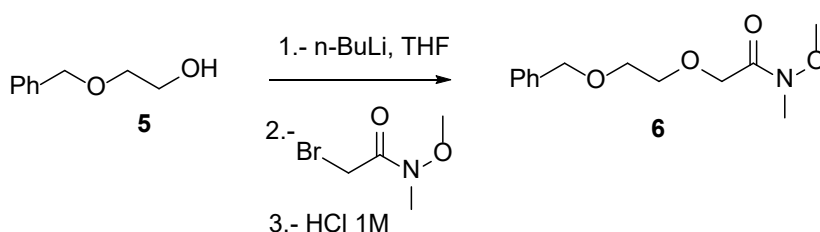
El primer ensayo realizado, y que implica la obtención de las amidas de Weinreb buscadas, consistió en la reacción de α -bromoacetamidas de Weinred con la sal sódica del 2-cloroetanol. Las α -bromoacetamidas de Weinred fueron preparadas por reacción de bromuro de α -bromoacetilo y N-metil-O-metilhidroxilamina.



Esquema 2. Síntesis de amidas de Weinreb.

Desafortunadamente, la reacción de 2-cloroetanol con hidruro sódico no proporciona el producto esperado, ya que la formación de óxido de etileno es más rápida que la reacción con la α -bromoacetamida.

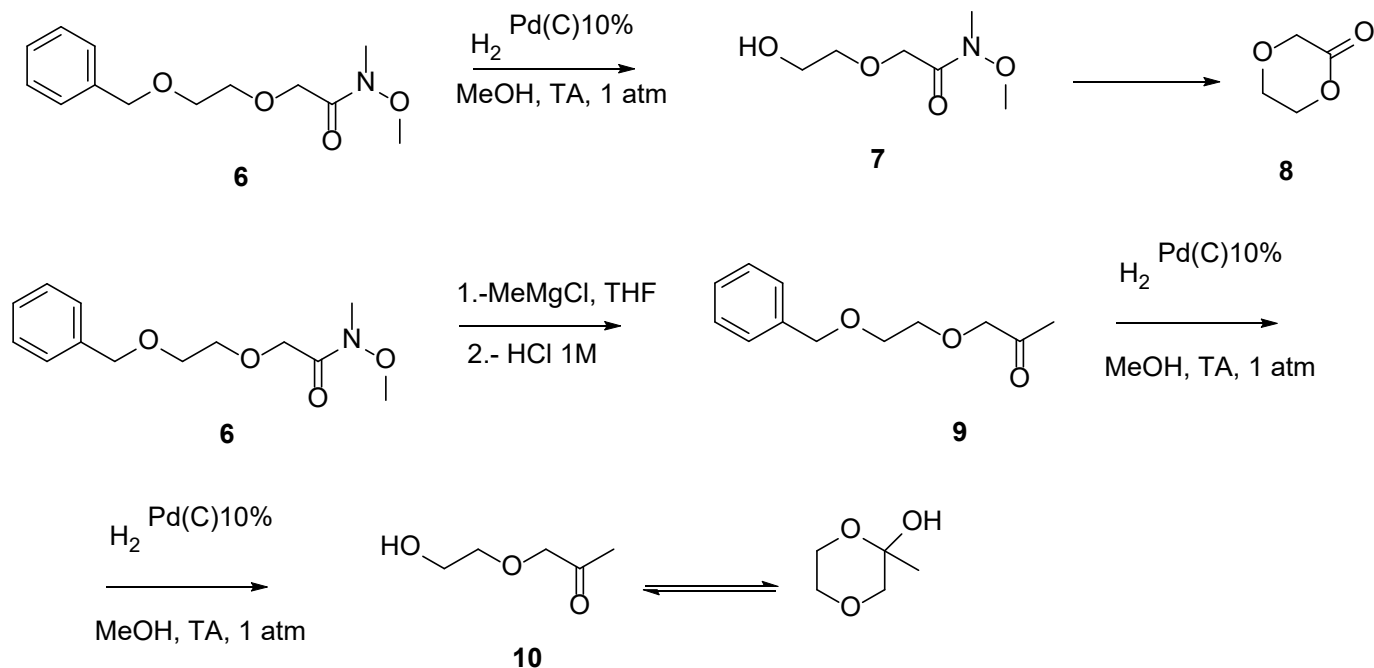
Dado que la presencia del átomo de cloro interfiere en el proceso de desprotonación y alquilación se optó por utilizar el 2-benciloxietanol **5**, como producto de partida. De esta manera, se procedió a la alquilación de la misma manera que en el caso anterior, pero utilizando n-butilitio como base. En estas condiciones el proceso de alquilación transcurre con buen rendimiento (esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de benciloxiamidas de Weinreb.

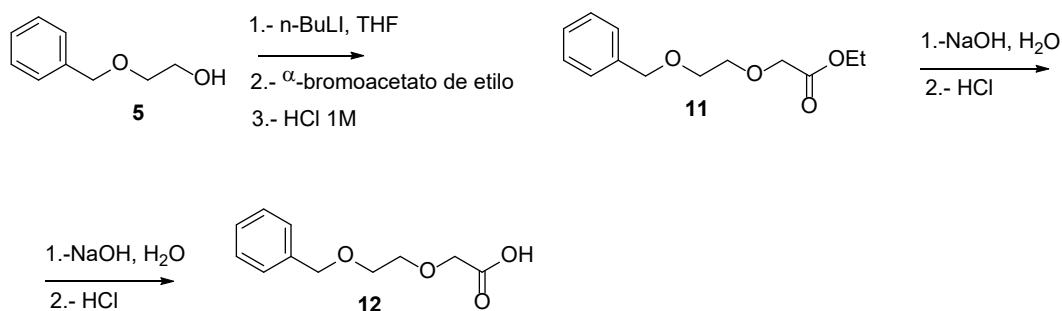
La transformación de la amida **6** en las clorocetonas deseadas puede realizarse siguiendo dos secuencias sintéticas diferentes. Una primera secuencia implica la hidrogenólisis del grupo bencilo y posterior conversión de la amida en cetona por reacción con cloruro de metilmagnesio. En la segunda secuencia la primera reacción es la transformación en metilcetona de la amida y posterior reacción de hidrogenólisis; en ambas secuencias la última reacción es el intercambio del grupo hidroxilo por el átomo de cloro. Se han estudiado ambas secuencias y en ambas no se ha podido aislar el producto deseado con rendimientos aceptables. En el primer caso el proceso de hidrogenólisis se produce de forma exitosa, pero en el mismo medio de reacción se observa la formación de la lactona

8. En la segunda secuencia, la conversión en la metilcetona transcurre con buen rendimiento, pero el proceso de hidrogenolisis conduce a un equilibrio entre la hidroxiketona y la forma hemiacetálica (esquema 4).



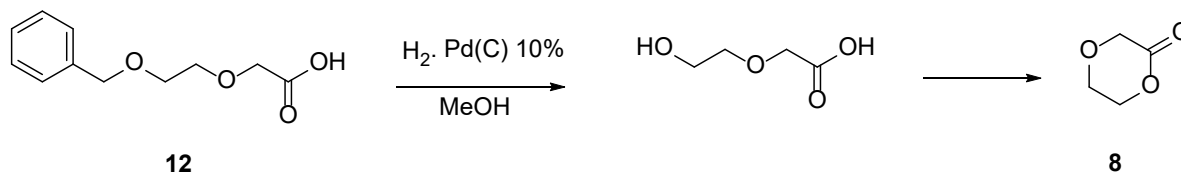
Esquema 4. Reacciones de benciloxiamidas de Weinreb

Otra alternativa en la búsqueda de nuestras clorocetonas, como mostramos en el esquema 1, es el uso de un grupo carboxilo como precursor de metilcetonas, para ello se procedió a la alquilación de 2-benciloxietanol **5** con α -bromoacetato de etilo y posterior saponificación con NaOH.



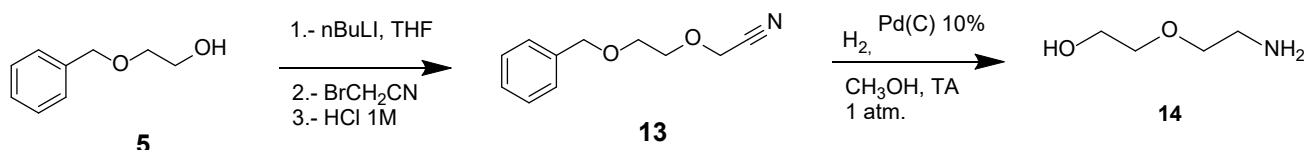
Esquema 5. Síntesis de Benciloxiácidos.

La hidrogenolisis del ácido **12** y halogenación permitiría la obtención de clorocetonas pero desafortunadamente también conduce a la formación de la lactona **8**, lo que hace inviable este procedimiento sintético.



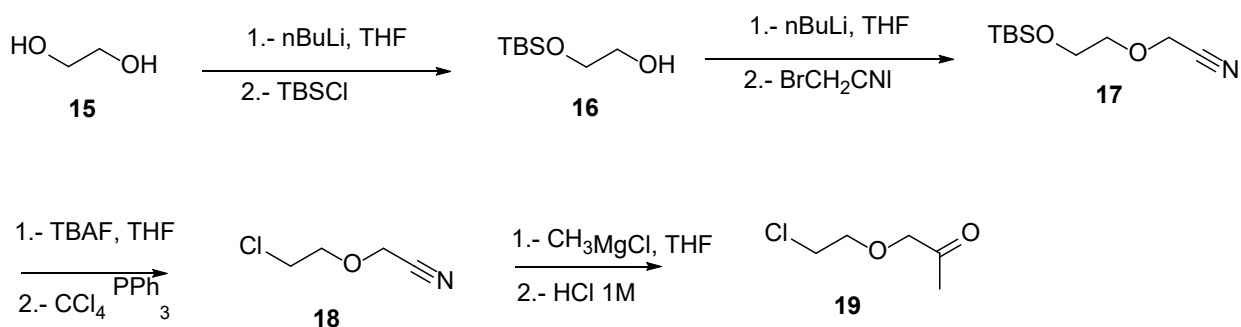
Esquema 6. Hidrogenolisis de benciloxiácidos.

Dados estos resultados negativos, se estudió el uso de nitrilos como grupo funcional en la obtención de clorocetonas. Así, la reacción de 2-benciloxietanol **5** con n-BuLi y alquilación con α -bromoacetronitrilo proporciona el 2-benciloxiacetonitrilo **13** con buen rendimiento. La desbencilación del nitrilo **13** con paladio sobre carbono como catalizador conduce al producto de hidrogenolisis del grupo bencilo, pero también a la reducción del nitrilo, por lo que tampoco es viable este procedimiento.



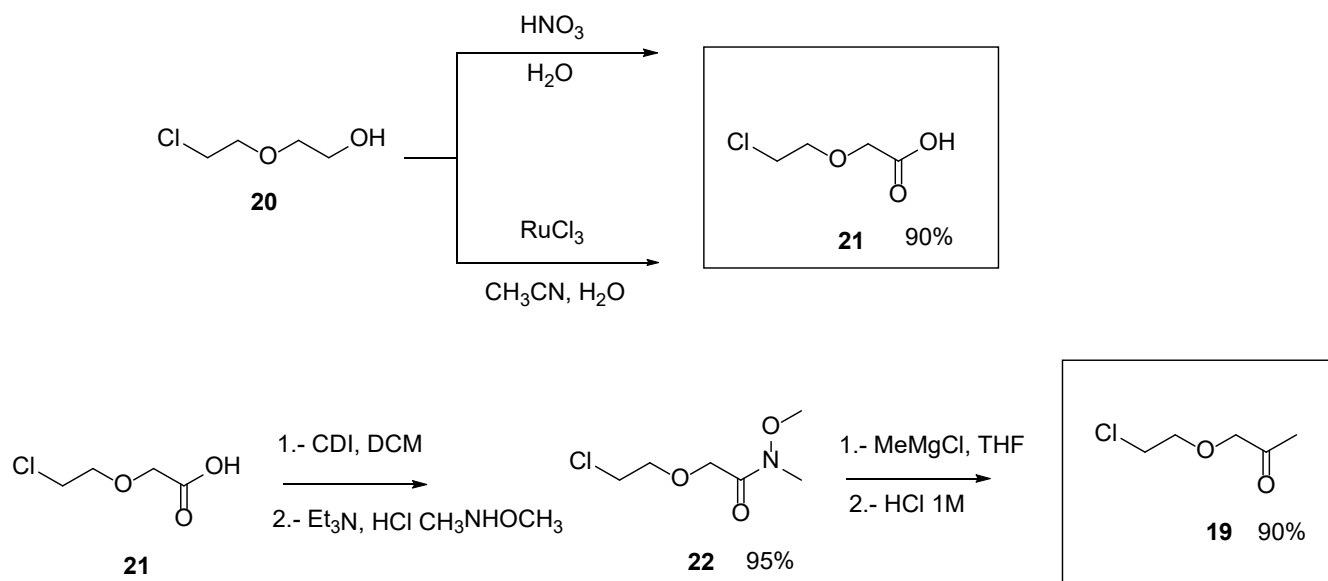
Esquema 7. Síntesis e hidrogenación de benciloxinitrilos.

Estas reacciones nos muestran que el proceso de hidrogenación es incompatible con el uso de un grupo nitrilo como vía de obtención de alquilcetonas. Por este motivo se pensó en utilizar la misma estrategia, pero utilizando una metodología alternativa. La protección del grupo hidroxilo como silano es una opción que permite su eliminación en condiciones neutras. Así, la reacción de etilenglicol con un equivalente de n-BuLi y adición posterior de un equivalente de cloruro de tercbutildimetilsilano conduce al alcohol **16** con buen rendimiento. Un nuevo tratamiento del alcohol **16** con n-BuLi y adición de α -bromoacetronitrilo proporciona el nitrilo **17** con buen rendimiento. El tratamiento del nitrilo **17** con fluoruro de tetrabutilamonio en THF y posterior halogenación utilizando una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina permite aislar las δ -clorocetonas deseada con rendimiento moderado (esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de δ -clorocetonas

Este procedimiento sintético permite obtener las clorocetonas buscadas, pero con bajo rendimiento, por lo que se amplió el estudio a un nuevo procedimiento sintético que permitiese la obtención de estas δ -clorocetonas con buen rendimiento. Para ello, se partió de 2-(2-cloroetoxi)etanol **20**; este alcohol tiene la ventaja de llevar incorporado el átomo de cloro y el resto hidrocarbonado necesario para construir las clorocetonas. La primera etapa de este procedimiento consiste en la oxidación del grupo hidroxilo hasta grupo carboxilo. Esta oxidación fue posible por oxidación con ácido nítrico y también con cloruro de rutenio. Los ácidos carboxilos obtenidos **21** de esta forma fueron transformados en amidas de Weinreb **22** por reacción con carbodiimidazol y posterior tratamiento con la mezcla trietilamina y el hidrocloreto de N-metil-O-metilhidroxilamina. Las amidas **22** fueron convertidas en la δ -clorocetonas **19** con excelentes rendimientos por reacción con cloruro de metilmagnesio e hidrólisis posterior con ácido clorhídrico diluido. Este procedimiento ha permitido desarrollar un método sintético de δ -clorocetonas con buen rendimiento.

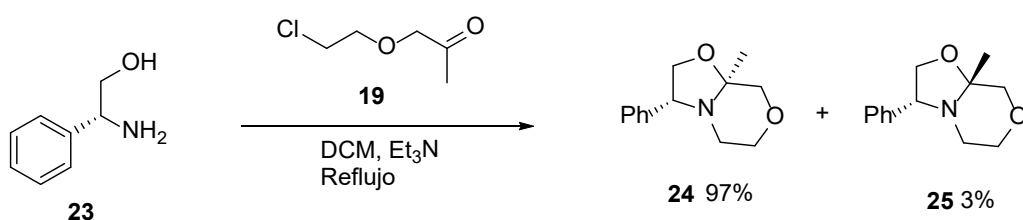


Esquema 9. Síntesis de δ -clorometilcetonas

4.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas bicíclicas quirales

La reacción de (*R*)-fenilglicinol **23** con la clorocetona **19** es un proceso estereoselectivo, donde se obtiene mayoritariamente uno de los dos diastereoisómeros. Como se detalla en la introducción, estudios previos [12] ponen de manifiesto que la estereoquímica del nuevo estereocentro está inducido por la estereoquímica del aminoalcohol de partida; si bien no existen datos para la reacción con clorocetonas como las empleadas en este trabajo, podemos pensar que el comportamiento será referible a las ciclaciones descritas anteriormente en la bibliografía.

Así, la calefacción de (*R*)-fenilglicinol en presencia de la clorocetonas **19** y trietilamina como base conduce, de forma diastereoselectiva, a las 1,3-oxazolidinas bicíclicas **24/25** (dr: 97/3) (Esquema 10). La proporción de diastereoisómeros se puede determinar fácilmente por integración de las señales de los grupos metilo en el espectro de ^1H -RMN (figura 1).



Esquema 10. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales.

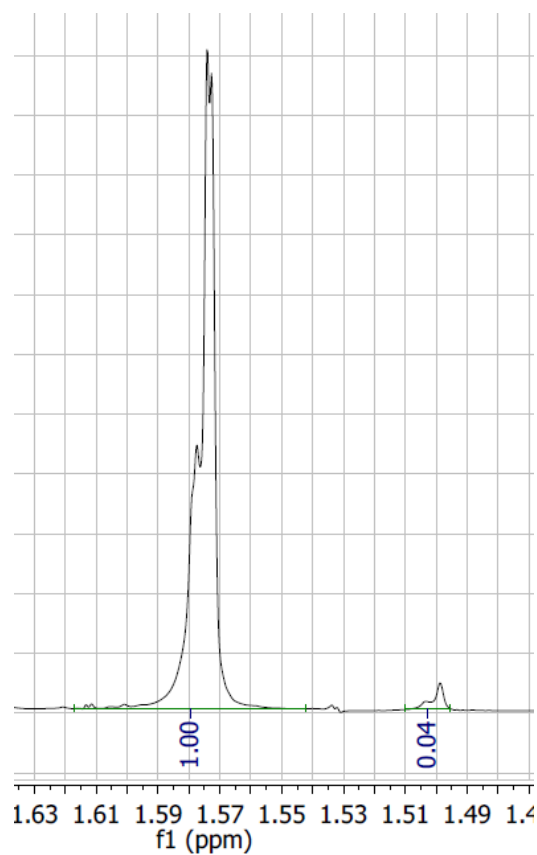
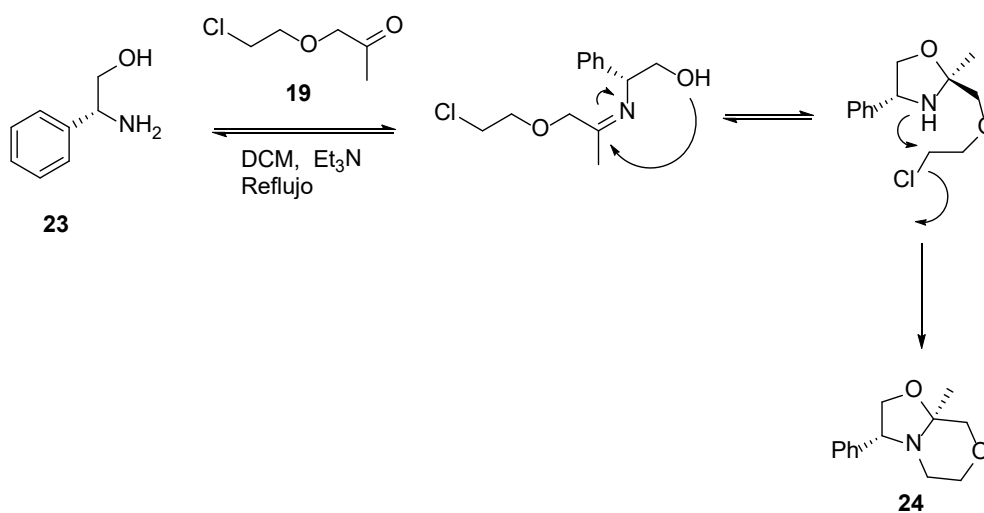


Figura 1. Determinación proporción de diastereoisómeros .

El mecanismo que explica la formación del isómero mayoritario se detalla en el esquema 11.



Esquema 11. Mecanismo de obtención de 1,3-oxazolidinas quirales.

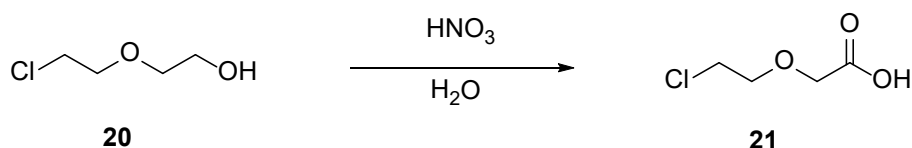
La reacción comienza con el ataque nucleófilo del grupo amino sobre el grupo carbonilo para formar una imina que se encuentra en equilibrio con la forma cíclica de 1,3-oxazolidina, y donde la disposición del grupo más voluminoso en el carbono cuaternario se sitúa en disposición *trans*, que es la disposición más alejada del grupo fenilo y, por lo tanto, con menor impedimento estérico. Las 1,3-oxazolidinas obtenidas se purificaron por flash cromatografía, pero no es posible separar el isómero mayoritario. La obtención de morfolinás quirales implica la apertura de estas oxazolidinas quirales y eliminación del auxiliar quiral, desafortunadamente, por falta de tiempo, no ha sido posible completar esta última etapa, que será completada en nuestro grupo de investigación.

5. PARTE EXPERIMENTAL

General: Todos los reactivos citados en el procedimiento experimental han sido adquiridos en casas comerciales. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron a 400 MHz y 100.6 MHz, respectivamente, empleando CDCl_3 como disolvente; los desplazamientos químicos se expresan en ppm con referencia al TMS como patrón interno.

Las separaciones cromatográficas se realizaron mediante cromatografía flash utilizando gel de sílice de Merck (malla 240–400), y los análisis por TLC se llevaron a cabo sobre placas de gel de sílice de 0,25 mm (Merck, 60 F₂₅₄).

Síntesis de ácido 2-(2-cloroetoxi)acético (**21**)



Procedimiento 1: y

Sobre una disolución de ácido nítrico (70%, $d = 1.42$, 440 mL, 6.9 mol) se añade gota a gota con fuerte agitación 2-(2-cloroetoxi)-etanol (143.6 mL, 1.36 mol) durante una hora y manteniendo la temperatura entre 25–30°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y después se calienta a 90°C durante 1 hora. La mezcla se diluye con agua (200 mL) y se extrae con éter etílico (3 x 150 mL). La fase orgánica se lava con H_2O (2 x 200 mL) y NaCl sat. (300 mL) y se seca con MgSO_4 anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida, y por último, se purifica por cromatografía en columna sobre sílica-gel empleando una mezcla de acetato de etilo/heptano (1:3) como eluyente; $R_f = 0.1$. Se obtiene el ácido **21**, como un líquido amarillento, 162 g. Rendimiento: 93%.

Procedimiento 2:

Sobre una disolución de 2-(2-cloroetoxi)etanol **20** (0.53 g., 3.16 mmol) se añade a temperatura ambiente una disolución de RuCl_3 (4.51 mL, 0.0035 M en agua) junto con acetonitrilo (81 mL) y agua destilada (9 mL). Sobre la mezcla resultante se añade poco a poco en porciones NaIO_4 (4.06 g., 18.96 mmol) y se deja agitando toda la noche. Completada la reacción se detiene por adición de una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL). Se decantan las fases orgánica y acuosa, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 X 79 mL). La fase orgánica se lava con agua (100 mL) y NaCl sat. (100 mL), se

seca con sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite incoloro (0.4 g. 90%)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9.7 (bs, 1H); 4.24 (s, 2H); 3.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H); 3.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): 175.4 (C=O); 73.4 (CH_2); 68.8 (CH_2); 43.4 (8 (CH_2)).

Síntesis de 2-(2-cloroetoxi-N-metoxi-N-metilacetamida (22)

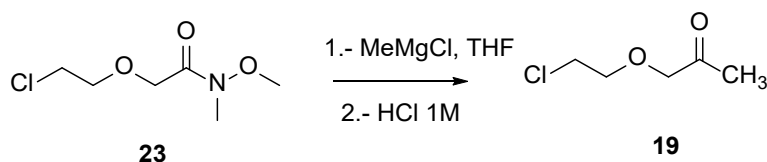


Sobre una disolución del ácido (**21**) (2 g, 0.014 mol) en DCM (20 mL) se añade a 0°C y en pequeñas porciones carbodiimidazol (3g, 0.0187 moles, 1.3 eq.). Se retira el baño de hielo y se agita durante 30 min. La disolución se pone a 0°C (baño de hielo) y se añade trietilamina (2.8 mL, 1.4 eq.) y el hidrocloreuro de N-metil-O-metilhidroxilamina (1.9 g., 1.4 eq.) La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se añade agua (30 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua (50 mL), HCl 1M (2 X 50 mL), NaHCO_3 (30 mL) y NaCl sat. (50 mL), y por último se seca con sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene (**22**), líquido amarillento. (2.2 g., 90 %)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 4.3 (s, 2H); 3.85 (t, $J = 7$ Hz, 2H); 3.65 (t, $J = 7$ Hz, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.18 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): 164.9 (C=O); 73.2(CH_2); 62.1 (CH_3); 63.2 (CH_2); 42.5 (CH_2); 36.2(CH_3)

Síntesis de 1-(2-cloroetoxi)-2-propanona (19)



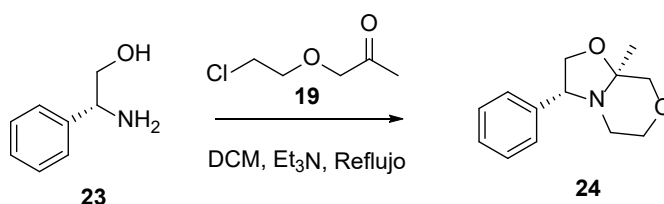
Sobre una disolución de la amida (**23**) (3 g, 0.0165 moles) en THF anhidro (50 mL) se añade gota a gota y a 0°C una disolución de cloruro de meilmagnesio en THF (3M, 16.5 mL, 3 eq.). Terminada la adición se retira el baño de hielo y se agita a temperatura ambiente

durante 3 horas. La reacción se hidroliza a 0°C por adición de HCl 1M (50 mL), se añade acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (100 mL), NaCl sat. (100 mL) y se seca con MgSO₄ anhidro. Se obtiene la cetona (**19**) como aceite incoloro (2 g, 90%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 4.17 (s, 2H); 3.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.60 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H); 2.15 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100.6 MHz): 208 (C=O); 78.1 (CH₂); 72.8 (CH₂); 43.4 (8 (CH₂); 28.2 (CH₃)

Síntesis de (3S,8aS)-8a-metil-3-fenilhexahidrooxazolo[2,3-c][1,4]oxazina (24)



Sobre una disolución de 1-(2-cloroetoxi)propan-2-ona (**19**) (1.5 g, 0.011 moles, 1 eq.) en DCM (2.0 mL), se añade (*R*)-Fenilglicinol (**23**) (1.66 g, 0.016 moles, 1.05 eq.). A continuación, se agrega trietilamina (1.7 mL, 0.016 moles, 1.05 eq.). La mezcla de reacción se agita a reflujo. Después de 2.5 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua (50 mL) de acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 mL). Después, con una disolución saturada de cloruro sódico (2 x 50 mL), se realiza el secado con sulfato magnésico anhidro y se filtra. Posteriormente, se elimina el disolvente con el rotavapor y con la bomba de vacío. Por último, se purifica por cromatografía en columna sobre sílica-gel empleando una mezcla de acetato de etilo/heptano (1:3) como eluyente. *R_f* = 0.6. Se obtiene (**24**) como un sólido blanco (1.6 g., 67%)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.50 (3H, s), 2.50-2.7 (2H, ddd, *J* = 12.1, 10.3, 2.6 Hz), 3.40 (1H, ddd, *J* = 12.1, 2.9, 2.8 Hz), 3.40-3.90 (4H, 3.40 (ddd, *J* = 6.9, 2.9, 2.6 Hz), 3.50 (dd, *J* = 13.6 Hz), 3.70 (ddd, *J* = 10.3, 6.9, 2.8 Hz), 3.90 (d, *J* = 13.6 Hz)), 4.20-4.50 (3H, 4.20-4.50 (dd, *J* = 13.7, 4.7 Hz), 4.30 (dd, *J* = 13.7, 8.0 Hz), 4.50 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz)), 7.20-7.50 (3H, 7.21 (dddd, *J* = 7.9, 7.7, 1.8, 0.5 Hz), 7.21 (tt, *J* = 7.7, 1.3 Hz)), 7.46 (2H, dddd, *J* = 7.9, 1.3, 1.0, 0.5 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 26.1 (CH₃), 48.5 (CH₂), 65.0 (CH₂), 66.2 (CH), 70.0 (CH₂), 74.3 (CH₂), 79.0 (CH₂), 90.0 (C), 128.1 (2xCH), 128.9 (2xCH), 145.0 (C).

6.- CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los objetivos iniciales establecidos podemos obtener las siguientes conclusiones:

- 1.- Se ha podido desarrollar un procedimiento sintético para preparar 1-(2-cloroetoxi)-2-propanona con excelente rendimiento y versatilidad en los sustituyentes.
- 2.- La condensación de (R)-Fenilglicinol con 1-(2-cloroetoxi)-2-propanona transcurre con excelente rendimiento y diastereoselectividad (dr: 97/3).
- 3.- Desafortunadamente no se ha podido completar la síntesis de 3-alkilmorfolinas quirales, pero se continuará posteriormente.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] , Yai, D.; Li, C.; Jianag, J.; Huang, J.; Wang, J.; He, J.; Zhang, J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 205, 112648.
- [2] Rageot, D.; Bohnacker, T.; Kele, E.; McPhail, J.A.; Hoffmann, R.M.; Melone, A.; Borsari, C.; Sriramatnan, R.; Sele, A.M.; Beaufiles, F.; Hebeisen, P.; Fabbro, D.; Hillmann, P.; Burke, J.E.; Wymann, P.; *J. Md. Chem.* **2019**, 62, 6241-6261.
- [3] Pasquier, B. F.; El-Ahmad, Y.; Filoche-Rommé, B.; Dureuilosta, C. . *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 376-400
- [4] Bonazzi, S; Gray, A.; Thomsen, N. M.; Biag, J.; Labbe-Giguere, N.; *J. Med. Chem*, **2023**, 66, 9095-9119.
- [5] Foote, K.; Blades, K.; Cronin, A.; Fillery, S.; Guichard, S. S.; . *J. Med. Chem*, **2013**, 56, 2125-2138.
- [6] Zask, A.; Kaplan, J.; Verheijnen, J. C.; Richard, D. J.; Curran, K. *J. Med. Chem*, **2009**, 52, 7942-7945.
- [7] Pike, K. G.; Malagu, K.; Hummersone, M. G.; Menear, K. A.; Dugan, H. M. E.; Gomez, S. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2013**, 2, 1212-1216.
- [8] Dugar, S. G.; Sharma, A.; Kuila, B.; Mahajan, D.; Dwivedi, S.; Tripathi, V. *Synthesis*. **2015**, 45, 712-720.
- [9] Zhai, H.; Borzenko, A.; Lau, Y. Y.; Ahn, S. H.; Schafer, L. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12219-12223.
- [10] Ogata, O.; Nara, H.; Matsumura, K.; Kayaki, Y. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9954-9959.
- [11] Gruzdev, D. A.; Vakarov, S. A.; Korolyova, M. A.; Bartashevich, E. V.; Tumashov, A. A.; Chlakov, E. N.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 862-869.
- [12] Andres J.; Herraiz-Sierra I.; Pedrosa R.; Perez-Encabo A. A simple stereoselective synthesis of enantiopure 2-substituted pyrrolidines and piperidines from chiral (R)-

phenylglycinol-derived bicyclic 1,3-oxazolidines. *European Journal of Organic Chemistry*, **2000**, 19, 1719-1726.

[13] Delgado Cirilo, A., Minguillón Llombart, C., Joglar Tamargo, J.: *Introducción a la Química Terapéutica*, 2ª edición. Ediciones Díaz de Santos: Madrid, 2003, 255-263. ISBN: 8479786019.

[14] Andrés, J. M.; Herráiz-Sierra, I.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A.. *Synlett* **2004**, 11, 2016–2018

[15] Michael, D. J.; Meyers, A. I. *Tetrahedron*, **2000**, 56 (39), 9843–9873.

[16] Friebolin, H. Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy; WILEY-VCH: Weinheim, 2013, 7.

[17] Laurella, S. L. Resonancia Magnética Nuclear. Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares. Editorial Universidad de la Plata, 2017, 9. ISBN: 9789503415221.

[18] Percho Calderón, G. Síntesis y caracterización estructural por RMN de 2,5-diaril-1,2,4-triazol-3-onas y derivadas N-metilados. 2017, 13. [Trabajo Fin de Máster, Universidad Nacional de Educación a Distancia].

[19] Percho Calderón, G. Síntesis y caracterización estructural por RMN de 2,5-diaril-1,2,4-triazol-3-onas y derivadas N-metilados. 2017, 14. [Trabajo Fin de Máster, Universidad Nacional de Educación a Distancia].

[20] Laurella, S. L. Resonancia Magnética Nuclear. Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares. Editorial Universidad de la Plata, 2017, 92. ISBN: 9789503415221.

[21] Laurella, S. L. Resonancia Magnética Nuclear. Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares. Editorial Universidad de la Plata, 2017, 93. ISBN: 9789503415221.

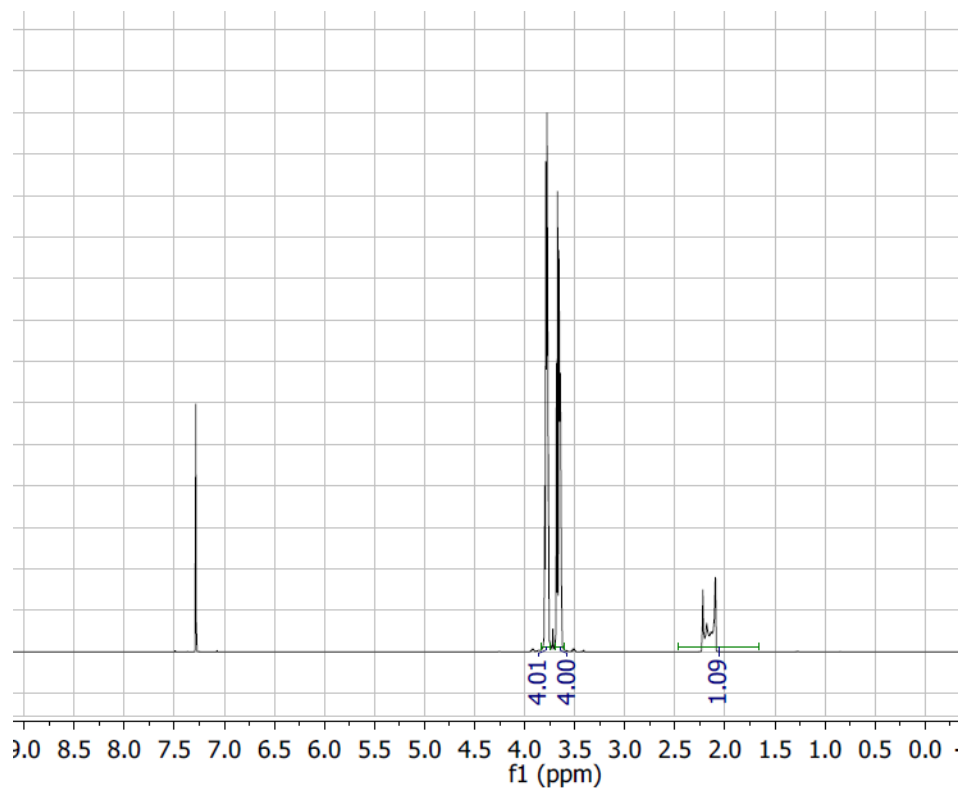
[22] Percho Calderón, G. Síntesis y caracterización estructural por RMN de 2,5-diaril-1,2,4-triazol-3-onas y derivadas N-metilados. 2017, 15. [Trabajo Fin de Máster, Universidad Nacional de Educación a Distancia].

[23] Kessler, H.; Gehrke, M.; Griesinger C. Two-dimensional NMR spectroscopy: Background and overview of the experiments. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 490-536.

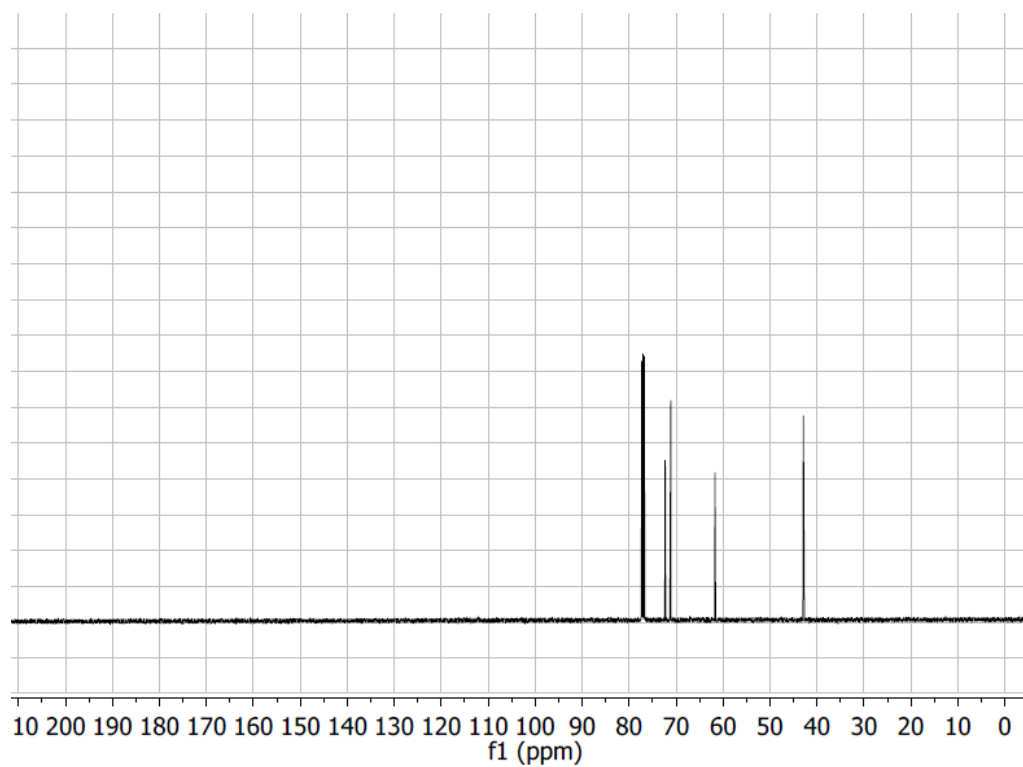
ANEXO: ESPECTROS RMN

2-(2-Cloroetoxi)etanol (20):

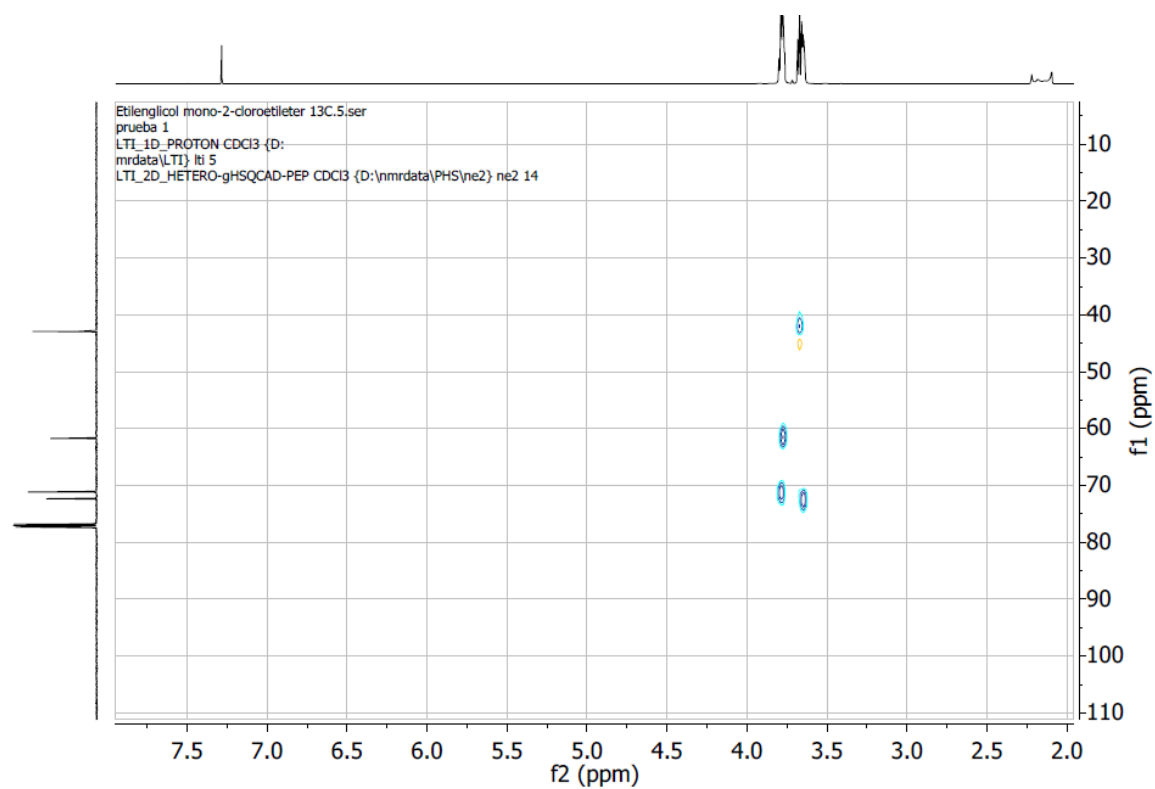
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):



^{13}C NMR (101,6 MHz, CDCl_3):

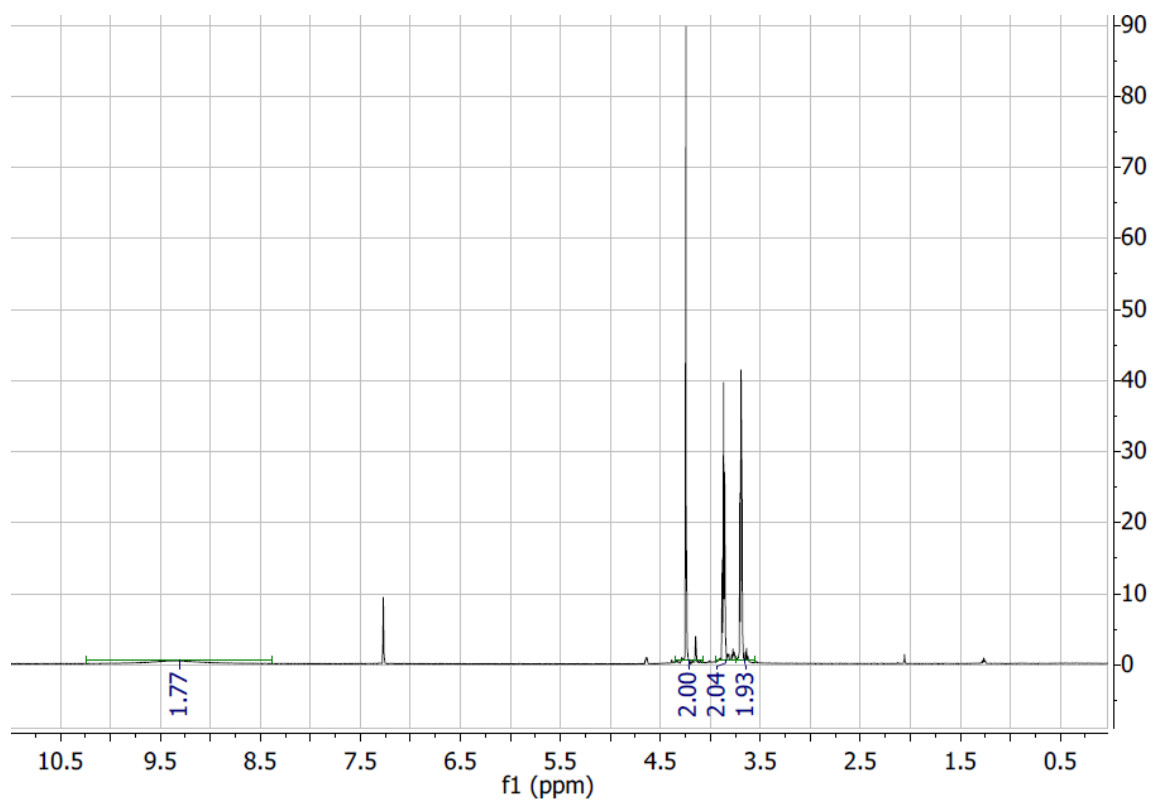


HSQC {1H-13C}

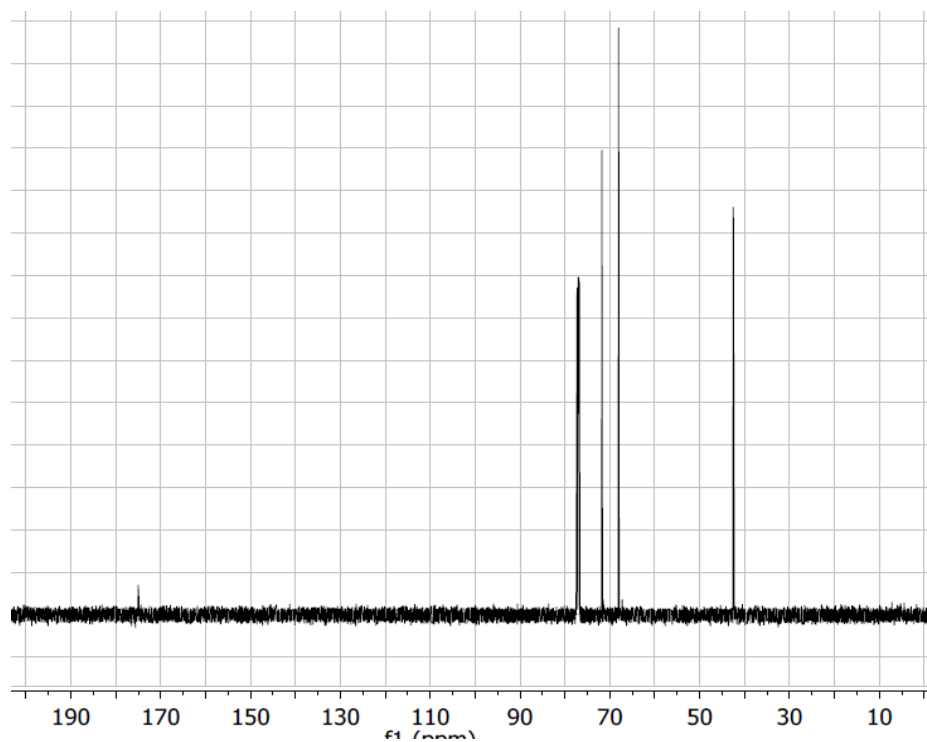


Ácido 2-(2-Cloroetoxi)acético (**21**):

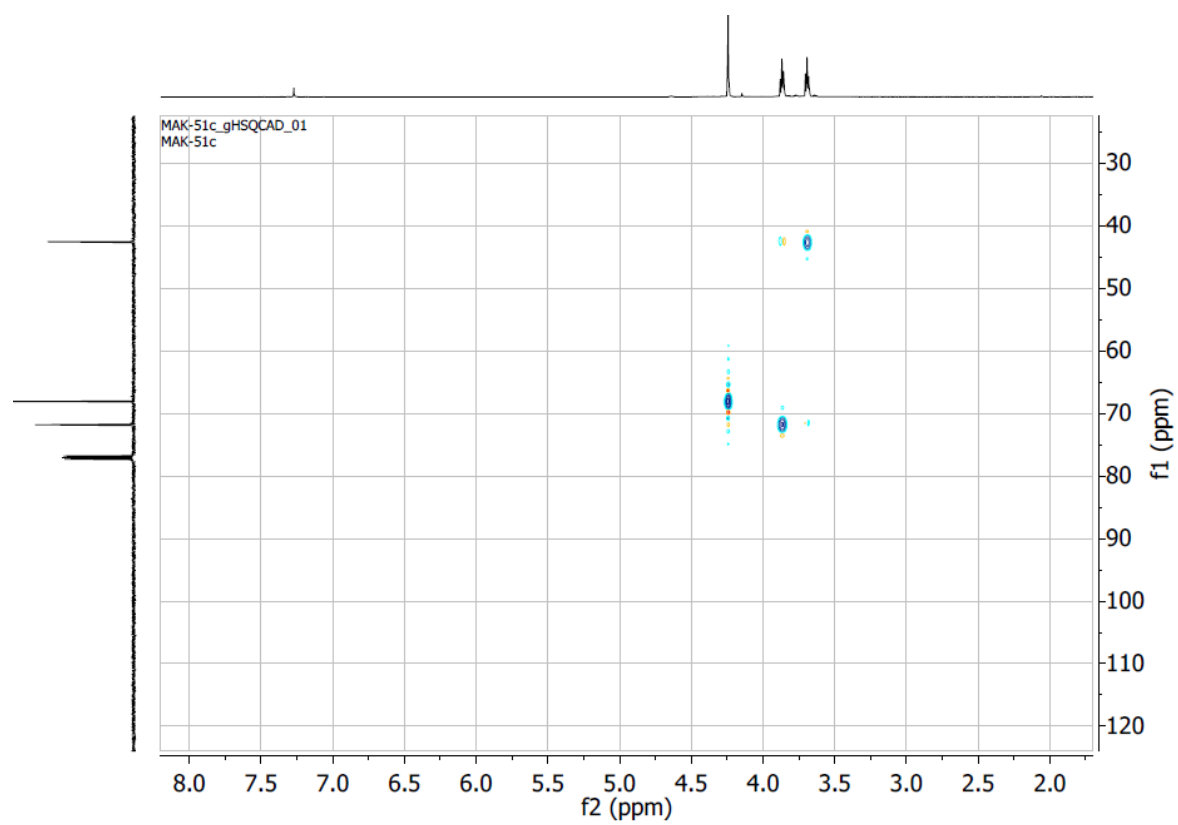
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):



^{13}C NMR (101,6 MHz, CDCl_3):

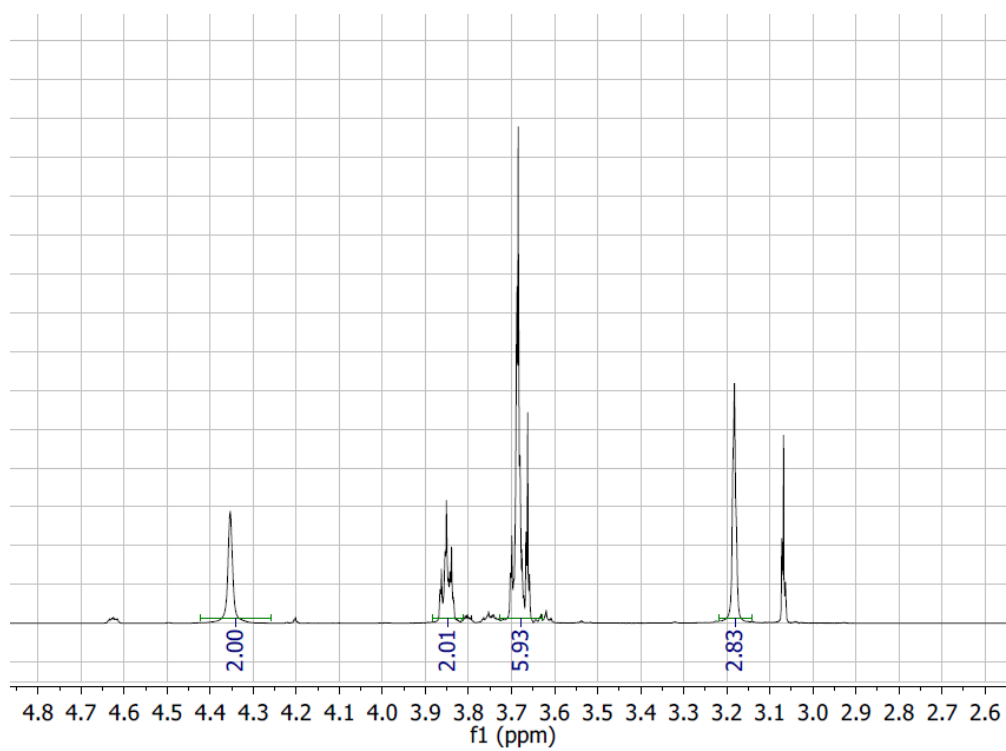


HSQC{1H-13C}

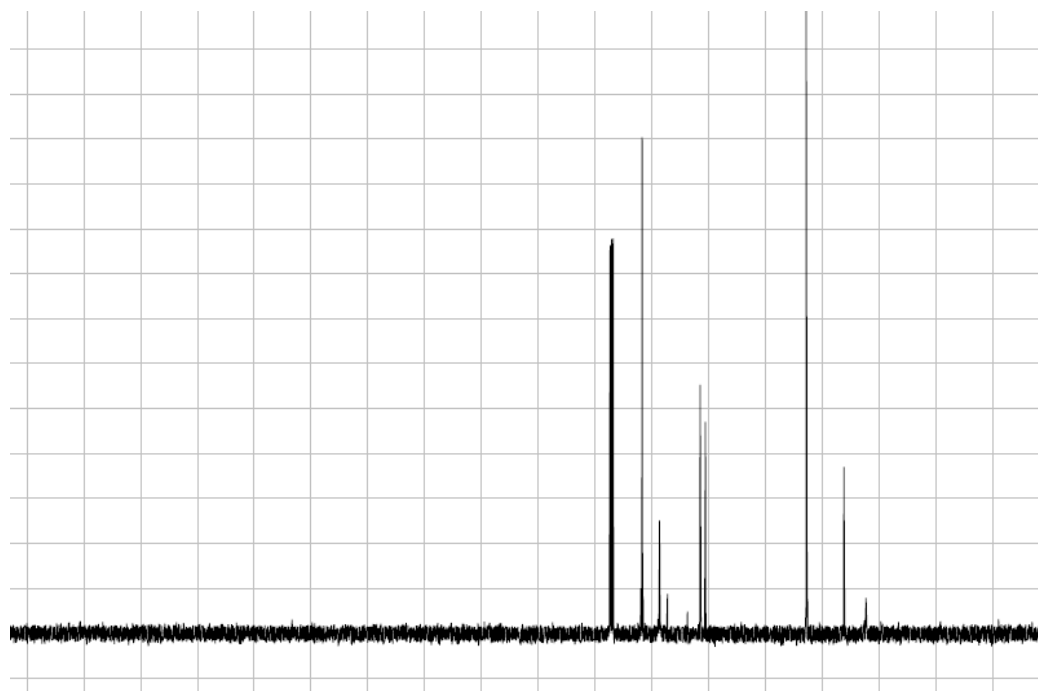


2-(2-Cloroetoxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (22):

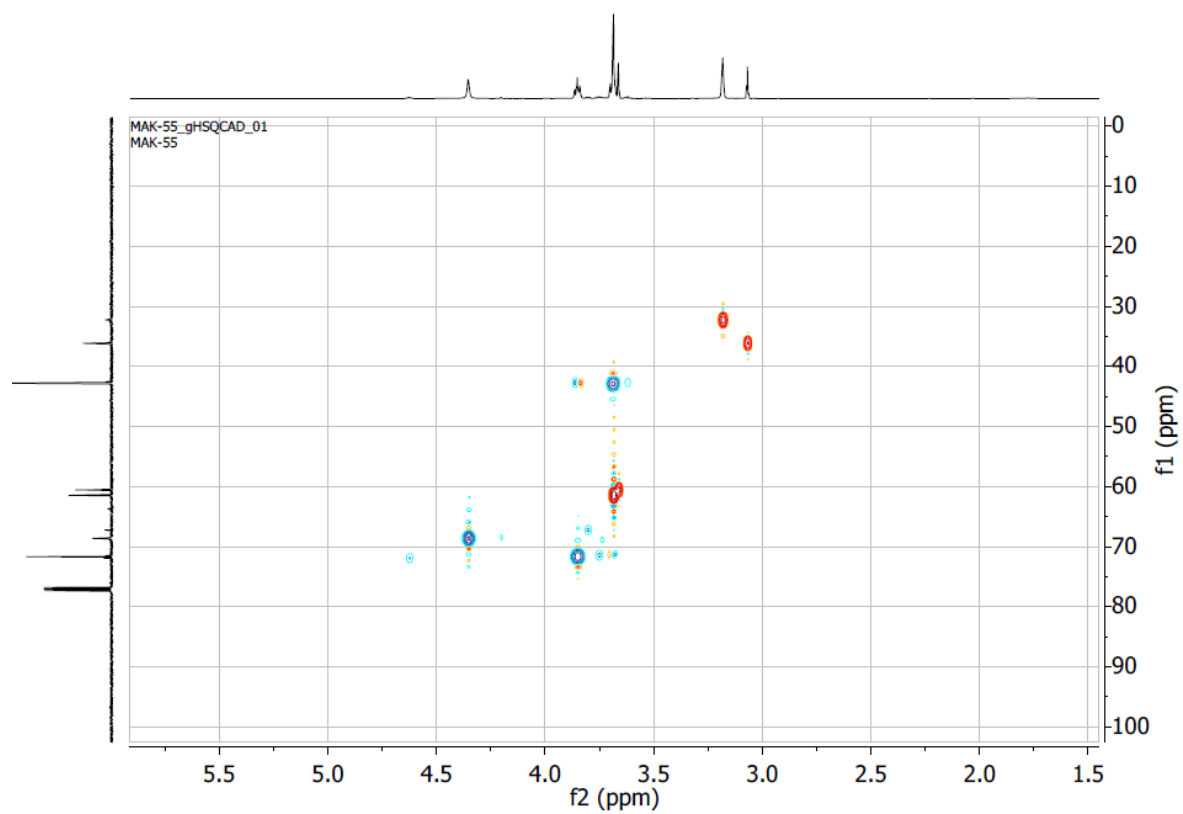
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):



^{13}C NMR (101,6 MHz, CDCl_3):

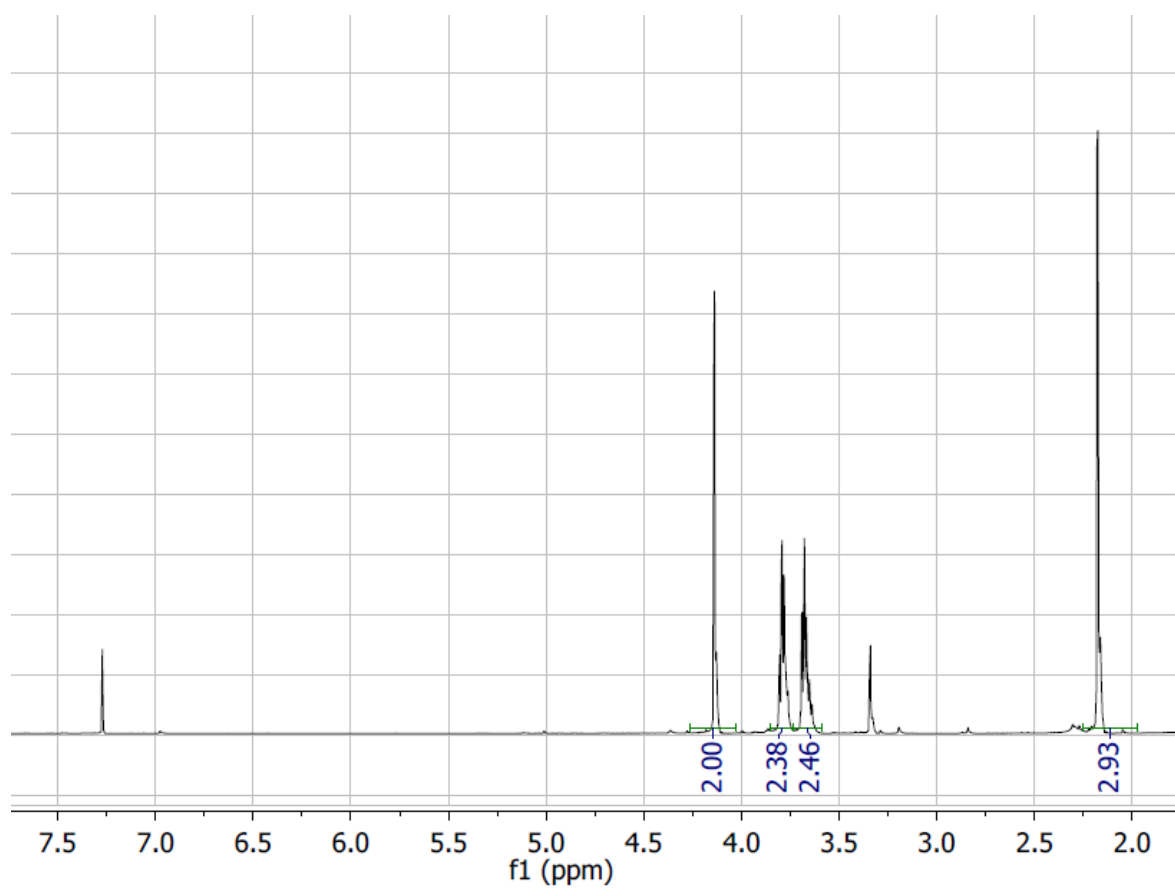


HSQC {1H-13C}

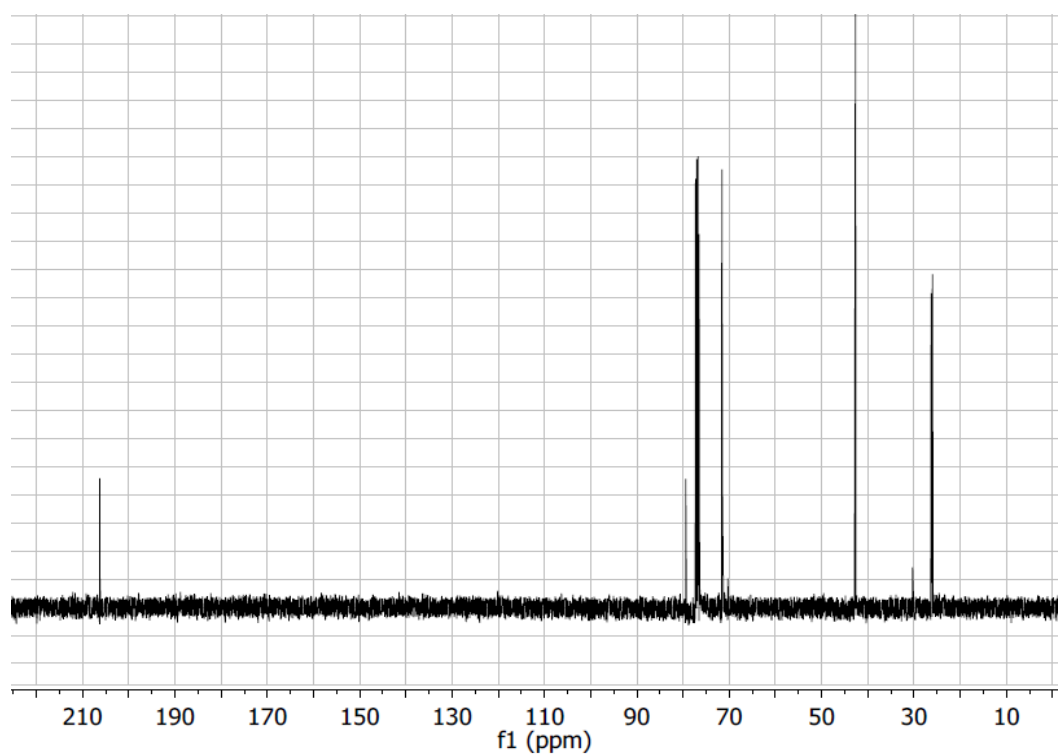


2-(2-Cloroetoxi)-2-propanona (19):

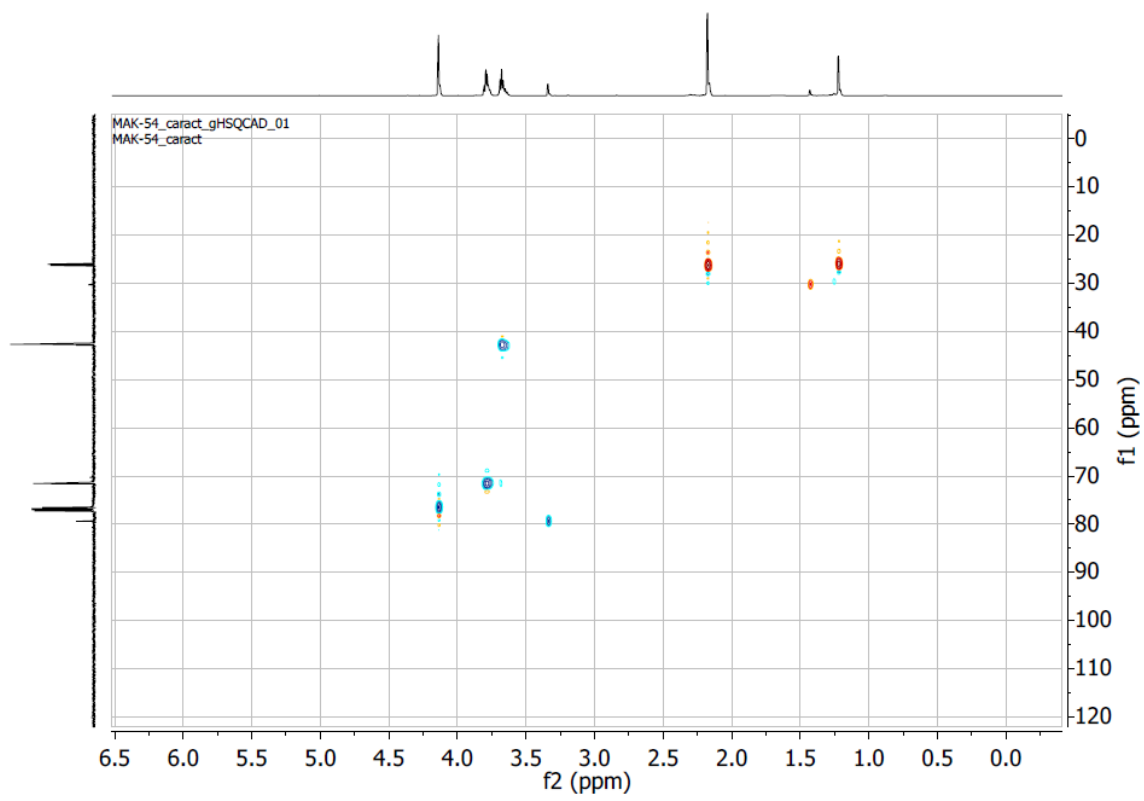
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):



^{13}C NMR (101,6 MHz, CDCl_3):

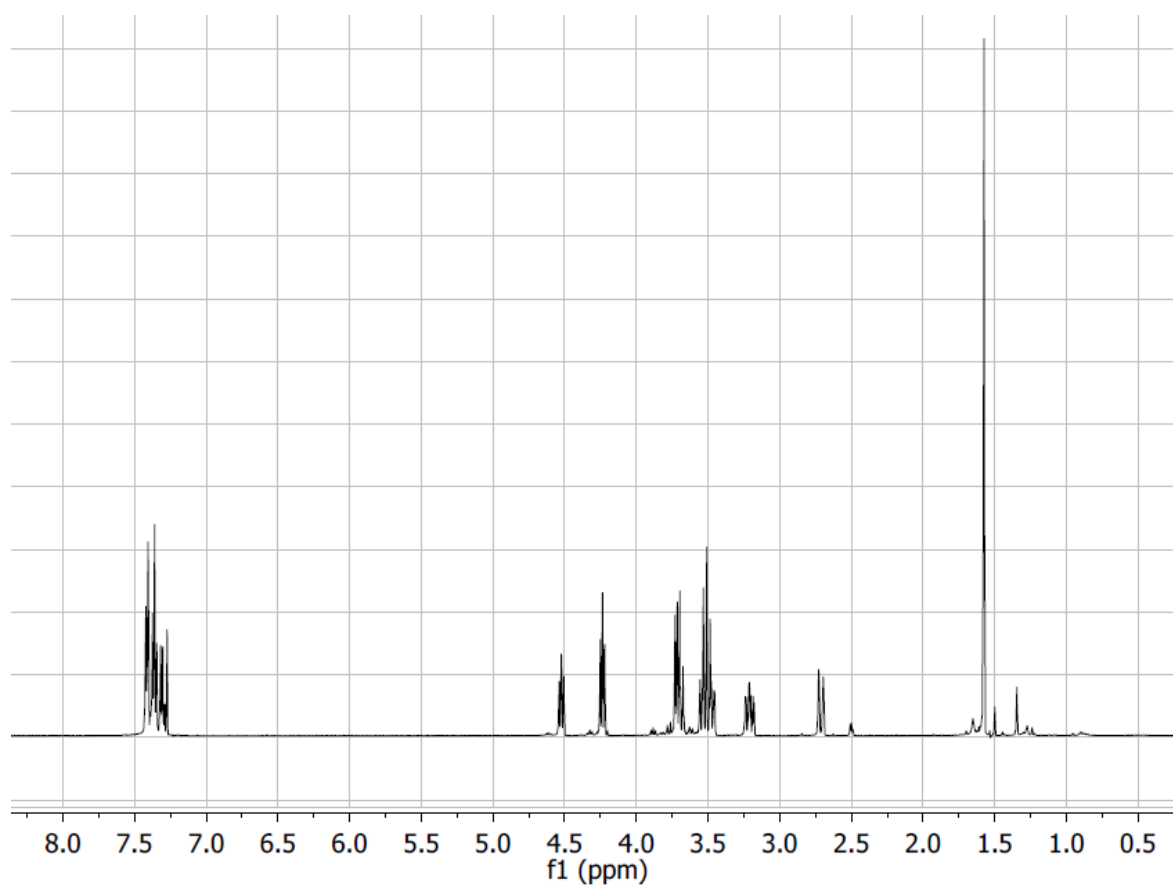


HSQC {1H-13C}

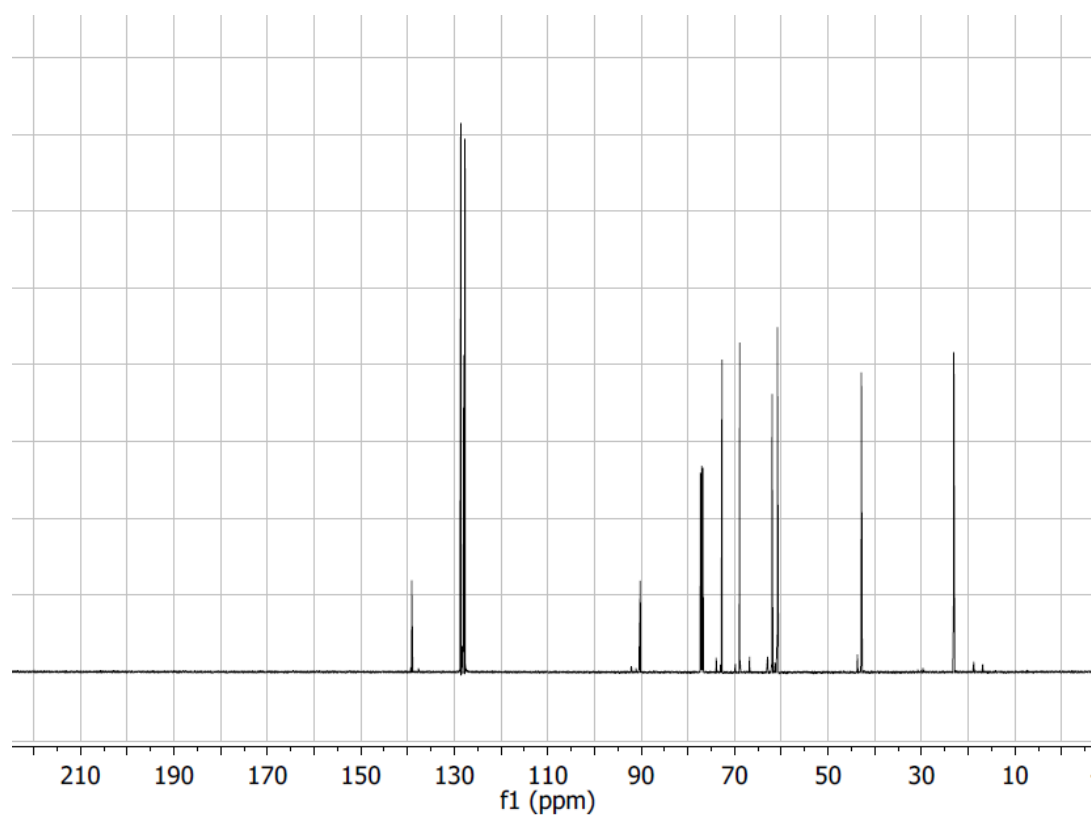


(3*R*,8*aS*)-8*a*-metil-3-fenilhexahidrooxazolo[2,3-*c*][1,4]oxazina (**24**):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):



¹³C NMR (101,6 MHz, CDCl₃):



HSQC {1H-13C}

