



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS



“EVALUACIÓN DE UNA OXAZIRIDINA ESTEROIDAL COMO AGENTE OXIDANTE”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIA QUÍMICAS

PRESENTA:

Q.F.B. CRISTHIAN OVIDIO PÉREZ GÓMEZ

ASESORES:

Dra. YLIANA LÓPEZ CASTRO

Dra. ROSA LUISA SANTILLAN BACA

MORELIA, MICHOACÁN. DICIEMBRE 2016.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en la ciudad de Morelia, Michoacán, bajo la asesoría de la Dra. Yliana López Castro y la Dra. Rosa Luisa Santillan Baca y con apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, Proyecto No. 183980); CIC-UMSNH y con una beca CONACYT con número de registro: 386760.

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis padres Rosalía Gómez Chávez y José Ovidio Pérez Gallegos por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi compañera, amiga, consejera y esposa Mireya Yazmin Cornelio Guillen por estar conmigo en aquellos momentos en que el estudio y el trabajo ocuparon mi tiempo y esfuerzo. Gracias por toda tu ayuda.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

Agradecimientos

Antes que todo agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

Agradezco a mi amada esposa, por su apoyo y ánimo incondicional que me brindo día con día para concluir esta nueva meta en mi vida.

Agradezco a mis padres por brindarme su apoyo y haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este, no existen palabras para expresar lo profundamente agradecido y feliz que soy al tenerlos a mi lado.

A mis hermanas Adriana Adilene Pérez Gómez y Mayte Rosalía Pérez Gómez quienes me brindaron palabras de aliento, a nunca bajar los brazos aun cuando todo se complicaba. A mi sobrino Sebastián Ovidio Pérez Gómez que con su cariño, amor y grandes manifestaciones de afecto dan muestra de nuestra familia en general.

A la Dra. Rosa E. Norma del Río Torres por darme la oportunidad de ingresar al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas y con ello descubrir el trabajo que se realiza en un laboratorio de investigación y de esta manera desarrollar el gusto por este arte. También por el buen trato que siempre me ha brindado.

A mi co-asesora D.C. Rosa Luisa Santilla Baca y los sinodales D.C. Rosa E. Norma del Río Torres, D.C. Janett Betzabe González Campos y D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco por su revisión y consejos aportados a esta tesis.

Al M.Q. Juan Pablo García Merinos, agradezco sus consejos y observaciones siempre oportunas sobre la adecuada realización de los procesos del laboratorio.

Al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos y la M.C. Concepción Armenta Rodríguez Salinas por la determinación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

Al M.C. Ramón Guzmán Mejía por la determinación de los excesos enantioméricos mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), así como su gran amistad.

Al M.C. José Luis Salvador Hernández por la determinación de masas baja resolución.

A mis amigos de laboratorio Alejandro, Juan Antonio, Juan Luis, Daniela, Roció e Isai porque siempre estuvieron pendientes de mi progreso universitario día con día y me dieron su apoyo cuando lo necesite sin pedirme nada a cambio.

A mis amigos del instituto Karen, Santiago, Martin, David, Miriam, Moni, Luisja, Lu, Jourdan, Lupita, Ode, Juanca y muchos más, gracias por la amistad que me han brindado.

De manera muy especial a la Dra. Yliana López Castro por ser mi asesora en la elaboración de la presente tesis, agradezco por todos los conocimientos que he aprendido de ella; el tiempo, la paciencia, la orientación y ayuda que me brindo en todo momento así como los consejos y observaciones siempre certeros sobre mi tesis. Gracias por todo el apoyo que me brindo durante la realización de este trabajo.

Parte de este trabajo fue presentado en los siguientes foros:

- **Cristhian Ovidio Pérez Gómez**, Josué Vasquez Chavez, J. Pablo García Merinos, Ma. Eugenia Ochoa, Rosa E. del Río, Yliana López, Rosa Santillan. **“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UNA OXAZIRIDINA ESPIROSTÁNICA”**. 11ª Reunión Internacional de Productos Naturales, celebrado del 20 al 22 de mayo de 2015 en San Carlos, Sonora, México.
- **Cristhian Ovidio Pérez Gómez**, J. Pablo García Merinos, Yliana López Castro, Judit A. Aviña Verduzco, Mario A. Gómez Hurtado. **“OBTENCIÓN DE UNA NUEVA OXAZIRIDINA A PARTIR DE UN 6-AZAESTEROIDE”**, en el marco de la Segunda Semana del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo celebrado el 11 de noviembre de 2015 en Morelia, Mich.
- **Cristhian O. Pérez Gómez**, J. Pablo García Merinos, Ramón Guzmán Mejía, Rosa E. del Río, Armando Ramírez Rodríguez, Rosa Santillan, Yliana López. **“OXIDACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE SULFUROS CON UNA OXAZIRIDINA ESTEROIDAL”**. XII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, celebrado del 7 al 11 de marzo de 2016 en Silao, Guanajuato, México.
- **Cristhian O. Pérez Gómez**, J. Pablo García Merinos, Ramón Guzmán Mejía, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, Yliana López. **“EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO OXIDATIVO DE UNA OXAZIRIDINA ESTEROIDAL”**. 12ª Reunión Internacional de Productos Naturales, celebrado del 18 al 20 de mayo de 2016 en Xalapa, Veracruz, México.
- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Ramón Guzmán-Mejía, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, Judit Aviña-Verduzco, Yliana López. **“SÍNTESIS DE UNA OXAZIRIDINA A PARTIR DE DIOSGENINA Y SU APLICACIÓN EN OXIDACIONES ENANTIOSELECTIVAS”**. 3ª Semana del Posgrado en Ciencias Químicas, celebrado del 27 de junio al 1 de julio de 2016 en Morelia, Michoacán, México.
- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Ramón Guzmán-Mejía, Rosa E. del Río, Judit A. Aviña-Verduzco, J. Betzabe González-Campos, Yliana López. **“OXIDACIONES ASIMÉTRICAS CON UNA OXAZIRIDINA ESTEROIDAL”**, en el 11º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y Quinto Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, celebrado los días 13 y 14 de octubre de 2016, en el Centro de Convenciones y Exposiciones de Morelia (CECONEXPO), en la ciudad de Morelia, Michoacán.

- **Cristhian O. Pérez-Gómez**, J. Pablo García-Merinos, Ramón Guzmán-Mejía, Rosa E. del Río, Rosa Santillan, Judit A. Aviña-Verduzco, Yliana López. “**SULFÓXIDOS QUIRALES A PARTIR DE UNA OXAZIRIDINA ESTEROIDAL**” en el evento “30 años diseñando moléculas y formando investigadores: Dra. Rosa Santillan” celebrado los días 20 y 21 de octubre de 2016, en Orizaba, Veracruz.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	XI
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XIV
ÍNDICE DE TABLAS.....	XV
1.RESUMEN.....	16
2.ABSTRACT	17
3.INTRODUCCIÓN.....	3
4.ANTECEDENTES	7
4.1. Síntesis de oxaziridinas.	7
4.1.1. <i>N</i> -Alquinoxaziridinas.	7
4.1.2. <i>N</i> -Sulfonioxaziridinas.	8
4.1.3. <i>N</i> -Fosfinoioxaziridina.....	10
4.1.4. <i>N</i> -Silioxaziridinas.....	12
4.2. Reactividad de las oxaziridinas.....	12
4.2.1. Oxidación de olefinas.....	14
4.2.2. Oxidación de sulfuros.	15
4.2.3. Oxidación de aminas	19
4.2.4. Oxidación de enolatos	20
5.JUSTIFICACIÓN	20
6.OBJETIVOS	25
6.1. Objetivo General	25
6.2. Objetivos específicos	25
7.DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
7.1. Obtención de la oxaziridina (103).	28
7.2. Oxidación de los sulfuros 76 , 104 y 105 con la oxaziridina 103	36
7.2.1. Caracterización del (<i>R</i>)- <i>p</i> -Tolil metil sulfóxido (78) obtenido vía la oxaziridina 103	37
7.2.2. Caracterización del (<i>R</i>)-fenil metil sulfóxido (114) obtenido vía la oxaziridina 103	40
7.2.3. Caracterización del (<i>R</i>)-fenil etil sulfóxido (115) obtenido vía la oxaziridina 103	44

7.3. Síntesis de 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]tio]-1 <i>H</i> -bencimidazol (21).....	47
7.4. Síntesis de 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1 <i>H</i> -bencimidazol (22).....	48
8.CONCLUSIONES.....	53
9.PARTE EXPERIMENTAL.....	55
9.1. Instrumentación y equipo.....	55
9.2. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-espirostan-5-eno (108).	56
9.3. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5 α ,6 α -epoxi-espirostan-5-eno (109a) y (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5 β ,6 β -epoxi-espirostan-5-eno (109b).....	57
9.4. (25 <i>R</i>)-Ácido-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-oico (110)... ..	58
9.5. (25 <i>R</i>)-Cloruro de 3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-oilo (111).... ..	59
9.6. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6- <i>seco</i> -espirostan-6-acil-azida (112). ...	60
9.7. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7- <i>seco</i> -6- <i>nor</i> -espirostan-7-isocianato (113).....	60
9.8. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-6-azadiosgenina (102).....	61
9.9. (25 <i>R</i>)-3 β - <i>ter</i> -butildifenilsililoxi-6-aza-5,6 β -óxido-espirostan-5-eno (103).....	62
9.9.1. Método A.....	62
9.9.2. Método B.....	62
9.10. Oxidación de los sulfuro 76, 104 y 105 con la oxaziridina 103.	63
9.10.1. (R)- <i>p</i> -Tolil metil sulfóxido (78).	63
9.10.2. (R)-fenil metil sulfóxido (114).	64
9.10.3. (R)-fenil etil sulfóxido (115).	64
9.11. 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]tio]-1 <i>H</i> -bencimidazol (21).....	65
9.12. 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1 <i>H</i> -bencimidazol (22). ..	66
10.REFERENCIAS	67
11.APÉNDICE	72

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.

[M ⁺]	Ión molecular
°C	Grados Celsius
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Hidrógeno
α	Alfa, por debajo del plano
β	Beta, por arriba del plano
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia
AcOEt	Acetato de etilo
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
<i>ax</i>	Axial
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno, diclorometano
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DMF	Dimetil formamida
<i>ec</i>	Ecuatorial
e.e.	Exceso enantiomérico
EI	Impacto Electrónico
EM	Espectrometría de masas
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
Eq	Equivalente molar
Et ₂ O	Éter etílico, dietil éter
eV	Electrón-Volt
g	Gramos
h	Horas
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
Hz	Hertz

<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Kcal	Kilocalorías
KF	Fluoruro de potasio
m	Múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
MMPP	Monoperoxiftalato de magnesio
PhPCI	Clorodifenilfosfina
ppm	Partes por millón
<i>R_f</i>	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Simple
t.a.	Temperatura ambiente
TBDPSCI	Cloruro de <i>ter</i> -butildifenilsilano
TEA	Trietilamina
TMS	Tetrametilsilano
<i>t_R</i>	Tiempo de retención

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Oxidación de los sulfuro 21 , 76 , 104 y 105 con la oxaziridina 103	16
Esquema 2. Obtención del compuesto 22	6
Esquema 3. Obtención del compuesto 26	6
Esquema 4. Síntesis de la primera oxaziridina.	7
Esquema 5. Síntesis de la primera <i>N</i> -sulfoniloxaziridina.	8
Esquema 6. Oxidación de iminas con Oxone para la obtención <i>N</i> -sulfoniloxaziridinas. ..	9
Esquema 7. Obtención de <i>N</i> -sulfoniloxaziridinas a partir de cetiminas.	9
Esquema 8. Síntesis de la oxaziridina 40 derivada de alcanfor Davis' quirál.	10
Esquema 9. Síntesis de <i>N</i> -fosfinoiloxaziridinas.	11
Esquema 10. Síntesis de <i>N</i> -fosfinoiloxaziridinas quirales.	11
Esquema 11. Síntesis de <i>N</i> -sililoxaziridinas	12
Esquema 12. Versatilidad en el uso de oxaziridinas como agentes oxidantes.	13
Esquema 13. Influencia electrónica en la reactividad de las oxaziridinas.	15
Esquema 14. Oxidación de un aleno con una <i>N</i> -sulfoniloxaziridina.	15
Esquema 15. Síntesis del rabeprazol con la oxaziridina 40	17
Esquema 16. Obtención del sulfóxido 78 mediante la oxaziridina 77 con aditivos exógenos.	17
Esquema 17. Activación de <i>N</i> -alquinoxaziridinas quirales con ácidos de Lewis.	18
Esquema 18. Oxidación del tiol 82 con la oxaziridina 36	19
Esquema 19. Oxidación del ditioéster 84 con la oxaziridina 36	19
Esquema 20. Oxidación de la amina 86 con la oxaziridina 36	20
Esquema 21. Síntesis del β -cetoésterol 94 catalizado por el complejo de titanio quirál.	21
Esquema 22. Oxidación del compuesto 95 con la oxaziridina 36	21
Esquema 23. Oxidación del β -cetoéster 98 con la <i>N</i> -tosiloxaziridina 99	22
Esquema 24. Obtención de la oxaziridina 103 a partir de diosgenina (101).	23
Esquema 25. Síntesis para la obtención de la oxaziridina 103 a partir de 101	27
Esquema 26. Protección de 101 con el cloruro de <i>ter</i> -butildifenilsilano.	28
Esquema 27. Epoxidación del compuesto 108	29
Esquema 28. Obtención del 5,6-seco-cetoácido 110	29
Esquema 29. Obtención del 6-azadiosgenina 102 a partir del compuesto 110	30

Esquema 30. Nuevas condiciones de reacción para la obtención de la oxaziridina 103 a partir del 6-azaestroide (102).....	33
Esquema 31. Oxidación de los sulfuros 76 , 104 y 105 con la oxaziridina 103	36
Esquema 32. Reacción de condensación para la obtención del compuesto 21	47
Esquema 33. Oxidación del sulfuro 21 con el ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico.	48
Esquema 34. Oxidación del sulfuro 21 con la oxaziridina 103	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. La química de las oxaziridinas.....	3
Figura 2. Ejemplo de sulfuros quirales.....	4
Figura 3. Ejemplo de sulfóxidos con actividad biológica.	5
Figura 4. Estado de transición para las reacciones de transferencia de átomos de oxígeno de <i>N</i> -sulfoniloxaziridinas	14
Figura 5. Oxaziridinas de Davis	16
Figura 6. Síntesis de moléculas diana con α -hidroxilación mediada por oxaziridinas. ..	20
Figura 7. Ejemplos de azaesteroides.....	26
Figura 8. Espectros de RMN de ^1H del compuesto 102 a 400 MHz en CDCl_3	31
Figura 9. Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 102 a 100 MHz en CDCl_3	32
Figura 10. Espectros de RMN de ^1H del compuesto 103 a 400 MHz en CDCl_3	34
Figura 11. Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 103 a 100 MHz en CDCl_3	35
Figura 12. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del sulfuro 76 con el sulfóxido 78 a 400 MHz en CDCl_3	37
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H del sulfóxido 78 con el reactivo de desplazamiento quiral (<i>R</i>)-BINOL a 400 MHz en CDCl_3	38
Figura 14. Cromatograma del sulfóxido 78 obtenido vía la oxidación con 103	39
Figura 15. Cromatograma del sulfóxido 78 obtenido mediante la oxidación con el ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico.	40
Figura 16. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del sulfuro 104 con el sulfóxido 114 a 400 MHz en CDCl_3	41

Figura 17. Espectro de RMN de ^1H del sulfóxido 114 con el reactivo de desplazamiento quiral (<i>R</i>)-BINOL a 400 MHz en CDCl_3 .	42
Figura 18. Cromatograma del sulfóxido 114 obtenido vía la oxidación con 103 .	43
Figura 19. Cromatograma del sulfóxido 114 obtenido vía la oxidación con el ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico.	44
Figura 20. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del sulfuro 105 con el sulfóxido 115 a 400 MHz en CDCl_3 .	45
Figura 21. Cromatograma del sulfóxido 115 obtenido vía la oxidación con 103 .	46
Figura 22. Cromatograma del sulfóxido 115 obtenido vía la oxidación con el ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico.	46
Figura 23. Espectros de RMN de ^1H del compuesto 21 a 400 MHz en CDCl_3 .	48
Figura 24. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del compuesto 21 (color azul) con el producto 22 (color rojo) a 400 MHz en CDCl_3 .	50
Figura 25. Cromatograma del sulfóxido 22 obtenido vía la oxidación con 103 .	51
Figura 26. Cromatograma del sulfóxido 22 obtenido vía la oxidación con el ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico.	52
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 108 a 400 MHz en CDCl_3 .	72
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de epóxidos del compuesto 109 a 400 MHz en CDCl_3 .	73
Figura 29. Espectro de RMN ^1H del compuesto 110 a 400 MHz en CDCl_3 .	74
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 110 a 100 MHz en CDCl_3 .	75
Figura 31. Espectro de masa del compuesto 21 .	76
Figura 32. Cromatograma del compuesto 78 .	77
Figura 33. Cromatograma del compuesto 114 .	78
Figura 34. Cromatograma del compuesto 115 .	79
Figura 35. Cromatograma del compuesto 22 .	80

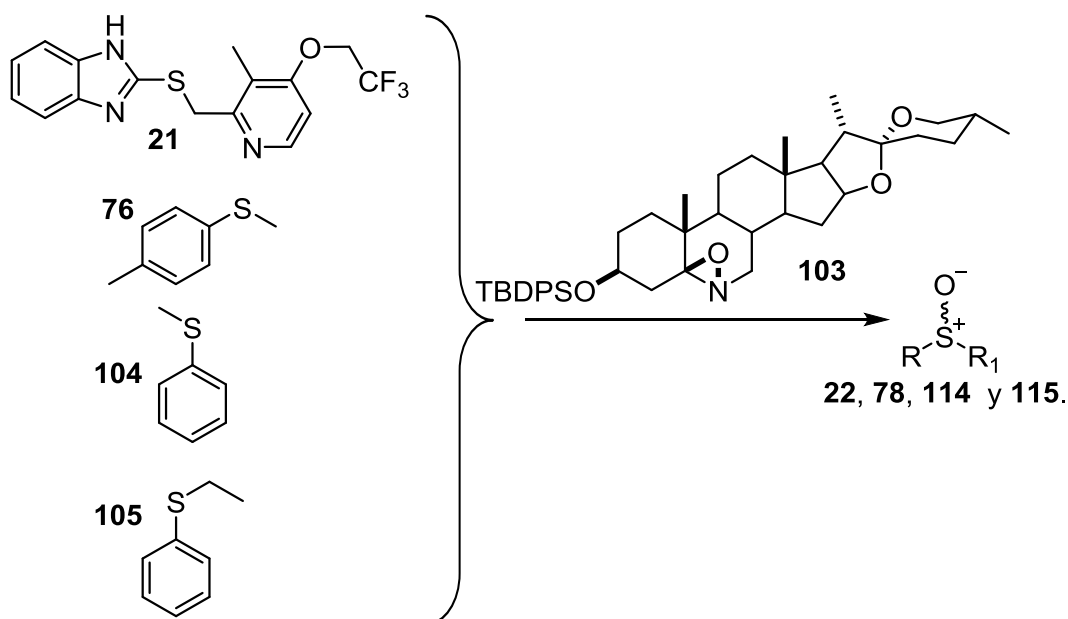
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sulfoxidacion asimétrica de sulfuros R_1SR_2 con la oxaziridina 72 .	16
Tabla 2. Resultados finales de los sulfóxidos 76 , 104 , 105 y 22 .	52

1. RESUMEN

Las investigaciones que implican oxaziridinas en las últimas cinco décadas han sido motivadas por las propiedades físicas inusuales de estos compuestos, así como por su reactividad distintiva mostrando una alta enantioselectividad en síntesis asimétrica. En este sentido, gracias a la capacidad de estos compuestos para actuar como reactivos de transferencia del átomo de oxígeno electrofílico, un sin número de sulfóxidos de gran importancia a nivel industrial con actividad biológica han sido preparados. Debido a lo anterior diversos reportes sobre oxaziridinas han sido descritos,¹ propiciando que la química de oxaziridinas se haya extendido considerablemente, abarcando una gran diversidad de reacciones orgánicas que implican el uso de este tipo de reactivos.

Por lo anterior, y considerando que los sulfóxidos quirales presentan frecuentemente actividad biológica, además del particular interés de la industria farmacéutica en la síntesis de estos derivados con énfasis en metodologías económicas, eficientes y de bajo impacto al medio ambiente, en el cual las oxaziridinas son reactivos potencialmente prometedores; en el presente trabajo se evaluó el comportamiento oxidativo de la oxaziridina esteroidal **103** frente a los sulfuros **21**, **76**, **104** y **105**.



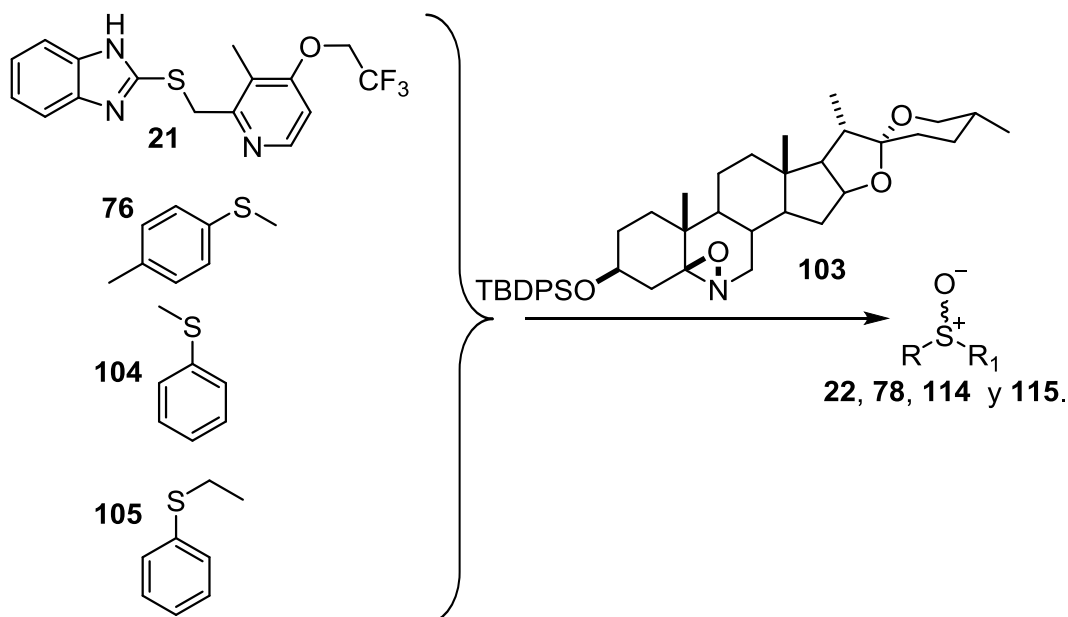
Esquema 1. Oxidación de los sulfuros **21**, **76**, **104** y **105** con la oxaziridina **103**.

Palabras clave: Oxaziridina, Espirostánica, Asimétrica, Sulfóxido, Exceso enantiomérico.

2. ABSTRACT

Research involving oxaziridines in the last five decades have been motivated by the unusual physical properties of these compounds, as well as their distinctive reactivity showing high enantioselectivity in asymmetric synthesis. In this respect, since the reactivity of oxaziridines feature is its ability to act as transfer reagent of electrophilic oxygen atom, a number of sulfoxides of great importance at industrial level with biological activity have been prepared. Due to the above several reports related to the oxaziridines have been published,¹ causing that oxaziridines chemistry has been extended considerably, encompassing a big variety of organic reactions involving the use of such reagents.

For the above, and considering that chiral sulfoxides often have biological activity, in addition to the particular interest of the pharmaceutical industry in the synthesis of these derivatives with emphasis on economic methodologies, efficient and low impact to the environment, in the which the oxaziridines are potentially promising reagents; in the present work the oxidative behavior of the steroidal oxaziridine **103** was evaluated against the sulfides **21**, **76**, **104** and **105**.



Scheme 1. Oxidation of sulfides **21**, **76**, **104** and **105** with oxaziridine **103**.

3. INTRODUCCIÓN

Las oxaziridinas constituyen una clase de oxidantes versátiles debido a la presencia de dos heteroátomos electronegativos dentro de un anillo de tres miembros (Figura 1).¹

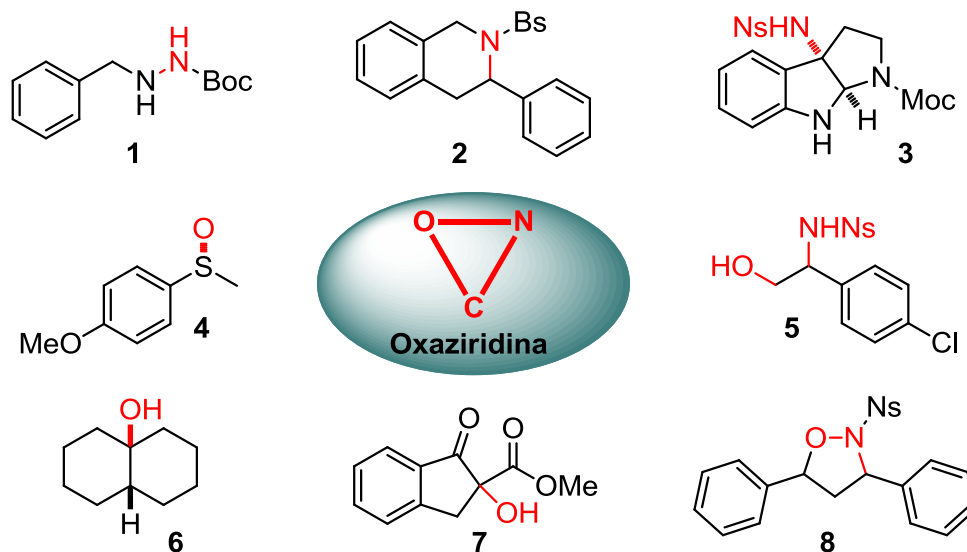


Figura 1. La química de las oxaziridinas.

Estos compuestos comúnmente se utilizan en las reacciones de oxidación estereoselectiva de alcanos, alquenos, árenos, aminas, sulfuros, fosfinas, etc. y cicloadición.^{2,3} Estas reacciones generalmente implican una transferencia del átomo de oxígeno concertada hacia el sustrato nucleofílico, impulsada por la liberación de la tensión del anillo y por la formación de un carbonilo, imina, u oxometal π -enlace.⁴ En consecuencia, las reacciones mediadas por estos oxidantes son propensas a ser estereoespecíficas. Estas características han generado un considerable interés en el desarrollo de métodos sintéticos mediados por esta clase de heterociclos.¹ Por tal motivo mediante el empleo de las oxaziridinas es posible preparar sulfóxidos de gran importancia en síntesis orgánica.

Compuestos quirales conteniendo azufre a menudo son utilizados para diversas transformaciones asimétricas como epoxidaciones, aziridinización de iminas, ciclopropanación catalítica de alquenos deficientes en electrones, y en síntesis de alcoholes y aminas quirales con organoboranos (Figura 2).⁵

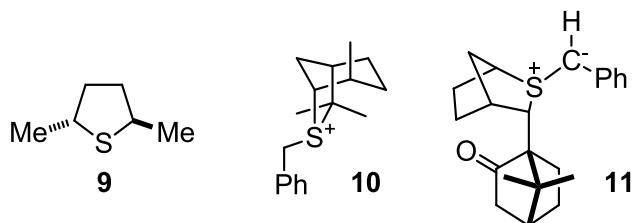


Figura 2. Ejemplo de sulfuros quirales.

Las investigaciones sobre sulfuros quirales tricoordinados, y sulfóxidos, particularmente ha tenido un interés académico dirigido hacia el análisis de su comportamiento estereoquímico, lo cual tiene sus inicios a principios de la década de los 80's, con el descubrimiento de sulfóxidos quirales como auxiliares quirales eficientes y capaces de llevar a cabo importantes transformaciones asimétricas; por esta razón, en las dos últimas décadas han sido utilizados como auxiliares en síntesis asimétrica haciendo uso de la estabilidad de los grupos sulfinilo, ya que representan uno de los más eficientes y versátiles inductores quirales en la formación de enlaces C-C y C-X. Principalmente, hay tres factores que forman la base del éxito y la eficacia del grupo sulfinilo como un inductor quiral: (I) su alta estabilidad óptica, (II) su eficacia como un portador de la información quiral, y (III) la accesibilidad en su formas enantioméricas.⁶

Varios grupos han intentado desarrollar métodos eficientes de oxidación asimétrica de sulfuros a sulfóxidos ópticamente puros. De esta manera, varios sulfóxidos ópticamente puros han sido obtenidos vía oxidación diastereoselectiva o enantioselectiva.⁶

Sulfóxidos ópticamente puros han sido utilizados ampliamente como bloques de construcción y auxiliares quirales en síntesis asimétrica,⁷ además de su importancia en la industria farmacéutica debido a su actividad biológica, por ejemplo, derivado de pirazolotriazina **12**, efectivo en hiperuricemia; oxisurano (**13**), un inmunosupresor; aprikalim (**14**), un activador del canal de potasio; el PC-29030 (**15**), inhibidor plaquetario; el BTZ-SO (**16**), potente actividad micobacteriana;⁸ y el omeprazol (**17**) un inhibidor de la bomba de protones, representa uno de los medicamentos de mayor

venta desde su lanzamiento en 2000.⁶ El modafinilo (**18**) es un agente psicoestimulante que se ha utilizado para el tratamiento de narcolepsia y se comercializa en la forma racémica como Provigil (Figura 3).⁷

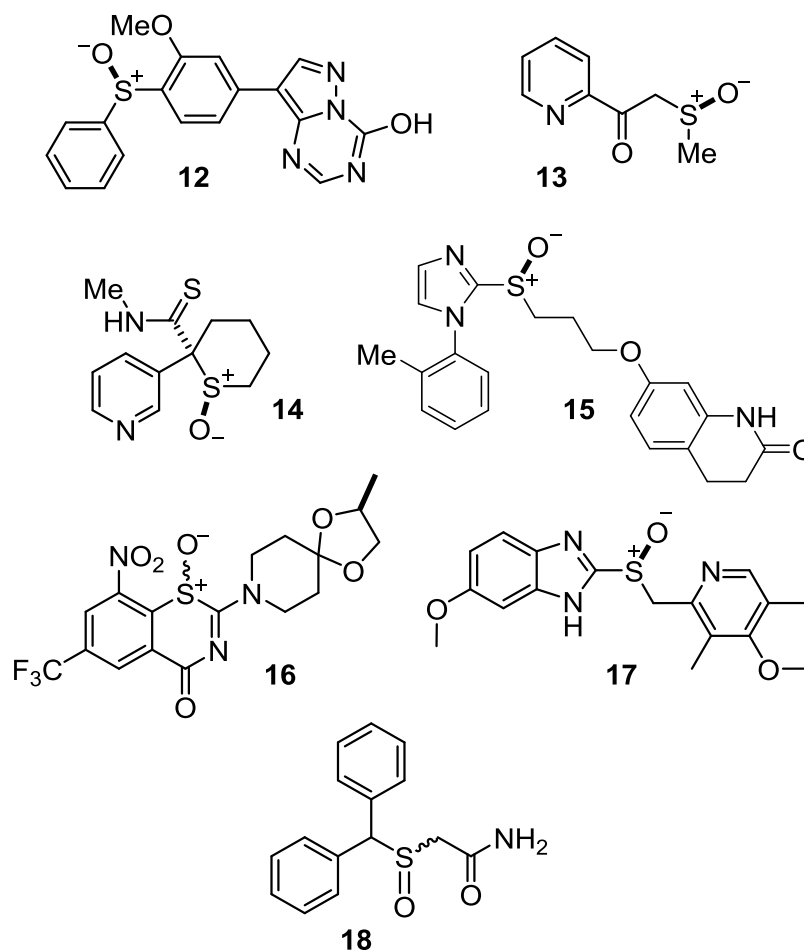
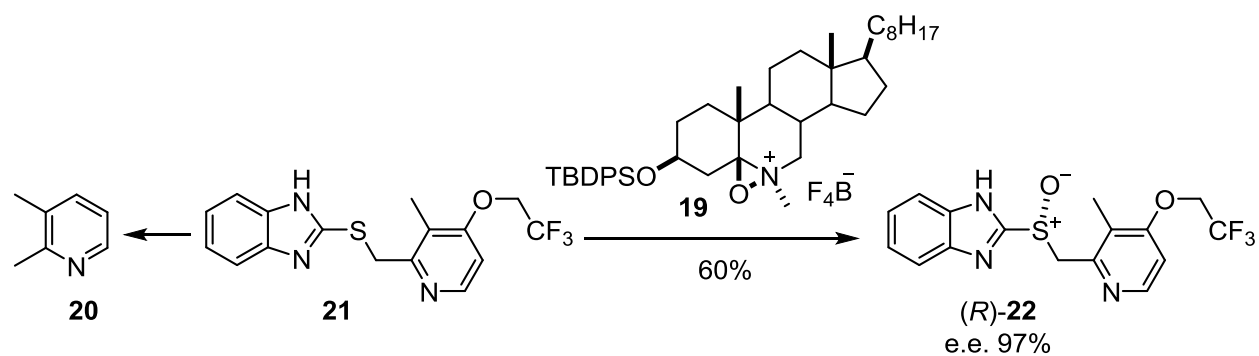
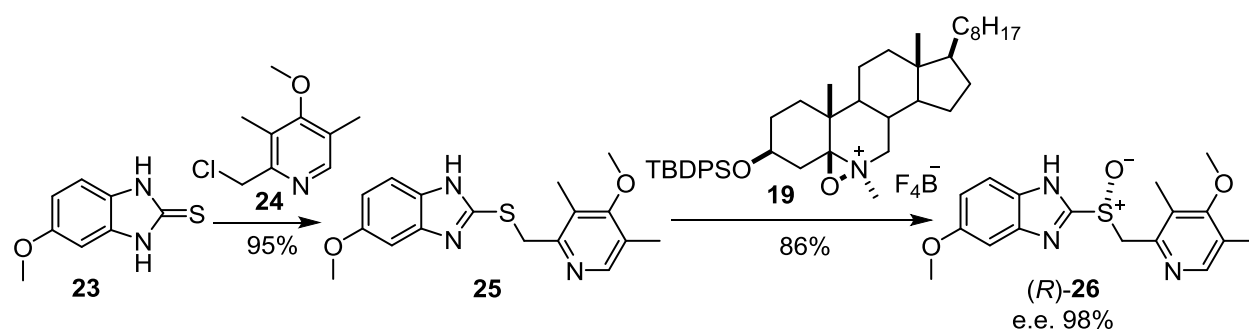


Figura 3. Ejemplo de sulfóxidos con actividad biológica.

La oxidación de una serie de tioésteres proquirales presentando una amplia gama de efectos estéricos y electrónicos ha permitido poner en evidencia que la sal de oxaziridinio **19** es un reactivo de sulfoxidación asimétrica altamente enantioselectivo.⁹ Las correspondientes reacciones son rápidas y quimioselectivas (sin formación de la sulfona). Estos nuevos reactivos han sido aplicados a la síntesis de dos medicamentos, el lansoprazol (**22**) (Esquema 2) y el esomeprazol (**26**) (Esquema 3), que se han obtenido con alta enantioselectividad y buenos rendimientos.



Esquema 2. Obtención del compuesto **(R)-22**.



Esquema 3. Obtención del compuesto **(R)-26**.

En este contexto, en el presente trabajo se evalúa el comportamiento oxidante de una oxaziridina esteroideal sintetizada a partir de una sapogenina espirostánica frente a diferentes sulfuros.

4. ANTECEDENTES

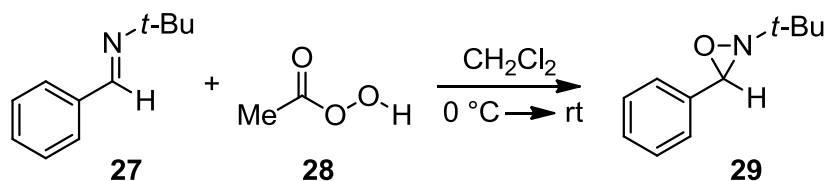
4.1. Síntesis de oxaziridinas.

Las oxaziridinas son conocidas por su excepcional capacidad para transferir el grupo amino o el átomo de oxígeno a una gran variedad de nucleófilos.⁸ Sin embargo, cuando la oxaziridina está sustituida por grupos voluminosos o sustituyentes de electrones en el átomo de nitrógeno o tanto el nitrógeno como los átomos de carbono del anillo de tres miembros, la reactividad se desplaza del nitrógeno al átomo de oxígeno.¹⁰

De esta forma las oxaziridinas se pueden clasificar convenientemente sobre la base de la identidad de su sustituyente N, que ejerce un efecto significativo sobre su reactividad. Así tenemos *N*-alquinoxaziridinas, *N*-H oxaziridinas, *N*-aciloxaziridinas, *N*-sulfoniloxaziridinas, *N*-fosfinoiloxaziridinas y *N*-sililoxaziridinas.¹

4.1.1. *N*-Alquinoxaziridinas.

La primera clase de oxaziridinas descritas fueron las sustituidas con el grupo *N*-alquilo, sintetizadas por Emmons en 1957 mediante un método estándar a partir de la oxidación de iminas acíclicas con ácido peracético para dar las oxaziridinas correspondientes (Esquema 4).¹



Esquema 4. Síntesis de la primera oxaziridina.

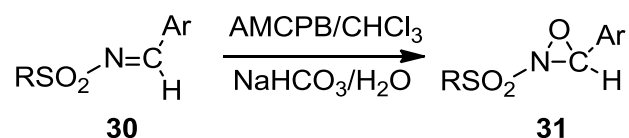
El uso de peroxiácidos, en particular el ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB), para oxidar iminas, como se describe en el informe inicial de Emmons, continúa siendo el método más común para la síntesis de oxaziridinas.¹

Además del uso de peroxiácidos, existen otras condiciones de oxidación para transformar las *N*-alquiliminas en las oxaziridinas. El uso de cobalto/O₂,¹¹ de peróxido de urea-hidrógeno,¹² de peroxiimidato generado *in situ*,¹³ y de peróxido de renio¹⁴ son sistemas que han tenido éxito. También se puede acceder a las estructuras de *N*-alquiloxaziridina mediante reordenación fotoquímica de nitronas u ozonólisis de bases de Schiff, aunque con rendimientos más bajos. También se han preparado *N*-alquiloxaziridinas ópticamente activas mediante fotólisis de inclusión de nitronas en complejos quirales en e.e. altos.¹⁵ Se han descrito aproximaciones asimétricas catalíticas de las *N*-alquiloxaziridinas utilizando α-bromonitrilos quirales y peróxido de hidrógeno, pero las enantioselectividades observadas son generalmente muy bajas.¹⁶

Debido a la tensión inherente en el anillo de tres miembros y la presencia de un átomo de oxígeno adyacente, el estereocentro de nitrógeno de *N*-alquiloxaziridinas exhibe una notable estabilidad configuracional, con una barrera de inversión que oscila entre 25 y 32 kcal/mol.¹⁷ Esta alta barrera de inversión permite el aislamiento de los diastereómeros *cis* y *trans* de las *N*-alquiloxaziridinas como entidades discretas a temperatura ambiente y ha permitido la síntesis de *N*-alquiloxaziridinas ópticamente activas sólo en nitrógeno.¹

4.1.2. *N*-Sulfoniloxaziridinas.

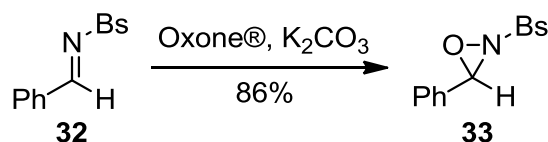
Uno de los ejemplos de oxaziridinas más conocidos son las *N*-sulfoniloxaziridinas, descritas por primera vez en 1977 por Davis y colaboradores, y debido a esta razón se les conoce como “Oxaziridinas de Davis”. Ellos oxidaron la sulfonamina **30** con AMCPB y en presencia de un catalizador de transferencia de fase (Esquema 5).¹⁸



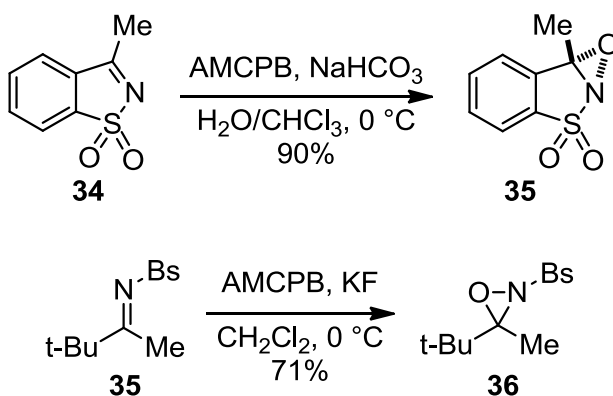
Esquema 5. Síntesis de la primera *N*-sulfoniloxaziridina.

Estas oxaziridinas se convirtieron rápidamente en las más utilizadas en la síntesis orgánica debido a su estabilidad, facilidad de síntesis y capacidad oxidante superior en comparación con las *N*-alquioxaziridinas.¹

Las *N*-sulfoniloxaziridinas son generalmente sintetizadas por oxidación de las *N*-sulfonil iminas, que a su vez se pueden preparar por condensación de sulfonamidas (RSO_2NH_2) con aldehídos aromáticos utilizando ya sea ácidos de Brønsted¹⁸ o Lewis.¹⁹ Aunque los informes más antiguos describieron la oxidación de *N*-sulfonil iminas con AMCPB en presencia de un catalizador de transferencia de fase,¹⁷ el uso de buffer de peroximonosulfato potásico (Oxone) proporciona una alternativa menos costosa y más práctica (Esquema 6). Este enfoque también se ha aplicado a la síntesis de oxaziridina de Davis a gran escala, que puede proporcionar más de 100 g de la oxaziridina resultante en dos etapas a partir de un aldehído.¹ Finalmente, aunque las oxaziridinas de Davis comúnmente son las derivadas de aldiminas, varias oxaziridinas derivadas de cetiminas han demostrado ser reactivos importantes en síntesis orgánica (Esquema 7).^{20,21}



Esquema 6. Oxidación de iminas con Oxone para la obtención *N*-sulfoniloxaziridinas.

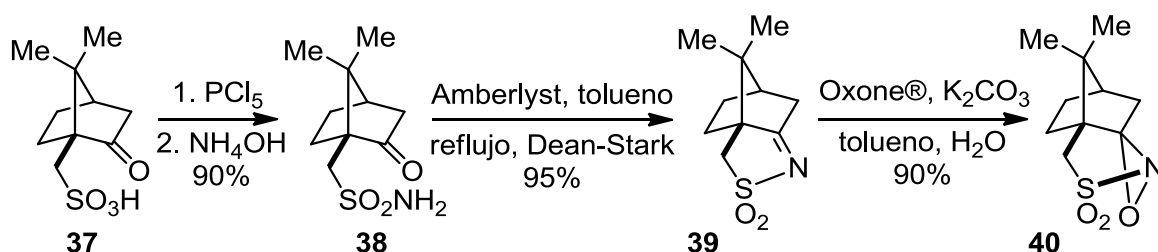


Esquema 7. Obtención de *N*-sulfoniloxaziridinas a partir de cetiminas.

En general, las *N*-sulfoniloxaziridinas son compuestos cristalinos estables que existen en una configuración *trans*. Con el fin de determinar si esta selectividad era el

resultado del control del producto cinético o termodinámico, Jennings preparó una serie de 2-sulfoniloxaziridinas 3,3-disustituidas y midió la tasa de inversión de nitrógeno mediante RMN a temperaturas variables.²² La barrera de inversión ($\Delta G^\ddagger \sim 20$ kcal/mol) medido para *N*-sulfoniloxaziridinas es significativamente menor que el de su análogo *N*-alquil ($\Delta G^\ddagger \sim 32$ kcal/mol),¹⁷ lo que sugiere que las *N*-sulfoniloxaziridinas pueden sufrir estereomutación espontánea a temperatura ambiente y que la alta diastereoselectividad *trans* observada en estas oxaziridinas está bajo control termodinámico.¹

Los primeros intentos para preparar *N*-sulfoniloxaziridinas ópticamente activas utilizaron un perácido quiral basado en alcanfor;²³ sin embargo, este enfoque sufre de baja selectividad y se requieren recristalizaciones fraccionadas repetidas para conseguir una alta pureza óptica usando este protocolo. La primera aproximación sintética útil a las *N*-sulfoniloxaziridinas quirales se basó en la síntesis de la imina derivada del ácido alcanforsulfónico **39**, que se puede oxidar selectivamente con Oxone para dar la oxaziridina **40**.²⁴ La oxidación sólo puede tener lugar a partir de la cara *endo* del doble C=N debido al bloqueo estérico de la cara *exo*, que da como resultado un solo isómero de oxaziridina (Esquema 8).



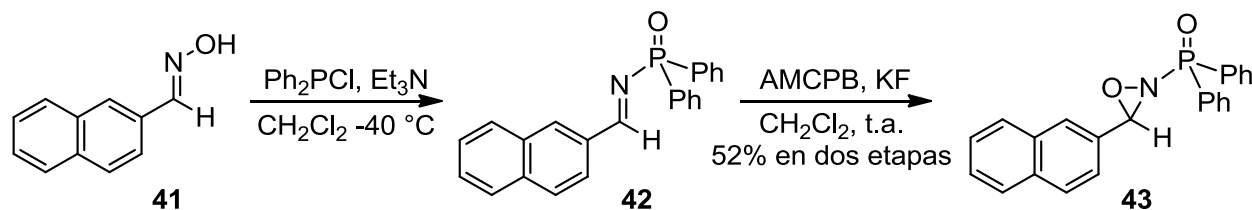
Esquema 8. Síntesis de la oxaziridina **40** derivada de alcanfor Davis' quiral.

En los años 2012 y 2013, varios esfuerzos exitosos para producir *N*-sulfoniloxaziridinas altamente enantioenriquecidas a través de catálisis asimétrica han sido reportados.²⁵⁻²⁷

4.1.3. *N*-Fosfinoiloxaziridina.

Las oxaziridinas que llevan grupos *N*-fosfinoil fueron sintetizadas en primer lugar por Boyd y colaboradores.²⁸ A esta clase de oxaziridina se accede mediante la reacción

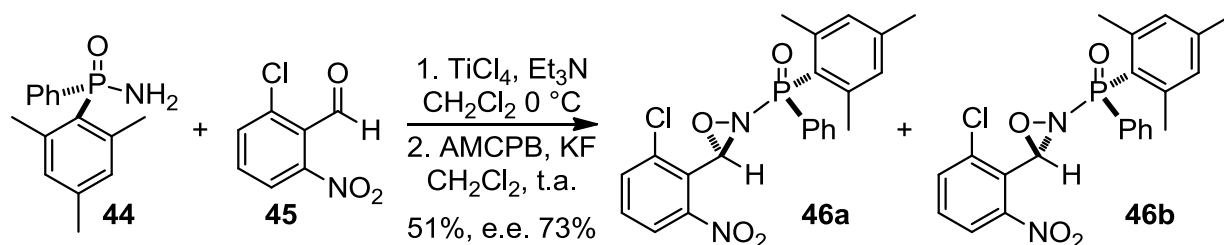
de una aril oxima con clorodifenilfosfina (Ph₂PCl), seguida de oxidación de la *N*-fosfinoilimina con AMCPB (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de *N*-fosfinoiloxaziridinas.

Estas oxaziridinas son compuestos estables que tienen una baja barrera de inversión del átomo de nitrógeno (~13 kcal/mol) y existen en la configuración *trans*. Esta barrera de inversión es menor que para las *N*-sulfoniloxaziridinas, lo que se ha relacionado como efecto de una interacción conjugada más fuerte entre nitrógeno y fósforo que entre el nitrógeno y el azufre en el estado de transición para la epimerización.^{29,30}

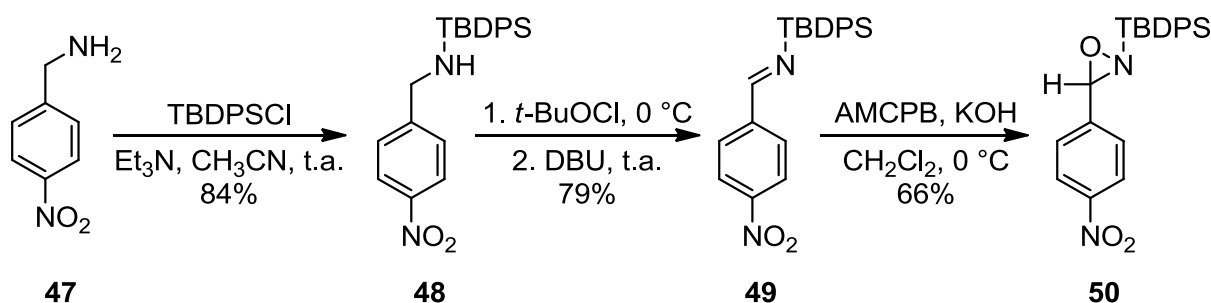
Jennings y colaboradores sintetizaron *N*-fosfinoiloxaziridinas ópticamente activas con un centro estereogénico en el fósforo.³¹ Debido al potencial de los reactivos clorofosforados para racemizar por intercambio de cloruro, las *N*-fosfinoiliminas quirales se preparan a partir de las amidas fosfónicas ópticamente activas. Por ejemplo, la condensación de la amida fosfónica **44** y el aldehído arílico **45** procede en presencia de cloruro de titanio (IV) y trietilamina (TEA), y la oxidación de la *N*-fosfinoilimina resultante *in situ* con AMCPB/fluoruro de potasio (KF) proporciona las oxaziridinas **46a** y **46b** en una relación diastereómeros 2.6:1 respectivamente (Esquema 10). La recrystalización selectiva se puede usar para acceder a oxaziridinas altamente enantioenriquecidas y diastereoméricamente puras.



Esquema 10. Síntesis de *N*-fosfinoiloxaziridinas quirales.

4.1.4. N-Sililoxaziridinas.

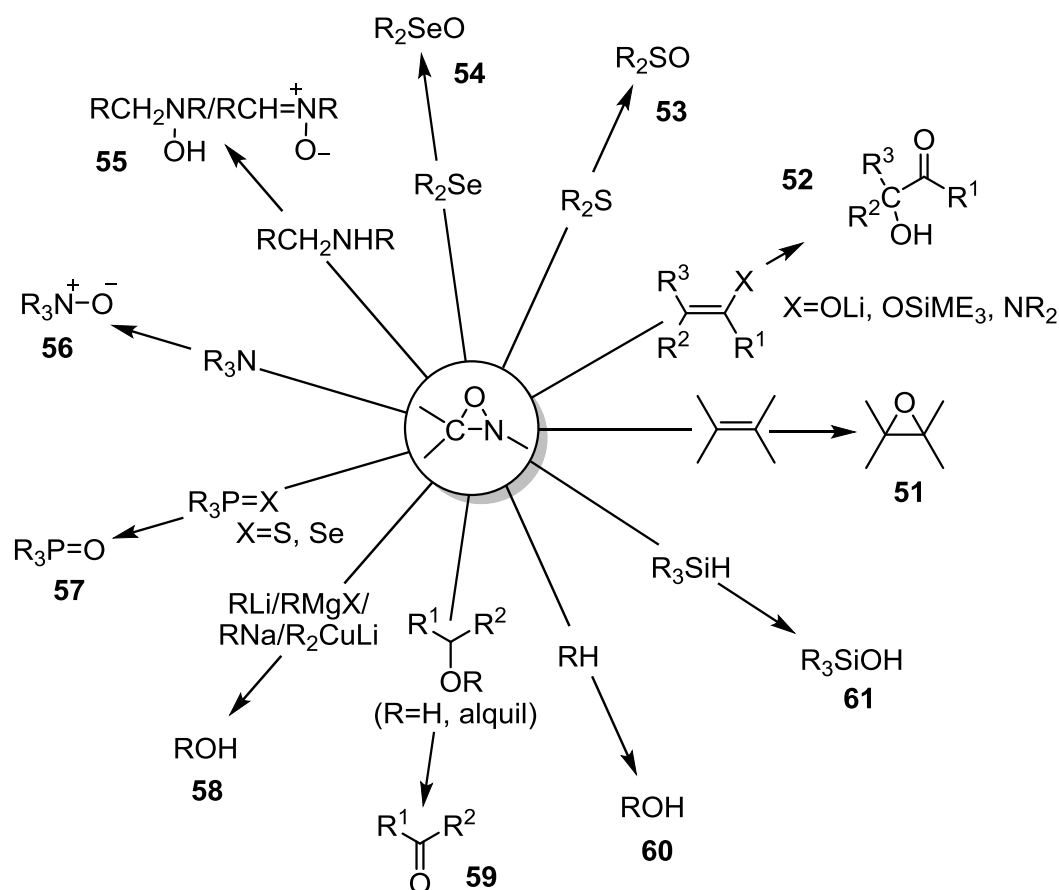
Oxaziridinas con un grupo *N*-sililo han sido reportadas por Vidal y colaboradores.³² Debido a la sensibilidad de la mayoría de las *N*-sililaminas a la humedad y al ácido, solo se han sintetizado satisfactoriamente con el derivado *ter*-butildifenilsililo (TBDPS). La ruta implica la sililación de la bencilamina **47** para dar la amina **48** de *N*-TBDPS, que se oxida a la imina en una secuencia de dos pasos que involucra la cloración de la amina con hipoclorito de *ter*-butilo y eliminación con DBU. La oxidación con AMCPB/KOH proporciona la *N*-sililoxaziridina **50** (Esquema 11). Investigaron un abordaje más directo vía derivatización de la *N*-H oxaziridina correspondiente; Sin embargo, la inestabilidad de los intermedios hizo este enfoque inviable.



Esquema 11. Síntesis de *N*-sililoxaziridinas.

4.2. Reactividad de las oxaziridinas.

Poco después de la primera preparación de la oxaziridina descrita por Emmons en 1957, las oxaziridinas se convirtieron en los objetivos principales de la química novedosa inusual y se utilizaron en reacciones de transferencia de átomos de oxígeno o nitrógeno, reordenamientos y cicloadiciones.³³ Más comúnmente las oxaziridinas se han utilizado en síntesis como fuentes electrófilas apróticas de oxígeno.³⁴ La reactividad de estos compuestos se origina a partir de la activación de su anillo de tres miembros y del enlace relativamente débil N–O (~53 kcal/mol). Una gran variedad de reacciones de transferencia de oxígeno de estos reactivos no metálicos se muestran en el Esquema 12.³⁵



Esquema 12. Versatilidad en el uso de oxaziridinas como agentes oxidantes.

En particular, las *N*-sulfoniloxaziridinas han sido ampliamente investigadas por su capacidad para transferir el átomo de oxígeno a una amplia gama de nucleófilos. La transferencia del átomo de oxígeno a azufre, fósforo, selenio, nitrógeno y nucleófilos de carbono conlleva a los productos oxigenados con la imina correspondiente como subproducto estequiométrico. En los últimos 20 años, la mayoría de las investigaciones sobre la química de las *N*-sulfoniloxaziridinas se ha centrado en el desarrollo de nuevas oxaziridinas con un alcance sintético más amplio, la inducción asimétrica en la oxidación mediada por oxaziridina de sustratos proquirales y la aplicación de estos reactivos en síntesis total.¹

4.2.1. Oxidación de olefinas.

A temperaturas elevadas, las oxaziridinas de Davis pueden utilizarse para sintetizar epóxidos a partir de alquenos.³⁶ Experimentalmente, el estado de transición para la transferencia de oxígeno de las *N*-sulfoniloxaziridinas a alquenos ha sido investigado usando la prueba de restricción endocíclica.¹ Al evaluar un número de sustratos que contienen una oxaziridina y un alqueno, Beak y colaboradores concluyeron que el estado de transición de la transferencia de oxígeno desde una *N*-sulfoniloxaziridina a un nucleófilo, es uno en el que la escisión del enlace N–O es primero que la escisión del enlace C–O (Figura 4). Houk y colaboradores realizaron estudios computacionales que investigan la transferencia del oxígeno de las oxaziridinas a los alquenos. Estos cálculos indican de manera similar un proceso concertado y asincrónico; la escisión avanzada del enlace N–O se acompaña de una acumulación significativa de carga negativa parcial en el nitrógeno.³⁷ Así, en una primera aproximación, las oxaziridinas pueden considerarse oxidantes electrofílicos, y se espera que los factores que estabilicen la carga negativa inicial en nitrógeno aumenten la reactividad de las oxaziridinas.

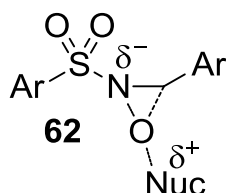
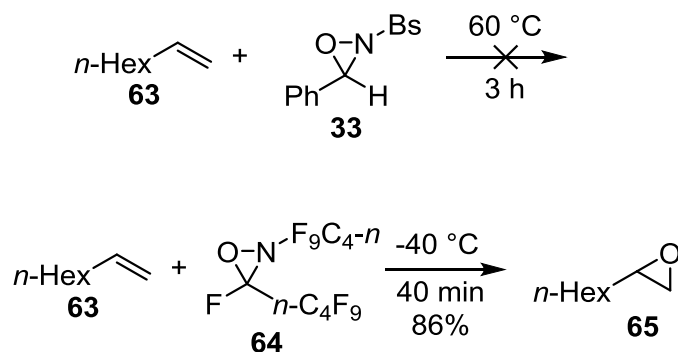


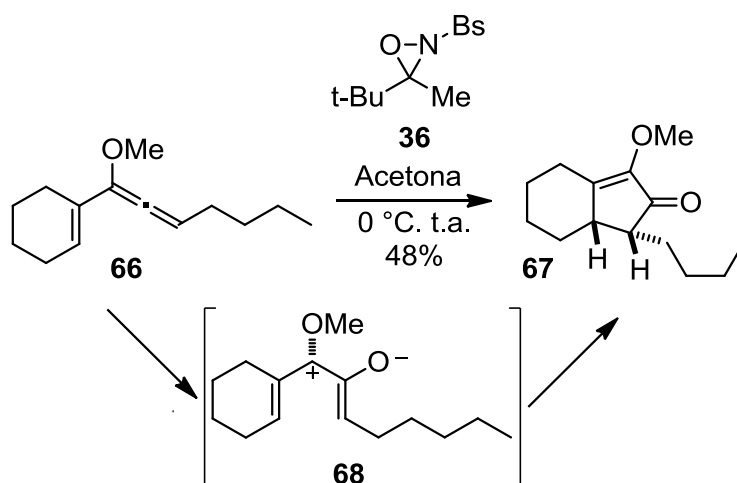
Figura 4. Estado de transición para las reacciones de transferencia de átomos de oxígeno de *N*-sulfoniloxaziridinas.

Grupos electroattractores presentes en las oxaziridinas aumenta significativamente su reactividad hacia la transferencia del átomo de oxígeno. Por ejemplo, la epoxidación de las olefinas monosustituidas no procede con la *N*-(bencenosulfonil) oxaziridina (**33**), incluso a temperaturas elevadas.³⁶ Sin embargo al utilizar una perfluoroalquinoxaziridina (**64**) más electrofílica, el 1-octeno se epoxidiza eficazmente en menos de 1 h a -40° C (Esquema 13).³⁸



Esquema 13. Influencia electrónica en la reactividad de las oxaziridinas.

Frontier y su grupo de investigación describieron de manera elegante la reacción en cascada, iniciada por la oxidación de un aleno mediada por una oxaziridina. El vinil aleno **66** reaccionó suavemente con la *N*-sulfoniloxaziridina **36** (Esquema 14), y el catión dienilo resultante está preparado para experimentar posteriormente una ciclización de Nazarov.³⁹



Esquema 14. Oxidación de un aleno con una *N*-sulfoniloxaziridina.

4.2.2. Oxidación de sulfuros.

En general, los sulfuros se pueden oxidar cuantitativamente a sulfóxidos en minutos con mínima sobreoxidación a la sulfona correspondiente.¹ La capacidad de las *N*-sulfoniloxaziridinas para oxidar los sulfuros a los sulfóxidos ha sido ampliamente explorada.^{4,40} Se han descrito sistemas catalíticos de oxidación en cantidad estequiométrica de sulfoniminas con Oxone para generar una oxaziridina reactiva *in*

situ. Se considera que estas reacciones de transferencia del átomo de oxígeno de la oxaziridina procede vía un mecanismo de tipo S_N2 con la formación simultánea de la imina como grupo saliente.⁴¹

La síntesis asimétrica de sulfóxidos quirales con oxaziridinas ópticamente activas ha sido un área de considerable interés continuo.^{6,42} Las primeras investigaciones que involucraron *N*-sulfamil-,²⁴ *N*-sulfonil-,⁴³ y *N*-fosfinoiloxaziridinas³¹ quirales demostraron la viabilidad de la transferencia de quiralidad a un amplio rango de sulfóxidos. Probablemente las oxaziridinas más comúnmente usadas en este sentido sean las desarrolladas por Davis y colaboradores,¹⁰ demostraron que la oxidación asimétrica de sulfuros proquirales con oxaziridinas quirales es uno de los mejores métodos en la síntesis de sulfóxidos ópticamente activos.⁶ Ellos reportaron las oxaziridinas quirales **69-72** (Figura 5), siendo la oxaziridina **72** la que demostró ser de las más efectivas dando lugar a un gran número de sulfóxidos con elevadas enantioselectividades (Tabla1).

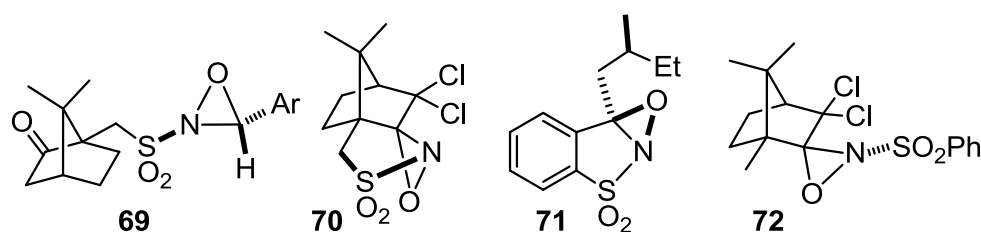
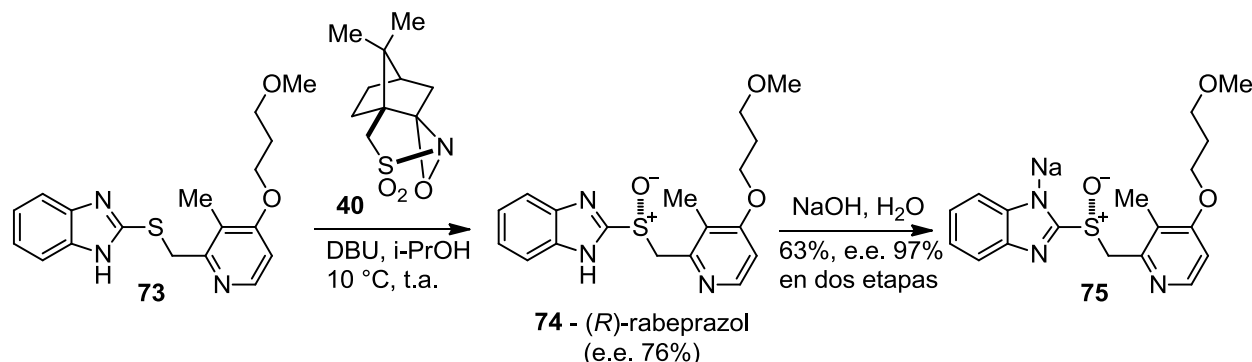


Figura 5. Oxaziridinas de Davis.

R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	Configuración	e.e. (%)
<i>p</i> -tolilo	Me	95	S	>95
<i>p</i> -anisilo	Me	74	S	80
<i>p</i> -tolilo	PhCH ₂	94	S	88
<i>c</i> -prolilo	Ph	90	S	92
2-naftilo	Me	84	S	94
9-antranilo	Me	90	S	95
9-antranilo	<i>i</i> -Pr	60	S	94
Me	<i>t</i> -Bu	84	S	94
PhCH ₂	<i>t</i> -Bu	80	S	94
Me	<i>n</i> -octil	60	S	45

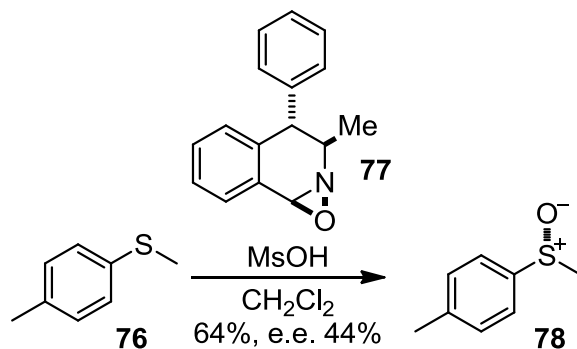
Tabla 1. Sulfoxidación asimétrica de sulfuros R₁SR₂ con la oxaziridina **72**.

A pesar de los niveles generalmente modestos pero subestimados en la enantioselectividad, estas reacciones pueden ser convenientes y fácilmente escalables, y en ciertos casos las estereoselectividades han sido optimizadas a niveles bastante altos. Por ejemplo, se ha descrito una síntesis en escala de kilogramos del rabeprazol (**74**), potente inhibidor de la acidez gástrica, en la que la etapa clave implicó la sulfoxidación de **73** con la oxaziridina **40** (Esquema 15).^{42a}



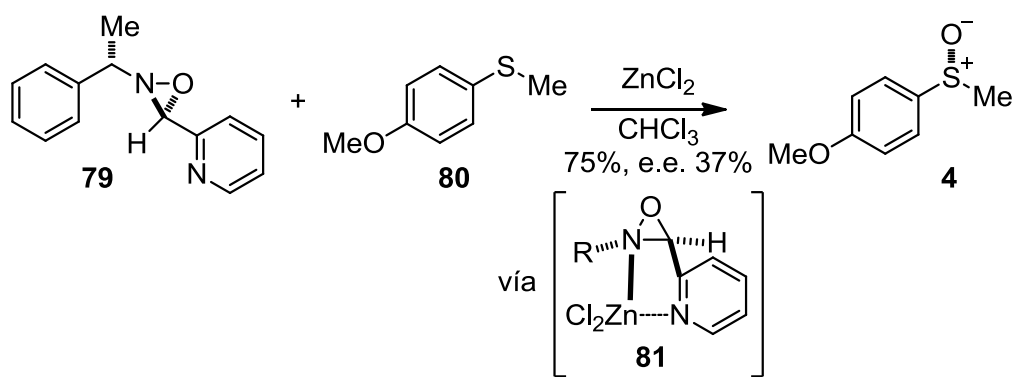
Esquema 15. Síntesis del rabeprazol con la oxaziridina **40**.

El uso de aditivos exógenos se ha investigado para la oxidación asimétrica de sulfuros con *N*-alquinoxaziridinas quirales. Mientras que los análogos de *N*-(perfluoroalquilo) oxaziridina oxidan rápidamente los sulfuros a sulfóxido o sulfona dependiendo de los equivalentes del oxidante,⁴⁴ las *N*-alquinoxaziridinas generalmente son insuficientemente reactivas para participar en la transferencia de oxígeno a menos que se utilicen condiciones de alta presión.⁴⁵ Bohé y colaboradores observaron que la adición de aditivos ácidos exógenos promueve la oxidación del sulfuro por la oxaziridina **77** en una enantioselectividad modesta (Esquema 16).⁴⁶



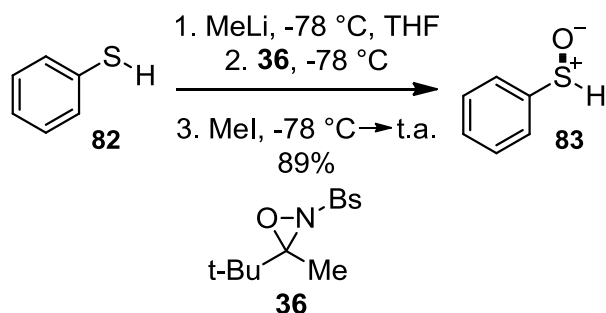
Esquema 16. Obtención del sulfóxido **78** mediante la oxaziridina **77** con aditivos exógenos.

Por su parte Fontecave y colaboradores reportaron la activación de *N*-alquinoxaziridinas quirales mediada por ácido de Lewis utilizando ZnCl_2 .⁴⁷ La oxidación de **80** con el (S)-1-feniletilamina derivada de 3-piridiloxaziridina **79** dio como resultado la formación de sulfóxido **4** con baja enantioselectividad. La necesidad de un sustituyente heteroaromático en la oxaziridina llevó a los autores a proponer que el intermediario **81** activado por el ácido de Lewis es la especie oxidante activa. Se cree que la coordinación del ácido de Lewis con el átomo de nitrógeno de la oxaziridina aumenta la deficiencia de electrones del átomo de oxígeno, aumentando así su capacidad electrofílica (Esquema 17).¹



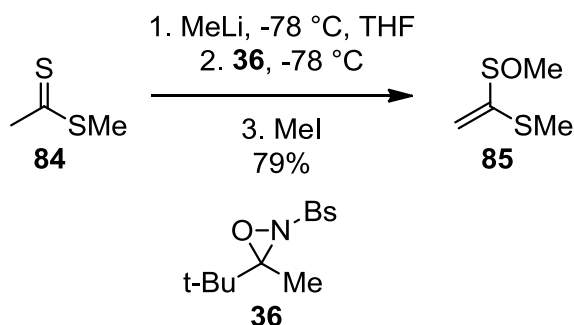
Esquema 17. Activación de *N*-alquinoxaziridinas quirales con ácidos de Lewis.

Se ha investigado también la capacidad de las *N*-sulfoniloxaziridinas para oxidar tioles. La reacción entre tioles y *N*-sulfoniloxaziridinas da como resultado la producción de ácidos sulfínicos. Davis y Billmers demostraron que los ácidos sulfénicos son intermediarios en este proceso⁴⁸ y que la velocidad de oxidación del ácido sulfénico supera la oxidación del tiol incluso cuando se usa un gran exceso de tiol. Perrio y colaboradores investigaron posteriormente las funcionalizaciones quimioselectivas del tiol con la *N*-sulfoniloxaziridina **36** derivada de pinacolona. La oxidación de tioles aromáticos a sulfóxidos ha sido descrita en un procedimiento de tres etapas, de un solo recipiente, que implica desprotonación del tiol, oxidación con oxaziridina **36** y el atrapamiento del anión sulfenato con un haluro de alquilo (Esquema 18). En particular, esta secuencia prosigue sin formación de disulfuro u *O*-alquilación.^{1,49,50}



Esquema 18. Oxidación del tiol **82** con la oxaziridina **36**.

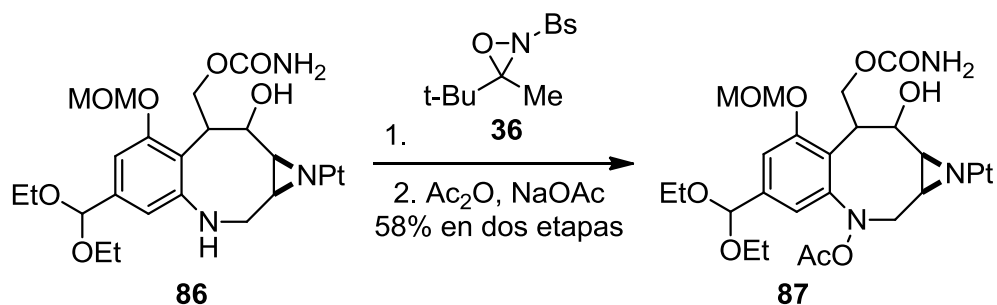
El alcance de las reacciones de oxidación con la oxaziridina **36** también se ha extendido más allá de los tioles aromáticos. Los enotiolatos basados en ditioéster pueden oxidarse quimioselectivamente con la oxaziridina **36** para dar el ceteno ditioacetal S-óxido con un buen rendimiento (Esquema 19).^{21a}



Esquema 19. Oxidación del ditioéster **84** con la oxaziridina **36**.

4.2.3. Oxidación de aminas

Un modo bien establecido de reactividad para las oxaziridinas de Davis es la transferencia del oxígeno a aminas secundarias para producir hidroxilaminas.⁵¹ Rapoport y colaboradores aplicaron este proceso hacia la síntesis formal enantioselectiva de (+)-FR900482.⁵² En la ruta, el intermedio **86** fue oxidado con una oxaziridina de Davis y posteriormente protegido para dar la acetoxiamina **87** con un buen rendimiento. En particular, el uso de oxidantes más comunes como AMCPB y monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) condujo a rendimientos más bajos, lo que pone de manifiesto la capacidad de las *N*-sulfoniloxaziridinas para actuar como una fuente aprótica y electrofílica de oxígeno (Esquema 20).



Esquema 20. Oxidación de la amina **86** con la oxaziridina **36**.

4.2.4. Oxidación de enolatos

La oxidación de enolatos en compuestos α -hidroxicarbonilo es posiblemente la reacción más ampliamente utilizada vía oxaziridinas. Los productos de estas reacciones son intermediarios valiosos en la síntesis orgánica y estructuras clave en muchos productos naturales biológicamente activos; en este sentido existen varias estructuras cuya síntesis cuentan con oxidaciones de enolatos mediadas por oxaziridinas se presentan en la Figura 6.⁵³ Gran parte del interés contemporáneo en esta área ha centrado en α -oxidaciones asimétricas catalíticas de compuestos de carbonilo usando *N*-sulfoniloxaziridinas como oxidantes terminales.

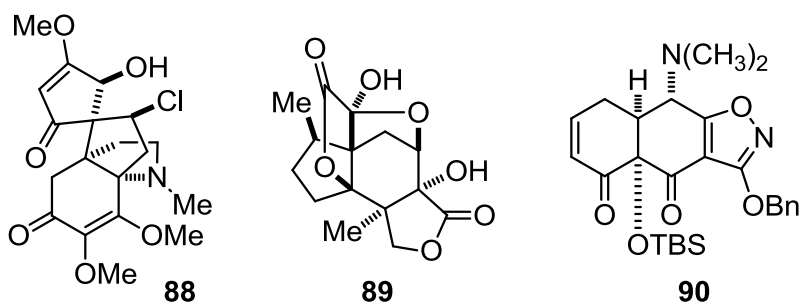
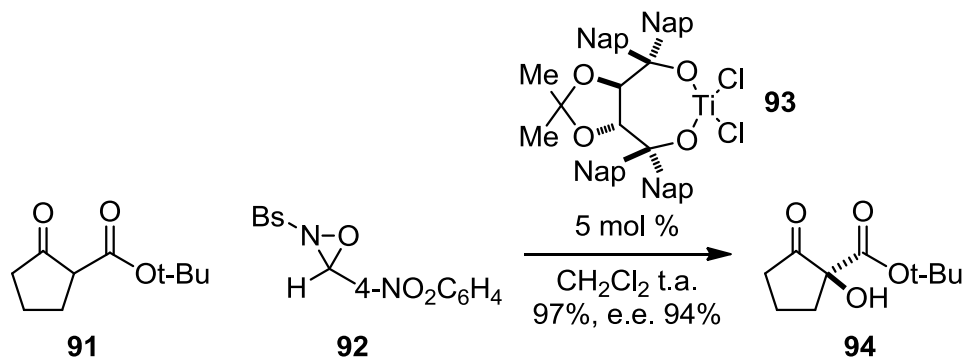


Figura 6. Síntesis de moléculas diana con α -hidroxilación mediada por oxaziridinas.

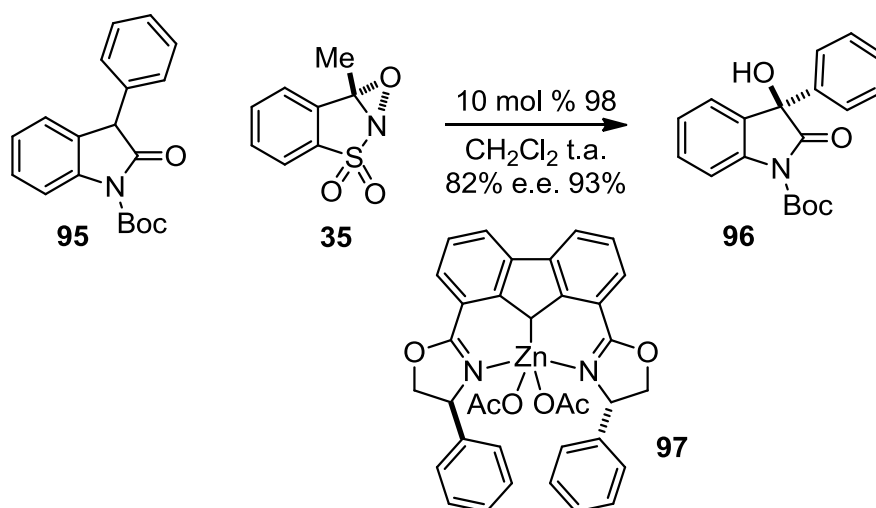
Mezzetti, Togni y colaboradores describieron una hidroxilación asimétrica de β -cetoésteres catalizados por un complejo de TADDOLato de titanio (IV) quiral (Esquema 21).⁵⁴ Los autores sugieren que la coordinación del catalizador ácido de Lewis con el sustrato β -cetoéster da lugar a la formación de un enolato de titanio quiral. Este enolato reacciona con la *N*-sulfoniloxaziridina **92** para dar productos α -hidroxilados con

e.e. de hasta 94%. Sin embargo, la selectividad es generalmente moderada si el sustituyente en el éster es menos estéricamente exigente que un grupo *ter*-butilo.¹



Esquema 21. Síntesis del β -cetoésterol **94** catalizado por el complejo de titanio quirál.

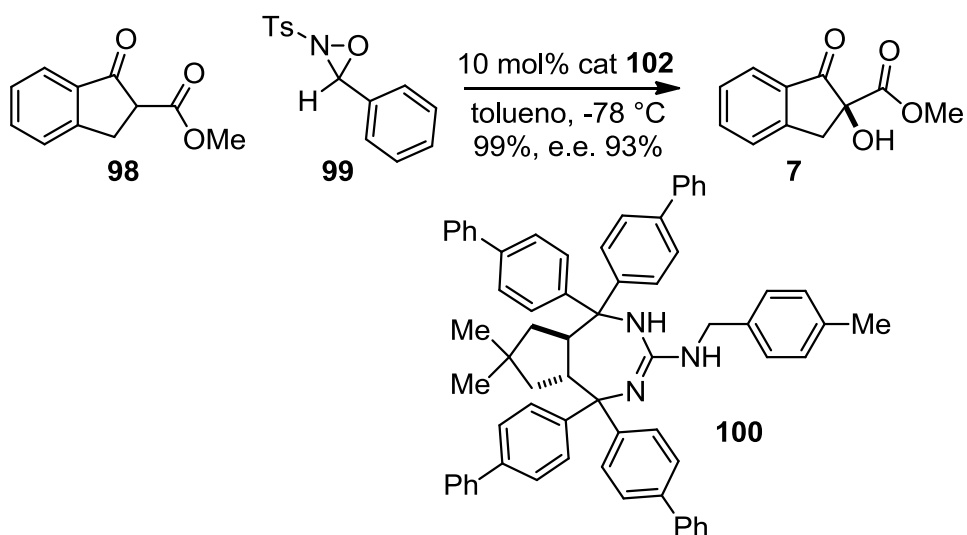
También se han informado α -hidroxilaciones enantioselectivas de otras clases de enolatos, catalizadas por ácido de Lewis conceptualmente similares. Shibata, Toru y colaboradores recientemente informaron que el complejo de zinc (II) DBFOX **97** cataliza la hidroxilación altamente enantioselectiva de 3-aryl-2-oxindoles, y proponen procede vía un mecanismo similar que involucra la enolización del sustrato oxindol promovida por ácido de Lewis (Esquema 22).⁵⁵



Esquema 22. Oxidación del compuesto **95** con la oxaziridina **35**.

Además de los enfoques mediados por ácido de Lewis a la α -hidroxilación enantioselectiva catalítica, han existido una serie de rutas organocatalíticas altamente enantioselectivas a compuestos de carbonilo α -hidroxilados que implican oxaziridinas

como oxidantes.⁵⁶ Utilizando la guanidina quiral derivada de L-tartrato **100**, Zou y colaboradores desarrollaron la α -hidroxilación de sustratos β -cetoéster y β -dicarbonilo con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 23). La *N*-tosiloxaziridina **99** resultó ser mucho más selectiva que las otras fuentes de oxígeno electrofílicas investigadas.



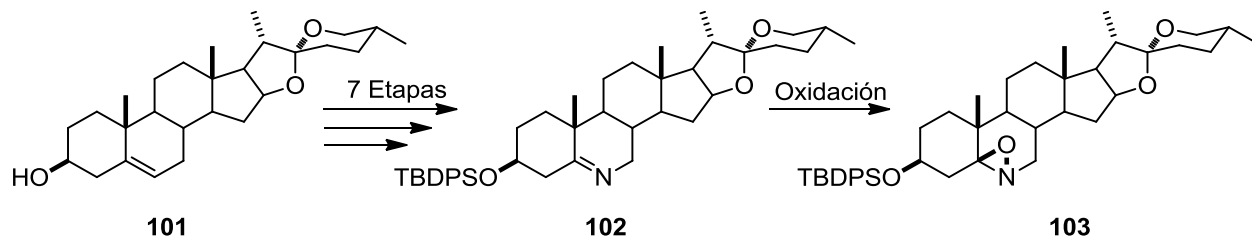
Esquema 23. Oxidación del β -cetoéster **98** con la *N*-tosiloxaziridina **99**.

Con estos antecedentes se evidencia la eficacia de las oxaziridinas como reactivo de transferencia del átomo de oxígeno sobre una gran diversidad de compuestos nucleofílicos.

5. JUSTIFICACIÓN

Las oxaziridinas gozan de un gran interés debido a que han mostrado ser efectivas como agentes oxidantes selectivos sobre diversos compuestos nucleofílicos tales como los alquenos y los sulfuros.⁵⁷ Además se conoce que las sales de oxaziridinio y oxaziridinas activadas mediante catálisis ácida son reactivos muy eficientes para la oxidación de sustratos nucleofílicos.⁵⁸ Estos reactivos, cuya reactividad electrofílica es modulable según la naturaleza de los sustituyentes (en función de los correspondientes efectos electrónicos y estéricos) pueden prepararse con una alta pureza óptica, sobre todo cuando se trata de derivados sólidos (como lo son generalmente las sales). De esta forma, mediante el empleo de las oxaziridinas y sales de oxaziridinio es posible preparar epóxidos y sulfóxidos de importancia como intermediarios en síntesis orgánica, auxiliares quirales en síntesis asimétrica y precursores de compuestos con actividad biológica. En esta última área sobresale la oxidación de sulfuros de interés biológico comerciales como la promazina, cloropromazina, prometazina, albendazol, lansoprazol y el sulindac.⁵⁹

Considerando lo anterior en nuestro grupo de trabajo recientemente se ha desarrollado una metodología de síntesis para la obtención estereoespecífica de la oxaziridina **103** a partir de la sapogenina espirostánica diosgenina (**101**),⁶⁰ que es una materia prima abundante y económica (Esquema 24). La oxaziridina **105** es una estructura novedosa que resulta interesante por su potencial aplicación en reacciones de oxidación asimétrica.



Esquema 24. Obtención de la oxaziridina **103** a partir de diosgenina (**101**).

Considerando que los sulfóxidos quirales presentan frecuentemente actividad biológica, y que la industria farmacéutica ha mostrado particular interés en la síntesis de

estos derivados; parte de este trabajo consiste en evaluar el comportamiento oxidativo de la oxaziridina **103** frente a diferentes sulfuros racémicos.

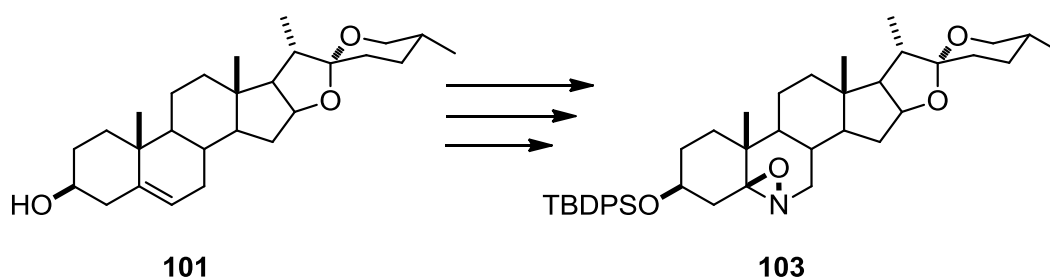
6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General

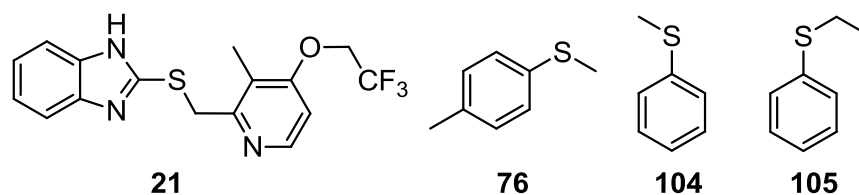
- Evaluar el comportamiento oxidante de la oxaziridina esteroidal **103** frente a sulfuros racémicos.

6.2. Objetivos específicos

- a) Sintetizar la oxaziridina **103** a partir de diosgenina **101**.



- b) Evaluar el comportamiento oxidativo de la oxaziridina **103** frente a los sulfuros **21**, **76**, **104** y **105**.



- c) Determinar los excesos enantioméricos (e.e.) por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- d) Determinar la stereoquímica de los enantiómeros mayoritarios mediante rotación óptica.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A la fecha se han descrito distintas metodologías para la síntesis de azaesteroides en diferentes posiciones del esqueleto esteroidal,^{61,62} (Figura 7) todas ellas a partir de diversas metodologías y sustratos, en este sentido al 2015 se han descrito diferentes reviews⁶³⁻⁶⁵ mencionando los últimos avances en la química de azaesteroides, cabe resaltar que la síntesis de 6-azaesteroides a partir de sapogeninas espirostánicas es un campo que continua sin ser explorado.

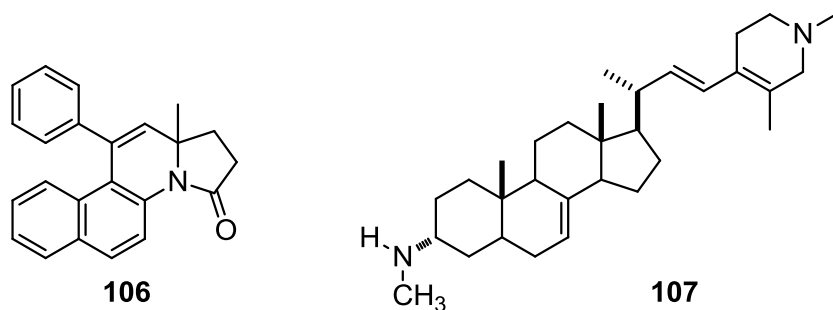
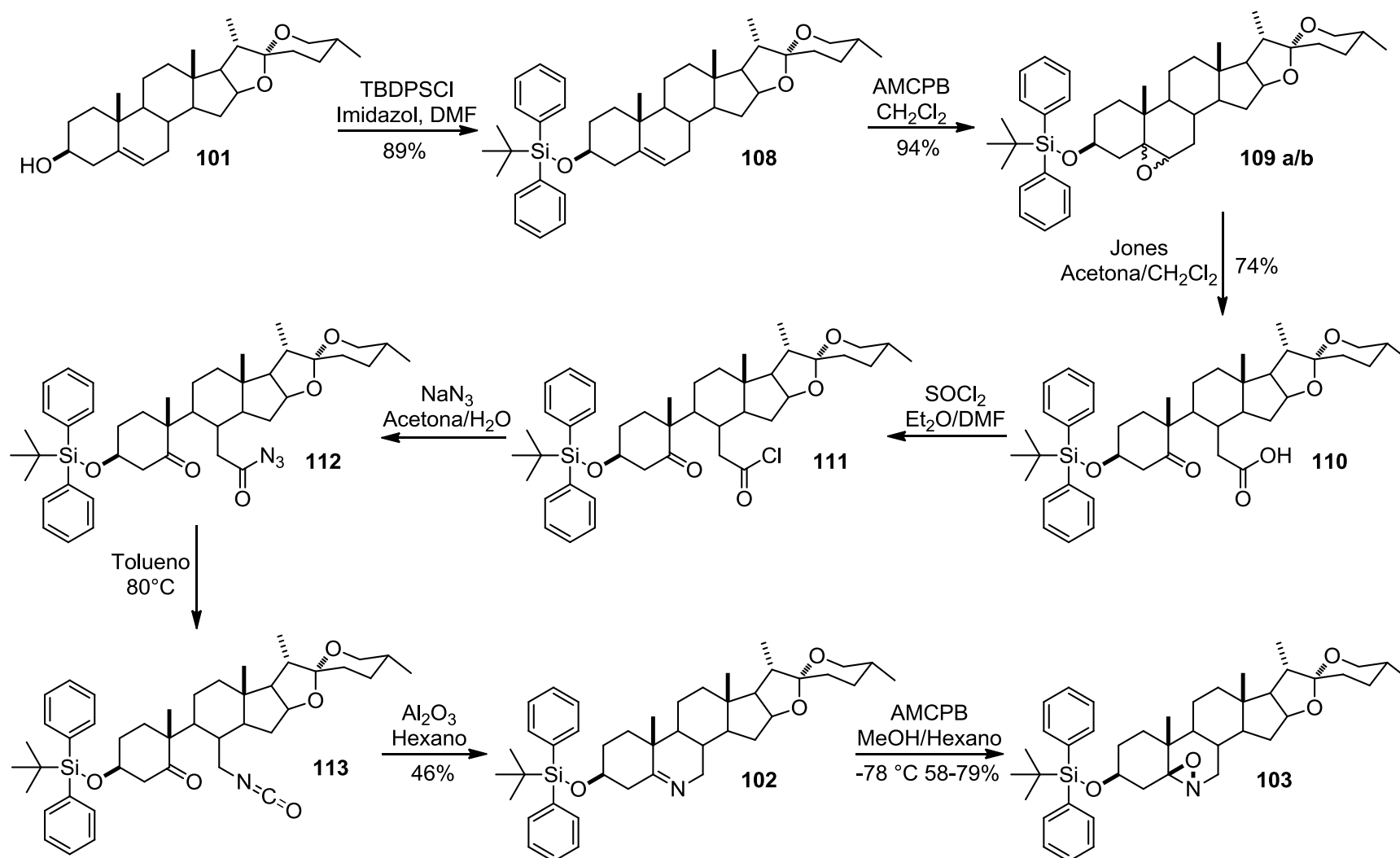


Figura 7. Ejemplos de azaesteroides.

Considerando lo anterior la metodología propuesta para la síntesis de la oxaziridina **103** partir de la sapogenina espirostánica diosgenina (**101**)⁶⁰ vía una ruta similar a la reportada por el colesterol,⁹ la cual se logró concluir en nuestro grupo de trabajo, con modificaciones en algunas etapas.

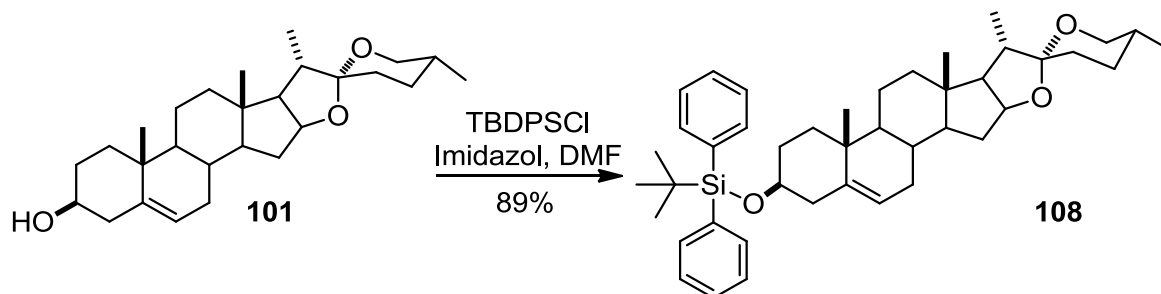
Síntesis de la oxaziridina (103)



Esquema 25. Síntesis para la obtención de la oxaziridina **103** a partir de **101**.

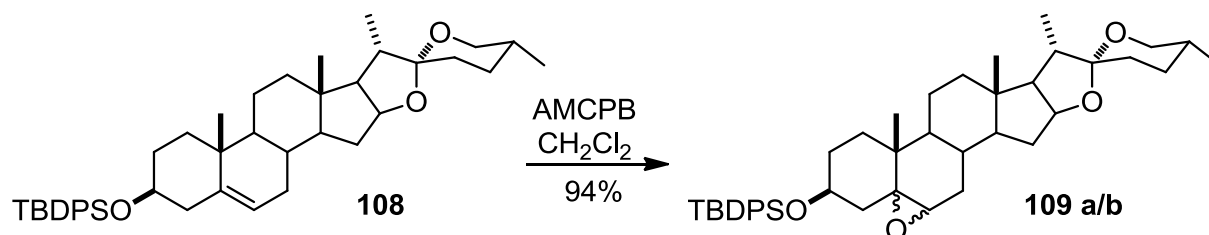
7.1. Obtención de la oxaziridina **103**.

Con la síntesis de **103** previamente desarrollada en nuestro grupo de trabajo, y en nuestro interés por explorar la reactividad de este compuesto como posible agente de oxidación enantioselectivo, durante este proyecto se inició con la síntesis mostrada en el esquema 25; como se indica en este esquema, la primera parte consistió en realizar la protección del grupo hidroxilo en C-3 de la diosgenina (**101**) con cloruro de *ter*-butildifenilsilano en presencia de imidazol y dimetil formamida (DMF). Como era de esperarse la protección se llevó a cabo de manera exitosa obteniendo el producto protegido en forma de sólido blanco en 89% de rendimiento (Esquema 26). La estructura del compuesto protegido **108** se confirmó mediante el análisis comparativo de RMN de ^1H de este compuesto con los datos previamente reportados en nuestro trabajo anterior (Ver apéndice Figura 27).⁶⁰



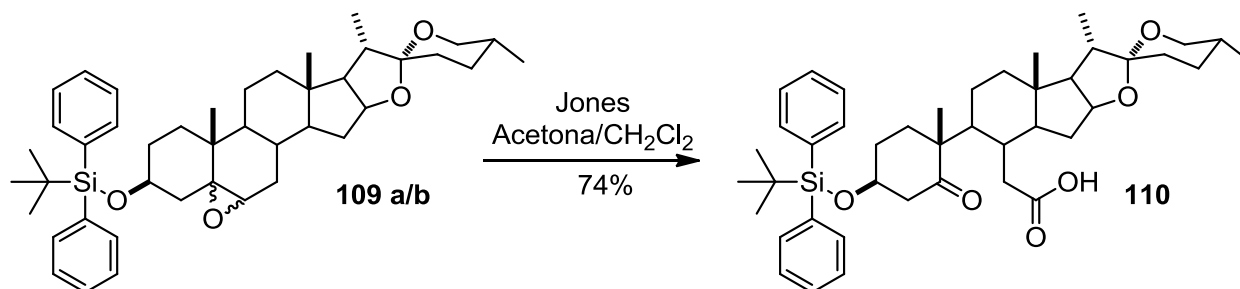
Esquema 26. Protección de **101** con el cloruro de *ter*-butildifenilsilano.

Para la obtención de los epóxidos **109a/b** (Esquema 25) el compuesto **108** se sometió a oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB), la mezcla del producto α/β se obtuvo en un rendimiento del 94% (Esquema 27). La obtención de este compuesto se confirmó mediante el análisis del espectro de RMN de ^1H (Figura 28 del apéndice) en el cual la desaparición de la señal doble de H-6 y la aparición de una nueva señal doble en 2.75 ppm asignada al hidrógeno base del epóxido mayoritario, permitió corroborar la obtención de los epóxidos **109a/b**.



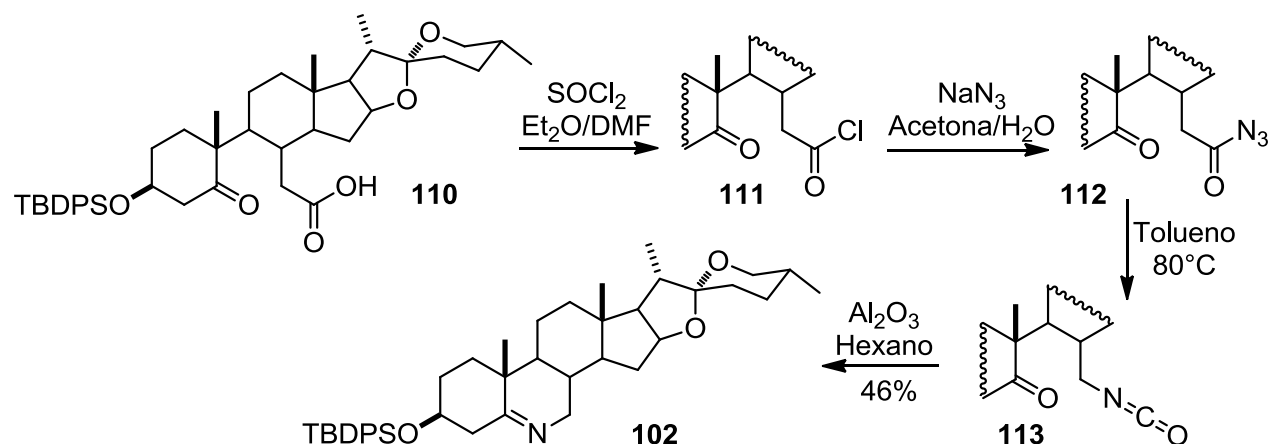
Esquema 27. Epoxidación del compuesto **108**.

Posteriormente se realizó la obtención del seco-ácido **110** (Esquema 28), vía la reacción de los epóxidos **109a/b** con el reactivo de Jones (2.3 eq. de CrO₃) y utilizando como disolvente una mezcla de acetona/CH₂Cl₂ (6:4). El análisis de la espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C (Figura 29 y 30 del apéndice) y la purificación del crudo de reacción permitieron confirmar que el producto **110** se obtiene en forma de laca transparente y en un rendimiento del 74%.



Esquema 28. Obtención del 5,6-seco-cetoácido **110**.

Con el 5,6-seco-cetoácido **110**, se procedió a realizar la síntesis del compuesto **102**, el cual se obtuvo mediante una serie consecutiva de cuatro reacciones (Esquema 29) que implican la formación del haluro de ácido **111**, seguido de la transformación a una acil-azida la cual mediante un reordenamiento de Curtius y un posterior tratamiento con un exceso de alúmina en hexano, produce la 6-azadiosgenina en un rendimiento del 46%.⁶⁰



Esquema 29. Obtención del 6-azadiosgenina **102** a partir del compuesto **110**.

En la Figura 8 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la 6-azasapogenina **102**, en la cual se observa que la señal del H-3 base de oxígeno presenta un desplazamiento en 3.69 ppm, mientras que el H-16 aparece en 4.39 ppm. Las señales de los hidrógenos diastereotópicos H-7 β y H-7 α asignados en 3.63 ppm y 2.85 ppm respectivamente coinciden con los desplazamientos reportados para este compuesto.⁶⁰ Las señales en 3.46 ppm y 3.35 ppm corresponden a los hidrógenos diastereotópicos H-26 $_{ec}$ y H-26 $_{ax}$ respectivamente; la señal en 2.64 ppm se asignó al H-4 $_{ax}$, mientras que el H-4 $_{ac}$ se asignó en 2.54 ppm. Dichos desplazamientos químicos coinciden con los previamente reportados en nuestro grupo de investigación.

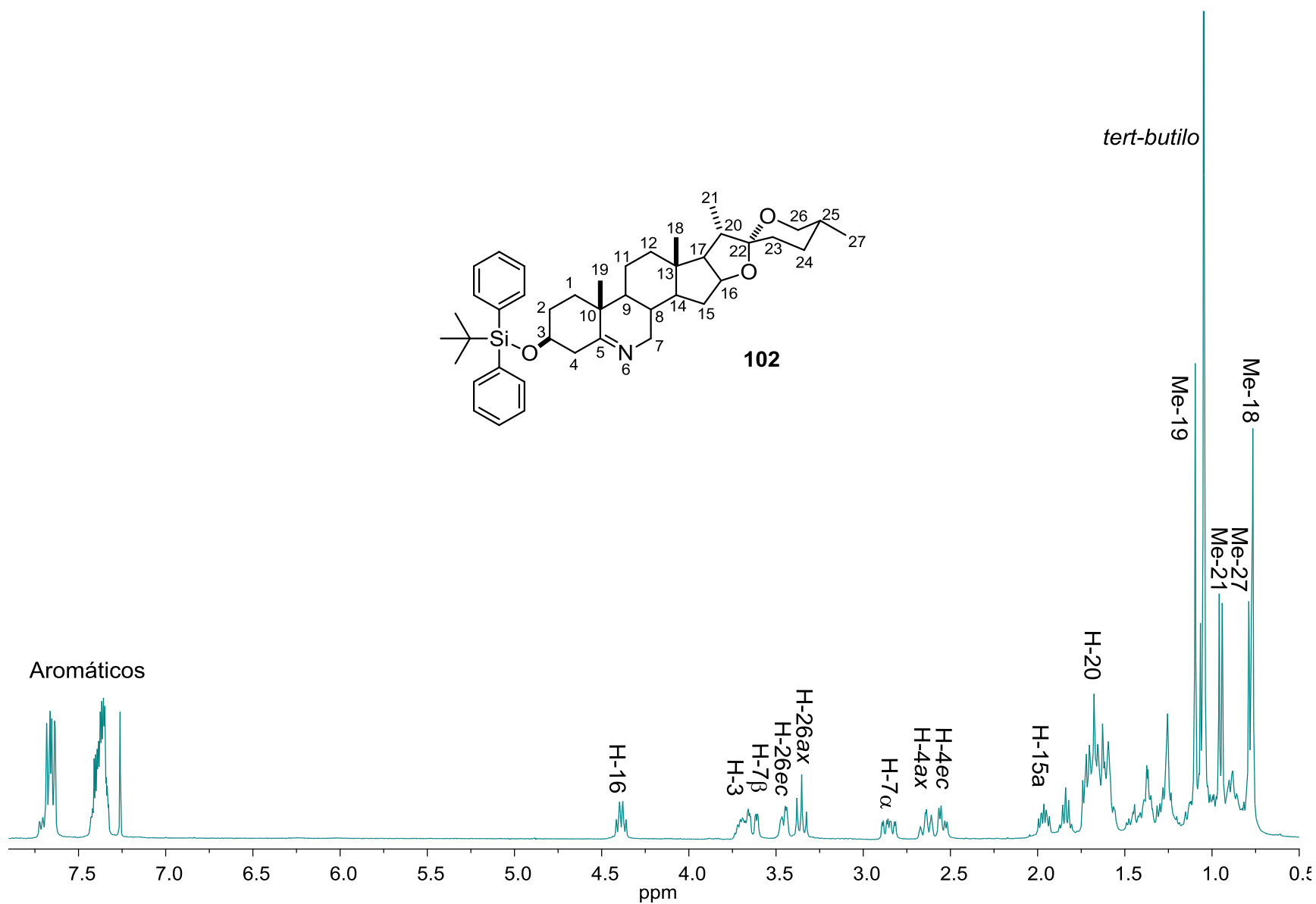


Figura 8. Espectros de RMN de ^1H del compuesto **102** a 400 MHz en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C del 6-azadiosgenina (Figura 9) se observa la desaparición de las señales de carbonilo de cetona (C-5) así como de ácido carboxílico (-COOH) y en su lugar aparece una nueva señal en 173.4 ppm característica de carbono de imina, lo que proporcionó evidencia que el cierre del anillo B se llevó a cabo exitosamente. La señal en 109.2 del C-22 ppm de la fusión espirocetálica, fue de gran utilidad para confirmar que la cadena lateral del compuesto esteroide se mantenía sin cambio aparente.

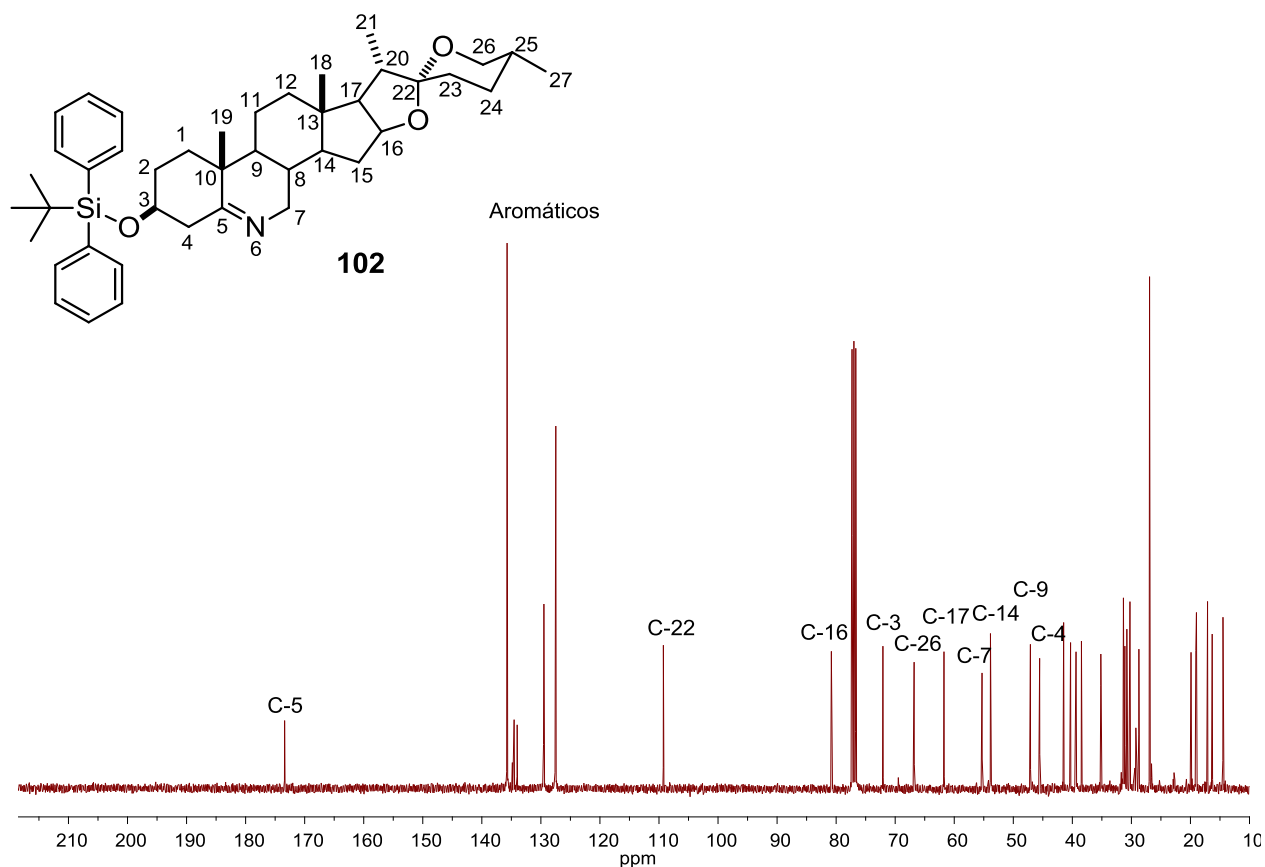
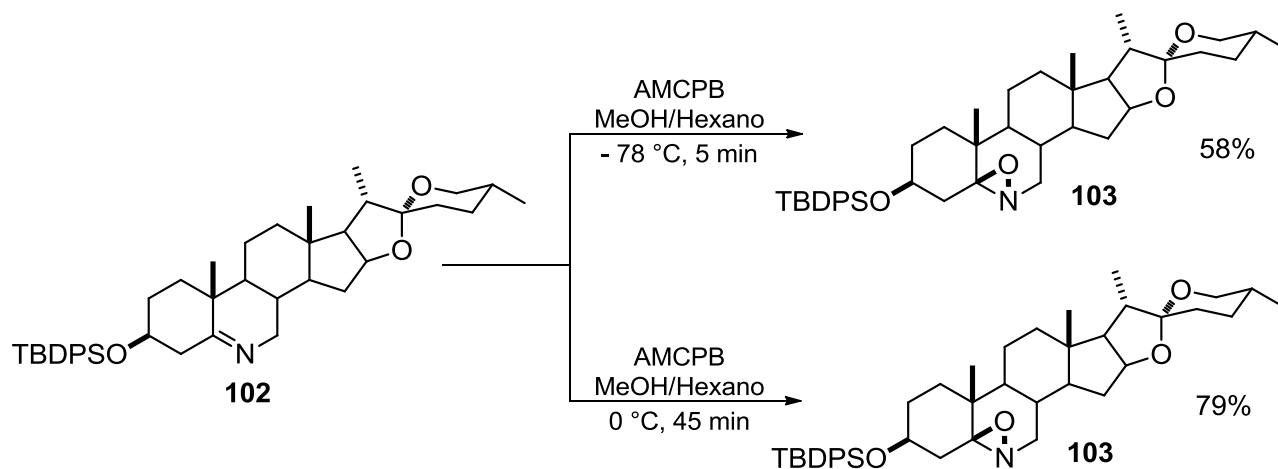


Figura 9. Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto **102** a 100 MHz en CDCl_3 .

Concluida la síntesis de **102**, se procedió a realizar la oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico de este compuesto (Esquema 30) mediante la metodología propuesta en nuestro grupo de trabajo.⁶⁰ En esta última etapa, cabe mencionar que adicionalmente se encontró que realizando la reacción a 0 °C y manteniendo la

reacción en agitación durante 45 minutos después de concluida la adición del AMCPB, el rendimiento del compuesto **103** se incrementó a 79%.



Esquema 30. Nuevas condiciones de reacción para la obtención de la oxaziridina **103** a partir del 6-azaesteroide **102**.

En la Figura 10 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **103**, donde se observan dos señales múltiples a 7.68 y 7.31 ppm que integran para un total de 10 hidrógenos, indicando la presencia del grupo protector TBDPS. En 4.35 ppm se observa una señal doble de dobles ($J_{16\text{ec}-15\text{ax}} = 14.9 \text{ Hz}$ y $J_{16\text{ec}-15\text{ec}} = 7.5 \text{ Hz}$), mientras que en 3.82 ppm se observa la señal múltiple que se asignaron a H-3 base de oxígeno. La señal correspondiente al hidrógeno diastereotópico H-7 β presentó un desplazamiento a menor frecuencia pasando de 3.61 ppm a 3.41 ppm, de la misma manera el hidrógeno H-7 α presentó un ligero desplazamiento a mayor frecuencia observándose en 2.88 ppm con respecto al hidrógeno H-7 α del 6-azaesteroide en 2.85 ppm. Los hidrógenos diastereotópicos H-26ec y H-26ax se observaron en 3.44 y 3.33 ppm respectivamente. En 2.31 ppm se observó la señal de H-4ax como una señal doble de dobles, mientras que el H-4ec de igual forma doble de dobles se observa en 1.40 ppm. La señal simple del metilo 19 se encuentra desplazado a frecuencias mayores con respecto a la materia prima en 1.16 ppm, lo que indica que la orientación del oxígeno de la oxaziridina se encuentra en posición β . Las señales del *ter*-butilo (s), Me-21 (d), Me-27 (d) y Me-18 (s) se asignaron en 1.03 ppm, 0.93 ppm, 0.78 ppm y 0.70 ppm respectivamente.

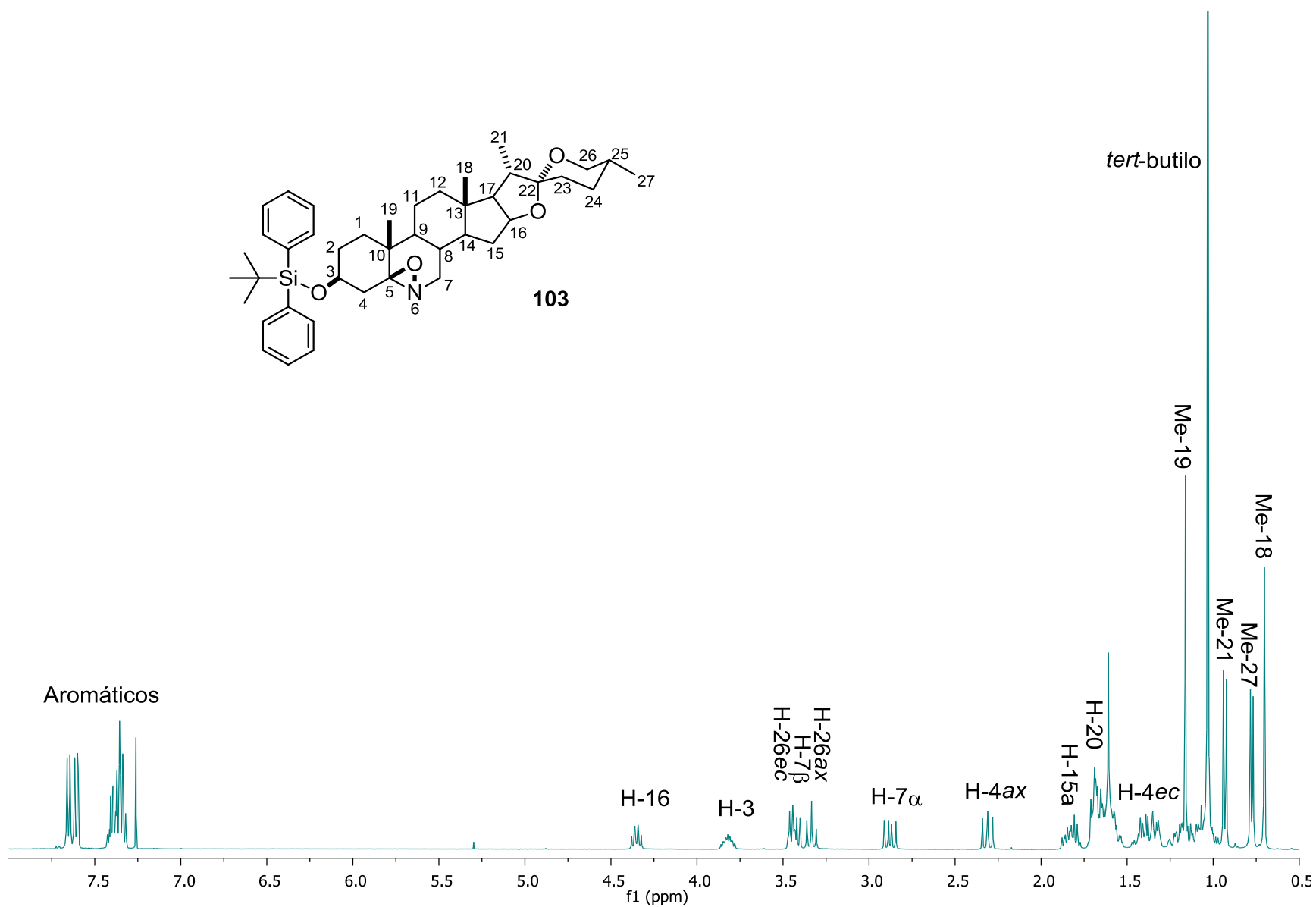


Figura 10. Espectros de RMN de ^1H del compuesto **103** a 400 MHz en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C de la oxaziridina **103** (Figura 11) mostró cambios significativos con respecto a su antecesor 6-azaestroide **102**, por ejemplo la desaparición de la señal del carbono cuaternario imínico (C-5) en 173.4 ppm, y se observa una nueva señal en 87.5 ppm que corresponde al mismo carbono cuaternario C-5 que ahora es integrante del anillo de tres miembros de la oxaziridina. La señal perteneciente a la fusión espirocetálica del C-22 se continua observando en 109.3 ppm lo que corrobora que dicha fusión permanece sin modificación aparente. En un rango de 135.7 ppm a 127.5 ppm se observan los carbonos del grupo protector TBDPS, así como las señales del *ter*-butilo ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) y ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$) en 26.9 ppm y 19.1 ppm respectivamente.

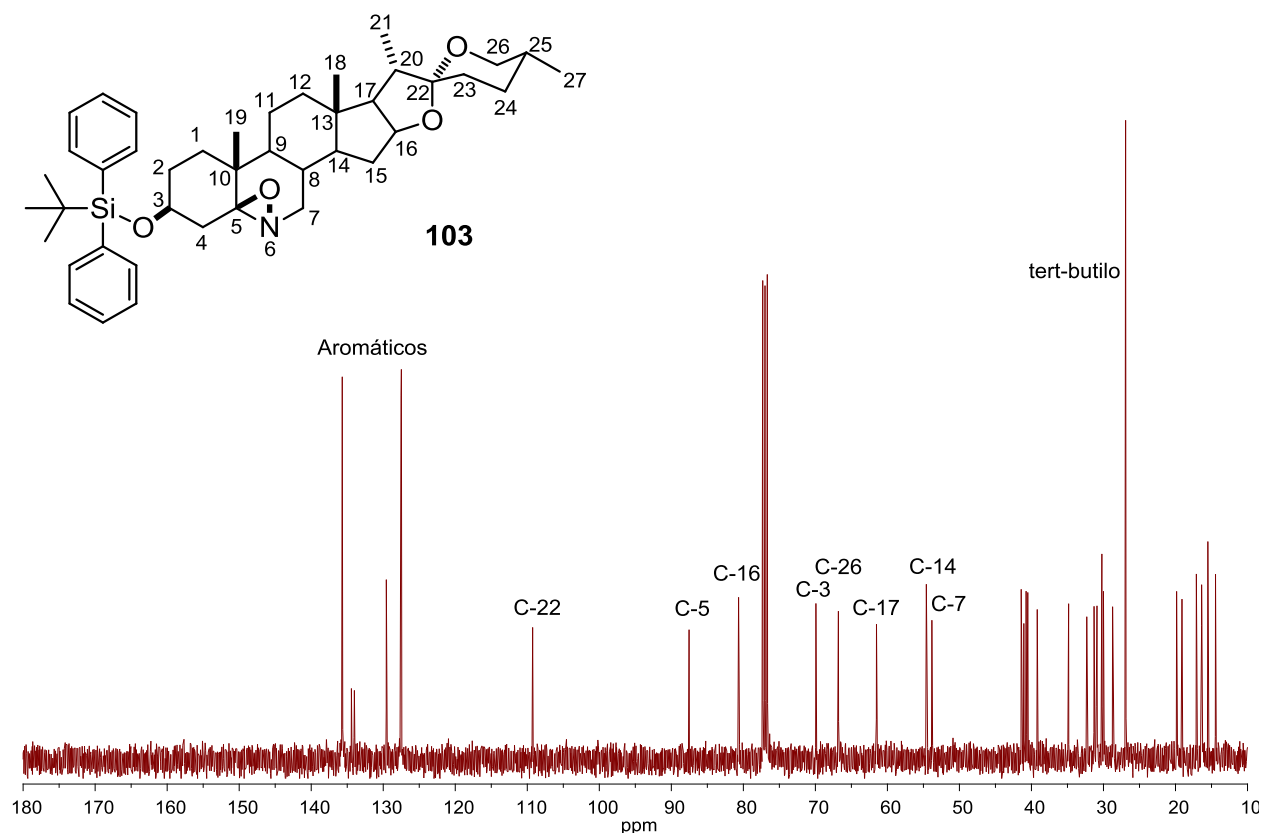
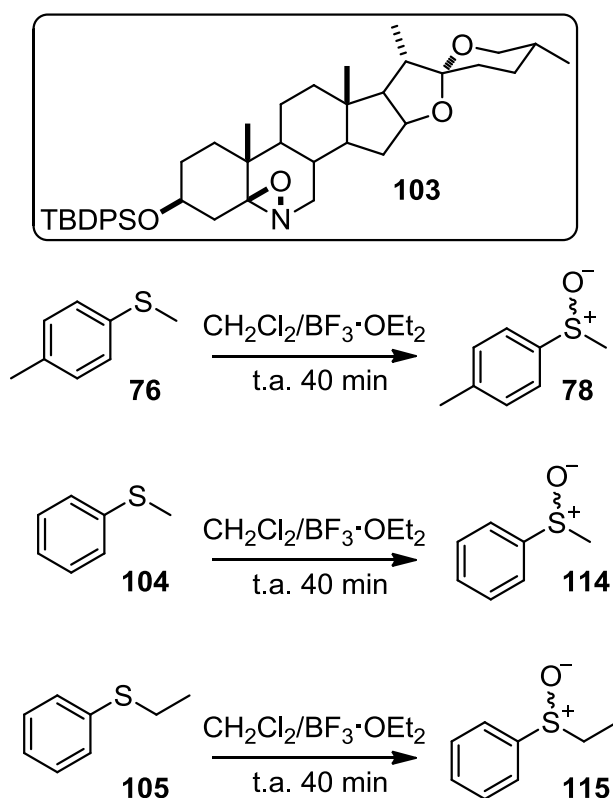


Figura 11. Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto **103** a 100 MHz en CDCl_3 .

Confirmada la obtención de la oxaziridina **103** se procedió a realizar las oxidaciones de los sulfuros **21**, **76**, **104** y **105**, con la finalidad de evaluar el comportamiento oxidativo de la oxaziridina **103**.

7.2. Oxidación de los sulfuros **76**, **104** y **105** con la oxaziridina **103**.

Los primeros estudios oxidativos se realizaron vía la metodología previamente establecida por del Río y colaboradores⁹ para la oxidación de sulfuros con la sal del colesterol **18**, sin embargo, bajo estas condiciones los sulfóxidos se obtuvieron en rendimientos que van del 33 al 70%. En el interés por incrementar los rendimientos de oxidación y considerando que en algunos antecedentes se ha puesto de manifiesto que las reacciones de oxidación con oxaziridinas son más eficientes si se encuentran activadas mediante catálisis ácida,^{8a,46,58} se procedió a explorar la oxidación de los sulfuros **76**, **104** y **105** con la oxaziridina **103** vía las condiciones de reacción mostradas en el esquema **31**. A una disolución de los sulfuros **76**, **104** y **105** en diclorometano (3.4 mL) bajo agitación magnética se le adicionó gota a gota una solución de la oxaziridina **103** en una cantidad equimolecular en el mismo disolvente, posteriormente se adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 eq.) para activar la oxaziridina, la reacción se mantuvo por 40 minutos a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo los sulfóxidos **78**, **114** y **116** se obtuvieron en rendimientos superiores al 95%.



Esquema 31. Oxidación de los sulfuros **76**, **104** y **105** con la oxaziridina **103**.

7.2.1. Caracterización del (*R*)-*p*-Tolil metil sulfóxido (**78**) obtenido vía la oxaziridina **103**.

El sulfóxido **78** se obtuvo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 95.7%. En la Figura 12 se muestra el espectro de RMN de ^1H en el cual se observan 2 señales múltiples en el rango de 7.56 a 7.32 ppm que integra para un total de 4 hidrógenos los cuales se asignaron a los protones del anillo aromático. Las señales simples en 2.71 ppm y 2.42 ppm se asignaron a los metilos Me-8 y Me-9 respectivamente. El desplazamiento de todas las señales hacia frecuencias mayores con respecto al sulfuro **76** permitió confirmar que la oxidación se había llevado a cabo, por lo que posteriormente se determinó la relación enantiomérica del sulfóxidos **78** mediante RMN de ^1H con el reactivo de desplazamiento quiral (*R*)-BINOL. Con los datos obtenidos, se midió el área bajo la curva de las señales correspondientes a cada enantiómero obteniendo como resultado una relación enantiomérica de 97:3 (Figura 13).

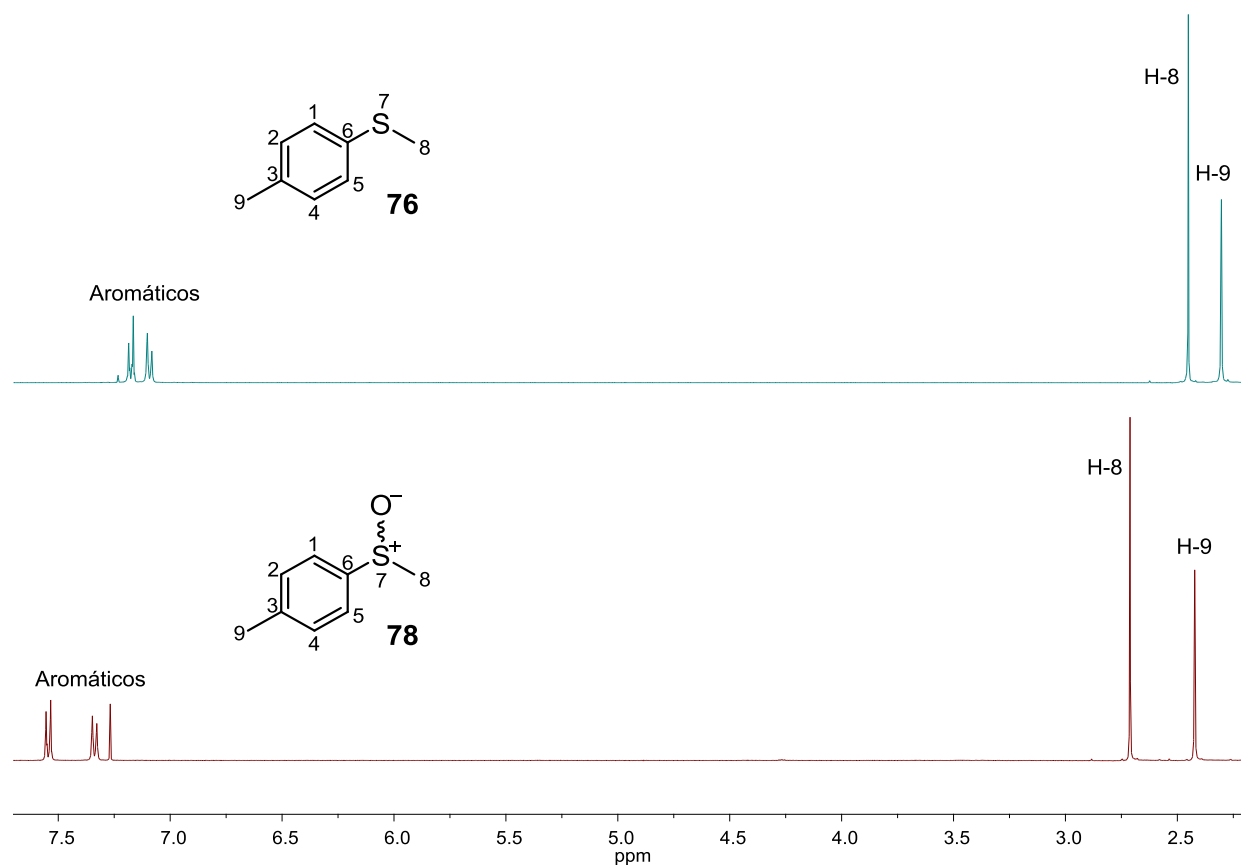


Figura 12. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del sulfuro **76** con el sulfóxido **78** a 400 MHz en CDCl_3 .

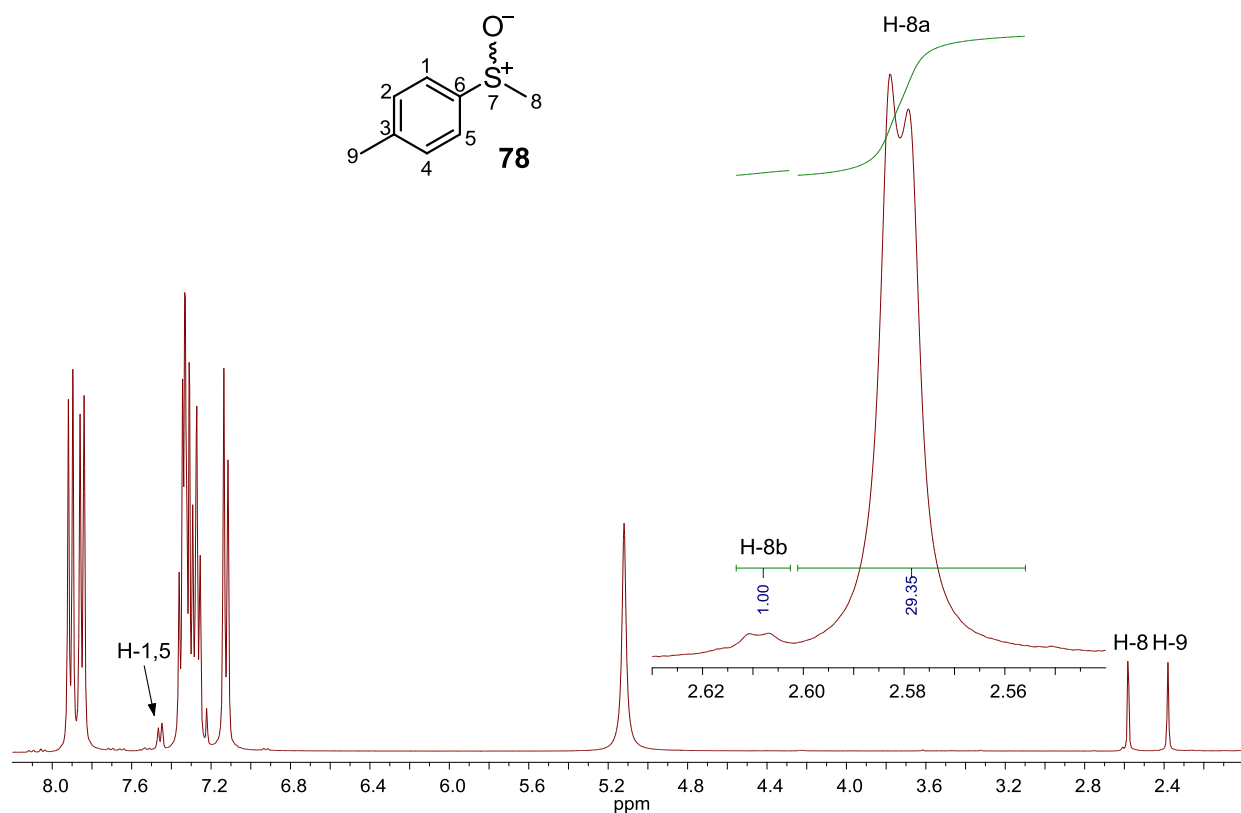


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H del sulfóxido **78** con el reactivo de desplazamiento quiral (*R*)-BINOL a 400 MHz en CDCl_3 .

Con los datos obtenidos de la relación enantiomérica mediante RMN, se procedió a determinar el exceso enantiomérico mediante la técnica de HPLC, utilizando una columna quiral analítica y como fase móvil una mezcla de hexano/isopropanol. El cromatograma del sulfóxido **78** (Figura 14) mostró dos picos en una relación (99:1). Dichos picos presentaron tiempos de retención (t_R) de 11.74 minutos y 12.94 minutos respectivamente.

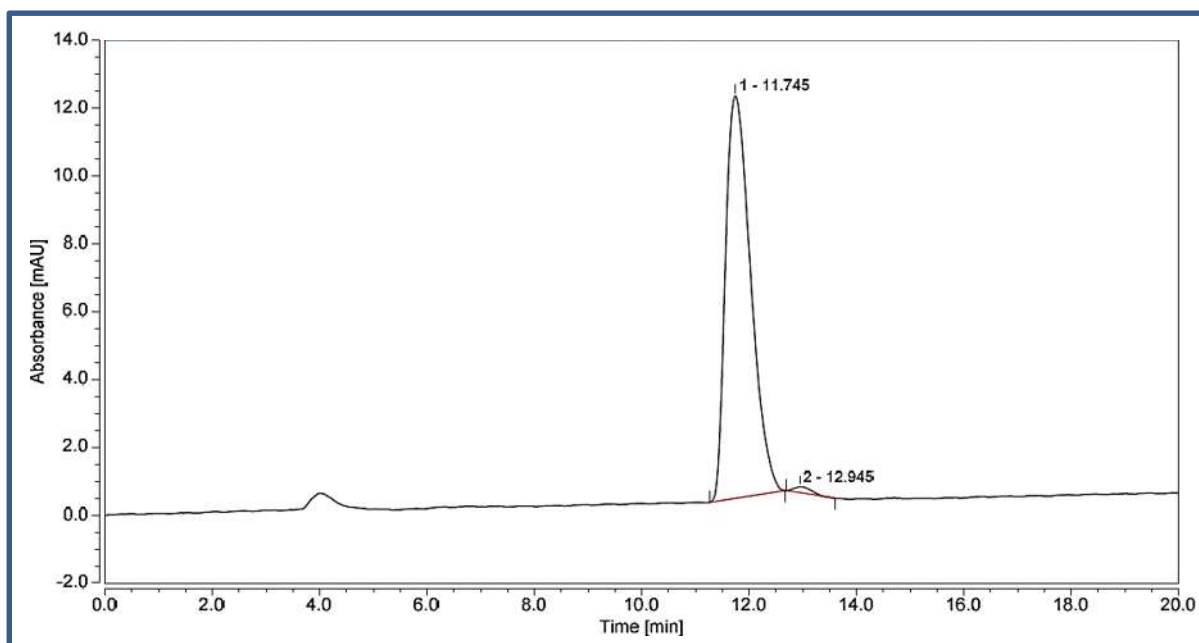


Figura 14. Cromatograma del sulfóxido **78** obtenido vía la oxidación con **103**.

Con la finalidad de confirmar que los picos separados en el cromatograma anterior correspondían a la mezcla enantiomérica del sulfóxido **78**; se realizó la oxidación del sulfuro **76** con AMCPB para utilizarlos como referencia en el HPLC. En la Figura 15 se muestra el cromatograma obtenido para los enantiómeros del sulfóxido **78** vía AMCPB; se observan dos picos que a diferencia del anterior presentan una relación enantiomérica (50:50) y conservan los mismos t_R . La configuración del enantiómero mayoritario se determinó *R* mediante la comparación de la rotación óptica con los anteriormente reportados en la literatura.⁶⁶

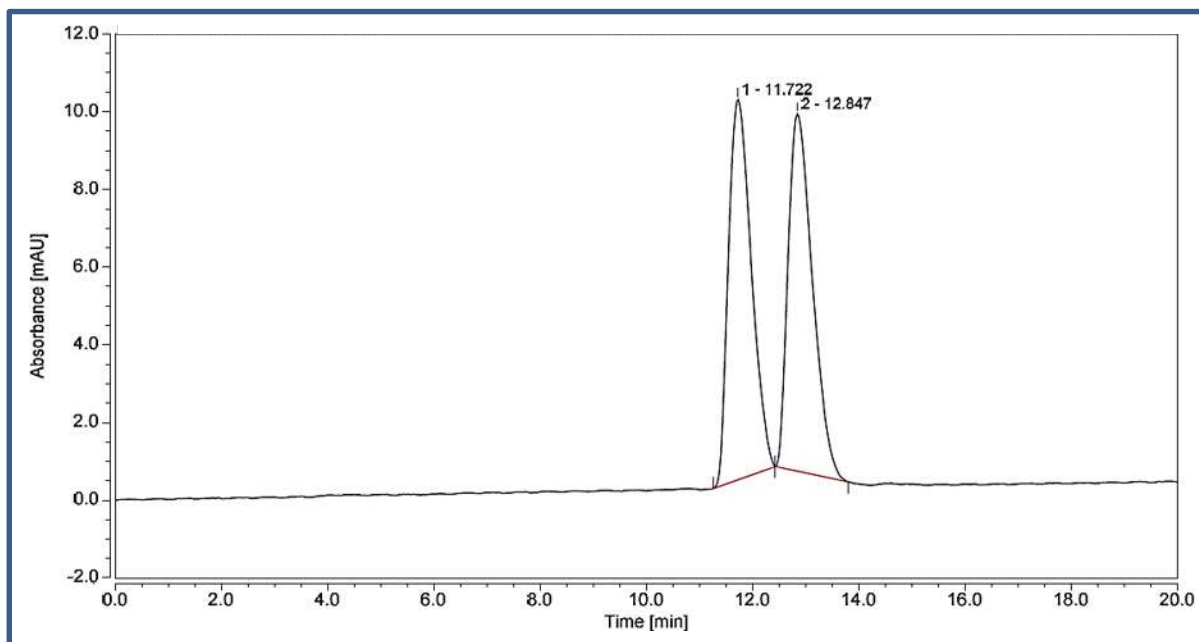


Figura 15. Cromatograma del sulfóxido **78** obtenido mediante la oxidación con el AMCPB.

7.2.2. Caracterización del (*R*)-fenil metil sulfóxido (**114**) obtenido vía la oxaziridina **103**.

El sulfóxido **114** se obtuvo en forma de sólido blanco en un rendimiento de 97.8%. El espectro de RMN de ^1H (Figura 16) mostró 2 señales múltiples de 7.68 a 7.47 ppm que integra para un total de 5 hidrógenos que se asignaron a los protones aromáticos. La señal simple en 2.74 ppm se asignó al metilo Me-8.

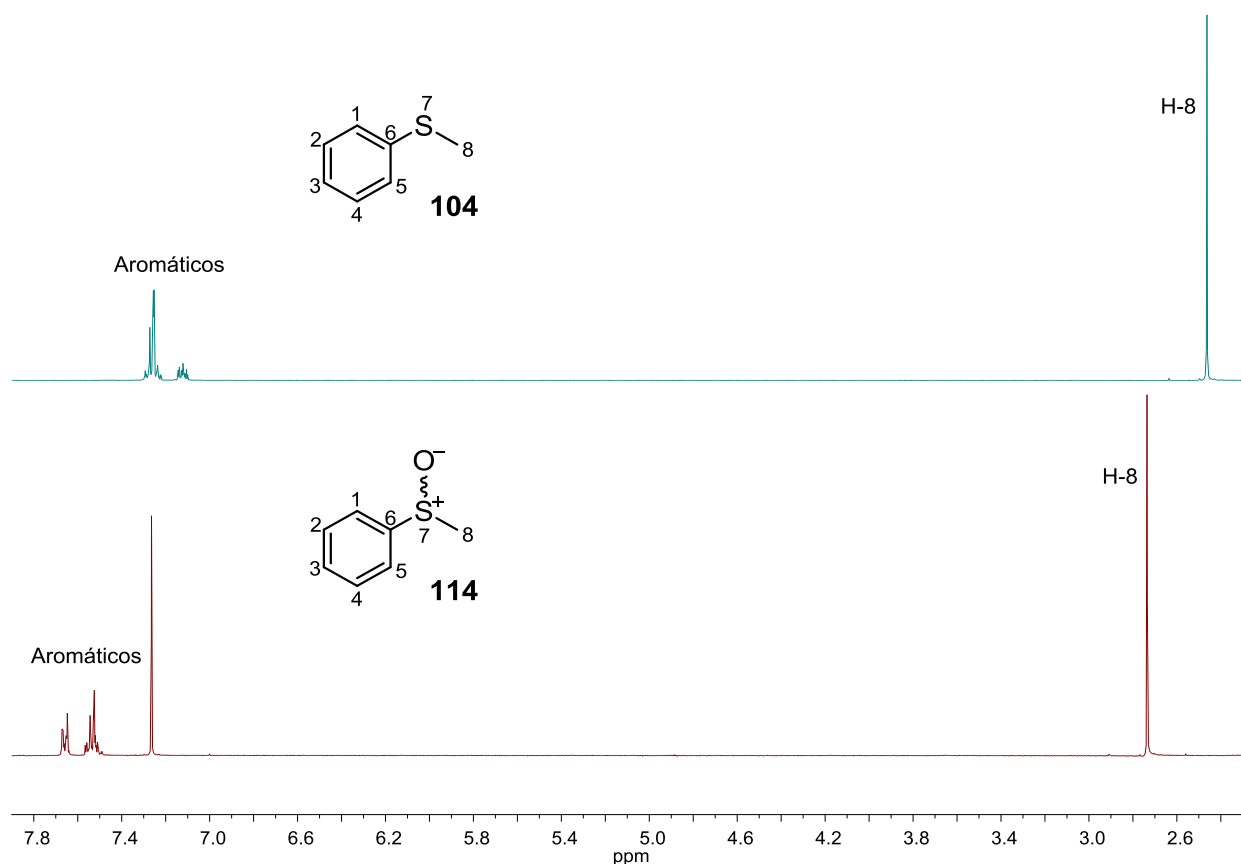


Figura 16. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del sulfuro **104** con el sulfóxido **114** a 400 MHz en CDCl_3 .

Al igual que el sulfóxido **78**, en el sulfóxido **114** también se observó el mismo patrón de desplazamiento, observando que todas las señales se desplazaron a mayor frecuencia en comparación con la materia prima **104**. Para determinar la relación enantiomérica de este compuesto, como primer parte se procedió a realizar el análisis de RMN de ^1H con el reactivo de desplazamiento (*R*)-BINOL; después del análisis de la integral del área bajo la curva de la señal de los hidrógenos del Me-8 se determinó que la oxidación con **103** produce en mayor cantidad uno de los sulfóxidos enantioméricos observándose una relación enantiomérica 96:4 (Figura 17).

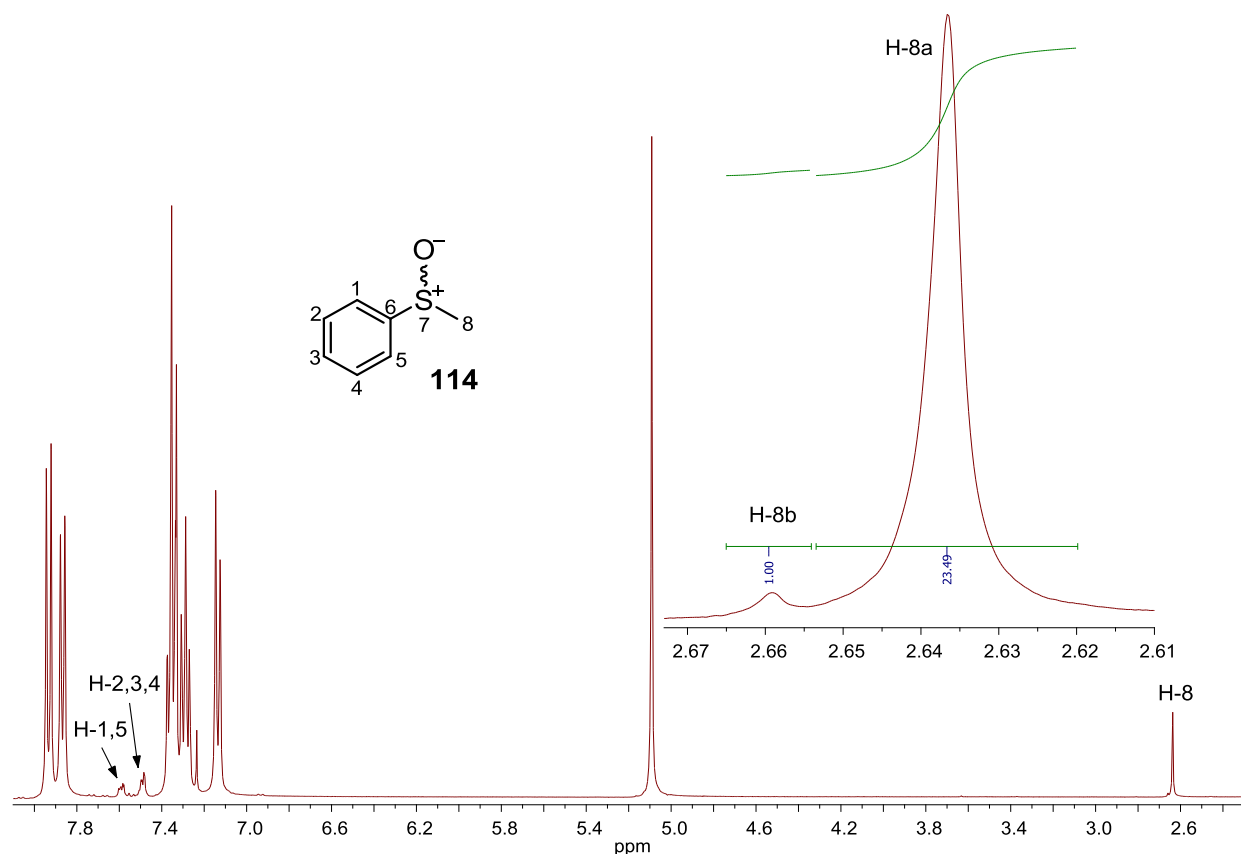


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H del sulfóxido **114** con el reactivo de desplazamiento quiral (*R*)-BINOL a 400 MHz en CDCl_3 .

Después de establecer que la oxidación en presencia de la oxaziridina **103** procede con buena relación enantiomérica se procedió a determinar el exceso enantiomérico mediante la técnica de HPLC, para ello se utilizó una columna quiral analítica y con fase móvil (hexano/isopropanol). El cromatograma obtenido para el sulfóxido **114** (Figura 18) muestra dos picos en una relación (97.8:2.19), los tiempos de retención t_R para este sulfóxido fueron de 12.86 y 15.79 minutos respectivamente.

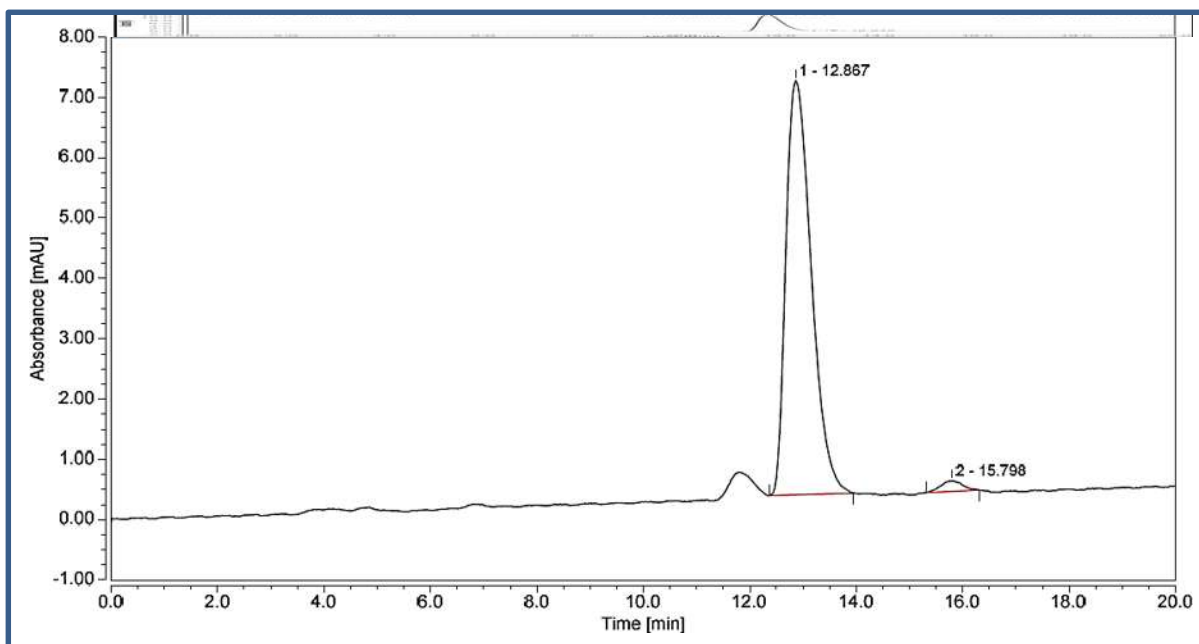


Figura 18. Cromatograma del sulfóxido **114** obtenido vía la oxidación con **103**.

Para tener certeza de que la identificación de los picos en el cromatograma anterior (Figura 18) correspondían al sulfóxido **114**, se realizó la reacción de oxidación del compuesto **104** en presencia AMCPB, posteriormente se realizó la identificación de la mezcla racémica de los sulfóxidos **114** mediante HPLC. En la Figura 19, se muestra el cromatograma obtenido para la mezcla racémica, el cual se determinó en iguales condiciones que el cromatograma de la Figura 22, y se observó que los picos asignados a los sulfóxidos **114** presentan similar t_R . La determinación de la configuración del enantiómero mayoritario se determinó *R* mediante la comparación de la rotación óptica con los ya reportados en la literatura.⁶⁶

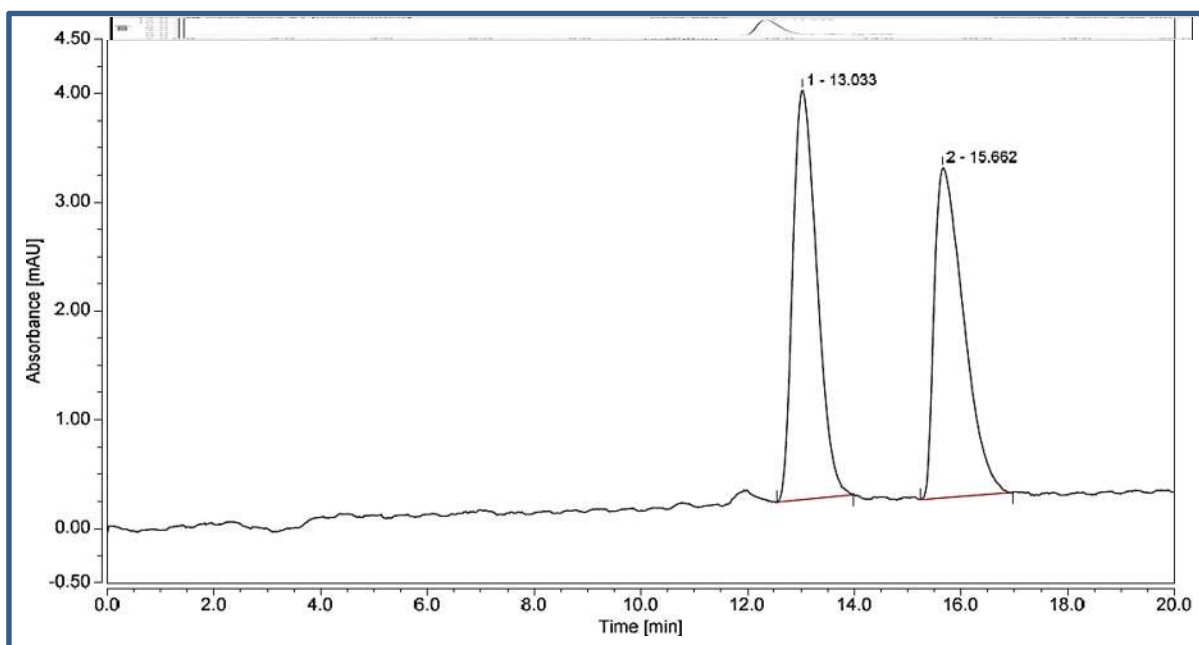


Figura 19. Cromatograma del sulfóxido **114** obtenido vía la oxidación con el AMCPB.

7.2.3. Caracterización del (*R*)-fenil etil sulfóxido (**115**) obtenido vía la oxaziridina **103**.

El sulfóxido **115** también se obtuvo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 99%. El espectro de RMN de ^1H (Figura 20) mostró 2 señales múltiples de 7.65 a 7.49 ppm que integra para un total de 5 hidrógenos que se asignaron a los protones aromáticos. La señal de la materia prima **105** asignada al metileno de la posición 8 y que anteriormente se observaba como cuádruple en 2.94 ppm; en el producto oxidado **115** se observa como dos señales múltiples en 2.91 ppm y 2.77 ppm respectivamente. La señal triple en 1.20 ppm se asignó al metilo Me-9.

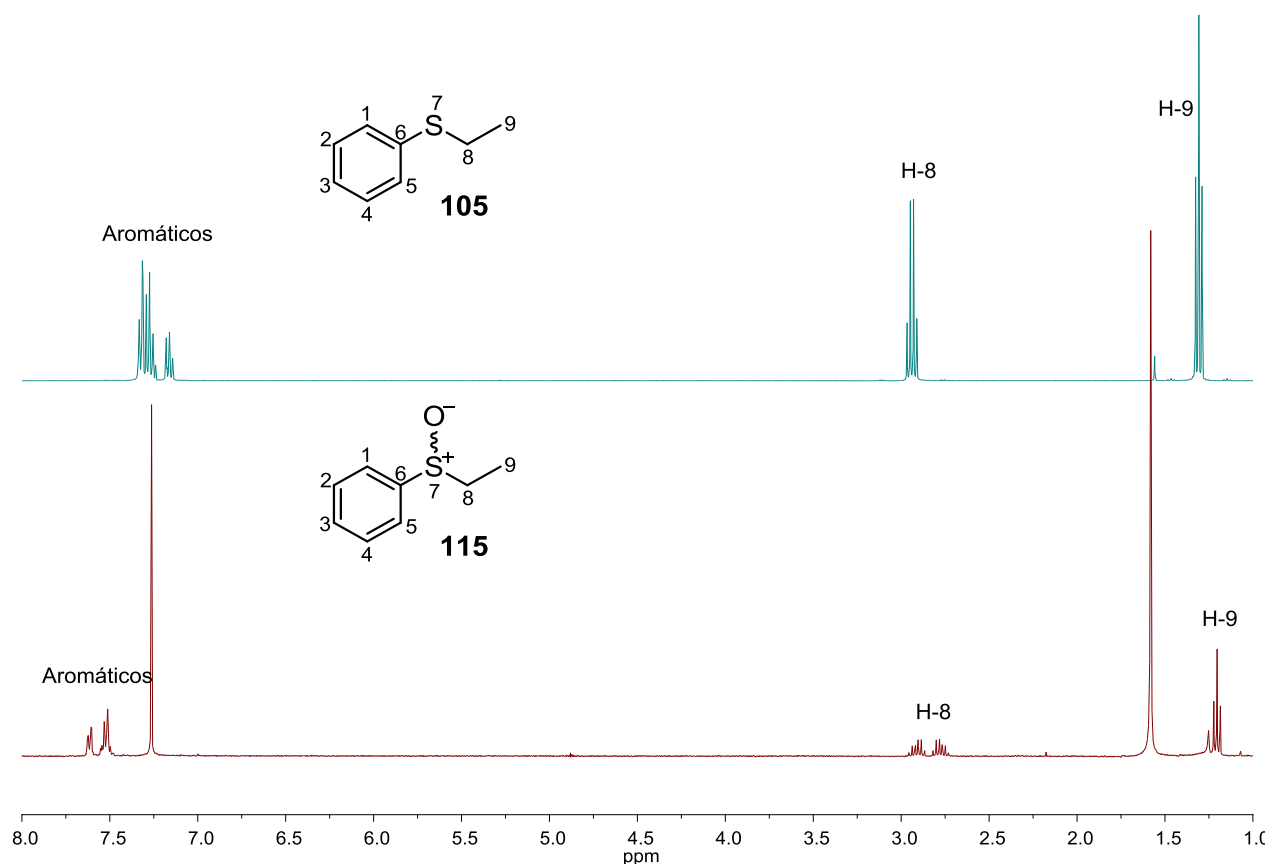


Figura 20. Comparación de los espectros de RMN de ¹H del sulfuro **105** con el sulfóxido **115** a 400 MHz en CDCl₃.

Para el sulfóxido **115** se determinó el exceso enantiomérico mediante HPLC, utilizando iguales condiciones de separación en el equipo de cromatografía de líquidos. A continuación en el cromatograma del sulfóxido **115** (Figura 21) se observaron dos picos cuya relación enantiomérica fue de (96.05:3.95), con tiempos de retención t_R de 10.58 y 13.15 minutos respectivamente.

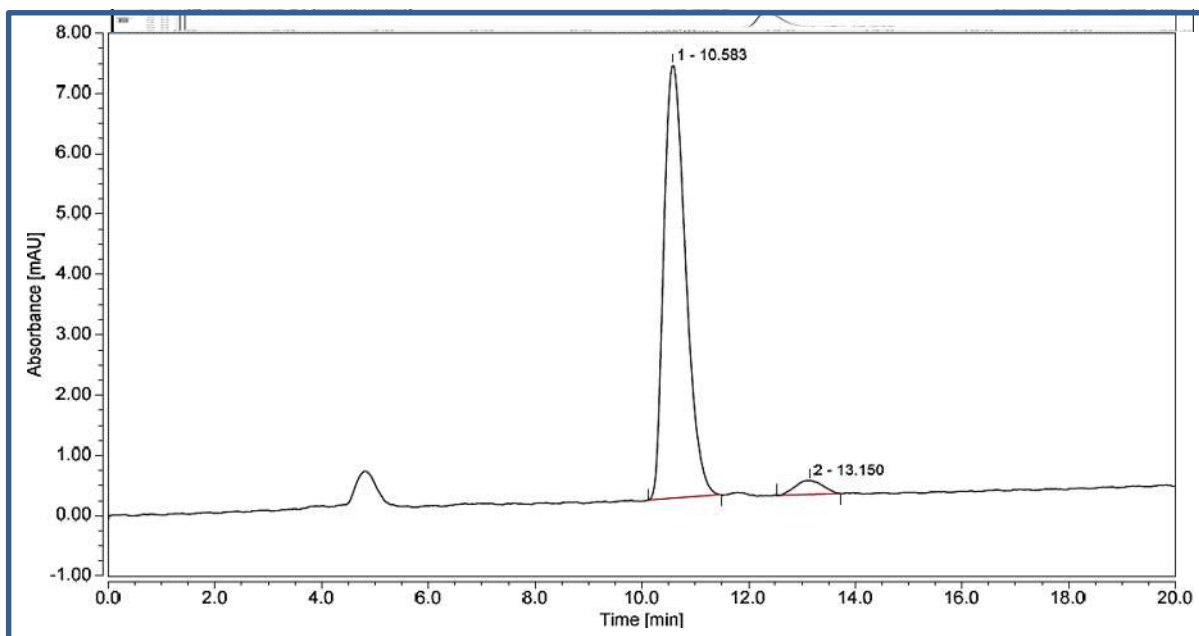


Figura 21. Cromatograma del sulfóxido **115** obtenido vía la oxidación con **103**.

El cromatograma se comparó con el obtenido por la oxidación del sulfuro con el AMCPB, (Figura 22) observando que los dos picos del racemato conservan iguales t_R . La determinación de la configuración del enantiómero mayoritario se determinó *R* mediante la comparación de la rotación óptica con los ya reportados en la literatura.⁶⁷

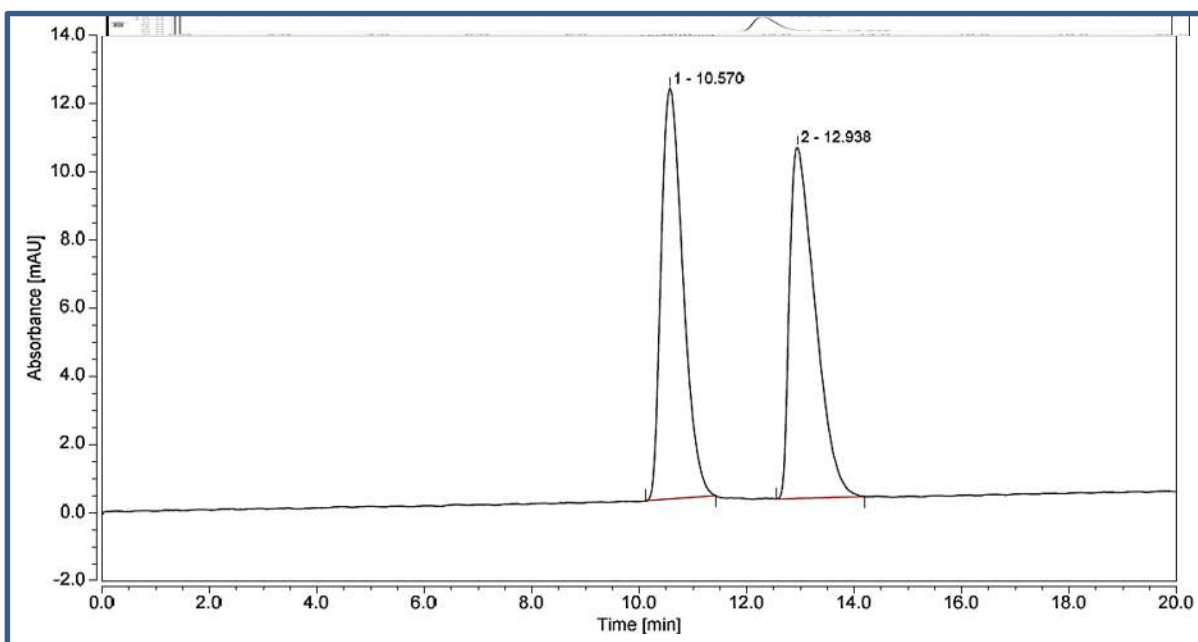
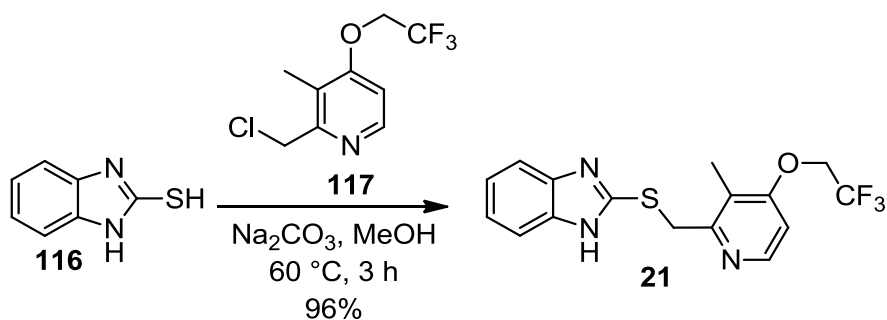


Figura 22. Cromatograma del sulfóxido **115** obtenido vía la oxidación con el AMCPB.

7.3. Síntesis de 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]tio]-1*H*-bencimidazol (**21**).

El sulfuro **21** es un intermediario para la síntesis del fármaco conocido Lansoprazol (**22**), este medicamento se comercializó por primera vez en 1992 bajo el nombre de “Lanzor”, es el segundo inhibidor de la bomba de protones (PPI) y un potente inhibidor de la acidez gástrica que es ampliamente utilizado en la terapia de reflujo gastroesofágico y úlcera péptica.⁶⁸ Considerando la importancia de estos derivados azufrados, parte de este proyecto consistió en explorar la oxidación del sulfuro **21**, para ello, este compuesto se preparó mediante la reacción de condensación entre el 2-mercaptobenzimidazol (**116**) y el 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina (**117**)^{9b} en presencia de carbonato de sodio y metanol a 60 °C; bajo estas condiciones el compuesto **21** se logró obtener en forma de sólido blanco y 96% de rendimiento (Esquema 32).



Esquema 32. Reacción de condensación para la obtención del compuesto **21**.

La obtención del compuesto **21** se confirmó mediante los siguientes datos espectroscópicos. En la espectrometría de masa de baja resolución se observó el ión molecular en $[\text{M}]^+$ 353.08 uma, el cual corresponde al peso molecular del producto esperado (Ver apéndice Figura 31). Por otro lado, en el análisis de su espectro de RMN de ^1H (Figura 23) se observaron dos señales dobles en 8.42 ppm y 6.73 ppm con una constante de acoplamiento de 5.7 Hz que corresponde al sistema AX de los hidrógenos H-14 y H-13 respectivamente. En 7.54 ppm se observa una señal ancha con integral de dos protones que se asignó a los H-2 y H-5 del fragmento imidazol. Las señales dobles en 7.20 y 7.18 ppm ($J = 3.2$ Hz) que integraron para un total de 2 hidrógenos corresponde a los protones H-3 y H-4 del imidazol. La señal en 4.43 ppm asignada al H-15 se observó como una cuádruple debido a que se encuentra acoplamiento con los

tres átomos de flúor de C-16, así mismo dicha señal se encuentra traslapada con la señal simple de H-9 en 4.42 ppm. La señal simple del Me-17 aparece en 2.32.

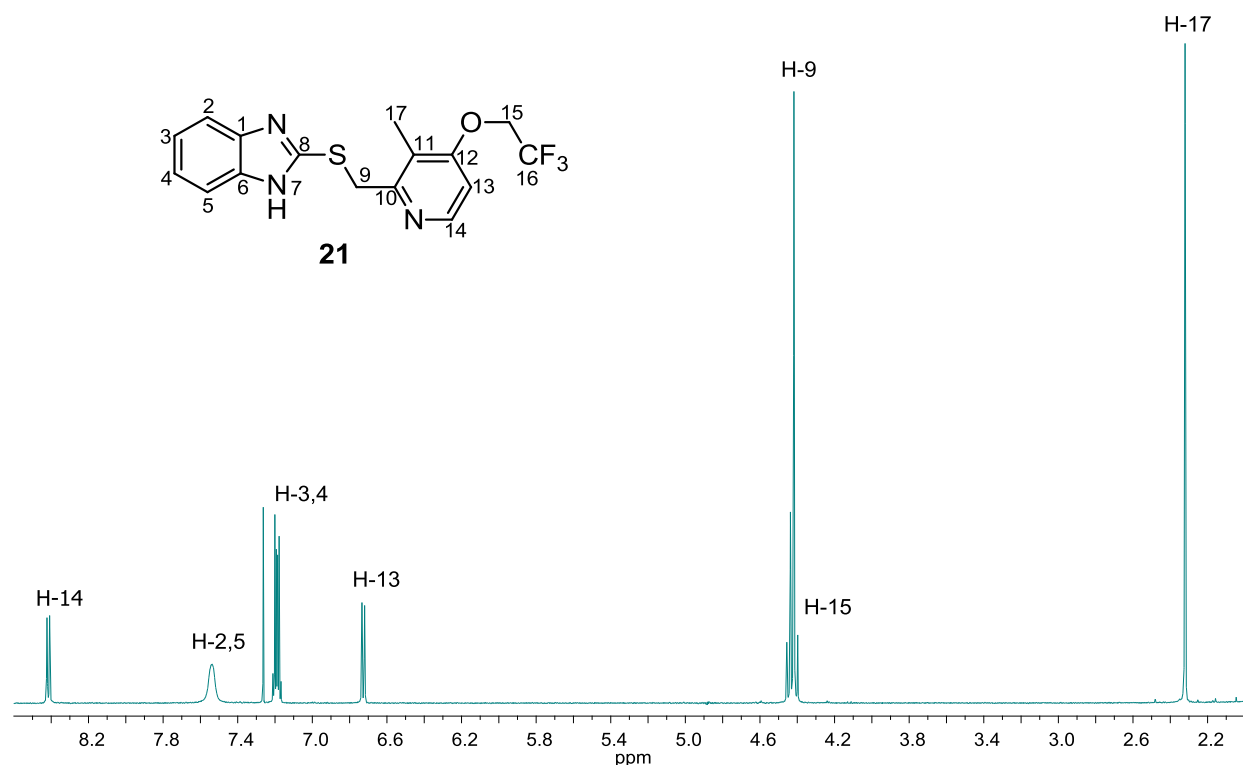
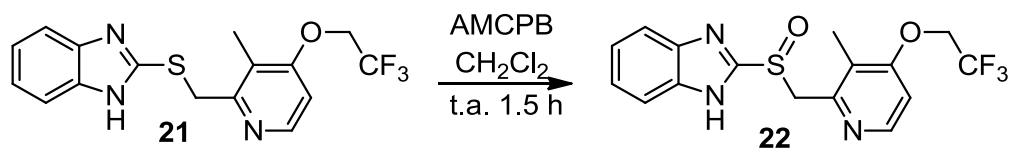


Figura 23. Espectros de RMN de ^1H del compuesto **21** a 400 MHz en CDCl_3 .

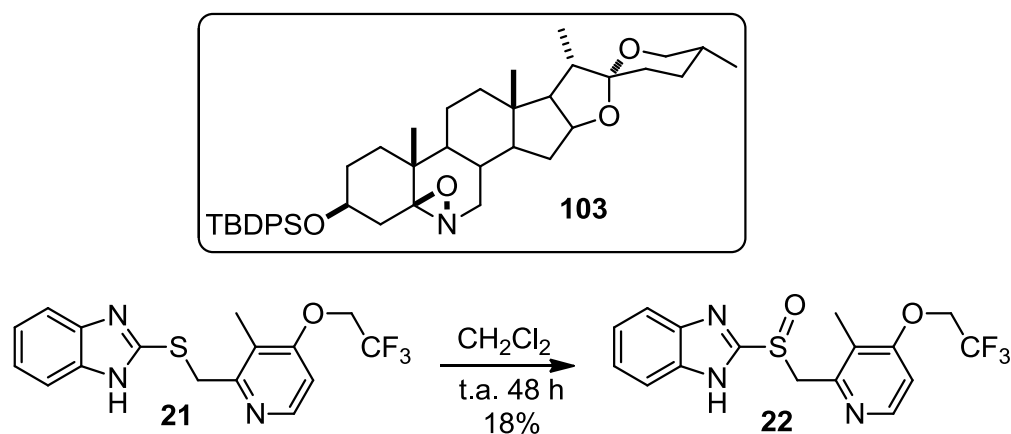
7.4. Síntesis de 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (**22**).

Con la obtención de **21** se procedió a realizar la oxidación de este derivado con el ácido *m*-cloroperbenzoico para tener indicios sobre la identificación del producto racémico mediante TLC y RMN (Esquema 33).



Esquema 33. Oxidación del sulfuro **21** con el ácido *m*-cloroperbenzoico.

Con los datos anteriores se realizó la oxidación del sulfuro **21** con un equivalente de la oxaziridina **103** siguiendo la metodología previamente descrita para los sulfuros **76**, **104** y **105**, usando diclorometano como disolvente y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 eq.); Sin embargo, bajo estas condiciones se observó que la materia prima se descompone, por lo cual se decidió explorar nuevamente la oxidación del sulfuro **21** vía el método reportado por del Río y colaboradores,^{9a} (sin la adición de un activador ácido); cuando se utilizó esta metodología se observó la formación del producto deseado por TLC después de 48 horas de reacción a temperatura ambiente, la purificación del crudo del sulfóxido **22** permitió obtener el producto deseado en un 18% de rendimiento (Esquema 34).



Esquema 34. Oxidación del sulfuro **21** con la oxaziridina **103**.

En la Figura 24 se muestra la comparación de los espectros de RMN de ^1H del sulfuro **21** y el sulfóxido **22** preparado vía la oxaziridina **103**, en el cual se continúan observando las señales dobles del sistema AX ligeramente desplazadas a frecuencias mayores. La diferencia más significativa en el espectro del producto deseado son las dos señales dobles de un sistema AB ($J = 13.8 \text{ Hz}$) que corresponden a los hidrógenos del metileno de la posición 9 en 4.75 ppm. La señal cuádruple de H-15 se asignó en 4.39 ppm.

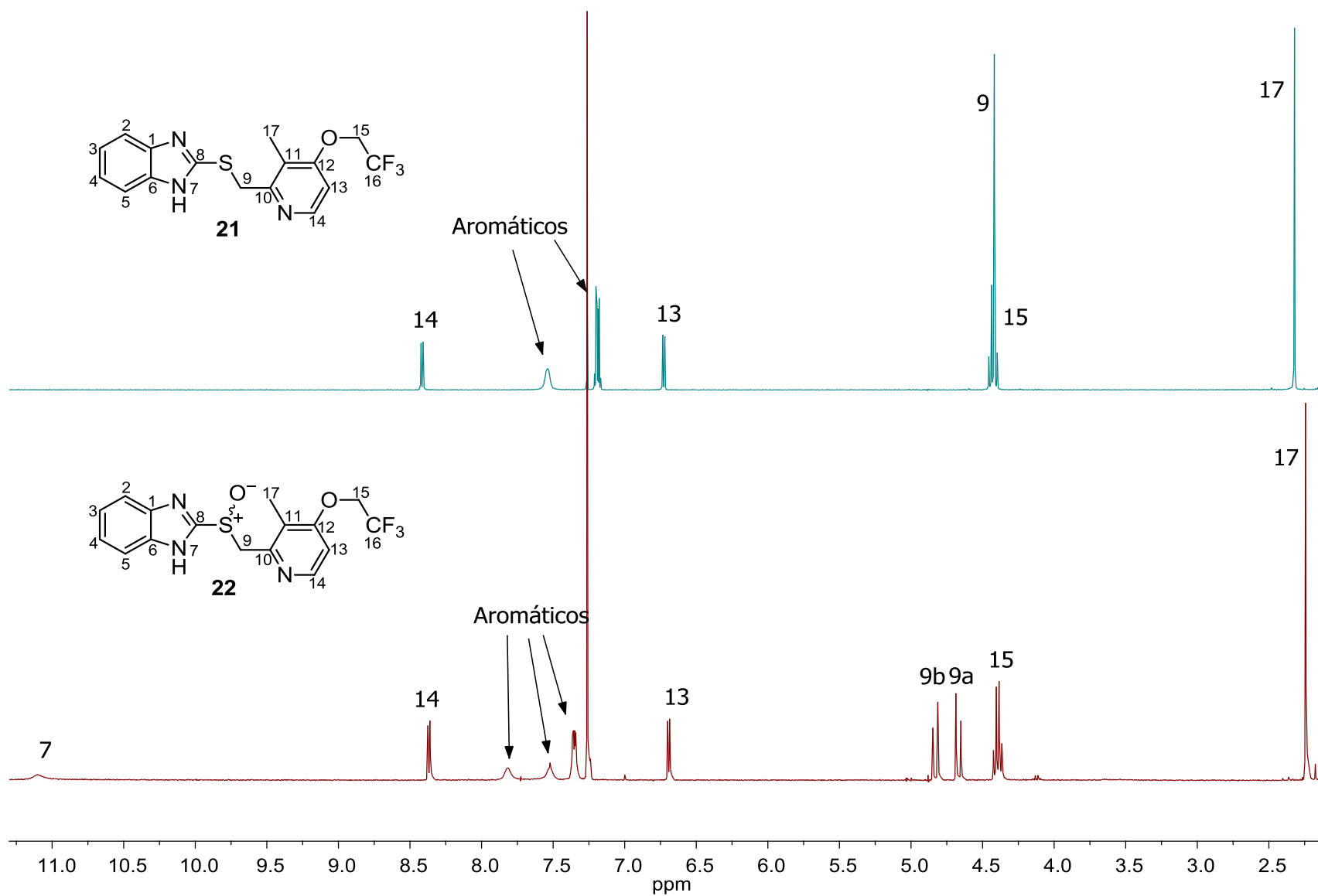


Figura 24. Comparación de los espectros de RMN de ¹H del compuesto **21** (color azul) con el producto **22** (color rojo) a 400 MHz en CDCl₃.

Con la muestra obtenida del sulfóxido deseado vía el oxidante **103**, se procedió a determinar el e.e. del compuesto **22** mediante HPLC utilizando iguales condiciones experimentales para la obtención del cromatograma, que en los sulfóxidos anteriores **78**, **114** y **115**. El cromatograma de **22** (Figura 25) mostró dos picos en una relación (97.33:2.67). Los tiempos de retención t_R fueron de 6.88 minutos y 10.18 minutos respectivamente.

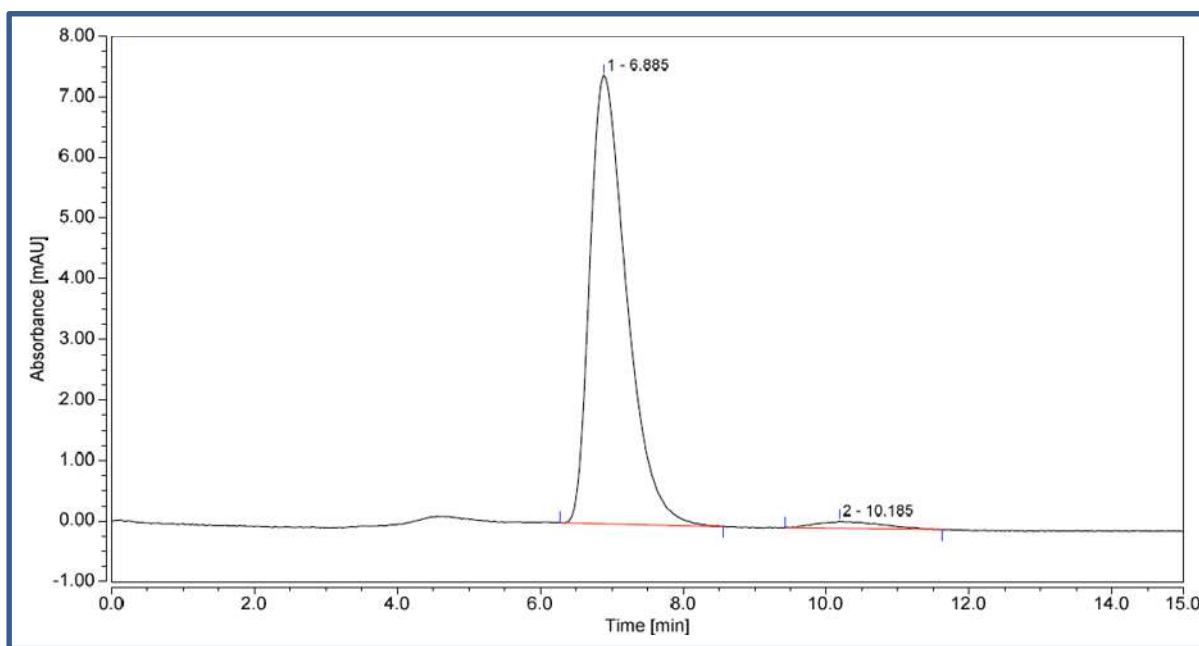


Figura 25. Cromatograma del sulfóxido **22** obtenido vía la oxidación con **103**.

El cromatograma anterior también se comparó con el de la Figura 26 que corresponde a la mezcla racémica de **22**, obtenido con el ácido *m*-cloroperbenzoico, observando para este último dos picos en una relación enantiomérica (49.66:50.34) y t_R de 7.74 minutos y 10.21 minutos respectivamente. La configuración para este último compuesto no fue posible determinarla mediante la comparación de la rotación óptica, ya que la muestra se obtuvo en poca cantidad, sin embargo, de acuerdo con los datos obtenidos en relación a la configuración de los sulfóxidos **78**, **114** y **115**, se podría sugerir que muy probablemente se obtiene el sulfóxido con igual configuración al reportado por del Río y colaboradores.^{9a}

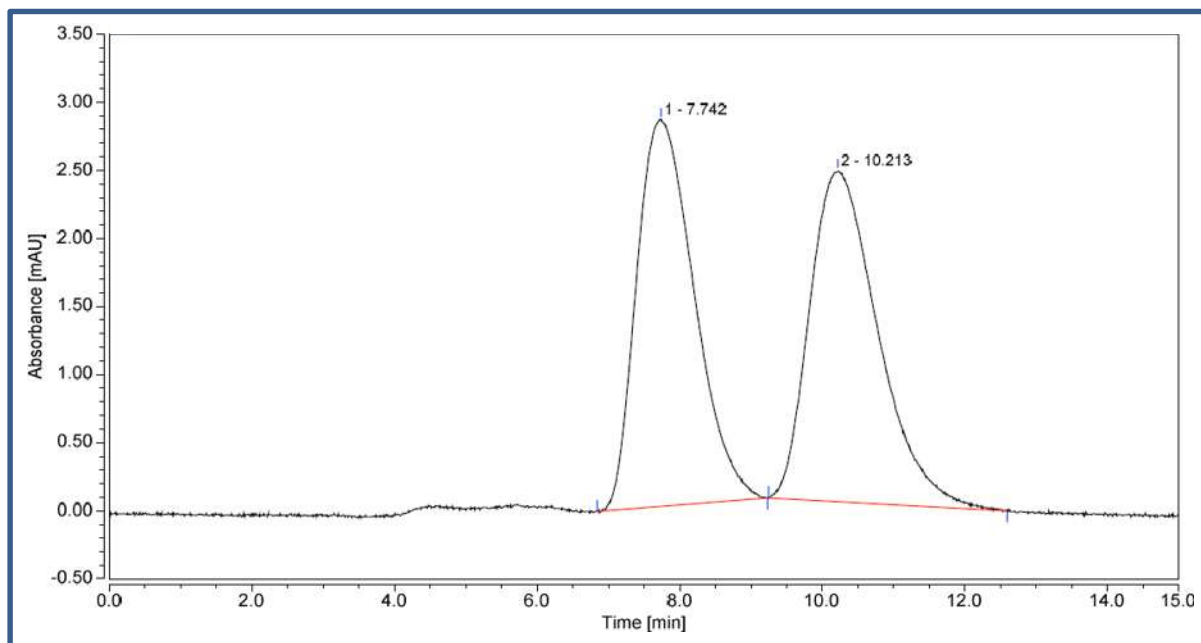


Figura 26. Cromatograma del sulfóxido **22** obtenido vía la oxidación con el AMCPB.

Finalmente en la Tabla 2 se presenta un resumen de los resultados ya mencionados para los cuatro sulfóxidos obtenidos vía la oxidación con **103**. Dichos resultados fueron buenos tanto en rendimiento como en e.e. lo que demuestra la excepcional capacidad oxidante de la oxaziridina espiroestánica **103**.

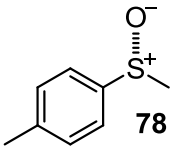
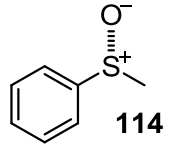
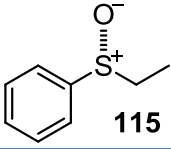
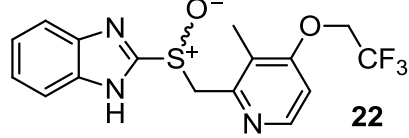
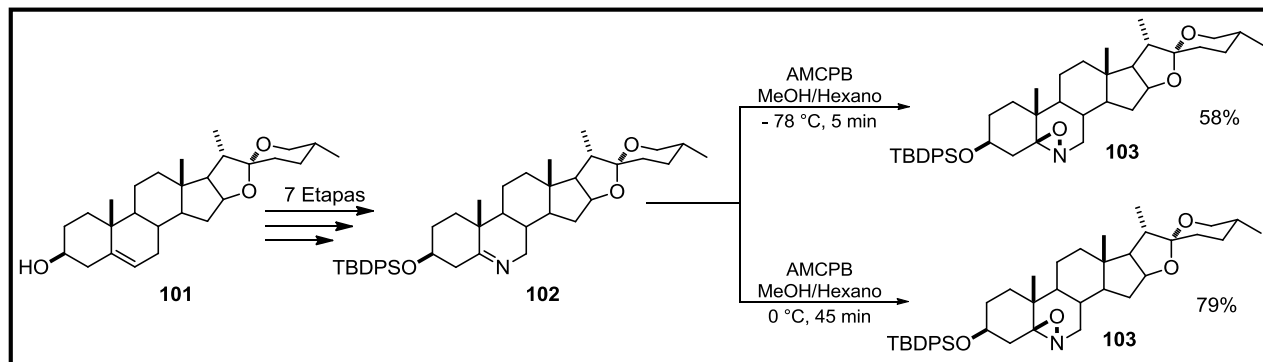
Sulfóxido	Rendimiento	HPLC e.e.	Configuración absoluta
 78	95.7%	98%	<i>R</i>
 114	97.8%	95.6%	<i>R</i>
 115	99%	92.1%	<i>R</i>
 22	18%	94.6%	---

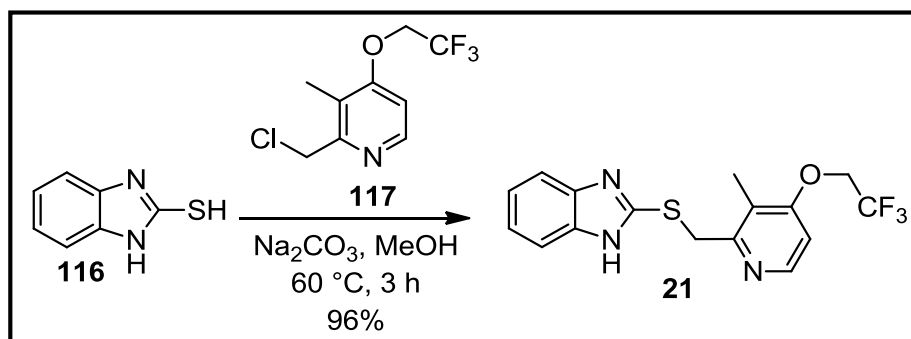
Tabla 2. Resultados de los e.e. de los sulfóxidos **76**, **104**, **105** y **22**.

8. CONCLUSIONES

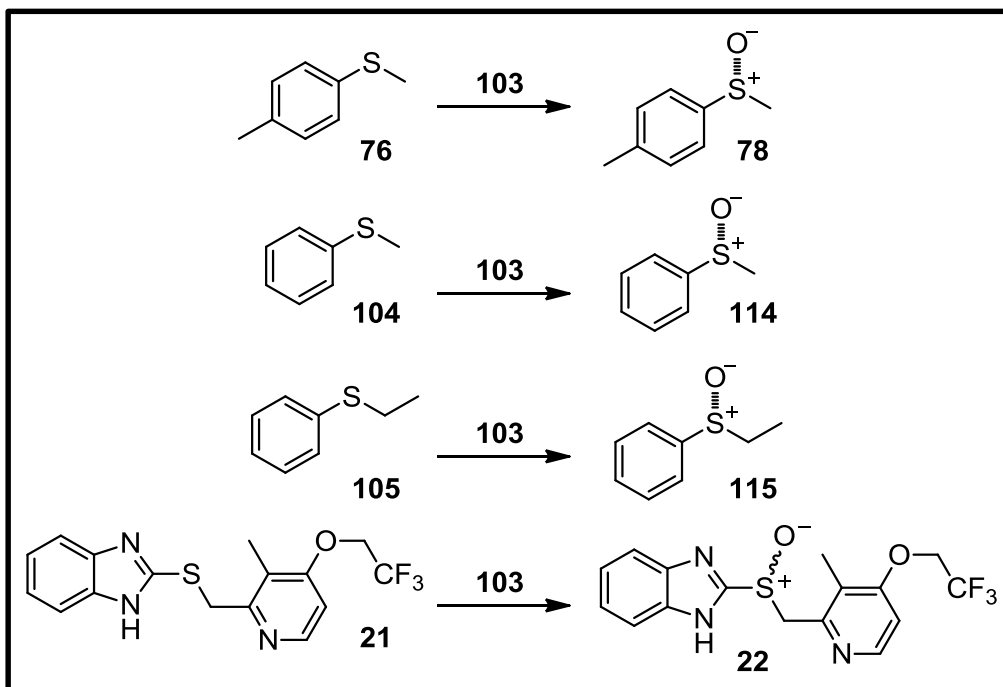
- Se realizó la síntesis para la obtención de la oxaziridina espiroestánica **103** mediante la metodología previamente reportada en nuestro grupo de trabajo, además se realizaron diferentes pruebas de reacción para mejorar el rendimiento de la oxaziridina **103** logrando incrementar el rendimiento de la reacción en la etapa final de un 58% a un 79%.



- Se obtuvo el compuesto **21** mediante la reacción de condensación entre el 2-mercaptobenzimidazol (**116**) y el 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina (**117**).^{9b}



- Se evaluó el comportamiento oxidativo de la oxaziridina **103** frente a los sulfuros **76**, **104**, **105** y **21** obteniendo los sulfóxidos **78**, **114**, **115** y **22**, con excesos enantiomérico superiores a 92%, lo que permitió establecer el uso de **103** como un agente oxidante efectivo en reacciones asimétricas.



- La configuración absoluta de los sulfóxidos **78**, **114** y **115** se determinó mediante la medición de la rotación óptica y su comparación con la reportada en la literatura,^{66,67} lo que permitió establecer una configuración *R* para estos compuestos. Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H así como los obtenidos mediante la técnica de HPLC para todos los sulfóxidos preparados fueron comparados con los reportados en la literatura y todos concidieron.⁶⁶⁻⁶⁹

9. PARTE EXPERIMENTAL

9.1. Instrumentación y equipo

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se determinaron en un espectrómetro VARIAN MERCURY PLUS 400 y JEOL ECA 500, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están descritas en unidades de Hertz (Hz).

Los exceso enantiomérico se determinaron mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en un equipo Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000 Pumps, utilizando una fase estacionaria quiral de Celulosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) y como fase móvil mezclas de hexano/isopropanol.

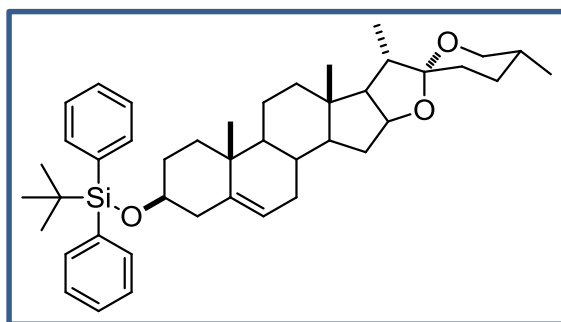
El espectro de masa baja resolución (MS) se determinó en un espectrómetro Thermo Scientific modelo ISQ™ LT Single Quadrupole Mass Spectrometer, utilizando un detector de iones (multiplicador de electrones) y energía de ionización 70 eV, acoplado a un cromatógrafo de gases Thermo Scientific modelo Trace 1310. Los datos se expresan como relación masa carga (m/z) de los correspondientes iones. El ión molecular se designó como $[M^+]$.

Los disolventes y reactivos utilizados fueron adquiridos de la casa comercial Aldrich. La sapogenina esteroideal diosgenina (**101**) fue donada por la compañía PROQUINA S.A de C.V (Productos Químicos Naturales, México). El éter etílico se secó usando Na y benzofenona como indicador.

La purificación de los compuestos se realizó utilizando columnas cromatográficas de distintos tamaños empacadas con gel de sílice (malla 70-230), empleando mezclas de Hexano/AcOEt como eluyente. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (TLC), utilizando cromatoplas (3.5 cm x 2 cm) de gel de sílice de 0.2 mm de espesor soportado en placas de aluminio, provistos además de un factor de revelado F254, usando como fase móvil Hexano/AcOEt [(7:3),

(8:2) y (9:1)]. Se emplearon como reveladores lámpara de luz ultravioleta (onda corta 254 nm) y solución de H₂SO₄ (50% v/v) aplicando calor con una parrilla de calentamiento.

9.2. (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-espirostan-5-eno (**108**).

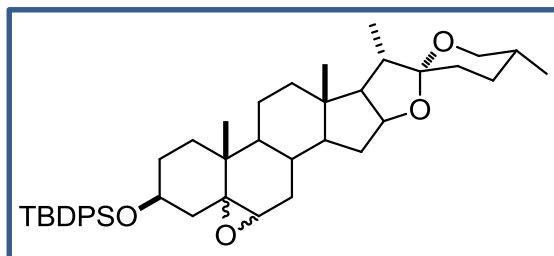


Una suspensión de diosgenina (**101**) (6.0 g, 14.47 mmol), imidazol (2.95 g, 43.41 mmol) en 44.8 mL de DMF anhidra se colocó en un baño de aceite a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después se adicionó lentamente el cloruro de *ter*-butildifenilsilano (4.14 mL, 15.91 mmol), una vez finalizada la adición se aumentó la temperatura a 70 °C y la mezcla de reacción se dejó durante 3 h. Una vez transcurrido el tiempo se enfrió a 0 °C, se adicionó hielo al matraz, se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó con agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad en rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, empacada con gel de sílice, de la polaridad Hexano/AcOEt (98:2) se obtuvieron 8.43 g de un sólido blanco (89%) correspondiente al (25*R*)-3β-*ter*-butildifenilsililoxi-espirostan-5-eno (**108**).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.70-7.32 (10H, m, difenilo del TBDPS), 5.11 (1H, d, *J*₆₋₇ = 4.4 Hz, H-6), 4.38 (1H, m, H-16), 3.53 (1H, m, H-3), 3.46 (1H, dd, *J*_{gem} = 11.0, *J*_{26ec-25ax} = 4.2 Hz, H-26ec), 3.36 (1H, dd, *J*_{gem} = *J*_{26ax-25ax} = 10.9 Hz, H-26ax), 2.33 (1H, dd, *J*_{gem} = *J*_{4ax-3ax} = 13.3 Hz, H-4ax), 2.13 (1H, dd, *J*_{gem} = 13.3, *J*_{4ec-3ax} = 6.8 Hz, H-4ec), 1.74 (1H, dd, *J*_{17α-20β} = 13.8 Hz, *J*_{17α-16α} = 7.5 Hz, H-17), 1.06 (9H, s, *ter*-butilo), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, d, *J*_{21-20β} = 7.0 Hz, Me-21), 0.78 (3H, d, *J*_{27-25ax} = 6.3 Hz, Me-27),

0.76 (3H, s, Me-18). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.3 (C-5), 135.7-127.4 (C-Aromáticos del TBDPS), 120.8 (C-6), 109.2 (C-22), 80.8 (C-16), 73.2 (C-3), 66.8 (C-26), 62.0 (C-17), 56.5 (C-14), 49.9 (C-9), 42.4 (C-4), 41.5 (C-20), 40.2 (C-13), 39.7 (C-12), 37.1 (C-1), 36.6 (C-10), 32.0 (C-7), 31.8 (C-2), 31.8 (C-15), 31.3 (C-8, C-23), 30.3 (C-25), 28.8 (C-24), 27.0 (-C-(CH₃)₃), 20.8 (C-11), 19.4 (C-19), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.1 (C-27), 16.2 (C-18), 14.5 (C-21).

9.3. (25*R*)-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-5 α ,6 α -epoxi-espirostanos (**109a**) y (25*R*)-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-5 β ,6 β -epoxi-espirostanos (**109b**).

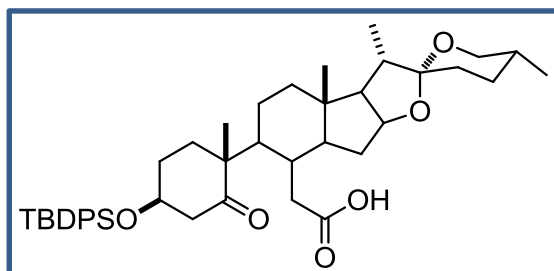


A una solución del compuesto **108** (6.0 g, 9.19 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) se le adicionó lentamente ácido *m*-cloroperbenzoico (77% de oxígeno activo, 2.37 g, 13.78 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 10 min. Transcurrido este tiempo la solución se vertió sobre hielo y se agregó una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lavó nuevamente con solución saturada NaHCO_3 , agua, se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue evaporado. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, empacada con gel de sílice, obteniendo en la polaridad Hexano/ AcOEt (98:2) 5.78 g (94%) de un sólido blanco correspondiente a la mezcla de epóxidos α/β **109a/b** en una relación 3:1

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68-7.30 (m, difenilo del TBDPS), 4.36 (1H, m, H-16), 3.93 (1H, m, H-3), 3.62 (1H, m, H-3'), 3.46 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.9$ Hz, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 2.7$ Hz, H-26ec), 3.35 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9$ Hz, H-26ax), 2.75 (1H, d, $J_{6-7} = 4.4$ Hz, H-6), 2.74 (1H, d, $J_{6-7} = 2.4$ Hz, H-6'), 2.15 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, $J_{4\text{ax}-3\text{ax}} = 11.2$ Hz, H-4ax), 1.04 (12H, s, *ter*-butilo, Me-19), 0.93 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, Me-21), 0.78 (3H, d, $J_{27-25\text{ax}} = 6.3$ Hz, Me-27), 0.69 (3H, s, Me-18). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.7, 135.6,

134.6, 129.4, 127.4, 109.2, 80.6, 70.6, 70.2, 66.8, 65.7, 61.8, 58.8, 56.6, 55.9, 51.1, 42.4, 41.5, 40.2, 40.0, 39.4, 34.9, 32.3, 31.6, 31.3, 31.1, 30.2, 29.3, 29.2, 29.0, 28.7, 27.0, 26.9, 20.4, 19.1, 17.1, 16.2, 16.0, 14.4.

9.4. (25R)-Ácido-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-oico (110).



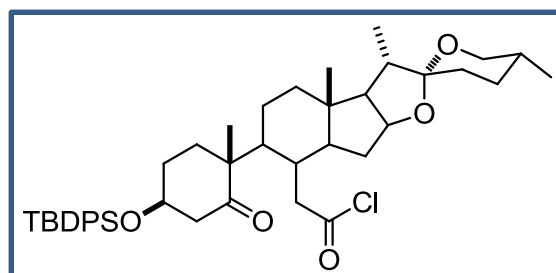
Preparación de reactivo de Jones

El CrO₃ (0.68 g, 6.87 mmol) se disolvió en agua (2 mL), posteriormente esta solución se colocó en un baño de hielo y se adicionó H₂SO₄ concentrado (0.59 mL). Finalmente la mezcla se dejó enfriar para ser utilizada.

A una solución de los epóxidos **109a/b** (2 g, 2.98 mmol) en una mezcla de acetona/CH₂Cl₂ (6:4, 26 mL), se adicionó gota a gota 2.6 mL (6.87 mmol) del reactivo de Jones recién preparado durante 45 minutos y manteniendo la agitación vigorosa. Después de la adición del reactivo de Jones la reacción se mantuvo en agitación durante 1 h adicional. Posteriormente se adicionó isopropanol hasta vire a azul turquesa, enseguida se agregó NaHCO₃ y se dejó en agitación durante 10 min, se filtró sobre gel de sílice y se evaporó a sequedad. El crudo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de NaCl, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad en rotavapor obteniendo una miel amarilla. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y utilizando una fase móvil Hexano/AcOEt (8:2), obteniendo 1.55 g (74%) de una laca transparente correspondiente al (25R)-ácido-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-oico (**110**).

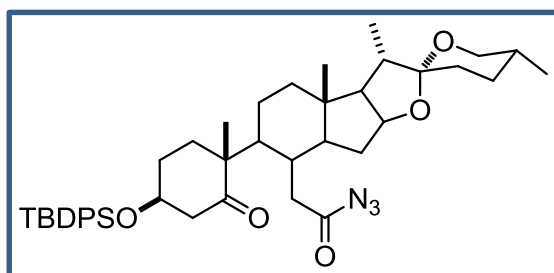
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69-7.33 (10H, m, difenilo del TBDPS), 4.37 (2H, m, H-16, H-3), 3.45 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.2$, $J_{26\text{ec}-25\text{ax}} = 3.6$ Hz, H-26ec), 3.34 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{26\text{ax}-25\text{ax}} = 10.9$ Hz, H-26ax), 2.91 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 13.1$, $J_{4\text{ec}-3\text{ax}} = 3.4$ Hz, H-4ec), 2.33 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = J_{4\text{ax}-3\text{ax}} = 13.1$ Hz, H-4ax), 1.10 (3H, s, Me-19), 1.03 (9H, s, *ter*-butilo), 0.95 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 6.5$ Hz, Me-21), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.77 (3H, d, $J_{27-25\text{ax}} = 6.2$ Hz, Me-27). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 216.8 (C-5), 177.6 (C-6), 135.8-127.5 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.3 (C-22), 80.3 (C-16), 72.3 (C-3), 66.8 (C-26), 61.6 (C-17), 55.2 (C-14), 52.4 (C-10), 46.5 (C-4), 42.1 (C-9), 41.7 (C-20), 40.5 (C-13), 39.9 (C-12), 35.0 (C-8, C-7), 34.0 (C-1), 32.0 (C-15), 31.1 (C-2), 30.1 (C-25), 28.6 (C-24), 28.5 (C-23), 26.8 (-C-(CH₃)₃), 22.9 (C-11), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.9 (C-19), 17.0 (C-27), 16.1 (C-18), 14.3 (C-21).

9.5. (25*R*)-Cloruro de 3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-oilo (111**).**



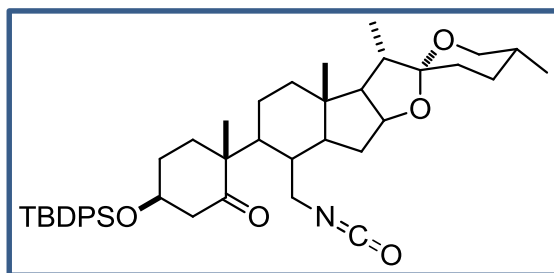
A una solución del seco-ácido **110** (1.5 g, 2.13 mmol) en éter etílico anhidro (29.6 mL) y DMF anhidra (2.9 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente el SOCl_2 (0.7 mL, 9.62 mmol), la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con éter etílico, se lavó con solución saturada de NaCl, agua, se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío. Obteniendo 1.53 g de una laca amarillo claro, correspondiente al (25*R*)-Cloruro de 3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-oilo (**111**).

9.6. (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-acil-azida (112**).**



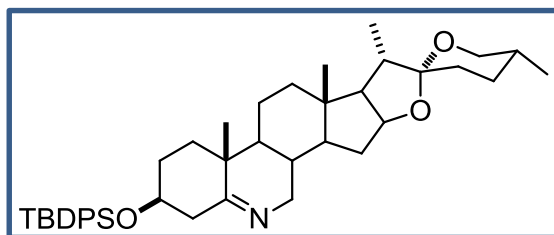
A una solución de **111** (1.53 g, 2.13 mmol) en acetona (27.5 mL), se le agregó lentamente una solución de NaN₃ (0.47 g, 7.27 mmol, 2.8 mL de agua), la mezcla se dejó en agitación y temperatura ambiente durante 10 min, posteriormente se agregaron 2.8 mL de agua y la solución se tornó clara. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de NaCl, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío, obteniendo 1.55 g de una laca amarillo claro correspondiente a una mezcla del (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,6-seco-espirostan-6-acil-azida (**112**) y el (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7-seco-6-nor-espirostan-7-isocianato (**113**) en una relación 4:1.

9.7. (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7-seco-6-nor-espirostan-7-isocianato (113**).**



La acil-azida **112** (1.55 g, 2.13 mmol) fue disuelta en tolueno (15 mL) y calentado a 80 °C en baño de aceite durante 30 min, posteriormente el disolvente se evaporó al vacío, obteniendo 1.51 g de una laca amarillo claro correspondiente al compuesto (25R)-3 β -ter-butildifenilsililoxi-5-oxo-5,7-seco-6-nor-espirostan-7-isocianato (**113**).

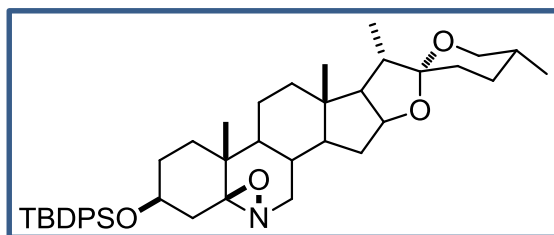
9.8. (25R)-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-6-azadiosgenina (102**).**



A una solución del isocianato **113** (1.50 g, 2.15 mmol) en hexano (18.9 mL) se adicionó lentamente alúmina neutra (13.1 g, 129.0 mmol) y se mantuvo en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente el contenido del matraz se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y en una fase móvil Hexano/AcOEt (8:2) se obtuvieron 644 mg (46%) de un sólido blanco correspondiente al (25R)-3 β -*ter*-butildifenilsililoxi-6-azadiosgenina (**102**).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.70-7.32 (10H, m, difenilos del TBDPS), 4.39 (1H, m, H-16), 3.71 (1H, m, H-3), 3.63 (1H, ddd, $J_{gem} = 17.6$ Hz, $J_{7\beta-8\beta} = 4.9$ Hz y $J_{7\beta-9\alpha} = 1.9$, H-7 β), 3.46 (1H, dd, $J_{gem} = 10.4$ Hz, $J_{26ec-25ax} = 3.1$ Hz, H-26ec), 3.35 (1H, dd, $J_{gem} = 10.9$ Hz, H-26ax), 2.85 (1H, ddd, $J_{gem} = 17.6$ Hz, $J_{7\alpha-8\beta} = 10.5$ Hz y $J_{7\alpha-9\alpha} = 3.0$ Hz, H-7 α), 2.64 (1H, m, H-4ax), 2.54 (1H, dd, $J_{gem} = 13.6$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 5.2$ Hz, H-4ec), 1.10 (3H, s, Me-19), 1.05 (9H, s, *ter*-butilo), 0.95 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, Me-21), 0.78 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.4$ Hz, Me-27), 0.77 (3H, s, Me-18). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 173.4 (C-5), 135.7-127.5 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.2 (C-22), 80.8 (C-16), 72.1 (C-3), 66.8 (C-26), 61.7 (C-17), 55.3 (C-7), 53.8 (C-14), 47.1 (C-9), 45.6 (C-4), 41.5 (C-20), 40.3 (C-13), 39.4 (C-12), 38.4 (C-10), 35.2 (C-1), 31.4 (C-15, C23), 31.1 (C-2), 30.8 (C-8), 30.2 (C-25), 28.7 (C-24), 26.9 (-C-(CH₃)₃), 19.9 (C-11), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 19.0 (C-19), 17.1 (C-27), 16.3 (C-18), 14.5 (C-21).

9.9. (25*R*)-3β-ter-butildifenilsililoxi-6-aza-5,6β-óxido-espirostanos (103).



9.9.1. Método A

A una solución del 6-azadiosgenina (**102**) (0.58 g, 0.89 mmol) en hexano (33 mL) a -78 °C se adicionó gota a gota durante 4 h 40 min ácido *m*-cloroperbenzoico (0.22 g, 12.74 mmol) en metanol (27.4 mL). Una vez finalizada la adición se dejó reaccionar 5 min y se llevó a temperatura ambiente, enseguida el disolvente fue evaporado. El crudo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El crudo se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y en una polaridad Hexano/AcOEt (8:2) se obtuvieron 83 mg (14%) de una laca transparente correspondiente al compuesto **103**.

9.9.2. Método B

A una solución del 6-azadiosgenina (**102**) (0.2 g, 0.30 mmol) en hexano (11.3 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota durante 3 h el ácido *m*-cloroperbenzoico (0.079 g, 0.45 mmol) en metanol (9.6 mL). Una vez finalizada la adición se dejó reaccionar 45 min y se llevó a temperatura ambiente, enseguida el disolvente fue evaporado. El crudo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El crudo se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y en una polaridad Hexano/AcOEt (8:2) se obtuvieron 162 mg (79%) de una laca transparente correspondiente al compuesto **103**.

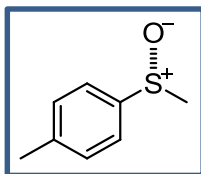
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.68-7.31 (10H, m, difenilos del TBDPS), 4.35 (1H, dd, $J_{16ec-15ax} = 14.9$ Hz y $J_{16ec-15ec} = 7.5$ Hz, H-16), 3.82 (1H, m, H-3), 3.45 (1H, traslapado con H-7β, H-26ec), 3.43 (1H, dd, $J_{gem} = 16.9$ Hz, $J_{7β-8β} = 7.5$ Hz, H-7β), 3.33 (1H, dd, $J_{gem} = J_{26ax-25ax} = 10.9$ Hz, H-26ax), 2.88 (1H, dd, $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J_{7α-8β} = 10.1$ Hz, H-

7 α), 2.31 (1H, dd, $J_{gem} = 12.5$ Hz, $J_{4ax-3ax} = 11.4$ Hz, H-4 ax), 1.40 (1H, dd, $J_{gem} = 12.6$ Hz, $J_{4ec-3ax} = 4.9$ Hz, H-4 ec), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.03 (9H, s, *ter*-butilo), 0.93 (3H, d, $J_{21-20\beta} = 7.0$ Hz, Me-21), 0.78 (3H, d, $J_{27-25ax} = 6.3$ Hz, Me-27), 0.70 (3H, s, Me-18). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 135.7-127.5 (C-Aromáticos del TBDPS), 109.2 (C-22), 87.5 (C-5), 80.6 (C-16), 69.9 (C-3), 66.8 (C-26), 61.5 (C-17), 54.6 (C-14), 53.8 (C-7), 41.4 (C-20), 41.0 (C-4), 40.7 (C-9), 40.5 (C-13), 39.2 (C-12), 34.8 (C-10), 32.3 (C-1), 31.3 (C-23), 31.0 (C-2), 30.9 (C-15), 30.2 (C-25), 30.0 (C-8), 28.7 (C-24), 26.9 (-C-(CH₃)₃), 19.8 (C-11), 19.1 (-C-(CH₃)₃), 17.1 (C-27), 16.4 (C-18), 15.5 (C-19), 14.4 (C-21).

9.10. Oxidación de los sulfuro **76**, **104** y **105** con la oxaziridina **103**.

A una solución del sulfuro en diclorometano (3.4 mL, 0.05 N) bajo agitación, se adicionó gota a gota una solución de la oxaziridina **103** en una cantidad equimolecular (0.05 N) en el mismo disolvente, posteriormente se adicionó $BF_3 \cdot OEt_2$ (1 Eq.). La reacción se mantuvo por 40 minutos a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lavó nuevamente con solución saturada de $NaHCO_3$ y finalmente agua, se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y una fase móvil Hex/AcOEt (8:2) obteniendo los sulfóxidos correspondientes.

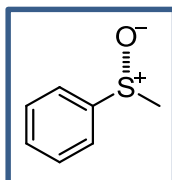
9.10.1. (*R*)-*p*-Tolil metil sulfóxido (**78**).



RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.54 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-1,5), 7.34 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-2,4), 2.71 (3H, s, H-8), 2.42 (3H, s, H-9). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 142.4 (C-6), 141.5 (C-3), 130.0 (C-2,4), 123.5 (C-1,5), 43.9 (C-8), 21.4 (C-9). Solido blanco; 22.0 mg. 95.7%, 98% e.e. TLC (Hex/AcOEt, 50:50) $R_f = 0.18$. HPLC: t_R (*R*) = 11.7 min, t_R (*S*) = 12.9 min (Chiralcel OD-H; flujo = 1.0 mL/min; hexano/2-propanol 90:10). $[\alpha]_D^{20}$

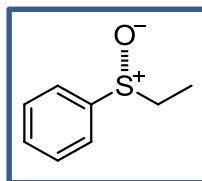
+101.93 (c 0.63, acetona), [Lit.:⁶⁶ (*R*)-enantiómero (57% e.e.); $[\alpha]_D^{25} +94$ (c 0.28, acetona)].

9.10.2. (*R*)-fenil metil sulfóxido (114).



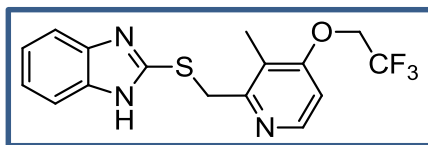
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.68-7.63 (2H, m, H-1,5), 7.57-7.48 (2H, m, H-2-4), 2.74 (1H, s, H-8). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 145.5 (C-6), 131.0 (C-3), 129.3 (C-2,4), 123.4 (C-1,5), 43.8 (C-8). Solido blanco; 23.2 mg. 97.8%, 95.6% e.e. TLC (Hex/AcOEt, 50:50) *R_f* = 0.18. HPLC: *t_R* (*R*) = 12.8 min, *t_R* (*S*) = 15.8 min (Chiralcel OD-H; flujo = 1.0 mL/min; hexano/2-propanol 90:10). $[\alpha]_D^{20} +122.5$ (c 0.63, acetona), [Lit.:⁶⁶ (*R*)-enantiómero (52% e.e.); $[\alpha]_D^{25} +75$ (c 0.18, acetona)].

9.10.3. (*R*)-fenil etil sulfóxido (115).



Solido blanco; 22.7 mg. 99%, 92.1% e.e. TLC (Hex/AcOEt, 50:50) *R_f* = 0.18 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.65-7.59 (2H, m, H-1,5), 7.56-7.47 (2H, m, H-2-4), 2.96-2.86 (1H, m, H-8a), 2.83-2.72 (1H, m, H-8b), 1.20 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H-9). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 142.8 (C-6), 129.1 (C-2,4), 124.2 (C-1,5), 50.1 (C-8), 6.0 (C-9). Solido blanco; 22.7 mg. 99%, 92.1% e.e. TLC (Hex/AcOEt, 50:50) *R_f* = 0.23. HPLC: *t_R* (*R*) = 10.6 min, *t_R* (*S*) = 13.1 min (Chiralcel OD-H; flujo = 1.0 mL/min; hexano/2-propanol 90:10). $[\alpha]_D^{20} +174.3$ (c 1.0, etanol), [Lit.:⁶⁷ (*S*)-enantiómero (81% e.e.); $[\alpha]_D^{25} -172.0$ (c 0.725, etanol)].

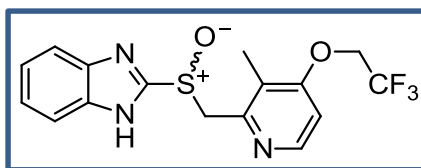
9.11. 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]tio]-1*H*-bencimidazol (21**).**



A una suspensión del compuesto **116** (0.04 g, 0.00026 mmol), Na₂CO₃ (0.060 g, 0.00057 mmol) en metanol (1 mL) se le adicionó lentamente el compuesto **117** (0.077 g, 0.0028 mmol) se colocó en un baño de aceite a 60 °C, la reacción se mantuvo en agitación durante 3 h. Posteriormente la solución se vertió sobre hielo y se agregó una solución saturada de Na₂CO₃, se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó nuevamente con solución saturada de Na₂CO₃, agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, empacada con gel de sílice, obteniendo en la polaridad Hexano/AcOEt (30:70) un sólido blanco en 93.3 g (96%) de un sólido blanco correspondiente al 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]tio]-1*H*-bencimidazol (**21**).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (1H, sistema AX, *J* = 5.7 Hz, H-14), 7.54 (2H, ancha, imidazol-H), 7.20 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, imidazol-H), 7.18 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, imidazol-H), 6.73 (1H, sistema AX, *J* = 5.7 Hz, H-13), 4.43 (2H, q, *J* = 7.6 Hz, H-15), 4.42 (2H, s, H-9), 2.32 (3H, s, H-17). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.4, 157.7, 151.2, 147.4, 121.9, 121.7, 105.9, 65.6, 65.3, 34.8, 10.7. TLC (Hex/AcOEt, 30:70) *R_f* = 0.48. **MS** (EI) *m/z* (%): 353 (42) [M⁺], 320 (100), 237 (90), 236 (89), 204 (72), 163 (24), 150 (52), 149 (37), 136 (32), 122 (87), 119 (26), 107 (37), 106 (79), 80 (25), 79 (47), 78 (34), 77 (40), 65 (52), 63 (28), 52 (35).

9.12. 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (22**).**



A una solución del sulfuro **21** (25 mg) en diclorometano (0.05 N) bajo agitación, se adicionó gota a gota durante por 15 min una solución de la oxaziridina **103** en una cantidad equimolecular (0.05 N) en el mismo disolvente, se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 48 h. Transcurrido este tiempo se agregó una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó nuevamente con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente agua, se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empacada con gel de sílice y una fase móvil Hexano/AcOEt (30:70) obteniendo 4.7 mg (18%) de un sólido blanco correspondiente a 2-[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol (**22**).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.10 (1H, ancha, N-H), 8.37 (1H, sistema AX, *J* = 5.7 Hz, H-14), 7.76 (1H, ancha, imidazol-H), 7.52 (1H, ancha, imidazol-H), 7.36 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, imidazol-H), 7.35 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, imidazol-H), 6.69 (1H, sistema AX, *J* = 5.7 Hz, H-13), 4.75 (2H, sistema AB, *J* = 13.8 Hz, H-9), 4.39 (2H, q, *J* = 7.8 Hz, H-15), 2.24 (3H, s, H-17). Sólido blanco; 4.7 mg. 18%, 94.6% e.e. TLC (Hex/AcOEt, 30:70) *R_f* = 0.25. HPLC: *t_R* = 6.9 min, *t_R* = 10.2 min (Chiralcel OD-H; flujo = 1.0 mL/min; hexano/2-propanol 80:20).

10. REFERENCIAS

1. Williamson K.S., Michaelis D.J., Yoon T.P., *Chem. Rev.* 114 (2014) 8016.
2. Adam W., Mitchell C.M., Saha-Möller C.R., Weichold O., *Structure and Bonding* (Berlin). 97 (2000) 237.
3. Lin X., Ruan S., Yao Q., Yin C., Lin L., Feng X., Liu X., *Org. Lett.* 18 (2016) 3602.
4. Davis F.A., Billmers J.M., Gościński D.J., Towson J.C., Bach R.D., *J. Org. Chem.* 51 (1986) 4240.
5. Periasamy M., Gurubrahmam R., Muthukumaragopal P.G., *Tet. Asym.* 24 (2013) 568.
6. Fernández I., Khiar N., *Chem. Rev.* 103 (2003) 3651.
7. O'Mahony E.G., Ford A., Maguire R.A., *J. Org. Chem.* 77 (2012) 3288.
8. a) Wojaczynska E., Wojaczynska J., *Chem. Rev.* 110 (2010) 4303. b) Tiwari R., Miller P.A., Cho S., Franzblau S.G., Miller M.J., *Med. Chem. Lett.* 6 (2015) 128.
9. a) del Río R.E., Wang B., Achab S., Bohé L., *Org. Lett.* 9 (2007) 2265. b) Zhou G., Guan Y., *Heterocycl. Commun.* 22 (2016) 17.
10. Schoumacker S., Hamelin O., Tété S., Pécaut J., Fontecave M., *J. Org. Chem.* 70 (2005) 301.
11. Lin Y.-M., Miller M.J., *J. Org. Chem.* 66 (2001) 8282.
12. Damavandi J.A., Karami B., Zolfigol M.A., *Synlett* 6 (2002) 933.
13. Kraiem J., Kacem Y., Khiari J., Hassine B.B., *Synth. Commun.* 31 (2001) 263.
14. Jain S.L., Singhal S., Sain B., *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 2930.
15. Toda F., Tanaka K., *Chem. Lett.* (1987) 2283.
16. Tka N., Kraiem J., Hassine B.B., *Synth. Commun.* 42 (2012) 2994.

17. Bjørge J., Boyd D.R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1973) 1575.
18. a) Davis F.A., Nadir U.K., Kluger E.W., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (1977) 25.
b) Davis F.A., Stringer O.D., *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1774.
19. Partridge K.M., Anzovino M.E., Yoon T.P., *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 2920.
20. a) Davis F.A., Lamendola J. Jr., Nadir U., Kluger E.W., Sedergran T.C., Panunto T.W., Billmers R., Jenkins R. Jr., Turchi I.J., Watson W.H., Chen J.S., Kimura M., *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2000. b) Abramovitch R.A., Smith E.M., Humber M., Purtschert B., Srinivasan P.C., Singer G.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1974) 2589.
21. a) Sandrinelli F., Fontaine G., Perrio S., Beslin P., *J. Org. Chem.* 69 (2004) 6916. b) Sandrinelli F., Boudou C., Caupène C., Averbuch-Pouchot M.-T., Perrio S., Metzner P., *Synlett* (2006) 3289.
22. a) Jennings W.B., Watson S.P., Tolley M.S., *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 8099.
b) Jennings W.B., Watson S.P., Boyd D.R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1988) 931.
23. Bucciarelli M., Forni A., Marcaccioli S., Moretti I., Torre G., *Tetrahedron* 39 (1983) 187.
24. Davis F.A., Bang-Chi C., *Chem. Rev.* 92 (1992) 919.
25. a) Lykke L., Rodríguez-Esrich C., Jørgensen K.A., *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 14932. b) Zhang T., He W., Zhao X., Jin Y., *Tetrahedron* 69 (2013) 7416.
26. Olivares-Romero J.L., Li Z., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 5440.
27. Uruguchi D., Tsutsumi R., Ooi T., *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 8161.
28. Boyd D.R., Jennings W.B., McGuckin R.M., Rutherford M., Saket B.M., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1985) 582.
29. Boyd D.R., Malone J.F., McGuckin M.R., Jennings W.B., Rutherford M., Saket B.M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* (1988) 1145.
30. Jennings W.B., Watson S.P., Boyd D.R., *Tet. Lett.* 30 (1989) 235.
31. Jennings W.B., Kochanewycz M.J., Lovely C.J., Boyd D.R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1994) 2569.

32. Richy N., Ghoraf M., Vidal J., *J. Org. Chem.* 77 (2012) 10972.
33. Song Bo., Yu C.-B., Huang W.-X., Chen M.-W., Zhou Y.-G., *Org. Lett.* 17 (2015) 190.
34. Dong S., Liu X., Zhu Y., He P., Lin L., Feng X., *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 10026.
35. Adam W., Saha-Möller C.R., Ganeshpure P.A., *Chem. Rev.* 101 (2001) 3499.
36. Davis F.A., Abdul-Malik N.F., Awad S.B., Harakal M., *Tet Lett.* 22 (1981) 917.
37. Houk K.N., Liu J., DeMello N.C., Condroski K.R., *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 10147.
38. Mello R., Fiorentino M., Fusco C., Curci R., *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6749.
39. Spencer W.T. III, Levin M.D., Frontier A., *J. Org. Lett.* 13 (2011) 414.
40. a) Davis F.A., Jenkins R. Jr., Yocklovich S.G., *Tet. Lett.* (1978) 5171. b) Davis F.A., Rizvi S.Q.A., Ardecky R., Gosciniak D.J., Friedman A.J., Yocklovich S.G., *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1650. c) Davis F.A., Awad S.B., Jenkins R.H. Jr., Billmers R.L., Jenkins L.A., *J. Org. Chem.* 48 (1983) 3071. d) Davis F.A., Jenkins L.A., Billmers R.L., *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1033.
41. Davis F.A., Lal S.G., Durst H.D., *J. Org. Chem.* 53 (1988) 5004.
42. a) Mahale R.D., Rajput M.R., Maikap G.C., Gurjar M.K., *Org. Process Res. Dev.* 14 (2010) 1264. b) Dornan P.K., Leung P.L., Dong V.M., *Tetrahedron* 67 (2011) 4378. c) Clayden J., Senior J., Helliwell M.A., *Angew. Chem., Int. Ed.* 48 (2009) 6270.
43. Davis F.A., Thimma Reddy R., Han W., Carroll P.J., *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 1428.
44. a) DesMarteau D.D., Petrov V.A., Montanari V., Pregnolato M., Resnati G., *J. Org. Chem.* 59 (1994) 2762. b) Bégué J.-P., M'Bida A., Bonnet-Delpon D., Novo B., Resnati G., *Synthesis* (1996) 399.
45. Shimizu M., Shibuya I., Taguchi Y., Hamakawa S., Suzuki K., Hayakawa T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1997) 3491.
46. Bohé L., Luscinchi M., Lusinch X., *Tetrahedron* 55 (1999) 155.
47. Schoumacker S., Hamelin O., Tėti S., Pécaut J., Fontecave M., *J. Org. Chem.* (2005)

301.

48. Davis F.A., Billmers R.L., *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7016.
49. Le Fur N., Mojovic L., Turck A., Plé N., Quéguiner G., Reboul V., Perrio S., Metzner P., *Tetrahedron* 60 (2004) 7983.
50. Caupéne C., Boudou C., Perrio S., Metzner P., *J. Org. Chem.* 70 (2005) 2812.
51. Davis F.A., Stringer O.D., Billmers J.M., *Tet. Lett.* 24 (1983) 1213.
52. Paleo M.R., Aurrecoechea N., Jung K.-Y., Rapoport H., *J. Org. Chem.* 68 (2003) 130.
53. a) Meyers A.I., Higashiyama K., *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4592. b) Corey E.J., Kang M.-C., Desai M.C., Ghosh A.K., Houpiš I.N., *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 649. c) Li F., Tartakoff S.S., Castle S.L., *J. Org. Chem.* 74 (2009) 9082. d) Nicolaou K.C., Peng X.-S., Sun Y.-P., Polet D., Zou B., Lim C.S., Chen D.Y.-K., *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 10587. e) Nicolaou K.C., Nold A.L., Li H., *Angew. Chem., Int. Ed.* 48 (2009) 5860. f) Xu J., Trzoss L., Chang W.K., Theodorakis E.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 50 (2011) 3672. g) Trzoss L., Xu J., Lacoske M.H., Mobley W.C., Theodorakis E.A., *Org. Lett.* 13 (2011) 4554. h) Kummer D.A., Li D., Dion A., Myers A.G., *Chem. Sci.* 2 (2011) 1710.
54. Toullec P.Y., Bonaccorsi C., Mezzetti A., Togni A.P., *Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101 (2004) 5810.
55. Ishimaru T., Shibata N., Nagai J., Nakamura S., Toru T., Kanemasa S., *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 16488.
56. Zou L., Wang B., Mu H., Zhang H., Song Y., Qu J., *Org. Lett.* 15 (2013) 3106.
57. Haffner C., *Tet. Lett.* 36 (1995) 4039.
58. a) Aggarwal V.K., Wang M., *Chem. Commun.* (1996) 191. b) Bohé L., Hanquet G., Lusinchì M., Lusinchì J., *Tet Lett.* 34 (1993) 7271. c) Arnone A., Cavicchioli M., Montanari V., Resnati G., *J. Org. Chem.* 59 (1994) 5511. d) Arnone A., Foletto S., Metrangolo P., Pregnotato M., Resnati G., *Org. Lett.* 1 (1999) 281
59. Jacobs T.L., Brownfield R.B., *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 4033.
60. Tesis de Maestría, Josué Vazquez Chavez, UMSNH-IIQB (2014).

61. Jha A., Abdelkhalik A.M., Paul N.K., *Steroids* 98 (2015) 107.
62. Bracher F., Gans M., *Tetrahedron* 70 (2014) 1084.
63. Morzycki J.W., Czajkowska-Szczykowska D., Wojtkielewicz A., *Steroids* 97 (2015) 13.
64. Panda G., Singh R., *Tetrahedron* 69 (2013) 2853.
65. Ibrahim-Ouali M., *Steroids* 98 (2015) 9.
66. Gelat F., Jayashankaran J., Lohier J.-F., Gaumont A.-C., Perrio S., *Org. Lett.* 13 (2011) 3170.
67. Katsuki T., Egami H., *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 8940.
68. Strupczewski J.D., Ellis D.B., *Annu. Rep. Med. Chem.* 28 (1993) 332.
69. Bryliakov K.P., Talsi E.P., Rybalova T.V., *ACS Catal.* 5 (2015) 4673.

11. APÉNDICE

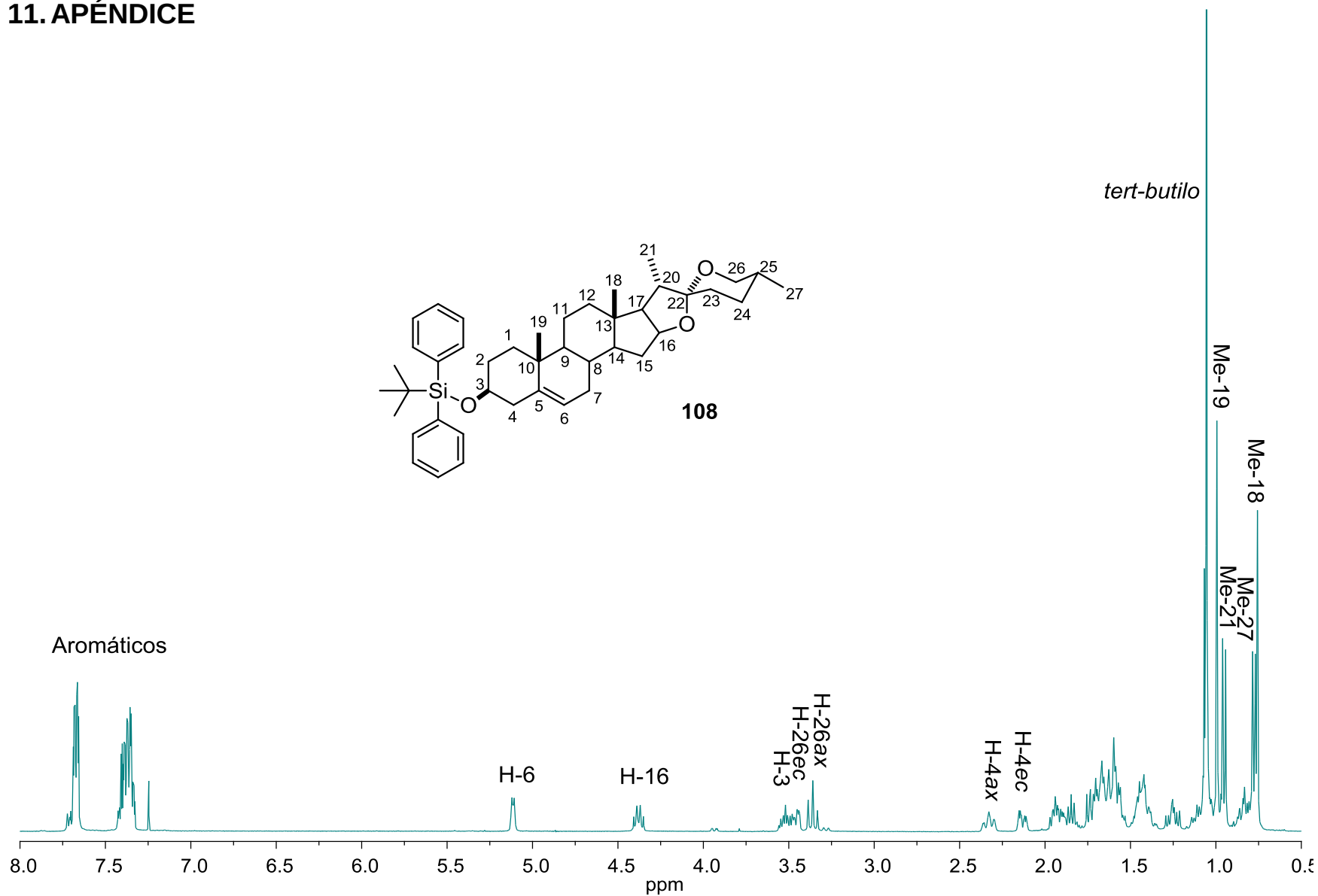


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **108** a 400 MHz en CDCl_3 .

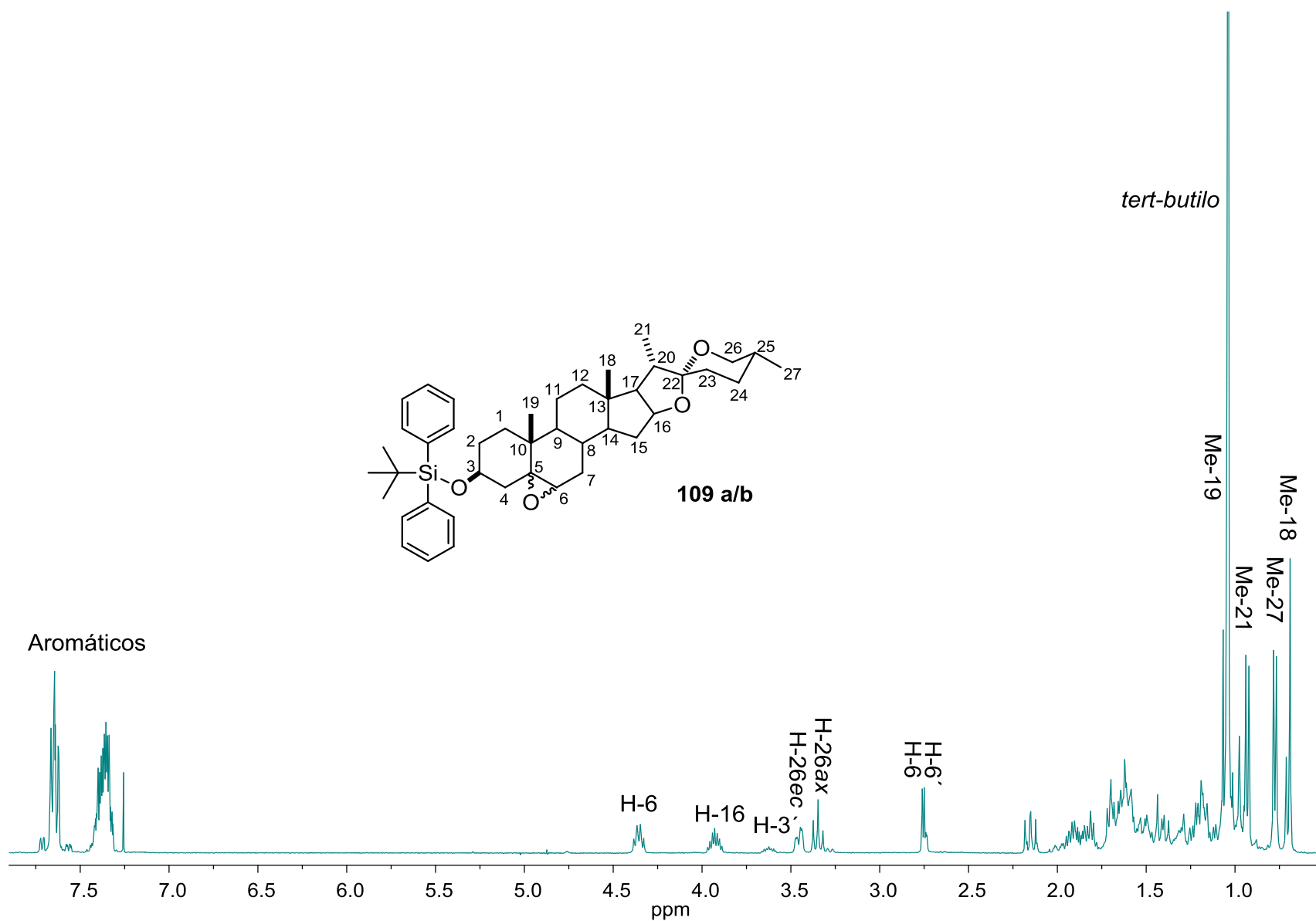


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de epóxidos del compuesto **109** a 400 MHz en CDCl_3 .

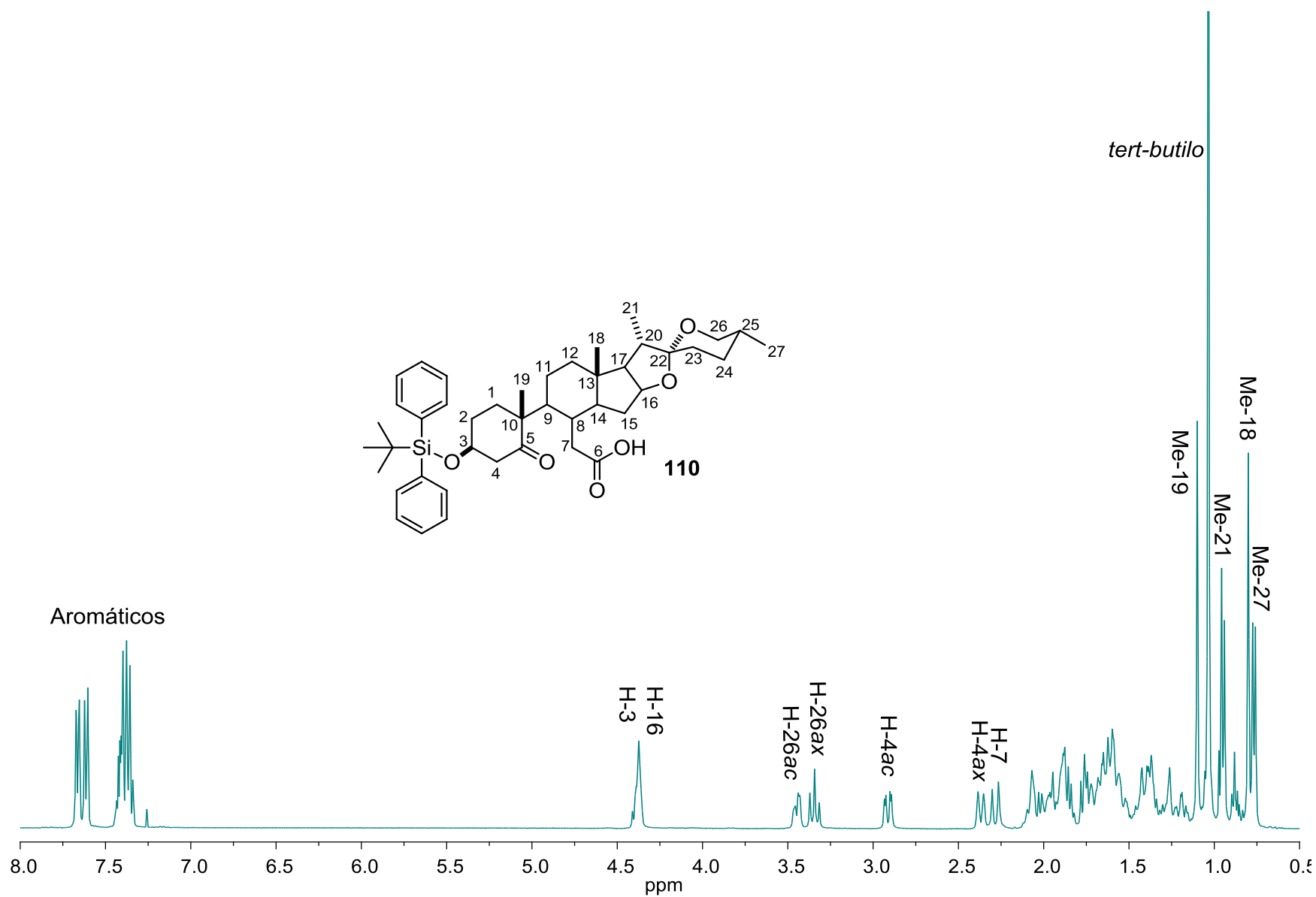


Figura 29. Espectro de RMN ^1H del compuesto **110** a 400 MHz en CDCl_3

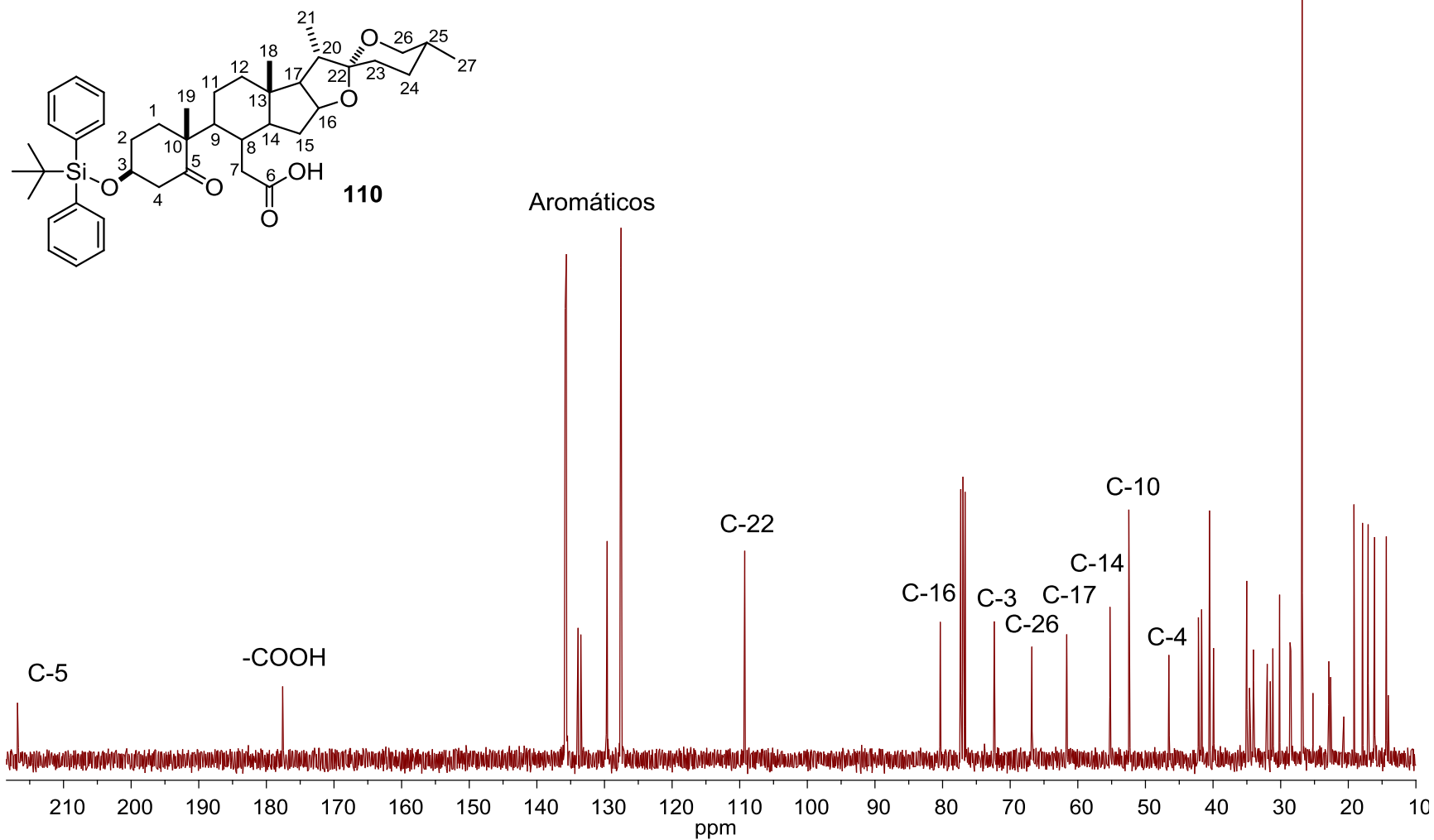


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **110** a 100 MHz en CDCl_3 .

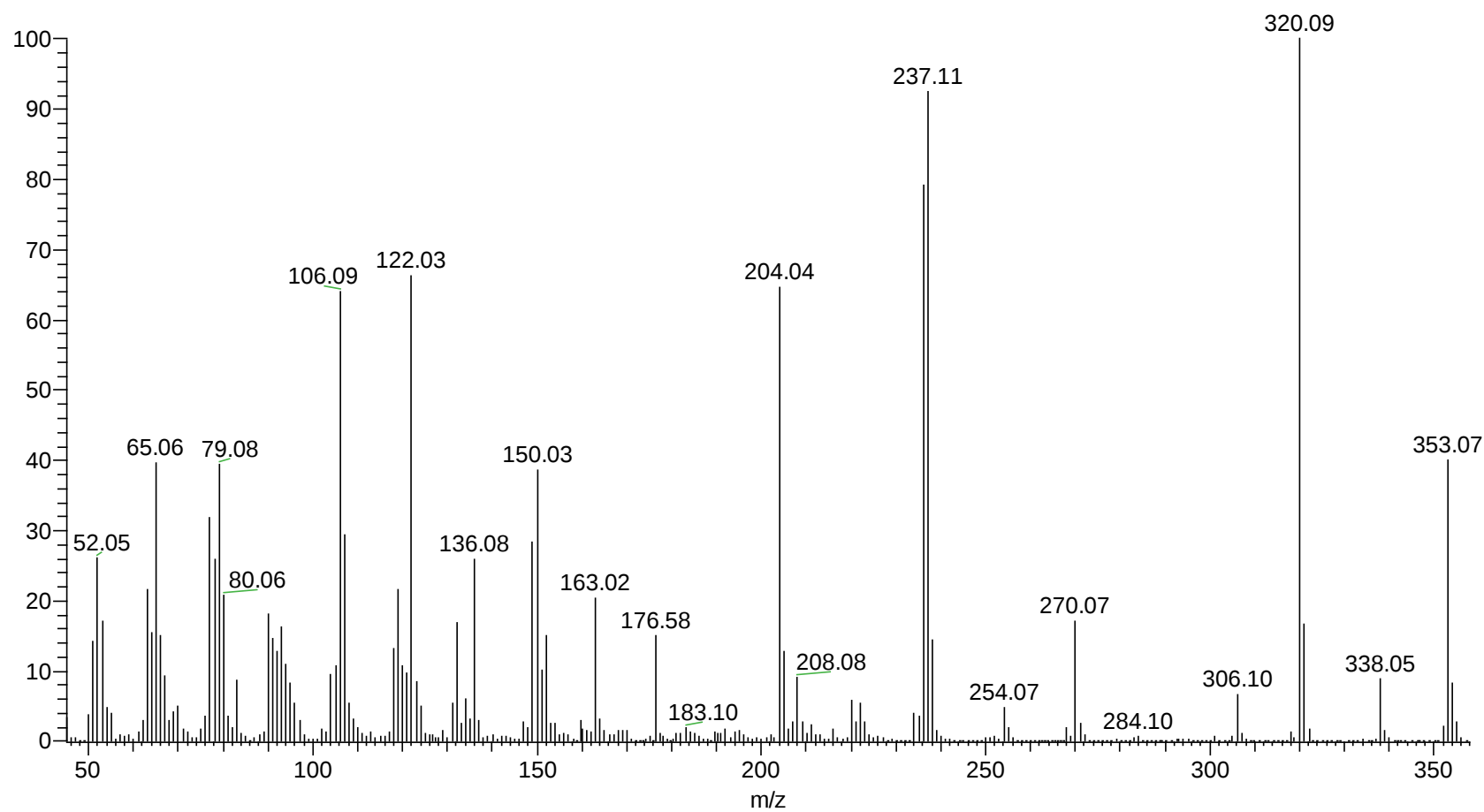


Figura 31. Espectro de masa del compuesto **21**.

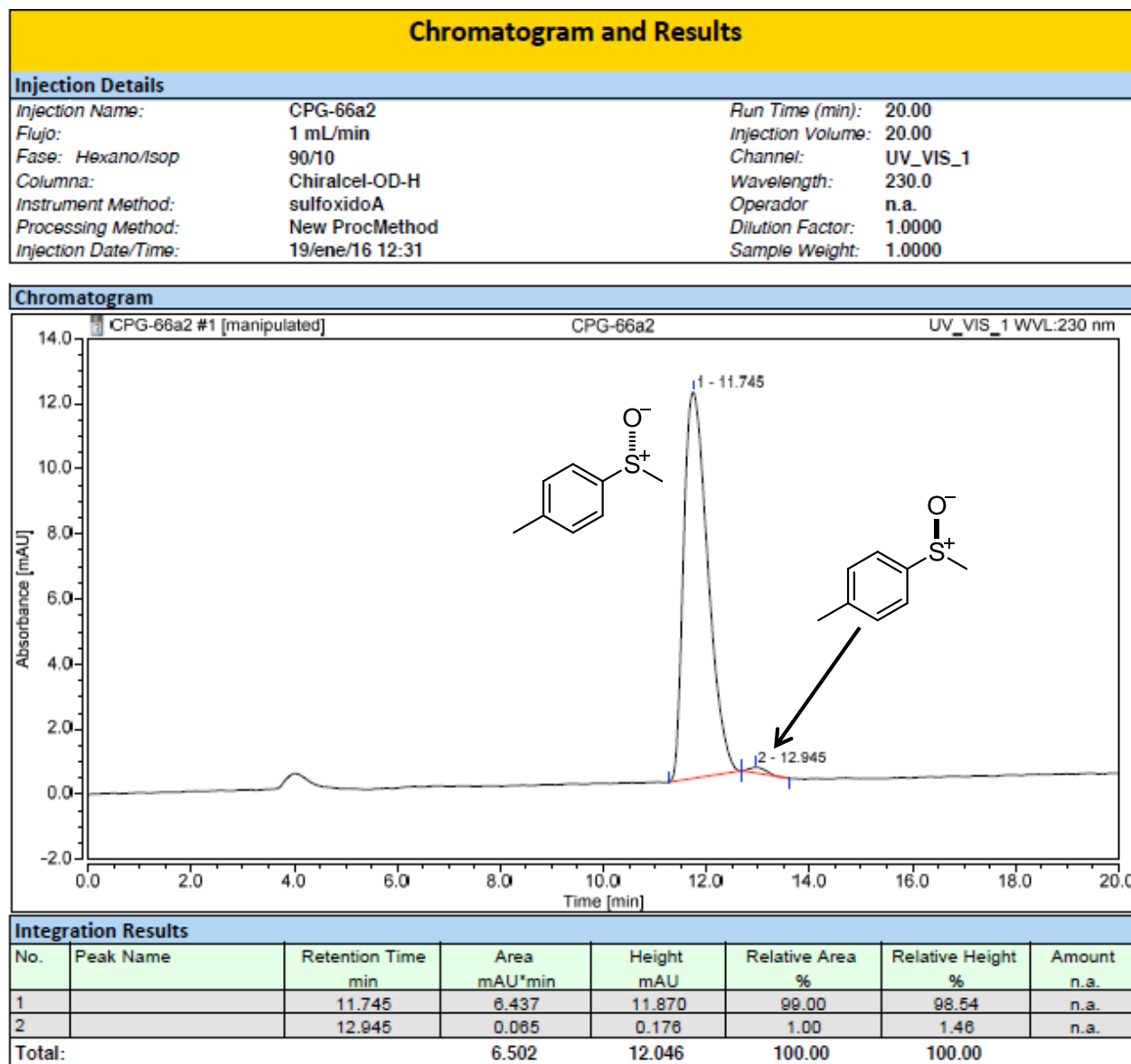


Figura 32. Cromatograma del compuesto **78**.

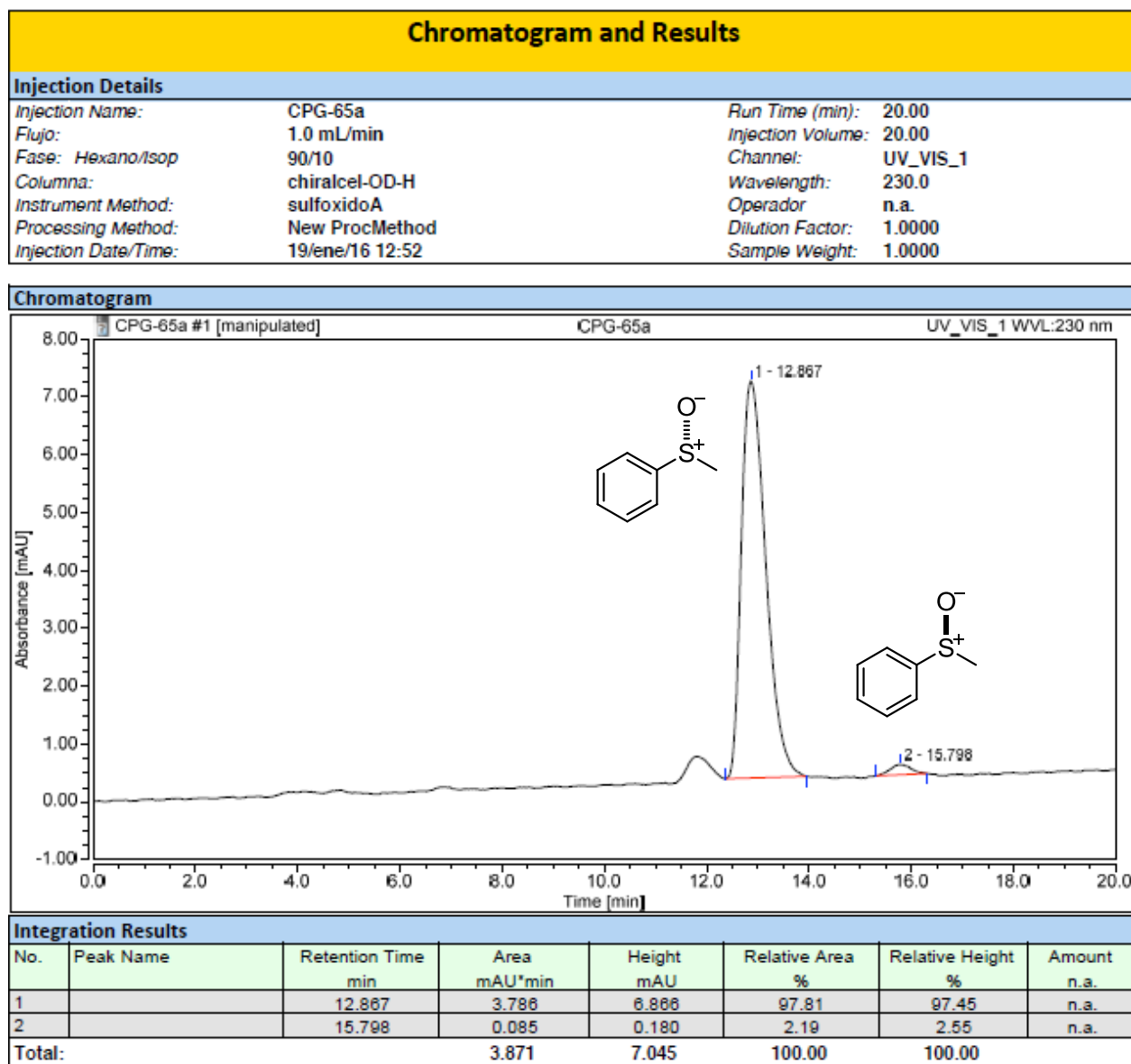


Figura 33. Cromatograma del compuesto **114**.

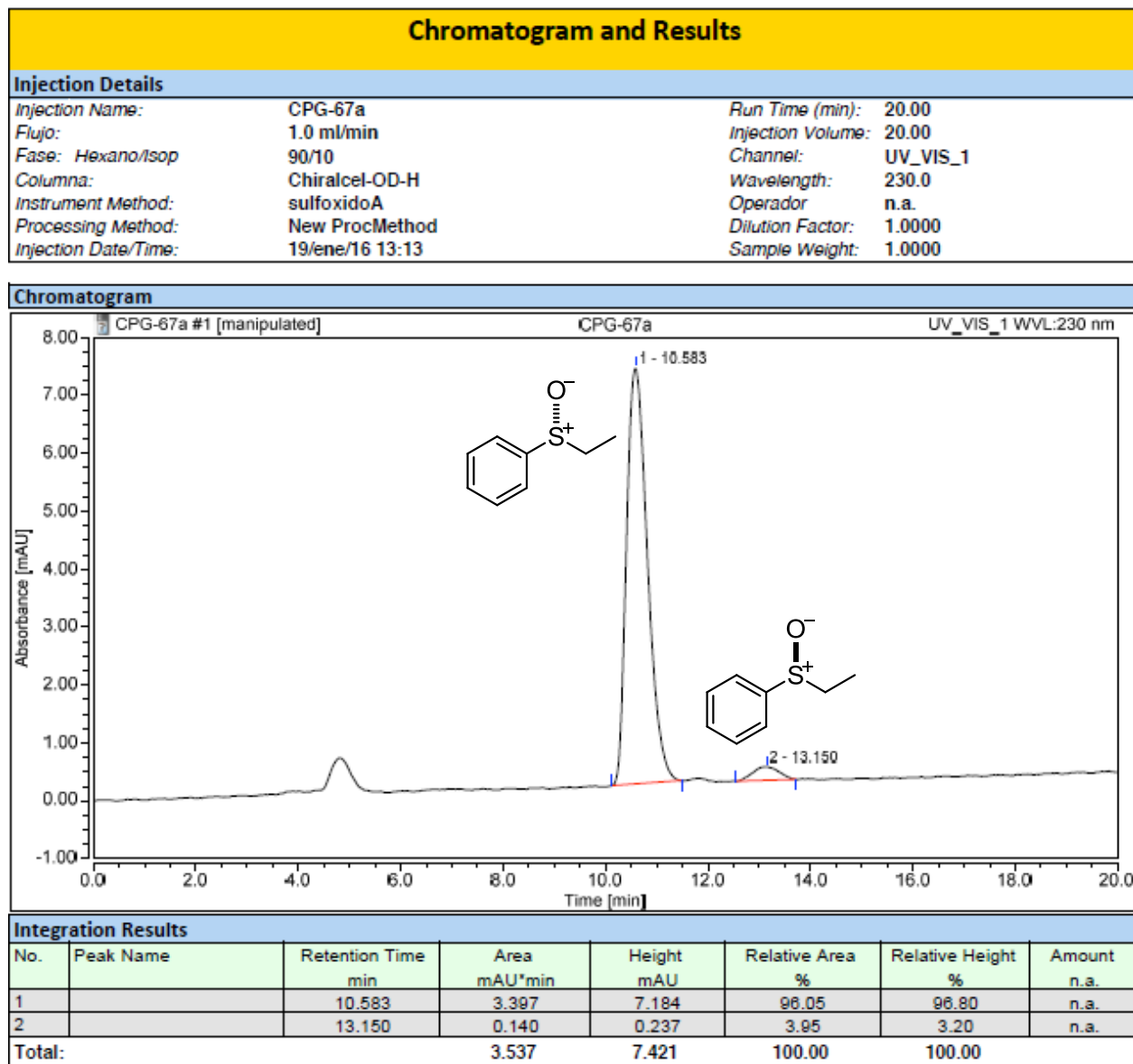


Figura 34. Cromatograma del compuesto **115**.

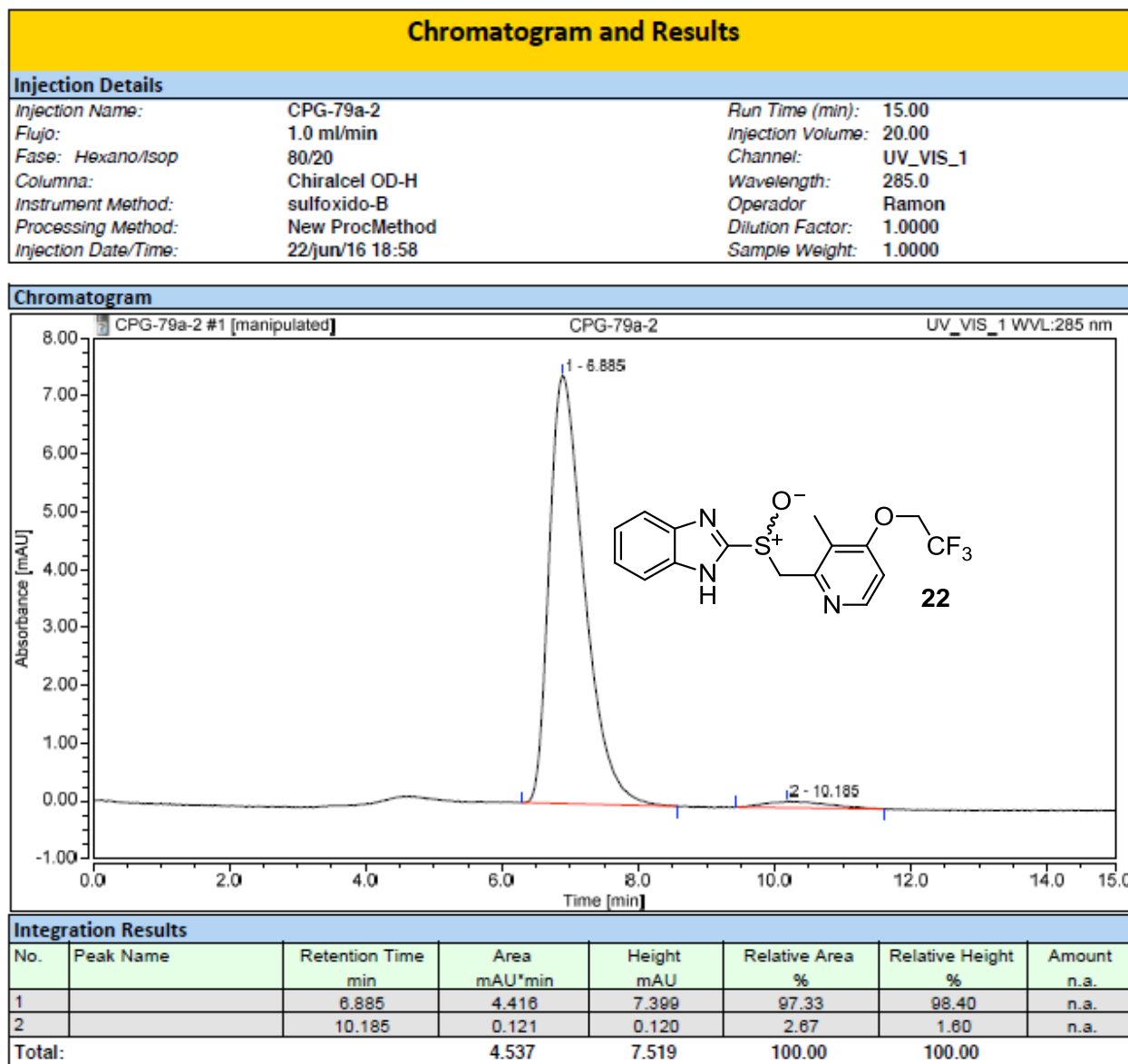


Figura 35. Cromatograma del compuesto **22**.