Benemérita
Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

"OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN MACROCICLO DILACTAMA QUIRAL ENANTIOPURO DERIVADO DE (*R*)-(-)-2-FENILGLICINOL"

TESIS PROFESIONAL

Para obtener el Título de:

Licenciatura en Ingeniería Química

Presenta:

Karla Del Razo López

Director de Tesis:

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

Codirectora de Tesis:

Dra. Ma Del Consuelo Mendoza Herrera

Puebla, Pue. Junio, 2022

BUAP

"HUP, 150 años de enseñanza y salud"

Oficio No. FIQ/AC/149/2022
Asunto: Registro de Tema de Tesis

C. KARLA DEL RAZO LÓPEZ
PASANTE DE LA LICENCIATURA EN
INGENIERÍA QUÍMICA
P R E S E N T E:

Por medio del presente me permito informarle, de la aprobación del Registro de Tema de Tesis de la **Licenciatura en Ingeniería Química** cuyo título es el siguiente:

"Obtención y caracterización de un macrociclo dilactama quiral enantiopuro derivado de (R)-(-)-2-fenilglicinol"

Con el siguiente contenido:

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1	ANTECEDENTES
CAPÍTULO 2	METODOLOGÍA
CAPÍTULO 3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA

Director de Tesis: Dr. Jorge R. Juárez Posadas.
Co-Directora: Dra. María del Consuelo Mendoza Herrera.

Lo cual me permito comunicarle para su conocimiento y fines consiguientes aclarando que la vigencia de este tema será **UNICAMENTE POR UN AÑO**.

A t e n t a m e n t e
"Pensar Bien, Para Vivir Mejor"
H. Puebla de Z., a 02 de Mayo de 2022

Dra. Valeria Jordana González Coronel
Secretaria Académica

C.c.p. Directora de Tesis: Dr. Jorge R. Juárez Posadas.
C.c.p. Co- Directora: Dra. María del Consuelo Mendoza Herrera
C.c.p. Archivo.

Facultad de Ingeniería Química
Av. San Claudio s/n, Col. San Manuel, Ciudad Universitaria, Puebla, Pue. C. P. 72590
01 (222) 229 55 00
Exts. 7250 y 7251

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

Asunto: Autorización Impresión de Tesis

Mtro. Ricardo Valderrama Valdez
Director de Administración Escolar de la BUAP.
Presente:

Por este conducto me permito presentar a usted al C., pasante de la carrera de Ingeniería Química:

Karla Del Razo López

Quien presenta como tema de Reporte Técnico:

"OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN MACROCICLO DILACTAMA QUIRAL ENANTIOPURO DERIVADO DE (R)-(-)-2-FENILGLICINOL"

El cual ha sido debidamente revisado y se autoriza para su impresión correspondiente.
Sin otro particular y para los fines que se estimen conducentes reitero mi distinción.

A T E N T A M E N T E
"Pensar Bien, para Vivir Mejor"
H. Puebla de Z. a 21 de junio de 2022.

_____

Dr. Jorge R. Juárez Posadas
Director de Tesis.

Agradecimientos

Comenzando con mi director de tesis, Dr. Jorge R. Juárez Posadas, quien me brindó un gran apoyo, tanto en la realización de este trabajo como en motivarme a llevarlo a cabo con todo el entusiasmo posible, explicando y enseñándome. A mi codirectora, Dra. Ma. Del Consuelo Mendoza Herrera, por darme las bases y apoyarme a presentar este proyecto de la mejor forma posible. A los doctores, Dra. Jacqueline Jiménez Hernández y al Dr. Víctor Gómez Calvario, por su paciencia al explicarme las veces que fueran necesarias y enseñarme a disfrutar la investigación. A los sinodales, Dra. Lydia Ma. Pérez Díaz y Dra. Gloria Moreno Morales, por incentivarme a corregir y mejorar mi trabajo. Se agradece a CONACYT por apoyar el proyecto A1-S-38049, titulado “Obtención de catalizadores quirales a partir de β-aminoalcoholes y su aplicación en síntesis orgánica”. Al Dr. Ángel G. Mendoza Martínez por su apoyo y facilidades para ayudarnos a analizar los productos, con el equipo de difracción de rayos-X, Oxford Difraction Gemini Atlas.

Dedicatorias

A Dios, por darme brindarme infinitas oportunidades. A mis padres, Carlos Martín Del Razo Lazcano y Olivia López Campos, que se han esforzado en darme todo en esta vida y en la siguiente, en este largo camino me han apoyado y amado sin condiciones. A mi hermana, Miranda Del Razo López, quien siempre está ahí para mí. A mis abuelos: Raquel López Campos, José López de Santiago, Obdulia Lazcano Carrasco y Rodolfo Del Razo López, por enseñarme a abrirme paso por la vida y nunca dejar de aprender. A toda mi familia: mis tíos, mis primos y mis sobrinos, por impulsarme y apoyarme a seguir adelante en lo que me proponga en hacer. A mis amigos, por inspirarme a ser mejor y acompañarme, tanto en palabras como en cariño. A mis profesores quienes me alentaron y me ayudaron a crecer, a convertirme en un profesionista que busca generar un cambio positivo. A mi escuela y a mi facultad, por darme el espacio para desarrollarme y convertirme en la persona a la que aspiro a ser.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Abreviaturas 1

Resumen 3

Introducción 4

Objetivos 5

Objetivo general 5

Objetivos particulares 5

Capítulo 1. Antecedentes 6

1.1 Marco teórico 7

1.1.1 Compuestos macrocíclicos 14

Capítulo 2. Metodología 18

2.1 Marco metodológico 19

2.1.1 Fundamentos para la síntesis de la piperidina 20

2.1.2 Funcionalización del C-3 de la piperidin-2-ona **2** 21

2.2 Parte experimental 23

2.2.1 Síntesis de (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol **2** 23

2.2.2 Síntesis de (*R*)-(-)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **3** 25

2.2.3 Síntesis de (1*R*,3*S*)- Y (1*R*,3*R*)-3-bromo-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **4a + 4b** 26

2.2.3.1 Método A 26

2.2.3.2 Método B 27

2.2.4 Síntesis de (2*R*,5*R*,10*R*,13*R*)-2,10-difenil-4,12-dioxa-1,9-diazatriciclo [11.3.1.1]octadecano-17,18-diona **6** 28

Capítulo 3. Resultados y discusión 29

3.1 Resultados 30

3.1.1 Síntesis y caracterización de la piperidina **2** 30

3.1.2 Síntesis y caracterización de la piperidin-2-ona **3** 31

3.1.3 Condiciones de reacción para la obtención de la mezcla diastereomérica **4(a+b)** 32

3.1.4 (1*R*,3*S*)-3-bromo-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **4a** 36

3.1.5 Caracterización de (1*R*,3*R*)-3-bromo-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **4b** 39

3.1.6 Obtención del intermediario alcoholato **5** 40

3.1.7 Macrociclo dilactama quiral (2*R*,5*R*,10*R*,13*R*)-2,10-difenil-4,12-dioxa-1,9-diazatriciclo [11.3.1.1]octadecano-17,18-diona **6** 40

Conclusiones 46

Bibliografía 48

Anexos 55

Anexo 1- Espectros de RMN- ^{1}H y RMN- ^{13}C. 55

ÍNDICE DE IMÁGENES

Figura 1. Estructura de la piperidina....8
Figura 2. Alquilación exhaustiva de aminas con halogenuro de alquilo. 9
Figura 3. Síntesis de piperidina a partir de una amina primaria y un dihalogenuro de alquilo. 9
Figura 4. Síntesis de alcaloides que contienen al heterociclo piperidina. 10
Figura 5. Obtención de la piperidina **2**.....10
Figura 6. Formación de piperidin-2-ona 3-sustituidas.....11
Figura 7. Diferentes rutas para la obtención de piperidin-2-ona **3**. 12
Figura 8. Síntesis de la lactama **3** utilizando reactivos de reactivos de Grignard..13
Figura 9. Síntesis de piperidin-2-ona **3** utilizando bromo en medio básico. 14
Figura 10. Estructuras de los macrociclos 18-corona-6 (izquierda) y el criptando C(222) (derecha). 15
Figura 11. Estructura de la valinomicina y transporte del catión de potasio.....16
Figura 12. Síntesis de piperidina **2**.....20
Figura 13. Oxidación de la piperidina **2**. 21
Figura 14. Alquilación diastereoselectiva de piperidin-2-ona **3**. 22
Figura 15. Bromación del C-3 de piperidin-2-ona **3**. 22
Figura 16. Epimerización de **4b** al compuesto **4a**.....23
Figura 17. Ciclación del compuesto **1.**....23
Figura 18. Oxidación de la piperidina **2**. 25
Figura 19. Bromación de la piperidin-2-ona **3** usando N-bromosuccinimida. 27
Figura 20. Obtención de compuestos **4a + 4b**.....28
Figura 21. Obtención del macrocilo dilactama **6**.....28
Figura 22. (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol **2**.....30
Figura 23. (R)-(-)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **3**. 31
Figura 24. RMN- ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) de los compuestos **4a + 4b**. 35
Figura 25. Producto mayoritario **4a**. 36

Figura 26. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **4a**.....37
Figura 27. RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **4a**. 38
Figura 28. Producto minoritario **4b**. 39
Figura 29. Epimerización del compuesto **4b**.....39
Figura 30. Formación del intermediario alcoholato del compuesto **5** para llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica intramoleculares.....40
Figura 31. Reacción nucleofílica tipo S_N2.....41
Figura 32. Formación del macrocilo dilactama **6**. 41
Figura 33. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **6.**.....42
Figura 34. RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **6**. 43
Figura 35. Estructura de rayos X del compuesto **6**. 44
Figuras 36 y 37. Difracción de rayos X del compuesto **4a.**.....59
Figuras 38 y 39. Difracción de rayos X del compuesto **6.** 59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación entre los métodos A y B. 33
Tabla 2. Resumen de los resultados de la monobromación del C-3 del compuesto **3**. 34
Tabla 3. Datos físicos y cristalográficos del compuesto **6**. 44

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
$CHCl_3$	Cloroformo
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno
DMF	Dimetilformamida
eq.	Equivalentes
Et_3N	Trietilamina
EtOH	Etanol
h	Horas
Hz	Hertz
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno
J	Constante de acoplamiento
K_2CO_3	Carbonato de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de Litio
$LiAlH_4$	Hidruro de litio y aluminio
M	Molar
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz

mL	Mililitro
mmol	Milimol
Mo	Molibdeno
$Na_2S_2O_3$	Tiosulfato de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
r.d.	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN-^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN-^{1}H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
s-BuLi	*sec*-Butillitio
sa	Señal ancha
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular
T. a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

Resumen

El presente trabajo es parte del desarrollo de un proyecto de investigación que se enfoca en generar diversas síntesis diastereoselectivas eficientes para generar derivados de piperidina quirales enantiopuros a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol como bloque de construcción clave en la síntesis total de alcaloides de interés medicinal. La piperidina y sus compuestos derivados se pueden encontrar en diversos productos tanto naturales como sintéticos y en las últimas décadas han tomado gran relevancia debido a que se ha observado que tienen diversas propiedades farmacológicas tales como analgésicos, neuroléptica y neurotrópica.[1] Para su obtención, se han reportado diversas estrategias sintéticas que involucran procesos que requieren de un alto control estereoquímico.[2] Se desarrollaron estrategias sintéticas, basándose en diversas metodologías, para la obtención de macrociclos diaza-coronas.

Introducción

Los compuestos heterocíclicos, principalmente aquellos que posean nitrógeno, son omnipresentes tanto en la naturaleza como en diversos medicamentos. La mayoría de ellos juegan un papel importante en el cuerpo humano y tienen grandes cualidades biológicas. (Mennatallah M. A., Iten M. F. y col., 2021).

En las últimas décadas, los compuestos piperidínicos han tomado gran importancia debido a que poseen una amplia gama de aplicaciones farmacológicas tales como analgésicas o incluso algunas propiedades anticancerígenas. “La medicina moderna requiere la intensificación del trabajo en la elaboración de fármacos para combatir enfermedades de origen adverso” (Vargas-Méndez y Kouznetov, 2007).

Las piperidinas y sus benzoanálogos, las tetrahidroquinolinas, son los representantes más estudiados e interesantes de los compuestos heterocíclicos, cuyo importante rol en el estudio de la química de productos naturales y de fármacos es reconocido por parte de los químicos orgánicos, los químicos medicinales y los biólogos desde hace mucho tiempo. (Vargas-Méndez y col., 2007). Además de las diversas aplicaciones discutidas con anterioridad, los compuestos heterocíclicos también pueden ser usados como catalizadores en síntesis orgánica.

Objetivos

Objetivo general

Generar derivados de piperidinas quirales enantiopuros a partir de (*R*)-fenilglicinol como bloques de construcción, para la síntesis diastereoselectiva del macrociclo dilactama **6.**

Objetivos particulares

- Síntesis de los siguientes compuestos piperidina **2** ($C_5H_{11}N$), piperidin-2-ona quiral **3** (C_5H_9NO) y 3-bromopiperidin-2-ona **4** (C_5H_8BrNO).
- Síntesis de la piperidina **2** ($C_5H_{11}N$) derivada del aminoalcohol (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1.**
- Obtención de la piperidin-2-ona quiral **3** (C_5H_9NO) por oxidación de piperidina **2.**
- Obtención de 3-bromopiperidin-2-ona **4** (C_5H_8BrNO).
- Probar diferentes bases, tanto orgánicas como inorgánicas, que provean las mejores condiciones de reacción para obtener el intermediario alcoholato **5**.
- Obtención del macrociclo dilactama quiral **6** enantiopuro.
- Investigar las condiciones experimentales para la obtención, purificación de los productos propuestos.
- Caracterización espectroscópica, por RMN, IR y difracción de rayos X, de los productos propuestos.

Capítulo I

Antecedentes

1.1 Marco teórico

Los alcaloides forman un grupo importante de aminas biológicamente activas sintetizadas en su mayoría por plantas para protegerse de insectos u otros animales. A pesar de que algunos alcaloides se utilizan en medicina, principalmente como sedantes, la mayoría son tóxicos y producen la muerte si se ingieren en grandes dosis.[1]

La diversidad estructural y la variedad en la actividad biológica de los alcaloides hacen que este grupo tome gran importancia entre las sustancias naturales de interés terapéutico.

Actualmente se ha aislado una gran cantidad de estos metabolitos provenientes de animales, insectos e invertebrados marinos. “La esencia de la naturaleza se refleja en su capacidad para crear estructuras de fastuosa arquitectura y poderosa actividad, la química orgánica y su corazón la síntesis orgánica, tratan de reproducir estas creaciones e intentan mejorarlas” (Meléndez-Gómez y Kouznetsov V., 2005).

La estructura de la piperidina, cuya estructura general se observa en la Figura 1, se encuentra en numerosos productos naturales, compuestos biológicamente activos y drogas. Existen ejemplos como la escopolamina, un fármaco anticolinérgico utilizado como medicamento pre-anestésico en pacientes quirúrgicos que reduce las secreciones corporales o la morfina, un potente analgésico utilizado en el tratamiento de dolores asociados con el cáncer.

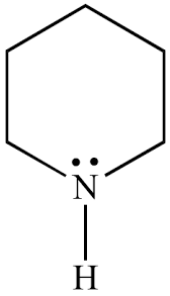


Figura 1. Estructura de la piperidina

La síntesis de piperidinas con sustituyentes en el heterociclo requiere de métodos estereoselectivos para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. La síntesis asimétrica es un área importante de la química orgánica que ha progresado rápidamente en los últimos años y mantiene un nivel de desarrollo extraordinario gracias a las nuevas y variadas metodologías de síntesis que se han propuesto y que han hecho posible sintetizar una gran variedad de compuestos con alta estereoselectividad.

Particularmente, la piperidina puede ser preparada por muy diversos métodos entre los cuales se encuentran la reducción de sales de piridonio, ciclizaciones de aminoácidos y su posterior reducción, así como por rearreglos moleculares.[3]

L.G. Wade (2014) explica: Las aminas reaccionan con haluros de alquilo primarios para formar haluros de alquilamonio. La alquilación se lleva a cabo por el mecanismo de S_N2, por lo que no es factible con haluros terciarios debido a que están muy impedidos. Los haluros secundarios con frecuencia producen rendimientos bajos, con la eliminación que predomina sobre la sustitución nucleofílica. Como se muestra en la siguiente figura.

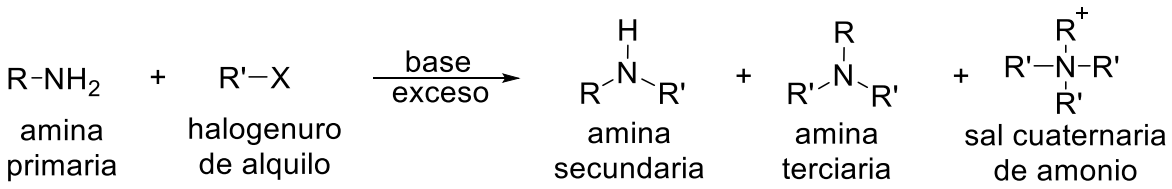


Figura 2. Alquilación exhaustiva de aminas con halogenuro de alquilo.

El método menos utilizado y difícil de encontrar en la bibliografía es la preparación de piperidinas por condensación de 1,5-dihalopentanos con amoniaco debido a que es difícil controlar el grado de sustitución sobre el nitrógeno, por lo que se debe tener un buen control de la reacción. Sin embargo, si se emplea una amina primaria o secundaria y un dihalogenuro de alquilo como material de partida (Figura 3), es posible sintetizar aminas terciarias, permitiendo incluso sustituciones intramoleculares para la generación de piperidinas.[4]

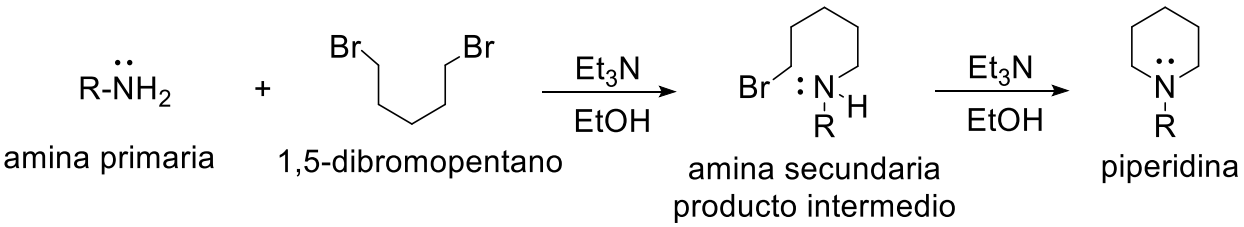


Figura 3. Síntesis de piperidina a partir de una amina primaria y un dihalogenuro de alquilo.

Si la amina primaria usada en el esquema anterior es la bencilamina se obtiene la piperidina *N*-bencilada, como se observa a continuación en la Figura 4. Este compuesto ha sido utilizado en la síntesis racémica de la coniína y la indolizidina.[2]

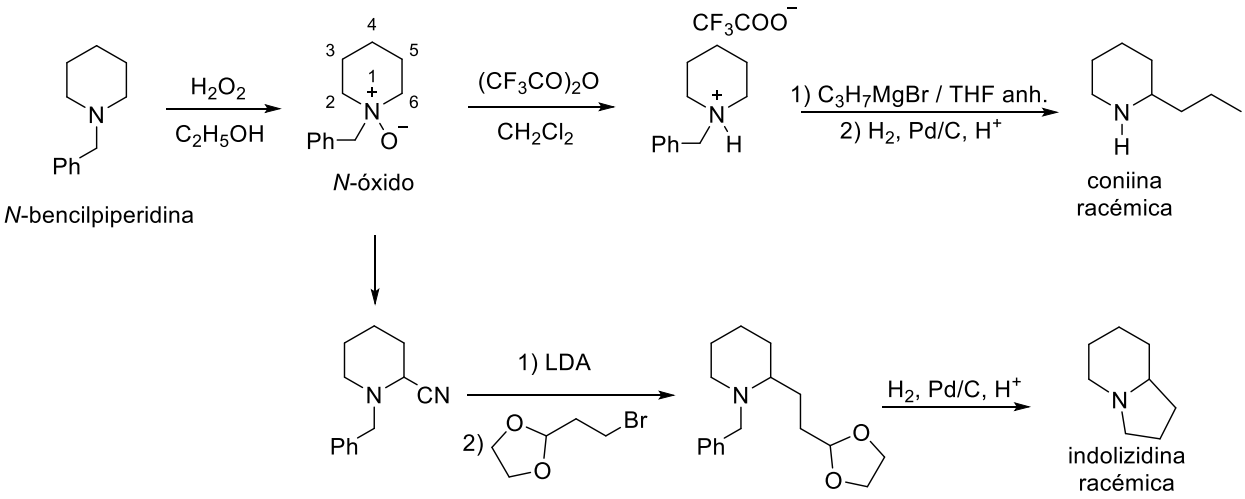


Figura 4. Síntesis de alcaloides que contienen al heterociclo piperidina.

Si la condensación del 1,5-dibromopentano se lleva a cabo con una amina primaria quiral enantiopura, (Figura 5), se podrán obtener las correspondientes piperidinas enantiopuras, siempre y cuando las condiciones de la reacción no generen una epimerización del centro quiral. [5, 6]

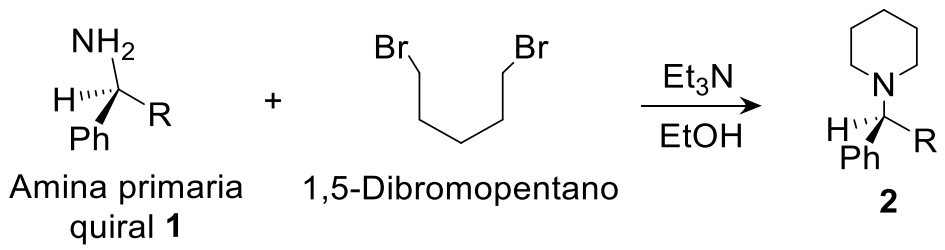


Figura 5. Obtención de la piperidina **2**.

Rodríguez (2017) afirma: La naturaleza es una fuente rica de compuestos con una significativa actividad farmacológica, una gran cantidad de estas moléculas contienen en su estructura a la piperidina diversamente sustituida o fusionada con

otros anillos, específicamente, las piperidinas-2-sustituidas representan una unidad estructural frecuentemente encontrada en numerosos alcaloides biológicamente activos.

Las piperidin-2-onas han despertado gran interés entre los investigadores ya que a partir de estos heterociclos ha sido posible sintetizar diversos alcaloides y moléculas altamente funcionalizadas que contienen dentro de su estructura el anillo piperidínico.

La modificación de estos compuestos emplea métodos utilizando química de enolatos, con la formación del carbanión del carbono α al grupo amídico para que reaccione con diferentes agentes electrófilos, como se muestra en la Figura 6, y de esta manera, el C-3 del anillo piperidínico pueda ser diversamente funcionalizado.

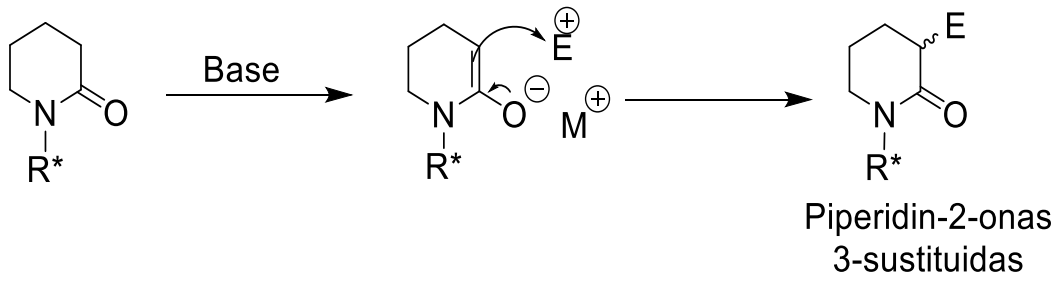


Figura 6. Formación de piperidin-2-ona 3-sustituidas.

“Muchos investigadores han reportado diferentes métodos para la síntesis de derivados de piperidin-2-onas enantioméricamente puras” (Wang, 2016). A continuación, en la Figura 7, se explicarán las diversas rutas para la síntesis de la piperidin-2-ona.

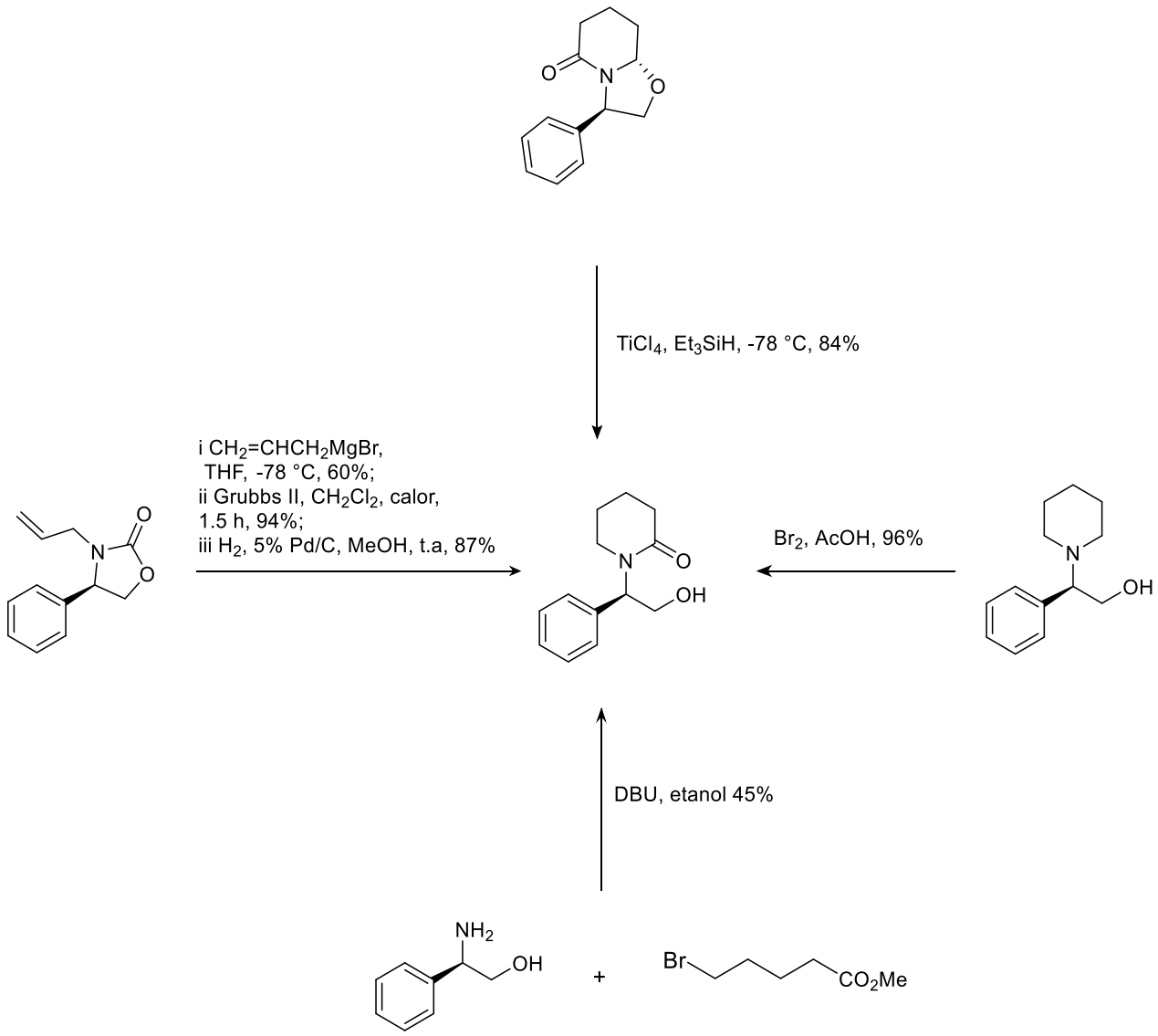


Figura 7. Diferentes rutas para la obtención de piperidin-2-ona **3**.

En 1996 Micouin y colaboradores, reportaron la síntesis de la lactama 1 por condensación del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con 5-bromovalerato de metilo y DBU en EtOH en un rendimiento del 45%.

Bensa y colaboradores, reportaron en 2008 la síntesis de la lactama **3** en tres etapas, como se observan en la Figura 8:

(i) La apertura del anillo de la oxazolidinona adicionando el bromuro de alilmagnesio para así obtener la lactama acíclica con un rendimiento del 60%.

(ii) Posteriormente se realiza el cierre del anillo utilizando el reactivo de Grubbs como catalizador para obtener la lactama cíclica de seis miembros.

(iii) Y finalmente la reducción del alqueno para obtener la piperidin-2-ona **3**.

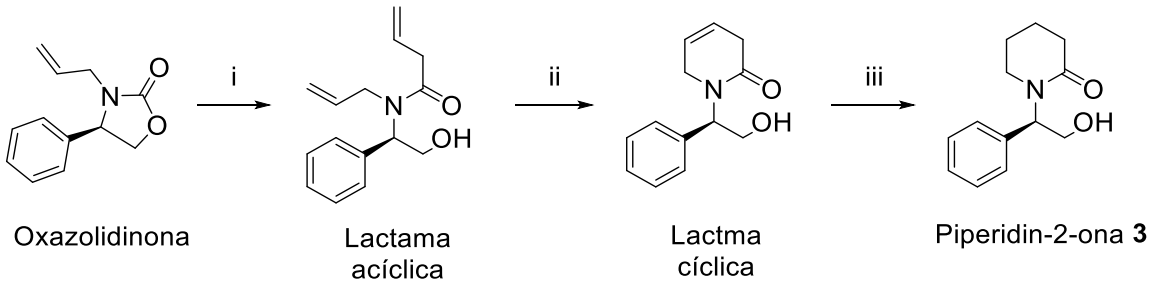


Figura 8. Síntesis de la lactama **3** utilizando reactivos de reactivos de Grignard.

En 2005, Castro y colaboradores, desarrollaron una metodología eficiente para la obtención de la lactama **3**, presentada en la Figura 9. La síntesis consistió en dos etapas;

(i) La primera fue la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1** con 1,5-dibromopentano en donde se obtuvo la piperidina **2**

(ii) La segunda etapa consistió en la oxidación del C-2 endocíclico de la piperidina **2** con bromo en medio básico en donde el rendimiento fue del 93% de la piperidin-2-ona **3**.

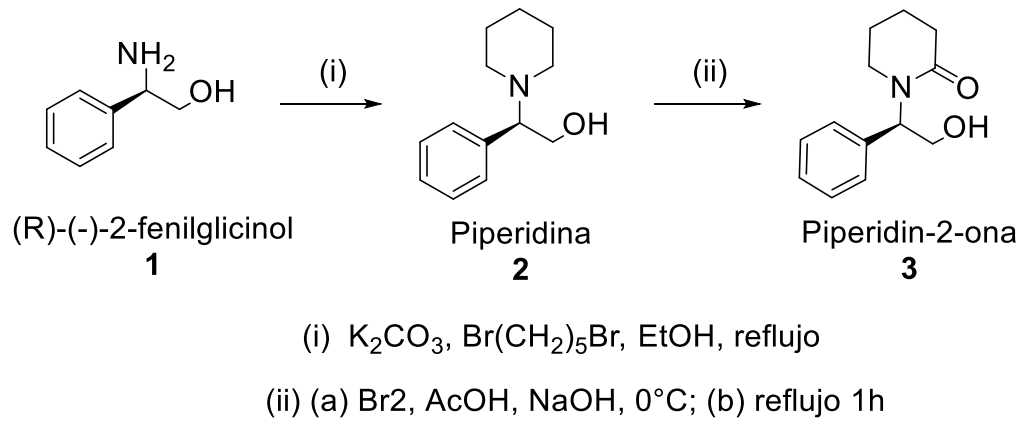


Figura 9. Síntesis de piperidin-2-ona **3** utilizando bromo en medio básico.

Un producto utilizado con anterioridad por el grupo de investigación del laboratorio de Síntesis Orgánica, ubicado en el Instituto de Ciencias (ICUAP) de Ciudad Universitaria, es la piperidin-2-ona quiral enantiopura **3** derivada del aminoalcohol quiral **1**.

La adecuada funcionalización de la piperidin-2-ona **3**, podría conducir al macrociclo dilactama quiral **6**, que así mismo**,** podría presentar características estructurales comparables con las de los éteres corona como las presentadas en el trabajo de Casal (2015).

1.1.1 Compuestos macrocíclicos

Son estructuras cíclicas que pueden contener nueve o más átomos incluyendo al menos tres heteroátomos, generalmente poseen cavidades estables y bien definidas. Los complejos con ligandos macrocíclicos se distinguen por un ordenamiento espacial específico de sitios de unión, los cuales controlan su ambiente de coordinación y estereoquímica. A continuación, en la Figura 10, se pueden observar dos ejemplos de compuestos macrocíclicos.

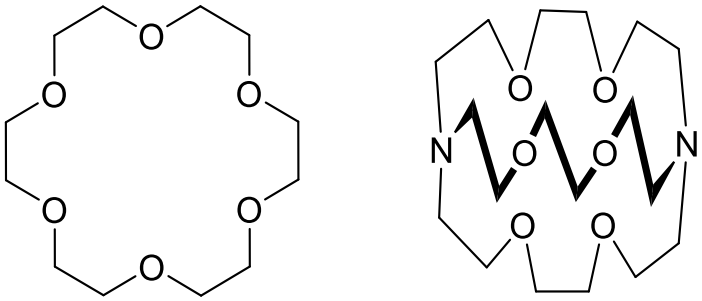


Figura 10. *Estructuras de los macrociclos 18-corona-6 (izquierda) y el criptando C(222) (derecha).*

Es debido a este ordenamiento que se considera que los macrociclos tienen buena estabilidad y selectividad, además, se puede llegar a presentar un cambio en las propiedades de la especie que se enlaza. Dado lo anterior se han observado una amplia gama de aplicaciones en los sistemas químicos y biológicos.

Laglera C. (2015) afirma: Los ligandos macrocíclicos están ampliamente implicados en sistemas biológicos de gran importancia, además de su función de transporte, participan en procesos como la fotosíntesis y el transporte de oxígeno en mamíferos o en otros sistemas respiratorios. Otro tipo de macrociclos son los antibióticos ionofóricos, que se encargan de transportar iones sodio y potasio a través de las membranas celulares.

Los ionóforos son moléculas pequeñas y solubles en lípidos, cuya función es transportar iones a través de membranas. Un ejemplo representativo es la valinomicina, que está formada por 12 aminoácidos e hidroxiácidos alternados y unidos mediante enlaces peptídicos y éster formando una cadena cíclica. Se forma una estructura cilíndrica, cuyo exterior es hidrofóbico e interior es polar y en donde encaja un ion potasio, que queda coordinado por 6 grupos carboxilo.

“Diversos estudios muestran que la valinomicina disipa gradientes electroquímicos a través de las membranas causando una gran mejora metabólica en muchos organismos incluyendo microorganismos.” (Stillwell W., 2016).

Los aza-éteres son uno de los macrociclos más importantes, contiene aza- en su nombre porque denota la presencia de nitrógenos en su ciclo. Dado este tipo de estructura macrocíclica se podría dar lugar a la construcción de complejos formados por un aza-éter corona y un catión. En la Figura 11, se puede observar dicho acoplamiento.

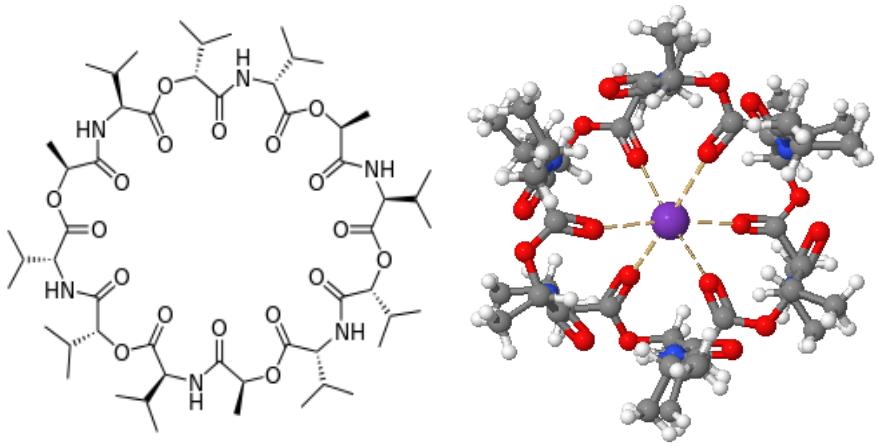


Figura 11. Estructura de la valinomicina y transporte del catión de potasio.

Casal M. (2015) afirma: Debido a la especial estructura de estos compuestos, que impone una distribución homogénea de los heteroátomos del ciclo que actúan como centros de enlace con el catión, así como a las conformaciones que son capaces de adoptar, se favorece la formación de complejos de inclusión muy estables por enclaustramiento del catión.

Este tipo de complejos se denominan “host-guest”, el aza-éter corona es el host (anfitrión) y el catión es el guest (invitado). La capacidad de una molécula anfitriona de unirse a un catión determinado recibe el nombre de reconocimiento molecular.

En 1975, Bannisterd C. y Margeru A., en su trabajo sobre complejos macrocíclicos tetra-aza y sus correspondientes complejos con ligandos de cadena abierta, concluyeron que este efecto surge completamente de una contribución entálpica

favorable. Sin embargo, se ha observado que el hecho de que el efecto macrocíclico se origine de una contribución entrópica, entálpica o de una mezcla de ambas, depende de la elección del ligando análogo de cadena abierta, ya que la cantidad de tensión estérica presente en los complejos es un aspecto importante a considerar.

Capítulo 2

Metodología

2.1 Marco metodológico

Los puntos de fusión se determinaron utilizando un fusiómetro marca SEV en grados Celsius.

Los espectros de RMN se obtuvieron en espectrómetros Bruker Ascend 500 multinuclear a 500 MHz para ^{1}H y 125 MHz para ^{13}C. Empleando como disolvente $CDCl_3$ y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ), las constantes de acoplamiento en Hz (J) y la multiplicidad de las señales de ^{1}H es indicada con las siguientes abreviaturas: s = simple; d = doble; t = triple; q = cuádruple; m = múltiple, dd = doble de dobles.

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un equipo Perkin-Elmer modelo Frontier FTIR. Las frecuencias se expresan en cm^{-1}.

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341 con una lámpara de sodio de 589 nm. Las mediciones se realizaron a 20°C y la concentración de la muestra es reportada en g/100mL.

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina de gel de sílice 60 F_{254}, utilizando para su revelado una lámpara de luz UV marca ESPECTROLINE modelo ENF-240C de 254 y 366 nm, vapor de yodo y una solución de Dragendroff.

La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merk-60 de 63-200 mallas.

Los datos de la cristalografía de los compuestos fueron obtenidos en un equipo de difracción de rayos-X, Oxford Difraction Gemini Atlas a 130 K. [6]

La colección y reducción de datos, así como el refinamiento de la celda se realizó mediante el programa CrysAlisPro[7]. Para la resolución y el refinamiento de la estructura se utilizaron los programas SHELXS-97 y SHELXL-97.[8]

2.1.1 Fundamentos para la síntesis de la piperidina

La síntesis de la piperidina **2** consistió en la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1** con 1,5-dibromopentano, basándose en la síntesis reportada por Juárez J. en 1997, Figura 12.

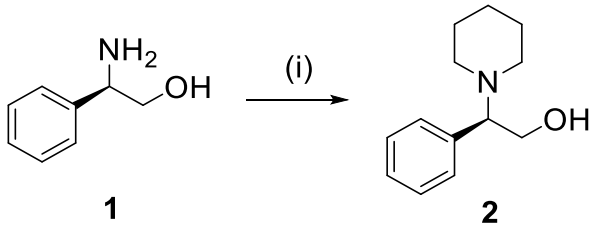
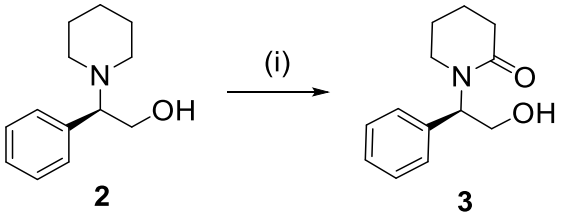


Figura 12. Síntesis de piperidina **2**.

Así mismo, se propuso la obtención de la piperidin-2-ona **3** tomando como base la metodología desarrollada por el grupo de investigación del Laboratorio de Síntesis Orgánica en el ICUAP, en el año 2005, como se muestra en la siguiente figura.



(i) (a) Br_2, AcOH, NaOH, 0 °C; (b) reflujo 1h

Figura 13. Oxidación de la piperidina **2**.

2.1.2 Funcionalización del C-3 de la piperidin-2-ona **2**

Teniendo en cuenta el procedimiento de Micouin y colaboradores, anteriormente reportado en 1994, quienes realizaron la alquilación diasteroselectiva del C-3 de la piperidin-2-ona **3** utilizando *s*-BuLi como base en presencia de THF anhidro a -78 °C, y empleando diferentes halogenuros de alquilo, como se observar en la Figura 14. En los casos reportados en la literatura registraron la obtención de una mezcla de los compuestos **3a** y **3b,** con excesos diastereoméricos mayores al 95 % y rendimientos en un intervalo de 40-96 %. Por lo que se buscará obtener el producto mayoritario, basándose en los datos reportados como referencia.

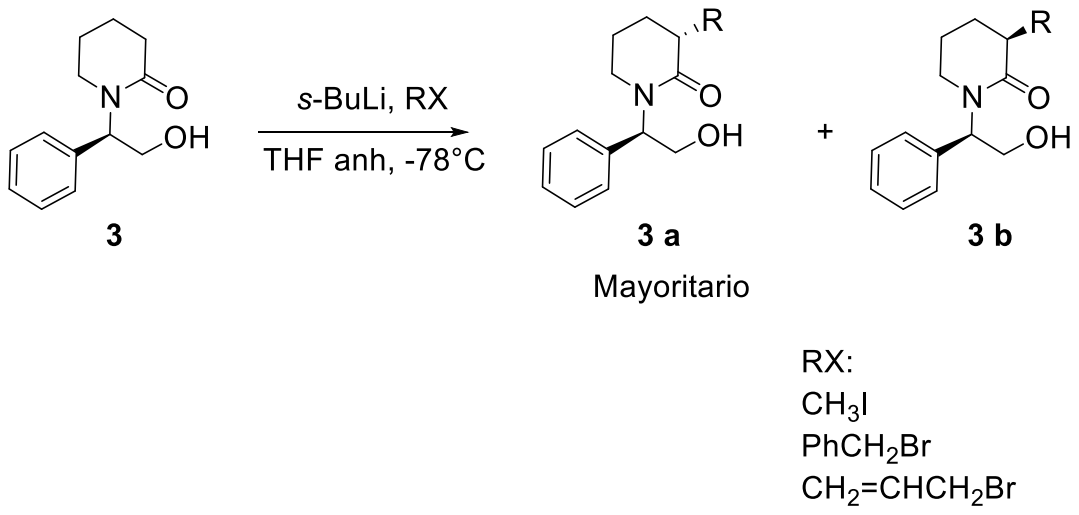


Figura 14. Alquilación diastereoselectiva de piperidin-2-ona **3**.

Finalmente, en 1996 Micouin y colaboradores, llevaron a cabo la bromación del C-3 del compuesto **3** (Figura 15), mediante la formación del intermediario enolato el cual hicieron reaccionar con bromo molecular a -70 °C en presencia de THF anhidro. Basándose en los datos reportados acerca de esta reacción, obtuvieron una mezcla diastereoisomérica de 3-bromopiperidin-2-onas **4a** y **4b**, con un rendimiento químico del 69 % y una relación diastereoisomérica 80:20.

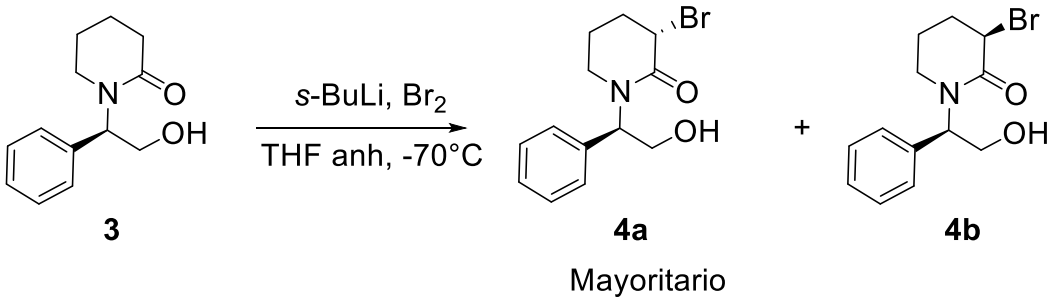
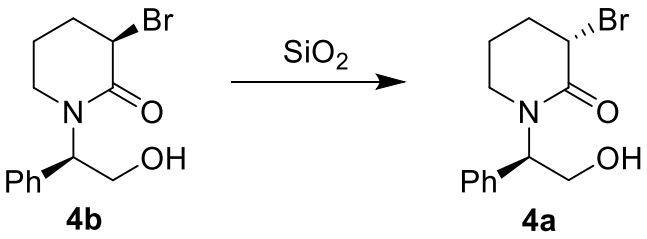


Figura 15. Bromación del C-3 de piperidin-2-ona **3**.

Durante ese mismo año, Rodríguez y colaboradores, trataron el compuesto **3** con s-BuLi y Br_2 obteniendo la mezcla de las 3-bromolactamas **4a+4b**, en una proporción 1.3:1, con un rendimiento reportado de 55%., (Figura 16). Sin embargo, durante el proceso de purificación por cromatografía en columna flash, en sílica gel, el isómero **4b** epimeriza para dar el compuesto **4a**.[9]

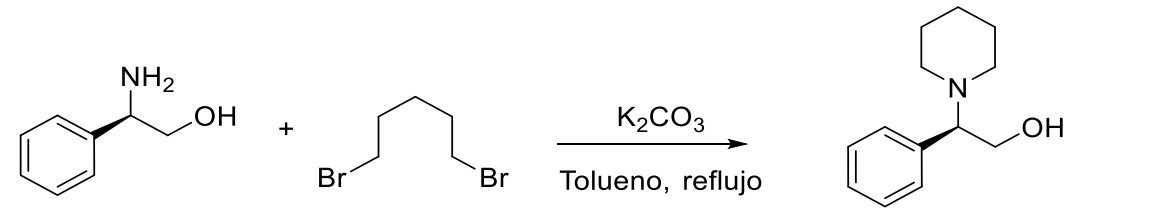


4b **4a**

Figura 16. Epimerización de **4b** al compuesto **4a**.

2.2 Parte experimental

2.2.1 Síntesis de (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol **2**



(*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1** 1,5-DBP (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol **2**

Figura 17. Ciclación del compuesto **1.**

Para obtención del compuesto **2**, como se puede apreciar en la Figura 17, consintió en que se preparó en un matraz de bola de 500 mL, una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (2 g, 14.5 mmol) en 180 mL de etanol a la cual se adicionó carbonato de potasio (4 g, 29 mmol) y 1,5-dibromopentano (2.38 mL, 17.4 mmol).

La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo durante 12 h, el progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CH_2Cl_2: MeOH, 90:10) en función de la materia prima. Después del consumo total de la materia prima; el disolvente se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se lavó con CH_2Cl_2 y se filtró.

La solución se llevó a sequedad y se obtuvo un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2: MeOH, 97:3), para obtener la piperidina **2**, con un rendimiento del 95%.

2.2.2 Síntesis de (*R*)-(-)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **3**

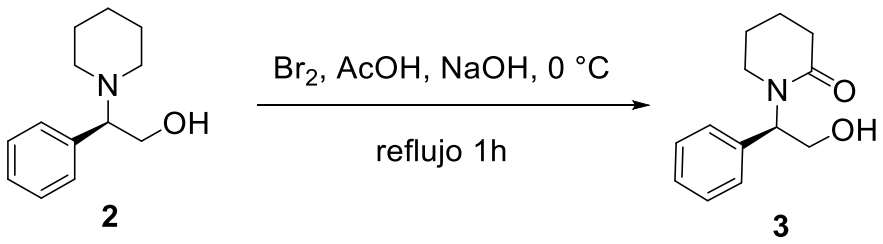


Figura 18. Oxidación de la piperidina **2**.

La obtención del compuesto **3** (Figura 18), consistió en que se preparó en un matraz de bola de 500 mL, una solución de piperidina derivada de fenilglicinol (0.7 g, 3.40 mmol) en ácido acético al 80% (3.5 mL) a 0 °C, después de su disolución completa, se agregó gota a gota una solución de bromo (3.5 mL, 10.9 mmol) en ácido acético (3.5 mL).

La mezcla de reacción se agitó por 20 min y se agregó 21 mL de agua. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución de NaOH 0.5 M hasta pH básico, se mantuvo a reflujo durante 1 h.

Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente, se saturó con NaCl ac., se extrajo con CH_2Cl_2; la fase orgánica se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$ se secó con Na_2SO_4 y evaporó.

El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt).

2.2.3 Síntesis de (1*R*,3*S*)- Y (1*R*,3*R*)-3-bromo-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **4a + 4b**

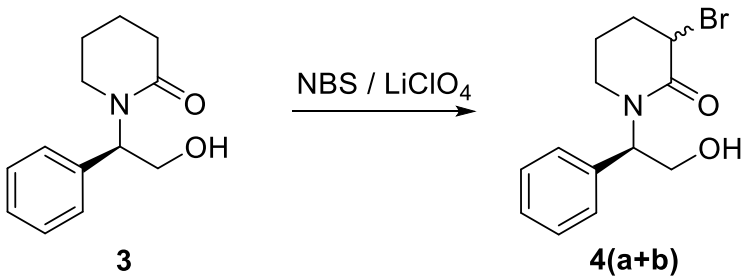
La bromación del C-3 de la piperidin-2-ona **3** se llevó a cabo mediante dos métodos los cuales se describen a continuación:

2.2.3.1 Método A

En un matraz de bola provisto de barra magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó 2.7 mmol (0.6 g) del compuesto 2 y 12 mL de metanol anhidro, después de su disolución completa, se agregaron 0.6 eq. de perclorato de litio; pasando 1 h., la mezcla se colocó en baño de hielo, procediendo a adicionar 2.5 eq., de N-bromosuccinimida la reacción se mantuvo en agitación durante 24 h a temperatura ambiente, después de ese intervalo se observó por cromatografía en capa fina (SiO2, AcOEt) que la reacción no siguió avanzando.

El disolvente se evaporó por presión reducida, posteriormente se realizaron extracciones con agua saturada y diclorometano, la fase orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio, posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó obteniéndose una pasta amarilla la cual se lleva a sequedad.

Por último, se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, AcOEt-Eter de petróleo, 50:50). El rendimiento final fue del 70% obteniendo un sólido blanco de la mezcla aproximada de los diastereoisómeros 3-bromados 1:1. (Figura 19).



3 **4(a+b)**

Figura 19. Bromación de la piperidin-2-ona **3** usando N-bromosuccinimida.

2.2.3.2 Método B

A una solución de la lactama **3** (0.4 g, 1.82 mmol), en THF anhidro (32 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió *s*-BuLi (2.5 eq.) a -78 °C. Se agitó por 20 minutos y se agregó bromo (1.2 eq.) lentamente.

El crudo de reacción se agitó por 3 h, la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl saturado y extrajo con AcOEt (2 x 50 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. Se obtuvo la mezcla diastereomérica **4a** + **4b**, (Figura 20), en una proporción 95:5.

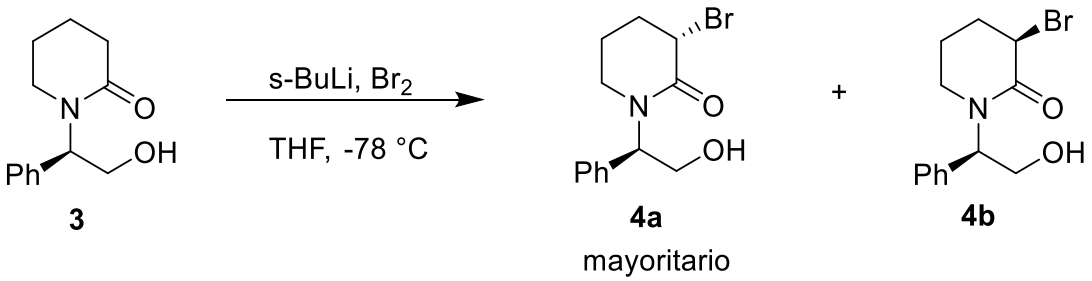


Figura 20. Obtención de compuestos **4a + 4b**.

2.2.4 Síntesis de (2*R*,5*R*,10*R*,13*R*)-2,10-difenil-4,12-dioxa-1,9-diazatriciclo [11.3.1.1]octadecano-17,18-diona **6**

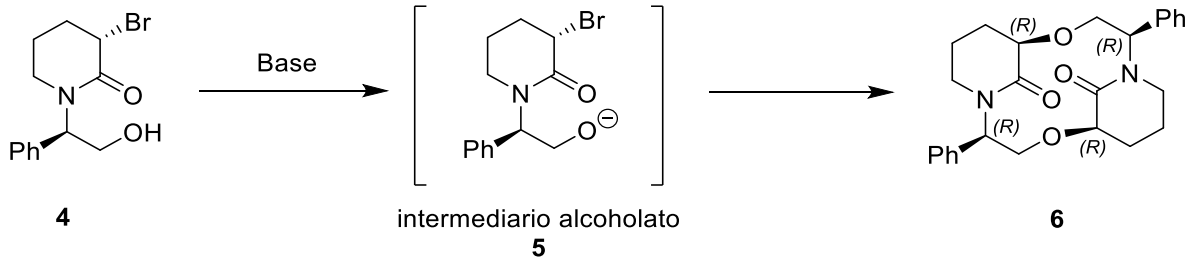


Figura 21. Obtención del macrocilo dilactama **6**.

En un matraz de 50 mL, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó el compuesto **4a** (0.1 g, 0.33 mmol) en 8 mL de DMF (0.04 M). La reacción se agitó por 10 minutos y se adicionó NaH al 60 % (0.016 g ,0.66 mmol).

La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 6 h y posteriormente se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó el disolvente.

El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente éter de petróleo: AcOEt, 60:40) y se obtuvo el dímero **6.** (Figura 21).

Capítulo 3

Resultados y discusión

3.1 Resultados

3.1.1 Síntesis y caracterización de la piperidina **2**

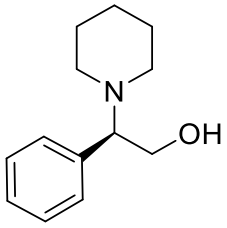


Figura 22. (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol **2**.

El compuesto **2**, cuya estructura se observa en la Figura 22, tuvo un rendimiento del 95%, se presentó como un sólido cristalino.

El valor de la absorción IR fue de: p. f. 183-185 °C. IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3446. Dicho valor representa el grupo funcional amina, donde la señal C-H abarca el intervalo de 3500-3300 cm^{-1}, lo que nos indica la formación del ciclo.[2]

El valor de actividad óptica para la piperidina **2** fue: $[\alpha]_D$ = -28.9 (*c* 1.0, CH_2Cl_2), donde el signo negativo nos indica que se dio un giro hacia la izquierda, lo que concuerda debido a que la materia prima es el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1**.

En el espectro de RMN-^{1}H de la piperidina **2**, que se puede encontrar en el Anexo 1: Espectro 1, se observa en 1.33 ppm una señal múltiple que corresponde a 2H-4. En 1.56 ppm se encuentra una señal múltiple que se asigna a 4H-3. En el intervalo de 2.25-2.54 ppm se observa una señal múltiple que corresponde a 4H-2. En 3.64 ppm se localiza un sistema AB con *J*=5.12 y 25.50 Hz que corresponde a 2H-1'. Por último, en 3.97 ppm se observa un doble de doble con *J*=9.90 Hz que se asigna a 1H-2'.

En el espectro de RMN-^{13}C de la piperidina **2,** Anexo 1: Espectro 2, se observa en 24.54 ppm una señal correspondiente al C-4. En 26.57 ppm una señal que pertenece a 2C-3. A 50.25 ppm otra señal que corresponde a 2C-2. En 59.97 ppm, se observa una señal que se relaciona con el C-1'. En 70.40 una señal que corresponde a C-2'. Por último, en 135.73 ppm se localiza una señal que se asigna a C-*i.*

3.1.2 Síntesis y caracterización de la piperidin-2-ona **3**

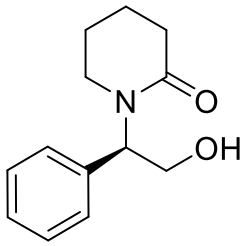


Figura 23. (*R*)-(-)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **3**.

Se obtuvo un rendimiento del 95%. El valor de actividad óptica para la piperidin-2-ona **3** fue de $[\alpha]_D$ = -80 (*c* 0.5, CH_2Cl_2), indicando un giro Levogiro.

El valor de la absorción IR fue de 1615 cm^{-1}. Lo que representa al grupo funcional amida, donde la señal C=O abarca el intervalo de 1680-1600 cm^{-1}, lo que nos indica la oxidación de la piperidina **2**.[2]

El espectro de RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) del compuesto mostrado en la Figura 23, puede observarse en el anexo 1, espectro 3. Se puede observar en las frecuencias entre 7.36-7.24 ppm una señal múltiple correspondiente al fenilo (5H, Ph), debido a que las señales que aparecen a esta frecuencia son las de los aromáticos. La señal doble de dobles a 5.75 ppm corresponde al 1H-1' con *J* = 5, 8.5 Hz. La señal múltiple presente a 4.14 ppm se asigna a 2H-2', la señal ancha a 2.99 ppm representa el

grupo alcohol OH, en la frecuencia a 2.95 ppm se muestra una señal múltiple correspondiente a 1H-6.

El espectro RMN-^{13}C, en el anexo 1, espectro 4 (125 MHz, $CDCl_3$) muestra a 171.8 ppm una señal correspondiente a C-2, a 62 ppm se muestra la señal representante del carbono C-2' que está enlazado al alcohol y al carbono quiral por lo que se encuentra más desprotegido que la señal de 59.2 ppm que corresponde al carbono quiral, 32.6 ppm correspondiente a C-3.

3.1.3 Condiciones de reacción para la obtención de la mezcla diastereomérica **4(a+b)**

Las transformaciones que se han reportado a la estructura de la piperidin-2-ona **3** sobre el C-3, se deben a que este compuesto presenta dos hidrógenos α al grupo carbonilo los cuales, debido a su acidez pueden ser extraídos para lograr significativas modificaciones a esta lactama. Los intermediarios 3-halogenados tienen una extensa aplicación en síntesis asimétrica ya que nos permiten realizar otras reacciones, tanto para la formación de enlaces carbono-carbono como de otros grupos funcionales.

De acuerdo a lo indicado en la parte experimental (capítulo 2, sección 2.2.3) se hizo la síntesis de los productos **4(a+b)** aplicando diferentes métodos. A continuación, se presenta las ventajas y desventajas de cada respectivo método usado.

Método	Ventajas	Desventajas
A: NBS	• El empleo de NBS evita mezclas de productos, fuente de bromo molecular en cantidades controladas. • Sólido cristalino muy estable a temperatura ambiente; puede pesarse con precisión y manipularse en pequeñas cantidades. • Disponible comercialmente, se permite la importación. • Genera como subproducto a la succinimida, compuesto útil en la industria farmacológica para la obtención de fármacos para el tratamiento de epilepsia de crisis de ausencia.	• Los procesos de halogenación transcurren mediante radicales libres, se requiere de peróxidos o luz ultravioleta para iniciarse, produce mezclas de productos. • Irritante. • Genera subproductos en cantidades estequiométricas.
B: Br_2	• Las reacciones de bromación son más selectivas y de alto rendimiento. • Permite un buen control durante las reacciones químicas. • Se reduce y genera como subproductos no tóxicos como bromuro de sodio o potasio que pueden ser reciclados.	• Es muy reactivo químicamente y causa daño a la piel en forma casi instantánea. • Muy volátil, sus vapores son tóxicos y corrosivos. Reacciona con la humedad del medio ambiente. • Difícil de manipular y dosificar en pequeñas cantidades. • Dificultad para su adquisición comercial, muy restringida su importación. • Su uso como desinfectante genera subproductos citotóxicos y mutagénicos.

Tabla 1. Comparación entre los métodos A y B.

En la siguiente tabla 2 se resumen los resultados más relevantes de los experimentos realizados aplicando el método A y probando diversos disolventes. Donde los disolventes utilizados fueron previamente secados y destilados y todas las reacciones fueron efectuadas a temperatura ambiente.

Disolvente*	**NBS (eq)**	**$LiClO_4$ (eq)**	**Tiempo de reacción**	**Productos**	**Rdto. %**
Acetonitrilo	1.25 2.50	0.3 0.6	1 semana 1 semana	**4(a+b)** **4(a+b)**	<5 <5
Éter Etílico	1.25 2.50	0.3 0.6	1 semana 1 semana	**4(a+b)** **4(a+b)**	<5 30
Metanol	1.25 2.50	0.3 0.6	1 semana 24 horas	**4(a+b)** **4(a+b)**	40 70

Tabla 2. Resumen de los resultados de la monobromación del C-3 del compuesto **3**.

Las mejores condiciones de reacción para la obtención del producto **4(a+b)** con los más altos rendimientos, fueron utilizando 2.5 eq. de NBS con 0.6 eq. de $LiClO_4$ y como disolvente metanol anhidro durante un periodo de 24 h. El tiempo de reacción se redujo de una semana a solo 24 horas ya que no se observó incremento en la formación del producto. El rendimiento global de nuestro producto monohalogenado fue del 70% recuperando una mínima cantidad de materia prima.

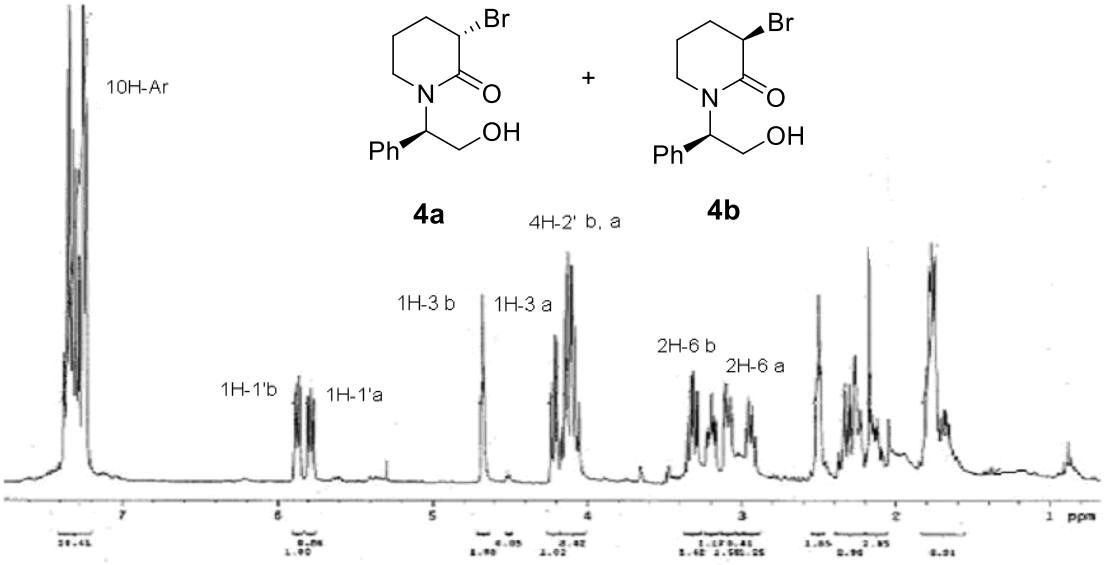


Figura 24. RMN- ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) de los compuestos **4a + 4b**.

En el espectro mostrado en la figura anterior, a 5.78 ppm se muestra una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno que corresponde al H-1' del compuesto **4a** con una *J* = 5.2 y 9.0 Hz, y en 5.87 ppm se observa otra señal doble de dobles que corresponde a un H-1' del compuesto **4b** e integra para un hidrógeno con una *J* = 9.7 y 5.2 Hz. Por otro lado, se tienen señales múltiples en 4.26 y 4.67 ppm que integra cada una para un hidrógeno, estas son asignadas a los H-3 de **4a** y **4b** respectivamente.

Estos datos concuerdan con los datos reportados en la bibliografía, lo cual nos permite diferenciar un diastereoisómero del otro.

3.1.4 (1*R*,3*S*)-3-bromo-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **4a**

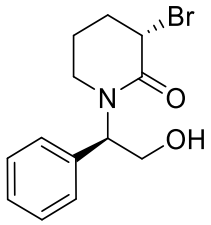


Figura 25. Producto mayoritario **4a**.

La mezcla de productos **4a** + **4b** se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se utilizó AcOEt como eluyente para obtener la bromolactama ópticamente pura **4a,** cuya estructura se muestra en la Figura 25.

El rendimiento del compuesto 4a fue del 70% y el valor de su actividad óptica fue $[\alpha]_D$ = -112 (*c* 0.8, MeOH), lo que nos indica una rotación hacia la izquierda.

El valor de la absorción IR fue de 1650 cm^{-1}. Donde la señal C=O abarca el intervalo de 1680 a 1600 cm^{-1}, lo que corresponde al grupo carbonilo.[2]

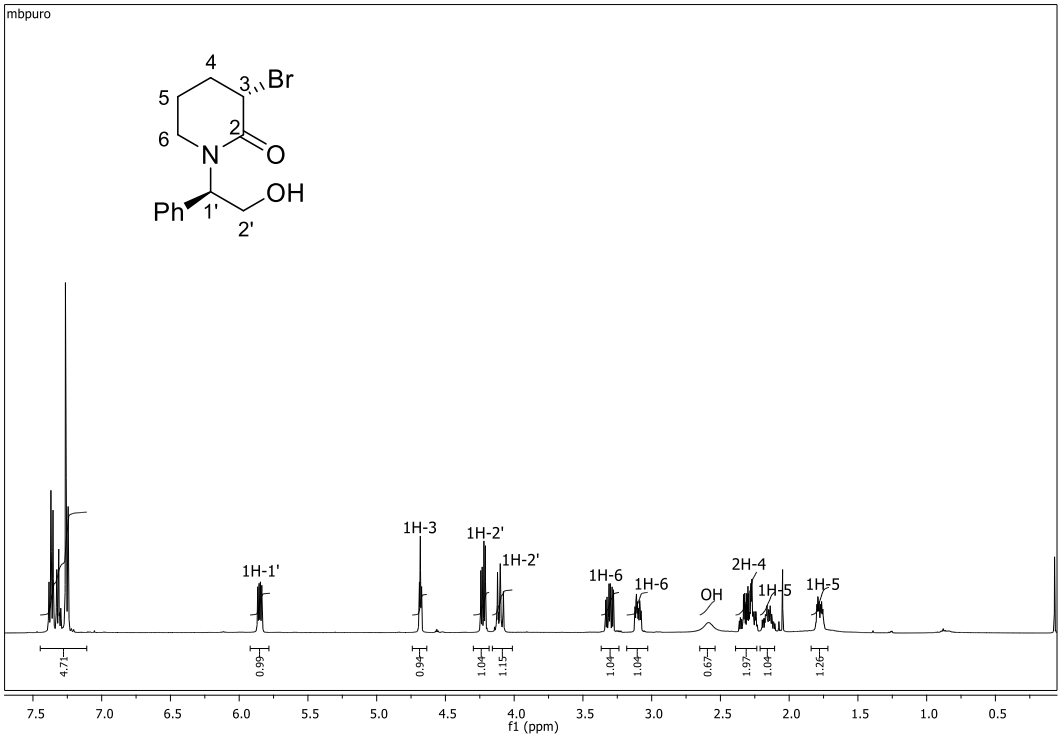


Figura 26. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **4a**.

El espectro mostrado en la Figura 26 muestra una señal múltiple a 7.38-7.24 ppm que corresponde al grupo aromático del fenilo (5H, m, Ph), la señal doble de dobles a 5.85 ppm corresponde al 1H-1’ (J = 5, 9.8 Hz), se observan señales a una frecuencia de 4.68 ppm que corrsponden a los hidrógenos 2H-2’, desde 3.31 ppm hasta 3.10 ppm se muestran las señales que corresponden a los hidrógenos ubicados en la posición 6 en el ciclo de la piperidina, a 2.58 ppm se divisa una señal amplia que corresponde al grupo alcohol OH.

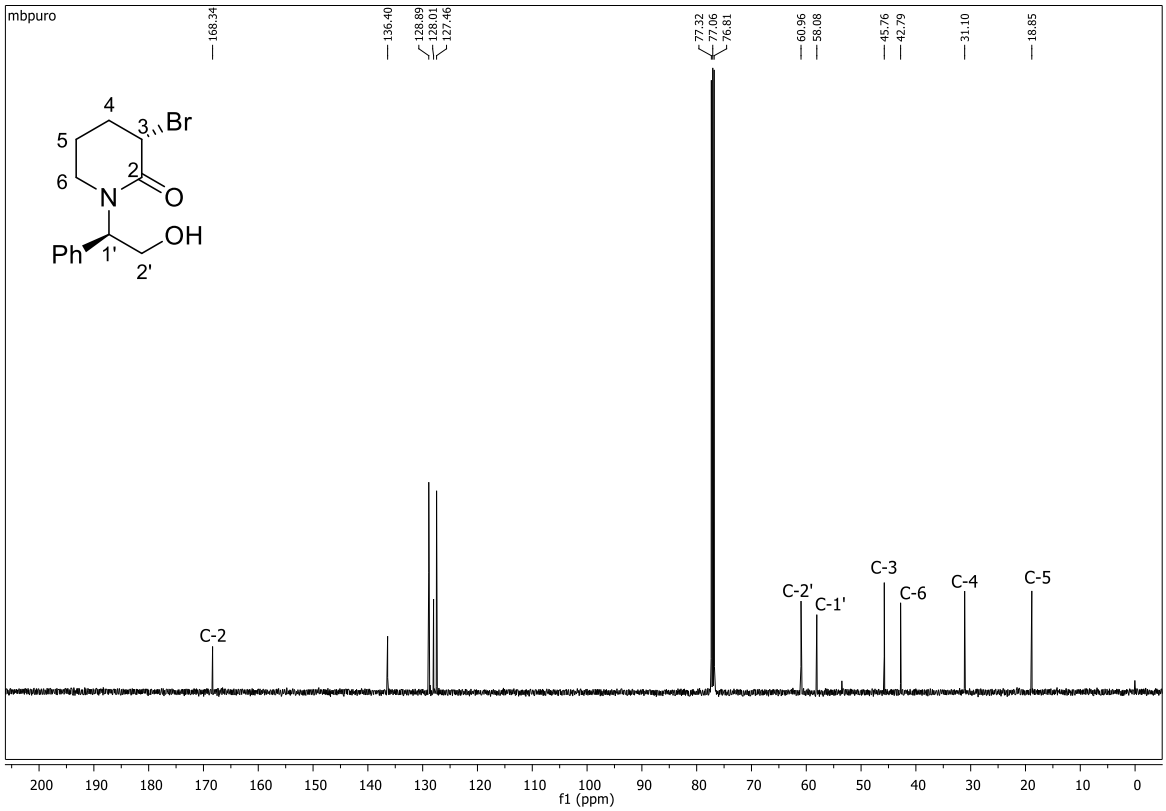


Figura 27. RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **4a**.

En la anterior figura se observa la frecuencia de 168.3 ppm que corresponde al C-2 que está enlazado tanto al nitrógeno, como al bromo y al oxígeno, por lo que es la señal más desprotegida. A 60.9 ppm se observa la señal correspondiente al C-2' refiriéndose al carbono enlazado al carbono quiral y al grupo alcohol lo cual lo desprotege, a 58 ppm se muestra la señal correspondiente al carbono quiral C-1´.

3.1.5 Caracterización de (1*R*,3*R*)-3-bromo-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-2-ona **4b**

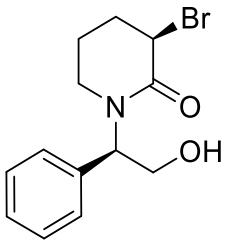


Figura 28. Producto minoritario **4b**.

El compuesto **4b** (Figura 28) se obtuvo en menor proporción, debido a que en el estado de transición se favoreció la obtención del compuesto **4a**.

por lo que no fue posible aislarlo para realizar una resonancia magnética. El producto **4b** se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se utilizó AcOEt como eluyente. Se pudo observar que una vez que la mezcla diastereomérica fue separada por columna cromatográfica, que el compuesto **4b** reaccionó con la sílice usada como base para la columna, epimerizándose para obtener de esta manera mayor cantidad del compuesto **4a**, dicha reacción concuerda por los datos previamente reportados por Rodríguez y colaboradores, 1996.[9]

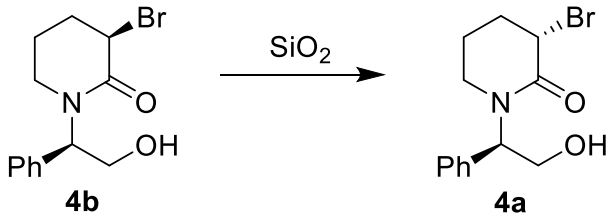
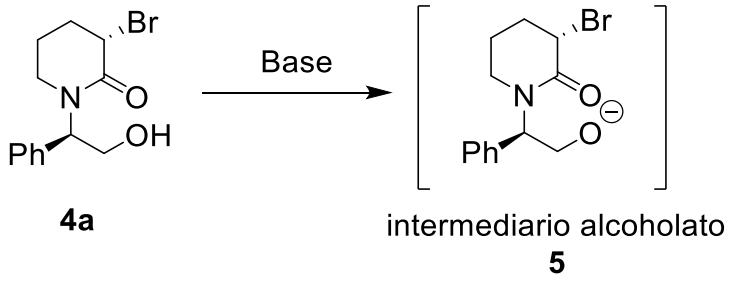


Figura 29. Epimerización del compuesto **4b**.

3.1.6 Obtención del intermediario alcoholato **5**

Con el interés de sustituir al átomo de bromo de la lactama **4a**, se planteó buscar las mejores condiciones para generar el medio básico que extraería al átomo de hidrógeno del alcohol. Como consecuencia de esto, se propuso la formación de un intermediario alcoholato **5** del compuesto **4a** y **4b**, el cual realizaría una reacción de sustitución nucleofílica intermolecular favoreciendo la dimerización del mismo, como se muestra en la Figura 30.



4a

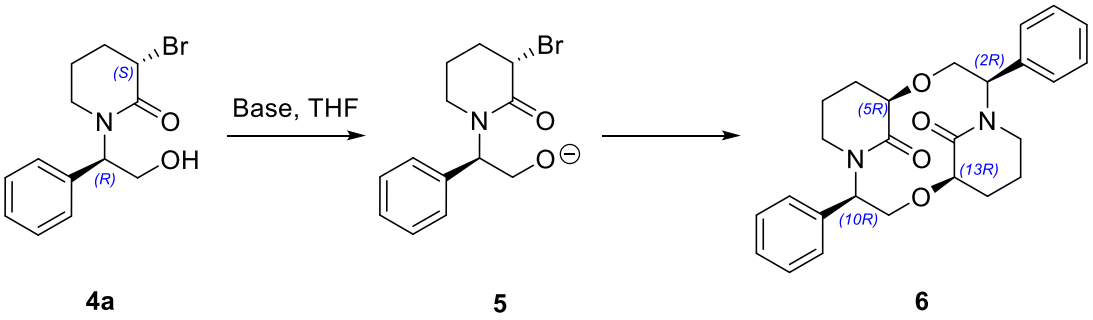
intermediario alcoholato **5**

Figura 30. Formación del intermediario alcoholato del compuesto **5** para llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica intramoleculares.

3.1.7 Macrociclo dilactama quiral (2*R*,5*R*,10*R*,13*R*)-2,10-difenil-4,12-dioxa-1,9-diazatriciclo [11.3.1.1]octadecano-17,18-diona **6**

Con el interés de sustituir el átomo de bromo de la lactama **4a**, se genera un medio básico para extraer el hidrógeno del grupo hidroxilo generando la formación del intermediario alcoholato **5**. El cual realiza una reacción de sustitución nucleofílica intermolecular favoreciendo la dimerización del mismo mediante una reacción intermolecular y generando el macrociclo **6** (Figura 31).

La reacción se realizó usando como disolvente THF anhidro a diferentes temperaturas y tiempos de reacción.



4a **5** **6**

Figura 31. Reacción nucleofílica tipo S_N2.

La estructura del compuesto **6** es un triciclo formado por un anillo de 12 miembros y dos anillos de seis (piperidínicos), el cual corresponde a la formación de dos nuevos enlaces C-O alfa al carbonilo de la piperidin-2-ona, cada grupo carbonílico se encuentra en una disposición paralela uno del otro, así mismo, estos oxígenos se encuentran apuntando fuera del plano del anillo de 12 miembros. Se debe destacar que los dos centros estereogénicos formados corresponden a una configuración *R*, por lo tanto, el mecanismo de reacción se lleva a cabo a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular, (Figura 32).

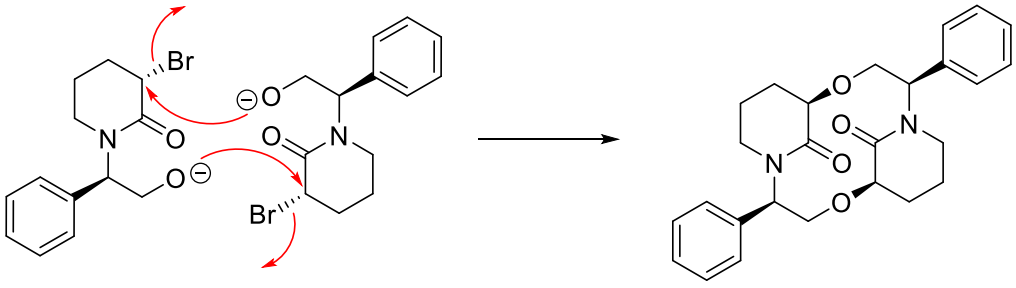


Figura 32. Formación del macrocilo dilactama **6**.

El rendimiento fue del 60%, la actividad óptica fue de $[\alpha]_D$ = +42 (*c* 1, CH_2Cl_2), donde se registra un giro hacia la derecha, indicando un dextrógiro. El valor de la absorción IR fue de 1615 cm^{-1}. Dicho valor representa el grupo funcional amida, donde la señal C=O abarca el intervalo de 1680-1600 cm^{-1}.[2]

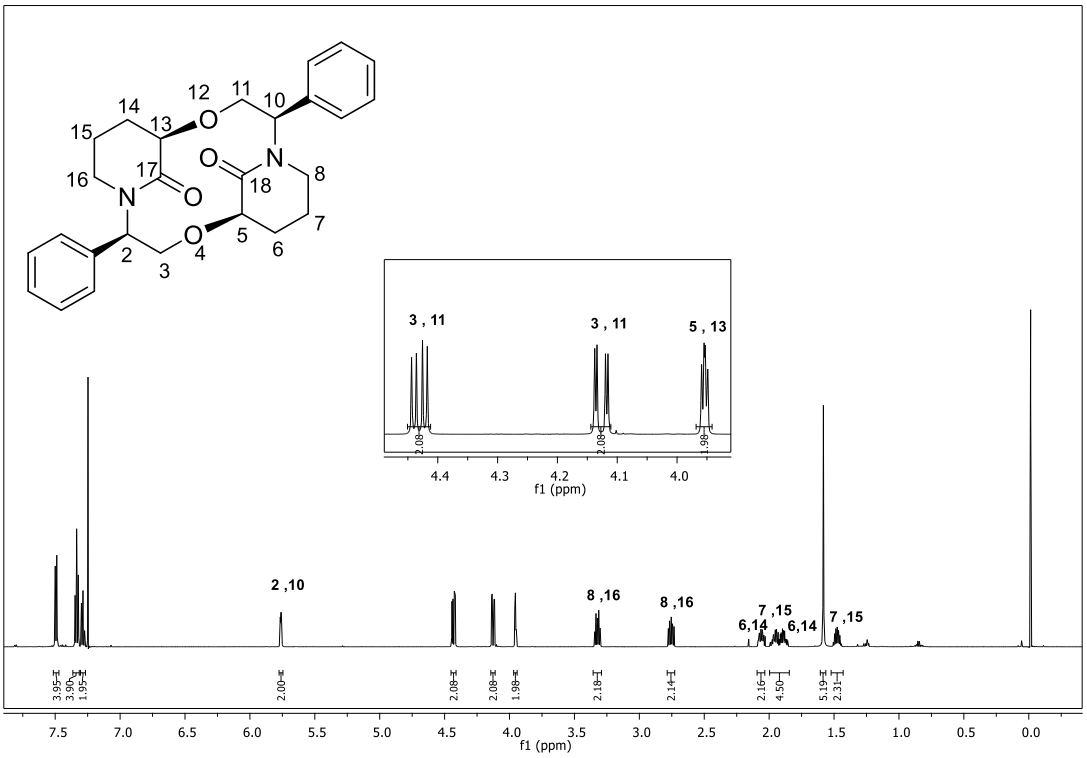


Figura 33. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **6.**

El espectro mostrado en la Figura 34 muestra una señal múltiple a 7.50-7.27 ppm que corresponde al grupo aromático del fenilo, a 5.75 ppm se observa la señal doble de dobles que corresponde a los hidrógenos en la posición 2 y 10 que corresponden a los centros quirales. Las señales ubicadas a 4.43 ppm y 4.13 ppm denotan la señal doble de dobles correspondientes a los metilenos 2H ubicados en las posiciones 3

y 11 en el macrociclo, a 3.95 se observa la señal doble de dobles del metino 2H en las posiciones 5 y 13.

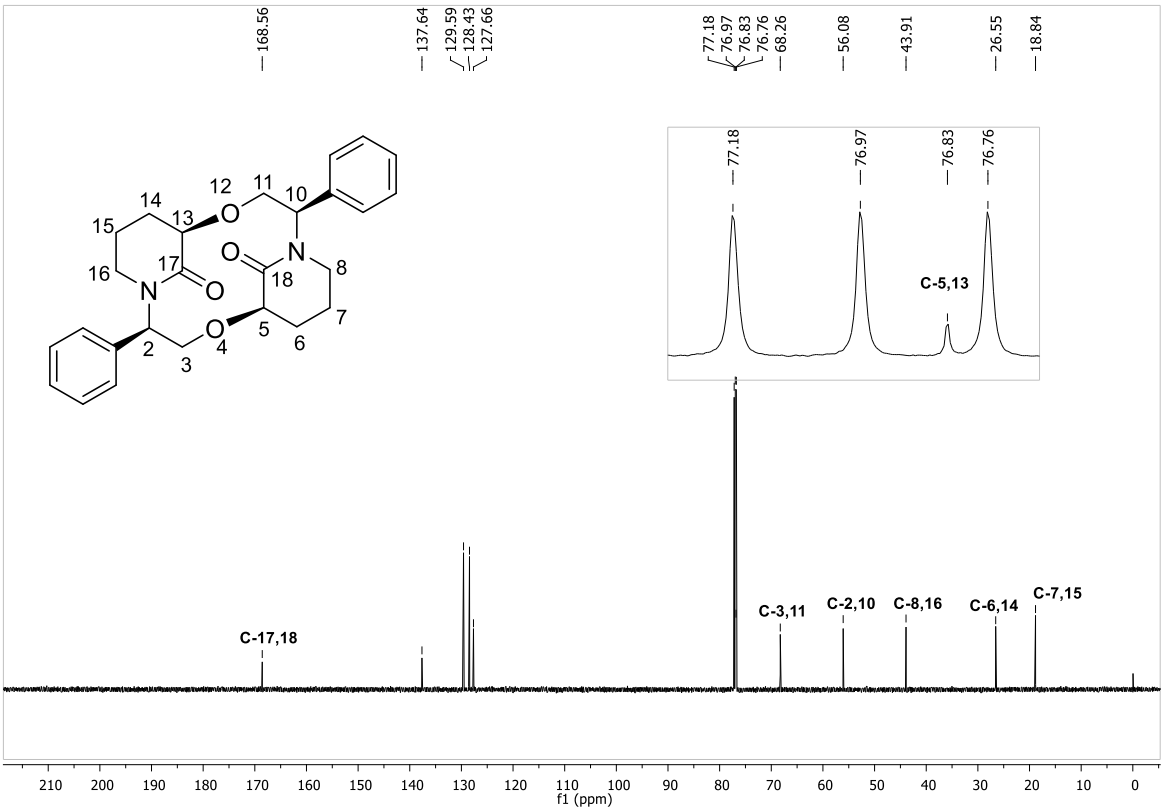


Figura 34. RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **6**.

En la anterior figura se observa el espectro de RMN-^{13}C a 125 MHz, $CDCl_3$. A 168.5 ppm se observan las señales de los carbonos en las posiciones 17 y 18 cuya distribución en el espacio los desprotege. A 68.2 ppm se muestra la señal correspondiente a los carbonos en las posiciones 3 y 11 en el macrociclo que están enlazadas tanto a los carbonos quirales como a oxígeno, lo que les genera una mayor desprotección. Las señales representativas de los carbonos quirales ubicados en las posiciones 2 y 11 se encuentra a 56.08 ppm.

La estructura del compuesto **6,** que fue determinada a partir del análisis cristalográfico, presenta una celda unitaria con un arreglo ortorrómbico, cuyas dimensiones corresponden a: a=8.948 Å, b=15.651 Å, c=15.843 Å. Así mismo, las demás características físicas se presentan en la siguiente tabla:

$C_{26}H_{30}N_2O_4$	Cristales blancos
p.f. 115-120ºC	V = 2218.7 Å^3
a = 8.948 Å	Ortorrómbico $P2_12_12_1$
b = 15.651 Å	μ = 0.09mm^{-1}
c = 15.843 Å	T = 293 K
α = 90°	Mo $K\alpha$ (λ = 0.71073 Å)
β = 90°	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.035
γ = 90°	$wR(F^2)$ = 0.072
Z = 4	S = 0.95
ρ = 1.301 mg/m^{-3}	F(000) = 928

Tabla 3. Datos físicos y cristalográficos del compuesto **6**.

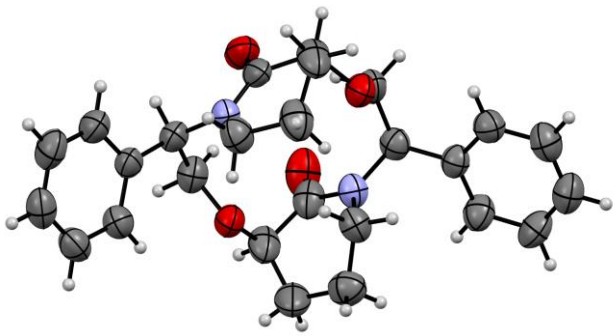


Figura 35. Estructura de rayos X del compuesto **6**.

Se desarrolló el análisis de difracción de rayos X del dímero **6**, lo que permitió conocer su estructura, presentada en la Figura 37, y la configuración absoluta de los centros estereogénicos generados. Esto permitió comprobar que la orientación *R* logró preservarse a través de la síntesis del macrociclo. Debido a que, como se mencionó con anterioridad, se dio una reacción nucleofílica tipo S_N2 lo que provocó una inversión de la orientación de Levogiro (*S*) a Dextrogiro (*R*), consultar Figuras 31 y 32.

Conclusiones

En este trabajo se describió la preparación de piperidin-2-onas *α,β*-insaturadas 3-sustituidas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1**, así como las diferentes etapas de síntesis, lo que nos permite demostrar la utilidad y versatilidad de piperidin-2-ona **3** en síntesis asimétrica a través de la preparación de los compuestos **4a**, **4b**, **6** y del intermediario **5**.

La funcionalización del carbono C-3 del anillo de la piperidin-2-ona **3**, se realizó mediante la modificación de un método reportado para α-halogenar compuestos 1,3-dicarbonílicos y *β*-cetoésteres estableciendo de esta manera las condiciones adecuadas para obtener el compuesto **4**(**a**+**b**) en altos rendimientos. El intermediario alcoholato **5** obtenido a partir del compuesto bromado **4a** permitió la obtención del macrociclo **6** mediante la sustitución nucleofílica del átomo de bromo del C-3.

Esta metodología permitirá en un futuro extender esta línea de investigación para llevar a cabo la síntesis asimétrica de alcaloides de estructura compleja, como las que se encuentran actualmente en desarrollo por el grupo de investigación del Laboratorio de Química Orgánica Básica del ICUAP.

Bibliografía

1. Vargas-Méndez L. y Kouznetsov V. (**2007**). 4-Aminopiperidinas y espiro-4-piperidinas: importancia farmacológica y esfuerzos sintéticos. *Universitas scientiarium, 12* (2), 23-45.
2. Castro C. A., Juárez J., Gnecco D., Teran L., Galindo A., Sylvain B. y Enríquez R. (**2005**). Efficient preparation of (1´*R*) - (-)-1-(20-hydroxy-10-phenylethyl) piperidin-2-one: synthesis of (20*S*,3*R*) - (+)-stenusine. *Tetrahedron Asymmetry 16*. 949-952. Doi: 10.1016/j.tetasy.2005.01.023.
3. Wade L.G. (**2014**). *Química orgánica, volúmenes 1 y 2*. México: Pearson. 894.
4. Guerrier, L.; Royer, J.; Grierson, D. S.; Husson, H. P. N J. Am. (**1983**). Chiral 1,4-dihydropyridine equivalents: a new approach to the asymmetric synthesis of alkaloids. The enantiospecific synthesis of (+)- and (-)-coniine and dihydropinidine. *Chem. Soc., 105*(26), 7754. https://doi.org/10.1021/ja00364a053.
5. Juárez J., Gnecco D., Galindo A., Enríquez R., Marazano, C. y Reynolds W. (1997). Synthesis of α-phenyl-l-(*R*)-(-)-piperidineacetic esters. *Tetrahedron Asymm., 8*(2). 203.
6. Velasco M., Hernández U., Juárez J. R. et al. (**2019**). *Tetrahedron Lett*.
7. Oxford Diffraction. CrysAlis CCD and CrysAlis RED. (**2009**).
8. Oxford Difraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England, Sheldrick, G. M. A short history of SHELX, Acta Cryst. A. (**2008**).
9. Rodríguez O. H. (**2017**). *Síntesis de sales de piridonio quirales derivadas de 2- piridincarbaldehído y su aplicación en la obtención de alcaloides piperidínicos 2-alquil sustituidos* (tesis de maestría). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. 1.

10. Jia B., Li D., Ren J., Tian Z., Wang P. y Zheng X. (**2016***).* Giant third-order nonlinearity from low-loss electrochemical graphene oxide film with a high-power stability. *Appl Phys & Eng*. *109* (22). 17 & 164. Doi: https://doi.org/10.1063/1.4969068.
11. Casal M. (**2015**). *Estudio de la interacción de compuestos macrocíclicos (éteres corona y criptandos) con filosilicatos* (tesis de doctorado). Universidad complutense de Madrid, España. 1-4.
12. Laglera C. J. (**2015**). *Nuevos receptores macrocíclicos y sus complejos metálicos* (tesis de licenciatura). Universidad de da coruña. España. 7-8.
13. Bannisterd C. y Margeru A. (**1975**). Proton Transfer Reactions in Macrocyclic Complexes and in Metal-peptide Complexes. *Faraday Symposia of the Chemical Society, 10*. 78-88. Doi: 10.1021/ja01051a091
14. Micouin L., Verea T., Riche C., Chirioni A., Quirion J.C. y Husson H.P. (**1994**). Asymmetric synthesis. XXX. Synthesis of 3-substituted piperidines from chiral non-racemic lactams. *Tetrahedron Lett., 35*(16). 2529. Doi: 10.1016/S0040-4039(00)77162-0.
15. Micouin L., Bonin M., Cherrier M. P., Mazurier A., Tomas A., Quirion J. C. y Henri-Philippe Husson. (**1996**). Asymmetric synthesis. XXXIX.1 Synthesis of 3-substituted piperidin-2-ones from chiral non-racemic lactams. *Tetrahedron 52*(22), 7719–7726. doi:10.1016/s0040-4020(96)00339-0.
16. Rodríguez, R., Estiarte, M. A., Diez, A. y Rubiralta, M. (**1996**). *Tetrahedron. 52*, 7727.
17. Cordell, G. A. (**1983**). Introduction to alkaloids–a biogenetic approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 72*(3), 1055. https://doi.org/10.1002/jps.2600720334.
18. Moriarty, R. M., Vaid, R. K., & Duncan, M. P. (**1988**). Hypervalent iodine oxidation of amines using iodosobenzene: synthesis of nitriles, ketones and lactams. *Tetrahedron Lett., 29*(52), 6913–6916.

19. Murata, S.; Miura, M. y Nomura, M. J. (**1987**). Oxidation of N-Acyl-Pyrrolidines and -Piperidines with Iron(II)-Hydrogen Peroxide and an iron complex-molecular oxygen. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1259. https://doi.org/10.1039/P19870001259.
20. Micouin, L., Quirion, J.-C., & Husson, H.-P. (**1995**). Improvement of the Synthesis of Chiral Non-Racemic Bicyclic Lactams in the Piperidin-2-ones Series. *Synthetic Communications, 26*(8), 1605–1611. https://doi.org/10.1080/00397919608003529.
21. Amat, M., Pérez, M., Llor, N., & Joan, B. (**2002**). Stereodivergent Synthesis of Enantiopure cis- and trans-3-Ethyl-4-piperidineacetates. *Organic Letters, 4*(16), 2787–2790. https://doi.org/10.1021/ol0263245
22. Pilli, R. A., Dias, L. C., & Maldaner, A. O. (**1995**). One-Pot Preparation of Quinolizidin-2-one and Indolizidin-7-one Ring Systems. Concise Total Syntheses of (.+-.)-Myrtine, (.+-.)-Lasubine II, and (-)-Indolizidine 223AB. *The Journal of Organic Chemistry, 60*(3), 60, 717. https://doi.org/10.1021/jo00108a040
23. Amat, M., Hidalgo, J., Llor, N., & Bosch, J. (**1998**). Enantioselective synthesis of the trans-2,6-dialkylpiperidine alkaloids (2R,6R)-lupetidine and (2R,6R)-solenopsin A. *Tetrahedron: Asymmetry, 9*(14), 2419–2422. https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00249-3
24. France, S., Weatherwax, A., & Lectka, T. (**2005**). Recent Developments in Catalytic, Asymmetric α-Halogenation: A New Frontier in Asymmetric Catalysis. *European Journal of Organic Chemistry, 2005*(3), 475–479. https://doi.org/10.1002/ejoc.200400517
25. Evans, D. A., Britton, T. C., & Ellman, J. A. (**1987**). Contrasteric carboximide hydrolysis with lithium hydroperoxide. *Tetrahedron Letters, 28*(49), 6141–6144. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61830-0
26. Larcheveque, M., Ignatova, E., & Cuvigny, T. (**1978**). Asymmetric synthesis of α-substituted ketones and acids via chiral N, N- substituted amides.

Tetrahedron Letters, 19(41), 3961–3964. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95111-1

27. Evans, D. A., & Takacs, J. M. (**1980**). Enantioselective alkylation of chiral enolates. *Tetrahedron Letters, 21*(44), 4233–4236. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92870-3
28. Sonnet, P. E., & Heath, R. R. (**1980**). Asymmetric alkylation of amide anions. Product analysis by GLC using cholesteryl cinnamate, a liquid crystal phase. *American Chemical Society, 45*(15), 3137–3139. https://doi.org/10.1021/jo01303a046
29. Rodrígez, R., Estiarte, M. A., Diez, A., Rubiralta, M., Colell, A., García-Ruíz, C., & Fernández-Checa, J. C. (**1996**). Conformationally restricted analogues of methionine: Synthesis of chiral 3-Amino-5-methylthio-2-piperidones. *Tetrahedron Letters, 52*(22), 7727–7736. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)00340-7
30. E. Juaristi. (**2011**). Organocatalizadores quirales y su aplicación en síntesis asimétrica. *Educación Química, 22* (1). 1-6.
31. F. Giacalone, M. Gruttadauria y R. Noto. (**2010**). Advantages in supporting chiral organocatalysts*. La chimica & l´industria*. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/259641694. 108.
32. López J. M. (**8 de septiembre de 2012**). *Grünenthal pide perdón por la tragedia de la Talidomida [Mensaje de un blog]*. Recuperado de: http://www.info-farmacia.com/historia/gruenenthal-pide-perdon-por-la-tragedia-de-la-talidomida-una-triste-historia?tmpl=%2Fsystem%2Fapp%2Ftemplates%2Fprint%2F&showPrintDialog=1. 8.
33. MacMillan, D. (**2008**). The advent and development of organocatalysis. *Nature 455*, 304–308. Doi: https://doi.org/10.1038/nature07367
34. Stillwell W. (**2016**). *An Introduction to Biological Membranes. Membrane Transport.* Indiana, USA: Elsevier B.V. 442.

35. Meléndez-Gómez C. y V. Kouznetsov. (**2005**). Alcaloides quinolínicos: importancia biológica y esfuerzos sintéticos. *Universitas scientiarium, 10* (2), 5-18.
36. Nageshwar R. y Nagaiah K. (**2014**). Stereoselective Synthesis of (+)-Conhydrine from *R*-(+)-Glyceraldehyde. *Org. Chem. Int*., *2014*. 1-7. Doi: 10.1155/2014/982716
37. Kenji U., Satoshi Y., Toshiyuki K. y Tohru F. (**2006**). Total Synthesis of (±)-Morphine. *Organic Letters, 8* (23). 5311-5313. Doi:10.1021/ol062112m
38. Rodríguez O. H. (**2017**). *Síntesis de sales de piridonio quirales derivadas de 2- piridincarbaldehído y su aplicación en la obtención de alcaloides piperidínicos 2-alquil sustituidos* (tesis de maestría). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. 1.
39. March, J. (**1992**). *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. New Jersey, USA: John Wiley & Sons. 411 - 1094.
40. Ahond A., Cavé A., Kan Fan C., Husson H.P., Rostolan J. y Potier P. J. (**1968**). Facile N-O bond cleavages of amine oxides. *Am. Chem. Soc.*, *90*(20). 5622-5623. Doi: 10.1021/ja01022a063.
41. Grierson D.S. (**1990**). Polonovski Reaction. *In Organic Reactions 39*. New York, USA: John Wiley & sons. 85-295. Doi: 10.1002/0471264180.or039.02.
42. Jimonet P., Grierson D.S. y Husson H.P. (**1987**). 2-Cyano Δ3 Piperideines XIV: Facile synthesis of 1-substituted benzomorphans. *Tetrahedron Letters, 28* (49). 6179-6182. Doi: 10.1016/S0040-4039(00)61840-3.
43. Castro C. A., Juárez J., Gnecco D., Teran L., Galindo A., Sylvain B. y Enríquez R. (**2005**). Efficient preparation of (1´*R*) - (-)-1-(20-hydroxy-10-phenylethyl) piperidin-2-one: synthesis of (20*S*,3*R*) - (+)-stenusine. *Tetrahedron Asymmetry 16*. 949-952. Doi: 10.1016/j.tetasy.2005.01.023.
44. Bensa D., Coldham I. y Feinäugle P. (**2008**). Synthesis of carboxylic amides by ring-opening of oxazolidinones with Grignard reagents. *Org. Biomol. Chem., 6*(8). 1410-1415. Doi: 10.1039/B800849C.

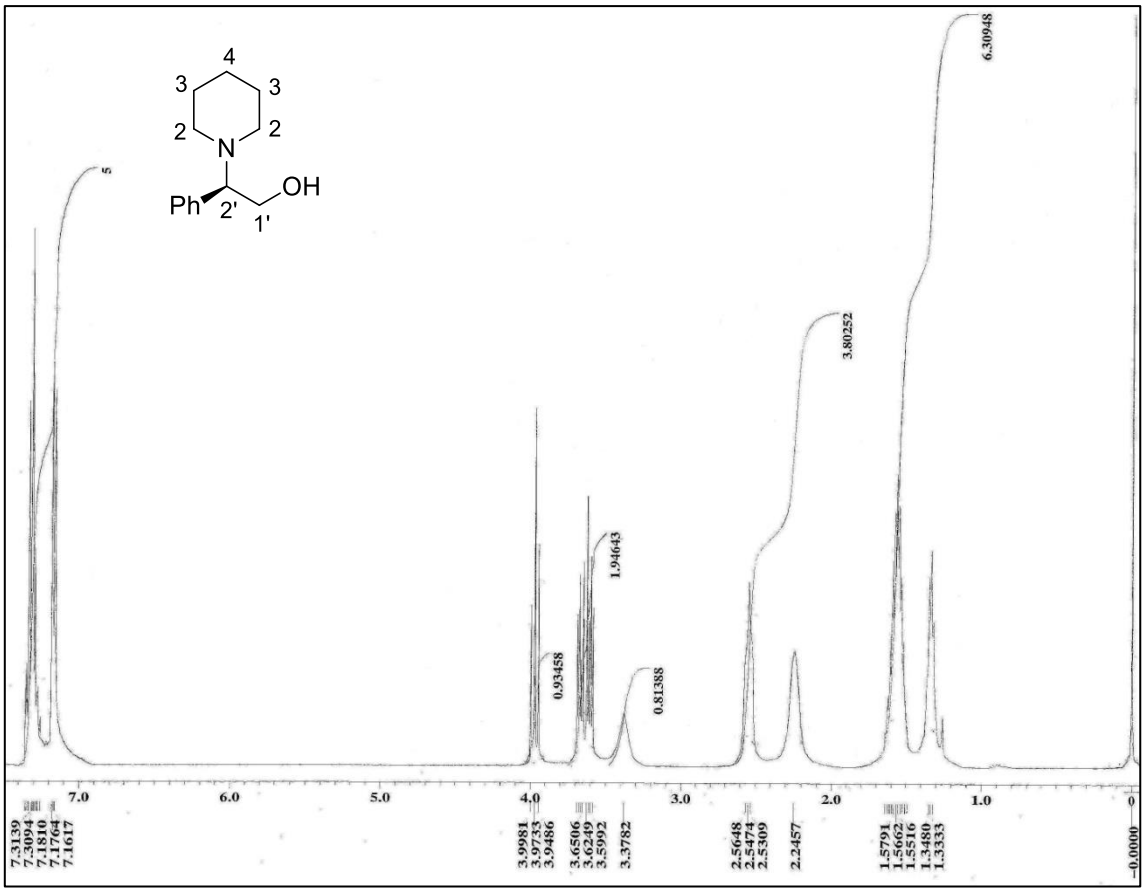
45. Schanen, V., Riche, C., Chiaroni, A., Quirion, J.-C., & Husson, H.-P. (**1994**). Asymmetric synthesis. XXXI. Synthesis of 2-substituted piperazines from chiral non-racemic lactams. *Tetrahedron Letters, 35*(16), 2533–2536. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77163-2
46. Varea, T., Dufour, M., Micouin, L., Riche, C., Chiaroni, A., Quirion, J.-C., & Husson, H.-P. (**1995**). Asymmetric synthesis. XXXV1. Synthesis of 2-methyl 5-substituted substituted piperidines from chiral non-racemic lactams. *Tetrahedron Letters, 36*(7), 1035–1038. https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)02435-E.
47. Ando, K. (**2001**). Preparations of *Z*-*α,β*-Unsaturated Amides by Using Horner-Wadsworth-Emmons Reagents, (Diphenylphosphono)acetamides. *Synlett 2001, 2001*(8), 1272–1274. https://doi.org/10.1055/s-2001-16072.
48. Micouin, L., Diez, A., Castells, J., López, D., & Rubiralta, M. (**1995**). Synthetic applications of 2-(1,3-Dithian-2-yl)indoles V.1 asymmetric synthesis of dasycarpidone-type indole alkaloids. *Tetrahedron Letters, 36*(10), 1693–1696. https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00047-G
49. Amat, M., Llor, N., Hidalgo, J., Bosch, J., Molins, E., & Miravitlles, C. (**1996**). New chiral non-racemic piperidine-derived epoxy lactams. *Tetrahedron: Asymmetry, 7*(9), 2501–2504. https://doi.org/10.1016/0957-4166(96)00317-5.
50. Rutjes, F., & Schoemaker, H. E. (**1997**). Ruthenium-catalyzed ring closing olefin metathesis of non-natural α-amino acids. *Tetrahedron Letters, 38*(4), 677–680. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(96)02390-8.
51. Amat, M., Llor, N., Bosch, J., & Solans, X. (**1997**). Preparation of enantiopure 6-(3-indolyl)-2-piperidones and conjugate additions to a 3,4-didehydro derivative. *Tetrahedron, 53*(2), 719–730. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)01014-9
52. Muller, M., Schoenfelder, A., Didier, B., Mann, A., & Wermuth, C.-G. (**1999**). The synthesis of *α*-amino-*γ*-substituted adipic acids: stereoelectronic effects during the 1,4-addition of organocuprates to methyl *N*-tert-butoxy-6-oxo-

1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carboxylate. *Chemical Communications, 8*, 683–684. https://doi.org/10.1039/A809274E.

53. Agami, C., Beauseigneur, A., Comesse, S., & Dechoux, L. (**2003**). Synthesis of new enantiomerically pure *α,β*-unsaturated bicyclic lactams. *Tetrahedron Letters, 44*(41), 7667–7669. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.08.017
54. Amat, M., Bosch, J., Hidalgo, J., Cantó, M., Pérez, M., Llor, N., Molins, E., & Miravitlles, C. (**2000**). Synthesis of Enantiopure *trans*-3,4-Disubstituted Piperidines. An Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (−)-Paroxetine. J. *Org. Chem., 65(*10), 3074–3084. https://doi.org/10.1021/jo991816p
55. Minato, D., Imai, M., Kanda, Y., Onomura, O., & Matsumura, Y. (**2006**). Copper ion-catalyzed regioselective introduction of active methylene groups into the γ-position of piperidine skeleton and its application to the synthesis of (−)-cincholoiponic acid. *Tetrahedron Letters, 47*(31), 5485–5488. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.158.
56. Yang, D., Yan, Y.-L., & Lui, B. (**2002**). Mild α-Halogenation Reactions of 1,3-Dicarbonyl Compounds Catalyzed by Lewis Acids. *The Journal of Organic Chemistry, 67*(21), 7429–7431. https://doi.org/10.1021/jo026025t.
57. Oediger, H., & Moller, F. (**1967**). 1,5-Diazabicyclo [5.4.0] undec-5-ene, a New Hydrogen Halide Acceptor. *Angewandte Chemie International Edition Engl., 6*(1), 76. https://doi.org/10.1002/anie.196700761.
58. Deslongchamps, V. P. (**1983**). Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry. *Angewandte Chemie, 96*(8), 626. https://doi.org/10.1002/ange.19840960838
59. Mennatallah M. A., Iten M. F. y col. (**2021**). Piperidine nucleus in the field of drug discovery. Abdelshaheed et al. *Futur J Pharm Sci., 7* (188). Doi: https://doi.org/10.1186/s43094-021-00335-y

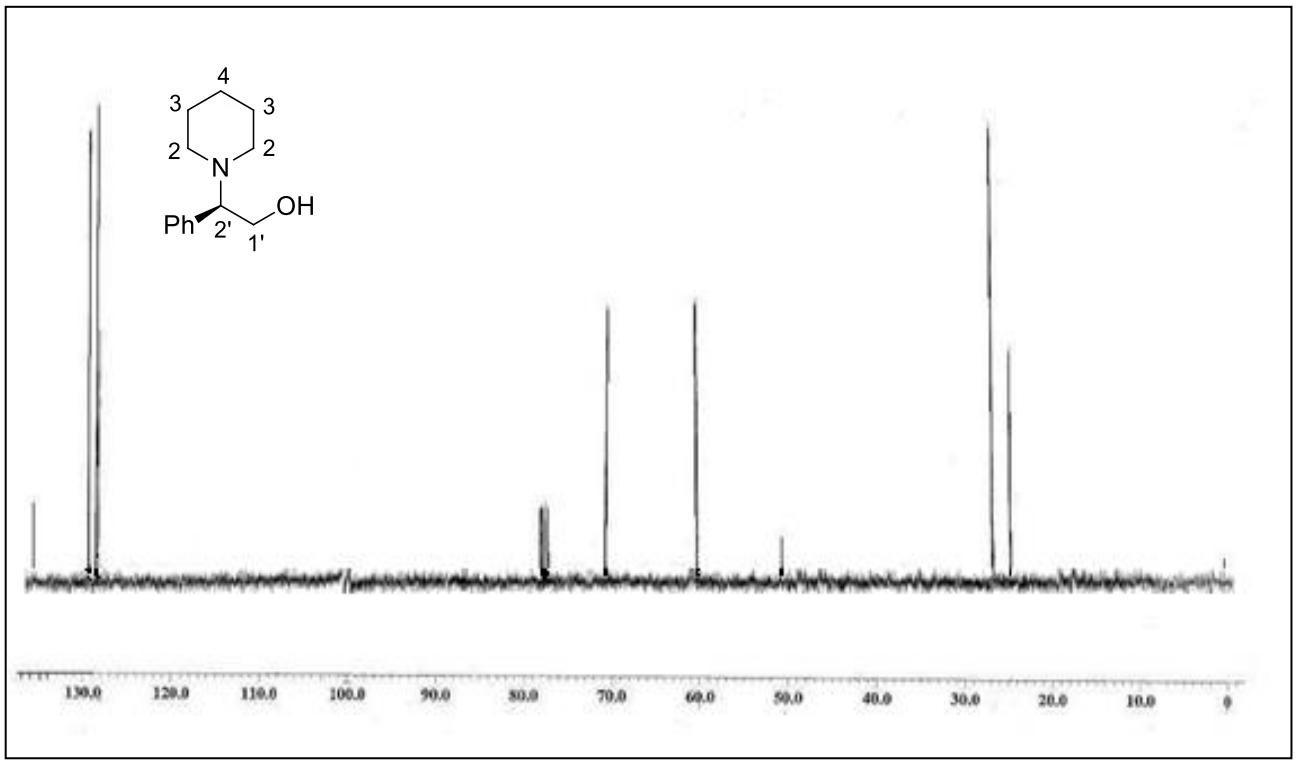
Anexos

Anexo 1- Espectros de RMN- ^{1}H y RMN- ^{13}C.



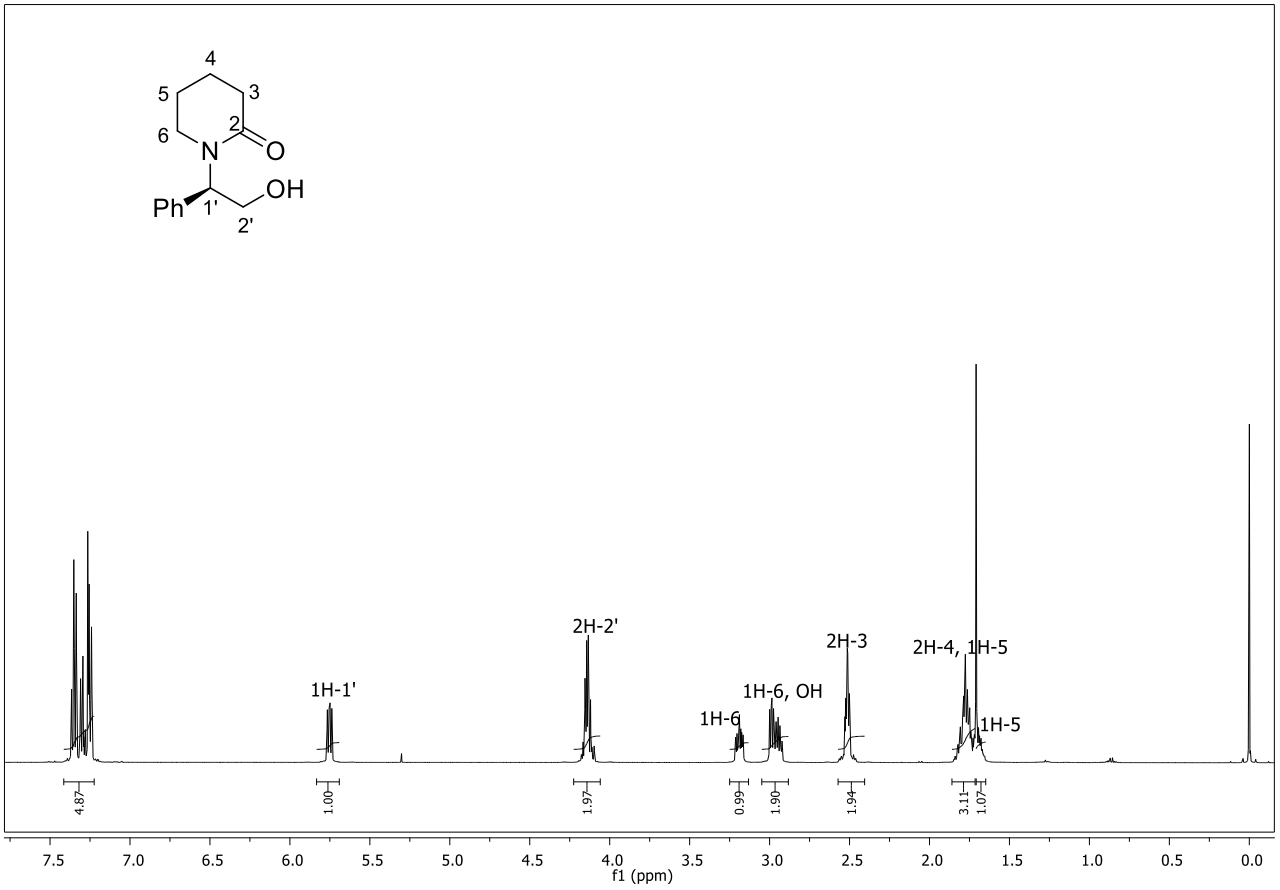
Espectro 1. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **2**.

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36-7.17 (5H, m, Ph), 4.00 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 5.1, 10.1 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 5.2, 10.5 Hz), 3.15 (1H, sa, OH), 2.59 (2H, m), 2.30 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.35 (2H, m).

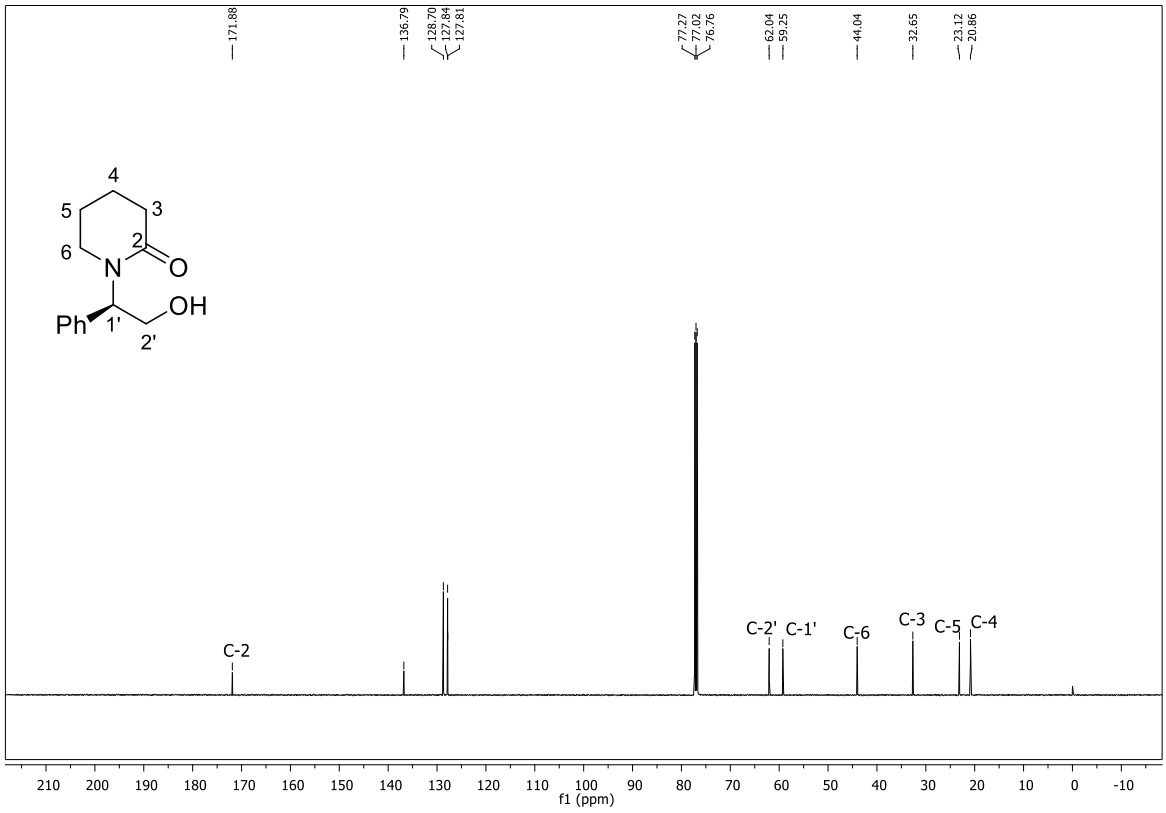


Espectro 2. RMN-^{13}C (500 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **2**.

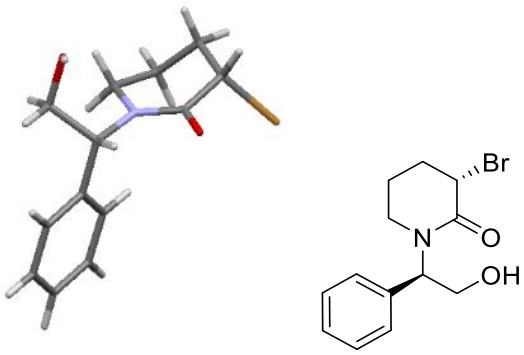
RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 135.1, 129, 128.1, 127.9, 70.3, 59.8, 50.2, 26.8, 24.2.



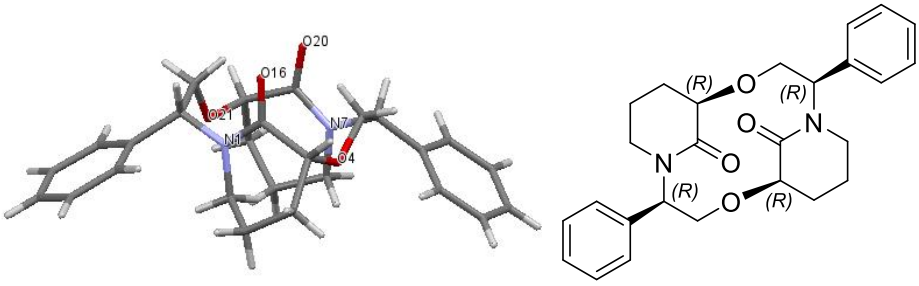
Espectro 3. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **3**.



Espectro 4. RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **3**.



Figuras 36 y 37. Difracción de rayos X del compuesto **4a.**



Figuras 38 y 39. Difracción de rayos X del compuesto **6.**