



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS**

**TESIS DE LICENCIATURA
“SÍNTESIS DE UN ZWITTERIÓN PIRROLIDÍNICO
DERIVADO DE LA L-TREONINA”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIATURA EN QUÍMICO
FARMACOBIOLOGO**

**PRESENTA:
pQFB. ALEXISS JIMÉNEZ PÉREZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. DAVID MIGUEL APARICIO SOLANO**

**ASESOR:
DR. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ**

**CO-ASESOR:
DR. RICARDO LÓPEZ GONZÁLEZ**



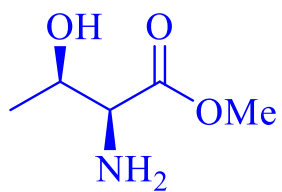
Facultad de Ciencias Químicas BUAP

OCTUBRE 2022

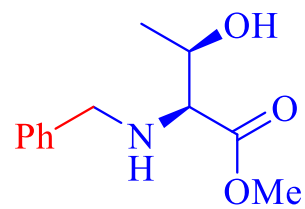
ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS	<i>i</i>
ABREVIATURAS	<i>ii</i>
1. INTRODUCCIÓN	- 1 -
2. ANTECEDENTES	- 3 -
2.1 COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS	- 3 -
2.2 SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS.	- 5 -
3. OBJETIVOS	- 13 -
3.1 OBJETIVO GENERAL	- 13 -
3.2 OBJETIVOS PARTICULARES	- 13 -
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 14 -
Obtención del aminoéster 1	- 15 -
Preparación de la amina secundaria <i>N</i> -bencilada 2	- 17 -
Obtención de <i>N</i> -bromoacil amida 3	- 20 -
Obtención de sal de sulfonio 4	- 24 -
Síntesis del compuesto zwitteriónico 5	- 27 -
Aplicación del compuesto zwitteriónico 5 en la reacción de aldolización de Henry	- 31 -
5. CONCLUSIONES	- 34 -
6. PERSPECTIVAS	- 34 -
7. PARTE EXPERIMENTAL	- 35 -

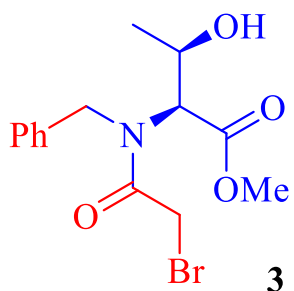
ÍNDICE DE COMPUESTOS



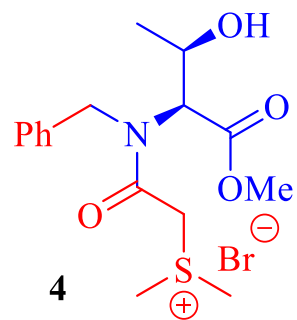
1



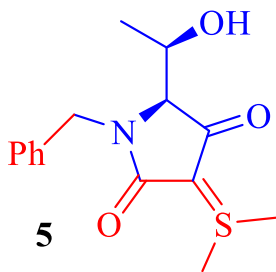
2



3



4



5

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
CCF	Cromatografía en capa fina
DCM	Diclorometano
equiv.	Equivalentes
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
mmol	Milimoles
m.p.	Materia prima
PhCOH	Benzaldehído
MeOH	Metanol
Pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
EtOH	Etanol
Rdto.	Rendimiento
RMN-¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN-¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
SiO₂	Gel de sílice
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
δ	Desplazamiento químico

1. INTRODUCCIÓN

Los alcaloides se encuentran principalmente en el reino vegetal, pero de igual forma están presentes en el reino animal. Son compuestos básicos nitrogenados, cíclicos en su mayoría, pueden ser utilizados como defensa ante depredadores y es por ello que se encuentran en su mayoría sobre las partes expuestas de ellos, como lo son las hojas, la corteza, las semillas, los frutos en el caso del reino vegetal y en el reino animal normalmente se encuentran sobre su piel. Gran parte de estos compuestos presentan actividad farmacológica que les confiere utilidad para el ser humano. Como ejemplo de ello tenemos a la morfina que tiene propiedades analgésicas y es obtenida mediante el procesado del opio obtenido de la amapola *Papaver Somniferum*.¹ Otro ejemplo es la cafeína, que produce estimulación del sistema nervioso central y que es un alcaloide extraído de los granos de café.² También se tiene a los derivados de benzoxazinonas los cuales son utilizados como herbicidas (Figura 1).³

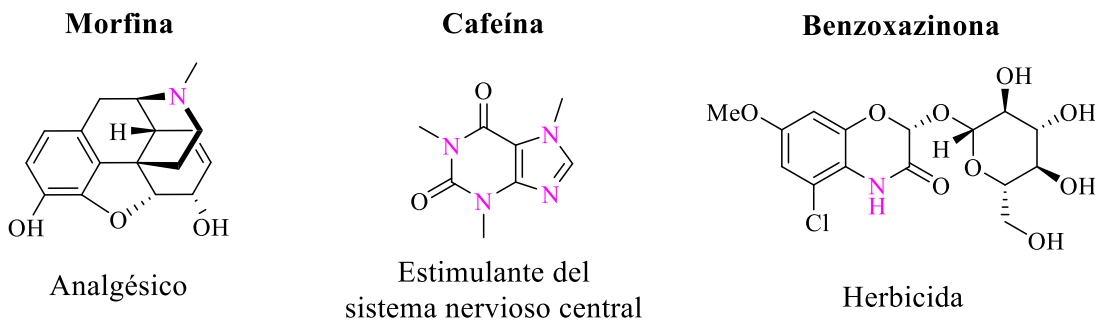


Figura 1. Ejemplos de alcaloides con actividad farmacológica.

Estos ejemplos demuestran la importancia de estos compuestos nitrogenados, el inconveniente radica en su obtención a través de los seres vivos ya que se obtienen en poca cantidad, este problema lleva al desarrollo de métodos sintéticos que permitan obtenerlos de

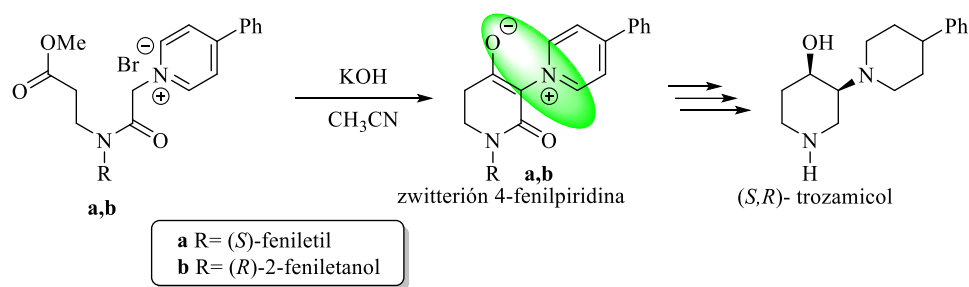
¹ Aspe, R. G. *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2006**, 2, 45-53.

² Benowitz, N. L. *Annual review of medicine* **1990**, 41(1), 277-288.

³ Macias, F.; Siqueira, J.; Chinchilla, N. J. *Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 9843.

manera eficiente, es decir, con buenos rendimientos químicos y estereoquímicos. De esta forma, podemos hablar de una síntesis exitosa cuando se obtiene un intermediario quiral versátil que, al ser correctamente funcionalizado, logre ser útil para una síntesis estereocontrolada de los compuestos a sintetizar. En relación con esto los zwitteriones manifiestan un papel importante como herramienta sintética.

Por ejemplo, en el año 2016 nuestro grupo de investigación reportó la síntesis diastereoselectiva de compuestos *cis*-3-piperidinil-4-hidroxipiperidinas, compuestos con actividad biológica, a partir de compuestos zwitteriónicos quirales del tipo biperidonio-4-olatos enantiopuros, derivados de la (*S*)-(-)-feniletilamina o del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol. Para demostrar la utilidad de este método, el zwitterión derivado de la 4-fenilpiridina fue empleado en la síntesis del (*R,S*) y (*S,R*)-trozamicol que es utilizado como antimicótico. (Esquema 1).⁴



Esquema 1. Síntesis de los enantiómeros de trozamicol derivados de compuestos zwitteriónicos provenientes de la 4-fenilpiridina.

Debido a la importancia de los compuestos zwitteriónicos, esta tesis se enfocó en el desarrollo de una metodología para la síntesis asimétrica de un nuevo compuesto zwitteriónico pirrolidínico derivado de la *L*-treonina. Es por ello que a continuación presentamos algunos antecedentes sobresalientes sobre la síntesis y uso de zwitteriones.

⁴ Terán, J. L.; Aparicio, D. M.; López, R.; Zárate, A.; Mendoza, A.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Romero, N.; Orea, L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1683.

2. ANTECEDENTES

2.1 COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS

Los compuestos eléctricamente neutros, por contener cargas eléctricas formales positiva y negativa sobre átomos no próximos dentro de la misma molécula, son denominados zwitteriones o también llamadas sales de par iónico íntimo.⁵

Un ejemplo común de este tipo de compuestos son los aminoácidos, estos contienen un grupo básico (amino) y un grupo ácido (ácido carboxílico), al tener estas propiedades de compuestos iónicos se pueden llamar *anfolitos*. El grupo amino extrae el hidrogeno del grupo ácido, por ser lo suficientemente fuerte como base, en una reacción del tipo ácido-base formando el zwitterión correspondiente (Figura 2).

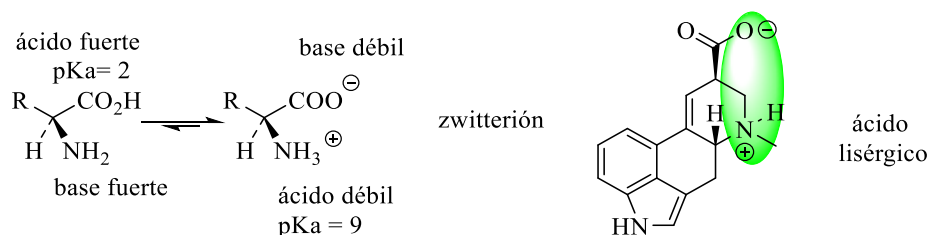


Figura 2. *Propiedades ácido-base de los aminoácidos.*

Otros ejemplos de zwitteriones son los alcaloides que contienen grupos ácidos y básicos como: ácido lisérgico, las trimetilglicinas, alcaloides triptamínicos como la psilocibina, así como los fármacos fexofenadina y cefpiroma (Figura 3).

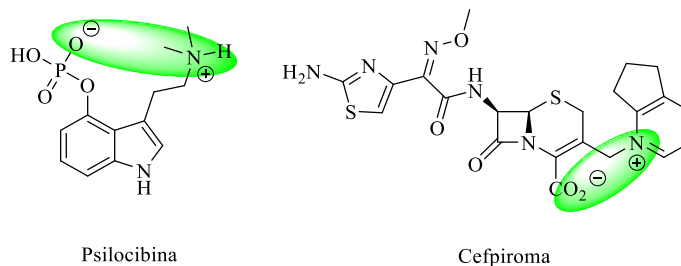
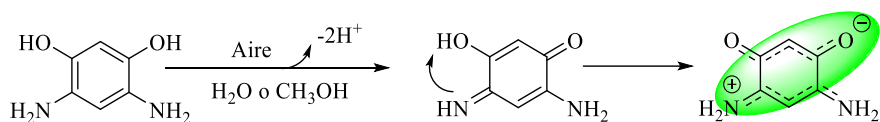


Figura 3. *Estructuras de moléculas zwitteriónicas representativas.*

⁵ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2a ed. "Gold Book" pág 1375.

Tenemos también moléculas quinonoides, son zwitteriones especiales que tienen como base estructural a la quinona. La formación del sistema quinoide comienza cuando el 1,3-dihidroxi-4,6-diaminobenceno se oxida fácilmente por presencia de aire en agua o metanol, formando un compuesto más estable que existe como zwitterión posterior a la transferencia de un hidrógeno (Esquema 2).⁶



Esquema 2. Síntesis de compuestos zwitteriónicos quinonoides.

Como se mencionó anteriormente, debido a las cargas que poseen este tipo de compuestos y a su acción como ácidos o bases, han sido utilizados en múltiples tipos de reacciones como organocatalizadores. Además, debido a que los sistemas biológicos utilizan puentes de hidrógeno, etc., para interactuar con moléculas polares también se han sometido a estudios para determinar la existencia de actividad biológica (Figura 4).

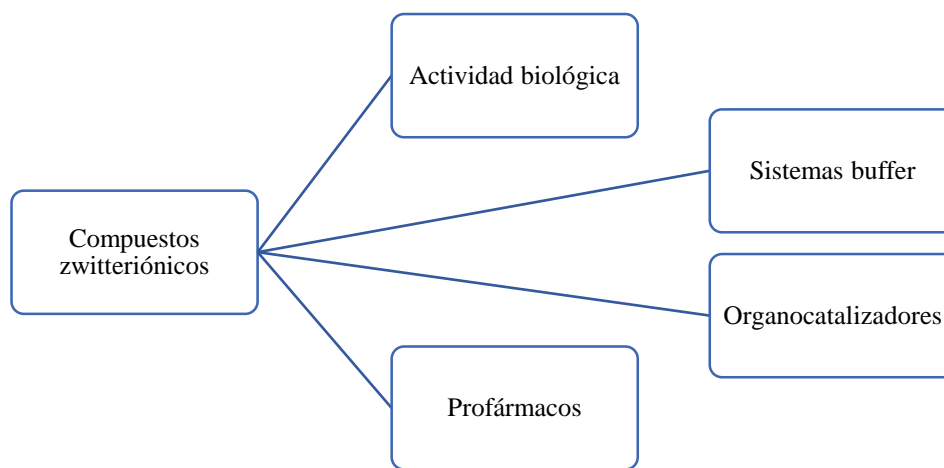


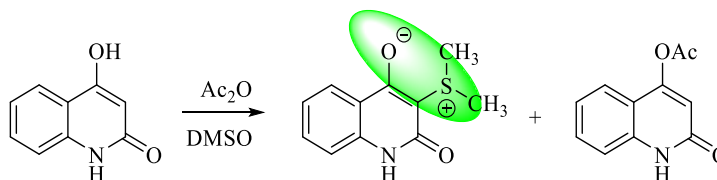
Figura 4. Aplicación de los compuestos zwitteriónicos.

⁶ Braunstein, P.; Yang, Q. Z.; Siri, O. *Chemical Comm.* **2005**, 21, 2660.

A continuación, serán presentadas estrategias sintéticas que se han reportado para obtener compuestos zwitteriónicos.

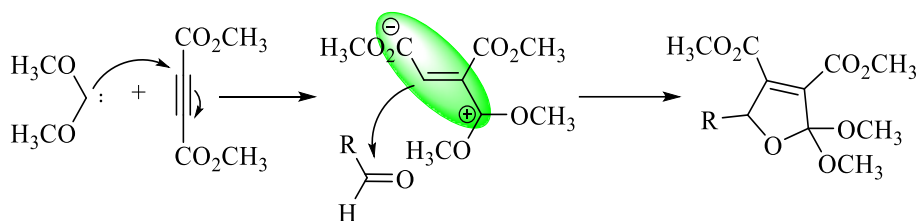
2.2 SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS.

En el año 1983 Kappe y colaboradores reportaron la síntesis de un compuesto zwitteriónico a través de una reacción que involucra un derivado de la quinolin-2-ona, la 4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, al ser tratada con DMSO y Ac₂O como disolvente, obteniendo una mezcla del compuesto zwitteriónico correspondiente más el compuesto *O*-acetilado en un rendimiento del 40% (Esquema 3).⁷



Esquema 3. Síntesis de compuestos zwitteriónicos provenientes de un derivado de la quinolin-2-ona.

Nair y colaboradores en 2001 reportaron la obtención, en buenos rendimientos, de derivados hidrofuranos a través de una reacción que conlleva la formación de compuestos zwitteriónicos, generados por la adición de dimetoxi-carbeno a dimetilacetilendicarboxilato (DMAD), al hacerlos reaccionar con diversos aldehídos (Esquema 4).⁸

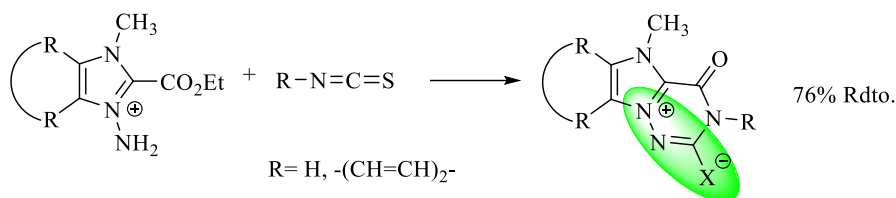


Esquema 4. Síntesis de zwitteriones mediante el uso de carbenos.

⁷ Kappe, T.; Korduly, G.; Pongratz, E. *Monatshefte für Chemie*. **1983**, 114, 303.

⁸ Nair, V.; Balagopal, L. y Bindu, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2043.

En el año 2001 Alvarez-Builla y colaboradores reportaron que a través de una reacción de ciclocondensación [4+2], procedente del producto obtenido de la reacción entre el 1-amino-2-etoxicarbonil-3-metil-3*H*-imidazol-1-io con diversos isocianatos, se puede obtener el zwitterión *Z*-alcoxicarbonilazoilo *N*-amiduro. (Esquema 5).⁹

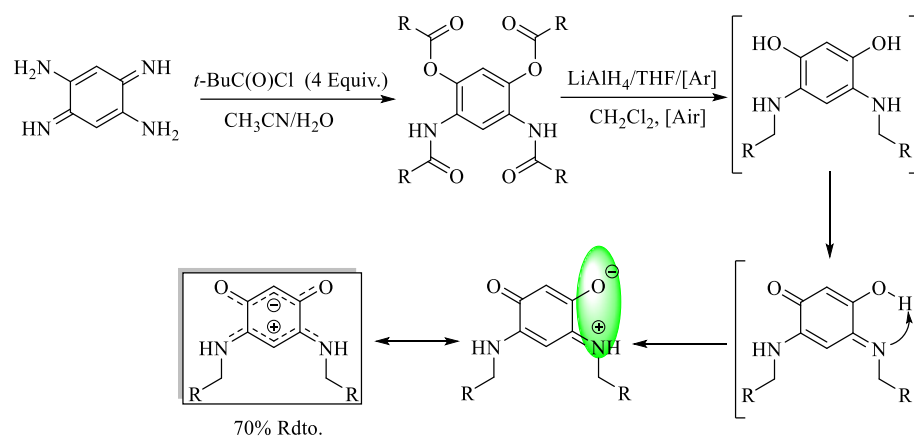


Esquema 5. Obtención de zwitteriones a través de una reacción de ciclocondensación [4+2].

Siri y colaboradores reportaron en el año 2002 una molécula zwitteriónica quinonoide con 12 electrones π en su estructura, siendo el primer zwitterión con esta característica. Este compuesto fue obtenido al hacer reaccionar el 3,6-diimino-ciclohexa-1,4-dieno-1,4-diamina con el cloruro de 2,2-dimetil-propionilo usando como disolvente una mezcla de acetonitrilo:agua, llevando a la formación del amido éster, para luego ser tratado con hidruro de litio y aluminio logrando la obtención del intermediario reducido, el cual fue oxidado rápidamente por el aire generando el compuesto zwitteriónico con un rendimiento del 70% (Esquema 6).¹⁰

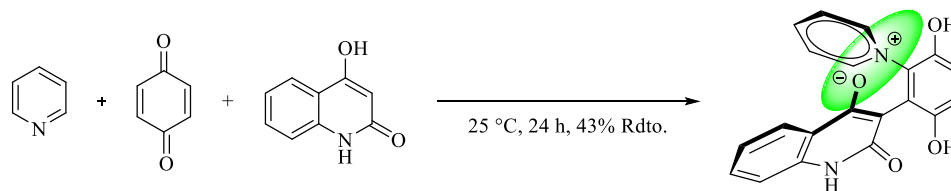
⁹ Alvarez, J.; Valenciano, J.; Sanchez, E.; Vaquero, J.; Cuadro, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8528.

¹⁰ Siri, O.; Braunstein, P. *Chem. Commun.* **2002**, *3*, 208.



Esquema 6. Síntesis de compuestos zwitteriónicos del tipo quinonoide.

En el año 2008 Zhang y colaboradores reportaron la síntesis de zwitteriones a partir de piridina, *p*-benzoquinona y de la 4-hidroxi-2(1*H*)-quinolinona haciéndolas reaccionar en un medio acetona:agua 1:1, obteniendo en un rendimiento del 43% el compuesto zwitteriónico correspondiente (Esquema 7).¹¹

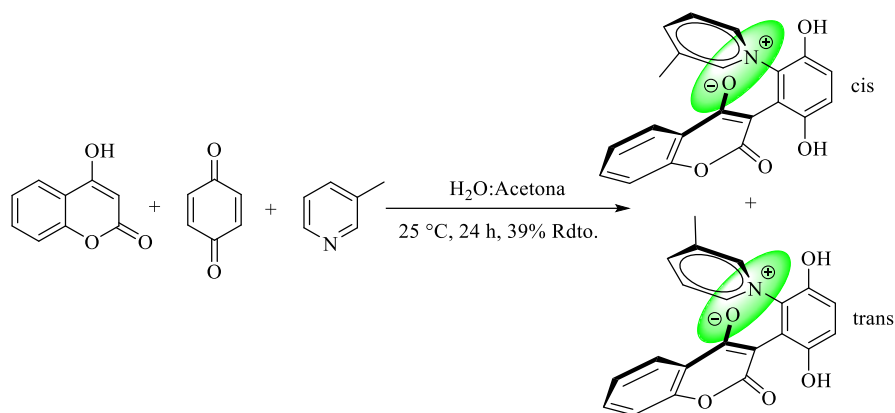


Esquema 7. Síntesis de compuestos zwitteriónicos derivados de la *p*-benzoquinona.

Posteriormente como extensión a su trabajo, en el año 2009, Zhang y colaboradores reportaron la obtención de nuevas moléculas zwitterónicas al hacer reaccionar la 3-metilpiridina, la *p*-benzoquinona y la 4-hidroxicoumarina en una mezcla agua:acetona 1:1, obteniendo una mezcla zwitteriónica con relación *cis:trans* 1.3:1 (Esquema 8).¹²

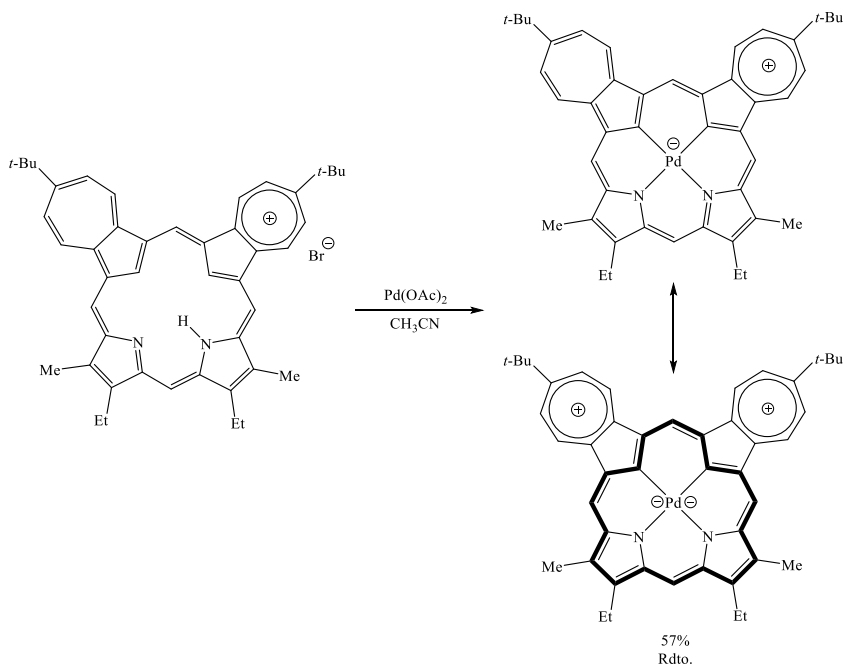
¹¹ Zhang, S. L.; Huang, Z. H.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C.; Gu, L. Q.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4403.

¹² Zhang, S. L.; Huang, Z. S.; Gu, L. Q. *Molecules* **2009**, *14*, 1546.



Esquema 8. Síntesis de compuestos zwitteriónicos derivados de la *p*-benzoquinona.

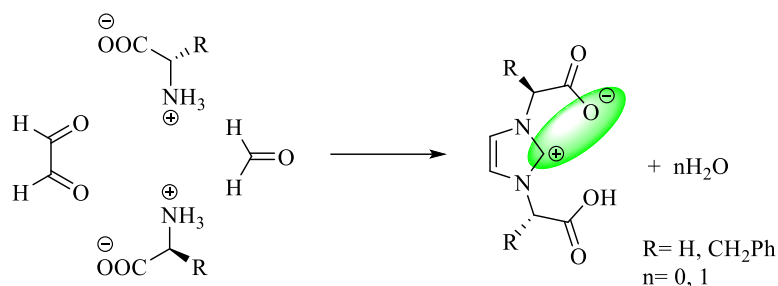
Lash y colaboradores en el año 2009 reportaron la obtención de un complejo zwitteriónico de paladio (II), al tratar con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ la diazuliforfirina aromática usando CH_3CN como disolvente y HBr como catalizador. Este complejo zwitteriónico paladio (II) fue obtenido en un rendimiento del 57% y existe junto con el catión paladio (II) como sustancia mesoiónica (Esquema 9).¹³



Esquema 9. Complejo zwitteriónico mesoiónico de paladio.

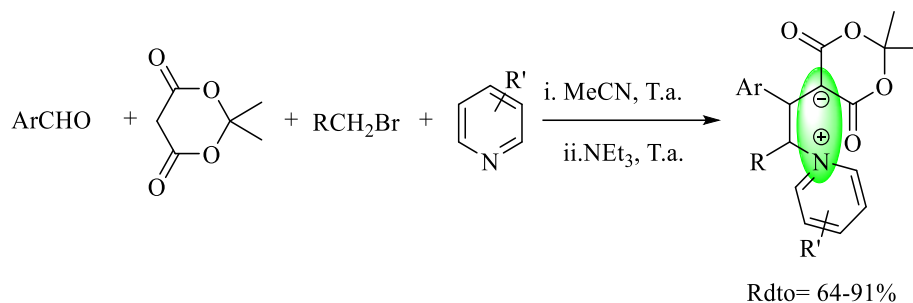
¹³ Lash, T. D.; Zhang, Z.; Ferrence, G. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 101.

Kühl y colaboradores reportaron en el año 2010, mediante el uso de *L*-aminoácidos como la glicina, alanina y fenilalanina, la obtención de compuestos zwitteriónicos quirales del tipo imidazolio al condensar el aminoácido correspondiente con *p*-formaldehído y glioxal utilizando agua como disolvente, estos compuestos fueron reportados con rendimientos del 45% al 73% (Esquema 10).¹⁴



Esquema 10. Síntesis de zwitteriones quirales del tipo imidazolio.

Yan y colaboradores en el año 2010 reportaron la síntesis de un compuesto zwitteriónico generado a partir de una reacción de cuatro componentes: ácido de Meldrum, bromuro de *p*-nitrobenceno, aldehído aromático y piridina usando acetonitrilo como disolvente, obteniendo así el zwitterión correspondiente (ácido Meldrum-piridonio, ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico) (Esquema 11).¹⁵

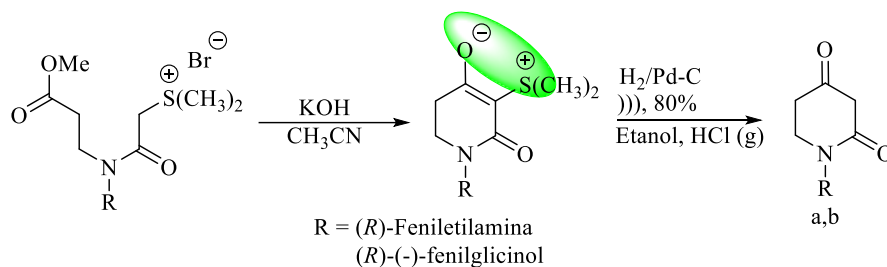


Esquema 11. Síntesis del zwitterión ácido Meldrum-piridonio.

¹⁴ Kühl, O.; Palm, G. *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, *21*, 393.

¹⁵ Yan, C.; Wang, Q.; Hui, L.; Hou, H. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 260.

En el año 2009 nuestro grupo de investigación reportó la obtención de un zwitterión, a través de una ciclación intramolecular *6-exo-trig* que genera una molécula zwitteriónica piperidin-2-ona, partiendo de aminas quirales como el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol o la (*R*)-(+)-feniletilamina. La ciclación intramolecular es producida al tratar a las sales de sulfonio con KOH. La síntesis de este tipo de zwitteriones son claves para acceder a las piperidin-2,4-diona por medio de una reacción de desulfuración reductiva (Esquema 12).¹⁶

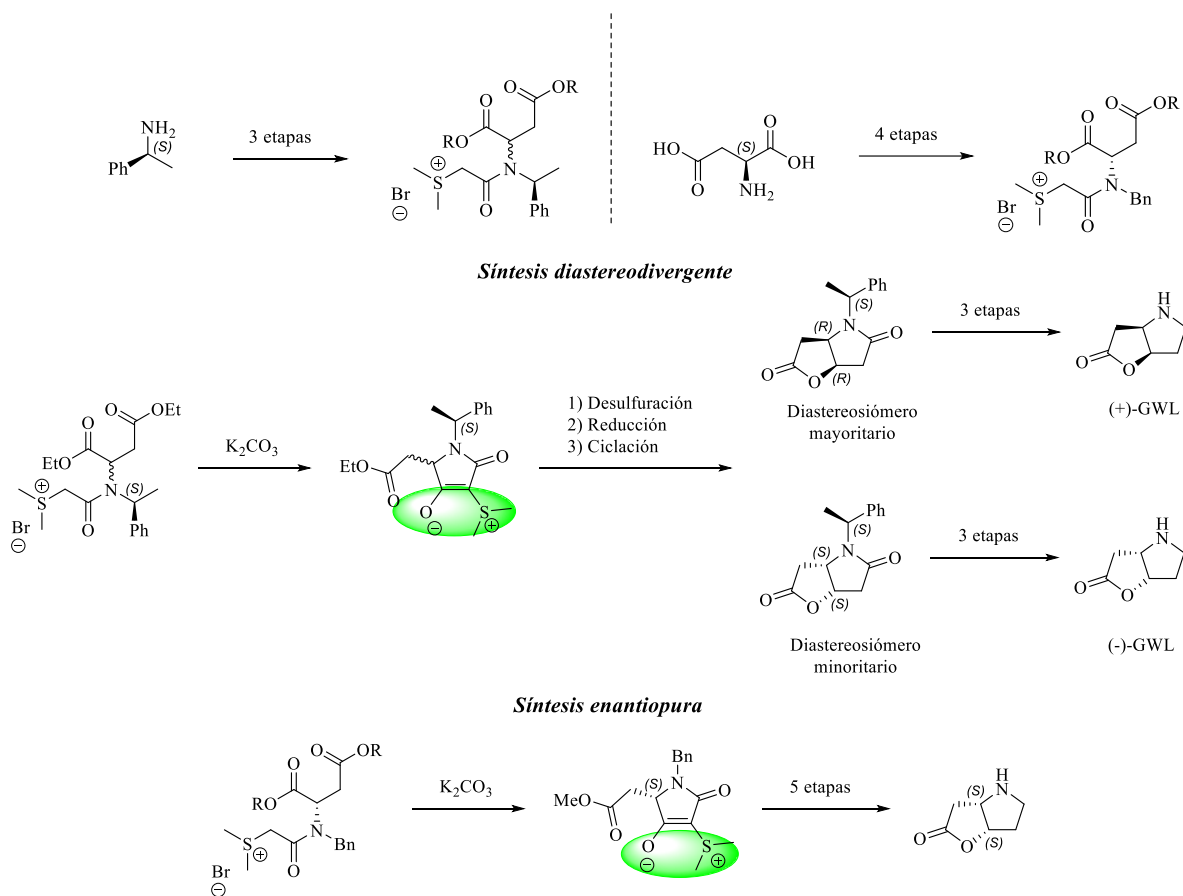


Esquema 12. Síntesis de zwitteriones tipo piperidin-2-ona.

Nuestro grupo de investigación en el año 2020 reportó la obtención de la Lactona de Geissman-Waiss, mediante una síntesis diastereodivergente y enantioespecífica que involucra los zwitteriones pirrolizidínicos provenientes de sales de sulfonio quirales, derivadas de la (*S*)- α -metilbencilamina y el *L*-Asp. Una vez obtenidas las sales de sulfonio, a través de una reacción de ciclación intramolecular (*5-exo-trig*), se obtuvieron los compuestos zwitteriónicos correspondientes, las etapas de reacción posteriores consistieron en realizar la desulfuración, reducción, ciclación intramolecular, reducciones quimioselectivas de las lactamas y la *N*-desbencilación para lograr el acceso a los compuestos de interés (Esquema 13).¹⁷

¹⁶ Terán, J.; Palillero, A.; Gnecco, D.; Juárez, J.; Orea, L.; Castro, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4208.

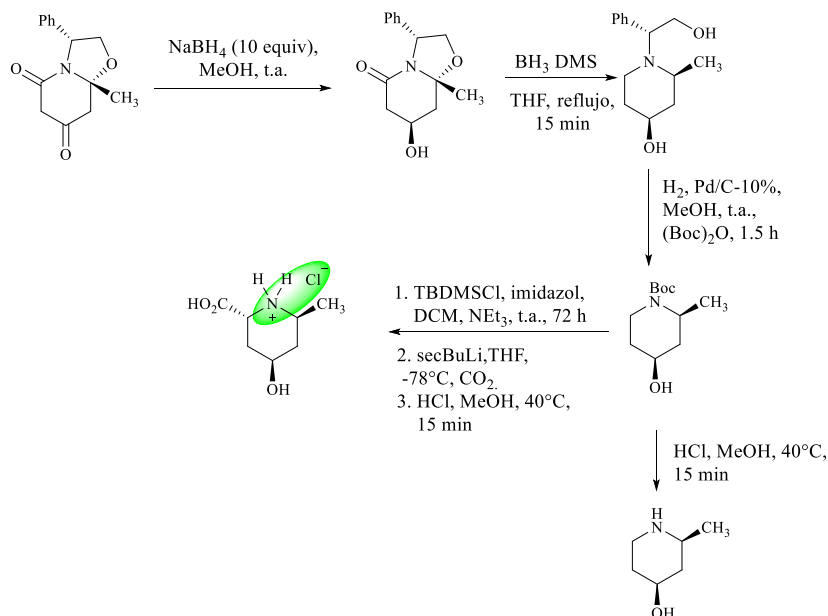
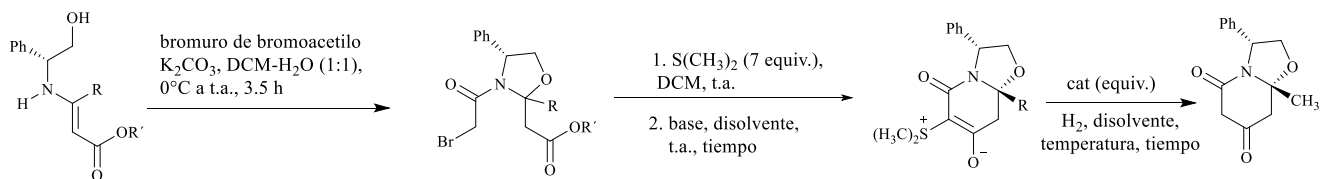
¹⁷ Terán, J. L.; Juárez, J. R.; López, R.; Gnecco, D.; Orea, M. L.; Gómez V.; Bernés, S.; Aparicio, D. M. *Tetrahedron letters* **2020**, *61*, p.



Esquema 13. Tipos de síntesis de los enantiómeros de la Lactona de Geissman-Waiss.

Finalmente, en el año 2022 nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de nuevos compuestos zwitteriónicos oxazolopiperidínicos a partir de α -enaminoésteres derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en tres etapas de reacción. Para demostrar la utilidad de estos nuevos compuestos bicíclicos zwitteriónicos, llevaron a cabo síntesis diastereoselectiva de (2*S*,4*S*)-2-metilpiperidina-4-ol y el (2*R*,4*R*,6*S*)-4-hidroxi-6-metilpiperidina-2-ácido carboxílico (Esquema 14).¹⁸

¹⁸ Terán, J. L.; Reyes E.; Gnecco, D.; Aparicio, D. M.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Bernés, S. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 4187.



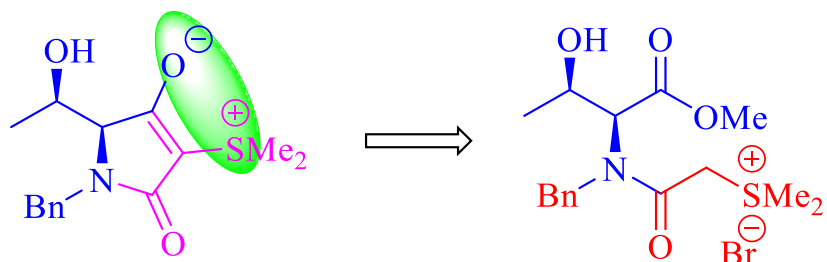
Esquema 14. Síntesis de compuestos zwitteriónicos oxazolopiperidínicos a partir de aminoésteres.

Teniendo en consideración la experiencia adquirida en nuestro grupo de investigación respecto a la síntesis de compuestos zwitteriónicos quirales, y que, como mencionamos anteriormente, existen escasos reportes sobre la obtención de estos, fue que decidimos plantearnos los siguientes objetivos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar un zwitterión pirrolidínico a partir una sal de sulfonio derivada de la *L*-treonina.



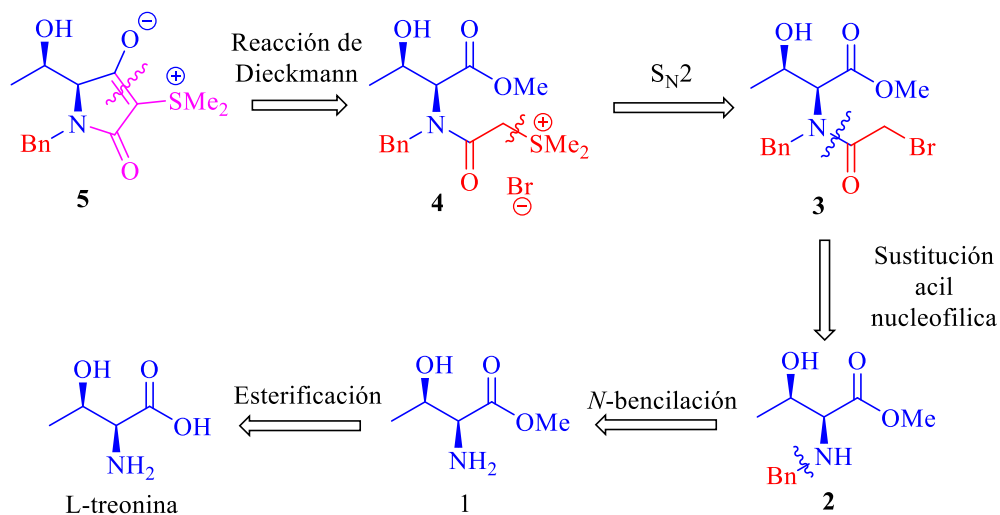
3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ▲ Establecer las condiciones de reacción que permitan llevar a cabo la esterificación de la *L*-treonina.
- ▲ A partir del aminoéster **1**, generar por medio de una *N*-alquilación la *N*-bencilamina.
- ▲ Llevar a cabo la condensación del producto *N*-bencilado **2** con bromuro de bromoacetilo.
- ▲ A partir de la haloamida **3**, generar la sal de sulfonio con sulfuro de dimetilo.
- ▲ Determinar las condiciones de reacción que permitan la obtención del compuesto zwitteriónico **5** a través de la ciclación intramolecular de la sal de sulfonio **4**.
- ▲ Caracterizar por RMN cada uno de los intermediarios obtenidos.
- ▲ Proponer un mecanismo de reacción que explique la formación del compuesto zwitteriónico **5**.
- ▲ Una vez sintetizado el zwitterión utilizarlo en la reacción de aldolización de Henry como organocatalizador y evaluar su eficacia en términos de rendimiento químico y estereoquímico.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se presentan y discuten los resultados obtenidos en cada una de las etapas de la síntesis del compuesto zwitteriónico de cinco miembros a partir del aminoácido quiral *L*-treonina.

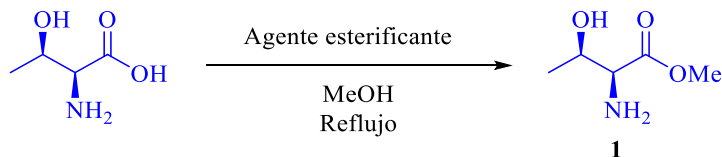
Para obtener el compuesto zwitteriónico se planteó el siguiente análisis retrosintético: El compuesto zwitteriónico **5** puede ser obtenido a través de una ciclación intramolecular de la sal de sulfonio **4** que a su vez es obtenida por la reacción de una bromoacilamida **3** y sulfuro de dimetilo. La amida **3** es resultado de la condensación del aminoéster **2** con bromuro de bromoacetilo. El *N*-bencilamino éster **2** se obtiene mediante una reacción de *N*-bencilación del aminoéster **1** con bromuro de bencilo. El aminoéster **1** se obtiene de la esterificación del aminoácido *L*-treonina (**Esquema 15**).



Esquema 15. Análisis retrosintético para la obtención del compuesto zwitteriónico.

Obtención del aminoéster **1**

De acuerdo al análisis retrosintético, la primera etapa de la síntesis del zwitterión consistió en la esterificación del aminoácido **1** de acuerdo con las condiciones de reacción descritas a continuación. (Esquema 16).



Esquema 16. Obtención del aminoéster **1**.

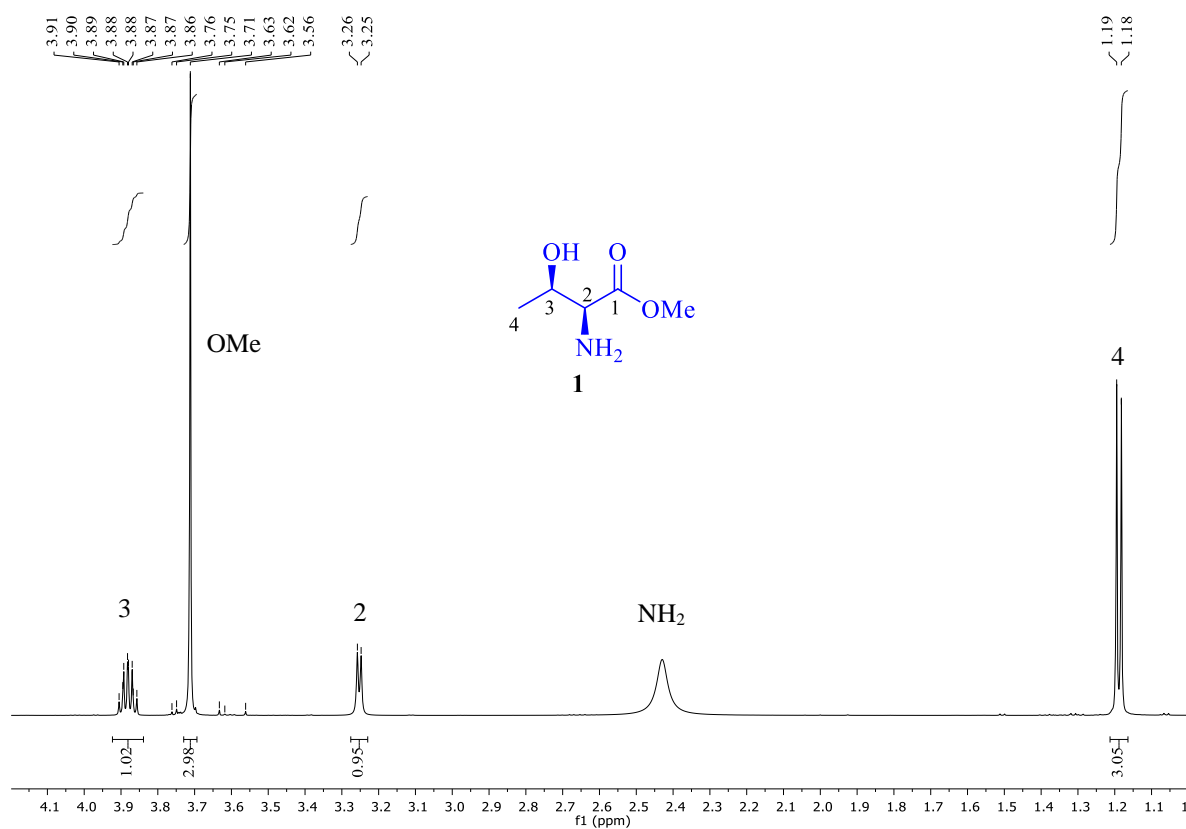
En el primer ensayo se disolvió al aminoácido **L-treonina** en metanol y posteriormente se adicionó cloruro de tionilo (1.2 equiv.) a una temperatura de 0 °C. La mezcla resultante fue llevada a temperatura ambiente y se conservó en agitación hasta comprobar el consumo total de la materia prima. Se obtuvo el aminoéster **1** en un rendimiento químico del 94%. Posteriormente, con la finalidad de aumentar el rendimiento químico, reducir el tiempo de reacción y evitar el uso del SOCl₂ que no es comercial en México, se optó por probar otras condiciones de reacción descritas en la literatura, en la siguiente tabla se encuentran los resultados sobresalientes para la obtención del aminoéster **1** (Tabla 1).

Exp.	Catalizador	Temperatura °C	Tiempo (h)	Rdto. (%)
1	SOCl ₂	t.a.	24	96
2	H ₂ SO ₄	Reflujo	5	Cuantitativo

Tabla 1. Condiciones de reacción para la síntesis del aminoéster **1**.

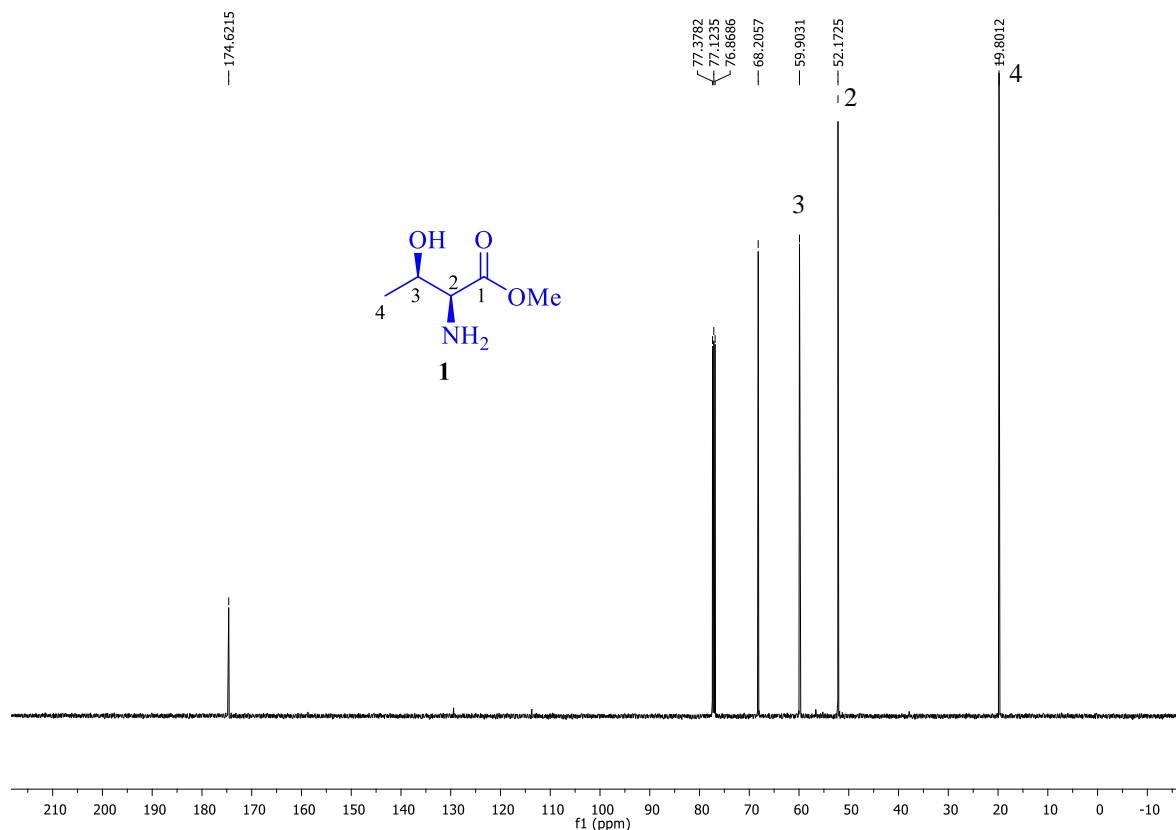
Los datos espectroscópicos de cada compuesto se describen en la parte experimental.

En el espectro de RMN de ^1H destacan en 1.19 ppm una señal doble ($J = 6.5$ Hz) que integra para tres hidrógenos asignada a los hidrógenos H-4, en 3.25 ppm se observa una señal doble ($J = 5.0$ Hz) que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-2, en 3.71 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos asignada a los hidrógenos del éster H-5 y en 3.89 ppm está localizada una señal quintuple ($J = 6.35$ Hz) que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-3 (Espectro 1).



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

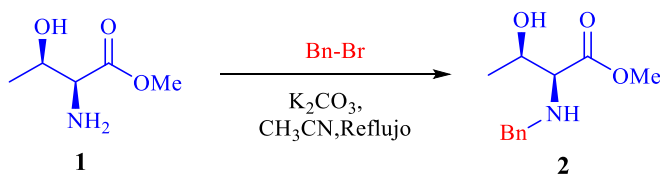
En el espectro de RMN de ^{13}C las señales que nos confirman la obtención del producto es la que aparece en 174.6 ppm asignada al carbono de carbonilo de éster C-1 y la señal en 68.2 ppm que corresponde al OMe (Espectro 2).



Espectro 2. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **1**.

Preparación de la amina secundaria *N*-bencilada **2**

La siguiente etapa consistió en hacer reaccionar al compuesto **1** con bromuro de bencilo para acceder a la formación de la *N*-bencilamina **2** (Esquema 17).

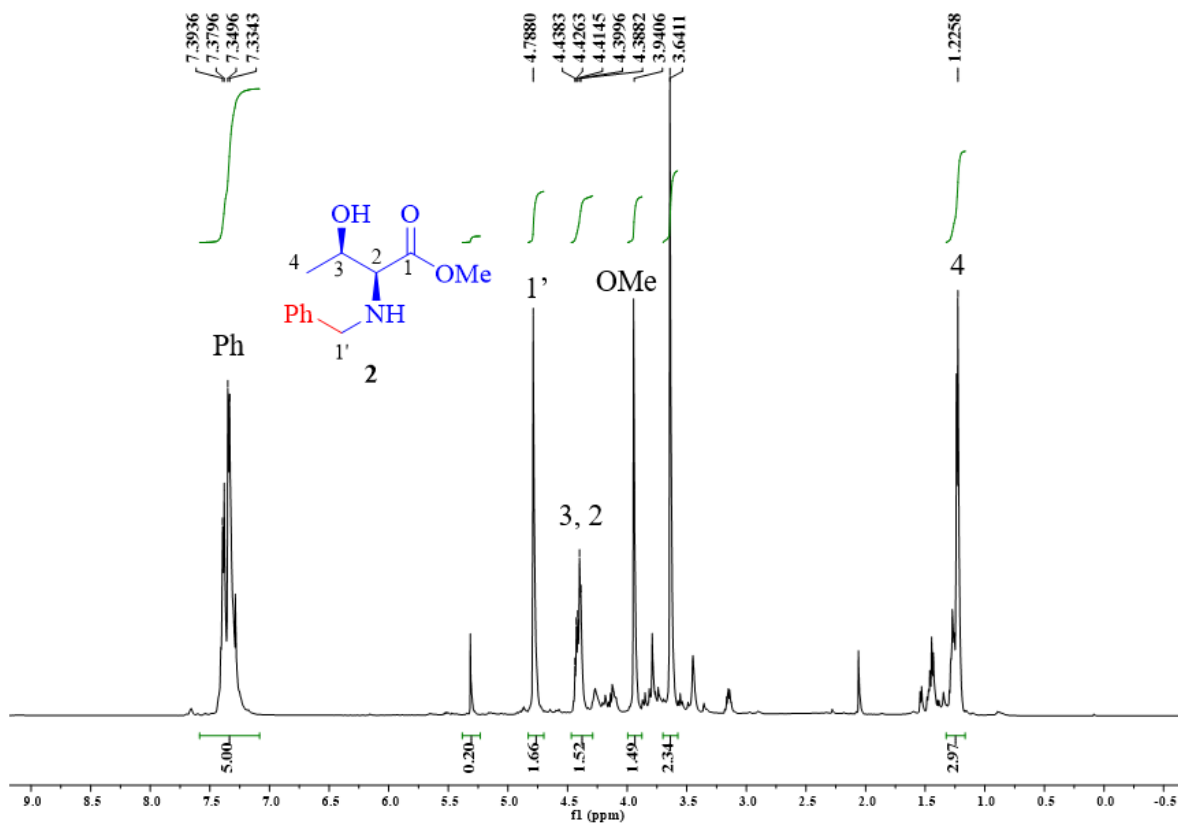


Esquema 17. *N*-bencilación del compuesto **1**.

Esta reacción se llevó a cabo disolviendo el aminoéster **1** en acetonitrilo, posteriormente, se adicionaron 1.1 equiv. de bromuro de bencilo y 2.0 equiv. de carbonato de potasio, la reacción se mantuvo en agitación constante y a temperatura de reflujo hasta que se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima (aproximadamente 8 h). A la mezcla de reacción se le realizaron extracciones con salmuera y acetato de etilo (2 x 25 mL). La fase orgánica se separó, secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil acetato de etilo y hexanos. El compuesto *N*-bencilado **2** fue obtenido con un rendimiento del 76% después de ser purificado.

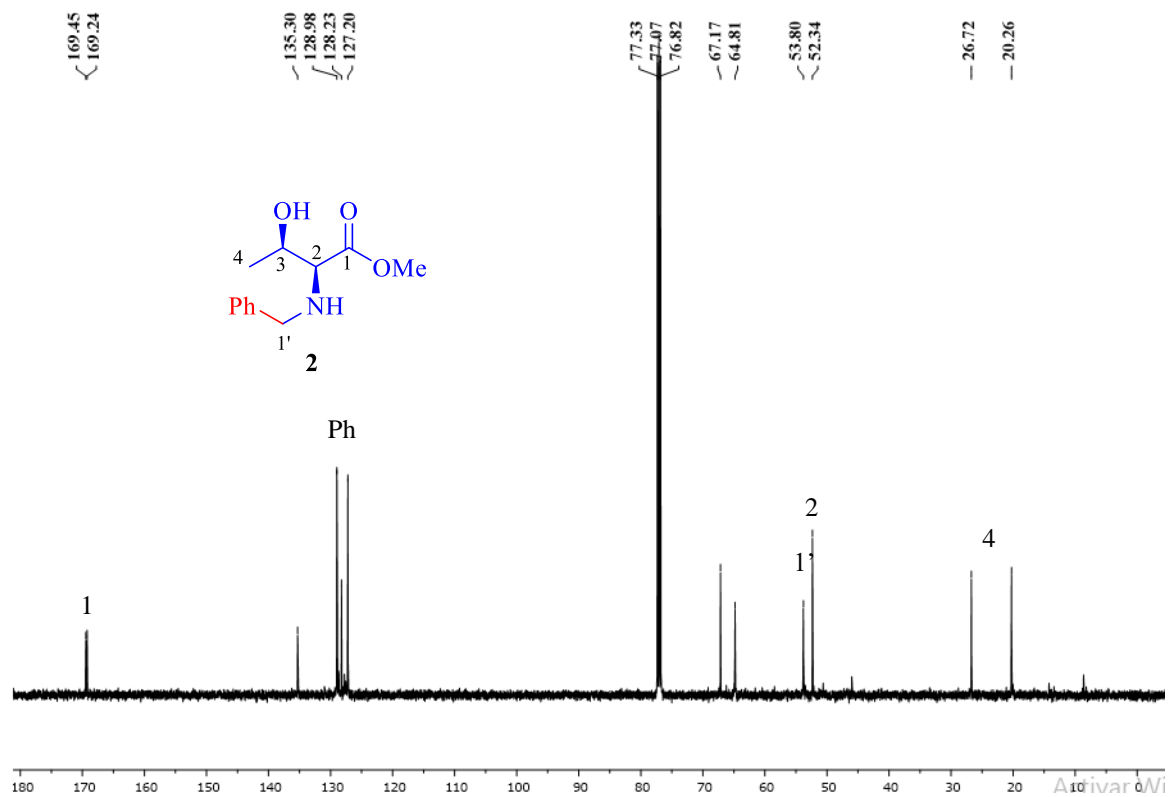
Enseguida se describen las características espectroscópicas más relevantes del compuesto **2**, cabe mencionar que se trata de un espectro de segundo orden, por lo que cada señal se observa duplicada.

En el espectro de RMN de ¹H la señal que nos indica que se obtuvo el producto deseado es la que aparece en 4.78 ppm como una señal simple que integra para dos hidrógenos asignada a H-1'. Los datos espectroscópicos completos se describen en la parte experimental.



Espectro 3. $\text{RMN-}^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 2.

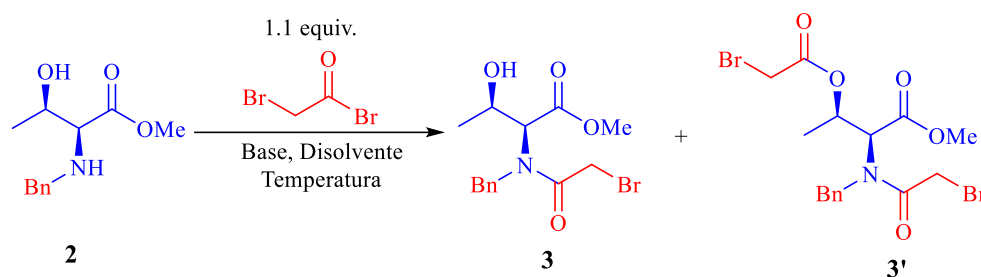
En el espectro de RMN de ^{13}C la señal que nos indica la obtención del producto es la que aparece en 53.7 ppm que fue asignada a C-1'.



Espectro 4. $RMN^{13}C$ (125 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **2**.

Obtención de la *N*-bromoacil amida **3**

La siguiente etapa consistió en determinar las condiciones de reacción para acceder de forma quimio-específica a la *N*-bromoacil amida **3** (Esquema 18). Es importante mencionar que, en esta etapa, debido a la presencia de dos átomos con carácter nucleofílico (*N* y *O*), era muy importante llevar a cabo exclusivamente la *N*-sustitución. En la siguiente tabla 2 se resumen los ensayos más sobresalientes.



Esquema 18. Formación de la haloamida **3**.

Exp. #	Equiv. Base	Disolvente	Temperatura °C	Rdto. %
1	2 K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	25	3 (30)+ 3' (30)
2	2 K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	0	3 (45)+ 3' (20)
3	1.2 Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	3 (25)+ 3' (25)
4	1.2 Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-78	3 (76)+ 3' (24)

Tabla 2. Condiciones de reacción para la obtención de la *N*-bromoacil amida **3**.

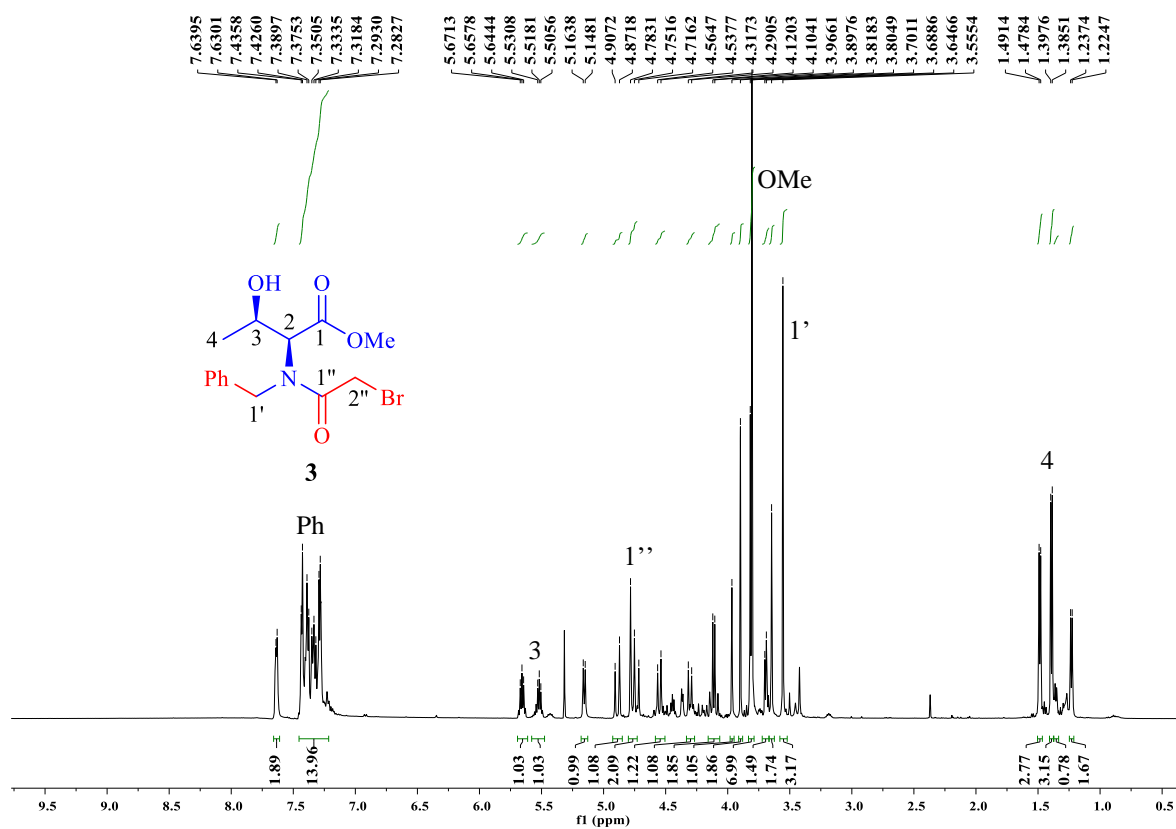
Para la mayoría de los resultados (Exp. 1, 2 y 3) se obtuvieron una mezcla de productos entre el compuesto *N*-acetilado y *N, O*-acetilado, la obtención de esta mezcla de productos nos indicaba que había una fuerza nucleofílica muy parecida entre la amina secundaria y el alcohol secundario.¹⁹ Las condiciones de reacción que permitieron acceder al compuesto deseado fueron cuando la amina se hizo reaccionar con bromuro de bromo acetilo a una temperatura de -78 °C usando CH₂Cl₂ como disolvente y Et₃N como base.²⁰ La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice y acetato de etilo: hexanos como fase móvil. El producto *N*-acetilado **3** se obtuvo en un 76% de rendimiento.

¹⁹ Tesis de maestría David Miguel Aparicio Solano, BUAP 2007.

²⁰ Tesis de maestría Alan Esau Aguilar Aguilar, BUAP 2019

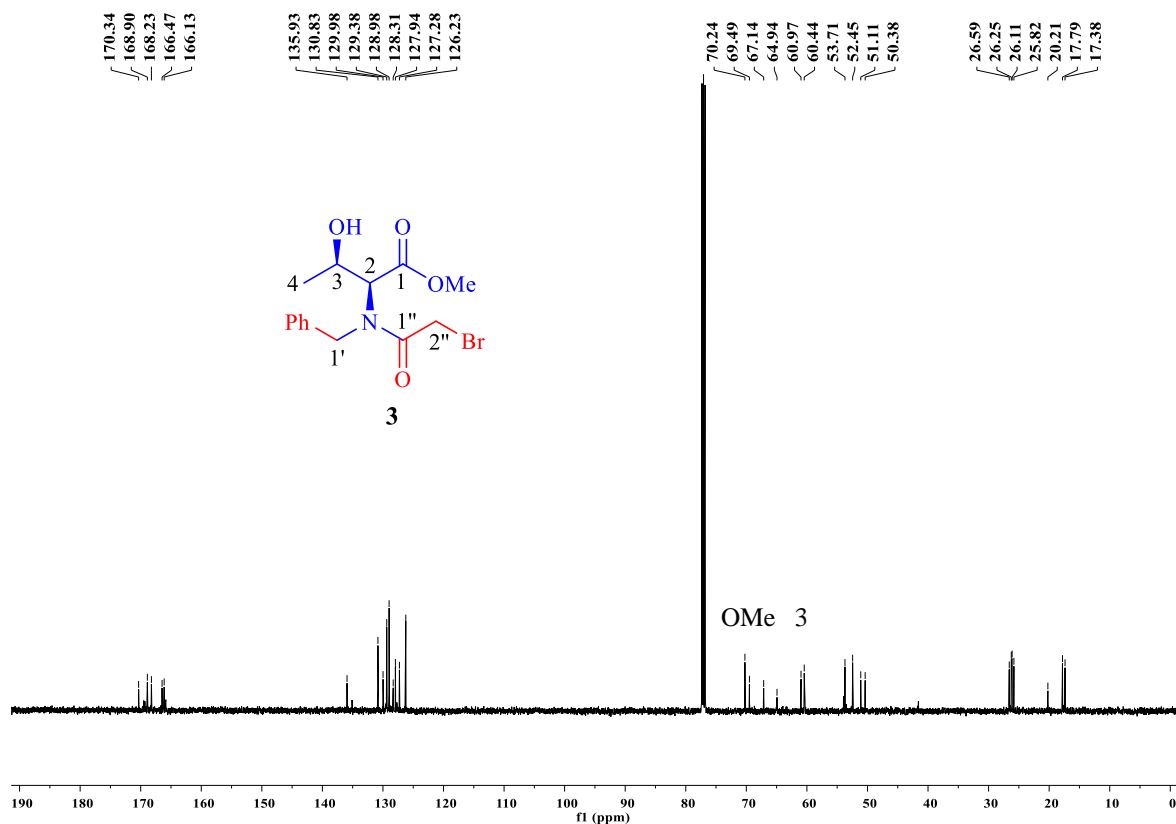
Enseguida se describen las características espectroscópicas más destacadas del compuesto **3**. Cabe señalar que los espectros son de segundo orden por lo que una asignación detallada es complicada.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **3** las señales que nos indican la obtención del producto deseado son las que aparecen en 4.90 ppm y en 4.87 ppm que se observan como dos señales dobles con una constante de acoplamiento de 17.6 Hz cada una y que integran cada una para un hidrógeno asignados a H-2'' (Espectro 5).



Espectro 5. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **3**.

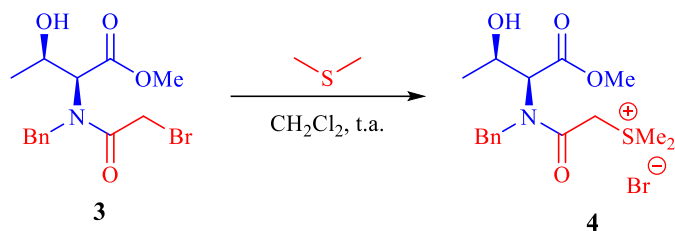
En el espectro de RMN de ^{13}C las señales que nos muestran la obtención del producto deseado son las que aparecen de 170.3 ppm a 166.1 ppm, correspondientes a las señales de carbonilo de éster y de amida C-1, 1'' (Espectro 6).



Espectro 6. $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl_3) del compuesto 3.

Obtención de la sal de sulfonio 4

Una vez obtenida la bromoacil amida **3**, la siguiente etapa consistió en llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica sobre el enlace C-Br empleando sulfuro de dimetilo (Esquema 19).



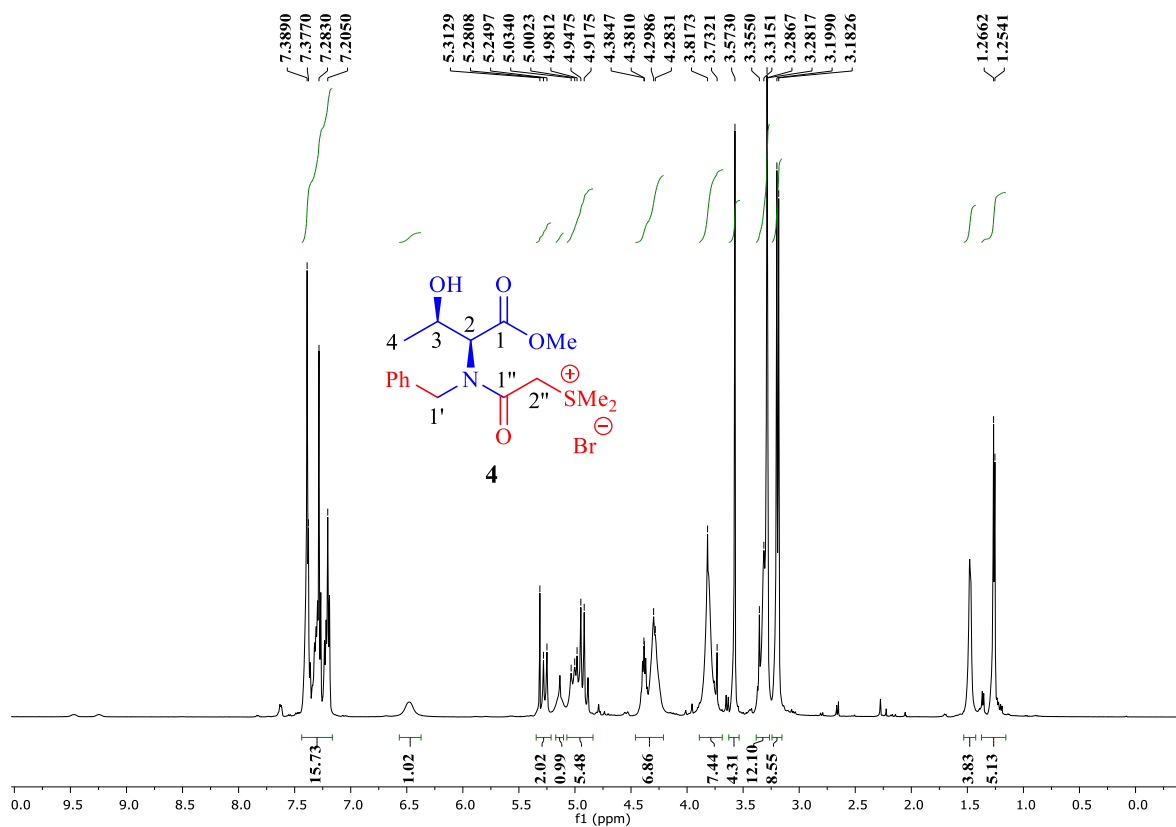
Esquema 19. Obtención de la sal de sulfonio **4**.

Para obtener la sal de sulfonio **4** se llevó a cabo la condensación de la bromoacil amida **3** con sulfuro de dimetilo de la siguiente manera. El compuesto **3** se disolvió en la mínima cantidad de diclorometano, a continuación, se adicionaron 6 equiv. de sulfuro de dimetilo y la mezcla de reacción se conservó a temperatura ambiente por tiempo de 8 h.²¹ Posteriormente el exceso de disolvente y sulfuro de dimetilo fue evaporado a presión reducida. El producto **4** se purificó por precipitación y se obtuvo en un rendimiento del 84%.

Enseguida se describen las características espectroscópicas más relevantes del compuesto **4**. Nuevamente en el espectro de RMN del compuesto **4** se observa de segundo orden, por tal motivo una descripción detallada es complicada.

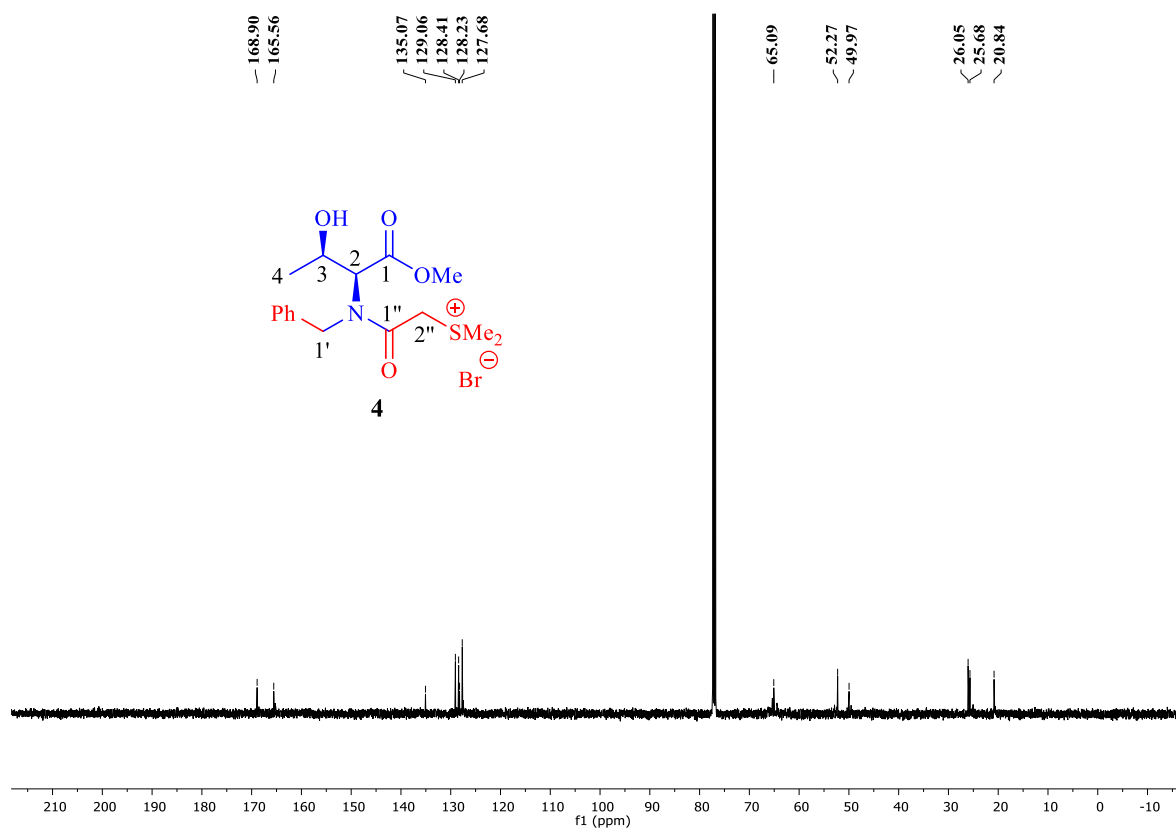
²¹ Tesis de Licenciatura Ricardo López González, BUAP 2014.

En el espectro de RMN de ^1H las señales que nos indican la obtención del producto deseado son las que se observan en 3.18 ppm y 3.19 como dos señales simples que integran para 3 hidrógenos cada uno asignado a los metilos unidos al átomo de azufre (Espectro 7).



Espectro 7. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **4**.

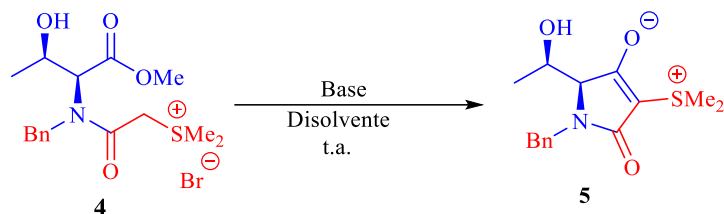
En el espectro de RMN de ^{13}C las señales que nos indican la obtención del producto son las que aparecen en 26.0 ppm y 25.6 ppm asignadas a carbonos de los metilos unidos al átomo de azufre (Espectro 8).



Espectro 8. $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl_3) del compuesto 4.

Síntesis del compuesto zwitteriónico 5.

Por último, se llevó a cabo la síntesis del compuesto zwitteriónico que se tenían por objetivo por medio de una ciclación intramolecular *5-exo-trig* (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del compuesto zwitteriónico 5.

En la siguiente tabla se resumen los experimentos que se llevaron a cabo para obtener el compuesto 5.

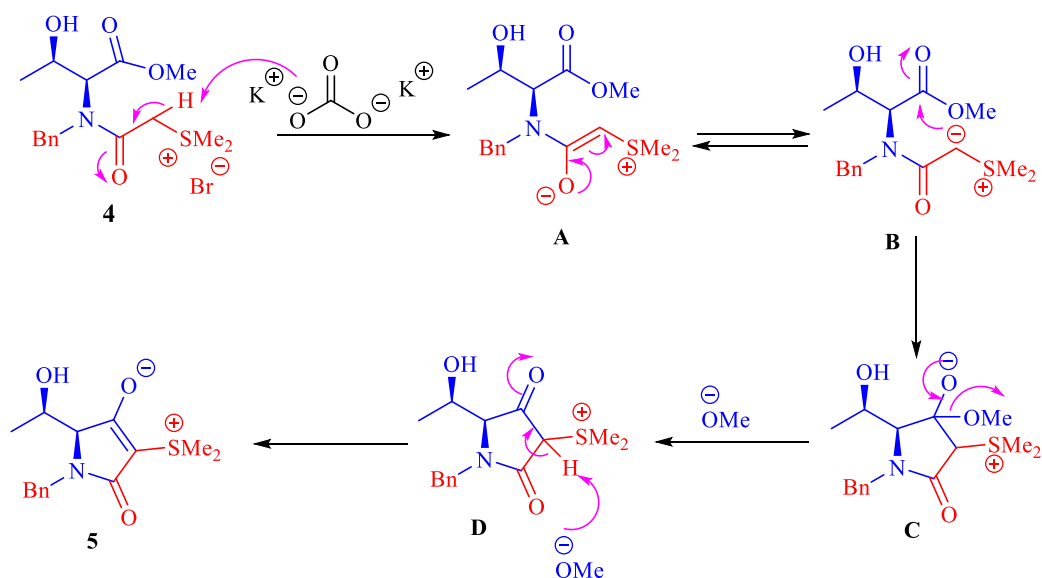
Exp. #	Base	Tiempo (h)	Rdto. (%)	Compuesto
1	KOH	3	54	5
2	K ₂ CO ₃	4	71	5

Tabla 3. Condiciones de reacción para la síntesis del compuesto zwitteriónico 5.

En el primer ensayo (Experimento No. 1) la reacción se llevó a cabo al disolver la sal de sulfonio 5 en metanol, posteriormente, se adicionaron a temperatura ambiente 3 equiv. de hidróxido de potasio disuelto en metanol, la reacción se siguió por cromatografía en capa fina y se pudo comprobar al termino de 3 horas el consumo total de la materia prima. El compuesto zwitteriónico *N*-bencilado 5 se obtuvo como un sólido cristalino en un rendimiento del 54%.

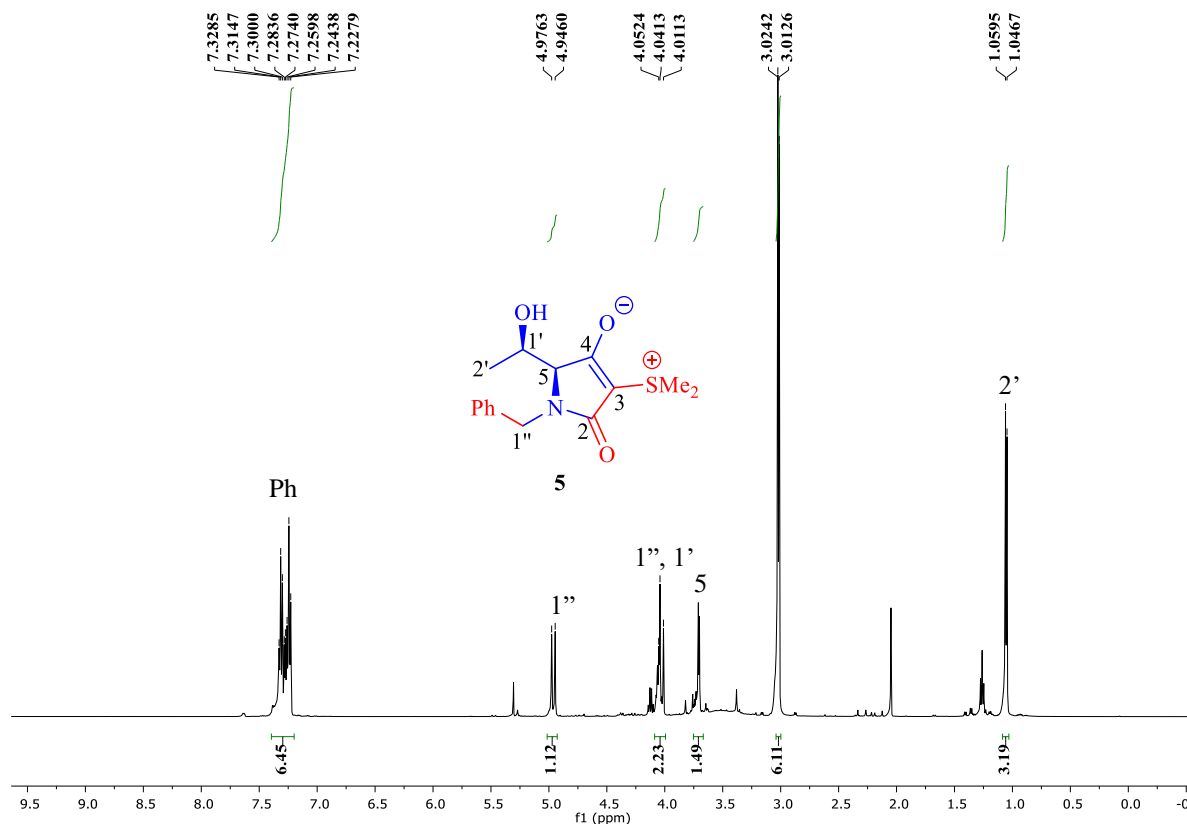
Con la finalidad de aumentar el rendimiento químico de la reacción se llevó a cabo un segundo experimento (Exp. 2), se cambió la base por carbonato de potasio, con las mismas condiciones antes mencionadas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y después de 4 h se observó el consumo de la materia prima. El producto fue evaporado a presión reducida y posteriormente se filtró usando como disolvente acetato de etilo, el producto **5** fue obtenido en un 71% de rendimiento.

El mecanismo que explica la formación del compuesto zwitteriónico **5** es el siguiente: La formación del zwitterión **5** comienza con la reacción entre la sal de sulfonio **4** y el carbonato de potasio que extrae uno de los hidrógenos ácidos, con esto genera la betaína **A** y la betaína **B** que se encuentran en resonancia, cuando la carga negativa se encuentra en el átomo de carbono (intermediario **B**) ataca nucleofilicamente al carbono de carbonilo de éster polarizando al doble enlace, cuando el oxígeno con carga negativa introduce el par electrónico desplaza al grupo metoxi (intermediario **C**). Finalmente, en el intermediario **D**, la base extrae el hidrógeno ácido generando el compuesto **5** (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo de formación del compuesto zwitteriónico **5**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto 5 se observa de 7.32 a 7.22 ppm una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos (Ph). En 4.97 ppm se observa una señal doble con una constante de acoplamiento de 15.1 Hz que integra para un hidrógeno y fue asignada a H-1". En 4.04 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignada a H-1" y H-1'. En 3.71 ppm se observa una señal doble con una constante de acoplamiento de 4.74 Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-5. Las señales de los grupos metilo unido al azufre aparecen como dos señales simples que integran para tres hidrógenos en 3.02 y 3.01 ppm. Finalmente, en 1.05 ppm se observa una señal doble con una constante de acoplamiento de 7.1 Hz que integra para tres hidrógenos asignada a H-2' (Espectro 9).



Espectro 9. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 5.

Cabe mencionar que, después de varios intentos se pudo obtener un monocristal y se realizó un estudio por difracción de rayos X con lo que se logró confirmar la estructura propuesta y establecer la configuración absoluta de los centros quirales presentes (Figura 5).

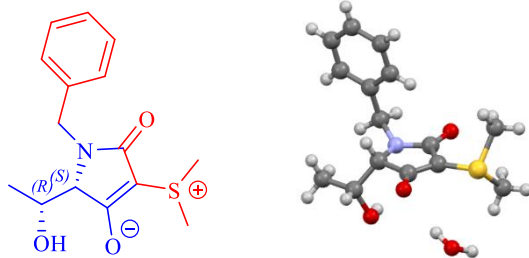
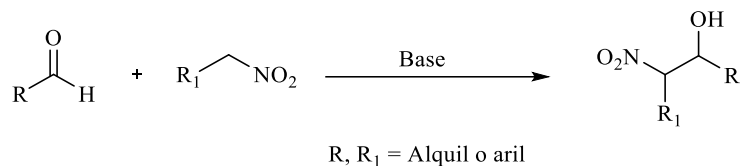


Figura 5. Difracción de rayos X del compuesto 5.

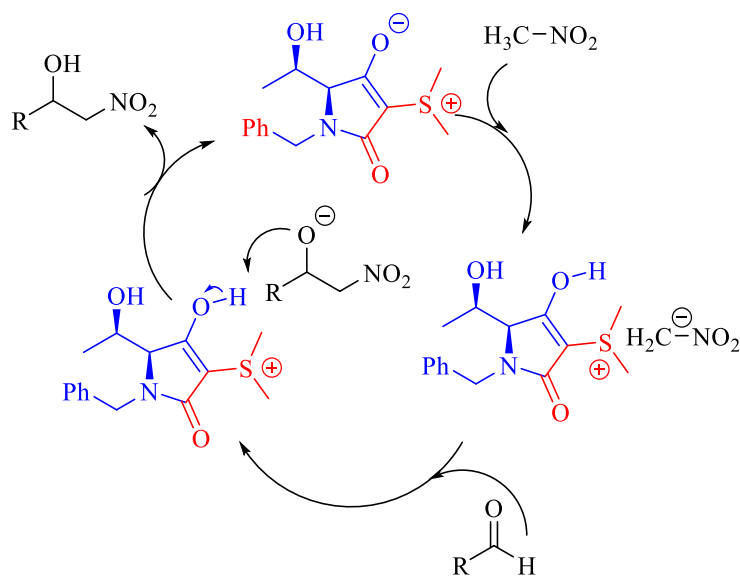
Aplicación del compuesto zwitteriónico 5 en la reacción de aldolización de Henry.

Está documentado en la bibliografía que la reacción de Henry, que se lleva a cabo entre un nitroalcano y un aldehído, puede ser catalizada por una base, misma que es utilizada en pequeñas cantidades ya que en este caso la base participa en un ciclo catalítico (Esquema 22).



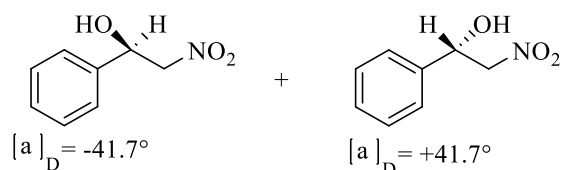
Esquema 22. *Reacción general de Henry.*

Un compuesto zwitteriónico, podría comportarse como base, extrayendo un protón de un nitroalcano, generando el nucleófilo correspondiente que luego se condensa con un aldehído formando como producto un β-nitroalcohol, con la posibilidad de regenerar el compuesto zwitteriónico (Esquema 23).



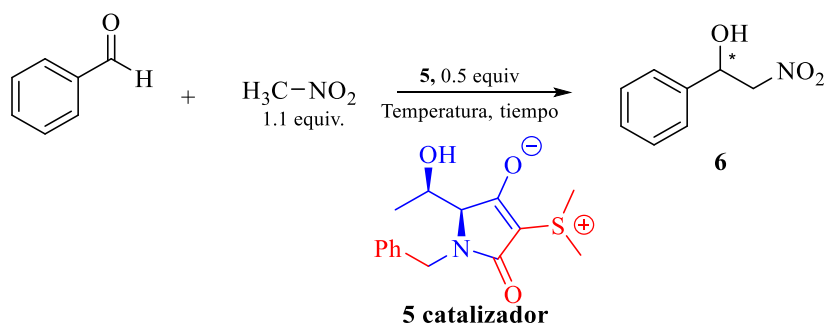
Esquema 23. *Ciclo catalítico de la reacción de Henry.*

De acuerdo con la literatura, en este tipo de reacciones han utilizado como disolvente: etanol,²² THF o éter etílico,²³ a diferentes temperaturas que pueden ir de -40 °C a temperatura ambiente. Con base en estos antecedentes decidimos llevar a cabo la reacción de Henry utilizando al compuesto zwitteriónico **5** como catalizador, condensando el nitrometano con benzaldehído para obtener el 2-nitro-1-feniletanol. La elección del nitrometano y benzaldehído se debe a que los valores de rotación óptica para los enantiómeros del nitro alcohol quiral que se obtiene están reportados y se toman como valores de referencia para determinar el exceso enantiomérico (Esquema 24).



Esquema 24. Enantiómeros del nitroalcohol esperado.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de los ensayos de la condensación de Henry catalizada por el compuesto **5** (Esquema 25).



Esquema 25. Reacción de Henry catalizada por el compuesto **5**.

²² Wang X.; Fang F.; Zhao C. y Tian S.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6442.

²³ Ube H. y Terada M.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19, 3895.

Para probar al zwitterion **5** como organocatalizador se emplearon condiciones descritas por Marcelli y colaboradores.²⁴ En la tabla 4 se encuentran los resultados obtenidos. En los dos ensayos se obtuvo el nitroalcohol deseado en rendimientos de 75 a 80% pero al momento de determinar el alfa D no hubo valor alguno por lo que se concluyó que el organocatalizador **5** no favoreció la formación de un enantiomero.

Exp.	Disolvente	Temperatura °C	Tiempo h	Rdto. %	α_D	ee
1	CH ₂ Cl ₂	25	6	80	0	0
2	THF	-20	48	75	0	0

Tabla 4. Condiciones de reacción para la obtención del nitroalcohol.

En el desarrollo experimental de esta tesis se detuvo en esta etapa por motivos de la huelga estudiantil y del confinamiento como resultado de la pandemia ocasionada por el covid-19 ya que el ingreso a las instalaciones de la BUAP no fue posible.

²⁴ Marcelli, T.; van der Hass R.N.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.

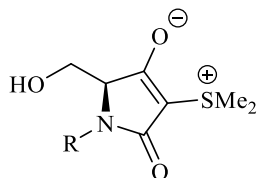
5. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una estrategia sintética para acceder a un zwitterion derivado de la *L*-treonina.
- En cada una de las etapas se optimizaron las condiciones de reacción para acceder en altos rendimientos a cada intermediario.
- Todos los productos fueron caracterizados por RMN.

6. PERSPECTIVAS

Como perspectivas de este trabajo se continuarán los ensayos del compuesto **5** como organocatalizador y por otra parte se utilizará a este en la síntesis de alcaloides pirrolidinicos.

Por otra parte, se llevará a cabo con la metodología desarrollada para el compuesto **5** la síntesis de un nuevo zwitterion derivado de la *L*-serina.



7. PARTE EXPERIMENTAL

En el presente capítulo se detalla la metodología aplicada en cada una de las etapas de reacción del método sintético desarrollado, al igual que las propiedades espectroscópicas y físicas de los productos obtenidos.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se adquirieron en el espectrómetro Bruker (500 MHz), utilizando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se ratificaron por técnicas de correlación de ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se emplearon son las siguientes (Tabla 5).

Abreviatura	Tipo de señal
sa	Señal ancha
s	Señal simple
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
ddd	Señal doble de doble de doble
td	Señal triple de dobles
t	Señal triple
m	Señal múltiple
q	Señal cuádruple
quin	Señal quíntuple

Tabla 5. Abreviaturas de multiplicidades utilizadas en espectros de RMN.

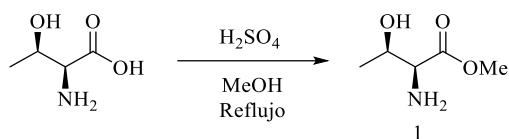
Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ fueron determinadas en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341 empelando la línea D de sodio (589 nm). Las mediciones se efectuaron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra fue reportada en g/100mL.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron realizadas en cromatofolios Merck de gel de sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm, fueron reveladas en una solución de permanganato de potasio o una solución de Dragendorff. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna se empleó gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) Merck.

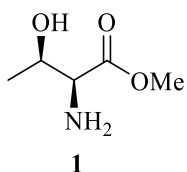
Los reactivos empleados fueron de calidad grado analítico y fueron utilizados directamente sin purificar. Los disolventes utilizados fueron purificados y secados de acuerdo a los métodos que se han reportado en la literatura.

El análisis de difracción de rayos X se efectuó en un difractómetro Agilent Gemini Atlas equipado con un detector Atlas CCD, empleando radiación de Cu-K α ($\lambda = 1.54184$).

Obtención de (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-aminobutanoato de metilo **1**.

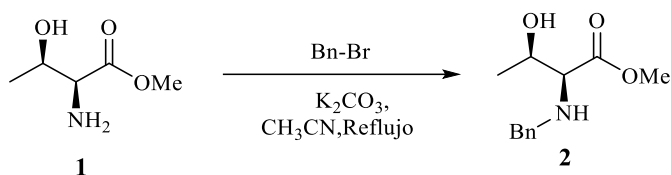


La *L*-treonina **1** (8.39 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 3.0 mL de MeOH y se adicionó lentamente H₂SO₄ (10.24 mmol, 1.22 equiv.) en baño de hielo. Posteriormente, la mezcla de reacción se conservó en agitación constante a temperatura de reflujo por un tiempo de 5 h. Después, la mezcla fue evaporada a presión reducida y posteriormente, se adicionó un sistema DCM:H₂O y fue neutralizada con NaHCO₃, se extrajo con DCM, la fase orgánica se separó, secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró para ser concentrada al vacío. El producto fue obtenido en rendimiento cuantitativo como un sólido blanco.



(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-aminobutanoato de metilo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 3.88 (quin, *J* = 6.35 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.42 (sa, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 68.2, 59.9, 52.1, 19.8.

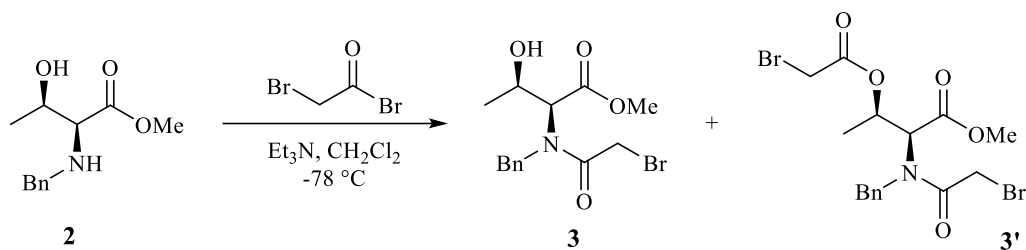
Obtención de metil bencil-*L*-treoninato **2**.



Se disolvió el aminoéster **1** (7.51 mmol, 1 equiv.) en 15 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente, posteriormente, se adicionó K_2CO_3 (15.0 mmol, 2 equiv.) y BrBn (8.26 mmol, 1.1 equiv.), la mezcla se conservó en agitación constante a temperatura de reflujo por 6 h. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. Se obtuvo la *N*-bencilamina **3a** como un aceite viscoso amarillo claro con un rendimiento del 70% posterior a ser purificado por cromatografía en columna.

El espectro de RMN de observa como segundo orden por lo que una caracterización completa no pudo ser llevada a cabo.

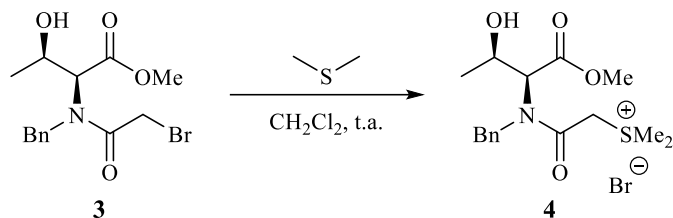
Obtención de metil *N*-bencil-*N*-(2-bromoacetil)-*L*-treoninato **3**.



Se disolvió la *N*-bencilamina **2** (4.48mmol, 1.0 equiv.) en 60 mL de DCM posteriormente, se adicionó NEt_3 (6.72 mmol, 1.5 equiv.) y a continuación la adición gota a gota de bromuro de bromoacetilo (4.93 mmol, 1.1 equiv.) a -78°C . La mezcla de reacción se conservó en agitación por 1 h. Finalmente, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Posteriormente, se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , DCM:MeOH), obteniéndose la bromoacilamida **3** en un rendimiento del 76%.

Al tener la molécula muchos grados de libertad la caracterización completa fue complicada.

Obtención del bromuro de (2-(bencil((2*S*,3*R*)-3-hidroxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-il) amino)-2-oxoetil) dimetilsulfonio 4.

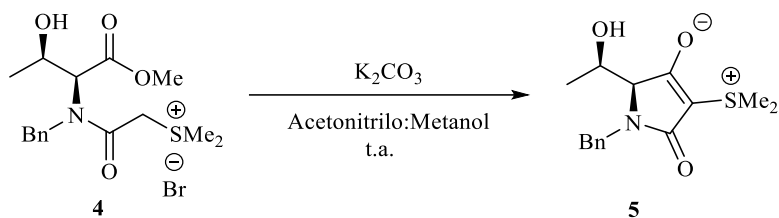


Se disolvió a la bromoacilamida **3** (3.34 mmol) en la mínima cantidad de DCM. Posteriormente, se adicionó el sulfuro de dimetilo (20.05mmol, 6 equiv). La mezcla obtenida se conservó en agitación constante hasta que se comprobó por CCF el consumo de la materia prima. El disolvente y el exceso de sulfuro de dimetilo fueron removidos a presión reducida obteniendo la sal de sulfonio **4** como un sólido amarillo claro en un rendimiento del 84%.

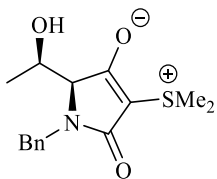
Bromuro de (2'*S*,3'*R*)-2'-[*N*-bencil-(3'-hidroxi-1-metoxi-1'-oxo-2'-propil)-amino]-dimetilsulfonio 4.

El producto no pudo ser completamente caracterizado completamente por RMN.

Obtención del (S)-1-bencil-4-(dimetilsulfonio)-2-((R)-1-hidroxietil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-olato 5.



Se disolvió la sal de sulfonio **4** (2.46 mmol) en 150 mL de un sistema bifásico CH₃CN:MeOH 9:1 y posteriormente, se adicionó K₂CO₃ (7.38 mmol, 3 equiv.), la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por un tiempo de 4 h, en el cual se comprobó a través de CCF el consumo total de la materia prima, el crudo de la reacción se filtró sobre diatomita, haciendo lavados con AcOEt. Se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado en columna cromatográfica (SiO₂, DCM:MeOH). El producto obtenido se cristalizó en Bencina:AcOEt obteniéndose un sólido cristalino de color blanco correspondiente al zwitterión **5** en un rendimiento del 88%.



(S)-1-bencil-4-(dimetilsulfonio)-2-((R)-1-hidroxietil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-olato 5. [α]_D²⁵ = -40.2° (c 1.0, DCM); RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 7.29 (m, 5H), 4.9 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 4.7, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 171.2, 137.2, 128.7, 128.1, 127.5, 68.2, 66.8, 64.2, 44.0, 27.4, 27.1, 17.1.