



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

“Evaluación del efecto vasorrelajante de 1,2-aminoalcoholes quirales conteniendo el anillo de la piperidina”

Tesis para obtener el grado de:

Lic. En Químico Farmacobiólogo

Presenta:

Esmeralda Atzin Manzano Bonilla

Director de tesis:

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

Codirector de tesis:

Dr. Manuel Velasco Ximello

Asesor Interno:

Dr. Víctor Gómez Calvario

Puebla, Puebla

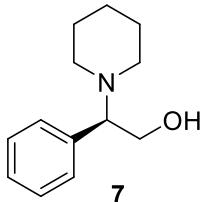
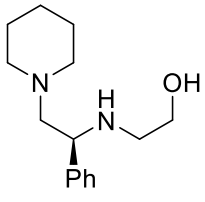
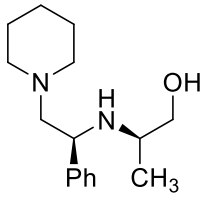
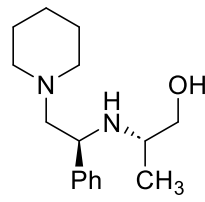
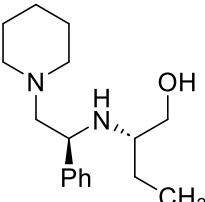
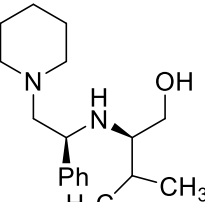
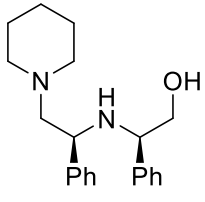
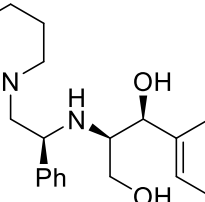
Marzo 2026



INDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS	3
ABREVIATURAS	4
ABSTRACT	6
RESUMEN	7
I. INTRODUCCION	8
II.I β-aminoalcoholes	11
II.II Síntesis de 1,2-aminoalcoles	11
II.III Síntesis de piperidinas	13
II. IV. Síntesis de derivados 1,2-aminoalcoholes con efecto cardiaco	15
II.V Síntesis de derivados de piperidina con efecto cardiaco	17
III. OBJETIVOS	20
III.I OBJETIVO GENERAL	20
III.II OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	22
IV.I Síntesis de (<i>R</i>)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol 7	22
IV. II Síntesis de 1,2-aminoalcoholes quirales	24
IV.III (<i>R</i>)-3-methyl-2-(((<i>S</i>)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)butan-1-ol (30b)	31
V. CONCLUSIONES	38
VI. PARTE EXPERIMENTAL	39
VI.I Información General:	39
VI.III	40
Procedimientos experimentales y datos de caracterización para los productos 30a-g:	40

ÍNDICE DE COMPUESTOS

 7	 30a	 30b	 30c
 30d	 30e	 30f	 30g

ABREVIATURAS

CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Doble
dd	Doble de dobles
ee	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalentes
Et ₂ O	Éter etílico
Et ₃ N	Trietilamina
G.P.	Grupo protector
h	Horas
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Múltiple
MeNH ₂	Metilamina
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Rdto.	Rendimiento
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
s	Simple
sa	Señal ancha
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t	Triple

THF

Tetrahidrofurano

T. a.

Temperatura ambiente

ABSTRACT

Arterial hypertension remains one of the most significant cardiovascular risk factors worldwide, demanding the continuous development of new compounds with improved pharmacodynamic profiles. Among these, chiral β -aminoalcohols represent key structural motifs within various vasorelaxant drugs, whose biological effectiveness directly depends on their absolute configuration. However, obtaining these compounds with high enantiomeric purity consistently presents challenges in terms of regioselectivity and efficiency when using traditional synthetic techniques. In this work, this limitation was addressed through the synthesis of new chiral β -aminoalcohols containing a piperidine ring, achieved in high yields (90% chemical yield) and in a highly regio- and stereoselective manner. All synthesized products were characterized using various spectroscopic techniques. These chiral β -aminoalcohols are obtained via the formation and ring-opening of a common aziridinium ion through a bimolecular nucleophilic substitution (S_N2). Finally, a pharmacological evaluation was conducted using an isolated rat aorta organ model, where the vasorelaxant effect of the synthesized compounds was determined.

RESUMEN

La hipertensión arterial continúa siendo uno de los factores de riesgo cardiovascular más relevantes a nivel mundial, exigiendo el continuo desarrollo de nuevos compuestos con perfiles farmacodinámicos mejorados. Entre estos nuevos compuestos, los β -aminoalcoholes quirales representan estructuras clave dentro de diversos fármacos vasorrelajantes, cuya efectividad biológica depende directamente de su configuración. Sin embargo, la obtención de estos compuestos con elevada pureza enantiomérica presenta constantemente dificultades en términos de regioselectividad y eficiencia mediante las técnicas sintéticas tradicionales.

En este trabajo, se abordó esta limitación mediante la síntesis de nuevos β -aminoalcoholes quirales conteniendo el anillo de la piperidina, en buenos rendimientos de reacción (90% de rendimiento químico), y en una manera altamente regio, y estereoselectiva. Todos los productos sintetizados fueron caracterizados utilizando diferentes técnicas espectroscópicas. Estos β -aminoalcoholes quirales, se obtienen vía la formación y apertura de un ion aziridinio común, a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2). Por último, se realizó una evaluación farmacológica en un modelo de órgano aislado de aorta de rata, donde se determinó el efecto vasorrelajante de los compuestos sintetizados.

I. INTRODUCCION

En la actualidad, los avances en síntesis orgánica han impulsado el desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de moléculas bioactivas, los 1,2-aminoalcoholes (también llamados β -aminoalcoholes) actúan como componentes estructurales vitales para la obtención de dichas moléculas bioactivas. Los β -aminoalcoholes son compuestos orgánicos que contienen en su estructura un grupo amino ($-\text{NH}_2$) y un grupo hidroxilo ($-\text{OH}$), este motivo estructural se encuentra en una amplia variedad de agentes terapéuticos, incluyendo antibióticos, antivirales, antitumorales, anticancerígenas, cardiovasculares, entre otras¹. Entre las diversas funciones que tienen los β -aminoalcoholes cabe destacar que varios de estos compuestos ya son fármacos probados por la FDA, por ejemplo, el Nelfinavir un conocido inhibidor de la proteasa del VIH-1, que reduce la carga viral al impedir la maduración del virus², por otro lado, el Cloranfenicol un antibiótico oftalmológico usado para combatir la conjuntivitis (Figura 1).³

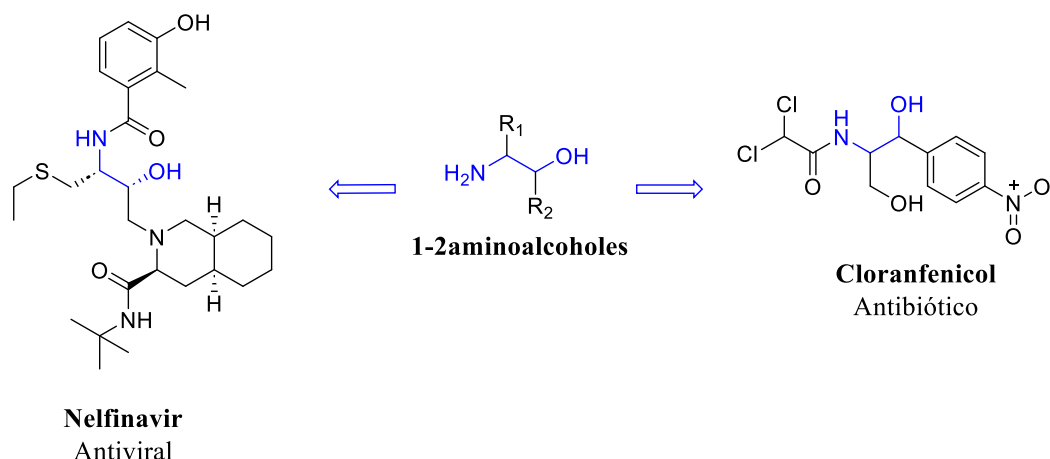


Figura 1. Ejemplos de β -aminoalcoholes con distintas actividades biológicas.

A nivel mundial, uno de los grandes problemas de salud hoy en día, es la hipertensión arterial ya que ésta es uno de los principales factores de riesgo relacionados con la morbilidad

¹ Boumzour, W., El Youssfi, S., El Hammoumi, M. M., Maazouz, O., Nassri, A., & El Bachiri, A. (2025). *Journal of Molecular Structure*, 1321(140028), 140028.

² e Araújo, B. L. V., Deuner, M. C., dos Santos Pereira, R. L., Cedro, L. P., dos Santos, T. M., Nascimento, H. D., ... & de Oliveira, G. O. B. (2025). *Aurum Revista Multidisciplinar*, 1(5), 264-286.

³ Bale, B. I., Elebesunu, E. E., Manikavasagar, P., Agwuna, F. O., Ogunkola, I. O., Sow, A. U., & Lucero-Prisno, D. E., 3rd. (2023). *Tropical Medicine and Health*, 51(1), 15.

de origen cardiovascular.⁴ Dentro de todo el listado terapéutico disponible para atender dicha complicación existen los β -bloqueantes los cuales han demostrado una eficacia en la reducción del gasto cardiaco y la actividad de la renina plasmática.⁵ Un grupo estructuralmente significativo dentro de estos medicamentos está constituido por derivados β -aminoalcoholes, cuya acción farmacodinámica depende en gran medida de la presencia de centros estereogénicos en su estructura molecular. Existen varios ejemplos de cómo los β -aminoalcoholes constituyen una amplia gama de fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión como lo son la isoprenalina, el atenolol, betaxolol y el acebutolol (Figura 2).

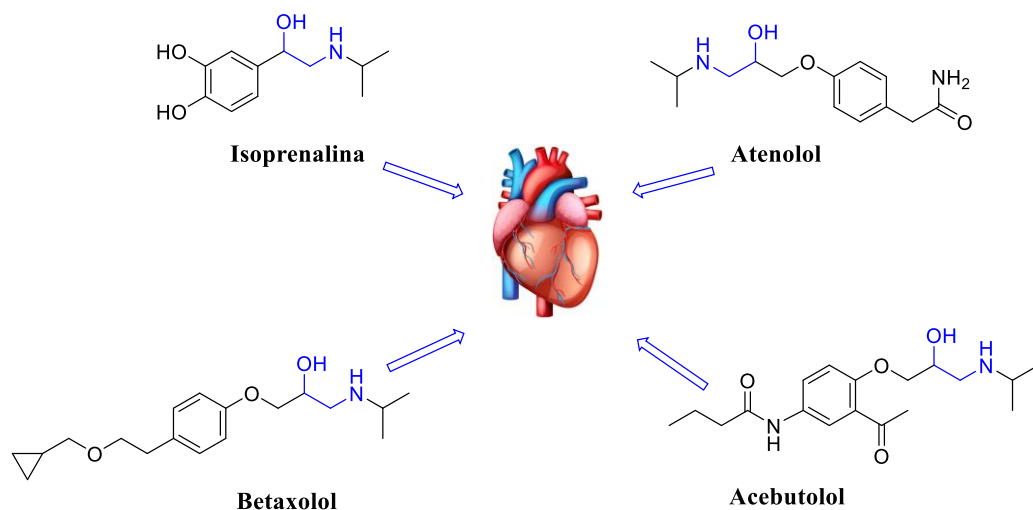


Figura2. Ejemplos de β -aminoalcoholes con actividad antihipertensiva.

Por otro lado, los alcaloides representan una clase fascinante de metabolitos de origen vegetal, los cuales se caracterizan por la presencia de un átomo de nitrógeno intracíclico en su estructura. Estos compuestos son sintetizados a partir de diferentes aminoácidos lo que les otorga una notable diversidad estructural y una amplia gama de actividades biológicas, de ahí su gran importancia entre las sustancias naturales de nivel terapéutico.⁶ En el ámbito farmacológico han sido de mucha ayuda puesto que han servido como base para el desarrollo de fármacos con propiedades analgésicas, antipalúdicas, anticancerígenas y neuroactivas.⁷

⁴ López-Sendón, J., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., ... & Tendera, M. (2004). *Revista Española de Cardiología*, 57(5), 451-470.

⁵ Frishman, W. H. (2013). *Journal of Clinical Hypertension*, 15(5), 305-312.

⁶ Aniszewski, T. (2015). *Alkaloids: Chemistry, Biology, Ecology and Applications*. Elsevier.

⁷ Hesse, M. (2002). *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?* Wiley-VCH.

Existe una gran variedad de alcaloides naturales y sintéticos, entre los cuales el núcleo de la piperidina destaca por su versatilidad estructural y sus múltiples aplicaciones biológicas incluyendo, principalmente activo contra el cáncer, el SNC y las enfermedades infecciosas, a excepción de los agentes antivirales.⁸ Al igual que los β -aminoalcoholes, diversos compuestos que incluyen el anillo de la piperidina, se han empleado para tratar enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, el derivado de piperidina substituida con pirazolopirimidina se ha utilizado como inhibidor de SGK1⁹, la ivabradina es un inhibidor de la corriente I_f ¹⁰, la indoramina la cual es un antagonista selectivo postsináptico de los receptores adrenérgicos α -1.¹¹ (Figure 3)

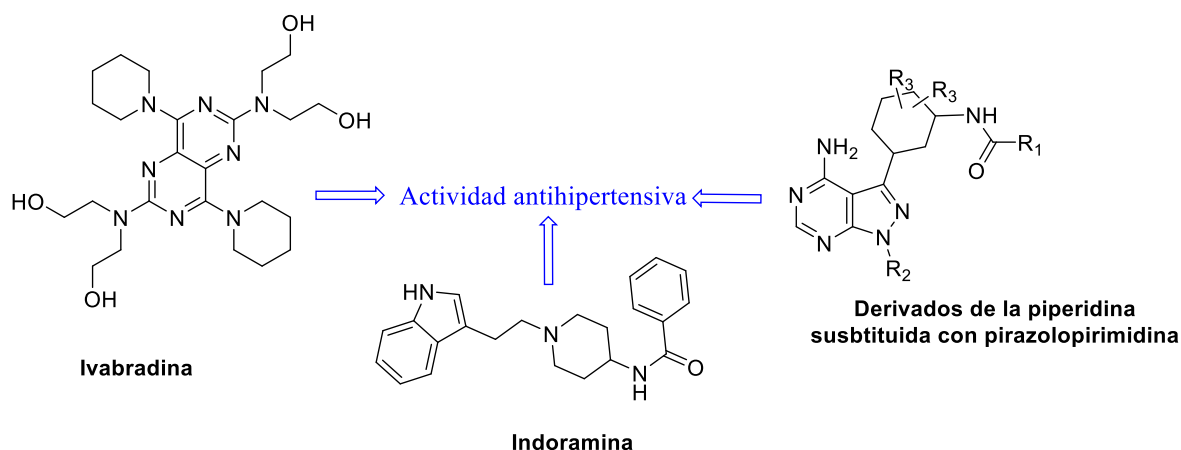


Figura 3. Ejemplos de derivados de piperidina con actividad antihipertensiva.

Debido a las diversas aplicaciones biológicas que presentan, ambos, los β -aminoalcoholes y el anillo de la piperidina, surge la necesidad de crear nuevas metodologías sintéticas eficientes para su obtención. En este trabajo, se sintetizaron 7 β -aminoalcoholes enantiopuros vía una reacción *one pot* a partir de una piperidina derivada del (*R*)-fenilglicinol. Los productos se caracterizaron mediante diversas técnicas espectroscópicas. Finalmente, estos compuestos fueron sometidos a actividad vasorrelajante.

⁸Łowicki, D., & Przybylski, P. (2026). European Journal of Medicinal Chemistry, 302(Pt 1), 118213.

⁹Ram W. Sabnis. (2025). ACS Medicinal Chemistry Letters, 16(5), 762-763.

¹⁰Fontenla, A., López-Gil, M., Tamargo-Menéndez, J., Matía-Francés, R., Salgado-Aranda, R., Rey-Blas, J. R., Miracle-Blanco, Á., Mejía-Martínez, ..., (2020). Revista Española de Cardiología, 73(5), 368–375.

¹¹Holmes, B., & Sorkin, E. M. (1986). Drugs, 31(6), 467–499.

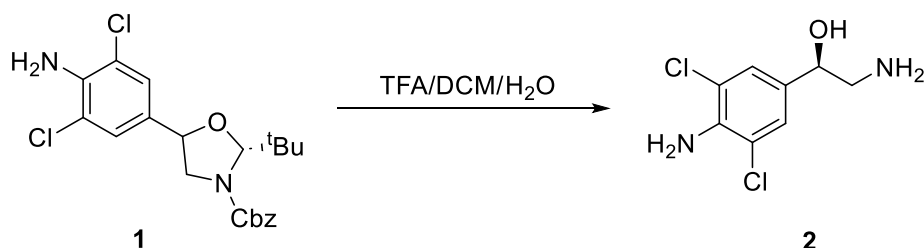
II. ANTECEDENTES

II.I β -aminoalcoholes

La obtención de 1,2 y 1,3-aminoalcoholes es fundamental en la síntesis orgánica y farmacéutica, ya que estas estructuras son precursores de moléculas bioactivas. Los métodos varían según la posición relativa del grupo amino ($-\text{NH}_2$) y el hidroxilo ($-\text{OH}$).¹² Existen varios métodos de obtención de 1,2 y 1,3-aminoalcoholes entre los más importantes se encuentran reacciones tales como apertura de epóxidos, reducción de α -aminoácidos, apertura de aziridinas, reacción de Mannich, reducción de β -Aminoésteres o β -Aminocetonas, apertura de oxetanos. La tesis se basa en la obtención de 1,2-aminoalcoholes y a continuación se presentan ejemplos destacados de su síntesis.

II.II Síntesis de 1,2-aminoalcoholes

En 2024, Jiawei Sun y colaboradores desarrollaron un método de arilación descarboxilativa electrocatalítica de níquel que transforma ácidos carboxílicos quirales simples basados en oxazolidina **1** en aminoalcoholes quirales **2**. Teniendo un rendimiento en el rango de 50-60%¹³(Esquema 1).

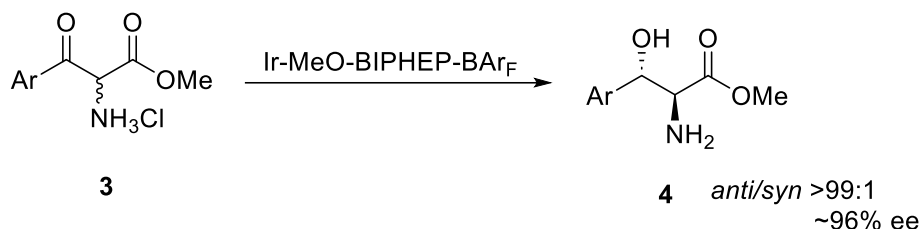


Esquema 1. Síntesis de β -aminoalcoholes de forma estereoselectiva.

¹²Universitat de Valencia/Tesis Doctoral/Alicia Marco Aleixandre. 2008

¹³Sun, J., Endo, H., Emmanuel, M. A., Oderinde, M. S., Kawamata, Y., & Baran, P. S. (2024). *Journal of the American Chemical Society*, 146(9), 6209–6216

Por otra parte, Tsukuru Maeda y colaboradores en 2010 realizaron una hidrogenación asimétrica catalizada por Ir de clorhidratos de α -amino- β -cetoésteres **3**, que se produce mediante una resolución cinética dinámica para obtener ésteres anti- β -hidroxi- α -aminoácidos **4** con una relación diasteromérica del 99:1 (Esquema 2).¹⁴

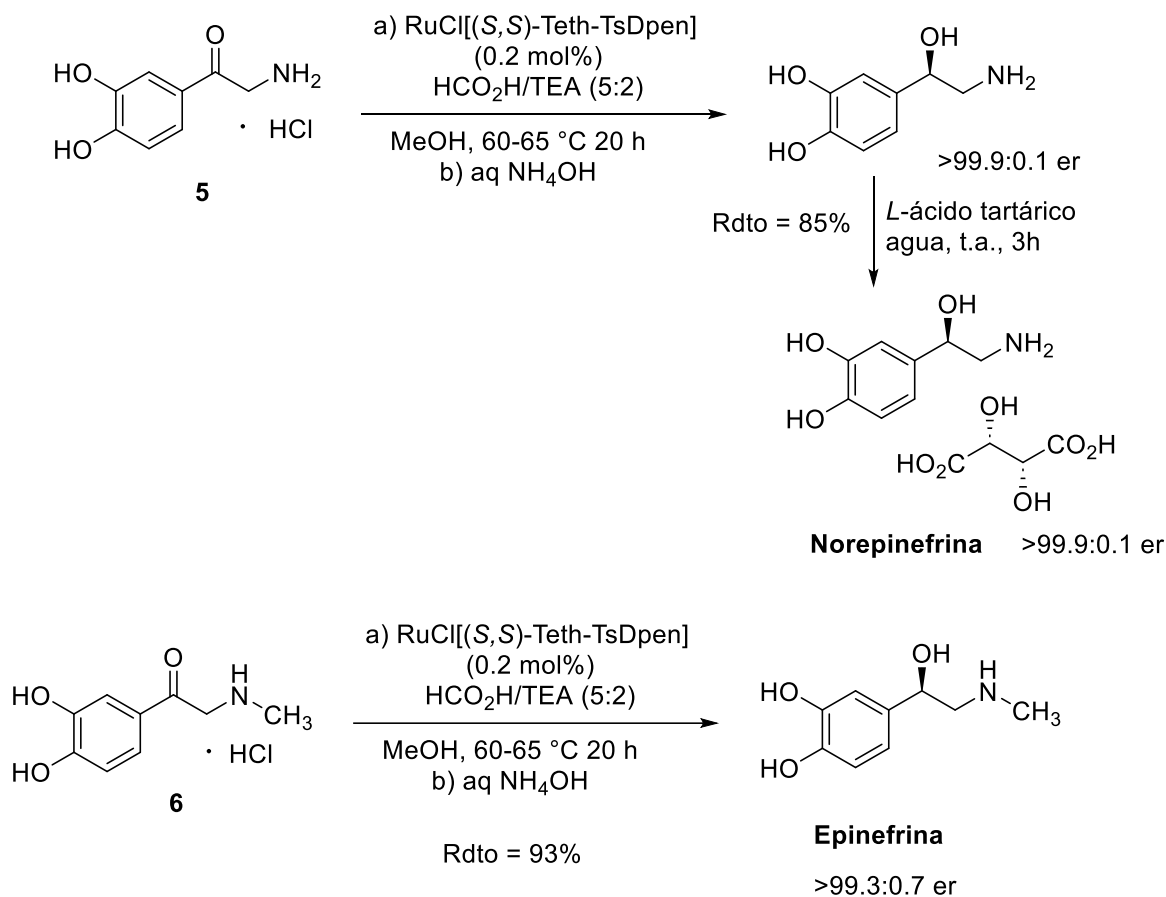


Esquema 2. Hidrogenación para producir ésteres de *anti*- β -hidroxi- α -aminoácidos.

En 2024, Mangunuru y colaboradores reportaron la obtención de la epinefrina en una sola etapa con un rendimiento del 93 % y una relación diastereoisomérica del 99.3:0.7 y la norepinefrina en un proceso de dos etapas con un rendimiento del 85%, obteniendo una relación diastereoisomérica del 99.9:0.1, a partir de las α -cetoaminas **5** y **6** no protegidas, respectivamente (Esquema 3).¹⁵

¹⁴Maeda, T., Makino, K., Iwasaki, M., & Hamada, Y. (2010). *Chemistry—A European Journal*, 16(39), 11954–11962. <https://doi.org/10.1002/chem.201001298>.

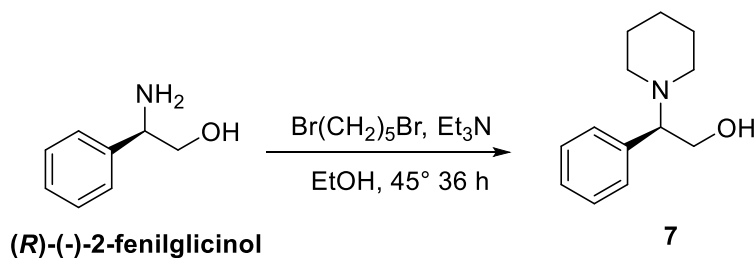
¹⁵Mangunuru, H. P. R., Terrab, L., Janganati, V., Kalikinidi, N. R., Tenneti, S., Natarajan, V., Shada, A. D. R., Naini, S. R., Gajula, P., Lee, D., Samankumara, L. P., Mamunooru, M., Jayaraman, A., Sahani, R. L., Yin, J., Hewa-Rahinduwage, C. C., Gangu, A., Chen, A., Wang, Z., ... Senanayake, C. H. (2024). *The Journal of Organic Chemistry*, 89(9), 6085–6099.



Esquema 3. Síntesis de Epinefrina y Norepinefrina.

II.III Síntesis de piperidinas

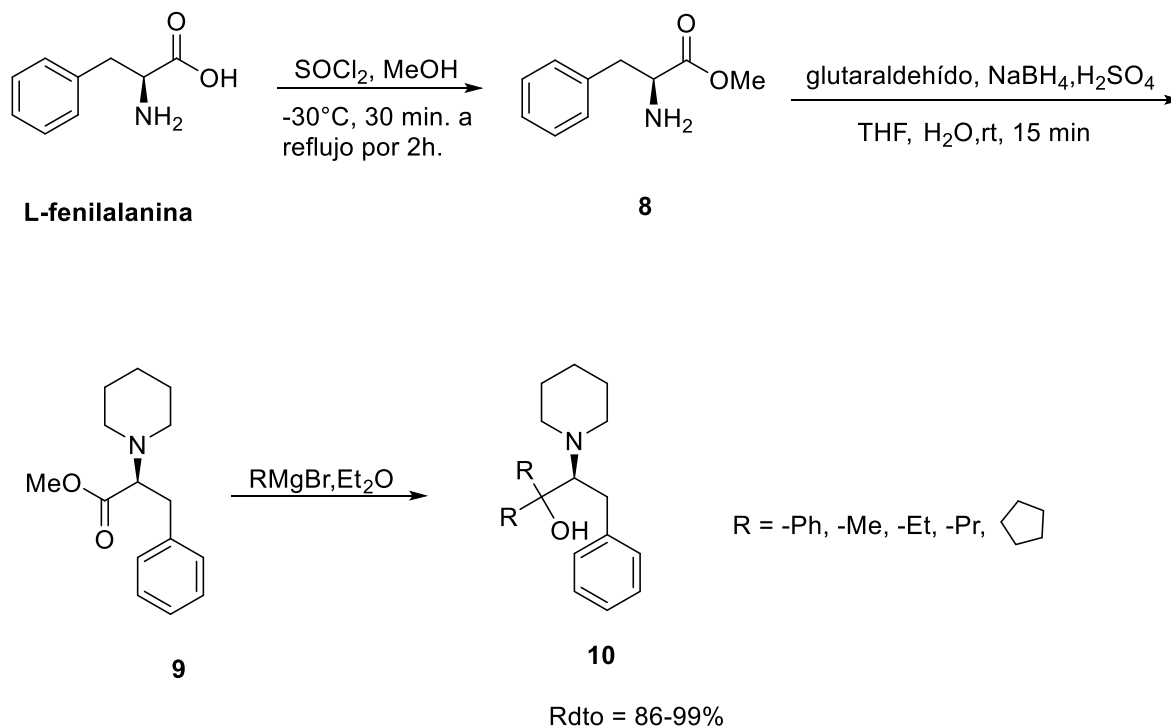
En 1997, nuestro grupo de investigación diseñó y aplicó una metodología para la síntesis de del compuesto (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol **7** a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, en un rendimiento del 80 %. (Esquema 4).¹⁶



Esquema 4. Síntesis de la piperidina enantiopura **7**.

¹⁶Juárez, J.; Gnecco, D.; Marazano, C.; Reynolds, W. (1997). *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 203-206.

En 2003, Chao-shan Da y colaboradores describieron la síntesis de los derivados de piperidina **10** a partir de L-fenilalanina en tres etapas, con rendimientos en el rango de 86-99%. (Esquema 5).¹⁷

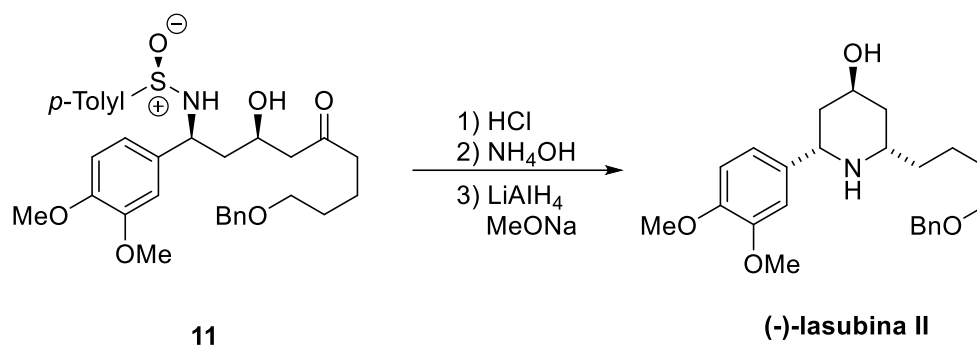


Esquema 5. Síntesis β-aminoalcoholes a partir de L-fenilalanina.

Davis y colaboradores reportaron en 2000, la síntesis asimétrica altamente estereoselectiva del alcaloide quinolizidina (-)-lasubina II a partir de una δ-amino β-hidroxi cetona **11**, un nuevo bloque de construcción quiral polifuncionalizado, obteniendo un rendimiento del 76 % (Esquema 6).¹⁸

¹⁷Da, C., Han, Z., Ni, M., Yang, F., Liu, D., Zhou, Y., & Wang, R. (2003). *Tetrahedron Asymmetry*, 14(6), 659-665.

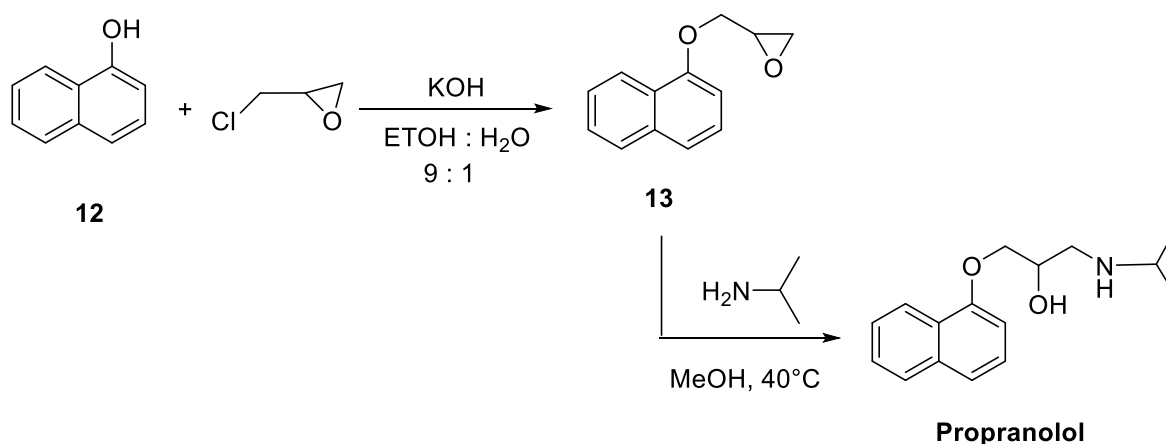
¹⁸Davis, F. A.; Chao, B. (2000). *Org. Lett.*, 2, 2623-2625.



Esquema 6. Síntesis de lasubina II.

II. IV. Síntesis de derivados 1,2-aminoalcoholes con efecto cardiaco

En 2020, Vy Anh Tran y colaboradores reportaron la síntesis del propranolol la cual se realizó a partir de 1-naftol e isopropilamina en un rendimiento del 92% (Esquema 7).¹⁹

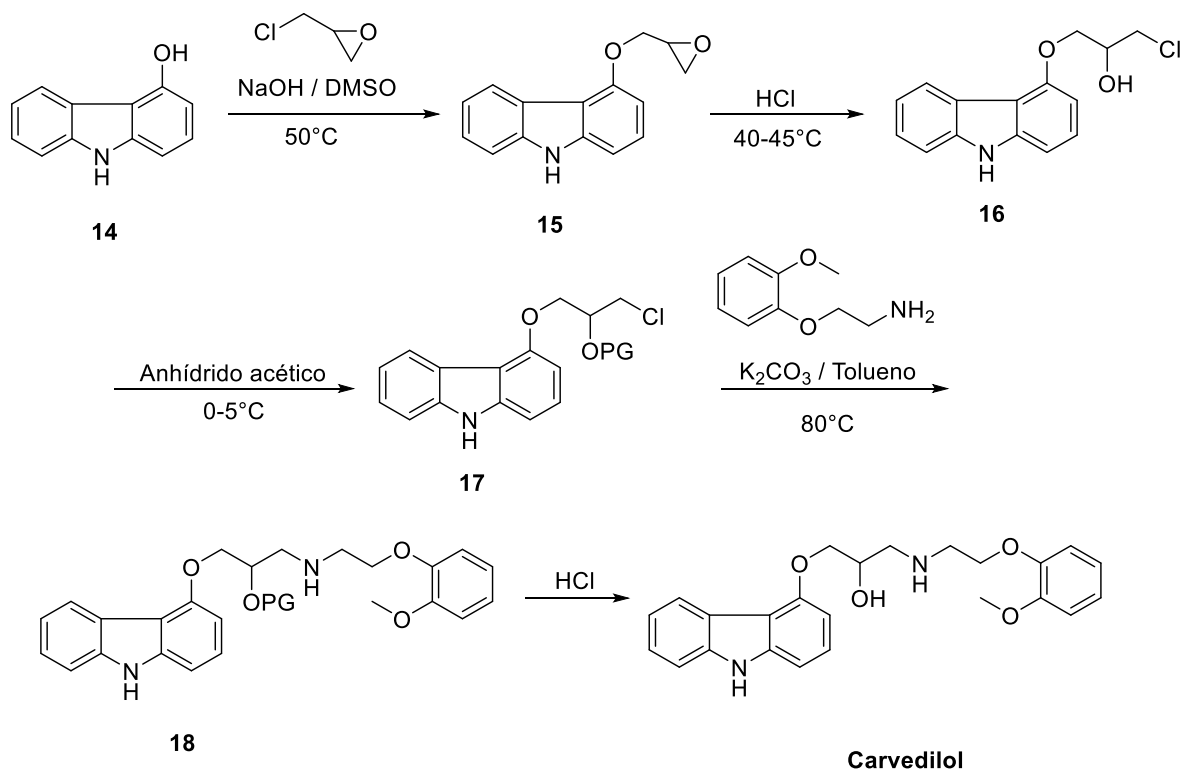


Esquema 7. Síntesis de propranolol a partir de 1-naftol e isopropilamina.

En 2011, B. Anandkumar y colaboradores reportaron una síntesis nueva y alternativa de carvedilol a partir del 4-hidroxicarbazol **14** en un rendimiento del 82% (Esquema 8).²⁰

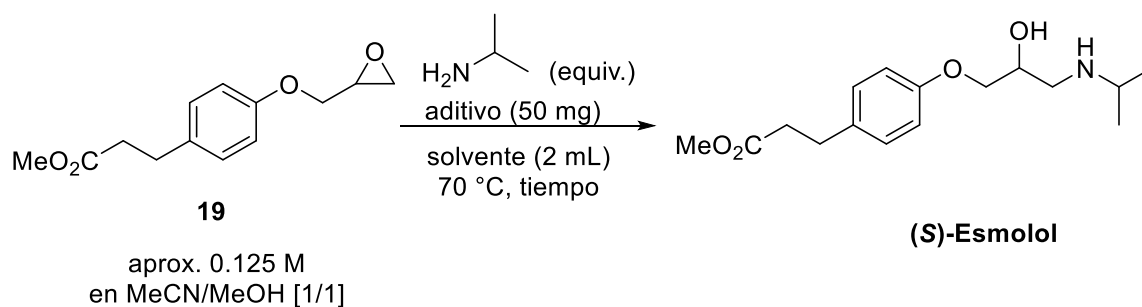
¹⁹Tran, V. A., Tran, N. H. T., Bach, L. G., Nguyen, T. D., Nguyen, T. T., Nguyen, T. T., Nguyen, T. A. N., The Ky Vo, Vo, T.-T. T., & Le, V. T. (2020). *Journal of Chemistry*, 1–10.

²⁰Kumar, S., & Gupta, A. K. (2012). *Der Pharma Chemica*, 4(6), 2513-2518.



Esquema 8. Síntesis de Carvedilol.

Kwihwan Kobayashi y colaboradores en 2025, realizaron la síntesis del (*S*)-Esmolol a partir del 3-(4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)propionato de metilo **19**, teniendo un rendimiento del 89% (Esquema 9).²¹

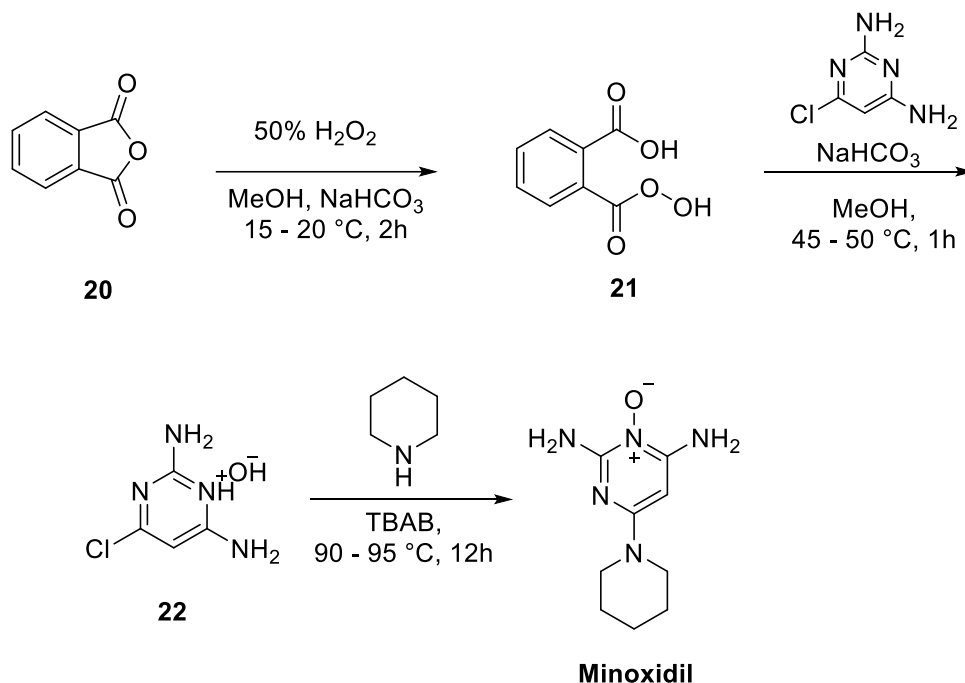


Esquema 9. Síntesis del (*S*)-Esmolol.

²¹Kobayashi, K., Yamashita, M., Kimura, T., Kon, Y., Nakashima, T., Onozawa, S.-Y., & Kobayashi, S. (2025) *Organic Chemistry Frontiers: An International Journal of Organic Chemistry*, 12(23), 6394–6400.

II.V Síntesis de derivados de piperidina con efecto cardiaco

Narukulla y colaboradores en 2025, describieron la síntesis del 6-amino-1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-4-piperidinopirimidina (minoxidil), a partir del anhídrido ftálico con peróxido de hidrógeno, teniendo un rendimiento del 73,8% (Esquema 10).²²

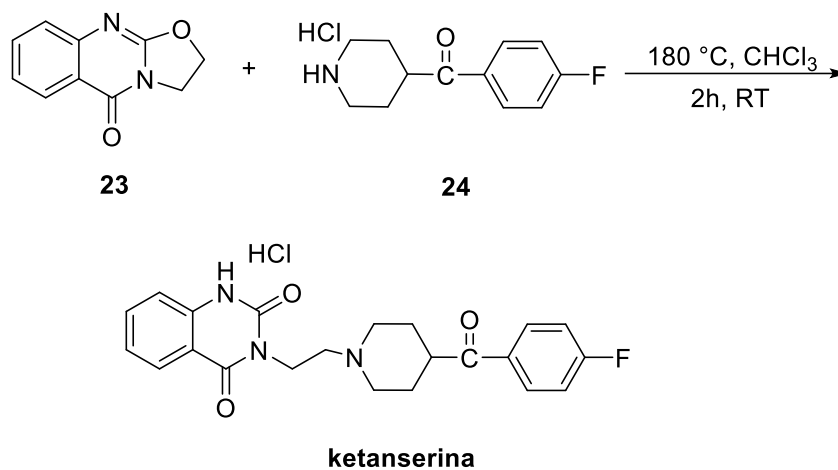


Esquema 10. Síntesis de Minoxidil utilizando ácido monoperftálico como agente oxidante.

Hossein Fakhraian y Mehdi Heydary en 2012, realizaron la síntesis de ketanserina x y su clorhidrato (5.HCl) a partir de la apertura del anillo por aminólisis entre la 2,3-dihidro-5H-oxazolo[2,3-b]quinazolin-5-ona **23** y el clorhidrato de 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina **24** con un rendimiento del 72% (Esquema 11).²³

²²Narukulla, D. K., Vattikonda, L., & Kaki, V. R. (2025). *Journal of the Indian Chemical Society*, 102(7), 101805.

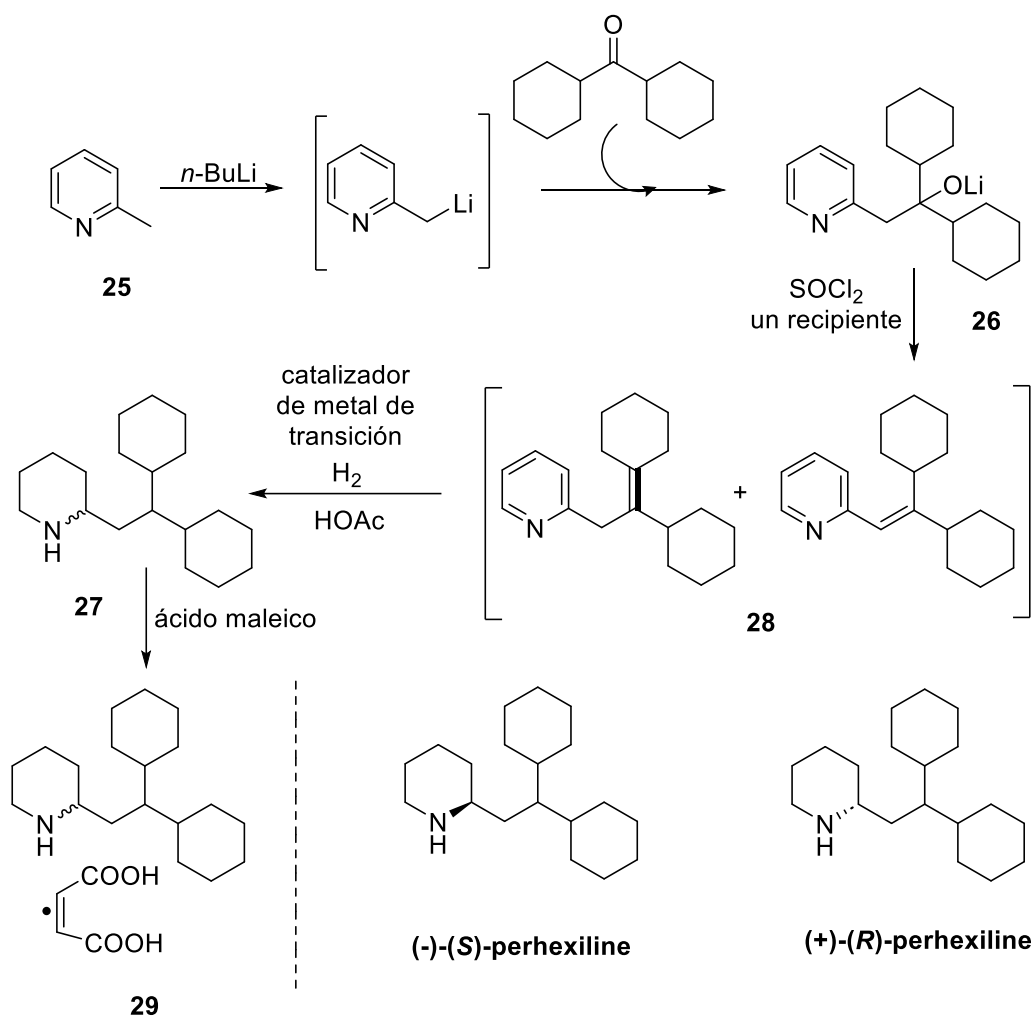
²³Fakhraian, H., & Heydary, M. (2014). *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51(1), 151–156.



Esquema 11. Síntesis de Ketanserina.

Tseng y colaboradores en 2014, realizaron la síntesis de la perhexilina racémica mediante la adición nucleofílica de 2-picolina litiada a dicitclohexil cetona para obtener el alcóxido de litio terciario correspondiente, se lleva a cabo una eliminación y enseguida una reducción, obteniendo los enantiómeros *R* con un rendimiento del 70% y *S* con un rendimiento del 68% (Esquema 12).²⁴

²⁴Tseng, C.-C., Zanda, M., Greig, I., & Harrison, W. (2015). *Synthesis*, 48(01), 73–78.

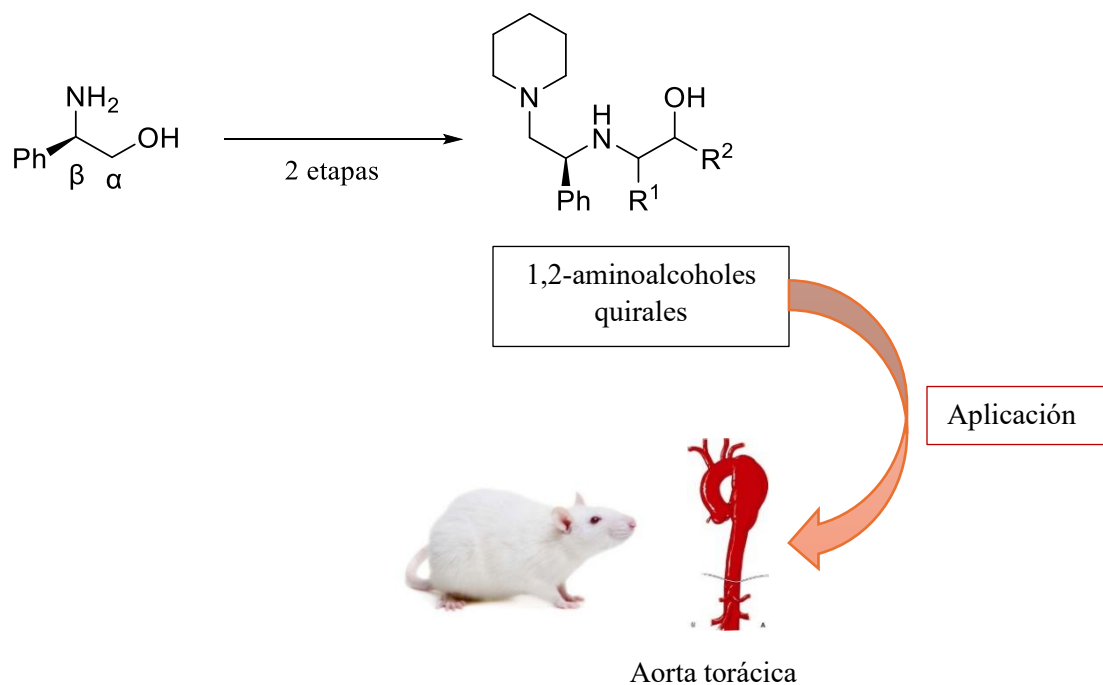


Esquema 12. Síntesis de perhexilina.

III. OBJETIVOS

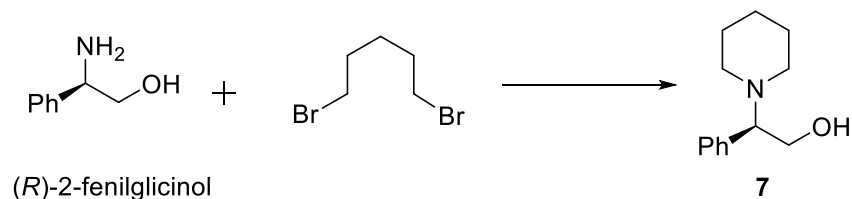
III.I OBJETIVO GENERAL

Establecer una metodología para la síntesis de 1,2-aminoalcoholes quirales conteniendo el anillo de la piperidina y evaluar su posible efecto vasorrelajante en un modelo *ex vivo* de órgano aislado en anillos de aorta de rata.

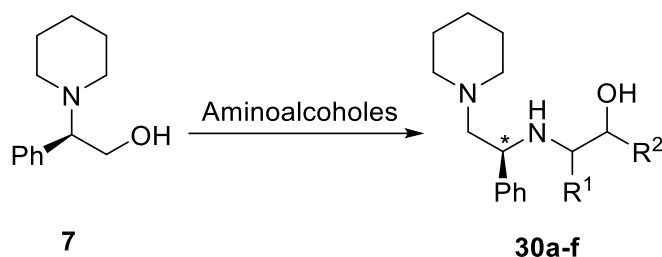


III.II OBJETIVOS ESPECÍFICOS

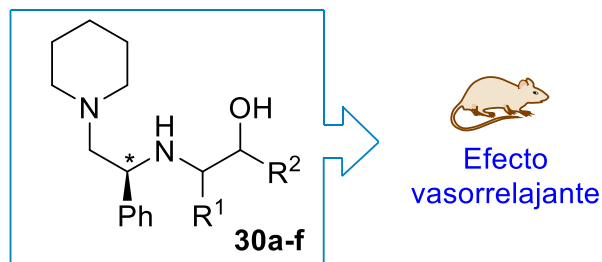
1. Realizar la síntesis de la piperidina **7** mediante una reacción de condensación entre el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y 1,5-dibromopentano.



2. A partir de la piperidina **7**, investigar las condiciones de reacción para la obtención de los compuestos 1,2-aminoalcoholes quirales **30a-f**.

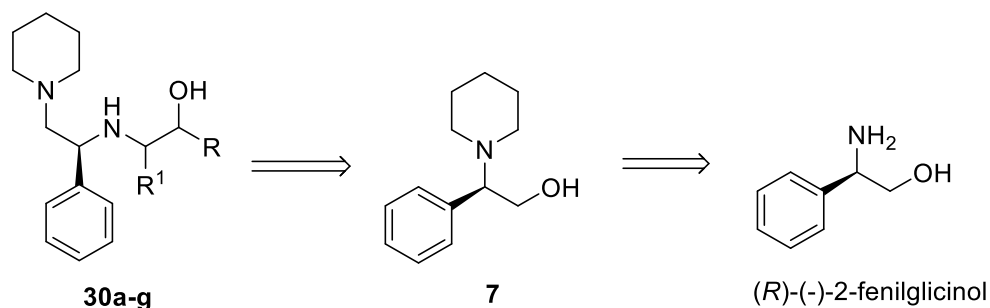


3. Determinar el efecto vasorrelajante de los compuestos sintetizados **30a-f** en un modelo *ex vivo* de órgano aislado, en anillos de aorta de rata.



IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

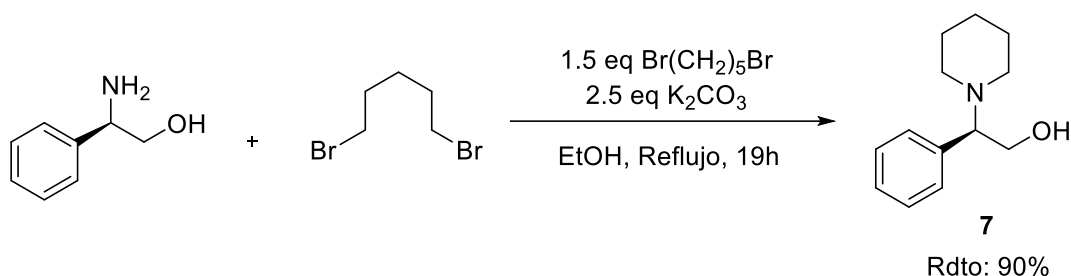
Según el plan retrosintético representado en el Esquema 13, la construcción de los β -aminoalcoholes enantiopuros **30a-g** pueden generarse vía la apertura de un ion aziridinio derivado de la piperidina enantiopura **7**. La piperidina quiral **7** se puede obtener mediante una reacción intramolecular S_N2 usando (*R*)-2-fenilglicinol.



Esquema 13. Análisis retrosintético de β -aminoalcoholes enantiopuros **30a-g**

IV.I Síntesis de (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol **7**

De acuerdo con el plan retrosintético planteado, la primera etapa consistió en preparar la piperidina **7**. La reacción de ciclocondensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con 1,5-dibromopentano en etanol a reflujo produjo la piperidina **7** con un rendimiento del 90% después de la purificación por cromatografía, siguiendo nuestras condiciones de reacción reportadas previamente (Esquema 14).



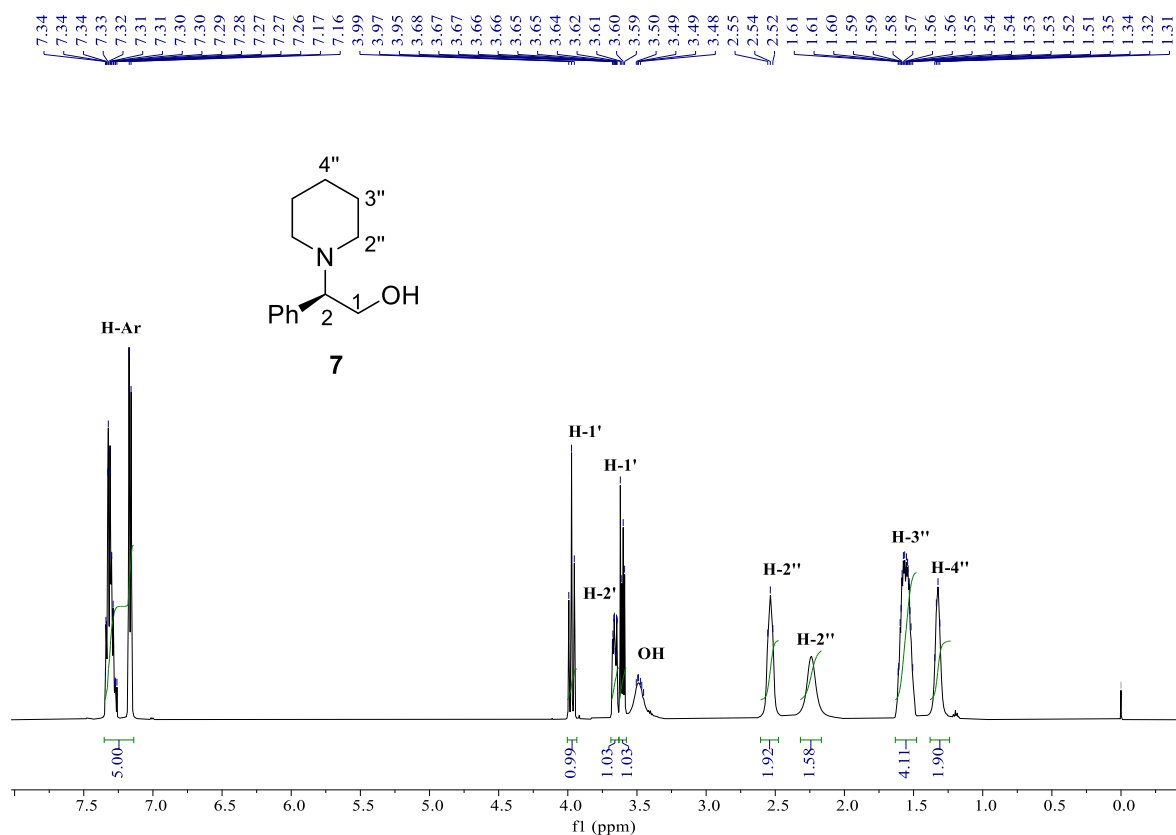
Esquema 14. Síntesis de la piperidina enantiopura **7**.

Un inconveniente para la obtención del compuesto **7** es el tiempo prolongado de reacción (19 h). Con la finalidad de aliviar este problema, la reacción se llevó a cabo utilizando cantidades catalíticas de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) como un catalizador de transferencia de fase²⁵. De esta manera, la dialquilación del (*R*)-fenilglicinol con 1,5-dibromopentano se

²⁵de Sousa, S. E., & O'Brien, P. (1997). *Tetrahedron Letters*, 38(27), 4885–4888.

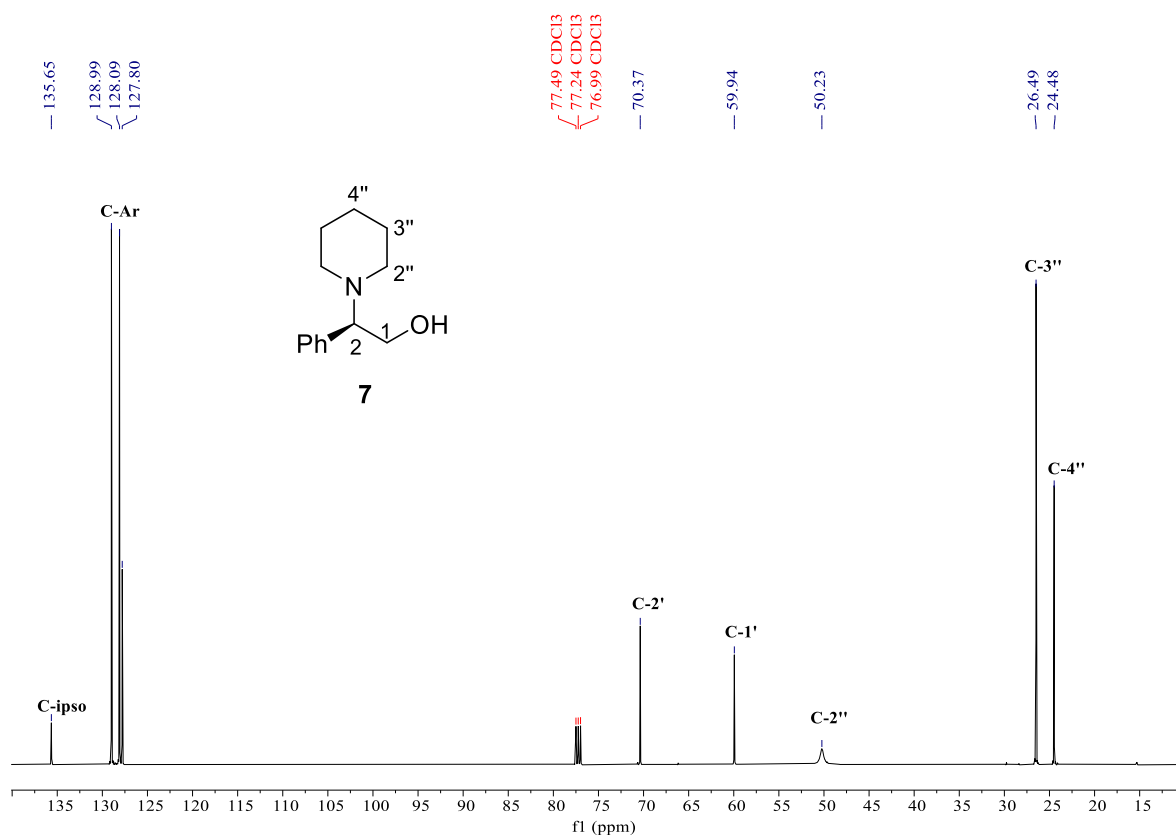
completó después de solo 6 horas y se obtuvo el compuesto **7** con un rendimiento del 70% después de la purificación por cromatografía. Aunque la etapa de dialquilación lleva más tiempo en ausencia de TBAI (etanol a reflujo, 19 horas), el rendimiento de la piperidina enantiopura **7** es mayor (rendimiento del 90 %) que el obtenido cuando hay TBAI presente (rendimiento del 70 %). Esto sugiere que el TBAI tiene un efecto perjudicial en la etapa de formación de la piperidina **7**.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **7**, se observa una señal triple en 3.97 ppm que integra para un hidrogeno asignada a Ha-1', el protón bencílico quiral H-2' se observa en 3.66 ppm como una señal doble de dobles con $J = 9.77, 5.34$ Hz, en 3.60 ppm se encuentra una señal doble de dobles que integra para un hidrogeno asignada a Hb-1', en 3.47 ppm se encuentra una señal simple ancha que integra para un hidrogeno asignada al grupo-OH. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 1).



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

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **7**, se observa una señal en 135.65 ppm asignada al C-ipso del anillo aromático, en 70.37 ppm se encuentra una señal asignada al carbono bencílico quiral C-2', en 59.94 ppm se encuentra una señal asignada al C-1', en 50.23 ppm se observa una señal asignada al C-2''. Finalmente, señales en 26.49 ppm y 24.48 ppm, correspondientes a los carbonos C-3'' y C-4'', respectivamente, confirman la estructura propuesta (Espectro 2).



Espectro 2. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **7**.

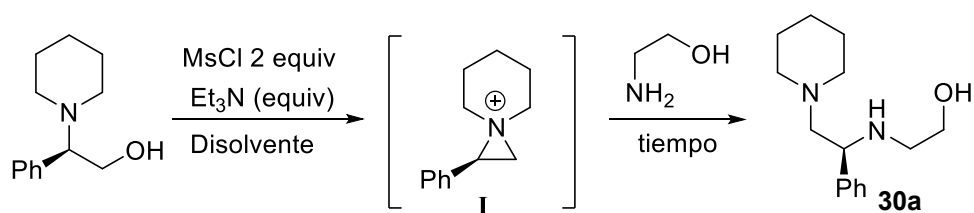
IV. II Síntesis de 1,2-aminoalcoholes quirales

Una vez obtenida la piperidina enantiopura **7** y tomando en cuenta el plan retrosintético, la siguiente etapa consistió en llevar a cabo la formación y apertura de un ion aziridinio **I** derivado de la piperidina **7**. En este sentido, reacciones de apertura del ion aziridinio **I** empleando diversos nucleófilos incluyendo aminas primarias y secundarias, tioles, alcoholes

y, ácidos carboxílicos, ya se han reportado por diversos grupos de investigación.^{26 27} Estos antecedentes muestran claramente que la apertura del ion aziridinio **I** ocurre con especies nucleofílicas tanto fuertes como débiles. Derivado de estos antecedentes nos cuestionamos lo siguiente: ¿La presencia de compuestos bifuncionales con dos centros nucleofílicos, como los aminoalcoholes, afectan la selectividad en la apertura del ion aziridinio **I**?

Para comprobar nuestra hipótesis, se llevó a cabo la apertura del ion aziridinio **I** con etanolamina utilizando la versión del método de Rossiter.²⁸ Inicialmente, la piperidina se trató con 2 equivalentes de etanolamina, 5 equivalentes de Et₃N, 2 equivalentes de mesilato y Et₂O como disolvente. Después de 24 h de reacción se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. El producto b-aminoalcohol **30a** se obtuvo en 67% de rendimiento después de purificación por cromatografía (Tabla 1, experimento 1). Con la finalidad de mejorar el rendimiento, se realizaron distintos cambios al método establecido por Rossiter (Tabla 1). En primer lugar, se realizó el cambio de disolvente, empleando un disolvente halogenado (CH₂Cl₂) después de 16 horas de reacción el producto **2a** se obtuvo en 80% de rendimiento (Tabla 1. Experimento 2). Notablemente, cuando la reacción se llevó a cabo en CHCl₃, el producto **2a** se obtuvo en 84% de rendimiento (Tabla 1, experimento 3). El cambio de 5 a 4 equivalentes de la Et₃N, aumentó ligeramente el rendimiento de reacción, el producto **30a** se obtuvo en 89% de rendimiento (Tabla 1, experimento 4). Cuando se redujeron los equivalentes de la base (3 equivalentes), el rendimiento del producto decreció al 80% (Tabla 1, experimento 5).

Tabla 1. Pruebas realizadas para la obtención del β-aminoalcohol **30a**.



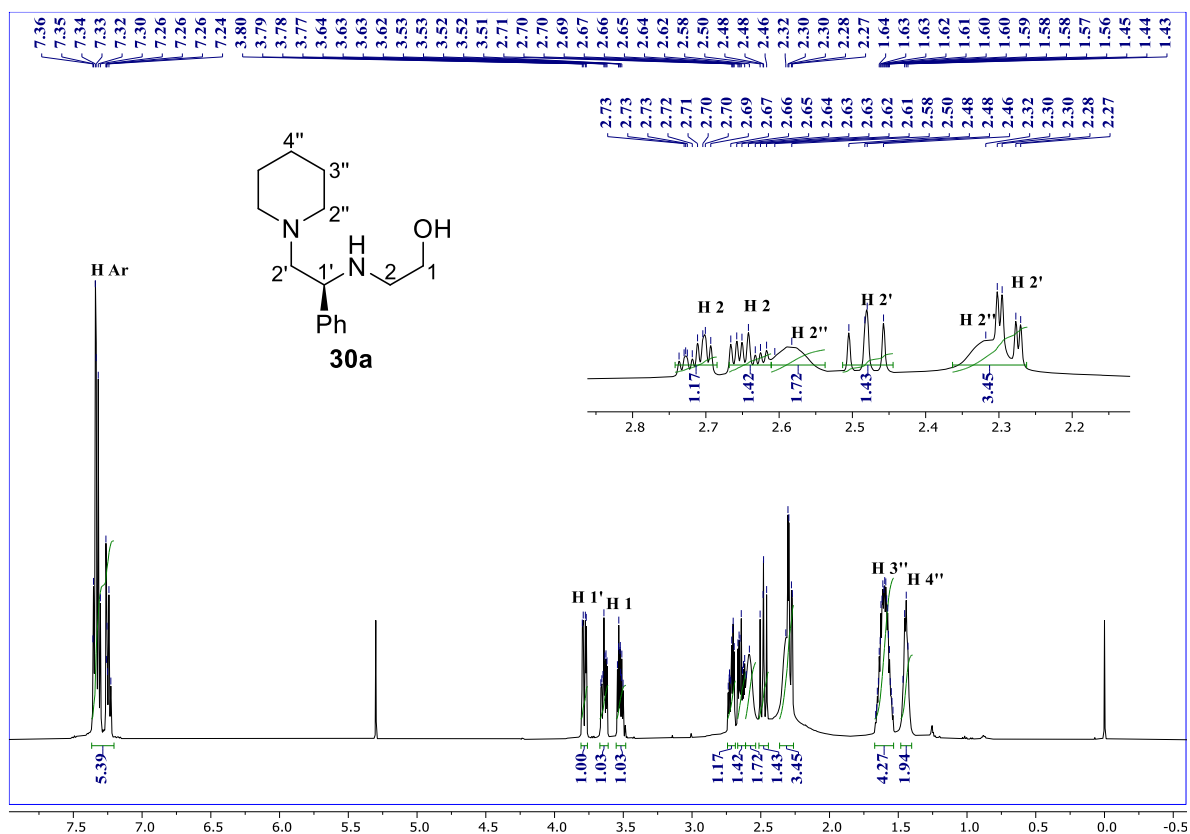
²⁶Shelby R. Anderson, Joshua T. Ayers, Keith M. DeVries, Fumitaka Ito. (1999), *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 2655–2663.

²⁷ ULISES, (2018), *Heterocycles*, 96, 219-232.

²⁸ Rossiter. (1996), *J. Org. Chem.*, 60, 8424-8427.

Exp.	Disolvente	Et ₃ N (equivalentes)	Tiempo (h)	Rendimiento 30a %
1	Et ₂ O	5	24	67%
2	CH ₂ Cl ₂	5	16	80%
3	CHCl ₃	5	16	84%
4	CHCl ₃	4	16	89%
5	CHCl ₃	3	16	80%

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **30a**, se observa una señal doble de dobles en 3.78 ppm que integra para un hidrogeno asignada al hidrogeno bencílico del nuevo centro quiral H-1', en 3.64 ppm se encuentra una señal doble de doble de dobles con $J = 11.1, 7.6$ y 3.3 Hz, que integra para un hidrogeno asignada a Ha-1, en 3.52 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para un hidrogeno asignada a Hb-1, en 2.72 ppm se encuentra una señal doble de doble de dobles con $J = 12.7, 5.3$ y 3.6 Hz, que integra para un hidrogeno asignada a Ha-2, en 2.48 y 2.29 ppm se observan señales doble de dobles que integran cada una para un hidrogeno asignadas a los hidrógenos diastereotopicos Ha-2' y Hb-2'. La fracción de piperidina se identificó claramente por los protones diastereotópicos α a la posición del nitrógeno Ha-2'' (2.58 ppm y 2.32 ppm como señales simples anchas). Esta última se observa como una señal simple y ancha, debido al efecto de los pares libres del nitrógeno del anillo de la piperidina. Los protones diastereotópicos de metileno H-3'' (1.60 ppm como señal multiple), fueron seguidos por los protones diastereotópicos H-4'' (1.45 ppm, como señal multiple) Espectro 3. La conectividad del anillo de piperidina se corroboró mediante acoplamientos COSY: H-2'' con H-3'' y H-3'' con H-4'' (Fig. 4).



Espectro 3. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30a**.

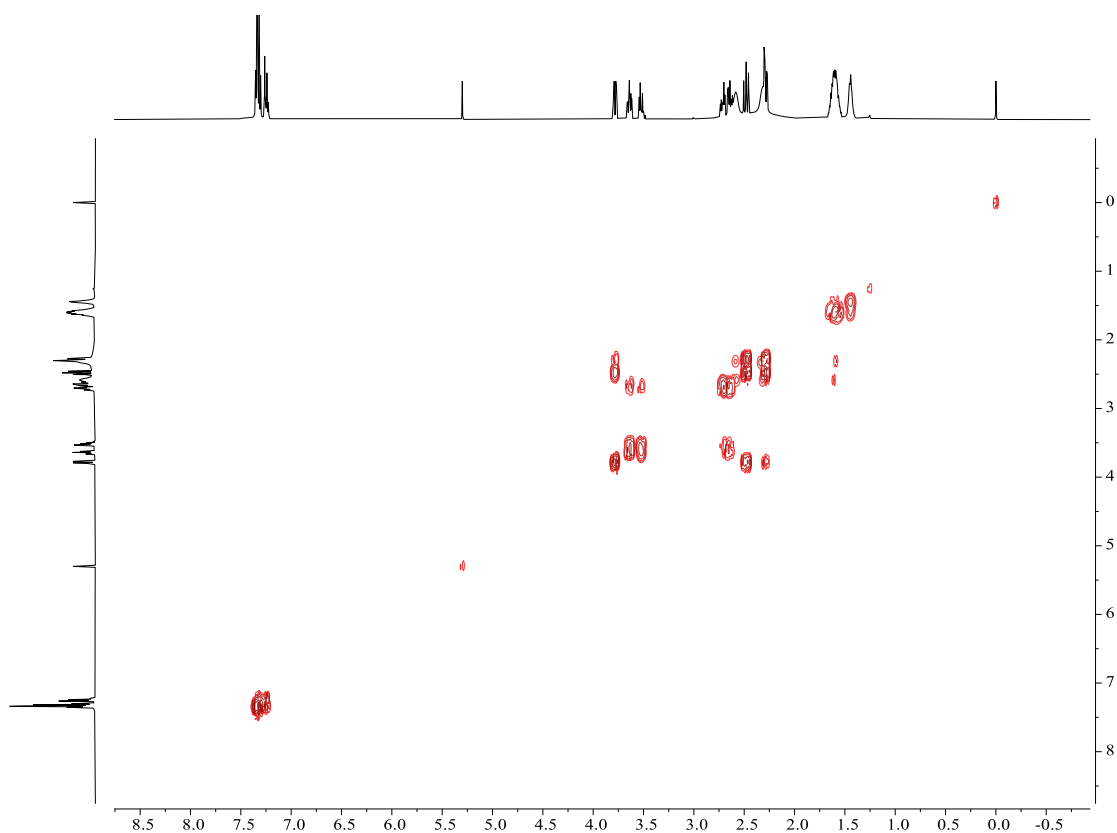
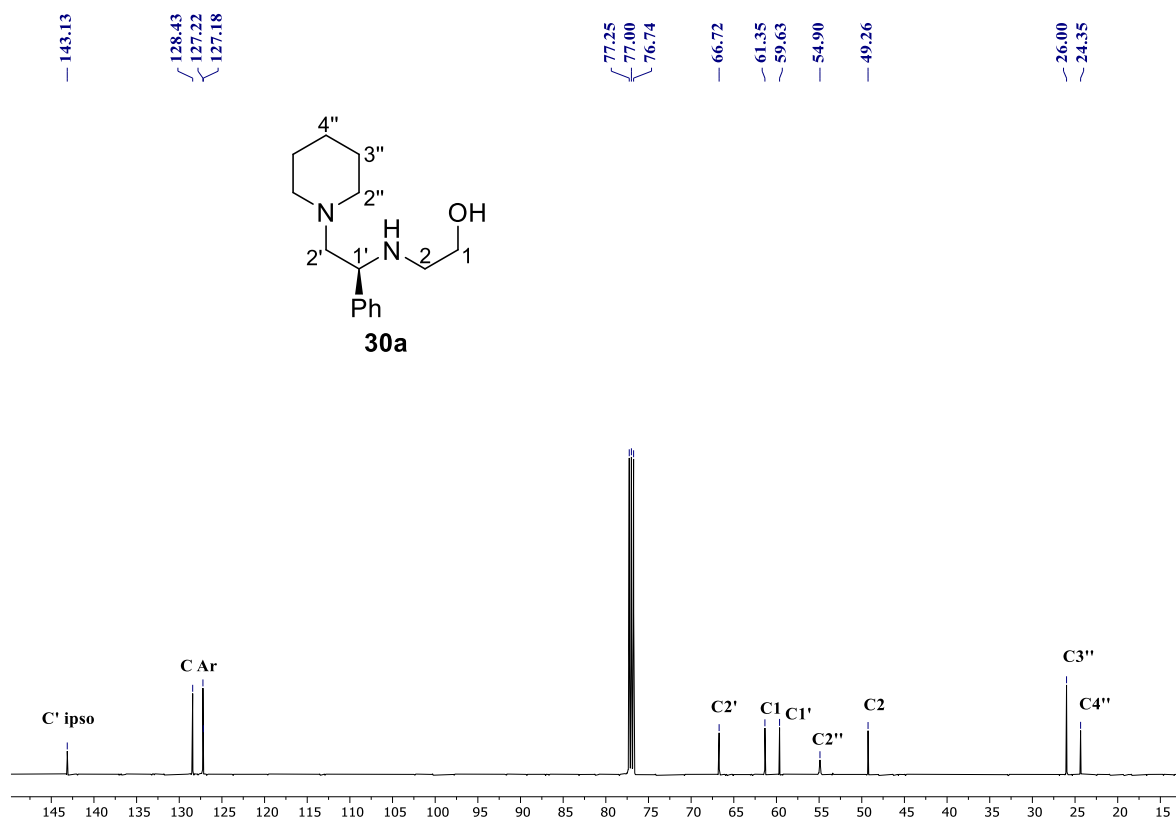


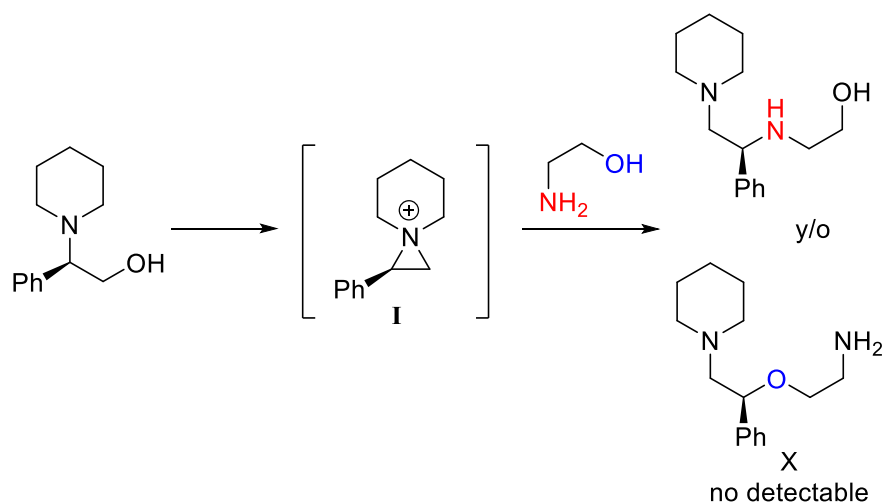
Figura 4. Espectro COSY del compuesto **30a**.

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **30a**, se observa una señal en 66.72 ppm asignada al C-2', en 61.3 ppm una señal asignada al C-1, en 59.63 ppm se encuentra una señal asignada al carbono bencílico C-1', en 49.26 ppm se observa una señal asignada al C-2. Los carbonos metilénicos del anillo de la piperidina se observan en 54.90, 26.0 y 24.35 ppm para C2'', C3'' y C4'', respectivamente (Espectro 4).

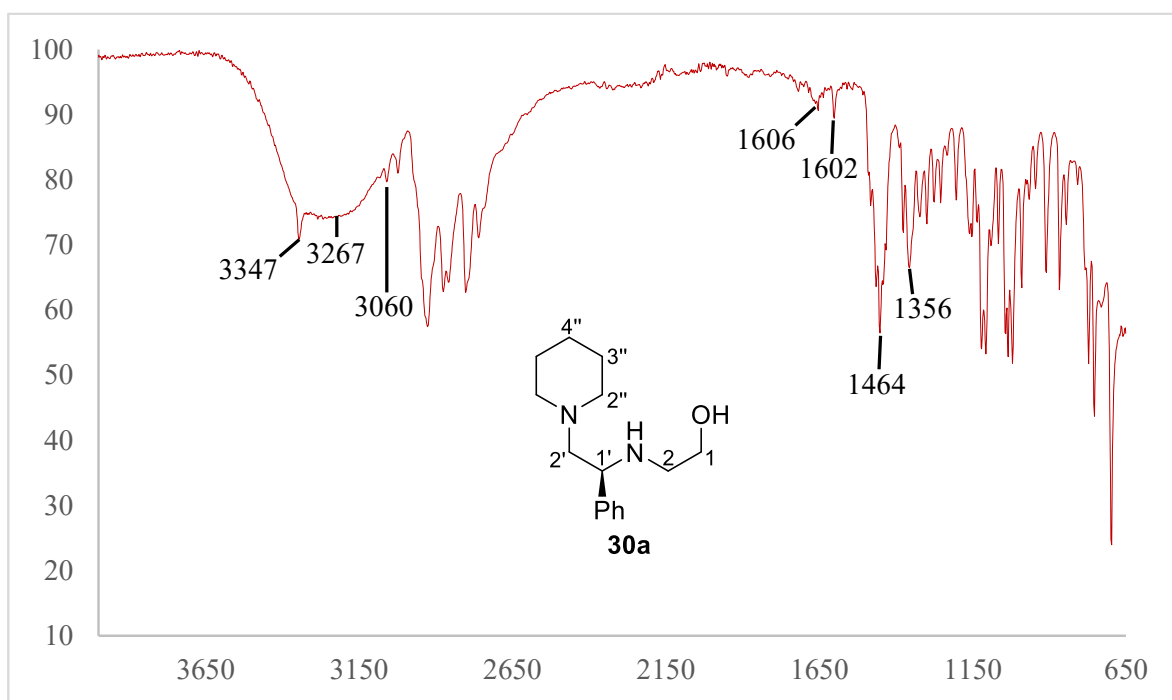


Espectro 4. RMN-¹³C (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30a**.

El análisis por RMN ¹H del crudo de reacción usando etanolamina, reveló la obtención de un único producto regioisomérico. Este resultado confirma que la etanolamina produjo exclusivamente el β-aminoalcohol correspondiente y no se formó el β-aminoéter **31**, por lo que el método es altamente regioselectivo para la formación de β-aminoalcoholes quirales (Esquema 15). Adicionalmente, para corroborar este resultado, se analizaron los grupos funcionales presentes en el compuesto **30a** a través de Espectroscopia IR. Se observa una banda de estiramiento amplia e intensa en la región de 3116 cm⁻¹ correspondiente al grupo hidroxilo, así como una banda de flexión en 1600 cm⁻¹ que corresponde a la amina secundaria (Espectro 5).



Esquema 15. Apertura Regioselectiva del ion aziridinio **I** con etanolamina.



Espectro 5. Espectro de IR para el compuesto **30a**

Afortunadamente el producto **30a** es cristalino, lo cual permitió el análisis por Difracción de Rayos X, donde se confirma la configuración del nuevo central quiral C-1' como (S) Figura 5.

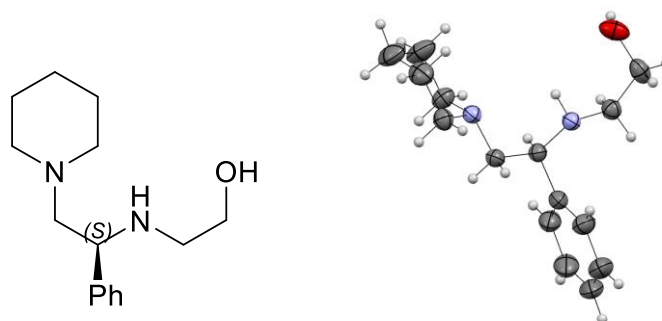
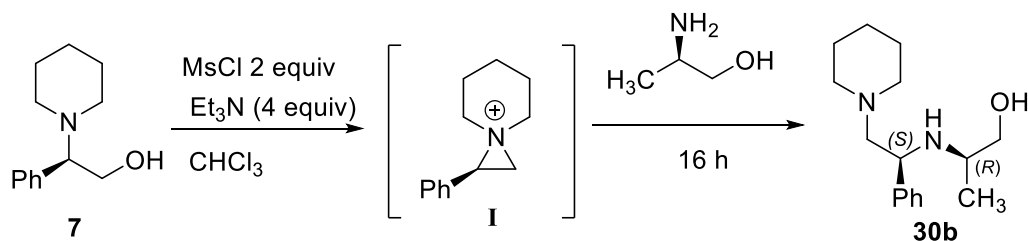


Figura 5. Una vista ORTEP de **30a** que muestra la estructura y la estereoquímica absoluta

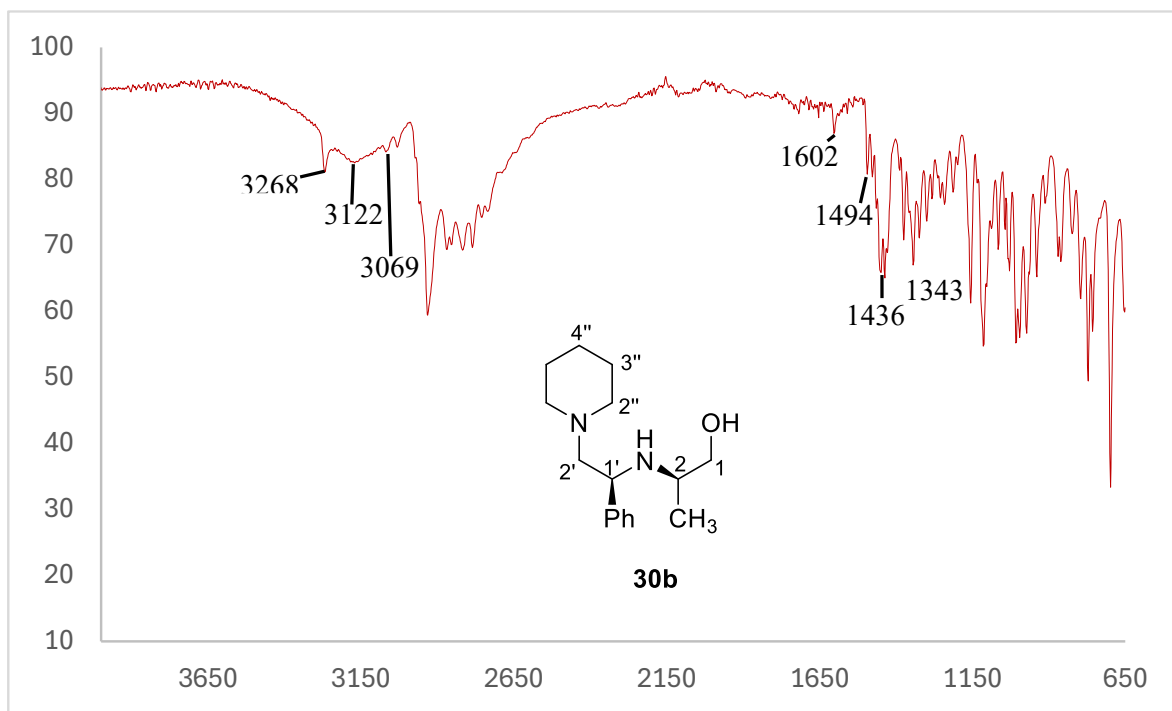
IV.III (*R*)-3-methyl-2-(((*S*)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)butan-1-ol (**30b**)

Es posible pensar que existe la posibilidad de una competencia entre la sustitución nucleofílica bimolecular y unimolecular sobre el ion aziridinio **I**, por esta razón, se realizó la apertura de este ion usando (*R*)-2-aminopropan-1-ol, un aminoalcohol quiral, bajo las condiciones de reacción previamente descritas. Una vez confirmado el consumo total de la materia prima por CCF, el crudo de reacción se analizó por RMN. De acuerdo con los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se observa la presencia de un único estereoisómero (*S,R*)-aminoalcohol **30b**, lo que nos permitió inferir que la reacción procede con una alta estereoselectividad, por lo tanto, la participación de un intermediario carbocatión se descarta (Esquema 16).



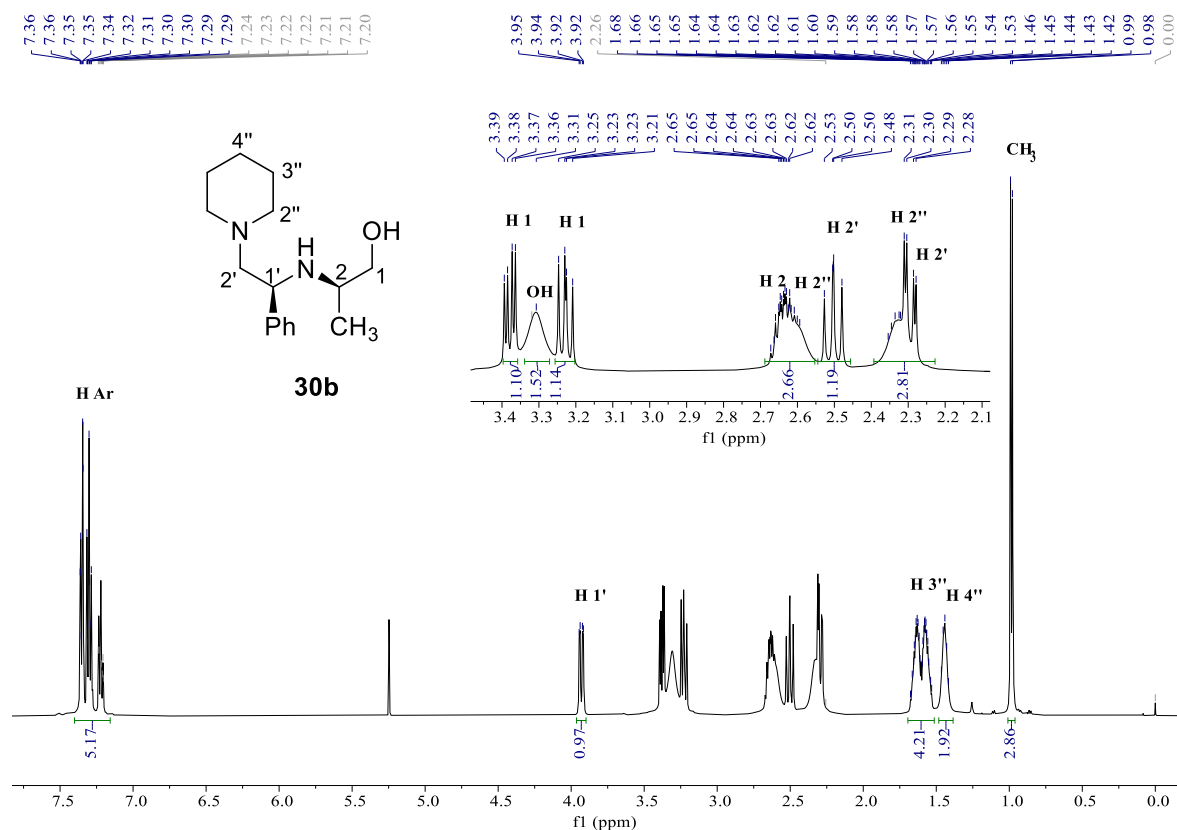
Esquema 16. Obtención del producto **30b** usando (*R*)-2-aminopropan-1-ol.

La caracterización del nuevo compuesto **30b** se realizó mediante las siguientes técnicas espectroscópicas: en IR se observaron bandas de estiramiento de los grupos funcionales NH (3347 cm^{-1}), OH (3267 cm^{-1}), Csp-H aromático (3060 cm^{-1}), C-N (1356 cm^{-1}) así como las bandas de flexión N-H (1606 cm^{-1}), C=C (1602 cm^{-1} y 1464 cm^{-1}) Espectro 6.



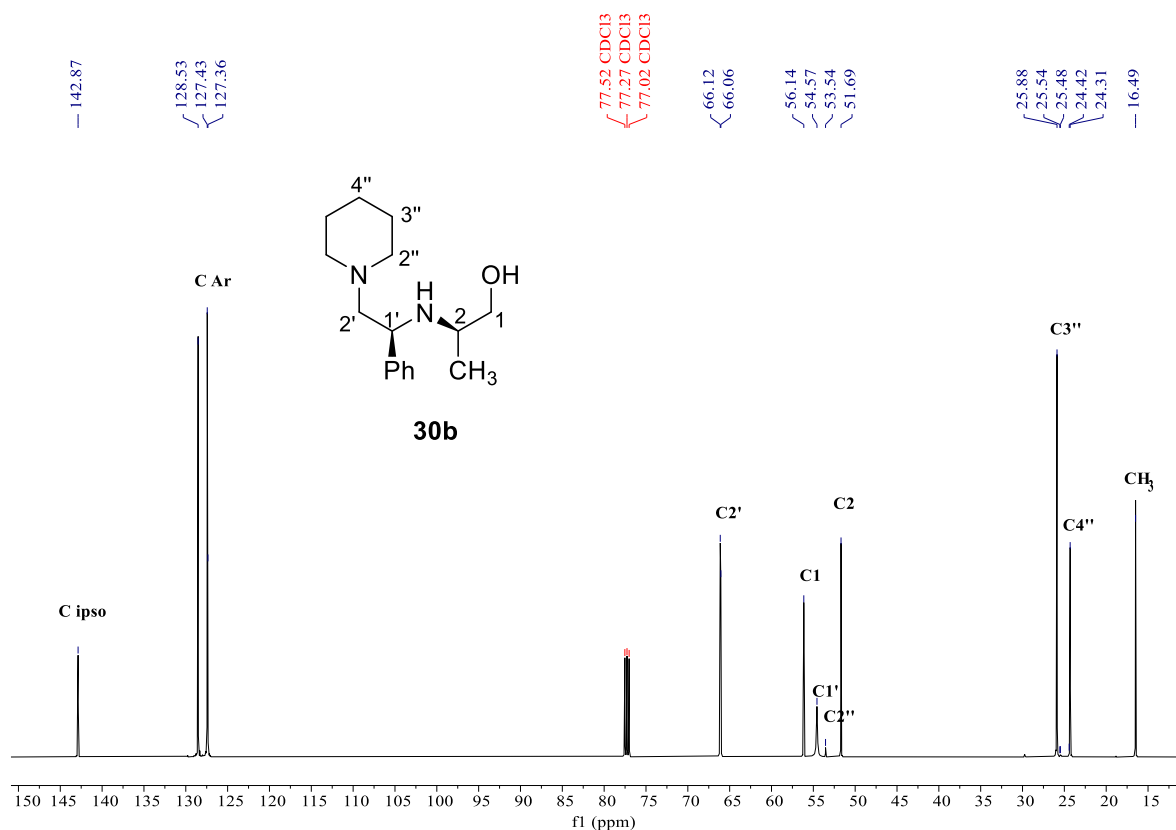
Espectro 6. Espectro de IR para el compuesto **30b**.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **30b**, se observa una señal doble de dobles en 3.91 ppm que integra para un hidrogeno asignada al hidrogeno bencílico del nuevo centro quiral H-1', en 3.83 ppm se encuentra una señal doble de dobles que integra para un hidrogeno asignada a Ha-1, en 3.30 ppm se encuentra una señal simple que integra para un hidrogeno del grupo-OH, en 3.21 ppm se encuentra una señal triple que integra para un hidrogeno de Hb-1, en 2.62 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para un hidrogeno asignada al hidrogeno bencílico H-2, en 2.49 ppm se observa una señal triple que integra para 1H-2', en 2.28 ppm se encuentra una señal doble que integra para 1H-2'. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 7).



Espectro 7. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30b**.

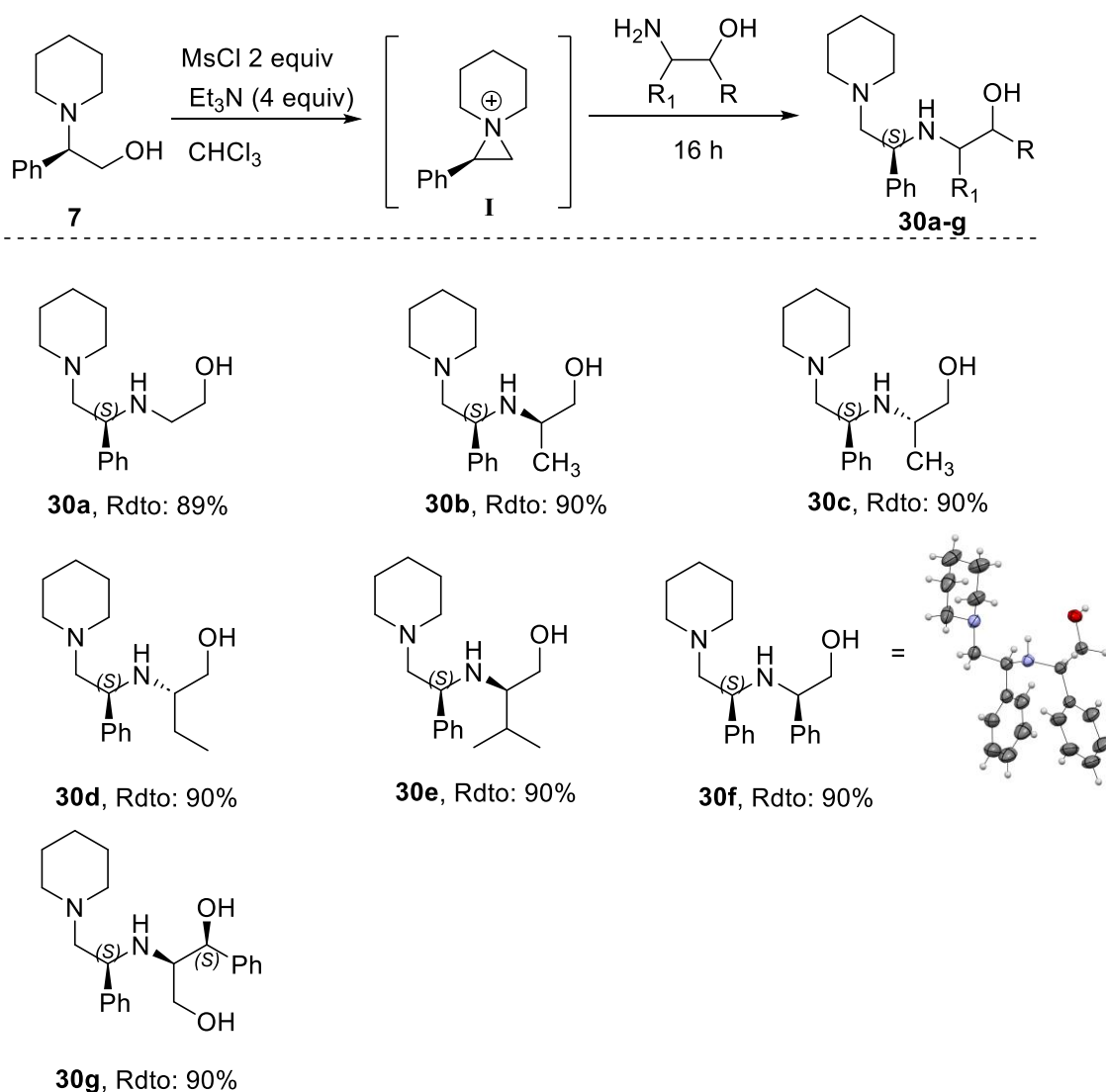
En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **30b**, se observa una señal en 66.12 ppm asignada al C-2', en 6.14 ppm la señal asignada al C-1, en 54.57 ppm se encuentra una señal asignada al C-1', en 51.69 ppm se observa una señal asignada al C-2. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 8).



Espectro 8. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **30b**.

A partir de las condiciones óptimas de reacción, esta metodología se amplió a una serie de β -aminoalcoholes **30a-g** para probar el alcance y las limitaciones de esta reacción. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Inicialmente, el uso de (*S*)-2-aminopropan-1-ol produjo el compuesto **30c** en un rendimiento del 90%. Notablemente, el rendimiento de reacción se mantuvo a pesar del incremento en el impedimento estérico en el carbono metino de la amina primaria. Por ejemplo, el (*S*)-2-aminobutan-1-ol y el (*S*)-2-amino-3-methylbutan-1-ol produjeron los compuestos **30d** y **30e**, respectivamente, en 90% de rendimiento. El uso de (*R*)-2-fenilglicinol condujo al producto **30f** en un rendimiento similar (90%). Notablemente, se obtuvo un monocristal del aminoalcohol **30f**, y su análisis cristalográfico de rayos X mostró una configuración *S* para el nuevo estereocentro, basado en la fuente de quiralidad: (*R*)-2-fenilglicinol. Finalmente, usando una amina con dos centros quirales, el producto β -aminoalcohol correspondiente **30g** se obtuvo en 90% de rendimiento.

Tabla 2. Obtención de β -aminoalcoholes **30a-g**.



Una vez que se obtuvieron los β -aminoalcoholes **30a-g**, cada uno se usó para probar su actividad vasorrelajante. Se determinó el efecto vasorrelajante de siete compuestos de β -aminoalcoholes en anillos aórticos de ratas con endotelio (E+) y sin endotelio (E-) precontraídos con bitartrato de norepinefrina (NA; 0,1 μM). La evaluación del efecto vasorrelajante de los 1,2-aminoalcoholes se llevó a cabo con base en una metodología descrita previamente por Hernández Abreu en el año 2009²⁹, que se describe brevemente en

²⁹O. Hernández-Abreu, P. Castillo-España, I. León-Rivera, et al., (2009), *Biochemical Pharmacology* 78, 54–61.

la figura 5, inmediatamente después se calcula la disminución porcentual de la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD).

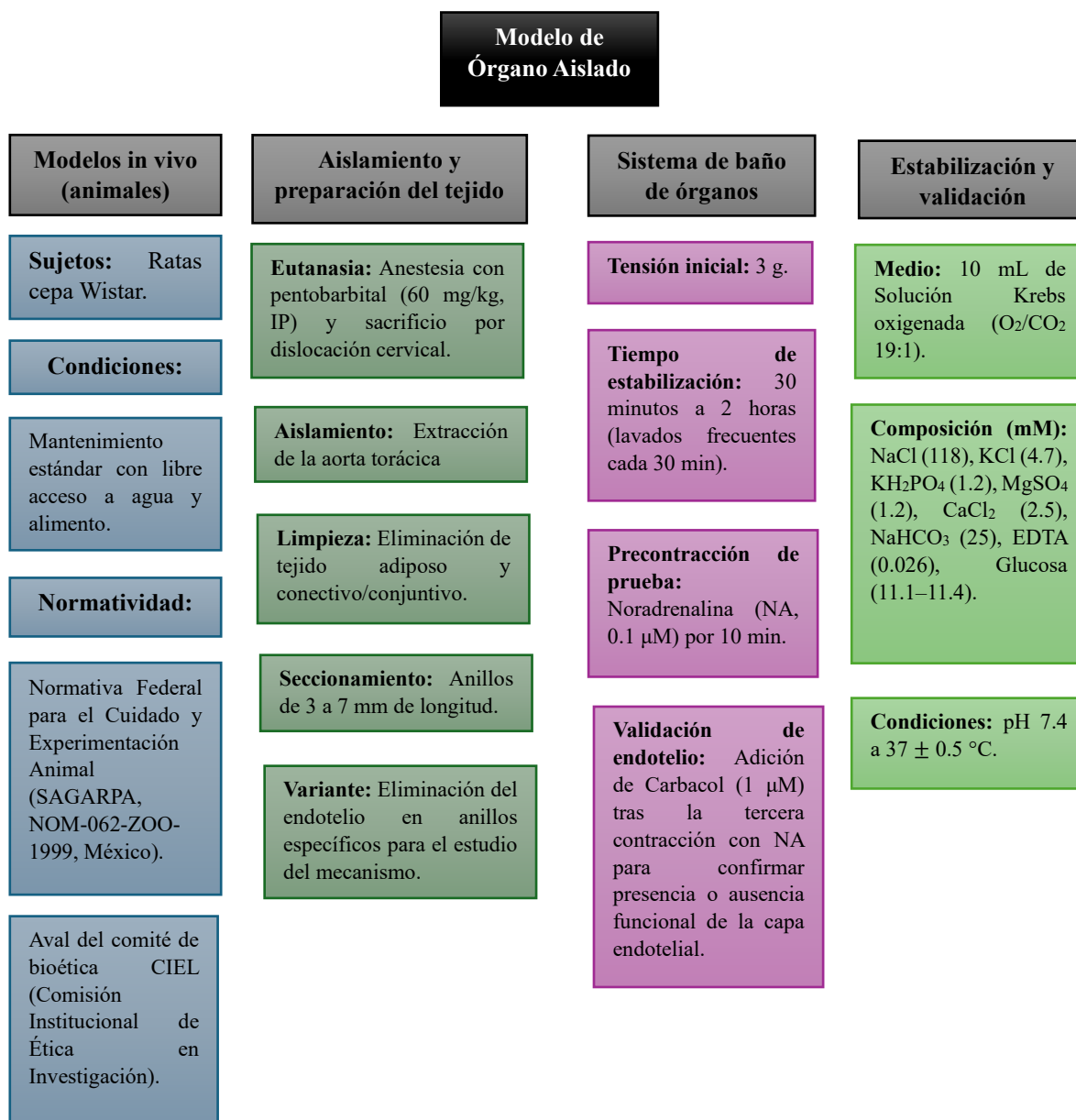


Figura 5. Metodología modelo de órgano aislado

Los resultados que se obtuvieron en la evaluación no fueron favorables, posiblemente a la baja solubilidad de los compuestos **30a-g** en los disolventes empleados en dicha metodología, debido a ello no se encontró actividad vasorrelajante en ningún β -aminoalcohol, estos resultados son prometedores para buscar un cambio estructural, mejorar la solubilidad y volver a evaluar nuevos productos en este procedimiento de modelo de órgano aislado.

V. CONCLUSIONES

Se logró sintetizar la piperidina **7** mediante la condensación de (*R*)-(-)-(2)-fenilglicinol con 1,5-dibromopentano, en un rendimiento del 90%. A partir de la piperidina **7** se indagó e implementó un procedimiento para sintetizar de forma altamente eficiente los 1,2-aminoalcoholes quirales **30a-g**, con un rendimiento promedio del 90%. Todos los productos sintetizados fueron caracterizados a través de diferentes técnicas espectroscópicas incluyendo, RMN 1D y 2D, Espectroscopía IR, y Espectrometría de Masas, de esta manera se elucidó su estructura química. Notablemente, los compuestos **30a** y **30f** fueron analizados por Difracción de Rayos X, y se demostró la estructura inequívoca de los β -aminoalcoholes sintetizados. Además, se confirmó que el nuevo centro quiral generado, vía la apertura de un ion aziridinio **I**, sucede a través de una reacción de S_N2 . En general, el proceso de la reacción es altamente regioselectivo y estereoselectivo.

Desafortunadamente, los compuestos **30a-g** no mostraron un efecto vasorrelajante en los anillos de la aorta, por lo tanto, las estructuras no se acoplaron fisiológicamente al órgano, posiblemente debido a la baja solubilidad de los compuestos. Sin embargo, se seguirá buscando una estructura eficiente contra dicha actividad.

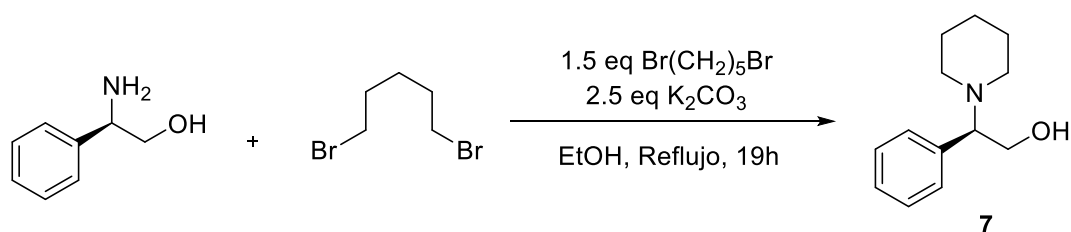
VI. PARTE EXPERIMENTAL

VI.I Información General:

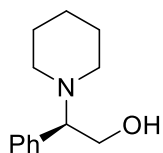
Todos los reactivos y solventes utilizados se adquirieron de fuentes comerciales. El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina en una placa de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ (0.2 mm de espesor), se revelaron en lámpara de UV, también se utilizaron -soluciones de Dragendorff y Ninhidrina para revelar las placas. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (63-200 μm) como fase estacionaria y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) como eluyentes. Las rotaciones ópticas se midieron con un polarímetro Autopol-III, utilizando la línea D de sodio (589 nm). Los espectros de infrarrojo fueron realizados en el equipo FT-IR Agilent Cary 630. Los puntos de fusión se determinaron con la técnica de capilar abierto utilizando un fusiómetro marca FISHER-JOHNS con escala en grados Celsius. Los espectros de masas se registraron con un instrumento JEOL Station JMS-700 a un voltaje de 70 eV.

Los experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C se determinaron con un espectrómetro Bruker Avance III (solvente CDCl_3) operando a 500 y 125 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos se expresan en δ (ppm), frecuencias altas de SiMe_4 ($\delta = 0.0$) y relativos a la señal de cloroformo-d ($\delta = 7.26$ ppm). Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuádrupletet, m = multiplete, sa = singulete amplio), constante(s) de acoplamiento (J , Hz), e integración.

VI. II Síntesis de (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol 7



En un matraz de bola de 250 mL, se preparó una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (21.88 mmol, 3.0 g) en etanol (150 mL), posteriormente se agregó carbonato de potasio (54.7 mmol, 7.6 g) y 1,5-dibromopentano (32.3 mmol, 7.5 g). Esta mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura de reflujo durante 12 h, el progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 20:80). El disolvente fue eliminado a presión reducida, el crudo de reacción se disolvió en diclorometano y el precipitado se eliminó por filtración. La solución se llevó a sequedad obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3). El rendimiento fue del 90%.



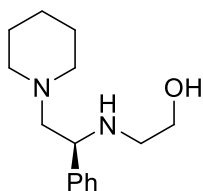
Rendimiento 90%. $[\alpha]_D^{20} = -28.9$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). Aceite amarillo. FT-IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3446, 1637. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34-7.16 (m, 5H); 3.97 (t, $J = 10.00$ Hz, 1H); 3.66 (dd, $J = 9.77, 5.34$ Hz, 1H); 3.60 (dd, $J = 10.28, 5.28$ Hz, 1H); 3.47 (sa, 1H-OH); 2.54 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 1.57 (m, 4H); 1.32 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.65, 128.99, 128.09, 127.80, 70.37, 59.94, 50.23, 26.49, 24.48. EI^+ (m/z) = $[205]^+$.

VI.III

Procedimientos experimentales y datos de caracterización para los productos 30a-g:

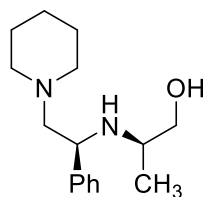
A una solución de (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etanol **7** (0,3 g, 1,46 mmol) en CHCl_3 (9 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (0,61 mL, 4,38 mmol, 3 equivalentes). A continuación, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,13 mL, 1,75 mmol, 1,2 equivalentes) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. Tras 30 min, se monitoreó la reacción mediante cromatografía en capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), lo que indicó que los reactivos se habían consumido. Se añadió trietilamina (0,3 mL, 2,19 mmol, 1,5 equivalentes). Finalmente, se añadió el aminoalcohol correspondiente (3 equivalentes) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, según lo indicado por cromatografía en capa fina, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera antes de secarlo sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3), obteniéndose los 1,2-aminoalcoholes **30a-g** deseados con un rendimiento promedio del 90%.

(*S*)-2-[(1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl]amino}ethan-1-ol (**30a**).



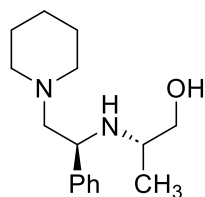
Rendimiento (89%); Mp 102°C; FT-IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 3270, 3121, 2925, 1602, 1439$; $[\alpha]_D^{25} = +66.2$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.22 (5H; m; Ph), 3.78 (1H; dd; $J = 11.07, 3.3$ Hz), 3.64 (1H; m), 3.51 (1H; m), 2.71 (5H; m), 2.64 (1H; m), 2.59 (1H; d; $J = 13.65$ Hz), 2.48 (2H; m), 2.28 (1H; dd $J = 12.62, 3.3$ Hz), 1.60 (4H; m), 1.44 (2H; m); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 143.13, 128.43, 127.22, 127.18, 66.72, 61.35, 59.63, 54.90, 49.26, 26.00, 24.35; HRMS-FAB m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, 249.1967.

(R)-3-methyl-2-(((S)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)butan-1-ol (30b).



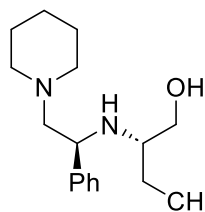
Rendimiento 90 %; FT-IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3317, 2931, 1600, 1451; $[\alpha]_D^{25}$ = +103.2; (c = 1.0, CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.23 (m, 5H), 3.93 (dd, J = 11.20, 3.45 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.65, 4.40 Hz, 1H), 3.31 (sa, 1H-OH), 3.23 (dd, J = 10.70, 8.35 Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.61 (sa, 2H), 2.50 (dd, J = 12.6, 11.2 Hz, 1H), 2.29 (sa, 2H), 2.29 (dd, J = 12.60, 3.45 Hz, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.50 Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 142.87, 128.53, 127.43, 127.36, 66.06, 56.14, 54.57, 53.54, 51.69, 25.88, 24.31, 16.49. HRMS-FAB m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, 263.2079.

(S)-2-(((S)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)propan-1-ol (30c).



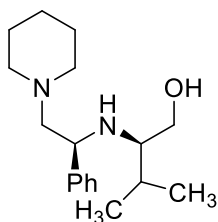
Rendimiento 90%; FT-IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3302, 2929, 1600, 1451; $[\alpha]_D^{25}$ = +99.2; (c = 1.0, CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.24 (m, 5H), 3.85 (dd, J = 10.82, 3.15 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.15, 3.75 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 11.10, 5.1 Hz, 2H), 3.18 (sa, 1H-OH), 2.74 (m, 1H), 2.63 (sa, 2H), 2.50 (dd, J = 12.63, 11.21 Hz, 1H), 2.39 (sa, 2H), 2.32 (dd, J = 12.85, 3.15 Hz, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.65 Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 142.8, 128.5, 127.4, 127.3, 66.12, 66.0, 56.1, 54.5, 53.5, 51.6, 25.8, 25.5, 25.4, 24.4, 24.3, 16.4. HRMS-FAB m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$, 291.2392.

(S)-2-(((S)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)butan-1-ol (30d).



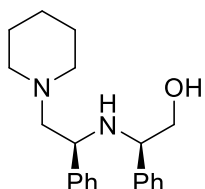
Rendimiento (90 %); Mp 65°C; FT-IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3347, 2926, 1602, 1451; $[\alpha]_D^{25}$ = +81.2 (c = 1.0, CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.20 (m, 5H), 3.88 (dd, J = 10.75, 3.03 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.23, 3.87 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 11.2, 4.75 Hz, 1H), 2.62 (sa, 2H), 2.49 (dd, J = 12.85, 10.73 Hz, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.36 (sa, 2H), 2.29 (dd, J = 12.80, 3.05 Hz, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.35 Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 144.12, 128.34, 127.09, 126.97, 67.67, 62.84, 59.30, 58.02, 55.32, 25.83, 25.72, 24.21, 10.95. HRMS-FAB m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$, 277.2235.

(*R*)-2-(((*S*)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)propan-1-ol (30e).



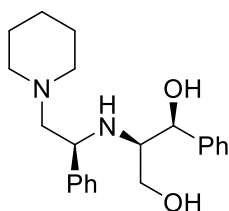
Rendimiento (90 %); Mp 130°C; FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ = 3268, 2933, 1494, 1449; $[\alpha]_D^{25}$ = +73.0 (c = 1.0, CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.3-7.17 (m, 5H), 3.86 (dd, J = 11.30, 3.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 10.6, 4.55 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 10.60, 7.70 Hz, 1H), 3.14 (sa, 1H-OH), 2.58 (sa, 2H), 2.45 (t, J = 11.92 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 7.60, 4.89 Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.22 (dd, J = 12.55, 3.20 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 0.89 (d, J = 7.20 Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 143.33, 128.44, 127.44, 127.27, 66.74, 61.83, 60.59, 57.60, 54.81, 27.96, 26.09, 24.40, 19.50, 17.61. HRMS-FAB m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, 263.2079.

(*R*)-2-phenyl-2-(((*S*)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)ethan-1-ol (30f).

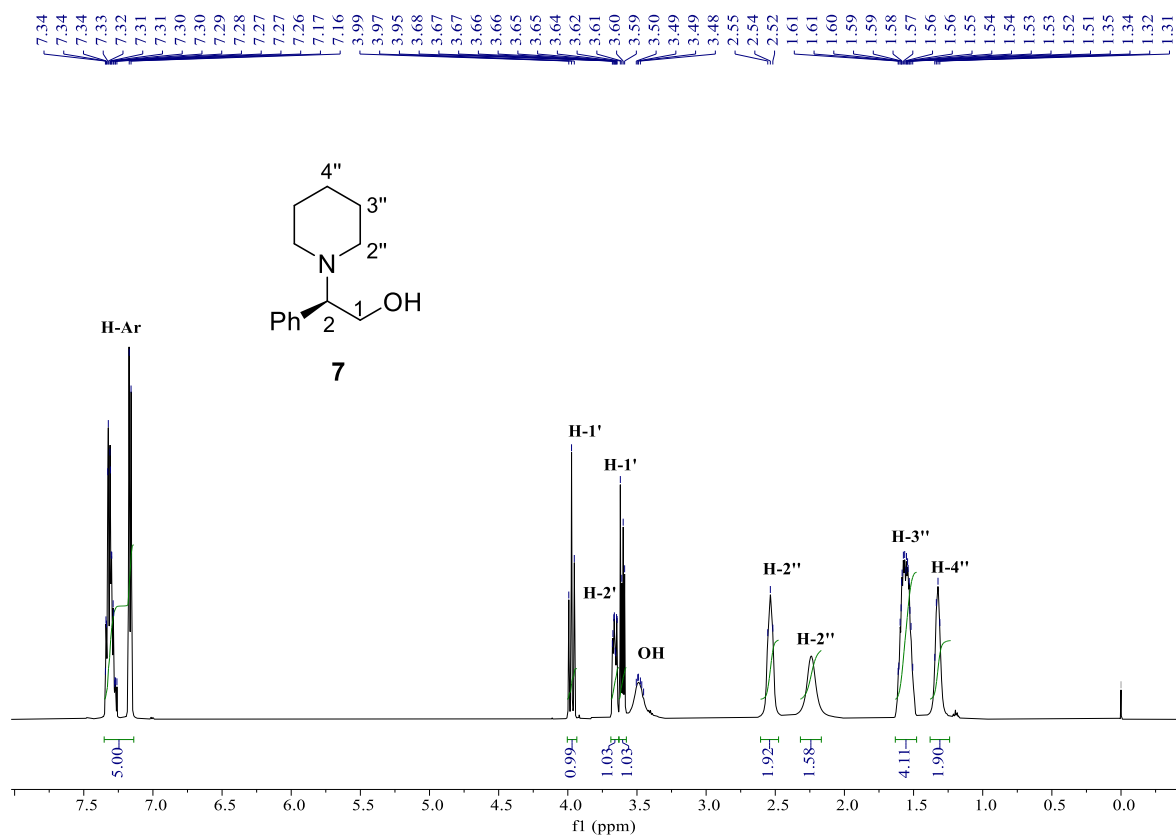


Rendimiento 90 %; Mp 165°C; FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ = 3246, 2933, 1602, 1451; $[\alpha]_D^{25}$ = +18.0 (c = 1.0, CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.24 (m, 10H), 3.91 (dd, J = 10.55, 3.30 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 12.08, 7.83 Hz, 1H), 2.59 (sa, 2H), 2.55 (dd, J = 12.95, 10.52 Hz, 1H), 2.39 (sa, 2H), 2.36 (dd, J = 12.90, 3.32 Hz, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.45 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 143.8, 142.1, 128.2, 128.1, 127.2, 126.97, 126.92, 126.9, 77.2, 77.0, 76.7, 67.4, 65.6, 62.7, 58.6, 55.3, 25.8, 24.1. HRMS-FAB m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$, 325.2235.

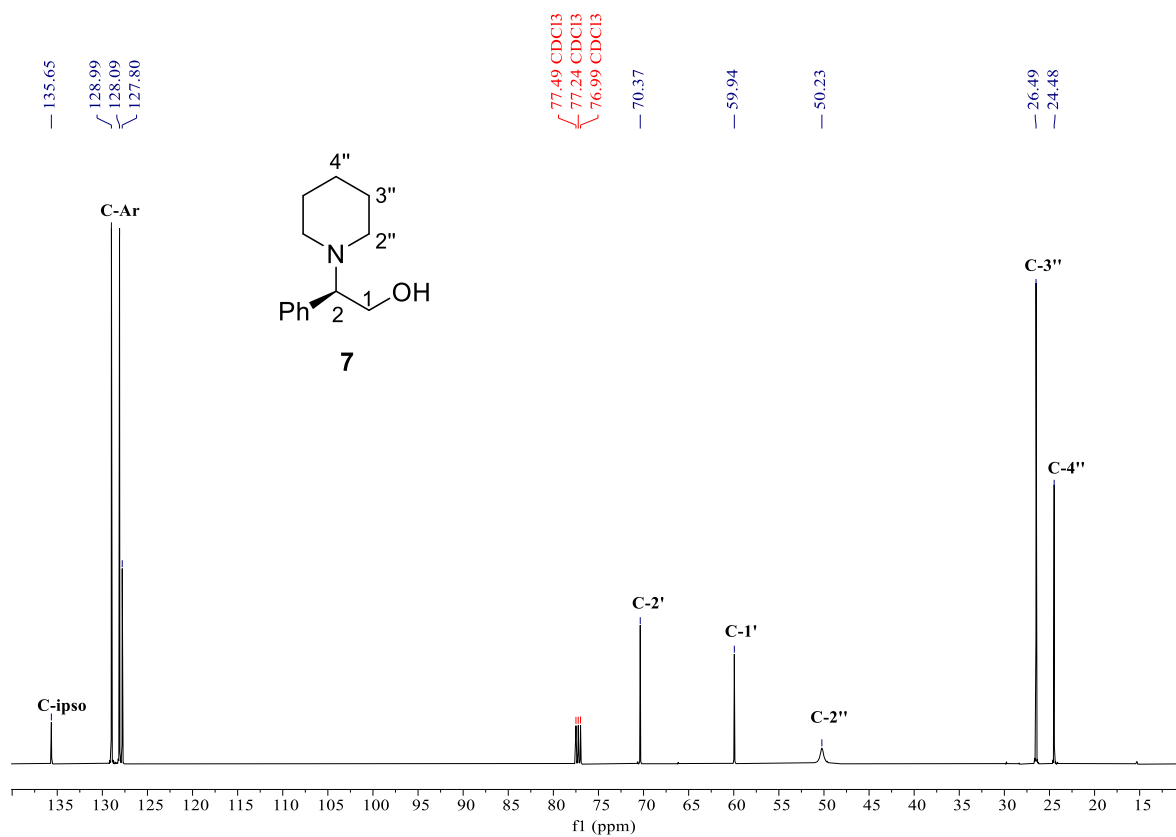
(1*S*,2*R*)-1-phenyl-2-(((*S*)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)propane-1,3-diol (30g).



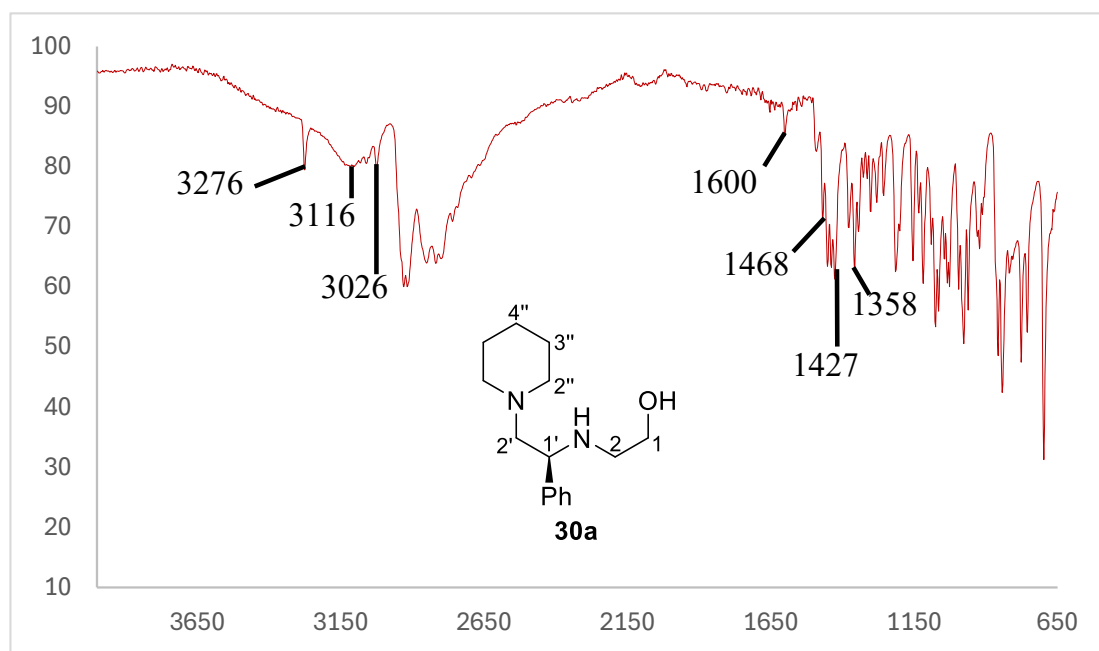
Rendimiento (90%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3328, 2929, 1449, 1038; $[\alpha]_D^{25}$ = +42.9 (c = 1.0, CH_2Cl_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (m, 10H), 4.52 (d, J = 6.12 Hz, 1H), 3.85 (sa, 1H-OH), 3.64 (dd, J = 11.15, 3.05 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.20, 6.10 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 11.15, 4.80 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 13.05, 3.02 Hz, 1H), 1.52 (m, 4H), 1.33 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 143.18, 142.47, 128.66, 128.30, 127.50, 127.41, 127.16, 126.40, 74.24, 66.99, 63.89, 62.32, 58.50, 55.08, 25.47, 24.05. HRMS-FAB m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 355.2386.



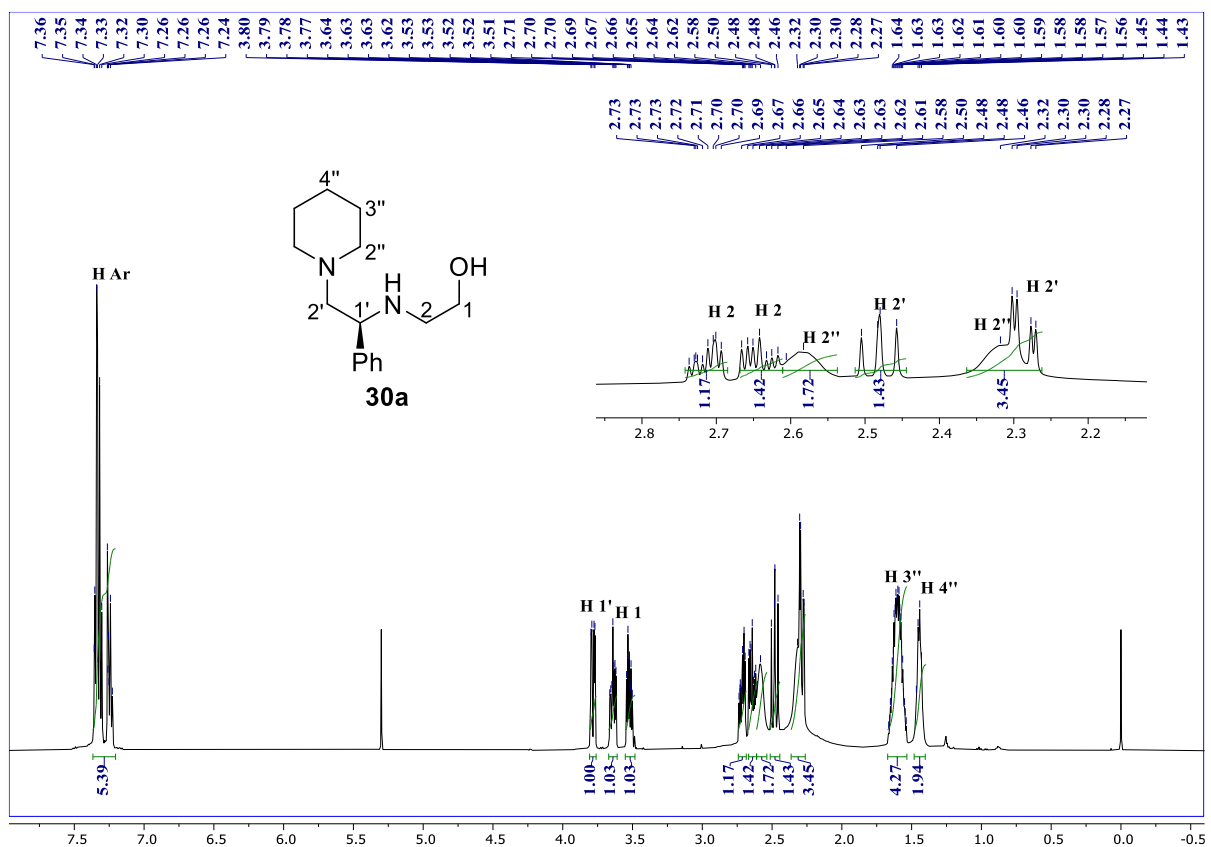
Espectro 1. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto 7.



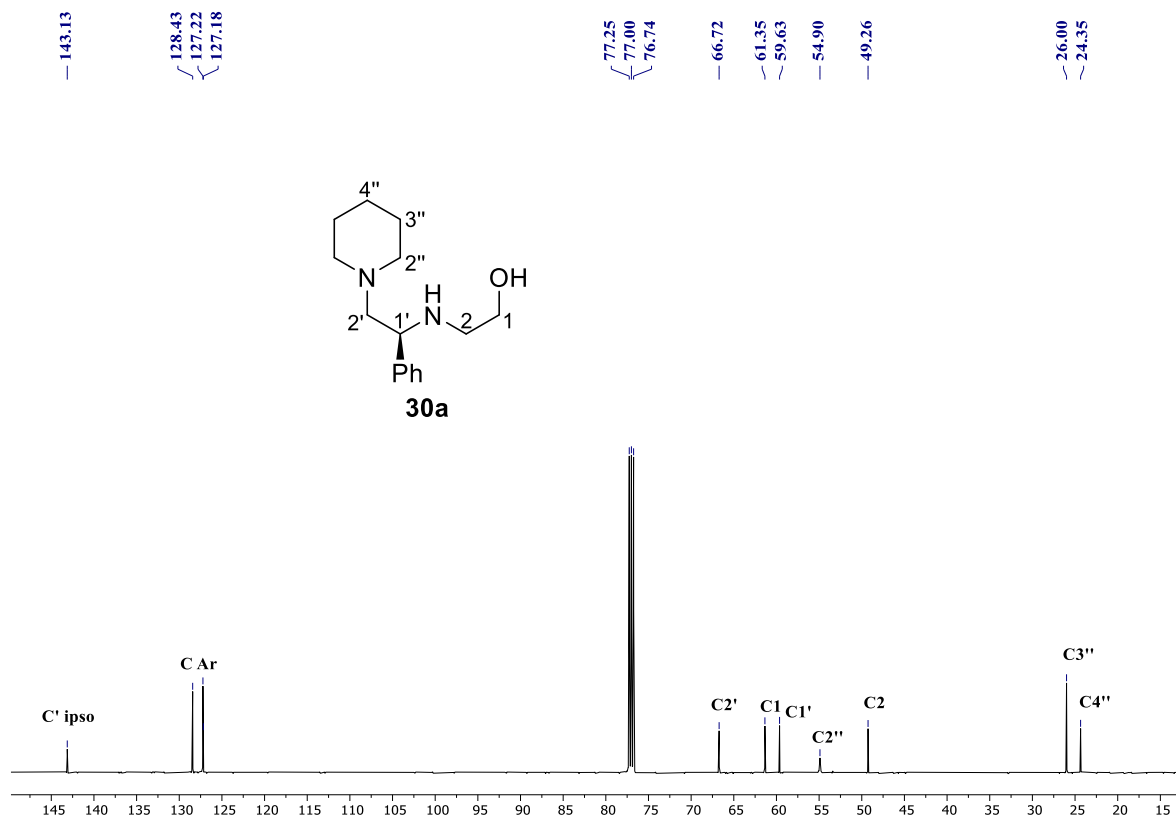
Espectro 2. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **7**.



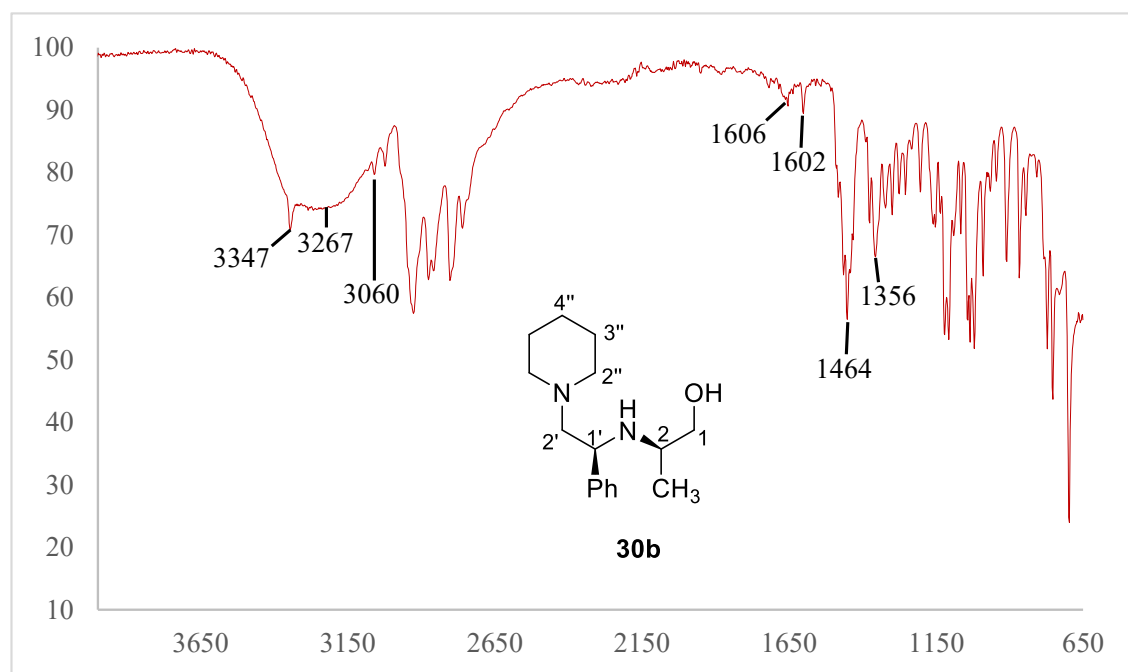
Espectro 3. Espectro infrarrojo (FT-IR) del compuesto **30a**.



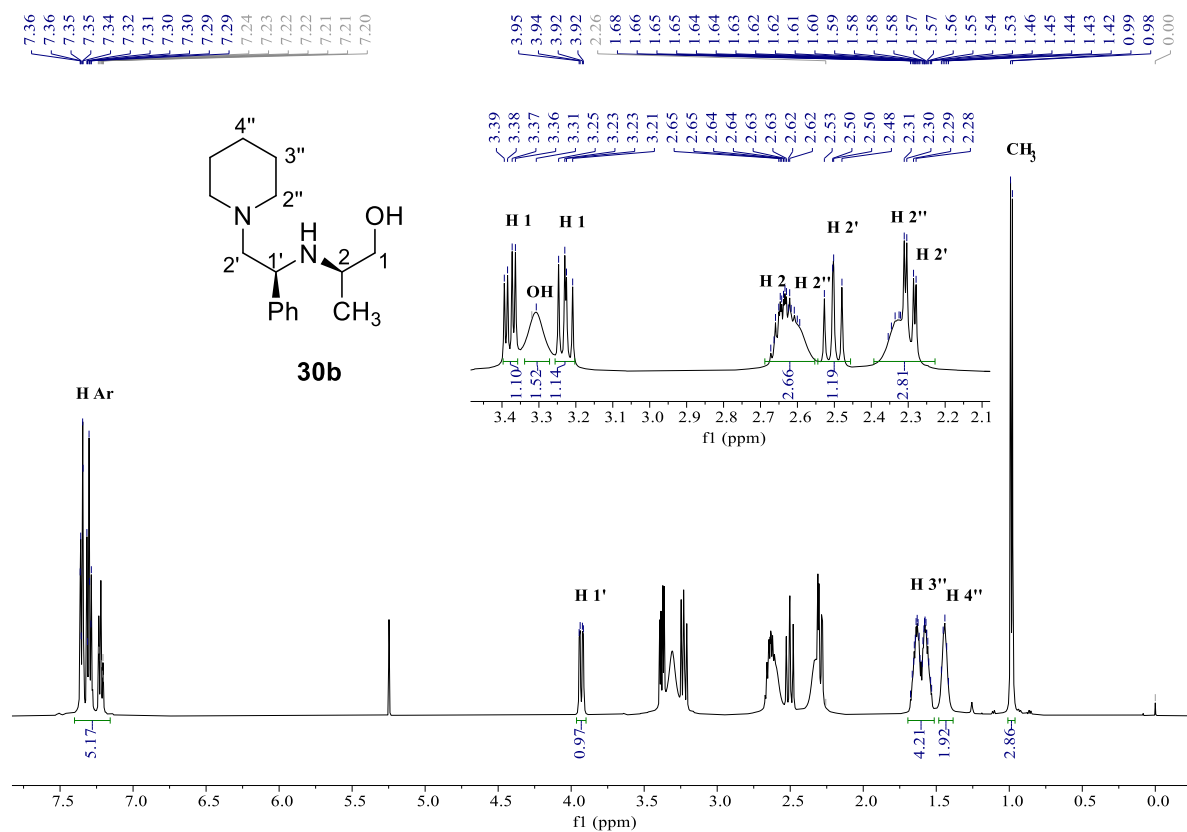
Espectro 4. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30a**.



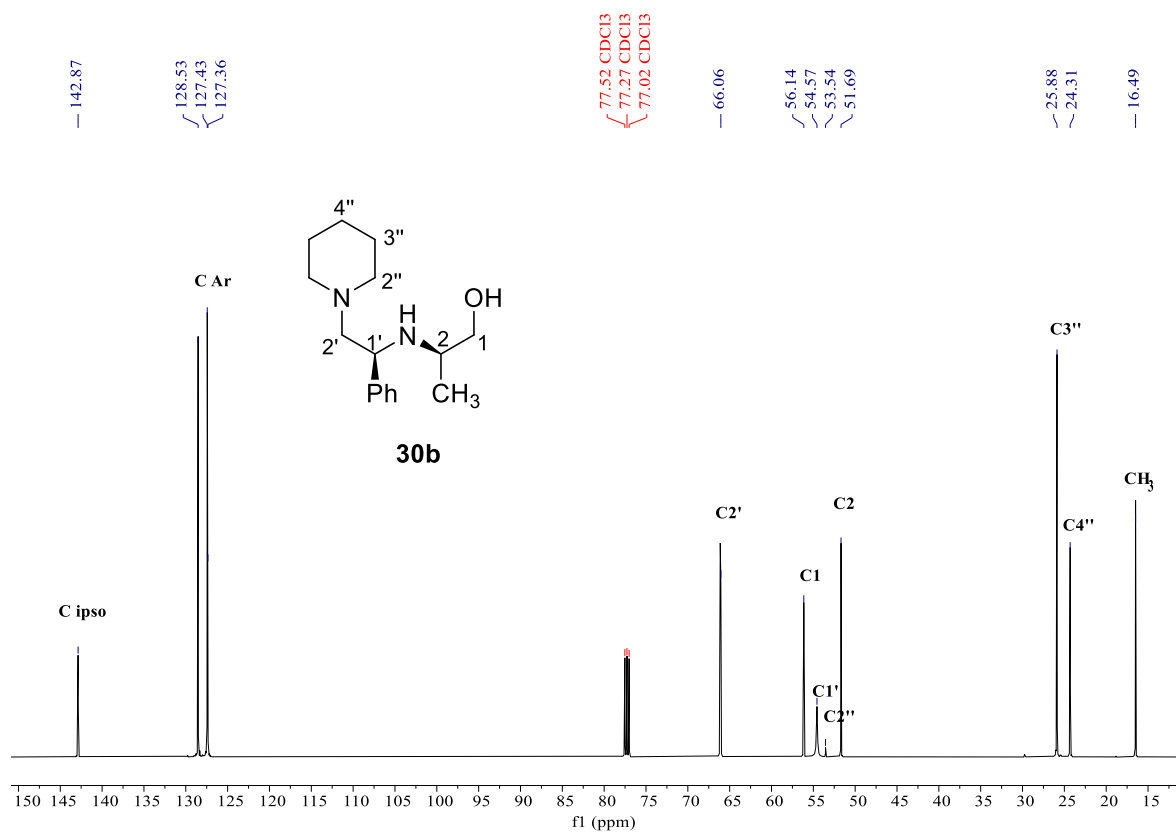
Espectro 5. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **30a**.



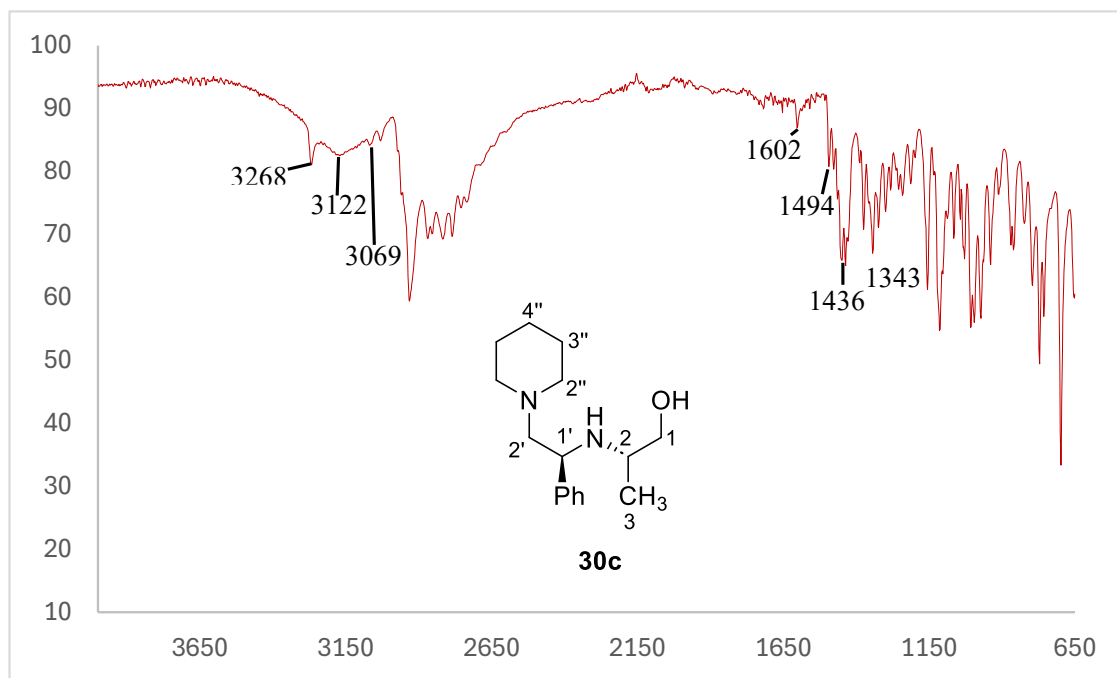
Espectro 6. Espectro infrarrojo (FT-IR) del compuesto **30b**.



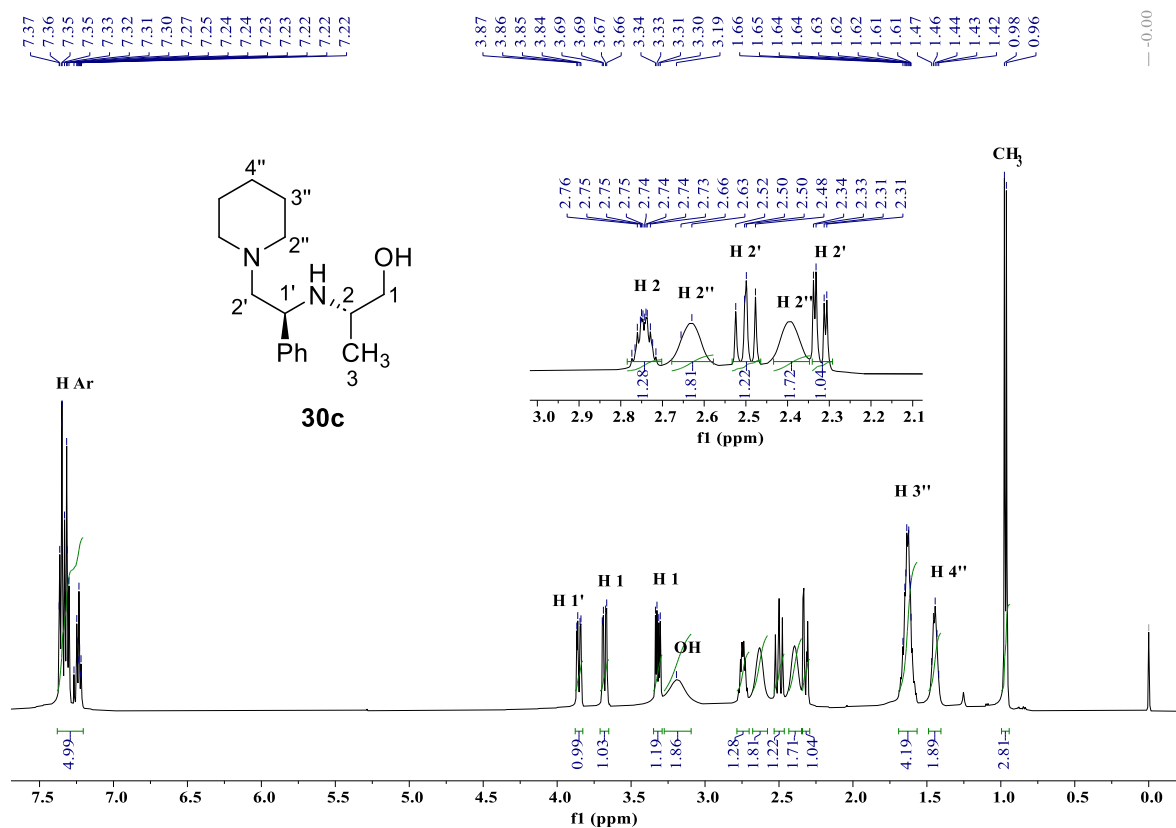
Espectro 7. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30b.**



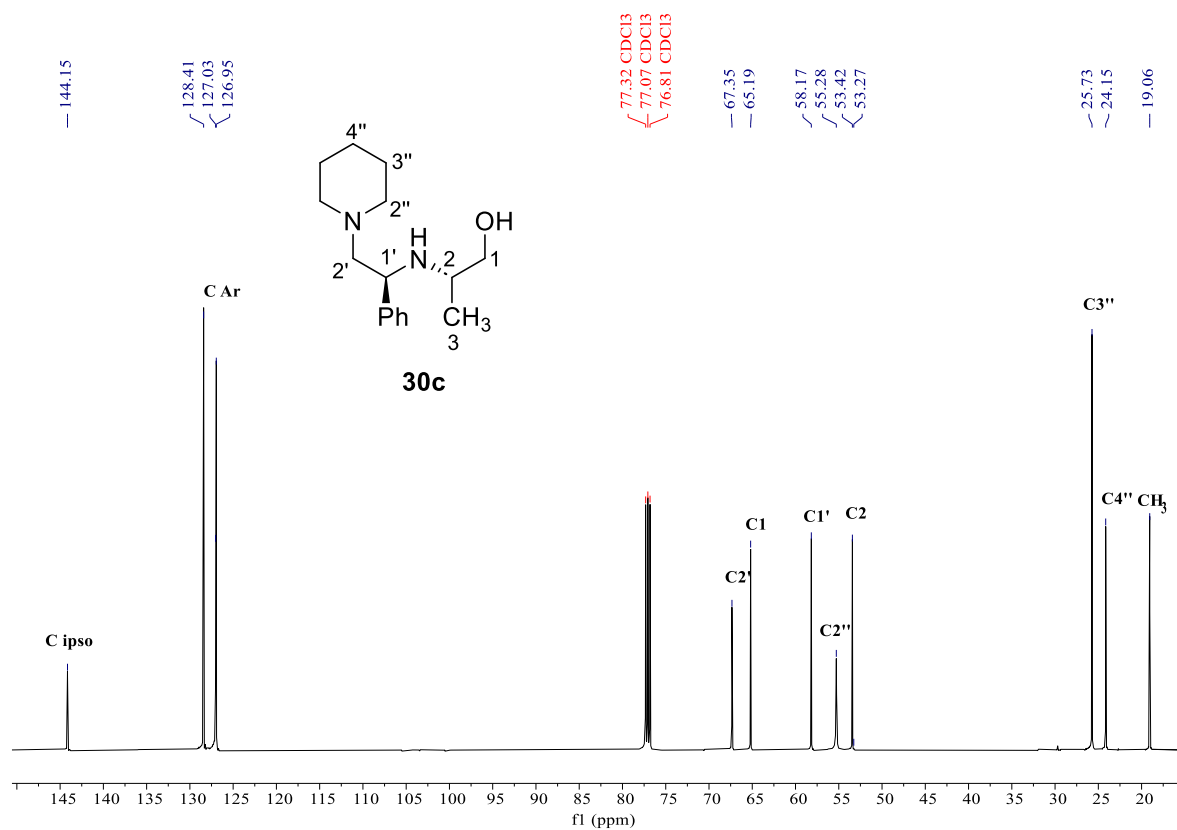
Espectro 8. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **30b**.



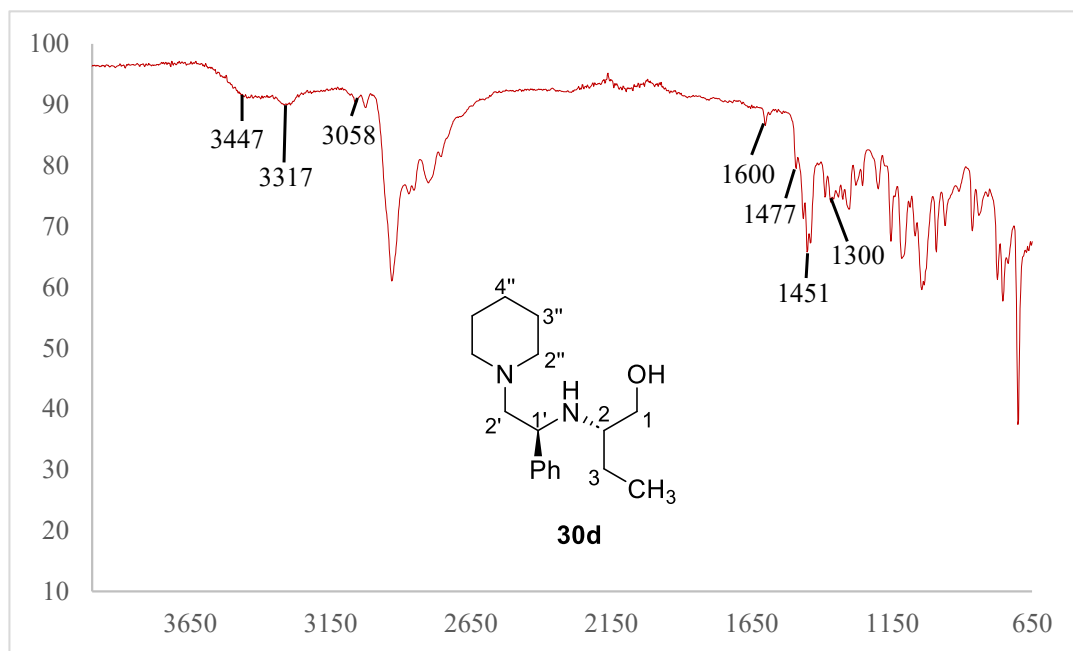
Espectro 9. Espectro infrarrojo (FT-IR) del compuesto **30c**.



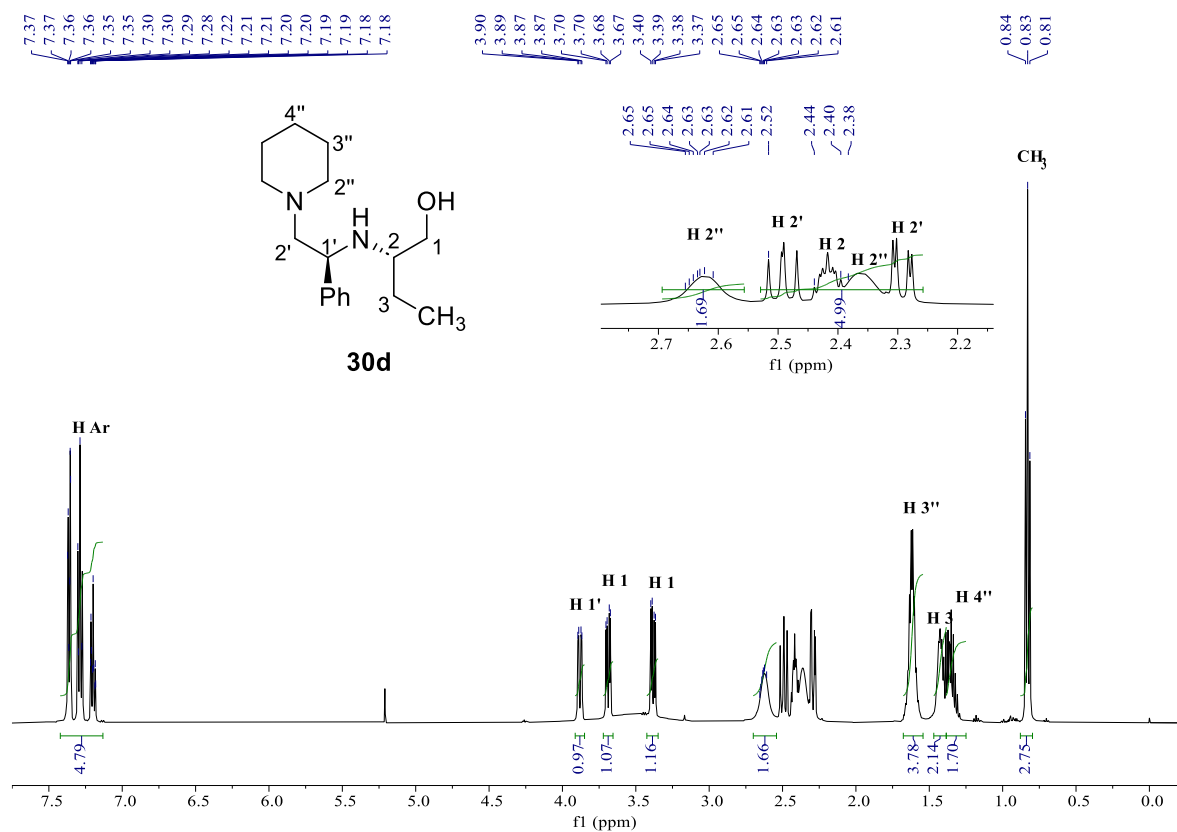
Espectro 10. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30c**.



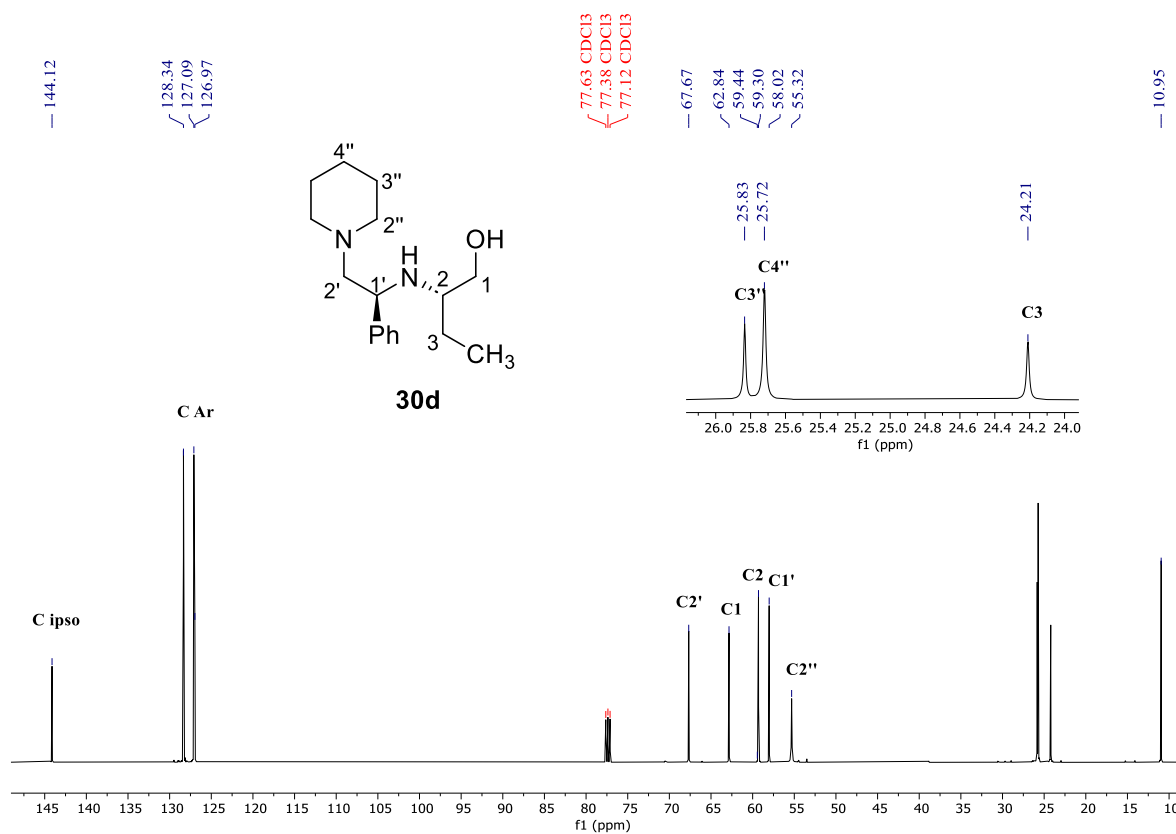
Espectro 11. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **30c**.



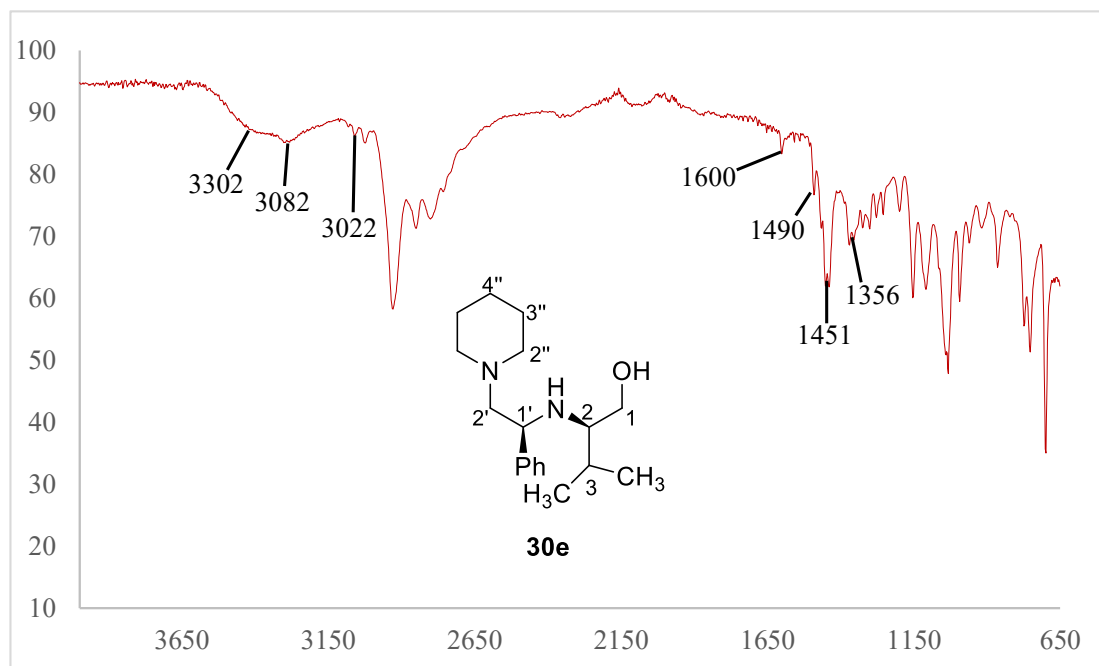
Espectro 12. Espectro infrarrojo (FT-IR) del compuesto **30d**.



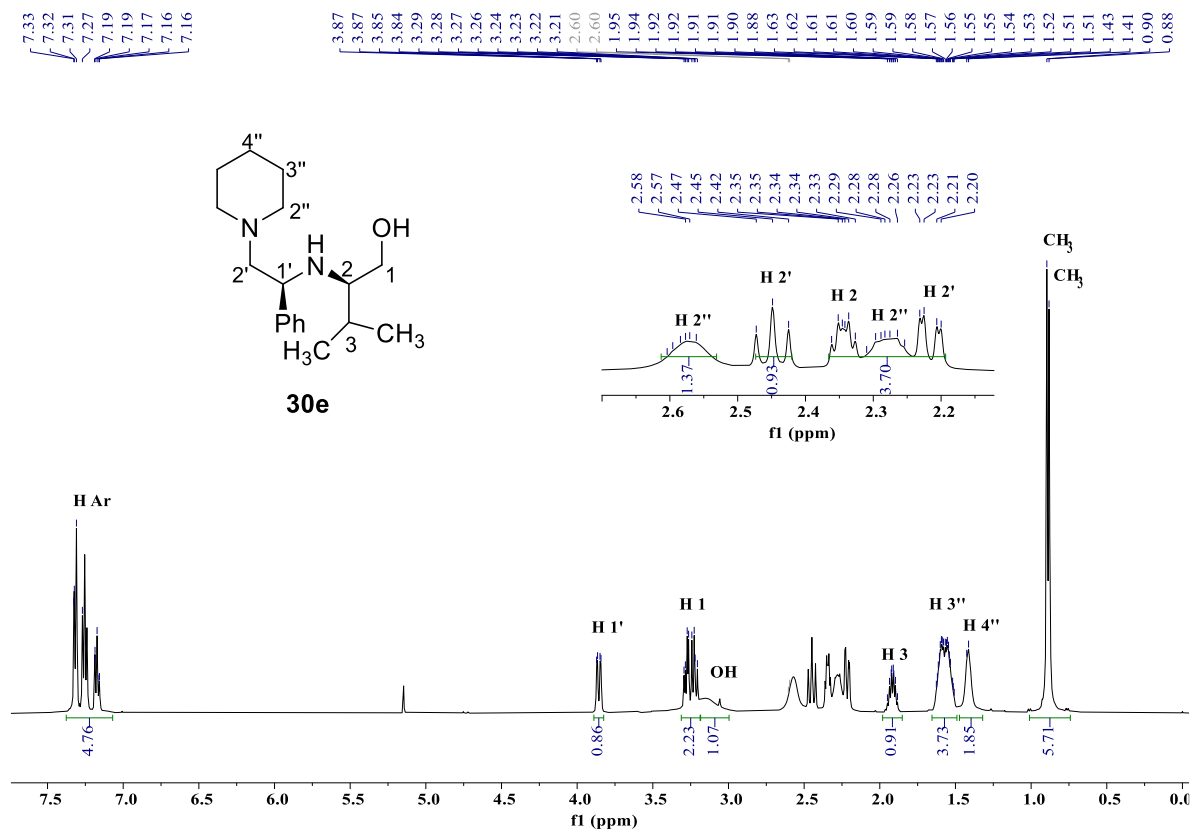
Espectro 13. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30d**.



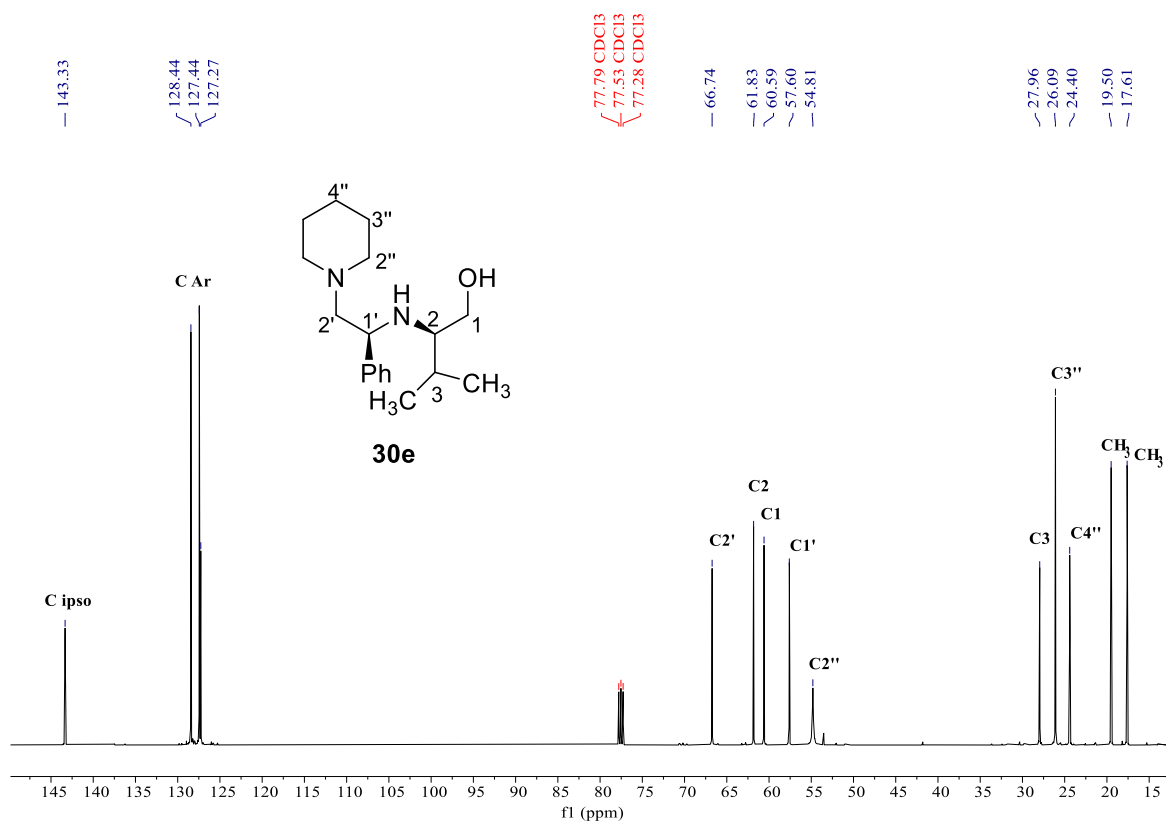
Espectro 14. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **30d**.



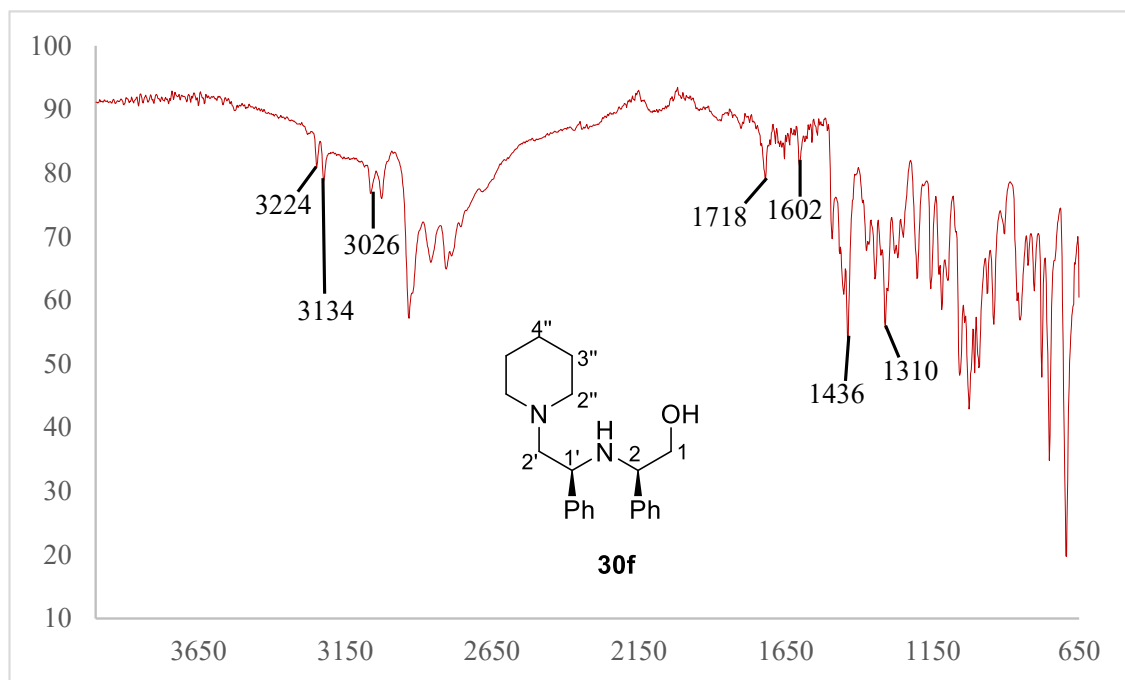
Espectro 15. Espectro infrarrojo (FT-IR) del compuesto **30e**.



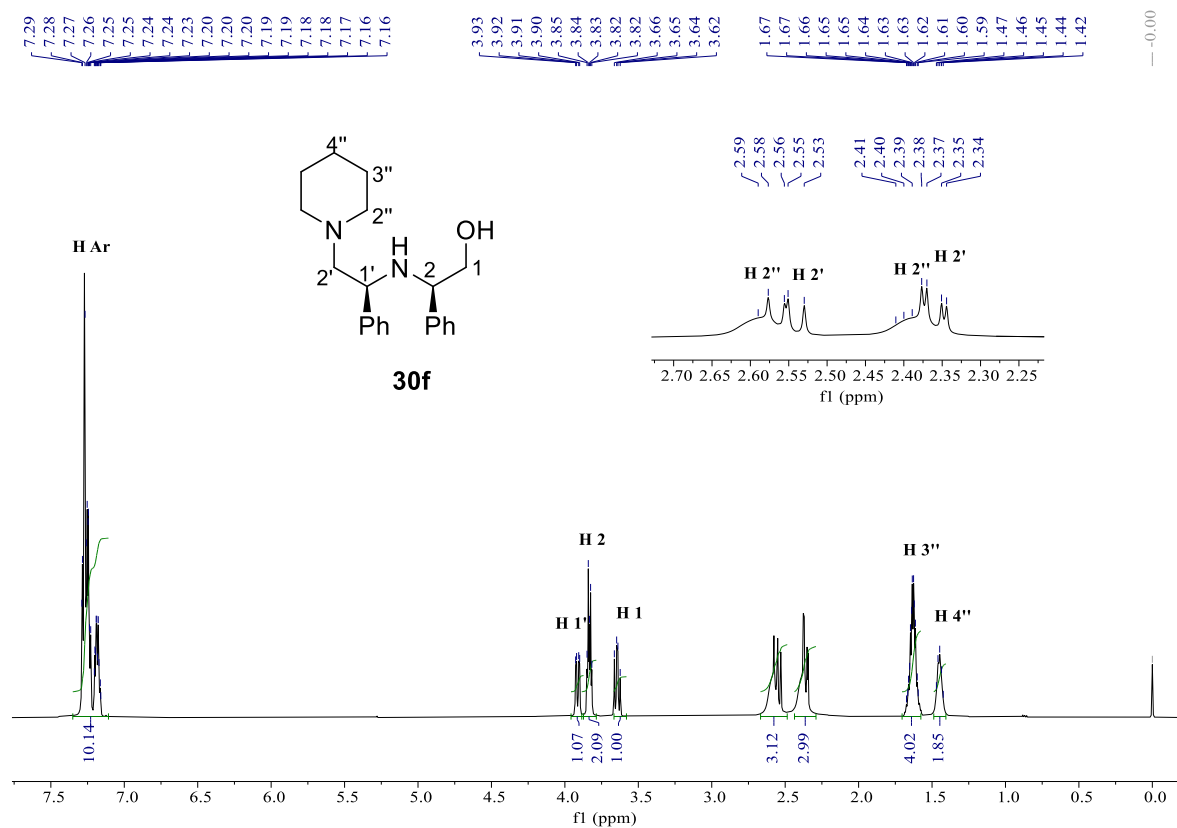
Espectro 16. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30e**.



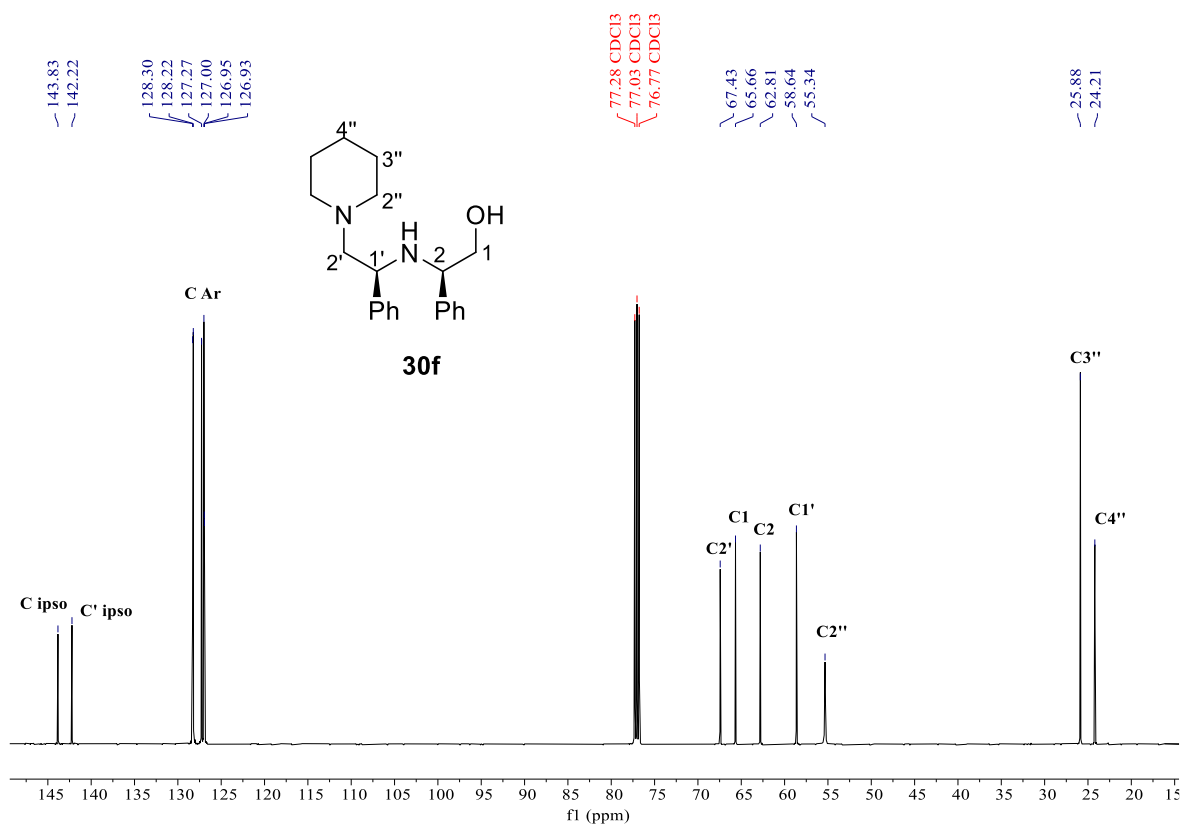
Espectro 17. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **30e**.



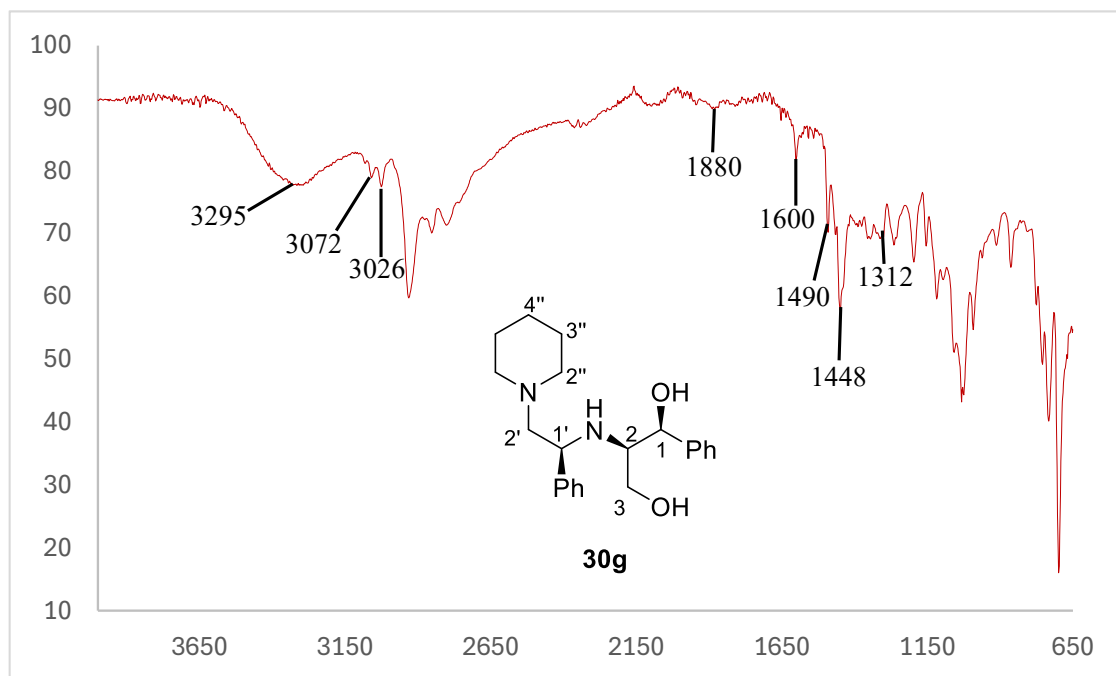
Espectro 18. Espectro infrarrojo (FTIR) del compuesto **30f**.



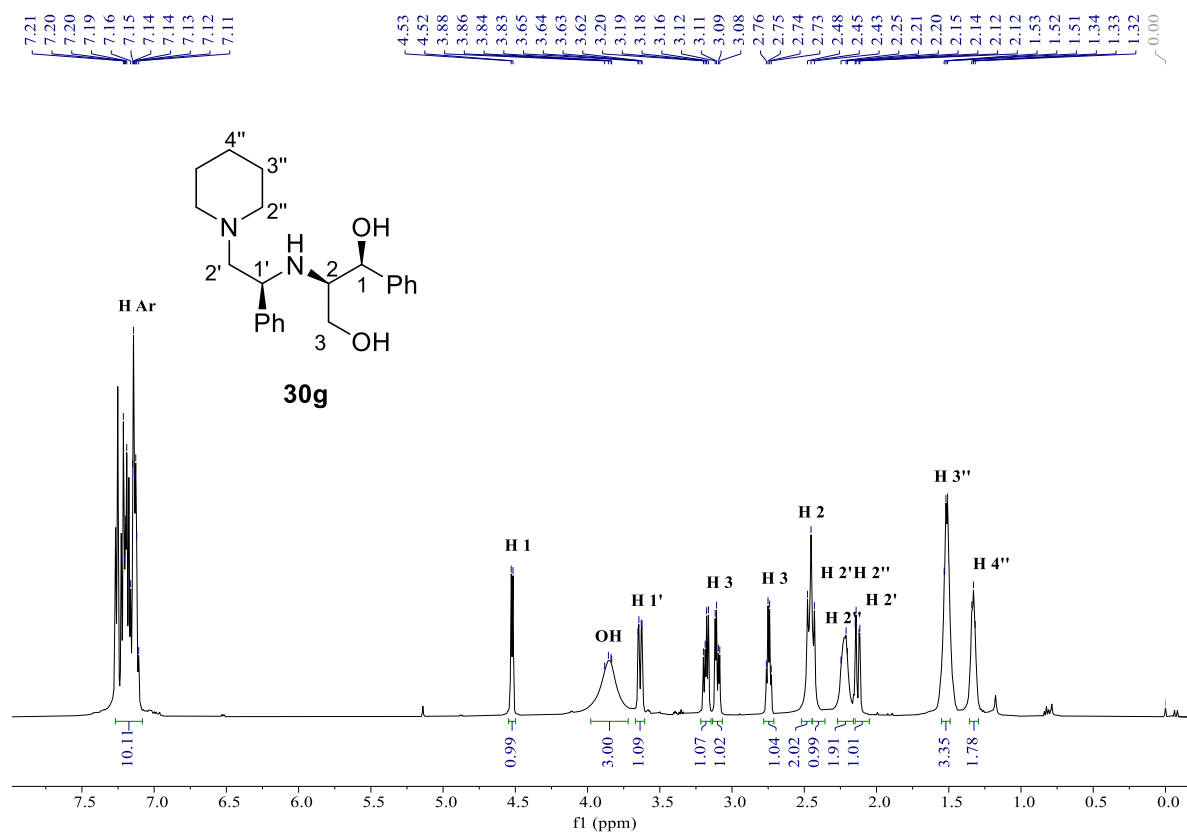
Espectro 19. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **30f**.



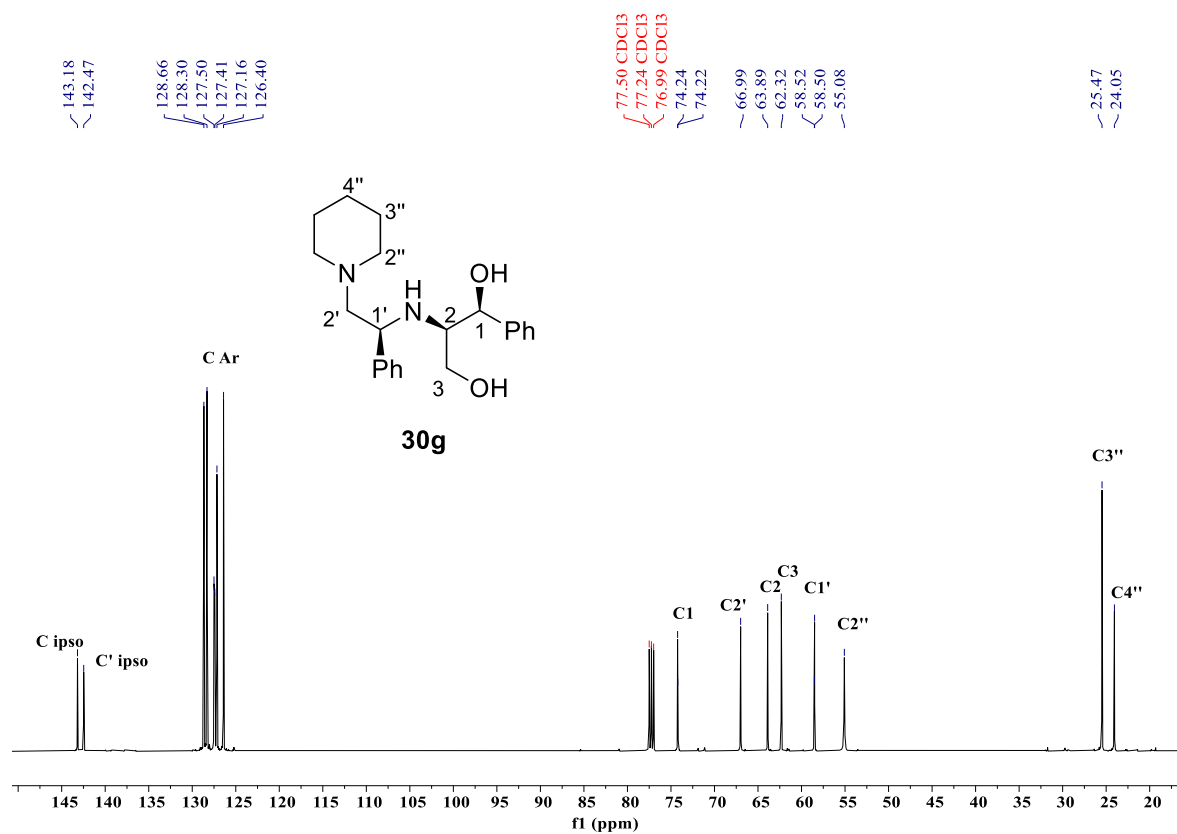
Espectro 20. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **30f**.



Espectro 21. Espectro infrarrojo (FT-IR) del compuesto **30g**.



Espectro 22. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **30g**.



Espectro 23. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **30g**.