



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**



POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
INSTITUTO DE CIENCIAS-FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS DOCTORAL

**PREPARACIÓN DE β -ENAMINOÉSTERES QUIRALES Y SU
UTILIZACIÓN EN LA SÍNTESIS DE 6-OXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIDIN-
3-CARBOXILATOS DE METILO, 5-CARBOMETOXIPIRIDIN-2(1*H*)-ONAS
Y 3-BROMO-5-CARBOMETOXIPIRIDIN-2(1*H*)-ONAS QUIRALES**

PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS
ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

PRESENTA:
M. C. HUGO PILOTZI XAHUENTITLA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. DINO GNECCO MEDINA DRA. MARÍA LAURA A. OREA FLORES

H. PUEBLA DE ZARAGOZA, ABRIL 2021



El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección del Dr. Dino Gnecco Medina y la Dra. María Laura A. Orea Flores

La realización de este trabajo se desarrolló con el apoyo económico recibido con la asignación de la beca CONACyT con número de registro 592119 y con el financiamiento otorgado por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (proyecto 100130955-VIEP2019).



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra, Dra. Jacqueline Jiménez Hernández, Dra. Gabriela Huelgas Saavedra y el Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Preparación de β -enamino ésteres quirales y su utilización en la síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilatos de metilo, 5-carbometoxipiridin-2(1H)-onas y 3-bromo-5-carbometoxipiridin-2(1H)-onas quirales”**, que presenta el alumno **M.C. Hugo Pilotzi Xahuentitla** para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los quince días del mes de marzo del año dos mil veintiuno.

ATENTAMENTE

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra

Dra. Jacqueline Jiménez Hernández

Dra. Gabriela Huelgas Saavedra

Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente

El más dulce e inofensivo camino de la vida conduce a través de las avenidas de la ciencia y el saber. Y quien pueda eliminar un obstáculo en este camino o abrir una perspectiva, debe ser considerado un benefactor de la humanidad.

David Hume

La ventaja de pasar muchos años en practicar una ciencia exacta no consiste en la suma de verdades adquiridas, siempre insignificante, sino en el aumento de energía de razonamiento.

La ciencia emplea como a sus más fieles asociados a la duda y a la desconfianza. La ciencia es, la imitación de la naturaleza en la idea.

Friedrich Nietzsche

DEDICATORIA

*A mi esposa Corazón, por mostrarme su
apoyo incondicional para lograr cada uno de
mis proyectos.*

*A mi hija Marlen, que no deja de
sorprenderme día a día.*

*A mis padres: Hilaria y Fede, porque
gracias a ellos comenzó todo esto.*

A mis hermanos Arturo y Víctor.

A mis abuelos y a toda mi familia.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, *Dr. Dino Gnecco Medina*, sin duda alguna hay que mucho que agradecer, el café, la música, los chistes, los consejos, pero principalmente todo el conocimiento que me compartió.

A mi directora de tesis, *Dra. María Laura A. Orea Flores*, gracias por sus consejos en el laboratorio, así como por el apoyo que me brindó en diferentes momentos y situaciones durante la realización de esta tesis.

Agradezco mucho los consejos y atenciones brindadas durante mi estancia en el laboratorio, a los demás investigadores del cuerpo académico, *Dr. Joel Luis Terán Vázquez*, *Dr. David M. Aparicio* y *Dr. Jorge R. Juárez Posadas*, gracias por sus entrañables muestras de amistad y apoyo.

Por su confianza y apoyo, gracias a la *Q. Elizabeth Lira Marcial*.

Gracias a mis compañeros y amigos del laboratorio, porque de todos aprendí mucho durante el tiempo que compartimos.

Un agradecimiento especial a los integrantes de la Comisión Revisora:

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra

Dra. Jacqueline Jiménez Hernández

Dra. Gabriela Huelgas Saavedra

Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente

Por las valiosas observaciones y correcciones realizadas a esta tesis.

Los resultados obtenidos en este trabajo han dado lugar a las siguientes publicaciones:

Heterocycles, **2018**, 96, 895-901.

PREPARATION OF CHIRAL β -ENAMINO ESTERS FROM METHYL PROPIOLATE: SYNTHESIS OF CHIRAL METHYL 1-SUBSTITUTED 6-OXO-1,4,5,6-TETRAHYDROPYRIDINE-3-CARBOXYLATES.

Hugo Pilotzi, Dino Gnecco, María L. Orea, Jorge R. Juárez, David M. Aparicio, Joel L. Terán.

Heterocycles, **2019**, 98, 215-223.

EFFICIENT SYNTHESIS OF CHIRAL 5-METHOXYCARBONYL-PYRIDIN-2(1*H*)-ONES AND 3-BROMO-5-METHOXYCARBONYL-PYRIDIN-2(1*H*)-ONES.

Hugo Pilotzi, Dino Gnecco, María L. Orea, Jorge R. Juárez, David M. Aparicio, Joel L. Terán.

ÍNDICE

RESUMEN.....	i
SUMMARY	ii
ÍNDICE DE COMPUESTOS	iii
ESTRUCTURAS CRISTALINAS	vi
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	vii
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I. PREPARACIÓN DE β -ENAMINOÉSTERES QUIRALES

I.1	ANTECEDENTES	4
I.1.1	Generalidades de los β -enaminoésteres	4
I.1.2	Preparación de los β -enaminoésteres	5
I.1.2.1	Preparación de β -enamino ésteres a partir de β -cetoésteres	6
I.1.2.2	Preparación de β -enamino ésteres a partir de propionato de metilo	9
I.1.3	Reactividad de los β -enaminoésteres.....	12
I.2	OBJETIVOS	15
I.2.1	Objetivos generales	15
I.2.2	Objetivos particulares	15
I.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	17
I.3.1	Preparación de los β -enaminoésteres con aminas primarias no quirales.....	17
I.3.1.1	Preparación del β -enaminoéster 23 derivado de la bencilamina 17a	17
I.3.1.2	Preparación del β -enaminoéster 40 derivado de la naftiletilamina 36	20
I.3.2	Preparación de los β -enaminoésteres con aminas primarias quirales.....	21
I.3.2.1	Preparación del β -enaminoéster 41 derivado del (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicinol 37	21
I.3.2.2	Preparación del β -enaminoéster 31 derivado del (<i>S</i>)-(+)-2-fenilglicinol 30	24
I.3.2.3	Preparación del β -enaminoéster 41-OTBDMS y 31-OTBDMS	25
I.3.2.4	Preparación del β -enaminoéster 42 derivado de la (<i>S</i>)-(-)-feniletilamina 8	26
I.3.2.5	Preparación del β -enaminoéster 43 derivado de la (<i>R</i>)-(+)-feniletilamina 2	29

I.3.2.6	Preparación de los β-enaminoésteres 44 y 45	30
I.4	CONCLUSIONES.....	32
I.5	PARTE EXPERIMENTAL	33
	Generalidades	33
I.5.1	3-(Bencilamino)acrilato de metilo 23.....	34
I.5.2	3-((1-(Naftalen-2-il)etil)amino)acrilato de metilo 40	35
I.5.3	(<i>R</i>)-3-((2-Hidroxi-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo 41.....	36
I.5.4	(<i>S</i>)-3-((2-Hidroxi-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo 31	37
I.5.5	(<i>R</i>)-2-((<i>tert</i>-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina 37-OTBDMS.....	37
I.5.6	(<i>S</i>)-2-((<i>tert</i>-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina 30-OTBDMS.....	38
I.5.7	(<i>R</i>)-3-((2-((<i>tert</i>-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo 41-OTBDMS	39
I.5.8	(<i>S</i>)-3-((2-((<i>tert</i>-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo 31-OTBDMS	40
I.5.9	(<i>S</i>)-3-((1-Feniletíl)amino)acrilato de metilo 42	41
I.5.10	(<i>R</i>)-3-((1-Feniletíl)amino)acrilato de metilo 43	42
I.5.11	(<i>S</i>)-3-((1-Feniletíl)amino)acrilato de metilo 44	42
I.5.12	(<i>R</i>)-3-((2-Metoxi-2-oxo-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo 45	43

CAPÍTULO II. SÍNTESIS DE 6-OXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIDIN-3-CARBOXILATO DE METILO

II.1	ANTECEDENTES	46
II.1.1	Generalidades de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo.....	46
II.1.2	Síntesis de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas	46
II.1.2.1	Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de enaminas con acrilonitrilos.....	47
II.1.2.2	Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de enaminas con acrilamidas	49
II.1.2.3	Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de enaminas con ésteres α,β-insaturados	50

II.1.2.4	Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir β -enaminonas con cloruro de acrililo 32	51
II.1.2.5	Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir β -enaminoésteres con cloruro de acrililo 32	52
II.1.3	Reactividad de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas.....	54
II.2	OBJETIVOS	56
II.2.1	Objetivos generales	56
II.2.2	Objetivos particulares	56
II.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	58
II.3.1	Síntesis del (S)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 81	58
II.3.2	Síntesis del (R)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 82	61
II.3.3	Síntesis del (R)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 83	62
II.3.4	Síntesis del (S)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 33	63
II.3.5	Síntesis de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo quirales 84 y 85	63
II.3.6	Síntesis de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo no quirales 80 y 86	64
II.3.7	Propuesta mecanística de la reacción de aza-anulación.....	66
II.4	CONCLUSIONES	68
II.5	PARTE EXPERIMENTAL	69
II.5.1	(S)-6-oxo-1-(1-Feniletil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 81	69
II.5.2	(R)-6-oxo-1-(1-Feniletil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 82	70
II.5.3	(R)-1-(2-((<i>tert</i> -Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 83-OTBDMS	71
II.5.4	(S)-1-(2-((<i>tert</i> -Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-	

	carboxilato de metilo 33-OTBDMS	72
II.5.5	(<i>R</i>)-1-(2-Hidroxi-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 83	73
II.5.6	(<i>S</i>)-1-(2-Hidroxi-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 33	74
II.5.7	(<i>R</i>)-1-(1-(4-Metoxifenil)etil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 84	75
II.5.8	(<i>R</i>)-1-(2-Metoxi-2-oxo-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 85	76
II.5.9	1-Bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 80	77
II.5.10	1-(1-(2-Naftil)etil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 86	78

CAPÍTULO III. SÍNTESIS DE 5-CARBOMETOXIPIRIDIN-2(1*H*)-ONAS Y 3-BROMO-5-CARBOMETOXIPIRIDIN-2(1*H*)-ONAS QUIRALES

III.1	ANTECEDENTES	80
III.1.1	Generalidades piridin-2(1 <i>H</i>)-onas	80
III.1.2	Síntesis de 5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-onas quirales	81
III.2	OBJETIVOS	85
III.2.1	Objetivos generales	85
III.2.2	Objetivos particulares	85
III.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	87
III.3.1	Síntesis de la (<i>S</i>)-1-(1'-feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-ona 97	87
III.3.2	Propuesta mecanística de la aza-anulación de los δ -dienaminoésteres	94
III.3.3	Síntesis del (<i>S</i>)-3-bromo-1-(1'-feniletil)-5-carbometoxi-piridin-2(1 <i>H</i>)-ona 98	95
III.3.4	Síntesis de (<i>R</i>)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-5-carbometoxi piridin-2(1 <i>H</i>)-ona 100	98
III.3.5	Propuesta mecanística de la bromación de las 5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-onas	100
III.4	CONCLUSIONES	101

III.5	PARTE EXPERIMENTAL	102
III.5.1	(-)-(2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>)-4-(((<i>S</i>)-1'-Feniletil)aminometilen)pent-2-enedioato de dimetilo 96	102
III.5.2	(-)-(<i>S</i>)-1-(1'-Feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-ona 97	103
III.5.3	(-)-(<i>S</i>)-1-(1'-Feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-ona 98	104
III.5.4	(-)-(2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>)-4-(((<i>R</i>)-2'-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)-1'-feniletil)amino)metilen)pent-2-enedioato de dimetilo 2<i>E</i>,4<i>Z</i>-99-OTBDMS	105
III.5.5	(-)-(<i>R</i>)-1-(2'-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)-1'-feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-ona 100-OTBDMS	106
III.5.6	(-)-(<i>R</i>)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-ona 100	107
III.5.7	(-)-(<i>R</i>)-3-Bromo-1-((2'-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-1'-feniletil))-5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-ona 101-OTBDMS	108
III.5.8	(-)-(<i>R</i>)-3-Bromo-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-ona 101	109

RESUMEN

En esta tesis, se prepararon diversos β -enaminoésteres derivados del propionato de metilo **1** y aminas primarias, que son estructuras de gran interés, que pueden ser utilizados como intermediarios versátiles para la síntesis de diferentes heterociclos altamente funcionalizados y como materias primas en la síntesis de alcaloides. Nuestro trabajo de investigación está dividido en tres capítulos cuyo contenido se resume a continuación.

En el primer capítulo se describe una metodología eficiente para la síntesis de los β -enaminoésteres, derivados del propionato de metilo **1** y aminas primarias quirales y no quirales.

En el segundo capítulo se estudia la reacción de aza-anulación de los β -enaminoésteres y el cloruro de acrililo **32**. Con esta metodología se logró sintetizar a los correspondientes 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo.

En el tercer capítulo establecimos las condiciones de reacción para sintetizar las 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-ona, con buenos rendimientos a partir de la reacción de aza-anulación entre los β -enaminoésteres y el propionato de metilo. Finalmente se describe la eficiente monobromación de los 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-ona con *N*-bromo succinimida.

SUMMARY

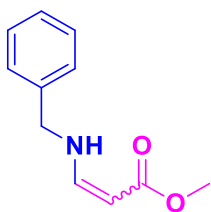
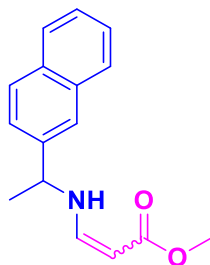
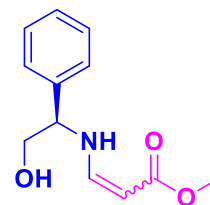
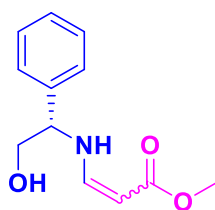
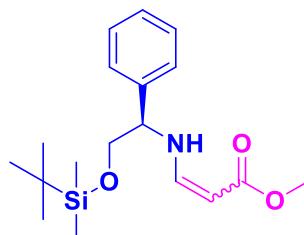
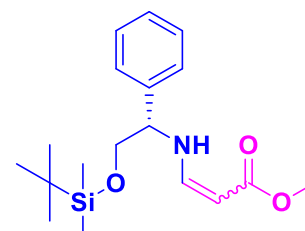
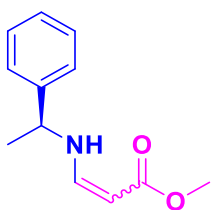
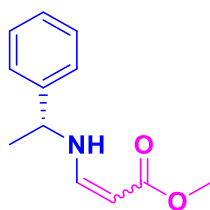
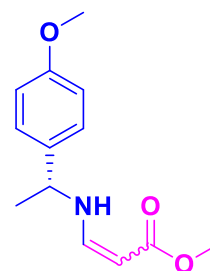
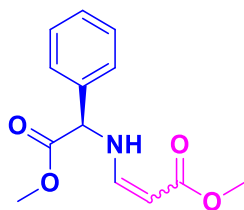
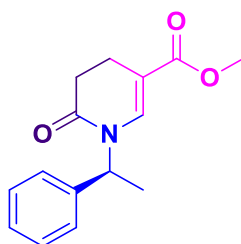
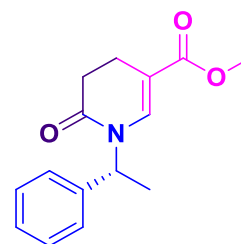
In this thesis, various β -enaminoesters derived from methyl propiolate **1** and primary amines were prepared, which are structures of great interest, which can be used as versatile intermediates for the synthesis of different highly functionalized heterocycles, which in turn can be used as raw materials in the synthesis of alkaloids. Our research work is divided into three chapters whose content is summarized below.

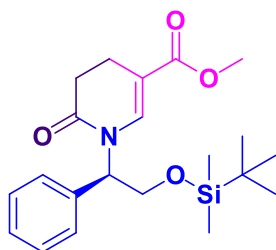
The first chapter describes an efficient methodology for the synthesis of β -enaminoesters, derivatives of methyl propiolate **1**, and chiral and non-chiral primary amines.

The second chapter it is studied the aza- annulation reaction of β -enaminoesters and acryloyl chloride **32**. With this methodology, it was possible to synthesize the corresponding 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate of methyl.

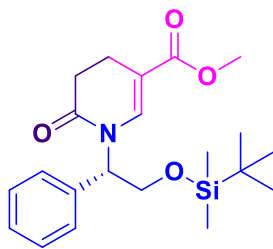
In the third chapter, we established the reaction conditions to synthesize 5-carbomethoxypyridin-2(1*H*)-one, with good yields from the aza- annulation reaction between β -enaminoesters and methyl propiolate. Finally, the efficient monobromination of 5-carbomethoxypyridin-2(1*H*)-one with *N*-bromo succinimide is described.

ÍNDICE DE COMPUESTOS

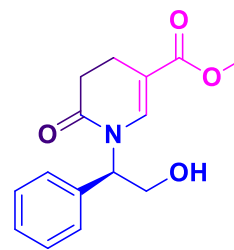
***E/Z-23******E/Z-40******E/Z-41******E/Z-31******E/Z-41-OTBDMS******E/Z-31-OTBDMS******E/Z-42******E/Z-43******E/Z-44******E/Z-45*****81****82**



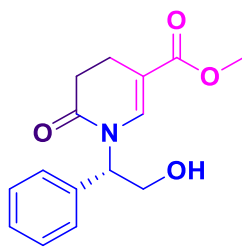
83-OTBDMS



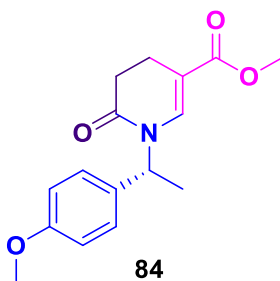
33-OTBDMS



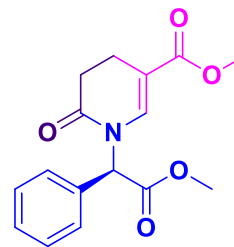
83



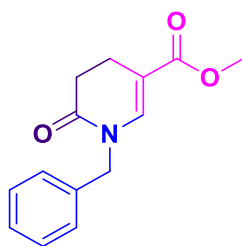
33



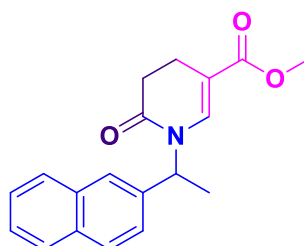
84



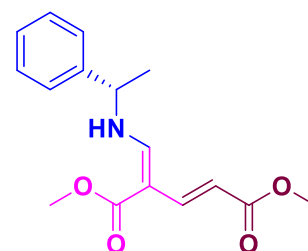
85



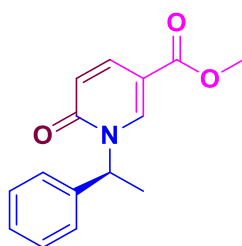
80



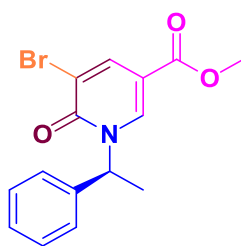
86



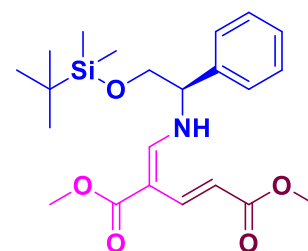
2E,4Z-96



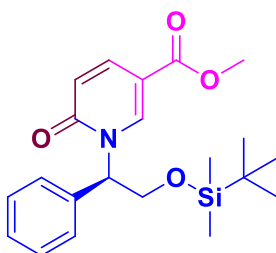
97



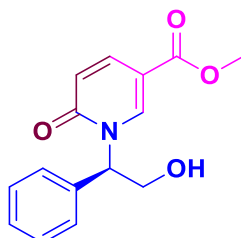
98



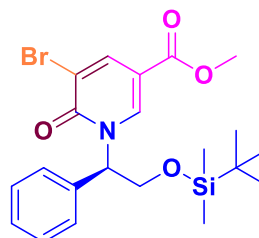
2E,4Z-99



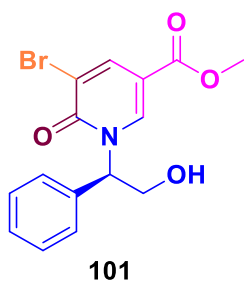
100-OTBDMS



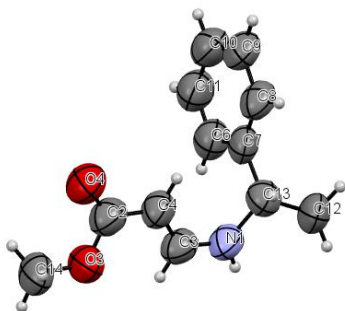
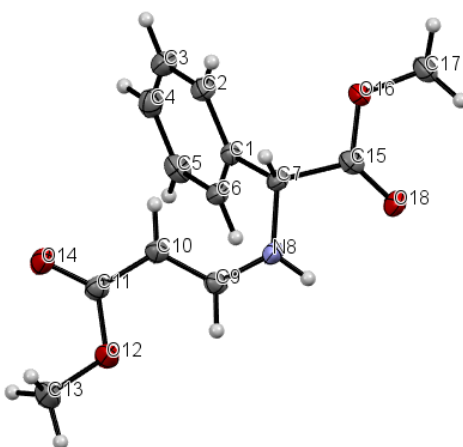
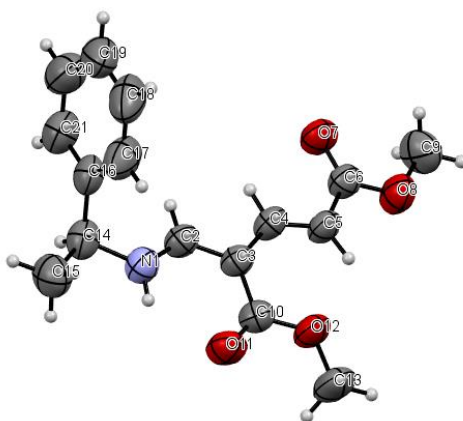
100



101-OTBDMS



ESTRUCTURAS CRISTALINAS

Diagrama ORTEP del compuesto **E-42**Diagrama ORTEP del compuesto **E-45**Diagrama ORTEP del compuesto **2E,4Z-96**

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

MeCN	Acetonitrilo
APT	Acrónimo de <i>Attached Proton Test</i>
anh.	Anhidro
Bn	Bencilo
TBDMSCI	Cloruro de tetrabutildimetilsilano
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
CCF	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
eq.	Equivalentes
R _f	Factor de retención
Ph	Fenilo
TBAF	Fluoruro de <i>N</i> -tetrabutilamonio
g	Gramos
Hz	Hertz
h	Horas
IR	Infrarrojo
MHz	Megahertz
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
min	Minutos
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
Rto.	Rendimiento
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
$[\alpha]_D^{25}$	Rotación específica
t.a.	Temperatura ambiente

INTRODUCCIÓN

Los alcaloides son metabolitos secundarios de origen vegetal y animal. Estructuralmente muchos de los alcaloides son heterociclos, contienen por lo menos un átomo de nitrógeno y además uno o varios centros estereogénicos. La mayoría de los alcaloides son derivados de algunos aminoácidos entre los que podemos mencionar al ácido nicotínico, L-fenilalanina, L-tirosina, L-histidina, L-triptofano, L-ornitina y L-lisina (Figura 1).

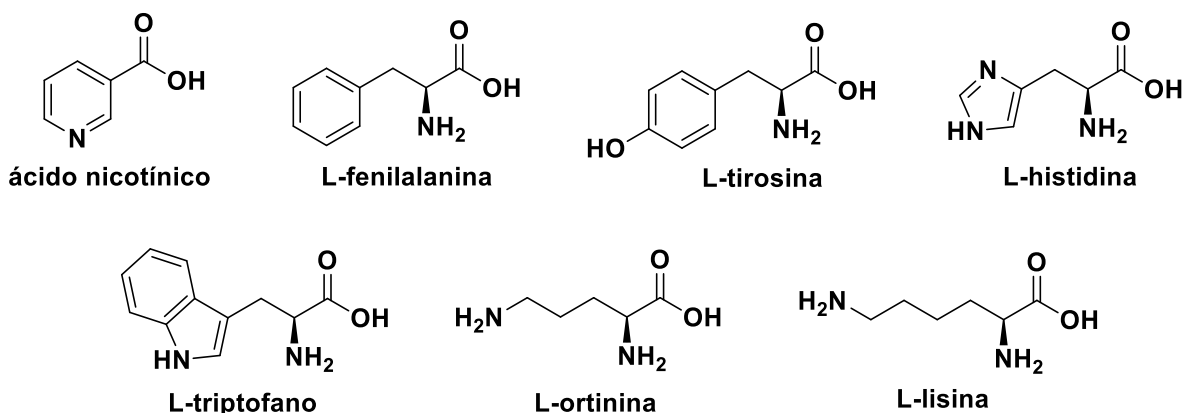


Figura 1. Algunos aminoácidos que son unidades estructurales de alcaloides

Debido a que los alcaloides se encuentran en pequeñas cantidades en los seres vivos, es de interés para la Química Orgánica y en especial para la Síntesis Asimétrica, desarrollar rutas sintéticas para poder acceder a estos compuestos en términos de respeto por el medio ambiente, pureza química (pureza estereoquímica) y economía.¹

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha reportado la síntesis diastereoselectiva de varios alcaloides, entre ellos la conína,² la (-)-dihidropinidina,³ la (+)-indolizidina 167B⁴ y la (+)-indolizidina 209B,⁵ empleando como auxiliar quiral el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol. Figura 2.

¹ Roberts, M.F.; Wink, M., *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Springer, New York, **1998**, 1-7. Anisewski, T., *Alkaloid-Secrets of Life*, 1st Ed Elsevier, **2007**, 1-13.

² Terán, J. L.; Gnecco D.; Galindo, A.; Juárez, J.; Bernés, S.; Enríquez, R.G. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12, 357.

³ Roa L. F.; Gnecco D.; Galindo A.; Terán J. L.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, 15, 3393.

⁴ Roa, L. F.; Gnecco D.; Galindo A.; Juárez, J.; Bernés S.; *Analytical Sciences*, **2003**, 19, 1.

⁵ Gnecco, D.; Lumbreras, A. M.; Terán, J. L.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Castro, A.; Enríquez, R. G.; Reynolds, W. F; *Heterocycles*, **2009**, 78, 2589.

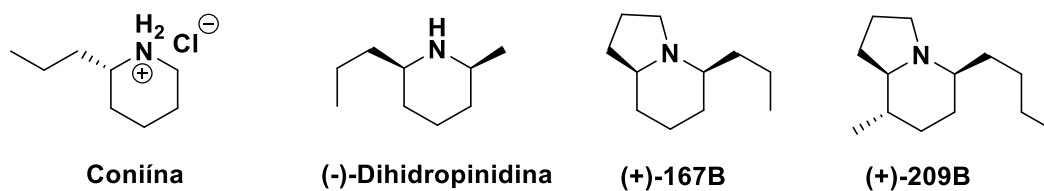


Figura 2. Alcaloides sintetizados por nuestro grupo de investigación.

En este trabajo, desarrollamos una nueva estrategia sintética para la obtención de intermediarios enantiopuros piperidínicos empleando β -enaminoésteres quirales derivados del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, es por eso que a continuación se presentan los antecedentes más relevantes sobre la obtención de β -enaminoésteres quirales.

CAPÍTULO I

PREPARACIÓN DE β -ENAMINOÉSTERES

QUIRALES

I.1 ANTECEDENTES

I.1.1 Generalidades de los β -enaminoésteres

El término de “ β -enaminoéster” se aplica a aquellos compuestos que tienen el siguiente sistema: el doble enlace de la función enamina conjugado con el doble enlace del grupo carbonilo del éster.⁶ Figura 3.

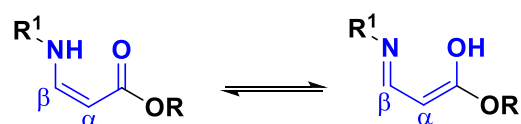


Figura 3. Sistema conjugado de los β -enaminoésteres.

Desde el punto de vista estructural se pueden clasificar de acuerdo con el grado de sustitución del átomo de nitrógeno como primario (**1°**), secundario (**2°**) y terciario (**3°**).⁷ Figura 4.

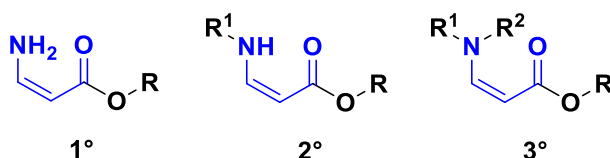


Figura 4. β -enaminoésteres 1°, 2° y 3°.

También pueden clasificarse de acuerdo con su esqueleto carbonado en acíclicos **A** y heterocíclicos **B**. Figura 5.

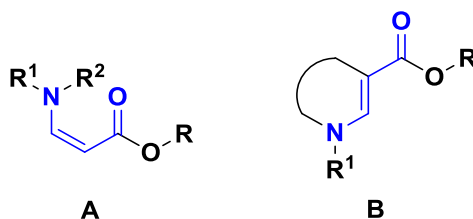


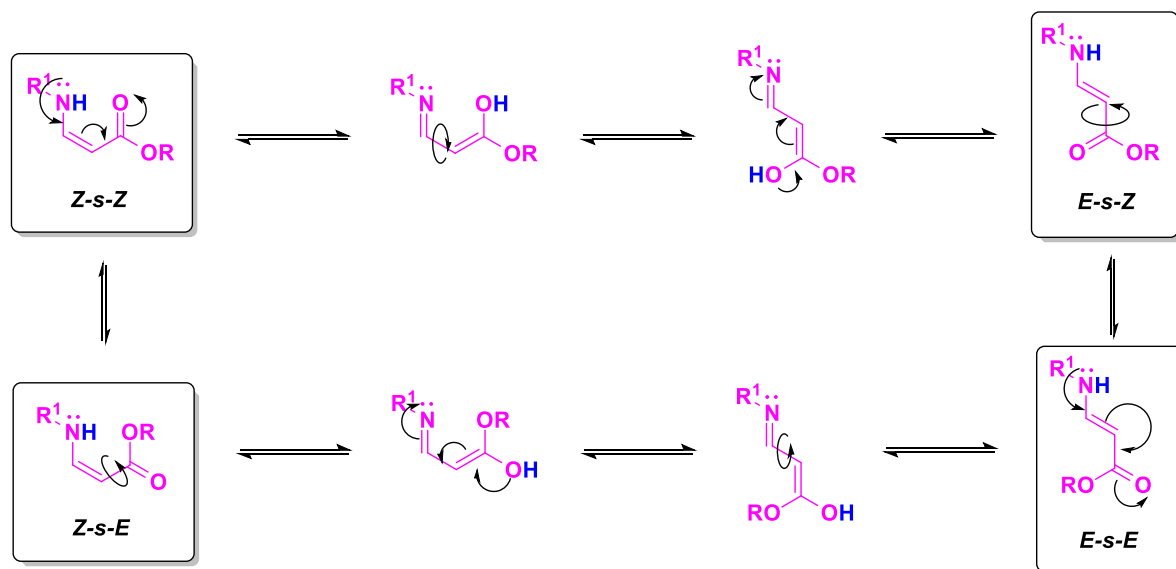
Figura 5. β -enaminoésteres acíclicos y heterocíclicos

Debido a su elevada deslocalización electrónica, los β -enaminoésteres presentan cuatro conformeros, y su predominancia e interconversión entre ellos dependen de varios

⁶ Palmieri, G.; Cimorelli, C. *Arkivoc*, **2006**, vi, 104.

⁷ Shawali, A.S. *Arkivoc*. **2012**, i, 383-431.

factores estereoestructurales. El tipo o volumen de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno pueden favorecer una determinada forma isomérica, sin embargo, siempre que exista un átomo de hidrógeno enlazado al nitrógeno, el confórmero *Z-s-Z* será el más estable por la formación del puente de hidrógeno con el grupo carbonilo, por el contrario, si no existe este puente de hidrógeno el confórmero más favorecido es el *E-s-Z*.⁸ Esquema 1.



Esquema 1. Equilibrio conformacional de los β -enaminoésteres.

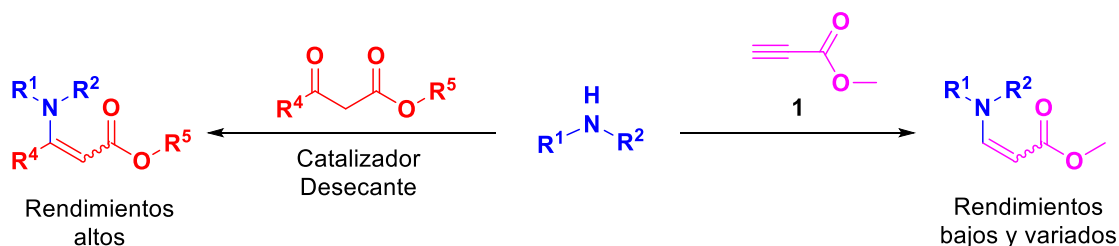
I.1.2 Preparación de los β -enaminoésteres

En la literatura esta reportada la preparación de los β -enaminoésteres con altos rendimientos vía la condensación de aminas primarias o secundarias con β -cetoésteres.⁹ Sin embargo, en la condensación de aminas primarias o secundarias con propionato de metilo **1** los rendimientos son bajos y variados.¹⁰ Esquema 2.

⁸ Greenhill J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277.

⁹ Al-Zaydi, K.M.; Nahri, L.M.; *Orient. J. Chem.* **2006**, 1, 1-28.

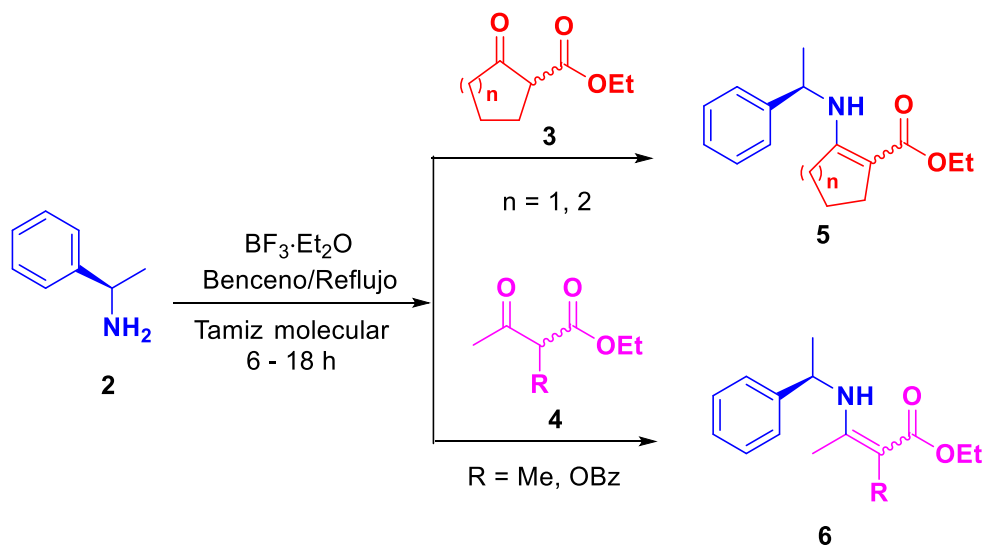
¹⁰ Agami, C., Dechoux, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5311-5313



Esquema 2. Preparación de los β -enaminoésteres.

I.1.2.1 Preparación de β -enaminoésteres a partir de β -cetoésteres

Stille¹¹ y colaboradores en 1994 publicaron la síntesis de los β -enaminoésteres quirales **5** y **6** al hacer reaccionar la (*R*)-(+)-feniletilamina **2** con los β -cetoésteres racémicos **3** y **4**, en benceno a reflujo empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador. No reportaron el rendimiento químico ni la relación geométrica de **5** y **6**. Esquema 3.



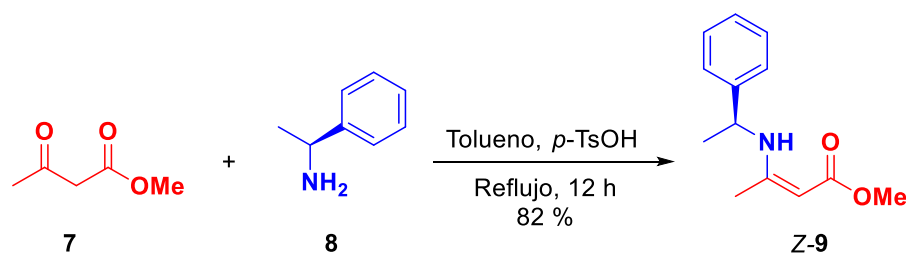
Esquema 3

Cavé¹² y colaboradores en 1997 reportaron la preparación del β -metil- β -enaminoéster quiral **Z-9** con un rendimiento del 82%. Este compuesto lo obtuvieron de la reacción del

¹¹ Stille, J.R.; Barta, N.S.; Brode, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6201-6206.

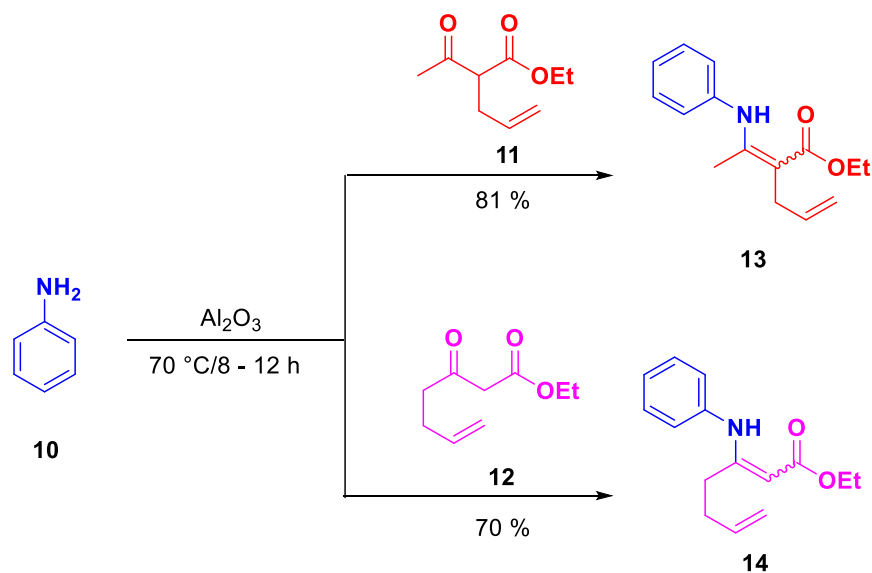
¹² Cave, C.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8703-8706.

acetoacetato de metilo **7** y la (S)-(-)-feniletilamina **8** en tolueno a reflujo, usando como catalizador *p*-TsOH. Esquema 4.



Esquema 4

Ferraz¹³ y colaboradores en 1999 reportaron la síntesis de los β-enaminoésteres **13** y **14** con rendimiento del 81% y 70 % respectivamente. En este proceso hicieron reaccionar a la anilina **10** con los β-cetoésteres **11** y **12** sin disolvente a 70 °C, en presencia de Al₂O₃ como catalizador. No reportaron la relación de isómeros geométricos. Esquema 5.



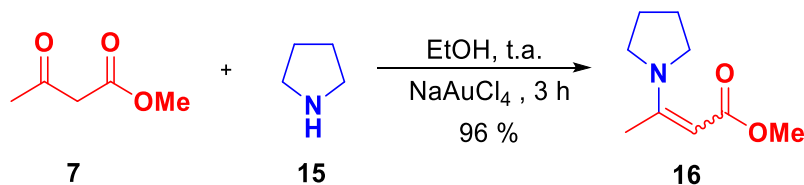
Esquema 5

Marinelli¹⁴ y colaboradores en el 2003 publicaron la síntesis del β-enaminoéster **16** con un rendimiento del 96%, sin reportar la relación de isómeros geométricos. Este

¹³ Ferraz H.M.C.; Payret-Arrúa, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 55, 10915-10924.

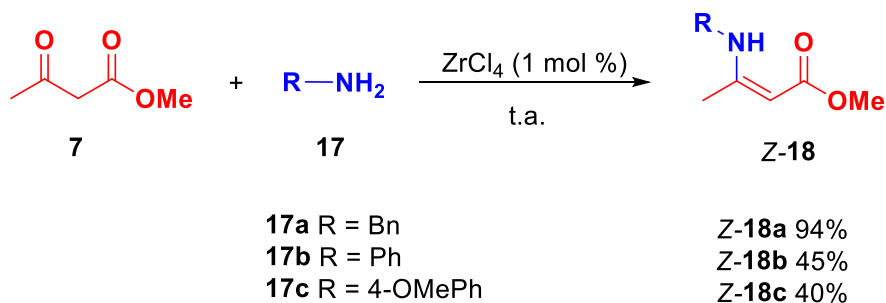
¹⁴ Marinelli, F.; Arcadi, A. *Green Chem.* **2003**, 5, 64–67.

compuesto lo obtuvieron vía la condensación del acetoacetato de metilo **7** y la pirrolidina **15** en EtOH a temperatura ambiente y emplearon como catalizador la sal NaAuCl₄. Esquema 6.



Esquema 6

Lin¹⁵ y colaboradores en el 2007 sintetizaron los β-enaminoésteres **Z-18(a-c)** con rendimientos que van del 40 al 94% a partir del β-cetoéster **7** y las aminas **17(a-c)**. Este proceso lo llevaron a cabo sin disolvente, a temperatura ambiente y con ZrCl₄ como catalizador. Esquema 7.

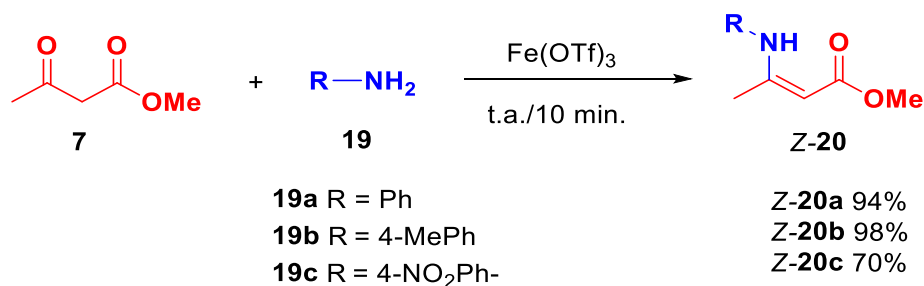


Esquema 7

Feng¹⁶ y colaboradores en el 2015 publicaron la síntesis de los β-enaminoésteres **Z-20(a-c)** con rendimientos que van del 70-98%. Ellos hicieron reaccionar el β-cetoéster **10** y las aminas **19(a-c)** a temperatura ambiente, sin disolvente y en presencia de Fe(OTf)₃ como catalizador. Esquema 8.

¹⁵ Lin, J.; Zhang, L. *Monatshefte Für Chemie*. **2007**, 138, 77–81.

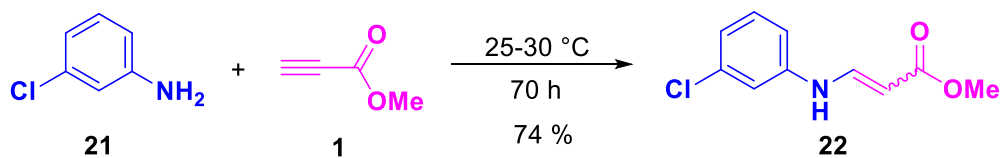
¹⁶ Feng, C.-L.; Ji, M. *Chem. Papers*. **2014**, 68, 1097-1103.



Esquema 8

I.1.2.2 Preparación de β-enamino ésteres a partir de propionato de metilo 1

Gray¹⁷ y colaboradores en 1951 llevaron a cabo la síntesis del β-(*m*-cloroanilín)-acrilato de metilo **22** con un rendimiento del 74 % haciendo reaccionar la *m*-cloroanilina **21** y el propionato de metilo **1** de 25-30 °C, sin disolvente. No reportaron la relación de isómeros geométricos. Esquema 9.

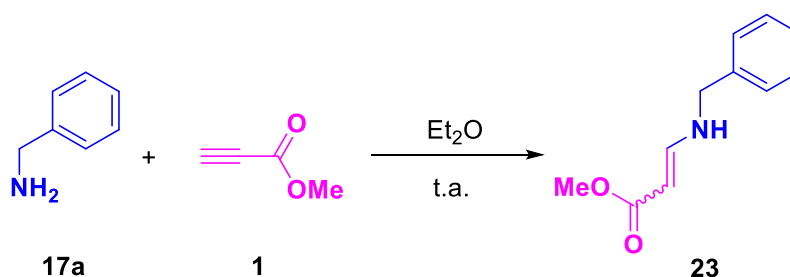


Esquema 9

Stille¹⁸ y colaboradores en 1994, reportaron la reacción de condensación de la bencilamina **17a** con el propionato de metilo **1** en éter etílico y obtuvieron el β-enaminoéster **23**. No especificaron el rendimiento químico ni la proporción de isómeros geométricos. Esquema 10.

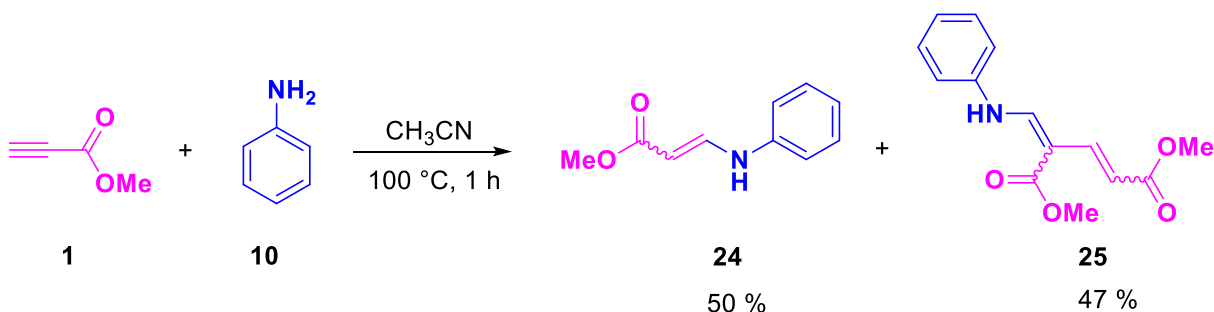
¹⁷ Gray, F.W.; Moshe, H.S. *State College, Penna.* **1951**, 73, 3577-3578.

¹⁸ Cook, G.R., Stille, J.R., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3575-3584.



Esquema 10

Zhuo¹⁹ y colaboradores en 1999 reportaron la reacción del propiolato de metilo **1** con la anilina **10** en acetonitrilo, a 100 °C por una hora. De este proceso obtuvieron la mezcla de los compuestos **24** y **25** con rendimientos del 50 y 47 % respectivamente. No reportaron la relación de isómeros geométricos. Esquema 11.

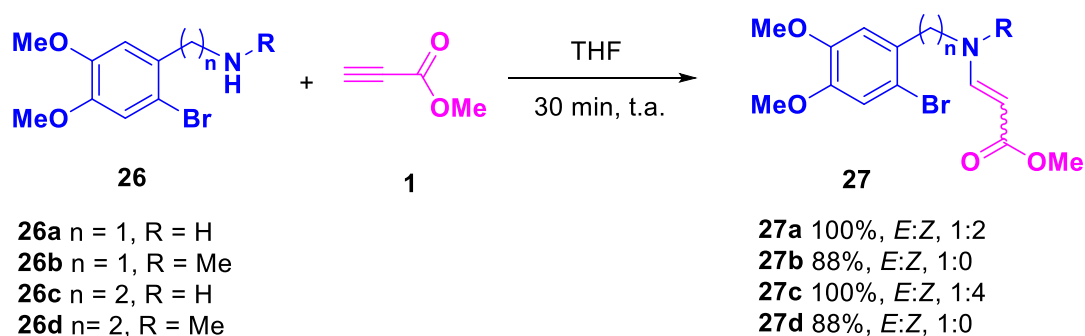


Esquema 11

Domínguez²⁰ y colaboradores en 2002 reportaron la síntesis de los β -enaminoésteres **27(a-d)**, con rendimientos que van del 88-100 %. Estos compuestos los obtuvieron al hacer reaccionar el propiolato de metilo **1** y las aminas **26(a-d)** en THF a temperatura ambiente. Cuando $\text{R} = \text{Me}$ el isómero *E* es el único producto (**27b**, **27d**) y cuando $\text{R} = \text{H}$ obtienen la mezcla de isómeros geométricos *E/Z* en la que el isómero *Z* es mayoritario (**27a**, **27c**). Esquema 12.

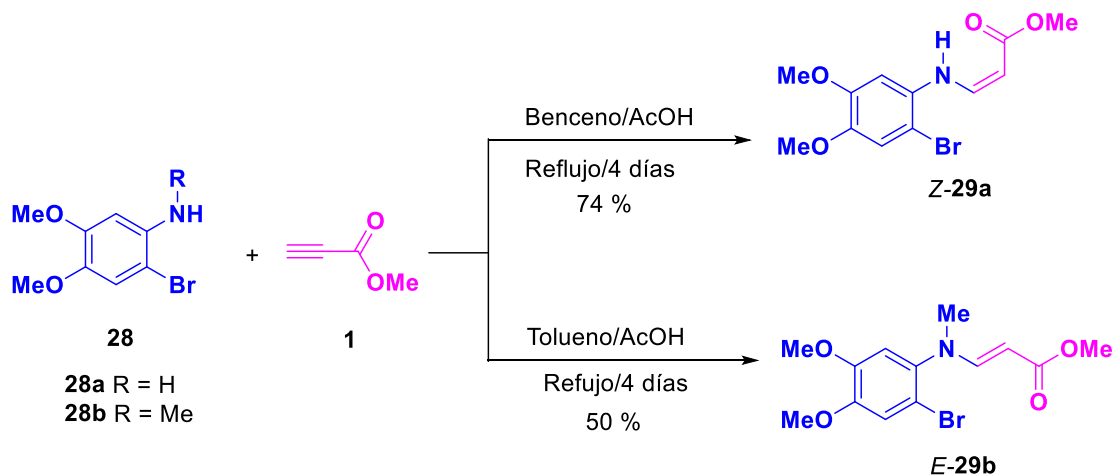
¹⁹ Zhuo, J.-C. *Molecules*. **1999**, 4, M118.

²⁰ Domínguez, D.; Navarro-Vázquez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3213-3220.



Esquema 12

Sin embargo, cuando utilizaron las anilinas **28(a-b)** y la reacción la llevaron a cabo en benceno o tolueno, con un exceso de propionato de metilo, cantidades catalíticas de ácido acético y a reflujo durante 4 días, obtuvieron al β -enaminoéster secundario **Z-29a** con un rendimiento del 74 % y al β -enamino éster terciario **E-29b** con un rendimiento del 50%.

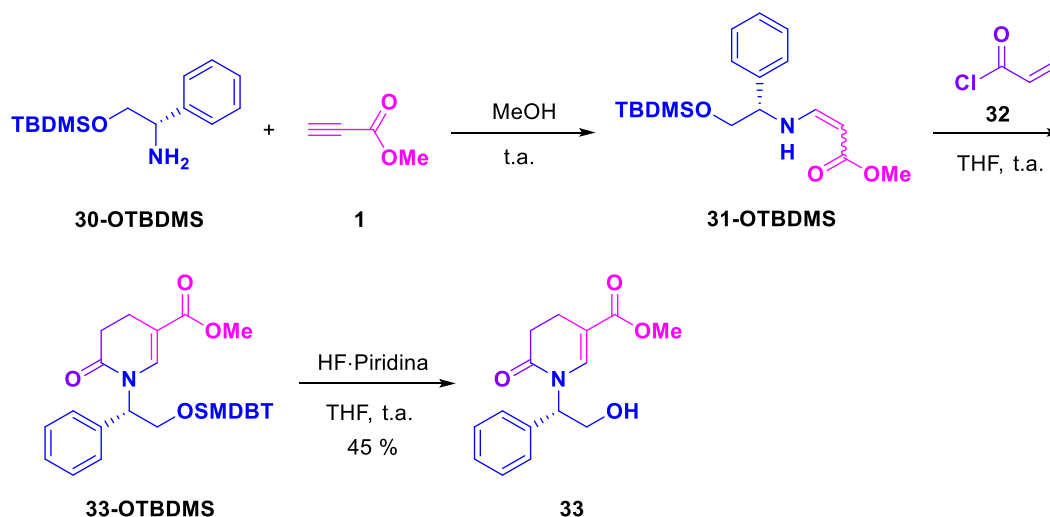


Esquema 13

Dechoux²¹ y colaboradores en 2002 reportaron la síntesis del β -enaminoéster quiral **31-OTBDMS** vía la condensación del (S)-(+)-2-fenilglicinol **30-OTBDMS** con el propionato de metilo **1** en metanol a temperatura ambiente. No reportaron el rendimiento de la reacción ni la relación de isómeros geométricos y asumieron que el rendimiento era bajo. Luego

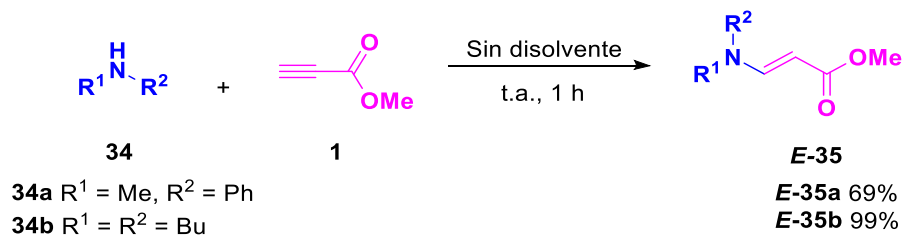
²¹ Dechoux, L.; Agami, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7573-7576.

el crudo de reacción lo hicieron reaccionar con cloruro de acrililo **32** en THF y obtuvieron la δ -lactama **33** en dos etapas con un rendimiento del 45 %. Esquema 14.



Esquema 14

Zeng²² y colaboradores en el 2015 publicaron la síntesis de los β -enaminoésteres **E-35(a-b)** con rendimientos que van del 69-99 % a partir de la reacción del propionato de metilo **1** con las aminas secundarias **34(a-b)**, sin disolvente y a temperatura ambiente. Esquema 15.



Esquema 15

I.1.3 Reactividad de los β -enaminoésteres

Los β -enaminoésteres son etilenos capto dativos típicos y esto los define como importantes y versátiles intermediarios en síntesis ya que pueden reaccionar tanto con nucleófilos como con electrófilos en determinadas condiciones de reacción. El átomo de

²² Zeng, R., Sheng, H. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, 31, 212–217.

carbono β del enamino éster presenta carácter electrofílico y tiene la capacidad de reaccionar con nucleófilos.²³ Figura 6.

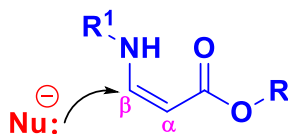


Figura 6. Ataque nucleofílico a un β -enaminoéster.

Por otro lado, el átomo de nitrógeno en presencia de bases fuertes se comporta como un nucleófilo. Además, el átomo de carbono α al carbonilo del éster también tiene carácter nucleofílico.²⁴ Figura 7.

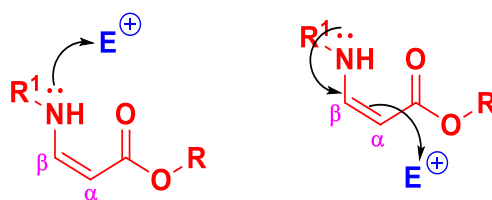


Figura 7. Ataque nucleofílico de un β -enaminoéster.

Los β -enaminoésteres son estructuras útiles para la preparación de compuestos como γ -aminoalcoholes,²⁵ β -aminoésteres,²⁶ β -aminoácidos,²⁷ 1-4-dihidropiridinas,²⁸ metil 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2*H*-onas,²⁹ δ -dienaminoésteres,³⁰ piridin-2*H*-onas,³¹ α -halo- β -enaminoésteres,³² alcaloides,³³ entre otros compuestos.³⁴ Esquema 16.

²³ (a) Michael, J.P. *Pure. Appl. Chem.* **1999**, 71, 979-988. (b) Gaber, H. M.; Bagley, M. C.; Muhammad, Z. A.; Gomha, S. M. *RSC Adv.* **2017**, 7, 14562-14610.

²⁴ (a) Adam, F. M.; Bish, G.; Hodgson, P. B. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, 15, 788-796. (b) Bunce, R. A.; Nammalwar, B.; Kumar, K. G.; Cain, N. R. *Tetrahedron.* **2014**, 70, 838-844. (c) Wan, J-P.; Jing, Y.; Hu, C.; Sheng, S. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6826-6831.

²⁵ Palmieri, G.; Cimagelli, C. *Synthetic. Commun.*, **2001**, 31, 2943-2953.

²⁶ Palmieri, G.; Cimagelli, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5557-5563

²⁷ Li, Y.; Yang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4189-4193.

²⁸ (a) Palmieri, G.; Bartoli, C. *Tetrahedron.* **1995**, 51, 8613-8222. (b) Ashfaq, M.; Tabassum, R.; M, M. A.; Ali, N. H.; Oku, H.; Rivera, G. *Med. Chem.* **2015**, 5, 295-309.

²⁹ Agami, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5311-5313.

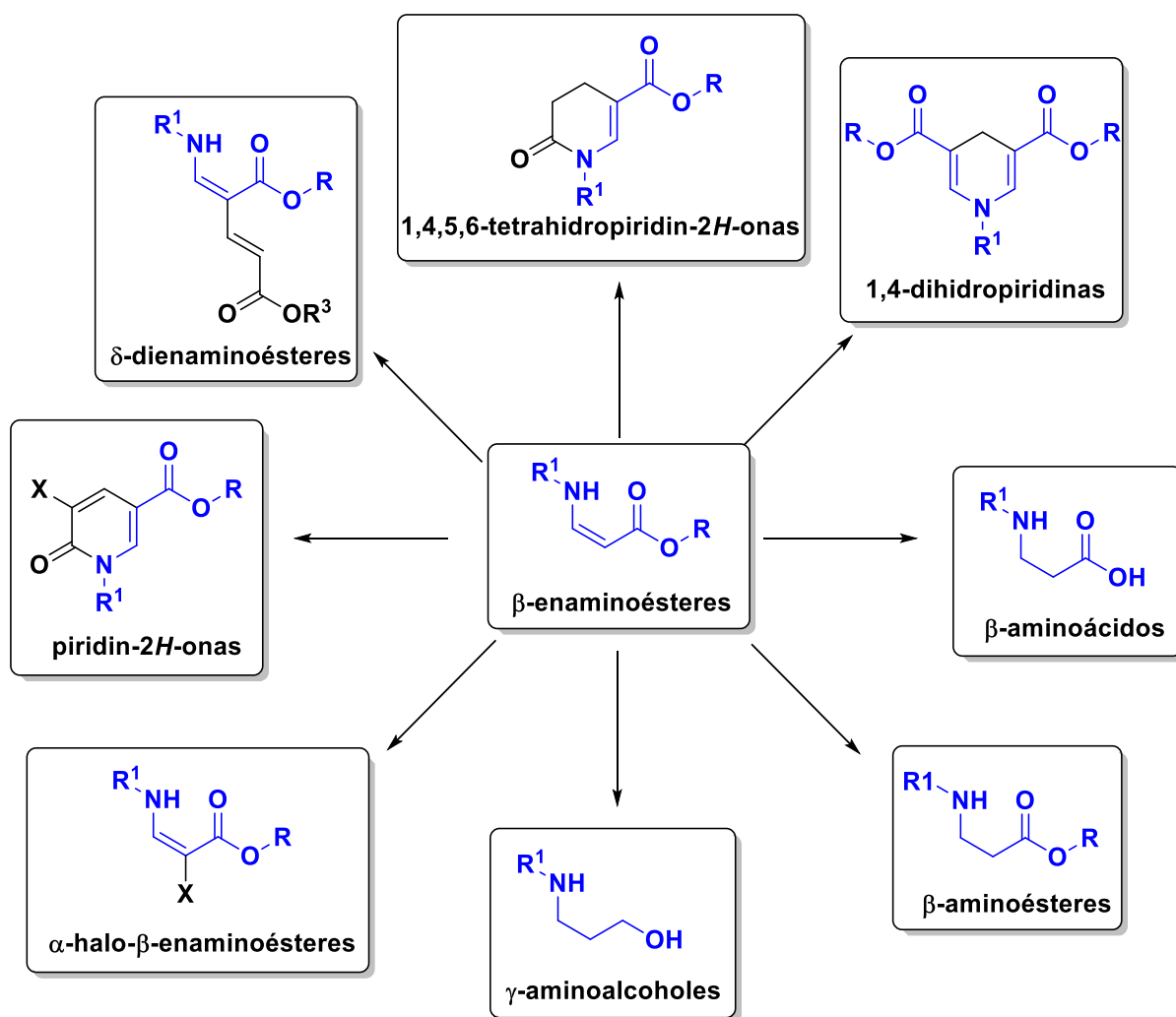
³⁰ Zhuo, J.C. *Molecules.* **1999**, 4, M118.

³¹ Vounatsos, F.; Adams, J. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9895-9898.

³² Xing, L.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10000-10008.

³³ Michael, J.P.; Gravestock, D. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, Vol. 69, No. 3, pp. 583-588.

³⁴ (a) Bartoli, G.; Palmieri, G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6020-6025. (b) Aoyagi, Y.; Ohta, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9203-9206.



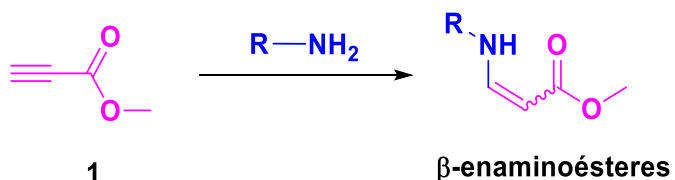
Esquema 16. Versatilidad de los β -enaminoésteres para la síntesis de diferentes compuestos.

Motivados por la importancia que tiene la síntesis y reactividad de los β -enaminoésteres y tomando en cuenta la experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis de alcaloides empleando como auxiliar quiral a diversas aminas quirales comercialmente disponibles, nos propusimos los siguientes objetivos.

I.2 OBJETIVOS

I.2.1 Objetivos generales

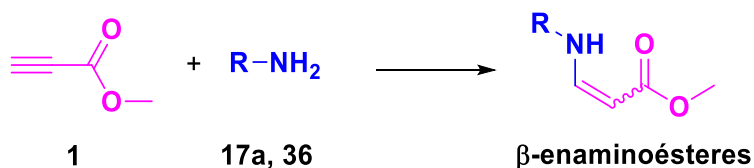
1. Preparar β -enaminoésteres a partir del propionato de metilo **1** con diferentes aminas primarias no quirales y quirales.



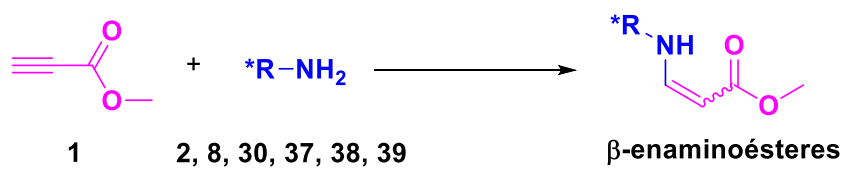
2. Caracterizar, por diversos métodos espectroscópicos, a los β -enaminoésteres obtenidos.

I.2.2 Objetivos particulares.

1. Investigar las mejores condiciones de reacción para la condensación entre el propionato de metilo **1** con aminas primarias, específicamente la bencilamina **17a** y la naftiletilamina racémica **36**, con la finalidad de preparar los correspondientes β -enaminoésteres con altos rendimientos.



2. Investigar las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la condensación entre el propionato de metilo **1** con las aminas primarias quirales el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **37** (y su enantiómero **30**), la (*S*)-(-)-feniletilamina **8** (y su enantiómero **2**), la (*R*)-(+)-1-(4-metoxifenil)etan-1-amina **38** y el éster metílico de la (*R*)-(-)-2-fenilglicina **39**, con la finalidad de preparar los correspondientes β -enaminoésteres con altos rendimientos.



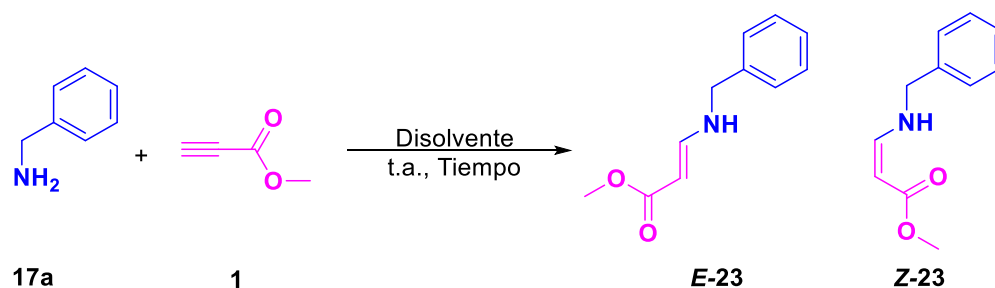
3. Evaluar la relación de isómeros geométricos en cada mezcla de β -enaminoésteres.

I.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

I.3.1 Preparación de los β -enaminoésteres con aminas primarias no quirales

I.3.1.1 Preparación del β -enaminoéster **23** derivado de la bencilamina **17a**

De acuerdo con los antecedentes revisados, específicamente con los publicados por el grupo de Stille³⁵ y con el fin de determinar el rendimiento químico, así como la relación de isómeros geométricos de la condensación entre el propionato de metilo **1** y la bencilamina **17a**, decidimos llevar a cabo esta reacción como primera aproximación en la síntesis de los β -enaminoésteres. Esquema 17.



Esquema 17

La bencilamina **17a** la hicimos reaccionar con el propionato de metilo **1** en una relación estequiométrica 1:1 y utilizando éter etílico como disolvente (condiciones reportadas por Stille³⁵). La reacción se mantuvo en agitación vigorosa durante 8 h a temperatura ambiente y se monitoreó por cromatografía en placa fina en SiO₂. En la primera hora se observó la aparición de un producto, sin embargo, aún había presencia de la bencilamina **17a** pero no del propionato de metilo **1**. Este resultado nos llevó a concluir que el propionato de metilo **1** se había volatilizado. En esta primera aproximación obtuvimos al correspondiente β -enaminoéster **23** como mezcla de isómeros geométricos *E/Z*, en una relación 1:3 con un rendimiento químico de apenas el 50 %.

³⁵ Cook, G. R.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3575-3584.

En un intento por mejorar el rendimiento químico de la reacción repetimos la condensación de la bencilamina **17a** y el propionato de metilo **1** sellando perfectamente el matraz. Monitoreamos el avance de la reacción por CCF y pudimos observar que después de 6 h no había presencia de materias primas. El β -enaminoéster **23** lo obtuvimos con un 85% de rendimiento y una relación *E/Z* de 1:3, después de ser purificado por cromatografía en columna.

En un tercer experimento decidimos utilizar THF anhidro. La reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que en el experimento anterior. El rendimiento químico de la mezcla del β -enaminoéster **23** fue del 90 % y la relación *E/Z* fue 3:1, siendo en este único caso el isómero *E* el mayoritario.

Finalmente utilizamos MeOH y el tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento del 96 %. La relación de isómeros geométricos *E/Z* fue de 1:4 a favor del isómero *Z*, y que fue obtenida a partir del espectro de RMN-¹H del crudo de reacción.

Los resultados obtenidos de la condensación entre la bencilamina **17a** y el propionato de metilo **1** se resumen en la Tabla 1.

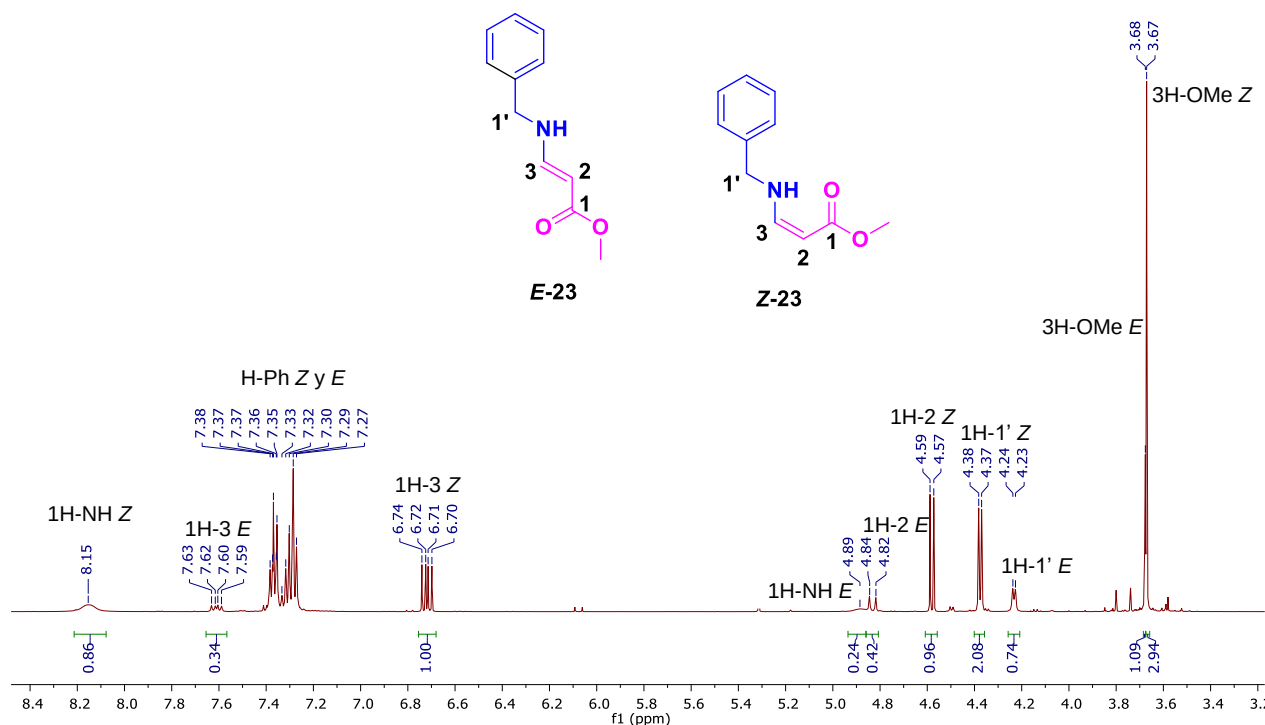
Tabla 1. Experimentos para la síntesis del β -enaminoéster **23**

Experimento	Disolvente	Tiempo h	Número de eq. de 1	Rendimiento 23	Relación ^a <i>E/Z</i> 23
1	Et ₂ O	8	1.0	50 %	1:3
2	Et ₂ O	6	1.2	85 %	1:3
3	THF	5	1.2	90 %	3:1
4	MeOH	4	1.2	96 %	1:4

^aLa relación *E/Z* de los isómeros geométricos se determinó por RMN-¹H desde el crudo de la reacción.

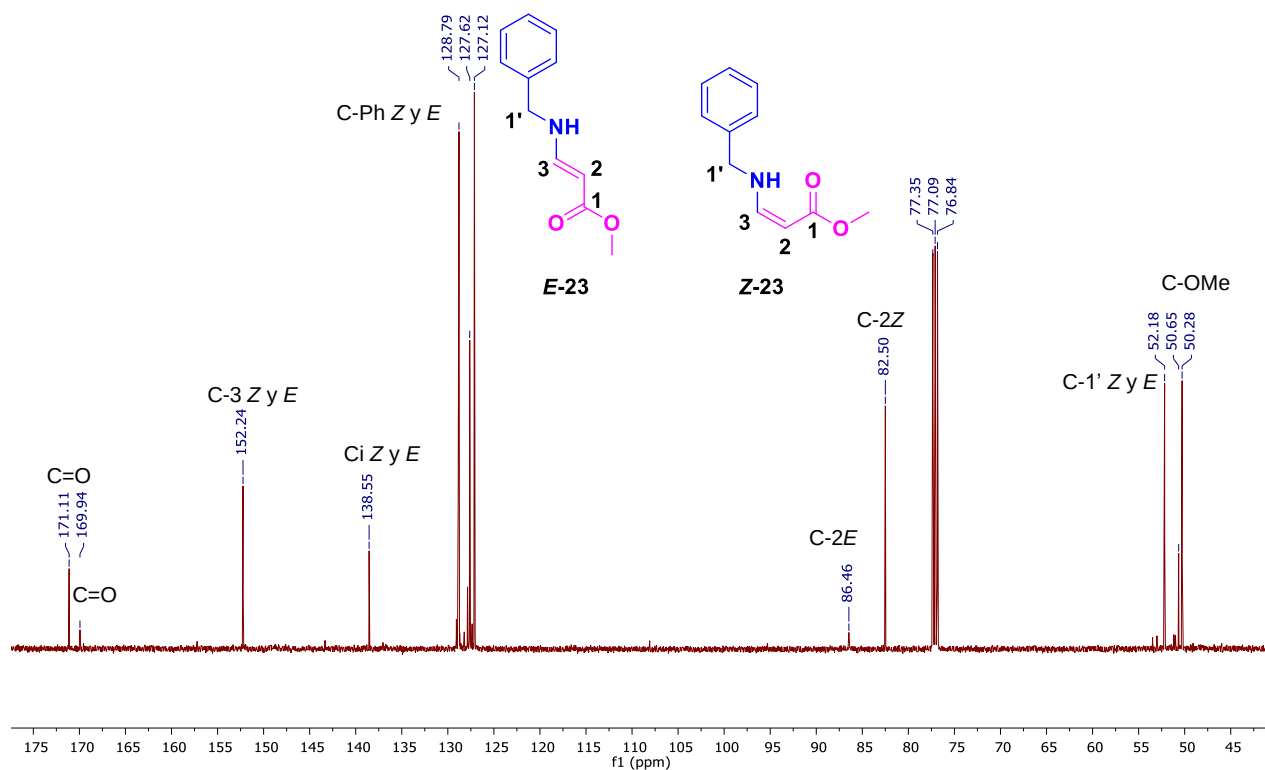
En el espectro de RMN-¹H de la mezcla de isómeros geométricos del β -enaminoéster **23**, se observa en 3.67 ppm una señal simple que se asignó a los 3H-OMe *Z*, en 3.68 ppm se observa una señal simple que se asignó a los 3H-OMe *E*. Por otro lado, en 4.57 ppm se observa una señal doble (*J* = 8.0 Hz) asignada al H-2 del isómero *Z* y en 4.82 ppm una señal doble (*J* = 13.5 Hz) asignada al H-2 del isómero *E*. Mientras que en 6.70 ppm

aparece una señal doble de doble ($J = 8.0$ y 13.0 Hz) que se asignó al H-3 del isómero *Z* y en 7.59 ppm una señal doble de doble ($J = 8.0$ y 13.0 Hz) que se asignó al H-3 del isómero *E*. El resto de las señales corresponden con las estructuras propuestas. Espectro 1.



Espectro 1. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), de la mezcla del β -enaminoéster **23**.

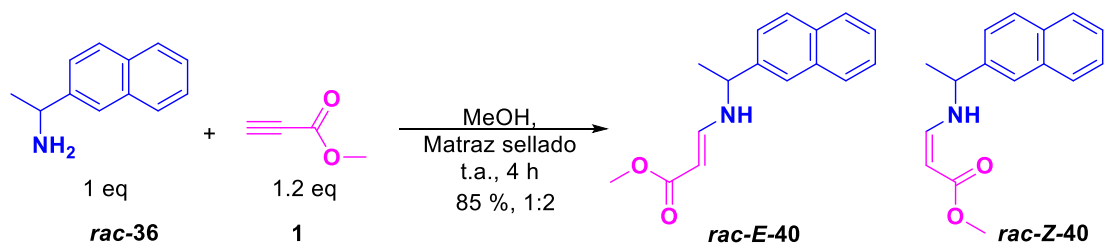
En el espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla de isómeros geométricos del β -enaminoéster **23**, se observa en 50.3 ppm una señal que se asignó al C-OMe del isómero *Z*, mientras que en 50.7 ppm se observa una señal que se asignó al C-OMe del isómero *E*. También se observa en 82.5 ppm una señal que se asignó al C-2 del isómero *Z* y en 86.5 ppm una señal que se asignó al C-2 del isómero *E*. Mientras que en 152.2 ppm se observa una señal que se asignó al C-2 de ambos isómeros. El resto de las señales corresponden con las estructuras propuestas. Espectro 2.



Espectro 2. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), de la mezcla del β -enaminoéster **23** en CDCl_3 .

I.3.1.2 Preparación del β -enaminoéster **40** derivado de la *rac*-naftiletilamina *rac*-**36**

Para confirmar los buenos resultados obtenidos en la preparación de **23** decidimos utilizar las mismas condiciones de reacción con la naftiletilamina racémica *rac*-**36**. La condensación entre el propionato de metilo **1** y la amina *rac*-**36** la llevamos a cabo en MeOH y obtuvimos la mezcla del β -enaminoéster *rac*-**40** con un rendimiento químico del 85 % y una relación *E/Z*, 1:2. Esquema 18.



Esquema 18

I.3.2 Preparación de los β -enaminoésteres con aminas primarias quirales

En la revisión bibliográfica de los antecedentes encontramos un reporte por parte de Dechoux³⁶ y colaboradores donde describen la condensación del (S)-(+)-2-fenilglicinol **30** y el propionato de metilo **1**, en MeOH a temperatura ambiente, sin embargo, no reportaron el rendimiento químico de la reacción ni la relación de isómeros geométricos, y asumieron que el rendimiento era bajo.

Considerando los bajos resultados reportados por Dechoux³⁶ y colaboradores y los buenos resultados que nosotros obtuvimos en la condensación del propionato de metilo **1** con las aminas primarias **17a** y **36**, utilizamos esas condiciones de reacción para llevar a cabo la condensación del (R)-(-)-2-fenilglicinol **37** y el propionato de metilo **1**.

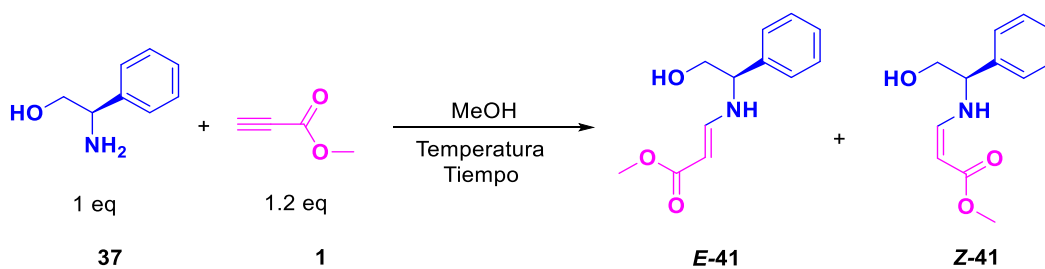
I.3.2.1 Preparación del β -enaminoéster quiral **41** derivado del (R)-(-)-2-fenilglicinol **37**

Cuando llevamos a cabo la reacción del propionato de metilo **1** con el (R)-(-)-2-fenilglicinol **37** en MeOH en 4 h obtuvimos el β -enaminoéster **41** con un rendimiento del 95 % como mezcla de isómeros geométricos $E/Z = 1:4$.

Finalmente, evaluamos el comportamiento de esta reacción a baja temperatura. Realizamos la condensación en MeOH a -75 °C y después de 24 h se comprobó por CCF el consumo por completo de la amina. El β -enaminoéster **41** se obtuvo con un 85 % de rendimiento como mezcla de isómeros geométricos $E/Z = 1:1.5$.

En la Tabla 2 se resumen los experimentos realizados, siendo el experimento numero 1 el mejor resultado obtenido en cuanto a tiempo de reacción y rendimiento. Esquema 19.

³⁶ Dechoux, L.; Agami, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7573-7576.



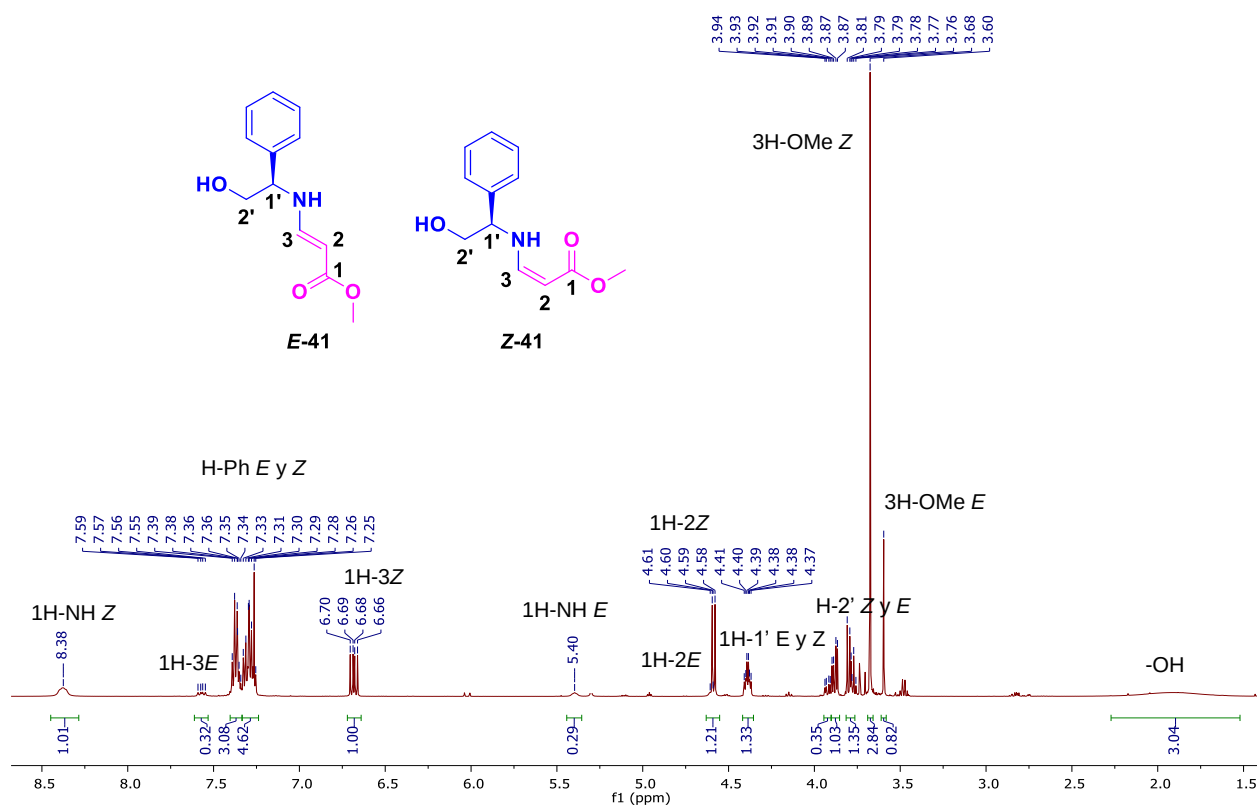
Esquema 19

Tabla 2. Experimentos para la síntesis del β -enaminoéster **41**

Experimento	Tiempo h	Temperatura	Rendimiento	Relación ^a <i>E/Z</i>
1	4 h	Ambiente	95 %	1:4
2	24 h	-75 °C	85 %	1:1.5

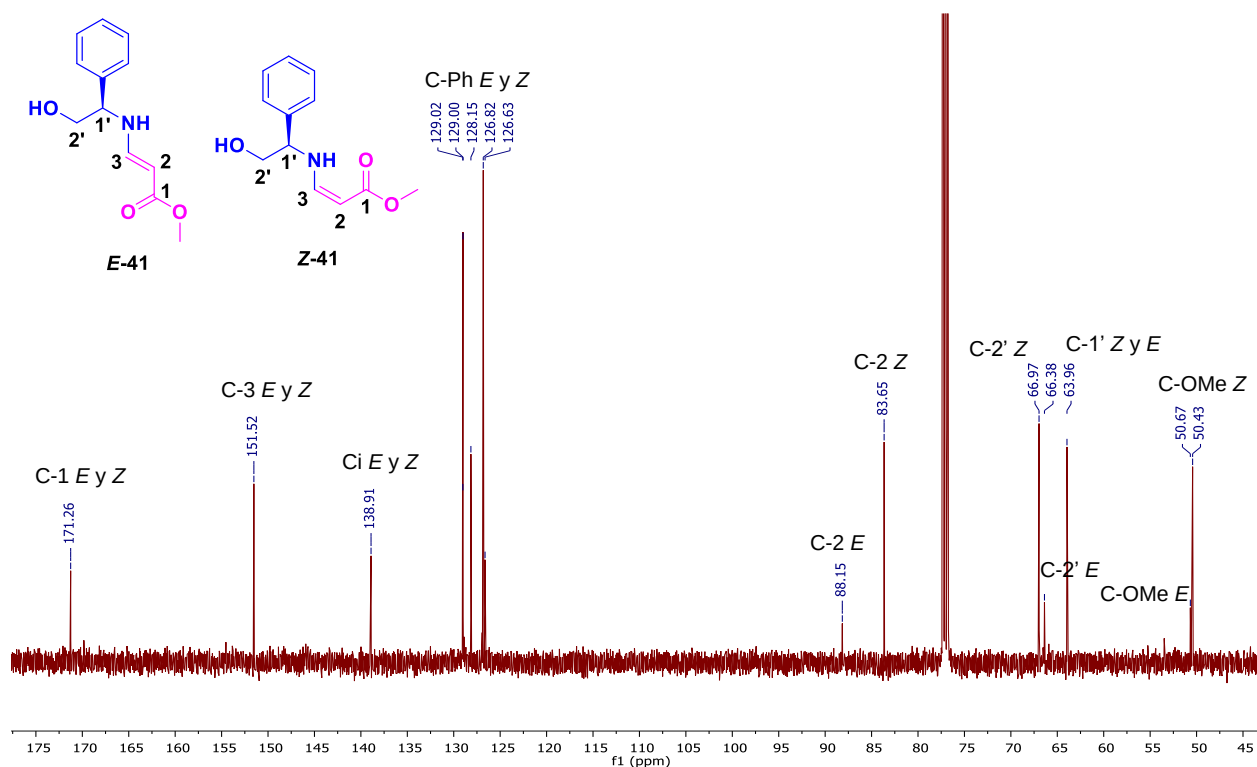
^aLa relación *E/Z* de los isómeros geométricos se determinó por RMN-¹H desde el crudo de la reacción.

En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla de isómeros geométricos del β -enamino éster **41**, se observa en 4.58 ppm una señal doble ($J = 8.0$ Hz) asignada al H-2 del isómero *Z* y en 4.60 ppm una señal doble ($J = 13.5$ Hz) asignada al H-2 del isómero *E*. Mientras que en 6.68 ppm aparece una señal doble de doble ($J = 8.0$ y 13.0 Hz) que se asignó al H-3 del isómero *Z* y en 7.56 ppm una señal doble de doble ($J = 8.5$ y 13.5 Hz) que se asignó al H-3 del isómero *E*. El resto de las señales corresponden con las estructuras propuestas. Espectro 3.



Espectro 3. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), de la mezcla del β -enaminoéster **41**.

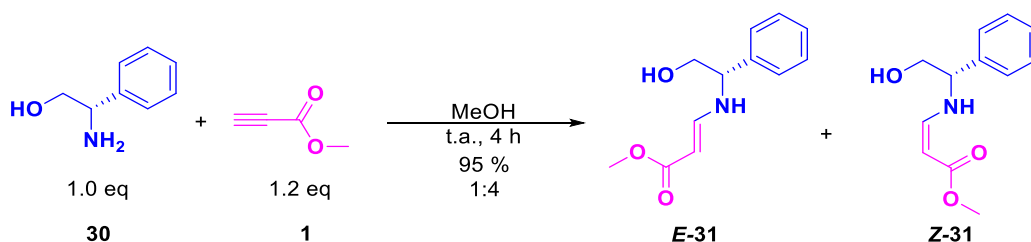
En el espectro de RMN- ^{13}C del β -enamino éster **41**, se observa en 50.4 ppm una señal que se asignó al C-OMe del isómero *Z*, mientras que en 50.7 ppm se observa una señal que se asignó al C-OMe del isómero *E*. También se observa en 83.7 ppm una señal que se asignó al C-2 del isómero *Z* y en 88.2 ppm una señal que se asignó al C-2 del isómero *E*. Mientras que en 150.9 ppm se observa una señal que se asignó al C-3 de ambos isómeros. El resto de las señales corresponden con las estructuras propuestas. Espectro 4.



Espectro 4. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), de la mezcla del β -enaminoéster **41**.

I.3.2.2 Preparación del β -enaminoéster **31** derivado del (*S*)-(+)-2-fenilglicinol **30**.

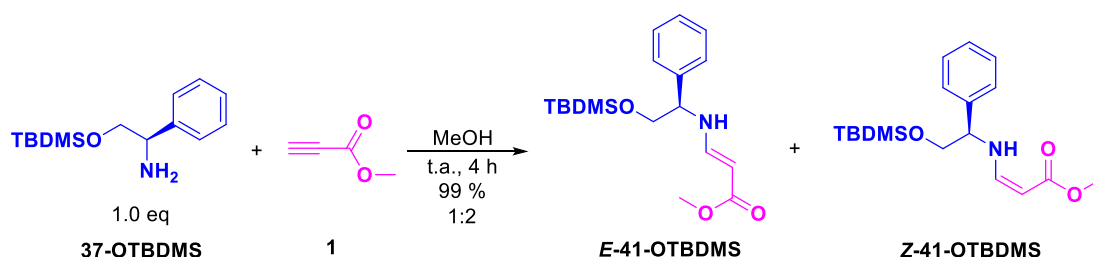
Debido a los buenos rendimientos obtenidos en la condensación del propionato de metilo **1** con el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **37** decidimos probar la condensación del propionato de metilo **1** con el (*S*)-(+)-2-fenilglicinol **30**. Este proceso lo realizamos bajo las mismas condiciones de reacción que en el experimento 1 de la Tabla 2. El rendimiento de **31** fue del 95 % y una relación de isómeros geométricos *E/Z* = 1:4. Esquema 20.



Esquema 20

I.3.2.3 Preparación del β -enaminoéster 41-OTBDMS y 31-OTBDMS

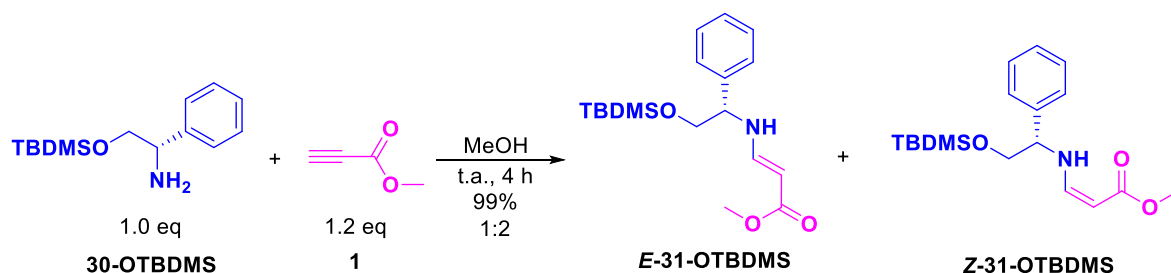
Posteriormente decidimos realizar la reacción de condensación entre el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **37-OTBDMS**³⁷ con el propialato de metilo **1**, en las condiciones de reacción previamente descritas y determinar si había alguna influencia del grupo hidroxilo en el rendimiento de la reacción. Se obtuvo el β -enaminoéster **41-OTBDMS** con un rendimiento químico del 99 %, como mezcla de isómeros geométricos *E/Z* = 1:2. Observamos que el rendimiento de la reacción mejoró un 4 % en relación con la que se llevó a cabo con el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **37** no protegido, posiblemente debido a que se eliminó la capacidad nucleofílica del grupo -OH. También cabe señalar que la relación de isómeros geométricos aumentó parcialmente en favor de isómero *E*, aunque el isómero *Z* continuó siendo el mayoritario. Esquema 21.



Esquema 21

Cuando la reacción se llevó a cabo con el enantiómero (*S*)-(+)-2-fenilglicinol **30-OTBDMS** bajo las mismas condiciones de reacción, los resultados obtenidos fueron los mismos, con un rendimiento químico del 99 % y una relación de isómeros geométricos *E/Z* = 1:2. Esquema 22.

³⁷ Wang, X.; Wang, X.; Chen, Y.; Dai, L.; Li, X. *J. Zhejiang Univ.-Sci. A*. **2016**, *17*, 163-170.



Esquema 22

Contrario a lo reportado por Dechoux y colaboradores,³⁶ los rendimientos químicos de las mezclas de los β -enaminoésteres **31** y **41** obtenidas a partir de la condensación del propialato de metilo **1**, con los dos enantiómeros de fenilglicinol **30** y **37** respectivamente, tanto con el grupo hidroxilo libre como protegido, son buenos. Estos resultados se resumen en la Tabla 3.

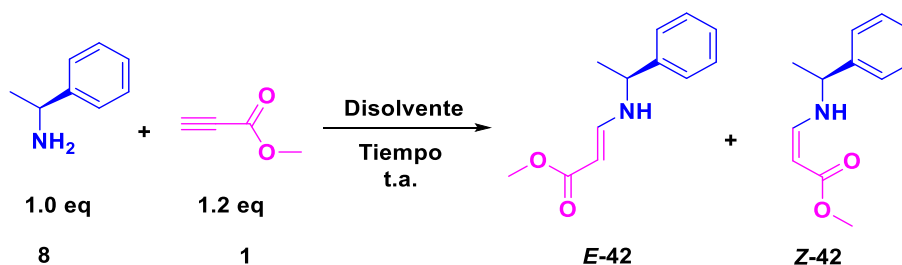
Tabla 3. Preparación de los β -enaminoésteres **31** y **41**.

Mezcla <i>E/Z</i>	Rendimiento	Relación ^a <i>E/Z</i>
31	95 %	1:4
41	95 %	1:4
31-OTBDMS	99 %	1:2
41-OTBDMS	99 %	1:2

^aLa relación *E/Z* de los isómeros geométricos se determinó por RMN-¹H desde el crudo de la reacción.

I.3.2.4 Preparación del β -enaminoéster **42** derivado de la (*S*)-(-)-feniletilamina **8**.

Luego decidimos probar estas mismas condiciones para la síntesis del β -enaminoéster **42**. Adicionalmente realizamos este proceso con THF. Esquema 23.



Esquema 23

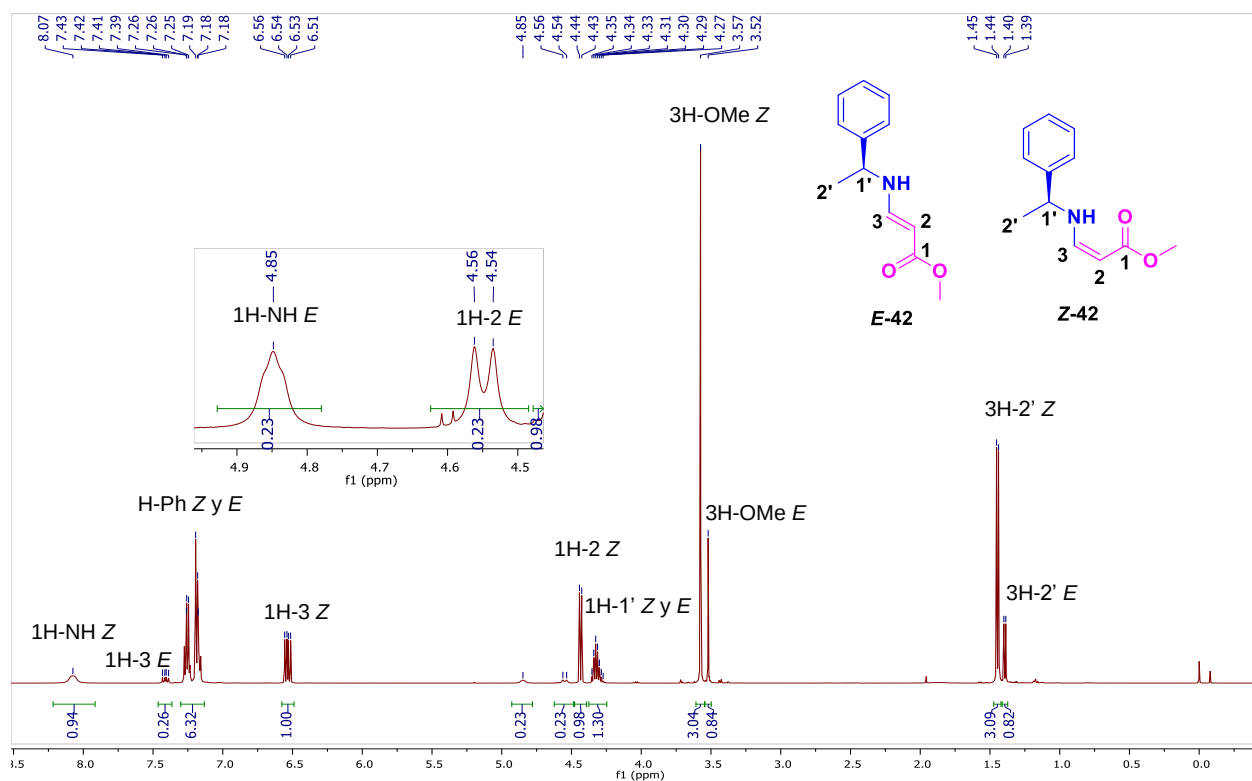
En el experimento número uno en THF se puede observar que el rendimiento de la condensación es bueno, sin embargo, en el experimento número dos cuando el disolvente es MeOH se obtuvo el mejor rendimiento y tiempo de reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Preparación del β -enaminoéster **42**

Experimento	Disolvente	Tiempo h	Rendimiento	Relación ^a E/Z
1	THF	8 h	92 %	1:2
2	MeOH	4 h	96 %	1:5

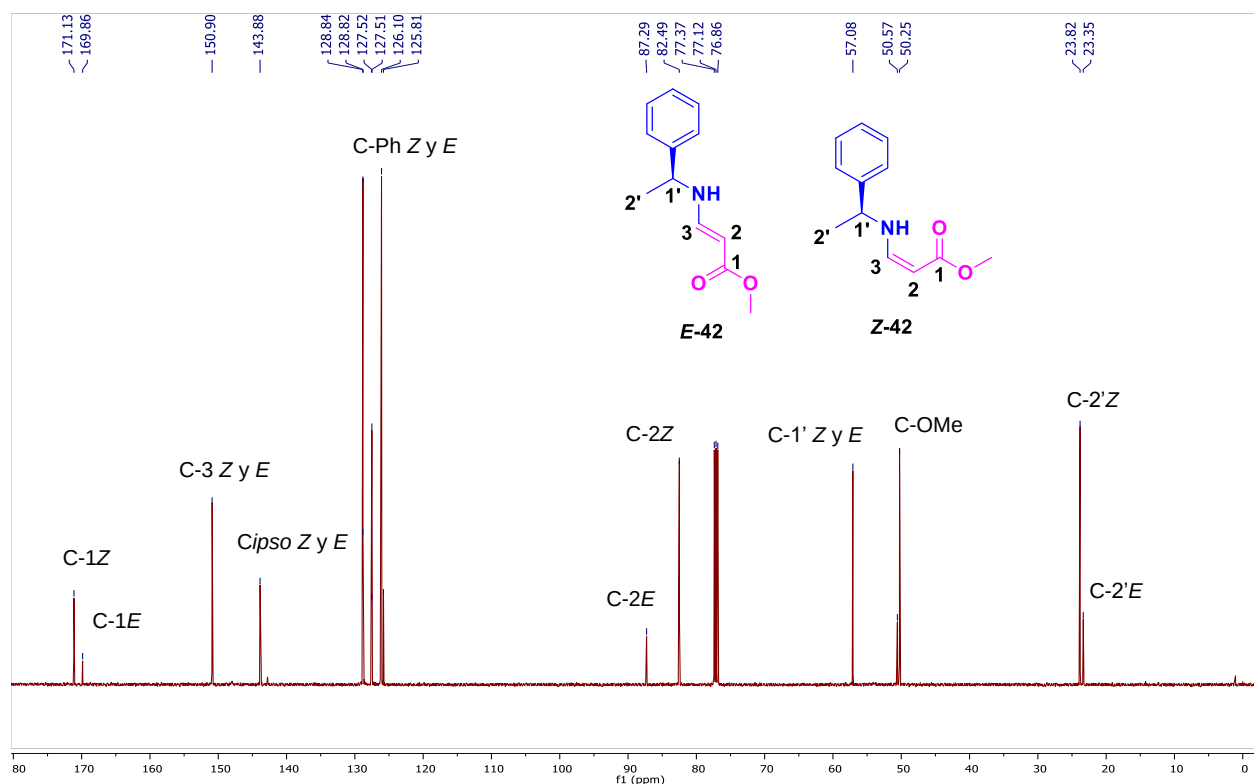
^aLa relación E/Z de los isómeros geométricos se determinó por RMN-¹H desde el crudo de la reacción.

En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla de isómeros geométricos del β -enaminoéster **42**, se observa en 4.42 ppm una señal doble ($J = 8.1$ Hz) asignada al H-2 del isómero *Z* y en 4.53 ppm una señal doble ($J = 13.5$ Hz) asignada al H-2 del isómero *E*. Mientras que en 6.51 ppm aparece una señal doble de doble ($J = 8.1$ y 13.2 Hz) que se asignó al H-3 del isómero *Z* y en 7.40 ppm una señal doble de doble ($J = 8.5$ y 13.4 Hz) que se asignó al H-3 del isómero *E*. El resto de las señales corresponden con las estructuras propuestas. Espectro 5.



Espectro 5. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), de la mezcla del β -enaminoéster **42**.

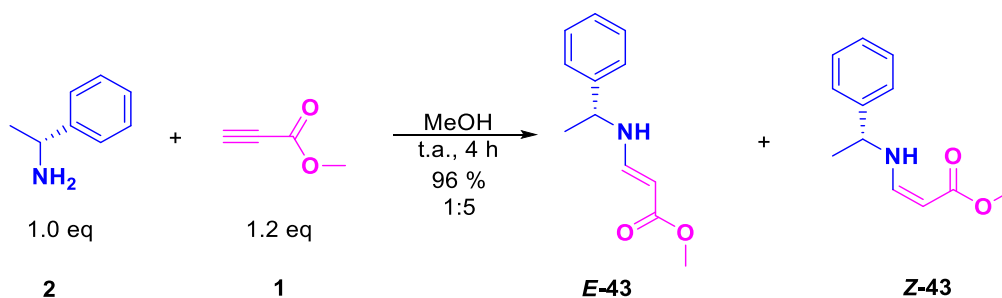
En el espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla **42**, se observa en 50.3 ppm una señal que se asignó al C-OMe del isómero *Z*, mientras que en 50.6 ppm se observa una señal que se asignó al C-OMe del isómero *E*. También se observa en 82.4 ppm una señal que se asignó al C-2 del isómero *Z* y en 87.2 ppm una señal que se asignó al C-2 del isómero *E*. Mientras que en 150.9 ppm se observa una señal que se asignó al C-3 de ambos isómeros. El resto de las señales corresponden con las estructuras propuestas. Espectro 6.



Espectro 6. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), de la mezcla del β -enaminoéster **42**.

I.3.2.5 Preparación del β -enaminoéster **43** derivado de la (*R*)-(+)-feniletilamina **2**.

Cuando llevamos a cabo la reacción de condensación con el enantiómero (*R*)-(+)-feniletilamina **2** con el propionato de metilo **1**, bajo las mismas condiciones de reacción que en el experimento 2 de la Tabla 4, los resultados fueron los mismos y obtuvimos la mezcla del β -enaminoéster **43**, con un rendimiento químico del 96 % y una relación de isómeros geométricos *E/Z* = 1:5. Esquema 24.



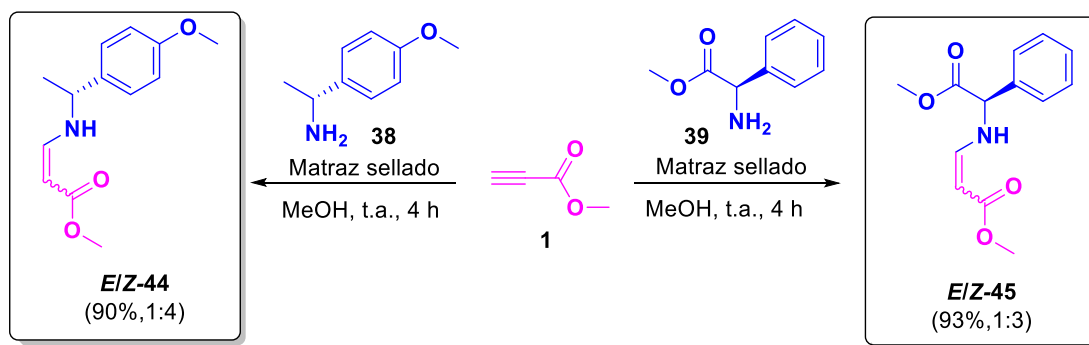
Esquema 24

Intentamos separar la mezcla de isómeros geométricos del compuesto **43**, vía una placa preparativa soportada en alúmina. Cuando obtuvimos las dos fracciones correspondientes analizamos cada una por RMN-¹H y RMN-¹³C, los resultados mostraron para ambos espectros la presencia de una mezcla *E/Z* con la misma relación a la observada antes de la separación, siendo el isómero *Z* el más favorecido, debido al puente de hidrógeno formado entre el NH y el grupo carbonilo del éster. Este resultado está apegado a lo descrito acerca del equilibrio dinámico en el que se encuentran los β-enaminoésteres en solución.

También realizamos el análisis de RMN-¹H del compuesto **43** en C₆D₆. La relación de isómeros geométricos observada fue de 95:5 a favor del isómero *E*. Por lo tanto, podemos concluir, que en el equilibrio *E/Z*, la polaridad del disolvente tiene un rol importante, debido a que el aumento en la polaridad favorece la formación del puente de hidrógeno del β-enaminoéster, aumentando la proporción del isómero *Z* en el equilibrio dinámico.

I.3.2.6 Preparación de los β-enaminoésteres **44** y **45**.

Finalmente procedimos a preparar los β-enaminoésteres derivados de la (*R*)-(+)-1-(4-metoxifenil)etan-1-amina **38** y el éster metílico de la (*R*)-(-)-2-fenilglicina **39**, utilizando MeOH. Los rendimientos obtenidos en ambos casos son buenos y el isómero *Z* es el mayoritario. Esquema 25.



Esquema 25

La mezcla de isómeros geométricos de los compuestos **42** y **45** cristalizaron en éter etílico. Cabe destacar que al microscopio se define con claridad que los cristales obtenidos no presentan una geometría única y homogénea, son más bien amorfos. De cada una de las mezclas se logró separar unos cristales y su análisis de rayos X determinó que era el isómero *E*. Figura 8.

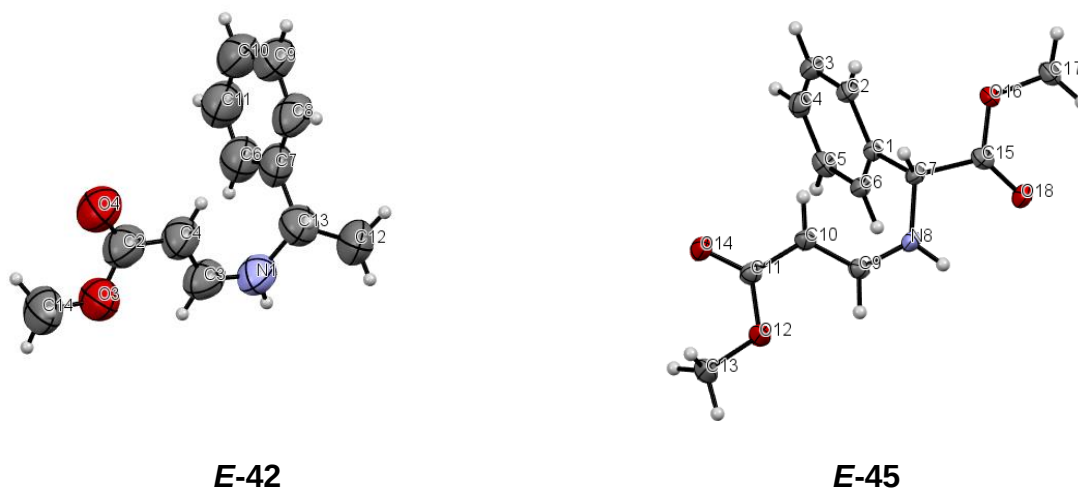


Figura 8. Diagrama *ORTEP* de los compuestos **E-42** y **E-45**.

Cuando analizamos estos cristales por RMN-¹H, observamos la mezcla de isómeros geométricos con la misma relación *E/Z* antes de que cristalizara. Lo que indica que posiblemente en estado sólido solo se presenta el isómero *E*, debido a que no hay un disolvente que favorezca la formación del puente de hidrógeno entre el NH y el grupo carbonilo.

I.4 CONCLUSIONES

Desarrollamos una metodología eficiente para llevar a cabo la condensación del propionato de metilo **1** con diferentes aminas primarias quirales y no quirales que nos permitieron obtener los correspondientes β -enaminoésteres como mezclas de isómeros geométricos *E/Z* con altos rendimientos.

I.5 PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Los espectros de RMN se obtuvieron con un espectrómetro marca Bruker Avance III (500 MHz), usando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes:

Tipo de señal	
sa	Señal ancha
s	Simple
d	Doble
dd	Doble de doble
dt	Doble de triple
t	Triple
AB	Sistema AB
q	Cuádruple
m	Múltiple

Las rotaciones ópticas fueron determinadas a temperatura ambiente con un polarímetro Perkin-Elmer 341, utilizando una celda de 1 dm con un volumen total de 1 mL y referenciado a la línea D de sodio. Los espectros de masas fueron obtenidos con un instrumento JEOL Station JMS-700 con un voltaje de 70 eV.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro ATR marca Perkin-Elmer.

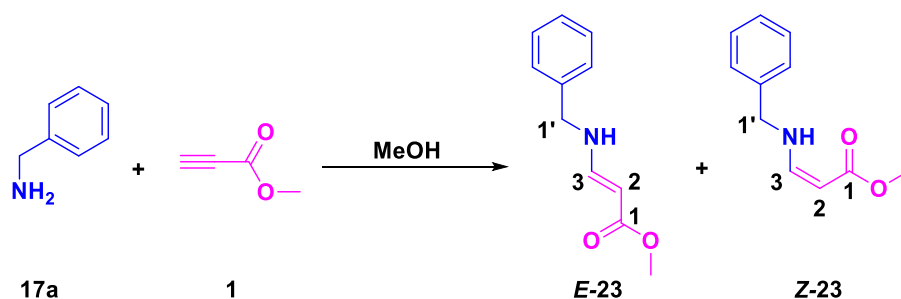
Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en placas Merck de gel de sílice 60 con el indicador F₂₅₄, y se revelaron con una lámpara de radiación ultravioleta a 254 y 365 nm, una cámara de yodo, solución de permanganato de potasio o una solución de Dragendorff. Para las cromatografías en columna se utilizó gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) Merck.

Los puntos de fusión se determinaron con capilares abiertos y no fueron corregidos.

Los estudios de difracción de rayos X se obtuvieron en un difractómetro marca Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas con detección de área y radiación monocromática de MoKa ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). El programa utilizado para coleccionar y refinar la celda unitaria fue CrysAlis PRO. CrysAlis RED se usó para reducir los datos y SHELXL97 se utilizó para resolver y refinar la estructura.

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Todos los disolventes empleados se purificaron y se secaron de acuerdo con los métodos reportados en la literatura.

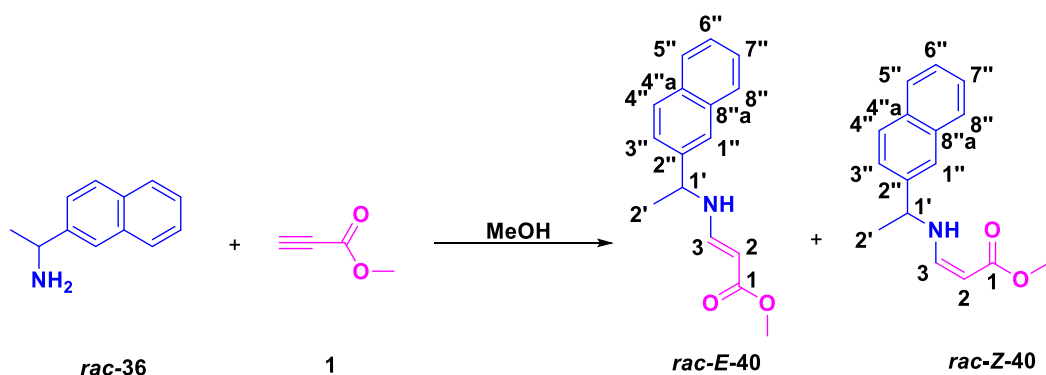
I.5.1 3-(Bencilamino)acrilato de metilo **23**



A una solución de bencilamina **17a** (200 mg, 1.469 mmol) en MeOH (HPLC, 5 mL) en un matraz de bola sellado con una septa de goma a temperatura ambiente, fue adicionado gota a gota el propialato de metilo **1** (188 mg, 2.243 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente, y fue monitoreada por CCF (Éter de petróleo:AcOEt, 70:30) hasta el consumo total de la materia prima (4 h). El solvente fue evaporado a presión reducida. Se obtuvo la mezcla *E/Z* = 1:4 del correspondiente β -enaminoéster **23** con un rendimiento del 96 %.

Formula: C ₁₁ H ₁₃ NO ₂		HR-MS (IE+): Calculado (M): 191.0946, encontrado <i>m/z</i> 191.0958.
Aspecto físico: Cristales amorfos amarillos		Punto de fusión: 44-47 °C
CCF, Rf	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt, (70:30), 0.3, 0.8	
	SiO ₂ , AcOEt (100 %), 0.5	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 3.67- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 3.68- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 4.23- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H-1'), 4.37- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H-1'), 4.57- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H-2), 4.82- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H-2), 4.89- <i>E</i> (sa, 1H-NH), 6.70- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 13.0 Hz, 1H-3), 7.27-7.38, <i>E</i> y <i>Z</i> (m, 10H), 7.59- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 13.0 Hz, 1H-3), 8.06- <i>Z</i> (sa, 1H-NH).		
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ 50.3, 50.7, 52.2, 82.5, 86.5, 127.1-128.8, 138.6, 152.2, 169.9, 171.1.		

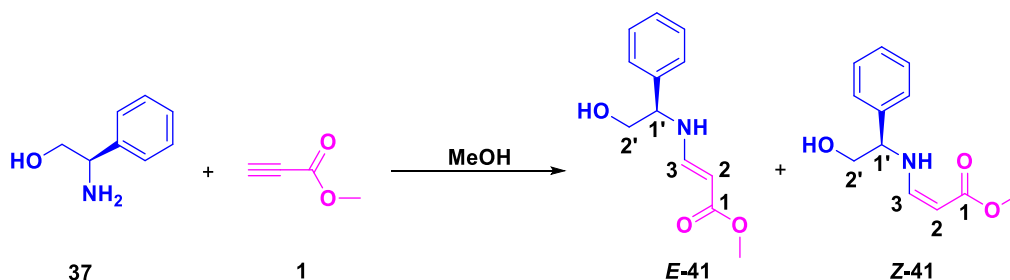
I.5.2 3-((1-(Naftalen-2-il)etil)amino)acrilato de metilo 40



La reacción de la naftiletilamina **rac-36** (250 mg, 1.656 mmol) con el propialato de metilo **1** (167 mg, 1.987 mmol) bajo las condiciones de reacción ya establecidas, da la mezcla *E/Z* = 1:2 del correspondiente β-enaminoéster **rac-40** con un rendimiento del 85 %.

Formula: C ₁₆ H ₁₇ NO ₂		HR-MS (IE+): Calculado (M): 255.1259, encontrado <i>m/z</i> 255.1268.
Aspecto físico: Cristales amorfos de color amarillo		Punto de fusión: 83-85 °C
CCF, Rf	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt, (70:30), 0.3, 0.8	
	SiO ₂ , AcOEt (100 %), 0.5	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.47- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H-2'), 1.50- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H-2'), 3.62- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 3.66- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 4.33- <i>Z,E</i> (m, 1H-1'), 4.49- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H-2), 4.63- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H-2), 4.72- <i>E</i> (sa, 1H-NH), 6.59- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H-3), 6.87- <i>E,Z</i> (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H-3'), 7.18- <i>E,Z</i> (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H-4'), 7.46- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 10.0, 15.0 Hz, 1H-3), 8.09- <i>Z</i> (sa, 1H-NH).		
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ 23.2, 23.8, 50.2, 50.6, 55.3, 55.3, 56.4, 82.2, 87.2, 114.1, 114.1, 127.3, 135.8, 150.8, 158.9, 169.8, 171.1.		

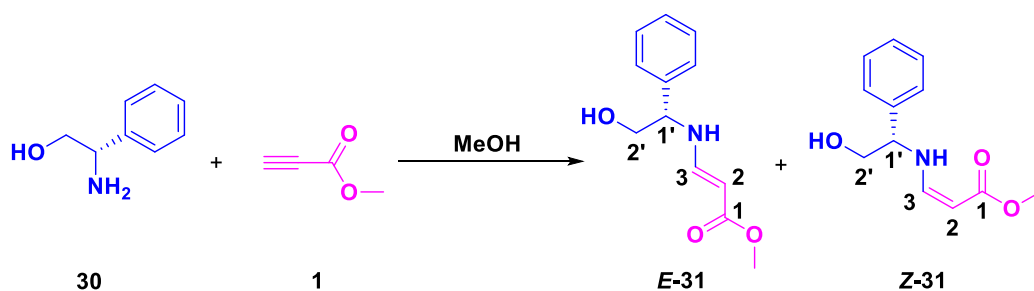
I.5.3 (*R*)-3-((2-Hidroxi-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo **41**



La reacción del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **37** (500 mg, 3.649 mmol) con el propialato de metilo **1** (74 mg, 0.876 mmol) bajo las condiciones de reacción ya establecidas, da la mezcla *E/Z* = 1:4 del correspondiente β-enaminoéster **41** con un rendimiento del 95 %.

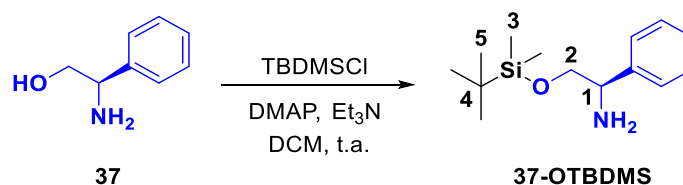
Formula: C ₁₂ H ₁₅ NO ₃		HR-MS (IE+): Calculado (M): 221.1052, encontrado <i>m/z</i> 221.2560.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo		
CCF, Rf	Al ₂ O ₃ , AcOEt (100 %), 0.3, 0.7	
	SiO ₂ , AcOEt (100 %), 0.7	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.88- <i>E,Z</i> (sa, 2H-OH), 3.60- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 3.68- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 3.77- <i>Z,E</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 11.5 Hz, 1H-2'), 3.86- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 4.5, 11.5 Hz, 1H-2'), 3.90- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 4.5, 11.5 Hz, 1H-2'), 4.37- <i>Z,E</i> (m, 1H-1'), 4.58- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H-2), 4.60- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H-2), 5.40- <i>E</i> (sa, 1H-NH), 6.68- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 13.0 Hz, 1H-3), 7.26-7.39, <i>E y Z</i> (m, 10H), 7.56- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 8.5, 13.5 Hz, 1H-3), 8.38- <i>Z</i> (sa, 1H-NH).		
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ 50.4, 50.7, 64.0, 66.4, 67.0, 83.6, 88.2, 126.6-129.0, 138.9. 151.1, 171.3.		

I.5.4 (S)-3-((2-Hidroxi-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo



La reacción del (S)-(+)-2-fenilglicinol **30** (100 mg, 0.730 mmol) con el propiolato de metilo **1** (368 mg, 4.380 mmol) bajo las condiciones de reacción ya establecidas, da la mezcla *E/Z* = 1:4 del correspondiente β-enaminoéster **31** con un rendimiento del 95 %. La caracterización corresponde con la mezcla *E/Z* de su enantiómero **41**.

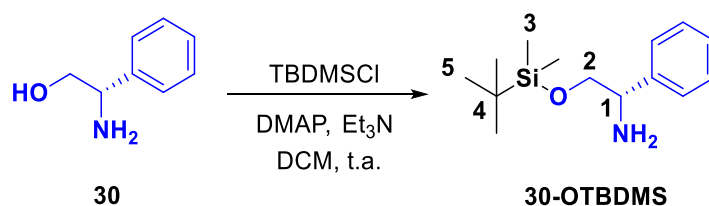
I.5.5 (R)-2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina 37-OTBDMS



A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **37** (300 mg, 2.189 mmol) y DMAP (35.7 mg, 0.2920 mmol) en CHDCM (5 mL) en un matraz de bola sellado con una septa de goma a temperatura ambiente, fue adicionado gota a gota y de forma secuencial, una solución de TBDMSCI (363 mg, 2.4088 mmol) en DCM (2 mL) y Et₃N (295.5 mg, 2.9198 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente, y fue monitoreada por CCF (Éter de petróleo:AcOEt, 7:3) hasta el consumo total de la materia prima (18 h). Posteriormente al crudo de reacción se le realizaron lavados con H₂O (4x5 mL). Se recupero la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **37-OTBDMS** con un rendimiento del 95%.

Formula: C ₁₄ H ₂₅ NOSi		HR-MS (IE+): Calculado (M): 251.1705, encontrado <i>m/z</i> 251.1710.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo		
CCF, R_f	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (85:15), 0.4	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.00 (s, 3H-3), 0.00 (s, 3H-3), 0.87 (s, 9H-5), 1.71 (a, 1H-NH), 3.47 (dd, <i>J</i> = 5.0, 10 Hz, 1H-2'), 3.68 (dd, <i>J</i> = 5.0, 10.0, Hz, 1H-2'), 5.77 (dd, <i>J</i> = 5.0, 10.0, Hz, 1H-1), 7.21-7.35, (m, 5H-Ph).		
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ -5.4, -5.3, 18.3, 25.9, 57.6, 69.6, 126.9-128.3, 142.6		

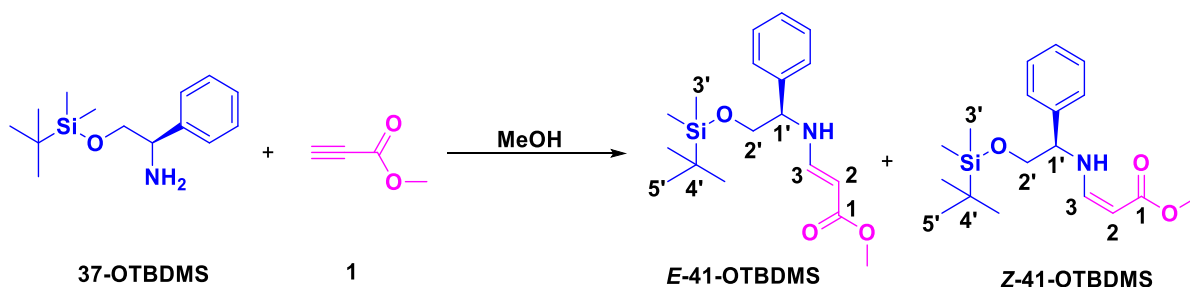
I.5.6 (*S*)-2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-amina **30-OTBDMS**



La protección del (*S*)-(+)-2-fenilglicinol **30** se llevó a cabo con la misma metodología que se usó para la protección de su enantiómero **37**.

Formula: C ₁₄ H ₂₅ NOSi	HR-MS (IE+): Calculado (M): 251.1705, encontrado <i>m/z</i> 251.1710.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo	
CCF, R_f	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (85:15), 0.4
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.00 (s, 3H-3), 0.00 (s, 3H-3), 0.87 (s, 9H-5), 2.35 (a, 1H-NH), 3.50 (dd, <i>J</i> = 5.0, 10 Hz, 1H-2'), 3.70 (dd, <i>J</i> = 5.0, 10.0, Hz, 1H-2'), 4.04 (dd, <i>J</i> = 5.0, 10.0, Hz, 1H-1), 7.22-7.36, (m, 5H-Ph).	
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ -5.4, -5.3, 18.3, 25.9, 57.5, 69.0, 126.9-128.3, 142.6	

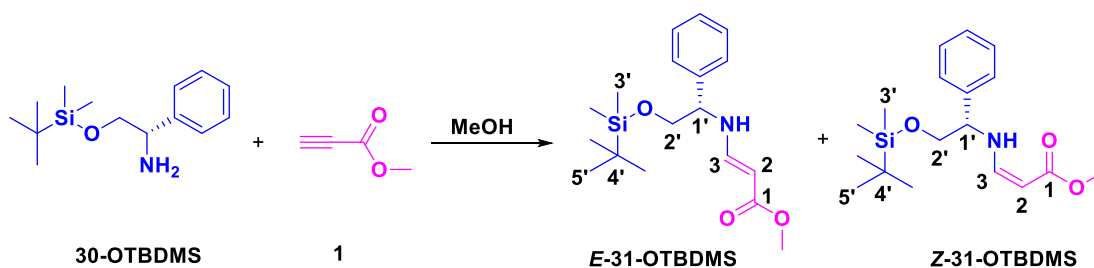
I.5.7 (*R*)-3-((2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)amino)acrilato de metilo 41-OTBDMS



La reacción del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol-**37-OTBDMS** (500 mg, 1.493 mmol) con el propialato de metilo **1** (150 mg, 1.792 mmol) bajo las condiciones de reacción ya establecidas, da la mezcla *E/Z* = 1:2 del correspondiente β-enaminoéster **41-OTBDMS** con un rendimiento del 99 %.

Formula: C ₁₈ H ₂₉ NO ₃ Si	HR-MS (IE+): Calculado (M): 335.1917, encontrado <i>m/z</i> 335.1921.
Aspecto físico: Aceite amarillo	
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (80:20), 0.4, 0.9
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (80:20), 0.5, 0.8
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ -0.05- <i>E</i> (s, 3H-3'), -0.02- <i>E</i> (s, 3H-3'), 0.00- <i>Z</i> (s, 3H-3'), 0.01- <i>Z</i> (s, 3H-3'), 0.86- <i>E</i> (s, 9H-5'), 0.87- <i>Z</i> (s, 9H-5'), 3.59- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 3.65- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 3.72- <i>Z,E</i> (dd, <i>J</i> = 7.5, 10.5 Hz, 1H-2'), 3.83- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 4.0, 10.0 Hz, 1H-2'), 3.87- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 4.0, 10.5 Hz, 1H-2'), 4.29- <i>Z,E</i> (m, 1H-1'), 4.51- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H-3), 4.54- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H-3), 5.32- <i>E</i> (sa, 1H-NH), 6.65- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 13.0 Hz, 1H-2), 7.26-7.39, <i>E</i> y <i>Z</i> (m, 10H-Ph), 7.55- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 8.5, 13.0 Hz, 1H-2), 8.34- <i>Z</i> (sa, 1H-NH).	
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ -5.6, -5.5, 18.2, 25.7, 25.8, 50.2, 50.5, 63.8, 66.9, 67.7, 82.6, 88.1, 126.7-128.6, 138.5, 139.2, 151.4, 169.7, 170.8.	

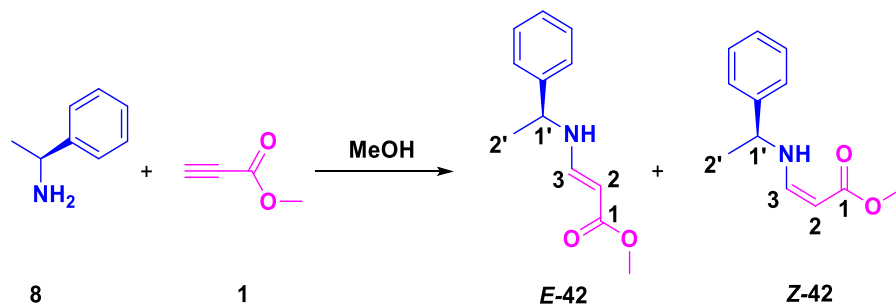
I.5.8 (S)-3-((2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)amino)acrilato de metilo 31-OTBDMS



La reacción del (S)-(-)-2-fenilglicinol-**30-OTBDMS** (500 mg, 1.493 mmol) con el propionato de metilo **1** (150 mg, 1.792 mmol) bajo las condiciones de reacción ya establecidas, da la mezcla *E/Z* = 1:2 del correspondiente β-enamino éster **31-OTBDMS** con un rendimiento del 99 %. La caracterización corresponde con la mezcla *E/Z* de su enantiómero **41-OTBDMS**.

Formula: C ₁₈ H ₂₉ NO ₃ Si		HR-MS (IE+): Calculado (M): 335.1917, encontrado <i>m/z</i> 335.1921.
Aspecto físico: Aceite amarillo		
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (80:20), 0.4, 0.9	
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (80:20), 0.5, 0.8	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ -0.05- <i>E</i> (s, 3H-3'), -0.03- <i>E</i> (s, 3H-3'), 0.00- <i>Z</i> (s, 3H-3'), 0.01- <i>Z</i> (s, 3H-3'), 0.86- <i>E</i> (s, 9H-5'), 0.88- <i>Z</i> (s, 9H-5'), 3.60- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 3.68- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 3.72- <i>Z,E</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 10.5 Hz, 1H-2'), 3.83- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 4.5, 10.0 Hz, 1H-2'), 3.87- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 4.5, 10.5 Hz, 1H-2'), 4.30- <i>Z,E</i> (m, 1H-1'), 4.51- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H-3), 4.54- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H-3), 5.32- <i>E</i> (a, 1H-NH), 6.65- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 13.0 Hz, 1H-2), 7.23-7.37, <i>E</i> y <i>Z</i> (m, 10H-Ph), 7.55- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 13.5 Hz, 1H-2), 8.34- <i>Z</i> (a, 1H-NH).		
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ -5.6, -5.5, -5.5, 18.2, 18.2, 25.7, 25.8, 50.2, 50.5, 63.8, 64.5, 66.9, 67.7, 82.6, 88.1, 126.7-128.6, 138.5, 139.2, 151.4, 169.7, 170.9.		

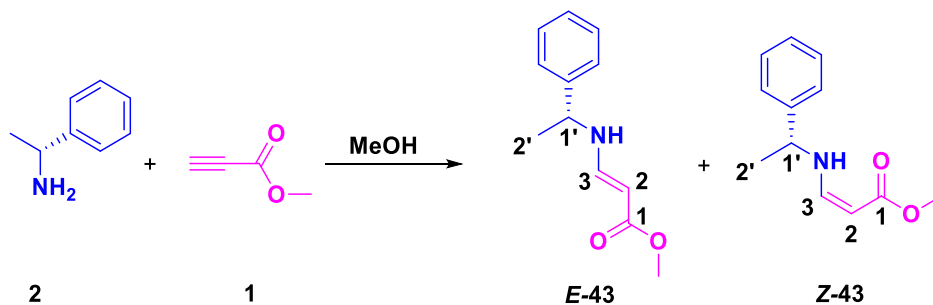
I.5.9 (S)-3-((1-Feniletil)amino)acrilato de metilo **42**



A una solución de (S)-(-)-feniletilamina **8** (500 mg, 4.132 mmol) en MeOH (HPLC, 5 mL) en un matraz sellado con una septa de goma a 0 °C, fue adicionado gota a gota el propialato de metilo **1** (420 mg, 4.957 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente, y fue monitoreada por CCF (Éter de petróleo:AcOEt, 70:30) hasta el consumo total de la materia prima (4 h). El solvente fue evaporado a presión reducida. Se obtuvo una mezcla *E/Z* = 1:5 del correspondiente β-enaminoéster **42** con un rendimiento del 96 %.

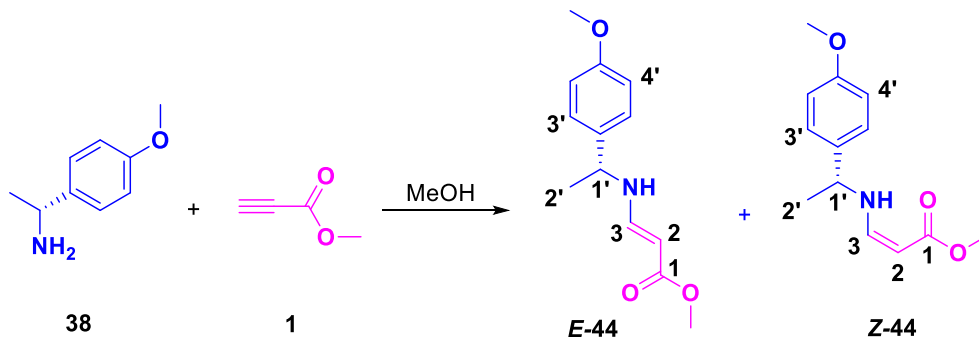
Formula: C ₁₂ H ₁₅ NO ₂		HR-MS (IE+): Calculado (M): 205.1103, encontrado <i>m/z</i> 205.1120.
Aspecto físico: Cristales amorfos de color amarillo		Punto de fusión: 70-72 °C
CCF, Rf	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.2, 0.9	
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.5	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.39- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H-2'), 1.44- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H-2'), 3.52- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 3.58- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 4.28- <i>E</i> (m, 1H-1'), 4.32- <i>Z</i> (m, 1H-1'), 4.43- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H-2), 4.54- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H-2), 4.85- <i>E</i> (sa, 1H-NH), 6.50- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 8.5, 13.2 Hz, 1H-3), 7.20-7.35, <i>E</i> y <i>Z</i> (m, 10H), 7.40- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 8.0, 13.0 Hz, 1H-3), 8.07- <i>Z</i> (sa, 1H-NH).		
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ 23.6, 23.8, 50.2, 50.6, 57.0, 82.5, 87.3. 125.9-128.9, 143.9. 151.0, 169.8, 171.1		

I.5.10 (*R*)-3-((1-Feniletil)amino)acrilato de metilo **43**



La reacción de la (*R*)-(+)-feniletilamina **2** (500 mg, 4.132 mmol) con el propialato de metilo **1** (420 mg, 4.957 mmol) bajo las condiciones de reacción ya establecidas, da la mezcla *E/Z* del correspondiente β-enaminoéster **43** con un rendimiento del 96 %. La caracterización corresponde con la mezcla *E/Z* de su enantiómero **42**.

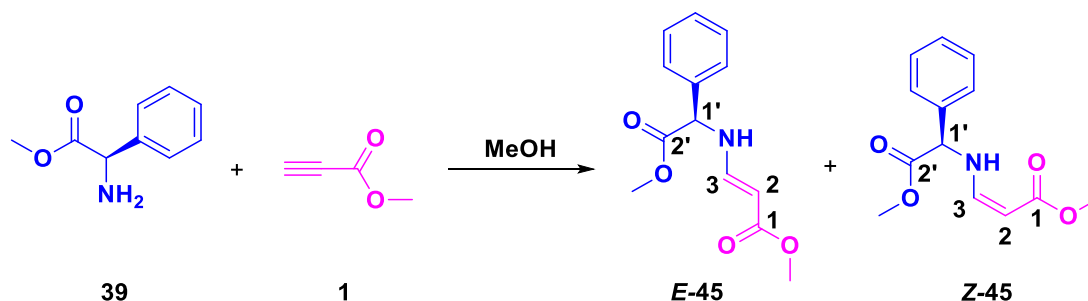
I.5.11 (*R*)-3-(1-(4-Metoxifenil)etil)amino)acrilato de metilo **44**



La reacción de la (*R*)-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina **38** (250 mg, 1.656 mmol) con el propialato de metilo **1** (167 mg, 1.987 mmol) bajo las condiciones de reacción ya establecidas, da la mezcla *E/Z* = 1:4 del correspondiente β-enaminoéster **44** con un rendimiento del 90 %.

Formula: C ₁₃ H ₁₇ NO ₃		HR-MS (IE+): Calculado (M): 235.1208, encontrado <i>m/z</i> 235.1220.
Aspecto físico: Cristales amorfos de color amarillo		Punto de fusión: 70-72 °C
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.3, 0.8	
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.5	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.47- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H-2'), 1.50- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H-2'), 3.62- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 3.66- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 3.80- <i>Z,E</i> (s, 3H-OMe), 4.33- <i>Z,E</i> (m, 1H-1'), 4.49- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H-2), 4.63- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H-2), 4.72- <i>E</i> (sa, 1H-NH), 6.59- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H-3), 6.87- <i>E,Z</i> (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H-3'), 7.18- <i>E,Z</i> (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2H-4'), 7.46- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 10.0, 15.0 Hz, 1H-3), 8.09- <i>Z</i> (sa, 1H-NH).		
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ 23.2, 23.8, 50.2, 50.6, 55.3, 55.3, 56.4, 82.2, 87.2, 114.1, 114.1, 127.3, 135.8, 150.8, 158.9, 169.8, 171.1.		

I.5.12 (*R*)-3-((2-Metoxi-2-oxo-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo **45**



La reacción del (*R*)-(-)-2-amino-2-fenilacetato **39** (500 mg, 3.030 mmol) con el propiolato de metilo **1** (300 mg, 3.636 mmol) bajo las condiciones de reacción ya establecidas, da la mezcla *E/Z* = 1:2 del correspondiente β-enaminoéster **45** con un rendimiento del 93 %.

Formula: C ₁₃ H ₁₅ NO ₄		HR-MS (IE+): Calculado (M): 249.1001, encontrado <i>m/z</i> 249.1102.
Aspecto físico: Cristales amorfos de color amarillento		Punto de fusión: 92-94 °C
CCF, Rf	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.2, 0.9	
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.5	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 3.59- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 3.68- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 3.72- <i>E</i> (s, 3H-OMe), 3.73- <i>Z</i> (s, 3H-OMe), 4.57- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H-2), 4.61- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H-2), 4.91- <i>E</i> (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H-1'), 4.97- <i>Z</i> (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H-1'), 5.79- <i>E</i> (sa, 1H-NH), 6.52- <i>Z</i> (dd, <i>J</i> = 8.5, 13.2 Hz, 1H-3), 7.32-7.38, <i>E</i> y <i>Z</i> (m, 10H), 7.51- <i>E</i> (dd, <i>J</i> = 8.5, 13.5 Hz, 1H-3), 8.62- <i>Z</i> (sa, 1H-NH).		
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ 50.5, 50.7, 52.9, 53.1, 63.8, 85.0, 88.7, 127.0-129.0, 135.5, 137.0, 146.4, 169.3, 170.6, 170.8.		

CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE 6-OXO-1,4,5,6- TETRAHIDROPIRIDIN-3-CARBOXILATO DE METILO

II.1 ANTECEDENTES

II.1.1 Generalidades de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo

Los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilatos de metilo son un tipo de δ -lactamas, que tiene la particularidad de poseer un doble enlace entre los carbonos C2 y C3 ($C\delta$ y $C\gamma$),³⁸ además poseen un carboxilato en el átomo de C3 ($C\gamma$). Este tipo de estructuras son muy importantes en la química orgánica debido a la versatilidad que tienen como intermediarios en la síntesis de diversos compuestos, pero, específicamente en la síntesis de alcaloides.³⁹ Figura 9.

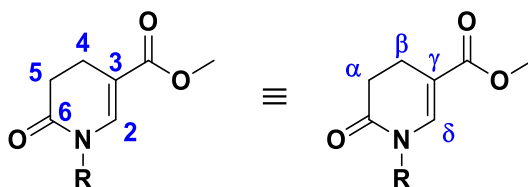


Figura 9. Diferentes numeraciones para los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo.

Para la síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridona se han desarrollado varios métodos y uno de los más importantes es mediante una reacción de aza-anulación.⁴⁰

II.1.2 Síntesis de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas

Existen varias estrategias sintéticas para construir estos heterociclos, y la aza-anulación de enaminas α,β -insaturadas derivadas de ácidos carboxílicos ha sido un método versátil y eficiente.⁴¹ Hay muchas variantes del enfoque de la aza-anulación para la formación de heterociclos, sin embargo, el proceso general implica la combinación de tres componentes fundamentales: una amina, un derivado α,β -insaturado de ácido carboxílico y un compuesto carbonílico. Figura 10.

³⁸ Shusherina, N.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 691-703.

³⁹ (a) Stork, G. *Pure Appl. Chem.* **1968**, 17, 383. (b) Stork, G.; Kretchmer, R. A.; Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1647. (c) Xia, Y.; Kozikowski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4116. (d) Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S.; Menard, C. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 5433-5438.

⁴⁰ Paulvannan, K.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5319-5328.

⁴¹ Still, J. R.; Barta, N. *Studies in Natural Products Chemistry*; Attar-ur-Rahman, Ed: Elsevier Science B. V. **1996**, Vol. 18, 315.

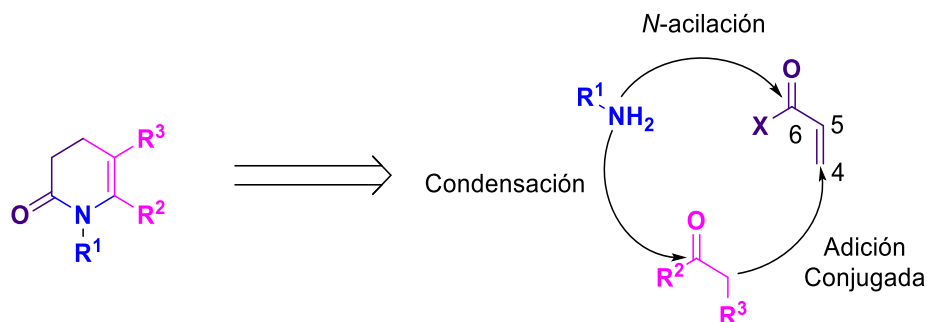


Figura 10. Análisis retrosintético para la síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de una reacción de aza-anulación.

La combinación de los tres componentes de aza-anulación da como resultado tres procesos de formación de enlaces diferentes: primero la condensación del nitrógeno con el derivado carbonílico para generar una enamina, segundo la adición conjugada del derivado de carbonilo al derivado de ácido carboxílico α,β -insaturado, que sirve como un aceptor Michael, y finalmente la acilación del nitrógeno para formar la amida.

Cabe señalar que existen dos enfoques utilizados con mayor frecuencia para la aza-anulación, en cada caso, la reacción inicial en el proceso implica la incorporación del átomo de nitrógeno. Ya sea mediante el uso inicial de acrilamida o acrilonitrilo o mediante la formación de enamina, se prepara la etapa para la formación de enlaces carbono-carbono. La adición conjugada con el derivado de acrilato da como resultado la formación del enlace carbono-carbono, y la ciclación se completa mediante una condensación o una *N*-acilación.

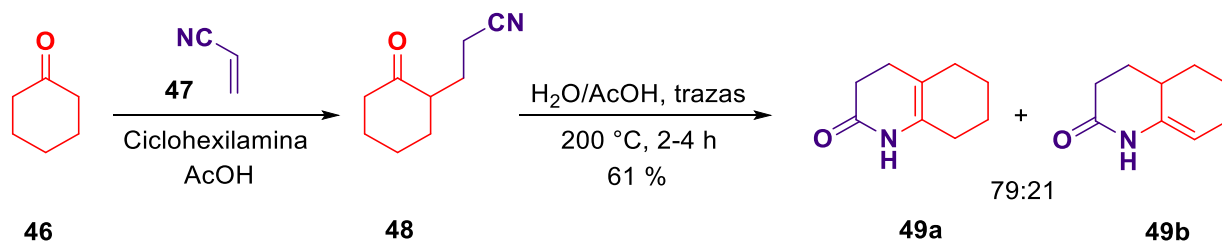
A continuación, se revisarán algunas metodologías reportadas en la literatura para llevar a cabo la síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas.

II.1.2.1 Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de enaminas con acrilonitrilos

Vill⁴² y colaboradores en 1964 reportaron uno de los primeros estudios en el área de la aza-anulación. Este procedimiento de dos etapas implicó inicialmente la adición

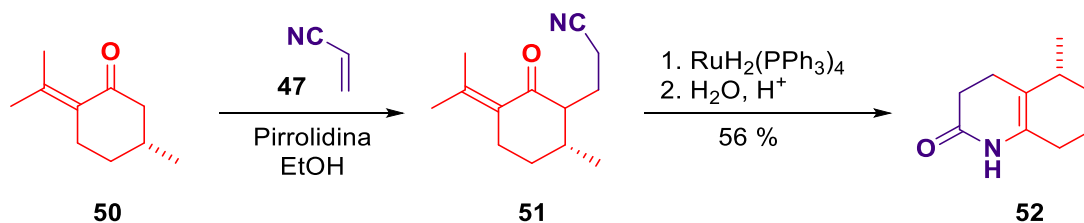
⁴² Vill, J. J.; Steadman, T. R.; Godfrey, J. J. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2780.

conjugada de la ciclohexanona **46** al acrilonitrilo **47** para formar la 2-(2'-cianoetil)ciclohexanona **48**, seguido de la hidrólisis del nitrilo y aza-anulación intramolecular para formar la 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridona **49**. De este proceso obtuvieron **49** con un rendimiento del 61 % como mezcla de regioisómeros con una relación **49a:49b**, 79:21. Esquema 26.



Esquema 26

Murahashi⁴³ y colaboradores en 1992 sintetizaron la 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridona **52**. Ellos partieron de la (*R*)-(+)-pulegona **50** enantiopura que hicieron reaccionar con acrilonitrilo **47** a través de una adición de Michael regioselectiva para acceder al intermediario **51**, no reportaron el rendimiento químico de esta etapa. En una segunda etapa trataron al compuesto **51** con un catalizador de Rutenio en medio ácido y realizaron la correspondiente hidrólisis del nitrilo para su posterior ciclación y deisopropilidenación. Finalmente accedieron al compuesto **52** con un rendimiento químico del 56 %. Esquema 27.



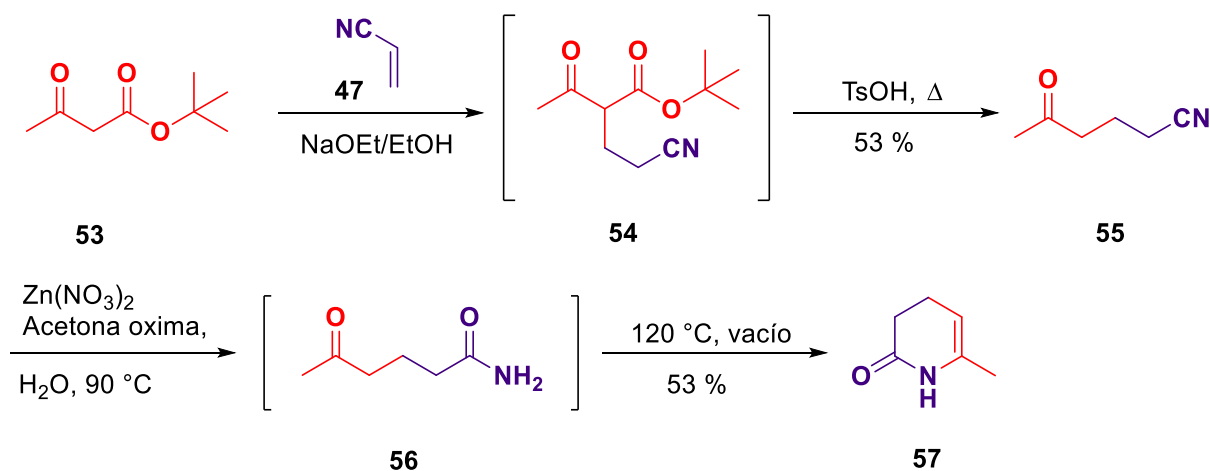
Esquema 27

Fischer⁴⁴ y colaboradores en el 2010 llevaron a cabo la síntesis de la 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridona **57**. En la primera etapa realizaron la adición conjugada del β-cetoéster

⁴³ Murahashi, S.-I.; Sasao, S.; Saito, E.; Naota, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2521.

⁴⁴ Fischer, D. F.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926-5927.

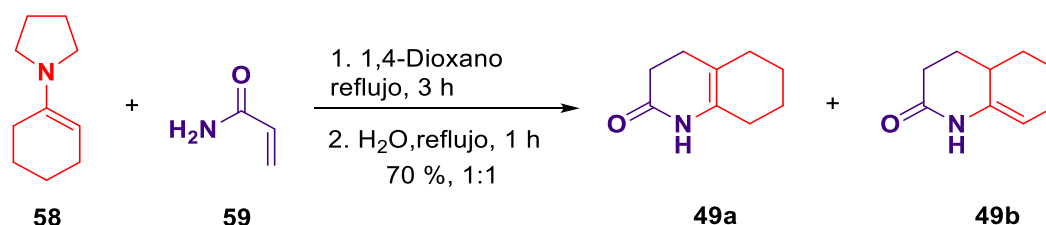
53 al acrilonitrilo **47** y obtuvieron **54** cuyo tratamiento *in situ* con TsOH generó **55** con un rendimiento del 53 %. La posterior hidrólisis del nitrilo **55** seguida de la aza-anulación intramolecular les permitió acceder al correspondiente compuesto **57** con un rendimiento del 53 %. Esquema 28.



Esquema 28

II.1.2.2 Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de enaminas con acrilamidas

Stork⁴⁵ en 1968 reportó el tratamiento de la enamina **58** con la acrilamida **59** en dioxano a reflujo y obtuvo **49** como mezcla de regioisómeros con un rendimiento del 70 % y una relación **49a:49b**, 1:1. Esquema 29.



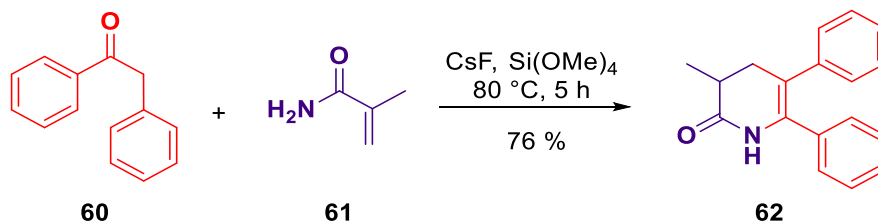
Esquema 29

Corriu⁴⁶ y colaboradores en 1985 reportaron la aza-anulación de la cetona **60** con la metacrilamida **61**. Utilizaron CsF y Si(OMe)₄ para promover la enolización de **60** lo que

⁴⁵ Stork, G. *Pure and Appl. Chem.* **1968**, 17, 383.

⁴⁶ Corriu, R. J. P.; Perz, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 26, 1311.

condujo hasta la formación de la correspondiente 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridona **62** con un rendimiento del 76 %. Esquema 30.

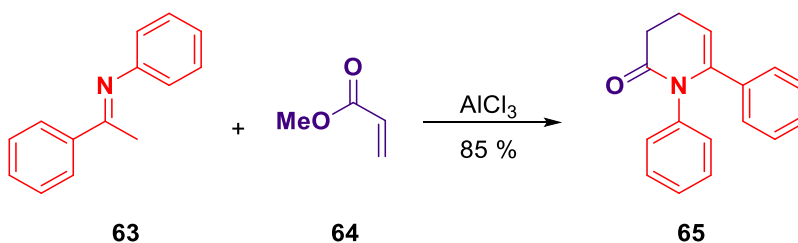


Esquema 30

II.1.2.3 Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de enaminas con ésteres α,β -insaturados

En la literatura esta reportada la formación de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a través de la aza-anulación de ésteres de acrilato con derivados de aldehídos tanto de imina como de enamina.

Aranda⁴⁷ y colaboradores reportaron en 1974, el uso del acrilato de metilo **64** para llevar a cabo la reacción de aza-anulación con la fenilimina **63** en presencia de AlCl₃. De este proceso obtuvieron al correspondiente compuesto **65** con un rendimiento del 85 %. Esquema 31.

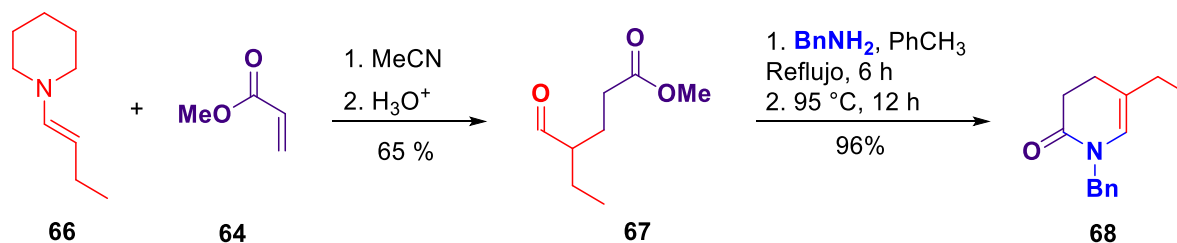


Esquema 31

Norman⁴⁸ y colaboradores en 1988 reportaron la aza-anulación del acrilato de metilo **64** con la enamina **66** y obtuvieron en dos etapas al aldehído **67** con un rendimiento químico del 65 %. La posterior ciclación de **67** con bencilamina generó el producto de aza-anulación correspondiente **68** con un rendimiento del 96 %. Esquema 32.

⁴⁷ Aranda, V. G.; Barluenga, J.; Gotor, V. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 977-978.

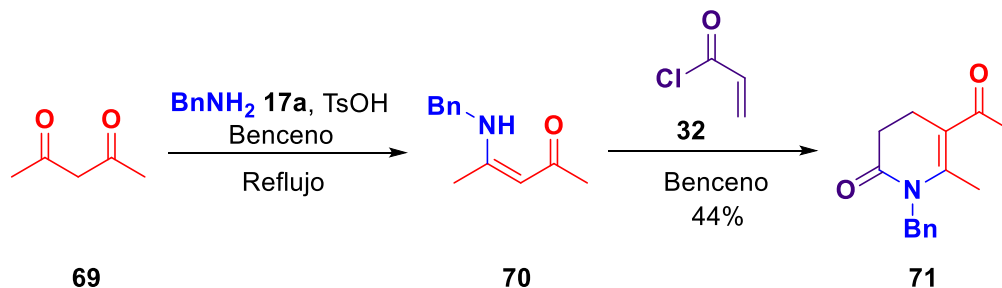
⁴⁸ Norman, M. H.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3370-3371.



Esquema 32

II.1.2.4 Síntesis 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de β-enaminonas con cloruro de acrililo 32

Hickmott⁴⁹ y colaboradores en 1971 reportaron la reacción de la β-dicetona acíclica **69** con la bencilamina **17a** y generaron la β-enaminona **70**. No reportaron el rendimiento químico de esta etapa. Posteriormente llevaron a cabo *in situ* la reacción de aza-anulación con el cloruro de acrililo **32** y obtuvieron la correspondiente 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridona **71** con un rendimiento global del 44 %. Esquema 33.



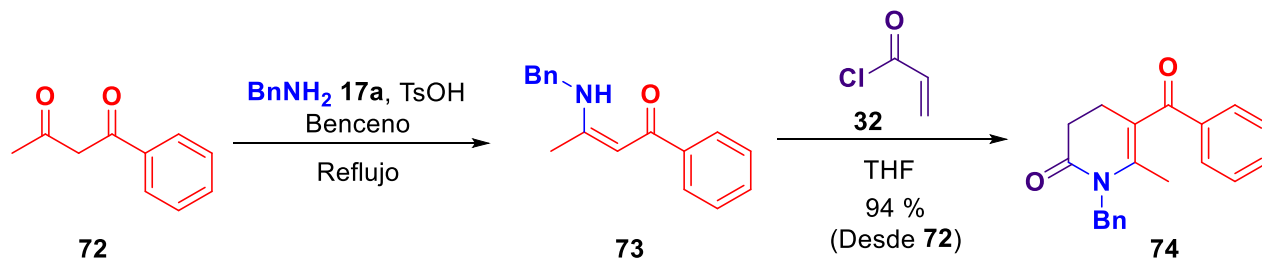
Esquema 33

Paulvannan⁵⁰ y colaboradores reportaron en 1994, la síntesis de la 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridona **74** a partir de la β-dicetona asimétrica **72**. Este compuesto lo hicieron reaccionar con la bencilamina **17a** y obtuvieron la β-enaminona **73**, sin embargo, no reportaron el rendimiento químico de esta reacción. Con **73** y el cloruro de acrililo **32**

⁴⁹ Hickmott, P. W.; Sheppard, G. J. *Chem. Soc.* **1971**. 2112.

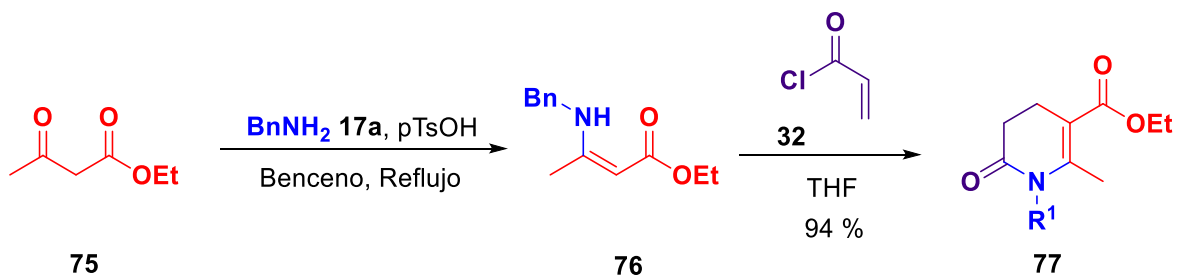
⁵⁰ Paulvannan, K.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1613.

llevaron a cabo la reacción de aza-anulación en THF y obtuvieron el compuesto **74** con un rendimiento del 94 %. Esquema 34.



II.1.2.5 Síntesis de 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas a partir de β-enaminoésteres con cloruro de acrililo **32**

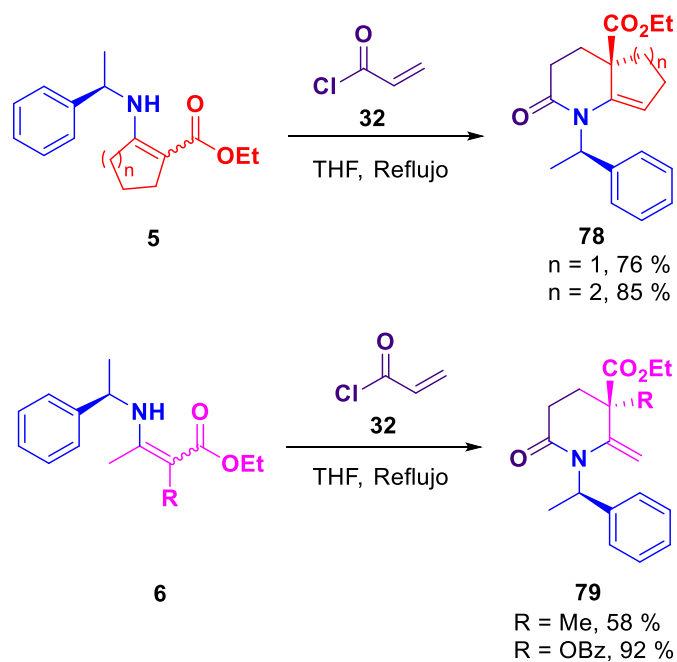
Paulvannan⁵¹ y colaboradores reportaron en 1993, la reacción de condensación entre el β-cetoéster **75** con la BnNH₂ **17a** en medio ácido, benceno a reflujo, que condujo a la formación del respectivo β-enamino éster **76**. Sin cuantificar el rendimiento de **76**, lo trataron con el cloruro de acrililo **32** en THF, y generaron la correspondiente 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridona **77** con un rendimiento de 94 %. Esquema 35.



Barta⁵² y colaboradores publicaron en 1994 la síntesis de las δ-lactamas quirales **78** y **79** al hacer reaccionar los β-enaminoésteres quirales derivados de la (*R*)-(+)-feniletilamina **5** y **6** con el cloruro de acrililo **32** respectivamente en THF a reflujo. De este proceso obtuvieron **78** y **79** con rendimientos que van del 76-85 % y del 58-92 % respectivamente y con una relación diastereoisomérica 97:3 en todos los casos. Esquema 36.

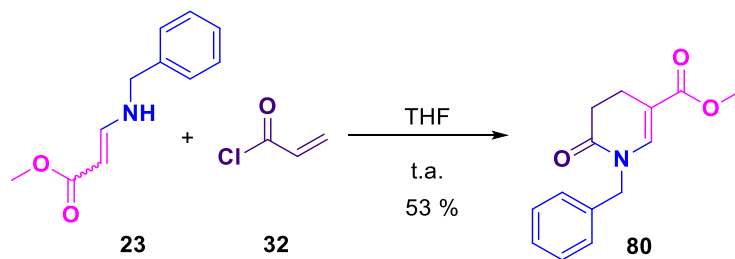
⁵¹ Paulvannan, K.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8197.

⁵² Stille, J. R.; Barta, N. S.; Brode, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6201-6206.



Esquema 36

Cook⁵³ y colaboradores en 1994, reportaron la aza-anulación del β -enaminoéster **23** con el cloruro de acrililo **32** en THF. De este proceso generaron el correspondiente 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **80**, con un rendimiento del 53 %. Ellos asumieron que el bajo rendimiento de la reacción de aza-anulación se debió a que el β -enaminoéster **23** lo obtuvieron con un bajo rendimiento a partir de la condensación del propionato de metilo **1** y la bencilamina **17a**. Esquema 37.

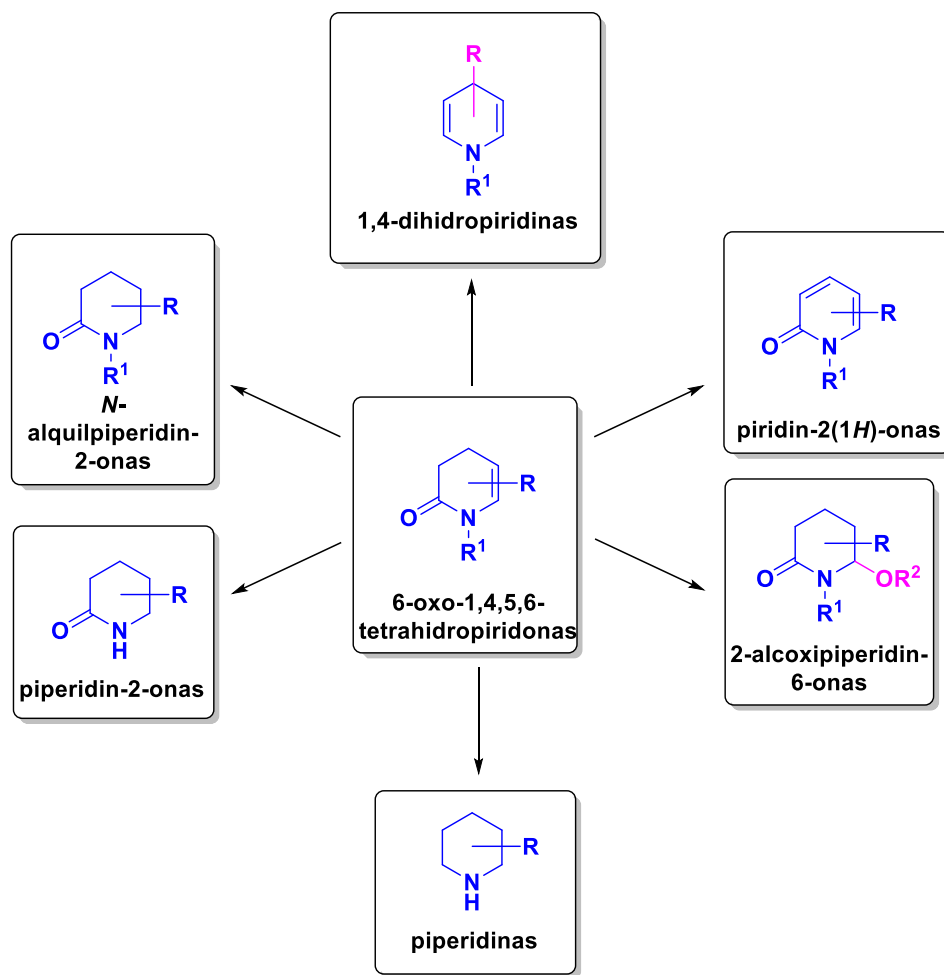


Esquema 37

⁵³ Cook, G. R., Stille, J. R., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3575-3584.

II.1.3 Reactividad de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas

Las 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas se pueden modificar para obtener otro tipo de heterociclos sustituidos importantes como lo son *N*-alquilpiperidin-2-onas,⁵⁴ 1,4-dihidropiridinas,⁵⁵ piridin-2(1*H*)-onas,⁵⁶ piperidin-2-onas,⁵⁷ 2-alcóxipiperidin-6-onas⁵⁸ y piperidinas.⁵⁹ Esquema 38.



Esquema 38. Utilización de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridonas.

⁵⁴ Smits, R.; Turovska, B.; Belyakov, S.; Plotniece, A.; Duburus, G. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, 649, 84-87.

⁵⁵ Adlere, I.; Krauze, A.; Duburs, G. *Latvian J. of Chem.* **2012**, 3, 257-263.

⁵⁶ (a) Beholz, L. G.; Benovsky, P.; Ward, D. L.; Barta, N. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1033-1042. (b) Cheng, Y.; Yang, H.; Wang, M.; Williams, D. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 2821-2829.

⁵⁷ Agami, C.; Hamon, L.; Kadouri, C.; Le Guen, V. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5736-5742.

⁵⁸ Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe Séverine. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5311-5313.

⁵⁹ Agami, C.; Dechoux, L.; Ménard, C.; Hebbe Séverine. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7573-7576.

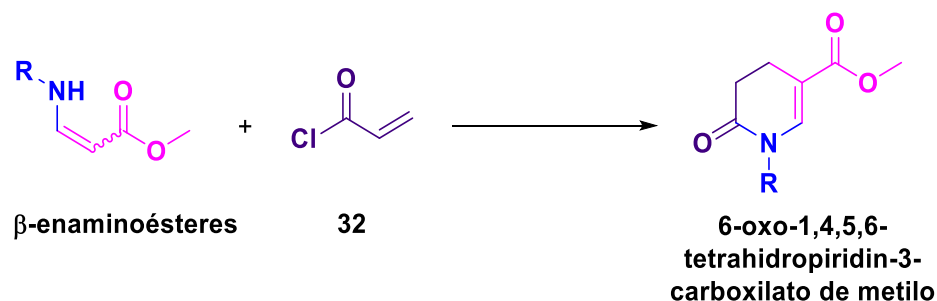
De acuerdo con los reportes realizados por Stille y Dechoux las reacciones de aza-anulación del cloruro de acrilóilo **32** con los β -enaminoésteres sin sustituyentes en la posición β dan bajos rendimientos.

Es por ello por lo que una vez obtenidos y caracterizados los β -enaminoésteres, descritos en el capítulo anterior decidimos llevar a cabo su aza-anulación con el cloruro de acrilóilo **32** e investigar nuevas condiciones que nos permitieran sintetizar los correspondientes 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo con mejores rendimientos que los reportados en la bibliografía, por lo que nos planteamos los siguientes objetivos.

II.2 OBJETIVOS

II.2.1 Objetivos generales.

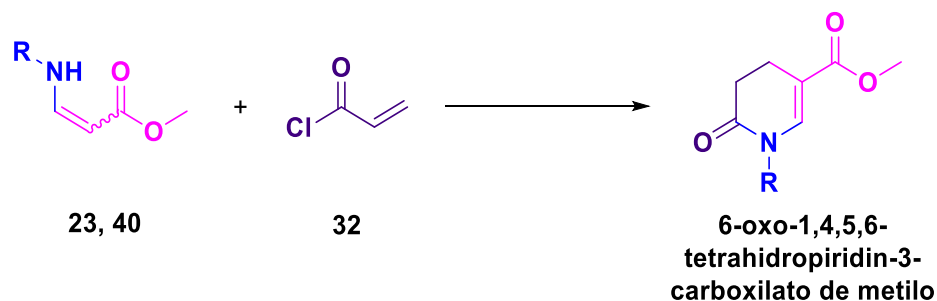
1. Estudiar la reactividad de los β -enaminoésteres obtenidos en el capítulo anterior en la reacción de aza-anulación con cloruro de acrililo **32** con la finalidad de sintetizar 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo.



2. Caracterizar por diversos métodos espectroscópicos a los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo obtenidos.

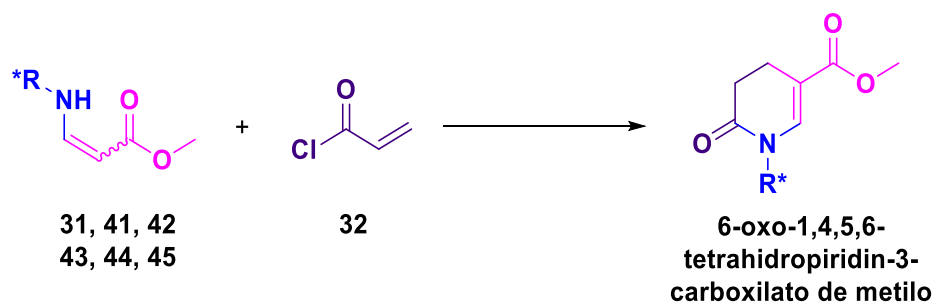
II.2.2 Objetivos particulares

1. Investigar las mejores condiciones de reacción entre el cloruro de acrililo **32** con β -enaminoésteres no quirales **23** y **40**, con la finalidad de obtener los correspondientes 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo en altos rendimientos. .



2. Investigar las mejores condiciones de reacción entre el cloruro de acrililo **32** con los β -enaminoésteres quirales **31**, **41**, **42**, **43**, **44** y **45**, con la finalidad de obtener

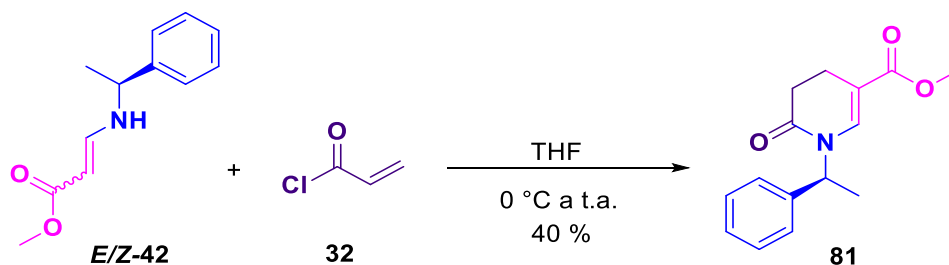
los correspondientes 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo en altos rendimientos.



II.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

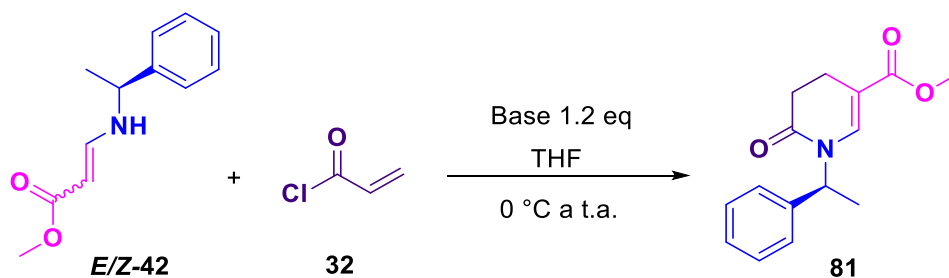
II.3.1 Síntesis del (S)-1-(1'-feniletíl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **81**

Nuestra investigación comenzó empleando la mezcla isomérica *E/Z* del β -enaminoéster derivado de la (S)-feniletilamina **E/Z-42**. En una primera aproximación se preparó una solución de los isómeros geométricos del β -enamino éster **42** en THF anhidro y se llevó a 0 °C. Luego se adicionó 1.1 eq. de cloruro de acrililo **32** y la reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por 1.5 h. Al cabo de este tiempo se monitoreó por CCF y no se observó materia prima. Después de purificar por cromatografía en columna el crudo de reacción, se obtuvo el compuesto **81** con un rendimiento químico del 40 %. Esquema 39.



Esquema 39

Para mejorar el rendimiento de la reacción de aza-anulación se llevaron a cabo más pruebas con el mismo protocolo experimental, únicamente variando la base. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 5. Esquema 40.



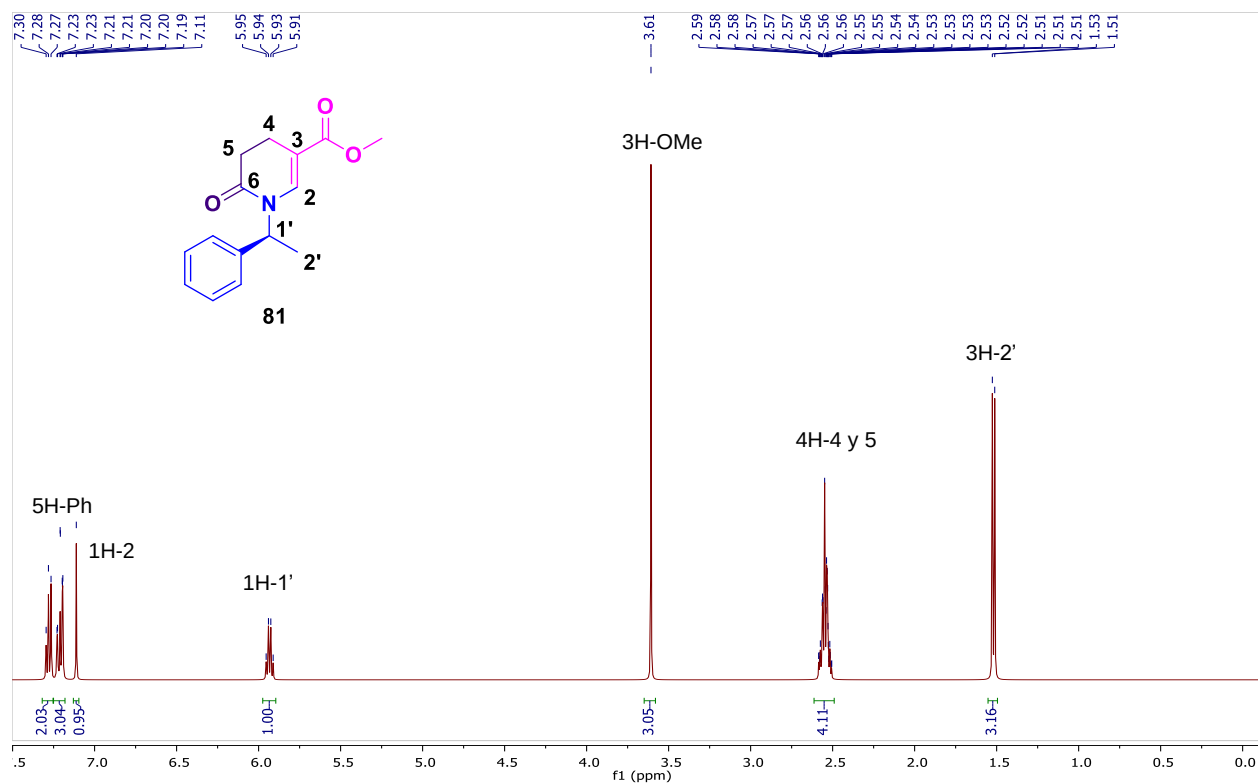
Esquema 40

Cabe señalar que el mejor resultado fue cuando se usó como base el *i*-PrMgCl (Experimento 6).

Tabla 5. Experimentos para la síntesis del compuesto **81**

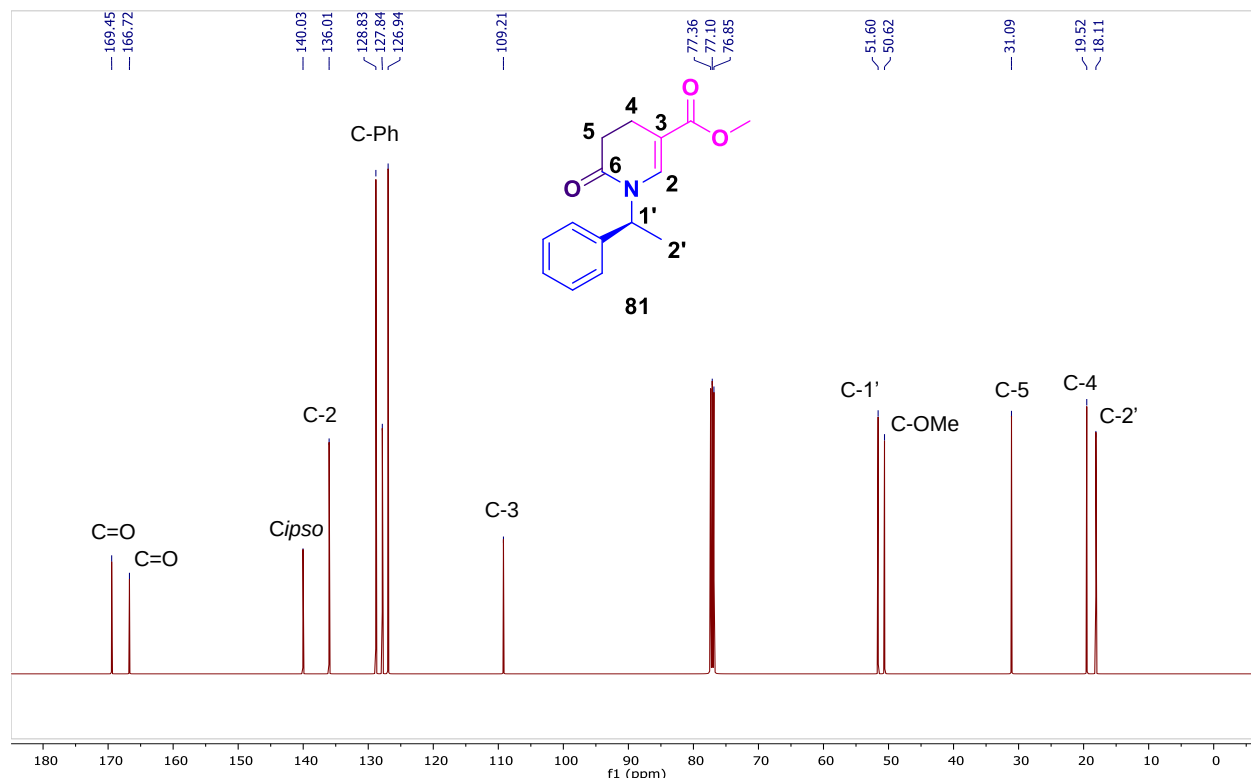
Experimento	Base	Rendimiento % 81
1	-----	40%
2	Et ₃ N	42%
3	NaH	40%
4	<i>n</i> -BuLi	30%
5	CH ₃ MgCl	70%
6	<i>i</i> PrMgCl	90%
7	PhMgBr	50%

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **81** se observa en 1.51 ppm una señal doble con una $J = 7.5$ Hz, asignada a los 3H-2'. En 2.54 ppm una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos, asignada a los H-4 y H-5. En 7.11 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno que se asignó al H-2. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 7.



Espectro 7. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), del compuesto **81**.

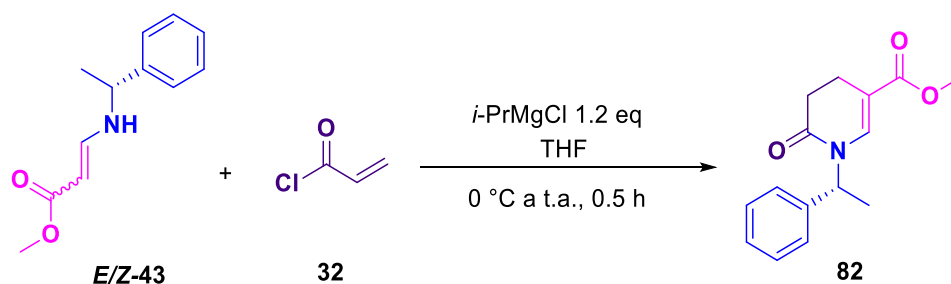
En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **81**, se observa en 18.1 ppm una señal que se asignó al C-2', también se observa en 109.2 ppm una señal que se asignó al C-3 y en 136.0 ppm una señal que se asignó al C-2. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 8.



Espectro 8. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), del compuesto **81**.

I.3.2 Síntesis del (*R*)-1-(1'-feniletíl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **82**

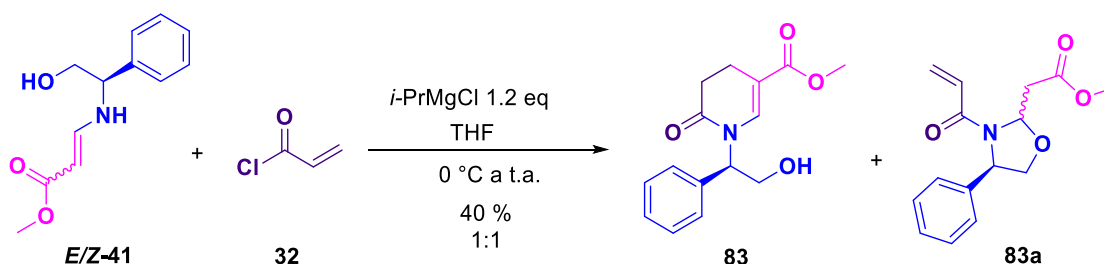
Cuando la reacción de aza-anulación se llevó a cabo con el β -enaminoéster **43** derivado de la (*R*)-(+)-feniletilamina **2** y el cloruro de acrililoilo **32**, bajo las mismas condiciones de reacción que en el experimento seis de la Tabla 5, los resultados obtenidos fueron los mismos y se obtuvo al 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **82**, con un rendimiento químico del 90 %. Esquema 41.



Esquema 41

II.3.3 Síntesis del (*R*)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **83**

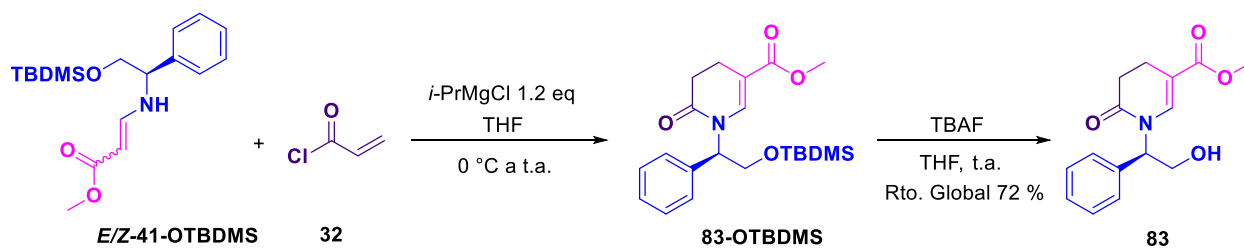
Cuando llevamos a cabo la reacción de aza-anulación del β -enaminoéster derivado del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **41** con el cloruro de acrililo **32** en las mismas condiciones de reacción que se obtuvo **81** y **82**, se generó la mezcla **83** + **83a** con un rendimiento del 40 %. Este resultado fue atribuido a la presencia del grupo hidroxilo, que pudo haber generado el ion alcóxido que luego promovió una reacción de adición oxa-Michael. Esquema 42.



Esquema 42

Por lo que, en una segunda aproximación se decidió trabajar con la mezcla **E/Z-41-OTBDMS** bajo las condiciones de reacción ya descritas. El compuesto **83** se obtuvo con un rendimiento del 72 % después de la desprotección⁶⁰ y purificación por columna cromatográfica. Esquema 43.

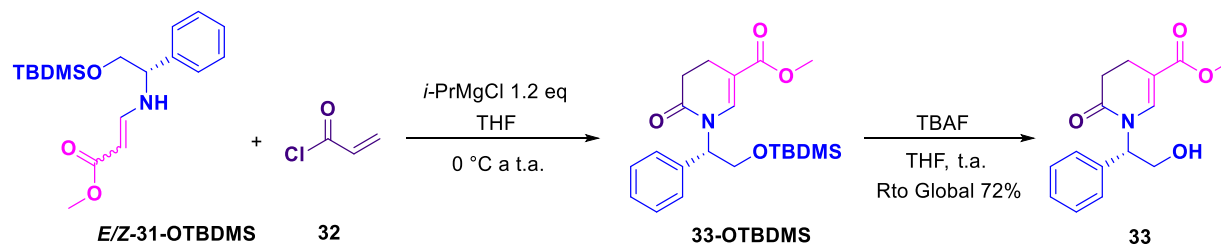
⁶⁰ X. Z. Wang, X. Wang, Y. Chen, L. Dai, X. Li, *J. of Zhejiang University-SCI. (Applied Physics & Engineering)*, **2016**, 17, 2, 163



Esquema 43

II.3.4 Síntesis del (S)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **33**

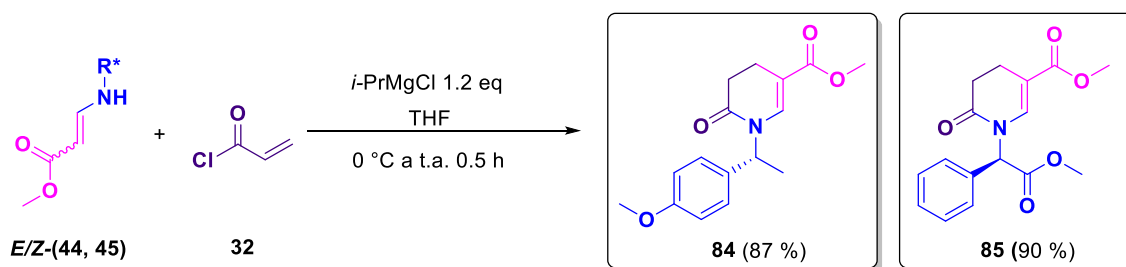
Cuando la reacción de aza-anulación del β -enamino éster **31-OTBDMS** derivado del (S)-(+)-2-fenilglicinol **30** y el cloruro de acrililo **32** se llevó a cabo en las condiciones de reacción descritas anteriormente se obtuvo al 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **33** con un rendimiento global del 72 % después de la desprotección. Esquema 44.



Esquema 44

II.3.5 Síntesis de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo quirales **84** y **85**

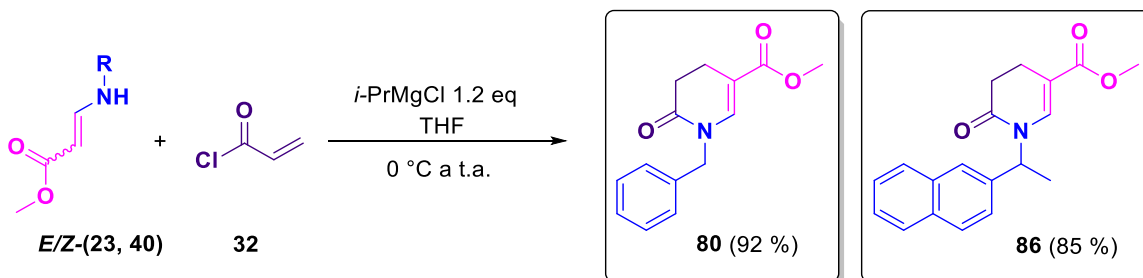
Posteriormente llevamos a cabo la reacción de aza-anulación de los β -enaminoésteres **44** y **45** con el cloruro de acrililo **32** en las condiciones de reacción ya establecidas. De este proceso obtuvimos a los correspondientes 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo quirales **84** y **85** con un rendimiento del 87 % y 90 % respectivamente. Esquema 45.



Esquema 45

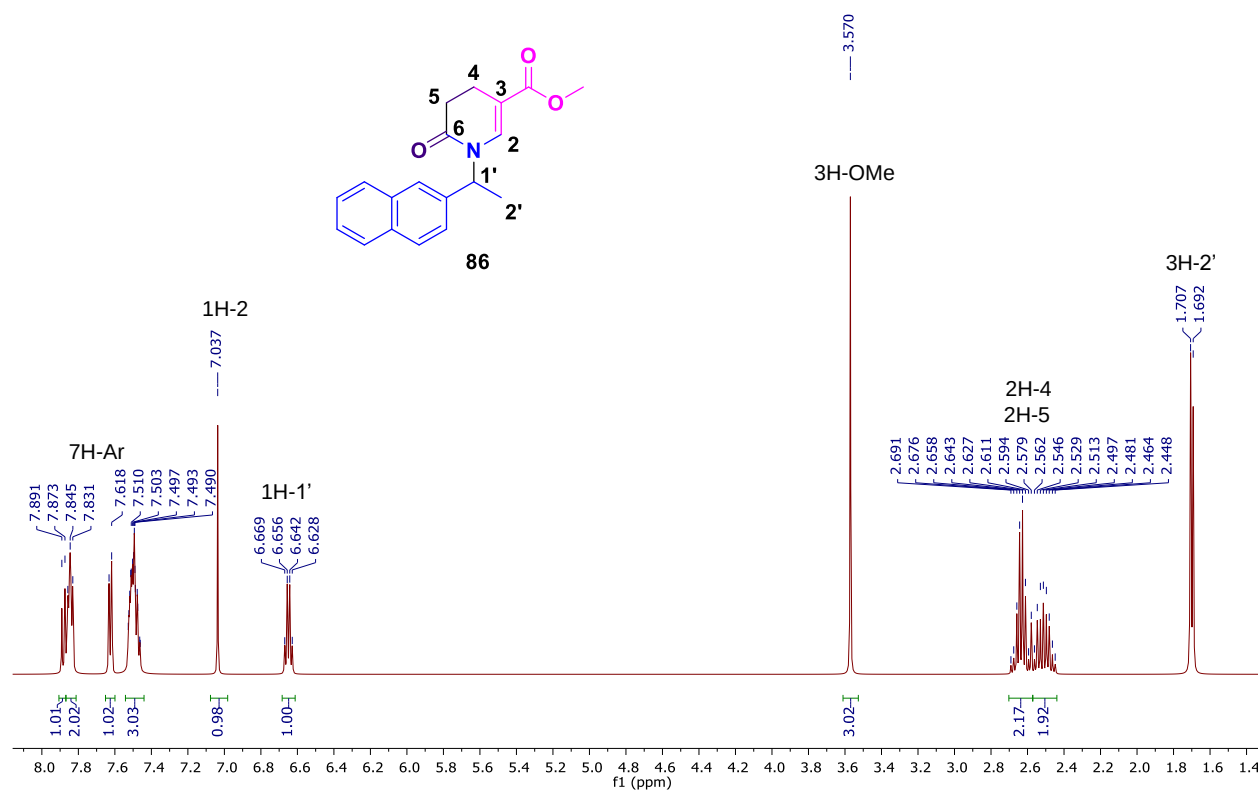
II.3.6 Síntesis de los 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo no quirales **80** y **86**

Finalmente realizamos la aza-anulación de los β-enaminoésteres no quirales **23** y **40** con el cloruro de acrililoilo **32**, con las mismas condiciones de reacción que para los β-enaminoésteres quirales y obtuvimos a los correspondiente 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo no quirales **80** y **86** con un rendimiento del 92 % y 85 % respectivamente. Esquema 46.



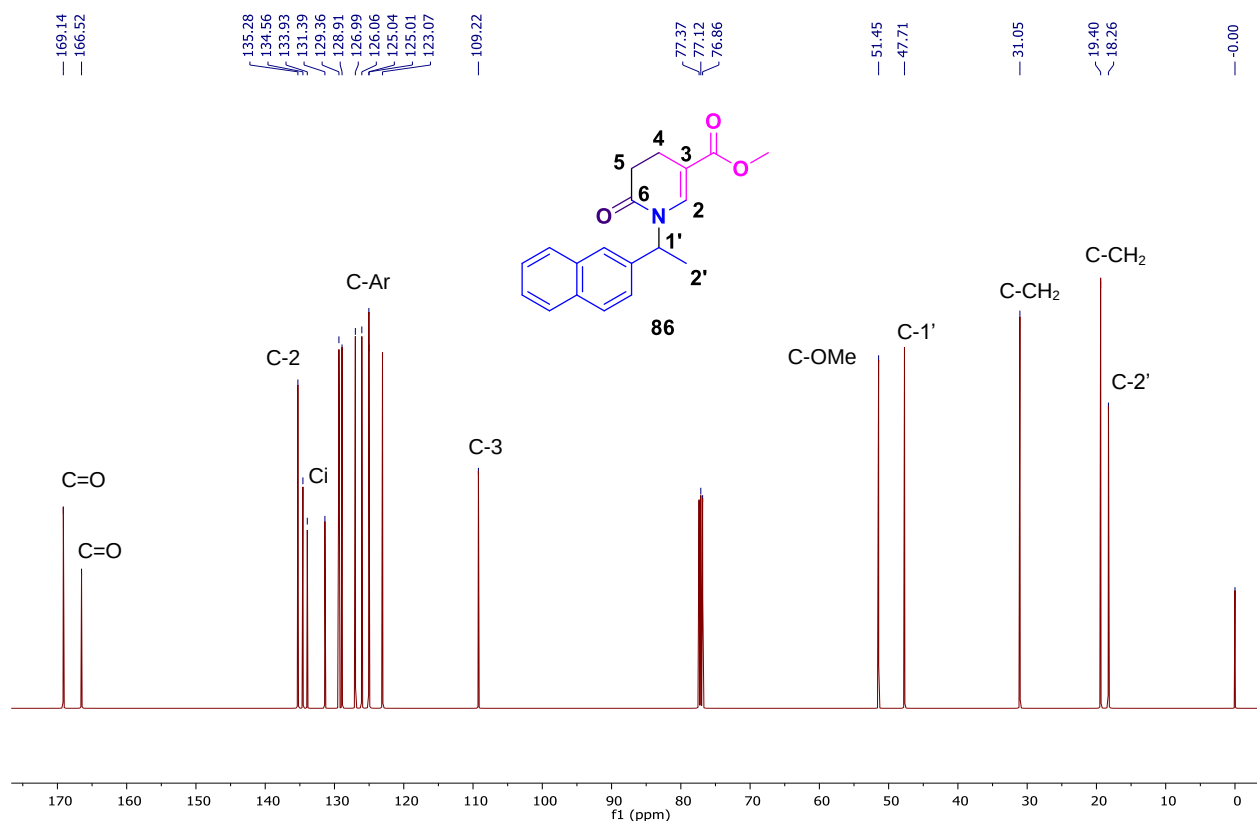
Esquema 46

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **86** se observa en 1.69 ppm una señal doble con una $J = 7.5$ Hz, asignada a los 3H-2'. En 2.54 ppm una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos, asignada a los H-4 y H-5. En 7.11 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno que se asignó al H-2. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 9.



Espectro 9. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), del compuesto **86**.

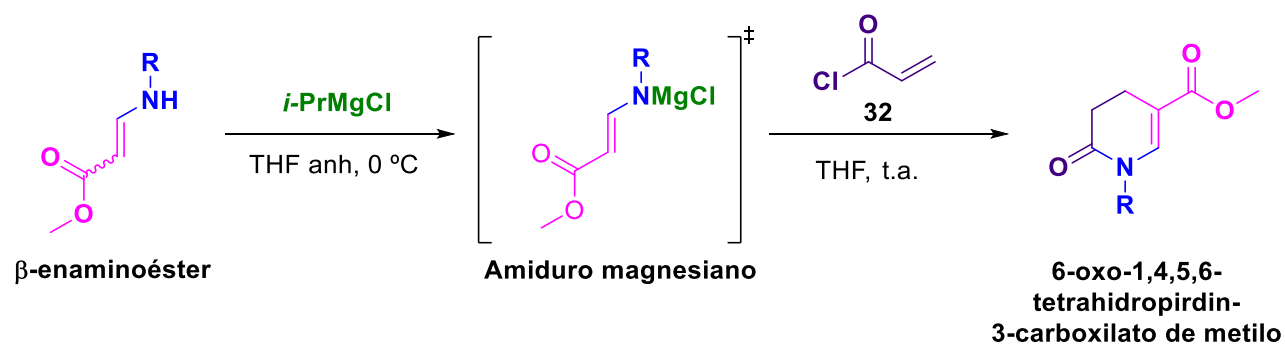
En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **86**, se observa en 18.2 ppm una señal que se asignó al C-2', también se observa en 109.2 ppm una señal que se asignó al C-3 y en 135.2 ppm una señal que se asignó al C-2. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 10.



Espectro 10. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), del compuesto **86**.

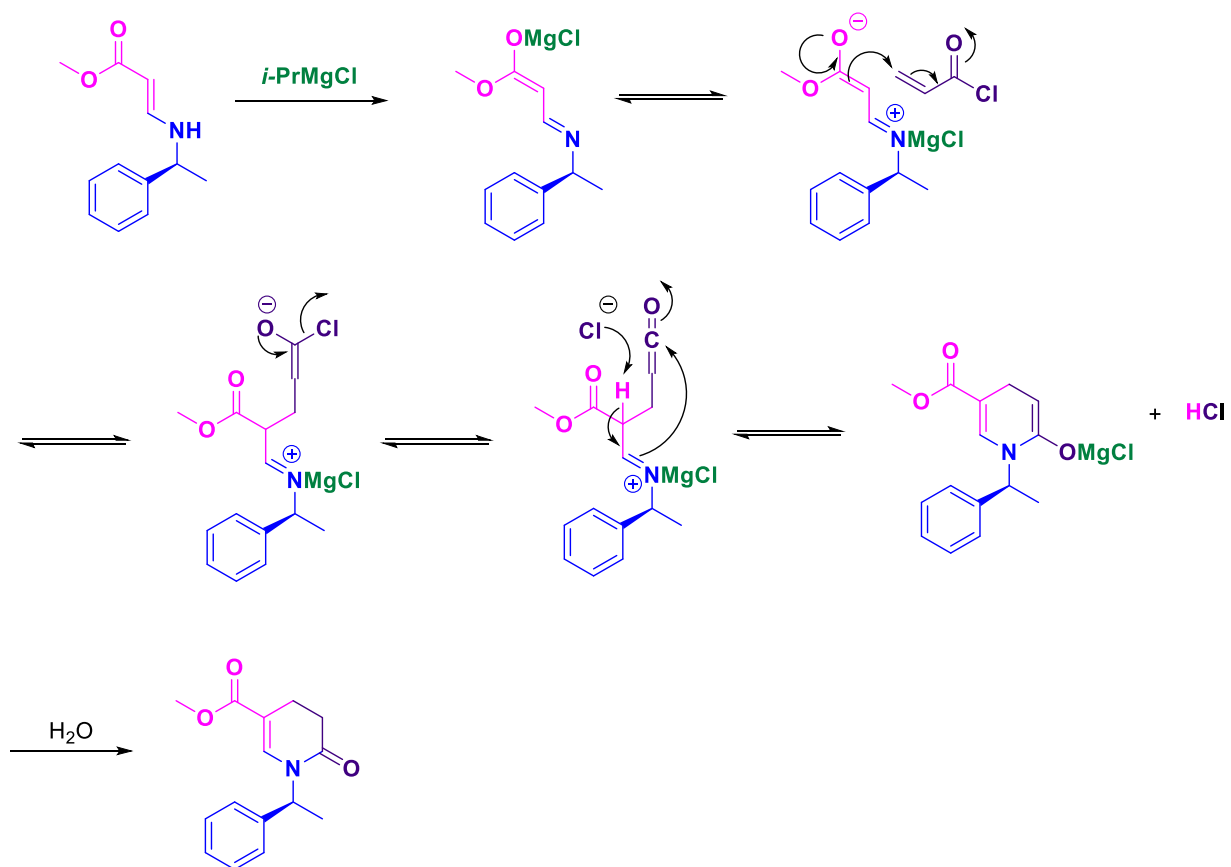
II.3.7 Propuesta mecanística de la reacción de aza-anulación

Los buenos rendimientos obtenidos en todos los experimentos realizados utilizando al *i*-PrMgCl como base sugieren que lo más probable es que primero se forme el amiduro magnesiano, lo que incrementa el carácter nucleofílico del átomo de carbono α . Esquema 47.



Esquema 47

En el esquema 48, se representa el mecanismo de la reacción de aza-anulación entre los β -enamino ésteres y el cloruro de acrililo **32**. Cabe señalar que posiblemente al inicio del proceso el Mg se coordine con el O del grupo carbonilo de la función éster, y que posteriormente haya un intercambio para que quede coordinado con el átomo de nitrógeno. Esquema 48.



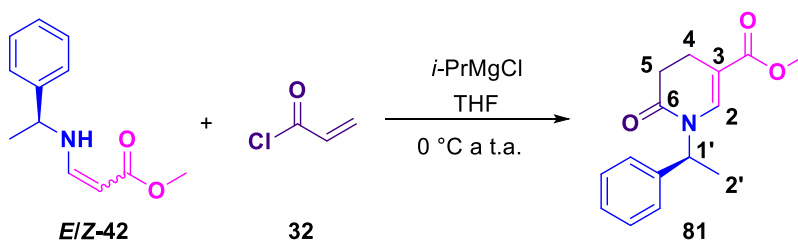
Esquema 48. Mecanismo propuesto para la aza-anulación de los β -enamino ésteres y el cloruro de acrililo **32**.

II.4 CONCLUSIONES

La aza-anulación de los β -enamino ésteres con el cloruro de acrililoilo **32** utilizando como base *i*-PrMgCl nos permitió obtener los correspondientes 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilatos de metilo con buenos rendimientos.

II.5 PARTE EXPERIMENTAL

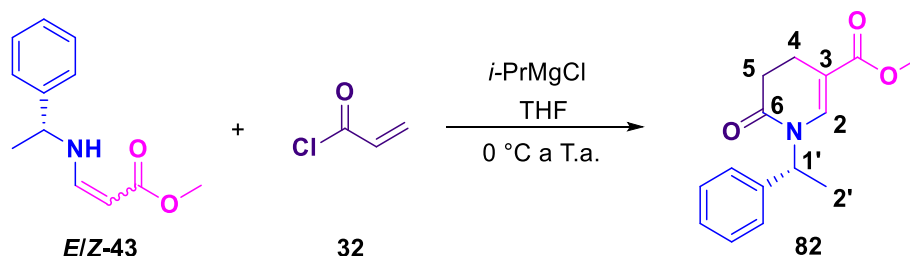
II.5.1 (S)-6-oxo-1-(1-Feniletíl)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **81**



A una solución del β -enaminoéster **E/Z-42** (500 mg, 2.439 mmol) en THF anh. (10 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (0.1825 g, 2.439 mmol) y la reacción fue agitada por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla de reacción se agregó cloruro de acrililo **32** (0.245 g, 2.683 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 70:30), y entonces se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), la mezcla se agitó por 15 min y fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **81** con un rendimiento del 95 %.

Formula: C ₁₅ H ₁₇ NO ₃		$[\alpha]^{25}_D = -14.1$	HR-MS (IE+): Calculado (M): 259.1208, encontrado <i>m/z</i> 259.1216.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo			
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.8		
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.51 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H-2'), 2.51 (m, 4H-4 y 5), 3.61 (s, 3H-OMe), 5.91 (q, <i>J</i> = 10.0, 15 Hz, 1H-1'), 7.11 (s, 1H-2), 7.19-7.30, (m, 5H-Ph).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 18.1, 19.5, 31.0, 50.6, 51.6, 109.2, 126.9-128.8, 136.0, 140.3, 166.7, 169.4.			

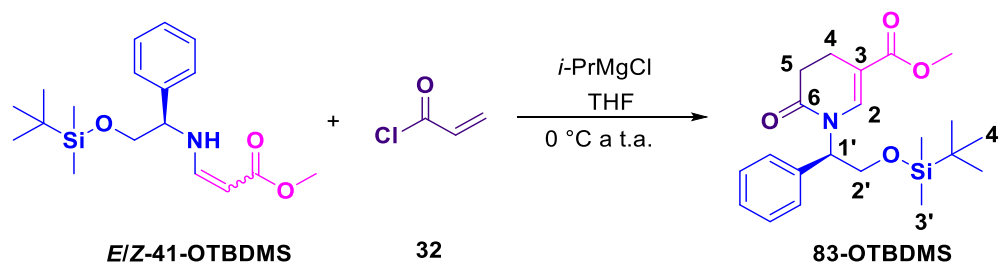
II.5.2 (R)-6-oxo-1-(1-Feniletil)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **82**



A una solución de **E/Z-43** (500 mg, 2.439 mmol) en THF anh. (10 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (0.1825 g, 2.439 mmol) y la reacción fue agitada por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla de reacción se agregó cloruro de acrililo **32** (0.245 g, 2.683 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 70:30), y entonces se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), la mezcla se agitó por 15 min y fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **82** con un rendimiento del 95%.

Formula: C ₁₅ H ₁₇ NO ₃		[α] ²⁵ _D = +16.1	HR-MS (IE+): Calculado (M): 259.1208, encontrado <i>m/z</i> 259.1216.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo			
CCF, Rf	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.8		
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.51 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H-2'), 2.52 (m, 4H-4 y 5), 3.60 (s, 3H-OMe), 5.90 (q, <i>J</i> = 7.0, 14.0 Hz, 1H-1'), 7.10 (s, 1H-2), 7.18-7.39, (m, 5H-Ph).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 18.0, 19.4, 31.0, 50.6, 51.6, 109.2, 126.9-128.8, 135.9, 139.9, 166.7, 169.5.			

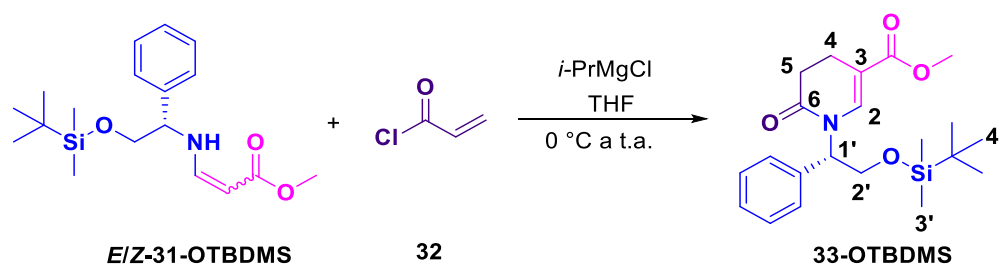
II.5.3 (R)-1-(2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 83-OTBDMS



A una solución de ***E/Z*-41-OTBDMS** (500 mg, 1.4925 mmol) en THF anh. (10 mL) a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se adicionó gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (153.5 mg, 1.4925 mmol) y la reacción fue agitada por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla de reacción se agregó cloruro de acrililoilo **32** (137 mg, 1.6417 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 80:20), y entonces se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), la mezcla se agitó por 15 min y fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **83-OSMDBT** con un rendimiento del 85%.

Formula: C ₂₁ H ₃₁ NO ₄ Si		HR-MS (IE+): Calculado (M): 389.2022, encontrado <i>m/z</i> 389.2025.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo		
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (80:20), 0.8	
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (80:20), 0.7	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ -0.01 (s, 3H-3'), 0.00 (s, 3H-3'), 0.82 (s, 9H-4'), 2.57 (m, 4H-4 y 5), 3.64 (s, 3H-OMe), 4.01 (dd, <i>J</i> = 5.0, 10 Hz, 1H-2'), 4.08 (dd, <i>J</i> = 10.0, 15.0 Hz, 1H-2'), 5.77 (q, <i>J</i> = 5.0, 10.0, Hz, 1H-1'), 7.26-7.31, (m, 5H-Ph), 7.40 (s, 1H-2).		
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ -5.7, -5.5, 18.0, 19.4, 25.6, 31.1, 50.4, 56.9, 62.9, 107.8, 127.6-128.7, 137.3, 138.1, 166.9, 169.9.		

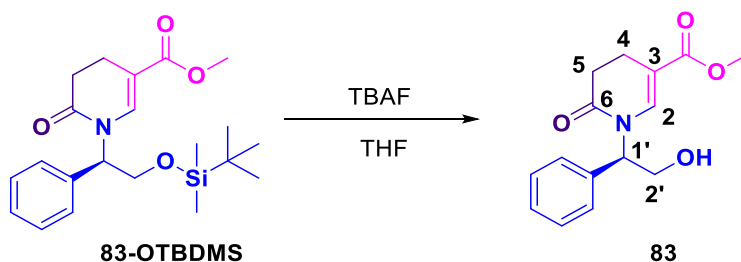
II.5.4 (S)-1-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 33-OTBDMS



A una solución de **E/Z-31-OTBDMS** (500 mg, 1.4925 mmol) en THF anh. (10 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (153.5 mg, 1.4925 mmol) y la reacción fue agitada por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla de reacción se agregó cloruro de acrililoilo **32** (137 mg, 1.6417 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 80:20), y entonces se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), la mezcla se agitó por 15 min y fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **33-OTBDMS** con un rendimiento del 85 %.

Formula: C ₂₁ H ₃₁ NO ₄ Si		HR-MS (IE+): Calculado (M): 389.2022, encontrado <i>m/z</i> 389.2025.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo		
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (80:20), 0.8	
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (80:20), 0.7	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ -0.01 (s, 3H-3'), 0.00 (s, 3H-3'), 0.82 (s, 9H-4'), 2.57 (m, 4H-4 y 5), 3.64 (s, 3H-OMe), 4.01 (dd, <i>J</i> = 5.0, 10 Hz, 1H-2'), 4.08 (dd, <i>J</i> = 10.0, 15.0 Hz, 1H-2'), 5.77 (q, <i>J</i> = 5.0, 10.0, Hz, 1H-1'), 7.26-7.31, (m, 5H-Ph), 7.40 (s, 1H-2),.		
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ -5.7, -5.5, 18.0, 19.4, 25.6, 31.1, 50.4, 56.9, 62.9, 107.8, 127.6-128.7, 137.3, 138.1, 166.9, 169.9.		

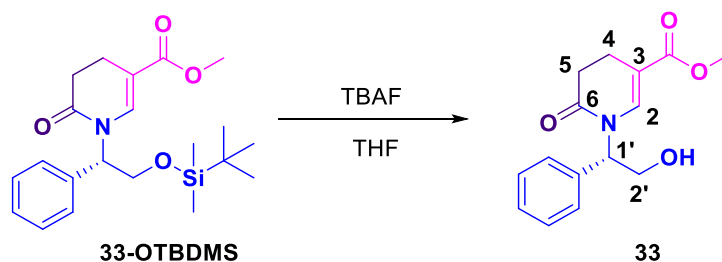
II.5.5 (R)-1-(2-Hidroxi-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **83**



A una solución de enamida protegida **83-OTBDMS** (130 mg, 0.3342 mmol) en THF anh. (3 mL) a temperatura ambiente se adicionó gota a gota TBAF (436.8 mg, 1.6710 mmol). La reacción fue agitada por 1.5 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 1:1). Se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 1:1) y se obtuvo la 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **83** con un rendimiento del 95 %.

Formula: C ₁₅ H ₁₇ NO ₄		$[\alpha]^{25}_D = -11.8$ (c 1, DCM)	MS (FAB): Calculado (M): 275, encontrado <i>m/z</i> 275.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo			
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (1:1), 0.8		
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (1:1), 0.7		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.72 (m, 4H-4 y 5), 3.69 (s, 3H-OMe), 4.20 (AB, <i>J</i> = 5.5, 12.0 Hz, 2H-2'), 5.85 (q, <i>J</i> = 5.0, 8.0, Hz, 1H-1'), 7.26 (s, 1H-2), 7.28-7.39, (m, 5H-Ph).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 19.4, 31.0, 51.6, 57.7, 62.5, 109.2, 127.4-129.0, 136.3, 136.6, 166.7, 170.6.			

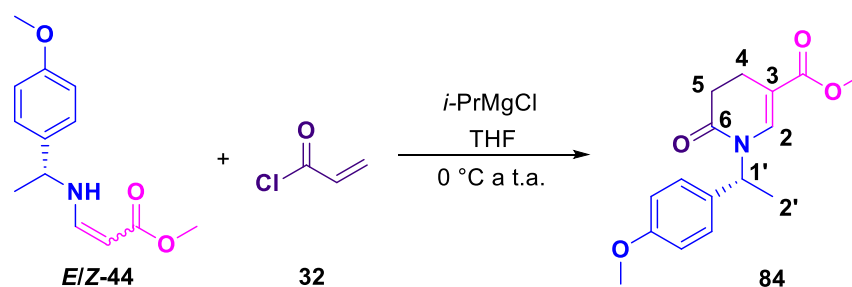
II.5.6 (S)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **33**



A una solución de enamida protegida **33-OTBDMS** (130 mg, 0.3342 mmol) en THF anh. (3 mL) a temperatura ambiente se adicionó gota a gota TBAF (436.8 mg, 1.6710 mmol). La reacción fue agitada por 1.5 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 1:1). Se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 1:1) y se obtuvo la 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **33** con un rendimiento del 95 %.

Formula: C ₁₅ H ₁₇ NO ₄		[α] ²⁵ _D = +11.8 (c 1, DCM)	MS (FAB): Calculado 275, encontrado 275.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo			
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (1:1), 0.8		
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (1:1), 0.7		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.72 (m, 4H-4 y 5), 3.69 (s, 3H-OMe), 4.20 (AB, <i>J</i> = 5.5, 12.0 Hz, 2H-2'), 5.85 (q, <i>J</i> = 5.0, 8.0, Hz, 1H-1'), 7.26 (s, 1H-2), 7.28-7.39, (m, 5H-Ph).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 19.4, 31.0, 51.6, 57.7, 62.5, 109.2, 127.4-129.0, 136.3, 136.6, 166.7, 170.6.			

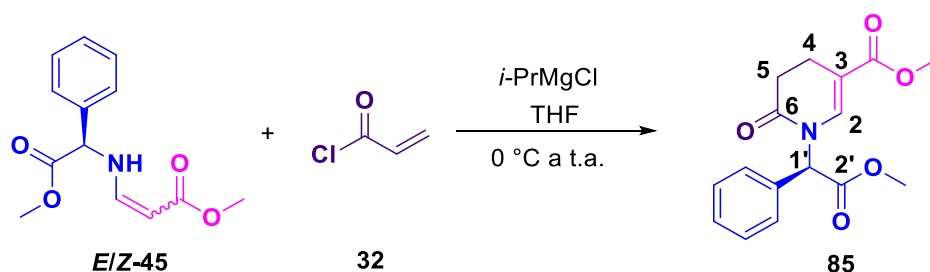
II.5.7 (R)-1-(1-(4-Metoxifenil)etil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **84**



A una solución de **E/Z-44** (280 mg, 1.1909 mmol) en THF anh. (10 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (122 mg, 1.1909 mmol) y la reacción fue agitada por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla de reacción se agregó cloruro de acrililoilo **32** (118 mg, 1.3099 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 1:1), y entonces se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), la mezcla se agitó por 15 min y fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **84** con un rendimiento del 80 %.

Formula: C ₁₆ H ₁₉ NO ₄		[α] ²⁵ _D = +50.9 c 1, DCM	HR-MS (IE+): Calculado (M): 289.1314, encontrado <i>m/z</i> 289.1318.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo			
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (1:1), 0.7		
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (1:1), 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.54 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H-2'), 2.99 (m, 4H-4 y 5), 3.69 (s, 3H-OMe), 3.80 (s, 3H-OMe), 5.94 (q, <i>J</i> = 7.0, 14.0 Hz, 1H-1'), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H-Ph), 7.16 (s, 1H-2), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H-Ph).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 18.1, 19.4, 31.0, 50.1, 51.5, 55.2, 109.0, 114.0, 128.2, 131.8, 135.9, 159.0, 166.7, 169.4.			

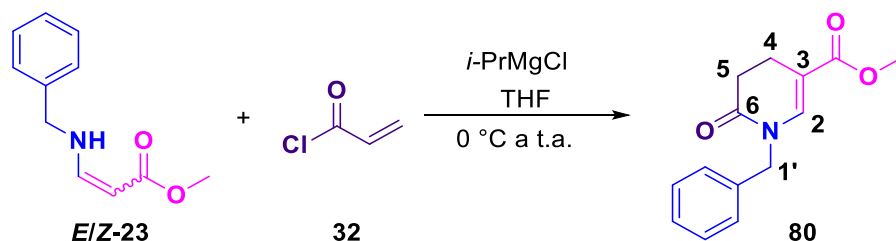
II.5.8 (R)-1-(2-Metoxi-2-oxo-1-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **85**



A una solución de *E/Z*-**45** (200 mg, 0.8032 mmol) en THF anh. (10 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (82.3 mg, 0.8032 mmol) y la reacción fue agitada por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla de reacción se agregó cloruro de acrililo **32** (79 mg, 0.8835 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 70:30), y entonces se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), la mezcla se agitó por 15 min y fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **85** con un rendimiento del 90 %.

Formula: C ₁₆ H ₁₇ NO ₅		[α] ²⁵ _D = -94.9 c 1, DCM	HR-MS (IE+): Calculado (M): 303.1107, encontrado <i>m/z</i> 303.1112.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo			
CCF, R_f	Al ₂ O ₃ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.8		
	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.60 (m, 4H-4 y 5), 3.57 (s, 3H-OMe), 3.72 (s, 3H-OMe), 6.37 (s, 1H-1'), 7.10 (s, 1H-2), 7.17-7.37, (m, 5H-Ph).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 18.2, 29.6, 50.6, 51.8, 58.3, 107.9, 127.8-128.3, 132.1, 135.8, 165.6, 169.0, 169.2.			

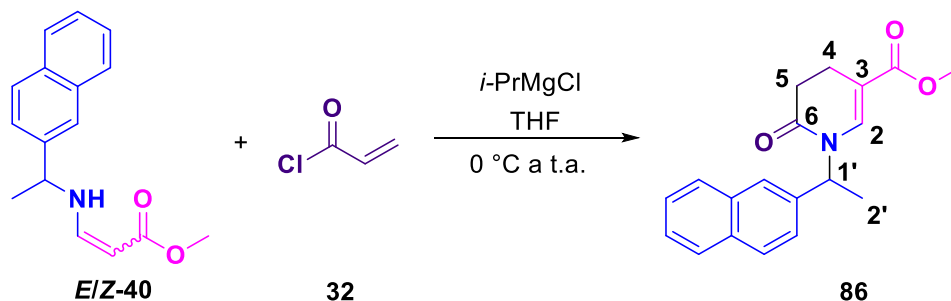
II.5.9 1-Bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **80**



A una solución de **E/Z-23** (104 mg, 0.5445 mmol) en THF anh. (5 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (56 mg, 0.5445 mmol) y la reacción fue agitada por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla de reacción se agregó cloruro de acrililoilo **32** (54 mg, 0.5989 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 70:30), y entonces se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), la mezcla se agito por 15 min y fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **80** con un rendimiento del 85 %.

Formula: C ₁₄ H ₁₅ NO ₃		MS (FAB): Calculado 245, encontrado 245.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo		
CCF, R_f	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.56 (s, 4H-4 y 5), 3.63 (s, 3H-OMe), 4.66 (s, 2H-1'), 7.16, (m, 5H-Ph y 1H-6).		
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 18.2, 29.6, 48.8, 50.6, 107.8, 126.5-127.8, 135.3, 138.4, 165.6, 168.7.		

II.5.10 1-(1-(2-Naftil)etil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 86



A una solución del β -enaminoéster **E/Z-40** (151 mg, 0.5926 mmol) en THF anh. (5 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (60.7 mg, 0.5926 mmol) y la reacción fue agitada por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla de reacción se agregó cloruro de acrililo **32** (59 mg, 0.6518 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF (Sílice, Éter de petróleo:AcOEt 70:30), y entonces se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), la mezcla se agitó por 15 min y fue extraída con AcOEt (3 x 15 mL). Se recuperó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Luego, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, Éter de petróleo:AcOEt, 85:15) y se obtuvo el producto **86** con un rendimiento del 70 %.

Formula: C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	HR-MS (IE+): Calculado (M): 309.1365, encontrado <i>m/z</i> 309.1369.
Aspecto físico: Aceite de color amarillo	
CCF, R_f	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt (70:30), 0.5
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) 1.69 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H-2'), 2.44 (m, 2H-CH ₂), 2.61 (m, 2H-CH ₂), 3.57 (s, 3H-OMe), 6.62 (q, <i>J</i> = 7.0, 14.0, 1H-1'), 7.03 (s, 1H-2), 7.46, (m, 3H-Ph), 7.61, (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H-Ph), 7.83 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H-Ph), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H-Ph).	
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 18.2, 19.3, 31.0, 47.7, 51.4, 109.2, 123.0, 125.0, 125.1, 126.0, 126.9, 128.9, 129.3, 131.3, 133.9, 134.5, 135.2, 166.5, 169.1	

CAPÍTULO III

SÍNTESIS DE 5-CARBOMETOXIPYRIDIN-2(1*H*)- ONAS QUIRALES Y 3-BROMO-5- CARBOMETOXIPYRIDIN-2(1*H*)-ONAS QUIRALES

III.1 ANTECEDENTES

III.1.1 Generalidades piridin-2(1H)-onas

Las piridin-2(1H)-onas funcionalizadas son estructuras heterocíclicas importantes que se encuentran en numerosos productos naturales y sintéticos biológicamente activos.⁶¹ Dentro de la amplia gama de propiedades biológicas que presentan las moléculas a base de piridin-2(1H)-ona, se encuentran las siguientes: antimicrobiano,⁶² vasorrelajante,⁶³ antiasma,⁶⁴ antiepilepsia,⁶⁵ anti-VIH,⁶⁶ antitumorales,⁶⁷ anti-hepatitis B,⁶⁸ antioxidantes,⁶⁹ antivirales⁷⁰ y antituberculosas.⁷¹ Figura 11.

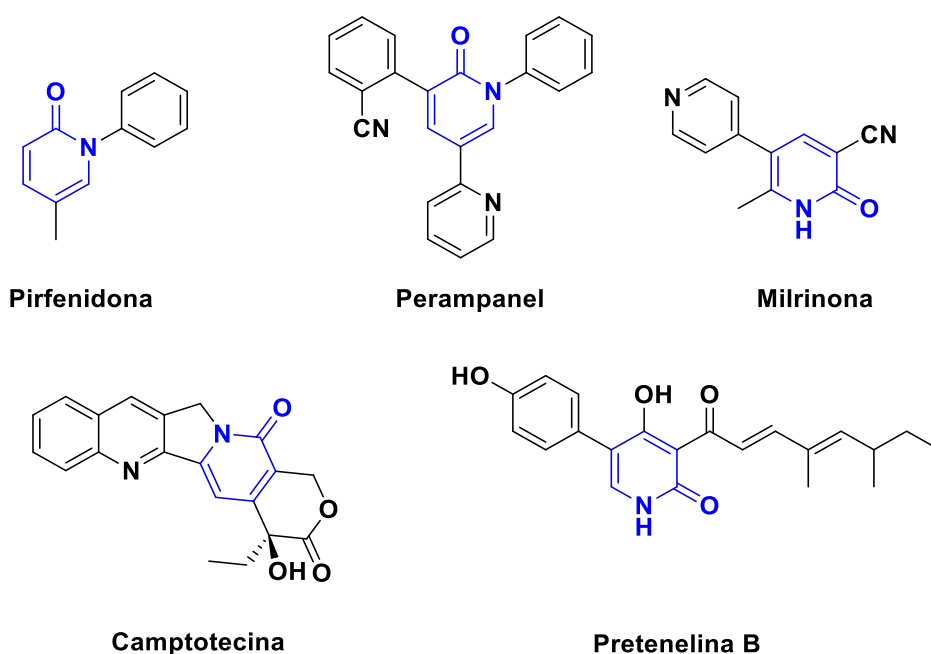


Figura 11. Ejemplos de derivados de piridin-2(1H)-onas.

⁶¹ Hibi, S.; Ueno, K.; Nagato, S.; Hanada, T.; Yonaga, M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10584-10600.

⁶² Desai, N. C.; Shihory, N. R.; Kotadiya, G. M.; Desai, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 480-489.

⁶³ Przygodzki, T.; Grobelski, B.; Kazmierczak, P.; Watala C. *J. Physiol. Biochem.* **2012**, *68*, 329-334.

⁶⁴ Sugahara, M.; Moritani, Y.; Kuroda, T.; Kondo, K.; Shimadzu, H.; Ukita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 589-591.

⁶⁵ Ceolin, L.; Bartolotto, Bannister, N.; Lodge, D.; Volianskis, A. *Neurochem. Int.* **2012**, *61*, 517-522.

⁶⁶ Medina-Franco, J. L.; Juárez-Gordiano, C.; Castillo, R. *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1141-1147.

⁶⁷ Lv, Z.; Zhang, Y.; Zhang, M.; Geng, D.; Niu, C.; Li, K. *J. Med. Chem.* **2013**, *67*, 447-453.

⁶⁸ Lv, Z.; Sheng, C.; Wang, T.; Niu, C.; Li, K. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 660-668.

⁶⁹ Nagle, P. S.; Pawar, Y. A.; Sonawane, A. E.; More, D. H. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1395-1402.

⁷⁰ Dragovich, P. S.; Prins, T. J.; Zhou, R.; Ferre, R. A.; Worland, S. T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1607-1623.

⁷¹ Ng, P. S.; Manjunatha, U. H.; Rao, S. P.; Herve, M.; Diagana, T. T.; Smith, P. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *106*, 144-156. Y artículos citados.

Algunas de estas moléculas se utilizan actualmente como fármacos para el tratamiento de enfermedades como la fibrosis pulmonar idiopática (Pirfenidona, bajo el nombre de Pirfenex®),⁷² insuficiencia cardiaca congestiva (Milrinona,⁷³ bajo el nombre Primacor®) y convulsiones epilépticas (Perampanel,⁷⁴ bajo el nombre de Fycompa®). Por otro lado, está la camptotecina,⁷⁵ un alcaloide con propiedades anticancerígenas, y la pretenelina B.

Además de la actividad biológica, los derivados de piridin-2(1*H*)-onas sirven como sintones viables para la síntesis de heterociclos como piridina,⁷⁶ piperidina,⁷⁷ quinolizidina e indolizidina y sistemas unidos a piridona para colorantes y pigmentos.⁷⁸

III.1.2 Síntesis de 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas quirales

Estos compuestos han sido sintetizados por varias metodologías, entre las que se encuentran por ejemplo la oxidación de sales de piridinio,⁷⁹ rearreglo del *N*-óxido de piridina,⁸⁰ hidrólisis de 2-halopiridinas,⁸¹ reacciones de adición de Michael,⁸² reacciones de aza-anulación de δ -dienamino ésteres,⁸³ entre otras.⁸⁴ Esquema 49.

⁷² Kim, E. S.; Keating, G. M. *Drugs*. **2015**, 75, 219-230.

⁷³ Baim, D. S.; Colluci, W. S.; Braunwald, E. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1986**, 7, 661-670.

⁷⁴ Ben-Menachem, E. *Epilepsia*. **2014**, 55, 3-8.

⁷⁵ Wall, M. E.; Wani, M. C. *Cancer Res.* **1995**, 55, 753-760.

⁷⁶ Zhang, H.; Chen, B. C.; Wang, B.; Chao, S. T.; Zhao, R.; Lim, N.; Balasubramanian, B. *Synthesis*. **2008**, 1523-1526.

⁷⁷ Klegraf, E.; Follmann, M.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3346-3360.

⁷⁸ Akhtar, M. S.; Shim, J.-J.; Kim, S. H.; Lee, Y. R. *New. J. Chem.* **2017**, 41, 13027-13035.

⁷⁹ Gnecco, D.; Lumbreras, A. M.; Terán, J. L.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Castro, A.; Enríquez, R. G.; Reynolds, W. F. *Heterocycles*, **2009**, 78, 2589.

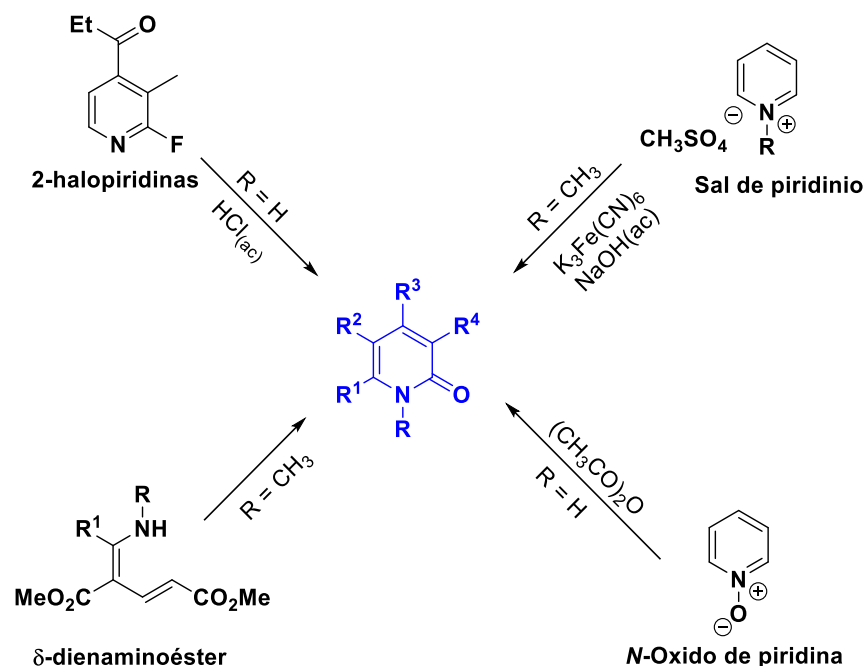
⁸⁰ Abramovitch, R. A.; Smith, E. M. *Pyridine and Its Derivatives, Suppl.* 1974, Part 2, Vol.14, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1.

⁸¹ Bradlow H.; Vanderwerf C. *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 509.

⁸² Jain, R.; Roschangar, F.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3307.

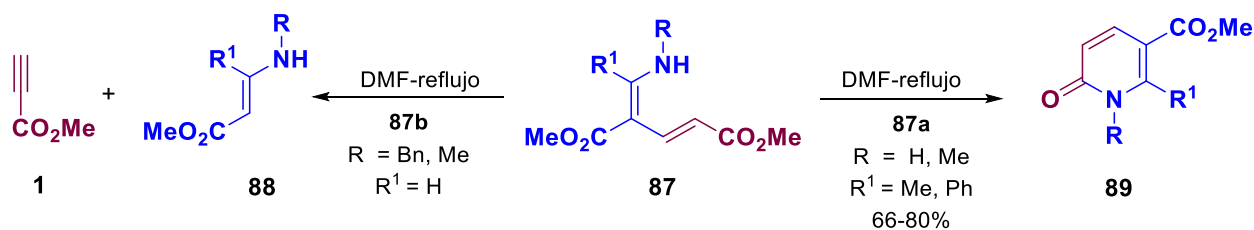
⁸³ Anghelide, N.; Draghici, C.; Eanu, D. R. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 623.

⁸⁴ Torres, M.; Gil, S.; Parra, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1757-1779. Y artículos citados.



Esquema 49. Diferentes métodos de síntesis de las 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas.

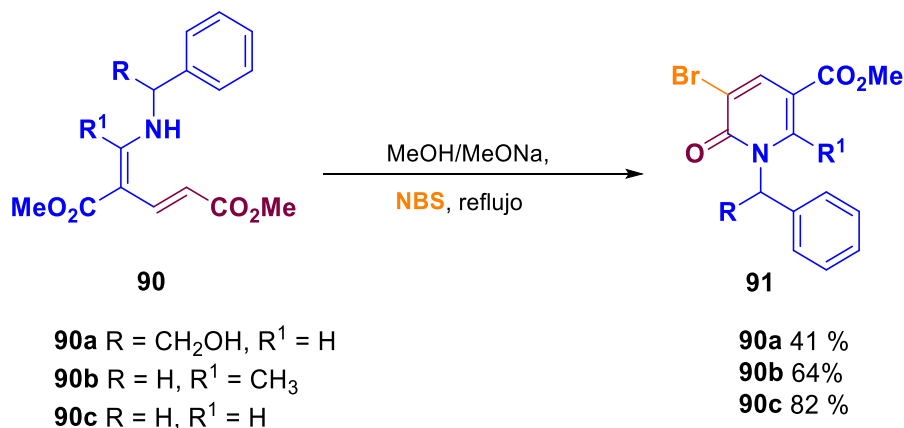
En este sentido Anghelide⁸⁵ y colaboradores en 1974 reportaron la síntesis de 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas **89**, mediante el calentamiento a reflujo en DMF de δ -dienaminoésteres **87a** derivados de β -cetoésteres, en buenos rendimientos. Sin embargo, cuando llevaron a cabo la aza-annulación de los δ -dienamino ésteres **87b** derivados de propionato de metilo en esas mismas condiciones de reacción, obtuvieron los correspondientes β -enaminoésteres **88** como resultado de una reacción retro Michael. Esquema 50.



Esquema 50

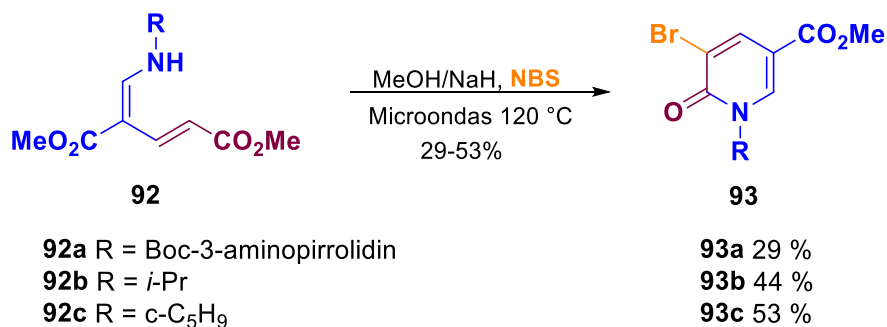
⁸⁵ Anghelide, N.; Draghici, C.; Eanu, D. R. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 623.

Dechoux⁸⁶ y colaboradores en el 2002 reportaron la preparación de 3-bromo-5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas **91(a-c)** con rendimientos que van del 41 al 82 %. Ellos trabajaron con δ -dienamino ésteres *N*-sustituídos derivados de propionato de metilo **90(a-c)**, los cuales hicieron reaccionar con NBS en MeOH/MeONa a temperatura de reflujo. Esquema 51.



Esquema 51

Vounatsos⁸⁷ y colaboradores en 2006 reportaron una variación de la metodología descrita por Dechoux. Ellos llevaron a cabo la reacción de aza-anulación de los δ -dienaminoésteres **92(a-c)** utilizando MeOH/NaH/NBS, irradiando la reacción con microondas a 120°C durante 30 minutos. A pesar del corto tiempo de reacción los 3-bromo-5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas **93(a-c)** fueron obtenidos con rendimientos moderados que van del 29 al 53 %. Esquema 52.

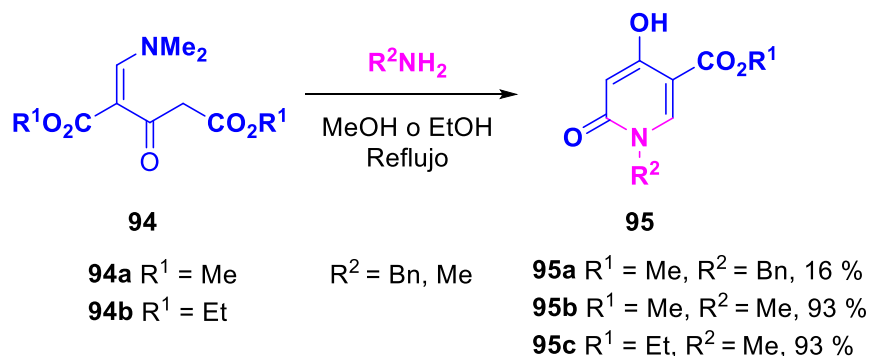


Esquema 52

⁸⁶ Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S.; Moulinas, J. *Synthesis*, **2002**, 1, 79.

⁸⁷ Adams, J.; Hardin, A.; Vounatsos, F. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9895.

Stanovnik⁸⁸ y colaboradores en el 2008, reportaron la síntesis de diversas 5-carboximetoxipiridin-2(1*H*)-onas. Ellos trabajaron con los derivados del 2-((dimetilamino)metilen)-3-oxopentanoedioato de alquilo **94a** y **94b**. Intercambiaron el grupo dimetilamino con aminas primarias en metanol o etanol bajo reflujo durante varias horas. Explican que primero tiene lugar la sustitución del grupo dimetilamino por una amina seguido de un ataque nucleófilo intramolecular del grupo amino al grupo éster para proporcionar las correspondientes 5-carboximetoxi-4-hidroxipiridin-2(1*H*)-onas **95(a-c)** con rendimientos que van del 16 al 93%. Esquema 53.



Esquema 53

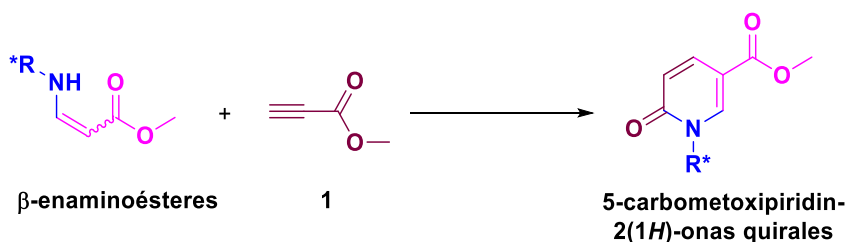
Tomando en cuenta la experiencia obtenida con la aza-anulación de los β-enaminoésteres con cloruro de acrililo **32** utilizando el *i*-PrMgCl, y tomando en cuenta los antecedentes encontrados, nos propusimos los siguientes objetivos.

⁸⁸ Zupančič, S.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Acta Chim. Slov.* **2008**, 55, 1009-1018.

III.2 OBJETIVOS

III.2.1 Objetivos generales

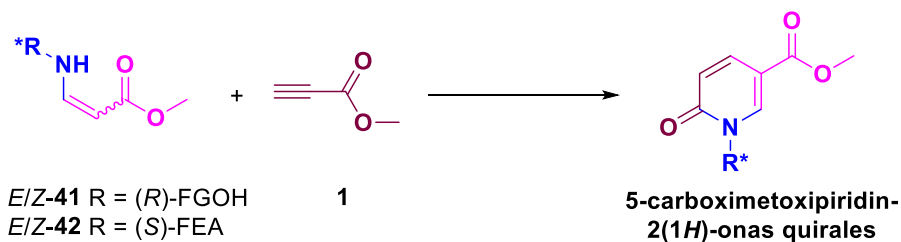
1. Estudiar la reactividad de los β -enaminoésteres quirales en la reacción de aza-anulación con el propionato de metilo **1** para generar las correspondientes 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas quirales.



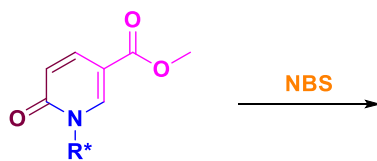
2. Caracterizar, por diversos métodos espectroscópicos a las 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas quirales obtenidas.

III.2.2 Objetivos particulares

1. Investigar las mejores condiciones de reacción entre el propionato de metilo **1** con los β -enaminoésteres quirales *E/Z*-**41** y *E/Z*-**42**, con la finalidad de obtener las correspondientes 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas quirales.



2. Evaluar la reactividad de las 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas quirales frente al NBS.

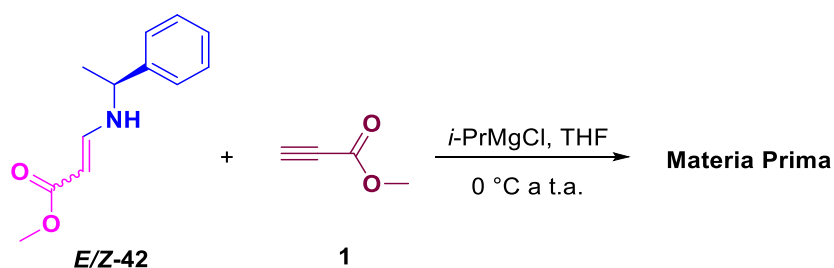


5-carboximetoxipiridin-
2(1*H*)-onas quirales

III.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

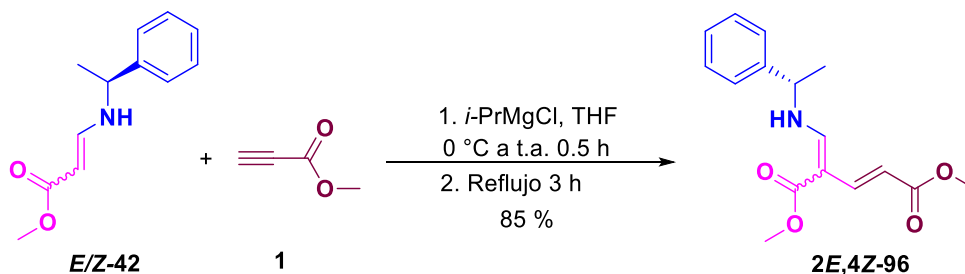
III.3.1 Síntesis de la (S)-1-(1'-feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1H)-ona **97**

En la primera aproximación, a una solución de **E/Z-42** (1.0 equivalente) en THF anhidro a 0 °C se agregó una solución de *i*-PrMgCl (1.1 equivalentes), la reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió el propionato de metilo **1** (1.1 equivalentes). Después de 2 horas la reacción se monitoreó por CCF y se observó que la materia prima no había reaccionado. El resultado se confirmó cuando el crudo de reacción se analizó por RMN-¹H, y se observó únicamente materia prima. Esquema 54.



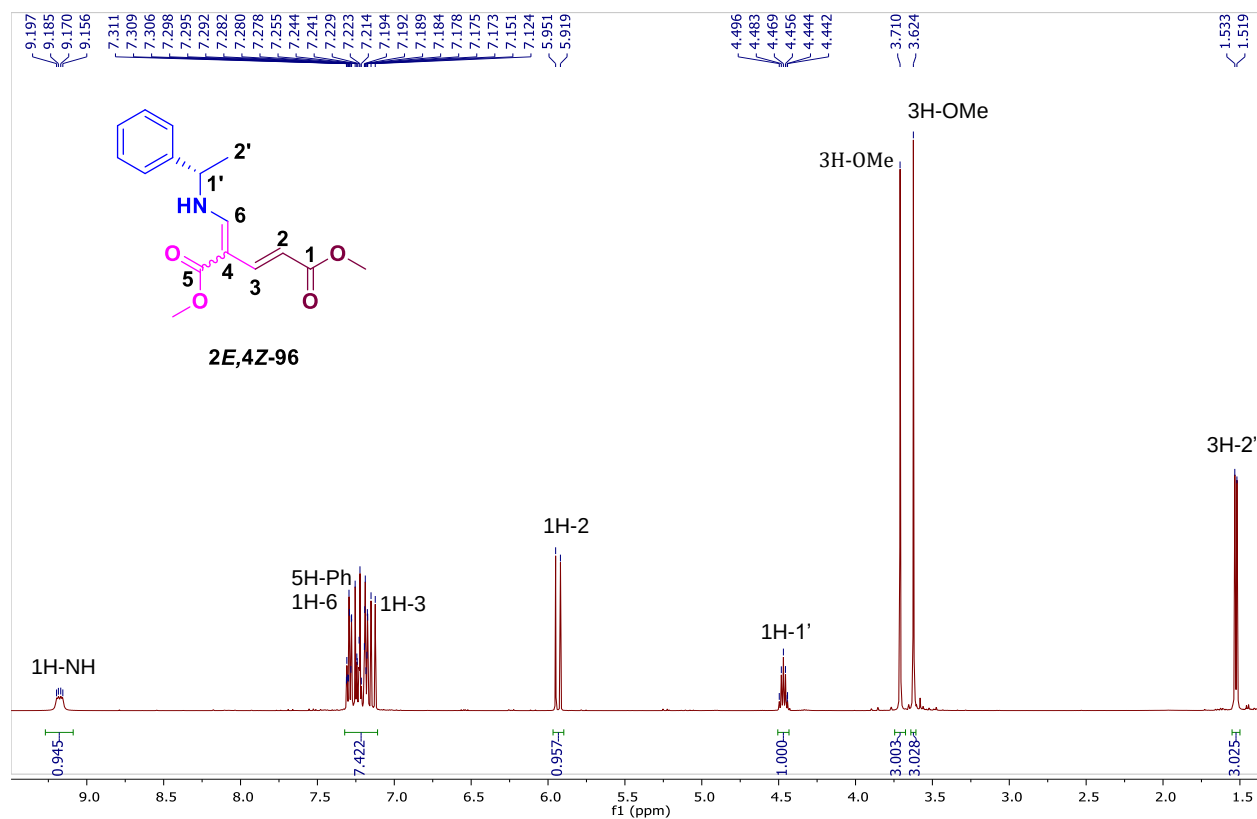
Esquema 54

En un segundo experimento, se incrementó el número de equivalentes de la base a 2.2 equivalentes y se siguió el mismo protocolo y nuevamente se obtuvo materia prima. Finalmente, utilizando 1.1 equivalentes de la base y después de agregar el propionato de metilo **1** la reacción se refluxó durante 3 h tiempo en el cual la reacción se monitoreó por CCF y no se observó materia prima. El crudo de reacción se analizó por RMN-¹H, sin embargo, se confirmó la obtención del δ -dienaminoéster **2E,4Z-96** y que fue obtenido con un rendimiento del 85 % después de purificar por cromatografía en columna. Esquema 55.



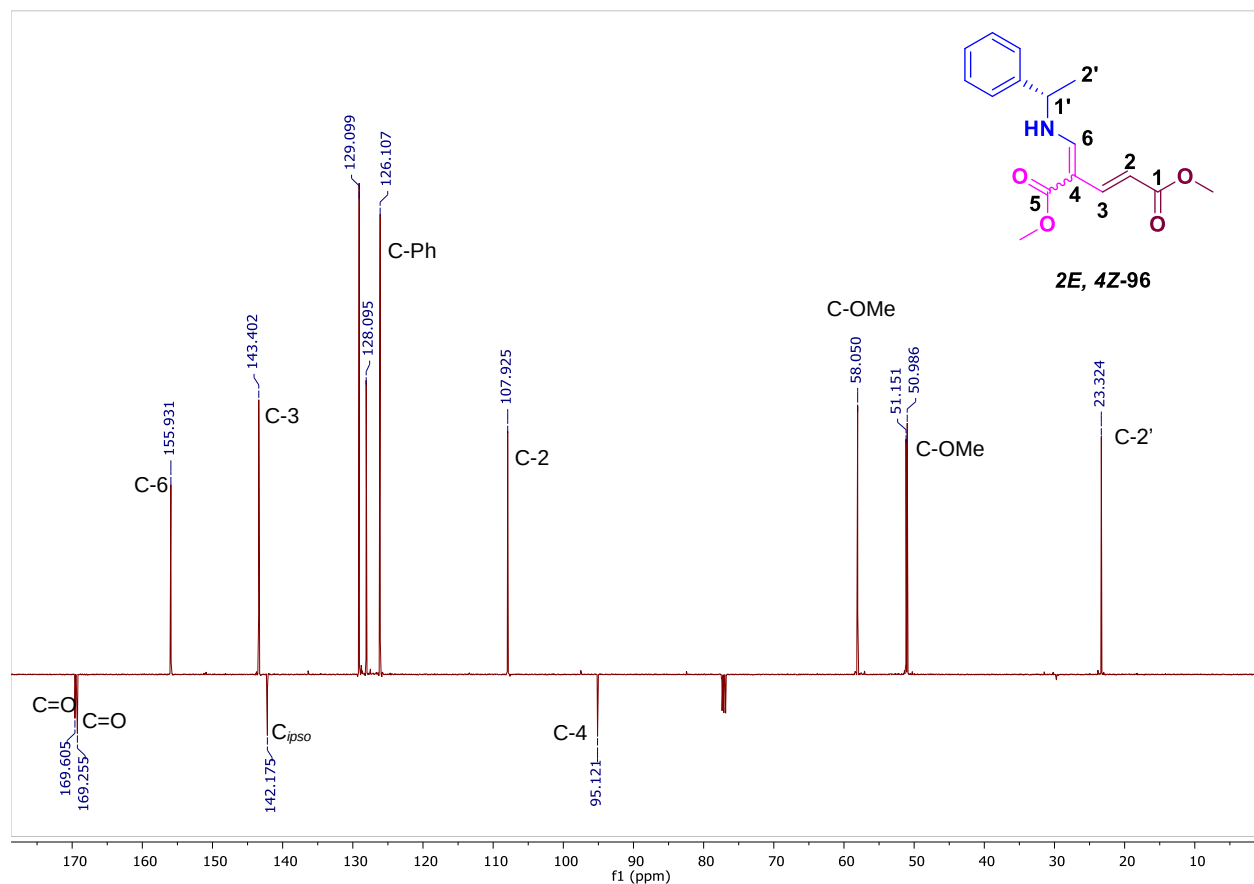
Esquema 55

La configuración del compuesto **2E,4Z-96** se asignó por RMN-¹H. En 5.91 ppm aparece una señal doble que integra para un hidrógeno y fue asignada al H-2, además la configuración se estableció como *E* con base a la magnitud de la constante de acoplamiento ($J = 16$ Hz). En 7.12 ppm aparece una señal doble asignada al hidrógeno H-3 (d, $J = 14$ Hz, 1H-3). Finalmente, para C-4 la configuración es *Z*, δ 9.15 ppm (dd, $J = 6$ Hz, 13 Hz, 1H-NH), el desplazamiento de esta señal indica que hay un puente de hidrógeno entre el NH y el grupo C = O, y, por lo tanto, están en el mismo lado. Espectro 11.



Espectro 11. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), del compuesto **2E,4Z-96**.

En el espectro de APT del compuesto **2E,4Z-96**, se observa en 23.3 ppm una señal que se asignó al átomo de C-2'. En 107.9 ppm se observa una señal que se asignó al átomo de C-2. Y en 143.4 ppm se observa una señal que se asignó al átomo de C-3. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 12.



Espectro 12. APT del compuesto **2E,4Z-96** en CDCl₃

Este compuesto se cristalizó en éter etílico y el análisis de rayos X confirmó la configuración determinada por RMN-¹H. Figura 12.

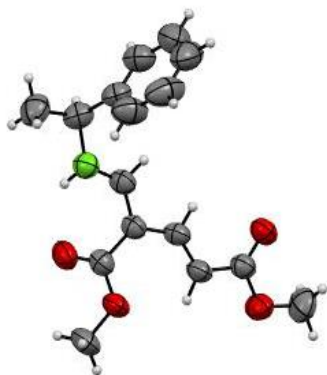
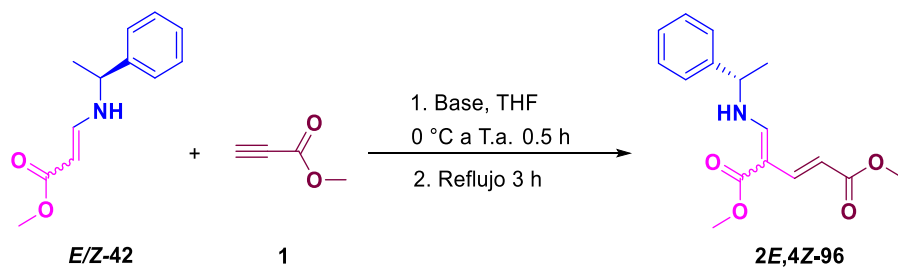


Figura 12. Diagrama *ORTEP* del compuesto **2E,4Z-96**

Posteriormente, se realizaron más pruebas siguiendo el mismo protocolo experimental, pero cambiando distintas bases, sin embargo, en ningún caso se lleva a cabo la aza-anulación, y los rendimientos del δ -dienamino éster son menores al obtenido cuando se utilizó *i*-PrMgCl, los resultados se muestran en la Tabla 6. Esquema 56.



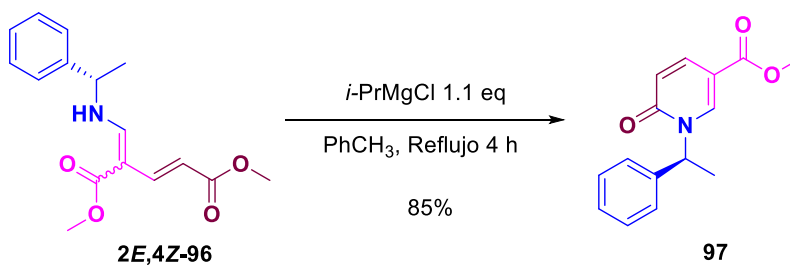
Esquema 56

Tabla 6. Experimentos para la síntesis del compuesto **2E,4Z-96**.

Experimento	Base	Rendimiento de 96
1	CH ₃ MgCl	60 %
2	PhMgBr	40 %
3	NaH	30 %

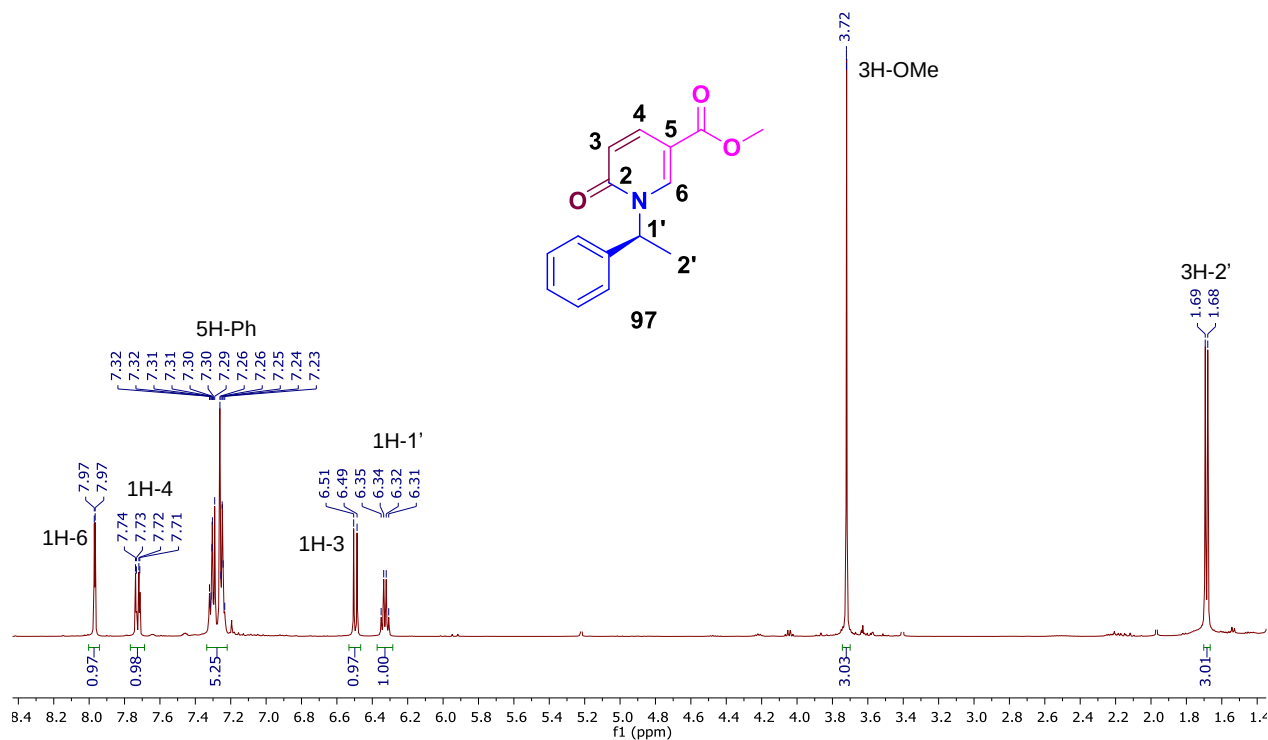
De acuerdo con lo observado, el propiolato de metilo **1** se condensa con el β -enamino éster cuando la reacción se coloca a reflujo por tal motivo se colocó el δ -dienaminoéster

2E,4Z-96 en tolueno de mayor punto de ebullición y se adicionaron 1.1 eq. de *i*-PrMgCl y se llevó a reflujo. La reacción se monitoreó por CCF y después de 4 h ya no se observó materia prima. Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo el 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-ona **97**, con un rendimiento del 85 %. Esquema 57.



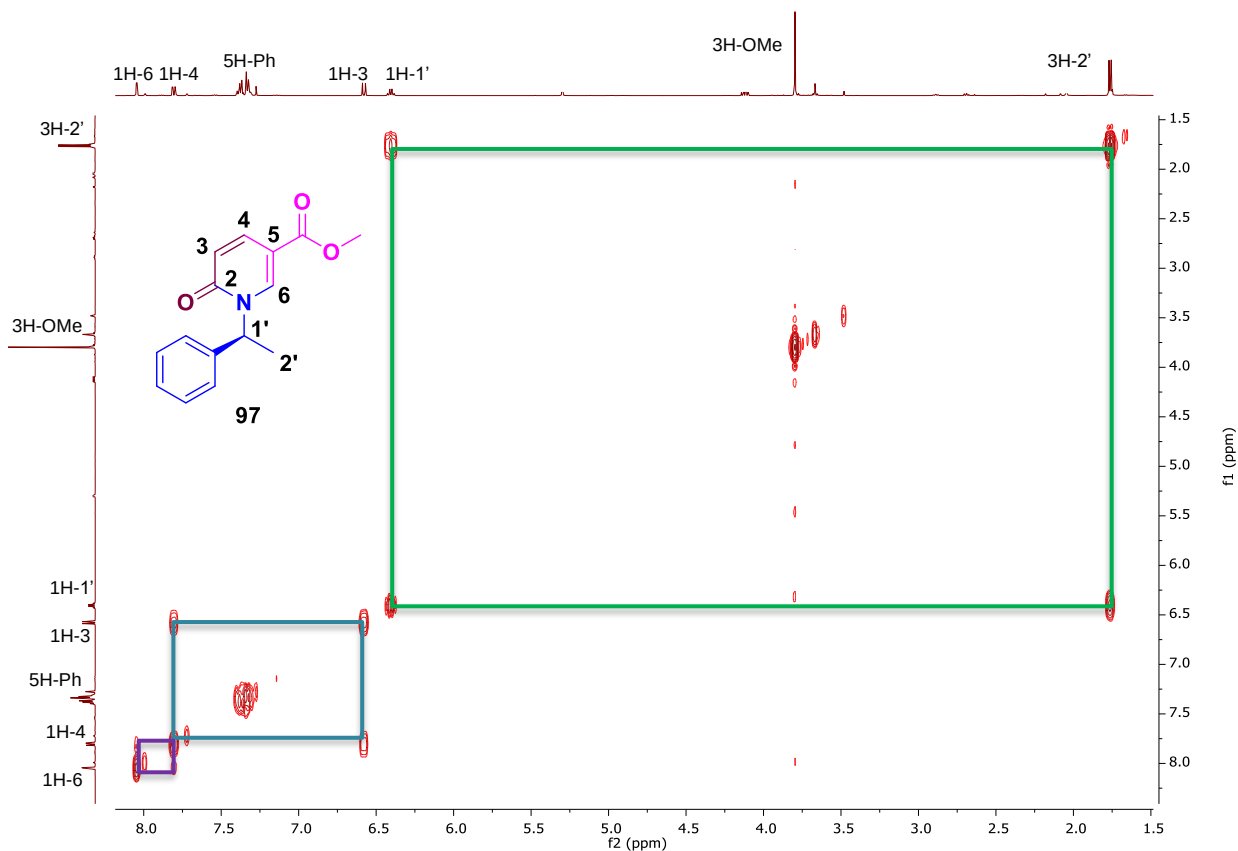
Esquema 57

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **97** se observa en δ 6.48 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno, asignada al H-3 con $J = 9.5$ Hz. En δ 7.71 ppm se observa una señal doble de doble con $J = 2.5$ y 9.5 Hz y que integra para un hidrógeno que se asignó al H-4. Finalmente, en δ 7.96 ppm se observa una señal doble con $J = 2.5$ Hz que se asignó al H-6. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 13.



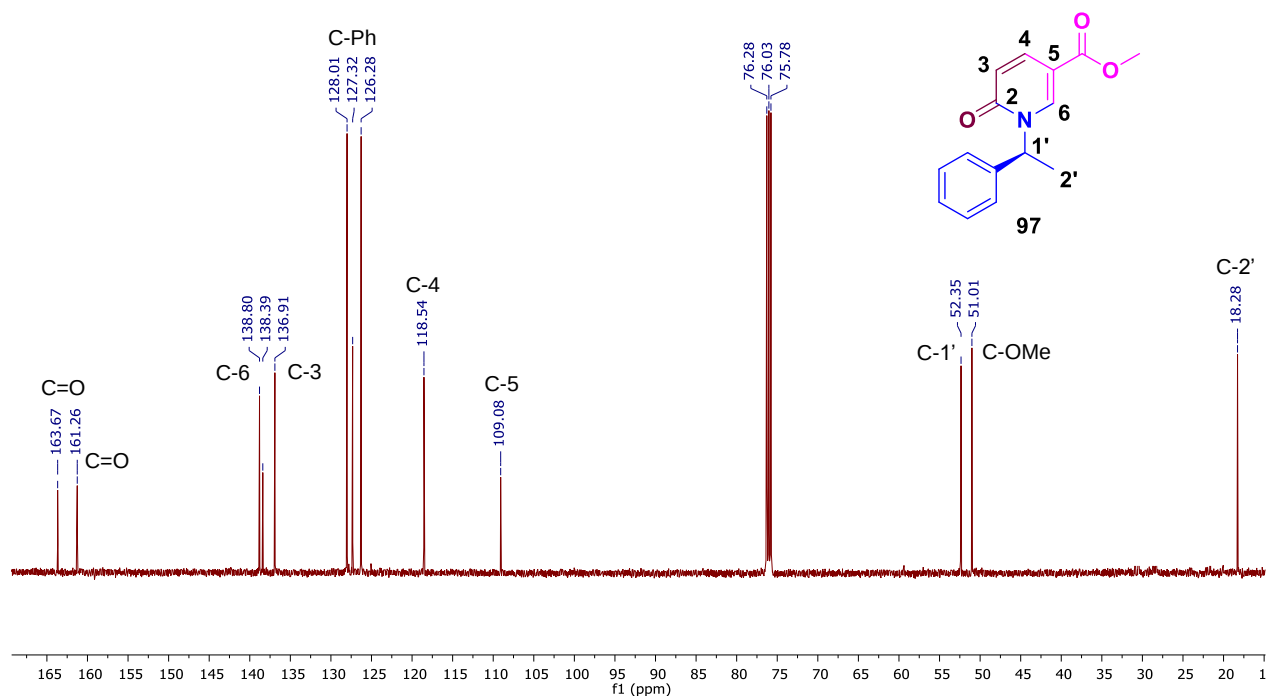
Espectro 13. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), del compuesto **97**.

La asignación en el espectro de RMN- ^1H del compuesto **97**, se puede confirmar con el espectro de 2D-COSY, en él se puede observar claramente la correlación entre el 1H-1' y los 3H-2'. Por otro lado, también se puede observar una fuerte correlación entre el 1H-3 y el 1H-4. Finalmente, el 1H-6 únicamente tiene una débil correlación con el 1H-4, esto debido a que encuentran a cuatro enlaces en posición meta el uno respecto del otro. Espectro 14.



Espectro 14. 2D-COSY (500 MHz, CDCl_3), del compuesto **97**.

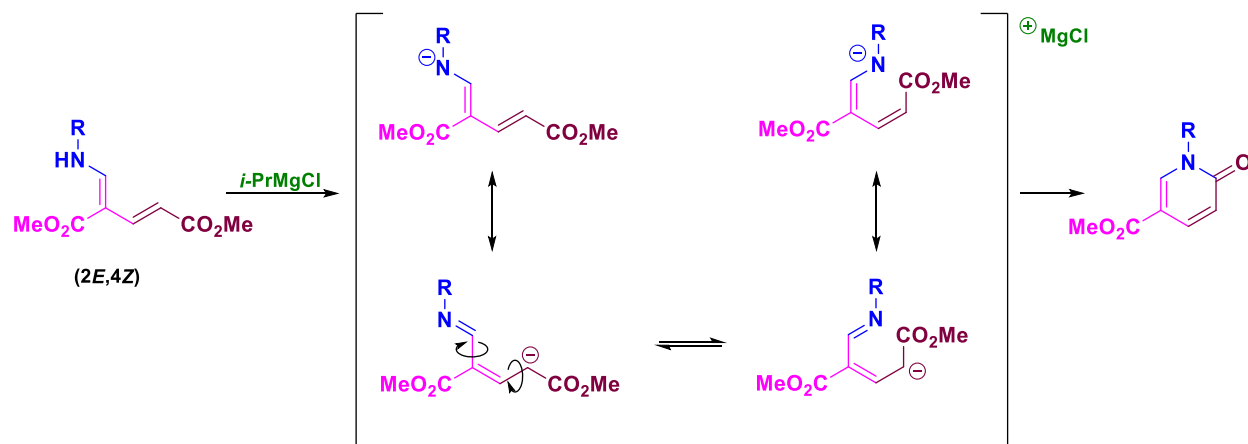
En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **97**, se observa en 18.2 ppm una señal que se asignó al átomo de C-2'. En 161.2 ppm se observa una señal que se asignó al C-2. Y en 163.6 ppm se observa una señal que se asignó a C-7. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 15.



Espectro 15. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), del compuesto **97** en CDCl_3

III.3.2 Propuesta mecanística de la aza-anulación de los δ -dienaminoésteres

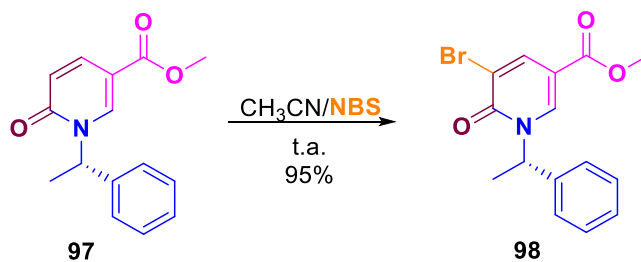
La aza-anulación observada en este proceso, puede ser explicada, de acuerdo con el siguiente mecanismo de reacción. Esquema 58.



Esquema 58

III.3.3 Síntesis del (S)-3-bromo-1-(1'-feniletil)-5-carbometoxi-piridin-2(1H)-ona **98**

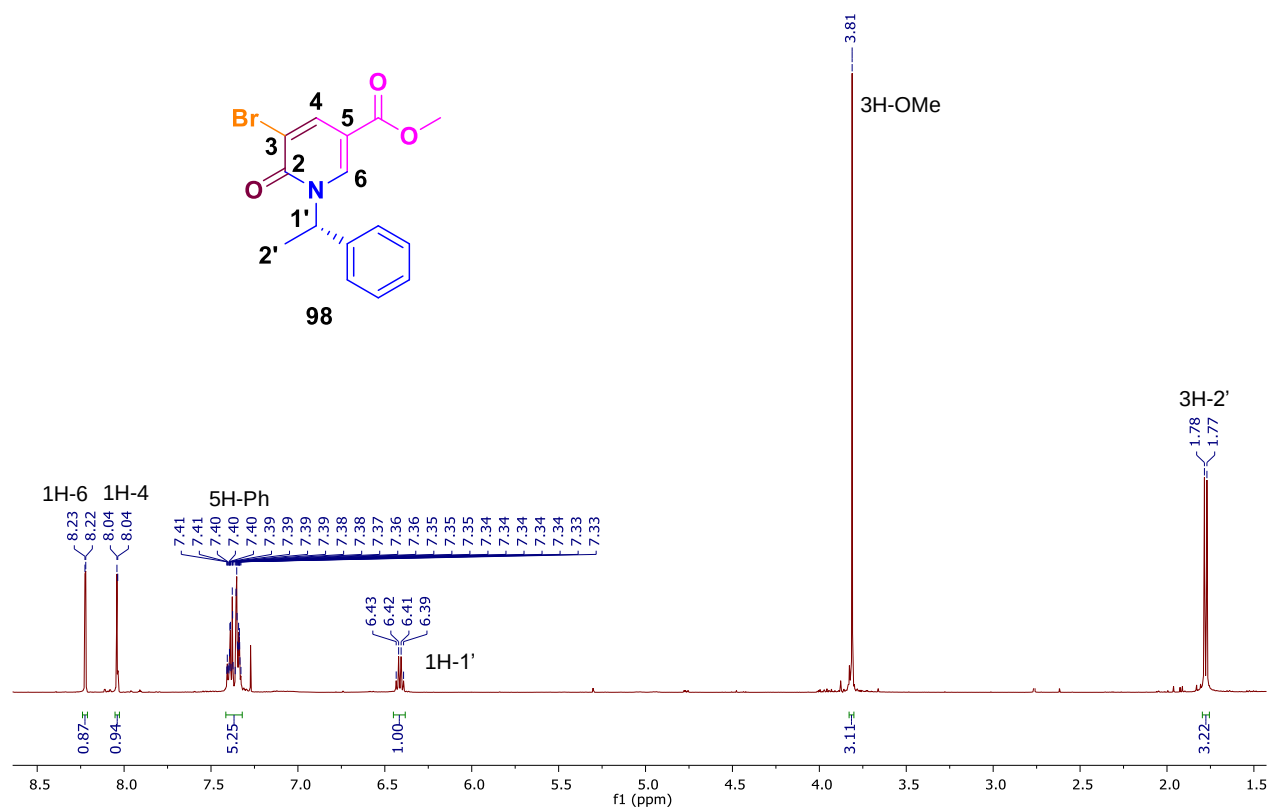
Posteriormente decidimos investigar la reactividad del compuesto **97** con NBS⁸⁹. A una solución de **97** (1.0 eq.) en CH_3CN a temperatura ambiente se agregó una solución de NBS (1.2 eq.) en CH_3CN y la mezcla se agitó durante 6 horas (el final de la reacción se monitoreó por CCF). Del proceso anterior se obtuvo el compuesto **98** con un rendimiento del 95%. No se requirió purificación. Esquema 59.



Esquema 59

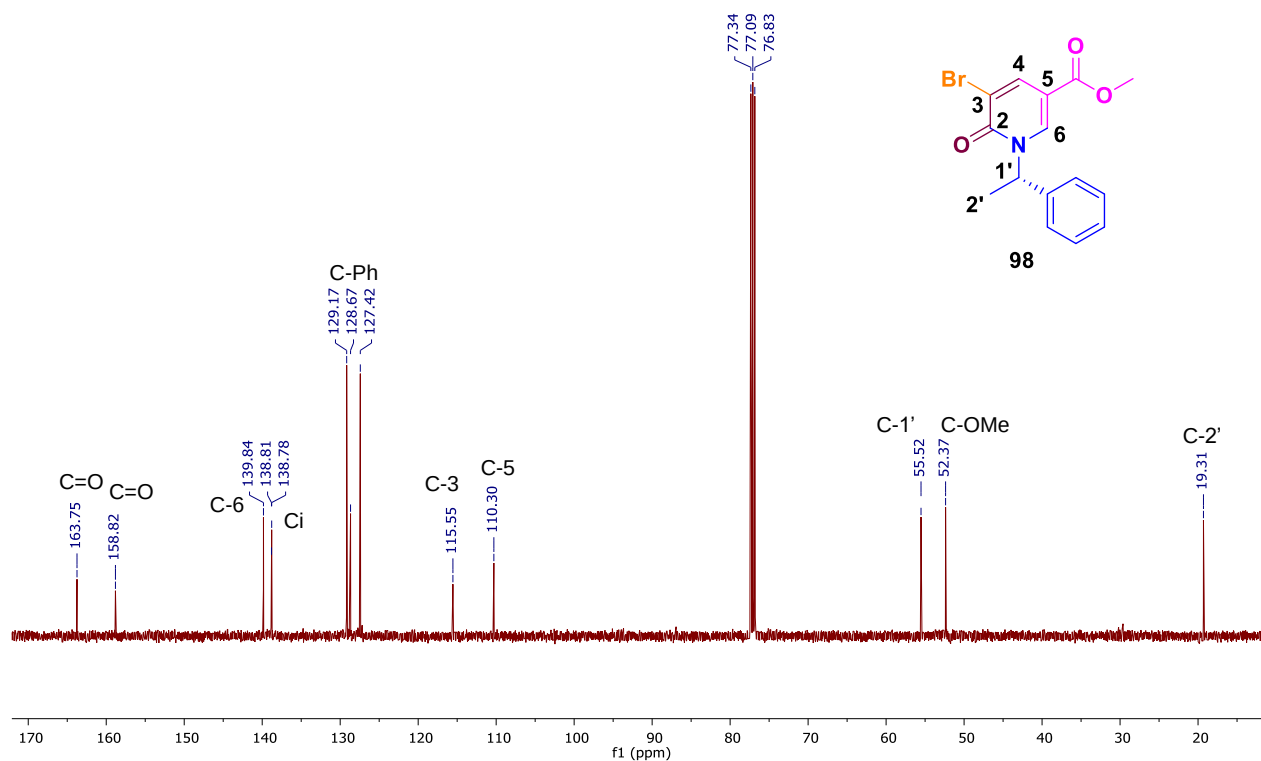
⁸⁹ (a) C. Agami, L. Dechoux, S. Hebbe, J. Moulinas. *Synthesis*. **2002**, 1, 79. (b) J. Adams, A. Hardin, and F. Vounatsos. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9895.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **98** se observa en 1.77 ppm una señal doble con $J = 7.5$ Hz, asignada a los H-2'. En 8.03 ppm se observa una señal doble con $J = 2.0$ Hz que se asignó al H-4. Y en 8.22 ppm se observa una señal doble con $J = 2.0$ Hz, que se asignó al H-6. El resto de las señales confirman la estructura propuesta. Espectro 16.



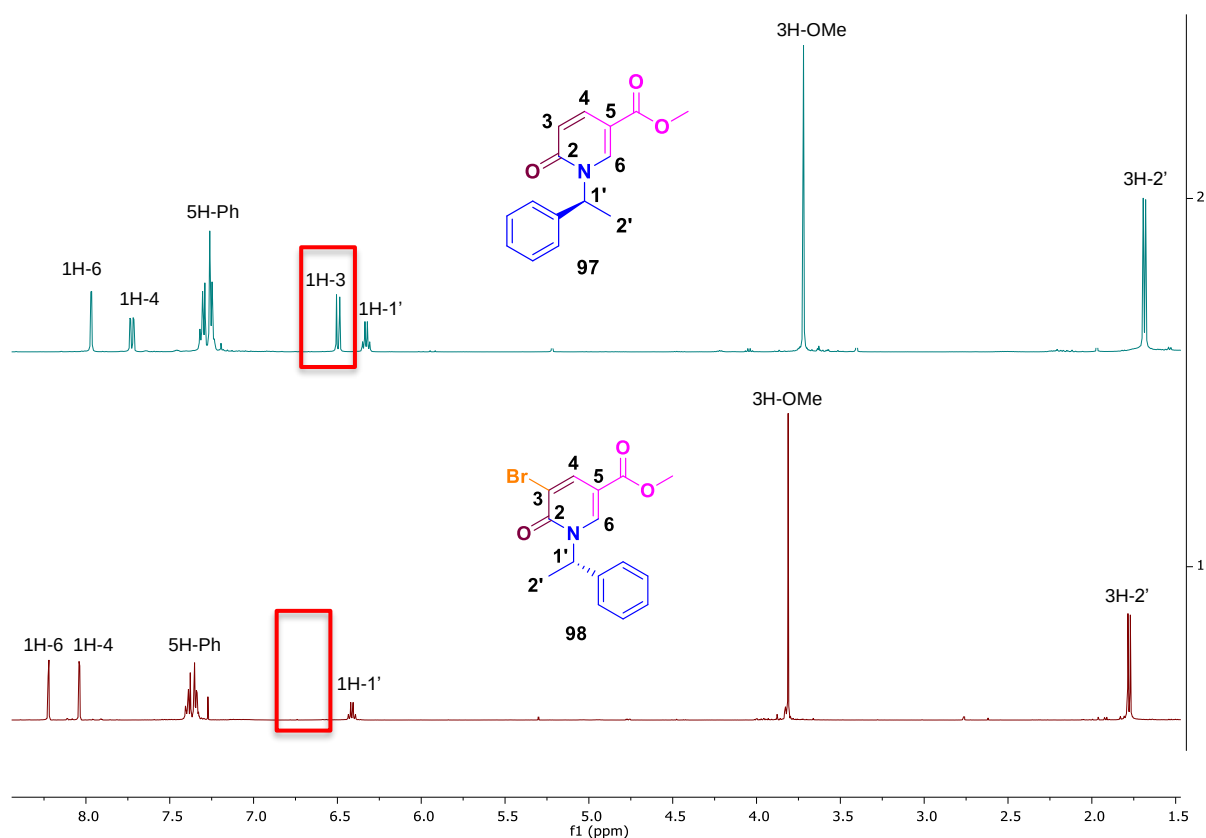
Espectro 16. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), del compuesto **98**.

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **98** se observa en 19.3 ppm una señal que se asignó al átomo de C-2'. En 110.2 ppm se observa una señal que se asignó al átomo de C-5. Y en 139.8 ppm se observa una señal que se asignó al átomo de C-6. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 17.



Espectro 17. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), del compuesto **98** en CDCl_3

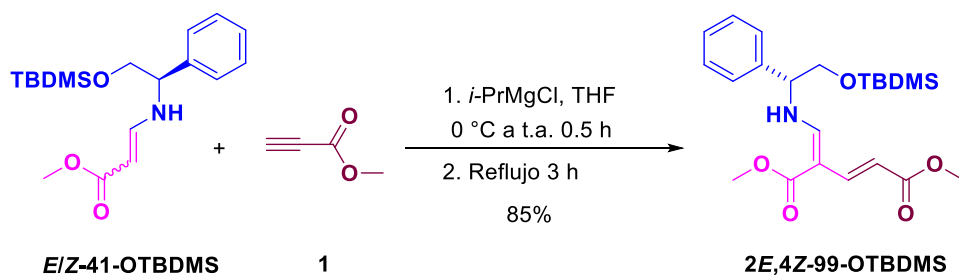
Si se compara el espectro de RMN- ^1H de la 3-bromo-5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-ona **98** con espectro de RMN- ^1H de la 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-ona **97**, podemos concluir que únicamente obtuvimos el compuesto de bromación en la posición 3 del anillo de la piridin-2(1*H*)-ona, ya que desaparece la señal del H-3. Espectro 18.



Espectro 18. Comparación de la RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), del compuesto **97** con el compuesto **98**.

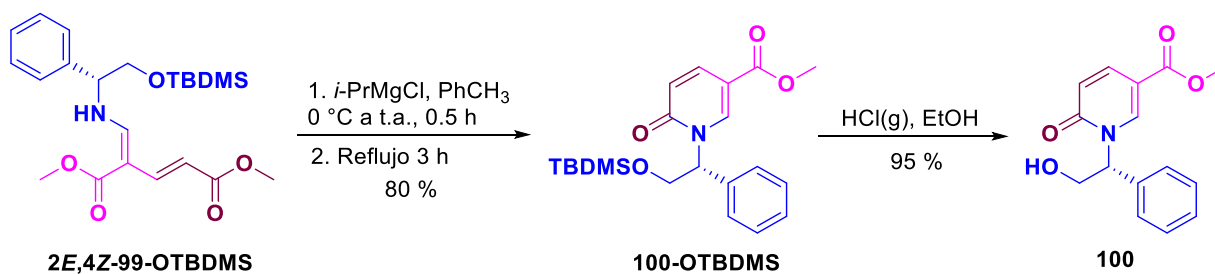
III.3.4 Síntesis de (*R*)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-5-carbometoxi piridin-2(1*H*)-ona **100**

Se utilizaron las mismas condiciones de reacción para obtener el compuesto **97**. En una primera etapa se obtuvo el δ -dienaminoéster **2E,4Z-99-OTBDMS** derivado de la condensación del propialato de metilo **1** con el β -enaminoéster, **E/Z-41-OTBDMS** con un rendimiento del 85 %. Esquema 60.



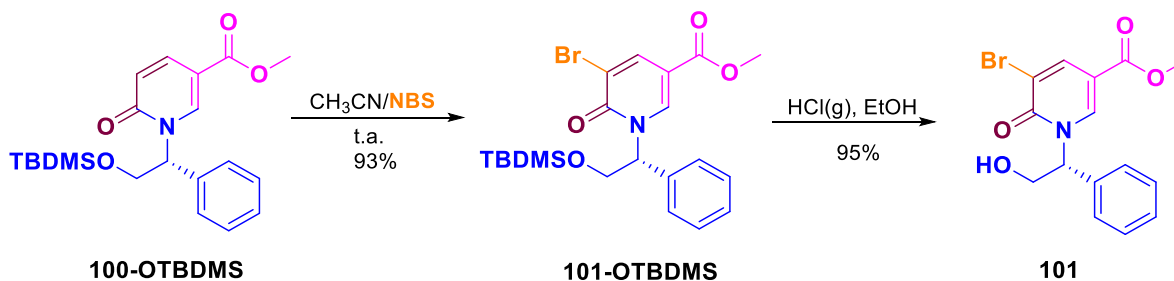
Esquema 60

La aza-anulación del δ -dienaminoéster **2E,4Z-99-OTBDMS**, proporciono la 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-ona **100-OTBDMS** con un rendimiento del 85 %, la posterior desprotección proporcionó **100** con un rendimiento del 95%. Esquema 61.



Esquema 61

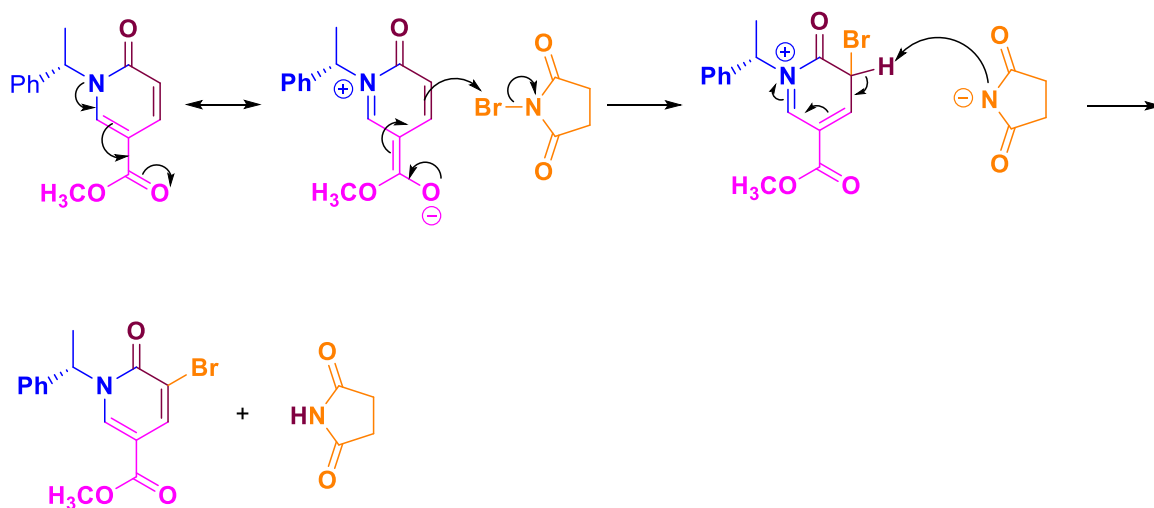
La bromación del compuesto protegido **100-OTBDMS** nos permitió obtener el compuesto **101-OTBDMS**, con un rendimiento del 93 %. Finalmente se llevó a cabo la desprotección de **101-OTBDMS** para dar el compuesto **101** con un rendimiento del 95 %. Esquema 62.



Esquema 62

III.3.5 Propuesta mecanística de la bromación de las 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas

El mecanismo que explica la bromación regioselectiva de las 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas es el siguiente (Esquema 63):



Esquema 63. Mecanismo propuesto para la bromación de las 5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-onas.

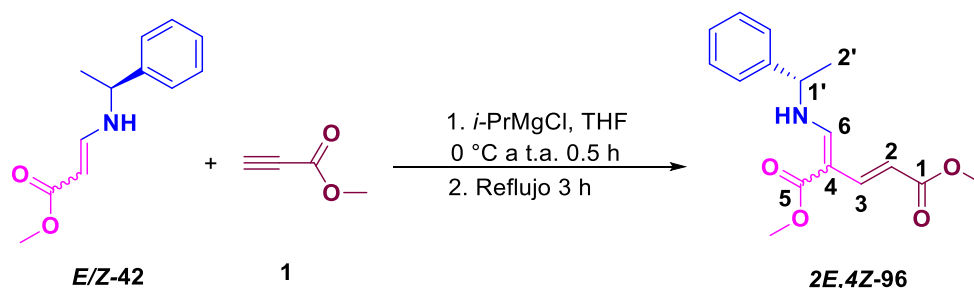
III.4 CONCLUSIONES

Describimos un procedimiento eficiente para preparar los δ -dienamino ésteres quirales de *2E,4Z*-**96** y *2E,4Z*-**99** con buenos rendimientos. A partir de la aza-anulación de estos compuestos sintetizamos con buenos rendimientos los 5-carbometoxipiridin-2(*1H*)-onas del **97** y **100**.

Evaluamos el comportamiento de los compuestos **97** y **99** al hacerlos reaccionar con NBS. La bromación fue altamente selectiva, obteniendo los correspondientes compuestos 3-bromo-5-carbometoxipiridin-2(*1H*)-onas **98** y **101** con buenos rendimientos químicos.

III.5 PARTE EXPERIMENTAL

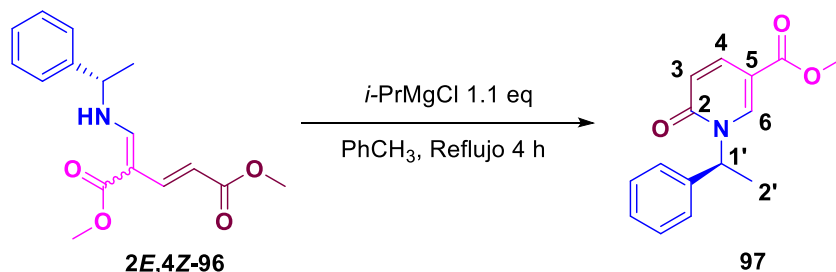
III.5.1 (-)-(2*E*,4*Z*)-4-(((*S*)-1'-feniletil)aminometilen)pent-2-enedioato de dimetilo **96**



A una solución del β-enaminoéster **EIZ-42**, (200 mg, 0.976 mmol) en THF anh. (10 mL) a 0 ° C, se le añadió gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (2M/THF, 1.0 mL) (88 mg, 1,067 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente se le añadió el propialato de metilo **1** (89 mg, 1,067 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF y entonces se le adicionó a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20,0 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se extrajo con AcOEt (3 x 15,0 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano: AcOEt = 85:15) y se obtuvo el compuesto **2E,4Z-96** con un rendimiento del 85 %.

Formula: C ₁₆ H ₁₉ NO ₄		[α]²⁵_D = -12.5 (c 1, DCM)	HR-MS (IE+): Calculado 289.1314, encontrado <i>m/z</i> 289.1322
Aspecto físico: Cristales de color amarillo			Punto de fusión: 62-64 °C
CCF, Rf	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5		IR: 1590, 1659, 2948 cm ⁻¹
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H-2'), 3.62 (s, 3H-OMe), 3.71 (s, 3H-OMe), 4.43 (m, 1H-1'), 5.91 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H-2), 7.12 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H-3), 7.16-7.31 (m, 5H-Ph, 1H-6), 9.15 (dd, <i>J</i> = 5.5, 12.5 Hz, 1H-NH).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 23.3, 50.9, 51.1, 58.0, 95.1, 107.9, 126.1, 129.0, 142.1, 143.3, 155.8, 169.2, 169.6			

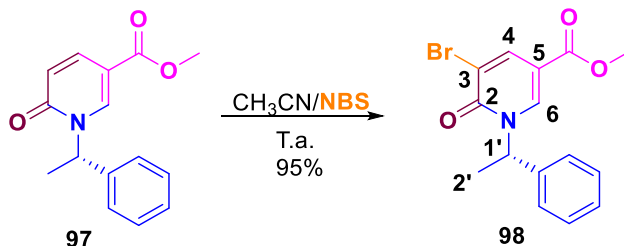
III.5.2 (-)-(S)-1-(1'-feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1H)-ona **97**



A una solución del δ -dienaminoéster, **2E,4Z-96** (200 mg, 0,692 mmol) en tolueno (20,0 mL) a 0 ° C, se le añadió gota a gota una solución de $i\text{-PrMgCl}$ (2M/THF, 0.9 mL) (78 mg, 0.761 mmol). Posteriormente la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF y entonces se le adicionó a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20,0 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se extrajo con AcOEt (3 x 15,0 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano: AcOEt = 80:20) y se obtuvo el compuesto **97** con un rendimiento del 85 %.

Formula: C ₁₅ H ₁₇ NO ₃		[α]²⁵_D = -110.1 (c 1, DCM)	HR-MS (IE+): Calculado 257.1052, encontrado <i>m/z</i> 257.1046
Aspecto físico: Aceite color amarillo pálido.			IR: 1658, 1716, 2950 cm ⁻¹
CCF, Rf	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.68 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H-2'), 3.72 (s, 3H-OMe), 6.30 (q, <i>J</i> = 7.0, 14.0 Hz, 1H-1'), 6.48 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H-3), 7.19-7.29 (m, 5H-Ph), 7.71 (dd, <i>J</i> = 2.5, 9.5 Hz, 1H-4), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H-6).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 19.3, 52.0, 53.4, 110.1, 119.5, 127.3, 129.0, 137.9, 139.4, 162.3, 164.7.			

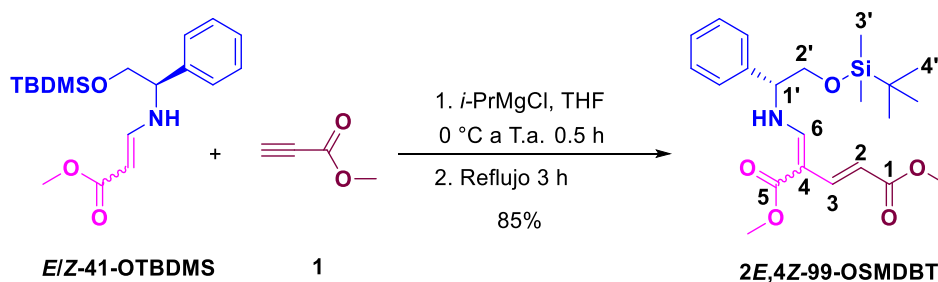
III.5.3 (-)-(S)-3-bromo-1-(1'-feniletil)-5-carbometoxi-piridin-2(1H)-ona **98**



A una solución de **97** (100 mg, 0.389 mmol.) en MeCN (5.0 mL) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una solución de NBS (83 mg, 0.468 mmol) en MeCN (5.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF y posteriormente el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (3 x 10 mL) y la solución se lavó con agua (3 x 10,0 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto **98** se obtuvo como un aceite rojo pálido con un rendimiento del 95%. No se requirió de purificación.

Formula: C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₃	[α] ²⁵ _D = -119.1 (c 1, DCM)	HR-MS (IE+): Calculado 335.0157, encontrado 335.1932
Aspecto físico: Aceite rojo pálido.		IR: 1655, 1716, 2951 cm ⁻¹
CCF, Rf	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.77 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H-2'), 3.81 (s, 3H-OMe), 6.39 (q, <i>J</i> = 10.0, 15.0 Hz, 1H-1'), 7.33-7.39 (m, 5H-Ph), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H-4), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H-6).		
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 19.3, 52.3, 55.2, 110.2, 115.5, 127.4, 129.1, 138.7, 139.8, 158.8, 163.7.		

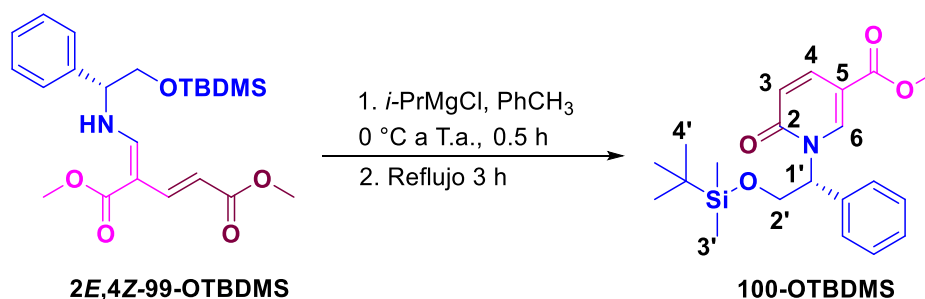
III.5.4 (-)-(2*E*,4*Z*)-4-(((*R*)-2'-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1'-feniletil)amino)metilen)pent-2-enedioato de dimetilo **99**



A una solución del β -enaminoéster *E/Z*-**41**-OSMDBT, (200 mg, 0.976 mmol) en THF anh. (10 ml) a 0 ° C, se le añadió gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (2M/THF, 1.0 mL) (88 mg, 1,067 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente se le añadió el propialato de metilo **1** (89 mg, 1,067 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF y entonces se le adicionó a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20,0 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se extrajo con AcOEt (3 x 15,0 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano: AcOEt = 85:15) y se obtuvo el compuesto **2E,4Z-99** con un rendimiento del 85 %.

Formula: C ₂₂ H ₃₃ NO ₅ Si		$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -32.5$ (c 1, DCM)	HR-MS (IE+): Calculado 419.2128, encontrado <i>m/z</i> 419.2132
Aspecto físico: Aceite amarillo pálido.			IR: 1592, 1663, 2949 cm ⁻¹
CCF, R_f	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ -0.02 (s, 3H-3'), 0.00 (s, 3H-3'), 0.85 (s, 9H-4'), 3.67 (s, 3H-OMe), 3.71 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.0 Hz, 1H-2'), 3.77 (s, 3H-OMe), 3.84 (dd, <i>J</i> = 4.0, 10.5 Hz, 1H-2'), 4.41 (m, 1H-1'), 5.98 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H-2), 7.21-7.37 (m, 1H-3, 5H-Ph, 1H-6), 9.43 (dd, <i>J</i> = 6.5, 13.5 Hz, 1H-NH).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ -5.5, -5.5, 25.7, 51.0, 51.2, 64.5, 67.1, 95.2, 107.6, 127.0, 129.0, 137.5, 143.7, 156.8, 169.4.			

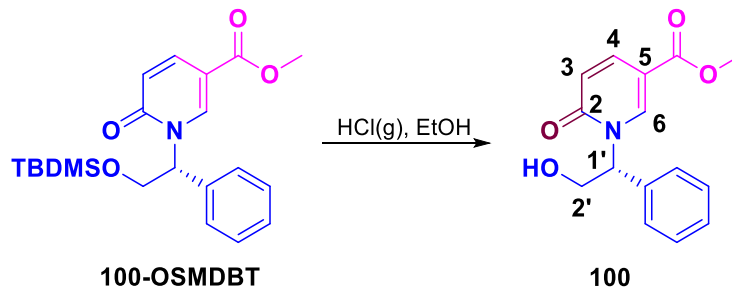
III.5.5 (-)-(R)-1-(2'-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1'-feniletíl)-5-carbometoxipiridin-2(1*H*)-ona 100-OTBDMS



A una solución del δ -dienaminoéster, **2E,4Z-99-OTBDMS** (200 mg, 0,692 mmol) en tolueno (20,0 mL) a 0 ° C, se le añadió gota a gota una solución de *i*-PrMgCl (2M/THF, 0.9 mL) (78 mg, 0.761 mmol). Posteriormente la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF y entonces se le adicionó a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20,0 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se extrajo con AcOEt (3 x 15,0 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano: AcOEt = 80:20) y se obtuvo el compuesto **100-OTBDMS** con un rendimiento del 80%.

Formula: C ₂₁ H ₂₉ NO ₄ Si		$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -32.5$ (c 1, DCM)	HR-MS (IE+): Calculado 387.1866, encontrado <i>m/z</i> 387.1860
Aspecto físico: Aceite amarillo pálido.			Punto de fusión: IR: 1664, 1719, 2950 cm ⁻¹
CCF, R_f	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ -0.05 (s, 3H-3'), 0.00 (s, 3H-3'), 0.83 (s, 9H-4'), 3.78 (s, 3H-OMe), 4.15 (dd, <i>J</i> = 4.0, 11.5 Hz, 1H-2'), 4.33 (dd, <i>J</i> = 4.5, 13.0 Hz, 1H-2'), 6.24 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H-1'), 6.57 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H-3), 7.33-7.40 (m, 5H-Ph), 7.85 (dd, <i>J</i> = 2.5, 9.5 Hz, 1H-4), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H-6).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ -5.5, -5.5, 25.7, 51.0, 51.2, 64.5, 67.1, 95.2, 107.6, 127.0, 129.0, 137.5, 143.7, 156.8, 169.4.			

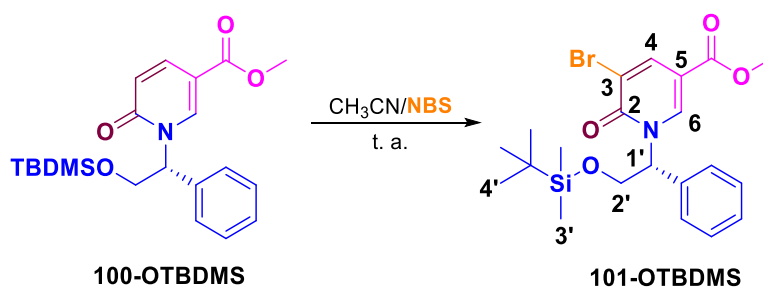
III.5.6 (–)-(R)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1H)-ona **100**



A una solución de **100-OTBDMS** (100 mg, 0,388 mmol.) en EtOH (10,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió HCl (g) y el sistema se selló. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF y el disolvente se evaporó. El compuesto **100** se obtuvo con un rendimiento del 95%. No se requirió purificación.

Formula: C ₁₅ H ₁₅ NO ₄		[α]²⁵_D = -42.5 (c 1, DCM)	HR-MS (IE+): Calculado 273.1001, encontrado <i>m/z</i> 273.1014
Aspecto físico: Aceite amarillo pálido.			IR: 1664, 1719, 2950, 3330 cm ⁻¹
CCF, R_f	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 3.40 (a, 1H-OH), 3.73 (s, 3H-OMe), 4.21 (m, 2H-2'), 6.20 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H-1'), 6.45 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H-3), 7.19-7.29 (m, 5H-Ph), 7.74 (dd, <i>J</i> = 2.5, 9.5 Hz, 1H-4), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H-6).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 52.2, 60.0, 62.7, 110.2, 119.4, 127.9-129.2, 135.9, 138.5, 140.9, 163.3, 164.7.			

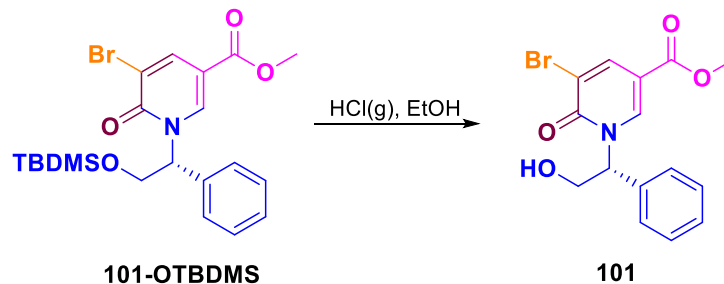
III.5.7 (–)-(R)-3-bromo-1-((2'-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1'-feniletil))-5-carbometoxi piridin-2(1*H*)-ona 101-OTBDMS



A una solución de **100-OTBDMS** (100 mg, 0.389 mmol.) en MeCN (5.0 mL) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una solución de NBS (83 mg, 0.468 mmol) en MeCN (5.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF y posteriormente el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (3 x 10 mL) y la solución se lavó con agua (3 x 10,0 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto **101-OTBDMS** se obtuvo como un aceite rojo pálido con un rendimiento del 93%. No se requirió de purificación.

Formula: C ₂₁ H ₂₈ BrNO ₄ Si		[α]²⁵_D = -48.9 (c 1, DCM)	HR-MS (IE+): Calculado 465.0971, encontrado <i>m/z</i> 465.1931
Aspecto físico: Aceite rojizo pálido.			IR: 1660, 1720, 2952 cm ⁻¹
CCF, Rf	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ -0.05 (s, 3H-3'), 0.00 (s, 3H-3'), 0.82 (s, 9H-4'), 3.79 (s, 3H-OMe), 4.13 (dd, <i>J</i> = 4.0, 11.5 Hz, 1H-2'), 4.33 (dd, <i>J</i> = 4.5, 11.5 Hz, 1H-2'), 6.22 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H-1'), 7.37-7.38 (m, 5H-Ph), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H-4), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H-6).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ -5.8, -5.7, 17.9, 25.6, 52.2, 60.7, 62.3, 109.1, 114.9, 128.3, 129.0, 136.3, 140.2, 141.5, 159.0, 163.9.			

III.5.8 (–)-(R)-3-bromo-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-5-carbometoxipiridin-2(1H)-ona 101



A una solución de **101-OTBDMS** (100 mg, 0,388 mmol.) en EtOH (10,0 mL) a temperatura ambiente se le añadió HCl (g) y el sistema se selló. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El consumo total de la materia prima se confirmó por CCF y el disolvente se evaporó. El compuesto **101** se obtuvo con un rendimiento del 95%. No se requirió purificación.

Formula: C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₄		[α]²⁵_D = -50.4 (c 1, DCM)	HR-MS (IE+): Calculado 351.0064, encontrado <i>m/z</i> 351.0106
Aspecto físico: Aceite amarillo pálido.			IR: 1662, 1722, 2954, 3333 cm ⁻¹
CCF, R_f	SiO ₂ , Éter de petróleo:AcOEt 7:3, 0.5		
RMN-¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.64 (s, 1H-OH), 3.82 (s, 3H-OMe), 4.32 (m, 2H-2'), 6.30 (dd, <i>J</i> = 5.0, 6.5 Hz, 1H-1'), 7.36-7.39 (m, 5H-Ph), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H-4), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H-6).			
RMN-¹³C (125 MHz CDCl ₃) δ 52.4, 61.6, 62.7, 110.1, 115.4, 128.0, 128.9, 135.4, 140.0, 140.3, 159.6, 163.8.			