



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE PUEBLA**



**FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS**

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBÍOLOGO

TESIS

**Síntesis de 1,6-dihidropiridin-2(3*H*)-onas
derivadas de (S)-(-)-feniletilamina o (R)-(-)-2-
fenilglicinol.**

**PRESENTA
MIGUEL ALFONSO CAYETANO VARGAS**

**DIRECTOR
DR. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ**

**CO-ASESOR
DR. DAVID MIGUEL APARICIO SOLANO**

DICIEMBRE 2014

ÍNDICE

CONTENIDO

ABREVIATURAS

ÍNDICE DE COMPUESTOS

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

OBJETIVO GENERAL

OBJETIVOS PARTICULARES

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

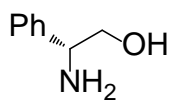
PARTE EXPERIMENTAL

ABREVIATURAS

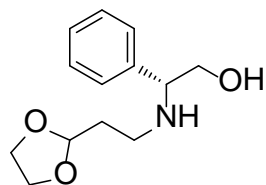
AcOEt	Acetato de etilo
Anh	Anhidro
°C	Grados centígrados
Cat	Catalizador
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida,
DCE	Dicloroetano
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
Et ₃ N	Trietilamina
g	Gramos
Hz	Hertz
HCl	Ácido clorhídrico
BuOH	Butanol
h	Horas
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
MHz	Megahertz
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrilo
Mg	Miligramos
ml	Mililitros
Mmol	Milimoles
Min	Minutos
Ppm	Partes por millón
Rdto	Rendimiento
RMN ¹³ -C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono de hidrógeno.
RMN ¹ -H	Resonancia Magnética Nuclear
[α] _D	Rotación específica
Ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TBDMS	Cloruro de terbutildimetilsilano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta

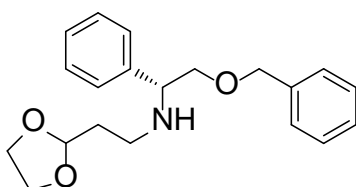
ÍNDICE DE COMPUESTOS



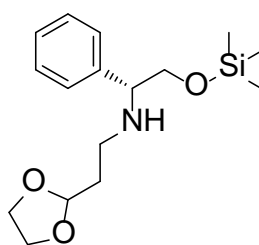
1



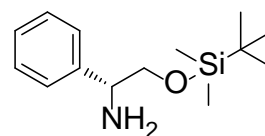
2



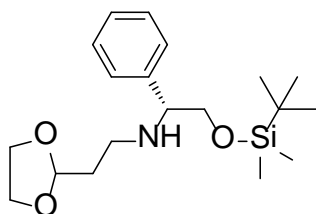
3



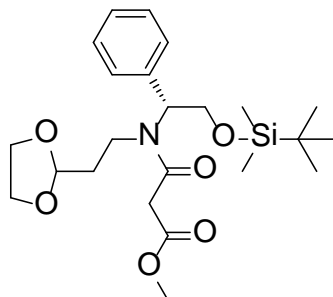
4



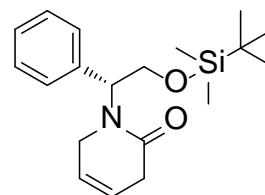
5



6



7



8

INTRODUCCION

Los alcaloides son uno de los grupos de productos naturales más importantes, por ejemplo estos compuestos son sintetizados por metabolismos secundarios de organismos vivos. Estas moléculas juegan un papel importante en las especies que las sintetizan pero no son esenciales para la vida, a diferencia de los productos de metabolismo primario, por ejemplo, nucleótidos, aminoácidos, carbohidratos o lípidos.¹

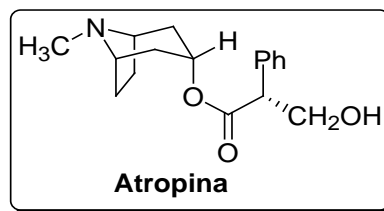
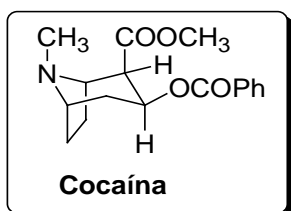
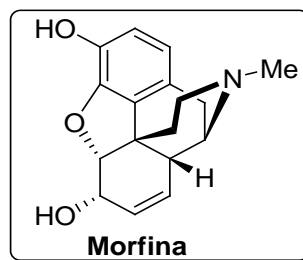
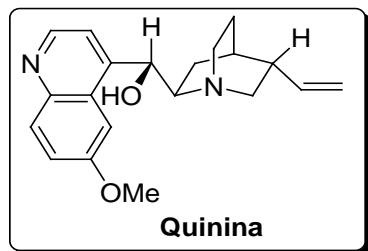
Aunque es poco frecuente en los mamíferos, los alcaloides son particularmente abundantes en gran número de plantas, insectos, anfibios y hongos. En estos seres vivos, los alcaloides sintetizados actúan como venenos o anestésicos para los depredadores. En algunos casos, su propósito es incrementar las probabilidades de supervivencia.

En general, los alcaloides pueden ser aislados a partir de las especies antes mencionadas o sintetizadas por químicos orgánicos en el laboratorio y entonces estudiados como agentes terapéuticos gracias a sus propiedades farmacológicas. Algunos ejemplos de agentes terapéuticos de productos naturales son alcaloides analgésicos, inhibidores de enzimas, supresores tumorales, antibacterianos, antiparasitarios (animalarios), antiespasmódicos y tratamientos contra la hipertensión y las enfermedades mentales.

Por mencionar alguno de ellos, el diastereoisómero dextro rotatorio de quinina, llamado quinidina, es usado como un poderoso agente antiarrítmico en el tratamiento de la taquicardia. Otro alcaloide como la Morfina, es conocido como un agente muy poderoso contra el dolor y también en algunos casos es usado como un complemento en el tratamiento del cáncer en la aplicación de quimioterapia. La Cocaína está presente en las hojas del arbusto de la coca el cual se cultiva normalmente en el sur de América y en algunos lugares, como Colombia y Ecuador, todavía es utilizada como un potente estimulante del sistema nervioso central. La Atropina se encuentra en la planta de la belladona, fue en un tiempo utilizada en el tratamiento de problemas oftálmicos.²

¹ Mann, J. *Chemical Aspects of Biosynthesis*, Oxford University Press, New York, 1994.

² Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. The Influence of Natural Products Upon Drug Discovery. *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 215-234.



Tanto su diversidad estructural, como su actividad farmacológica, hacen de estos un excelente modelo para el desarrollo de nuevos métodos sintéticos, ya sea en sus síntesis racémicas como en sus formas enantiopuras.

Normalmente un buen método sintético involucra la generación de un equivalente sintético, que tenga la capacidad de modificarse adecuadamente para lograr la síntesis del compuesto deseado con altos rendimientos químicos y estereoquímicos.

En particular la *N*-alquil piperidin-2-ona es una estructura comúnmente utilizada en síntesis orgánica debido a la gran versatilidad que presenta para ser funcionalizada, por ejemplo ha sido utilizada como precursor en síntesis de piperidinas diversamente sustituidas,³ ácidos piperídicos,⁴ indolizidinas,⁵ quinolizidinas,⁶ e

³ Para revisiones, ver: (a) Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 633-640. Para ejemplos representativos, ver: (b) Micouin, L.; Varea, T.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2529-2532. (c) Luker, T.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3592-3596. (d) Toyooka, N.; Yoshida, Y.; Yotsui, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4914-4919. (e) Davis, F. A.; Chao, B.; Fang, T.; Szewczyk, J. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1041-1043. (f) Agami, C.; Dechoux, L.; Me´nard, C.; Hebbe, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7573-7576. (g) Hanessian, S.; van Otterlo, W. A. L.; Nilsson, I.; Bauer, U. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1995-1998. (h) Vink, M. K. S.; Schortinghuis, C. A.; Lutten, J.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869-7871.

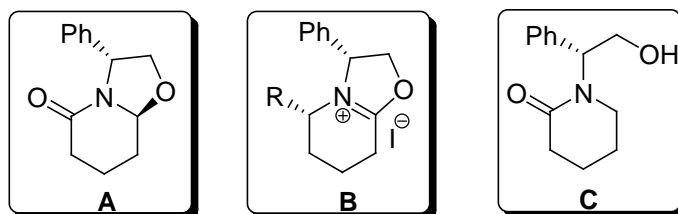
⁴ Para ejemplos representativos, ver: (a) Davis, F. A.; Fang, T.; Chao, B.; Burns, D. M. *Synthesis* **2000**, *14*, 2106-2112. (b) Battistini, L.; Zanardi, F.; Rassa, G.; Spanu, P.; Pelosi, G.; Gasparri Fava, G.; Belicchi Ferrari, M.; Casiraghi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2975-2987. (c) Koulocheri, S. D.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Haroutounian, S. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6665-6671. (d) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1881-1884.

⁵ Para revisiones, ver: Nemr, A. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579-8629.

⁶ a) Rubiralta, M.; Diez, A.; Vila, C.; Troin, Y.; Feliz, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6292-6298. N.; Carreras, M.; Pujol, X.; Fernández, M. M.; López, V.; Molins, E.; Miravittles, C.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2033-2039. b) Dias, L. C.; Fernandes, A. M. A. P.; Zukerman-Schpector, J. *Synlett* **2002**, *1*, 100-104. c) Allin, S.

isoquinolinas.⁷ También en la construcción de esqueletos de aminoácidos quirales enantiopuros.⁸

El laboratorio de investigación de síntesis asimétrica, donde desarrollaré esta tesis, ha venido trabajando en la síntesis de diversos equivalentes sintéticos derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, que a su vez han sido útiles en la síntesis de alcaloides piperidínicos diversamente sustituidos, por ejemplo: la (3*R*,2*aR*)-(-)-3-fenilhexahidro-oxazolo[3,2-*a*]piridin-2-ona **A**,⁹ el yoduro (+)-(3*R*,5*S*)-5-alkuil-3-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-oxazolo[3,2-*a*]piridin-4-ino **B**¹⁰ y la (1'*R*)-(-)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona **C**.¹¹



Como parte del programa de generación de nuevos equivalentes sintéticos útiles en la síntesis estereocontrolada de derivados piperidínicos diversamente sustituidos, en este trabajo de tesis, nos hemos interesado en la síntesis de la unidad estructural 1,6-dihidropiridin-2(3*H*)-ona derivada de (*S*)-(-)-feniletilamina o (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, debido a que es una unidad estructural que puede ser un excelente material de partida para la obtención de alcaloides diversamente funcionalizados.

Por ejemplo, la doble ligadura aislada puede ser sujeta a reacciones de epoxidación, hidrohlogenación, reacciones de Diels-Alder, etc. También, podemos llevar a cabo

M.; Vaidya, D. G.; James, S. L.; Allard, J. E.; Smith, T. A. D.; McKee, V.; Martin, W. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3661-3663. d) Roussi, F.; Quirion, J.-C.; Tomas, A.; Husson, H.-P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10363-10378. e) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Lai, Z.; Ogata, K.; Nakata, T.; Oishi, T.; Hino, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5741-5747.

⁷a) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341-3370. b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

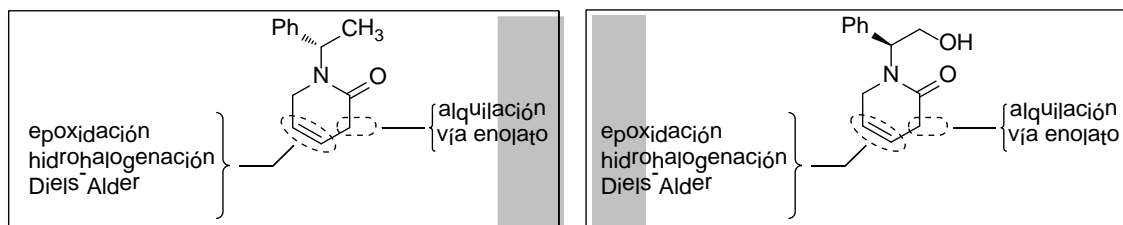
⁸ Kende, A. S.; Dong, H.-Q.; Mazur, A. W.; Ebetino, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6015-6018. (b) Casimir, J. R.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Rodriguez, M.; Briand, J.-P.; Guichard, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 895-897. (c) Muller, M.; Schoenfelder, A.; Didier, B.; Mann, A.; Wermuth, C.-G. *Chem. Commun.* **1999**, 683-684. (d) Karla, R.; Ebert, B.; Thorkildsen, C.; Herdeis, C.; Johansen, T. N.; Nielsen, B.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2053-2059. (e) Rodriguez, M.; Aumelas, A.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5153-5156.

⁹ Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J.; Bernès, S.; Enríquez, R. G. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 357-360

¹⁰ Roa, L. F.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Terán, J. L. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 3393-3395

¹¹ Castro-C, A.; Juárez-P, J.; Gnecco, D.; Terán, J. L.; Galindo, A.; Bernès, S.; Enríquez, R. G. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005** *16*, 949-952.

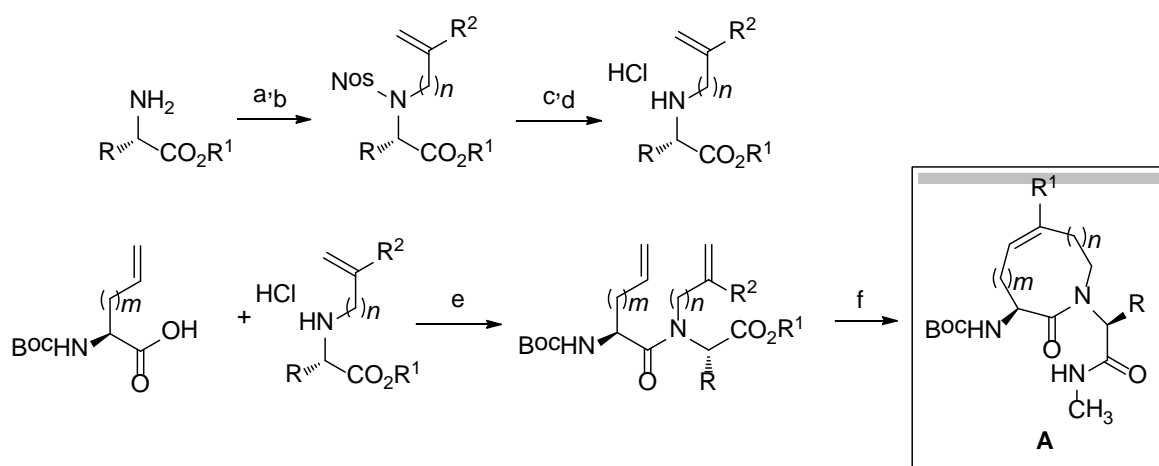
reacciones de alquilación α -carbonilo de la función amídica. De esta forma es posible imaginar la síntesis de alcaloides diversamente funcionalizados.



Es por ello que a continuación se describen algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre la síntesis de piperidin-2-onas insaturadas, así como su aplicación en la obtención de alcaloides piperidínicos.

ANTECEDENTES

De acuerdo con los antecedentes bibliográficos, en la mayoría de los casos la unidad estructural 1,6-dihidropiridin-2(3*H*)-ona se obtiene a través de una reacción de ciclación intramolecular metátesis,¹² por ejemplo Gmeiner¹³ reportó la síntesis de heterociclos insaturados nitrogenados de 6- 7-, 8-, 9- y 10 miembros del tipo **A**, a partir de los ésteres de glicina y alanina. Primero llevaron a cabo una reacción de *N*-sulfonación, seguida de una reacción de *N*-alquilación. Luego llevaron a cabo un acoplamiento peptídico de las aminas obtenidas con alilil glicina *N*-protegida y finalmente la reacción de ciclación intramolecular por metátesis para acceder a la lactama correspondiente (Esquema 1).



Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* (a) cloruro de 4-nitrobenzensulfonilo, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C (62-69%); (b) bromuro de alquil alilo, K₂CO₃, DMF (92-95%); (c) PhSH, K₂CO₃, DMF (28-71%); (d) HCl, éter, 0°C (99%). (e) DCC/HOBt, DIEA, CH₂Cl₂ (19-83%); (f) Grubbs 2^a generación, DCE (42-86%).

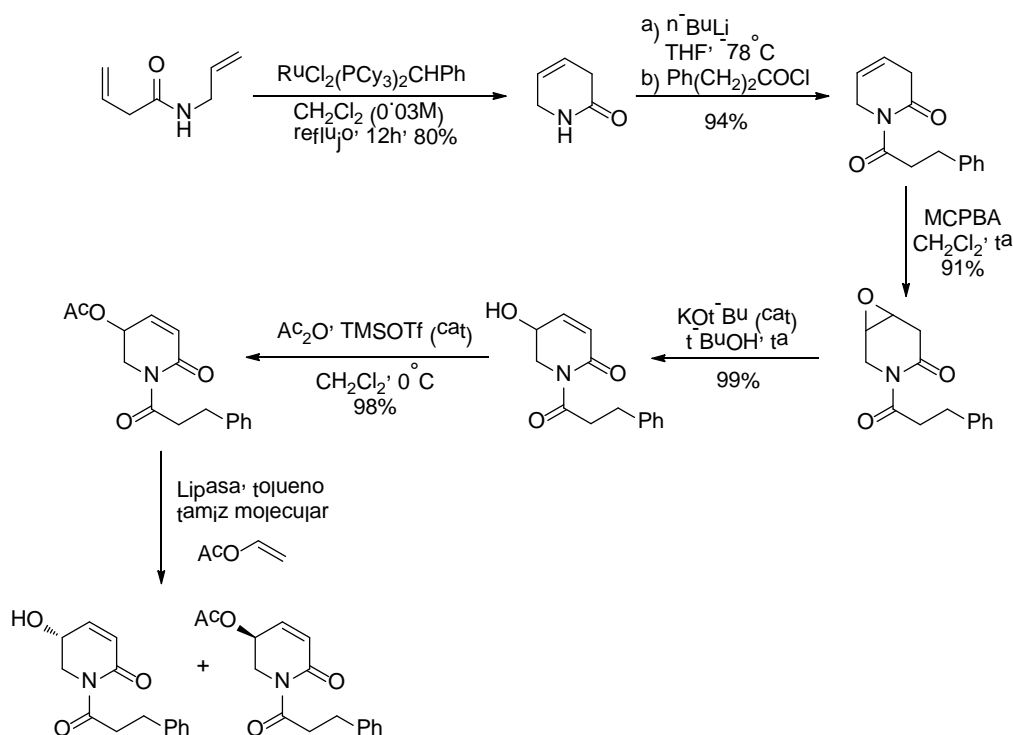
Liebeskind y colaboradores¹⁴ reportaron en 2001 la síntesis enantiodivergente de 5-hidroxi-5,6-dihidro-2(1*H*)-piridonas en siete etapas. En la primera etapa obtienen la 1,6-dihidropiridin-2(3*H*)-ona a través de una reacción de ciclación intramolecular metátesis, luego llevan a cabo una protección de la función amida, seguida de la epoxidación de la doble ligadura. Después llevan a cabo una reacción de eliminación, seguido

¹² Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7324. Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856. Campagne, J.-M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6175. Schultz-Fademrecht, C.; Deshmukh, P. H.; Malagu, K.; Procopiou, P. A.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7515. Shao, M.; Zheng, L.; Qiao, W.; Wang, J.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2743. Merino, P.; Tejero, T.; Greco, G.; Marca, E.; Delso, I.; Gómez-SanJuan, A.; Matute, R. *Heterocycles* **2012**, *84*, 75.

¹³ Hoffmann, T.; Waibel, R.; Gmeiner, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 62.

¹⁴ Arrayás, R. G.; Alcudia, A.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3381-3383.

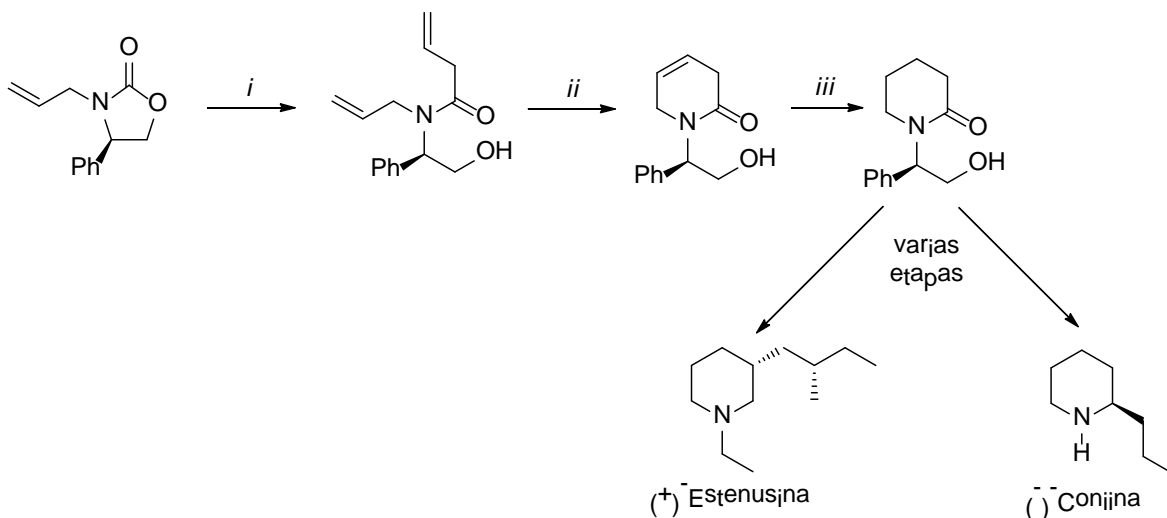
de la acetilación de la función hidroxilo y finalmente una resolución cinética enzimática, para así acceder a los enantiómeros de Pipermetistina, que es utilizada en el Pacífico Sur para inducir relajación (Esquema 2).



Esquema 2.

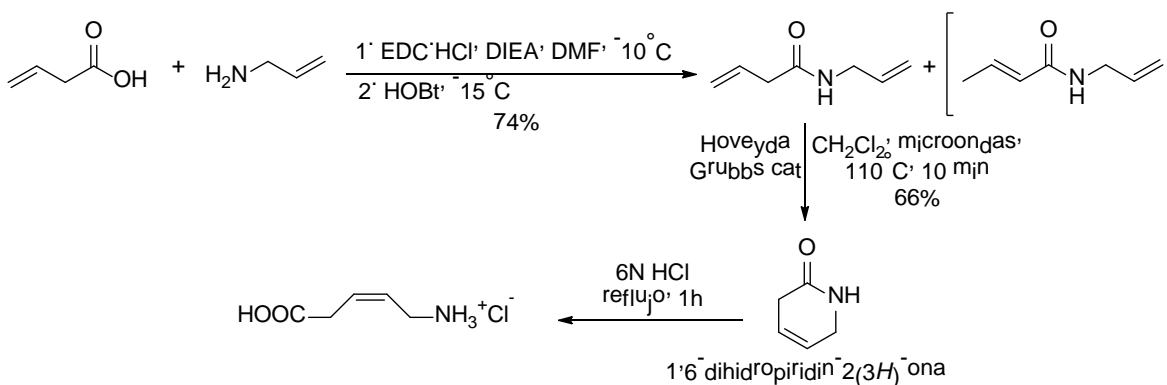
En 2008 Coldham y colaboradores¹⁵ reportaron la síntesis formal de (-)-coniina y (+)-estenusina, las etapas claves de esta estrategia fueron la apertura de la correspondiente oxazolidinona derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con bromuro de alil magnesio, seguida de la reacción de ciclación intramolecular por metátesis. Luego de varias etapas acceden a los alcaloides deseados (Esquema 3).

¹⁵ Bensa, D.; Coldham, I.; Feinäugle, P.; Pathak, R. B.; Butlin, R. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1410.



Esquema 3. Reactivos y condiciones: *i*) bromuro de alil magnesio, THF, -78°C , 60%; *ii*) Grubbs 2^a generación, DCM, calentamiento, 1.5h, 94%; *iii*) H_2 , 5% Pd/C, MeOH, ta, 87%.

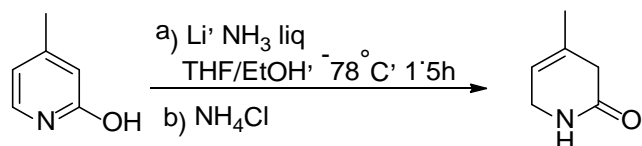
En 2010, Lamaty y colaboradores¹⁶ reportaron la síntesis del ácido *cis*-5-aminopent-3-enoico, que fue utilizado en la síntesis de pseudopéptidos cíclicos. En la primera etapa llevaron a cabo la formación de la correspondiente amida acíclica al condensar el ácido but-3-enoico con alil amina. Después, llevaron a cabo la ciclación intramolecular por metátesis utilizando el reactivo de Hoveyda Grubbs 2^a generación, accediendo a la 1,6-dihidropiridin-2(3*H*)-ona, a la que trataron con ácido clorhídrico para acceder al aminoácido deseado (Esquema 4).



Esquema 4.

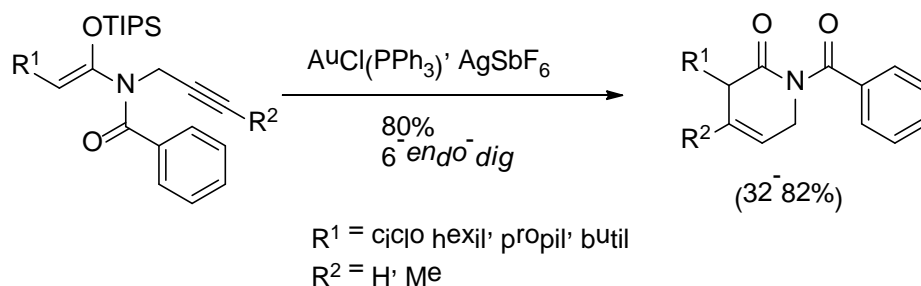
¹⁶ Baron, A.; Verdié, P.; Martínez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 766.

Un método diferente para la obtención de este tipo de lactamas insaturadas fue el reportado por Kawana y colaboradores.¹⁷ Estos autores llevaron a cabo la reducción de Birch de la correspondiente 2-hidroxiamino piridina, accediendo a la lactama deseada en un rendimiento del 84%. La desventaja es que para que esta reacción funcione es necesario que el anillo de la piridina cuente con más de un grupo activador sobre el anillo aromático (Esquema 5).



Esquema 5.

Otro método para acceder a dehidro- β -lactamas fue reportado por Shen y colaboradores,¹⁸ logrando acceder a diversas lactamas insaturadas a través de una reacción de ciclación intramolecular 6-*endo-dig*, de silil carbamatos conteniendo grupos alquino, utilizando el catalizador de oro AuCl(PPh₃), en rendimientos químicos que van del 32 al 82% (Esquema 6).



Esquema 6.

De acuerdo con estos antecedentes nos planteamos llevar a cabo la síntesis de este tipo de lactamas insaturadas por un método alternativo, que no implique el uso de reactivos cuyos costos son muy elevados, y que nos permita utilizar auxiliares quirales como (S)-(-)-feniletilamina ó (R)-(-)-2-fenilglicinol, por lo que nos proponemos los siguientes objetivos.

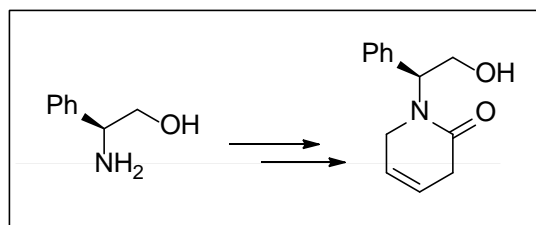
¹⁷ Kawanaka, Y.; Kobayashi, K.; Kusuda, s.; Tatsumi, T.; Murota, M.; Nishiyama, T.; Hisaichi, K.; Fujii, A.; Hirai, K.; Naka, M.; Komeno, M.; Nakai, H.; Toda, M. *Synlett* **2002**, 8, 1233.

¹⁸ Minnihan, E. C.; Colletti, S. L.; Toste, F. D.; Shen, H. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6287.

OBJETIVOS

Objetivo general

Sintetizar la 1,6-dihidropiridin-2(3*H*)-ona a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.



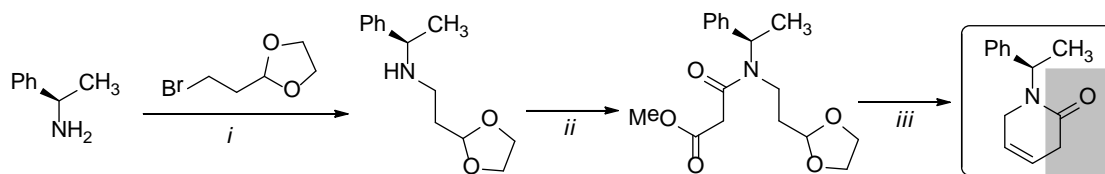
Objetivos particulares

- Determinar las condiciones de reacción que permitan llevar a cabo la condensación de la correspondiente amina quiral con bromuro de etil dioxolano.
- Llevar a cabo la condensación de cada una de las aminas secundarias con malonato de dimetilo para acceder al correspondiente amido éster.
- Determinar las condiciones de reacción que permitan la desprotección de la función acetal.
- Determinar las condiciones de reacción que promuevan la aldolización intramolecular para acceder a la 1,6-dihidropiridin-2(3*H*)-ona correspondiente.
- Caracterizar por diversos métodos espectroscópicos, cada uno de los intermediarios obtenidos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se describen y discuten cada una de las etapas de reacción que hicieron posible la síntesis de la 1,6-dihidropiridin-2-(3*H*)-ona derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

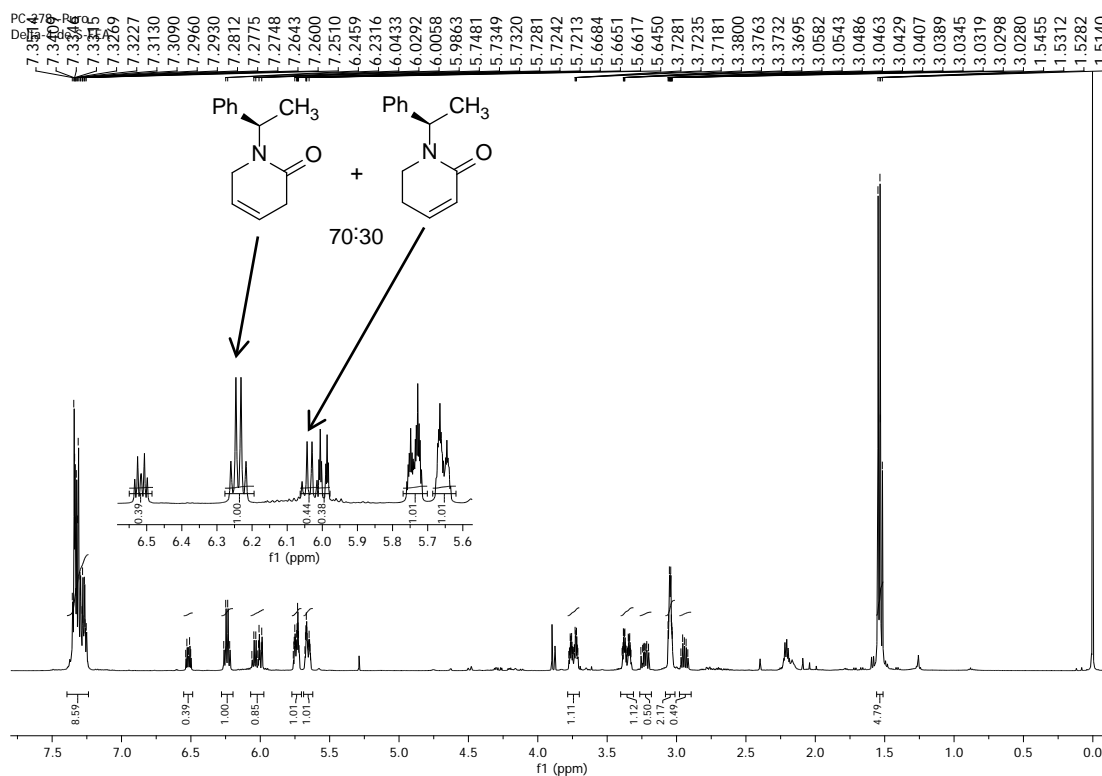
Antes de comenzar con el desarrollo de la estrategia sintética, es importante mencionar que previamente en el laboratorio se había desarrollado la síntesis de la correspondiente 1,6-dihidropiridin-2-ona derivada de (*S*)-(-)-feniletilamina en tres etapas. Primero la amina primaria se condensó con bromo etil dioxolano. El producto resultante a su vez se trató con malonato de dimetilo accediendo al amidoéster deseado, que finalmente se trató con una solución de ácido clorhídrico para α -formar la piperidona (Esquema 7).



Esquema 7. **Condiciones de reacción:** i) K₂CO₃, CH₃CN, reflujo, 6h, 95%. ii) malonato de dimetilo, reflujo, cuantitativo. iii) tolueno, reflujo, HCl [6N], 1h, 70%.

El producto deseado fue obtenido como una mezcla inseparable de piperidin-2-onas insaturadas. Por motivos de simplificación a continuación describo los productos que se obtuvieron.

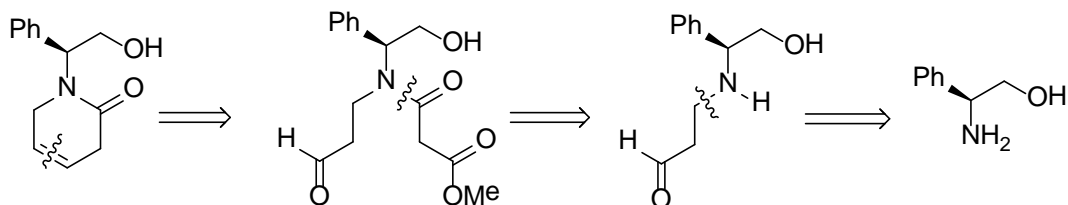
En el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción se observa la mezcla del producto deseado y la correspondiente piperidin-2-ona α,β -insaturada en una proporción 70:30. En 6.25 ppm aparece una señal cuádruple que fue asignada al hidrógeno bencílico de la piperidin-2-ona deseada y en 6.05 ppm una señal cuádruple asignada al hidrógeno bencílico de la piperidin-2-ona α,β insaturada. Centrada en 5.7 ppm aparecen dos señales múltiples asignadas a los hidrógenos vinílicos de la lactama deseada. Las demás señales corresponden con la mezcla propuesta (Espectro 1).



Espectro 1. RMN-¹H de mezcla 1.

A pesar de haber obtenido el intermediario deseado en excelente rendimiento químico, la modificación del doble enlace en otro grupo funcional, que implicó la formación de nuevos centros estereogénicos, resultó en la obtención de mezclas diastereoméricas en excesos diastereoméricos muy pobres. Este resultado, nos motivó a sintetizar la piperidin-2-ona derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, que posiblemente pueda generar una mejor inducción.

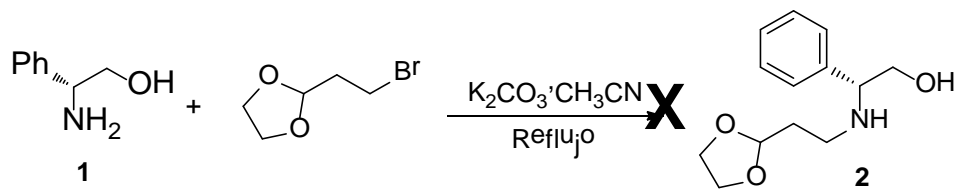
Esta síntesis se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente análisis retrosintético (Esquema 8).



Esquema 8.

De acuerdo con el esquema retrosintético, la primera etapa de reacción consistió en llevar a cabo la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con 2-(2-Bromo-etil)-[1,3]dioxolano.

Para ello, un primer acercamiento se realizó utilizando las condiciones de reacción previamente establecidas en nuestro grupo de investigación,¹⁹ que consistieron en utilizar 1 equivalente del aminoalcohol **1**, 1.1 equivalentes de carbonato de potasio y 1 equivalente de 2-(2-Bromo-etil)-[1,3]dioxolano, como disolvente CH₃CN a temperatura de reflujo. Después de 6 horas de reacción se observó por CCF únicamente la presencia de la mezcla mecánica de las materias primas (Esquema 9).



Esquema 9.

En este punto, proponemos que la reacción de sustitución nucleofílica no procedió debido a que durante este proceso se genera HBr, que podría inhibir el carácter nucleofílico de la amina primaria. Como consecuencia, realizamos un estudio de la

¹⁹ Tesis doctoral Cesar Eustaquio, diciembre 2013.

influencia del número de equivalentes de la base en la reacción. Los resultados obtenidos son resumidos en la siguiente tabla (Tabla 1).

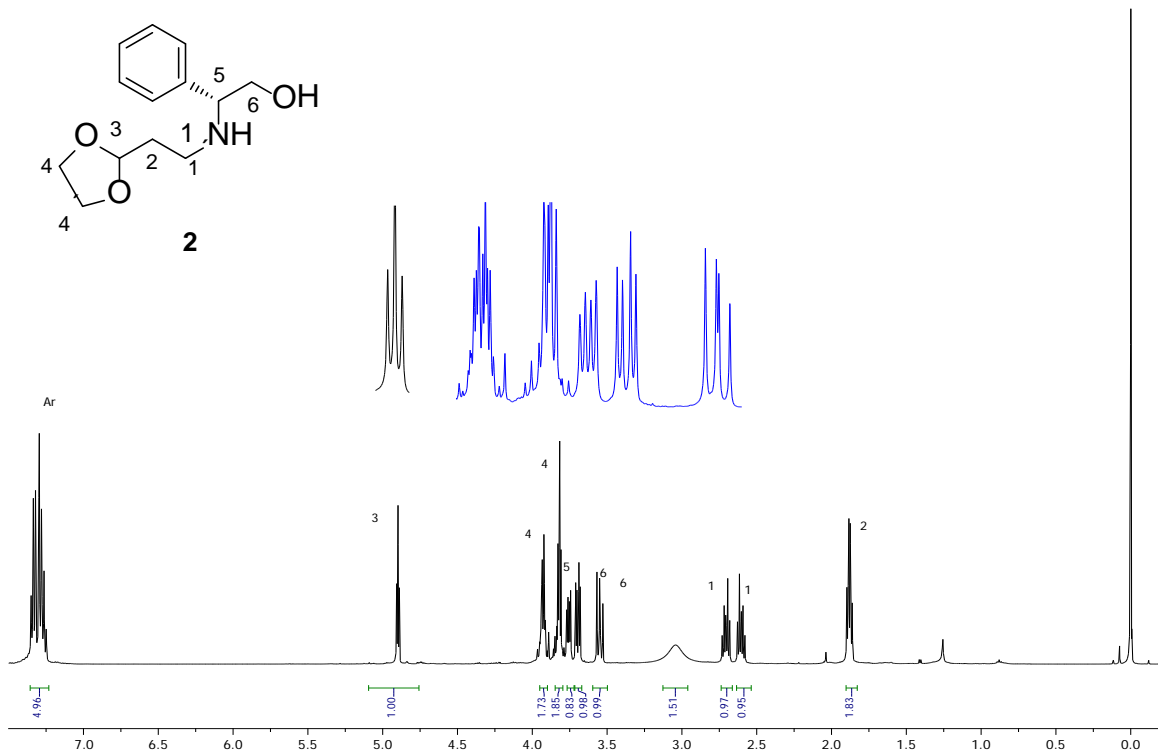
Experimento	K ₂ CO ₃ Equivalentes	Rendimiento (%) 2
1	1	0
2	1.5	30
3	2	55
4	3	80

Reacción a reflujo

Tabla 1.

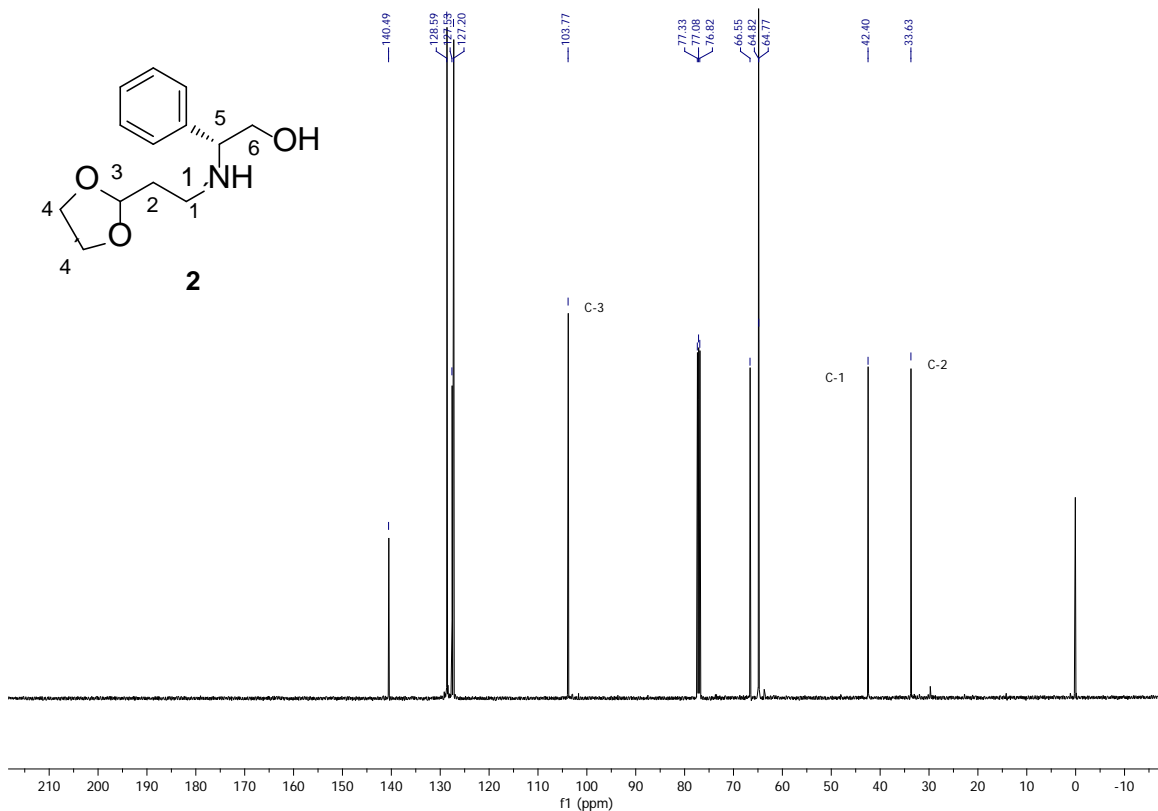
El mejor rendimiento químico lo obtuvimos cuando utilizamos tres equivalentes de la base, el compuesto deseado se obtuvo en 80% luego de ser purificado por cromatografía en columna de sílice.

En el espectro de RMN-¹H observamos en 4.9 ppm a una señal triple que integra para un hidrógeno con una constante de acoplamiento de $J = 4.5$ Hz asignado a H-3, centrado en 3.75 ppm aparece una señal doble de dobles con unas constantes de acoplamiento de $J = 9.1, 4.3$ Hz que integra para un hidrógeno asignada al H-6 y en 3.67 se localiza al otro hidrógeno H-6 como una señal doble de dobles con una $J = 8.8$ Hz para ambas. En 3.0 ppm se observa una señal ancha asignada al NH. Las demás señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 2).



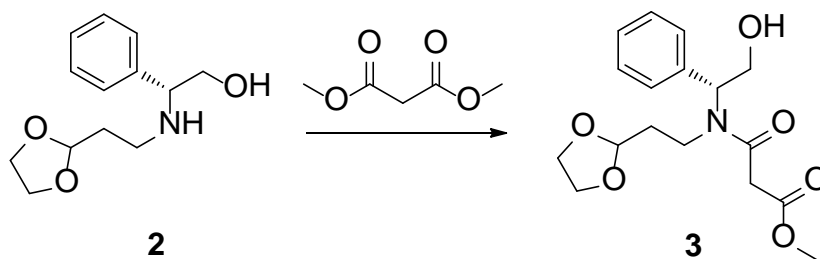
Espectro 2. RMN- ^1H del compuesto **2**.

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **2** destacan las siguientes señales: En 103.7 ppm una señal asignada al C-3, en 33.6 ppm una señal asignada a C-2 y en 42.4 ppm una señal asignada a C-1. Las demás señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 3).



Espectro 3. RMN-¹³C del compuesto **2**

La siguiente etapa consistió en determinar las condiciones de reacción que permitieran la condensación del compuesto **2** con malonato de dimetilo (Esquema 10).



Esquema 10.

La metodología empleada consistió en refluxar 1 equivalente del compuesto **2** en malonato de dimetilo. Efectuamos varias pruebas que consistieron en variar la cantidad de malonato de dimetilo, así como los tiempos de reacción (Tabla 1).

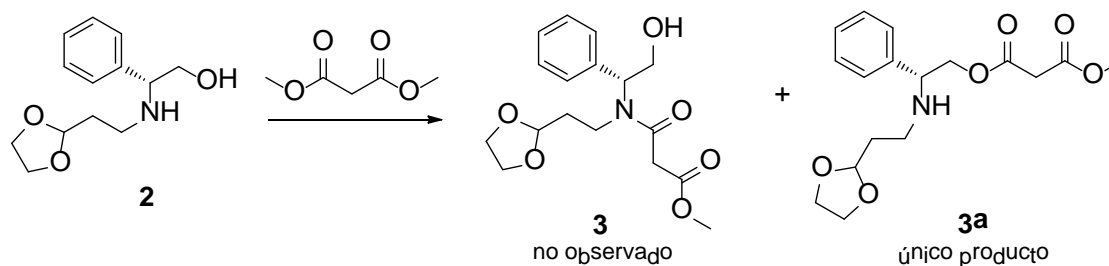
Tabla 2. Adición de (*R*)-metil-3-((2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-(2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-3-oxopropanoato

Experimento	Equivalentes malonato de dimetilo	Tiempo (h)	Producto
1	4	.30	-
2	8	1	3a
3	12	1	3a

Tabla 2.

En la primera aproximación, disolvimos 1 equivalente del aminoalcohol **2** en malonato de dimetilo, y la mezcla se refluxo por espacio de 30 minutos. Al cabo de este tiempo solo observamos la degradación del compuesto **2**.

Pudimos observar que, el incremento del número de equivalentes de malonato de dimetilo favorecía la reacción de trans-esterificación generando el compuesto **3a**. Esto se debe a que el grupo hidroxilo también actúa como nucleófilo (Esquema 11).

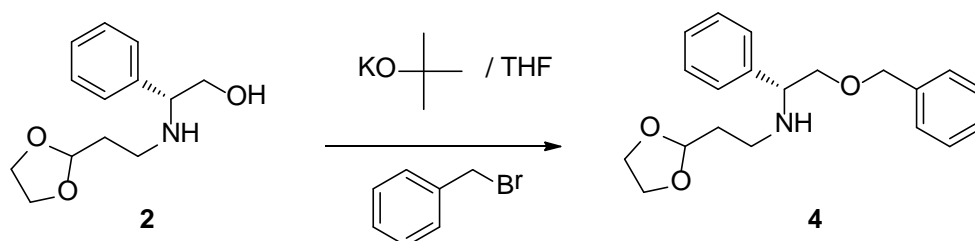


Esquema 11.

Con este resultado, nos dimos a la tarea de buscar otra metodología para sintetizar el compuesto **3**, por lo tanto decidimos proteger el grupo hidroxilo del compuesto **2** y seleccionamos dos grupos protectores; por un lado llevamos a cabo la protección con el grupo bencilo y por otro lado con trimetil silicio.

La metodología que se siguió para la protección del grupo hidroxilo consistió en disolver el compuesto **2** en THF. A la solución resultante se adicionó una suspensión de 1.1 equivalentes de *t*-BuOK en THF a temperatura ambiente y por espacio de 5

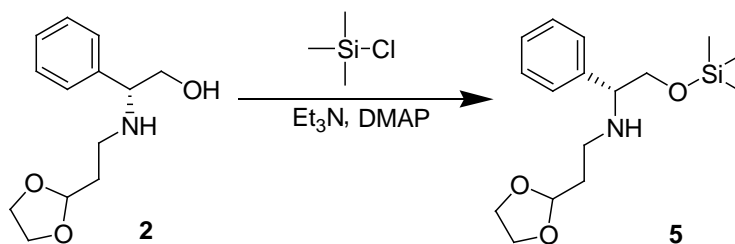
minutos. Posteriormente se adicionó el bromuro de bencilo, la reacción se mantuvo en agitación hasta que se observó por CCF la formación de un nuevo producto. El producto O-bencilado fue obtenido en un rendimiento del 20% luego de ser purificado por cromatografía en columna (Esquema 12).



Esquema 12.

Ante este resultado, decidimos llevar a cabo la reacción utilizando otro grupo protector que fue el trimetil silicio.

Primero preparamos una mezcla de 1 equivalente del compuesto **2**, 1.1 equivalentes de Et₃N, 0.1 equivalentes de DMAP en CH₂Cl₂ anhidro y a 0°C y se mantuvo en agitación por espacio de 10 minutos. Luego, se llevó a temperatura ambiente y se adicionó 1 equivalente de Cloruro de trimetilsilicio, y la mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente por 16 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima y la aparición de un nuevo compuesto (Esquema 13).

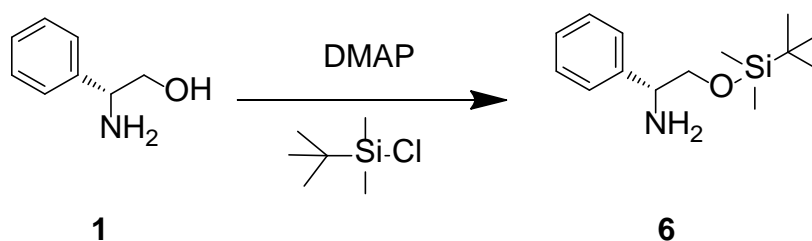


Esquema 13

El crudo de reacción se intentó purificar por cromatografía en columna soportada en sílice ó alúmina, sin embargo en ambos casos no pudimos separar el producto deseado y solo observamos productos de degradación.

Este resultado nos motivó a realizar una revisión bibliográfica que nos llevó a la metodología reportada por Paolo y colaboradores,²⁰ que consistió en lo siguiente.

Se preparó una mezcla de 1.0 equivalente de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1** y 2.5 equivalentes de DMAP en diclorometano y se mantuvo en agitación por 10 minutos y luego adicionamos 1.2 equivalentes de cloruro de *tert*-butil dimetil silano. Esta mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por espacio de nueve horas, tiempo en el cual no observamos la presencia de la materia prima por CCF. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂), y se logró separar el compuesto **6** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 14).

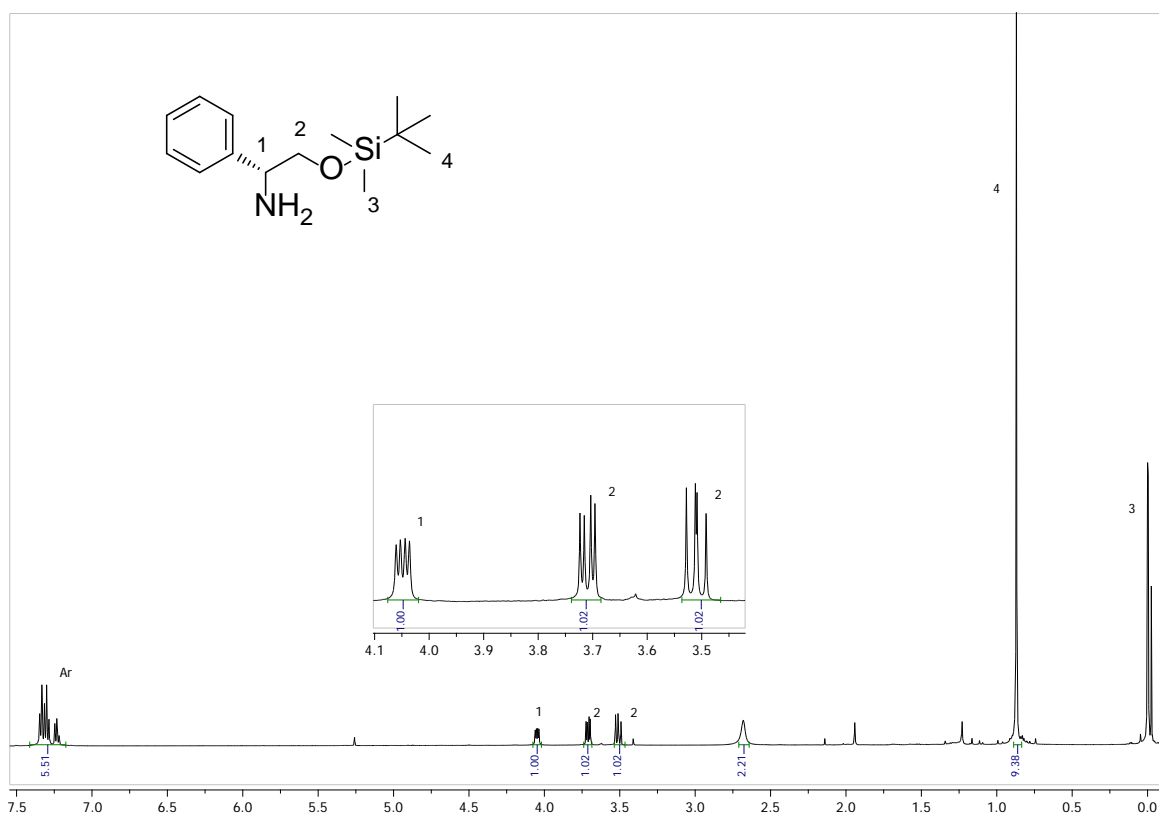


Esquema 14.

A continuación se describen los detalles espectroscópicos más sobresalientes del silil éter **6** obtenido.

²⁰ Davoli, P.; Moretti, I.; Prati, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*(2), 518-521.

El espectro RMN-¹H aparecen las siguientes señales: En 4.04 ppm una señal doble de dobles con unas constantes de acoplamiento de $J = 3.9, 8.2$ Hz que integra para un hidrógeno asignada al H-1, en 3.7 se observa una señal doble de dobles con unas constantes de acoplamiento de $J = 3.9, 9.8$ Hz asignada a un hidrógeno H-2, en 3.5 se observa otra señal doble de dobles con unas constantes de acoplamiento de $J = 8.3, 9.8$ Hz asignado al otro hidrógeno H-2. Las demás señales confirman la estructura propuesta (Espectro 4).

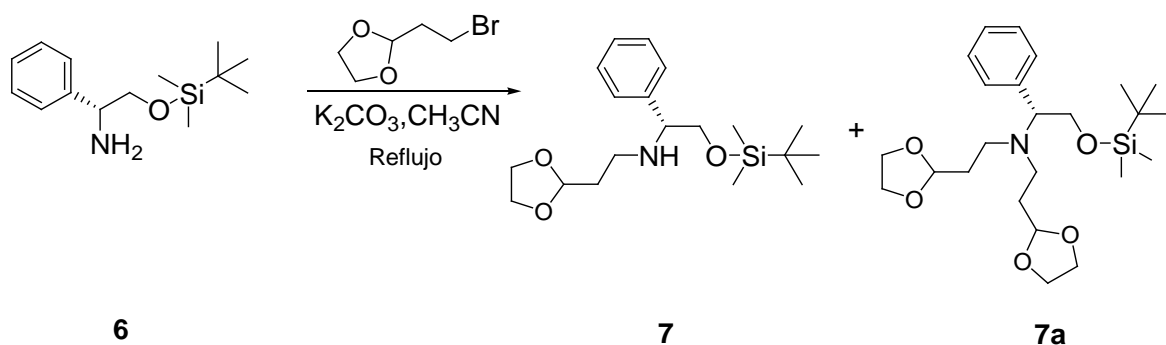


Espectro 4. RMN-¹H del compuesto **6**

Una vez determinadas las condiciones de reacción para la obtención del compuesto sililéter protegido **6**, se procedió a la condensación del compuesto **5** empleando la metodología descrita en la tabla 1.1.

Se disolvió 1.0 equivalente de (*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletanamina, 3.0 equivalentes de carbonato de potasio y 1.0 equivalente de 2-(2-bromo-etil)-

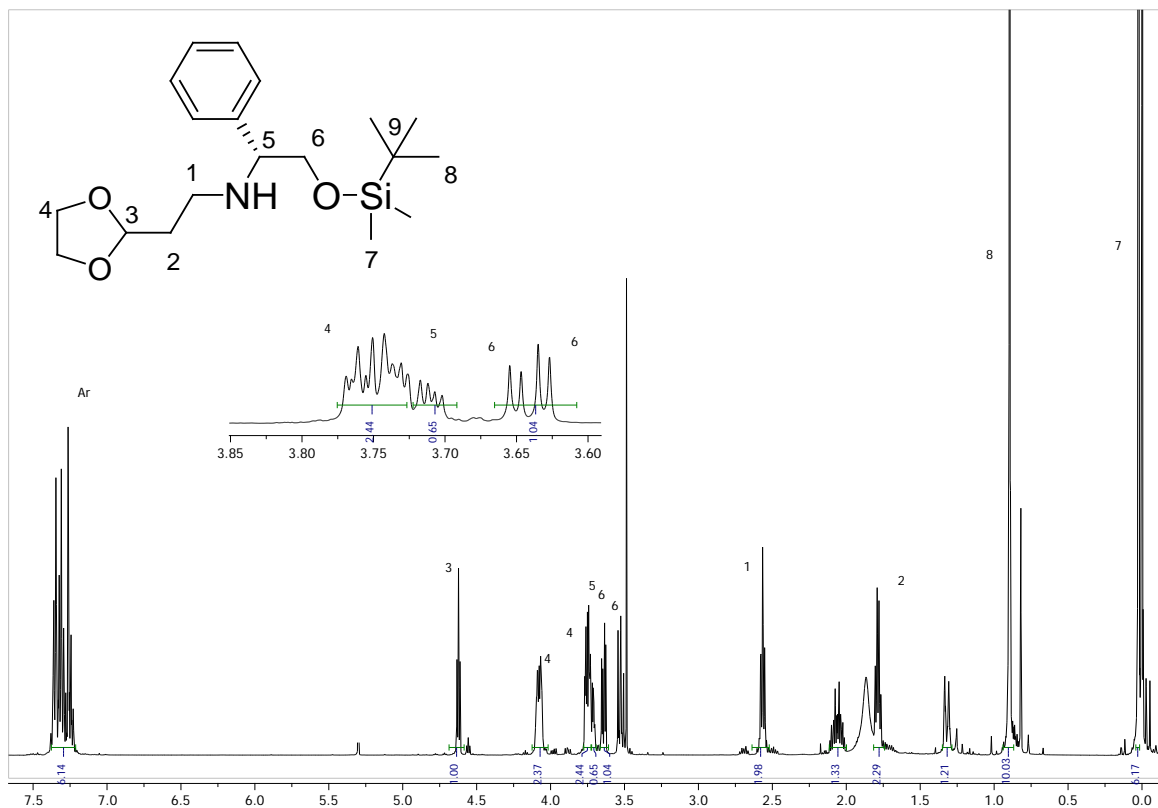
[1,3]dioxolano en acetonitrilo, la mezcla resultante se llevó a temperatura de reflujo y al cabo de 20 horas se obtuvo el producto deseado **6** en un rendimiento del 81% después de ser purificado por cromatografía en columna. Cabe mencionar que el producto dicondensado fue obtenido en trazas. Esquema 15.



Esquema 15.

En el espectro RMN ^1H del compuesto **7** las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las siguientes: en 4.62 ppm una señal triple con una constante de acoplamiento de $J = 5.1$ Hz que integra para hidrógeno asignada a H-3. En 2.56 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a H-1. Finalmente en 1.78 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a H-2. Todas las demás señales concuerdan con la estructura propuesta.

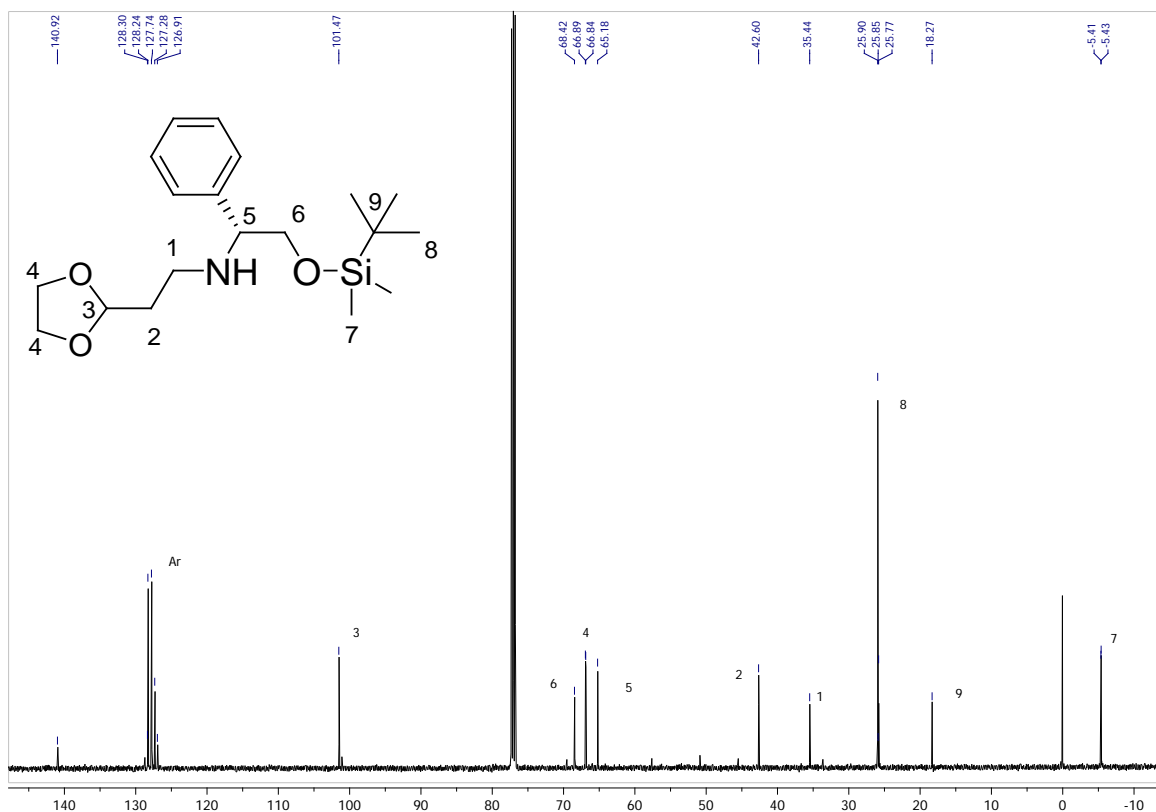
Espectro 5



Espectro 5. RMN-H del compuesto 7

En el espectro de RMN de ¹³C del compuesto 7 destacan las siguientes señales: en 101.4 ppm una señal característica de acetal asignada a C-3, en 25.9 ppm una señal asignada a C-8 y en -5.4 ppm una señal asignada a C-7. Las demás señales corresponden a la estructura propuesta.

Espectro 6.



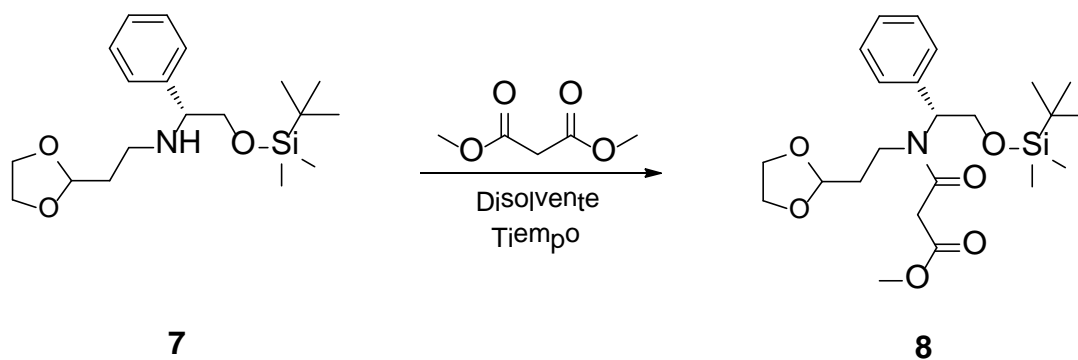
Espectro 6. RMN-¹³C del compuesto 7.

La siguiente etapa consistió en encontrar las mejores condiciones para la condensación de la amina secundaria **7** con malonato de dimetilo.

Para ello un primer intento se realizó al probar las condiciones de reacción establecidas por nuestro grupo de investigación²¹ y estas consistieron en disolver 1 equivalente del compuesto **7** en malonato de dimetilo (5 mL). Posteriormente la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo, después de una hora se observó únicamente la degradación de la materia prima. Este hecho se lo atribuimos a que el punto de ebullición del malonato de dimetilo es de 199 °C y a esta temperatura nuestra materia prima es inestable.

²¹ Tesis doctoral, Nancy Romero Ceronio. 2006.

Ante este resultado nos dimos a la tarea de encontrar las condiciones que nos permitieran acceder a la amida **8**, para ello haciendo un análisis de lo sucedido en el ensayo anterior en el que atribuimos la degradación de la materia prima al punto de ebullición del reactivo y disolvente malonato de dimetilo decidimos realizar un estudio de la influencia del punto de ebullición de diversos disolventes utilizando en cada ensayo 12 equivalentes de malonato de dimetilo. Esquema 16. Los resultados obtenidos son resumidos en la siguiente tabla 3.



Esquema 16.

Tabla 3.

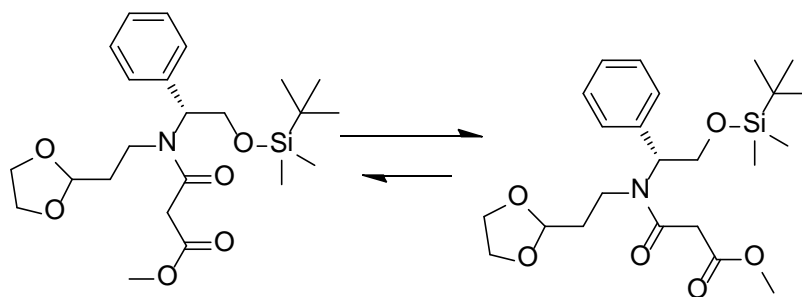
Exp.	Disolvente	Punto de ebullición °C	Tiempo h	Rendimiento %
1	CH ₂ Cl ₂	40	12	M.P.
2	THF	66	24	35
3	CH ₃ CN	82	15	62
4	Tolueno	111	9	93

Tabla 3. En todos los ensayos el número de equivalentes de malonato de dimetilo fue 12.

Como podemos observar de la tabla 3, a medida que aumentamos el punto de ebullición del disolvente los tiempos de reacción y los rendimientos mejoraron. Como era de esperarse en el caso del diclorometano se recuperó materia prima a

pesar de los prolongados tiempos de reacción, este hecho se lo atribuimos a que probablemente nuestra amina secundaria **7** no contaba con la suficiente energía de activación. Esto fue comprobado al usar disolventes con punto de ebullición mayor. El mejor resultado fue al utilizar como disolvente al tolueno accediendo a la amida deseada **8** en un rendimiento del 93% después de ser purificada por cromatografía en columna.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **8** observamos un espectro complejo debido a presencia de una mezcla rotamérica, esto es atribuido a los grados de libertad que posee nuestra molécula al tratarse de una amida terciaria acíclica²² por lo cual una descripción total es difícil. Esquema 17.

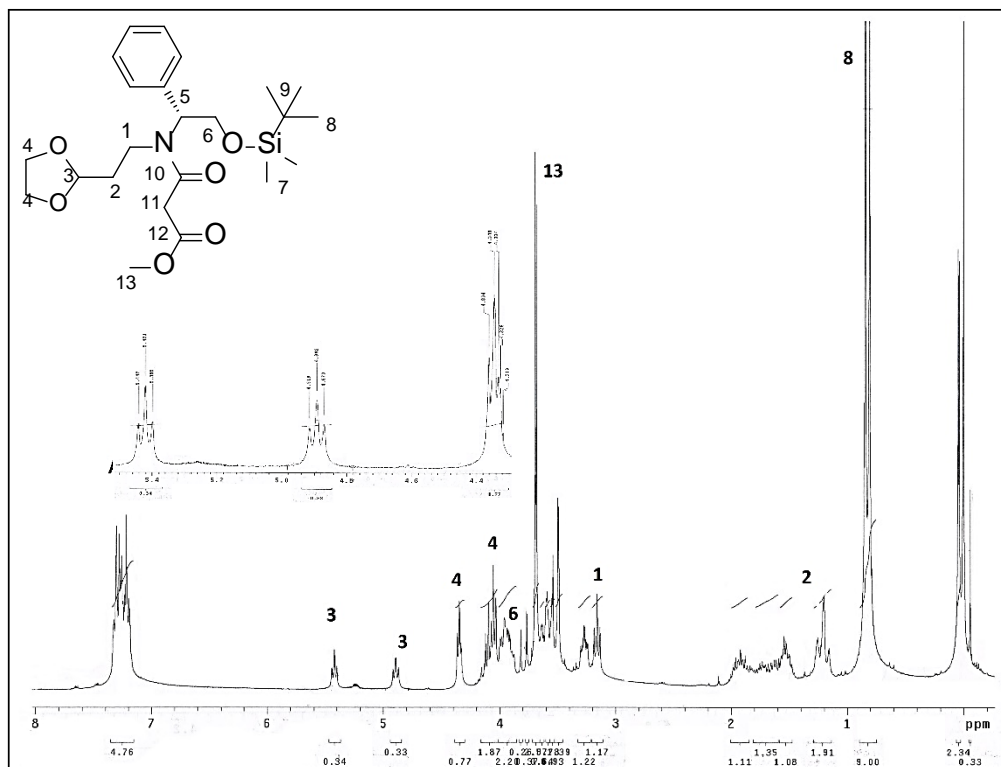


Esquema 17. Contribuciones rotaméricas de la amida terciaria.

Las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son: en 5.4 ppm y 4.8 ppm dos señales dobles de dobles con una constante de acoplamiento de $J = 5.12$ y 9.0 Hz asignados a las contribuciones rotaméricas de los hidrógenos H-5. En 3.74 ppm y 3.43 ppm dos señales simples fueron asignadas a la contribución rotamérica de los hidrógenos de la función metoxi, esta señal nos comprueba la incorporación del malonato de dimetilo a nuestra amina secundaria.

²² Fuentes, L.; Quintero, L.; Cordero-Vargas, A.; Eustaquio, C.; Terán, J.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Letters*, **52**, **2011**, 3630-3632.

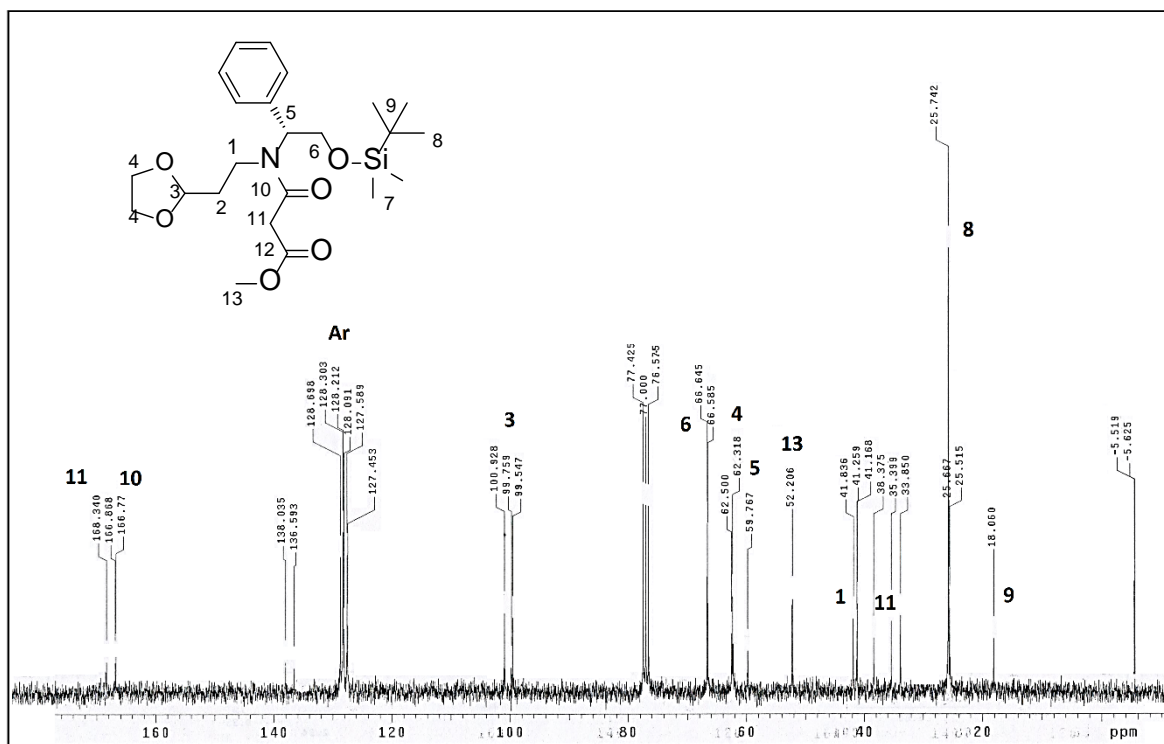
Espectro 7



Espectro 7. RMN-H del compuesto **8**

En el espectro de RMN de ¹³C del compuesto **8** destacan las siguientes señales: en 168.3 y 166.7 ppm las señales debidas a la contribución rotamérica del carbono C-10, esta señal nos indica la formación de la amida deseada. Por otra parte cabe mencionar que todas las señales se observan dobles, lo que nos confirma la presencia de la mezcla rotamérica.

Espectro 8.



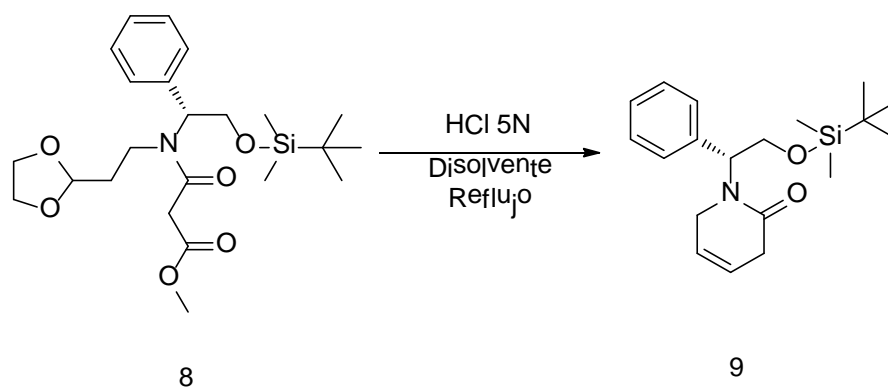
Espectro 8. RMN-¹³C del compuesto 8.

Finalmente, una vez encontradas las condiciones óptimas para la formación de nuestra amida terciaria **8**, procedimos a realizar el estudio de la ciclación intramolecular para la formación del compuesto δ -4 **9**, para ello se utilizaron en un principio las condiciones de reacción descritas por nuestro grupo de investigación y estas consistieron en lo siguiente.

Se disolvió la amida terciaria **8** en tolueno y se adicionó HCl 5N, posteriormente se llevó a temperatura de reflujo y se monitoreó por CCF, después de dos horas de reacción no observamos la formación de un nuevo producto. Del análisis del crudo de reacción pudimos observar la formación del producto deseado en trazas, por lo que nos dimos a la tarea de encontrar las condiciones de reacción óptimas.

Debido a este resultado y a los estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación en donde reportan el producto de ciclación intramolecular para la formación del compuesto **9**, decidimos nuevamente variar la naturaleza del disolvente sin variar al ácido clorhídrico. Nuestra hipótesis consistió en lo siguiente, atribuimos el bajo rendimiento tanto a la polaridad del disolvente así como su solubilidad en el agua, el tolueno al ser poco polar no solubilizó adecuadamente a nuestra materia prima y al mismo tiempo su baja solubilidad con el agua no permitió una buena interacción con el ácido clorhídrico.

Con esta idea llevamos un estudio de la reacción de ciclación intramolecular con diversos disolventes esquema 19, los cuales están resumidos en la siguiente tabla.



Esquema 19.

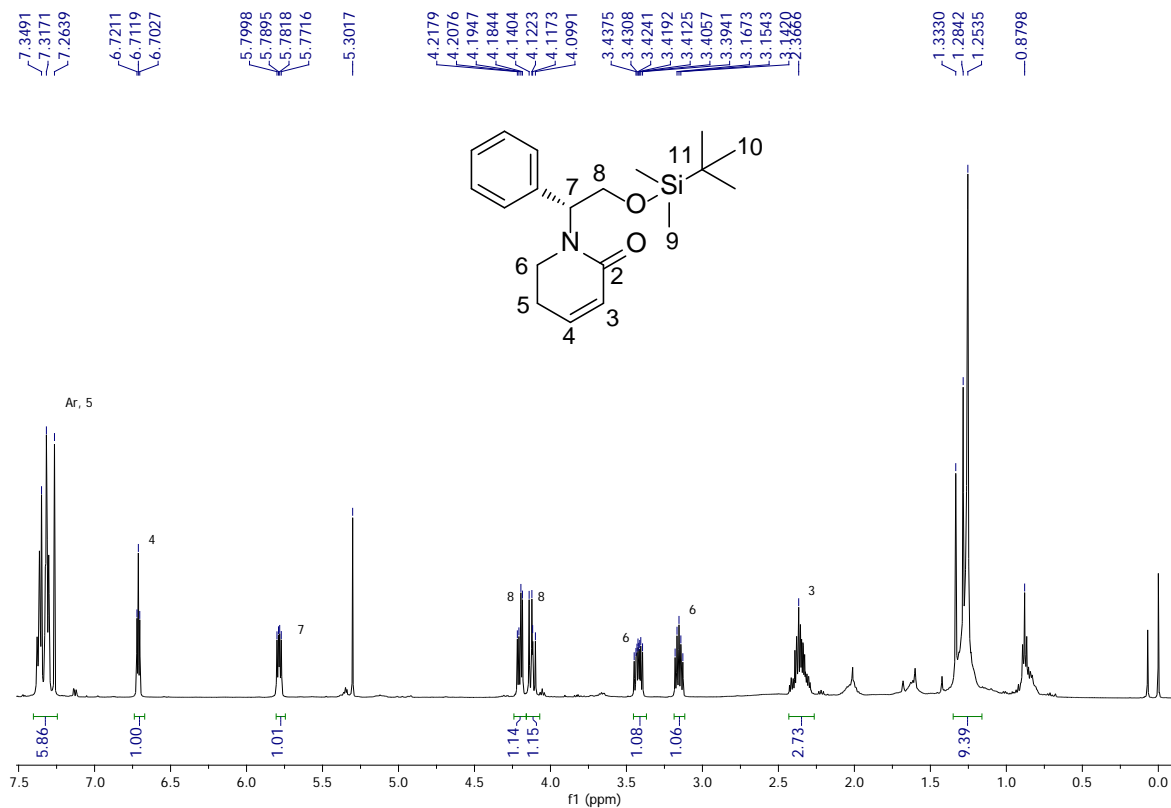
Tabla 4.

Exp.	Disolvente	Tiempo h	Rendimiento %
1	CH ₂ Cl ₂	8	10
2	THF	2	35
3	Dioxano	0.5	47

Como podemos observar de la tabla un aumento de la polaridad del disolvente así como su solubilidad en agua contribuyó a una mejora en el rendimiento de la reacción. El mejor resultado como podemos observar es cuando usamos a dioxano como disolvente.

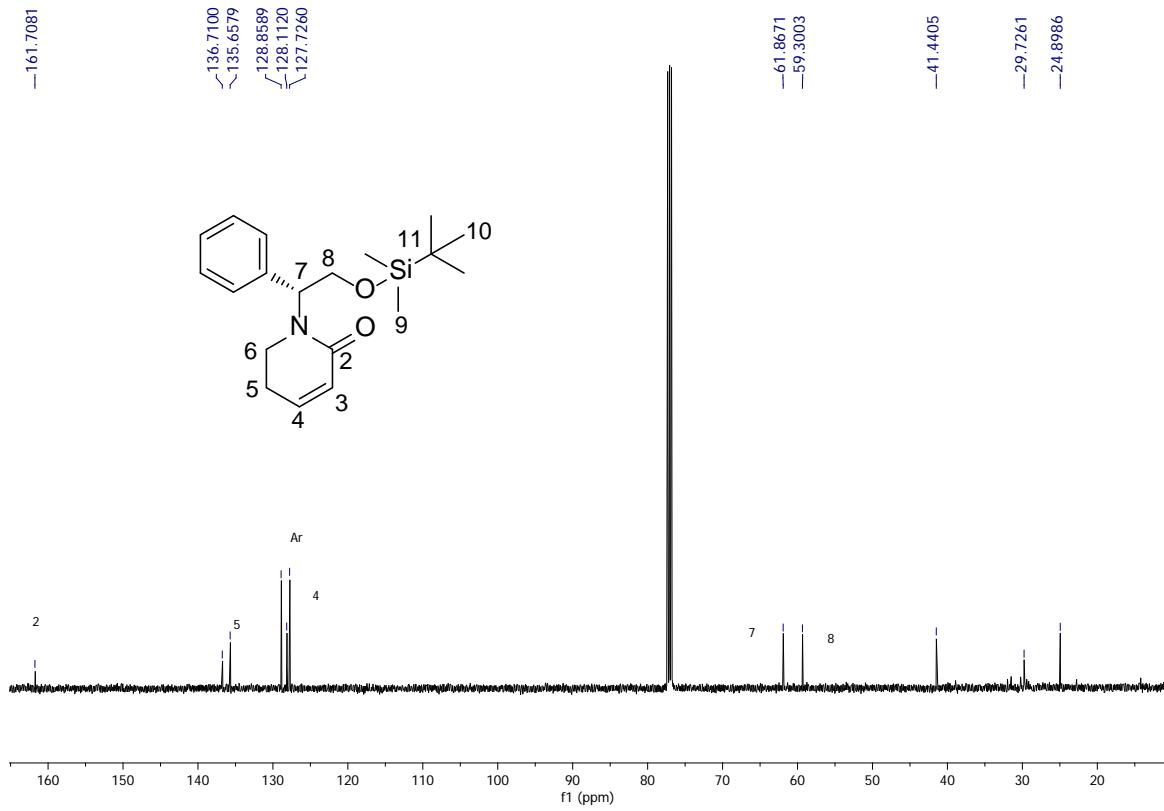
El espectro de RMN ¹H del compuesto **9** muestra las siguientes señales: En 7.34 ppm observamos una señal múltiple que integra para seis hidrógenos asignada a los hidrógenos aromáticos y al hidrógeno vinílico H-5. Alrededor de 6.7 ppm hallamos una señal triple que integra para un hidrógeno con una constante de acoplamiento de $J = 4.6$ Hz asignada al hidrógeno H-4. En 5.78 ppm observamos una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno con unas constantes de acoplamiento de $J = 5.15$ y 8.9 Hz asignada al hidrógeno H-7. En 4.23 ppm localizamos una señal doble de dobles asignada a uno de los hidrógenos H-8 con unas constantes de acoplamiento de $J = 5.15$ y 11.6 Hz, en 4.12 ppm hallamos otra señal doble de doble asignada al otro hidrógeno H-8 con constantes de acoplamiento de $J = 9.05$ y 11.5 Hz. doble de dobles que integran para un hidrógeno cada una asignadas a los hidrógenos H-8 con unas constantes de acoplamiento de $J = 5.15$ y 11.6 Hz. Las demás señales concuerdan con la estructura propuesta.

Espectro 9



Espectro 9. RMN-H del compuesto **9**.

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **9** las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son, las que aparecen en: 161.7 ppm la señal asignada al carbonilo de amida H-2. En 135.6 y 128.1 ppm se observan las señales asignadas a los carbonos C-5 y C-4 respectivamente. Finalmente en 61.8 y 59.3 aparecen las señales asignadas a los carbonos C-7 y C-8 respectivamente. Todas las demás señales concuerdan con la estructura propuesta.



Espectro 10 de RMN-C del compuesto 9.

CONCLUSIONES

Se desarrolló una estrategia sintética para la obtención del (*R*)-2-((2-(1,3-dioxolan-2-il)-etil)-amino)-2-feniletanol **2**, a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en 5 etapas en un rendimiento global del 35%.

Se determinaron las condiciones de reacción óptimas para cada etapa, haciendo un estudio según fuera el caso de la naturaleza de la base y del disolvente.

Se determinaron por medio de diversos métodos espectroscópicos las estructuras de cada uno de los compuestos obtenidos.

Esta estrategia sintética deja abierta la posibilidad de futuros estudios sobre la -4 compuesto **9**, ya que creemos puede ser un excelente intermediario en la síntesis de compuestos con actividad farmacológica.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca NICOLET modelo Magna FT – IR 750.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , se obtuvieron en los espectros: Varían Vx300 (300 MHz) y Broken500, usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se confirmaron por técnicas de correlación de ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento, las constantes de acoplamiento J en Hz y la multiplicidad de las señales de ^1H son indicadas con las siguientes abreviaturas:

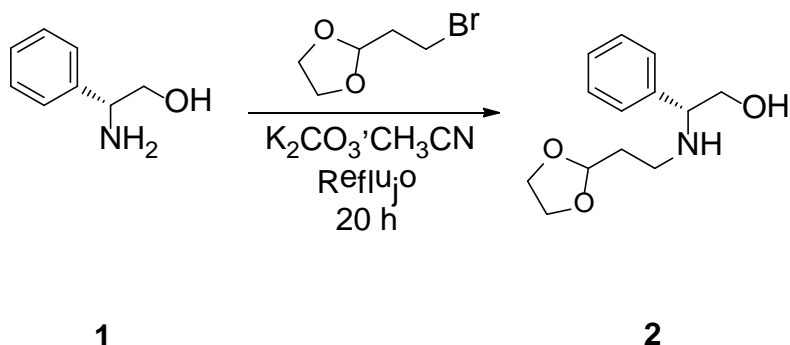
	Tipo de señal
S	Simple
D	Doble
dd	doble de doble
T	Triple
C	cuádruple
M	múltiple
Sa	Señal ancha

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin – Elmer Modelo 341 a 25°C utilizando la línea D de sodio. Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra fue reportada en g/100 mL.

Las cromatografías de capa fina (CCF) fueron hechos en cromatógrafos Merck de Gel de sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0-2 mm y de Oxido de aluminio 60 con el mismo indicador y espesor, y se revelaron en un cámara de yodo, una solución Dragendorf o una solución de permanganato de potasio. Los productos se detectaron con luz ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna, se utilizó Gel de Sílice 60 (0.063 - 0.200 mm) Merck

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico. Todos los disolventes empleados se purificaron y secaron.

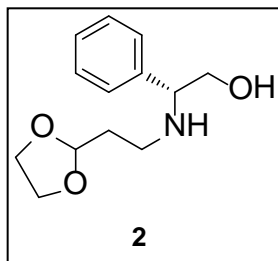
Obtención del (R)-2-((2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)amino)-2-feniletanol 2.



En un matraz de 50 mL, se disolvió 0.3g (2.18 mmol) de (R)-(-)-fenilglicinol **1** en 20 mL de CH_3CN . Posteriormente, se adicionó K_2CO_3 0.91g (6.50 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo en agitación por 5 minutos. Luego se agregó bromuro de etildioxolano 0.39g (2.18 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 20 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Finalmente la solución se filtró y evaporó. Se obtuvo un líquido de color amarillo en un rendimiento del 80%.

Obtención del (*R*)-2-((2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)amino)-2-feniletanol 2.

6

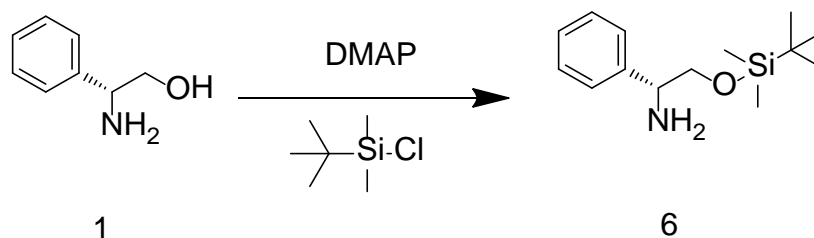


Rendimiento: 80 %. $[\alpha]_D = -56.49$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

IR (KBr, Cm⁻¹) 3410

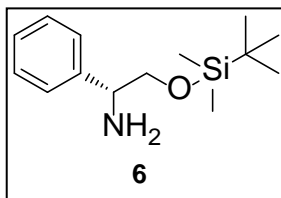
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 7.32-7.26 (m, 5H), 4.90 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (d, 1H, *J* = 9.8), 2.73 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.90 (m, 2H); **RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ** 140.4, 128.5, 127.5, 108.7, 42.4, 33.6.

Obtención del (*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletanamina **6**.



En un matraz de 50 mL se disolvió 0.15g (1.09 mmol) de (*R*)-fenilglicinol en 3 mL de CH₂Cl₂, posteriormente se adicionó 0.33g (2.7 mmol) de DMAP disuelto en CH₂Cl₂. Después de 5 minutos se agregó 0.19g (1.30 mmol) de TBDMS disuelto en 1.5 mL de CH₂Cl₂. La reacción se siguió por CCF y después de 8 h se observó el consumo total de la materia prima. Finalmente, se adicionó una solución salina y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2X20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniéndose el compuesto **6** en un rendimiento del 100%.

Obtención del (*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletanamina.

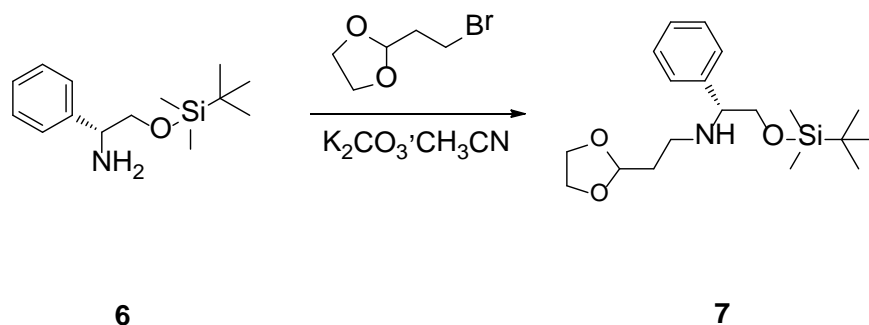


Rendimiento: 88%. $[\alpha]_D = -24.51$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 7.35-7.22 (m, 5H), 4.04 (dd, *J* = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 3.9, 9.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 8.3, 9.8 Hz, 1H), 2.68 (s 2H), 0.87 (s, 9H);

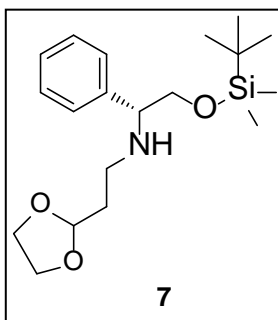
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ 140.0, 128.3, 128.2, 127.7, 127.2, 126.9, 101.4, 68.4, 66.8, 66.8, 66.1, 42.6, 35.4, 25.9, 25.8, 25.7, 18.2, -5.4, -5.4.

Obtención del (*R*)-*N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-((*tert*-butyldimetilsilil)oxi)-1 feniletilamina 7.



En un matraz de 50 mL, se preparó una solución de 0.12g (0.5 mmol) del compuesto **6** en 8 mL de CH₃CN. Se adicionó 0.20g (1.4 mmol) de K₂CO₃ y a la mezcla resultante se agregó bromuro de etil dioxolano 0.09g (0.5 mmol), posteriormente se llevó a temperatura de reflujo y la reacción se siguió por CCF hasta el consumo total de la materia prima, por un lapso de 20 h. Finalmente la reacción fue extraída con acetato de etilo y una solución salina, se filtró, secó, evaporó a presión reducida y después de ser purificada por cromatografía en columna se obtuvo un compuesto líquido de color amarillo claro en un rendimiento del 81%.

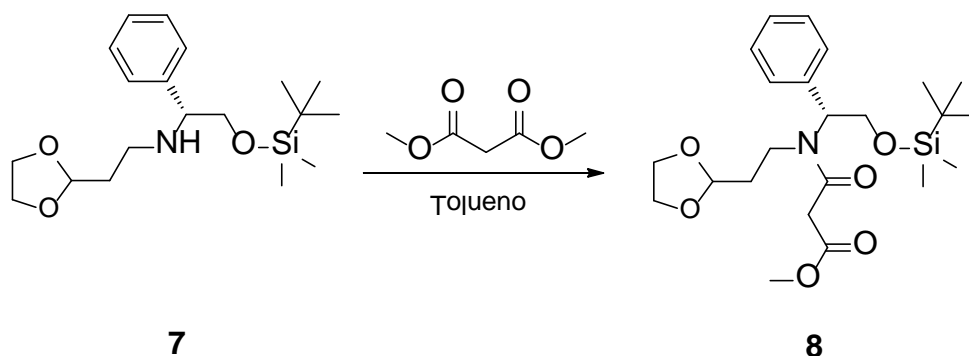
Obtención del (*R*)-*N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-((*tert*-butyldimetilsilil)oxi)-1 feniletilamina.



Rendimiento: 81% $[\alpha]_D = -44.25$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

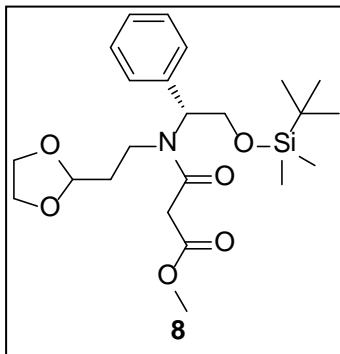
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 7.36-7.23 (m, 5H), 4.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); **RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ** 140.9, 128.3, 128.2, 127.7, 127.3, 126.9, 101.4, 68.4, 66.8, 65.8, 66.1, 42.6, 35.4, 25.9, 25.8, 25.7, 18.2, -5.4.

Obtención del (*R*)-metil 3-((2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)(2-((*tert*butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)amino)-3-oxopropanoato **8.**



En un matraz de 50 mL, se pesó 0.26 g (0.75 mmol) del compuesto **7**, se disolvió en 7 mL de tolueno y se adicionó 1.19 g (8.7 mmol) malonato de dimetilo, posteriormente se llevó a temperatura de reflujo y se siguió por CCF por un lapso de 9 h, tiempo en el cual no se observó la presencia de materia prima. Se obtuvo el compuesto **8** en un rendimiento del 93% después de haber sido purificado por cromatografía en columna.

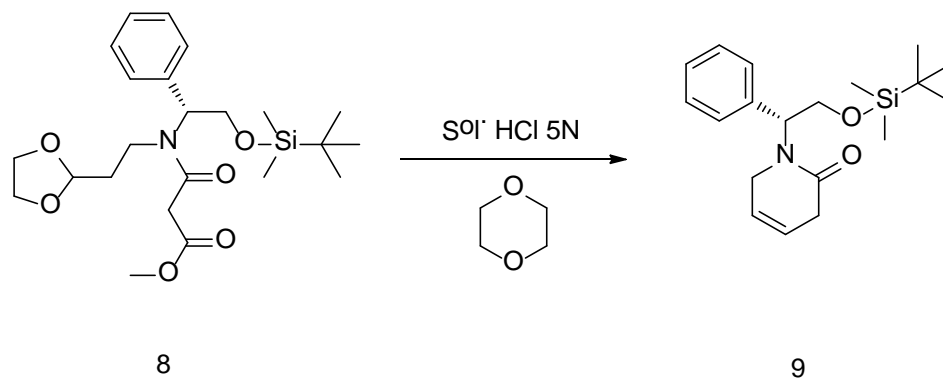
Obtención del (*R*)-metil 3-((2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)(2-((*tert*butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)amino)-3-oxopropanoato 8.



Rendimiento: 90%. $[\alpha]_D = -50.63$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

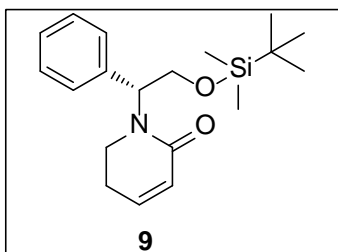
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 7.38-7.26 (m, 5H), 5.44 (dd, *J* = 5.4, 4.8 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 5.4, 4.8 Hz, 1H), 4.36 (m, 2H) 4.12 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.92 (m 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.84 (s, 9H); **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ** 168.3, 166.7, 138, 136.5, 128.6, 128.2, 127.58, 100.9, 99.7, 99.5, 66.6, 66.5, 62.5, 62.3, 52.2, 41.8, 41.2, 41.1, 38.3, 35.3, 33.8, 25.6, 25.5, 18, -5.5, -5.6.

Obtención del (*R*)-1-(2-((*tert*-butildimetisilil)oxi)-1-feniletil)-1,6-dihidropiridin-2(3H)-ona **9.**



En un matraz de 50 mL se pesó 0.47g (0.17mmol) del compuesto **8**, se adicionó 1.7 mL de dioxano y se adicionó 0.5 mL de HCl 5N, posteriormente se llevó a temperatura de reflujo por un tiempo de 30 minutos, tiempo en el cual no se observó la presencia de materia prima por CCF obteniéndose el producto **9** en un rendimiento del 47%.

Obtención del (*R*)-1-(2-((*tert*-butyldimetilsilil)oxi)-1-feniletíl)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona



RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃), δ 7.38-7.29 (m, 6H), 6.72 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 5.15, 8.9 Hz), 4.23 (dd, *J* = 5.15, 11.6, 2H), 4.12 (dd, *J* = 9.05, 11.5 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.22 (s, 9 H) ; **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ** 161.70, 136.71, 135.6579, 128.85, 128.11, 127.77, 61.86, 59.30, 41.44, 29.72, 54.89.