



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CENTRO DE QUÍMICA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS

TESIS

**“Síntesis estereocontrolada de 2-aril-3-amino/hidroxi piperidinas”**

**Tesis para obtener el grado de  
Doctor en Ciencias Químicas**

PRESENTA:

**M.C. Rodrigo Chico Merino**

*Director de tesis*

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Julio 2024

# ÍNDICE

## PRIMERA PARTE

|     |                                                                               |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1   | <b>ABREVIATURAS</b> .....                                                     | 3  |
| 2   | Índice de compuestos .....                                                    | 5  |
|     | RESUMEN.....                                                                  | 8  |
|     | SUMMARY.....                                                                  | 8  |
| 3   | INTRODUCCIÓN.....                                                             | 9  |
| 4   | ANTECEDENTES .....                                                            | 10 |
| 5   | OBJETIVOS GENERALES.....                                                      | 15 |
| 6   | DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....                                                 | 16 |
| 6.1 | Síntesis diastereoselectiva de <i>epi</i> -(+)-CP-99,994 y (+)-CP-99,994..... | 17 |
| 7   | Síntesis estereocontrolada del antagonista (+)-L-733,060...                   | 45 |
| 8   | CONCLUSIONES.....                                                             | 54 |
| 9   | Parte experimental .....                                                      | 55 |
| 9.1 | Detalles experimentales generales. ....                                       | 55 |
| 9.2 | SINTESIS DE LOS COMPUESTOS.....                                               | 56 |
| 10  | REFERENCIAS .....                                                             | 66 |

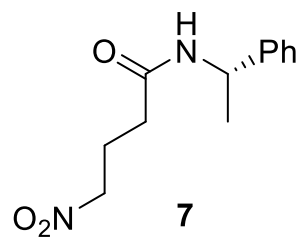
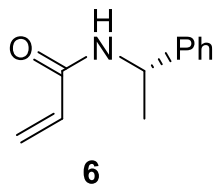
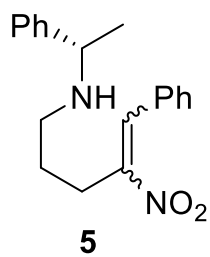
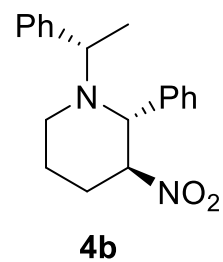
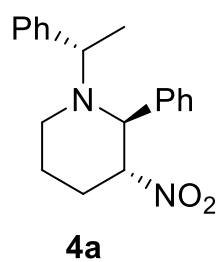
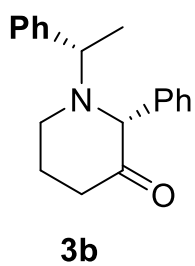
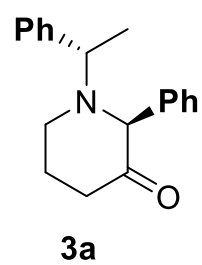
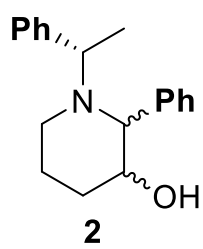
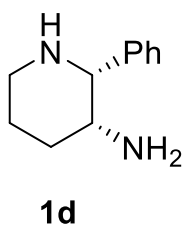
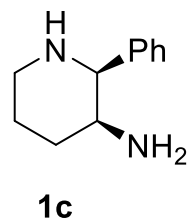
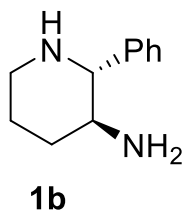
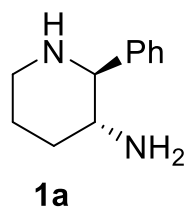
## 1 ABREVIATURAS

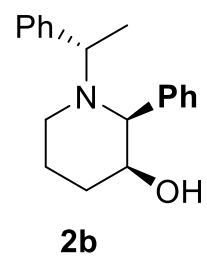
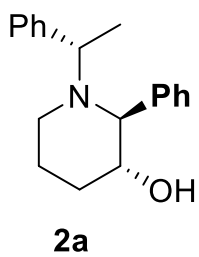
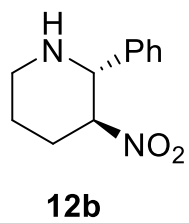
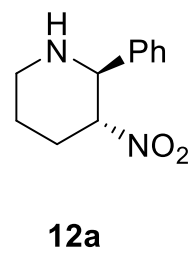
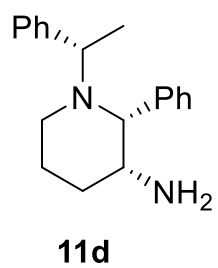
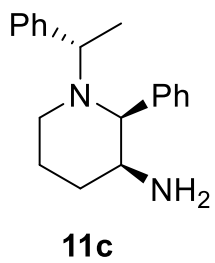
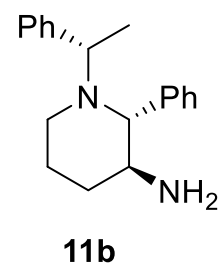
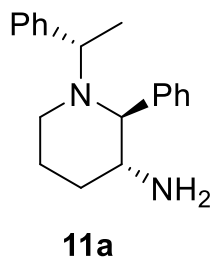
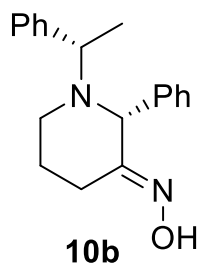
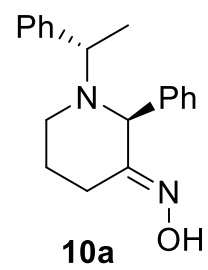
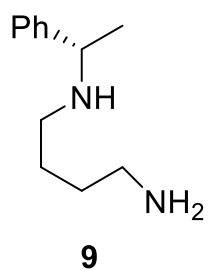
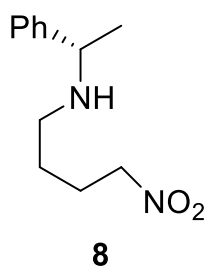
|                    |                                     |
|--------------------|-------------------------------------|
| <b>DCM</b>         | Diclorometano                       |
| <b>NK-1</b>        | Neurokinin-1                        |
| <b>DMF</b>         | <i>N,N</i> -dimetilformamida        |
| <b>TBDMSO</b>      | <i>Tert</i> -butildimetilsilil éter |
| <b>DMSO</b>        | Dimetil sulfoxido                   |
| <b>TBDMS</b>       | <i>tert</i> -butildimetilsilano     |
| <b>TBDPS</b>       | <i>tert</i> -butildifenilsilano     |
| <b>Cbz</b>         | Carboxibencilo                      |
| <b>DPPA</b>        | Difenil fosforil azida              |
| <b>TFA</b>         | Ácido trifluoroacético              |
| <b>DMSO</b>        | Dimetilsulfoxido                    |
| <b>Boc</b>         | <i>Tert</i> -butiloxicarbonilo      |
| <b>DMF</b>         | Dimetilformamida                    |
| <b><i>r.d.</i></b> | Relación diastereomérica            |
| <b>equiv.</b>      | Equivalentes                        |

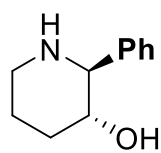
|                           |                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| <b>mg</b>                 | Miligramo                                  |
| <b>°C</b>                 | grados Celsius                             |
| <b>g</b>                  | Gramo                                      |
| <b>mL</b>                 | Mililitro                                  |
| <b>mmol</b>               | Milimol                                    |
| <b>ppm</b>                | partes por millón                          |
| <b>RMN <sup>13</sup>C</b> | Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 |
| <b>RMN <sup>1</sup>H</b>  | Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno  |
| <b>THF</b>                | Tetrahidrofurano                           |
| <b><i>epi</i></b>         | Epímero                                    |

## 2 ÍNDICE DE COMPUESTOS

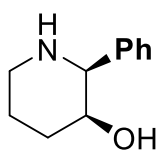
---



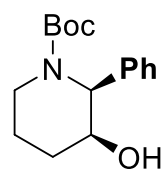




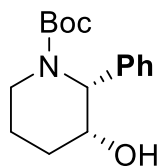
**13a**



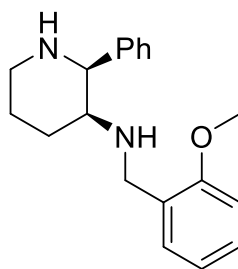
**13c**



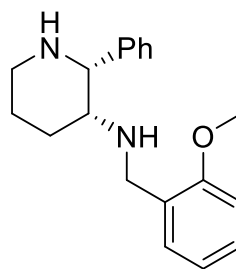
**17c**



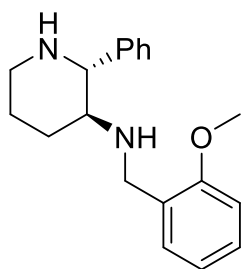
**17d**



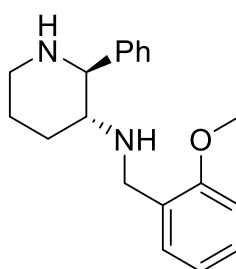
**(+)-CP 99,994.**



**(-)-CP 99,994.**



**(+)-*epi*-CP 99,994.**



**(-)-*epi*-CP 99,994.**

## RESUMEN

---

En este trabajo se realizó la síntesis estereodivergente de los 4 diferentes diastereoisómeros del compuesto CP-99,994 el cual es un antagonista importante. Una reacción de ciclación intramolecular *in situ* a través de la formación de un ion iminio de configuración *E* generó los intermediarios piperidínicos 2,3-disustituidos de configuración *trans*, que fueron los intermediarios clave para la obtención de los cuatro estereoisómeros. Posteriormente, la reducción diastereoselectiva del grupo nitro, permitió acceder a los antagonistas CP-99,994 de configuración *trans*, mientras que una reacción de Nef y una reacción de reducción diastereoselectiva, permitió acceder a los antagonistas CP-99,994 de configuración *cis*. En cada caso se propuso un modelo que explica la diastereoselectividad de estos procesos de reducción.

Finalmente, los intermediarios piperidínicos 2,3-disustituidos, fueron empleados en la síntesis estereocontrolada del antagonista L-733,060. En este caso, la etapa clave fue una reducción diastereoespecífica en la cetona correspondiente con L-Selectride, en donde se propone un modelo que explica esta elevada inducción.

## SUMMARY

---

In this work, we develop a stereo-divergent synthesis of all four diastereoisomers of the CP-99,994 antagonist. The key steps involve an intramolecular cyclization reaction of the corresponding *E*-iminium ion to give the *trans* 2,3-disubstituted piperidine intermediate. Then, a diastereoselective reduction of the nitro group allowed access to the *trans*-CP-99,994 antagonist, while a Nef reaction followed by a diastereoselective reduction permitted access to the active *cis*-CP-99,994 antagonist. For each diastereoselective reduction, a model was proposed that explains the diastereoselectivity outcome.

Finally, the *trans* 2,3-disubstituted piperidine intermediate was employed in the stereo-controlled synthesis of the antagonist L-733,060. In this case, the key step involves a diastereospecific reduction of the corresponding ketone function with L-Selectide® to get the required *cis*-intermediate. To explain the diastereospecific outcome a model was proposed.

### 3 INTRODUCCIÓN

---

Los alcaloides son compuestos nitrogenados producidos principalmente a partir de aminoácidos cuya actividad biológica es importante por su mimetismo hormonal y su intervención en las reacciones principales del metabolismo celular.

Son generados por bacterias, hongos, plantas y animales. Poseen una amplia gama de actividades farmacológicas, incluyendo antimaláricos, antiasmáticos, vasodilatadores, entre otras. Muchos han sido utilizados en la medicina tradicional o moderna, o como puntos de partida para el descubrimiento de nuevos fármacos, aunque también hay que tomar en cuenta que una gran cantidad de alcaloides también pueden ser tóxicos.[1]

Específicamente, los alcaloides piperidínicos son importantes farmacóforos ya que muchos compuestos de este tipo son empleados en tratamientos clínicos y preclínicos. En particular, las piperidinas 2-aril-3-(amino/hidroxí) sustituidas están presentes en una gran cantidad de moléculas bioactivas y drogas, entre estos se encuentran los receptores antagonistas, es por ello que tanto la actividad biológica como la síntesis de una variedad de piperidinas 2-aril-3-sustituidas han atraído considerable interés. En consecuencia, los esfuerzos sintéticos se han dirigido hacia la obtención de estos receptores antagonistas neurokinin tales como el (+)-L-733,060, el (+)-CP-99,994 y el (+)-(2S,3S)-CP-122,721, conocidos por ser antagonistas no peptídicos (NK-1); así como el ácido (2S,3R)-3-hidroxipecólico, que es un constituyente del antibiótico Tetrazomina y la Febrifugina que es bien conocida por su efecto antimalárico, entre otros (Figura 1).

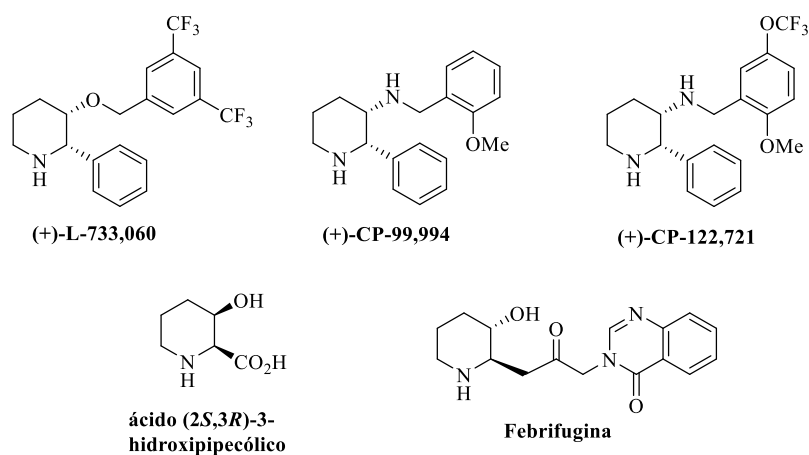


Figura 1. Piperidinas 2,3-disustituidas con actividad farmacológica.

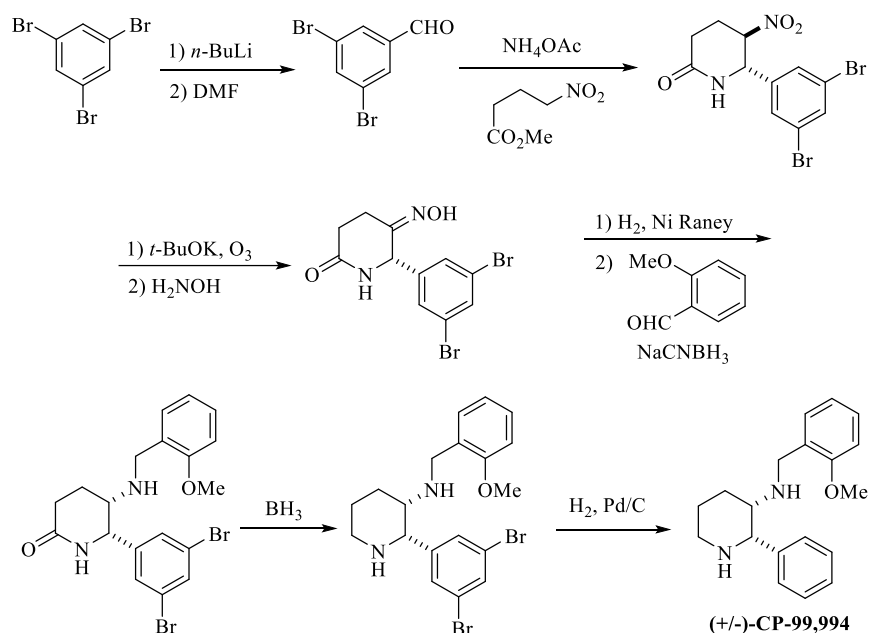
A pesar de que a la fecha se han reportado un número importante de síntesis estereocontroladas de derivados piperidínicos, el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas permite la posibilidad de abrir nuevos caminos hacia la obtención de piperidinas ópticamente puras, en consecuencia en este trabajo presentamos los resultados preliminares de la síntesis estereocontrolada de 2-aril-3-aminopiperidinas, específicamente la síntesis de los receptores antagonistas (+)-CP-99,994 y (+)-L-733,060 basados en el uso de la (*S*)-metilbencilamina como fuente de quiralidad.

Es por ello que, en el siguiente capítulo se presentan algunos de los antecedentes bibliográficos más sobresalientes sobre la síntesis de estos receptores antagonistas.

## 4 ANTECEDENTES

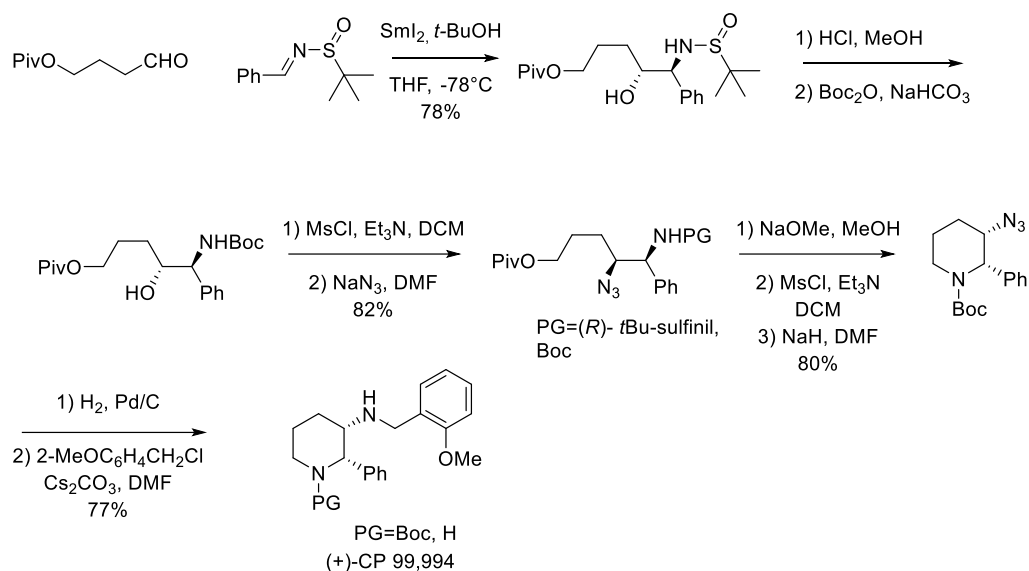
Rosen y colaboradores, en 1993,[2] reportaron la primera síntesis racémica del receptor antagonista CP-99,994 en nueve etapas de reacción a partir de 1,3,5-tribromobenceno. La estrategia sintética tuvo como etapas claves las siguientes: La metalación del 1,3,5-tribromobenceno seguida de la adición de *N,N*-dimetilformamida (DMF) generó el 3,5-dibromobenzaldehído. El tratamiento de este aldehído con el 4-nitrobutirato de metilo en presencia de acetato de amonio proporcionó la piperidina 2,3-*trans* disustituida. Luego,

la conversión del sustituyente *trans*-nitro al grupo *cis*-(*o*-metoxibencil)amino la llevaron a cabo en cuatro etapas de reacción que consistieron en las reacciones de oxidación, formación y reducción de una oxima, seguido de una aminación reductiva. Finalmente, una reacción de reducción de la función amida seguida de una hidrogenación catalítica les permitió acceder al racemato (±)-CP-99,994 (Esquema 1).



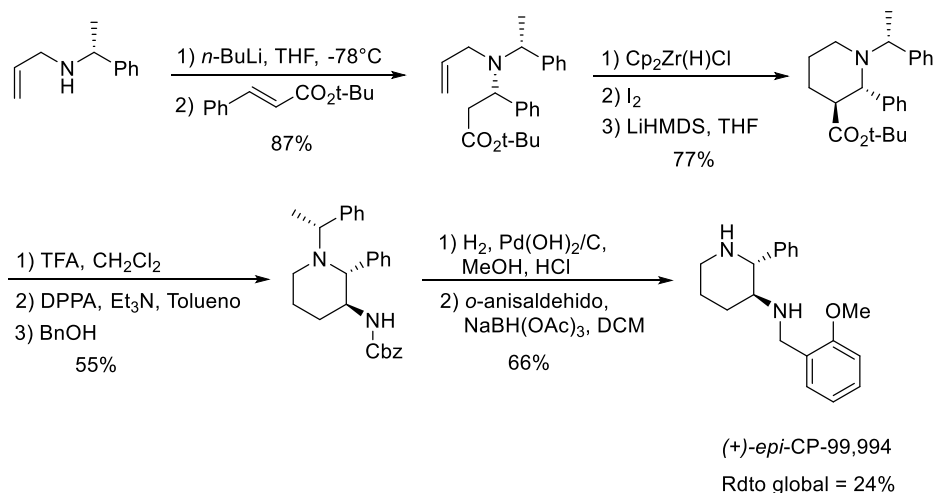
Esquema 1. Síntesis racémica del receptor antagonista CP-99,994

Por otra parte, Liu y colaboradores[3] reportaron por primera vez la síntesis total del (+)-CP 99,994 en el cual su paso clave fue el acoplamiento reductivo inducido de la *N*-*tert*-butansulfinil imina con un aldehído para la obtención del 1,2-amino alcohol *anti*, configuración que les fue de gran utilidad en pasos posteriores para la síntesis del (+)-CP 99,994 (Esquema 2).



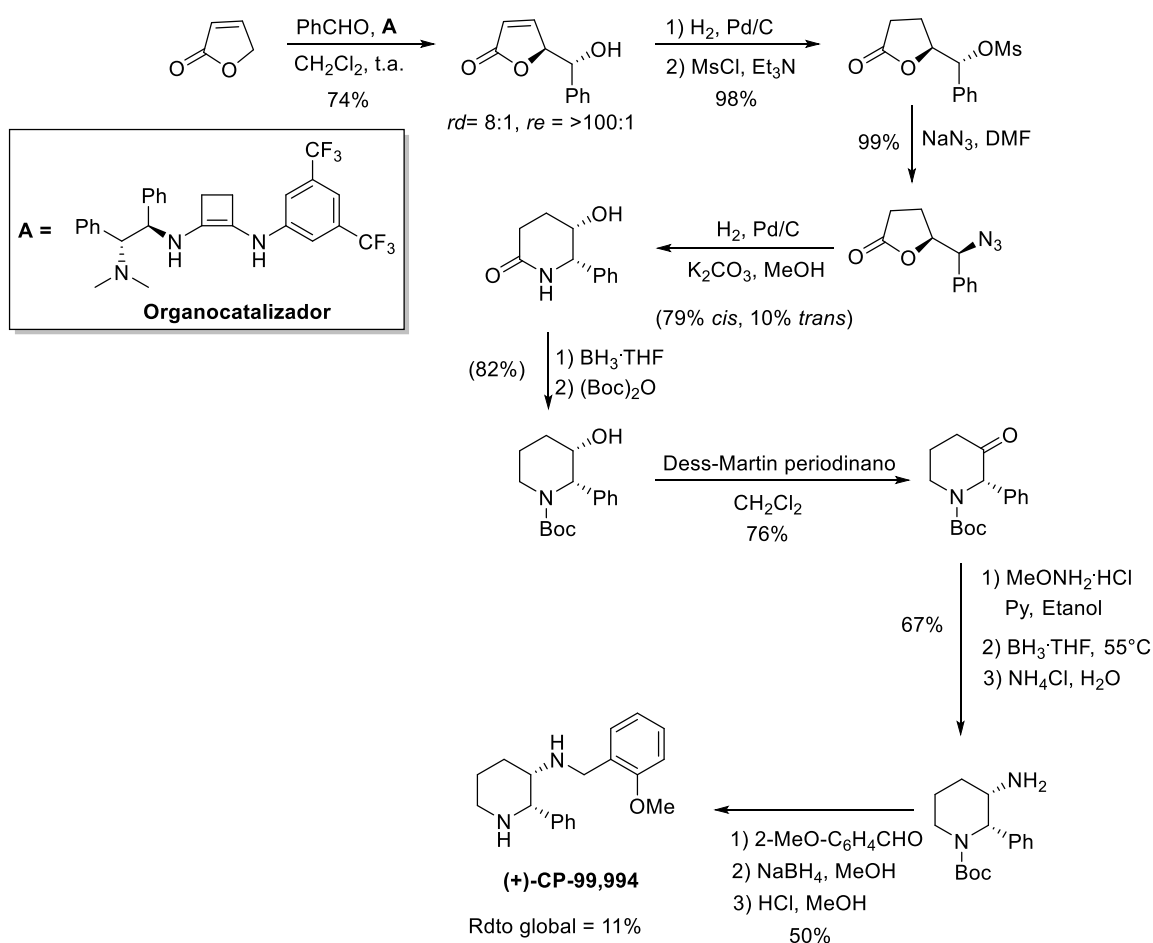
Esquema 2. Ruta sintética utilizada por Liu y Co. Para la obtención del alcaloide (+)-CP 99,994.

Szymoniak y colaboradores[4] reportaron una de las pocas estrategias sintéticas para la obtención de piperidinas *trans*-2,3-disustituidas y su aplicación en la obtención de la 2-*epi*-CP-99,994 empleando como fuente de quiralidad la (*R*)-(+)- $\alpha$ -metilbencilamina. Su estrategia está basada en una reacción de adición-1,4 de Davies del amiduro de litio correspondiente al éster *tert*-butílico  $\alpha,\beta$ -insaturado seguido de una reacción de ciclación secuencial hidrozirconización/halogenación, que permite acceder fácilmente al esqueleto de piperidina *trans*-2,3-disustituida. La síntesis total de la 2-(+)-*epi*-CP-99,994 la completaron después de 5 etapas con un rendimiento global del 24% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del epímero del receptor antagonista (+)-CP-99,994 reportada por Bhat Szymoniak.

Pansare y colaboradores[5] reportaron la obtención de un  $\gamma$ -butenolido a través de una reacción organocatalítica de vinilación aldólica directa de la correspondiente  $\gamma$ -crotonolactona y benzaldehído. Este intermediario sirvió para la síntesis de la 3-hidroxi-2-fenil piperidina que obtuvieron a través de una reacción de expansión de anillo. A partir de esta lactama y luego de nueve etapas de reacción accedieron al receptor antagonista (+)-CP-99,994 en un rendimiento global del 11% (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del receptor antagonista (+)-CP-99,994 reportada por Pansare.

De acuerdo con estos antecedentes, la mayoría de las síntesis estereocontroladas reportadas hasta ahora tienen como principal desventaja el uso de reactivos costosos de difícil manipulación, así como auxiliares quirales que requieren ser previamente sintetizados, lo que conlleva a un aumento en el número de etapas de reacción dando como consecuencia rendimientos globales de reacción muy pobres.

Es por eso que en este proyecto desarrollamos una estrategia sintética empleando como fuente de quiralidad la (S)-feniletilamina, en una ruta sintética corta, eficiente y que no implique la necesidad de utilizar catalizadores difíciles de preparar, por lo que nos planteamos los siguientes objetivos.

## 5 OBJETIVOS

---

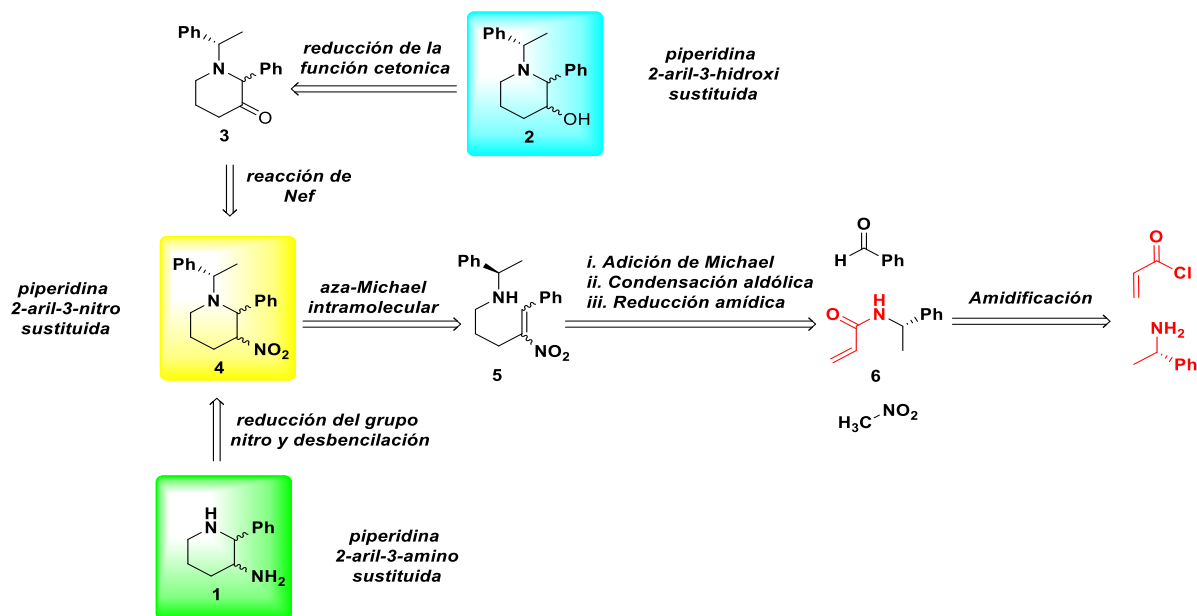
Desarrollar una nueva estrategia para la síntesis estereocontrolada de piperidinas 3-(amino/hidroxi)-2-aril disustituidas.

Sintetizar específicamente los alcaloides antagonistas CP-99,994 y L-733,060.

## 6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A continuación, se describen los resultados obtenidos más sobresalientes:

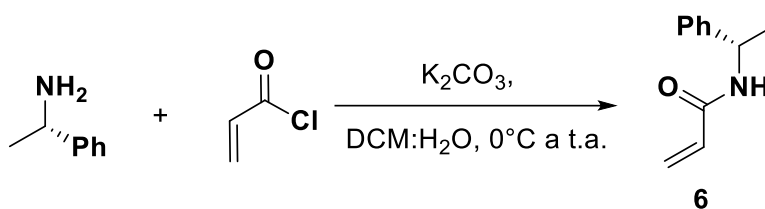
Para obtener a la piperidina 2,3-disustituida **2** a partir de la (S)-metilbencilamina nos planteamos el siguiente plan retrosintético. Una reacción de reducción de la función cetónica del compuesto **3**, permitiría acceder a la piperidina tres hidroxilada. El compuesto **3**, podría ser obtenido a partir de la reducción del grupo nitro, empleando la reacción de Nef, de la piperidina **4**. Por su parte, el compuesto 3-amino sustituido **1** puede ser obtenido a partir de la reacción secuencial desbencilación/reducción del compuesto **4**. Por su parte, se considera acceder a la piperidina **4** a través de una reacción de lactamización intramolecular aza-Michael del nitro alqueno **5**. El compuesto **5** podría ser obtenido de la reacción secuencial, adición de Michael-condensación aldólica-reducción amídica, a partir de la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada **6**, que a su vez podría ser obtenida por la condensación de la (S)-metilbencilamina con cloruro de acrililo (Esquema 5).



Esquema 5. Análisis retrosintético para la formación de las 2-aril-3-Amino/hidroxi piperidinas.

## 6.1 Síntesis diastereoselectiva de *epi*-(+)-CP-99,994 y (+)-CP-99,994.

De acuerdo con el plan retrosintético primero se hizo reaccionar la (*S*)-metilbencilamina con cloruro de acrililo. El mejor rendimiento fue obtenido cuando la amina quiral se trató con  $K_2CO_3$  como base en una mezcla de DCM/ $H_2O$  y de  $0^\circ C$  a temperatura ambiente.[6] Luego de 1 h de reacción se comprobó el consumo total de las materias primas por cromatografía en capa fina. La formación de la acrilamida **6** se confirmó mediante el análisis por RMN del crudo de reacción. La acrililoilamida **6** se obtuvo en un rendimiento cuantitativo (Esquema 6).

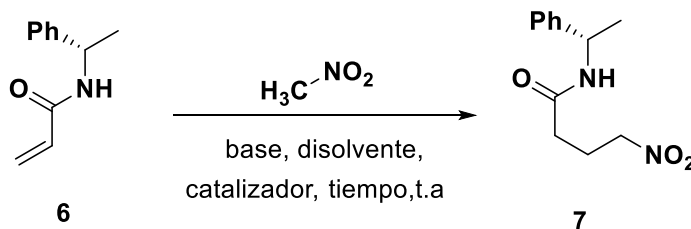


Esquema 6. Síntesis de la acrilamida **6**.

Una vez obtenida la acrililoilamida **6** y continuando con nuestro plan retrosintético, la siguiente etapa consistió en llevar a cabo una reacción de adición de Michael de nitrometano a la acrililoilamida **6**. Para ello, se realizaron varias pruebas que se resumen en la Tabla 1.

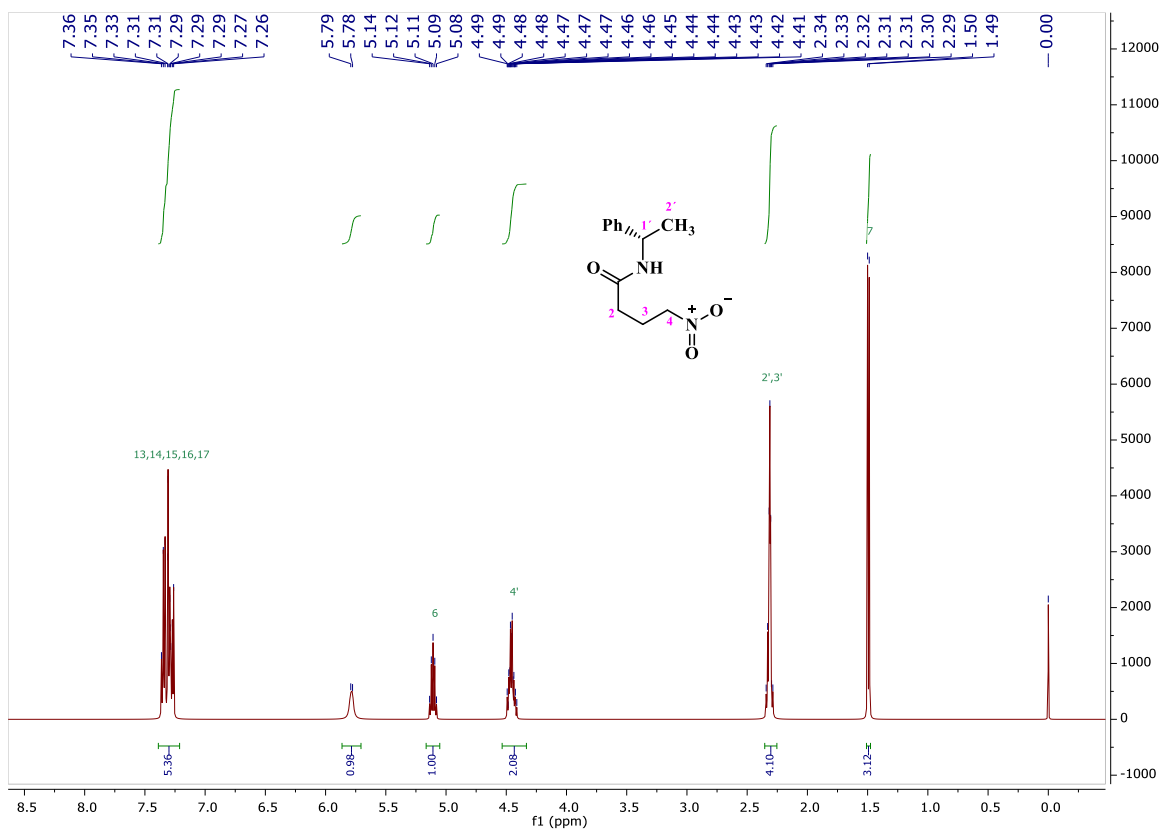
Se realizaron experimentos empleando como base NaOH o DBU. El mejor resultado se obtuvo cuando empleamos DBU como base y nitrometano como reactivo y disolvente. El compuesto **7** se obtuvo en un rendimiento del 80% luego de ser purificado por cromatografía en columna (Tabla 1, experimento 3).

Tabla 1. Pruebas realizadas para la obtención de la nitro amida **7**.



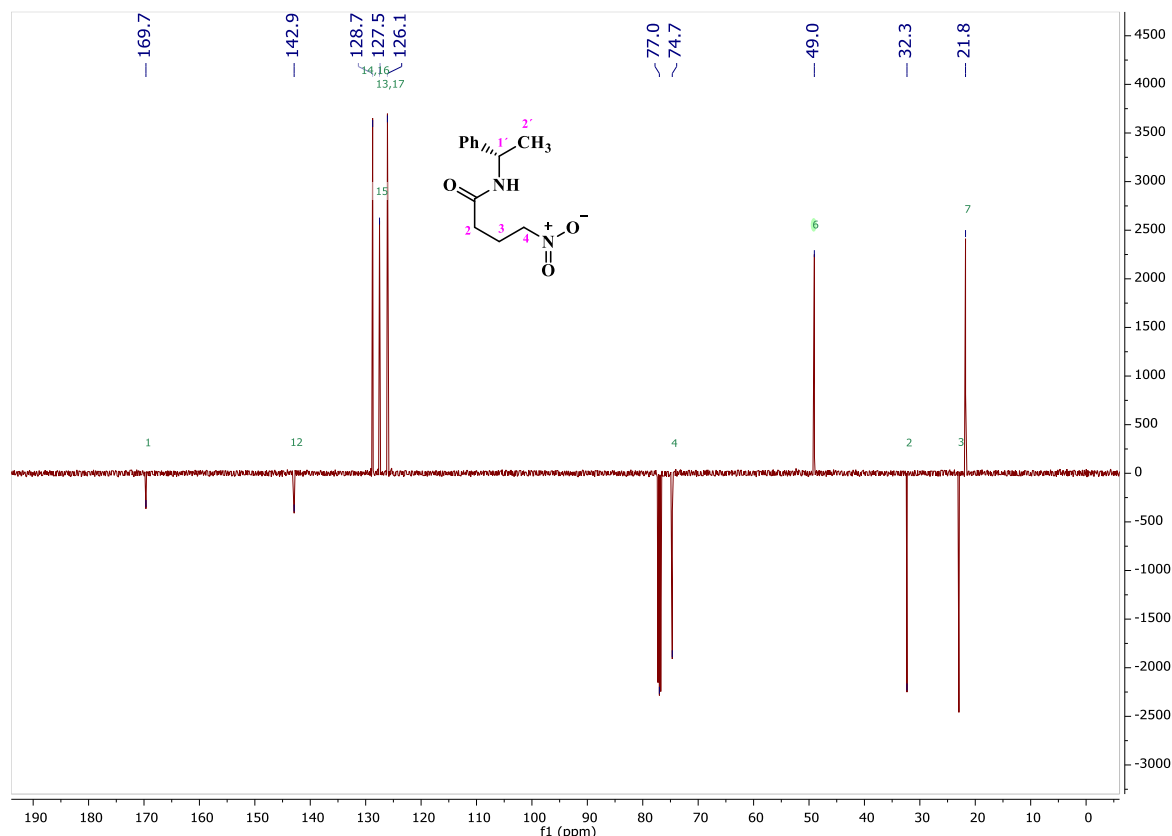
| Exp. | equiv. de $\text{CH}_3\text{NO}_2$ | Base | Disolvente                                  | Catalizador | Tiempo | Rdto. |
|------|------------------------------------|------|---------------------------------------------|-------------|--------|-------|
| 1    | 5                                  | NaOH | $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ | TBAB        | 32 h   | MP    |
| 2    | -                                  | NaOH | $\text{CH}_3\text{NO}_2$                    | -           | 24 h   | MP    |
| 3    | -                                  | DBU  | $\text{CH}_3\text{NO}_2$                    | -           | 1 h    | 80%   |

Corroboramos la obtención del compuesto **7** mediante el análisis por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  podemos destacar una señal múltiple en 2.31 ppm que integra para 4 hidrógenos la cual fue asignada a los metilenos 2 y 3. Además, una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos que fue asignada al metileno alfa al grupo nitro, el resto de las señales confirman la obtención de la nitro amida **7** (Espectro 1).



Espectro 1. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **7**

Por otra parte, en el espectro de APT podemos resaltar 3 señales en 21.8, 32.3 y 49.0 ppm las cuales fueron asignadas a los metilenos 2, 3 y 4, el resto de las señales confirman la obtención del producto (Espectro 2).

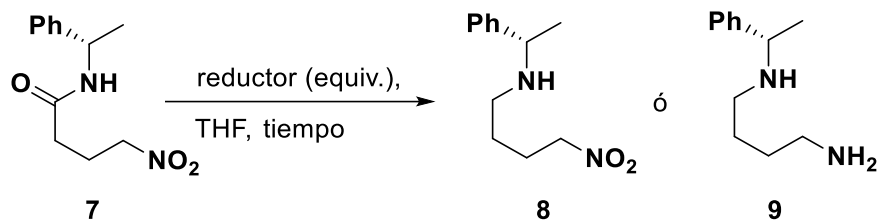


Espectro 2. APT del compuesto **7**.

Una vez obtenida la nitroamida **7**, la siguiente etapa consistió en determinar las condiciones de reacción para llevar a cabo la reducción quimioespecífica de la función amídica del compuesto **7** para acceder a la nitroamina **8**.

Como podemos observar en la tabla 2, cuando empleamos el complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  sólo recuperamos la materia prima (Tabla 2, experimento 1). Mientras que el uso de  $\text{LiAlH}_4$  redujo a los grupos nitro y amida (Tabla 2, experimento 2). El mejor resultado lo obtuvimos cuando se empleó el complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$  (3.5 equiv.) como agente reductor, THF como disolvente a temperatura de reflujo accediendo a la correspondiente nitro amina **8** en un rendimiento del 98% (Tabla 2, experimento 4). La obtención del compuesto **8** se confirmó a partir del análisis del espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  en el cual corroboramos la ausencia de la señal del carbono de carbonilo de amida.

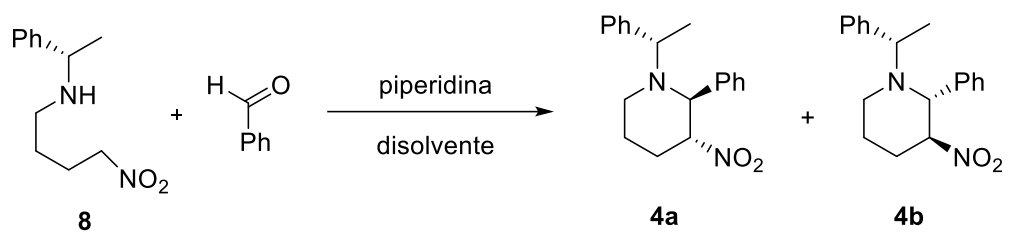
*Tabla 2. Experimentos de reducción quimioselectiva de la función amídica de 7.*



| Exp | Agente reductor                                   | Equivalentes del reductor | Temp.   | Tiempo | Rto. 8 | Rto. 9 |
|-----|---------------------------------------------------|---------------------------|---------|--------|--------|--------|
| 1   | BH <sub>3</sub> •THF                              | 5                         | t.a     | 24 h   | -      | -      |
| 2   | LiAlH <sub>4</sub>                                | 1.5                       | t.a     | 12 h   | -      | 75%    |
| 3   | BH <sub>3</sub> •S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 5                         | t.a     | 12 h   | 90%    | -      |
| 4   | BH <sub>3</sub> •S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3.5                       | reflujo | 1 h    | 98%    | -      |

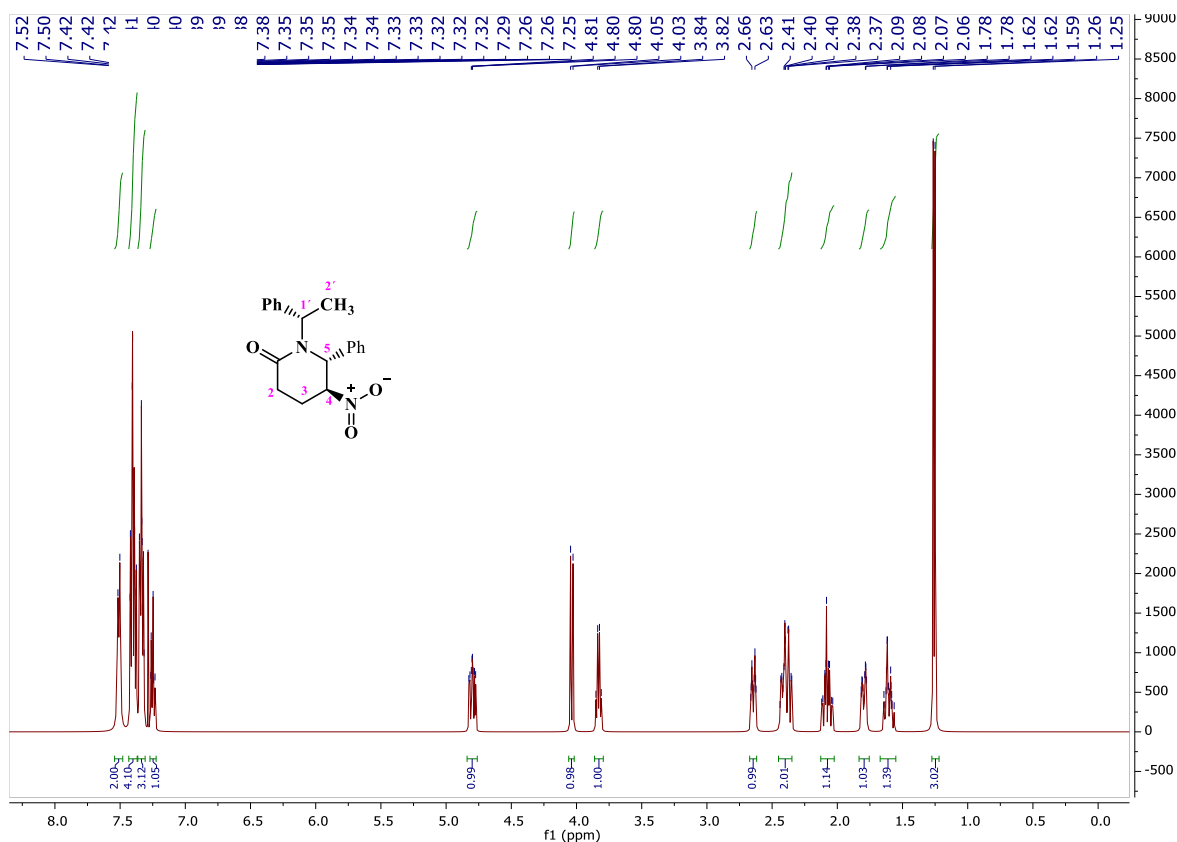
Una vez obtenido el compuesto **8**, se procedió a formar el nitroalqueno haciendo reaccionar la nitroamina **8** con benzaldehído. Para nuestra fortuna, nunca observamos la formación del nitroalqueno **5** sino el producto de ciclación intramolecular **4**, es decir, se formó el nitroalqueno e *in situ* se llevó a cabo la reacción de ciclación intramolecular tipo Aza-Michael, que es uno de los pasos clave de esta estrategia sintética. Se realizaron dos pruebas,[7] en las cuales se varió el tiempo de reacción, así como el disolvente y la temperatura, en ambos casos accedimos a la mezcla diastereomérica de la 2-fenil-3-nitropiperidina **4a** y **4b**, sin embargo, el mejor rendimiento diastereomérico se obtuvo cuando empleamos tolueno como disolvente y la reacción se llevó a cabo a temperatura de reflujo (Tabla 3, experimento 2).

Tabla 3. Pruebas realizadas para la obtención de las piperidinas **4a** y **4b**.

|  |            |             |        |             |                |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|--------|-------------|----------------|
| Exp                                                                                | Disolvente | Temperatura | Tiempo | Rendimiento | <i>Rd</i>      |
|                                                                                    |            |             |        |             | <b>4a : 4b</b> |
| 1                                                                                  | DCM        | ambiente    | 72 h   | 67 %        | 52:48          |
| 2                                                                                  | tolueno    | reflujo     | 48 h   | 65 %        | 72:28          |

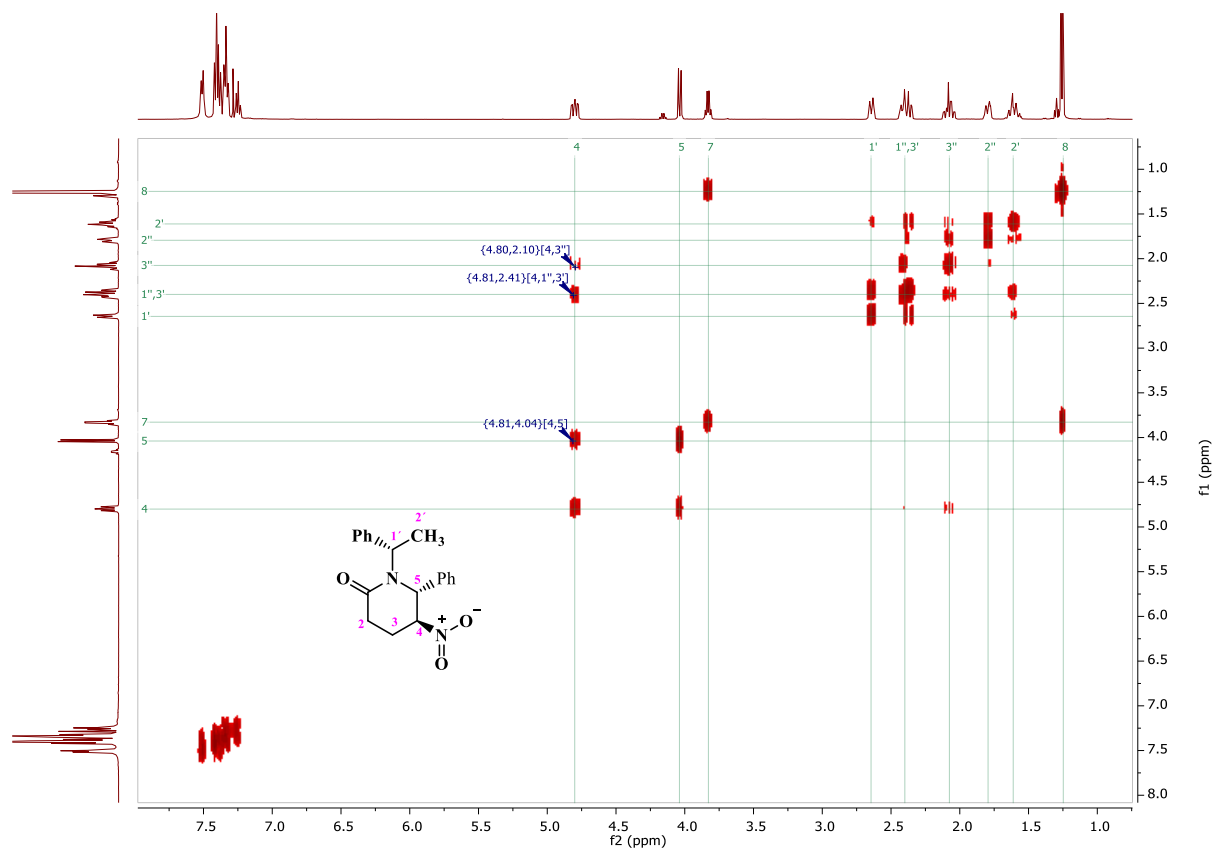
La mezcla diastereomérica obtenida fue fácilmente separada por cromatografía en columna y una vez separados los diastereoisómeros, se corroboró la obtención de los compuestos deseados a partir del análisis de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de las piperidinas **4a** y **4b**.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del diastereoisómero mayoritario **4a** se observa una señal doble en 4.04 ppm correspondiente al hidrógeno bencílico del carbono 5 con una constante de acoplamiento  $J = 9.5$  Hz cuya magnitud corresponde al diastereoisómero que guarda una configuración *trans* entre los dos sustituyentes. Una señal doble de doble de dobles en 4.76 ppm correspondiente al hidrógeno  $\alpha$  al grupo nitro del carbono 4 (Espectro 3).



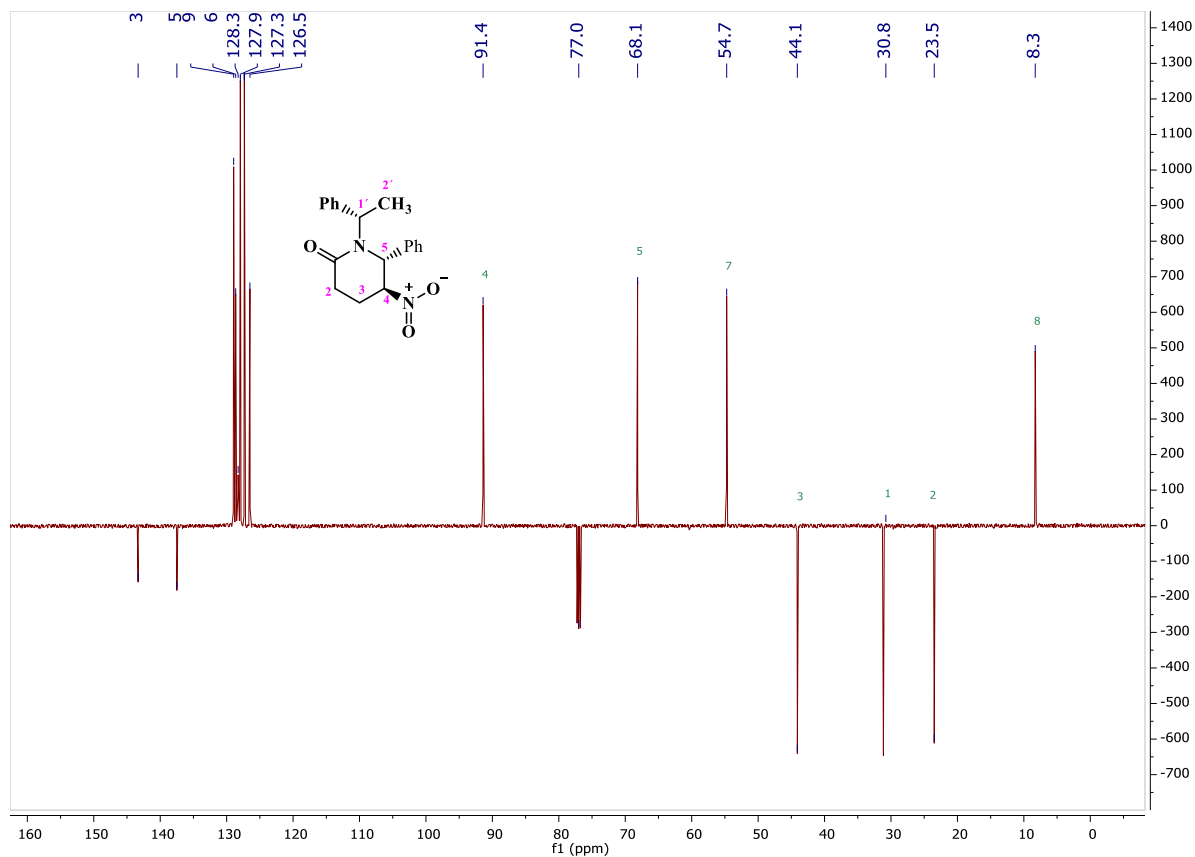
Espectro 3. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **4a**.

En el espectro de COSY podemos observar claramente los acoplamientos vecinales de la señal doble de doble de dobles del hidrogeno 4 el cual pertenece al carbono  $\alpha$  al grupo nitro acoplado con el par de hidrógenos 3 y el hidrogeno 5 (Espectro 4).



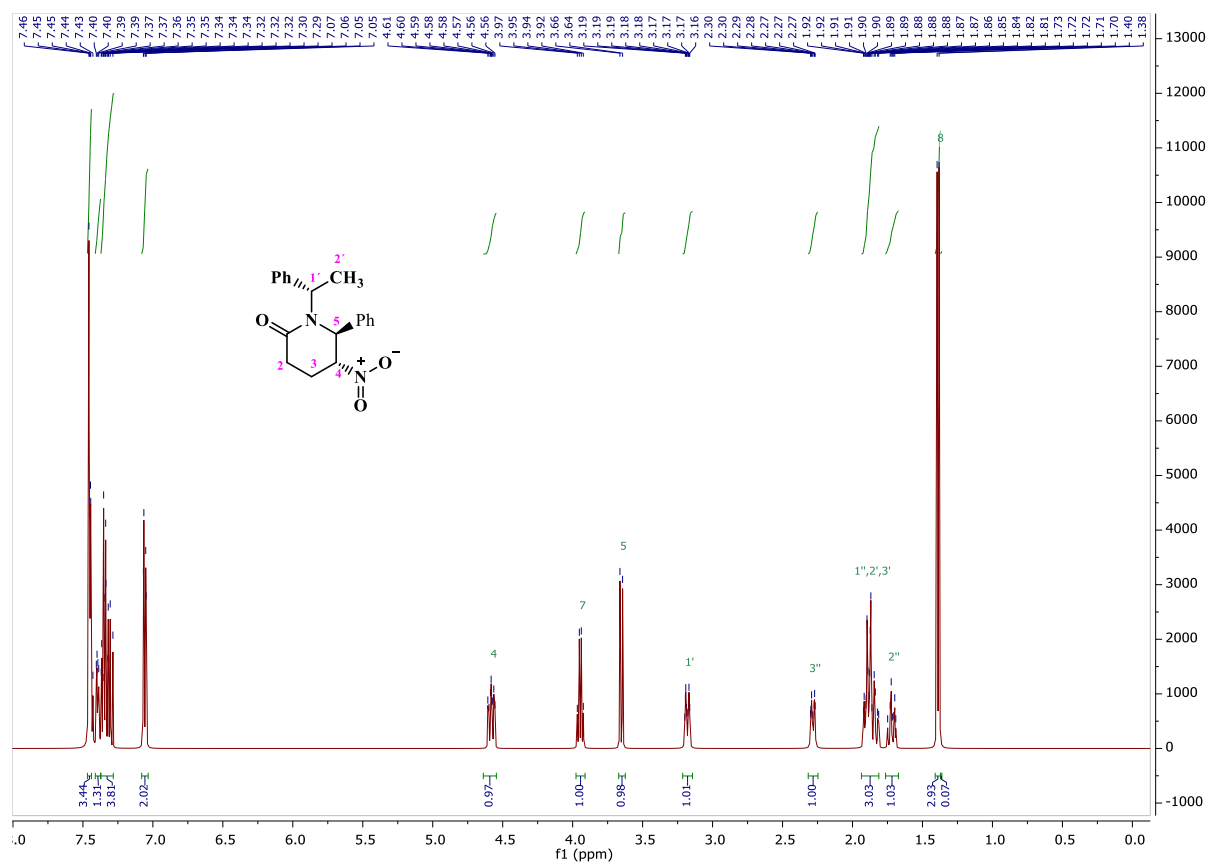
Espectro 4. RMN COSY del compuesto **4a**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del diastereoisómero **4a** se observan las señales en 68.1 y 91.4 ppm asignadas al carbono bencílico del anillo de la piperidina C-5 y al carbono  $\alpha$  al grupo nitro C-4, respectivamente (Espectro 5).



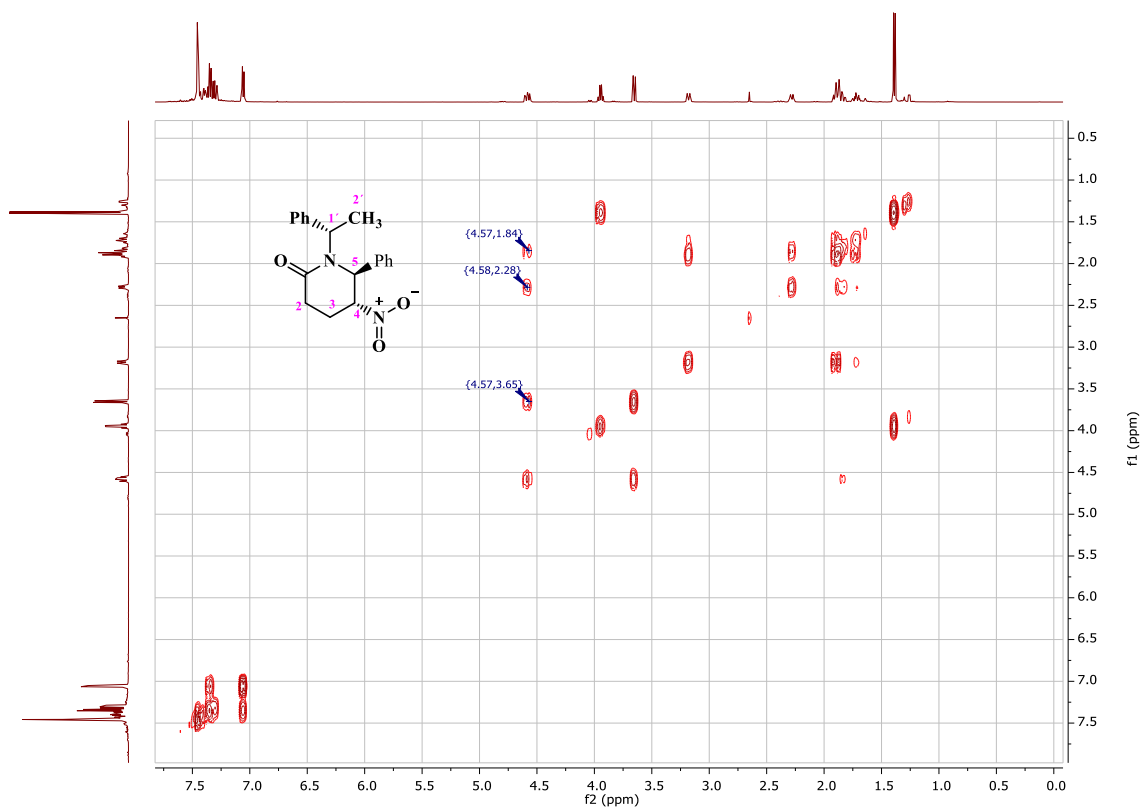
Espectro 5. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **4a**.

Para el caso del diastereoisomero **4b** tenemos un espectro bastante similar al del compuesto **4a** solo se diferencia por los desplazamientos de algunas señales, para este caso se observa una señal doble en 3.65 ppm correspondiente al hidrógeno bencílico H-5 con una constante de acoplamiento  $J = 9.5$  Hz cuya magnitud también corresponde al diastereoisómero que guarda una configuración *trans* entre los dos sustituyentes. Una señal doble de doble de dobles en 4.58 ppm correspondiente al hidrógeno  $\alpha$  al grupo nitro H-4 (Espectro 6).



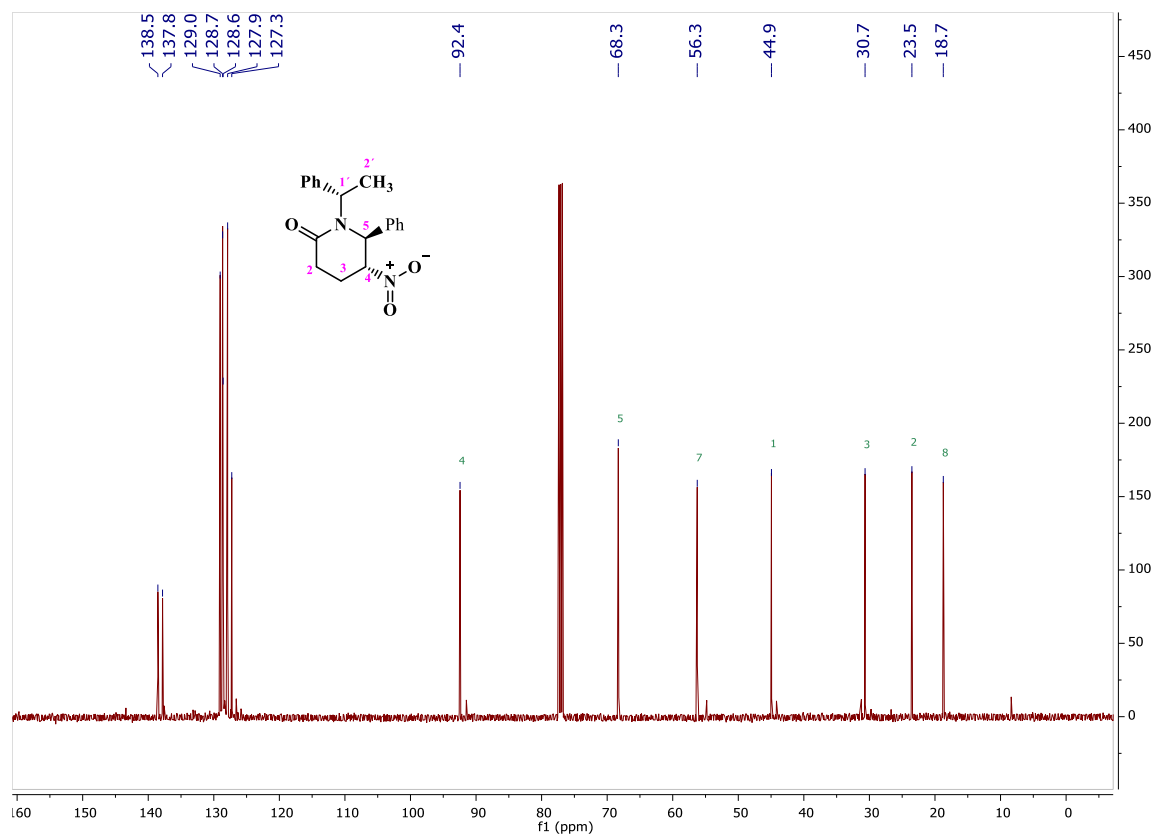
Espectro 6. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **4b**.

En el espectro de COSY podemos observar claramente los mismos acoplamientos claves que en el diastereoisómero mayoritario los cuales son los acoplamientos vecinales de la señal doble de doble de dobles del hidrogeno 4 el cual pertenece al carbono  $\alpha$  al grupo nitro con el par de hidrógenos 3 y el hidrogeno 5 (Espectro 7).



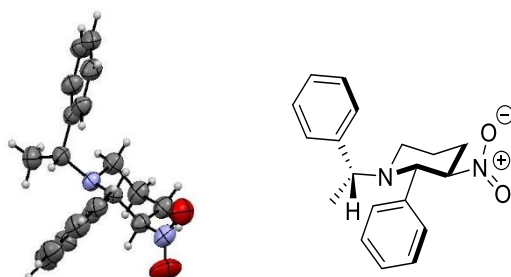
*Espectro 7. RMN COSY del compuesto **4b**.*

Para el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  nuevamente tenemos un espectro muy similar al del diastereoisómero mayoritario solo que en este caso se observan las señales asignadas al carbono bencílico del anillo de la piperidina y al carbono  $\alpha$  al grupo nitro en 68.3 y 92.2 ppm respectivamente (Espectro 8).



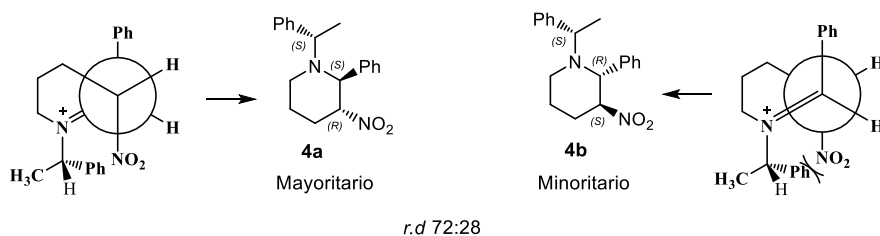
Espectro 8. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **4b**.

Para este momento ya teníamos la configuración relativa de ambos diastereoisómeros gracias a las constantes de acoplamiento. Afortunadamente, el diastereoisómero minoritario **4b** cristalizó y el análisis por difracción de rayos X nos permitió determinar la configuración absoluta de los dos centros estereogénicos como (2*S*, 3*R*) del diastereoisómero minoritario (Esquema 7).



Esquema 7. ORTEP de la piperidina **4b**

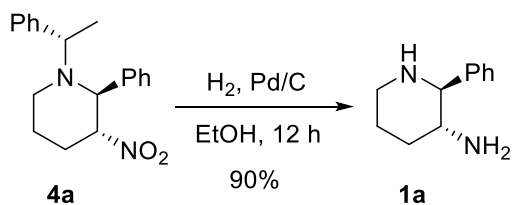
Por lo cual los productos obtenidos fueron los dos de configuración *trans*-2-fenil-3-nitropiperidina. Proponemos que, la razón por la que se obtienen exclusivamente los estereoisómeros de configuración *trans* es que se forma únicamente el ion iminio de configuración *E*. Luego, a través de una proyección de Newman, podemos explicar la preferencia por la formación del diastereoisómero **4a** de configuración 2*S*,4*R* sobre el diastereoisómero **4b** de configuración 2*R*,4*R*, que claramente presenta una repulsión entre el grupo nitro y fenilo. Estos intermediarios rápidamente sufren una reacción de Mannich intramolecular (Esquema 8).



Esquema 8. Piperidinas obtenidas de la reacción de ciclación intramolecular.

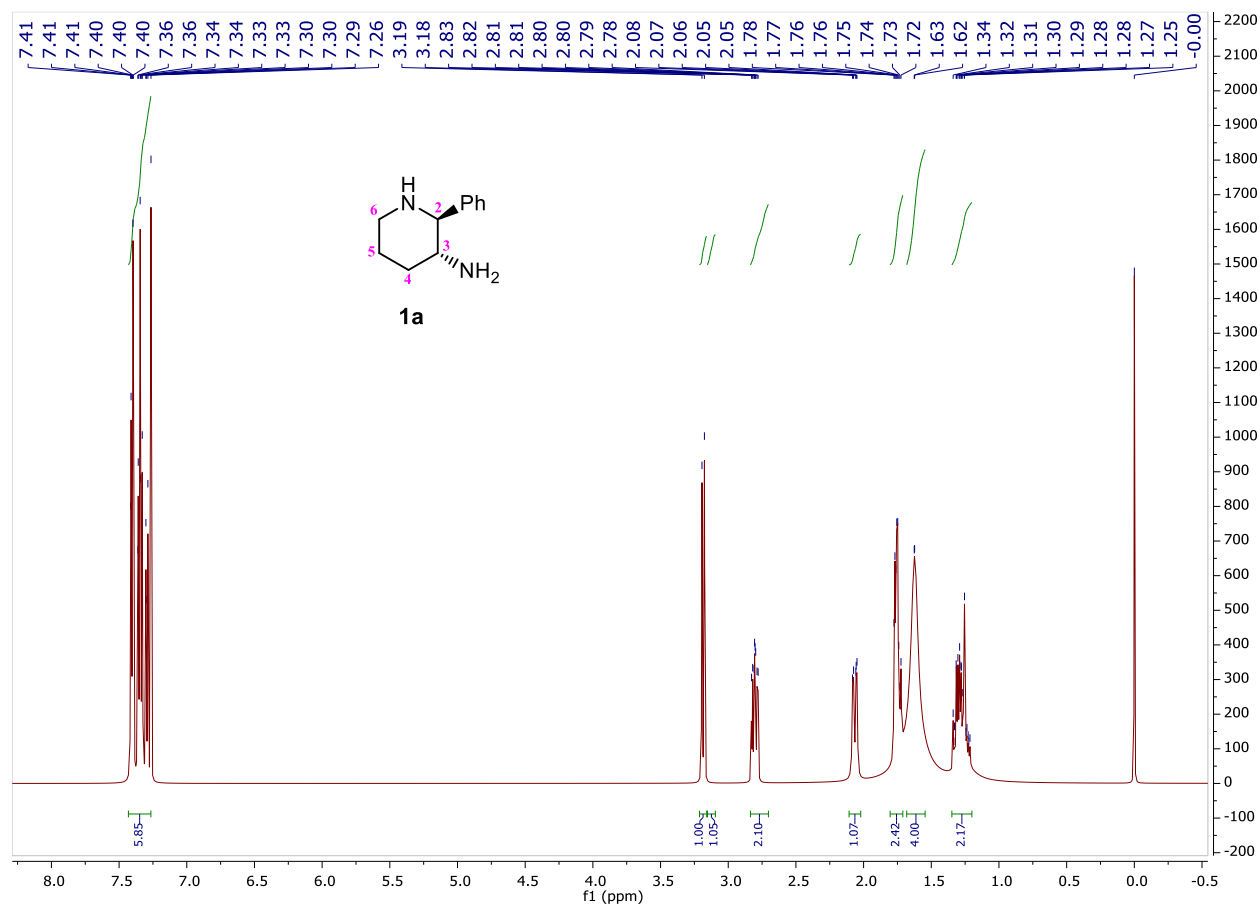
Luego, el diastereoisómero mayoritario **4a** se colocó bajo condiciones de hidrogenación catalítica empleando Pd/C en etanol como disolvente. Después de 12 h se comprobó el consumo total de la materia prima por cromatografía en capa fina. A través del análisis del espectro de los espectros de RMN del crudo de reacción, pudimos confirmar la obtención del producto derivado de la *N*-desbencilación y de reducción del grupo nitro a amino **1a**. La piperidina **1a** se obtuvo en un rendimiento del 90% luego de ser purificada

(Esquema 9). Una vez obtenido el compuesto **1a** se aplicaron las mismas condiciones de reacción para su diastereoisómero obteniendo rendimientos similares.



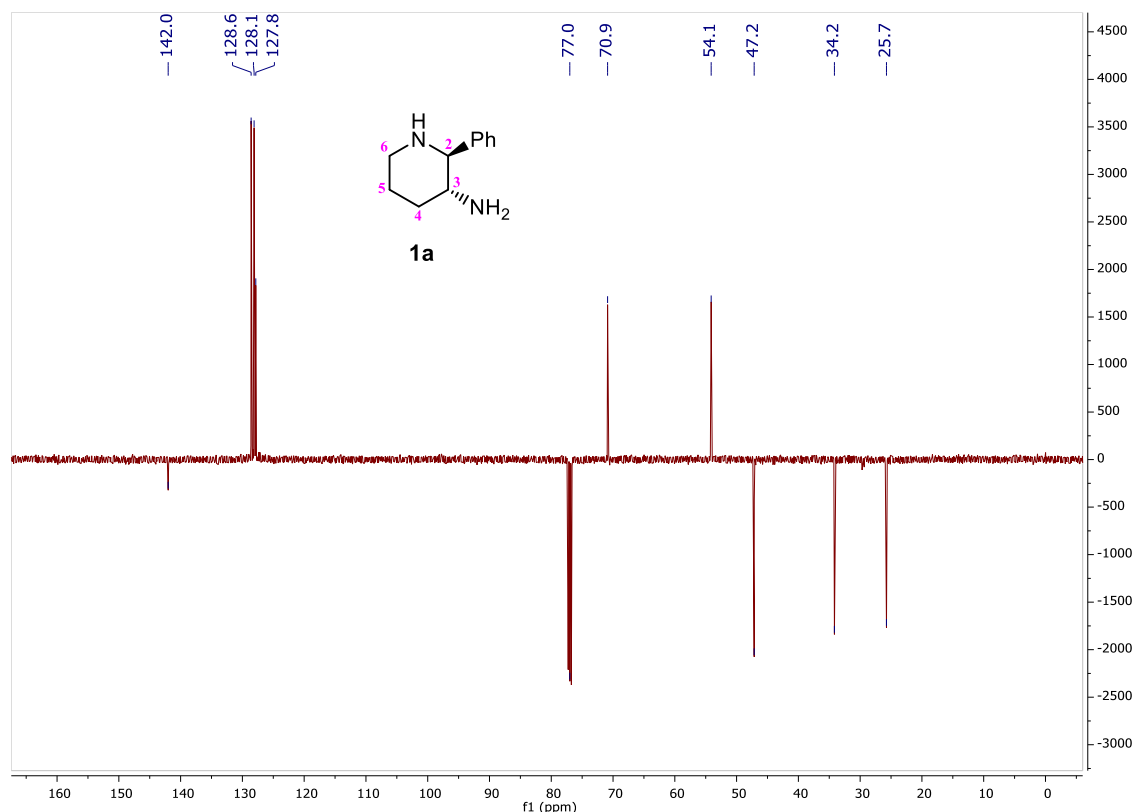
*Esquema 9. Reacción de desbencilación—reducción del grupo nitro.*

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **1a**, nos percatamos de la ausencia de las señales cuádruple y doble características del fragmento de la Feniletilamina, además de la disminución en los hidrógenos en la zona de aromáticos en 5 unidades lo cual corrobora la desbencilación del compuesto **4a(b)**. Además, la señal ancha simple (característica de hidrógenos de grupo amino) en 1.62 ppm que integra para 3 Hidrógenos lo cual nos da un indicio de que el grupo nitro fue reducido (Espectro 9).



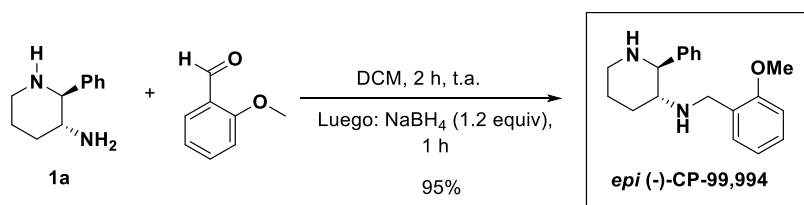
Espectro 9. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **1a**.

En el espectro de APT podemos observar una señal en 70.8 ppm la cual fue asignada al carbono 2, una señal en 54.1 ppm la cual fue asignada al carbono 3 el cual ahora se desplaza a campos más bajos debido a la reducción del grupo nitro al grupo amino. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 10).



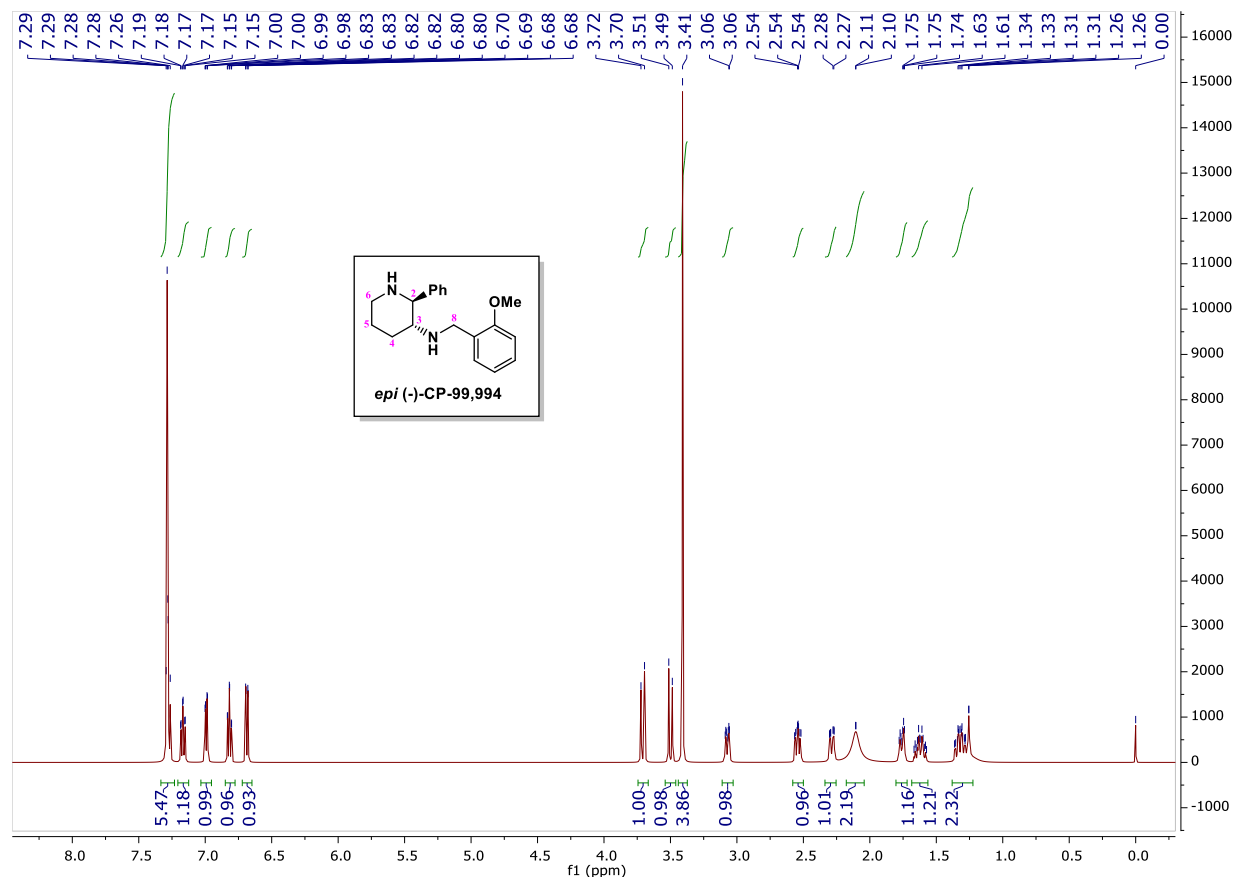
Espectro 10. APT compuesto **1a**.

Posteriormente, el compuesto **1a** se hizo reaccionar con *o*-anisaldehído en DCM durante 2 h y una vez confirmado el consumo total de la materia prima se adicionó borohidruro de sodio, así pudimos acceder al receptor antagonista deseado en un rendimiento del 95% luego de ser purificado por columna cromatográfica (Esquema 10).



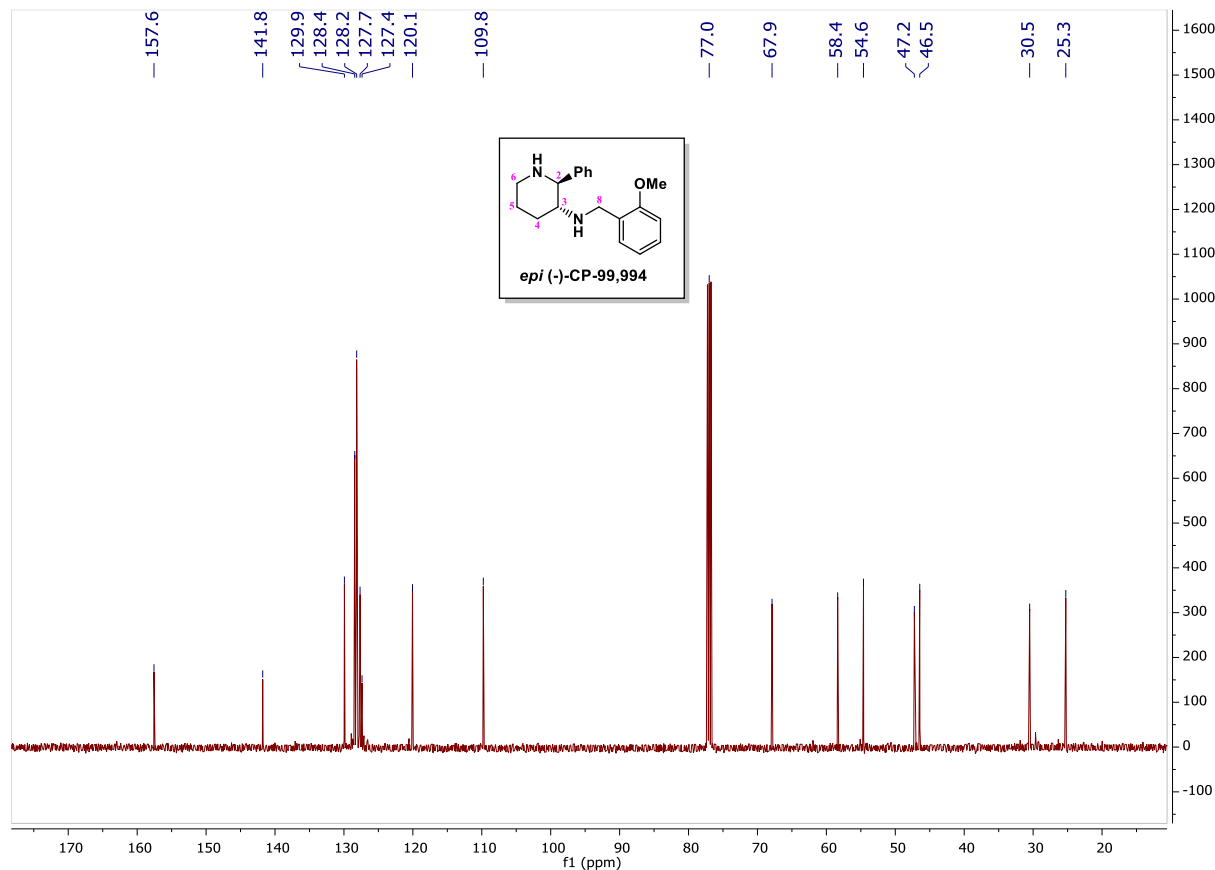
Esquema 10. Síntesis del alcaloide (-)-*epi*-CP-99,994.

Se comprobó la obtención del producto a través del análisis de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , podemos observar dos señales dobles que integran para un hidrógeno cada una en 3.49 y 3.70 ppm asignadas a los dos nuevos hidrógenos bencílicos. Además, una señal simple que integra para 3 hidrógenos en 3.39 ppm asignada a los hidrógenos del grupo  $-\text{O}-\text{CH}_3$  (Espectro 11).



Espectro 11. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto (-)-*epi*-CP-99,994.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se observan claramente las señales en 54.6 ppm y 47.2 ppm asignadas al carbono bencílico 8 y al carbono metílico del grupo  $\text{OCH}_3$  respectivamente, así como el aumento de señales en la región de carbonos aromáticos (Espectro 12).

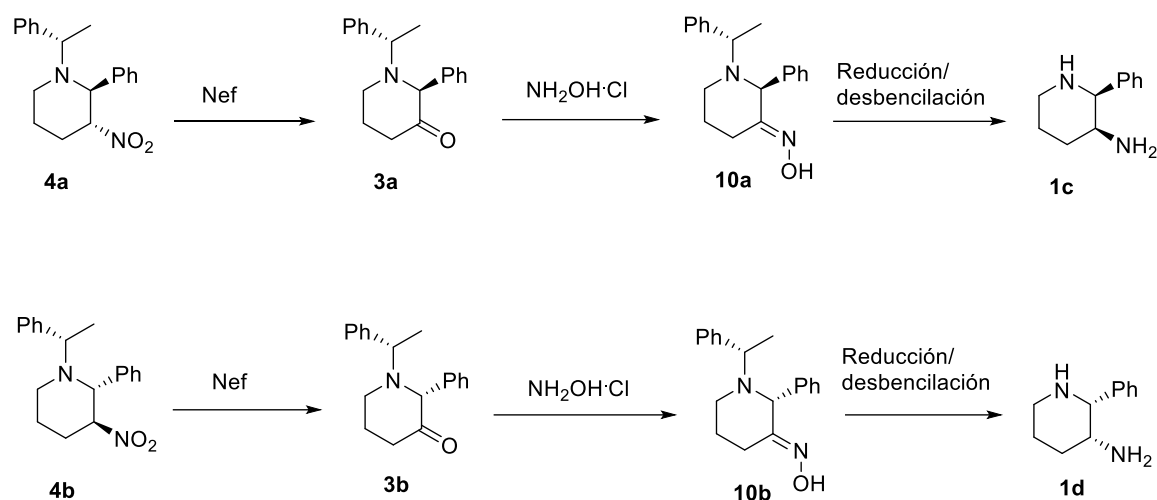


Espectro 12. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto (-)-*epi*-CP-99,994.

La misma reacción se realizó con su enantiómero correspondiente para obtener al otro epímero en el mismo rendimiento químico.

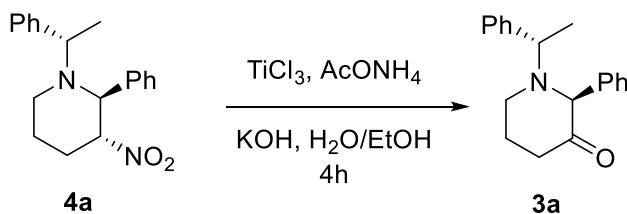
Debido a que, los estereoisómeros del compuesto CP-99,994 que presentan la mayor actividad farmacológica son aquellos de configuración *cis*, fue necesario realizar una epimerización del carbono 2 de los compuestos **4a** y **4b** por lo cual se propuso utilizar las condiciones de reacción reportadas por Rosen[2] las cuales consisten en realizar una reacción de Nef a los compuestos **4a** y **4b** para acceder a las cetonas **3a** y **3b** respectivamente. Posteriormente, a estos se les hará reaccionar con cloruro de hidroxilamina para formar las oximas correspondientes **10a** y **10b**. Finalmente, se

realizará una reducción y posterior desbencilación para la obtención de los compuestos **1c** y **1d** (Esquema 11).



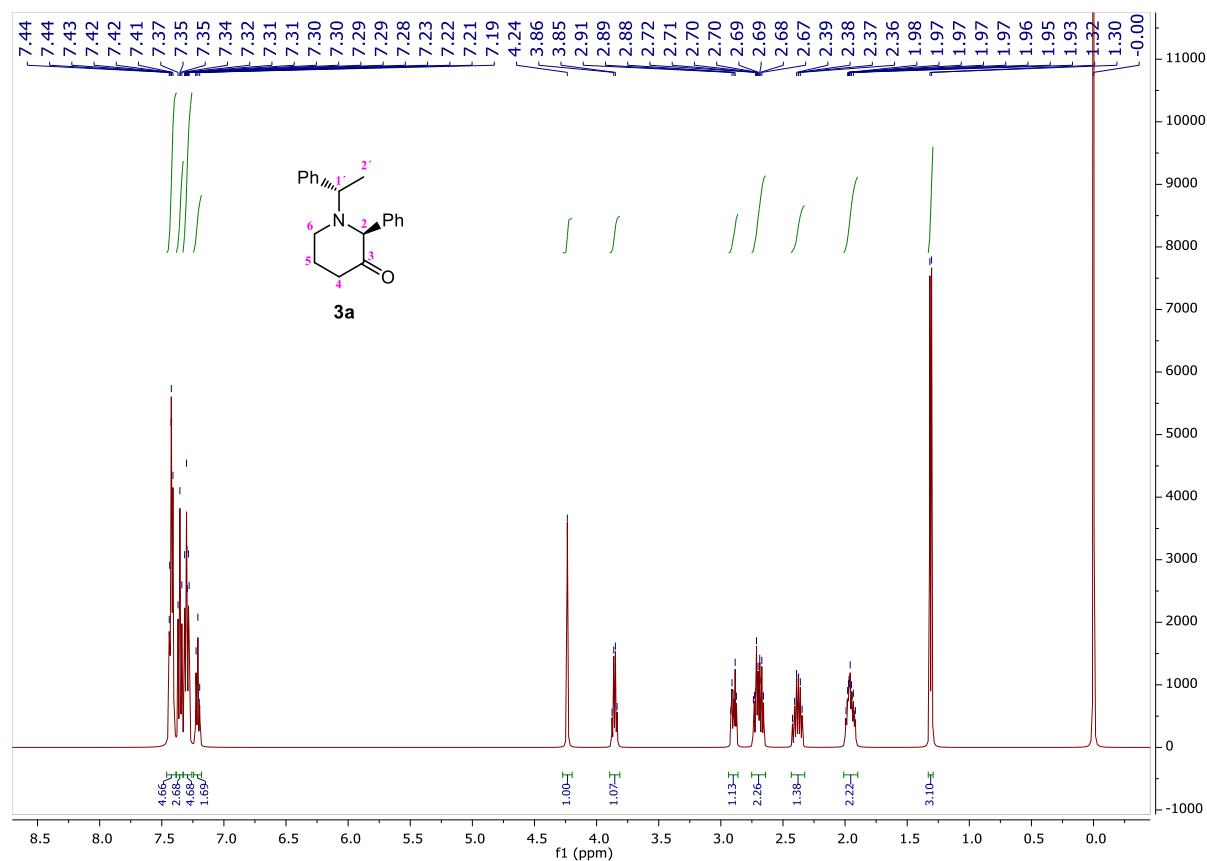
Esquema 11. Plan sintético para la obtención del receptor antagonista CP-99,994.

Para esto se partió nuevamente del compuesto **4a** el cual se sometió a condiciones de oxidación (reacción de Nef), que consistió en adicionar a una mezcla de agua/EtOH, conteniendo el compuesto **4a**  $\text{TiCl}_3$  al 12% en HCl (5 equivalentes), KOH (8 equivalentes) y  $\text{AcONH}_4$  (15 equivalentes). De esta forma, al cabo de 4 horas de reacción pudimos comprobar el consumo total de la materia prima, accediendo a la cetona deseada **3a** en un 100% de conversión [8] (Esquema 12). Cabe resaltar que este compuesto no pudo ser purificado ya que al momento de hacerlo el carbono 1 epimerizaba por lo cual se optó por utilizarlo como crudo de reacción para la siguiente reacción.



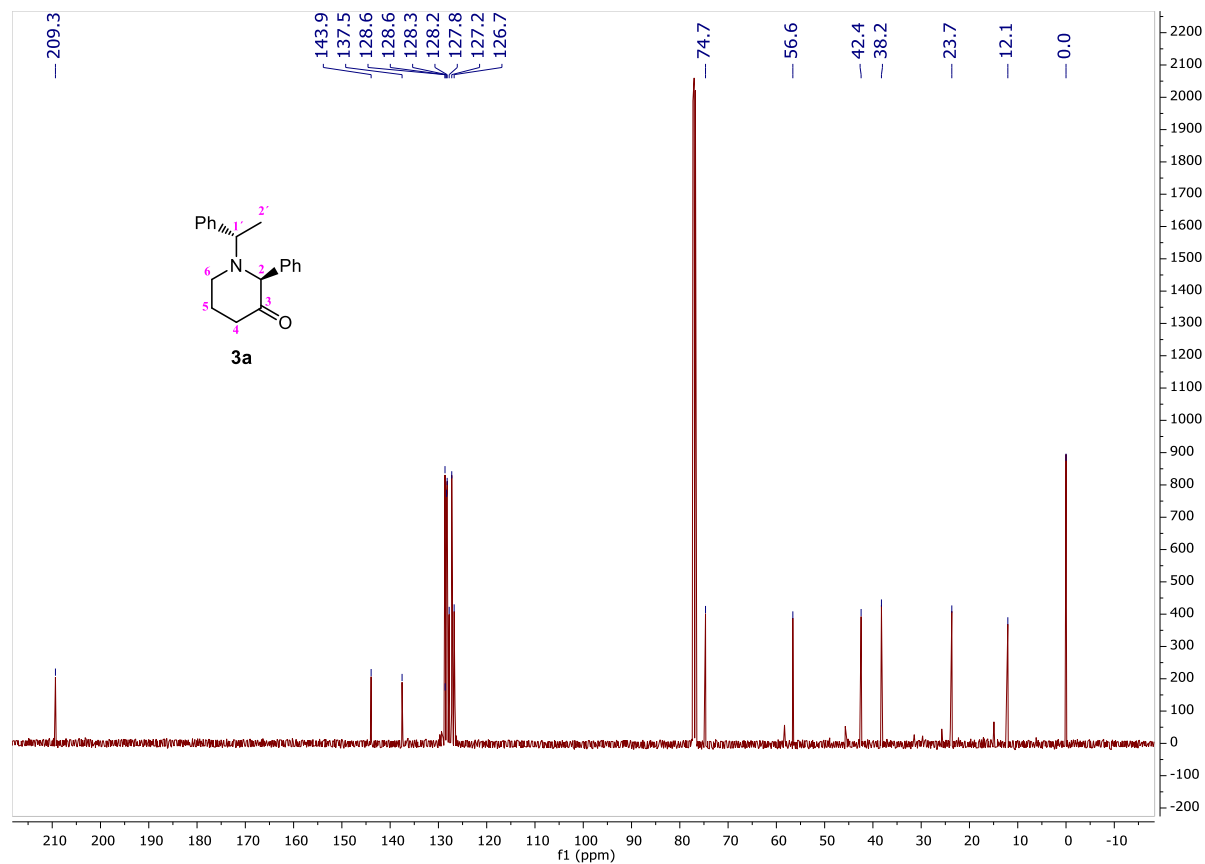
Esquema 12. Reacción de Nef para la obtención de la cetona **3a**.

Se comprobó la obtención del compuesto **3a** mediante el análisis por RMN- $^1\text{H}$  donde podemos destacar una señal simple en 4.24 ppm asignada al hidrógeno bencílico endoncíclico del carbono 2 y que antes de la oxidación estaba como una señal doble (Espectro 13).



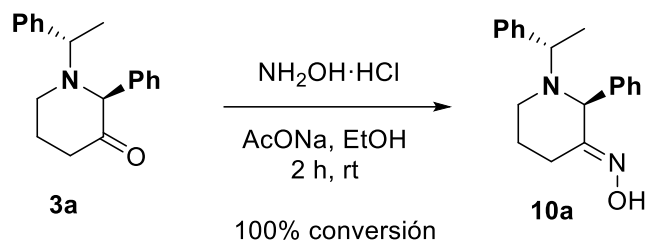
Espectro 13. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **3a**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **3a**, podemos observar una nueva señal en 209.3 ppm correspondiente al carbonilo de cetona formado. Las demás señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 14).



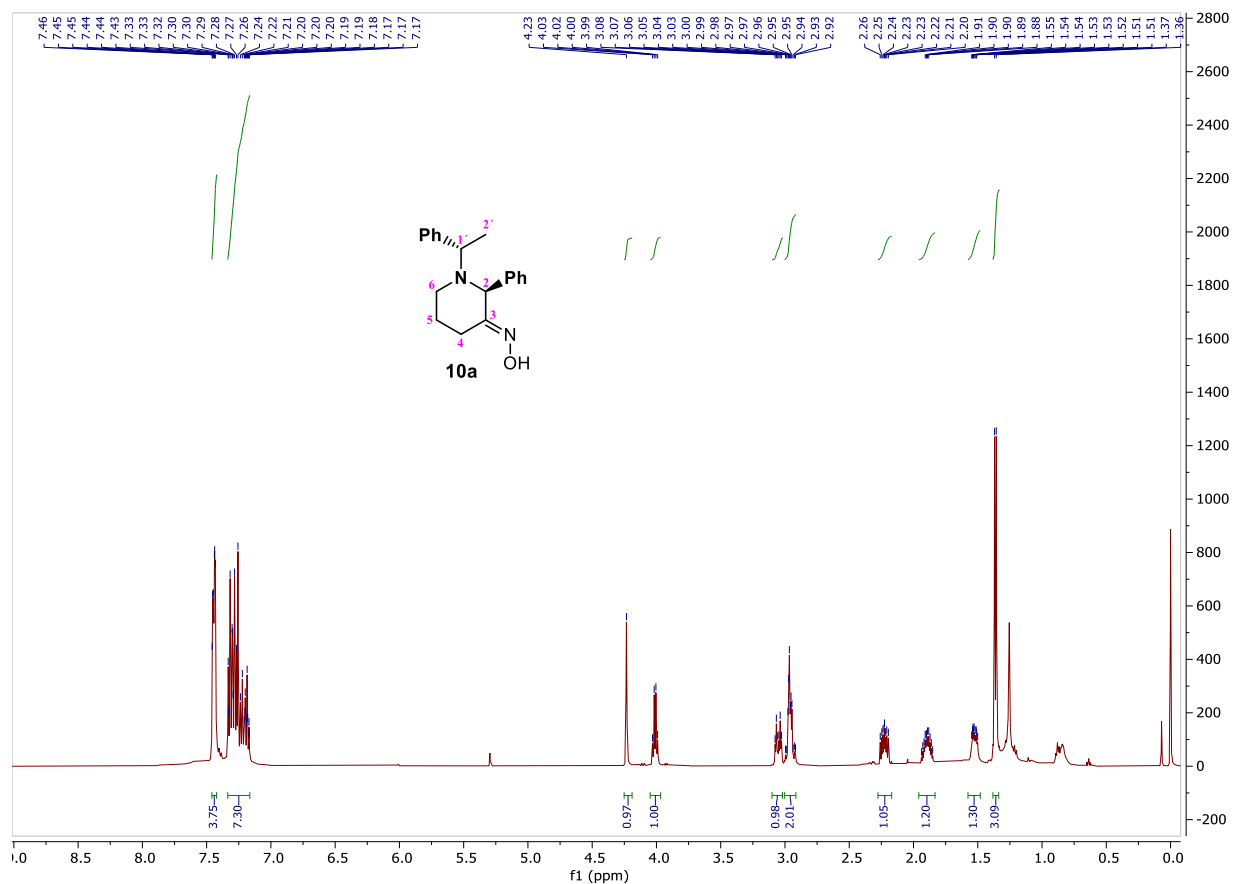
Espectro 14. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **3a**.

Una vez obtenido el compuesto **3a** se procedió a formar la oxima correspondiente para esto **3a** se trató con el clorhidrato de hidroxilamina (1.2 equivalentes), acetato de sodio (2 equivalentes) en etanol durante un periodo de 2 horas a temperatura ambiente para acceder así al compuesto **10a** en un 100% de conversión (Esquema 13).



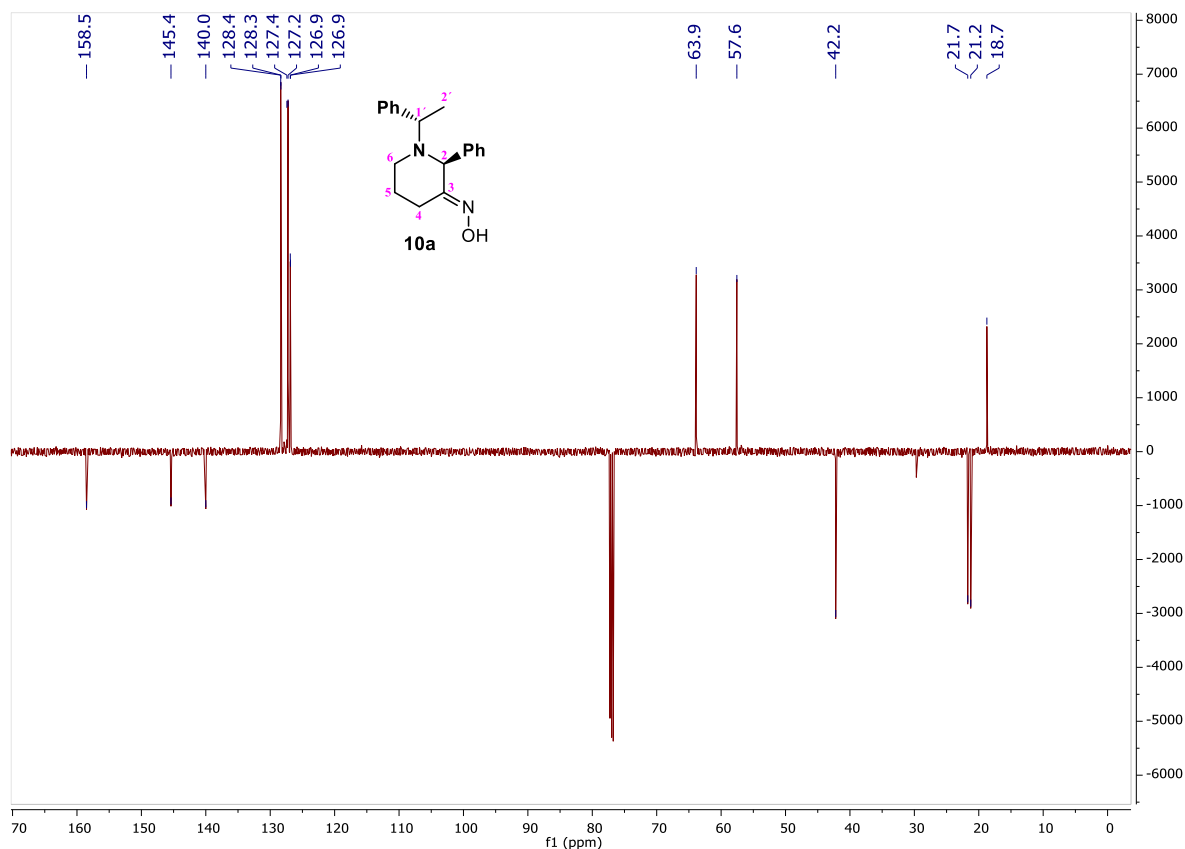
Esquema 13. Formación de la oxima **10a**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  no se observan cambios significativos respecto al espectro de la materia prima salvo algunos ligeros desplazamientos en las señales (Espectro 15).



Espectro 15. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **10a**.

Se corroboró la formación de la oxima **10a** mediante su espectro de RMN-APT en el cual se puede observar una nueva señal en 158.2 ppm correspondiente al carbonilo de oxima. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 16).

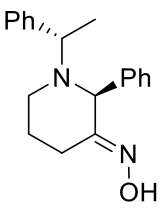
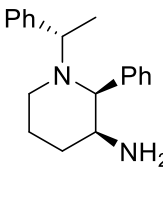
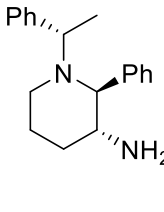


Espectro 16. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **10a**.

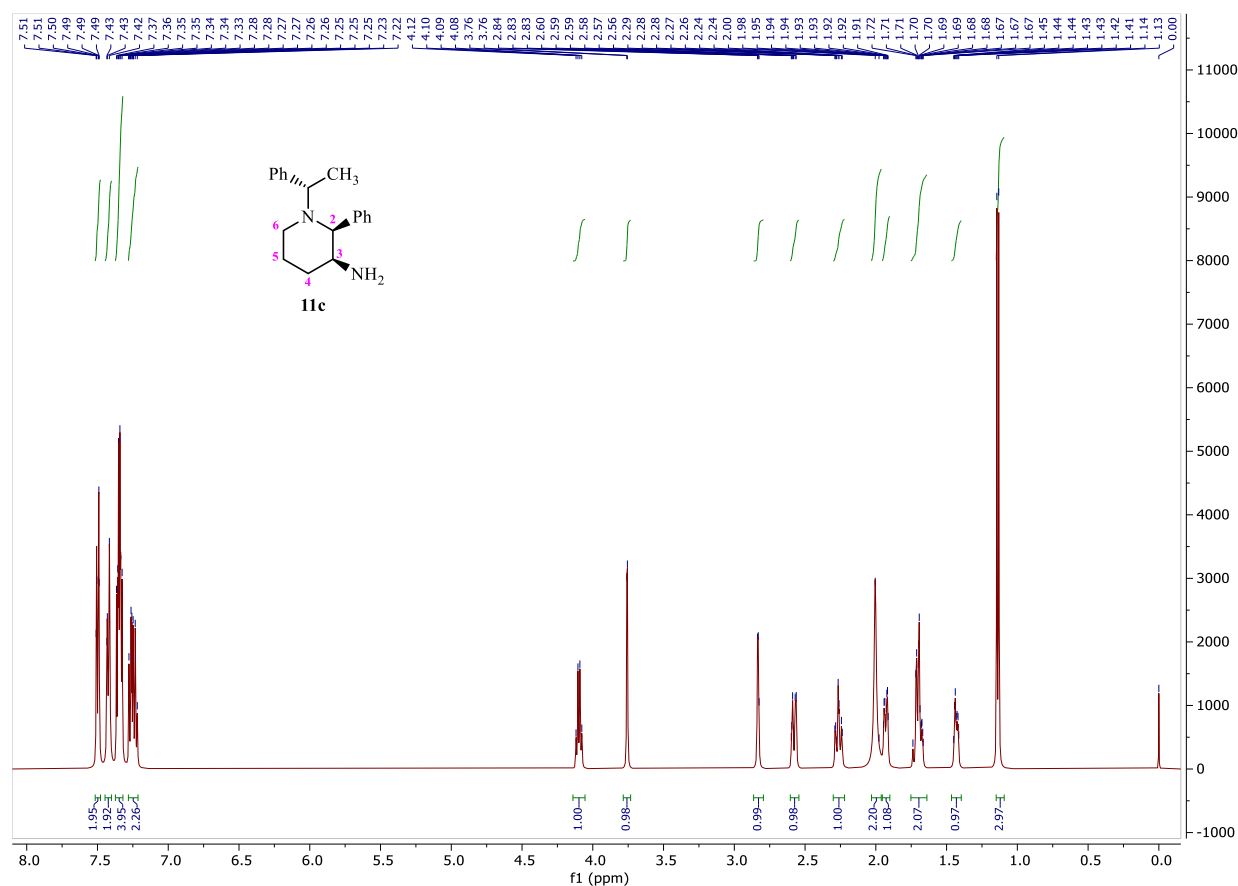
Una vez obtenida la correspondiente oxima se procedió a reducirla para formar la correspondiente amina primaria de configuración *cis*, para esto se hizo reaccionar el compuesto **10a** con diferentes agentes reductores en diversas condiciones de reacción. El uso de condiciones de hidrogenación catalítica (Tabla 4, Experimentos 1-3), a pesar de haber generado excelentes rendimientos químicos, no tuvimos ninguna diastereoselectividad. Cuando empleamos  $\text{LiAlH}_4$  (Tabla 4, experimento 5), el rendimiento químico disminuyó considerablemente, sin observar ninguna diastereoselectividad. El uso de  $\text{NaBH}_4$  como agente reductor (Tabla 4, experimento 6) tampoco tuvo ninguna diastereoselectividad. El mejor resultado se obtuvo cuando

utilizamos  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  como agente reductor accediendo a la mezcla diastereomérica **11c:11a**, pero favoreciendo al diastereoisómero deseado **11c** (Tabla 4, experimento 8).

Tabla 4. Pruebas de reducción de la oxima **10a**.

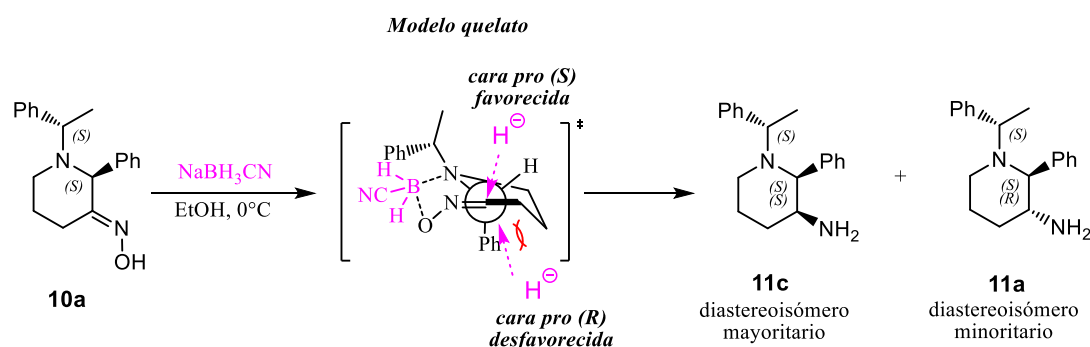
| <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>10a</b></p> </div> <div style="margin: 0 20px; text-align: center;"> <math>\xrightarrow[\text{disolvente, temperatura}]{\text{Agente Reductor}}</math> </div> <div style="display: flex; gap: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>11c</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>11a</b></p> </div> </div> </div> |                      |                   |             |                                   |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------|-----------------------------------|-------|
| Prueba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Agente reductor      | disolvente        | Temperatura | Producto <b>11c : 11a</b><br>(rd) | Rdto. |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ni Raney             | EtOH              | t.a.        | 50:50                             | 90%   |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | PdOH/C               | EtOH              | t.a.        | 50:50                             | 90%   |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Pd/C                 | EtOH              | t.a.        | Desbencilación                    | 95%   |
| endocíclica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                      |                   |             |                                   |       |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | PtO <sub>2</sub>     | EtOH              | t.a.        | MP                                | -     |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LiAlH <sub>4</sub>   | Et <sub>2</sub> O | 0°-t.a.     | 50:50                             | 75%   |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Red-Al               | THF               | -78°C       | MP                                | ----  |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NaBH <sub>4</sub>    | MeOH              | 0°-t.a.     | 50:50                             | 70%   |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NaBH <sub>3</sub> CN | EtOH              | 0°C         | 75:25                             | 70%   |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | L-Selectride         | THF               | -78°C       | MP                                | ----  |

La obtención del compuesto **11c** se confirmó mediante el espectro de RMN-<sup>1</sup>H en el cual podemos observar una señal doble en 3.76 ppm la cual integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico endocíclico 2, la cual posee una constante de acoplamiento  $J = 2.3$  Hz cuya magnitud corresponde al diastereoisómero que guarda una configuración *cis* entre el grupo fenilo y el grupo amino. Además, una señal doble de doble de dobles en 2.86 ppm correspondiente al hidrógeno  $\alpha$  al grupo amino del carbono 3. El resto de las señales corresponde con la estructura propuesta (Espectro 17).



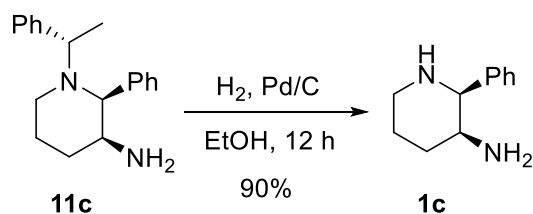
Espectro 17. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **11c**.

La diastereoselectividad observada en la reducción puede ser explicada a través del siguiente modelo. En este caso tenemos una inducción de tipo 1,2 en la que proponemos un estado de transición del tipo *Modelo quelato*. Este quelato es el resultado de que tanto el nitrógeno de la feniletilamina como el oxígeno de la oxima se coordinan con el boro del  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , formando el estado de transición en el cual el hidruro se aproxima favorablemente por la cara pro (*S*) del doble enlace de la oxima para formar el diastereoisómero de configuración *cis*. Mientras que la aproximación del hidruro por la cara pro (*R*) se ve bloqueada por la presencia del grupo fenilo del carbono 2 (Esquema 14).



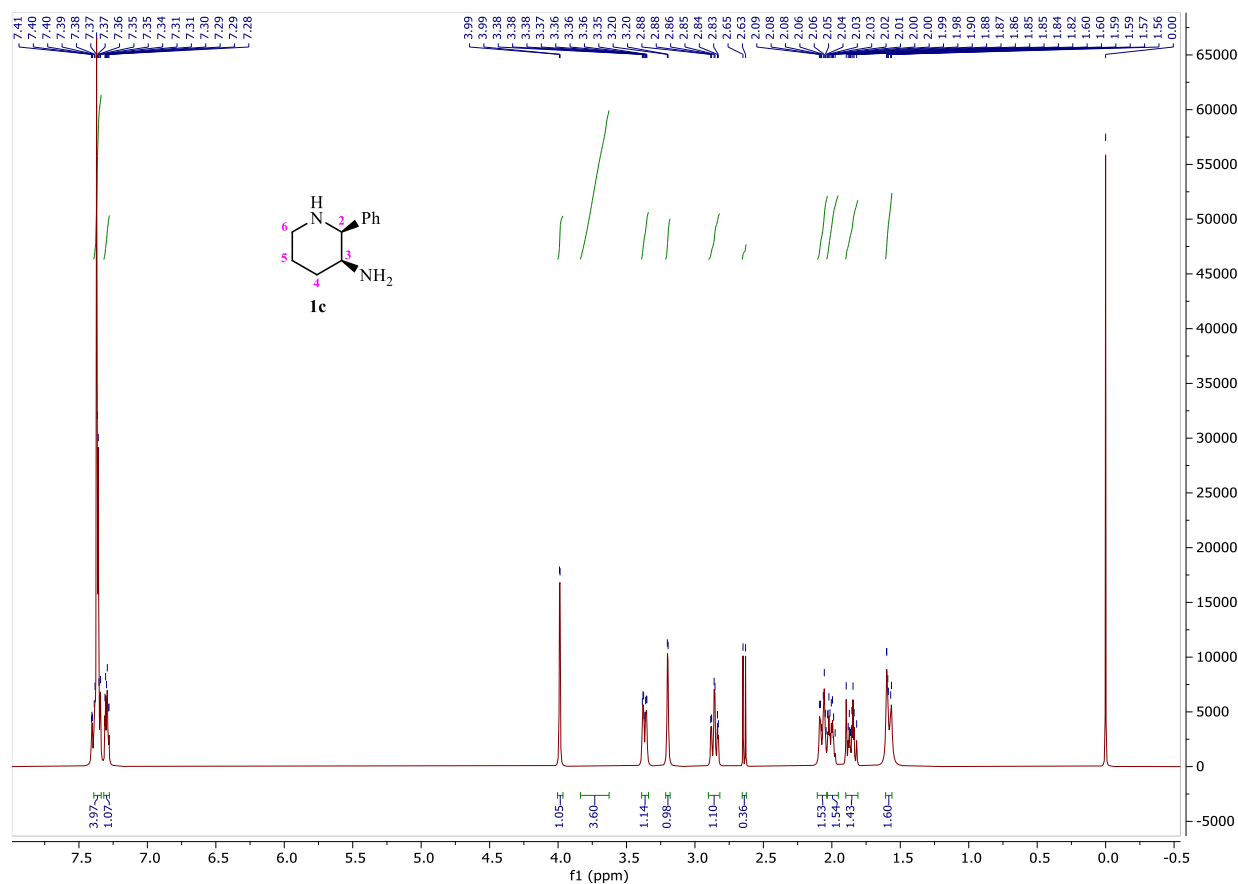
Esquema 14. Propuesta mecanística para explicar la diastereoselectividad en la reducción de la oxima.

Una vez obtenido el compuesto **11c** procedimos a realizar la reacción de desbencilación *exo-cíclica* empleando la misma metodología utilizada para la reducción de los compuestos **4a** y **4b**. El compuesto **1c** fue obtenido en un rendimiento del 90% luego de ser purificado (Esquema 15).



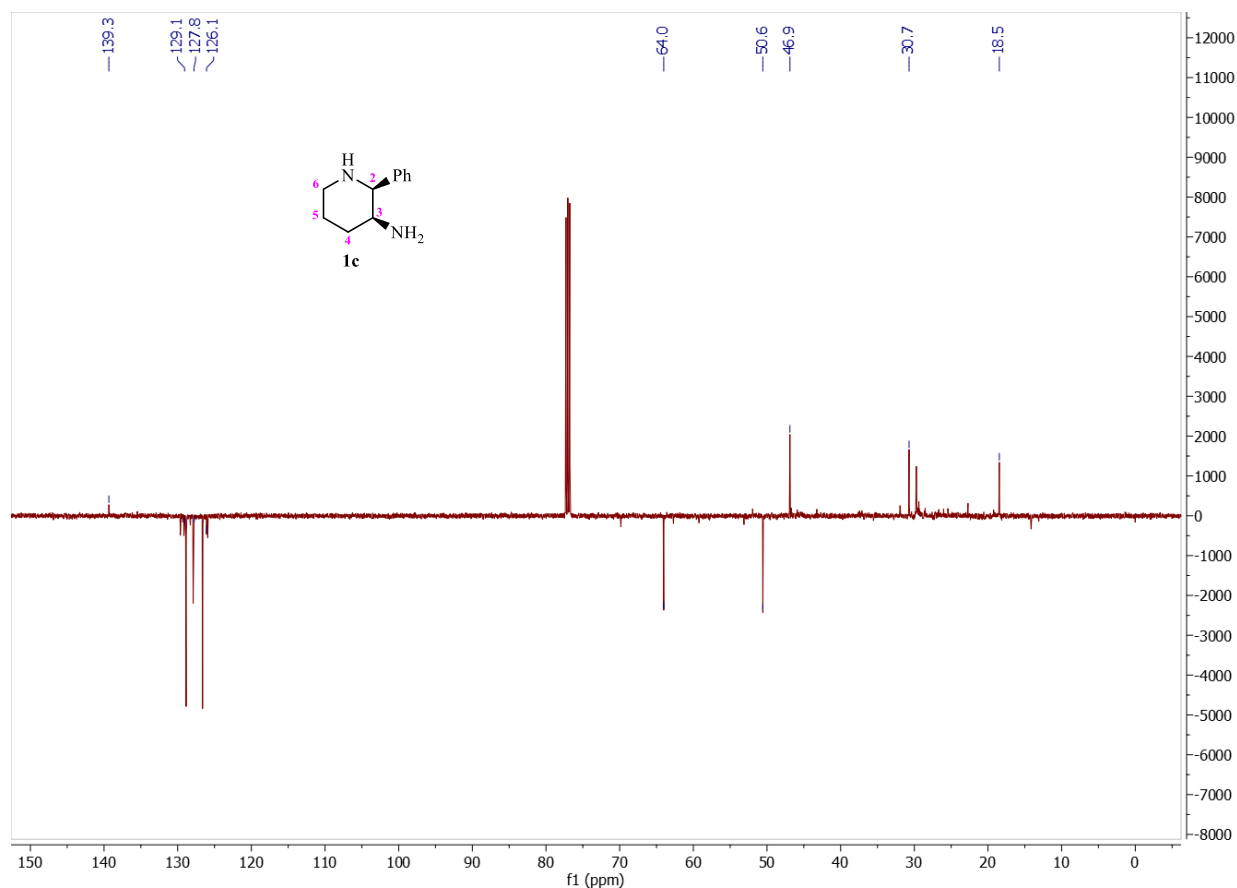
Esquema 15. Denbencilación *exo-cíclica* del compuesto **11c**.

Corroboramos la obtención del compuesto deseado **1c** ya que en el espectro de RMN- $^1\text{H}$  nos percatamos de la ausencia de las señales cuádruple y doble características del fragmento de feniletilamina. Además, de la disminución en los hidrógenos en la zona de aromáticos en 5 unidades lo cual corrobora la desbencilación del compuesto **11c** (Espectro 18).



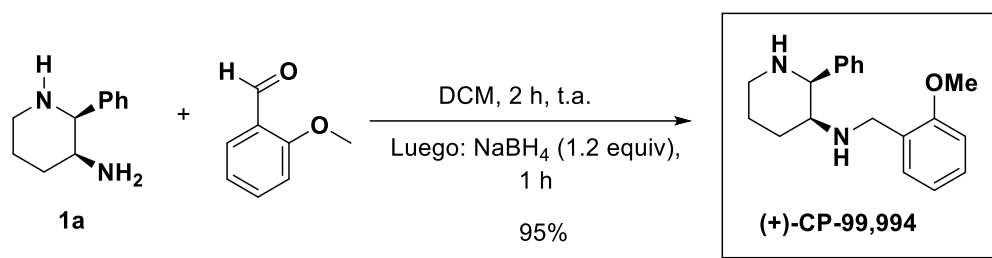
Espectro 18. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **1c**.

En el espectro de APT podemos observar una señal en 64.0 ppm la cual fue asignada al carbono bencílico C-2, una señal en 50.6 ppm la cual fue asignada al carbono 3 el cual ahora se desplaza a campos más bajos. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 19).



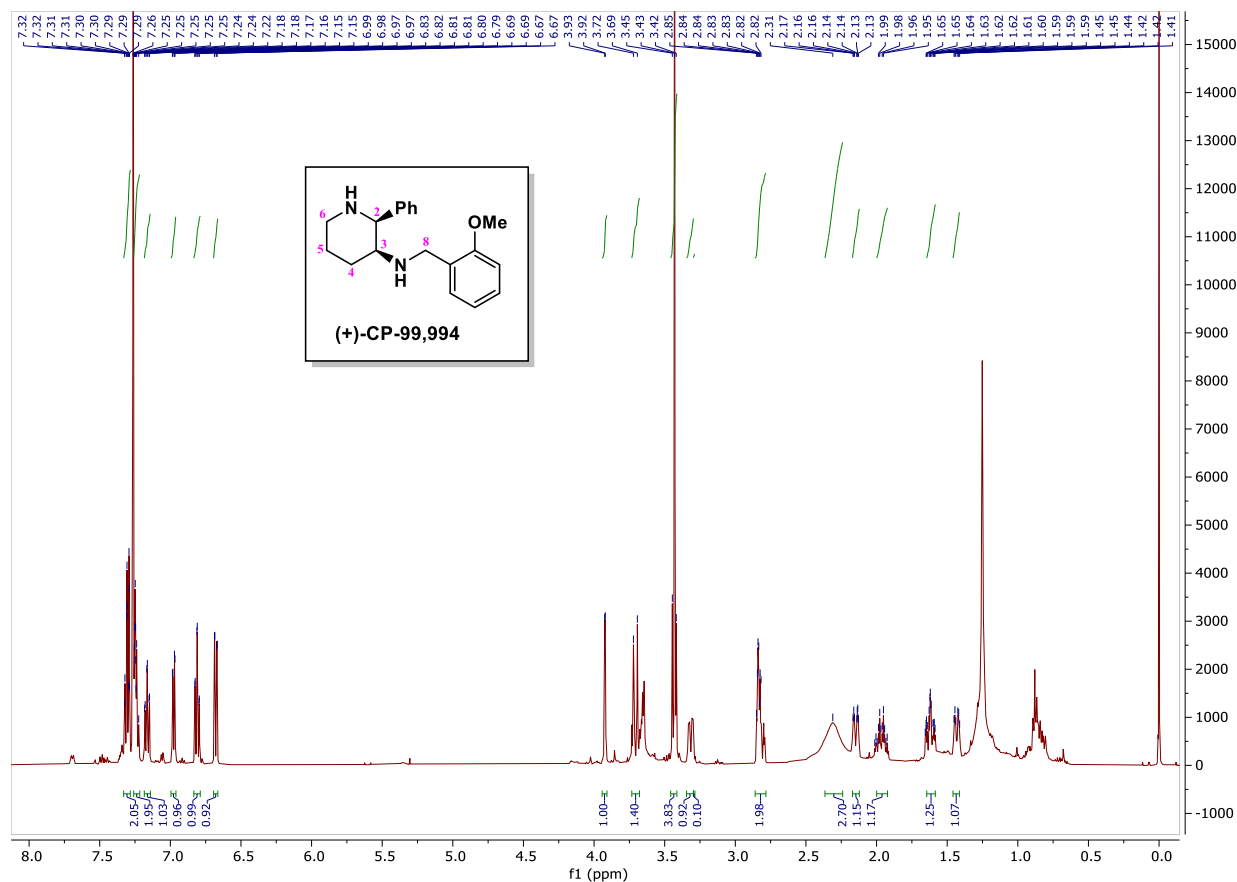
*Espectro 19. APT del compuesto **1c**.*

Finalmente, el compuesto **1c** se hizo reaccionar con *o*-anisaldehído en DCM durante 2 h y una vez confirmado el consumo total de la materia prima se adicionó borohidruro de sodio, así pudimos acceder al receptor antagonista deseado **(+)-CP-99,994** en un rendimiento del 95% luego de ser purificado por columna cromatográfica (Esquema 16).



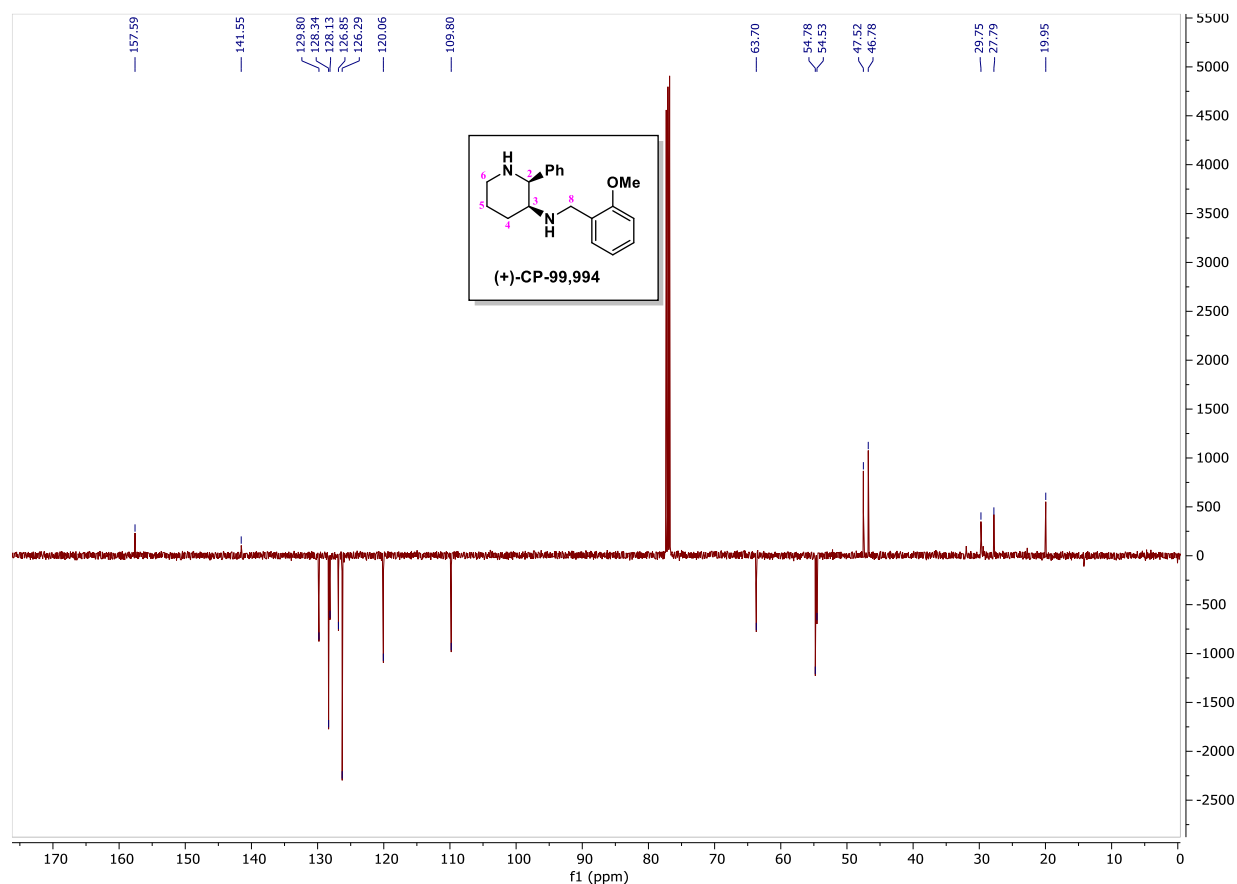
Esquema 16. Síntesis del alcaloide (+)-CP-99,994.

Se comprobó la obtención del producto a través del análisis de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , podemos observar dos señales dobles que integran para un hidrógeno cada una en 3.44 y 3.92 ppm asignadas a los dos nuevos hidrógenos bencílicos. Además, una señal simple que integra para 3 hidrógenos en 3.45 ppm asignada a los hidrógenos del grupo  $-\text{O}-\text{CH}_3$  (Espectro 20).



Espectro 20. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto (+)-CP-99,994.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se observan claramente las señales en 54.7 ppm y 47.5 ppm asignadas al carbono bencílico 8 y al carbono metílico del grupo  $\text{OCH}_3$  respectivamente, así como el aumento de señales en la región de carbonos aromáticos (Espectro 21).



Espectro 21. APT del compuesto (+)-CP-99,994.

## 7 SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DEL ANTAGONISTA (+)-L-733,060.

Por otro lado, para la obtención de 2-aril-3-hidroxi-piperidinas partimos nuevamente del producto de la reacción de Nef **3a**.

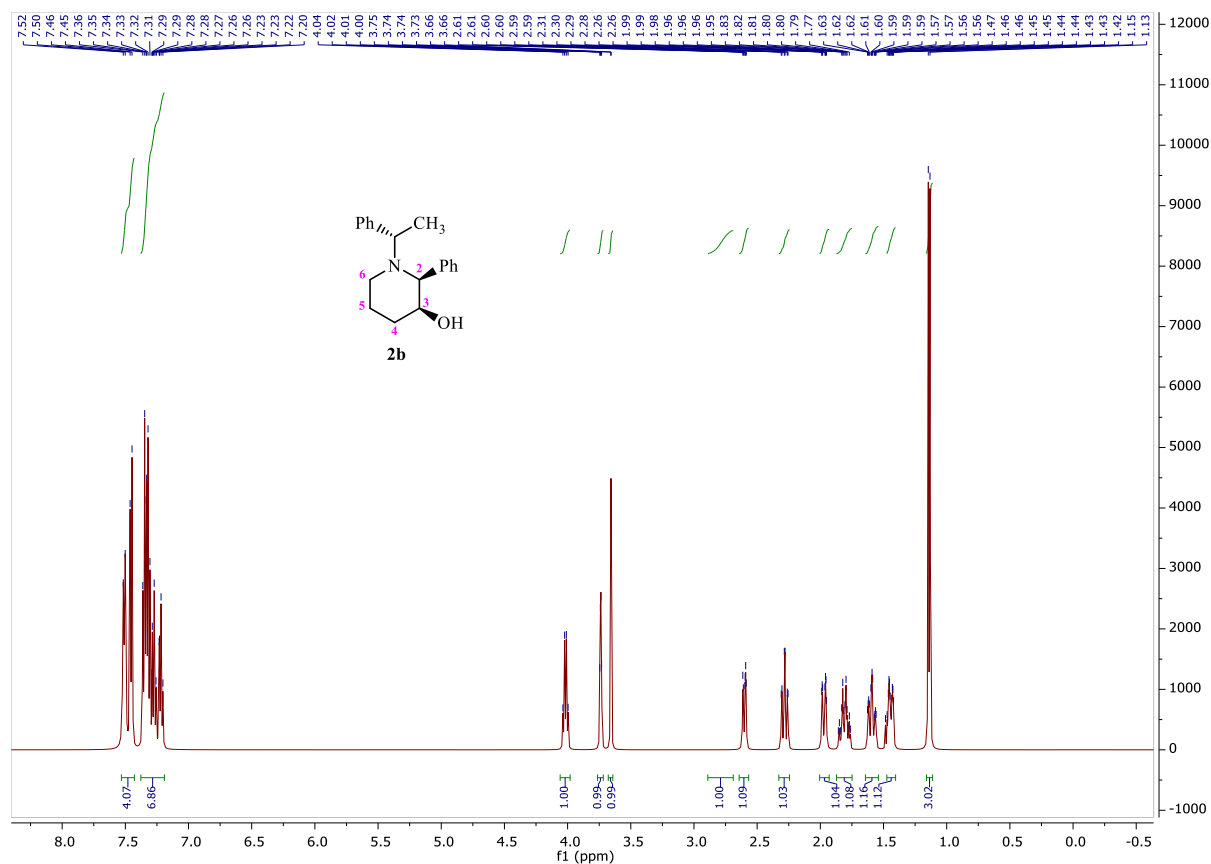
Una vez obtenido el compuesto **3a** procedimos a reducir el carbonilo de cetona a un alcohol de configuración *cis*, ya que esta configuración es la que poseen los compuestos biológicamente activos. Para esto se utilizaron diferentes agentes reductores, el mejor

resultado se obtuvo cuando se empleó borohidruro de sodio accediendo mayoritariamente al compuesto de configuración *trans* **17a**, mientras que, cuando empleamos L-Selectride[9] obtuvimos el compuesto de configuración *cis* **17c**. Para el caso del 9-BBN y LiAlH<sub>4</sub> no hubo reacción y solo se recuperó la materia prima de partida (Tabla 5).

| Exp | Reductor           | Equiv | disolvente | T°      | Tiempo | 2b : 2d<br>(r.d) | %<br>conversión |
|-----|--------------------|-------|------------|---------|--------|------------------|-----------------|
| 1   | NaBH <sub>4</sub>  | 1.1   | MeOH       | 0-t.a   | 1 h    | 30:70            | 100             |
| 2   | LiAlH <sub>4</sub> | 1.1   | THF        | reflujo | 8 h    | -                | MP              |
| 3   | 9 BBN              | 2.2   | THF        | Reflujo | 5 h    | -                | MP              |
| 4   | L-Selectride       | 2     | THF        | -78°C   | 12 h   | Únicamente<br>2b | 100             |

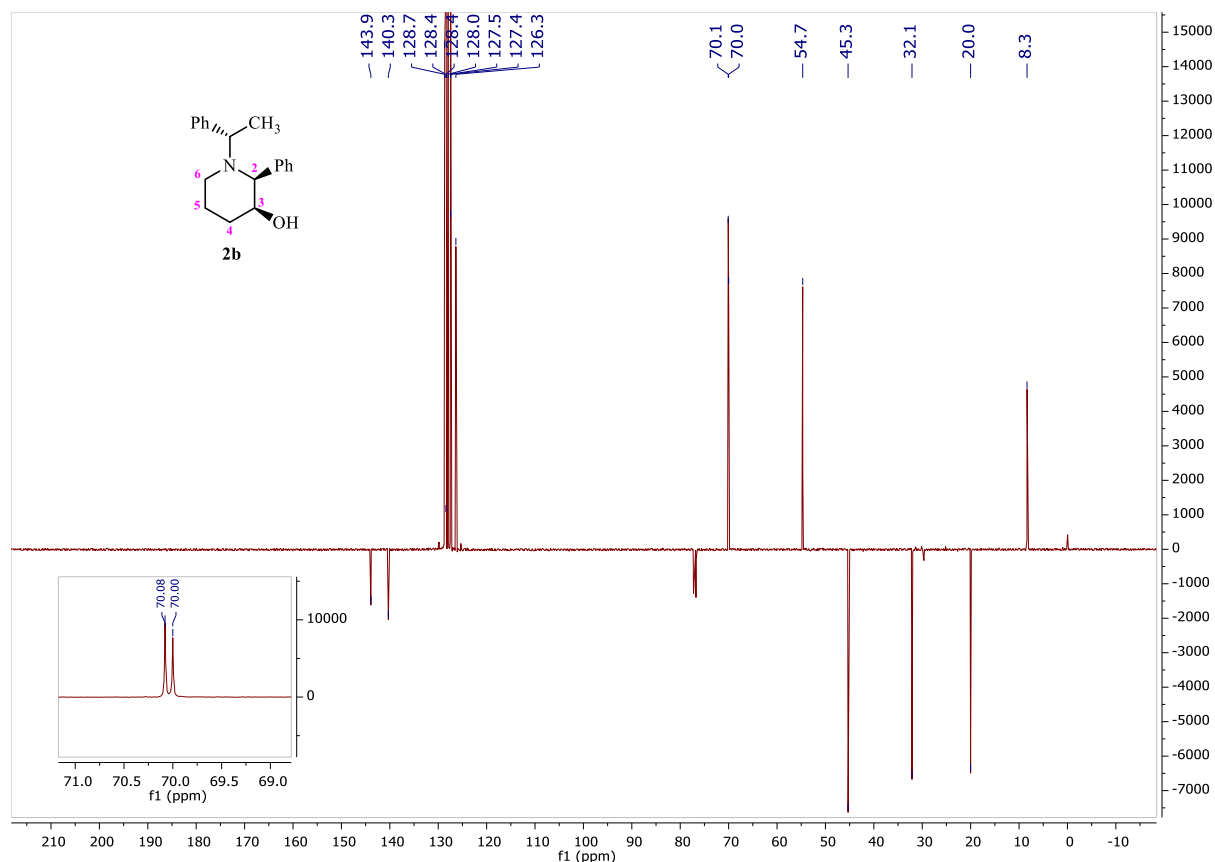
Tabla 5. Pruebas realizadas para reducción enantioespecífica del compuesto **3a**

En el Espectro de RMN-<sup>1</sup>H destacan las siguientes señales: En 3.74 ppm y 3.66 ppm dos señales anchas asignadas a los hidrógenos H-2 y H-3. Un grupo de señales múltiples, cada una integrando para un hidrógeno en 2.61, 2.29, 1.96, 1.81, 1.59 y 1.43 ppm asignadas a los hidrógenos H-6, H-5 y H-4. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 22).



*Espectro 22. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **2b**.*

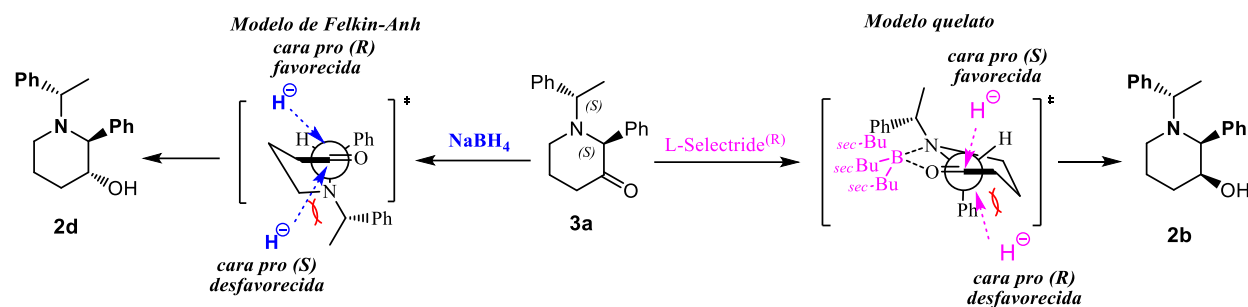
En el espectro APT destacan los carbonos C-2 y C-3 en 70.1 y 70.0 ppm. En 45.3, 32.1 y 20.0 ppm las señales asignadas a los carbonos C-6, C-4 y C-5. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 23).



Espectro 23. APT del compuesto **2b**.

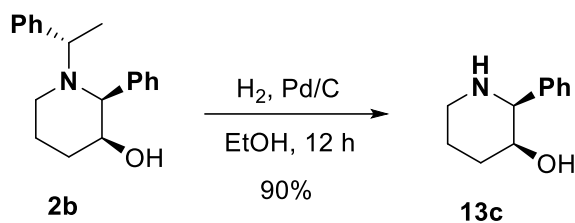
Para explicar la diferencia en la diastereoselectividad de la reducción de la función cetona cuando se empleó  $\text{NaBH}_4$ , que generó mayoritariamente el diastereoisómero de configuración *trans*, y cuando se empleó L-Selectride®, que generó mayoritariamente el diastereoisómero de configuración *cis*, planteamos que se llevó a cabo una inducción 1,2.

Para el caso del diastereoisómero *trans*, cuando se emplea  $\text{NaBH}_4$ , se favorece el estado de transición abierto tipo Felkin-Anh, en donde la adición del hidruro se lleva a cabo preferentemente por la cara pro-(*R*), en tanto que la formación exclusiva del diastereoisómero *cis*, cuando se emplea L-Selectride®, se explica a través de un estado de transición cíclico tipo quelato en donde la adición del hidruro es favorecida por la cara pro-(*S*) (Esquema 17).



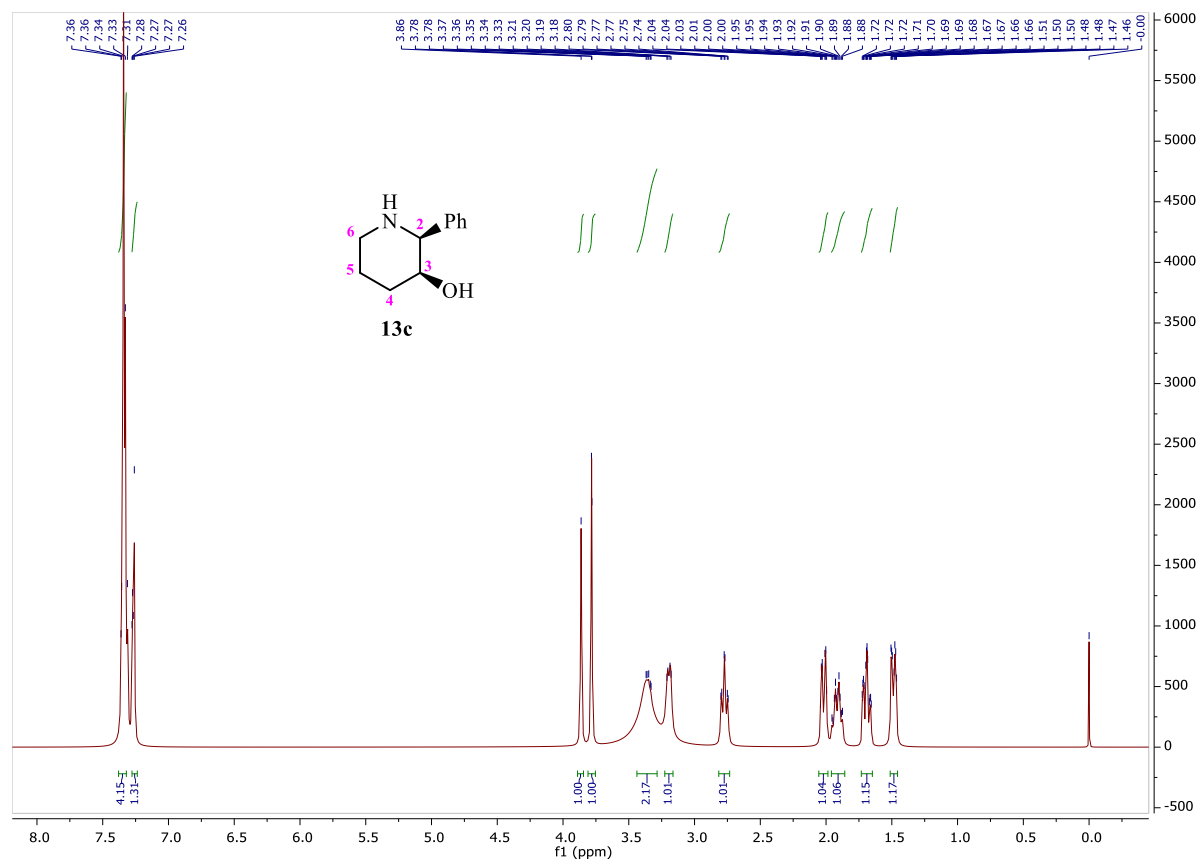
Esquema 17. Estados de transición que explican la diastereodivergencia en la reducción de la función cetona.

Una vez obtenido el compuesto **2b** procedimos a realizar la reacción de desbencilación sobre este con la misma metodología utilizada para la reducción de los compuestos **4a** y **4b** la cual consistió en utilizar paladio sobre carbono en una relación al 100% v/v en atmosfera de hidrógeno y utilizando EtOH como disolvente para darnos el compuesto desbencilado **13c** en un rendimiento del 90% sin necesidad de purificación (Esquema 18).



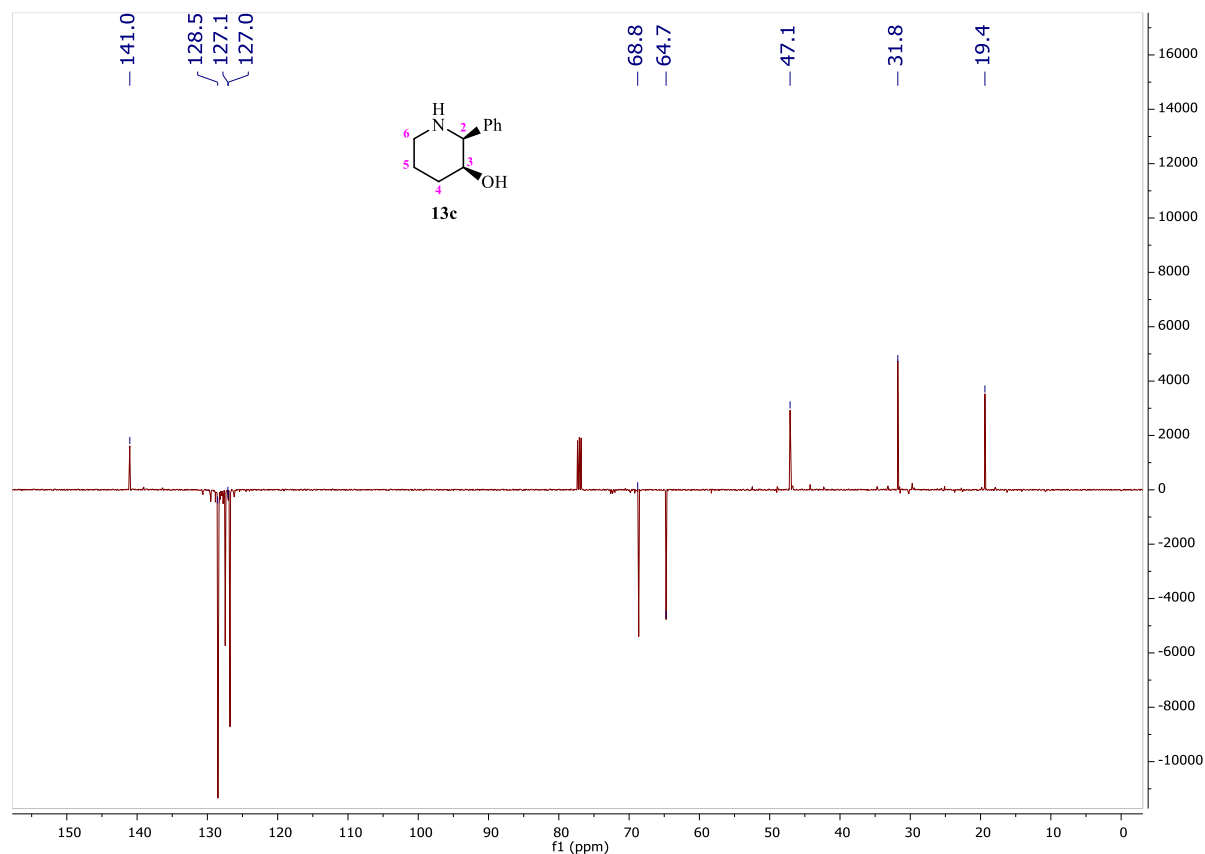
Esquema 18. Síntesis del compuesto **13c**.

Corroboramos la obtención del compuesto deseado **13c** en el espectro de RMN- $^1\text{H}$  ya que desaparecieron las señales cuádruple y doble correspondientes al sistema becílico exocíclico del auxiliar quiral, además de la disminución de señales en el área de los aromáticos, el resto de las señales coincide con la estructura propuesta (Espectro 24).



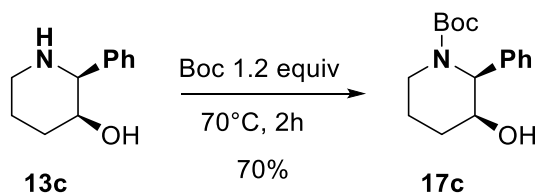
Espectro 24. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **13c**.

Para el caso del espectro de APT de  $^{13}\text{C}$  también observamos la ausencia de las señales del sistema bencílico exocíclico y la disminución de señales en el área de los aromáticos, el resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 25).



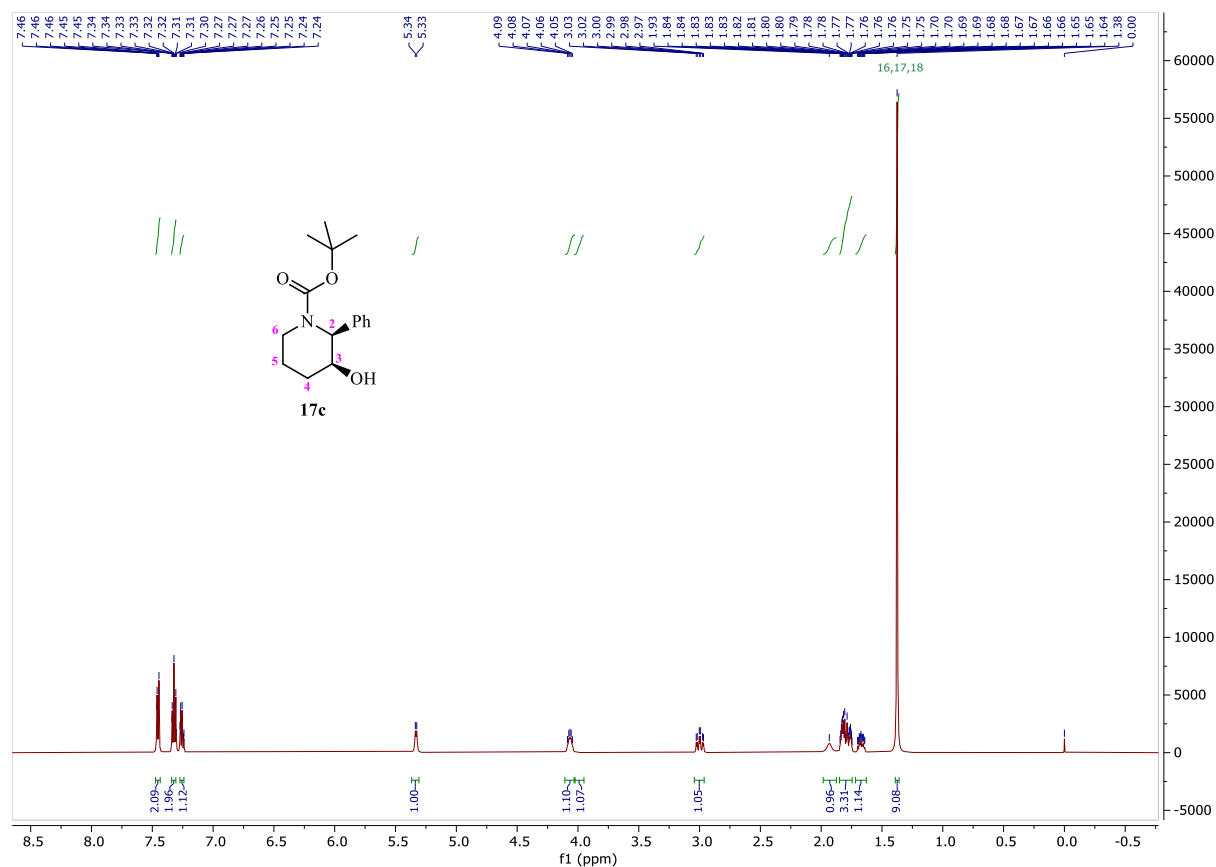
Espectro 25. APT del compuesto **13c**.

Una vez obtenido el compuesto **13c** procedimos a *N*-Boc proteger el grupo amino únicamente con di-*t*-butil dicarbonato y nuestra materia prima a 70°C por 2 horas para darnos así al compuesto **17c** en un 70% de rendimiento (Esquema 19).



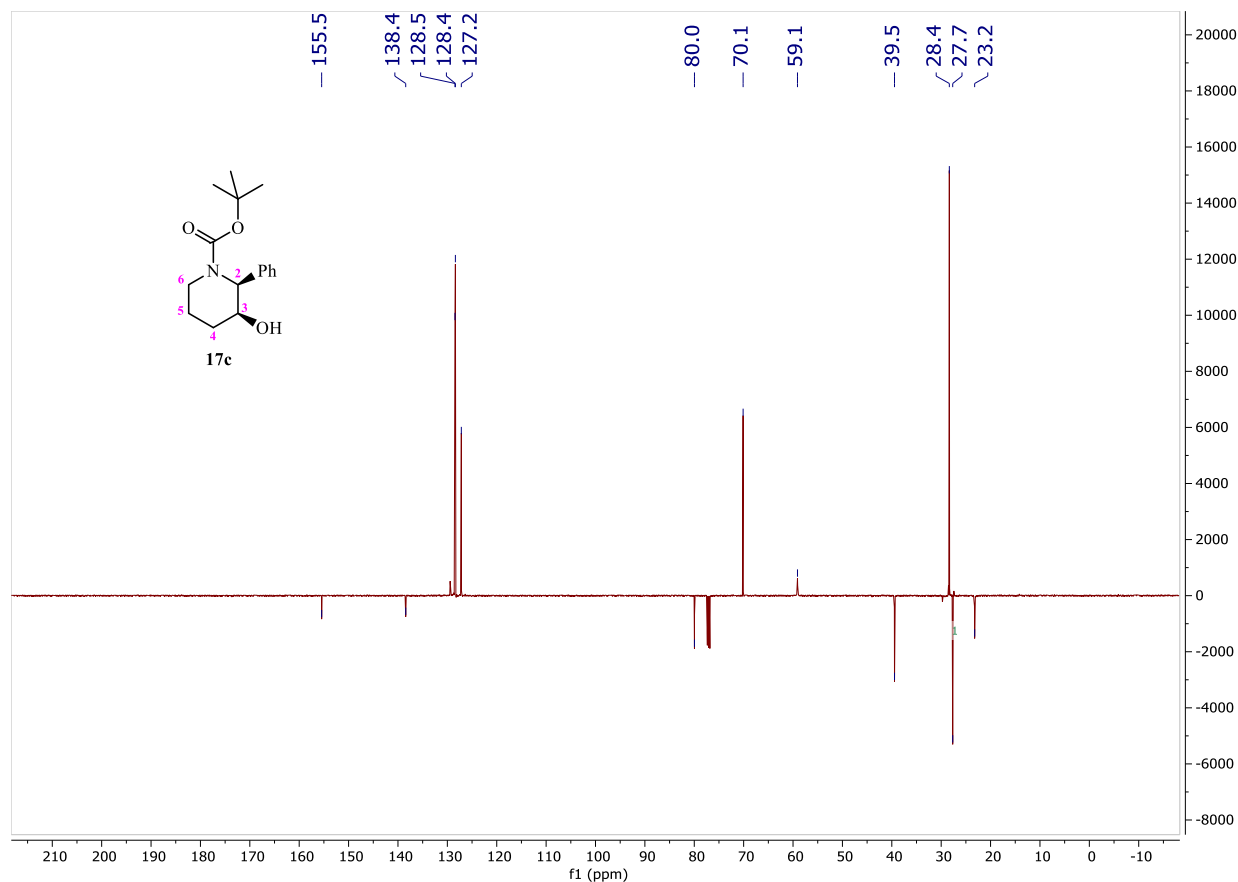
Esquema 19. Síntesis del compuesto **17c**.

Corroboramos la obtención del compuesto **17c** mediante el espectro de RMN- $^1\text{H}$  en el cual observamos una señal simple en 1.38 ppm que integra para 9 hidrógenos la cual corresponde al fragmento de los metilos del grupo Boc que se añadió a nuestra molécula, el resto de las señales coincide con la estructura propuesta (Espectro 26).



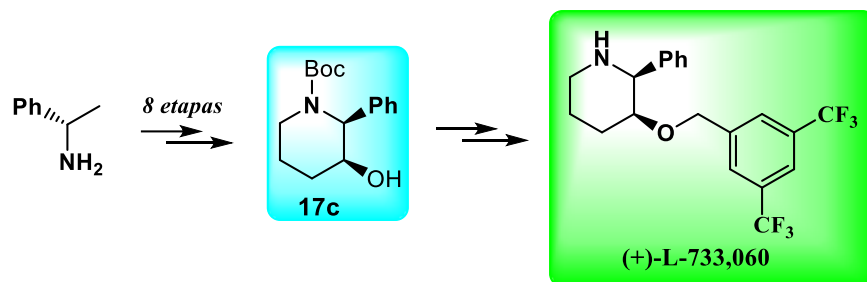
Espectro 26. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **17c**.

Para el caso del espectro de APT observamos una nueva señal en 28.4 ppm la cual fue asignada a los carbonos de los 3 grupos metilo del fragmento del carbamato Boc, el resto de las señales coincide con la estructura propuesta (Espectro 27).



Espectro 27. APT del compuesto **17c**.

Es importante mencionar que el compuesto **17c** es el precursor clave para la síntesis del receptor antagonista (+)-L-733,060, intermediario que ya ha sido reportado por diversos grupos de investigación por otros métodos sintéticos[10]. Es por ello que en nuestro proyecto de investigación solo accedimos hasta el compuesto **17c** con un rendimiento global del 23% a partir de la feniletilamina en 8 etapas de reacción (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del intermediario clave **17c** para la obtención del receptor antagonista (+)-L-733,060.

## 8 CONCLUSIONES

En este trabajo desarrollamos una estrategia sintética estereodivergente para la obtención del antagonista CP-99,994, que a través de un intermediario en común, fue posible favorecer la obtención de cualquiera de sus cuatro diastereoisómeros con buenos rendimientos químicos y estereoquímicos.

El paso clave para la obtención de los compuestos de configuración *trans* es la formación del ion iminio *E* y la posterior ciclación intramolecular tipo Michael *in situ*.

Como en todos los casos el compuesto de mayor actividad farmacológica es el de configuración *cis*, determinamos que el agente reductor juega un papel fundamental para acceder a los diastereoisómeros deseados. A partir de estos resultados pudimos proponer el modelo que explica esta diastereodivergencia, dependiendo del agente reductor que es empleado.

## 9 PARTE EXPERIMENTAL

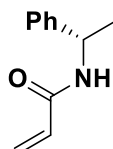
---

### 9.1 Detalles experimentales generales.

Los disolventes y reactivos se utilizaron tal como se compraron a los proveedores comerciales, a menos que se indique lo contrario. Se secó tetrahidrofurano (THF) sobre sodio y benzofenona, se destiló y se usó inmediatamente. Los espectros de RMN se obtuvieron en un instrumento Bruker Advance III de 500 MHz, con referencia a los picos residuales de cloroformo deuterado ( $^1\text{H}$ , 7.26 ppm; y  $^{13}\text{C}$ , 77.0 ppm). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están en ppm y las multiplicidades de las señales se describen utilizando las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), m (multiple). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están en Hz. Los espectros infrarrojos se obtuvieron como materiales puros en un instrumento Perkin-Elmer Frontier, interfaz ATR. Las rotaciones específicas se midieron con un instrumento Perkin-Elmer 341 a 20 °C, utilizando la línea D de sodio (589 nm). El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) sobre placas de gel de sílice con soporte de aluminio, se visualizó con luz ultravioleta y se reveló usando tinciones de vainillina, permanganato de potasio o Dragendorff-Mulnier, preparadas de acuerdo con métodos conocidos. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice (malla 70-230) o alúmina neutra (Actividad 1 de Brockman).

## 9.2 SINTESIS DE LOS COMPUESTOS

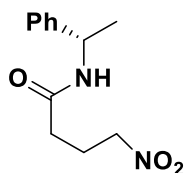
(S)-N-(1-feniletil)acriloilamida **1**.



Se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (1.98 mmol, 1.2 equiv.) a un matraz de bola con una mezcla de (S)-(+)-metilbencilamina (1.65 mmol, 1 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.30 mmol, 2 equiv.) en DCM/ agua 1:1 a 0°C y se agitó durante 5 minutos, y posteriormente se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar **1** con un rendimiento del 100 % sin purificación adicional como un sólido blanco  $[\alpha]_D^{20} = -168.61$  (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) P.F: 92-96°C.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (d, J = 5 Hz, 3 H), 5.17 (q, J = 5 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J = X, 1 H) 6.22 (m, 2 H), 6.99 (s, 1H), 7.30 (m, 5H); **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6, 48.6, 126.0, 126.1, 127.0, 128.3, 130.8, 143.1, 164.7.

(S)-4-nitro-N-(1-feniletil)butanamida **2**.

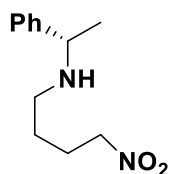


Se añadió DBU (0.71 mmol, 2 equiv.) a un matraz de bola con (S)-N-(1-feniletil)acriloilamida **1** en 2 ml de nitrometano y luego se agitó a reflujo durante 20 min.

El crudo se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice/éter de petróleo-EtOAc 2:1 v/v) para dar **2** con un rendimiento del 80 % como un sólido blanco  $[\alpha]_D^{20} = -88.99$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) P.F: 54°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (d,  $J = 5$  Hz, 3H), 2.30 (m, 4H), 4.44 (m, 2H), 5.09 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.30 (m, 5H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.8, 22.9, 32.2, 49.0, 74.7, 126.0, 127.4, 128.7, 169.7.

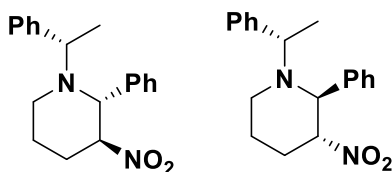
(S)-4-nitro-*N*-(1-feniletil)butan-1-amina **3**



Se añadió complejo borano sulfuro de dimetilo (3.5 equiv.) a un matraz de bola con (S)-4-nitro-*N*-(1-feniletil)butanamida **2** en 5 ml de THF anhidro, luego se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora, posteriormente se puso a temperatura ambiente y se agregaron 5 mL de MeOH para matar la reacción, inmediatamente se agregaron 2 mL de una solución de HCl/MeOH al 10%. La mezcla resultante se concentró al vacío y se neutralizó con una solución de NaOH 1 M, luego se extrajo con DCM (3x10), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para dar **3** sin purificación adicional con un rendimiento del 98% como un aceite incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.50 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.73 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (m, 4H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.4, 25.2, 26.7, 46.6, 58.3, 75.4, 126.4, 126.9, 128.4, 145.5.

(2*R*,3*S*)-2-fenil-3-nitro-1-((*S*)-1-feniletil)piperidina **4a** y (2*S*,3*R*)-2-fenil-3-nitro-1-((*S*)-1-feniletil)piperidina **4b**.



### Experimento 1

En un matraz de bola se añadió (S)-4-nitro-N-(1-feniletil)butan-1-amina **3** (0.88 mmol, 1 equiv.), benzaldehído (1.76 mmol, 2 equiv), 10 ml de DCM y finalmente piperidina (0.53 mmol, 0.6 equiv.) la mezcla resultante se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice/éter de petróleo-EtOAc 95:5 v/v) para dar **4a** como un aceite amarillo y **4b** como un sólido amarillo con un rendimiento del 67 % y una relación diastereomérica de 52:48 respectivamente.

### Experimento 2

En un matraz de bola se añadió (S)-4-nitro-N-(1-feniletil)butan-1-amina **3** (0.88 mmol, 1 equiv.), benzaldehído (1.76 mmol, 2 equiv.), 10 ml de tolueno y finalmente piperidina (0.53 mmol, 0.6 equiv) la mezcla resultante se agitó durante 48 horas a temperatura de reflujo, luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice/éter de petróleo-EtOAc 95:5 v/v) para dar **4a** como un aceite amarillo y **4b** como un sólido amarillo con un rendimiento del 75 % y una relación diastereomérica 2:1 respectivamente.  $[\alpha]_D^{20}$  **4a** = -161.29 (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) P.F: 72°C;  $[\alpha]_D^{20}$  **4b** = -160.27 (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) P.F: 152°C

(2R,3S)-2-fenil-3-nitro-1-((S)-1-feniletil)piperidina **4a**

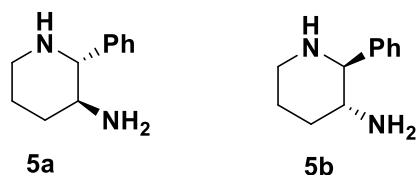
**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.80 (ddd, J = 12.1, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

143.3, 137.4, 128.9, 128.6, 128.2, 127.9, 127.3, 126.5, 91.4, 77.0, 68.1, 54.7, 44.1, 30.7, 23.4, 8.2.

(2*S*,3*R*)-2-fenil-3-nitro-1-((*S*)-1-feniletil)piperidina **4b**.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 4.58 (ddd, *J* = 12.0, 9.4, 4.1 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 3H), 1.72 (tt, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5, 137.8, 129.0, 128.6, 128.5, 127.8, 127.2, 92.4, 68.3, 56.2, 44.9, 30.6, 23.5, 18.7.

(2*R*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-amina **5a** y (2*S*,3*R*)-2-fenilpiperidin-3-amina **5b**.



Se añadieron 10 ml de MeOH a un matraz de bola que contenía (2*R*,3*S*)-2-fenil-3-nitro-1-((*S*)-1-feniletil)piperidina **4a** (o (2*S*,3*R*)-2-fenil-3-nitro-1-((*S*)-1-feniletil)piperidina **4b**) y 100 % p/p de Pd/C 10 % en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. El crudo resultante se filtró sobre celita con MeOH y se concentró al vacío para dar **5a** (o **5b**) con un rendimiento del 90% sin purificación adicional como un aceite incoloro.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> **4a** = +5.26 (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> **4b** = -5.52 (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 11.2, 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.75 (ddt, *J* = 12.0, 8.2, 3.7 Hz, 2H),

1.62 (s, 6H), 1.36 – 1.22 (m, 2H); **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.0, 128.5, 128.1, 127.8, 70.8, 54.1, 47.1, 34.1, 25.7.

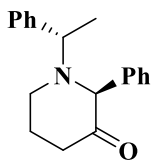
(2*R*,3*S*)-*N*-(2-metoxibencil)-2-fenilpiperidin-3-amina **(-)-epi-CP-99,994** y (2*S*,3*R*)-*N*-(2-metoxibencil)-2-fenilpiperidin-3-amina **(+)-epi-CP-99,994**.



Se añadió *o*-anisaldehído (0.83 mmol 1,1 equiv.) a un matraz de bola que contenía (2*R*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-amina (o (2*S*,3*R*)-2-fenilpiperidin-3-amina) en 5 ml de DCM, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, luego se añadió NaBH<sub>4</sub> (0.90 mmol 1.2 eq) y 1 ml de MeOH y la mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas. Se extrajo con DCM (3x10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice/éter de petróleo-EtOAc 2:1 v/v) para dar **(-)-epi-CP-99,994** o **(+)-epi-CP-99,994** con un rendimiento del 95 % como un sólido amarillo.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> **4a** = (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> **4b** = X (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

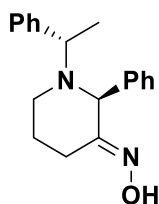
(*S*)-2-fenil-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-3-ona **3a**



En un matraz de bola se disolvió (S)-2-fenil-1-((S)-1-feniletil)piperidin-3-ona **3a** (1.64 mmol 1 equiv.) en un 50 mL de un sistema EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 v/v, posteriormente se adicionó KOH (13.0 mmol 8 equiv.) y se dejó en agitación a 40°C durante 30 min. Posteriormente se adiciona una solución de TiCl<sub>3</sub> (5 equiv.) y NH<sub>4</sub>OAc (24 mmol 15 equiv.) y se dejó en agitación por un periodo de 2 horas mas. Una vez consumida la materia prima se extrajo con AcOEt (5X20 mL) después la fase organica se satura con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para darnos a **3a** en un 100% de conversión. El crudo del compuesto se utilizó inmediatamente debido a la inestabilidad del compuesto.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.18 (m, 10H), 4.24 (s, 1H), 3.86 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.3, 143.9, 137.5, 128.6, 128.6, 128.3, 128.1, 127.7, 127.2, 126.7, 74.6, 56.5, 42.4, 38.2, 23.6, 12.0.

(S,E)-2-fenil-1-((S)-1-feniletil)piperidin-3-ona oxima **10a**

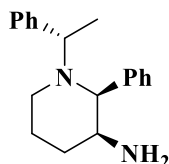


En un matraz de bola se adicionó (S,E)-2-fenil-1-((S)-1-feniletil)piperidin-3-ona oxima (1.16 mmol, 1 equiv.) en 5 mL de un sistema EtOH/H<sub>2</sub>O 4:1 v/v, posteriormente se adiciona AcONa (2.33 mmol, 2 equiv.) y Clorhidrato de hidroxilamina (1.4 mmol, 1.2 equiv.) y se deja en agitación durante 12 h. Se extrajo con DCM (3x10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice/éter de petróleo-EtOAc 2:1 v/v) para darnos a **10a** en un rendimiento del 60% como una espuma blanca.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.42 (m, 4H), 7.35 – 7.15 (m, 6H), 4.23 (s, 1H), 4.01 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.05 (dt, *J* = 14.9, 5.0 Hz, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.23 (ddd, *J* =

14.9, 10.5, 6.2 Hz, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.53 (ddt,  $J = 13.9, 5.9, 3.8$  Hz, 1H), 1.36 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.5, 145.4, 140.0, 128.4, 128.3, 127.4, 127.2, 126.9, 126.8, 63.9, 57.5, 42.2, 21.7, 21.2, 18.7.

(2S,3S)-2-fenil-1-((S)-1-feniletil)piperidin-3-amina **11c**

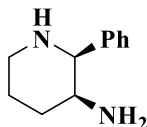


En un matraz de bola con (2S,3S)-2-fenil-1-((S)-1-feniletil)piperidin-3-amina 0.74 mmol, 1 equiv) y  $\text{AcONH}_4$  (13 mmol, 18 equiv), previamente purgado se adicionó 15 mL de EtOH anhidro, posteriormente se coloca a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionó  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2.22 mmol, 3 equiv.) y lentamente  $\text{TiCl}_3$  (2.59 mmol, 3.5 equiv) y se deja en agitación por un periodo de 2 horas. Una vez consumida la materia prima se quenchea la reacción con solución saturada de NaOH hasta alcanzar pH de 10. Posteriormente se extrae con AcOEt (3X 15 mL) la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice/EtOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:9 v/v) para darnos a **11c** en un rendimiento del 70%.

$$\alpha_D^{20} = +84.43 (c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.35 (td,  $J = 7.4, 4.6$  Hz, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 4.10 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 2.83 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.58 (dt,  $J = 9.8, 2.9$  Hz, 1H), 2.26 (td,  $J = 11.5, 2.9$  Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.43 (dt,  $J = 9.0, 2.7$  Hz, 1H), 1.14 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.4, 141.2, 128.5, 128.4, 128.0, 127.3, 127.2, 126.3, 69.7, 54.6, 52.2, 45.5, 32.6, 20.1, 8.4.

(2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-amina **1c**

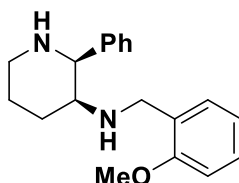


Se añadieron 10 ml de MeOH a un matraz de bola que contenía (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-amina y 100 % p/p de Pd/C 10 % en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. El crudo resultante se filtró sobre celita con MeOH y se concentró al vacío para dar **1c** con un rendimiento del 90% sin purificación adicional como un aceite incoloro.

$$\alpha_D^{20} = +19.72 \text{ (c= 1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

**RMN-  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.29 (ddd,  $J$  = 8.5, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 3.99 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.37 (ddt,  $J$  = 12.3, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 3.20 (q,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 2.86 (td,  $J$  = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 2H), 1.85 (tt,  $J$  = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.3, 129.0, 127.7, 126.0, 64.0, 50.5, 46.8, 30.7, 18.4.

(2S,3S)-N-(2-metoxibencil)-2-fenilpiperidin-3-amina **(+)-epi-CP-99,994**

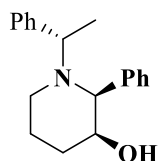


Se añadió *o*-anisaldehído (0.83 mmol 1,1 equiv.) a un matraz de bola que contenía (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-amina en 5 ml de DCM, la mezcla resultante se agitó durante 1

hora, luego se añadió NaBH<sub>4</sub> (0.90 mmol 1.2 eq) y 1 ml de MeOH y la mezcla resultante se agitó durante 1.5 horas. Se extrajo con DCM (3x10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice/éter de petróleo-EtOAc 2:1 v/v) para dar **(+)-CP-99,994** con un rendimiento del 95 % como un sólido amarillo.

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 4H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 2.83 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 3.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 5H), 2.15 (dt, *J* = 14.1, 2.5 Hz, 1H), 1.97 (dddd, *J* = 17.4, 13.2, 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.62 (tdd, *J* = 13.7, 4.2, 3.0 Hz, 1H), 1.43 (dt, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.5, 141.5, 129.8, 128.3, 128.1, 126.8, 126.2, 120.0, 109.8, 63.7, 54.7, 54.5, 47.5, 46.7, 29.7, 27.7, 19.9.

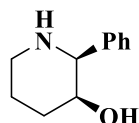
(2*S*,3*S*)-2-fenil-1-((*S*)-1-feniletíl)piperidin-3-ol **2b**



Se añadió L-Selectride (2 equiv.) a una solución de (*S*)-2-fenil-1-((*S*)-1-feniletíl)piperidin-3-ona a -78 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. Se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 ml) y AcOEt (5 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto como un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice/éter de petróleo-EtOAc 2:1 v/v) para producir el compuesto **2b**.

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.33 (dt, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 5H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 4.02 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.28 (td, *J* = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 12.9, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 1.81 (qt, *J* = 13.1, 4.0 Hz, 1H), 1.59 (tdd, *J* = 13.4, 4.6, 2.5 Hz, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H). **<sup>13</sup>C-RMN** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.9, 140.3, 128.7, 128.4, 127.9, 127.4, 127.4, 126.3, 70.1, 70.04, 54.7, 45.3, 32.1, 20.0, 8.3.

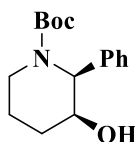
(2*S*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-ol **13c**



Se añadieron 10 ml de MeOH a un matraz de bola que contenía (2*S*,3*S*)-2-fenil-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-3-ol y 100 % p/p de Pd/C 10 % en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. El crudo resultante se filtró sobre celita con MeOH y se concentró al vacío para dar **13c** con un rendimiento del 90% sin purificación adicional.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 3.45 – 3.31 (m, 5H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.77 (td, *J* = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 1.91 (dddd, *J* = 17.3, 13.2, 10.3, 3.9 Hz, 1H), 1.69 (tdd, *J* = 13.5, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 2H). **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.9, 128.5, 127.4, 126.7, 68.6, 64.7, 47.0, 31.7, 19.3.

tert-butil (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-fenilpiperidin-1-carboxilato **17c**



**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.07 (dt, *J* = 10.0, 5.3 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 13.4, 5.7, 1.8 Hz, 1H), 3.00 (td, *J* = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.4, 138.4, 128.4, 128.3, 127.1, 79.9, 70.1, 59.1, 39.4, 28.3, 27.6, 23.2.

## 10 REFERENCIAS

---

- [1] Robinson T. 1981. *The biochemistry of alkaloids*. 2<sup>a</sup> ed. Springer, Nueva York
- [2] Rosen, T.; Seeger, T. F.; McLean, S.; Desai, M. C.; Guarino, K. J.; Bryce, D.; Pratt, K.; Heym, J. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3197.
- [3] Liu R.; Fang K.; Wang B.; Xu M.; Lin G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3307-3310.
- [4] Ahari, M.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2473.
- [5] Pansare, S. V.; Paul, E. K. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 2119.
- [6] Zelocualtecalt-Montiel, I.; García-Álvarez, F.; Juárez, J. R.; Orea, L.; Gnecco, D.; Mendoza, A.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Aparicio, D. M.; Pérez-Luna, A.; Terán, J. L. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 67.
- [7] Fioravanti, S; Pellacani, L; Tardella, P; Vergari, M. *Org. Lett*, **2008**, 10, 1449-1451.
- [8] Murakami K.; Sasano Y.; Tomizawa M.; Shibuya M.; Kwon E.; Iwabuchi Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17591-17600.
- [9] Tsai M.; Chen B.; Cheng.; Chang N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1780-1785.
- [10] Emmanuvel, L.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5736-5738. Li, G.-L.; Zhao, G. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 633-636



# SEGUNDA PARTE

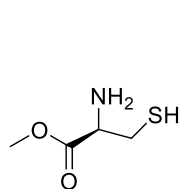
**“Hacia la síntesis total de la tedanizaina A”**

2024

# ÍNDICE

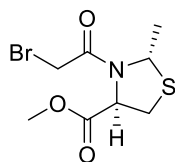
|      |                                                                                                                                         |                                      |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 11   | INDICE DE COMPUESTOS.....                                                                                                               | 69                                   |
| 12   | Resumen.....                                                                                                                            | 70                                   |
| 13   | Summary .....                                                                                                                           | 70                                   |
| 14   | INTRODUCCIÓN .....                                                                                                                      | 71                                   |
| 15   | ANTECEDENTES .....                                                                                                                      | 74                                   |
| 15.1 | Síntesis de 2,5-DKPs. ....                                                                                                              | 74                                   |
| 16   | OBJETIVOS.....                                                                                                                          | 89                                   |
| 16.1 | Objetivo general.....                                                                                                                   | 89                                   |
| 16.2 | Objetivos particulares .....                                                                                                            | 89                                   |
| 17   | DICUSION Y RESULTADOS.....                                                                                                              | 90                                   |
| 18   | CONCLUSIONES .....                                                                                                                      | 104                                  |
| 19   | PARTE EXPERIMENTAL.....                                                                                                                 | 105                                  |
| 19.1 | Detalles experimentales generales. ....                                                                                                 | 105                                  |
| 20   | SINTESIS DE LOS COMPUESTOS.....                                                                                                         | 106                                  |
| 20.1 | Clorhidrato de metil ester de L-Cisteina (1) .....                                                                                      | 106                                  |
| 20.2 | Metil (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-(2-bromoacetil)-2-metiltiazolidina-4-carboxilato (2).....                                             | 106                                  |
| 20.3 | (3 <i>R</i> , 8 <i>aR</i> )-7-(3-hidroxipropil)-3-metiltetrahidro-3 <i>H</i> -tiazolo[3,4- <i>a</i> ]pirazina-5,8-diona (3).....        | 107                                  |
| 20.4 | 3-((8 <i>aR</i> )-3-metil-5,8-dioxotetrahidro-3 <i>H</i> -tiazolo[3,4- <i>a</i> ]pirazin-7(1 <i>H</i> )propil metansulfonato (4)<br>108 |                                      |
| 20.5 | (8 <i>aR</i> )-7-(3-yodopropil)-3-metiltetrahidro-3 <i>H</i> -tiazolo[3,4- <i>a</i> ]pirazina-5,8-diona (5). ....                       | 109                                  |
| 20.6 | (-)-Tedanizaina A .....                                                                                                                 | <b>¡Error! Marcador no definido.</b> |

# 11 INDICE DE COMPUESTOS



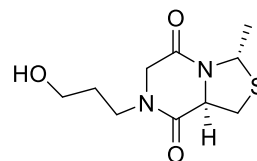
metil *L*-cisteinato

1



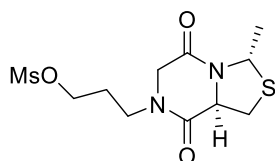
metil (2*S*,4*R*)-3-(2-bromoacetil)-  
2-metiltiazolidin-4-carboxylato

2



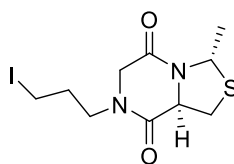
(3*S*,8*aR*)-7-(3-hidroxipropil)-3-  
metiltetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]  
pirazin-5,8-diona

3



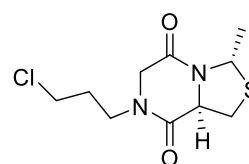
3-((3*S*,8*aR*)-3-metil-5,8-  
dioxotetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-  
*a*]pirazin-7(1*H*)-il)propil  
metansulfonato

4



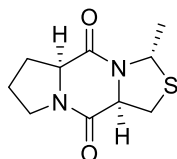
(3*S*,8*aR*)-7-(3-yodopropil)-3-  
metiltetrahidro-3*H*-  
tiazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona

5



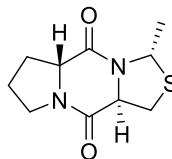
(3*S*,8*aR*)-7-(3-cloropropil)-3-  
metiltetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-  
*a*]pirazin-5,8-diona

6



Tedanizaina A

7



*epi*-Tedanizaina A

8

## 12 RESUMEN

---

En este trabajo se estudió la importancia de las DKPs que se encuentran en diversas especies de esponjas marinas de las cuales muchas tienen actividades biológicas interesantes, sin embargo muchas de estas únicamente han sido aisladas en cantidades muy pequeñas y no han sido sintetizadas, es por eso que nos dimos a la tarea de proponer una síntesis corta y eficiente para la obtención de una de estas DKPs llamada “Tedanizaina A” la cual posee 3 centros estereogénicos lo cual nos propone un reto interesante que superar.

## 13 SUMMARY

---

In this work, the importance of DKPs found in various species of marine sponges was studied, many of which have interesting biological activities; however, many of these have only been isolated in very small quantities and have not been synthesized, which is why We took on the task of proposing a short and efficient synthesis to obtain one of these DKPs called “Tedanizain A” which has 3 stereogenic centers, which presents us with an interesting challenge to overcome.

## 14 INTRODUCCIÓN

---

En el océano existen una infinidad de especies marinas diversas, muchísimas de ellas inclusive hasta la fecha no han sido identificadas. Tan solo en la zona Clarion Clipperton ubicada en el océano pacífico más del 90% de estas especies aún no han sido identificadas y clasificadas. Inclusive los investigadores de esta región han realizado un inventario exhaustivo en el cual han cribado más de 100 mil registros biológicos que datan de la década de 1880.[1]

Específicamente las esponjas marinas durante los últimos 50 años han sido consideradas muy valiosas debido a que son una gran fuente de productos naturales, que van desde terpenos, esteroides, flavonoides, hasta alcaloides. Los efectos biológicos de estos metabolitos han sido reportados en miles de artículos científicos. Es por ello que, las esponjas marinas poseen un gran potencial de proveer drogas para el tratamiento de diferentes afecciones como por ejemplo el cáncer, malaria, enfermedades virales, entre otras.[2]

Específicamente, en el grupo de los alcaloides destaca la versatilidad de derivados reportados con diversas actividades biológicas y un grupo de particular interés son las 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DKPs). Estructuralmente, son péptidos cíclicos, comúnmente biosintetizados a partir de aminoácidos por diversos tipos de esponjas marinas. El interés por aislar y caracterizar este tipo de compuestos ha ido en aumento debido a la actividad biológica que estos han mostrado, algunas 2,5-DKPs que han sido aisladas, caracterizadas y que se ha mostrado su actividad farmacológica, se muestran en la Figura 1. Por ejemplo, la Gliovictina, es un producto natural aislado de *Asteromyces Cruciatum* y *Cordyceps Farinosa* que ha mostrado actividad citotóxica,<sup>1</sup> el Barettin, posee actividades antioxidante y anti-inflamatoria,<sup>2</sup> el Albonoursin, que muestra actividad antibacterial,<sup>3</sup> la Dysamida D que presenta un potencial como antitumoral,<sup>4</sup> la Cyclomarazina B se ha

---

<sup>1</sup> Schmeda-Hirschmann, G.; Hormazabal, E.; Astudillo, L.; Rodríguez, J.; Theoduloz, C. *W. J. Mic. Biotechn.*, **2005**, *21*, 27-32.

<sup>2</sup> Lind, K.-F.; Hansen, E.; Østerud, B.; Eilertsen, K.-E.; Bayer, A.; Engqvist, M.; Leszczak, K.; Jørgensen, T.-O.; Andersen, J.-H. *Mar Drugs*, **2013**, *11*, 2655-2666

<sup>3</sup> Lautru, S.; Gondry, M.; Genet, R.; Pernodet, J.-L. *Chem Biol.*, **2002**, *12*, 1355-1364.

<sup>4</sup> Zubía, E.; Ortega, M. J.; Salvá, J. *Ciencias Marinas*, **2003**, *29*, 251-260.

demostrado como un potente inhibidor de transportadores ABC,<sup>5</sup> la Dysamida J que ha mostrado poseer actividad anticancerígena,<sup>6</sup> entre otros.

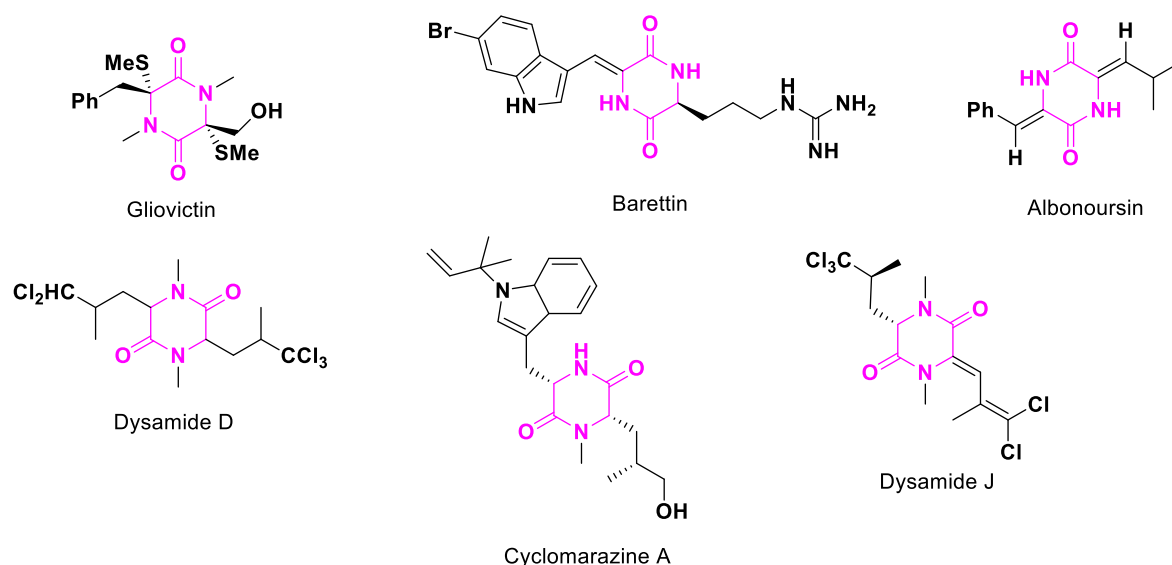


Figura 1. Algunas 2,5-DKPs que han mostrado actividad farmacológica.

Específicamente, la *tedania ignis* (Figura 2) es una esponja marina del género *tedania* la cual crece como una piedra rígida con protuberancias en forma de tubos cónicos con agujeros en sus puntas y posee paredes porosas y son de color rojizo. Sus poros pueden incrustarse sobre áreas alrededor de bases rocosas y no es considerada tóxica. Crece generalmente en arrecifes. Normalmente cuelgan de paredes, debajo de repisas y en otras áreas protegidas. Esta especie se puede encontrar en Florida, Caribe y Bahamas.

<sup>5</sup> Ghandadi, M. *Pharm. Biomed. Res.*, **2021**, 7, 25-35.

<sup>6</sup> Fu, X.; Ferreira, M. L. G.; Schmitz, F. J.; Kelly-B, M. J. *Nat. Prod.* **1998**, 61, 1226-1231.



Figura 2. *Tedania ignis*.

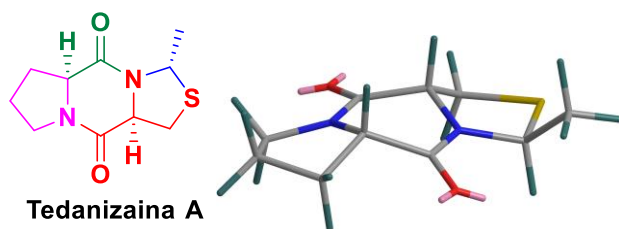
Dentro de este tipo de esponjas, la *tedania sp* es una esponja marina del género *tedania*. Esta especie ha sido objeto de estudio de diversos grupos de investigación ya que a lo largo de los años se han logrado aislar diversas moléculas orgánicas de interés tanto sintético, biológico y farmacéutico (Figura 3).



Figura 3. Esponja marina *tedania sp*.

Dentro de los metabolitos que han sido aislados se encuentra la Tedanizaina, una 2,5-DKPs cuya actividad citotóxica fue demostrada y que además han llevado a cabo la elucidación estructural,<sup>7</sup> sin embargo, su síntesis hasta ahora aún no ha sido reportada (Figura 4). Es por lo que en este trabajo desarrollamos una estrategia sintética corta y eficiente para la obtención, caracterización y confirmación de la estructura de este compuesto.

<sup>7</sup> Zhang, H.; Lai, W.; Guan, Z.-B.; Liao, Z.-J.; Zhano, B.-X.; Xu, S.-H. *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34*, 1113.



*Figura 4.* Estructura y configuración de los centros estereogénicos de la Tedanizaina aislada.

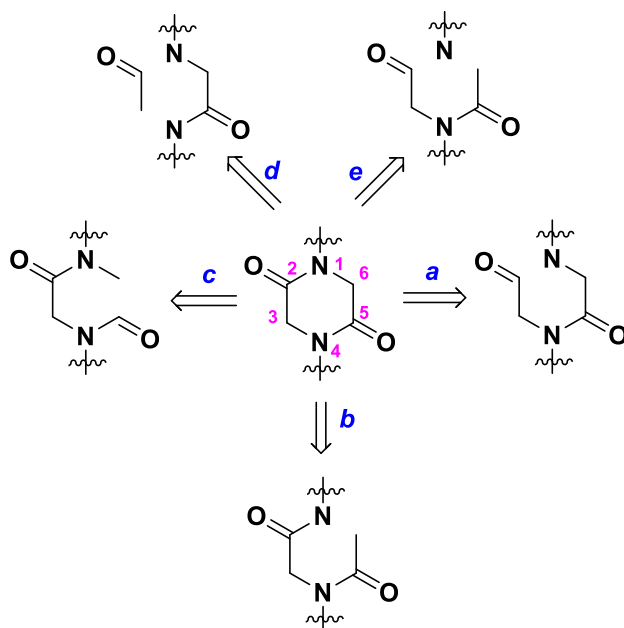
Como la estructura de la Tedanizaina contiene el anillo heterocíclico de 2,5-dicetopiperazina, a continuación, menciono algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre los diversos métodos sintéticos que han sido reportados hasta el momento para la síntesis de 2,5-DKPs.

## 15 ANTECEDENTES

---

### 15.1 Síntesis de 2,5-DKPs.

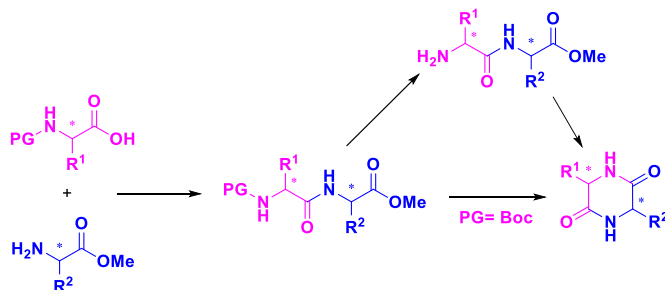
En general, existen tres desconexiones comunes para acceder al anillo de las 2,5-dicetopiperazinas: (a) A través de la formación de un enlace de amida; (b) A través de la formación de un enlace C-N  $sp^3$  y (c) A través de la formación de un enlace C-C, en donde los métodos más comunes son el a y b, en tanto la desconexión c es la más inusual. También se ha reportado: (d) la ciclación tándem vía formación de enlaces N1-C2/C3-N4 y (e) vía acoplamiento C2-N1-C6, este último que fue planteado en este protocolo para la síntesis de la Tedanizaina (Esquema 1).



Esquema 1. Desconexiones más empleadas en la síntesis de 2,5-DKPs

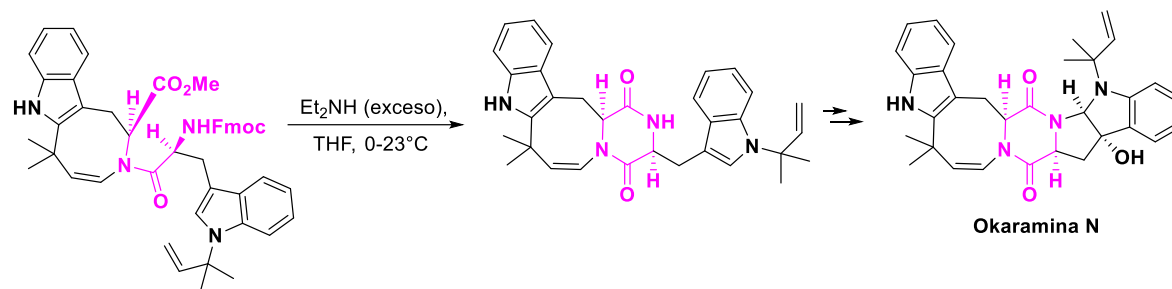
A continuación, menciono los antecedentes más sobresalientes en las que han aplicado estas desconexiones.

La ruta más típica para esta vía utiliza un amino ácido en donde el nitrógeno está protegido, que se hace reaccionar con un  $\alpha$ -amino éster (Esquema 2). El producto resultante se somete a una reacción de desprotección que in situ cicliciza para generar la piperazinona deseada, sin embargo, este método requiere de condiciones de reacción controladas para evitar la racemización de las materias primas. En este sentido, algunos grupos de investigación han reportado que ciertas condiciones de reacción controladas permiten la obtención del heterociclo deseado evitando la racemización durante el proceso.



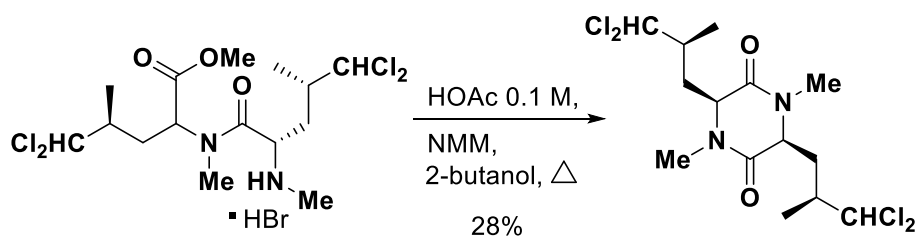
Esquema 2. Ciclación del éster dipeptídico.

Por ejemplo, Baran y colaboradores<sup>8</sup> reportaron la síntesis de la okaramina N. Esta ruta envuelve la exposición de un pirrolidinoindol a un exceso de dietilamina que resulta en la ruptura del grupo protector Fmoc y la subsecuente ciclización para acceder a la correspondiente 2,5-DKP, intermediario clave que emplearon en la síntesis total de la Okaramina (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de Okaramina N a través de la formación de 2,5-DKP.

El grupo de Willis<sup>9</sup> reportó la síntesis de la dysamida B, teniendo como etapa clave la reacción de acilación de la (2S,4S)-5,5-dicloroleucina en condiciones acidas suaves que les permitió acceder in situ al anillo de la 2,5-DKP y cuyo intermediario fue empleado en la síntesis de la dysamida B (Esquema 4).



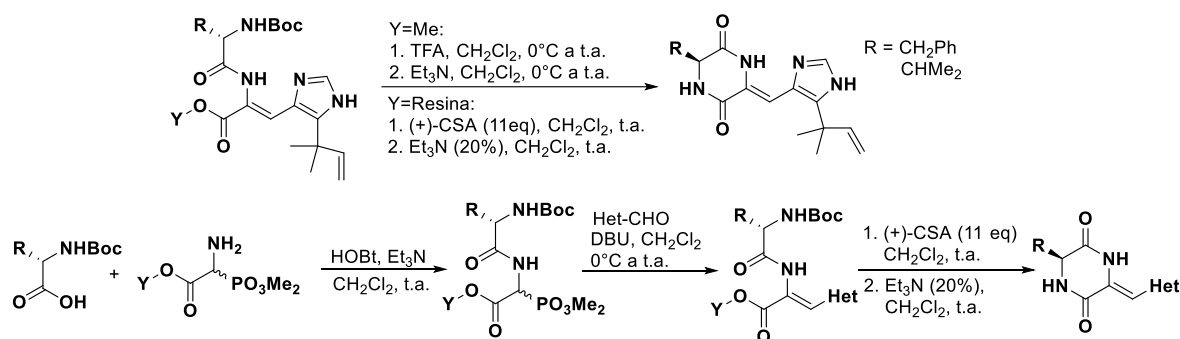
Esquema 4. Ciclización de un éster di peptídico catalizado en condiciones ácidas

Empleando este método, se ha reportado la síntesis de dos 2,5-DKPs; el (-)-fenilahistin y la (-)-aurantiamina, compuestos que han mostrado poseer actividad anticancerígena, ambos han sido preparados tanto en solución como en fase sólida, este último método ha sido empleado para preparar una pequeña librería de dehidro-2,5-dicetopiperazinas,

<sup>8</sup> Baran, P. S.; Gerrero, C. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5628.

<sup>9</sup> Durow, A. C.; Long, G. C.; O'Connel, S. J.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5401.

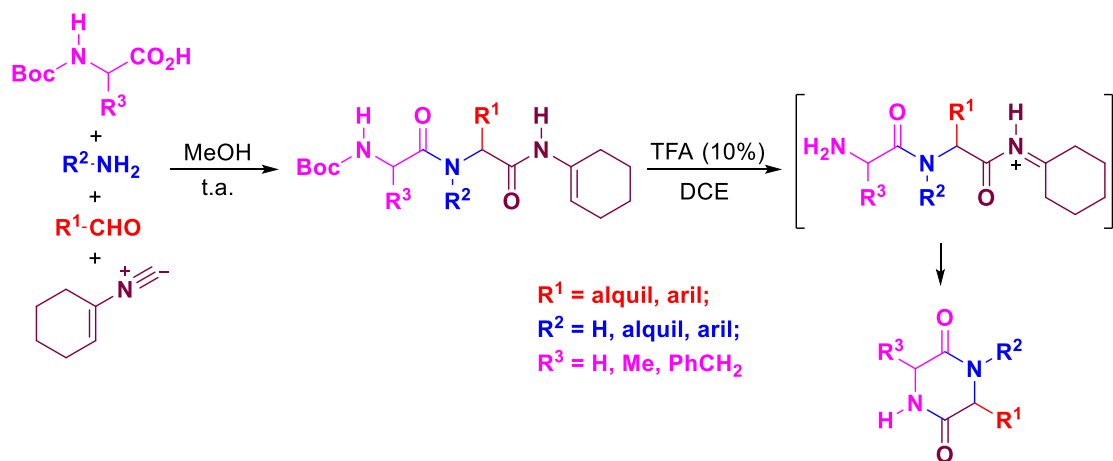
combinando varios aminoácidos con diversos heterociclos, en lo que se involucra una reacción de ciclación de anillo-ruptura de resina (Esquema 5).



Esquema 5. Ciclación con Base-Catalizador a partir de fase sólida y en solución.

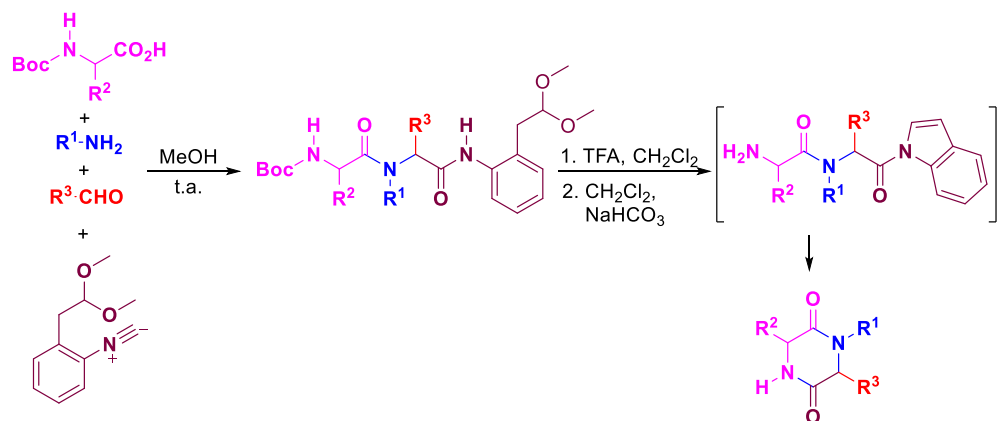
Otra de las alternativas empleadas para la formación de la unidad estructura 2,5-DKP, es que la amida es convertida en un grupo más lábil que permita la reacción de ciclización. En este sentido, el isonitrilo es el precursor a una amida terminal, y la selección de este reactivo ha sido reportado como una etapa clave. El grupo de Later y Hulme<sup>10</sup> llevaron a cabo la síntesis de 2,5-DKPs empleando un aminoácido *N*-Boc protegido que hicieron reaccionar con ciclohexenil isonitrilo, que a través de una reacción de Ugi generaron el dipéptido deseado. Luego, el tratamiento con ácido permitió la remoción del grupo protector unido al nitrógeno y protonó el Carbono terminal de la enamida correspondiente, la cual generó un ion *N*-aciliminio activado. Esta amida “activada” permite el cierre de anillo con la amina primaria formada para generar la mezcla recémica de 2,5-DKP en excelente rendimiento con la expulsión del catión ciclohexeniliminio (Esquema 6).

<sup>10</sup> Hulme, C.; Morrisette, M. M.; Volz, F. A.; Burns, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1113.



Esquema 6. Reacción de ciclización a través del intermediario ion *N*-aciliminio.

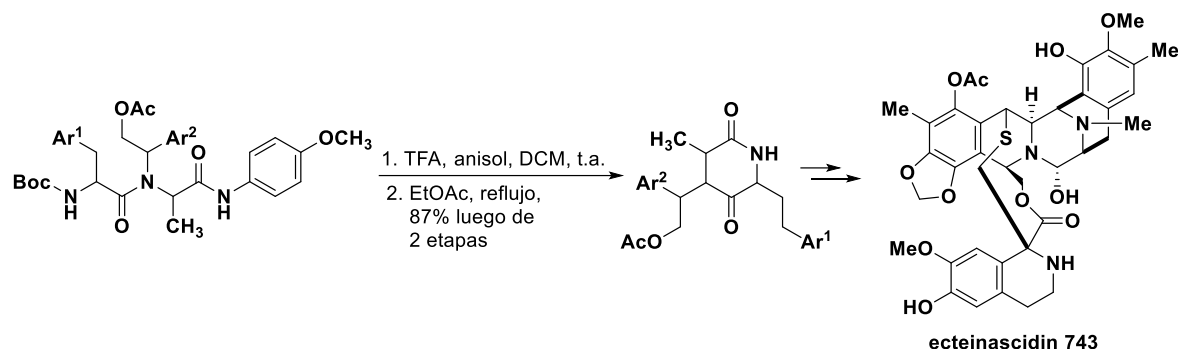
Wessjohann y colaboradores,<sup>11</sup> reportaron la síntesis de 2,5-DKPs empleando un grupo saliente activado que fue estable, de fácil acceso, y fácilmente convertido al correspondiente isonitrilo que permitió acceder a 2,5-DKPs *N*-sustituidas en una reacción “one-pot”. Las condiciones ácidas suaves y la activación quimioselectiva post-Ugi envolvieron simultáneamente la formación de la indoloamida y la remoción del grupo Boc que finalmente permitió que se llevara a cabo la reacción de ciclación sin afectar otro enlace peptídico y con retención estereoquímica de los centros quirales (Esquema 7).



Esquema 7. Ciclización a través del intermediario indolamida

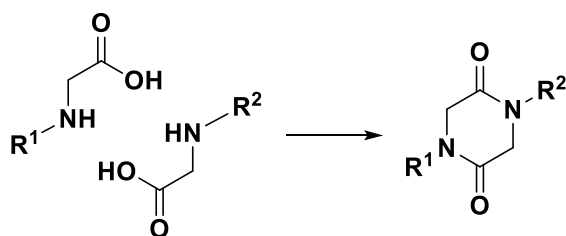
<sup>11</sup> Rhoden, C. R.; Rivera, D. G.; Kreye, O.; Bauer, A. K.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1078.

Empleando estas condiciones de reacción, Fukuyama y colaboradores,<sup>12</sup> reportaron la reacción de ciclización directa de una amida C-terminal. La 2,5-DKP formada, la emplearon como intermediario clave en la síntesis del producto natural ecteinascidin 743 (Esquema 8).



Esquema 8. Ciclización directa. Síntesis total de ecteinascidin 743.

También se ha empleado la condensación directa de dos amino ácidos (p/e: dimerización de la glicina, etc) para formar el anillo de las 2,5-DKPs (Esquema 9).<sup>13</sup>



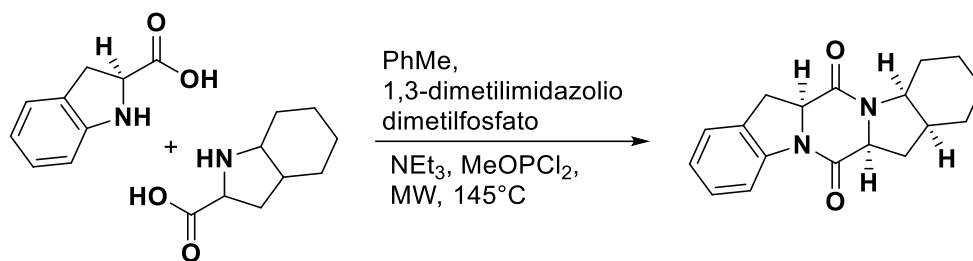
Esquema 9. Obtención de 2,5-DKPs por condensación de amino ácidos.

Santagada y colaboradores,<sup>14</sup> reportaron la síntesis de 2,5-DKPs asistida por microondas empleando una irradiación de 400 W, y accedieron a los heterociclos deseados en rendimientos de 85 a 95% sin que perder la pureza enantiomérica (Esquema 10).

<sup>12</sup> Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6552.

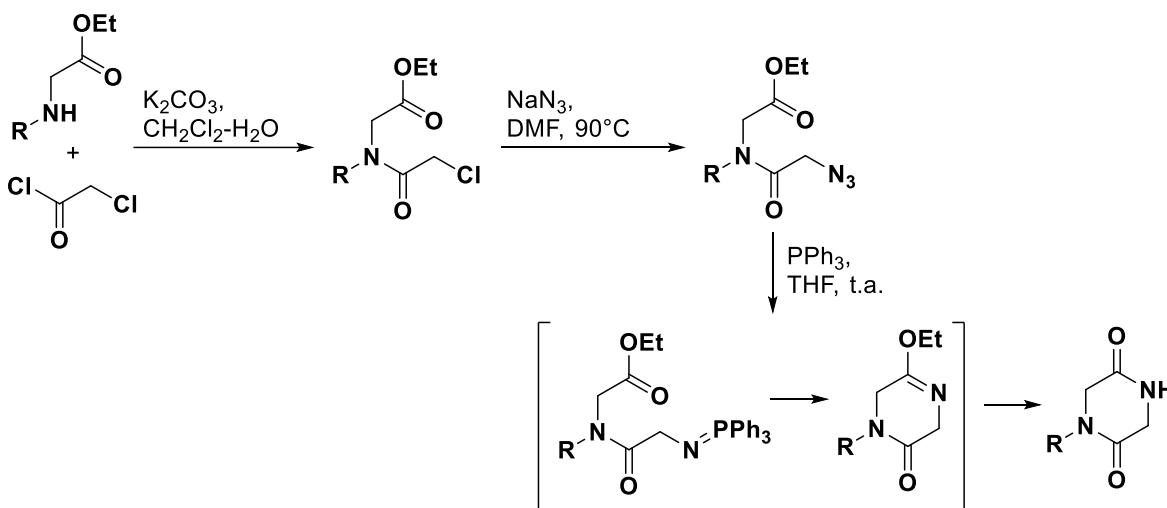
<sup>13</sup> Cavelier, F.; Giraud, M.; Bernanrd, N.; Martinez, J. Original and General Strategy of Dimerisation of Bioactive Molecules. In *Peptides: The Wave of the Future*; Lebl, M., Houghten, R. A., Eds.; American Peptide Society: San Diego, 2001; pp 152-155.

<sup>14</sup> Santagada, V.; Fiorino, F.; Perissutti, E.; Severino, B.; Terraciano, S.; Cirino, G.; Caliendo, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1145.



Esquema 10. 2,5-DKPs no simétricas vía condensación de amino ácidos.

Ganai y colaboradores<sup>15</sup> reportaron la síntesis de 2,5-DKPs a través de una reacción intramolecular aza-Wittig, seguida por la hidrólisis de un imino éter. La azida correspondiente fue preparada a partir de la acilación del amino ácido con cloruro de cloroacetilo seguido por el desplazamiento con azida de sodio que sirvió para la preparación in situ del iminofosforano, mismo que cicla con el grupo carbonilo de éster para generar el minio éter, el cual continua reaccionando para generar las 2,5-DKPs (Esquema 11).



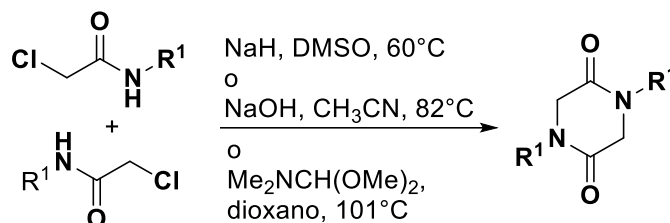
Esquema 11. Obtención de 2,5-DKPs por Ciclación aza-Wittig

La *N*-alquilación ofrece uno de los métodos más comunes para acceder al anillo de 2,5-DKPs 1,4-disustituidas. Estas, pueden ser eficientemente preparadas a través de una reacción de cierre de anillo de  $\alpha$ -haloacetamidas en presencia de una base en una síntesis one-pot. Tal como lo demostró Sahu y colaboradores en 2007,<sup>16</sup> cuando trataron

<sup>15</sup> Majumdar, K. C.; Ray, K.; Ganai, S. *Synlett* **2010**, 14, 2122.

<sup>16</sup> Hazra, A.; Paira, P.; Palit, P.; Banerjee, S.; Mondal, N. B.; Sahu, N. P. *J. Chem. Res.* **2007**, 7, 381.

$\alpha$ -haloacetamidas empleando NaH como base en DMSO a 60°C, accedieron a 2,5-DKPs aril o alquil sustituidas. Otros grupos de investigación demostraron que es posible llevar a cabo este cierre de anillo empleando otras bases como NaOH, sin embargo, la presencia de sustituyentes electroattractores como 3-NO<sub>2</sub> no favorecen la reacción de ciclación.<sup>17</sup> También se ha demostrado que esta reacción funciona empleando *N,N*-dimethylformamida di-Me acetal en dioxano a reflujo<sup>18</sup> (Esquema 12).



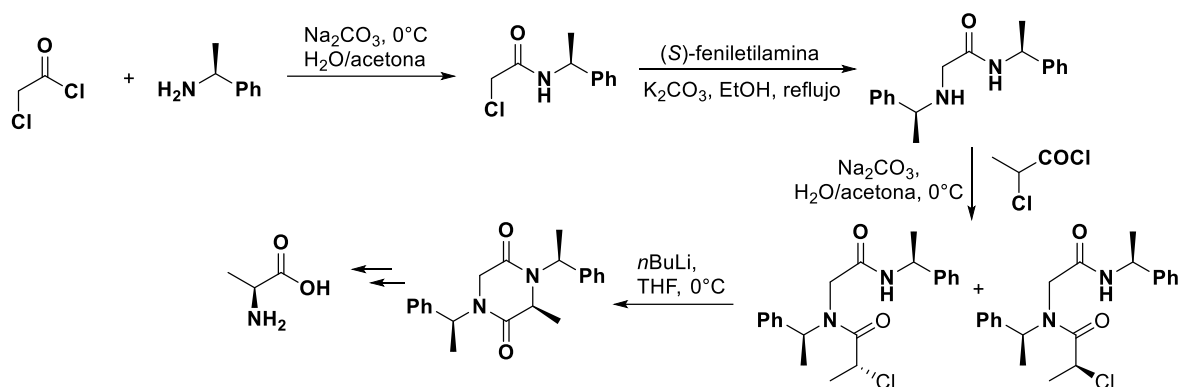
Esquema 12. Obtención de 2,5-DKPs por Ciclación de cloroacetamidas

A pesar de que este método es muy simple, la gran desventaja es que cuando la  $\alpha$ -cloroacetamida proviene de un  $\alpha$ -amino ácido quiral, esta reacción sufre de la pérdida en la pureza enantiomérica, sin embargo, Sandri y colaboradores,<sup>19</sup> reportaron la síntesis de 2,5-DKPs empleando  $\alpha$ -amino ácidos evitando la epimerización del centro estereogénico. En este ejemplo, la cloroacetamida fue obtenida a partir de una amina quiral condensada con cloruro de cloroacetilo. El intermediario resultante fue tratado nuevamente con la amina quiral accediendo a la glicinamida correspondiente. Luego, la acilación con cloruro de cloropropionilo generó la mezcla diastereomérica separable de un precursor acíclico, cuya ciclación bajo condiciones básicas les permitió acceder a la 2,5-DKP, que finalmente fue empleada en la síntesis del  $\alpha$ -amino ácido enantioméricamente puro (Esquema 13).

<sup>17</sup> Cho, S.-D.; Song, S.-Y.; Kim, K.-H.; Zhano, B.-X.; Ahn, C.; Joo, W.-H.; Yoon, Y.-J.; Falck, J. R.; Shin, D.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25, 415.

<sup>18</sup> Abu-Shanab, F. A.; Al-Harrasi, A.; Mousa, S. A. S. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 376.

<sup>19</sup> Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. J. *Org. Chem.* **1992**, 57, 6532.

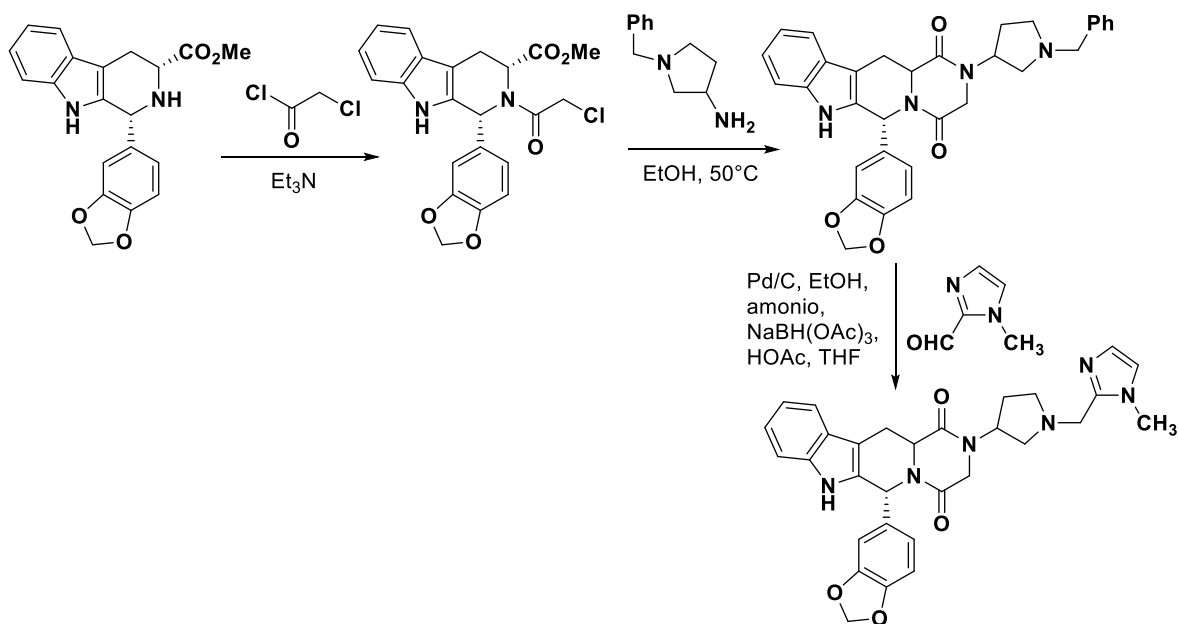


Esquema 13. Obtención de  $\alpha$ -amino ácidos quirales vía la ciclación de cloroacetamidas quirales.

Aunque existen diversos métodos para la obtención de 2,5-DKPs, como en este trabajo se propone acceder a este tipo de heterociclos a través de la formación concertada de los enlaces C2-N1-C6 (método (e), Esquema 1), y que es uno de los métodos menos empleados, a continuación, muestro algunos de los antecedentes más sobresalientes en los que han empleado esta metodología.

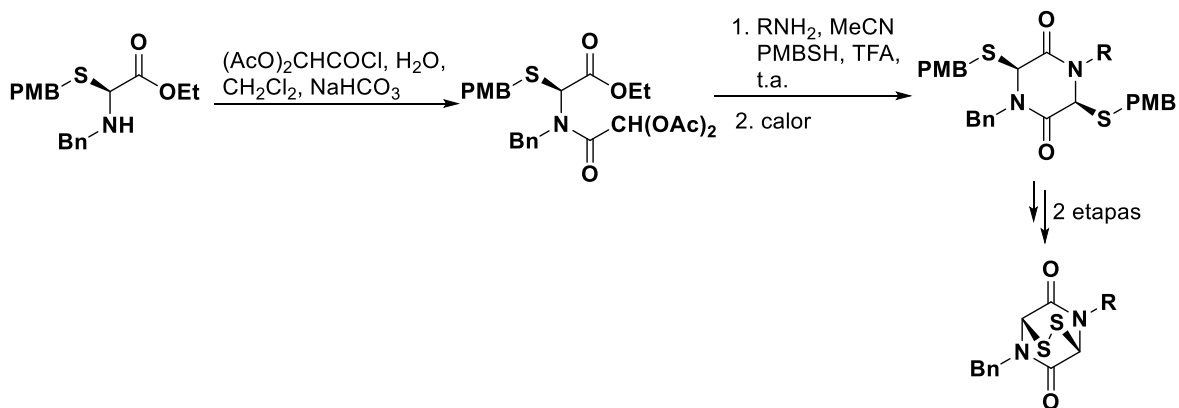
Maw y colaboradores<sup>20</sup> reportaron la síntesis de un número de análogos del tadalafil (análogos del Viagra). Específicamente los autores formaron un precursor amino éster a partir del éster metílico del D-triptófano en una sola etapa. El intermediario resultante fue acetilado con cloruro de cloroacetilo para generar la  $\alpha$ -cloroamida que luego fue tratada con aminas primarias (Esquema 14). El acceso a diversos análogos fue posible a través de la aminación reductiva del nitrógeno de la pirrolidina seguido de una desprotección.

<sup>20</sup> Maw, G. N.; Allerton, C. M. N.; Gbekor, E.; Million, W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1425.



Esquema 14. Ciclación Tándem vía  $\beta$ -Carbolina. Síntesis de análogos de Viagra.

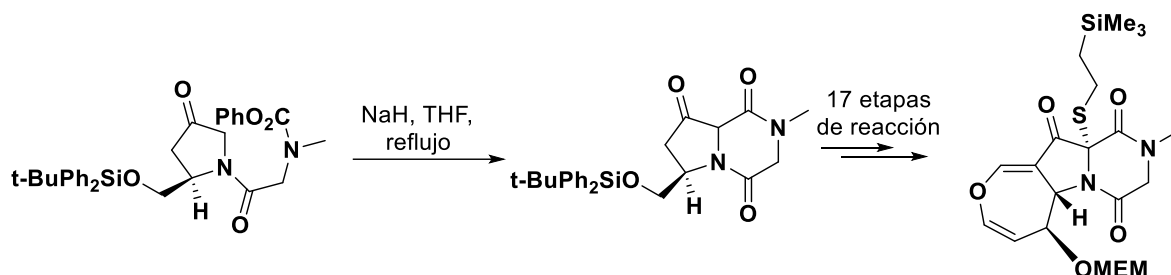
Una metodología de cierre de anillo muy parecida que permitió acceder en cuatro etapas de reacción a unidades estructurales del tipo epiditiodicetopiperazinas, fue aplicada a la síntesis de varios intermediarios (Esquema 15).<sup>21</sup> El producto inicial fue obtenido a partir del cierre de anillo empleando tres componentes para acceder a la mezcla diastereomérica que cuando fue calentada a reflujo por 16 h generó exclusivamente el isómero *cis* termodinámicamente más estable.



Esquema 15. Síntesis de Epiditiodicetopiperazinas a través de una ciclación tándem.

<sup>21</sup> Aliev, A. E.; Hilton, S. T.; Motherwell, W. B.; Selwood, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2387.

La formación del anillo de 2,5-DKP a través de la acilación de un enolato fue reportada por Peng y Clive,<sup>22</sup> quienes la emplearon como etapa clave en la síntesis asimétrica del sistema de anillos tricíclico ADB del antibiótico anticancerígeno MPC1001 (Esquema 16)



Esquema 16. Ciclación a través de la acilación de un enolato.

Como mencionamos en la parte de introducción, este trabajo está enfocado en llevar a cabo la primera síntesis de la 2,5-DKP nombrada como Tedanizaina, en este sentido, en 1991 Rhonda y colaboradores reportaron una piperazina extraída de la esponja marina *tedania ignis* la cual nombraron Cyclo(L-Pro-L-thioPro). Esta fue caracterizada mediante métodos espectroscópicos como RMN de una y dos dimensiones, así como espectrometrías de infrarrojo y masas. Inicialmente la espectrometría de masas arrojó una formula molecular de  $C_9H_{12}N_2O_2S$ .

Posteriormente, la resonancia magnética nuclear de  $^{13}C$  arrojó que la molécula posee 2 carbonos de amida y 7 carbonos  $sp^3$  por lo cual dedujeron que la molécula tenía que ser tricíclica. Por otra parte, la ausencia de banda de absorción de estiramiento de N-H en IR además de la falta de protones intercambiables en  $^1H$  les indicó que ambas eran amidas terciarias.

Los desplazamientos químicos y multiplicidades (tabla 1) de ciertas señales son características del fragmento de prolina lo cual fue confirmado mediante el experimento de COSY.

El fragmento de prolina y 2 amidas terciarias ya establecidos dejó únicamente un fragmento  $C_3H_5S$  por asignar. Un grupo metileno (4.75 y 4.50 ppm) fue asignado entre

<sup>22</sup> Peng, J.; Clive, D. L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 513.

los átomos de Nitrógeno y azufre como un carbono azatioacetal cuyo desplazamiento en  $^{13}\text{C}$  fue asignado como 48.5 ppm. Los elementos remanentes constituían un sistema ABX por lo cual el compuesto debía ser un triciclo formado por una dicetopiperazina constituida por prolina y 3-tioprolina.[3]

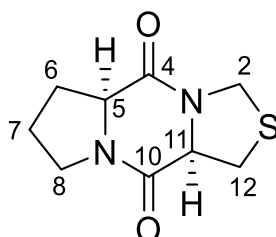


Figura 5. Cyclo(L-Pro-L-thioPro).

Tabla 1. Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la Cyclo(L-Pro-L -thioPro).

| Posición | $^{13}\text{C}$ | $^1\text{H}$               |
|----------|-----------------|----------------------------|
| 2        | 48.5            | 4.75, 4.50, ea 1H, d, 10   |
| 4        | 165.8           | -                          |
| 5        | 60.5            | 4.20, 1H, t, 8             |
| 6        | 27.8            | 2.15, 2.35, ea 1H, m       |
| 7        | 23.2            | 1.95, 2.05, ea 1H, m       |
| 8        | 45.3            | 3.55, 2H, m                |
| 10       | 164.2           | -                          |
| 11       | 62.8            | 4.45, 1H, t, 7             |
| 12       | 32.5            | 3.45, 3.35, ea 1H, dd, 12, |
|          |                 | 7                          |

En 2019 Zhang y colaboradores reportaron una nueva dicetopiperazina aislada a partir de la esponja marina *Tedania sp* la cual nombraron Tedanizaina A la cual fue el segundo ejemplo de una dicetopiperazina que contiene una unidad de tiazolidina.[4]

Mediante espectrometría de masas determinaron que su fórmula molecular era  $C_{10}H_{14}N_2O_2S$ . Por otra parte, mediante estudios de resonancia magnética nuclear de  $^{13}C$  observaron 10 señales de carbono de las cuales 2 son carbonilos, 3 metinos, 4 metilenos y un metilo. Posteriormente, observaron que las señales de la Tedanizaina A eran bastante similares a las de la Cyclo(L-Pro-L -thioPro), [3] por lo que podría tratarse de una dicetopiperazina y gracias a los experimentos de COSY, HSQC y HMBC los hidrógenos y carbonos fueron asignados como en la tabla 2.

Tabla 2. desplazamientos químicos de  $^1H$  y  $^{13}C$  de la Tedanizaina A.

| Posición | $^1H$                           | $^{13}C$ |
|----------|---------------------------------|----------|
| 2        | 5.47 q (6.3)                    | 59.2     |
| 4        | -                               | 164.7    |
| 5        | 4.19 t (8.1)                    | 60.4     |
| 6        | a 2.31-2.42<br>b 1.97-2.21      | 28.0     |
| 7        | 1.87-2.20, 2H                   | 23.0     |
| 8        | 3.55-3.67, 2H                   | 45.4     |
| 10       | -                               | 164.1    |
| 11       | 4.51 t (6.6)                    | 62.0     |
| 12       | a 3.49<br>b 3.45 dd (19.2, 7.2) | 31.9     |
| 13       | 1.57 d (6.3)                    | 22.4     |

El experimento de COSY reveló la presencia de 3 sistemas de acoplamiento como se muestra en la Figura 6. Por otra parte, en el experimento de HMBC se muestran las correlaciones entre H-2/H-6 y C-4, entre H-2 y C-11/C-12 y también entre H-8/H12 y C-10 lo cual corrobora el esqueleto de tiodicetopiperazina.

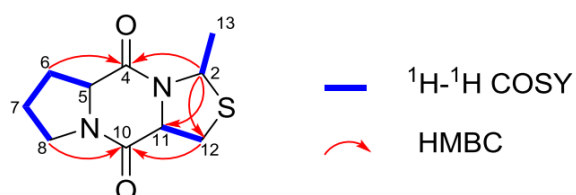


Figura 6. acoplamientos de COSY y HMBC de la Tedanizaina A

Finalmente, la configuración relativa fue determinada por experimento de NOESY. La correlación entre H-11 y H-5/H-13 reveló que dichos hidrógenos se encuentran en la misma orientación (Figura XX).

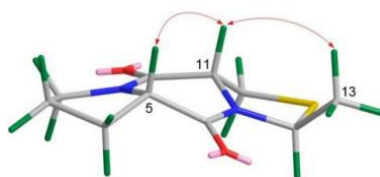


Figura 7. correlaciones clave NOE de la Tedanizaina A.

Como pudimos observar muchas de estas dicetopiperazinas que han sido aisladas de diferentes especies de esponjas marinas y son objeto de estudio bastante interesantes debido a los núcleos, grupos funcionales y estereoquímica que poseen, sin embargo, muchas de estas no han sido sintetizadas, y como vimos previamente inclusive algunas pueden tener una estructura propuesta errónea, es por estas razones que nos planteamos los siguientes objetivos.



## 16 OBJETIVOS

---

### 16.1 Objetivo general

Realizar la primera síntesis total de la Tedanizaina A con buenos rendimientos químicos y estereoquímicos.

### 16.2 Objetivos particulares

Utilizar la L-cisteína como inductor quiral en la formación de la tiazolidina, como parte de los tres ciclos que conforman a la Tedanizaina A.

Realizar una ciclación intramolecular diastereoselectiva para acceder a la unidad de la 2,5-DKP con la estereoquímica deseada.

Determinar por diversos métodos espectroscópicos de configuración absoluta o relativa de los tres centros estereogénicos que posee la Tedanizaina A.

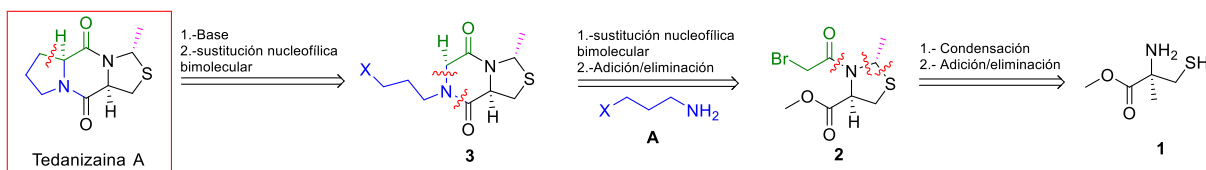
## 17 DICUSION Y RESULTADOS

Para llevar a cabo nuestros objetivos, nos planteamos el siguiente esquema retrosintético para la obtención de la Tedanizaina A.

La Tedanizaina A podemos obtenerla a partir de la DKP **3** mediante la formación de un carbanión en la posición  $\alpha$  a ambos grupos electroattractores del anillo de piperazina con una base, una vez formado el carbanión este realizara una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular con el grupo saliente X.

A su vez el compuesto **3** podemos obtenerlo a partir de la *N*-aciltiazolidina **2** mediante una sustitución nucleofílica bimolecular del compuesto A al átomo de Br. Posteriormente, el átomo de Nitrógeno realizará una adición/eliminación en el carbonilo de éster para realizar un cierre de anillo y formar la piperazina.

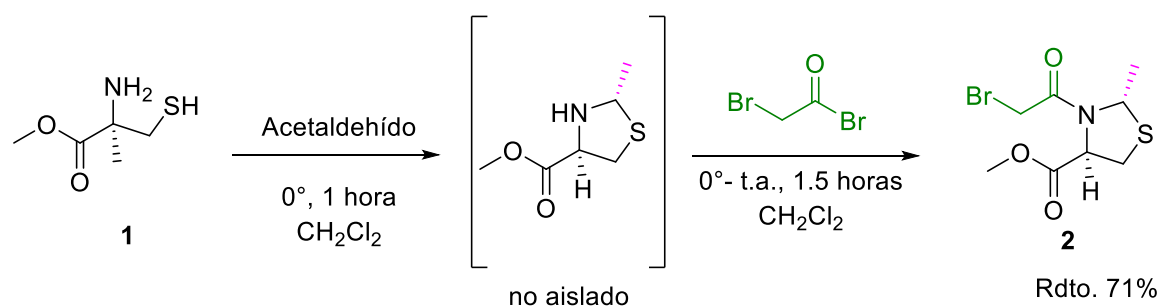
Por otra parte, el compuesto **2** podemos obtenerlo a partir del Cisteinato de metilo **1** mediante una condensación entre este y acetaldehído para formar una tiazolidina, la cual será condensada con bromuro de bromoacetilo mediante una reacción de adición eliminación (Esquema 17).



Esquema 17. esquema retrosintético de la Tedanizaina A

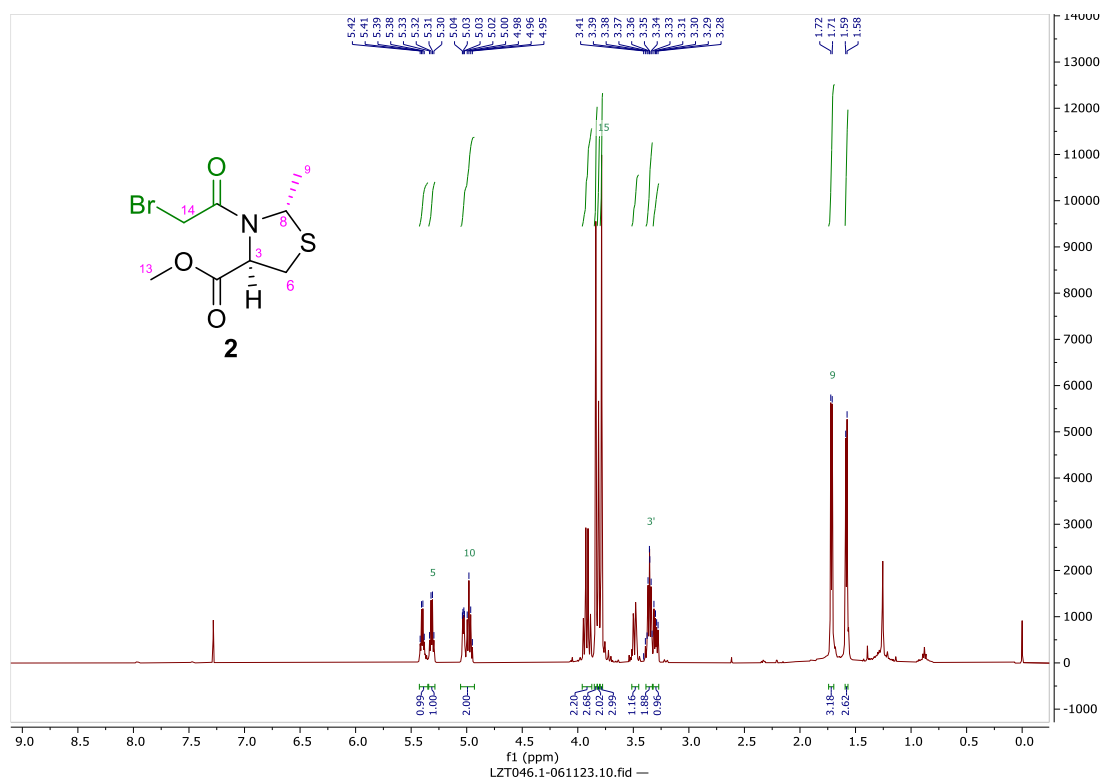
Una vez establecido nuestro análisis retrosintético procedimos a realizar los primeros experimentos, para esto hicimos reaccionar al cisteinato de metilo utilizando las condiciones de reacción previamente reportadas por nuestro grupo de investigación las cuales consistieron en condensar el cisteinato de metilo con acetaldehído a 0°C (ya que este último posee un punto de ebullición de 20°C), por un periodo de una hora en un sistema de disolventes H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Una vez corroborado el consumo de las materias

primas, realizamos la extracción del compuesto obtenido con Cloroformo y una vez aislado procedimos a hacerlo reaccionar con bromuro de bromoacetilo a 0°C por espacio de una hora y media para darnos así al compuesto **2** en un rendimiento del 71% por ciento después de ser purificado por columna (Esquema 17).



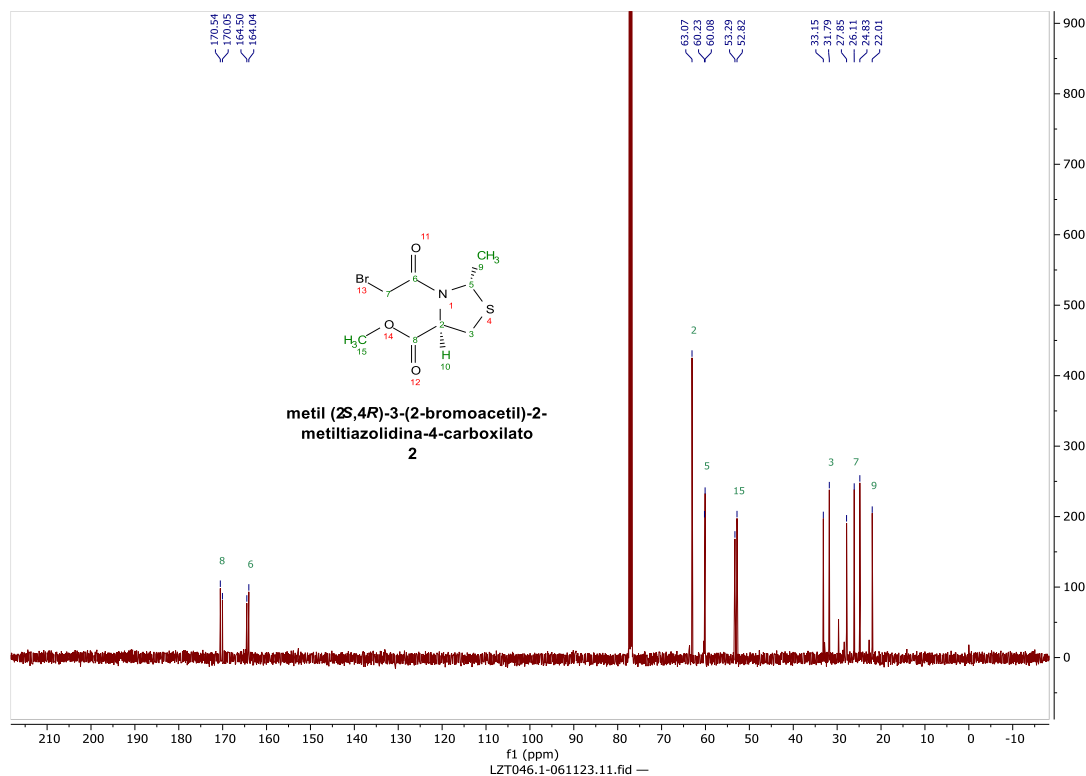
Esquema 17. síntesis de la tiazolidina **2**.

Corroboramos la obtención del compuesto **2** mediante los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en donde podemos observar que todas las señales clave están duplicadas en una proporción prácticamente 1:1, esto puede significar dos cosas. La primera es que se trata de un par de diastereoisómeros inseparables por TLC ya que en esta únicamente se observa la presencia de un compuesto. Y la segunda es que se muestra un equilibrio rotamérico influenciado por algún efecto estérico u electrostático. Las señales cuádruples en 5.40 y 5.31 ppm corresponden al hidrógeno tioaminal H-5, además las señales de 3.28 a 3.41 ppm que corresponden a los hidrógenos del metileno  $\alpha$  al grupo carbonilo. El resto de las señales confirma la estructura propuesta (Espectro 1).



Espectro 1. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **2**.

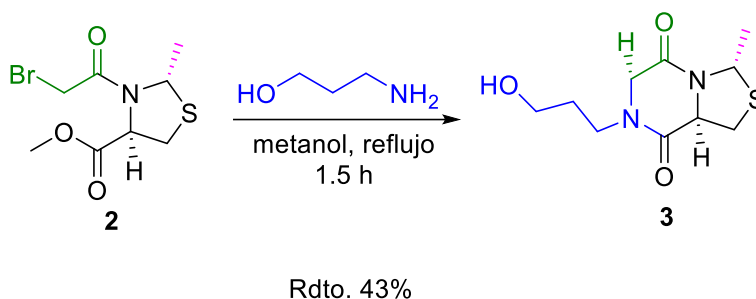
En el caso del espectro de  $^{13}\text{C}$  observamos las señales en 60.2 y 60.0 ppm que asignadas al carbono tioaminal C-5, así como las señales en 27.8 y 26.1ppm que corresponden al carbono del metileno  $\alpha$  al grupo carbonilo (Espectro 2).



Espectro 2. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto 2.

Decidimos utilizar el compuesto obtenido para la siguiente reacción ya que de ser el caso de rotámeros, en pasos posteriores donde ciclemos, la molécula adquirirá tensión por parte de los anillos lo que impedirá dicho equilibrio rotamérico. Por otra parte, en el caso de tratarse de diastereoisómeros esperamos que los compuestos obtenidos en pasos posteriores cuenten con factores de retención distintos lo cual facilite su purificación y elucidación.

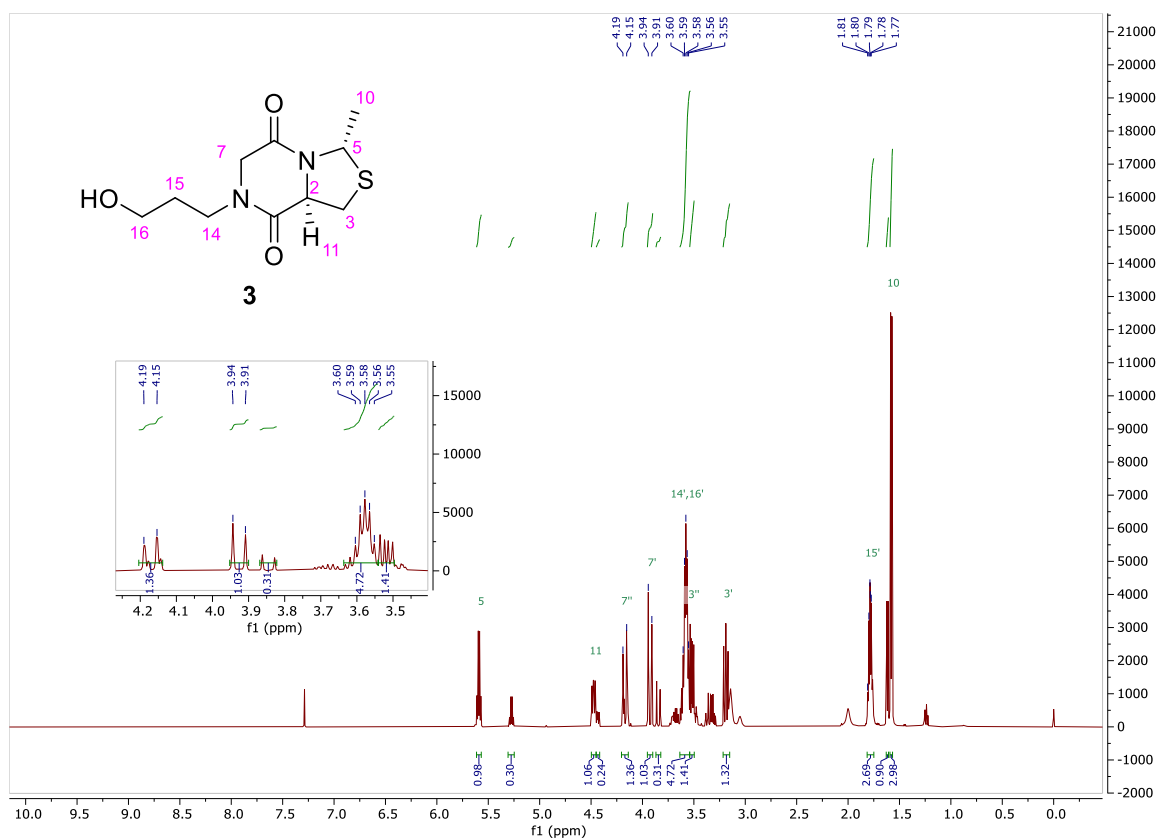
Una vez obtenido el compuesto **2** procedimos a hacerlo reaccionar con 3-aminopropan-1-ol en condiciones de reflujo utilizando metanol como disolvente por un periodo de 1.5 horas para obtener así al compuesto **3** como cristales traslucidos en un rendimiento del 43% después de ser purificado por columna cromatográfica (Esquema 18).



*Esquema 18. Síntesis de la dicetopiperazina **3**.*

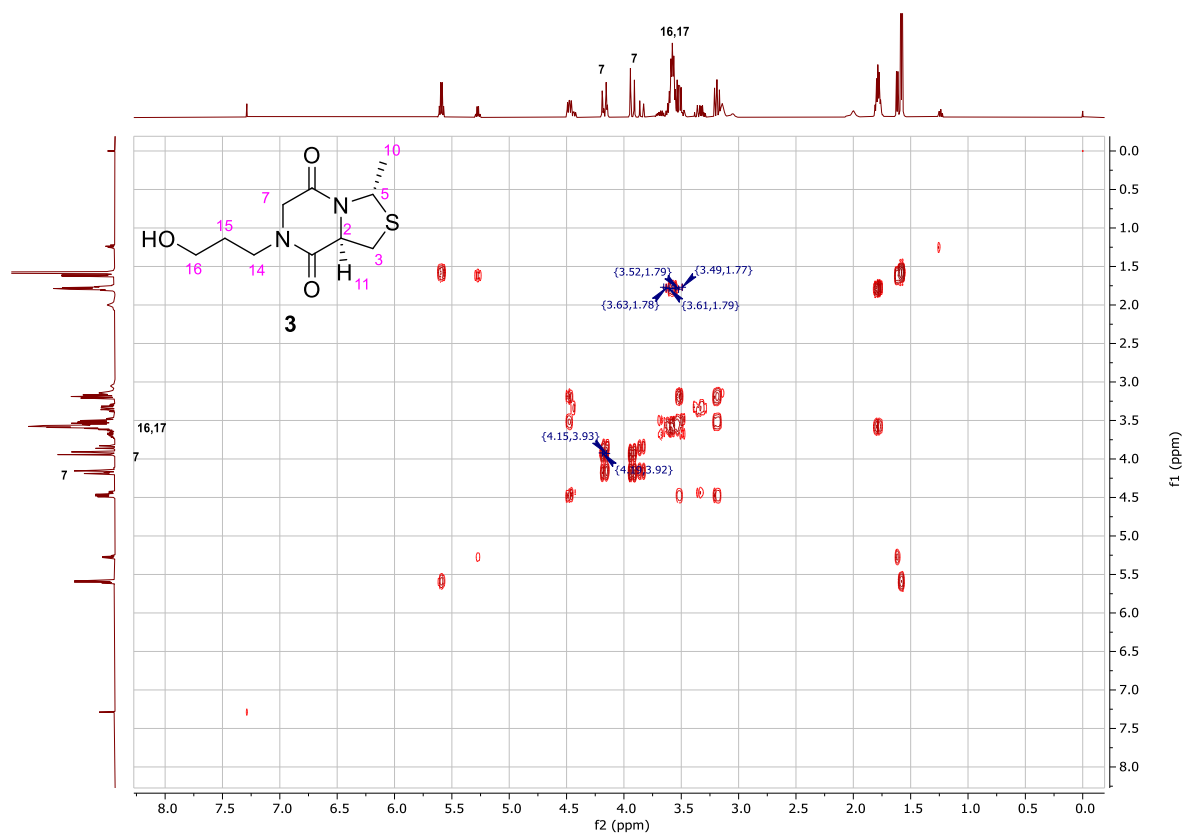
Se corroboró la obtención del compuesto **3** mediante los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En este punto observamos algo bastante interesante, como se puede observar en el espectro de  $^1\text{H}$  la proporción de las señales duplicadas cambió significativamente de 1:1 como se observaba en la materia prima a una proporción 77:23, hecho que evidencia que se trata de rotámeros y no de diastereoisómeros ya que en este paso formamos un ciclo de piperazina lo cual reduce los grados de libertad de ambos rotámeros y es por esta razón que se ve afectada tan drásticamente la proporción de ambos.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  podemos observar 2 señales dobles en 4.17 y 3.92 ppm como un sistema AB que corresponden al metileno endocíclico del ciclo de piperazina así como una colección de señales en 3.57 ppm que integran para 4 hidrógenos las cuales fueron asignadas a los metilenos H-16 y H-14 y además de una señal quintuple en 1.78 ppm la cual fue asignada al metileno H-15. El resto de las señales confirma la estructura propuesta (Espectro 3).



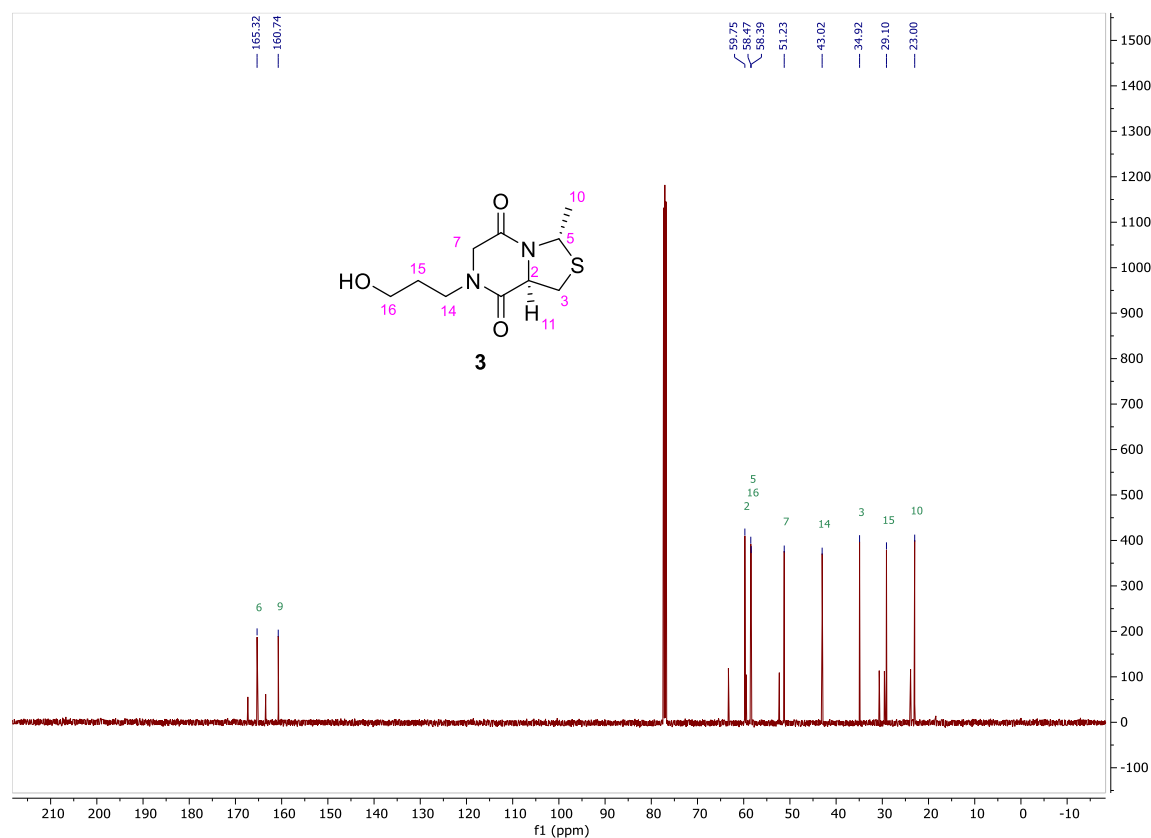
*Espectro 3.* RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **3**.

Para reforzar lo propuesto previamente también nos apoyamos del espectro de dos dimensiones COSY en el cual observamos los acoplamientos entre los hidrógenos vecinales H-15, H-16, H-17 y además del acoplamiento geminal de los hidrógenos H-7 (Espectro 4).



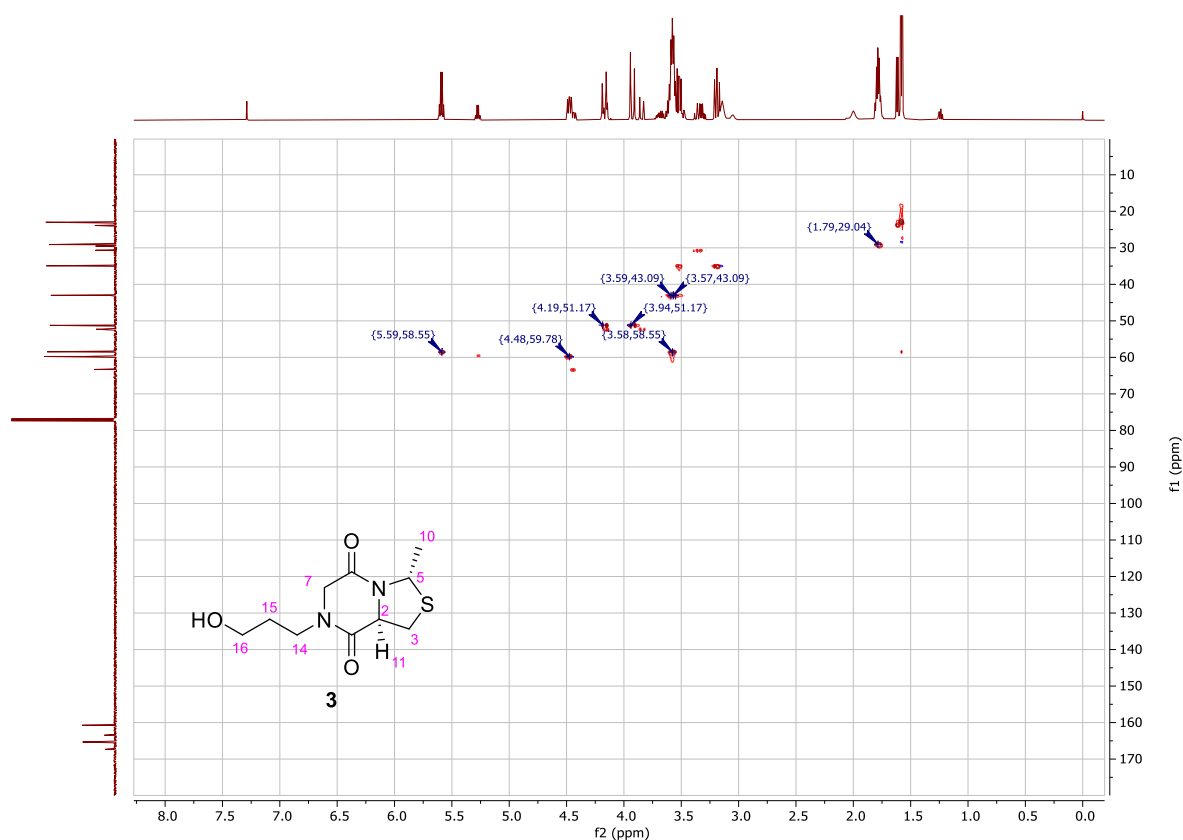
*Espectro 4. RMN de COSY del compuesto 3.*

En el caso del experimento de RMN- $^{13}\text{C}$  podemos observar las señales en 51.2 ppm la cual corresponde al metileno endocíclico del anillo de piperazina. Además, las señales en 58.4, 51.2 y 29.1ppm las cuales corresponden a los metilenos de la cadena hidrocarbonada unida al átomo de nitrógeno de la piperazina (Espectro 5).



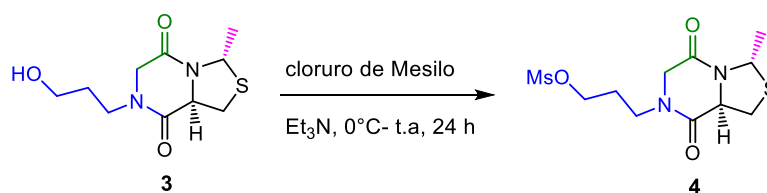
*Espectro 5. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **3**.*

Finalmente, en el experimento de HSQC podemos observar que todos los acoplamientos  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  coinciden a la perfección con todo lo previamente propuesto con lo cual corroboramos la obtención del compuesto deseado **3** (Espectro 6).



Espectro 6. RMN de HSQC del compuesto **3**.

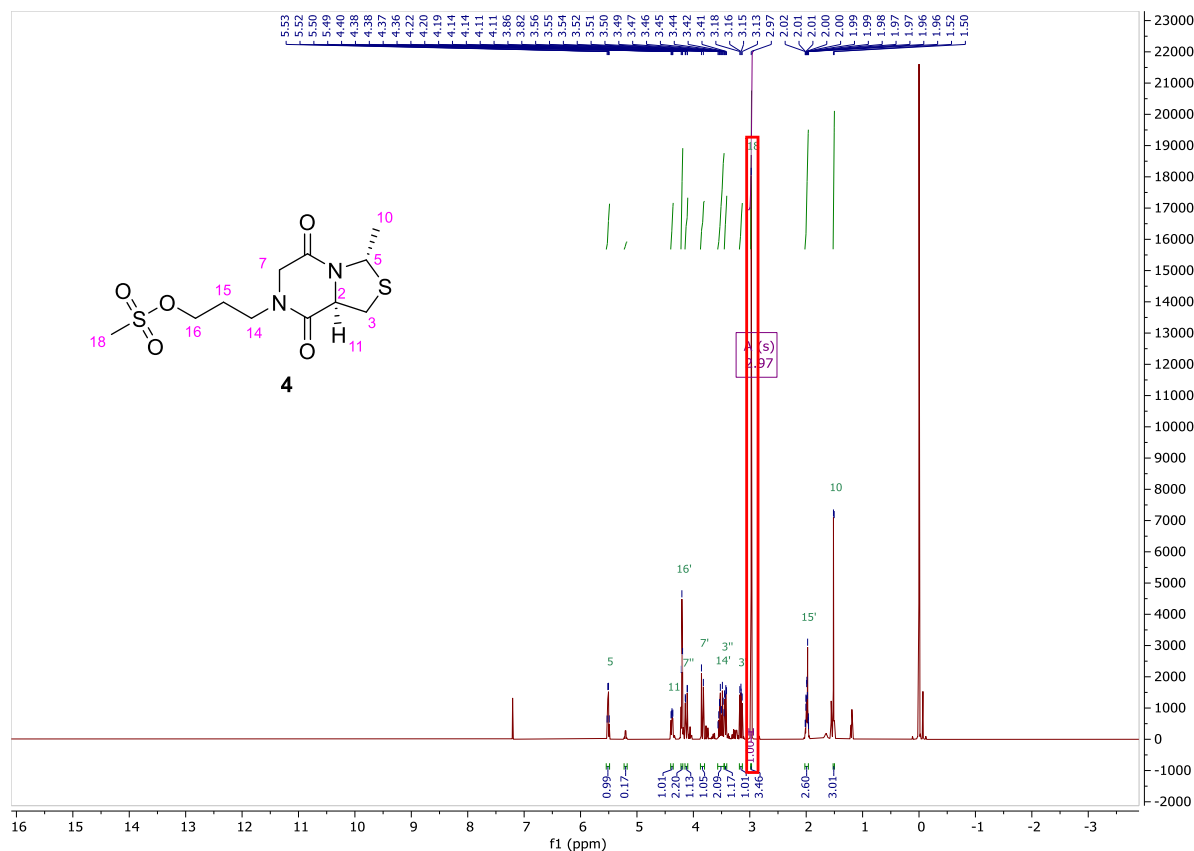
Una vez aislado el compuesto **3** procedimos a tosilarlo, sin embargo, no se observó avance en la reacción por lo cual procedimos a mesilarlo para esto utilizamos cloruro de metansulfonilo y trietil amina por un periodo de 24 horas darnos accediendo así al compuesto deseado **4**. En este caso no fue posible determinar el rendimiento ya que fue un compuesto muy inestable que al intentar purificarlo se descomponía (Esquema 19).



Esquema 19. O-Mesilación del compuesto **3**

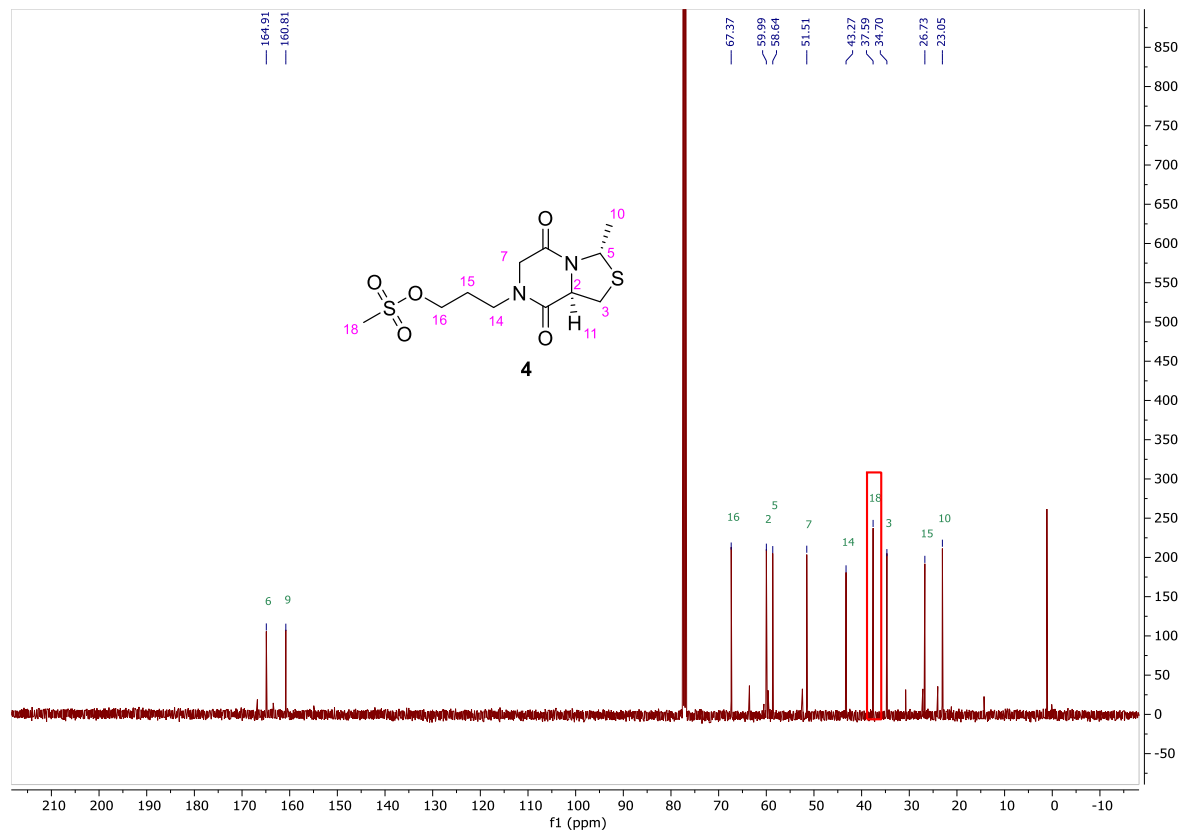
La obtención del mesilado **4** se corroboró mediante los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en 1 y 2 dimensiones.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  observamos una nueva señal simple en 2.29 ppm que integra para 3 hidrógenos que corresponde a los hidrógenos del grupo mesilo. El resto de las señales son bastante similares a las observadas en el alcohol **3** (Espectro 7).



Espectro 7. RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **4**.

Por otra parte, en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  también observamos una nueva señal en 37.5 ppm la cual corresponde al grupo al carbono del grupo mesilo. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 8).



*Espectro 8.* RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **4**.

Una vez obtenido este compuesto procedimos a realizar la ciclación intramolecular utilizando diferentes bases a diferente temperatura, sin embargo, el producto ciclado Tedanizaina A nunca fue observado, únicamente observamos el alcohol producto de la hidrólisis del grupo mesilo (Tabla I).

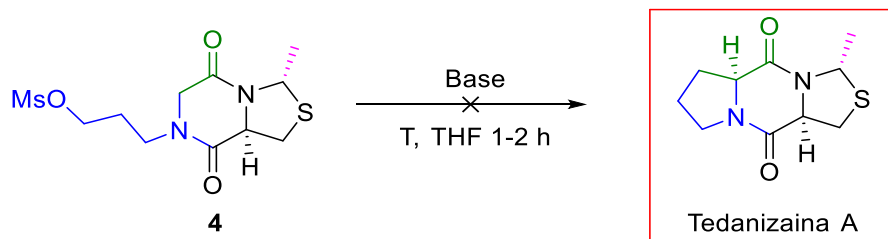


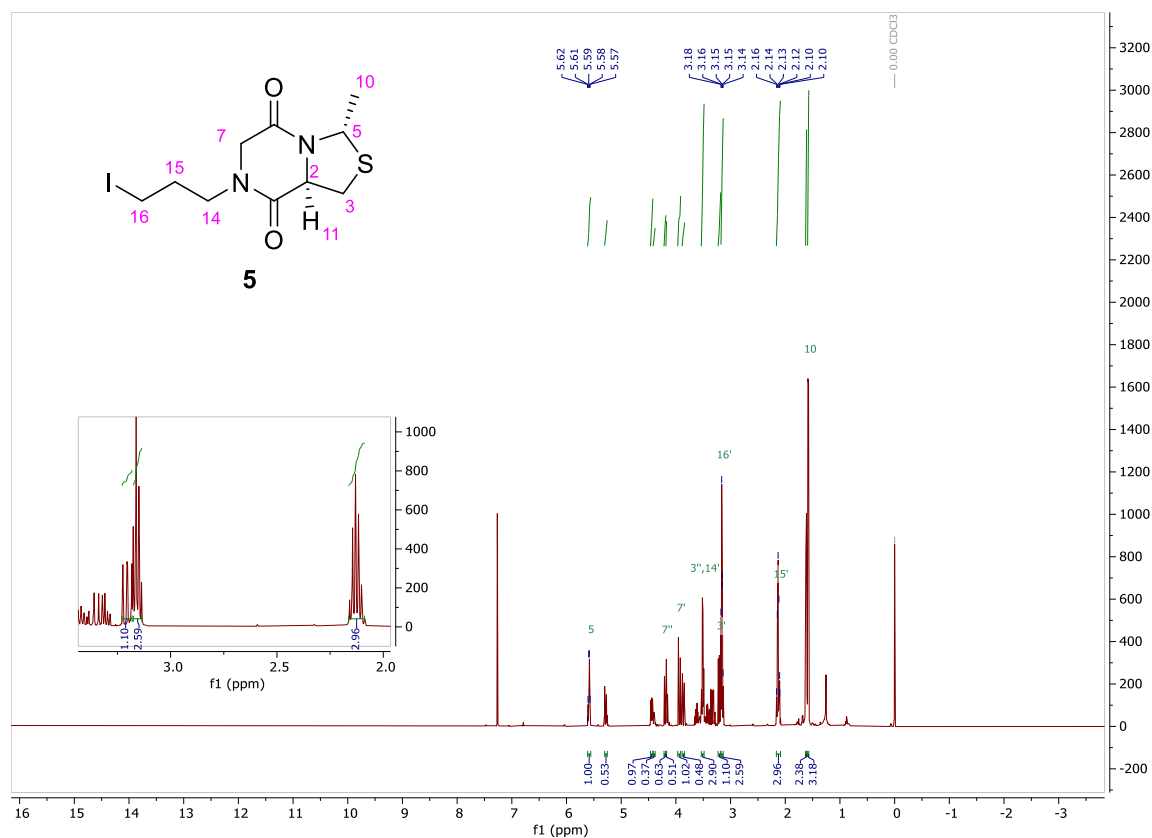
Tabla I. Pruebas de ciclación de compuesto **4**.

| Prueba | Base   | Temperatura | Equiv. | Producto |
|--------|--------|-------------|--------|----------|
| 1      | LiHMDS | -78°C       | 2      | <b>3</b> |
| 2      | LiHMDS | 0°C         | 2      | <b>3</b> |
| 3      | LiHMDS | 0°C         | 4      | <b>3</b> |
| 4      | n-BuLi | -78°C       | 2      | <b>3</b> |
| 5      | n-BuLi | 0°C         | 2      | <b>3</b> |

Debido a este resultado, nos dimos a la tarea de intercambiar el grupo saliente a iodo, mediante una reacción de Appel sobre el sustrato **3**, para esto lo hicimos reaccionar con yodo, trifenil fosfina e imidazol y utilizando THF como disolvente por un periodo de 1.5 horas para darnos así al compuesto iodado **4** como un aceite amarillento. Sin embargo, en esta reacción también tuvimos un inconveniente y esto se debe a que el óxido de trifenilfosfina que se forma como subproducto de la reacción posee un factor de retención casi idéntico al del producto yodado y por esta razón se nos dificultó calcular el rendimiento de esta etapa.

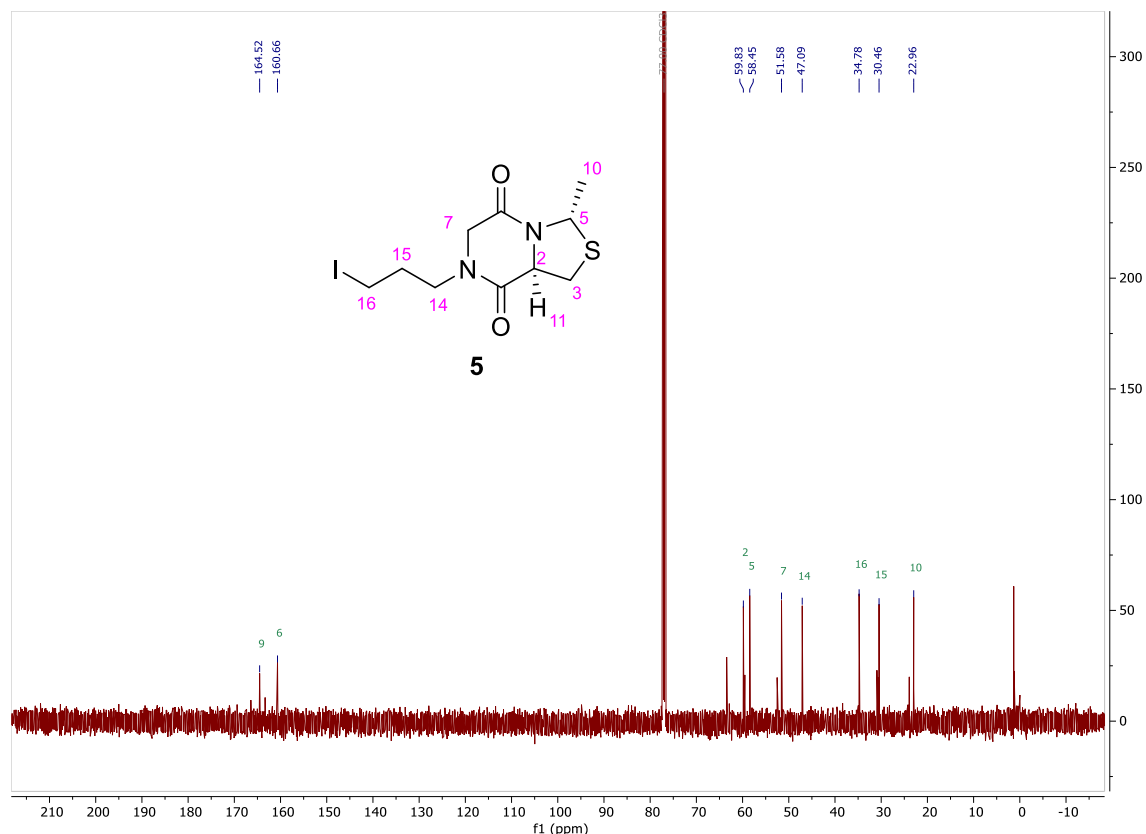
Mediante cromatografía en columna logramos aislar una parte pura del compuesto la cual nos sirvió para realizar la espectroscopia correspondiente.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  podemos observar que el espectro es prácticamente idéntico al de compuesto hidroxilado **4** solo con la diferencia del desplazamiento de los hidrógenos H-15 ahora en 2.13 ppm y los H-16 en 3.15 ppm debido al intercambio de grupo funcional hidroxilo por Yodo (Espectro 9).



Espectro 9. RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **5**.

Del mismo modo en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  podemos observar los desplazamientos prácticamente idénticos al compuesto hidroxilado salvo por los carbonos C-15 y C-16 los cuales se encuentran en 30.4 y 34.7ppm respectivamente (Espectro 10).



*Espectro 10.* RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **5**.

Lamentablemente debido a la falta de tiempo la síntesis quedó hasta este paso, pero los resultados son prometedores para la finalización futura de esta estrategia sintética.

## 18 CONCLUSIONES

---

Las criaturas marinas poseen una infinidad de DKPs interesantes de los cuales muchos aun no existen síntesis reportadas de las mismas, es por este motivo que nos motivamos a realizar esta síntesis.

Logramos sintetizar varios precursores de la tedanizaina A con rendimientos moderados los cuales se estudiarán en un futuro para las respectivas pruebas de ciclación y así obtener el compuesto moderado. A pesar de los inconvenientes que tuvimos nos mantenemos motivados con esta estrategia sintética ya que sería la primera síntesis reportada de este compuesto.

La estrategia sintética propuesta es prometedora para la síntesis de series de DKPs análogas a la tedanizaina A.

## 19 PARTE EXPERIMENTAL

---

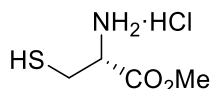
### 19.1 Detalles experimentales generales.

Los disolventes y reactivos se utilizaron tal como se compraron a los proveedores comerciales, a menos que se indique lo contrario. Se secó tetrahidrofurano (THF) sobre sodio y benzofenona, se destiló y se usó inmediatamente. Los espectros de RMN se obtuvieron en un instrumento Bruker Advance III de 500 MHz, con referencia a los picos residuales de cloroformo deuterado ( $^1\text{H}$ , 7,26 ppm; y  $^{13}\text{C}$ , 77,0 ppm). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están en ppm y las multiplicidades de las señales se describen utilizando las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), m (multiple). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están en Hz. Los espectros infrarrojos se obtuvieron como materiales puros en un instrumento Perkin-Elmer Frontier, interfaz ATR. Las rotaciones específicas se midieron con un instrumento Perkin-Elmer 341 a 20 °C, utilizando la línea D de sodio (589 nm). El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) sobre placas de gel de sílice con soporte de aluminio, se visualizó con luz ultravioleta y se reveló usando tinciones de vainillina, permanganato de potasio o Dragendorff-Mulnier, preparadas de acuerdo con métodos conocidos. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice (malla 70-230) o alúmina neutra (Actividad 1 de Brockman).

## 20 SINTESIS DE LOS COMPUESTOS

---

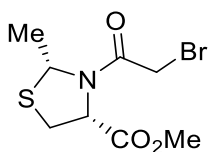
### 20.1 Clorhidrato de metil ester de L-Cisteína (1)



En un matraz de bola de 250 mL provisto con un agitador magnético que contiene una suspensión de L-cisteína (10.00 g, 82,53 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (200 ml) se añadió lentamente cloruro de tionilo (9.0 ml, 123.80 mmol, 1.5 equiv.) a 0 °C en un baño de agua con hielo. La solución resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min y posteriormente se calentó a reflujo durante 4 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío para dar el crudo de reacción como un sólido amarillo pálido (14.14 g, cuantitativo) que se usó en las siguientes reacciones sin purificación adicional. Se purificó una muestra representativa mediante recristalización en AcOEt/MeOH 5:2 v/v para producir **1** en forma de agujas incoloras. Rendimiento cuantitativo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.9 \text{ (c = 0.5, H}_2\text{O)}$$

### 20.2 Metil (2*R*,4*R*)-3-(2-bromoacetil)-2-metiltiazolidina-4-carboxilato (2).



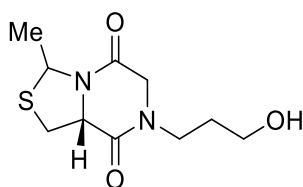
En un matraz de bola de 100 mL provisto con un agitador magnético que contiene una mezcla agitada de X (1.00 g, 5.80 mmol, 1.0 equiv.) y bicarbonato de sodio (0.56 g, 6.38 mmol, 1.1 equiv.) se añadió acetaldehído (0.65 ml, 11.62 mmol, 2.0 equiv.) en EtOH/H<sub>2</sub>O 2:1 v/v (15 ml) a 0 °C en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura hasta que se detectó el consumo del material inicial mediante TLC y posteriormente se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron

con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para producir el crudo de reacción como un aceite de color amarillo pálido, que se utilizó inmediatamente sin purificación adicional para evitar su descomposición.

Se añadió bromuro de bromoacetilo (0.61 ml, 6.96 mmol, 1.2 equiv.) a una mezcla agitada del producto bruto y bicarbonato de sodio (0.56 g, 6.38 mmol, 1.1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 1:1 v/v (10 mL) a 0 °C en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y agua (10 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. como un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt 2:1 v/v) para producir **2** como un aceite transparente que cristalizó al reposar como placas incoloras (1.16 g, 71%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -84.5 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

### 20.3 (3*R*, 8*aR*)-7-(3-hidroxipropil)-3-metiltetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazina-5,8-diona (3)



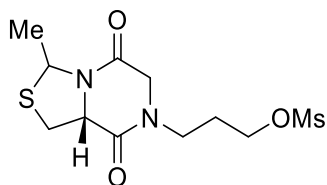
En un matraz de bola provisto con un agitador magnetico se calentó una mezcla de SYN2 (1.00 g, 3.54 mmol, 1.0 equiv.), carbonato de sodio anhidro (0.41 g, 3.9 mmol, 1.1 equiv.) y 3-aminopropanol (0.30 ml, 3.9 mmol, 1.1 equiv.) en MeOH a reflujo durante 2 h y una vez que se corroboró el consume de la materia prima mediante TLC se dejó reposar hasta alcanzar temperatura ambiente. El crudo de reacción (0.81 g, 83%) se soportó sobre

Celita y posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra (AcOEt/MeOH 100:0 → 9:1 v/v) para producir **3** Rendimiento 66%.

$$[\alpha]_D^{20} = +103.5 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.59 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.52 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 11.2, 9.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.67 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **RMN-<sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3, 160.7, 59.7, 58.4, 58.3, 51.2, 43.0, 34.9, 29.1, 23.0.

20.43-((8a*R*)-3-metil-5,8-dioxotetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazin-7(1*H*)propil metansulfonato (**4**)

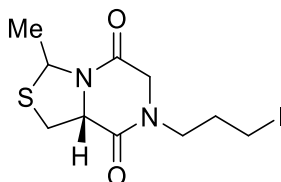


En un matraz de bola de 50 mL se añadió cloruro de metanosulfonilo a una solución de SYN3 y trietilamina a 0 °C en un baño de agua con hielo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 2 h y luego se agitó constantemente a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar el crudo de reacción como un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt 1:1 → 1:2 → 0:1) para producir **4** como pequeñas agujas incoloras.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, Chloroformo-*d*) δ 5.51 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.36 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.58 – 3.45 (m, 2H),

3.43 (dd,  $J = 11.3, 6.2$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 11.3, 9.5$  Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.51 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 160.8, 77.4, 77.1, 76.9, 67.3, 59.9, 58.6, 51.51, 43.27, 37.59, 34.70, 26.73, 23.0.

20.5 (8a*R*)-7-(3-yodopropil)-3-metiltetrahidro-3*H*-tiazolo[3,4-*a*]pirazina-5,8-diona (**5**).



En un matraz de bola provisto con un agitador magnético se añadió yodo a una solución de SYN3, trifenilfosfina e imidazol en THF a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó constantemente durante 1.5 horas. Después de este tiempo, se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso saturado ( ) para apagar la reacción y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto **5** como un aceite amarillo que solidificó tras la trituración con hexano.

**RMN- $^1\text{H}$**  (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  5.59 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.21 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 3H), 3.21 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 3H), 2.12 (q,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.5, 160.6, 59.8, 58.4, 51.5, 47.0, 34.7, 30.4, 22.9.