

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Posgrado en Ciencias Químicas

“SÍNTESIS DE ZWITTERIONES OXAZOLOPIPERIDIN-2-ONA DERIVADOS DE β -ENAMINOESTERES QUIRALES A PARTIR DEL (R)-(-)-2-FENILGLICINOL”

Tesis presentada para obtener el grado de Doctorado en Ciencias
Químicas en el área de Química Orgánica

Presenta:

M. en C. Ramón Enrique Reyes Bravo

Directores de tesis:

Dr. David Miguel Aparicio Solano

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Profesores Investigadores del Centro de
Química del Instituto de Ciencias

H. Puebla de Zaragoza a 8 de octubre de 2021

Este trabajo de investigación fue desarrollado en el laboratorio de Química Orgánica del centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. David Miguel Aparicio Solano y el Dr. Joel Terán Vázquez.

Es importante mencionar que fue posible su realización gracias al apoyo económico por parte del CONACYT mediante la beca asignada con número de registro 658611

(Carta dirigida al comité tutorial)

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por todas las bendiciones recibidas durante este capítulo de mi vida que hoy termina, estoy seguro que nunca se olvidó de mí. Quiero agradecer profundamente a mi familia por su apoyo incondicional, y por su amor; de la misma manera agradezco a los doctores David M. Aparicio Solano y Joel L. Terán Vázquez por su gran aportación e iniciativa en este trabajo de investigación, por su amistad. Fue muy grato contar con la valiosa compañía de los doctores Jorge Juárez Posadas, Laura Orea Flores y Dino Gnecco Medina. Siempre llevaré en el corazón a la hermosa universidad autónoma de Puebla (BUAP), quien me recibió con los brazos abiertos. Extrañaré de ella sus jardines, sus lagunas, sus aves, sus árboles y edificios, en fin; mi universidad, esto no es despedida, sino un hasta pronto...

ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN	
ÍNDICE DE COMPUESTOS	
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	
1.INTRODUCCIÓN	1
2.ANTECEDENTES	5
2.1.SÍNTESIS DE OXAZOLOPIPERIDIN-2-ONAS	6
2.2.SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS	20
2.3.SÍNTESIS Y UTILIDAD DE LOS β -ENAMINO ÉSTER	25
3.OBJETIVOS	30
3.1.OBJETIVOS PARTICULARES	30
3.2.OBJETIVOS GENERAL	31
4.DISCUSIÓN DE RESULTADOS	32
4.1.SÍNTESIS DE LOS β -ENAMINO ÉSTER (2a-2f) A PARTIR DEL (<i>R</i>)-FENILGLICINOL	32
4.2.SÍNTESIS DE <i>N</i> -ACIL OXAZOLIDINO ÉSTER QUIRALES (3a-3f) A PARTIR DE LOS β -ENAMINO ÉSTER (2a-2f)	37
4.3.SÍNTESIS DE LOS ZWITTERIÓNICOS OXAZOLOPIPERIDIN-2-ONA 5a-5f A TRAVÉS DE LA CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE LAS SALES DE SULFONIO OXAZOLIDINICAS 4a-4f	44
4.4. SÍNTESIS DEL (<i>3R,8aR</i>)-8 <i>a</i> -METIL-3-FENILTETRAHIDRO-5 <i>H</i> -OXAZOLO[3,2- <i>a</i>]PIRIDINA-5,7(6 <i>H</i>)-DIONA A PARTIR DEL ZWITTERIÓNICOS OXAZOLOPIPERIDIN-2-ONA 5b	56
4.5.SÍNTESIS DEL (<i>3R, 8aR</i>)-7-HIDROXI-8 <i>a</i> -METIL-3-FENILHEXAHIDRO-5 <i>H</i> -OXAZOLO[3,2- <i>a</i>]PIRIDIN-5-ONA (7b) A PARTIR DEL OXAZOLOPIPERIDIN-2,4-DIONA, 6b	59

4.6.SÍNTESIS DEL (3 <i>R</i>)-7-(BENCILOXI)-8 <i>a</i> -METIL-3-FENILHEXAHIDRO-5 <i>H</i> -OXAZOLO[3,2- <i>a</i>]PIRIDIN-5-ONA (8b), Y DEL (3 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)-8 <i>a</i> -METIL-3-FENIL-2,3,8,8 <i>a</i> -TETRAHIDRO-5 <i>H</i> -OXAZOLO[3,2- <i>a</i>]PIRIDIN-5-ONA (8b'), A PARTIR DEL COMPUESTO 7b	61
4.7.SÍNTESIS DEL (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-((<i>R</i>)-2-HIDROXI-1-FENILETIL)-2-METILPIPERIDIN-4-OL (9b) A PARTIR DEL COMPUESTO 7b	65
4.8.SÍNTESIS DEL TERT-BUTIL(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-HIDROXI-2-METILPIPERIDINA-1-CARBOXILATO (10b) A PARTIR DEL COMPUESTO 9b	70
4.9.SÍNTESIS DEL TERT-BUTIL(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-((TERTBUTILDIMETILSILIL)OXY)-2-METILPIPERIDINA-1-CARBOXILATO (11b) A PARTIR DEL COMPUESTO 10b	71
5.CONCLUSIÓN	72
6.PERSPECTIVAS	73
7.PARTE EXPERIMENTAL	73

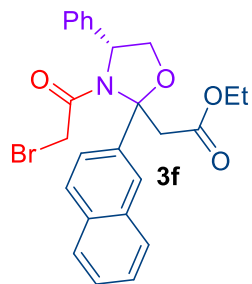
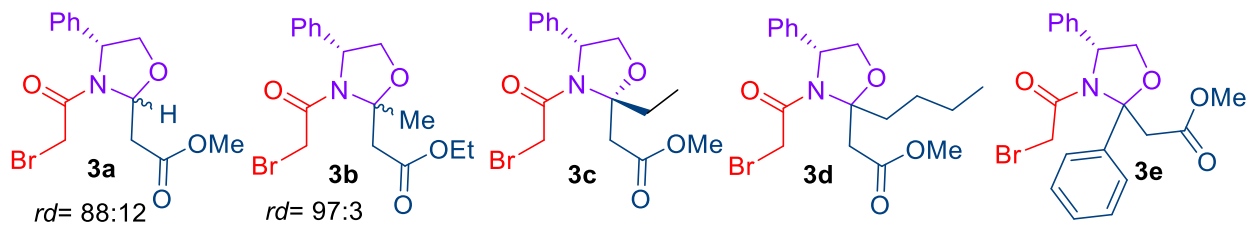
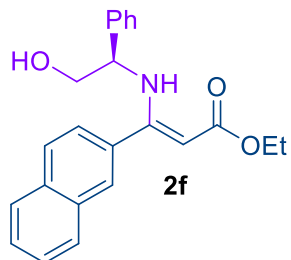
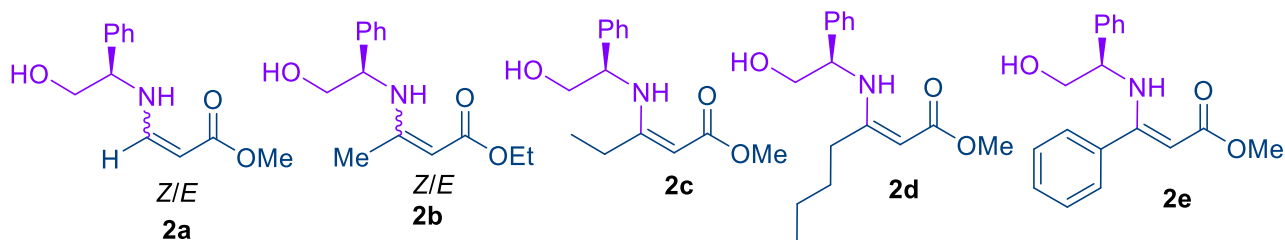
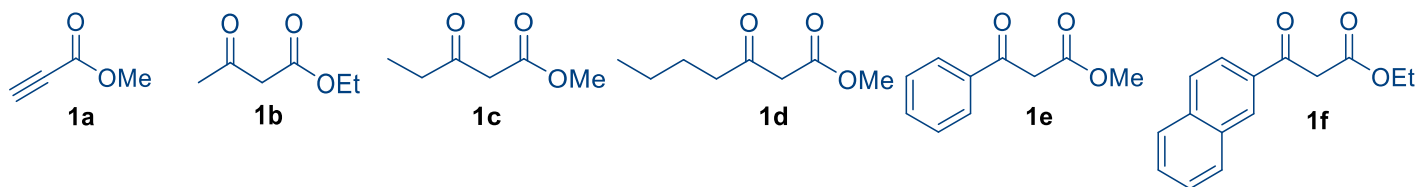
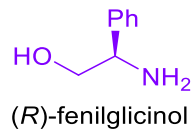
RESUMEN

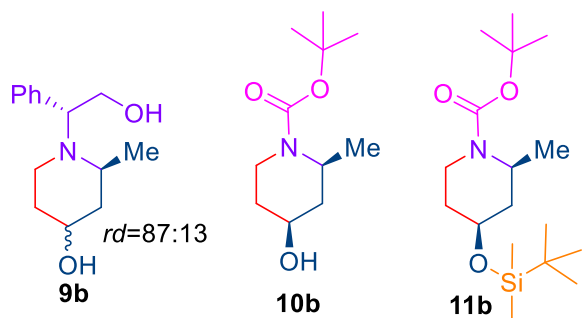
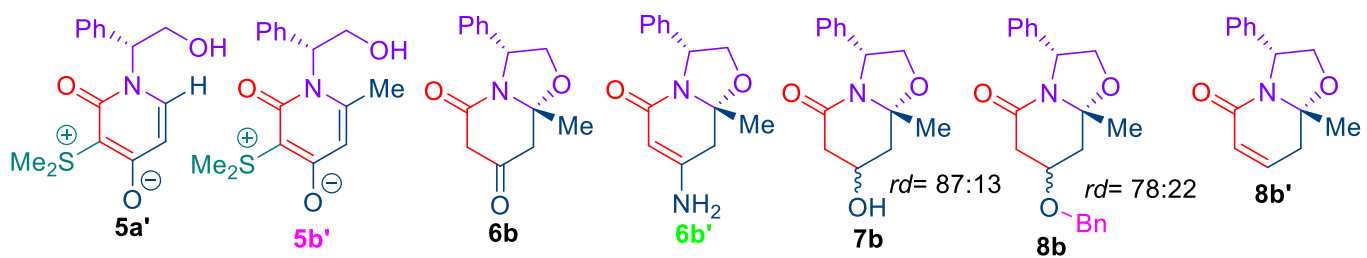
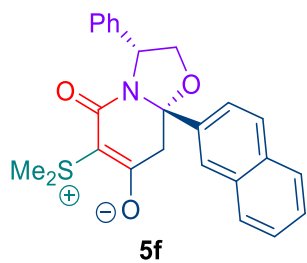
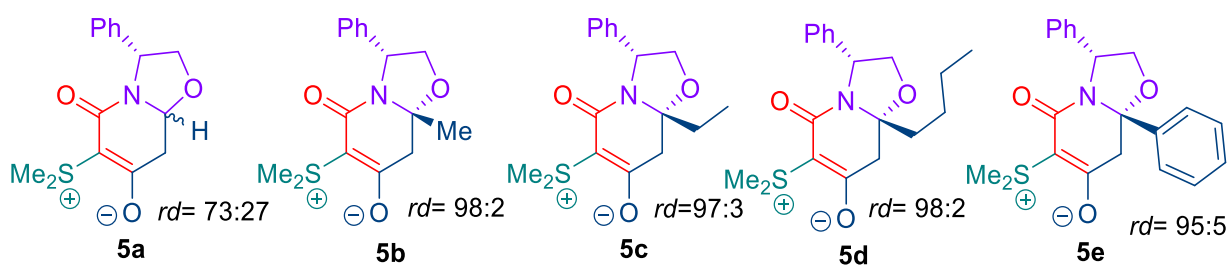
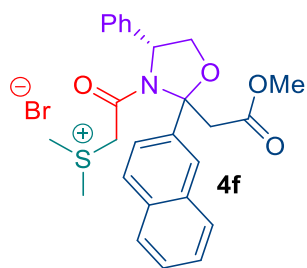
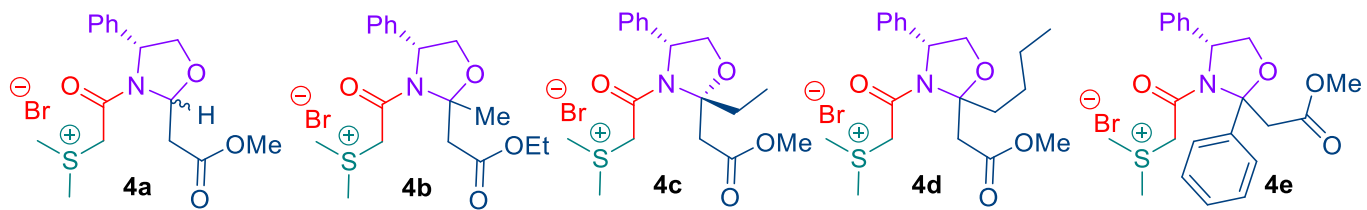
Las lactamas bicíclicas oxazolopiperin-2-ona, derivadas de aminoalcoholes quirales, son intermediarios excepcionalmente versátiles para la construcción diastereoselectiva de compuestos biológicamente activos que contienen, como unidad estructural, a la piperidina. Inspirado en ello, en este trabajo de investigación se presenta la síntesis de una serie de compuestos quirales enantiopuros del tipo zwitterión oxazolopiperidin-2-ona, diversamente sustituidos en el C-8a. Estas moléculas son obtenidas, en tres etapas, a partir de β -enamino éster quirales derivados (*R*)-fenilglicinol. En este proyecto de investigación se propuso obtener el compuesto zwitteriónico bicíclico mediante una reacción intramolecular de tipo 6-*exo*-trig de las sales sulfonio *N*-acil oxazolidínicas.

Para demostrar la utilidad y versatilidad de los análogos zwitterión oxazolopiperidin-2-ona, se llevó a cabo la síntesis total del alcaloide quiral mirtina.

Este trabajo aporta una serie de compuestos zwitteriónicos oxazolopiperidin-2-ona sustituidos en el C-8a los cuales en futuras investigaciones podrían ser empleados como intermediarios quirales y versátiles en la síntesis de diversos compuestos piperidínicos-2,4,6-trisustituidos.

ÍNDICE DE COMPUESTOS





ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AcOEt: Acetato de etilo.

AcOH: Ácido acético.

APT: *Attached proton test*, experimento 1D de RMN que ayuda en la identificación de los carbonos sin protones, CH, CH₂, CH₃.

Ba(ClO₃)₂: Clorato de Bario.

BF₃.Et₂O: Eterato de Trifluoruro de Boro.

BH₃.Me₂S: Complejo Borano Sulfuro de Dimetilo.

Boc: Grupo *N*-protector *tert*-Butiloxicarbonil.

Bn: Grupo bencilo.

CCF: Cromatografía de capa fina.

CDCl₃: Cloroformo deuterado.

ClSi*t*-BuMe₂: O TBDMS, Cloruro de *tert*-Butildimetilsilano.

COSY: *CORrelated SpectroscopY*, experimento 2D útil para determinar una correlación de acoplamiento *spin-spin* entre protones vecinales (usualmente hasta cuatro enlaces).

DCM: Diclorometano.

DMF: *N,N*-Dimetilformamida.

DMAP: 4-Dimetilaminoipiridina.

DMP: Dess Martin Periodinano.

DMS: Sulfuro de dimetilo.

d: Señal Doble.

dd: Señal doble de dobles.

ddd: Señal doble de doble de dobles.

EDG: Grupo electrodonador.

EtOH: Etanol.

Et₃SiH: Hidruro de trietilsilano.

Eq: Equivalente.

EWG: Grupo electroattractor.

ed: Exceso diastereomérico. Comúnmente expresado como porcentaje del diastereoisómero mayoritario. Y que es obtenido de una diferencia entre porcentajes de la mezcla obtenida en una síntesis.

HCl_(g): Ácido clorhídrico gaseoso.

HF: Ácido Fluorhídrico.

HMBC: *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*. Experimento 2D que da una correlación entre carbonos y protones que están separados por dos, tres y hasta cuatro enlaces (en sistemas conjugados). Las correlaciones directas a un enlace son suprimidas.

g: gramos.

HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Correlation* experimento 2D de correlación protón ^{13}C .

Hz: (Hercio) unidades de frecuencia, que representa un ciclo por segundo.

h: horas.

IR: Espectrometría de Infrarrojo.

J: Constante de acoplamiento.

KMnO_4 : Permanganato de potasio.

K_2CO_3 : Carbonato de potasio.

LHMDS: Hexametildisilazano de Litio.

LiAlH_4 : Hidruro de Litio y Aluminio.

m: Señal múltiple.

MeOH: Metanol.

MHz: Megahercios (representa el múltiplo de 10^6 hercios).

Me_2S : Sulfuro de dimetilo.

MTBE: Metil-tert-butil éter.

MEMCl: Cloruro de 2-metoxietoximetil.

mL: Mililitros.

mmol: Milimol.

mg: Miligramos.

min: Minutos.

m/z: Masa carga.

NaBH_4 : Borohidruro de Sodio.

Ni-Ra: Níquel Raney ®.

Nu: Nucleófilo.

n-BuLi: *n*-Butil Litio.

nm: Nanometros.

OsO_4 : Tetróxido de osmio.

ppm: Partes por millón.

Pd/C: Paladio sobre carbón activo catalizador.

Pd(OH)₂: Hidróxido de paladio catalizador.

PH: Potencial de hidrógeno

Ph: fenilo.

PhSeBr: Bromuro de fenilselenil.

Py: Piridina.

rd: Relación diastereoisómerica. Porcentaje de un diastereoisómero, obtenido mediante una relación proporcional en un total de una mezcla.

Red-Al: Hidruro de bis(2-metoxietoxi) de aluminio y sodio.

RMN- ¹H: Resonancia magnética nuclear de hidrogeno.

RMN- ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13.

RMN-¹⁷O: Resonancia magnética de oxígeno 17.

Rq: rendimiento químico.

SiO₂: Dióxido de silicio.

s: Señal simple.

T: Temperatura.

t.a.: temperatura ambiente

TBAF: fluoruro de tetra butil amonio.

TFA: Ácido trifluoroacetico.

THF: Tetrahidrofurano.

TBDMSCl: Cloruro de Tert Butil Dimetil Silano

TMS: Tetrametilsilano.

t: Señal triple.

t.a.: temperatura ambiente.

t-BuOK: tert-butóxido de potasio.

δ: Desplazamiento químico.

1. INTRODUCCIÓN

Los alcaloides son compuestos orgánicos cuyas estructuras químicas son variadas, aunque, la mayoría son heterociclos fusionados, que como característica contienen uno a más átomos nitrógeno,¹ algunos pueden contener al átomo de oxígeno, azufre e incluso algún halógeno como el bromo o cloro.² Los alcaloides son producidos por una amplia variedad de organismos como bacterias, hongos, plantas y animales³ La importancia de los alcaloides consiste en que muchos de ellos poseen un amplio rango de actividad farmacológica de utilidad para el hombre, por ello es que, uno de los objetivos de la química orgánica consiste en llevar a cabo su síntesis con la menor cantidad de etapas de reacción y, en cada una de ellas, buenos rendimientos químicos y estereoquímicos.

Como ejemplo de algunos alcaloides tenemos a la (-)-lobelina, una piperidina 2,6-disustituida que se encuentra en una variedad de plantas como la *genus lobelia*, *lobelia inflata*, *lobelia tupa*, etc. Este compuesto es usado para tratar problemas respiratorios, trastornos vasculares periféricos, insomnio y ayuda a abandonar el hábito de fumar.⁴ Por otra parte, la (+)-dendrobate 241D es encontrada en anfibios del género *auratus dendrobate*, y es un alcaloide usado como un bloqueador no competitivo de la acetilcolina⁵. Otro ejemplo interesante es la Solepnosina, que se encuentra en el veneno de las hormigas de fuego pertenecientes al género *solepnosis*. Esta molécula ha mostrado efectos *in vitro* en la inhibición de la angiogénesis y las enzimas óxido nítrico sintasa (nNOS), e incluso, propiedades anti proliferativas en diferentes líneas celulares tumorales (Figura 1).⁶

¹ IUPAC "Compendium of Chemical Terminology", 2nd ed. (*the "Gold Book"*). doi.org/10.1351/goldbook.

² Babbar, N. *The pharma Innovation Journal*, **2015**, 4, 74.

³ Roberts, M. F.; Wink, M. *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, **1998**, 1.

⁴ Felpin, F. X.; Lebreton, J. J. *Org. Chem.*, **2002**, 67, 9192.

⁵ Ma, D.; Sun, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2503.

⁶ a) Leclerq, S.; Thirionet, I.; Broeders, F.; Daloze, D.; Vandee-Meer, R.; Braekman, J. C. *tetrahedron*, **1994**, 50, 8465. b) Arbiser, J. L.; Kau, T.; Konar, M.; Narra, K.; Ramchandran, R.; Summers, S. A.; Vlahos, C. J.; Ye, K.; Perry, B. N.; Matter, W.; Fisch, A.; Cook, J.; Silver, P. A.; Bain, J.; Cohen, P.; Whitmire, P.; Furness, S.; Baskaran, G.; Bowen, J. P. *BLOOD*, **2007**, 109, 560.

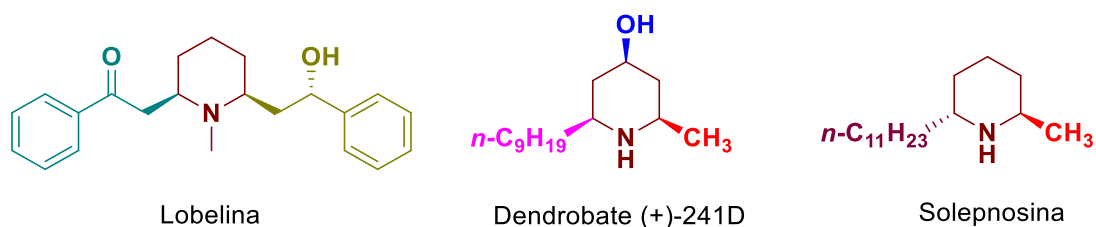


Figura 1. Piperidinas 2,6-disustituidas

La búsqueda de métodos nuevos enfocados hacia la síntesis enantioselectiva de derivados piperidínicos, constituye un área de interés en constante aumento en el área de investigación farmacéutica debido a que estos anillos heterocíclicos forman parte de una gran cantidad de compuestos naturales y sintéticos, biológicamente activos con aplicaciones terapéuticas.⁷

En este sentido, las lactamas bicíclicas quirales no racémicas han demostrado ser herramientas excepcionalmente útiles y versátiles para la preparación de una gran cantidad de compuestos piperidínicos naturales y no naturales enantioméricamente enriquecidos conteniendo múltiples centros estereogénicos.⁸

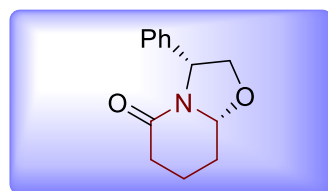
Por ejemplo, nuestro grupo de investigación ha reportado la síntesis de piperidinas quirales enantiopuras biológicamente activas como la (+)-coniina,⁹ indolizidina 167B y la 2,6-dihidropinidina¹⁰ a partir de una lactama bicíclica, como intermediario enantiopuro altamente versátil del tipo oxazolopiperidin-2-ona derivada del (*R*)-fenilglicinol (Esquema 1).

⁷ Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G. in *Studies in Natural Products Chemistry*, ed. Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, **1995**, vol 16, pp. 453-502. Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.*, **1998**, 633. Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis*, **2000**, 1781.

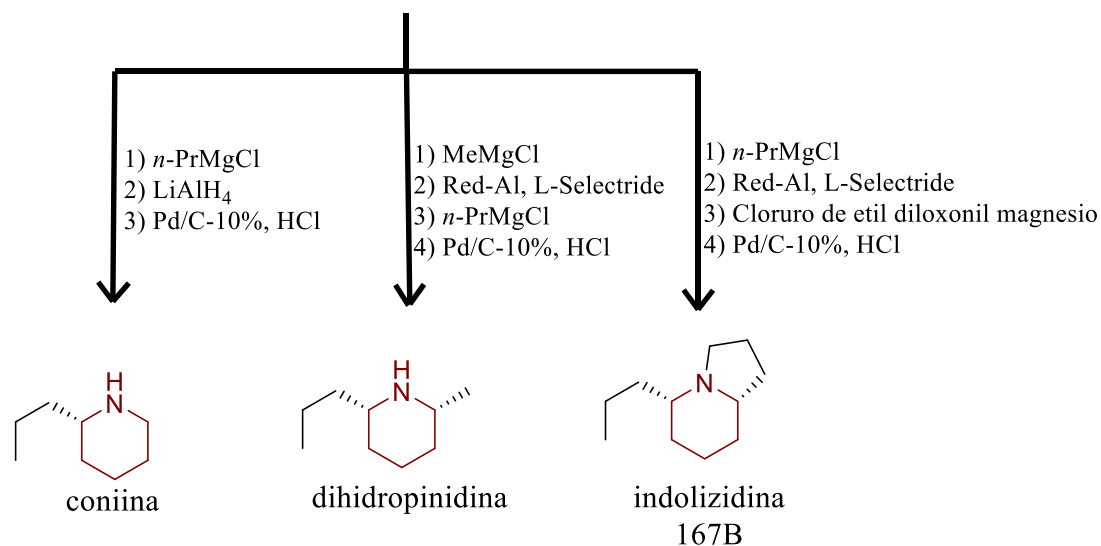
⁸ Meyers A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.*, **1997**, 1. Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1996**, *56*, 9843. Meyers, A. I.; Downing, S. V.; Weiser, M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1413. Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J.; Lago, E.; Molins, E. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 611. Zhang, K.; Deiana, L.; Grape, E. S.; Inge, A. K.; Córdova, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4649. Yang, J. K.; Zhang, B.; Gao, T.; Yang, M. Y.; Zhao, G. Z.; Zhu, H. J.; Liu, L.; Cao, F. *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 2366.

⁹ a) Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Bernés, S.; Enríquez, R. G.; *Tetrahedron: Asymmetry*; **2001**, *12*, 357. b) Gnecco, D.; Roa, L. F.; Galindo, A.; Terán, J. L.; Bernés, S. *tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 847.

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

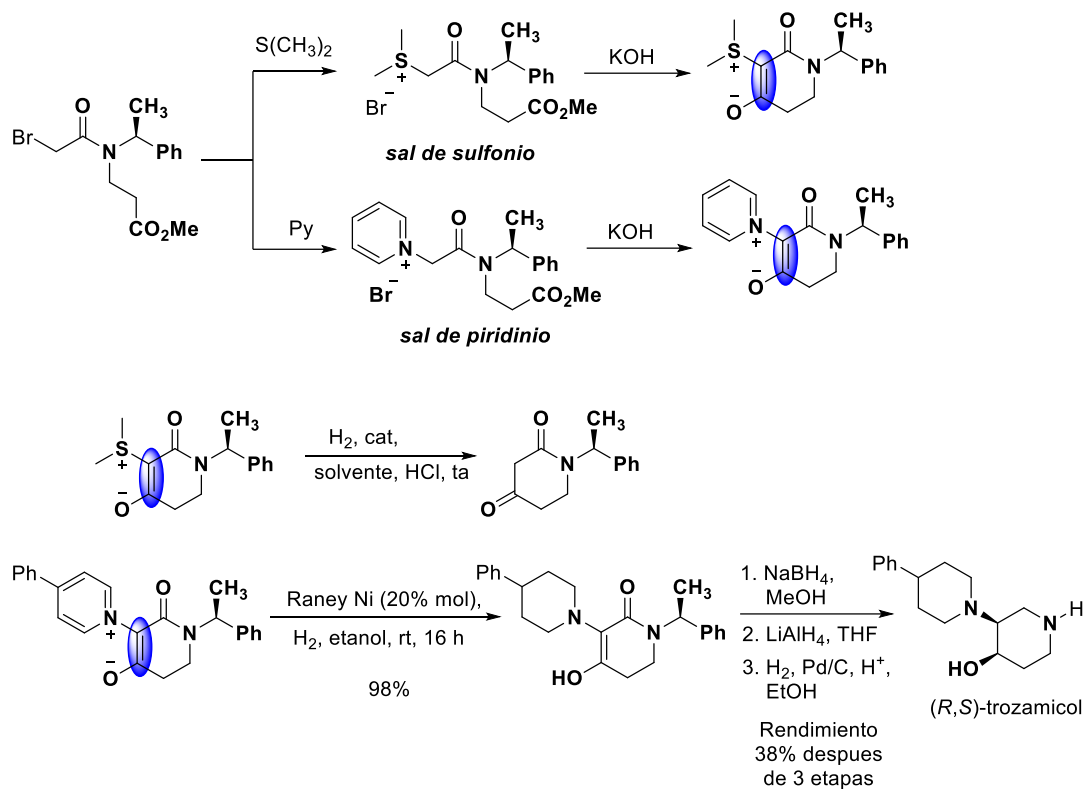


Oxazolopiperidin-2-ona



Esquema 1. La oxazolopiperidin-2-ona derivada del (*R*)-fenilglicinol útil para la síntesis de alcaloides piperidínicos

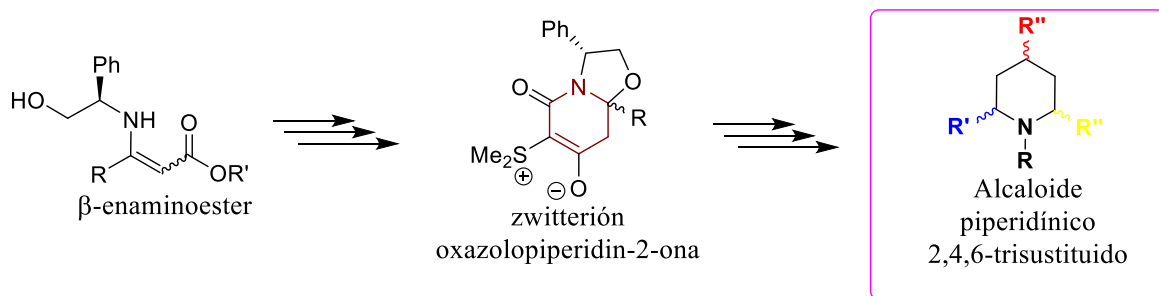
Por otro lado, nuestro grupo de investigación ha reportado la síntesis de piperidin-2,4-dionas a través de una condensación tipo Dieckmann, empleando sales de sulfonio y piridinio amídicas. Las sales han sido preparadas por la alquilación de sulfuro de dimetilo o piridinas sustituidas con la correspondiente bromoacetamida. Una reacción de ciclación intramolecular genera los compuestos zwitteriónicos. A partir de estos intermediarios es posible acceder a las piperidin-2,4-dionas a través de una hidrogenación catalítica. En el caso de los derivados de sulfonio, la reducción lleva a una completa desulfurización y la formación de la correspondiente diona. Mientras que la reducción de la sal de piridinio genera un derivado de la piperidina que fue empleado como precursor para acceder a la síntesis de los estereoisómeros del receptor- σ 1 agonista trozamicol (agente terapéutico empleado para problemas de depresión, ansiedad, esquizofrenia y Alzheimer) (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis y aplicación de sales de sulfonio y piridinio en la obtención de piperidin-2,4-dionas.

Es por ello que pensamos en aplicar estos conocimientos en la síntesis de los intermediarios zwitteriónicos oxazolopiperidin-2-ona. Cabe mencionar que una de las etapas clave en esta investigación es la obtención de los precursores β -enamino éster, derivados del aminoalcohol quiral, el (*R*)-fenilglicinol. Ya que hasta el momento no existe reporte alguno sobre la síntesis de zwitteriones oxazolopiperidin-2-ona a partir de compuestos quirales β -enaminocarbonilo. Es importante mencionar que, para demostrar la gran versatilidad de los intermediarios zwitterión oxazolopiperidin-2-ona, nos proponemos llevar a cabo la síntesis enantiocontrolada del alcaloide mirtina o su epímero¹¹ (Esquema 3).

¹¹ a) Slosse, P.; Hootelé, C., *Tetrahedron Letters*, **1978**, 4, 397. b) Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.; Louvet, A.; Remuson, R., *Tetrahedron Letters*, **1992**, 1, 73. c) Pilli, A.; Dias, L. C.; Maldaner, O. A., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 717. d) Gardett, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Main, J.; Perrin, B.; Remuson, R.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1823. e) Lipner, G.; Ulikowki, A.; Domzalska, A.; Forman, B., *Tetrahedron*, **2016**, 72, 7125.

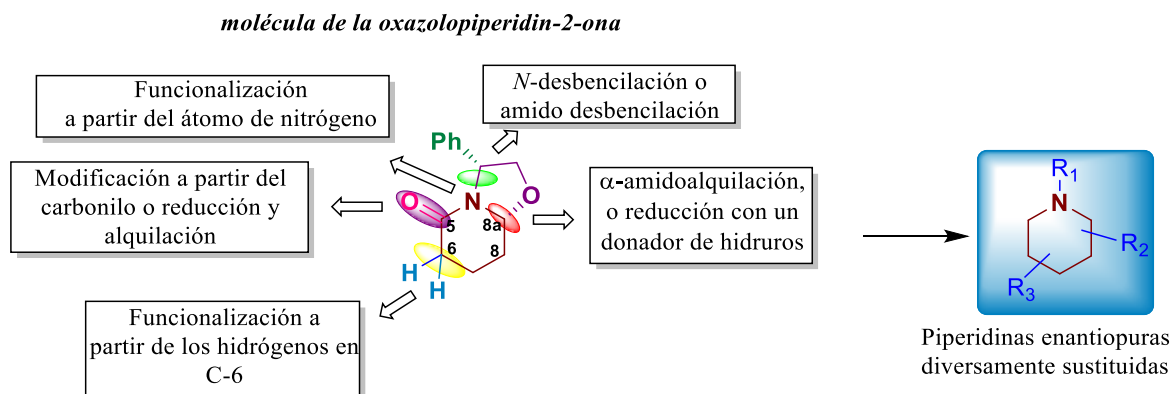


Esquema 3.

Con base a esta breve introducción, a continuación se destacan algunos trabajos realizados a partir de los intermediarios β -enamino éster, así como algunos datos bibliográficos sobre la obtención de los compuestos zwitteriónicos y, finalmente, se presentan aportaciones de estrategias sintéticas llevadas a cabo a partir de las lactamas bicíclicas quirales no racémicas.

2. ANTECEDENTES

El propósito principal de este trabajo se dirige hacia la síntesis diastereoselectiva de la oxazolopiperidin-2-ona zwitteriónica de azufre generada partir de los β -enamino éster quirales diversamente sustituidos. Los oxazolopiperidin-2-ona enantiopuros, como se mencionó anteriormente, son compuestos altamente versátiles que sirven como peldaños para desarrollar una síntesis enantiocontrolada de moléculas piperidínicas bioactivas conteniendo más de un centro estereogénico. Las reacciones altamente diastereoselectivas y quimioselectivas sobre la lactama oxazolidínica se deben principalmente a la gran diversidad funcional que esta posee y a la selectividad facial proporcionada por el sistema bicíclico (Esquema 4).



Esquema 4. Diversidad funcional de la oxazolopiperidin-2-ona.

A continuación se presentan algunos reportes sobre la obtención de las lactamas bicíclicas quirales en donde se destaca su utilidad para acceder a través de ellos a compuestos quirales más complejos.

2.1. SÍNTESIS DE OXAZOLOPIPERIDIN-2-ONAS

Frecuentemente se considera a las lactamas bicíclicas quirales no racémicas como intermediarios altamente eficientes para desarrollar una síntesis de moléculas piperidínicas polisustituidas.¹² Sin embargo, en repetidas ocasiones la obtención de este tipo de compuestos ha sido a través de una reacción de ciclodeshidratación entre un β -aminoalcohol no racémico con un δ -oxoácido.¹³ Usando esta metodología, se obtiene una mezcla casi proporcional de isómeros *cis* y *trans*. Si se desea obtener en mayor proporción el compuesto termodinámicamente más estable, es decir el de configuración *trans*, puede ser favorecido sobre el otro al tratar mezcla diastereomérica en condiciones ácidas.

¹² Soteras, I.; Lozano, O.; Gómez-Esque, A.; Escolano, C.; Orozco, M.; Amat, M. Bosch, J.; Luque, J.; *J. AM. CHEM. SOC.*, **2006**, *128*, 6581.

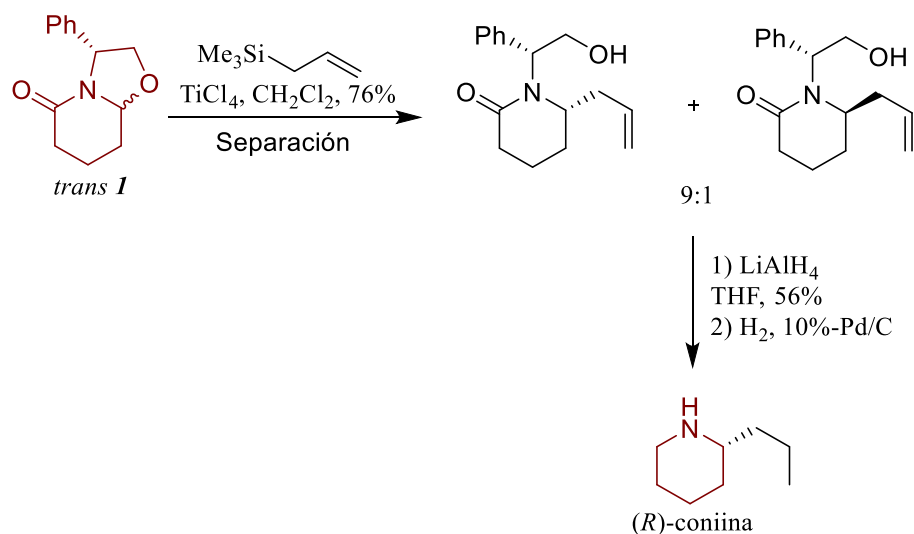
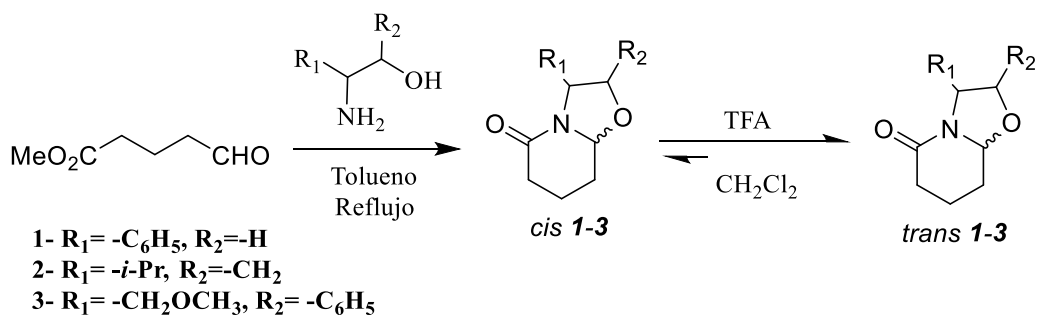
¹³ a) Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J., *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 2223. b) Meyers, A. I.; Price, D. A., *Chirality*, **1998**, *10*, 88. c) Amat, M.; Núria, L.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*. d) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Gómez-Esque, A.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3804. e) Semak, V.; Escolano, C.; Arróniz, C.; Bosch, J.; Amat, M.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2542.

Por otra parte, nuestro grupo de investigación también ha llevado a cabo la síntesis de oxazolopiperidin-2-onas enantiopuras a partir de la 3,4-dihidro-2-piridona,^{9a,b} derivada de una reacción de apertura del anillo de sales de piridonio con el (*R*)-fenilglicinol.¹⁴

Se mencionan algunos reportes sobresalientes en cuanto a la obtención de las oxazolopiperidonas y, también, la síntesis enantiocontrolada de algunos compuestos piperidínicos quirales obtenidos a partir de estos intermediarios.

Primero, en el año 1994 el grupo de investigación de Amat y Bosch llevó a cabo la síntesis de oxazolopiperidin-2-onas *cis/trans* mediante una reacción de ciclodeshidratación entre el 5-oxopentanoato de metilo y aminoalcoholes quirales, los que fueron, el (*R*)-fenilglicinol, el (*S*)-valinol o el (1*S*, 2*S*)-2-amino-3-metoxi-1-fenil-1-propanol. A pesar de los bajos rendimientos obtenidos, los compuestos *trans* que son los termodinámicamente más estables, fueron obtenidos predominantemente al tratar las mezclas con TFA en disolvente de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Posteriormente, llevaron a cabo la síntesis diastereoselectiva de la (*R*)-coniina a partir de la oxazolopiperidin-2-ona *trans* derivada del (*R*)-fenilglicinol mediante una reacción de α-amidoalquilación con alil trimetil silano y TiCl₄. Las últimas dos etapas consistieron en tratar la mezcla con LiAlH₄, y llevar a cabo una *N*-desbencilación y reducción con atmósfera de hidrógeno y catalizador de paladio soportado en carbono (Esquema 5).^{13a}

¹⁴ Gnecco, D.; Mazarano, C.; Enríquez, R. G.; Terán, J. L.; Sánchez, M.; Galindo, A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 2027.

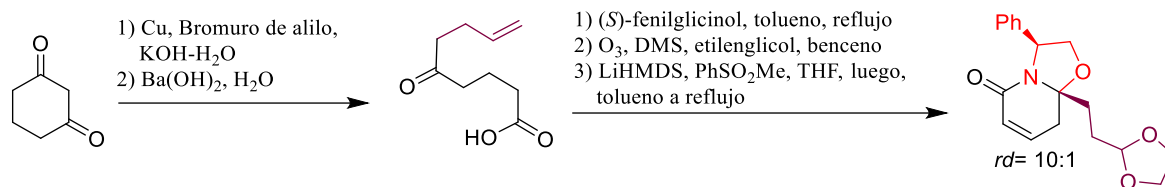


Esquema 5.

Otra utilidad sintética que se les ha dado a los sistemas oxazolo-piperidin-2-ona es hacia la generación diastereoselectiva de azaázucars biológicamente activos. Los azaázucars son moléculas farmacológicamente activas que han mostrado poseer propiedades de inhibición a enzimas glucosidasas, por efecto mimético a los carbohidratos derivados del anillo del pirano, anticáncer, e incluso, algunos son antivirales.¹⁵ Una síntesis de este tipo fue implementada por el grupo de Meyers y Price en el año de 1998, ellos obtuvieron derivados de azaazúcars a través de la síntesis de la oxazolo-piperidin-2-ona sustituida en el C8a con el propil-1,3-dioxolano. Dicha síntesis comenzó a partir de una enolización de la 1,3-

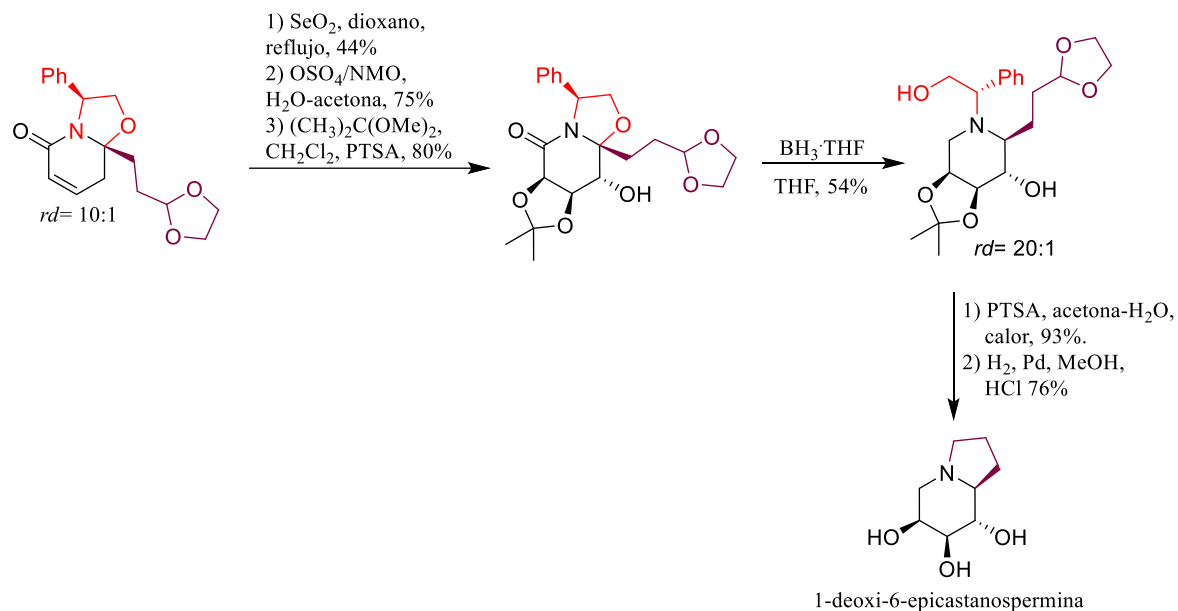
¹⁵ Xie, J.; Güveli, T.; Hebbe, S.; Dechoux, L., *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 4903.

ciclohexanodiona en medio básico y la alquilación con el bromuro de alilo. Luego, se accedió al δ -cetoácido alílico al tratar a la diona sustituida con $\text{Ba}(\text{OH})_2$. Posteriormente, llevaron a cabo una reacción de ciclodeshidratación entre el oxoácido anterior y el fenilglicinol, esto generó la mezcla de la lactama bicíclica quiral deseada en una relación 1:10. El compuesto mayoritario fue sometido a una ozonólisis del doble enlace y el aldehído generado fue protegido como dioxolano. Luego, la amida α,β -insaturada se obtuvo mediante una eliminación *syn* del sulfóxido (Esquema 6).



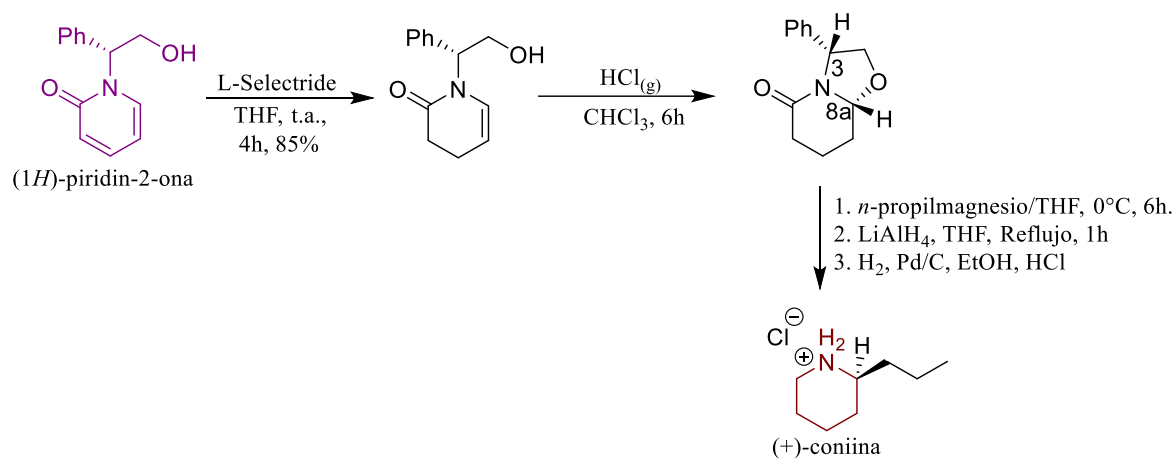
Esquema 6.

Para acceder al azaázucar 1-deoxi-6-epicastanospermina a través de la lactama bicíclica α,β -insaturada, luego, llevaron a cabo una reacción de oxidación alílica con dióxido de selenio y dioxano, la dihidroxilación del alcohol alílico con tetróxido de osmio en disolvente de acetona-agua. Estas etapas se llevaron a cabo con alta selectividad facial. Una vez generado el acetónido, se llevó a cabo la reducción del compuesto con el complejo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$. El diastereoisómero mayoritario fue tratado con PTSA y una solución de agua-acetona, a temperatura elevada, lo que promovió la hidrólisis del acetónido y la desprotección del aldehído. Por último, se obtuvo el compuesto final mediante una ciclación intramolecular e *in situ* una amino reducción al emplear atmósfera de hidrógeno y cantidades catalíticas de Pd en medio ácido (Esquema 7).^{13b}



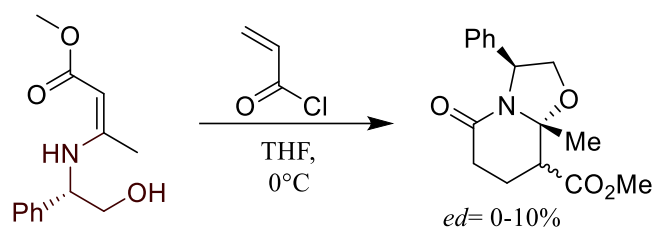
Esquema 7.

Por otra parte, en el año 2001 nuestro grupo de investigación reportó una estrategia sintética para la obtención de una oxazolpiperidona quiral enantiopura a partir de sales de piridonio no racémicas. Para lo cual el primer paso consistió en sintetizar la (1*H*)-piridin-2-ona por medio de una oxidación de las sales de piridonio con ferricianuro de potasio e hidróxido de potasio.¹⁴ Luego, se realizó una reacción de reducción regioselectiva de la piridin-2-ona usando el L-Selectride (3 equiv.) en disolvente de THF con un sistema de agitación, por un periodo de 4h. Posteriormente, la oxazololactama deseada fue obtenida a partir de la enamida al diluirla en un sistema de CHCl_3 al cual se le adicionó vapores de $\text{HCl}_{(g)}$ a temperatura ambiente por un periodo de 6h. En este punto, la espectroscopia de RMN con experimentos de NOESY indicó una relación *cis* entre H-(3) y H-(8a). El intermediario obtenido fue utilizado para llevar a cabo la síntesis de la (+)-coniina, mediante tres etapas más de reacción, que fueron: una α -amidoalquilación con *n*-propilmagnesio empleando disolvente de THF a temperatura de 0°C; luego, la reducción de la piperidona con LiAlH_4 en disolvente de THF a temperatura de reflujo y, por último, la remoción del auxiliar quiral con formación del clorhidrato mediante H_2 , Pd/C, EtOH y $\text{HCl}_{(g)}$ (Esquema 8).^{9a}



Esquema 8.

Otra estrategia sintética que frecuentemente ha sido utilizada para sintetizar a las lactamas oxazolidínicas consiste en llevar a cabo una reacción de aza-anulación entre un compuesto β -enamino carbonilo con derivados del halogenuro de acrilóilo.¹⁶ Inicialmente esta estrategia sintética fue implementada en el año 2002 por el grupo de investigación de Dechoux y Agami^{24a} (Esquema 9).

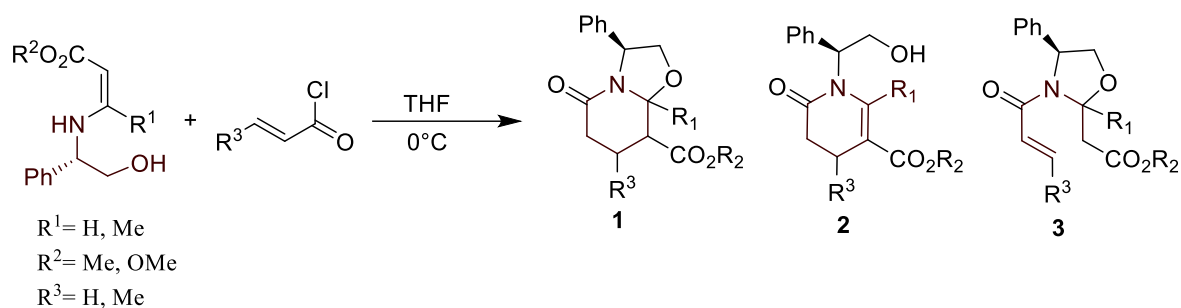


Esquema 9.

Para ello, primero comenzaron con la síntesis de tres β -enamino carbonilos derivados de la condensación entre el (*S*)-fenilglicinol y el propionato de metilo, el acetoacetato de metilo, o el 2,4-pentanodiona. El siguiente paso consistió en realizar la reacción de aza-anulación entre

¹⁶ a) Agami, C.; Dechoux, L.; Ménard, C.; Hebbe, S., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7573. b) Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S., *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 5311.

los β -enamino carbonilos con el cloruro de acrilóilo o el cloruro de crotonóilo. La oxazolo lactama y los subproductos aislados se muestran a continuación (Esquema 10).



Esquema 10.

Según los resultados, las oxazolopiperidin-2-onas **1** fueron obtenidas sólo a partir de los β -enamino éster cuando $R^1 = \text{Me}$, en los cuales efectivamente se lleva a cabo la reacción de aza-anulación, aquí los excesos diastereoméricos van de 0-10%. Por otra parte, al utilizar el β -enamino éster con sustituyente $R^1 = \text{H}$ no se observó producto de aza-anulación **1**, sino el producto abierto **3**, el cual proviene de una reacción de *N*-acilación. Según los autores, esto se debe a que el equilibrio tautomérico, en β -enamino carbonilos con $R^1 = \text{H}$, se encuentra desplazado hacia el intermediario imina. Además, sugieren que el mecanismo por el cual ocurre la formación de las oxazolo lactamas **1** procede a través del subproducto **2**, el cual proviene de la aza-anulación.

En este sentido, un año después el mismo grupo de investigación llevó a cabo la síntesis altamente selectiva de oxazolo lactamas *cis* nuevamente obtenidas mediante una reacción de aza-anulación de los β -enamino éster derivados de (*S*)-fenilglicinol con el cloruro de acrilóilo. Debido a que el problema anterior fue la obtención el producto oxazolopiperidin-2-ona en baja diastereoselectividad, esta ocasión se realizaron estudios de ciclación en medio básico de las metil (*S*)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-3,4-dihidro-2-piridonas. Para ello, partieron de la protección del grupo -OH del fenilglicinol con TBDMSCl empleando imidazol como catalizador en una solución de CH_2Cl_2 . Luego sintetizaron los β -enamino éster a partir de la condensación entre el (*S*)-fenilglicinol *O*-silil éter protegido con un β -cetoéster, o con el propialato de metilo. Las 2-piridonas α,β -insaturadas *O*-silil éter protegidas fueron obtenidas mediante la condensación de los β -enamino éster con el cloruro de acrilóilo. Posteriormente,

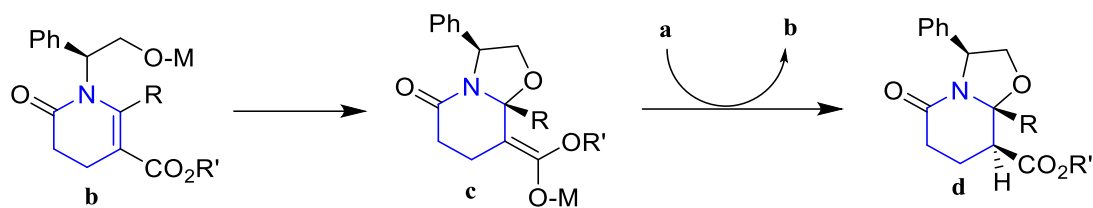
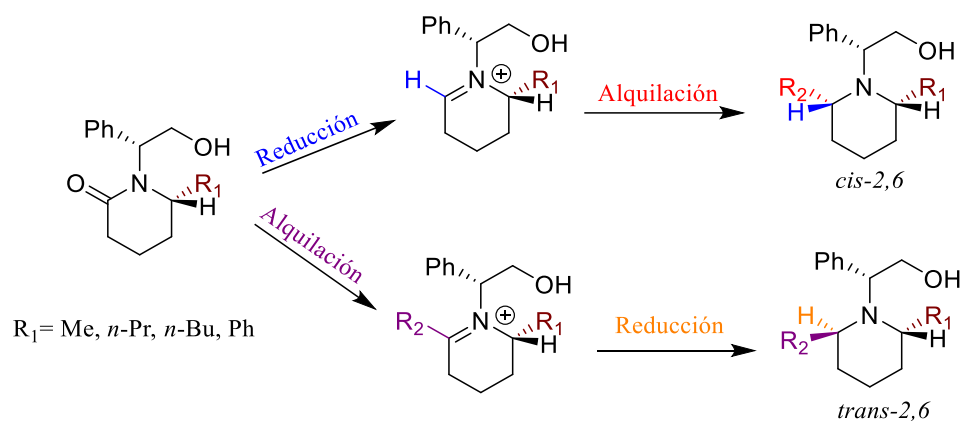


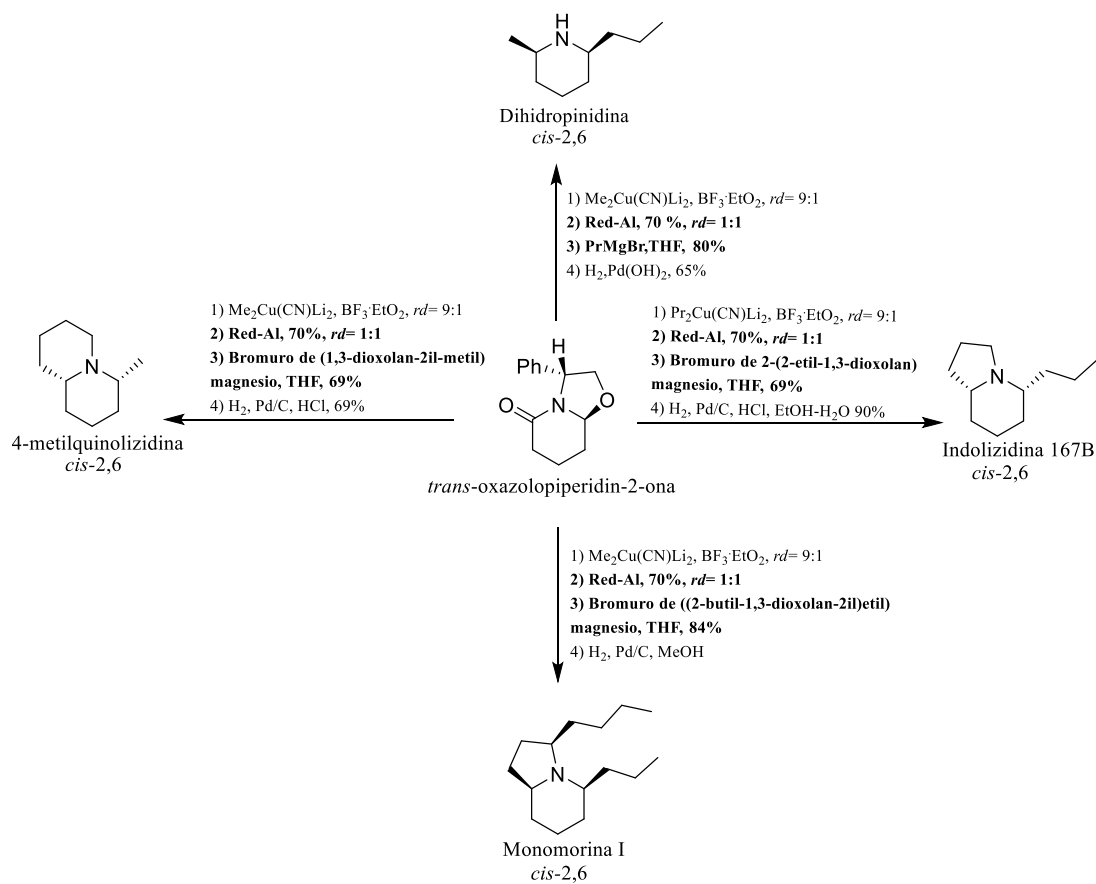
Figura 2.

En el año 2003 el grupo de Amat y Bosch nuevamente utilizó la metodología para la síntesis de la mezcla *cis/trans* oxazolopiperidin-2-onas mediante la condensación del 5-oxopentanoato de metilo con el fenilglicinol, esta vez los intermediarios obtenidos fueron aplicados hacia la síntesis enantioselectiva de *cis* y *trans* 2,6-dialquilpiperidinas. Por lo cual una vez generada la mezcla de oxazolopiperidin-2-onas el equilibrio tautomérico *cis/trans* fue desplazado en condiciones acidas (TFA) hacia el compuesto mayoritario, el isómero *trans*. En el siguiente paso efectuaron una reacción de α -amidoalquilación con lo que llevaron a cabo la apertura del anillo oxazolidínico, ello se efectuó mediante un reactivo organometálico derivado del metilo, propilo, butilo, o fenilo. En este paso también usaron un ácido de Lewis, al $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Posteriormente, implementaron una estrategia para obtener las dialquilpiperidinas *cis* o *trans* sustituidas en las posiciones 2 y 6 del anillo de la piperidina a partir de los 6-alkil-2-piperidonas previamente generadas. La primera estrategia sintética consistió en reducir parcialmente la amida y posteriormente la alquilación el intermediario imonio mediante un reactivo de grignard, de esta manera acceder a los compuestos *cis*-2,6-dialquilpiperidinas. Por el contrario, la segunda estrategia consistió en realizar primero una alquilación de la amida con un reactivo organometálico y luego la reducción del imonio, de esta manera se accedió a los compuestos *trans*-2,6-dialquilpiperidinas (Esquema 12).



Esquema 12.

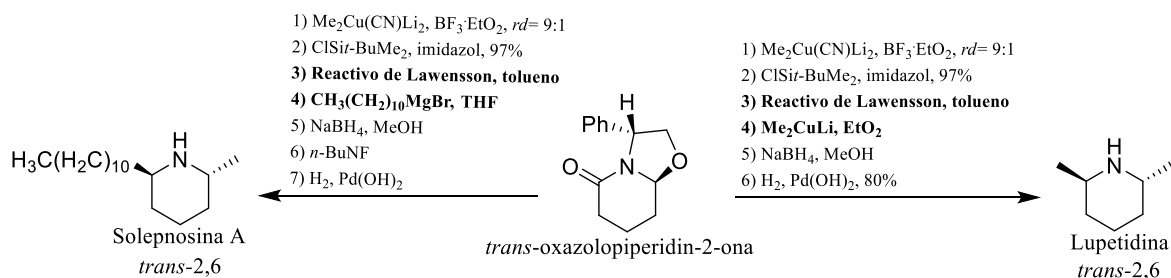
Con base a esta metodología, iniciaron con la síntesis de las *cis*-2,6-dialquilpiperidinas, que fueron la dihidropinidina, la *cis*-4-metilquinolizidina, la indolizidina 167B y la monomorina I (Esquema 13).



Esquema 13.

Las piperidinas de configuración *cis* fueron obtenidos comenzando con la reducción de las 6-alkil-2-piperidonas usando al Red-Al®, esto condujo a la mezcla racémica de las oxazolopiperidinas-6-alkilsustituidas. Y siguiendo la estrategia mencionada, luego llevaron a cabo una alquilación con un reactivo de organomagnésio obteniéndose así los compuestos *cis* deseados. Las etapas finales fueron la reducción y remoción del auxiliar quiral con H₂, Pd(OH)₂ (Esquema 13).

Una vez concluida la síntesis de los compuestos piperidínicos *cis* llevaron a cabo la obtención de las *trans*-2,6-dialquilpiperidinas, es decir la lupetidina y la solepnosina A (Esquema 14).

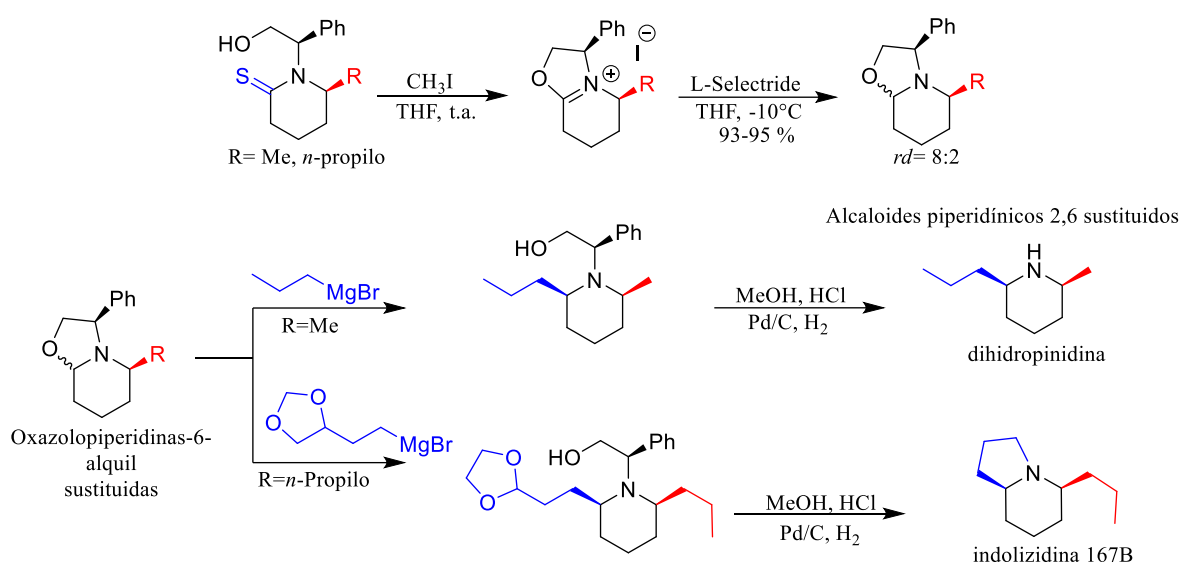


Esquema 14.

Por lo que a partir de 6-alkil-2-piperidonas *O*-Silil éter protegidas generaron la tioamida y posteriormente la transformaron a la sal de tioimidato con yoduro de metilo lo que permitió realizar una alquilación la con un reactivo organometálico. Las etapas restantes fueron la reducción de la imina con el NaBH₄, la desprotección del grupo –OH con el TBAF y finalmente la *N*-desbencilación con H₂, Pd(OH)₂ (Esquema 14).^{13c}

A demás, en el año 2004 nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de oxazolopiperidinas-6-alkil sustituidas, generadas a partir de los 5-alkil-hexahidro-oxazolo[3,2-*a*]piridin-4-ilium. La síntesis partió de la obtención de las 6-alkilpiperidin-2-tionas, generadas mediante una reacción de apertura del anillo de oxazol *vía* una α -amidoalquilación de la *trans* tiolactama oxazolidínica, usando al reactivo de Grignard como agente nucleofílico. La siguiente etapa fue la síntesis de las sales de tioimidato al adicionar al compuesto un exceso de yoduro de metilo en disolvente de THF. Las sales de tioimidato

fueron precursores de la mezcla 5-alkil-hexahidro-oxazolo[3,2-*a*]piridin-4-ilium, al llevar a cabo una reacción de eliminación del metanotiol. La reducción del ion imonio se realizó con el L-Selectride® empleando THF como disolvente y temperatura de -10°C, en este punto se obtuvo una mezcla epimérica (*rd* = 8:2) en buenos rendimientos químicos (93-95%). Las últimas etapas consistieron en llevar a cabo la α -alquilación con un reactivo organomagnesio, luego la *N*-desbencilación e *in situ* la hidrólisis con H₂, Pd/C y HCl(g). Los alcaloides piperidínicos de tipo 2 y 6 sustituidos obtenidos fueron la dihidropinidina y la indolizidina 167B. (Esquema 15).¹⁰

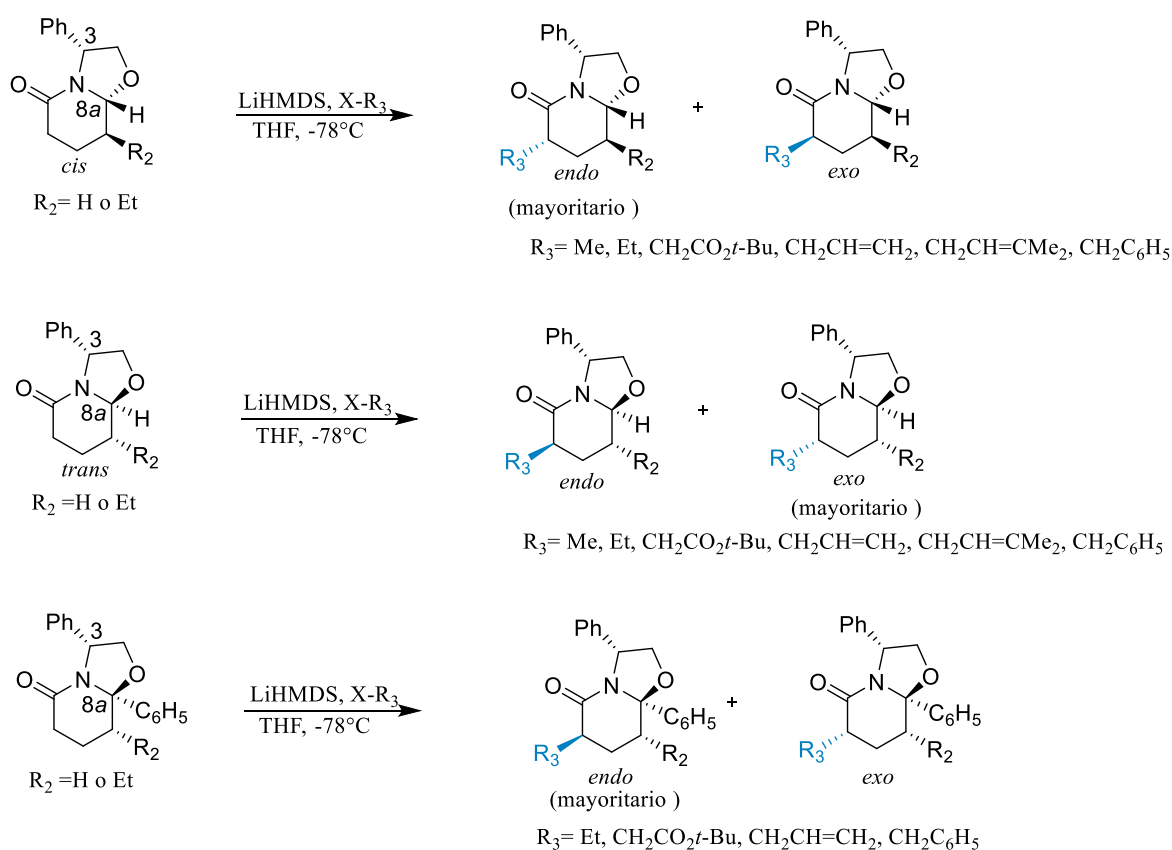


Esquema 15.

Por otro lado en el año 2006, el grupo de Amat y Bosch llevó a cabo un estudio sobre la selectividad facial *endo/exo* de reacciones de alquilación enólica en *cis* y *trans* oxazolopiperidonas C-8 y C-8a sustituidas. Los intermediarios oxazolidínicos fueron obtenidos de la ciclodeshidratación ocurrida entre el (*S*)-fenilglicinol y δ -oxoácidos. Posteriormente, se trataron las lactamas bicíclicas con 1.9 equivalentes de LiHMDS y 2.5 equivalentes del reactivo electrofílico, esto en disolvente de THF empleando un sistema con agitación a temperatura de -78°C. Para el caso de la alquilación de las oxazololactamas *cis* el incremento en la proporción del producto *exo* sobre el *endo* fue poco dependiente de los reactivos alquilantes. En cambio al llevarse a cabo la alquilación sobre las oxazololactamas *trans* los productos *exo* fueron mayoritariamente obtenidos, aun empleando los mismos

reactivos alquilantes. Cabe mencionar que fue observada una selectividad facial *endo* preferentemente en oxazololactamas C-8a fenil sustituidas. Por el contrario, el producto *exo* se obtuvo en oxazololactamas C-8a alquil sustituidas.

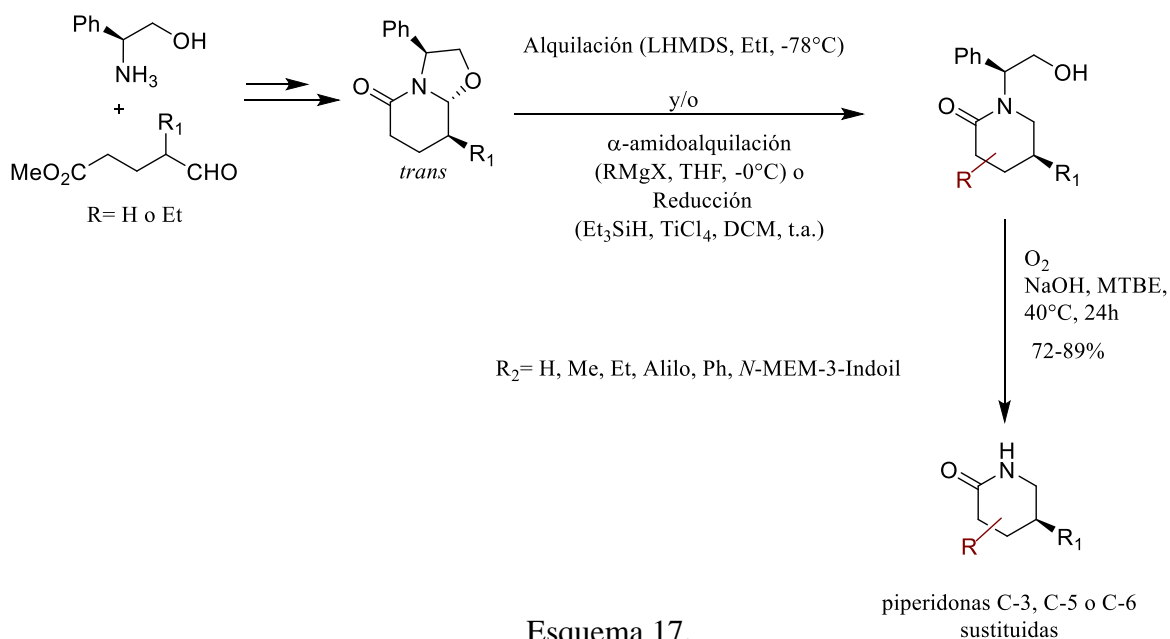
Concluyeron que, de los resultados anteriores, la selectividad facial *exo* o *endo* sobre el C-6 en las *trans* oxazololactamas se encuentra fuertemente influido por el tipo de sustituyente sobre el C-8a ya que el efecto estérico que ejerce el grupo fenilo o *t*-Bu favorece la adición del nucleófilo sobre la cara *endo*, que es sería la cara más desfavorecida cuando el sustituyente sobre C-8a solo es hidrógeno (Esquema 16).^{13d}



Esquema 16.

Es bien sabido que una vez generados los compuestos piperidínicos enantiopuros (*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl-2,6- alquil derivados de las oxazolopiperidin-2-onas el método más

recurrente de remoción del grupo *N*-Bn (2-hidroxi-1-feniletíl) consiste en una reacción de reducción catalítica llevada a cabo con Pd o Pd(OH)₄ soportado en carbono, empleando como disolvente al MeOH o EtOH en una atmósfera de hidrógeno. Sin embargo, estas condiciones no se pueden aplicar si el objetivo es la obtención de piperidonas sustituidas. Por ello, en el año 2010 el grupo de investigación de Escolano y colaboradores^{13e} implementó una reacción de remoción de la fracción 2-etanol-1-ol bajo condiciones suaves de oxidación accediendo así a las 2-piperidonas sustituidas partiendo de las oxazolopiperidin-2-ona. Para ello, iniciaron sintetizando a la *trans* oxazolopiperidin-2-ona C-8 etil sustituida y C-8 sin sustituyente, esto mediante la condensación entre el (*S*)-fenilglicinol con el correspondiente oxoácido. Para obtener los compuestos C-6 etil alquilados, las oxazolopiperidin-2-onas se trataron con la base de LiHMDS y el EtI y disolvente de THF a temperatura de 0°C. Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de apertura del anillo del oxazol por dos caminos: uno de ellos fue la reducción con el Et₃SiH y el ácido de Lewis TiCl₄; el otro camino consistió en una α -alquilación con un reactivo de Grignard, en este último, la piperidona 6-sustituida se obtuvo con retención de la configuración. Finalmente, realizaron la *N*-desbencilación oxidativa de las 2-piperidonas di o tri-sustituidas en el C-3, C-5, y/o C-6, siendo las mejores condiciones de reacción el uso de O₂, 10 equivalentes del NaOH, metil *tert*-butil éter como disolvente a temperatura de 40°C y por un tiempo aproximado de 20h. Los compuestos deseados se obtuvieron en rendimientos del 72-89% (Esquema 17).^{13e}



Esquema 17.

De lo anteriormente expuesto aquí podemos ver que como no ha existido, sino hasta este momento, una estrategia sintética para acceder a los intermediarios oxazolopiperidin-2-ona del tipo zwitteriónico sustituidos en el C-8a. Nosotros hemos propuesto su síntesis a través de una reacción de ciclación intramolecular de iluros de azufre oxazolidínicos partiendo de la obtención de β -enamino éster quirales. Por ello a continuación presentamos los antecedentes correspondientes a la síntesis y utilidad de los compuestos zwitteriónicos.

2.2.SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS

Por definición, un zwitterión es una molécula eléctricamente neutra que contiene un átomo con carga formal positiva y otro con carga formal negativa y, a diferencia de los iluros, estas cargas no se encuentran adyacentes entre sí.¹⁷ Debido a sus propiedades iónicas por lo regular son bastantes polares y se les conoce como compuestos par iónico íntimo. El ejemplo común de los zwitteriones son los aminoácidos, que en su punto isoeléctrico actúan como iones dipolares, debido a la protonación o desprotonación de los grupos $-NH_2$ y $-COOH$, respectivamente (Figura 3).

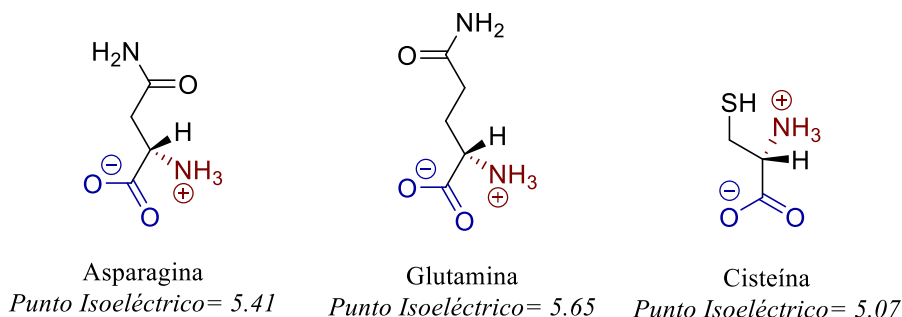
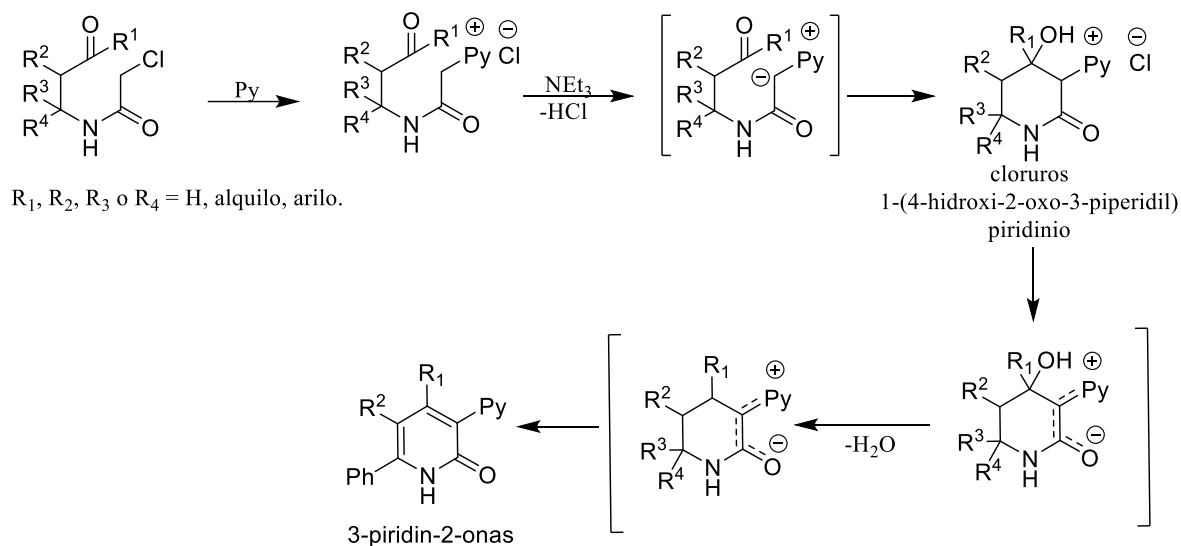


Figura 3.

A pesar de que los zwitteriones tienen un gran valor en la síntesis orgánica, su obtención ha sido escasamente reportada. Un ejemplo representativo de su aplicación como intermediarios

¹⁷ IUPAC. "Compendium of chemical Terminology, *Electronic Version*", "Gold Bokk", 2006.

de reacción es reportado por el grupo de investigación de Fisyuk y Poendaev en el año 2003 que realizaron la síntesis de diversas sales de piridinio las cuales al ser tratadas con la base trietilamina generaron los correspondientes cloruros 1-(4-hidroxi-2-oxo-3-piperidil) piridinio. Dependiendo de los sustituyentes en estas moléculas y prolongados tiempos de reacción permitieron obtener las correspondientes 2-piridin-2-onas (Esquema 18).¹⁸



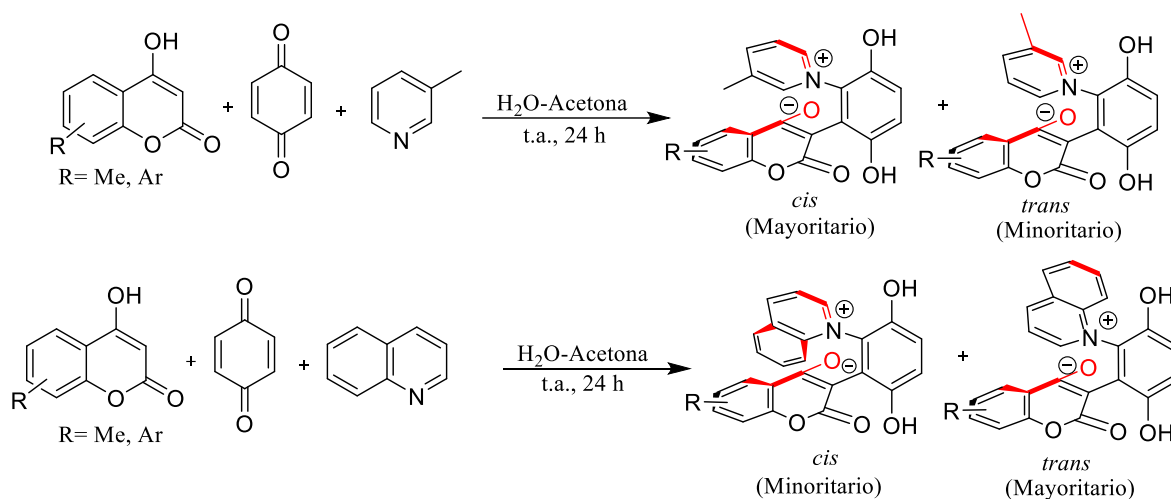
Esquema 18.

Por otra parte, en el año 2009 el grupo de investigación de Zhang y colaboradores reportó la síntesis diversos zwitteriones piridínicos atropoisoméricos al condensar al 4-hidroxicumarina sustituida, hidroquinona y diversas piridinas, empleando como disolvente una mezcla de acetona-agua.¹⁹ El rendimiento y diastereoselectividad *cis/trans* dependió de los sistemas piridínicos empleados, así como del tipo y sustituyente en la hidroxycumarina utilizada (Esquema 19).²⁰

¹⁸ Fisyuk, A. S.; Poendaev, N. V.; *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2003**, 39, 891.

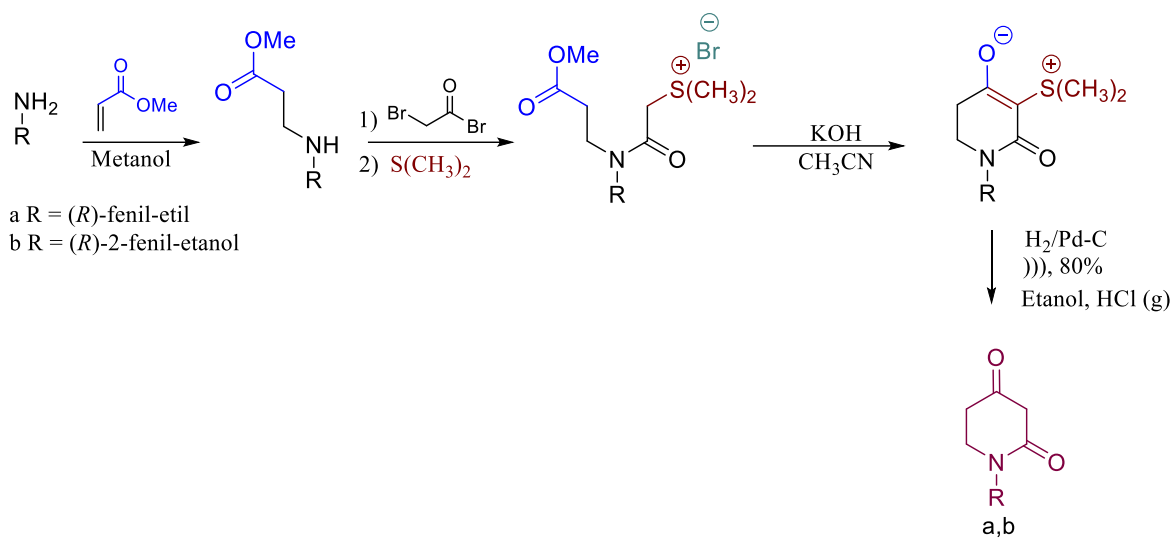
¹⁹ Zhang, S.; Huang, Z.; Gu, L.; *Molecules*, **2009**, 14, 1546.

²⁰ Zhang, S.; Huang, Z.; An, L.; Bu, X.; Ma, L.; Li, Y.; Chan, A.S.C.; Gu, L.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 4853.



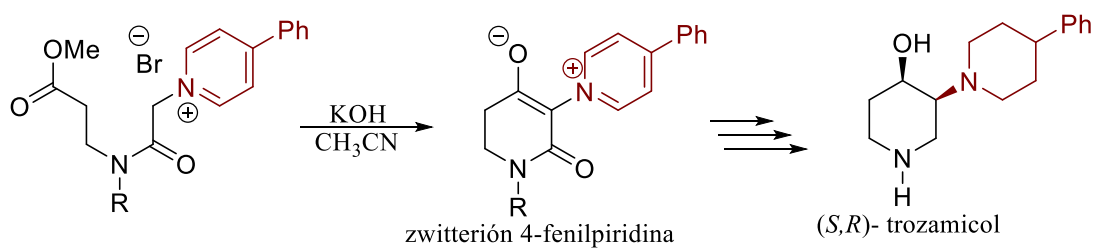
En cuanto a nuestro grupo de investigación, en el año 2009 reportaron la síntesis de un zwitterión piperidin-2-ona derivado de aminas quirales, estas fueron la (*R*)-(+)-feniletilamina o del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol. Para acceder a los zwitteriones deseados, se efectuaron 4 etapas de reacción. La primera de ellas consistió en una reacción de adición de tipo aza-Michael para generar los aminoesteres y luego la condensación con el bromuro de bromoacetilo, lo que dio origen a las haloamidas. La siguiente etapa consistió en llevar a reaccionar a las haloamidas con el sulfuro de dimetilo, lo que dio por resultado la obtención de la sal de sulfonio mediante la sustitución nucleofílica del bromo. Finalmente, se llevó a cabo una reacción de ciclación intramolecular *6-exo-trig* al tratar a las sales de sulfonio en medio básico con el KOH. La importancia de este trabajo fue que se obtuvo por primera vez una aportación sobre la síntesis de zwitteriones de tipo piperidin-2-ona, los cuales son claves para el acceso a las piperidin-2,4-diona a través de una reacción de desulfuración reductiva (Esquema 20).²¹

²¹ Palillero, A.; Terán, J.; Gnecco, D.; Juárez, J.; Orea, L.; Castro, A.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4208.



Esquema 20.

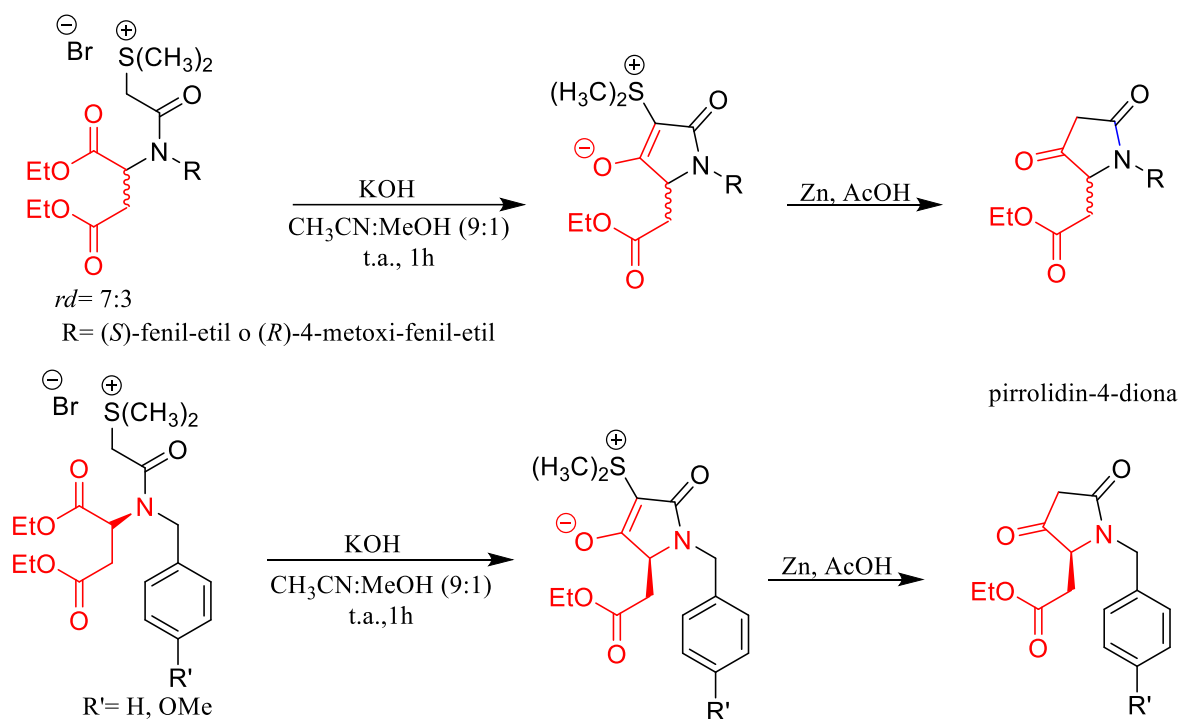
Esta experiencia permitió a nuestro grupo que en el año 2016 se llevará a cabo la síntesis de zwitteriones quirales, esta vez del tipo biperidonio-4-olatos enantiopuros, a partir de las correspondientes sales de piridinio derivadas de la (*S*)-(-)- feniletilamina o del (*R*)-(-)-fenilglicinol. Ya que estos zwitteriones resultaron ser eficientes intermediarios para llevar a cabo la síntesis diastereoselectiva de compuestos *cis*-3-piperidinil-4-hidroxi-piperidinas, que son biológicamente activos, fue que se utilizó el zwitterión derivado del 4-fenilpiridina para acceder, a través de cuatro etapas de reducción, a la síntesis del (*R,S*) y (*S,R*)-trozamicol (Esquema 21).²²



Esquema 21.

²² López, R.; Zárate, A.; Aparicio, D. M.; Mendoza, A.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Romero, N.; Orea, L.; Terán, J. L., *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1683.

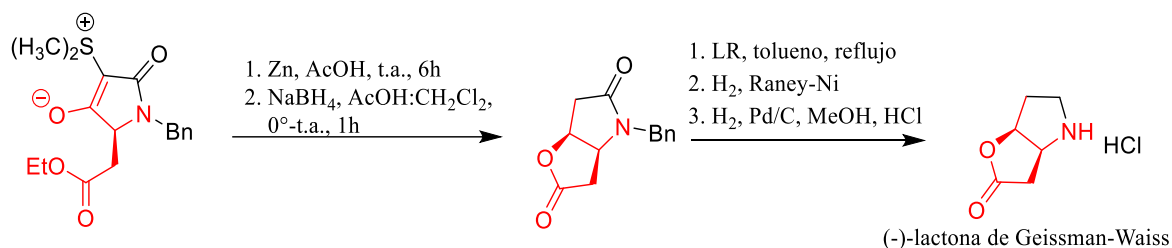
Finalmente, en el año 2020 el grupo de investigación reportó la síntesis de (+) y (-) lactonas de Geissman-Waiss a partir de sales de sulfonio quirales obtenidas del *trans*-fumarato y la (*S*)-metilbencilamina, o del *trans*-fumarato y la (*R*)-4-metoxi- α -metilbencilamina. También fueron obtenidas a partir del ácido aspártico. En el siguiente paso, las correspondientes sales de sulfonio, se llevaron a reaccionar con el KOH empleando CH₃CN:MeOH (9:1), lo que generó los productos de ciclación intramolecular regioespecifica 5-*exo*-trig. Luego, mediante la desulfuración de los zwitteriones con 15 equivalentes de Zn en AcOH, se obtuvieron los intermediarios pirrolidin-2,4-diona (Esquema 22).



Esquema 22.

Para llevar a cabo la síntesis enantioespecifica de la (-) lactona de Geissman-Waiss, se realizó una reducción quimioselectiva del carbonilo sobre el C-4 de la pirrolidin-2,4-diona proveniente del ácido aspártico. Esto también promovió la reacción de ciclación que condujo hacia la lactolactama bicíclica. Para concluir esta síntesis, los pasos restantes fueron: la generación de la tiolactama con el reactivo de Lawensson en tolueno a temperatura de reflujo,

una desulfuración con H₂ y Ni-Ra, y la *N*-desbencilación con H₂, Pd/C y HCl_(g) (Esquema 23).²³



Como anteriormente se comentó, pensamos que uno de los intermediarios clave en la síntesis de la lactama bicíclica zwitteriónica son los compuestos β -enamino carbonilo sustituidos en el C-3, por ello a continuación presentamos algunos antecedentes sobre la síntesis y uso de los β -enamino éster.

2.3. SÍNTESIS Y UTILIDAD DE LOS β -ENAMINO ÉSTER

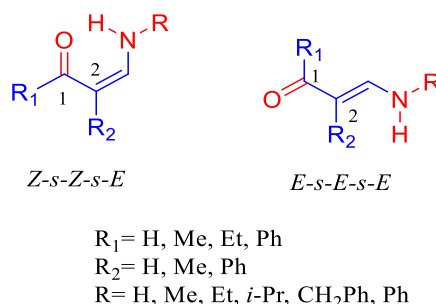
Los β -enamino éster son moléculas pertenecientes a la familia de los compuestos β -enamino carbonilo. En la síntesis orgánica, los β -enamino éster son atractivos sintónes para la construcción de heterociclos biológicamente activos.²⁴ El método clásico para la obtención de los β -enamino éster consiste en la condensación de aminas con los correspondientes β -

²³ López-González, R.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Gómez-Calvario, V.; Bernés, S.; Aparicio, D. M. Terán, J. L., *Tetrahedron letters*, **2020**, *61*, p.

²⁴ a) Chaaban, I.; Greenhill, J. V.; Akhtar, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, *6*, 1593. b) Michael, J. P.; De Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parson, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T.V., *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 979. c) Spivey, A. C.; Srikanan, R.; Diaper, C. M.; Turner, D. J., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1638.

cetoesteres.²⁵ En este sentido, los β -cetoesteres pueden ser obtenidos a través de diversas maneras, por ejemplo: mediante una reacción de Blaise;²⁶ es decir la reacción en presencia de Zn de un nitrilo sustituido con un α - haloester; o, a partir de una reacción de Claisen,²⁷ que es una reacción de condensación entre ésteres que contienen hidrógenos α en presencia de una base de alcóxido; otro método más para obtener a los β -cetoester puede ser a través de una condensación intramolecular de Dieckmann,²⁸ que es la condensación de un diester en presencia de una base, lo que frecuentemente genera un cetoester cíclico, entre otros métodos.²⁹

Ya que en los β -enamino éster evidentemente existe la presencia dominante de uno de los isómeros geométricos *Z* o *E*, el grupo de investigación de Zhuo, en el año de 1998, llevó a cabo un estudio de los desplazamientos de ^1H , ^{12}C , y ^{17}O en la RMN de β -enaminonas sustituidas en el C-1 y C-2 para determinar la conformación termodinámicamente más estable, *Z-s-Z-s-E* vs el *E-s-E-s-E*.³⁰ Los datos espectroscópicos demostraron que la presencia relativa de un conformero sobre el otro depende del tipo de sustituyente en C-1 y C-2. Además, se determinó la presencia predominante de un enlace de hidrógeno fuerte presente en la forma *Z* que es evidenciado por el apantallamiento que existe sobre el átomo de oxígeno, así como de los desplazamientos de ^1H para el grupo N-H. (Figura 4)



²⁵ a) Brandt, C. A.; da Silva, A. C.; Pancote, C. G.; Brito, C. L.; da Silveira, A. B.; *SYNTHESIS*, **2004**, *10*, 1557.

b) Govindh, B.; Diwakar, B. S.; Murthy, Y. L. N., *Org. Commun.*, **2012**, *5*:3, 105.

²⁶ S. M. Hannick, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3833.

²⁷ H. Nakatsuji, H. Nishikado, K. Ueno, Y. Tanabe, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4258.

²⁸ A. M. Armaly, S. Bar, C. S. Schindler, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 3958.

²⁹ a) Jesse, D. B.; Bailey, J. D.; Sello, J. K., *Organic Letter*, **2009**, *11*, 2984. b) Li, M.; Xia, H.; Yang, L.; Hong, T.; Xie, L.; Li, S.; Wu, J., *RSC Adv*, **2019**, *9*, 9187. c) Aponte-Guzmán, J.; Phun, L.; Cavitt, M.; Evans, J.; Davy, J.; France, S. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, *1*.

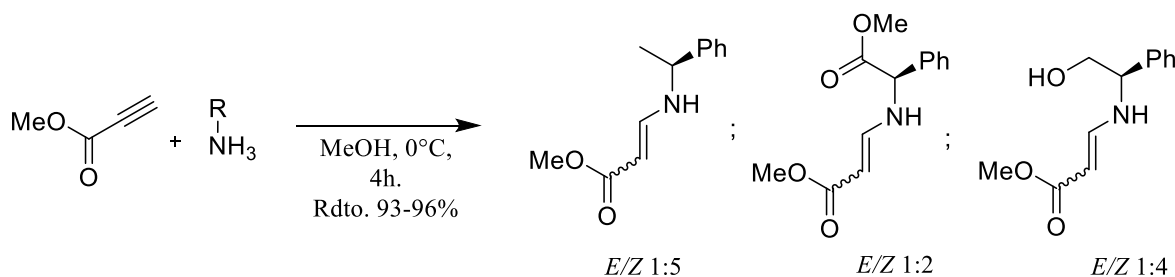
³⁰ Zhuo, J., *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 565.

Figura 4.

Es importante tomar en cuenta lo anterior, debido a que, en este trabajo sintetizamos los β -enamino éster a partir del (*R*)-fenilglicinol, como se discutirá después, fue evidente la presencia de un solo diastereoisómero o uno mayoritario.

Cabe mencionar que nuestro grupo de investigación recientemente ha llevado a cabo la síntesis de los β -enamino éster quirales y los ha utilizado como moléculas de partida, en este caso para obtener los compuestos derivados del metil-6-*oxo*-1,4,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato, y del 3-bromo-5-metoxicarbonilpiridin-2(1*H*)-ona.

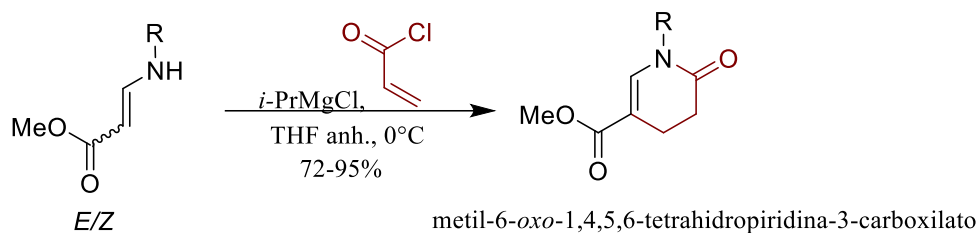
Primero, en el año 2018 nuestro grupo sintetizó los metil-6-*oxo*-1,4,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilatos quirales, partiendo de la obtención de los β -enamino éster. Esto, al condensar el propionato de metilo con tres diferentes aminas que fueron la (*S*)-feniletilamina, el (*R*)-2-amino-2-fenilacetato, o bien, el (*R*)-2-amino-2-feniletanol. En esta etapa, las condiciones de reacción consistieron en usar 1.0 equivalentes de la amina, 1.2 equivalentes de propionato de metilo, en disolvente de MeOH con un sistema de agitación a temperatura de 0°C y por un tiempo de 4h. Ya que el propionato de metilo es un compuesto volátil a temperatura ambiente, para evitar la pérdida de este, se utilizó un sistema perfectamente sellado. Los rendimientos obtenidos fueron de 93-96% (Esquema 24).



Esquema 24.

Luego, con el propósito de obtener a los metil-6-*oxo*-1,4,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilatos quirales, se implementó una reacción de aza-anulación entre la mezcla obtenida de los β -enamino éster con el cloruro de acrilóilo en presencia del *i*-PrMgCl. La reacción se

llevó a cabo en disolvente de THF en un sistema con agitación y a temperatura de 0°C. En esta etapa, los rendimientos obtenidos fueron de buenos a excelentes (Esquema 25).³¹



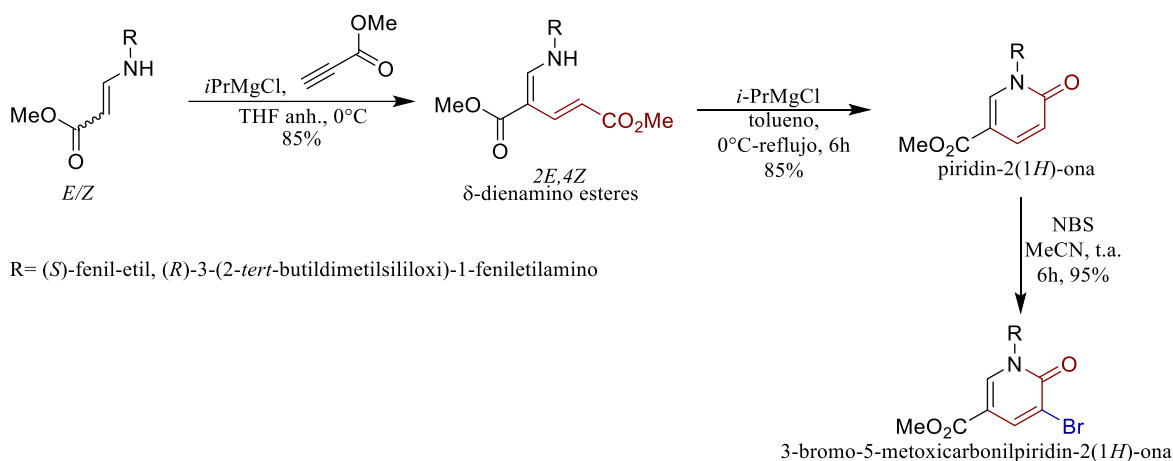
R= (*S*)-fenil-etil, (*R*)-2-fenil-etanol, o (*R*)-2-fenilacetato

Esquema 25.

Posteriormente, en el año 2019, reportaron la síntesis de compuestos 3-bromo-5-metoxicarbonilpiridin-2(1*H*)-ona, partiendo de la mezcla *E/Z* de los β-enamino éster derivados de la (*S*)-feniletilamina o del (*R*)-fenilglicinol protegidos con el grupo TBDMS. Luego de la obtención de los respectivos β-enamino éster, llevaron a cabo la síntesis de los δ-dienamino éster mediante una reacción de condensación entre los β-enamino éster anteriores con el propionato de metilo. Esto, en presencia de 1.1 equivalentes del *i*-PrMgCl empleando disolvente de THF con un sistema de agitación y a temperatura de 0°C por periodo de tiempo de 3h. Para obtener, por medio de la reacción de aza-anulación, a los piridin-2(1*H*)-ona, los δ-dienamino éster se trataron con 1.1 equivalentes del *i*-PrMgCl en disolvente de tolueno a temperatura de 0°C que se llevó a reflujo, por un periodo de 4h. Los rendimientos generados en esta etapa fueron de 80-85%. Finalmente, se llevó a cabo una bromación de las piridin-2(1*H*)-ona con el NBS en disolvente de acetonitrilo y a temperatura ambiente. Esto generó las 3-bromo-5-metoxicarbonilpiridin-2(1*H*)-ona deseadas (Esquema 26).³²

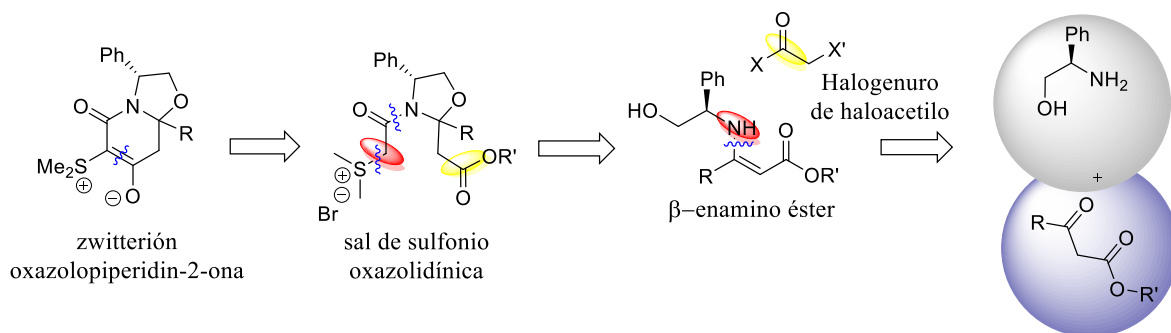
³¹ Pilotzi, H.; Gnecco, D.; Orea, M. L.; Juárez, J. R.; Aparicio, D. M.; Terán, J. L., *Heterocycles*, **2018**, *96*, 895.

³² Pilotzi, H.; Gnecco, D.; Orea, M. L.; Aparicio, D. M.; Bernés, S.; Juárez, J. R.; Terán, J. L., *Heterocycles*, **2019**, *96*, pp.



Esquema 26.

Una vez mencionados estos antecedentes sobre la síntesis de la oxazolopiperidin-2-ona, los compuestos zwitteriónicos y los β -enamino éster, continuación presentamos el análisis retrosintético que hemos propuesto para acceder a los zwitterión oxazolopiperidin-2-ona derivados de β -enamino éster quirales (Esquema 27):



Esquema 27.

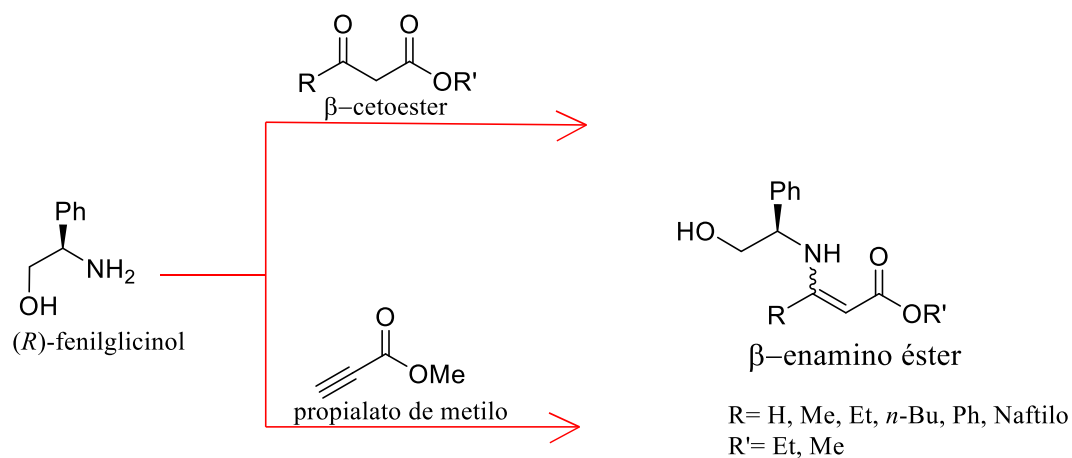
Según el esquema anterior, el intermediario zwitterión oxazolopiperidin-2-ona puede ser obtenido a partir de una reacción de ciclación intramolecular 6-*exo-trig* del iluro de azufre oxazolidínico, si se trata en condiciones básicas a la sal de sulfonio oxazolidínica. A su vez, la sal de sulfonio estabilizada es obtenida a partir de un β -enamino éster mediante la reacción de condensación con un halogenuro de haloacetilo y la posterior sustitución del halogenuro por el sulfuro de dimetilo. Finalmente, el β -enamino éster puede ser generado a partir de una reacción de adición del aminoalcohol quiral a un β -cetoéster, o una reacción de adición tipo Aza-Michael del (*R*)-fenilglicinol al propionato de metilo.

Teniendo en mente el este esquema retrosintético mostramos los siguientes objetivos.

3. OBJETIVOS

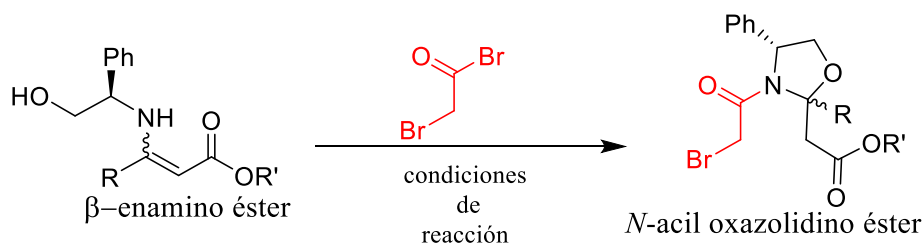
3.1.OBJETIVOS PARTICULARES

1. Sintetizar los β -enamino éster quirales mediante una reacción de adición entre el (*R*)-fenilglicinol y un β -cetoéster, o bien, una reacción de adición de Aza-Michael entre el (*R*)-fenilglicinol y un aceptor de Michael, el propionato de metilo (Esquema 28).



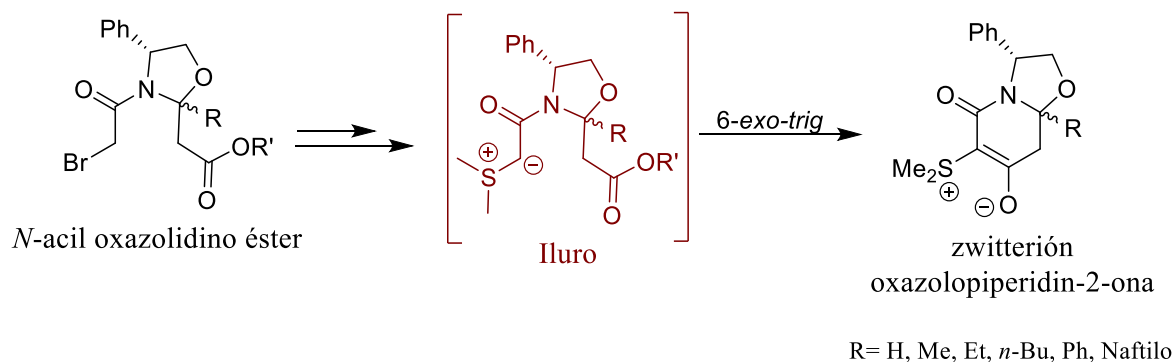
Esquema 28.

2. Obtener los correspondientes *N*-acil oxazolidino éster quirales a partir de una reacción de condensación entre β -enamino éster con un halogenuro de haloacetilo, como lo es el bromuro de bromoacetilo (Esquema 29).



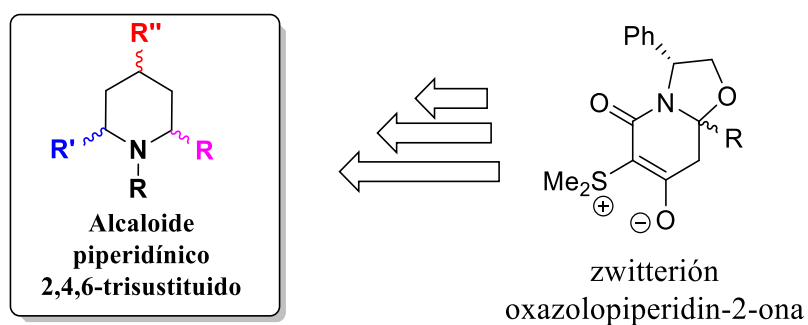
Esquema 29.

3. Obtener los zwitteriones oxazolopiperidona a partir de una reacción de ciclación intramolecular de las sales de sulfonio derivadas de los respectivos *N*-acil oxazolidino éster (Esquema 30).



Esquema 30.

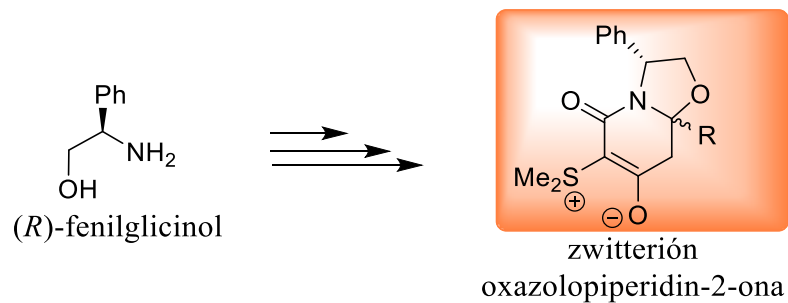
4. Proponer una retrosíntesis que permita acceder a un alcaloide piperidínico 2,4,6-trisustituido a partir de un zwitterión oxazolopiperidin-2-ona (Esquema 31).



Esquema 31.

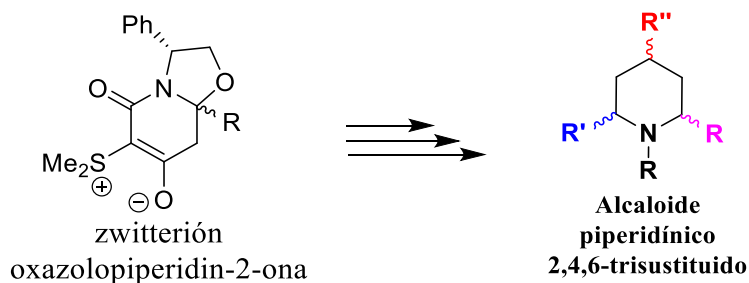
3.2.OBJETIVO GENERAL

1. Sintetizar zwitteriones oxazolopiperidin-2-ona (*R*)-fenilglicinol derivados (Esquema 32).



Esquema 32.

2. Demostrar la versatilidad de los zwitterión oxazolopiperidin-2-ona al llevar a cabo la síntesis de un alcaloide piperidínico (Esquema 33).



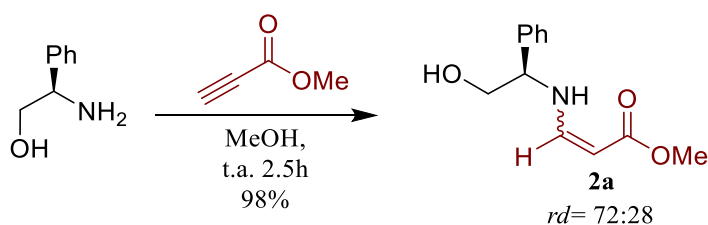
Esquema 33.

Con base a estos objetivos, a continuación se presenta los resultados generados.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. SÍNTESIS DE LOS β -ENAMINO ÉSTER (2a-2f) A PARTIR DEL (R)-FENILGLICINOL

De acuerdo con el análisis retrosintético (esquema 27), el intermediario *N*-acil oxazolidino éster fue obtenido a partir de los β-enamino éster diversamente sustituidos en el carbono α derivados del (*R*)-fenilglicinol. En este sentido, el primero de ellos generado fue la mezcla (*E/Z*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo (**2a**), es decir, aquel sin sustituyente alquilo o arilo sobre el C-3. Se debe recordar que nuestro grupo de investigación anteriormente ha sintetizado y utilizado el compuesto **2a**.^{31, 32} De esta manera al tener previa experiencia con ello se llevó a cabo la reacción de condensación del (*R*)-fenilglicinol con el propialato de metilo esto en un sistema metanólico, bien sellado, en agitación y a temperatura ambiente por un tiempo de 2.5h. Debido a que el propialato de metilo (1.2 equivalentes) es un compuesto volátil a temperatura normal del medio ambiente, el crudo de reacción fue llevado a sequedad para retirar el excedente de metanol y con ello la poca cantidad remanente de propialato de metilo. En la resonancia magnética de hidrógeno (RMN-¹H), se observó el compuesto deseado en una proporción *Z/E* de 72:28 (Esquema 34).

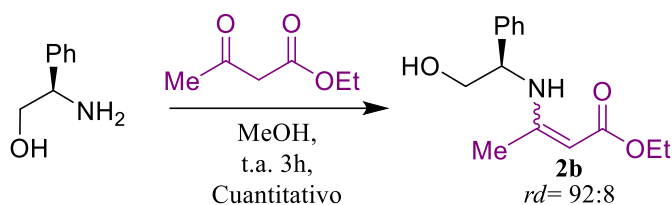


Esquema 34.

Además, previamente utilizamos otra manera de obtener este tipo de compuestos, la cual consistió en usar el PTSA en cantidades catalíticas y disolvente de CH₂Cl₂. Esta reacción se llevó a cabo en agitación a temperatura ambiente por periodo de 1.5h, sin embargo, la única desventaja de emplear esta metodología es que se utiliza el PTSA como “reactivo extra”, y cuya remoción se logra a través de una columna cromatográfica basificada.

Posteriormente, se sintetizó el β-enamino éster sustituido en el C-3 con el grupo metilo, es decir el (*Z/E*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)but-2-enoato de etilo (**2b**), esta vez, obtenido mediante una reacción de adición entre el (*R*)-fenilglicinol con el acetoacetato de etilo (1.0 equiv.) esto usando nuevamente una solución de metanol a temperatura ambiente. Una vez

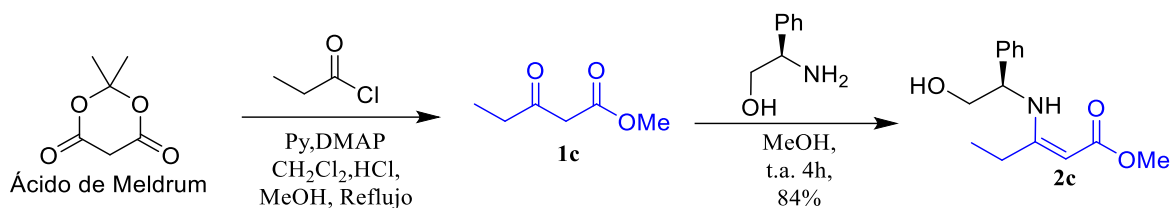
que se comprobó el consumo total de la amina por CCF, el exceso de disolvente fue removido por presión reducida. Sin embargo, en el crudo de reacción la RMN-¹H mostró la presencia de los isómeros *Z/E* con una relación de 92:8. Con base a los antecedentes mencionados pensamos que el isómero mayoritario posee configuración *Z*³⁰ (Esquema 35).



Esquema 35.

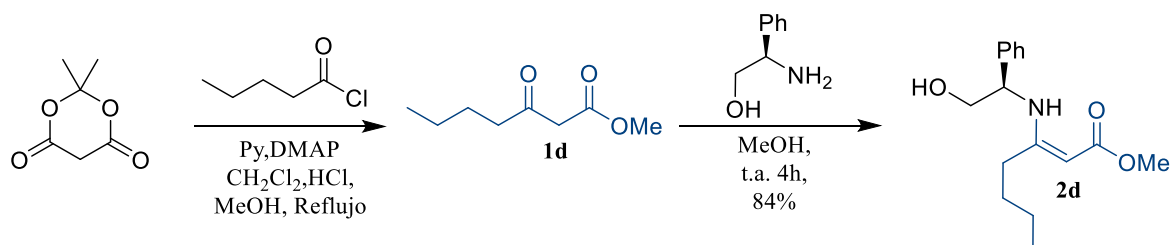
Ya que anteriormente mencionamos que para acceder a los β-enaminoéster C-3 sustituidos el método frecuentemente utilizado consiste en una reacción de condensación entre una amina y un β-cetoéster.²⁵ Por ello, cuando nos propusimos sintetizar el siguiente β-enaminoéster **2c** ((*R,Z*)-3-((2-hidroxi-1-fenilet)amino)pent-2-enoato de metilo) decidimos sintetizar previamente el β-cetoéster de partida, que en este caso fue el 3-oxopentanoato de metilo, ello mediante una reacción de acilación del ácido de Meldrum con el cloruro de propionilo y luego una descarboxilación con metanol, lo que normalmente se lleva a cabo a temperatura de reflujo.³³ Una vez obtenido el β-cetoéster de partida este se sometió a una reacción de condensación con el (*R*)-fenilglicinol empleando MeOH como disolvente en un sistema con agitación y temperatura ambiente por un periodo de 4h. En la RMN-¹H del crudo de reacción se observó el producto deseado **2c** y comprobamos la presencia de un sólo diastereoisómero el cual se purificó posteriormente utilizando una columna cromatográfica de sílice basificada con el NaNH₄ (Esquema 36).

³³ Jesse, D. B.; Bailey, J. D.; Sello, J. K., *Organic Letter*, **2009**, *11*, 2984.



Esquema 36.

Luego, empleando la metodología anterior de obtención del β -cetoéster a través del ácido de Meldrum, esta vez generamos el 3-oxopentanoato de metilo **1c**. Aquí el halogenuro de acilo empleado fue el cloruro de valeroílo. Ya con el β -cetoéster de partida en nuestras manos procedimos a sintetizar el β -enamino éster (*R,Z*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)hept-2-enoato de metilo, **2d**, el cual se generó en un rendimiento químico de 84% utilizando las condiciones de reacción anteriormente descritas para condensar el (*R*)-fenilglicinol con el β -cetoéster. En la RMN-¹H del crudo de reacción se observó la presencia de un sólo isómero (Esquema 37).

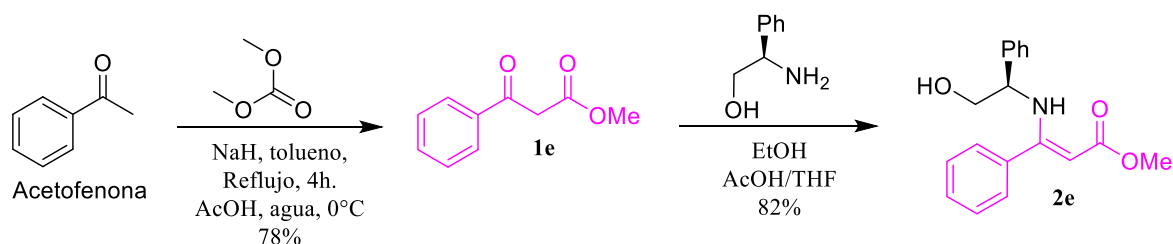


Esquema 37.

Siguiendo con esta estrategia para la síntesis de los β -enamino éster, ahora nos propusimos realizar la síntesis del (*R,Z*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-3-fenilacrilato de metilo (el β -enamino éster **2e**). Para ello videntemente fue necesario obtener el correspondiente 3-oxo-3-fenilpropanoato de metilo, β -cetoéster **1e**. Tratamos de obtenerlo por dos vías. La primera de ellas consistió en llevar a cabo la reacción de acilación-descarboxilación tratando el ácido de Meldrum con el cloruro de benzoílo, sin embargo, solo se observó una mezcla de productos

que no pudieron ser cuantificados por la RMN-¹H. La segunda metodología implementada consistió en obtenerlo por a través de una reacción de aldolización de la acetofenona y la adición-eliminación al carbonato de dimetilo esto al emplear condiciones básicas con el NaH (2.0 equiv.), tolueno seco a temperatura de reflujo por un periodo de tiempo de 4h.³⁴ Con estas condiciones fue obtenido el β-cetoéster **1e** en rendimiento químico de 78%. Cabe mencionar que el compuesto es perfectamente purificable en columna cromatográfica de sílice. Con la materia prima en mano, se trató condensar el (*R*)-fenilglicinol con el β-cetoéster **1e** empleando MeOH a temperatura ambiente, sin embargo, a pesar de prolongados tiempos de reacción no fue posible observar avance alguno en el consumo de materias primas. Por esta razón, se decidió aumentar la energía del sistema de reacción y se llevó a reflujo, pero aun así la materia prima fue recuperada.

Esto nos condujo a investigar otro tipo de condiciones de reacción que permitiera acceder a la síntesis del β-enamino éster deseado. Fue así como utilizamos las condiciones de reacción descritas por el grupo de investigación de Yu y colaboradores,³⁵ las cuales consistieron en someter a una reacción de condensación el aminoalcohol quiral con el β-cetoéster **1e** empleando una solución de EtOH con cantidades catalíticas de AcOH/THF (en proporción 1:1), reacción llevada a cabo a temperatura ambiente. Así el compuesto deseado se obtuvo rendimiento químico de 82% observándose solo un isómero (RMN-¹H) (Esquema 38).

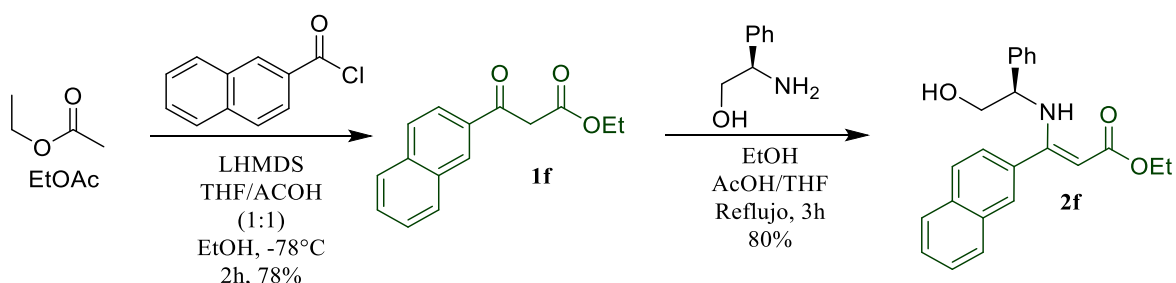


Esquema 38.

³⁴ Li, M.; Xia, H.; Yang, L.; Hong, T.; Xie, L.; Li, S.; Wu, J., *RSC Adv*, **2019**, 9, 9187

³⁵ Xia, B.; Chen, W.; Zhao, Q.; Yu, W.; Chang, J., *Org. Lett.*, **2019**, 21, 2583.

Posteriormente, sintetizamos el β -enamino éster **2f** ((*R,Z*)-3-((2-hidroxi-1-fenil)amino)-3-(naftalen-2-il)acrilato de etilo). Para ello el β -cetoéster **1f** de partida (3-(naftalen-2-il)-3-oxopropanoato de etilo) fue generado mediante las condiciones de reacción reportadas por el grupo de investigación de France y colaboradores,³⁶ las cuales consistieron en una reacción de adición aldólica del acetato de etilo al cloruro de naftóilo usando la base de LHMDS en una solución de THF anhidro a temperatura de -78°C y por un lapso de 2h. En el siguiente paso, la reacción de condensación del (*R*)-fenilglicinol con el β -cetoéster utilizamos el EtOH como disolvente, una mezcla de de AcOH/THF (volumen proporcional) a temperatura de reflujo por periodo de 3h. Con esto obtuvimos exitosamente el β -enamino éster deseado, **2f**, como un sólo diastereoisómero, aislado en rendimiento químico de 78% (Esquema 39).



Esquema 39.

Con los β -enamino éster C-3 sustituidos obtenidos es esta etapa llevamos a cabo la síntesis de los siguientes intermediarios propuestos en el análisis retrosintético, la obtención de los *N*-acil oxazolidino éster quirales.

4.2. SÍNTESIS DE *N*-ACIL OXAZOLIDINO ÉSTER QUIRALES (**3a-3f**) A PARTIR DE LOS β -ENAMINO ÉSTER (**2a-2f**)

El laboratorio cuenta con experiencia en la formación de aductos quirales derivados de la condensación entre aminas primarias quirales no racémicas con el bromuro de

³⁶ Aponte-Guzmán, J.; Phun, L.; Cavitt, M.; Evans, J.; Davy, J.; France, S. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 1.

bromoacetilo,³⁷ que además los intermediarios han demostrado ser eficientes para, a partir de ellos, obtener sales de sulfonio,^{9b-c} que son intermediarios clave para realizar una reacción de ciclación intramolecular, propuesta en el esquema retrosintético anterior.

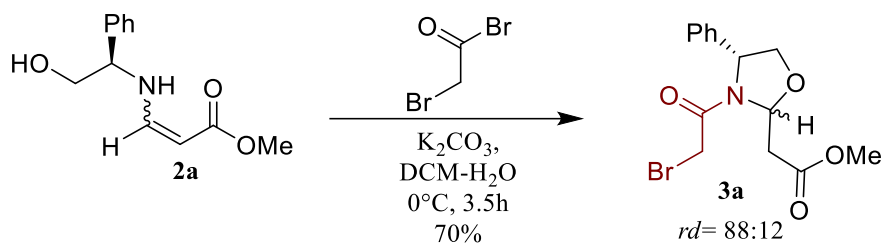
Debido a que en esta etapa se buscó generar el compuesto *N*-acil oxazolidino éster, en un principio se pensó que su formación sería favorecida al condensar el β -enamino éster en un medio de reacción ácida. Por lo cual en el primer experimento llevado a cabo no empleamos base alguna para neutralizar el ácido formado *in situ* durante el curso de la reacción entre el β -enamino éster con el halogenuro de haloacetilo.

Siguiendo el orden de obtención de los β -enamino éster, el primer *N*-acil oxazolidino éster sintetizado fue **3a** (2-((4*R*)-3-(2-bromoacetil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo) proveniente de la mezcla **2a**. Por lo que fue preparada una solución del β -enamino éster **2a** en el disolvente CH₂Cl₂ a la cual se le agregó gota a gota el bromuro de bromoacetilo (1.2 equiv.), ello a temperatura de 0°C. Desafortunadamente al monitorear la reacción por CCF se observó una gran cantidad de productos de reacción. Ya en la RMN del crudo de reacción comprobamos solo trazas del producto deseado.

En el segundo intento, como lo sugiere la literatura, optamos por adicionar una base para neutralizar el ácido formado durante el curso de la reacción. Por lo tanto, luego de preparar la solución del β -enamino éster **2a** en disolvente de CH₂Cl₂ fue añadido el carbonato de potasio (K₂CO₃) (1.2 equivalentes) a temperatura de 0°C y luego agregamos el bromuro de bromoacetilo gota a gota, sin embargo, un resultado similar a lo anterior fue observado. En este sentido, se pensó que el problema radicaba en la poca solubilidad que presenta el K₂CO₃ en el CH₂Cl₂. Por lo tanto, nuevamente se preparó una solución del β -enamino éster **2a** en disolvente de CH₂Cl₂ a temperatura de 0°C, al cual, se le agregó esta vez una solución acuosa con los 1.2 equivalentes de K₂CO₃ (la proporción CH₂Cl₂:H₂O fue de 1:1). A esta mezcla a continuación se le adicionó 1.2 equivalentes del bromuro de bromoacetilo gota a gota lentamente, afortunadamente el consumo total de materia prima ocurrió en un lapso de 3.5

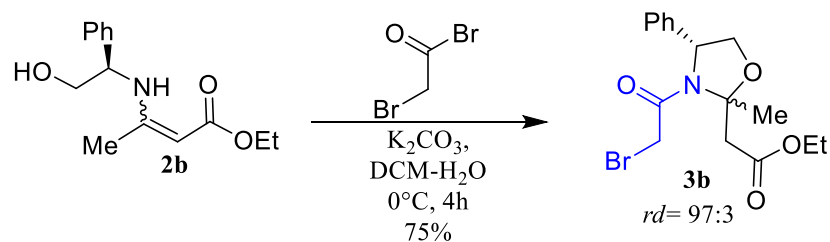
³⁷ a) Aparicio, D.M.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2764. b) Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Waksman, N.; Salazar, R.; Fores-Alamo, M.; Terán, J. L.; *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10252. c) Gordillo, P. G.; Aparicio, D. M.; Flores, M.; Mendoza, A.; Orea, M. L.; Juárez, J. R.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Terán, J. L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561.

horas. La RMN-¹H mostró que el *N*-acil oxazolidino éster **3a** fue obtenido con relación diastereomérica de 88:12, sin embargo, es importante mencionar que no fue posible separar la mezcla por columna cromatográfica de sílice o alumina. El rendimiento químico del compuesto puro fue de 70% (Esquema 40).



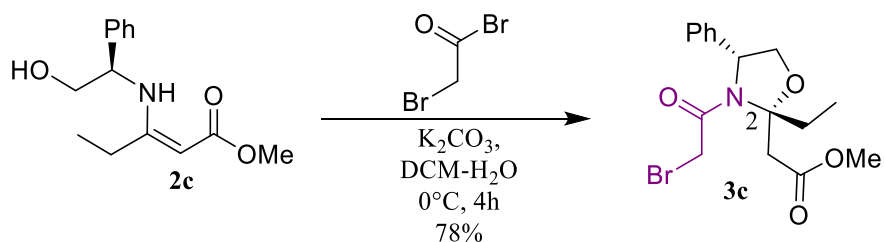
Esquema 40.

A continuación dimos nos dimos a la tarea de sintetizar el 3-(2-bromoacetyl)-2-metil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de etilo, *N*-acil oxazolidino éster **3b**, el cual derivó del compuesto **2b**. Por lo que aplicamos condiciones de reacción anteriormente descritas, es decir, se preparó una solución de CH₂Cl₂ del β-enamino éster la cual se llevó a temperatura de 0°C para luego agregarle una solución acuosa de K₂CO₃ (1.2 equiv.) y, finalmente, se adicionarle el halogenuro de haloacetilo. Afortunadamente con este procedimiento se obtuvo exitosamente el *N*-acil oxazolidino éster **3b** en un rendimiento químico del 75%. Cabe mencionar que en la RMN-¹H obtenida del crudo de reacción se observó a **3b** con una relación diastereomérica de 97:3. Además, fue posible realizar una mejor purificación mediante la basificación de la columna cromatográfica de sílice con NaNH₄. Sin embargo, al ser este uno de los primeros compuestos obtenidos de tipo *N*-acil oxazolidino éster, aún no era posible conocer la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico del isómero mayoritario (Esquema 41).



Esquema 41.

Siguiendo la secuencia anterior, el próximo *N*-acil oxazolidino éster en ser obtenido fue el 2-(2*R,4R*)-3-(2-bromoacetil)-2-etil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo (compuesto **3c**), a partir del β-enamino éster **2c** ((*R,Z*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)pent-2-enoato de metilo), por ello se siguió bajo el esquema de las condiciones de reacción anteriormente descritas. De esta manera el compuesto deseado fue obtenido exitosamente en un rendimiento químico de 78%. En la RMN-¹H se observó un solo diastereoisómero (Esquema 42).



Esquema 42.

Una vez purificado, por columna cromatográfica de sílice, el *N*-acil oxazolidino éster **3c** se cristalizó al evaporar la dilución del compuesto en un sistema de CHCl_3 /éter etílico, a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos fueron analizados por difracción de rayos X y, con base al ORTEP obtenido, fue posible conocer la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico del C-2 que fue (*2R*). (Figura 5).

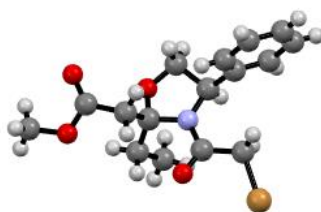
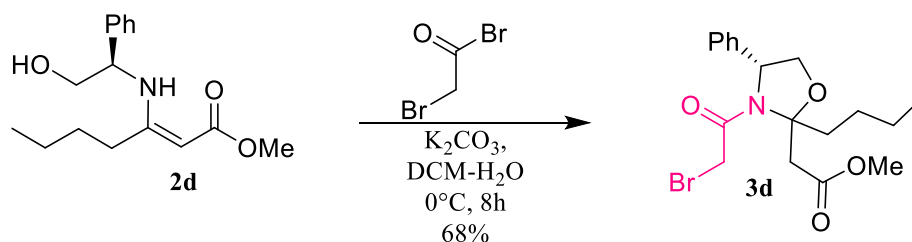


Figura 5.

El siguiente compuesto sintetizado fue el 2-((2*R*,4*R*)-3-(2-bromoacetyl)-butil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo, *N*-acil oxazolidino éster **3d**. Este fue obtenido a partir del correspondiente β -enamino éster **2d**. Sin embargo, a pesar de que se emplearon las condiciones de reacción anteriores, ya estandarizadas, persistió materia prima después de 4h de reacción, debido a esto, el tiempo de reacción se prolongó hacia 8h. Este lapso de tiempo fue suficiente para observar por CCF el consumo total de la materia prima. Así el *N*-acil oxazolidino éster deseado **3d** se obtuvo en rendimiento químico del 68%, cabe mencionar que en la RMN-¹H y RMN-¹³C se observó la presencia de un diastereoisómero (Esquema 43).

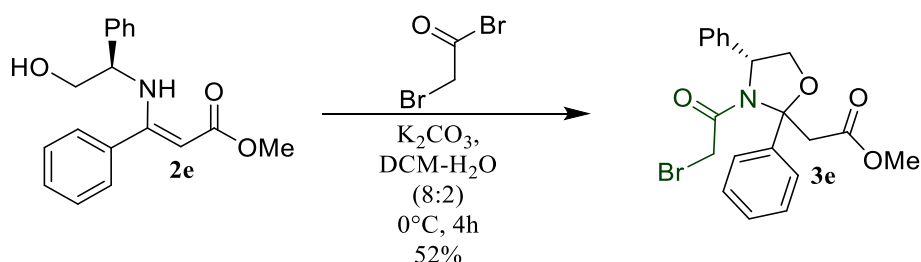


Esquema 43.

Siguiendo en esta etapa de la síntesis de los *N*-acil oxazolidino éster, también se llevó a cabo la obtención de **3e** (2-((2*S*,4*R*)-3-(2-bromoacetyl)-2,4-difeniloxazolidin-2-il)acetato de etilo). Para ello, utilizamos las condiciones de reacción descritas, condensamos el β -enamino éster **2e** con bromoacetyl de la misma manera, no obstante, el rendimiento químico obtenido fue tan solo del 28%. En este sentido se pensó que el sistema acuoso, durante el equilibrio anillo-cadena, podría estar favoreciendo el desplazamiento hacia la especie no cíclica por una reprotonación del oxígeno del oxazol. Por lo tanto, en la siguiente ocasión se preparó una

solución del β -enamino éster **2e** en disolvente de diclorometano y se llevó a temperatura de 0°C posteriormente se le adicionó trietilamina (1.2 equivalentes), en lugar del K_2CO_3 , y 1.2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo, sin embargo, aun en ausencia de agua, no fue posible observar el compuesto deseado **3e** ni tampoco pudo ser identificada (RMN- 1H) la gran cantidad de productos observados en CCF.

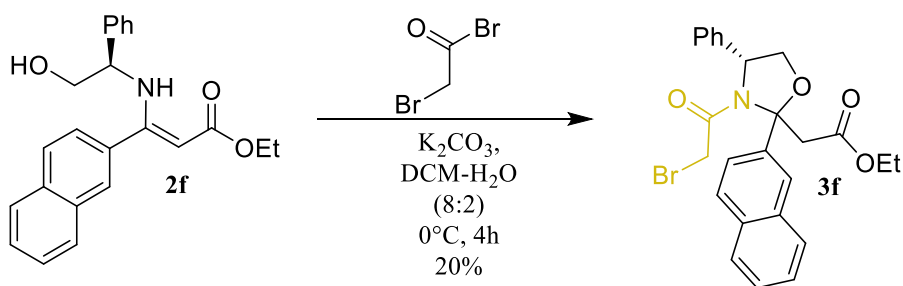
Por lo que continuamos con la siguiente prueba en la cual se disminuyó la proporción de agua respecto al diclorometano, de 1:1 a 2:8, respectivamente. Esta reacción se llevó a temperatura de 0°C utilizando el bromuro de bromo acetilo (1.2 equiv.) y el K_2CO_3 (1.2 equiv.). La reacción se monitoreó por CCF y se dio por terminada después de un periodo de tiempo de 4h, obteniéndose un rendimiento químico del compuesto deseado **3e** en 52%. Este rendimiento moderado fue razonable debido a la baja estabilidad presentada del *N*-acil oxazolidino éster **3e**. Razón por la cual el compuesto fue llevado a reaccionar de inmediato a la siguiente etapa, ósea, la síntesis de la sal de sulfonio oxazolidínica. Cabe mencionar que en el crudo de reacción solo se observó un diastereoisómero (Esquema 44).



Esquema 44.

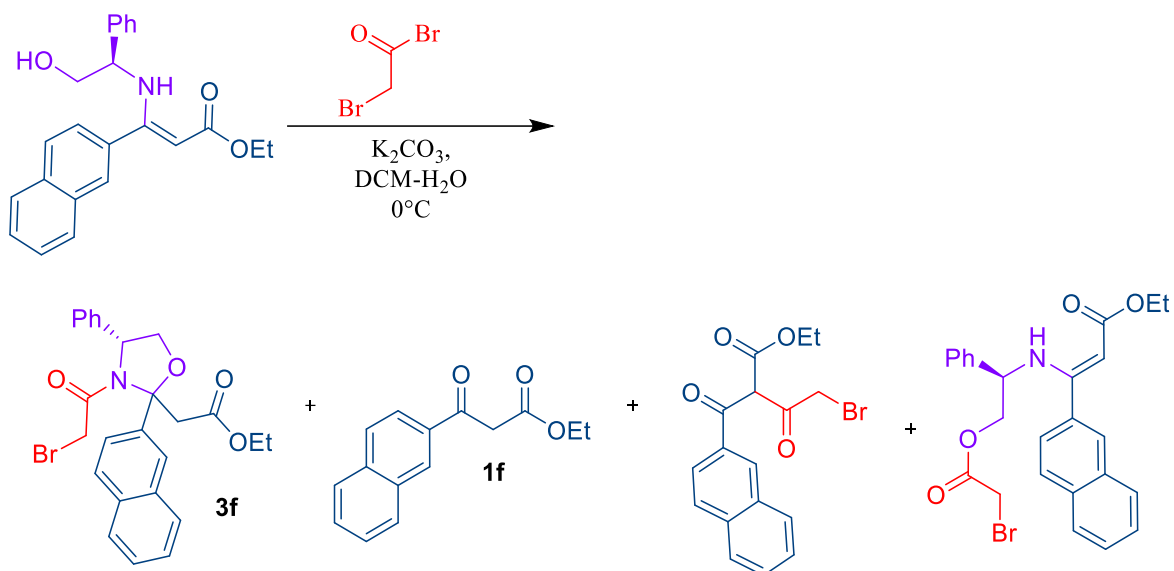
Por último, se procedió con la síntesis del *N*-acil oxazolidino éster **3f** (((2*S*,4*R*)-3-(2-bromoacetil)-2-(naphthalen-2-il)-4-feniloxazolidin-2-il) acetato de etilo), que fue obtenido a partir del β -enamino éster **2f**. Para ello, se llevaron a cabo diversas pruebas, la primera de estas, consistió en preparar una solución del β -enamino éster **2f** en disolvente de CH_2Cl_2 en agitación a temperatura de 0°C, luego agregar los 1.2 equivalentes de base (K_2CO_3) disuelto en agua, manteniendo la proporción 1:1 de agua/ CH_2Cl_2 , finalmente, adicionar el bromuro de bromoacetilo. Desafortunadamente, en esta prueba se obtuvo el compuesto deseado **3f**

únicamente en 7%. Por lo que en el segundo experimento, al igual que en el caso anterior, se disminuyó la proporción de agua respecto al diclorometano a una proporción de 2:8 (agua:CH₂Cl₂, respectivamente), preservando los 1.2 equivalentes de la base y los 1.2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo, agregados a temperatura de 0°C. En esta prueba el *N*-acil oxazolidino éster **3f** fue obtenido en un rendimiento químico de 20%, además, se observó la presencia de un solo diastereoisómero (RMN-¹H) (Esquema 45).



Esquema 45.

Al parecer, lo que ocurre con los *N*-acil oxazolidino éster **3e** y **3f** es que son compuestos poco estables debido a la gran deslocalización electrónica que ocurre en el sustituyente aromático. Durante esta etapa algunos subproductos fueron identificados por RMN los cuales son el resultado del retroceso del β-enamino éster a la amina quiral y al β-cetoéster de partida, y el producto de la *O*-acetilación (Esquema 46).



Esquema 46.

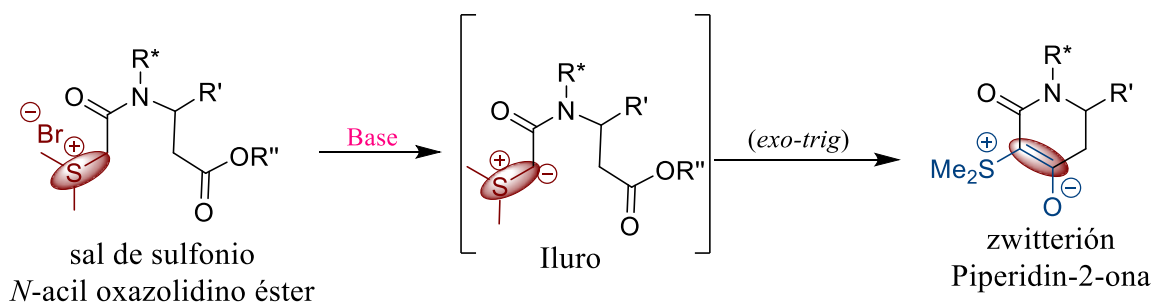
No obstante, una última prueba se basó en el hecho de no utilizar agua de disolvente e incrementar la polaridad del medio al usar el acetonitrilo y base de K_2CO_3 en un sistema con agitación a temperatura de $0^\circ C$, finalmente adicionar el halogenuro de haloacetilo. Sin embargo, en la RMN solo pudo ser identificada la presencia del producto de la *O*-acetilación del β -enamino éster.

Con base a estos resultados concluimos que los *N*-acil oxazolidino éster (**3a-3f**) pueden ser sintetizados a partir de los β -enamino éster (**2a-2f**) mediante una reacción de *N*-acilación con el bromuro de bromoacetilo. Como se observó durante la síntesis de los compuestos **3e** y **3f** el tipo sustituyente sobre C-2 es determinante en la estabilidad del *N*-acil oxazolidino éster.

A continuación se presenta los siguientes resultados sobre la síntesis de los zwitteriones oxazolopiperidin-2-ona.

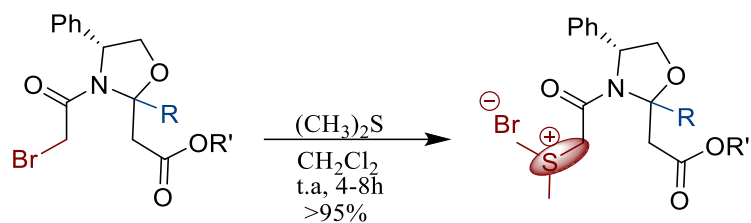
4.3. SÍNTESIS DE LOS ZWITTERIÓN OXAZOLOPIPERIDIN-2-ONA **5a-5f** A TRAVÉS DE LA CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE LAS SALES DE SULFONIO OXAZOLIDINICAS **4a-4f**

Nuestro grupo de investigación ha estudiado la reacción ácido-base de las sales de sulfonio implementada hacia la formación de iluros de azufre, lo cual ha permitido el acceso a heterociclos de seis o cinco miembros mediante una ciclación intramolecular.²¹⁻²³ En este trabajo se planteó una estrategia de obtención de sales de sulfonio oxazolidino éster al sustituir el bromo en las *N*-acil oxazolidino éster por el sulfuro de dimetilo. Como es posible observar, el iluro de azufre estabilizado es la especie intermedia que resulta de la reacción de una sal de sulfonio con una base. El compuesto bicíclico zwitteriónico es el resultado de una ciclación intramolecular, según las reglas de Baldwin, de tipo 6-*exo-trig* del iluro (Esquema 47).



Esquema 47.

De manera que, según el planteamiento retrosintético, se obtuvieron las correspondientes sales de sulfonio *N*-acil oxazolidino éster siguiendo la metodología ya establecida por nuestro grupo de investigación la cual consistió en adicionar siete equivalentes del sulfuro de dimetilo a una solución concentrada del *N*-acil oxazolidino éster en disolvente de diclorometano, en un sistema con agitación a temperatura ambiente por un periodo de tiempo de 4 a 8 horas, según el tipo de sal de sulfonio *N*-acil oxazolidino éster **3a-3f** (Esquema 48).

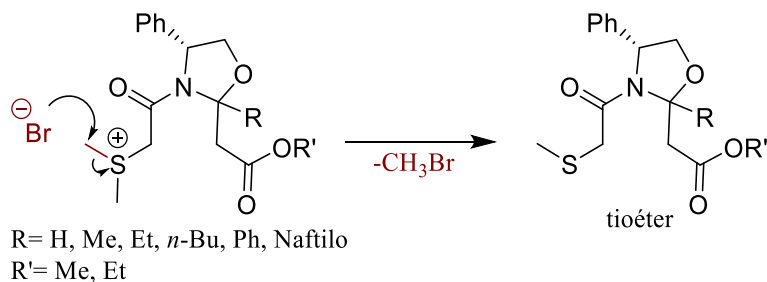


R= H, Me, Et, *n*-Bu, Ph, Naftilo
R'= Me, Et

Esquema 48.

Ya que las sales de sulfonio son compuestos muy polares no es posible llevar a cabo su purificación por columna cromatográfica de sílice o alumina. En cambio, se realizó una purificación por recristalización empleando una mezcla de disolventes de diclorometano con éter de petróleo. Los rendimientos obtenidos de las sales de sulfonio quirales fueron > 95%.

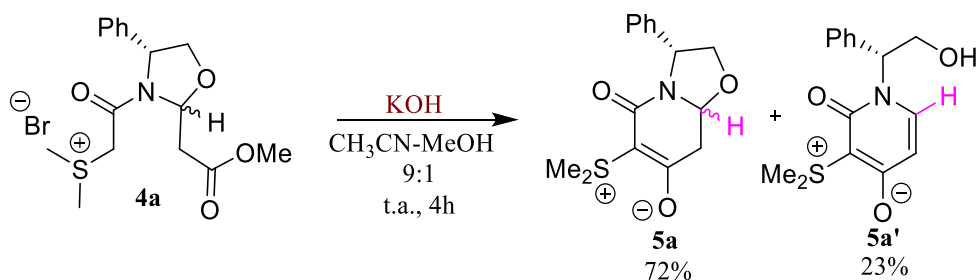
Es preciso señalar que, una vez purificadas las sales de sulfonio se deben llevar a reaccionar pronto a la siguiente etapa, es decir, a la síntesis de los zwitteriones **5a-5f** mediante la adición de una base, debido a que después de tiempos prolongados es posible que uno de los grupos metilo adyacente al átomo de azufre con carga positiva sea susceptible al ataque nucleofílico por parte del contraión bromuro. Lo que da como resultado la formación del grupo tioéter, el cual no es sintéticamente útil para acceder a los zwitteriones oxazolopiepidin-2-ona deseados (Esquema 49).



Esquema 49.

Siguiendo un orden, primero llevamos a cabo la obtención de la sal de sulfonio *N*-acil oxazolidinica **4a**, partiendo de la mezcla **3a** (2-((4*R*)-3-(2-bromoacetil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo). Como se mencionó anteriormente, se preparó una solución concentrada

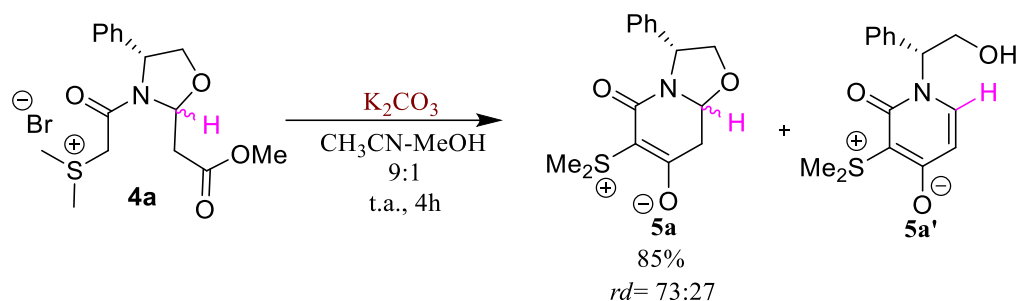
de la mezcla **3a** en disolvente de diclorometano a la cual se le añadió 7 equivalentes de sulfuro de dimetilo, ya en un periodo de 6 horas se observó la presencia de un sólido pastoso. Para luego, al monitorear la reacción por CCF fue evidente el consumo total de materia prima y la formación del compuesto muy polar que es la sal de sulfonio **4a**. Por consiguiente, se recristalizó el producto con una mezcla de solventes CH₂Cl₂/éter de petróleo (2x20). El sólido pastoso puro se diluyó en una solución de CH₃CN: MeOH (9:1) y, posteriormente, se le agregó la base de KOH (2 equivalentes). Cabe mencionar que ya que esta fue una de las primeras pruebas para acceder a los zwitteriones oxazolopiperidin-2-ona, fue por ello que se utilizó el KOH, debido a que estas condiciones de reacción están reportadas por el grupo para la obtención de zwitteriones piperidin-2-onas²¹ y el zwitterión biperidonio-4-olatos.²² Bajo estas condiciones se obtuvo el producto deseado **5a** ((3*R*)-6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8a-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato) en un rendimiento químico de 72% más el compuesto **5a'** (zwitterión piridona), este último obtenido en un rendimiento químico del 23%. El zwitterión piridona **5a'** proviene de una reacción de aromatización-eliminación del zwitterión **5a** (Esquema 50).



Esquema 50.

Entonces con el propósito de generar mayoritariamente al compuesto **5a** se utilizó menos equivalentes del KOH. Sin embargo, aun usando 1.0 equivalente de este la formación del compuesto **5a** fue inevitable. Incluso a mayores tiempos de reacción mayor era la formación del compuesto no deseado **5a'**. Esto nos llevó a pensar que la formación del iluro de azufre por la desprotonación de la sal de sulfonio no requería de una base demasiado fuerte, comparandola con el KOH. Por ello decidimos usar el K₂CO₃ (1.0 equivalente) con las condiciones de disolvente, tiempo y temperatura anteriores. Este cambio incrementó el rendimiento químico del compuesto deseado **5a** hacia el 85%, sin embargo, de nueva cuenta

se obtuvo el zwitterión **5a'** en 12%. Es preciso decir que la presencia del zwitterión aromático **5a'** inevitable en experimentos realizados durante la síntesis del zwitterión **5a** (Esquema 51).



Esquema 51.

La mezcla **5a** luego de ser purificada en columna cromatográfica de sílice fue disuelta en un sistema homogéneo de EtOAc/éter de petróleo y CHCl_3 para luego ser evaporado el exceso de disolvente a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos fueron llevados al laboratorio de análisis de rayos X, el correspondiente ORTEP se muestra a continuación (Figura 6).

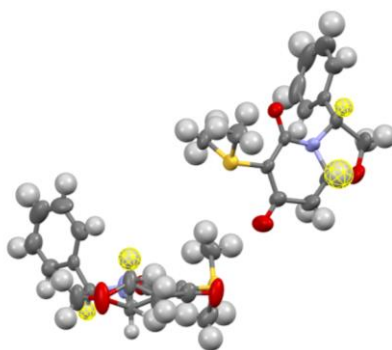
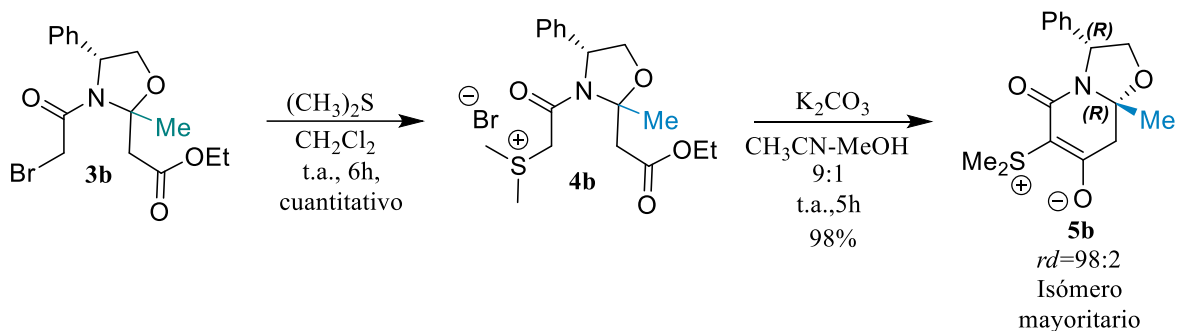


Figura 6.

Con base al análisis de rayos X del compuesto **5a** ((3*R*)-6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8a-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato) proponemos que el átomo de azufre posee una hibridación sp^3 y, por ende el compuesto en su estado sólido se encuentra en su forma iónica. Por otra parte, ya que la mezcla **5a** es un producto inseparable, establecimos una estimación del isómero mayoritario basándonos en el ORTEP y en el análisis de RMN de los cristales aislados del resto del producto puro, proponiendo que el isómero mayoritario

es el configuración (*3R, 8aR*) mientras que el minoritario posee la configuración absoluta de (*3R,8aS*).

Con estas condiciones de reacción en mano se procedió a sintetizar el siguiente zwitterión **5b** ((*3R,8aR*)-6-(dimetilsulfonio)-8a-metil-5-oxo-3-fenil- 2,3,8,8a-tetrahidro -5*H*- oxazolo [3,2-*a*]piridin-7-olato) que es generado a partir del *N*-acil oxazolidino éster **3b**. Para ello se preparó una solución concentrada del compuesto **3b** de diclorometano a la que se le adicionó el sulfuro de dimetilo (7 equiv.) a temperatura ambiente, la cual se dejó en agitación por un periodo de 6h. La purificación del sólido pastoso se realizó por recrystalización, utilizando la mezcla de disolventes CH₂Cl₂/éter de petróleo. El rendimiento obtenido en la etapa de la síntesis de la sal de sulfonio fue cuantitativo. De inmediato, este compuesto fue concentrado para luego ser diluido en un sistema de CH₃CN:MeOH (proporción 9:1), para finalmente añadirle 1.2 equivalentes de K₂CO₃. Esta reacción duró un tiempo 5h. Posteriormente, la RMN-¹H y ¹³C del crudo de reacción indicó la presencia del compuesto deseado **5b** en una relación diastereomérica de 98:2. El zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5b** fue obtenido en un rendimiento químico de 98% (Esquema 52).



Esquema 52.

Para llevar a cabo la cristalización del zwitterión oxazolopiperidin-2-ona, el compuesto puro se diluyó en un sistema de DCM/éter de petróleo, luego se evaporó el exceso de disolvente. El sólido cristalino difractó por rayos X, de tal manera que a continuación se muestra el ORTEP obtenido del isómero mayoritario **5b** (Figura 7).

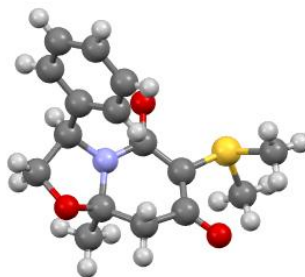
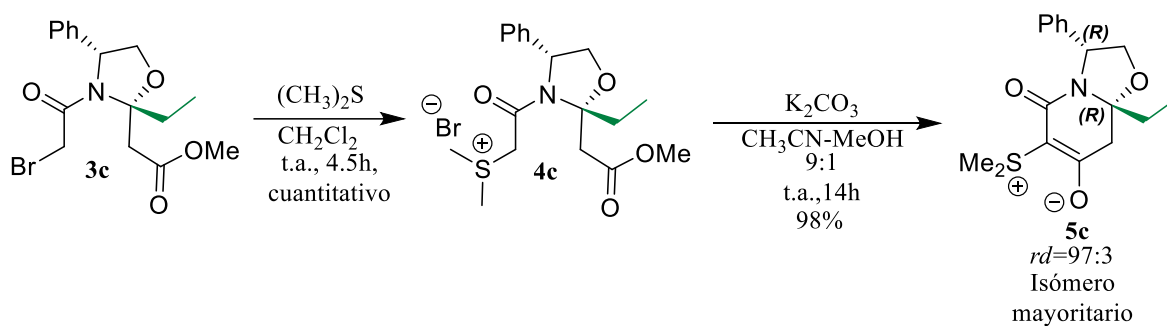


Figura 7.

Con base al análisis de rayos X fue posible conocer la configuración absoluta del isómero mayoritario de **5b** que es (3*R*,8*aR*).

Debe mencionarse que adicionalmente se intentó generar el zwitterión **5b** a partir de la correspondiente sal de sulfonio *N*-acil oxazolidino éster **4b** utilizando a la base de KOH (1.0 equiv.) y empleando la solución de CH₃CN-MeOH a temperatura ambiente. Con lo anterior también se obtuvo el zwitterión oxazolopiperidin-2-ona deseado en un rendimiento de 82%, también el zwitterión aromático **5b'** en un rendimiento de 15%. Estos resultados indican que la mejor base para sintetizar los zwitterión oxazolopiperidin-2-ona a partir de sales de sulfonio *N*-acil oxazolidino éster es el K₂CO₃, siendo esta más blanda que el KOH.

Posteriormente, llevamos a cabo la síntesis del zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5c** ((3*R*,8*aR*)-6-(dimetilsulfonio)-8*a*-etil-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato), a partir del *N*-acil oxazolidino éster **3c**. Por lo tanto primero se obtuvo la correspondiente sal de sulfonio quiral **4c** ello al emplear las mismas condiciones de reacción ya mencionadas. El consumo total de materia prima **3c** ocurrió en un tiempo de 4h, luego de observar la presencia del compuesto muy polar se realizó la correspondiente purificación por recristalización de **4c**. En seguida la sal de sulfonio se llevó a reaccionar con el K₂CO₃ (1.2 equivalentes) empleando disolventes de acetonitrilo con metanol por un periodo de 10h. Es importante mencionar que en la RMN-¹H del crudo de reacción se observó la presencia del compuesto deseado **5c** con una relación diastereomérica de 97:3. Para realizar la purificación del zwitterión se realizó una percolada en gel de sílice. El compuesto fue obtenido en un rendimiento químico de 98% (Esquema 53).



Esquema 53.

A continuación, el compuesto puro fue disuelto en CH_2Cl_2 /éter de petróleo y posteriormente evaporado el exceso de disolvente a temperatura ambiente. Con esto afortunadamente fue posible obtener y después analizar los cristales del isómero mayoritario mediante difracción de rayos X. La configuración absoluta del zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5c** fue (3*R*,8*aR*), según el ORTEP obtenido (Figura 8).

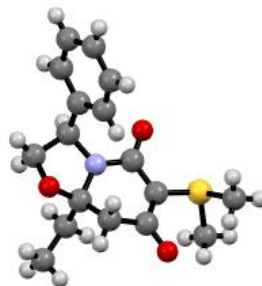
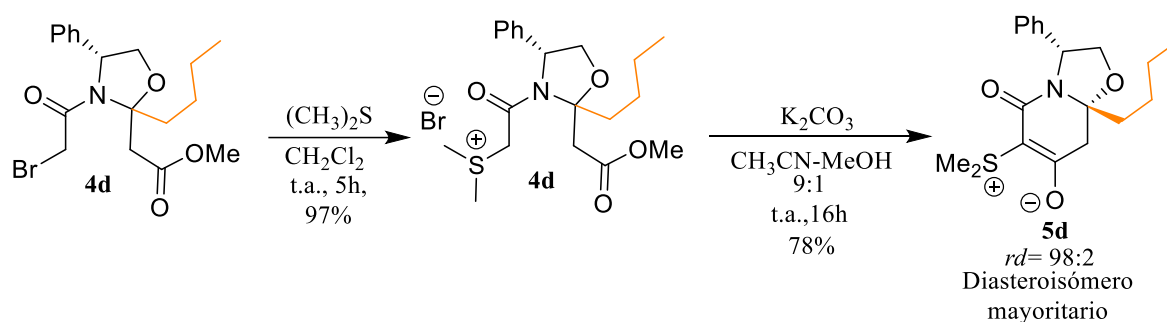


Figura 8.

Con base al análisis cristalográfico de los zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5a**, **5b**, y **5c** que sugieren, en los diastereoisómeros mayoritarios, la configuración absoluta sobre el C-8*a* como (8*aR*), en este sentido, el análisis de difracción de rayos X del *N*-acil oxazolidino éster **3c**, predecesor de **5c**, nos indicó una configuración absoluta sobre el carbono hemiaminal siendo (2*R*) proponemos que también los isómeros mayoritarios de los *N*-acil oxazolidino éster **3** poseen la configuración absoluta (2*R*, 4*R*). Por lo tanto, al llevar a cabo la síntesis de los zwitteriones oxazolopiperidin-2-ona, **5a-5f**, la configuración en el carbono hemiaminal se mantiene como (*R*).

El siguiente zwitterión oxazolopiperidin-2-ona obtenido fue **5d** ((3*R*,8*aR*)-8*a*-butil-6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato) derivado de la reacción en medio básico de la sal de sulfonio *N*-acil oxazolidino éster **4d**. El compuesto **4d** fue obtenido del compuesto oxazolidínico **3d** al llevarlo a reaccionar con el sulfuro de dimetilo, 7 equivalentes, en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 5h. Purificada la sal de sulfonio se sintetizó con ella al zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5d**, exitosamente obtenido en un rendimiento químico de 78% y en una relación buena diastereomérica (*rd*= 98:2). Sorprendentemente el compuesto zwitteriónico se obtuvo en un periodo relativamente más largo que los anteriores (16h tardó el consumo total de la materia prima **4d**), pensamos que ello puede deberse a que existe un efecto estérico de la cadena hidrocarbonada que evita el relativamente pronto ataque nucleofílico del iluro de azufre (Esquema 54).

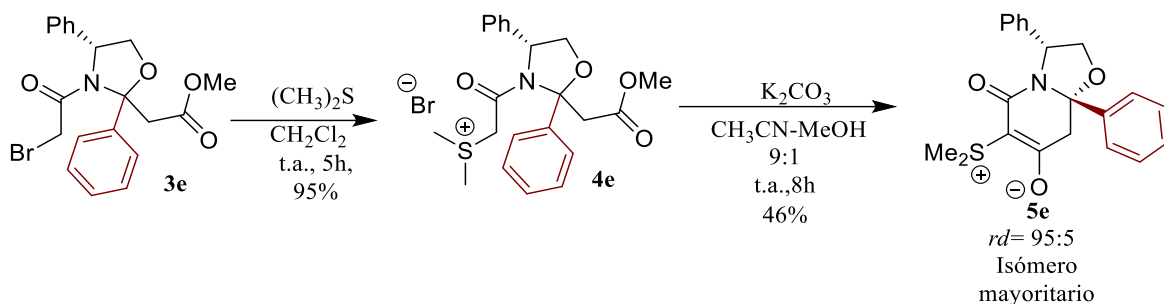


Esquema 54.

A diferencia de los otros zwitteriones, este resultó ser un sólido no cristalino ya que en repetidas ocasiones intentamos obtener los cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X. Cabe mencionar que para ello empleamos diferentes mezclas de disolventes como diclorometano/éter de petróleo, EtOAc/éter de petróleo, CH₃Cl₃/éter etílico, incluso metanol/diclorometano, en ninguno de los estos sistemas logramos obtener los cristales adecuados.

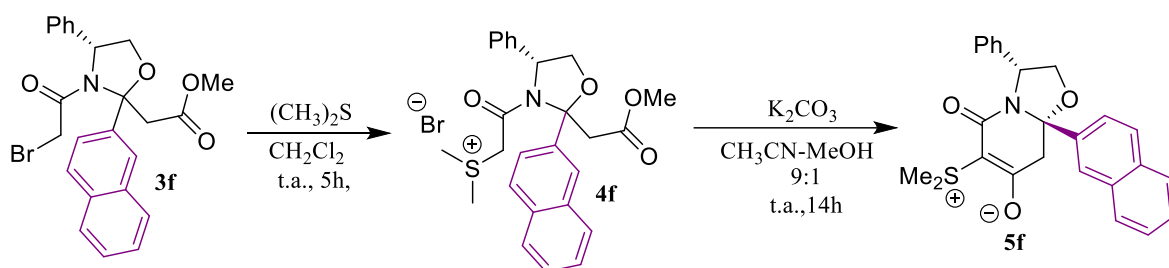
De la misma manera llevamos cabo la síntesis del zwitterión **5e** ((3*R*,8*aS*)-6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-3,8*a*-difeníl-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato) generado de la sal de sulfonio *N*-acil oxazolidino éster **4e**. La sal de sulfonio fue obtenida del compuesto **3e** en un rendimiento químico de 95%, con ella en mano obtuvimos el zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5e** con las condiciones de reacción mencionadas anteriormente, sin

embargo, el tiempo de reacción fue de 8h a temperatura ambiente. Cabe mencionar que en el crudo de reacción (RMN-¹H) no se observó la presencia de producto de aromatización-eliminación (es decir, piridona zwitteriónica). El producto deseado **5e** se obtuvo en un rendimiento químico de 46%, en una *rd*= 95:5 (Esquema 55).



Esquema 55.

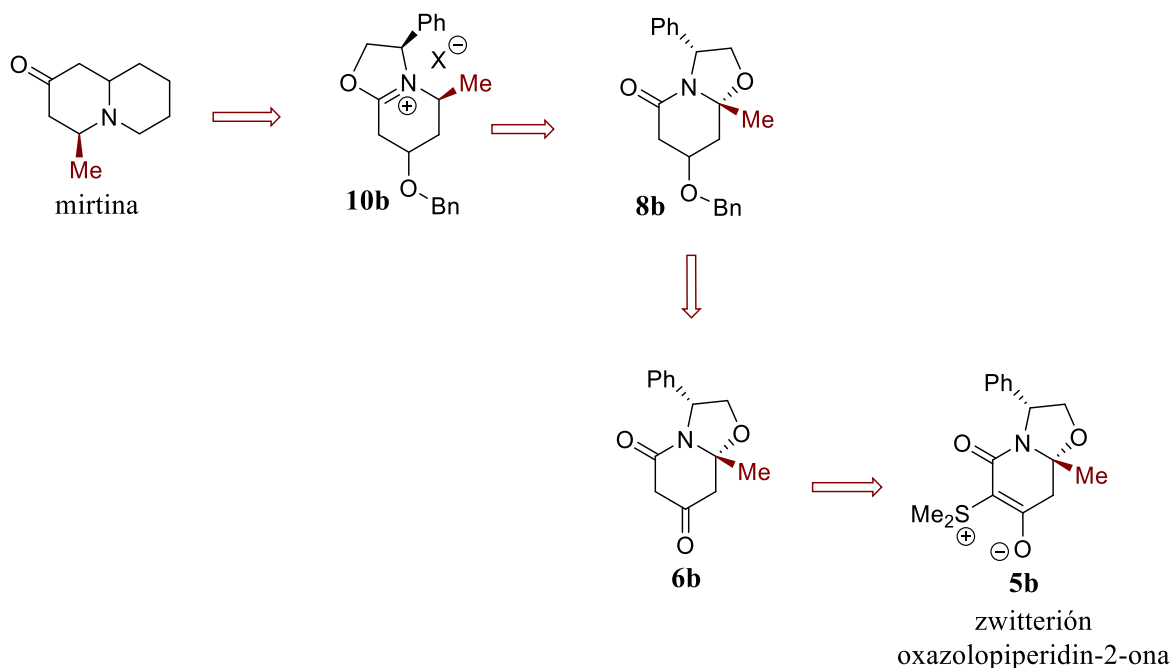
Finalmente, se procedió a la síntesis del compuesto iónico oxazolopiperidin-2-ona **5f** ((3*R*,8*aS*)-6-(dimetilsulfonio)-8*a*-(naftalen-2-il)-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato) obtenido del compuesto **4f**. La síntesis de la sal de sulfonio *N*-acil oxazolidínica a partir de **3f** se realizó en un tiempo de 5h a temperatura ambiente. Cabe mencionar que, hubo una buena cuantificación en la etapa de formación de la sal de sulfonio, 95% de rendimiento químico, en la etapa de síntesis del zwitterión bicíclico compuesto el rendimiento químico fue de solo 36% (Esquema 56).



Esquema 56.

En esta etapa, la síntesis de los zwitteriones oxazolopiperidin-2-ona, podemos concluir que la metodología establecida para llevar a cabo una ciclación 6-*exo*-trig sales de sulfonio *N*-aciloxazolidino éster es más eficiente al utilizar como base el K₂CO₃ ya que los hidrógenos

del C-8, al ser ácidos, no son sustraídos por una base relativamente más débil que el KOH. En todos los casos, los zwitterión oxazolopiperidin-2-ona fueron generados con una elevada diastereoselectividad. Esto resulta importante a la hora de emplearlos como intermediarios para realizar una síntesis enantiocontrolada de compuestos piperidínicos sustituidos de mayor complejidad. Por otra parte, hemos obtenido un buen rendimiento químico al sintetizar los zwitteriones oxazolopiperidin-2-ona C-8a sustituidos con el hidrógeno o un grupo alquílico (Me, Et, *n*-Bu). Es importante mencionar que este trabajo es pionero en realizar una síntesis de zwitteriones del tipo oxazolopiperidin-2-ona a partir de β -enamino éster (*R*)-fenilglicinol derivados, lo que abre la puerta a una investigación posterior basada en el hecho de obtener compuestos biológicamente activos enantioméricamente enriquecidos a través de alguno de los intermediarios zwitteriónicos oxazolopiperidin-2-ona C-8a alquil o aril sustituidos, generados en este trabajo. Sin embargo, ya inicialmente nos propusimos acceder a un compuesto biológicamente activo a partir de uno de los zwitteriones lactama bíciclicos, en este caso del zwitterión C-8a metil sustituido **5b** ((3*R*,8*aR*)-6-(dimetilsulfonio)-8*a*-metil-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato) proponemos que este puede eficiente para llevar a cabo síntesis de la mirtina o de un isómero del alcaloide dendrobate-241D , alcaloides piperidínicos 2,4,6-trisustituido, de esta manera comprobar el valor sintético y la versatilidad de los intermediarios zwitteriónicos oxazolopiperidin-2-ona. Por ello a continuación se muestra la propuesta retrosintética que planteamos originalmente para dicha síntesis del alcaloide (Esquema 57).



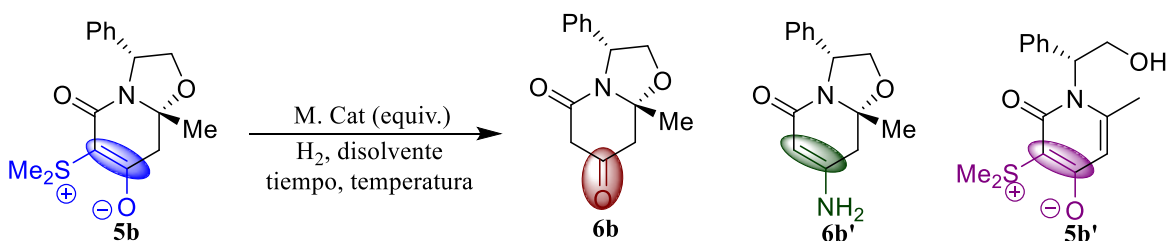
Esquema 57.

Que se explica de la siguiente manera: la mirtina proviene del compuesto **10b**, una sal de imonio oxazolidino piperidínica a partir de la cual se puede extender la cadena hidrocarbonada al tratarse con un reactivo de Grignard y, posteriormente, para promover una reacción de ciclación intramolecular se propone remover los grupos bencílicos. El compuesto **10b** proviene, a su vez, del compuesto oxazolopiperidin-2-ona C-7 eterificado **8b**, mediante una reducción y la posterior sustitución en el aminoalcohol. El compuesto **8b** proviene de la reducción de la cetona **6b** y, luego, la protección del alcohol secundario en C-7 mediante una eterificación. Finalmente, la etapa clave, la reacción de desulfuración del zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5b**, da por resultado el acceso al oxazolopiperidin-2-diona **6b**.

Con base a este análisis retrosintético, a continuación, vamos mencionar los resultados más significativos generados para acceder a la síntesis de la mirtina a partir del (3*R*,8*aR*)-6-(dimetilsulfonio)-8*a*-metil-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato, **5b**.

4.4. SÍNTESIS DEL (3*R*,8*aR*)-8*a*-METIL-3-FENILTETRAHIDRO-5H-OXAZOLO[3,2-*a*]PIRIDINA-5,7(6*H*)-DIONA A PARTIR DEL ZWITTERIÓN OXAZOLOPIPERIDIN-2-ONA **5b**

Como anteriormente se ha dicho una de las etapas clave para acceder al compuesto deseado es la reacción de desulfuración del zwitterión oxazolopiperidin-2-ona ya que de esta manera es posible acceder a la oxazolopiperidin-2,4-diona. Cabe mencionar que el grupo de investigación inicialmente ha estudiado las condiciones ideales para llevar a cabo este tipo de reacción reductiva a partir del zwitterión piperidin-2-ona.²¹ Sin embargo, en este trabajo, implementamos diversos tipos de reacciones por la dificultad inicial que se presentó para acceder al compuesto 2,4-diona sustituido en C-8*a* con el grupo metilo, **6b**. Abajo se muestra una tabla con los resultados más sobresalientes (Tabla 1).



Número de experimento	Metal o catalizador	Fuente de hidrógeno	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Producto (s)	Rendimiento (%)
1	Pd/C-10%	H ₂ , HCl(g)	EtOH	Ambiente	16	6b	Trazas
2	Pd/C-10%	NH ₄ HCO ₂	EtOH	Reflujo	4	6b , 6b' , 5b'	38, 40, 13
3	Niquél-Raney	H ₂	THF-H ₂ O	Ambiente	8	6b	6
4	Niquél-Raney	H ₂	Acetona	Ambiente	14	6b	19
5	Niquél-Raney	H ₂	EtOH	-10 a Ambiente	8	6b	13
6	Niquél-Raney	-	Tolueno	Reflujo	8	5b'	38

7	Zn (15 equiv.)	AcOH- HCl(g)	AcOH	Ambiente	7 días	6b	98
---	----------------	-----------------	------	----------	--------	----	----

Tabla 1.

Como es posible observar en la tabla, el primer experimento consistió en utilizar las condiciones de reacción reportadas por nuestro grupo en el año 2009, las cuales fueron, usar como catalizador al Pd/C al 10%, e H₂, disolvente el etanol a temperatura ambiente.²¹ No obstante, después de un periodo de reacción de 8h no se observó algún avance significativo en el consumo de la materia prima, **5b**, por lo que, al sistema se le adicionó vapores de HCl por periodos alternados de tiempo, a pesar de ello, se recuperó materia prima y el producto deseado se observó únicamente en trazas. La reacción tuvo una duración de 16h en total (experimento 1). De tal manera que, otro experimento fue emplear las condiciones de reacción ya antes utilizadas por nuestro grupo en el año 2011, que fueron, utilizar el catalizador de Pd/C al 10%, como fuente de hidrógeno al formiato de amonio, en etanol, a temperatura de reflujo y por un periodo de 4h.³⁸ Como se muestra en la tabla, los productos obtenidos fueron el compuesto deseado **6b** en 38% más la enaminoamida **6b'**, que es el producto resultado de la desulfuración del zwitterión y, luego, la adición del amoniaco liberado *in situ* sobre la cetona, en 40%; y también se obtuvo el producto de aromatización del zwitterión oxazolopiperidin-2-ona, que es resultado de la eliminación de uno de los hidrógenos del C-8 (experimento 2). Los siguientes experimentos consistieron en emplear H₂, y como agente reductor, al Níquel Raney®, ya que este reactivo se ha empleado en repetidas ocasiones para romper los enlaces C-S.³⁹ Sin embargo, a pesar de utilizar diversos tipos de disolventes y diferentes temperaturas de reacción, la recuperación de materia prima fue constante en todos los casos (experimentos 3-6), en el mejor de los casos, se obtuvo el compuesto deseado **6b** en un rendimiento de sólo el 19% (experimento 4). Es posible observar, además, que en los experimentos llevados a cabo a temperatura de reflujo (experimento 2, 6) se favorece la formación del compuesto **5b'**. Por lo que, finalmente, se

³⁸ a) Aparicio, D. M.; Tesis para obtener el grado de doctor en ciencias químicas, BUAP, Aplicación de la reacción de Corey-Chaykovsky en la obtención de epoxiamidas quirales derivadas de la (*S*)-feniletilamina y la (*S,S*)-pseudoefedrina y su aplicación en la síntesis regioespecífica de morfolinonas, oxazepanonas y anillos nitrogenados de ocho miembros fusionados con el núcleo del indol, **2011**. b) Rentner, J.; Kljajic, M.; Offner, L.; Breinbauer, R.; *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8943.

³⁹ Zacharie, B.; Moreau, N.; Dockendorff, C.; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5264.

decidió utilizar el metal de Zn en polvo y ácido acético como fuente de hidrógeno y disolvente, debido a que se ha reportado su utilidad en las reacciones de desulfuración,⁴⁰ en este sentido, se observó que la materia prima se consumió por completo al adicionar vapores de HCl al medio (experimento 7).

En conclusión, el método más adecuado para llevar a cabo la reacción de desulfuración del zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5b** ocurre mediante el empleo de Zn y AcOH-HCl_(g) a temperatura ambiente y por un periodo de 7 días, debido a que se trata de condiciones de reacción relativamente suaves que permiten el acceso exclusivamente al compuesto (3*R*,8*aR*)-8*a*-metil-3-feniltetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina-5,7(6*H*)-diona, **6b**, que fue obtenido con rendimiento de 98%.

Por otro lado, el compuesto fue sometido a una cristalización preparando una solución con los disolventes de EtOAc/éter de petróleo, y luego evaporándolo a temperatura ambiente. Afortunadamente, los cristales obtenidos fueron idóneos para llevarlos a analizar por difracción de rayos X. Este estudio fue pensado en realizarse con la finalidad de observar en el ORTEP si durante la reacción de desulfuración se ve afectada, o no, la configuración absoluta del centro estereogénico en el C-8*a*, siendo el (8*aR*). Abajo se muestra el ORTEP obtenido (Figura 9).

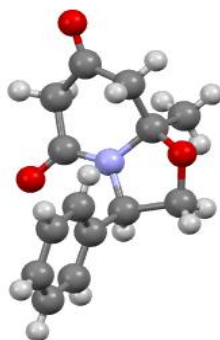


Figura 9.

⁴⁰ Brewster, H.; Fusco, M.; *A.M. J. Org. Chem.* **1963**, 28, 501.

Del análisis cristalográfico podemos observar que efectivamente no se ve afectada la configuración absoluta del centro estereogénico C-8a, la configuración de la molécula es (3*R*,8a*R*).

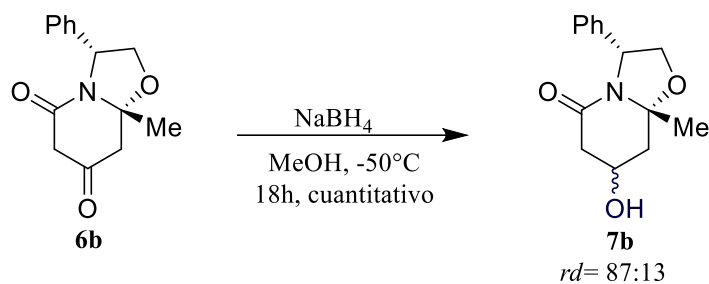
De tal manera que, siguiendo la estrategia retrosintética, nos dimos a la tarea de pasar a la siguiente etapa, la síntesis del compuesto **7b** ((3*R*, 8a*R*)-7-hidroxi-8a-metil-3-fenilhexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona).

4.5. SÍNTESIS DEL (3*R*, 8a*R*)-7-HIDROXI-8a-METIL-3-FENILHEXAHIDRO-5*H*-OXAZOLO[3,2-*a*]PIRIDIN-5-ONA (**7b**) A PARTIR DEL OXAZOLOPIPERIDIN-2,4-DIONA, **6b**

Para llevar a cabo la reducción de la cetona al correspondiente alcohol, el donador de hidruros que pensamos nos sería de gran ayuda en esta etapa, fue el NaBH₄. Entonces se realizaron dos pruebas empleando el reactivo. La primera de ellas consistió en utilizar 12 equivalentes de NaBH₄ en disolvente de THF con un sistema agitación a temperatura de -78°C, y por un tiempo de reacción de 15h⁴¹ El resultado de este primer experimento fue la obtención del compuesto deseado, **7b**, en un rendimiento de 87%, y con una relación diastereomérica de 90:10. A pesar de obtener un buen rendimiento y buena relación diastereomérica, se realizó a la par una segunda prueba, la cual consistió en usar 10 equivalentes de NaBH₄, en disolvente de MeOH con un sistema de agitación a temperatura de -50°C, por un periodo de 18h.⁴² El compuesto deseado **7b** también fue observado y, en esta prueba, se obtuvo con un rendimiento cuantitativo manteniéndose la relación diastereomérica aproximadamente igual que en el caso anterior, en esta ocasión fue de 87:13 (Esquema 58).

⁴¹ Davis, F.A.; Fang, T.; Chao, B.; Burns, M. D.; *Synthesis*, **2000**, *14*, 2106.

⁴² a) Chou, S.S.P.; *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 274.



Esquema 58.

En esta etapa, debido a que se generó el compuesto deseado cuantitativamente, solo se realizó una extracción con una solución básica de NaHCO_3 y disolvente de EtOAc (3x20). Luego el compuesto fue concentrado y utilizado en la etapa posterior. Sin embargo es preciso mencionar que la mezcla fue inseparable mediante columna cromatográfica de sílice o alúmina. De alguna manera, se pensó que esto no afectaría la estrategia planteada para la síntesis del alcaloide, debido a que, según el esquema retrosintético, en el último paso para acceder al alcaloide se debe realizar la reoxidación del -OH para regenerar la cetona una vez formado el compuesto bicíclico (Esquema 57). Adicionalmente, también se logró obtener los cristales adecuados, del isómero mayoritario, para su análisis de rayos X empleando a los disolventes diclorometano/éter de petróleo y evaporado el exceso a temperatura ambiente (Figura 10).

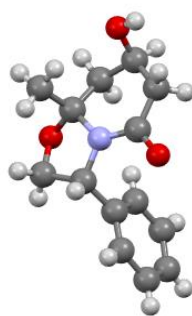


Figura 10.

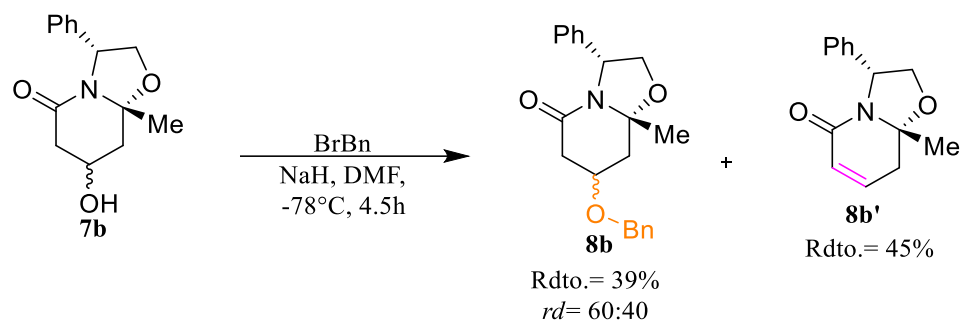
En el ORTEP mostrado aquí se puede observar que la configuración absoluta en el C-8a hemiaminal permanece igual que en el caso del compuesto **6b**, es decir, (8a*R*). Mientras que, el nuevo centro estereogénico sobre el C-7 tiene la configuración absoluta de (7*R*).

Con este compuesto en mano, seguimos llevando a cabo la estrategia retrosintética trazada hacia la síntesis del (3*R*,8*aR*)-7-(benciloxi)-8*a*-metil-3-fenilhexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona, **8b**.

4.6. *SÍNTESIS DEL (3R)-7-(BENCILOXI)-8a-METIL-3-FENILHEXAHIDRO-5H-OXAZOLO[3,2-a]PIRIDIN-5-ONA (8b), Y DEL (3R,8aR)-8a-METIL-3-FENIL-2,3,8,8a-TETRAHIDRO-5H-OXAZOLO[3,2-a]PIRIDIN-5-ONA (8b'), A PARTIR DEL COMPUESTO 7b*

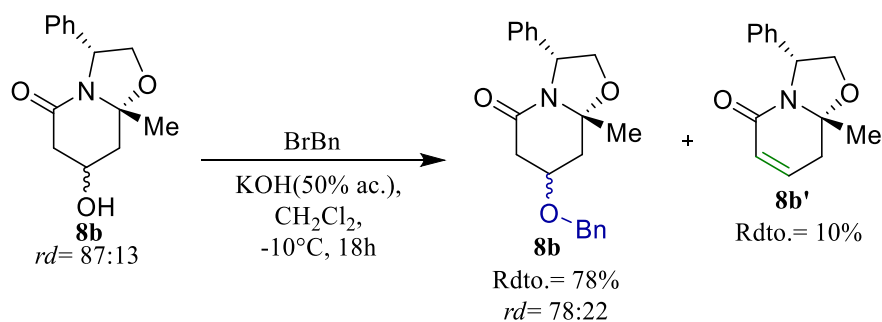
En esta etapa se llevó a cabo la reacción de Williamson de la *O*-bencilación, con esto proteger el alcohol secundario y seguir la estrategia trazada. De tal manera que la mezcla obtenida en el paso anterior (**7b**), inseparable, se sometió a las condiciones de reacción descritas por el grupo de Li y colaboradores en el año 2017.⁴³ Que consistieron en emplear 1.1 equivalentes del bromuro de bencilo, 2.0 equivalentes de base, el NaH, en disolvente de DMF con un sistema de agitación a temperatura de -10°C por un periodo de tiempo de 4.5h. Sin embargo, el compuesto deseado, **8b**, se obtuvo con un rendimiento de 39% y una relación diastereomérica de 60:40, pero, también se observó el compuesto proveniente de una reacción de eliminación, es decir, la oxazolopiperidin-2-ona α,β -insaturada **8b'**, que fue aislado en un rendimiento químico de 45%. Debido a que se requería exclusivamente el compuesto protegido, se pensó que el exceso de base era responsable de la generación mayoritaria de **8b'**. Por lo cual en el siguiente experimento se disminuyó los equivalentes de base a 1.1, manteniendo las condiciones de reacción ya mencionadas de disolvente, temperatura y tiempo, pero, a diferencia del experimento anterior, esta vez se recuperó materia prima, además, se observó la presencia del compuesto deseado **8b** en una cantidad casi igual a la del producto **8b'** (Esquema 59).

⁴³ Liu, H.; Song, Ch.; Niu, Y.; Li, T.; Li, T.; Li, Q.; Ye, X.; *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 5919.



Esquema 59.

Estos resultados nos llevaron a pensar que debido a la naturaleza de buen grupo saliente del grupo fenilmetanol, se necesitaba de una base relativamente más suave que el NaH . Por lo que en el siguiente experimento utilizamos 1.1 equivalentes del bromuro de bencilo, y una solución acuosa al 50% de KOH , disolvente de diclorometano en un sistema con agitación a temperatura ambiente, la reacción tuvo una duración de 18h.⁴⁴ Con estas condiciones se logró acceder al compuesto deseado, **8b**, en un rendimiento químico de 78% y en una relación diastereomérica de 78:22, no obstante, adicionalmente fue posible aislar el compuesto **8b'** en 10% (Esquema 60).



Esquema 60.

Los compuestos fueron aislados y purificados por columna cromatográfica de sílice. Luego, se intentó obtener los sólidos cristalinos de cada uno de los compuestos puros, esto, al emplear los disolventes de EtOAc /éter de petróleo y MeOH , luego evaporar el exceso de

⁴⁴ Geitmann, M.; Elinder, M.; Seeger, C.; Brandt, P.; Esch, I.; Danielson, H.; *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 699.

disolvente a temperatura ambiente. Afortunadamente, los cristales difractaron, se llevaron a analizar por espectroscopia de rayos X. El ORTEP obtenido del isómero mayoritario de **8b** se muestra abajo (Figura 11).

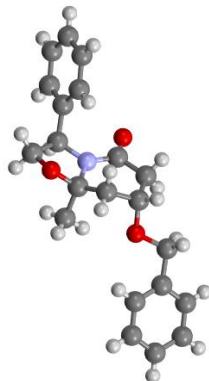


Figura 11.

De acuerdo a este análisis, el diastereoisómero mayoritario, y homoquiral, de **8b**, posee una configuración absoluta de $(8aR,7R)$. También, además se puede observar que el grupo alcohol bencilado se encuentra del mismo lado que el grupo metilo que esta sobre el C-8a.

Por otra parte, también se lograron obtener los cristales de adecuados del compuesto insaturado **8b**, por lo que, de igual manera, se estudiaron por difracción de rayos X. Cabe mencionar que la cristalización se realizó con una solución de diclorometano/éter de petróleo y luego se evaporó el disolvente a temperatura ambiente. El ORTEP generado del compuesto se muestra abajo (Figura 12).

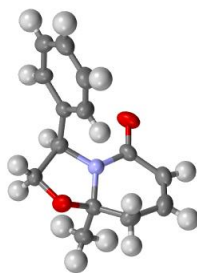
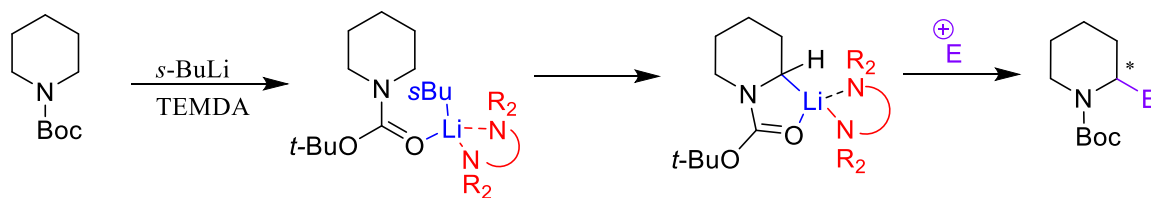


Figura 12.

Se debe mencionar que el diastereoisómero minoritario del compuesto **8b** es un líquido incoloro, el cual, evidentemente, no fue posible analizar por difracción de rayos X.

Algo de suma importancia es que, lamentablemente, ocurrió una reacción de epimerización sobre el carbono C-8a del diastereoisómero mayoritario y puro de **8b**, observada a temperatura ambiente, e incluso ocurriría más rápido si no era evaporado pronto el CDCl₃ con el cual fue analizado en la RMN. Esto fue evidente, ya que al realizar placas cromatográficas de la muestra del tubo de RMN con el compuesto, se observó la aparición de un RF diferente a los demás productos obtenidos a partir de esta reacción. A demás, fue posible ver en la RMN-¹H y ¹³C la contribución, cada vez mayor, de señales contiguas a las originales. Esta epimerización en la posición hemiaminal puede ser razonable, ya que, es posible ver en el ORTEP (Figura 11) que los grupos metilo y *O*-Bn quedan del mismo lado, lo cual, sugiere que puede existir una interacción de tipo 1,3-diaxial entre ambos sustituyentes.

Debido a la inesperada inestabilidad que presentó el compuesto **8b**, se propuso la posibilidad de modificar el análisis retrosintético anterior (Esquema 57), tomando en cuenta la gran versatilidad, ya mencionada, que ofrecen los compuestos oxazolopiperidin-2-ona (Esquema 4). A demás, tomando en consideración lo que se ha reportado a partir de la piperidina *N*-Boc protegida que es posible realizar una reacción de alquilación endocíclica, mediante la generación de un carbanión con una base organometálica de litio y la posterior elongación la cadena hidrocarbonada con un electrofílico⁴⁵ (Esquema 61).

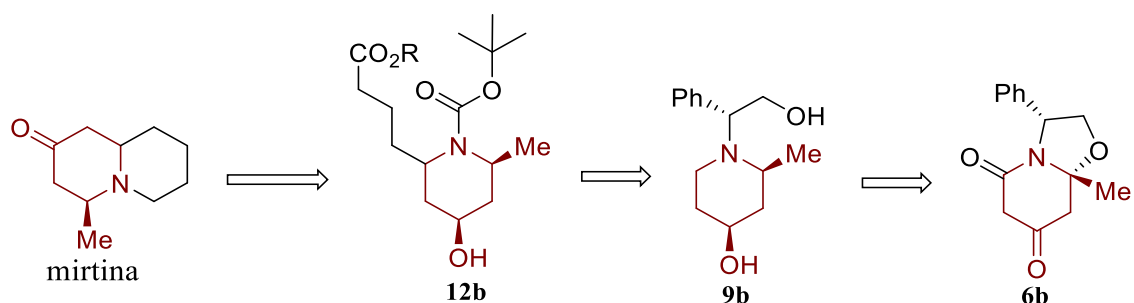


Esquema 61.

Según estos datos bibliográficos, mediante este tipo de reacción, la α -litiación de aminas cíclicas terciarias *N*-Boc protegidas, se consigue una alquilación altamente selectiva. Por ello

⁴⁵ Stead, D.; Carbone, G.; O' Brien, P.; Campos, K. R.; Coldham, I.; Sanderson, A.; *J. AM. CHEM. SOC.* **2010**, *132*, 7260

es que, en el nuevo esquema retrosintético, se considera una etapa clave la obtención de la *N*-Boc piperidin-2,4-disustituida (Esquema 62).



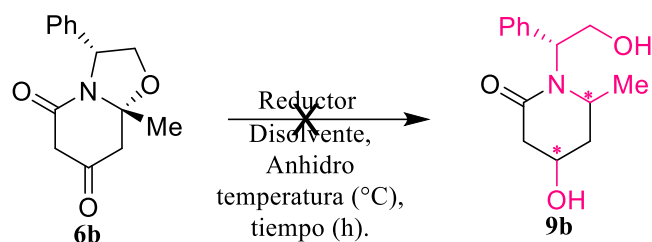
Esquema 62.

Como es posible observar en el nuevo análisis retrosintético, el alcaloide puede ser obtenido a partir de la *N*-Boc piperidin-2,4,6-trisustituido **12b**, al llevar a cabo la ciclación intramolecular mediante la desprotección la amina, la reducción de la amida generada y, finalmente, la reoxidación del grupo -OH. El compuesto **12b** proviene a la vez del compuesto **9b**, al realizar, *in situ*, una reacción de *N*-desbencilación y *N*-Boc protección y, posteriormente, la alquilación en la posición del C-6 mediante la formación de una α -líticoamida. Por último, el compuesto **9b** puede ser generado a partir del **6b**, mediante la reducción de la cetona, la reducción sobre el carbono hemiaminal e *in situ* la reducción de la amida.

De tal manera que, la estrategia sintética replanteada partió desde la reacción de reducción del anillo del oxazol en el compuesto **6b**. Es así que, a continuación se mencionan los resultados obtenidos hasta el momento.

4.7. SÍNTESIS DEL (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-HIDROXI-1-FENILETIL)-2-METILPIPERIDIN-4-OL (**9b**) A PARTIR DEL COMPUESTO **7b**

Es importante mencionar que para llevar a cabo la reducción del anillo oxazolidínico las pruebas iniciales consistieron en utilizar como materia prima al compuesto oxazolopiperidin-2,4-diona **6b**, de esta manera se pensó que en un solo paso podría realizarse la reducción tanto de la cetona como del anillo oxazolidínico. En la tabla de abajo se muestran los experimentos más representativos (Tabla 2).



Número de experimento	Reactivo Reductor	Ácido de Lewis	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Producto (s)
1	Red-Al (5 equiv.)	-	CH ₂ Cl ₂	0	5	-
2	Red-Al (5 equiv.)	-	CH ₂ Cl ₂	Ambiente	10	-
3	Red-Al (6 equiv.)	-	THF	Reflujo	20	Degradación
4	Red-Al (6 equiv.)	-	THF	Ambiente	24	-
5	Et ₃ SiH (6 equiv.)	TiCl ₄ (6 equiv.)	DCM	Ambiente	24	7b (Rdto.60%)
6	LiAlH ₄ (3.5 equiv.)	-	THF	0	6	Degradación
7	BSM (3.5 equiv.)	-	THF	0 a reflujo	16	Degradación
8	9-BBN (2.2 equiv.)	-	THF	Ambiente	9	-

Tabla 2.

En el primer ensayo se utilizó las condiciones de reducción reportadas por el grupo de investigación de Bosch y colaboradores en el año 2012,⁴⁶ que consistieron en el uso del hidruro de sodio y aluminio bis(2-metoxietoxi) (Red-Al®) (5 equiv.), disolvente de diclorometano, a temperatura de 0°C por un periodo de 5h, desafortunadamente, solo se recuperó materia prima (experimento 1). Por lo tanto se pensó que, para efectuar la reacción de reducción, tal vez sería necesario un mayor tiempo de reacción o incrementar la energía al sistema. Fue así que en el siguiente experimento se utilizó de nueva cuenta 5 equivalentes del Red-Al® en una solución de diclorometano con agitación a temperatura ambiente, pero adicionalmente, se incrementó el periodo de reacción a 10h, a pesar de ello, nuevamente fue recobrada la materia prima (experimento 2). Por lo que, ahora se pensó en cambiar el disolvente de diclorometano a THF, ya que también, hay reportes de reducción de oxazololactamas con el Red-Al® y empleando el disolvente de THF, a temperatura de reflujo.⁴⁷ No obstante, luego de observar el consumo total de la materia prima por CCF, se comprobó que únicamente se trataba de la degradación de la materia de partida (experimento 3). Ello, nos indicó que posiblemente el Red-Al® llevado a reaccionar a energía elevada, era el responsable de tal resultado. Por lo tanto, en el siguiente experimento se utilizó las anteriores condiciones de reacción, excepto, que esta vez se realizó a temperatura ambiente, y por periodo de reacción más amplio, 24h, pero, aun con esta modificación, no fue posible acceder al compuesto deseado (experimento 4).

Ya que en ese momento no tuvimos éxito en obtener el compuesto de reducción y apertura con reactivo Red-Al®, optamos por emplear el Et₃SiH y TiCl₄, ya que según los reportes de Bosch y colaboradores,^{13d} y también del grupo de investigación de Meyers et al,^{13e,48} la reducción de oxazolopiperidonas ocurre diastereoselectivamente, *vía* formación de un ión imonio intermedio. De esta manera, se usó 6 equivalentes de Et₃SiH y también 6 equivalentes del ácido de Lewis, el TiCl₄, en una solución anhidra de diclorometano con un sistema de agitación a temperatura ambiente. No obstante, después de 3h de reacción se observó por placa cromatográfica la presencia de un RF igual al compuesto de reducción de la cetona, **7b**,

⁴⁶ Amat, M.; Cantó, M.; Lior, N.; Bosh, J.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5491

⁴⁷ Takai, K.; Kataoka, Y.; Miyai, J.; Okazoe, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; *Org. Synth.* **1996**, 73, 73

⁴⁸ Meyers, A. I.; Andres, Ch. J.; Resek, J. E.; Woodall, Ch. C.; McLaughlin, M. A.; Lee, P. H.; Price, D. P.; *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8931.

anteriormente ya obtenido, por lo que se decidió incrementar el tiempo de reacción a 24h. Esto porque, evidentemente, se pensó que primero se había reducido la cetona, y que luego ocurriría la reducción en la función oxazolidínica, si se incrementaba el tiempo de reacción. A pesar de ello, la reacción ya no mostró avance, siendo entonces, observado únicamente la reducción de la cetona, es decir, efectivamente solo se aisló el compuesto **7b**, con un rendimiento de 60% y una relación diastereomérica de 95:5 (experimento 5).

Otro experimento más, consistió en intentar efectuar la reducción del compuesto **6b** con el LiAlH_4 (3.5 equiv.) en una solución de THF con un sistema de agitación a temperatura de 0°C .⁴⁹ Sin embargo, al cabo de 6h de reacción se observó la degradación del compuesto (experimento 6).

Posteriormente, se pensó que el borano podría ser efectivo para obtener la reducción deseada.⁵⁰ Por ello, se trató la oxazolopiperidin-2,4-diona **6b** con 3.5 equivalentes de borano sulfuro de dimetilo (BSM), en THF a temperatura de reflujo, pese a ello, se observó solo la degradación de la materia prima.

Finalmente, se eligió como agente reductor 9-BBN (2.2 equiv.),⁵¹ ya que se pensó, que el volumen del reactivo podría ejercer un efecto estérico e influir, de esta manera, en la diastereoselectividad durante la reducción. No obstante, luego de un periodo de reacción de 9h, solo fue posible recuperar la materia de partida, **6b**.

Con base a los resultados, proponemos que la dificultad en la reducción del oxazolopiperidin-2,4-diona, **6b**, se debe a la fácil enolización de la cetona sobre el C-7. Ya que en los sistemas tipo 2,4-cetopiperidínicos se ha observado una fuerte prevaencia de la forma enólica.⁵² De ahí que en solución puede ocurrir una rápida enolización de la oxazolopiperidin-2-ona, por lo que el desplazamiento del equilibrio al tautómero enol impidió de alguna manera que la reacción se llevara a cabo exitosamente.

⁴⁹ Amat, M.; Escolano, C.; Llor, N.; Lozano, O.; Gómes-Esqué, A.; Griela, R.; Bosch, J.; *ARKIVOC*, **2005**, 9, 115.

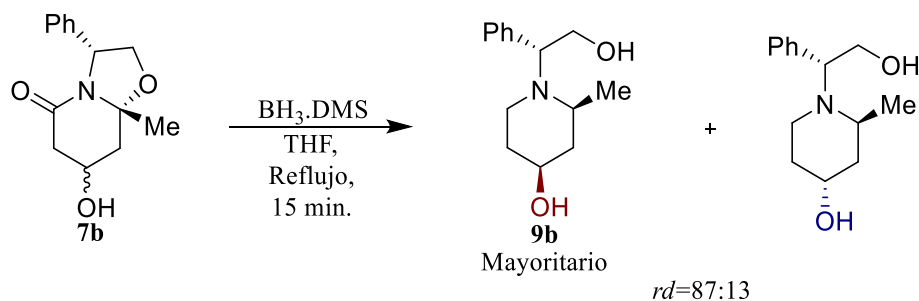
⁵⁰ Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Bosch, J.; *CHEM. COMMUN.*, **2002**, 526.

⁵¹ Meyers, A.; Price, D., *CHIRALITY*, **1998**, 90.

⁵² Marin, J.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Casimir, J. R.; Briand, J. P.; Guichard, G.; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 130.

Debido a estos resultados nuevamente se intentó la reacción de reducción del anillo oxazolidínico, mediante dos pruebas más, tomando como materia prima al compuesto **7b**. La primera prueba consistió en usar de 3 equivalentes de Red-Al en una solución de diclorometano, con agitación a temperatura ambiente, y por periodo de 1h pero, desafortunadamente, el resultado fue la degradación del compuesto.

Finalmente se usó de nueva cuenta el BSM (3.5 equiv.), una solución de THF a temperatura de reflujo. Y, en este último intento de reducción se monitoreo la reacción por placa cromatográfica, después de periodo de 15 minutos fue observado el consumo total de materia prima, **7b**. Luego de quitar la reacción se comprobó por espectroscopia de RMN-¹H del crudo de reacción la presencia del compuesto deseado obtenido en una relación diastereomérica de 87:13. Según este resultado la reducción se efectuó con una alta diastereoespecificidad, debido a que durante la reacción, la adición del ion hidruro se llevó a cabo sobre una de las caras diasterotópicas del imonio intermedio. Finalmente, el diasteroisómero mayoritario, (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl)-2-metilpiperidin-4-ol, **9b**, fue aislado mediante una purificación por columna cromatográfica de sílice (Esquema 63).



Esquema 63.

Sin duda alguna el isómero mayoritario **9b** fue el diastereoisómero homoquiral, ya que, a pesar de que partimos de la mezcla de **7b**, anteriormente se observó por el análisis de difracción de rayos X que el isómero mayoritario correspondió al de configuración absoluta (7*R*,8*aR*), además, a continuación veremos que al llevar a cabo la reacción de *N*-desbencilación y protección de la amina con el di-*tert*-butil-dicarbonato (anhídrido Boc), a

partir del diastereoisómero mayoritario **9b**, se obtiene el correspondiente *tert*-butil (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato (**10b**), compuesto homquiral.

Con la finalidad de obtener los cristales adecuados para su estudio espectroscópico de rayos X, el compuesto **9b** se disolvió en un sistema de diclorometano/éter de petróleo y luego se evaporó el exceso de disolvente a temperatura ambiente. Abajo se muestra el ORTEP obtenido (Figura 13).

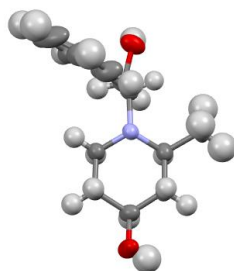


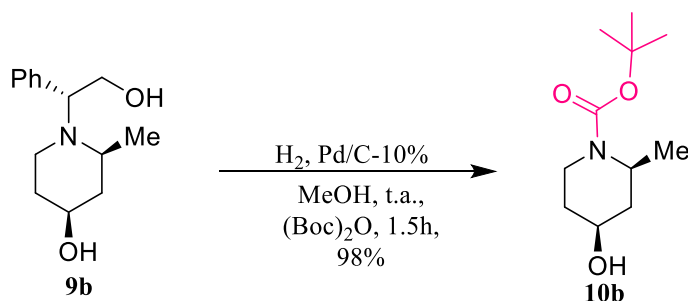
Figura 13.

4.8. SÍNTESIS DEL TERT-BUTIL(2*S*,4*S*)-4-HIDROXI-2-METILPIPERIDINA-1-CARBOXILATO (**10b**) A PARTIR DEL COMPUESTO **9b**

Siguiendo el análisis retrosintético, el siguiente compuesto en ser obtenido fue el (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato, **10b**, el cual evidentemente, proviene de la remoción de la fracción (*R*)-2-fenil-etanol, luego la *N*-Boc protección de la amina piperidínica. De tal manera que, se implementó una reacción que nos permitiera acceder al compuesto deseado en una sola etapa. Fue por ello que, según la revisión bibliográfica,⁵³ se implementó dicha reacción en la cual el compuesto **9b** fue disuelto en solución metanólica para luego adicionarle Pd/C-10% en cantidad catalítica, e H₂ y, finalmente, se agregó al sistema el anhídrido Boc (2.5 equivalentes). Esta reacción se llevó a temperatura ambiente y con agitación por un periodo de 1.5h. El espectro de RMN-¹H del crudo de reacción, mostró que, efectivamente, el compuesto había sido protegido y, además, se observó la presencia del 2-fenil-etanol. Posteriormente, fue aislado el producto de interés por medio de una

⁵³ Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1919.

purificación en columna cromatográfica de sílice, siendo obtenido con rendimiento de 98% (Esquema 64).

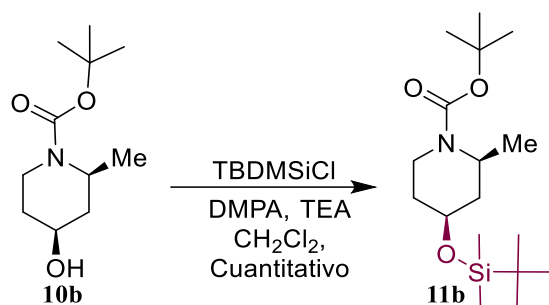


Esquema 64.

4.9. SÍNTESIS DEL TERT-BUTIL(2*S*,4*S*)-4-((TERTBUTILDIMETILSILIL)OXY)-2-METILPIPERIDINA-1-CARBOXILATO (**11b**) A PARTIR DEL COMPUESTO **10b**

Ya que en el nuevo análisis retrosintético propuesto (Esquema 62) nos propusimos acceder al intermediario **12b** mediante una alquilación del anillo de la piperidina *N*-Boc por medio de una base y un reactivo electrofílico, pensamos que existía cierta posibilidad que durante esta esa etapa de reacción pudiera ocurrir una alquilación, también, en el -OH del C-7. Por lo cual llevamos a cabo la protección previa del alcohol con el grupo TBDMSi, para esto empleamos condiciones reportadas por el grupo de investigación de Comis y Mc Call,⁵⁴ que consistieron en usar 3.0 equivalentes del TBDMSiCl, 1.2 equivalentes de TEA y cantidades catalíticas de DMAP en un sistema de diclorometano a temperatura ambiente por 36h. De esta manera se obtuvo el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo (Esquema 65).

⁵⁴ McCall, W. S.; Comins, D. L.; *Organic Letters*, **2009**, *11*, 2940.



Esquema 65.

De esta manera, concluimos hasta el momento que el compuesto **11b** tiene una configuración absoluta de (2*S*,4*S*), y también, hemos demostrado la utilidad intermediario obtenido hasta esta etapa, que sería de gran utilidad para acceder a la mirtina, ya que la configuración absoluta del carbono C-2, que soporta el metilo, es (2*S*). Por ello, las etapas restantes en esta síntesis son: la alquilación en la posición C-6 del anillo piperidínico a través de la formación de un carbanión organolitio, la ciclación intramolecular por medio de la *N*-Boc desprotección, la reducción de la amida y, finalmente, la reoxidación del grupo -OH.

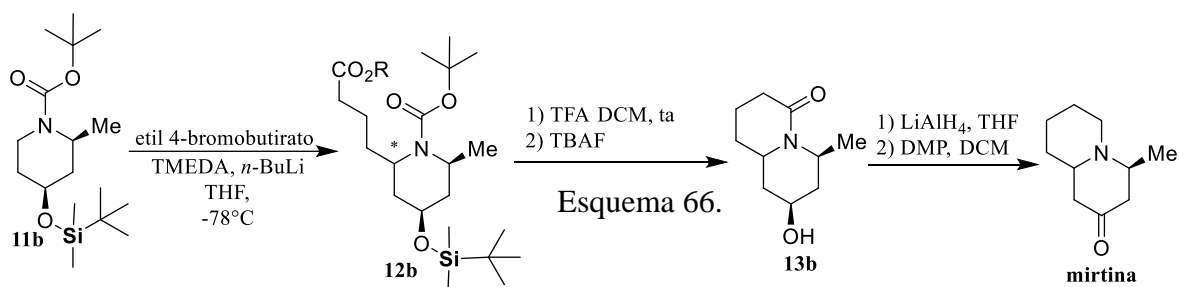
Por lo tanto a continuación se mencionará la conclusión de este trabajo, hasta este momento.

5. CONCLUSIÓN

Se demostró la efectividad de los intermediarios zwitteriónicos oxazolopiperidin-2-ona, **5a-f**, obtenidos a partir de β -enamino éster (*R*)-fenilglicinol derivados. Esto mediante la síntesis de compuestos piperidínicos quirales enantiopuros a través del zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **5b**. La gran versatilidad de los zwitterión oxazolopiperidin-2-ona nos permitió desarrollar una estrategia sintética para acceder a la mirtina, que es un alcaloide piperidínico trisustituido en las posiciones 2,4 y 6 del anillo de la piperidina.

6. PERSPECTIVAS

Con base al resultado generado hasta el momento nos hemos propuesto la conclusión de la síntesis del alcaloide mirtina. Como ya se ha mencionado, una de las etapas restantes es la alquilación sobre el C-6 del anillo piperidínico del compuesto **11b** y, como es posible observar, es en este punto donde se genera el tercer centro estereogénico y, por lo tanto, se considera una de las etapas cruciales en la síntesis del alcaloide. La siguiente etapa es una reacción de ciclación intramolecular *in situ*, que se puede lograr mediante la *N*-Boc desprotección de la amina, posteriormente, la reacción de reducción de la lactama y, finalmente, una reacción de reoxidación del grupo -OH, de esta manera, acceder al compuesto final (Esquema 66).



7. PARTE EXPERIMENTAL

Información general

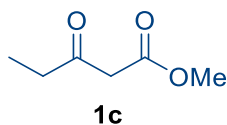
Todos los reactivos y solventes fueron comprados en fuentes comerciales. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C fueron examinados a 500MHz y 125 MHz, respectivamente, en CDCl₃ o MeOD usando un equipo espectroscópico de Bruker. Los desplazamientos químicos son medidos en ppm, y los picos de los disolventes residuales se encuentran señalados

(CHCl₃ 7.26 ppm y 77.16 ppm). La información está dada de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s= simple, d= doble, t= triple, q= cuádruple, m= múltiple), constantes de acoplamiento (J , Hz) e integración. El análisis de CCF fue realizado en láminas de sílica gel 60f254. La columna cromatográfica fue llevada a cabo utilizando sílica gel T 60(63-200nm). La espectrometría de masas fue realizada en un equipo JEOL JEM-AX505HA, con un voltaje de 70 eV. El análisis de difracción de rayos X fue realizado en un difractómetro Agilent GeminiAtlas. Las rotaciones ópticas fueron medidas con un polarímetro Perkin-Elmer 341 a temperatura ambiente.

7.1. Síntesis de los compuestos β -cetoester

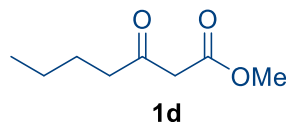
7.1.1. Obtención de los β -cetoester **1c** y **1d** por el método de acilación del ácido de Meldrum

En un matraz redondo se preparó una solución 0.5 M de CH₂Cl₂ con el ácido de Meldrum (1.0 equiv.), a la cual, se le añadió DMAP (20 mol%) y piridina (2.2 equiv.), la mezcla se dejó en agitación 10 minutos a temperatura ambiente. Esta reacción se colocó en un baño de agua helada y, después de 5 minutos, fue agregado el correspondiente halogenuro de acilo (1.0 equiv.) gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. Posteriormente, se llevó a cabo una extracción con ácido clorhídrico 1 N y luego con solución salina saturada. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se llevó a sequedad para realizar una reacción de metanólisis, la cual, consistió en agregar al crudo de reacción, un exceso de metanol (aproximadamente, una concentración de 0.1 M) y se calentó a temperatura de reflujo por un periodo de 3 a 4 horas. El disolvente fue evaporado, y el producto obtenido fue utilizado de inmediato para la síntesis de los β -enamino éster **2c** y **2d**, respectivamente.



3-oxopentanoato de metilo (1c).

Aceite amarillo, rendimiento de 84%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.50 (q, *J* = 7.26, 7.25 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.27 Hz, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 203.2, 167.7, 52.3, 48.7, 36.3, 7.5.

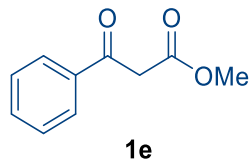


3-oxoheptanoato de metilo (1d).

Aceite amarillo, rendimiento de 82%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.40, 7.40 Hz, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.36, 7.36 Hz, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 167.7, 52.3, 49.0, 42.8, 25.5, 22.1, 13.8.

7.1.2. Obtención del β-cetoester **1e** por el método de la adición aldólica de la acetofenona al carbonato de dimetilo

En un matraz redondo de dos bocas y provisto de agitación magnética, se preparó una solución de tolueno 1 M con el carbonato de dimetilo (2.5 equiv.), a la cual, se le agregó NaH al 60% (2.0 equiv.). Esta reacción se llevó a temperatura de reflujo. Por otra parte, se preparó una solución de tolueno 1 M con la acetofenona, y esta, fue añadida gota a gota a la mezcla anterior. El reflujo y la agitación permanecieron tres horas adicionales. Posteriormente, la mezcla resultante se enfrió a temperatura helada y se añadió ácido acético glacial (1.2 eq.), en este punto, se observó la formación de un sólido, al que, se le adicionó agua helada hasta observar que se disolviera esta pasta. Ambas fases fueron enjuagadas con agua y extraídas con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto deseado se purificó por columna cromatográfica de sílice, empleando un eluyente de éter de petróleo y acetato de etilo, dando el β-cetoester **1e** deseado.

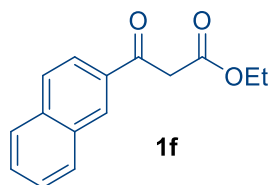


3-oxo-3-fenilpropanoato de metilo (1e).

Aceite amarillo, rendimiento de 78%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.91 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 168.0, 133.8, 128.8, 128.5, 128.5, 52.4, 45.6.

7.1.3. Obtención del β-cetoester 1f por el método de adición aldólica del acetato de etilo al cloruro de naftoílo

En un matraz redondo y provisto de agitación magnética, fueron agregados el EtOAc (1.0 equiv.) y LHMDS (1.0 M en THF, 2.1 equiv.) a temperatura de -78°C. Después de 1h de reacción, se adicionó gota a gota una solución 0.5 M del cloruro de naftoílo en THF y se dejó otro tiempo de 40 min. a temperatura de -78°C. La reacción se quencheó al agregar una solución de NH₄Cl. Luego, a la mezcla obtenida se le realizaron extracciones con EtOAc, y el compuesto fue purificado por columna cromatográfica de sílice empleando una mezcla de eluyentes de éter de petróleo y acetato de etilo.



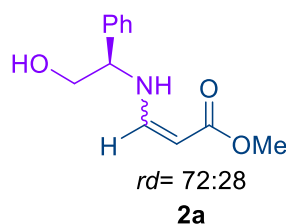
3-(naftalen-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (1f).

Aceite amarillo, rendimiento de 78%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.25-1.22 (m, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 167.6, 135.7, 133.3, 132.3, 130.5, 129.6, 128.8, 128.6, 127.7, 126.9, 123.7, 61.4, 46.0, 14.0.

7.2. Síntesis de los β -enamino éster

7.2.1. Síntesis del β -enamino éster **2a**

En un matraz redondo se preparó una solución metanólica (8.3 mL) con el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (6 mmol, 1.0 equiv.), a la cual, se le añadió el propionato de metilo (7.3 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción, permaneció en agitación por un periodo de 2.5h, hasta comprobar el consumo del aminoalcohol quiral por CCF. El producto se llevó a sequedad por presión reducida obteniéndose el compuesto deseado como una mezcla inseparable E/Z en una relación de 72:28.

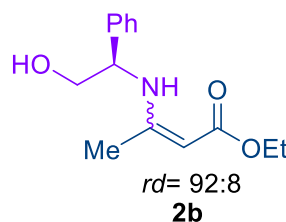


(*Z/E*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)acrilato de metilo (2a**).**

Aceite amarillo, rendimiento de 98%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 8.34 (dd, $J = 13.27, 7.18$ Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 5H), 6.66 (dd, 13.12, 8.07 Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (s, 1H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 151.6, 138.9, 128.9, 128.0, 126.8, 83.3, 66.7, 63.8, 50.4. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero minoritario): δ 7.57 (dd, $J = 13.37, 8.25$ Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 5.81 (t, $J = 7.09, 7.09$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.01 (s, 1H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 151.6, 138.1, 128.8, 127.9, 126.6, 87.2, 66.2, 63.8, 50.6. ESIHRMS: Calculado para C₁₂H₁₅NO₃:221.2560 Encontrado: 06/11/019 IR: 3423.3, 3057.0, 3023.8, 2946, 2872.1, 1660.07, 1599.14, 1149.85 cm.⁻¹

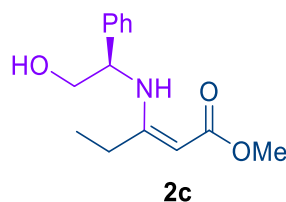
7.2.2. Método general para la síntesis de los β -enamino éster, **2b-d**

En un matraz redondo se preparó una solución metanólica (10 mL) con el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (7.3 mmol, 1.0 equiv.), a la cual, se le añadió el correspondiente β -cetoéster (1.0 equiv.). La mezcla de reacción permaneció en agitación por un periodo aproximado de 4-8h, tras el cual, ya no se observó materia prima al monitoreo por CCF. Después, el compuesto se llevó a sequedad por presión reducida, luego, se purificó por medio de columna cromatográfica de sílice, empleando a los eluyentes de éter de petróleo y acetato de etilo.



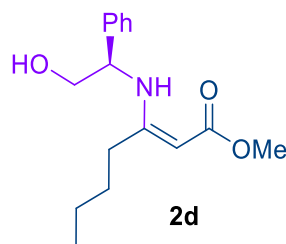
(*Z/E*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)but-2-enoato de etilo (2b).

Aceite amarillo, Rendimiento cuantitativo. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 9.18 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 1.05 (ddd, *J* = 8.65, 7.21, 4.41 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.19, 7.19, 7.15 Hz, 2H), 3.86 (dd, *J* = 11.37, 4.45 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.32, 7.15 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.15, 7.15 Hz, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 170.8, 161.9, 139.9, 128.8, 127.7, 126.4, 88.2, 67.1, 59.2, 58.5, 19.8, 14.6. $[\alpha]_D^{20} = +4.56^\circ$ (*c* = 1, DCM). ESIHRMS: Calculado para C₁₄H₁₉NO₃: 249.1365 Encontrado: 7FEB20 IR: 3440.6, 3290, 3060.7, 3031.1, 2979.4, 2927.6, 2875.8, 1637.7, 1595.5, 1443.0, 1252.8, 1055.5, 699.4 cm.⁻¹



(*R,E*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)pent-2-enoato de metilo (2c).

Aceite café, rendimiento de 84%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (d, *J* = 8.73 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 5H), 4.57 (ddd, *J* = 8.76, 7.00, 4.29 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.30, 4.41 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.12, 2.94 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.10 (dq, *J* = 15.06, 7.48, 7.48, 7.47 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J* = 15.43, 7.59, 7.59 Hz, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.45, 7.45 Hz, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 167.3, 140.2, 128.8, 127.6, 126.3, 81.6, 67.10, 58.6, 50.1, 25.4, 11.9. $[\alpha]_D^{20} = 3.786^\circ$ (*c* = 1, DCM). ESIHRMS: Calculado para C₁₄H₁₉NO₃: 249.1365 Encontrado: 7FEB20. IR: 3397.2, 3282.6, 2975.7, 2946, 2879.5, 2975.7, 2946, 2879.5, 1637.52, 1593.9, 1273.33, 1248.80, 1171.50, 1127.86, 699.57, 754.43 cm.⁻¹

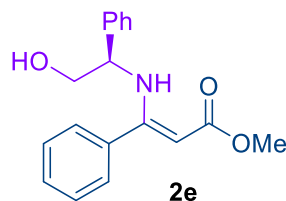


(*R,E*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)hept-2-enoato (2d).

Aceite amarillo, rendimiento de 84% ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (d, *J* = 9.16 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 4.67 (ddd, *J* = 9.18, 6.95, 4.45 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.35, 4.52 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.35, 7.04 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 14.45, 9.69, 5.78 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 14.50, 9.76, 6.29 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.28, 7.28 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 166.0, 139.9, 128.9, 127.8, 126.3, 83.2, 67.4, 58.7, 50.2, 32.2, 30.0, 22.3, 13.7. $[\alpha]_D^{20} = +3.50^\circ$ (*c* = 1, DCM). ESIHRMS: Calculado para C₁₆H₂₃NO₃: 277.1678 Encontrado: 7FEB20 IR: 3423.1, 3282.6, 2954.84, 2935, 2872.1, 1637.3, 1594.1, 1275, 1243.3, 1169.8, 1127.7, 669.1, 753 cm.⁻¹

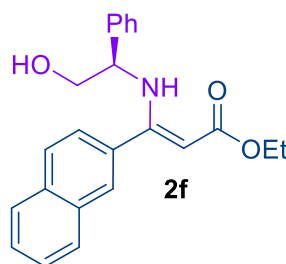
7.2.3. Método general para la síntesis de los β -enamino éster **2e** y **2f**

En un matraz redondo se preparó una solución etanólica (3 mL) con el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (0.89 mmol, 1.0 equiv.), a esta, se le adicionó el correspondiente β -cetoéster (0.89 mmol, 1.0 equiv.) diluido en una solución de THF (0.5 mL) y, luego, se le añadió el AcOH (0.07 mL). La reacción fue calentada a reflujo por un periodo de 3 horas. Posteriormente, el disolvente fue evaporado por presión reducida, para luego, realizar extracciones con EtOAc (3x10) El compuesto deseado se purificó por columna cromatográfica de sílice, empleando los eluyentes de éter de petróleo y acetato de etilo.



(*R,E*)-3-((2-hidroxi-1-feniletíl)amino)-3-fenilacrilato de metilo (2e**)**

Aceite amarillo, Rendimiento de 82%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, $J = 9.97$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 10H), 4.73 (s, 1H), 4.45 (ddd, $J = 10.15, 6.76, 4.78$ Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.33 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 164.9, 140.0, 135.8, 129.3, 128.6, 128.2, 127.8, 127.5, 126.4, 87.3, 67.2, 60.2, 50.4. $[\alpha]_D^{20} = -196.9^\circ$ ($c = 1$, DCM), ESIHRMS: Calculado para C₁₈H₁₉NO₃: 297.1365 Encontrado: 24/10/019 IR: 3423.1, 3286.3, 3060.7, 3027.4, 2946, 2872.1, 1649.43, 1609.08, 1589.86 cm.⁻¹

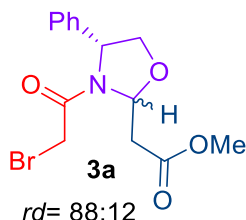


(*R,E*)-3-((2-hidroxi-1-feniletil)amino)-3-(naftalen-2-il)acrilato (2f).

Aceite amarillo, rendimiento de 80% ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (d, $J = 10.03$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.76, 1.66$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.12-7-10 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.49 (ddd, $J = 10.13, 6.66, 4.78$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.16, 7.14, 7.14$ Hz, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.29 (t, $J = 7.13, 7.13$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 164.8, 140.1, 133.4, 133.4, 132.7, 128.6, 128.3, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 126.8, 126.5, 125.2, 88.1, 67.2, 60.5, 59.0, 14.5 $[\alpha]_D^{20} = +135.0^\circ$ ($c = 1$, DCM). ESIHRMS: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 361.1678 Encontrado: 21/11/019 IR: 3438, 3286.3, 3060.3, 3027.4, 2975.7, 2931.3, 1649.10, 1605.61, 1589.90, 1492.88 cm^{-1}

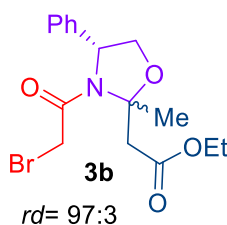
7.3. Método general para la síntesis de las N-acil oxazolidino éster, 3a-f

En un matraz redondo se preparó una solución de CH_2Cl_2 (15 mL) con el respectivo β -enamino éster (**2a-f**) (1g, 1.0 equiv.), a la cual, se agregó 1.3 equivalentes de K_2CO_3 disuelto en 15 mL de una solución acuosa. Esta reacción permaneció en agitación y, posteriormente, fue llevada a temperatura de 0°C durante la adición del bromuro de bromoacetilo (1.2 equiv.). Después, una vez observado el consumo total de la materia prima por CCF, fue separada la fase orgánica y se realizaron extracciones a ambas faces por separado. El compuesto se secó con Na_2SO_4 anhidro, y el exceso de disolvente se evaporó por presión reducida. Finalmente, se aisló el compuesto deseado mediante una purificación por cromatografía de columna de sílice, empleando eluyentes de éter de petróleo y acetato de etilo.



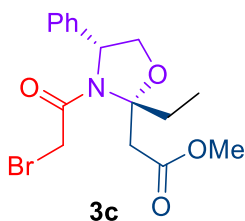
2-((4R)-3-(2-bromoacetil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo (3a).

Aceite incoloro, mezcla inseparable $rd=88:12$, rendimiento 70%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 7.43-7.31 (m, 5H), 5.82 (dd, $J = 8.55, 3.07$ Hz, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.39 (dd, $J = 9.11, 6.71$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.11, 4.41$ Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (dd, $J = 15.79, 3.32$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 15.59, 8.49$ Hz, 1H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 165.2, 138.6, 129.4, 129.0, 128.7, 88.3, 74.1, 60.6, 51.9, 38.4, 29.0. ESIHRMS: Calculado para C₁₄H₁₀BrNO₄: 341.0263 Encontrado: 21/11/019 IR: 3315.9, 3031.1, 2990.5, 2949.8, 2879.5, 1736.57, 1657.3, 1595.9, 1435.3, 1157.3, 699.5 cm.⁻¹



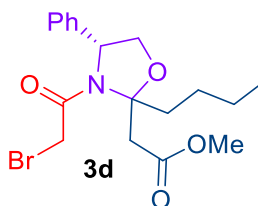
2-((2R,4R)-3-(2-bromoacetil)-2-metil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de etilo (3b)

Aceite incoloro, rendimiento de 75%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 7.40-7.31 (m, 5H), 5.08 (dd, $J = 6.89, 3.69$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 9.18, 6.85$ Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 9.20, 3.63$ Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.43 (d, $J = 10.97$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 14.37$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.10, 7.10$ Hz, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 164.6, 139.6, 129.4, 128.6, 126.1, 96.2, 72.2, 60.9, 60.8, 43.4, 29.2, 20.7, 14.2. $[\alpha]_D^{20} = -71.7^\circ (c = 1, \text{DCM})$. ESIHRMS: Calculado para C₁₆H₂₀BrNO₄: 369.0576 Encontrado: IR.: 3064.4, 2983, 2938.7, 2883.2, 1730.07, 1654.1, 1393.7, 1367, 1190.4, 1053.8, 1028.3, 731.1, 701.3, 641.3, 546.1, 490.7 cm.⁻¹



2-((2R,4R)-3-(2-bromoacetyl)-2-etil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo (3c).

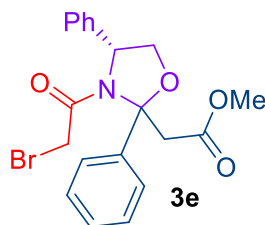
Aceite incoloro, rendimiento de 78%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 5H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.15, 7.29 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 9.16, 7.86 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 13.68 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 13.72 Hz, 1H), 2.48 (dq, *J* = 14.66, 7.34, 7.34, 7.33 Hz, 1H), 2.08 (dq, *J* = 14.64, 7.30, 7.30, 7.27 Hz, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.35, 7.35 Hz, 3H) ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 164.8, 138.2, 129.6, 128.9, 126.4, 99.1, 73.4, 62.3, 51.9, 42.4, 29.1, 27.9, 7.1. $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ (c = 1, \text{DCM})$. M.P = 99-101°C. ESIHRMS: Calculado para C₁₆H₂₀BrNO₄: 369.0576 Encontrado: 342.00 IR: 2957.2, 2924, 2875.8, 2850, 1720.6, 1657.9, 1391.3, 1366.0, 1292.8, 1273.3, 1223.9, 1071.4, 702.6, 650.5cm⁻¹. ORTEP (2R,4R) clave 376-1.



2-((2R,4R)-3-(2-bromoacetyl)-butil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo (3d).

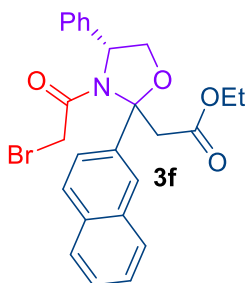
Aceite café, rendimiento de 68%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.34 (m, 5H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.47 (dd, *J* = 9.17, 7.27 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 9.18, 7.72 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 13.73 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 13.75 Hz, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.15-2.09 (ddd, *J* = 14.31, 11.47, 4.47 Hz, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.89, 6.89 Hz, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 164.9, 138.2, 129.6, 128.8, 126.4, 98.8, 73.2, 62.1, 51.9, 42.5, 34.6, 29.01, 24.8, 22.5, 14.0. $[\alpha]_D^{20} = -90.4^\circ (c = 1, \text{DCM})$. ESIHRMS: Calculado para C₁₈H₂₄BrNO₄: 397.0889 Encontrado:

02/09/019 IR: 2957.2, 2931.3, 2872.1, 1734.9, 1653.1, 1430.3, 1399.8, 1230.86, 1075.2, 702.1, 637.3, 553.0. cm^{-1}



2-((2S,4R)-3-(2-bromoacetyl)-2,4-difeniloxazolidin-2-yl)acetato de metilo (3e)

Aceite amarillo, rendimiento de 52%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.24 (m, 10 H), 5.10 (dd, $J = 7.27, 2.65$ Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 165.5, 136.9, 133.4, 129.7, 129.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 97.8, 72.2, 61.0, 51.8, 43.1, 29.2. $[\alpha]_D^{20} = (c = 1, \text{DCM})$. ESIHRMS: Calculado para C₂₀H₂₀BrNO₄: 417.0576 Encontrado: 25/10/019 IR: 3060.7, 3027.4, 2946, 2887, 1955, 1892.2, 1739.1, 1655.4, 1587.8, 1558.6, 1434.0, 1271.6, 1189.7, 765.0, 697.4 cm^{-1}



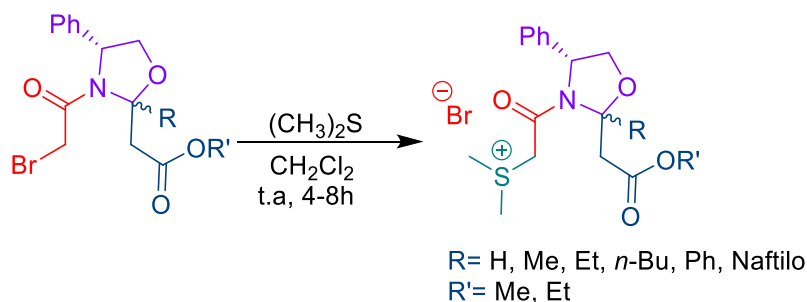
2-((2S,4R)-3-(2-bromoacetyl)-2-(naftaleno-2-il)-4-feniloxazolidin-2-yl) acetato de etilo (3f).

Aceite verde, rendimiento de 20%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1 H), 7.81-7.75 (m, 3H), 7.65 (dd, $J = 8.71, 2.01$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 3H), 5.08 (dd, $J = 7.21, 2.64$ Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 3H), 3.94 (dd, $J = 9.02, 2.65$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 14.67$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 14.67$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 10.52$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 10.50$ Hz, 1H),

1.10 (t, $J = 7.14, 7.14$ Hz, 3H). NMR- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 165.5, 140.4, 136.8, 133.2, 132.7, 129.5, 128.7, 128.6, 128.3, 127.4, 126.6, 126.4, 126.2, 125.8, 123.9, 97.9, 72.2, 61.2, 60.7, 43.4, 29.2, 14.0. $[\alpha]_D^{20} = -141.3^\circ$ ($c = 1$, DCM). ESIHRMS: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4$: 481.0889 Encontrado: IR: 3060.7, 2979.4, 2957.2, 2927.6, 2853.6, 1734.0, 1661.7, 1330.3, 1394.3, 1229.5, 1194.0, 1038.8, 703.3 cm^{-1}

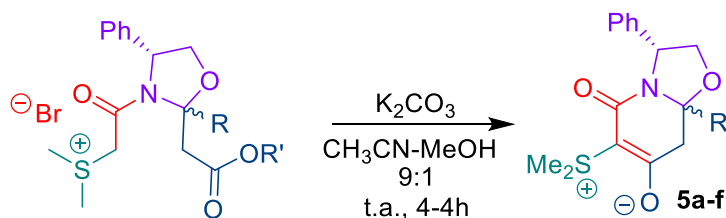
7.4. Método general para la síntesis de las sales de sulfonio *N*-acil oxazolidiono éster, **4a-f**

En un matraz redondo se preparó una solución de CH_2Cl_2 (1 mL) con el *N*-acil oxazolidino éster (0.8g, 1.0 equiv.), a la cual, se le añadió, gota a gota, el sulfuro de dimetilo (7 equiv.). La reacción permaneció en agitación a temperatura ambiente, y fue monitoreada por CCF, hasta comprobar el consumo total de la materia de partida, que ocurrió de 4 a 8h, aproximadamente. Luego, se llevó a cabo una purificación por medio de una recrystalización, empleando disolventes de diclorometano con éter de petróleo. La sal de sulfonio pura, fue utilizada de inmediato en el siguiente paso, es decir, la síntesis de los zwitteriones oxazolopiperidin-2-ona.

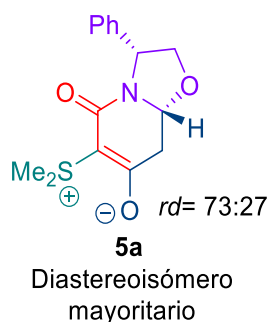


7.5. Método general para la síntesis de los zwitterión oxazolopiperidin-2-ona, **5a-f**

En un matraz redondo se preparó una solución mezcla de acetonitrilo con metanol (32:3.2 mL) con la sal de sulfonio *N*-acil oxazolidino éster (1.1g, 1.0 equiv.), a la cual, se le agregó lentamente 1.2 equivalentes de K₂CO₃. Esta reacción permaneció en agitación, y a temperatura ambiente, por un periodo de 4-14h aproximadamente, según el tipo de zwitterión. La reacción se monitoreo por CCF y, al comprobar el consumo de materia prima, el disolvente fue evaporado por presión reducida, luego, se realizaron extracciones con CH₂Cl₂. Finalmente, el compuesto fue aislado, mediante una purificación por cromatografía de columna de sílice, empleando eluyentes de CH₂Cl₂ y MeOH.



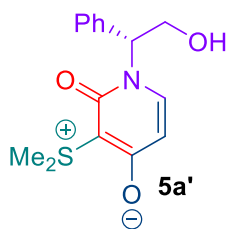
R= H, Me, Et, *n*-Bu, Ph, Naftilo
R'= Me, Et



(3*R*)-6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato (5a).

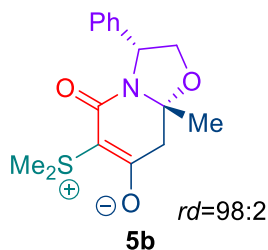
Sólido café, mezcla inseparable *rd*=73:27, rendimiento de 85%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 5.12 (dd, *J* = 11.37, 4.19 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 7.04, 1.58 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 8.94, 7.05 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 8.97, 1.58 Hz, 1H), 2.91-

2.87 (m, 7H), 2.83-2.80 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.1, 162.6, 142.0, 128.6, 127.4, 126.4, 85.8, 74.7, 74.2, 57.9, 43.2, 27.3, 25.9. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (isómero minoritario) δ 7.29-7.23 (m, 5H), 5.40 (dd, $J = 9.82, 5.28$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 6.63, 6.63$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 8.73, 7.21$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 8.77, 6.07$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.71 (dd, $J = 15.83, 9.84$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 163.0, 140.6, 128.7, 127.4, 126.0, 85.4, 73.3, 73.1, 58.7, 42.5, 27.7, 25.6. M.P. = 166-168°C. ESIHRMS: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: 291.09 Encontrado: 25/10/019 IR: 3060.7, 3027.4, 2946, 2887, 1955, 1892.2, 1739.1, 1655.4, 1587.8, 1558.6, 1434.0, 1271.6, 1189.7, 765.0, 697.4 cm^{-1} . IR: 3442.1, 3031.1, 2927.6, 2875.8, 1612.7, 1566.6, 1493.8, 1368.0, 1416.7, 1307.0, 715.5, 609.0, 535.0 cm^{-1} . ORTEP (3*R*,8*aR* y 3*R*,8*aS*) clave ENR-101.



(*R*)-3-(dimetilsulfonio)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-olato (5a').

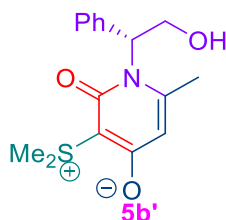
Líquido café. NMR- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (dd, $J = 13.39, 6.86$ Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 15.64$ Hz, 1H), 4.52 (td, $J = 7.42, 7.45, 4.30$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 10.64, 3.75$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 12.31, 6.91$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 156.7, 143.4, 137.4, 129.1, 128.5, 126.8, 108.0, 95.6, 66.3, 64.5, 51.2, 51.0.



Diastereoisómero
mayoritario

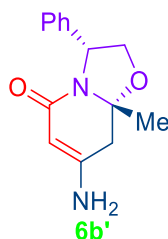
(3*R*,8*aR*)-6-(dimetilsulfonio)-8*a*-metil-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato (5*b*).

Sólido opáco, rendimiento de 98%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃)(isómero mayoritario) δ 7.32-7.22 (m, 5H), 5.00 (dd, *J* = 7.15, 1.95 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 9.12, 7.13 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 9.12, 1.96 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 15.62, 1.39 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.78 (dd, *J* = 15.39, 1.63 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 186.2, 162.2, 142.1, 128.6, 127.3, 126.1, 91.8, 73.2, 72.3, 58.3, 49.6, 27.4, 25.8, 22.0. M.P. = 186-188°C. $[\alpha]_D^{20} = -2.41^\circ (c = 1, \text{DCM})$. HRMS (FAB): Calculado para C₁₆H₁₉NO₃S: 305.10 Encontrado: 306.0000. IR: 3442.1, 3031.1, 2927.6, 2875.8, 1612.7, 1566.6, 1493.8, 1368.0, 1416.7, 1307.0, 715.5, 609.0, 535.0 cm⁻¹. ORTEP (3*R*,8*aR*) clave ENR-33-1.



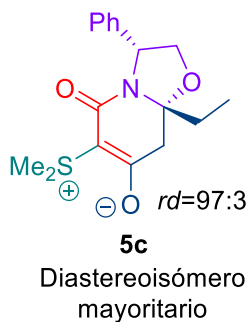
(*R*)-3-(dimetilsulfonio)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-olato (5*b*').

Líquido café. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.17 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 161.6, 139.2, 129.4, 128.7, 126.9, 126.0, 96.5, 72.3, 60.9, 25.4, 25.3, 21.6.



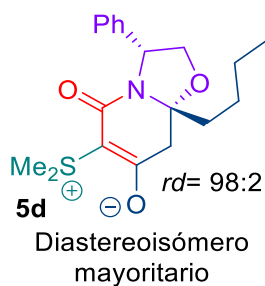
(3*R*,8*aR*)-7-amino-8*a*-metil-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona (6*b*').

Líquido amarillo. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.22 (m, 5H), 5.01 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 153.9, 141.8, 128.5, 127.2, 126.2, 92.4, 91.1, 72.4, 57.7, 41.0, 21.9.



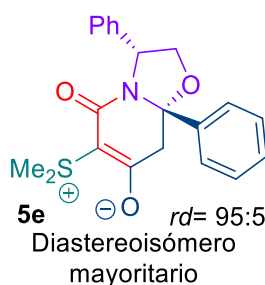
(3*R*,8*aR*)-6-(dimetilsulfonio)-8*a*-etil-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato (5c).

Sólido incoloro, rendimiento de 98%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.15 (m, 5H), 4.93 (dd, *J* = 7.21, 2.17 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.06, 7.23 Hz, 1H), 3.87 (dd, 9.03, 2.19 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 15.97 Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 7H), 1.83 (dq, *J* = 15.06, 7.66, 7.59, 7.59 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.89 (t, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 185.1, 161.3, 141.1, 127.6, 126.3, 125.2, 93.0, 72.2, 71.3, 57.6, 44.8, 26.4, 26.1, 24.9, 7.3. M.P. = 156-158°C. $[\alpha]_D^{20} = -9.6^\circ$ (*c* = 1, DCM) ESIHRMS: Calculado para C₁₇H₂₁NO₃S: 319.1242 Encontrado: 319.1264. IR: 3408.3, 2968.3, 2924, 2879.5, 2868.4, 1733.2, 1611.1, 1611.1, 1565.9, 1556.6, 1394.4, 1346.7, 1222.2, 1041.3, 985.2, 735.8, 706.1 cm⁻¹. ORTEP (3*R*,8*aR*) clave ENR-410-1



(3*R*,8*aR*)-8*a*-butil-6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato (5d).

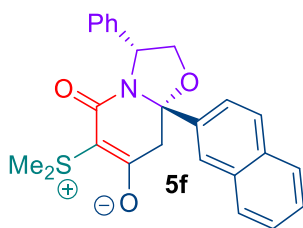
Sólido café, no cristalino, rendimiento de 78%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 7.33-7.22 (m, 5H), 5.00 (dd, *J* = 7.28, 2.22 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 9.09, 7.24 Hz, 1H), 3.95 (dd, 9.07, 2.23 Hz, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 1.90 Hz, 6H), 1.88 (ddd, *J* = 14.19, 10.33, 6.23 Hz, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.20, 7.20 Hz, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 186.2, 163.0, 142.1, 128.6, 127.3, 126.2, 93.8, 73.3, 72.4, 58.6, 46.5, 34.2, 27.5, 26.1, 25.9, 22.9, 14.0. M.P. = 150-152°C [α]_D²⁰ = -18.4° (*c* = 1, DCM). ESIHRMS: Calculado para C₁₉H₂₅NO₃S: 347.15555 Encontrado: ENR-418-2 18/10/019. IR: 3057, 3005.3, 2956.0, 2929.5, 2876.5, 2861.2, 1736.9, 1449.9, 1423.3, 1611.1, 1565.7, 1394.9, 1344.4, 1300.6, 711.1, 745.8 cm.⁻¹



(3*R*,8*aS*)-6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-3,8*a*-difenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato (5e).

Aceite amarillo, rendimiento de 46%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 7.41-7.25 (m, 10 H), 5.06 (t, *J* = 4.36, 4.36 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 4.29 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 15.34 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 15.32 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.79 (s, 3H). NMR-¹³C (125 MHz,

CDCl₃) δ 184.7, 163.3, 142.1, 140.5, 128.7, 128.5, 128.7, 127.4, 126.3, 126.2, 94.0, 74.4, 71.9, 59.1, 49.7, 27.5, 25.7. $[\alpha]_D^{20} = +2.4^\circ$ ($c = 1$, DCM). ESIHRMS: Calculado para C₂₁H₂₁NO₃S: 367.1242 Encontrado: ENR-402-1 08/11/019. IR: 3449, 3057, 3031.1, 2924, 2883.2, 1725.8, 1613.9, 1574.9, 1447.1, 1420.0, 1394.3, 1241.9, 1018.3, 700.3 cm.⁻¹

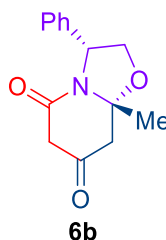


(3*R*,8*aS*)-6-(dimetilsulfonio)-8*a*-(naphthalen-2-il)-5-oxo-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-7-olato (5f)

Características, Rendimiento de %. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ M.P. = °C $[\alpha]_D^{20} =$ ($c = 1$, DCM). ESIHRMS: Calculado para C₂₅H₂₃NO₃S: 417.1399 Encontrado: IR: cm.⁻¹

7.6. Método para la síntesis del oxazolopiperidin-2,4-diona C8a metil sustituido, 6b

En un matraz redondo se preparó una solución de AcOH glacial (8 mL) con el zwitterión oxazolopiperidin-2-ona **6b** (0.704mmol, 1.0 equiv.), la reacción se dejó por 10 minutos en agitación, luego, se añadió polvo de zinc (10.6 mmol, 15 equiv.). A continuación, a la mezcla se le adicionó vapores de HCl, por medio de una bureta, finalmente, el matraz se selló perfectamente bien y se dejó en agitación a temperatura ambiente por un periodo de 7 días. Para neutralizar el producto crudo, se empleó una solución básica con NaHCO₃ y, luego, se realizaron extracciones con EtOAc. El producto puede ser percolado por una columna FLASH de sílice, empleando los eluyentes de EtOAc y éter de petróleo.

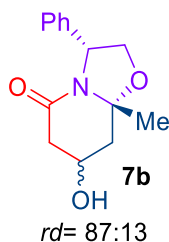


(3*R*,8*aR*)-8*a*-metil-3-feniltetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina-5,7(6*H*)-diona (6b).

Sólido amarillo, rendimiento de 98%. NMR- ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.24 (m, 5H), 5.04 (dd, *J* = 7.01, 1.76 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 9.43, 6.94 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 9.46, 1.71 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 21.03 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 16.27 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 201.7, 161.7, 140.4, 128.7, 127.9, 126.5, 91.6, 72.0, 58.6, 52.0, 45.5, 24.2. M.P. = 110-112°C. [α]_D²⁰ = -91.4° (*c* = 1, DCM) HRMS (FAB): Calculado para C₁₄H₁₅NO₃: 245.1052 Encontrado: 246.0000. IR: 2949.8, 2924, 2850, 1722, 1651.3, 1425.8, 1415.5, 1122.4, 1011.9, 774.8, 624.1, 512.0 cm⁻¹. ORTEP (3*R*,8*aR*) clave ENR-157-1.

7.7. Método para la síntesis del oxazolopiperidin-2-ona-7-hidroxi C8a metil sustituido,
7b

En un matraz redondo se preparó una solución metanólica (30 mL) con el oxazolopiperidin-2,4-diona **6b** (3.263 mmol, 1.0 equiv.) en agitación y a temperatura de -50°C, a esta, se le agregó lentamente el NaBH₄ (32.64 mmol, 10 equiv.). El consumo total de la materia prima se observó al transcurrir un tiempo de reacción de toda la noche, por lo cual, se llevó a temperatura ambiente para luego evaporar el exceso de disolvente por presión reducida. Por último, al crudo de reacción se le realizaron extracciones con EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃.

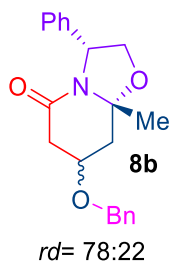


(3*R*,8*aR*)-7-hidroxi-8*a*-metil-3-fenilhexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona (7*b*).

Sólido blanco, mezcla inseparable $rd= 87:13$, rendimiento $\geq 99\%$. NMR- ^1H (500 MHz, CDCl_3) (isómero mayoritario) δ 7.31-7.22 (m, 5H), 4.91 (dd, $J = 7.14, 1.86$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.32, 7.20$ Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 9.30, 1.80$ Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.32, 6.85$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 17.27, 5.86$ Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.59 (s, 3H). NMR- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 141.2, 128.6, 127.6, 126.3, 93.0, 71.3, 62.7, 58.7, 43.5, 40.2, 24.9. M.P. = 100-102°C. ESIHRMS: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 247.1208 Encontrado: 247.1203. IR 3415.7, 3256.7, 2979.4, 2931.3, 2883.2, 1733.2, 1628.0, 1428.6, 1379.16, 1001.8, 766.7, 697.3, 511.6 cm^{-1} . ORTEP (3*R*,7*R*) clave ENR-194-2.

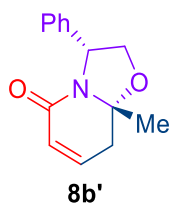
7.8. Método para la síntesis del oxazolopiperidin-2-ona-7-benciloxi, 8*b*

En un matraz redondo se preparó una solución de CH_2Cl_2 (2 mL) con el oxazolopiperidin-2-ona (1.213mmol, 1.0 equiv.), a la cual, fue agregado el bromuro de bencilo (1.334mmol, 1.1 equiv) y, posteriormente, una solución acuosa al 50% de KOH. Esta reacción permaneció en agitación a temperatura ambiente, por un periodo aproximado de 18h, tiempo en el cual, ya no se observó materia prima. La mezcla del compuesto **8b**, y el compuesto de instauración **8b**,⁹ fueron aislados del crudo de esta reacción mediante una purificación en columna cromatográfica de sílice, empleando eluyentes de EtOAc y éter de petróleo.



(3*R*,8*aR*)-7-(benciloxi)-8*a*-metil-3-fenilhexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona (8b)

Sólido color blanco, mezcla *rd*= 78:22, rendimiento del 78%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario) δ 7.40-7.24 (m, 10H), 4.98 (d, *J* = 6.84 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 9.24, 7.11 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 12.61, 7.04, 2.85 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.40, 17.20 Hz, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.29 (dd, *J* = 14.01, 6.82, 1H), 1.66 (s, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 141.2, 137.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.6, 127.5, 126.4, 92.9, 71.3, 70.6, 69.9, 58.8, 40.7, 37.6, 24.5. $[\alpha]_D^{20} = 0$ (*c* = 1, DCM) ORTEP (3*R*,7*R*) clave ENR-228-2+3. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero minoritario) δ 7.30-7.12 (m, 10H), 4.86 (d, *J* = 7.24, 1.65 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 11.60, 11.60, 11.60 Hz, 2H), 4.40 (dd, *J* = 9.31, 7.24 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 12.40, 9.34, 6.57 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 9.27, 2.00 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 17.58, 6.45 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 12.59, 5.60 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 17.59, 6.87, 1H), 2.08 (dd, *J* = 12.35, 9.57 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 141.0, 137.6, 128.6, 128.5, 127.9, 127.7, 127.5, 126.3, 92.2, 71.6, 70.6, 70.3, 58.7, 41.3, 37.9, 24.6. M.P. = ESIHRMS: Calculado para C₂₁H₂₃NO₃: 337.17 Encontrado: IR 3031.1, 2919.4, 2916.5, 2868.4, 1650.7, 1428.03, 1397.86, 1351.88, 1096.78, 1045.55, 1026.33, 701.62, 693.77, 526.0 cm.⁻¹

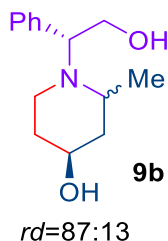


(3*R*,8*aR*)-8*a*-metil-3-fenil-2,3,8,8*a*-tetrahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona (8*b*')

Sólido color blanco. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.22 (m, 5H), 6.58 (ddd, *J* = 9.79, 6.29, 2.31 Hz, 1H), 5.93 (ddd, *J* = 9.79, 3.12, 0.88, 1H), 5.05 (dd, *J* = 7.94, 1.94 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 9.17, 7.24 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 9.17, 1.98 Hz, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 17.34, 6.29, 0.84 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 141.0, 137.2, 128.6, 127.5, 126.3, 125.6, 93.4, 71.9, 57.9, 37.2, 22.2. M.P. = $[\alpha]_D^{20} = 0$ (*c* = 1, DCM) ESIHRMS: Calculado para C₁₄H₁₅NO₂: 229.1 Encontrado: IR 3064.4, 3034.8, 2983.2, 2957.2, 2924, 1659.28, 1417.2, 1372.2, 1284.3, 1233.1, 1136.8, 1017.05, 808.9, 699.27, 643.1, 504.5 cm.⁻¹ ORTEP (3*R*,8*aR*) clave ENR-200-3.

*7.9. Método para la síntesis del (4*S*)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metilpiperidin-4-ol, **9b***

En un matraz redondo se preparó una solución de THF (1 mL), con la mezcla de **7b** (0.85 mmol, 1.0 equiv.), a la cual, se le adicionó gota a gota el complejo BH₃·DMS (1M en THF, 2.55 mmol, 3.5 equiv.). A continuación, permaneció en agitación y se elevó la temperatura, lentamente, hasta llegar a reflujo. Estas condiciones de reacción permanecieron por un periodo de 15 minutos. Posteriormente, la reacción se llevó nuevamente a temperatura ambiente para ser quencheada al agregar 10 mL de MeOH. Luego, el disolvente se evaporó por presión reducida y se realizó una extracción con EtOAc. Finalmente, se aisló el isómero mayoritario mediante una purificación por cromatografía de columna de sílice, empleando eluyentes de EtOAc y éter de petróleo y acetato de etilo.

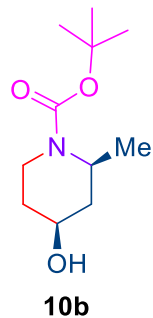


(4S)-1-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metilpiperidin-4-ol (9b).

Sólido incoloro, rendimiento de 98%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero mayoritario): δ 7.35-7.18 (m, 5H), 4.10 (t, *J* = 6.70, 6.70 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.08, 6.64 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.07, 6.64 Hz, 1H), 3.57 (dt, *J* = 9.62, 5.03, 5.03 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.81 (dt, *J* = 12.07, 4.41, 4.41 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 3.37 Hz, 3H), 1.81-1.15 (m, 1H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 128.4, 128.3, 127.2, 68.4, 63.4, 60.2, 52.5, 45.3, 43.7, 35.1, 20.1. M.P. = 117-119°C. $[\alpha]_D^{20} = +19.3^\circ$ (*c* = 1, DCM). ORTEP: (1*R*,2*S*,4*S*) ENR-356-1. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) (isómero minoritario) δ 7.31-7.25 (m, 5H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.94-2.92 (s, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.78 (dtd, *J* = 9.94, 4.61, 4.60, 2.49 Hz, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.77 Hz, 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 128.7, 128.6, 128.4, 67.2, 64.5, 62.1, 52.9, 41.1, 40.6, 34.4, 13.8. ESIHRMS: Calculado para C₁₄H₂₁NO₂: 235.1572 Encontrado: 204.0000? (ENR-356-1, checar) IR: 3225.1, 2929.3, 2920.4, 2850.2, 2805.6, 1596.4, 1577.9, 1450.3, 1373.3, 1084.2, 1028.2, 732.7 697.8, 658.06 cm⁻¹.

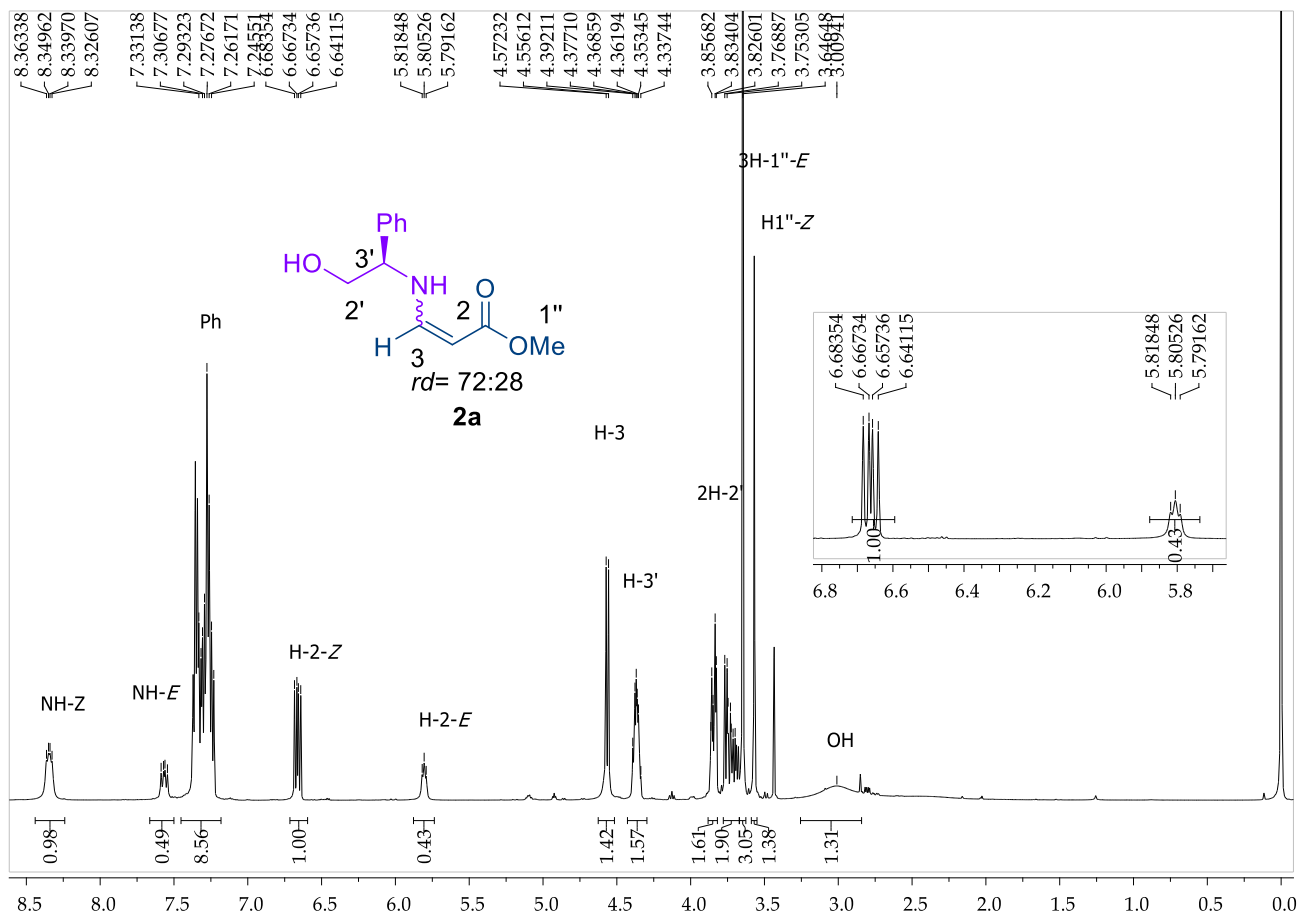
7.10. *Método para la síntesis del tert-butil (2S,4R)-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato, 10b*

En un matraz redondo se preparó una solución de MeOH (10 mL) con el compuesto puro **9b** (0.425 mmol, 1.0 equiv.), a la cual, se le añadió el Di-*tert*-butil-dicarbonato (1.06 mmol, 2.5 eq.), luego, Pd/C (10% mol) y, finalmente, se proporcionó una atmósfera de H₂. La reacción permaneció en agitación, a temperatura ambiente, por periodo aproximado de 4 h. Una vez que se observó por CCF el consumo total de la materia prima, el producto se filtró y se evaporó el exceso de disolvente por presión reducida. Para aislar el compuesto, se llevó a cabo una purificación por columna cromatográfica de sílice, empleando los eluyentes de EtOAc y éter de petróleo.

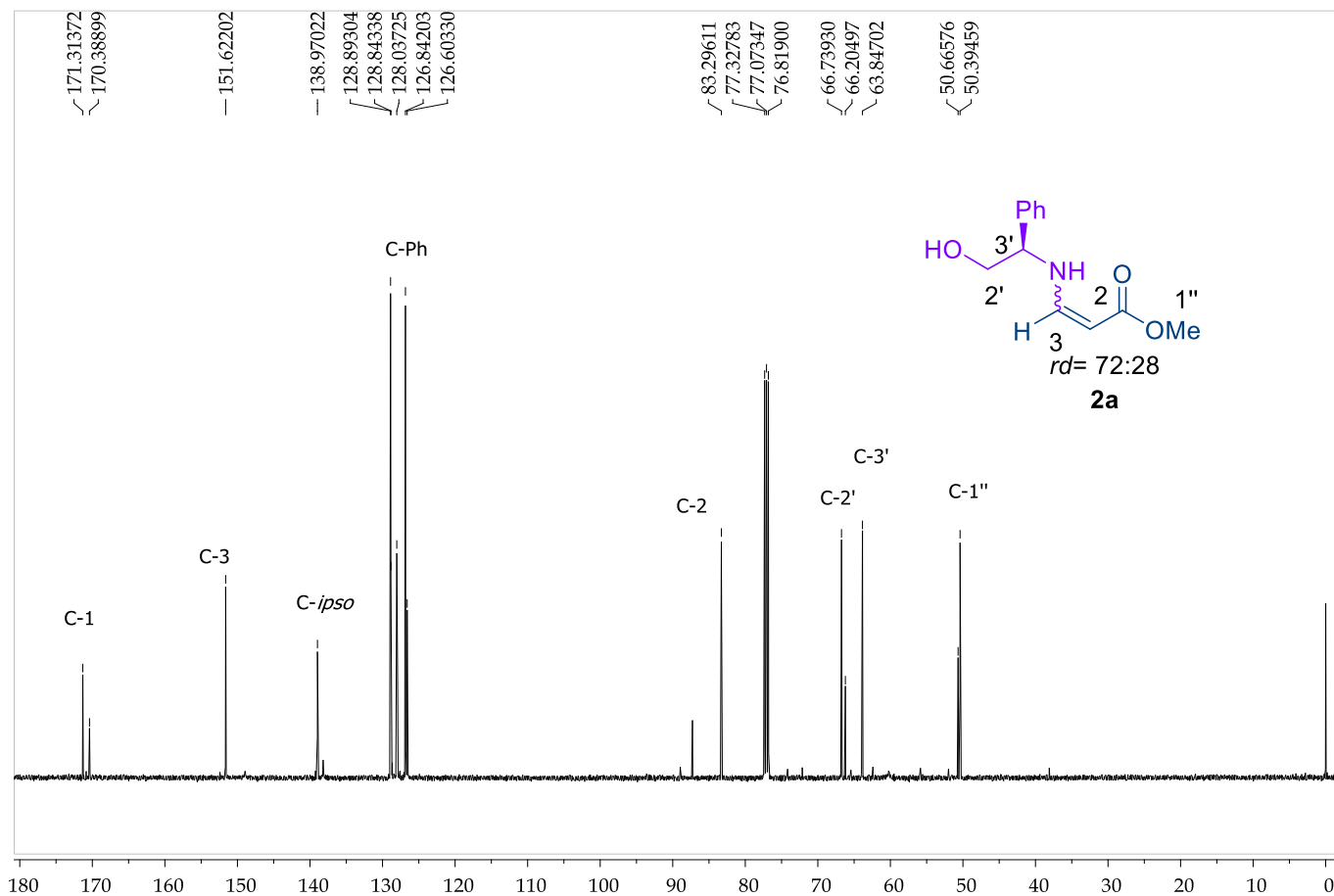


***tert*-butil (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato (10b).**

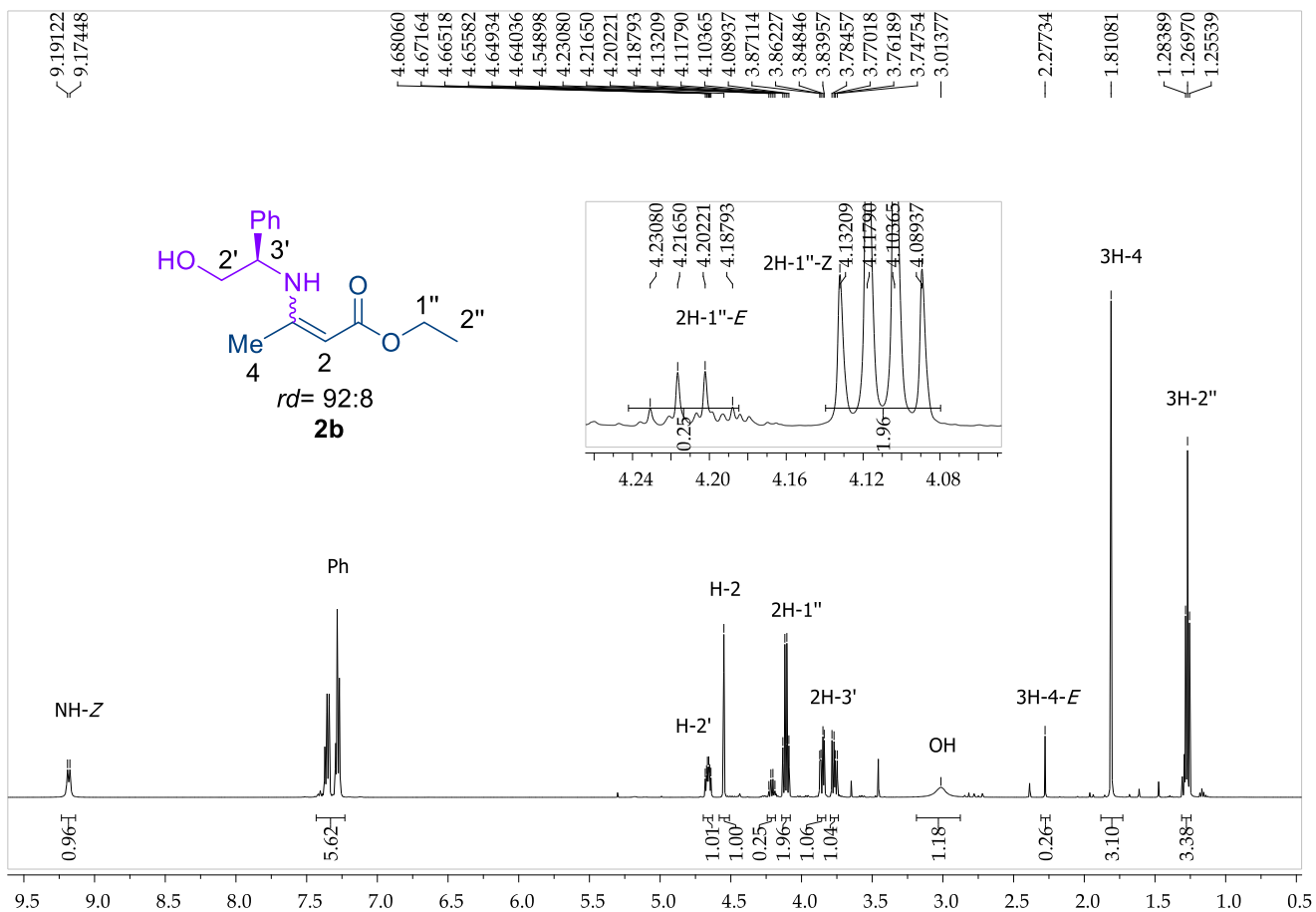
Aceite incoloro, rendimiento de 98%. NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4.23-4.17(m, 1H), 4.10-4.07(m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 13.60, 10.94, 4.91 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.76 (ddd, 14.37, 6.64, 3.35 Hz, 1H), 1.67-1.55 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 7.10 Hz 3H). NMR-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 79.2, 64.7, 45.5, 36.4, 33.2, 32.3, 28.5, 19.0. [α]_D²⁰ = +32.3 (*c* = 1, DCM). ESIHRMS: Calculado para C₁₁H₂₁NO₃: 215.1521 Encontrado: IR: 3434.2, 2972, 2926.7, 2883.2, 1689.7, 1663.2, 1416.9, 1364.9, 1172.1, 1077.9, 1049.0, 997.3, 768.02 cm.⁻¹



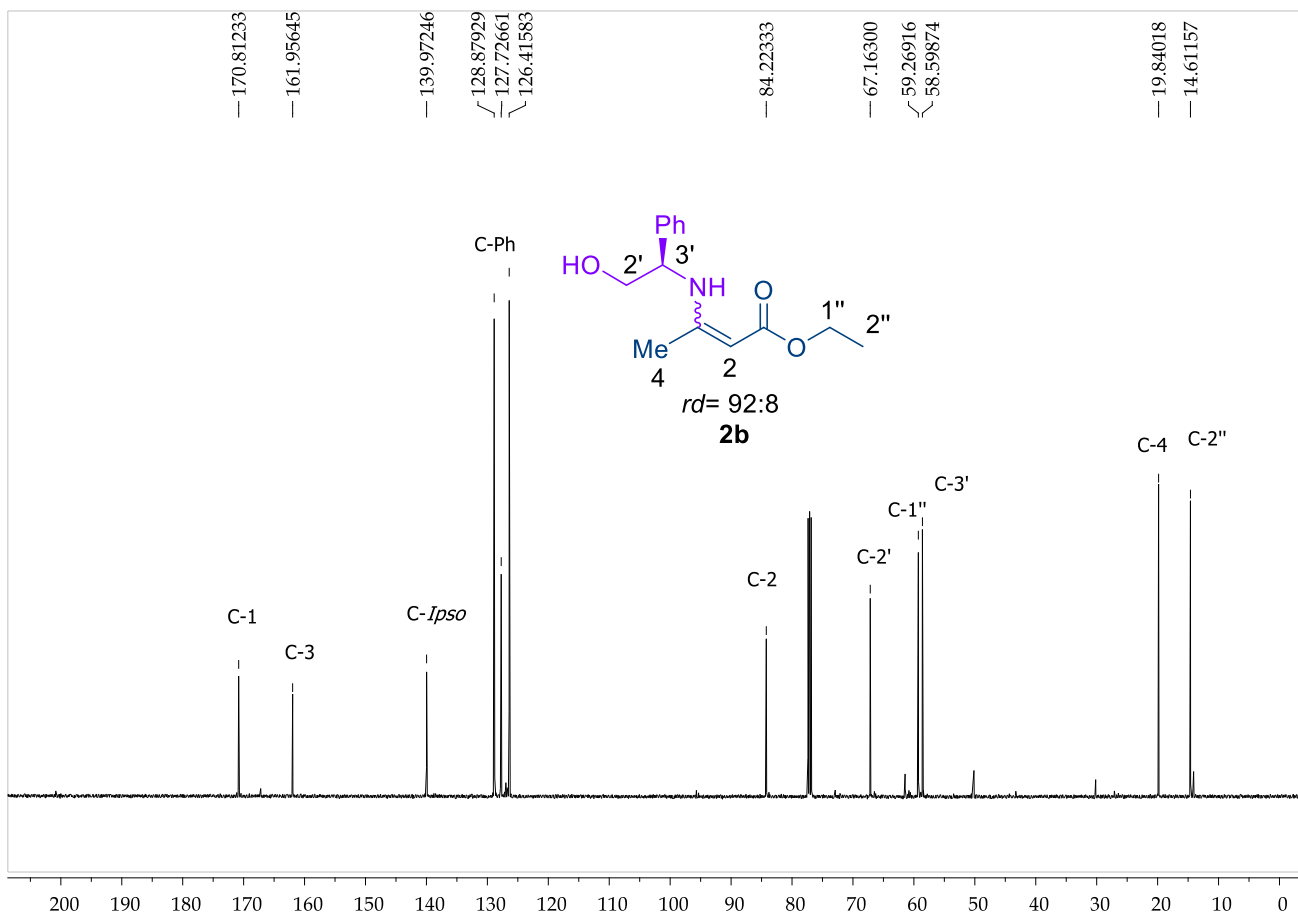
Espectro de RMN-¹H de 500 MHz del compuesto **2a**.



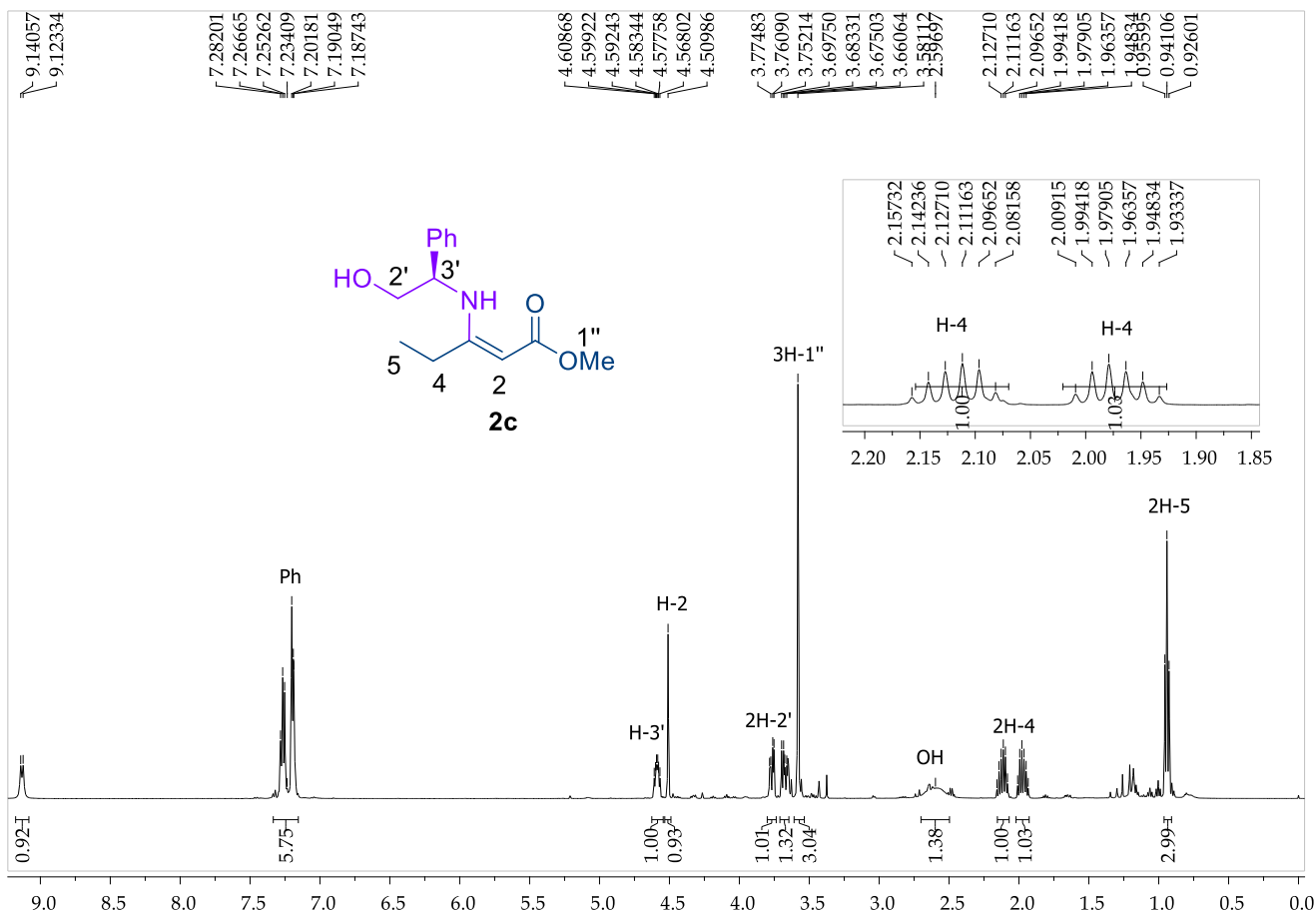
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **2a**.



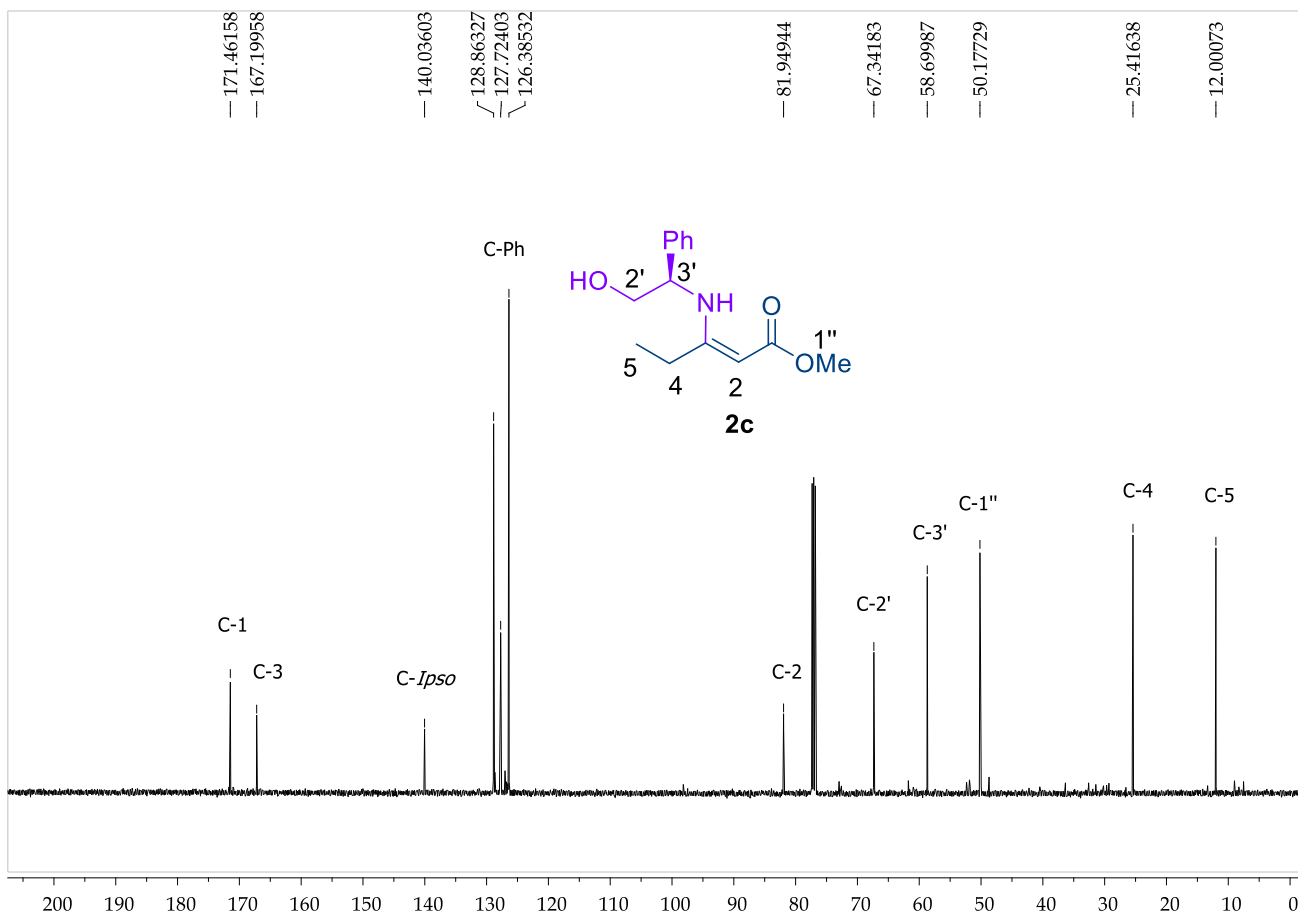
Espectro de RMN-¹H de 500 MHz del compuesto **2b**.



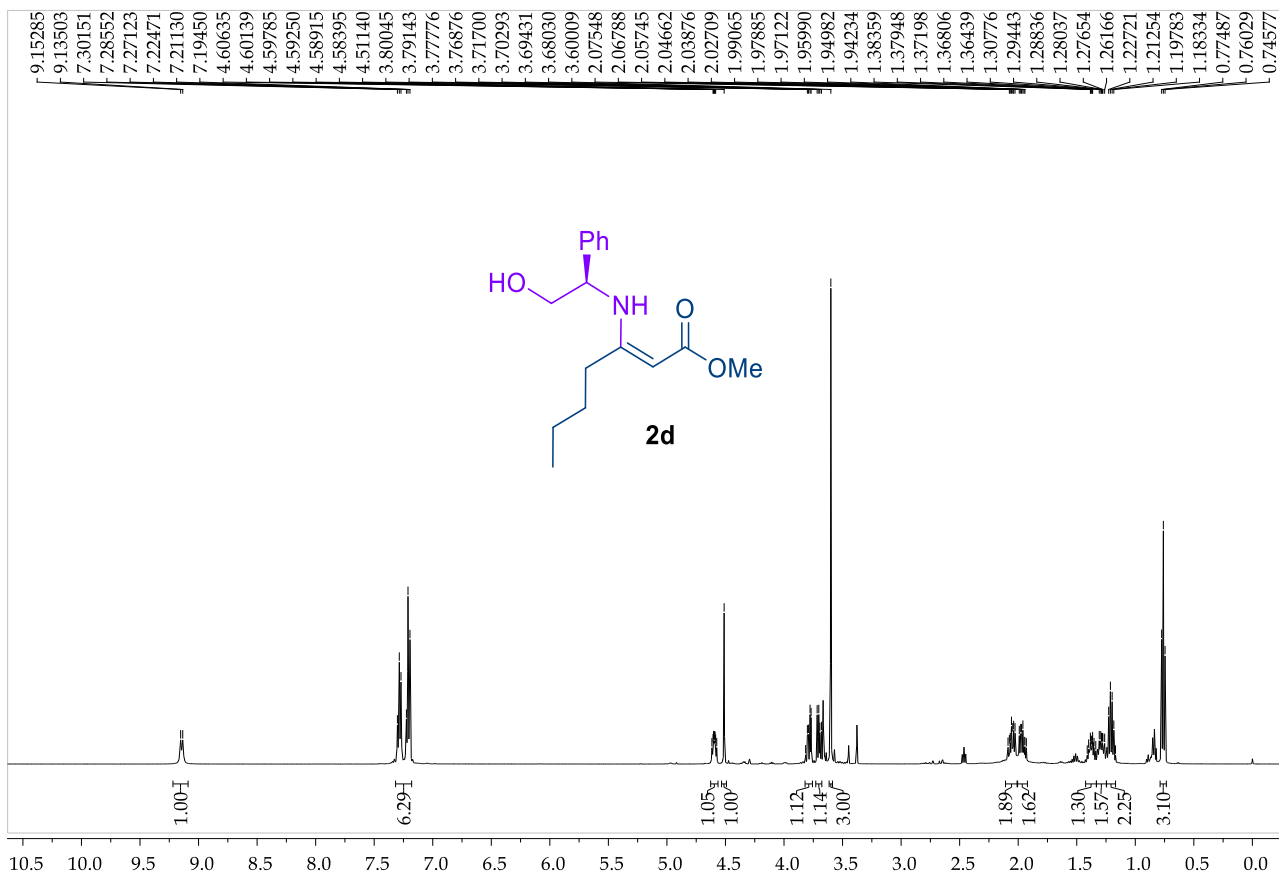
Espectro de RMN-¹³C de 125 MHz del compuesto **2b**.



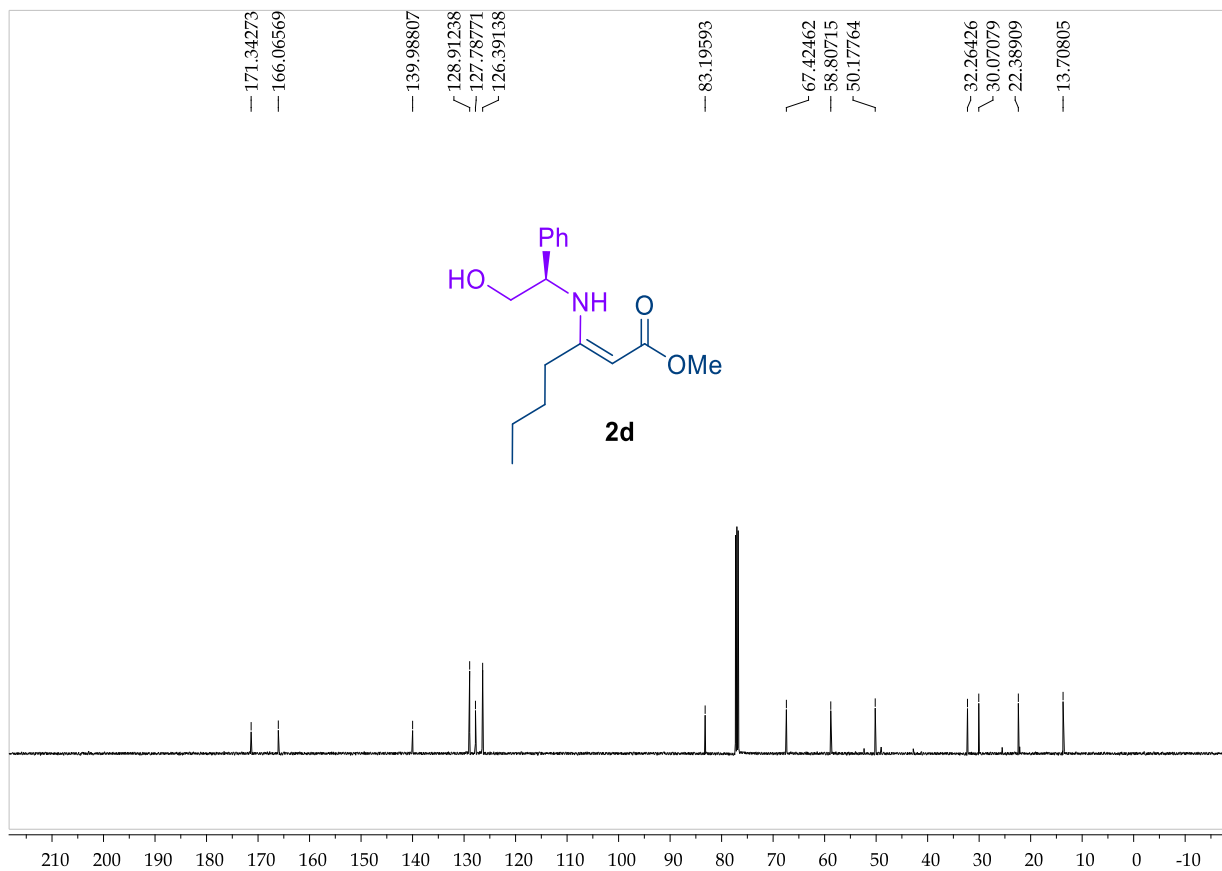
Espectro de RMN-¹H de 500 MHz del compuesto **2c**.



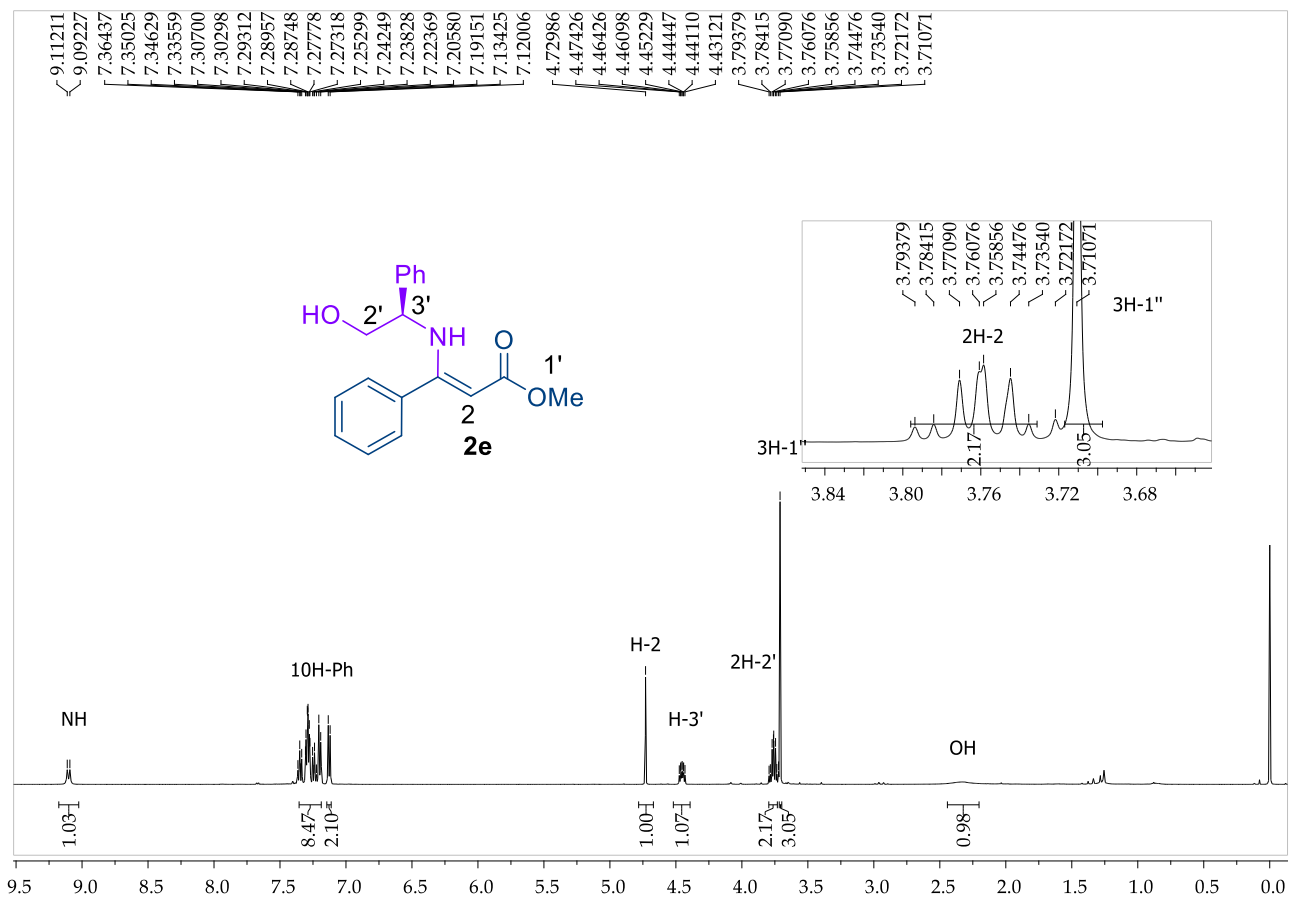
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **2c**.



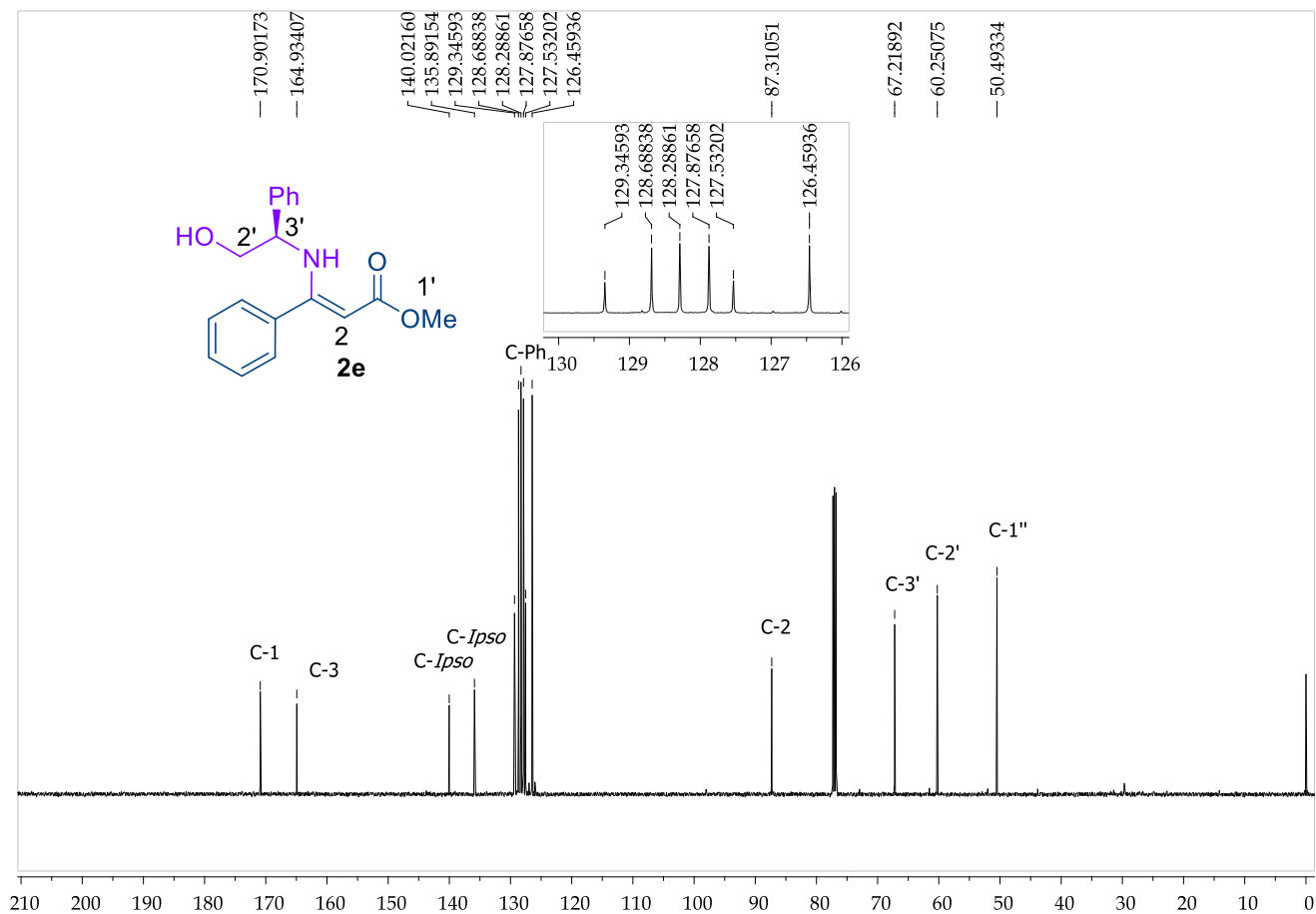
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **2d**.



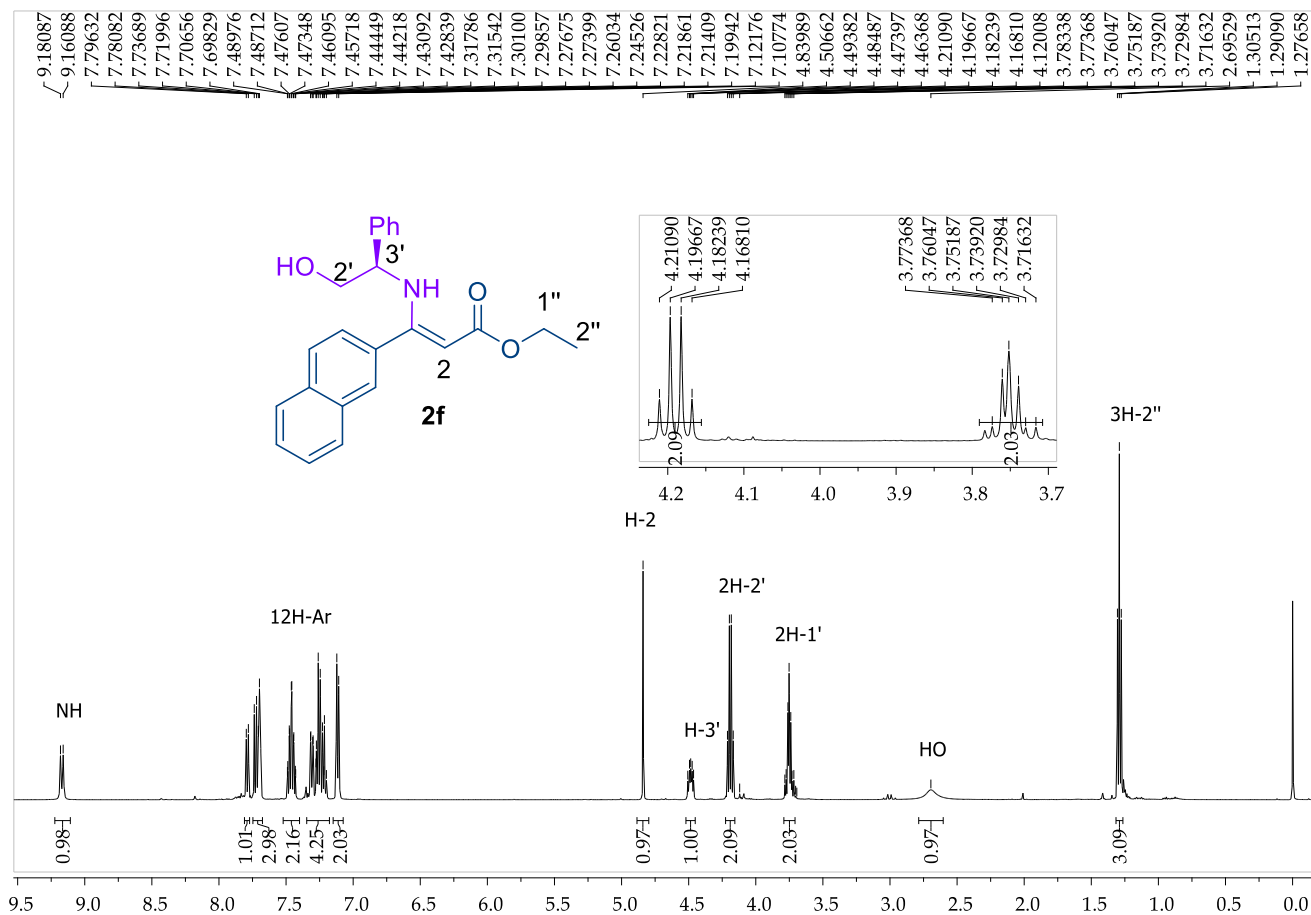
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **2d**.



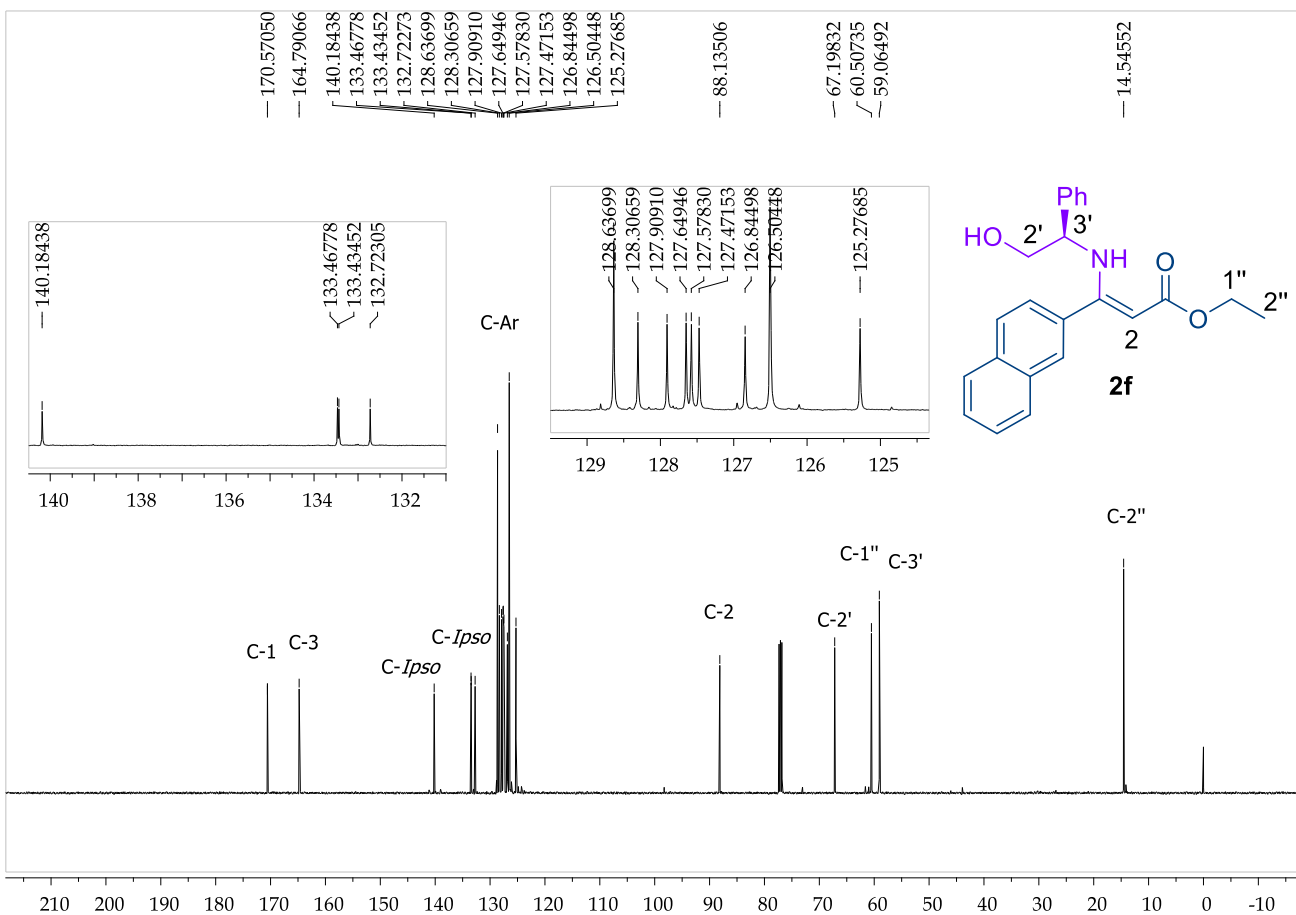
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **2e**.



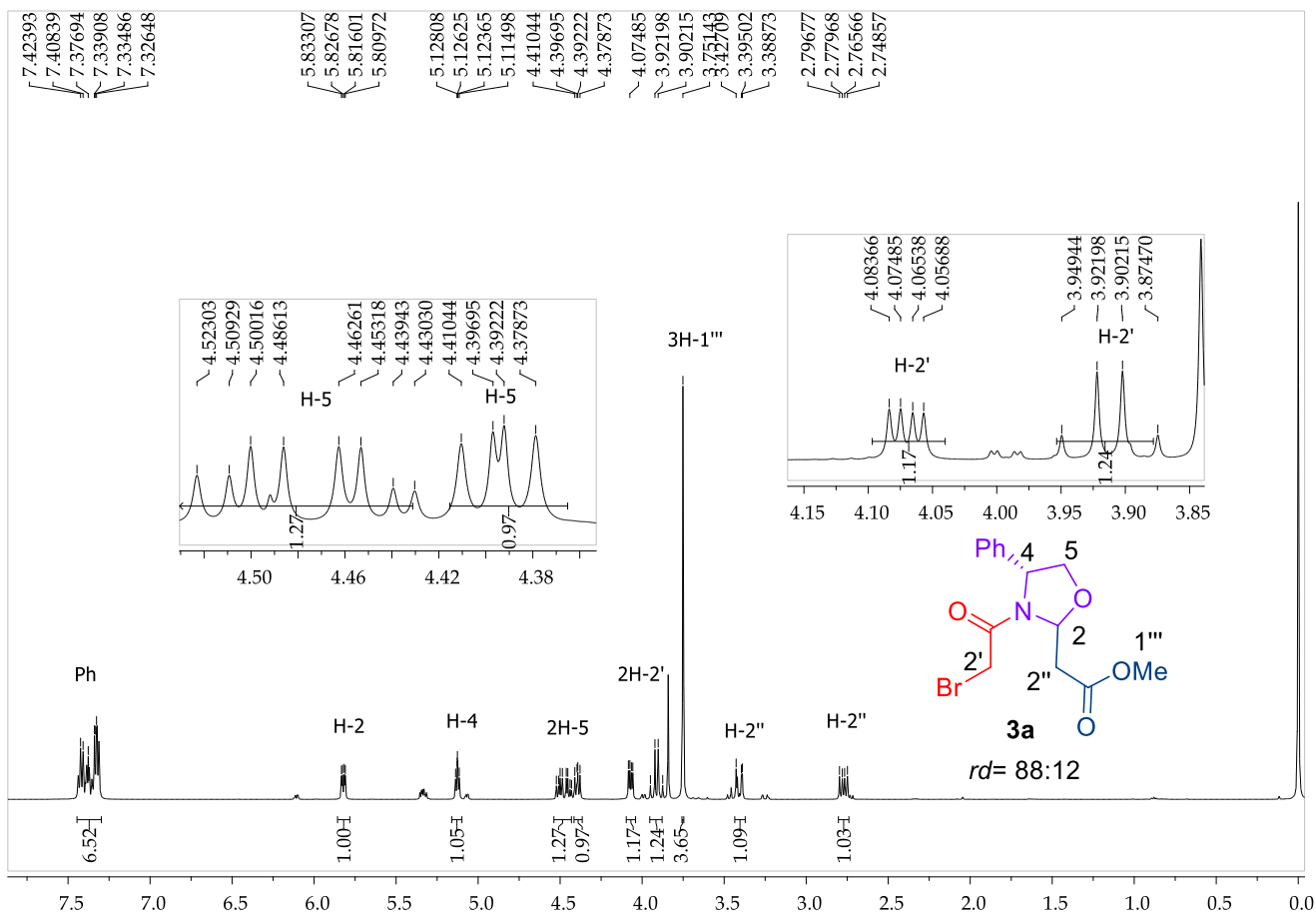
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **2e**.



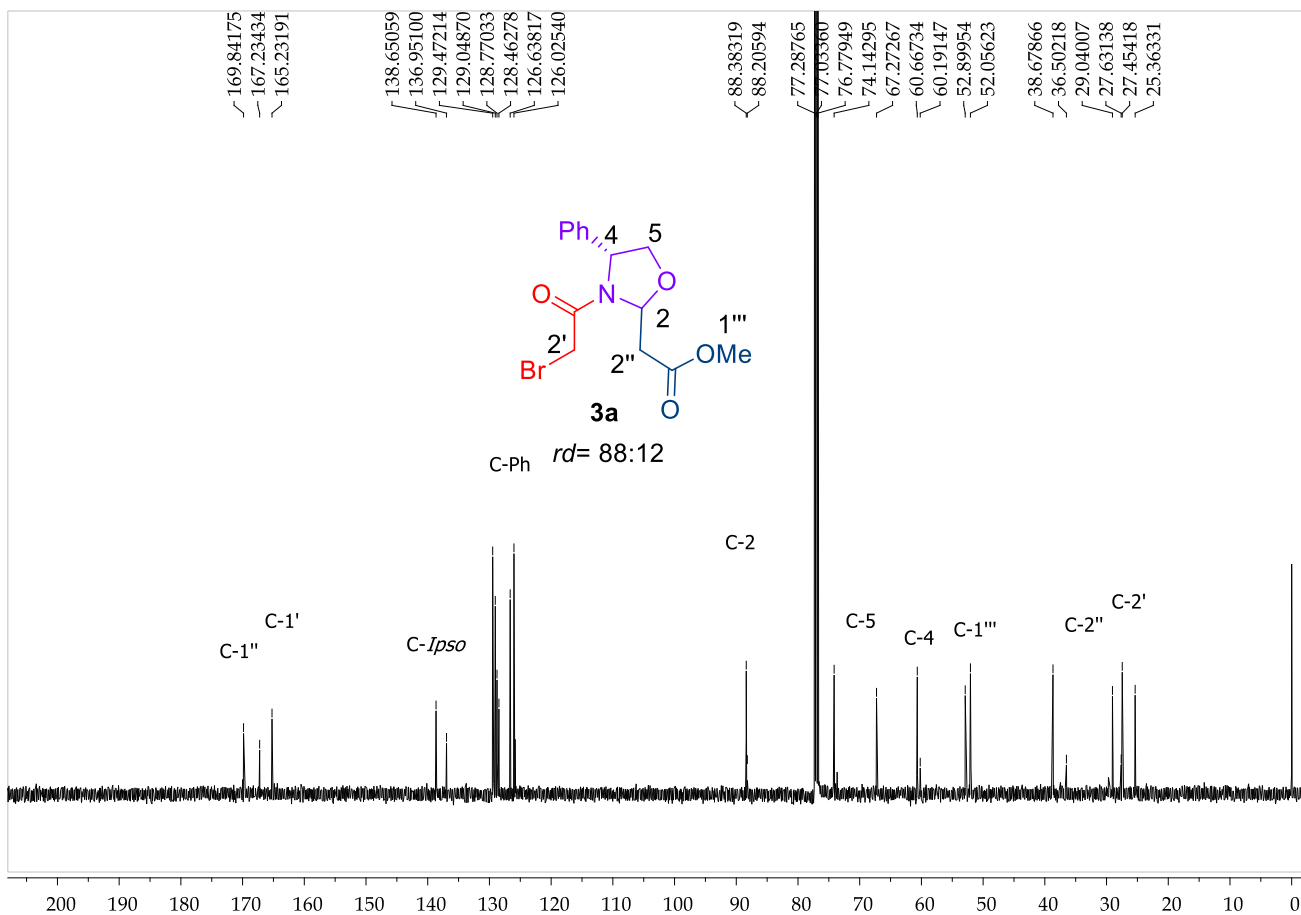
Espectro de RMN-¹H de 500 MHz del compuesto **2f**.



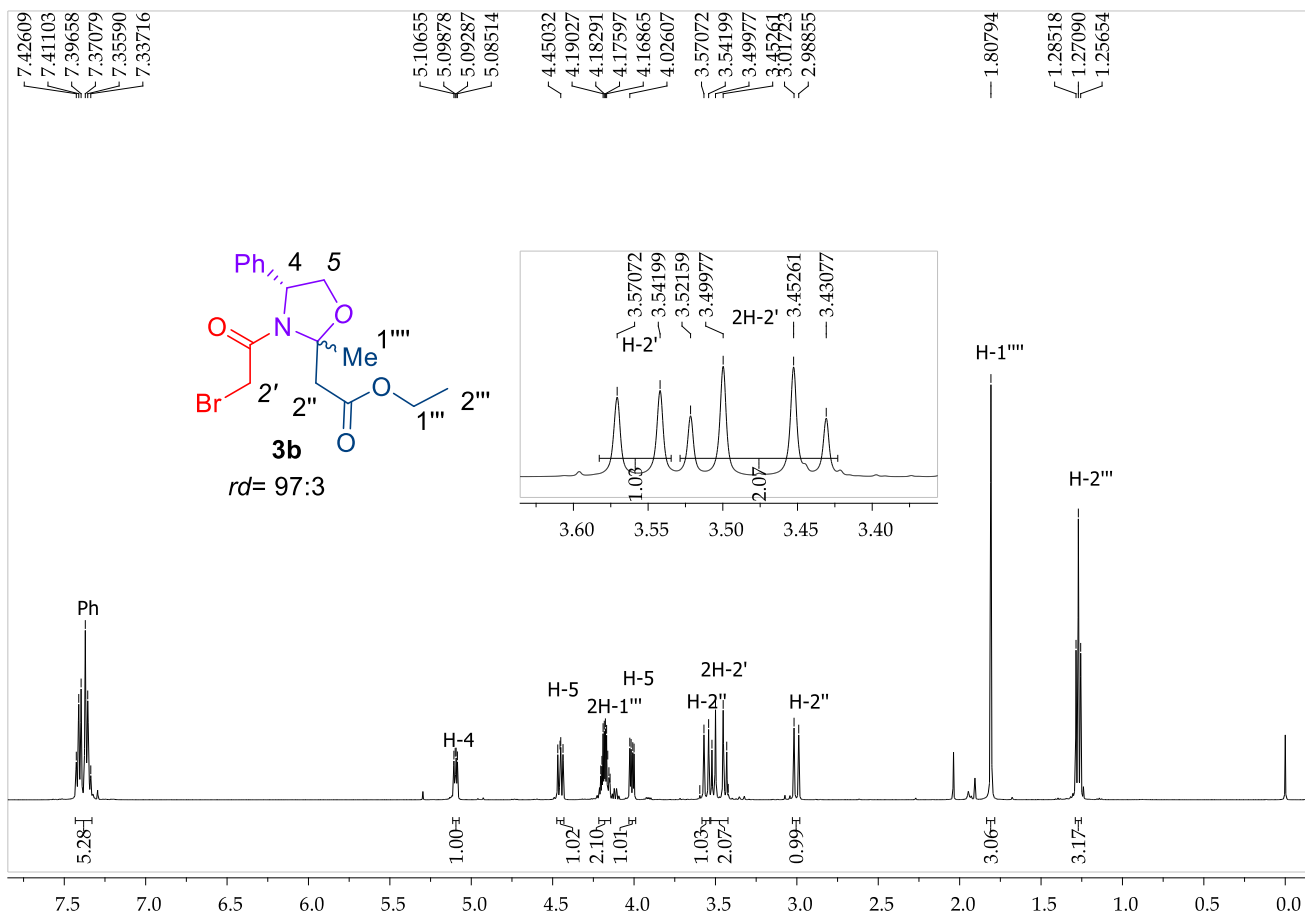
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **2f**.



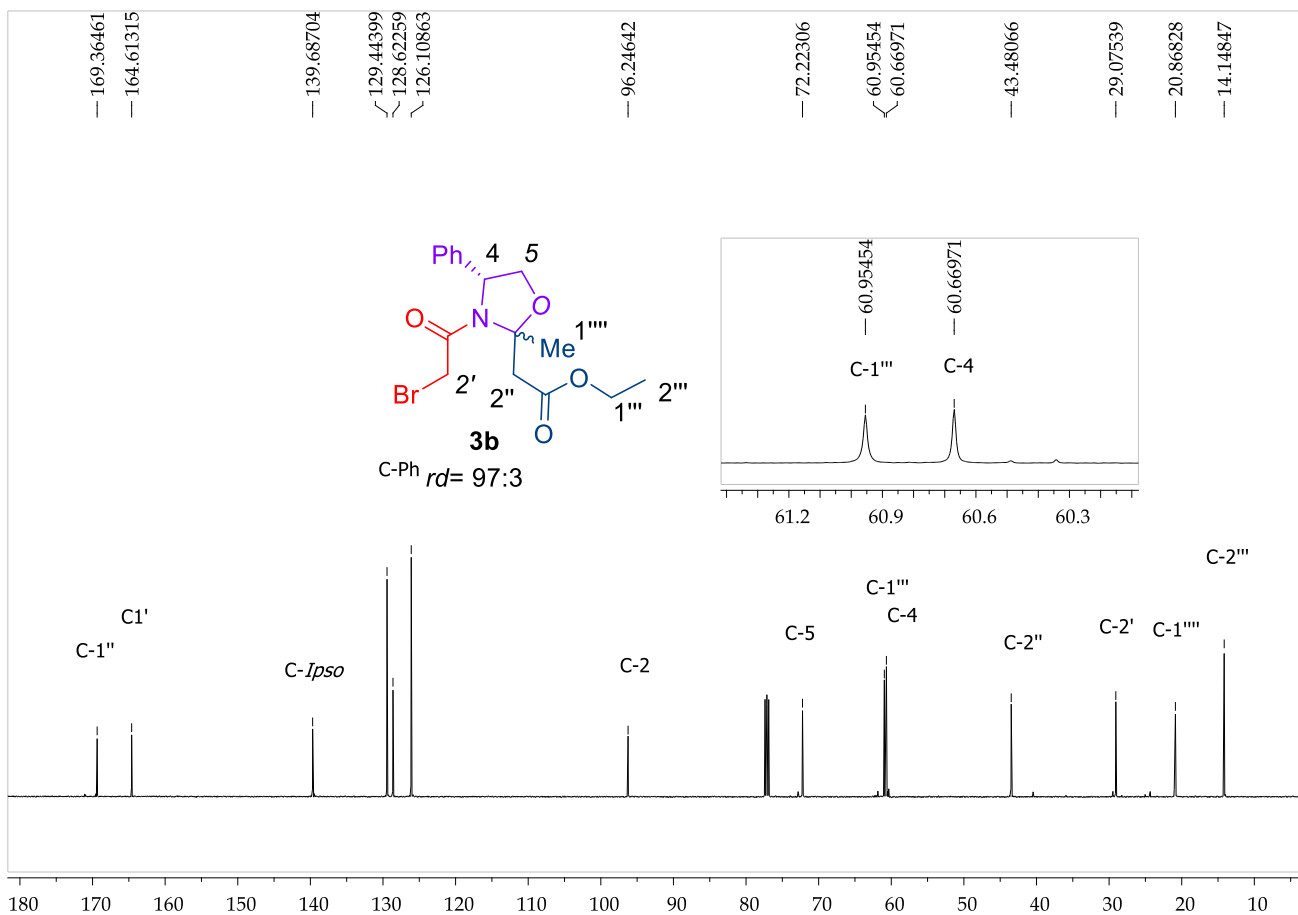
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **3a**.



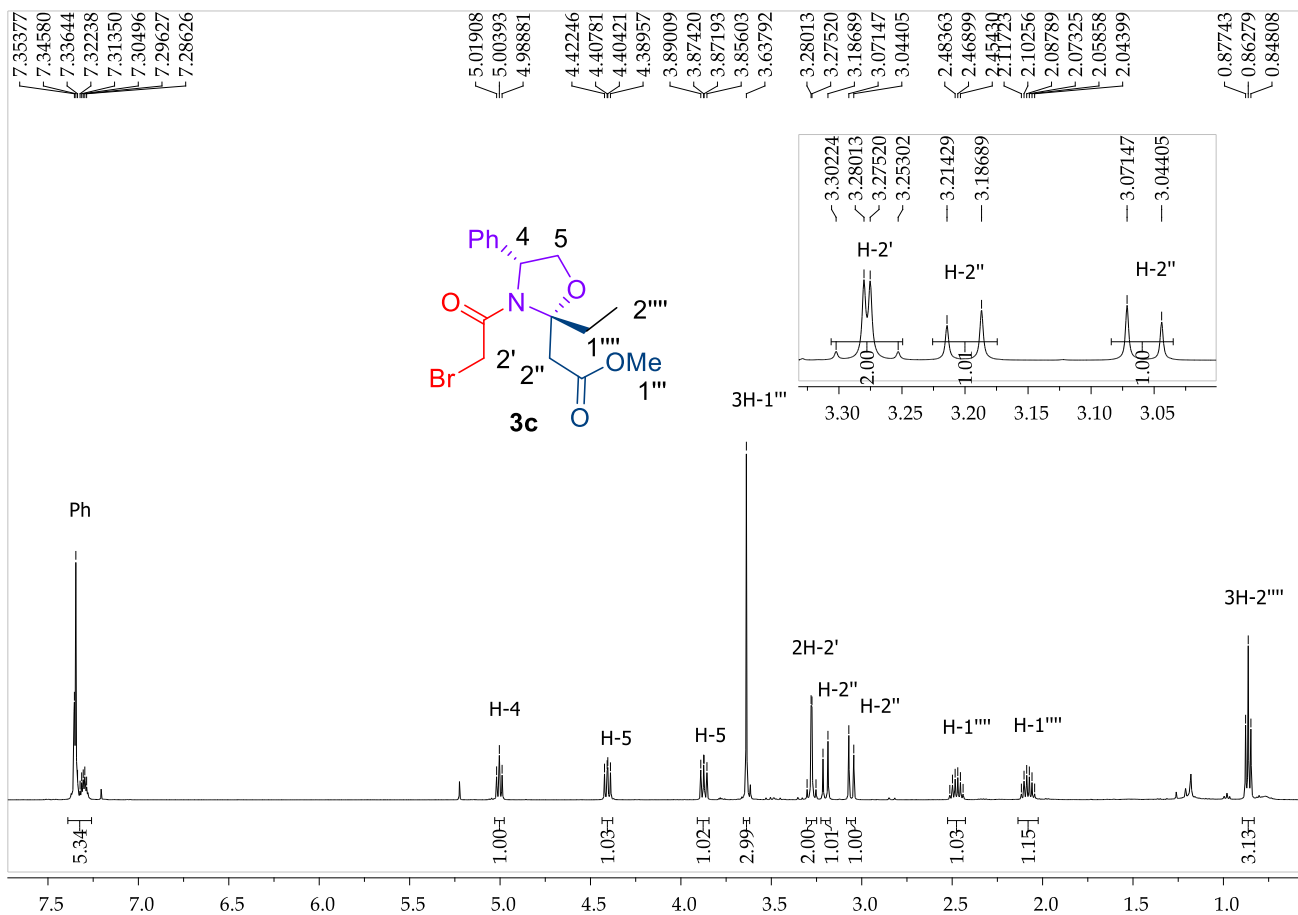
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **3a**.



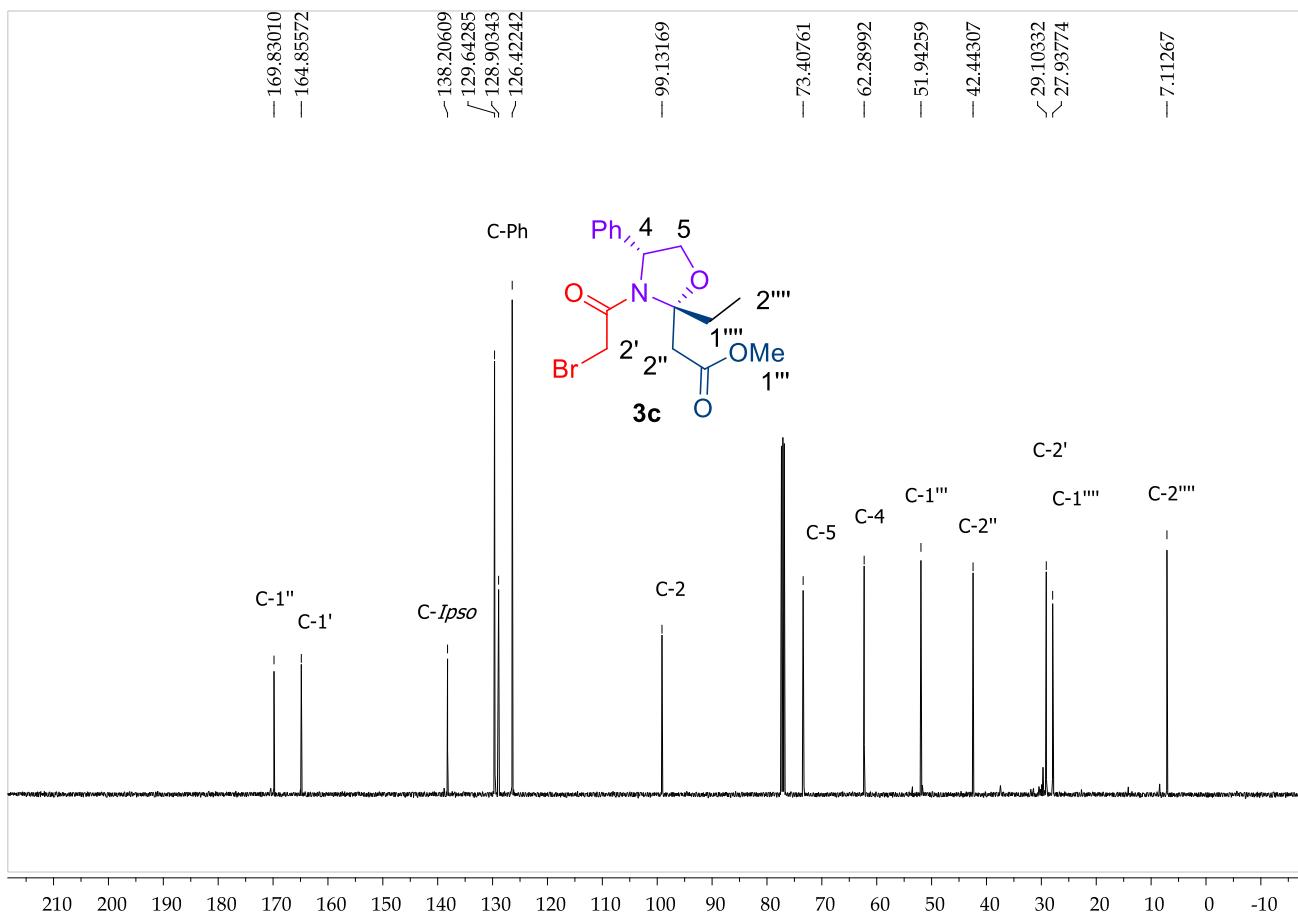
Espectro de RMN-¹H de 500 MHz del compuesto **3b**.



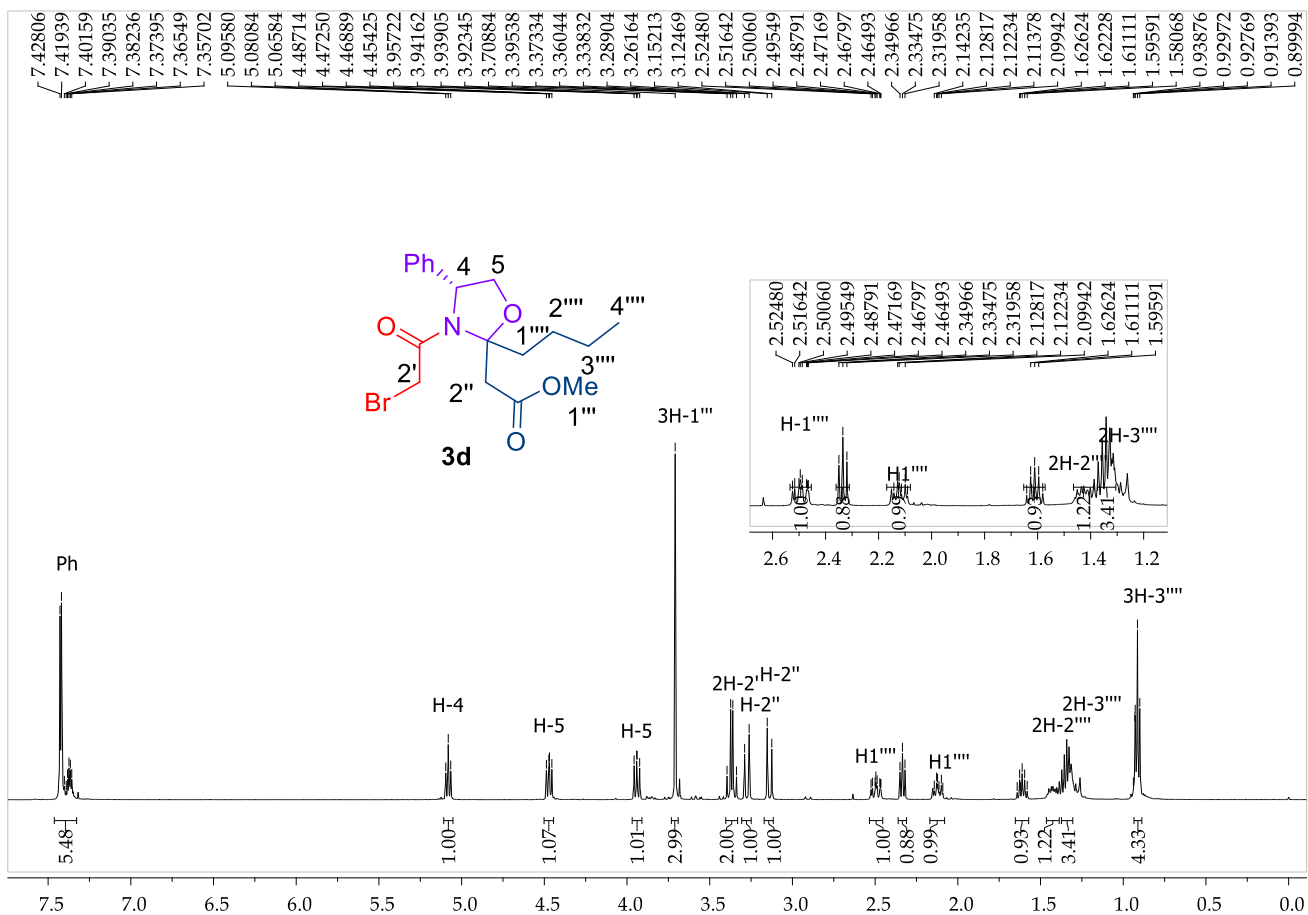
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **3b**.



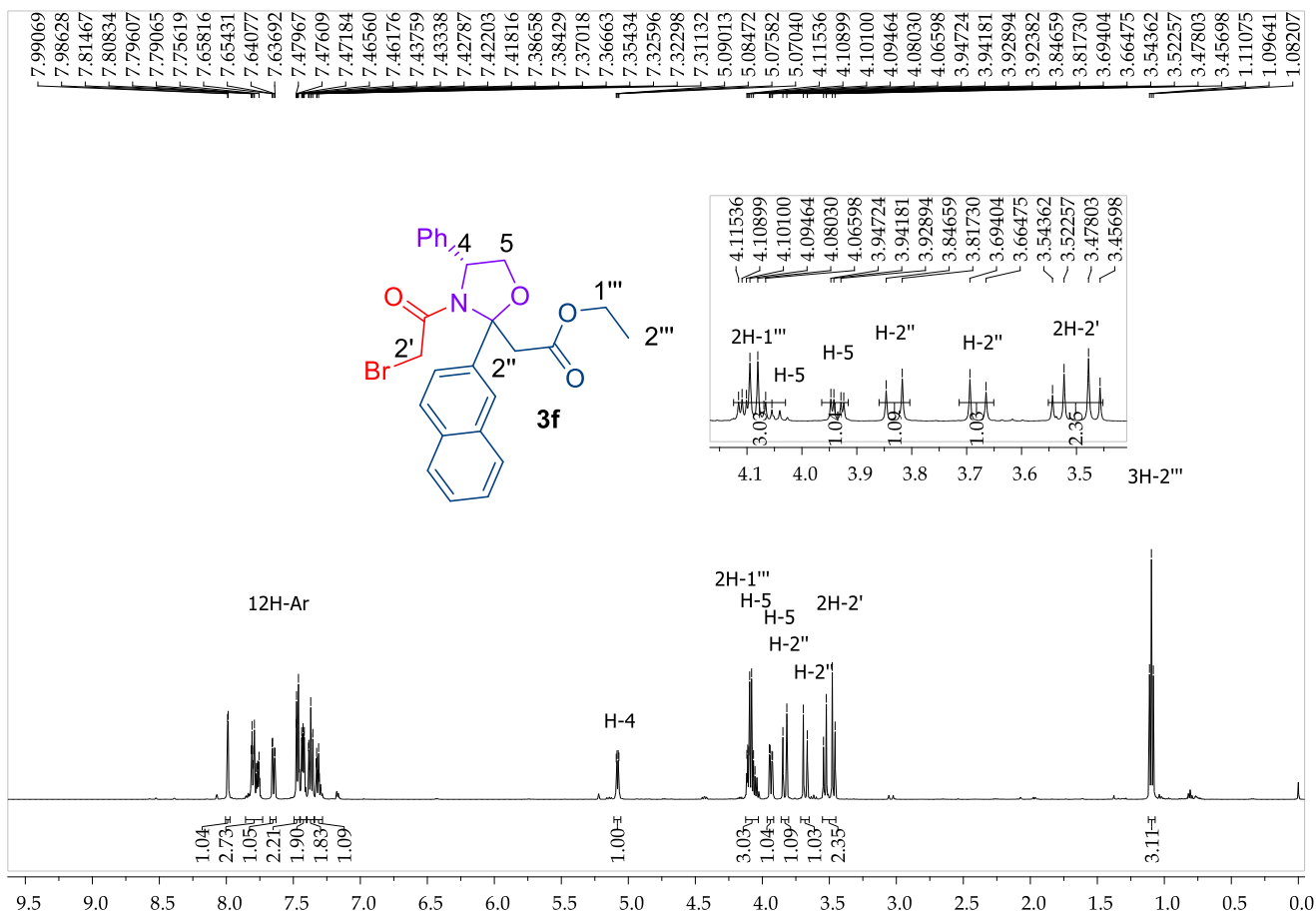
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **3c**.



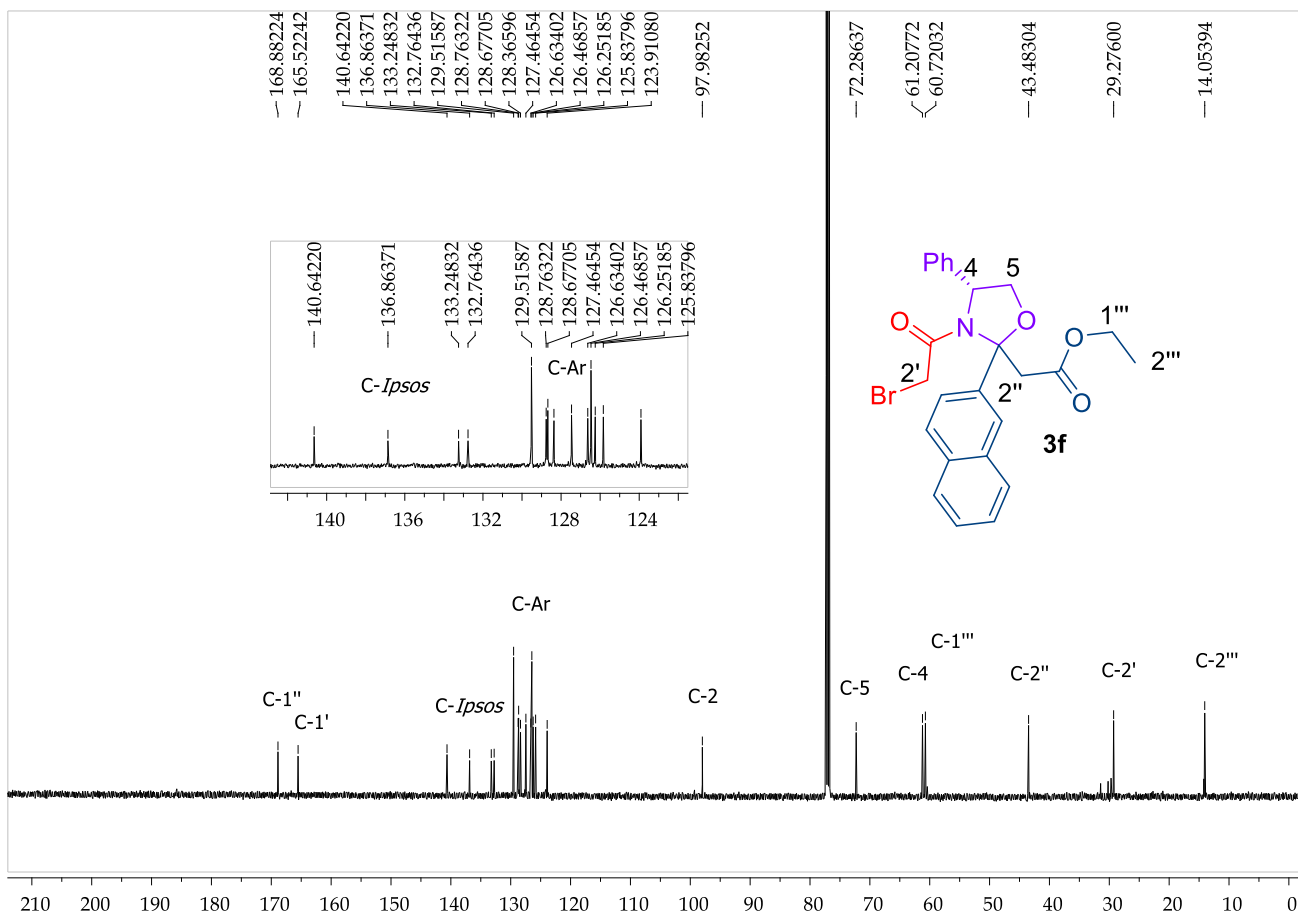
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **3b**.



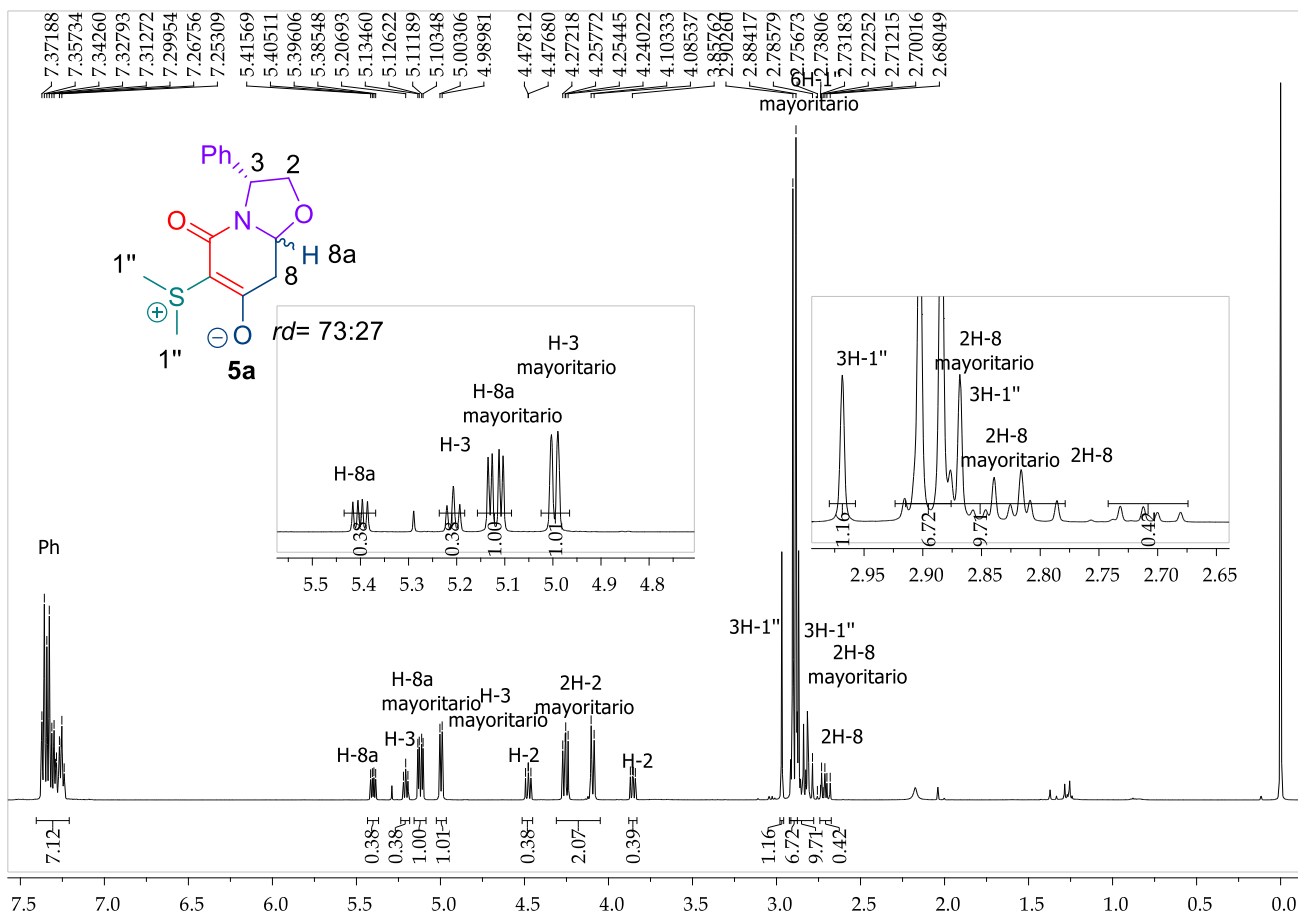
Espectro de RMN- ^{13}H de 500 MHz del compuesto **3d**.



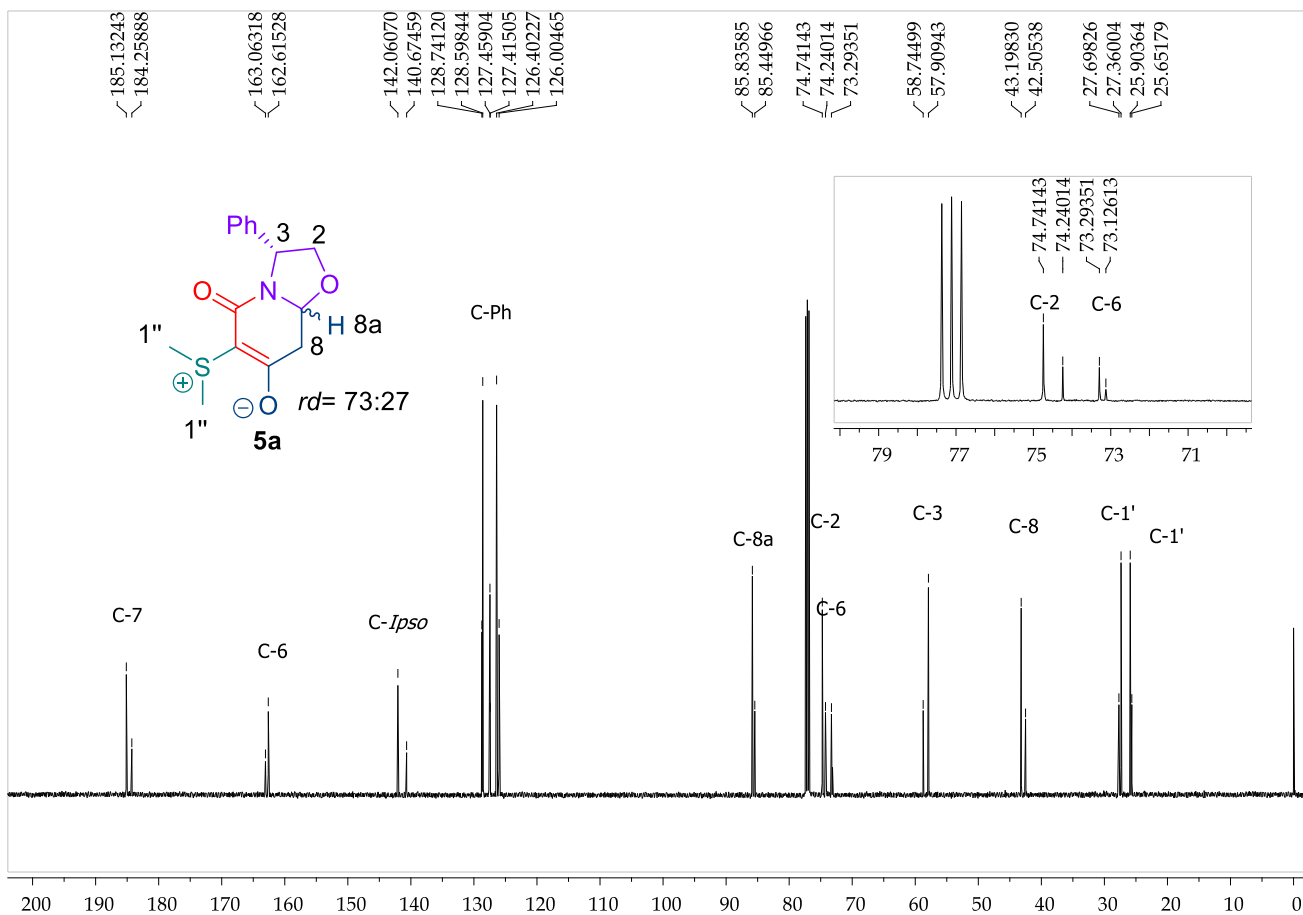
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **3f**.



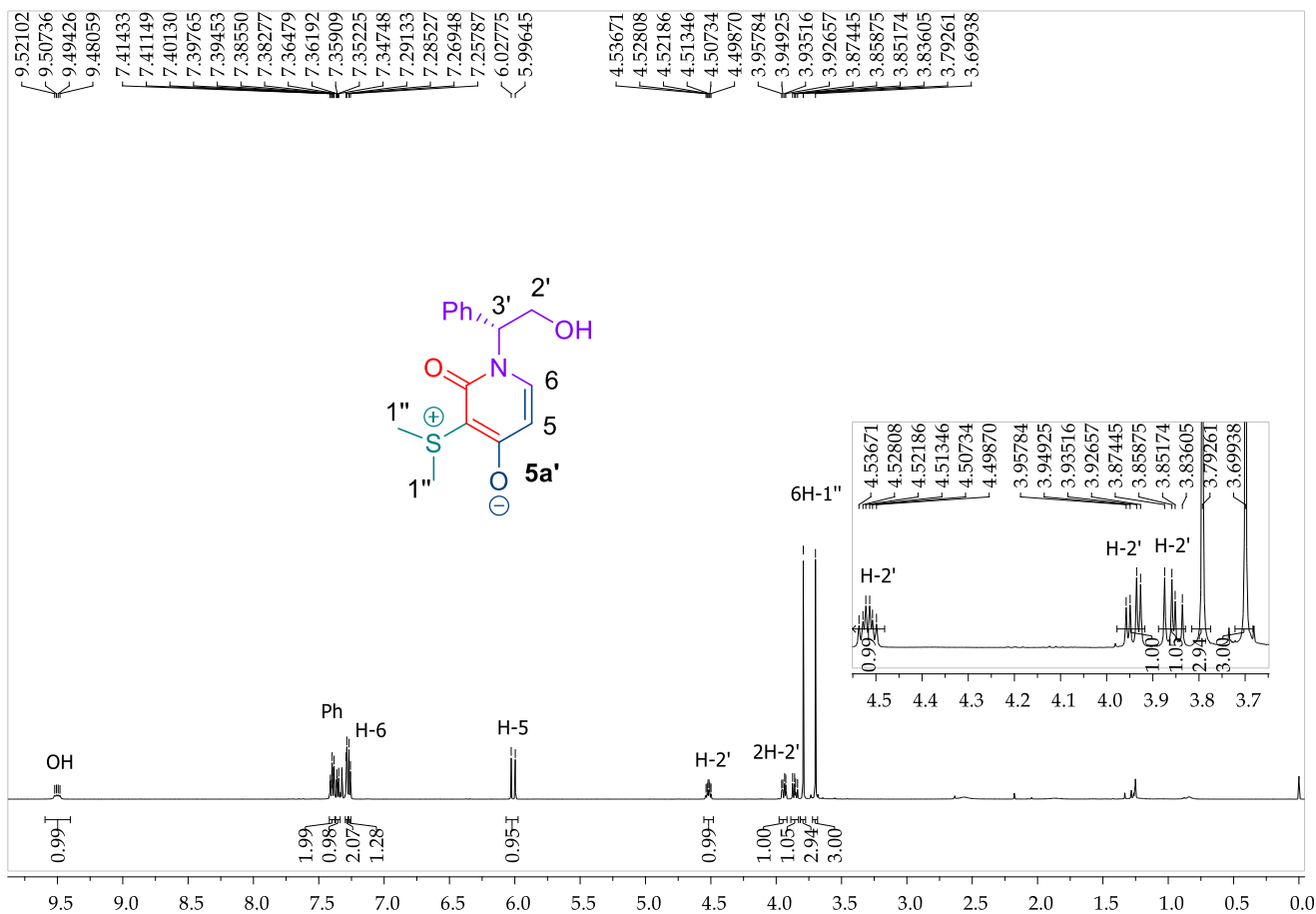
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **3f**.



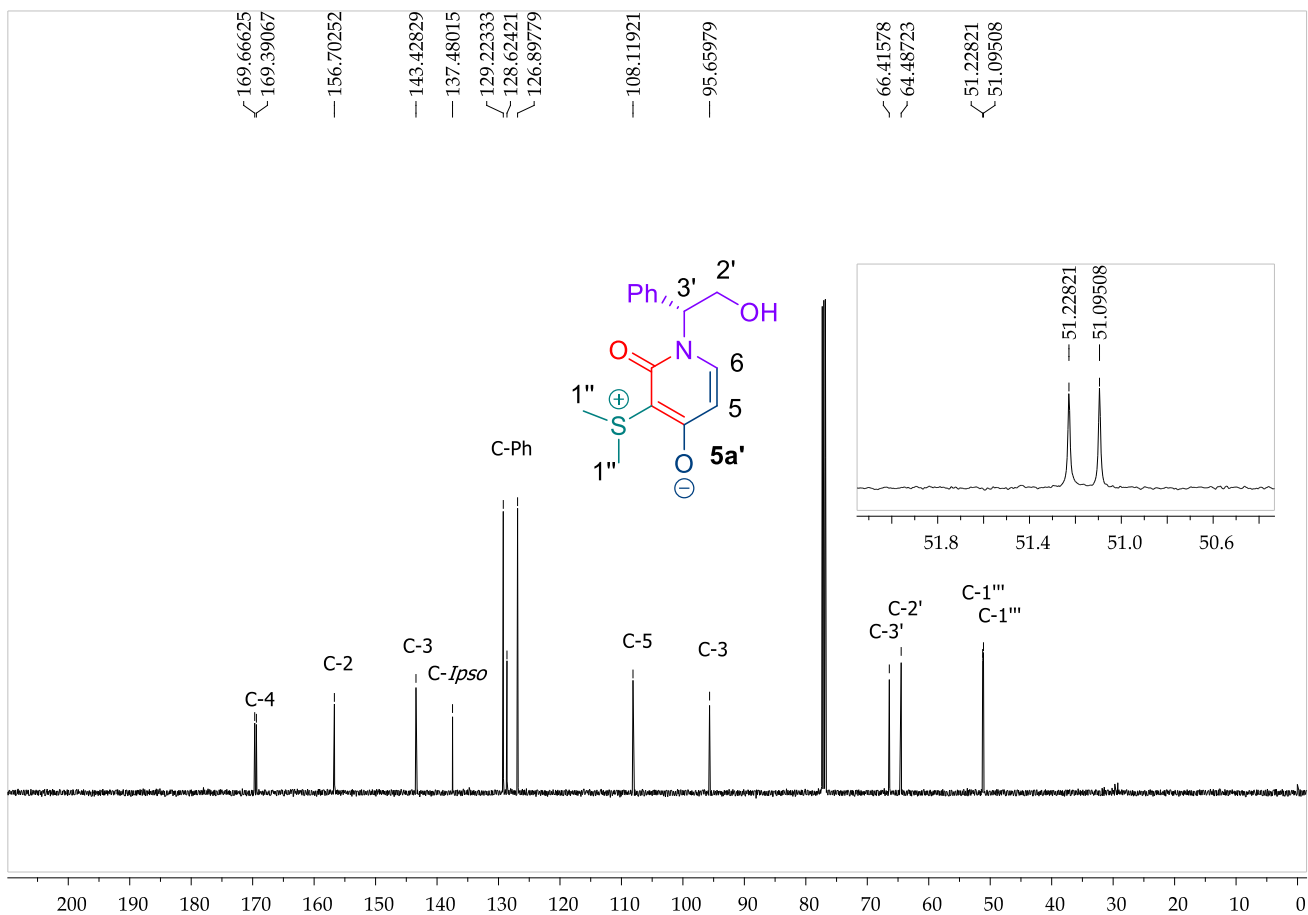
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **5a**.



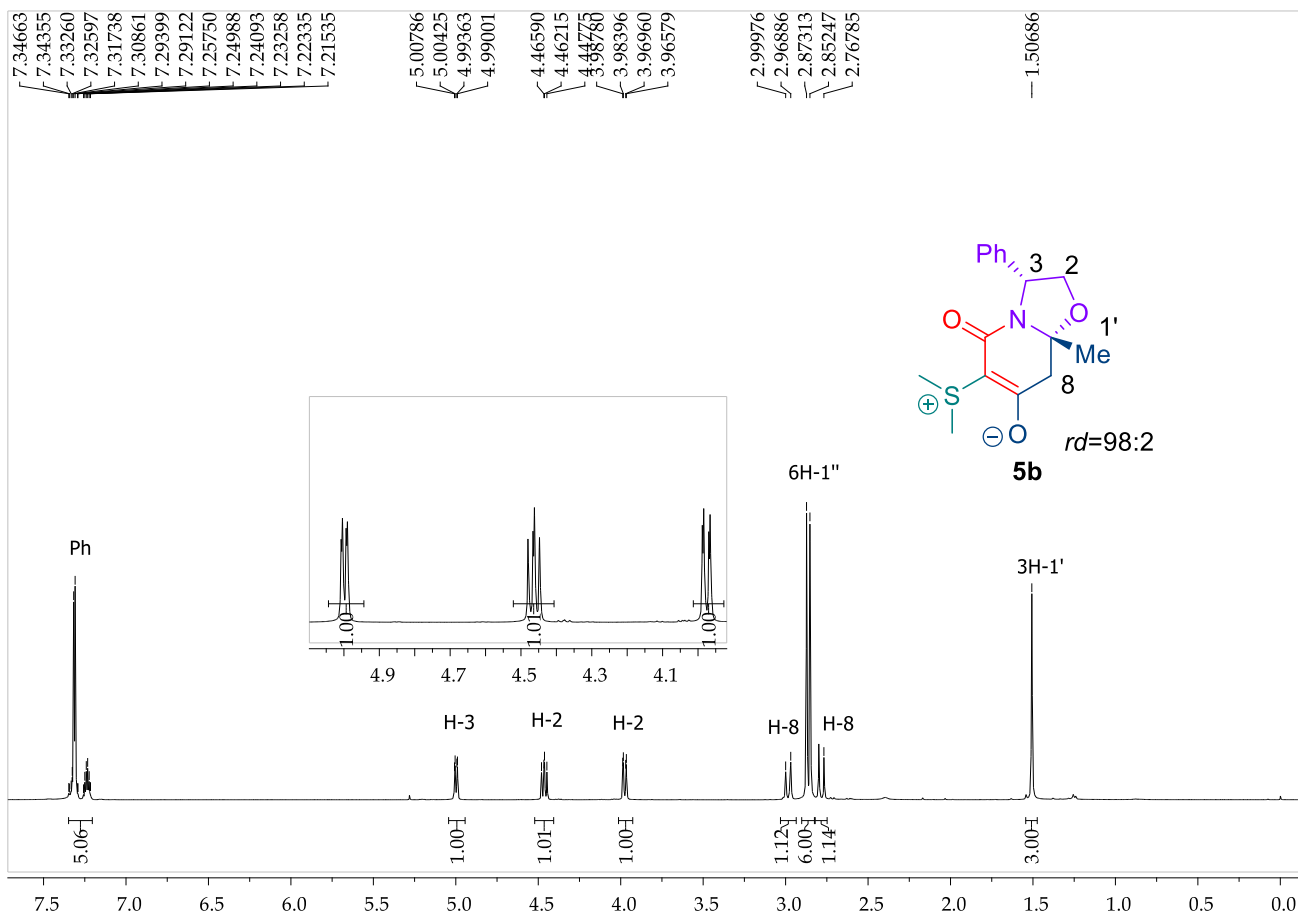
Espectro de RMN-¹³C de 125 MHz del compuesto **5a**.



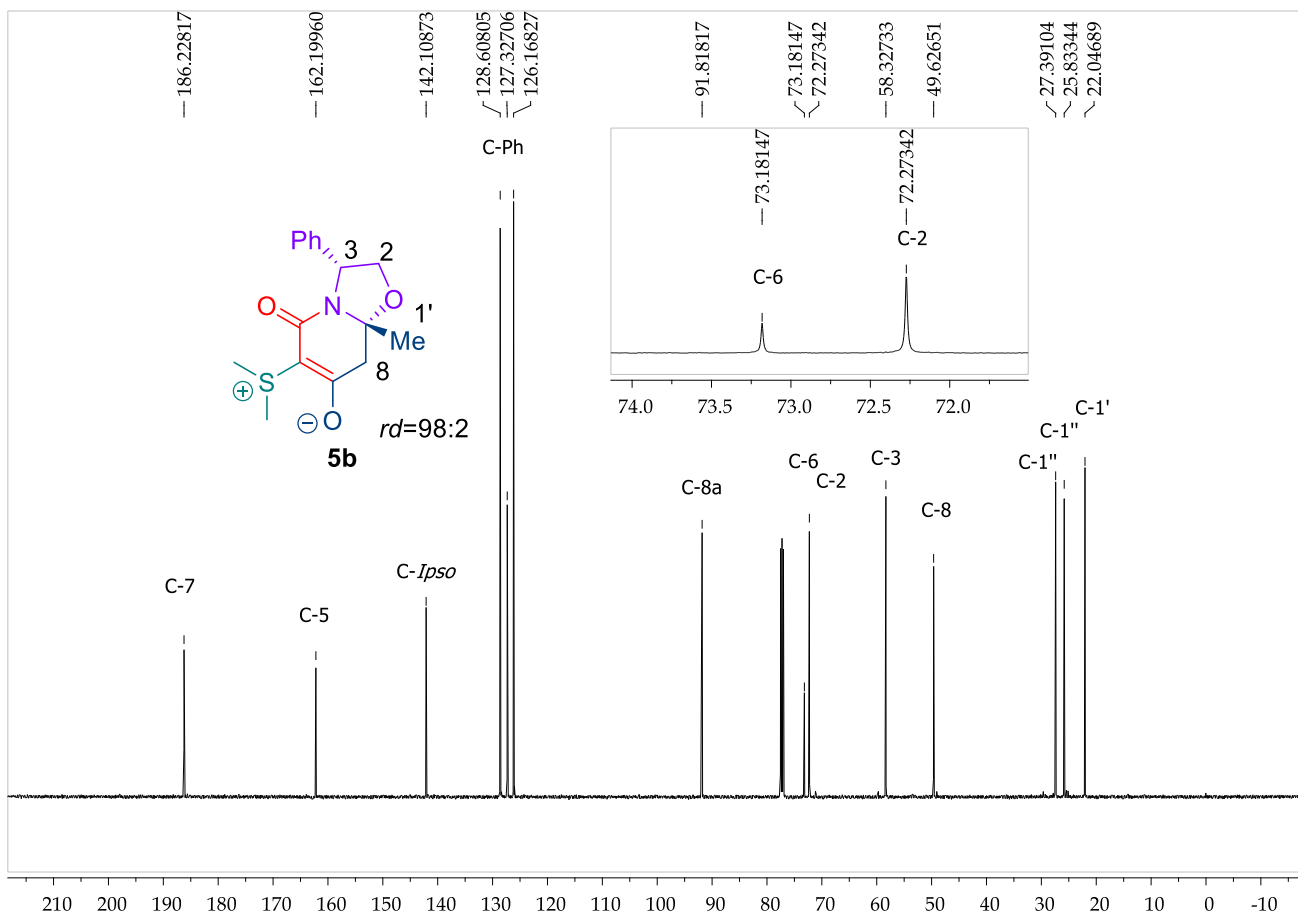
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **5a'**.



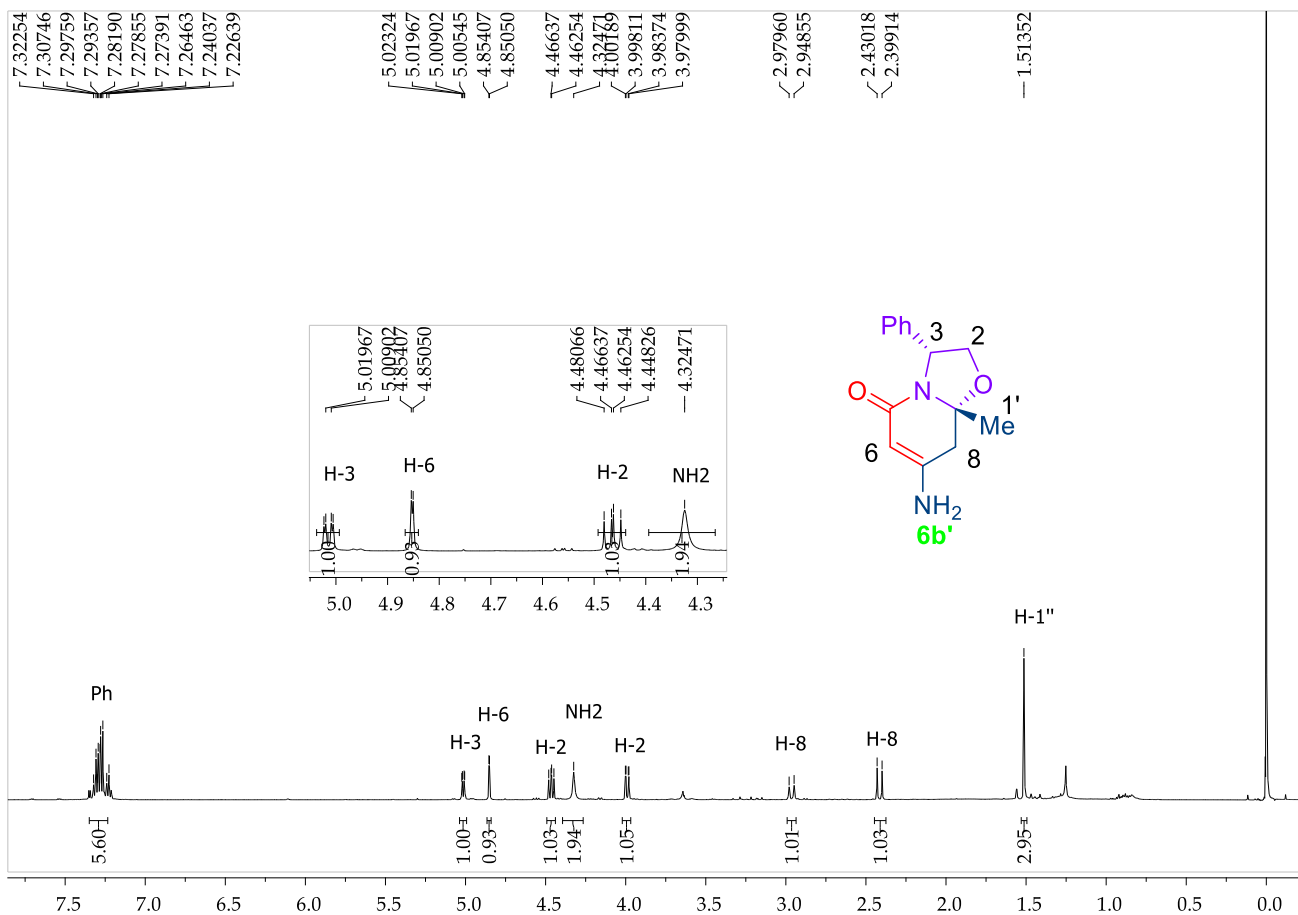
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **5a'**.



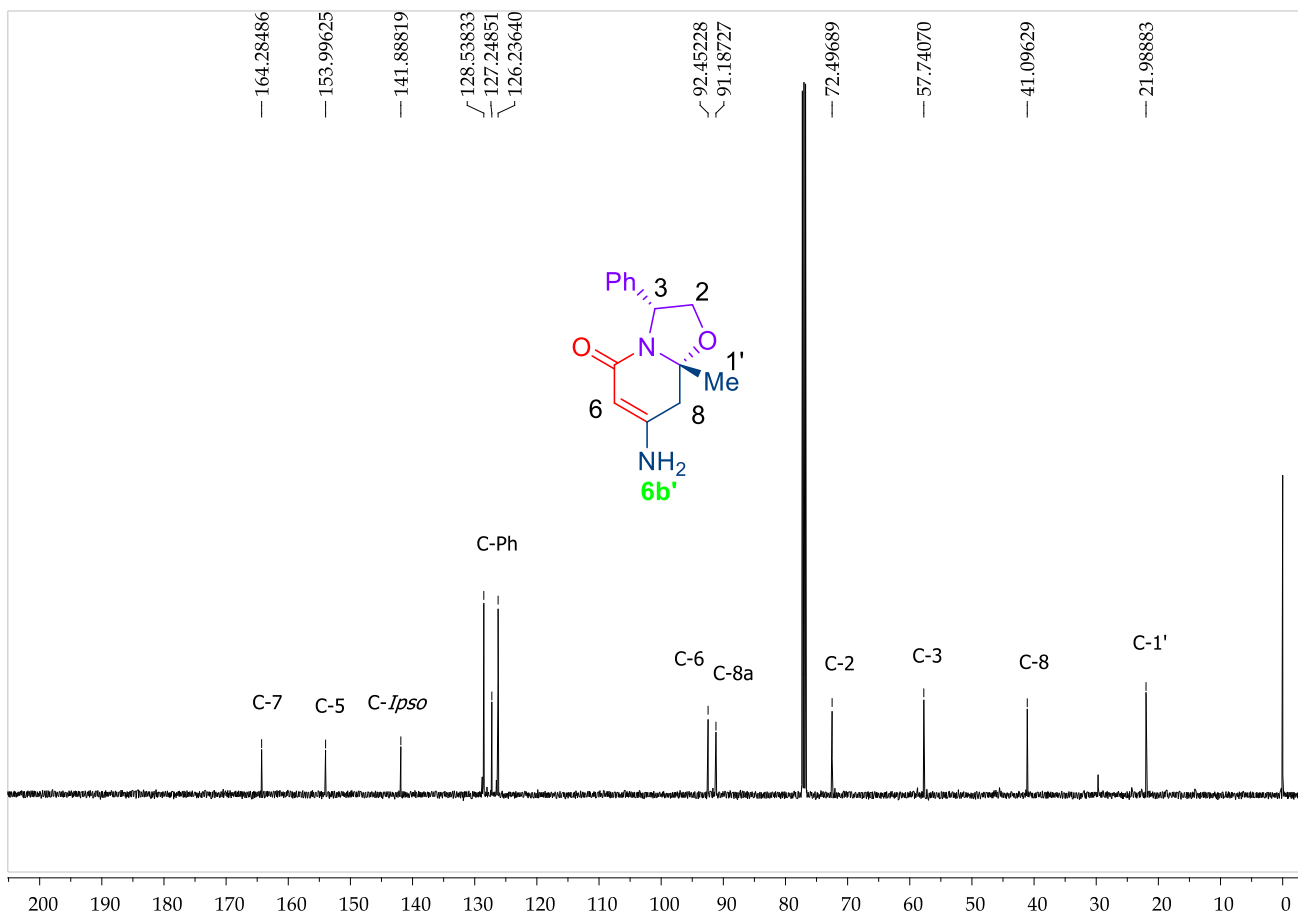
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **5b**.



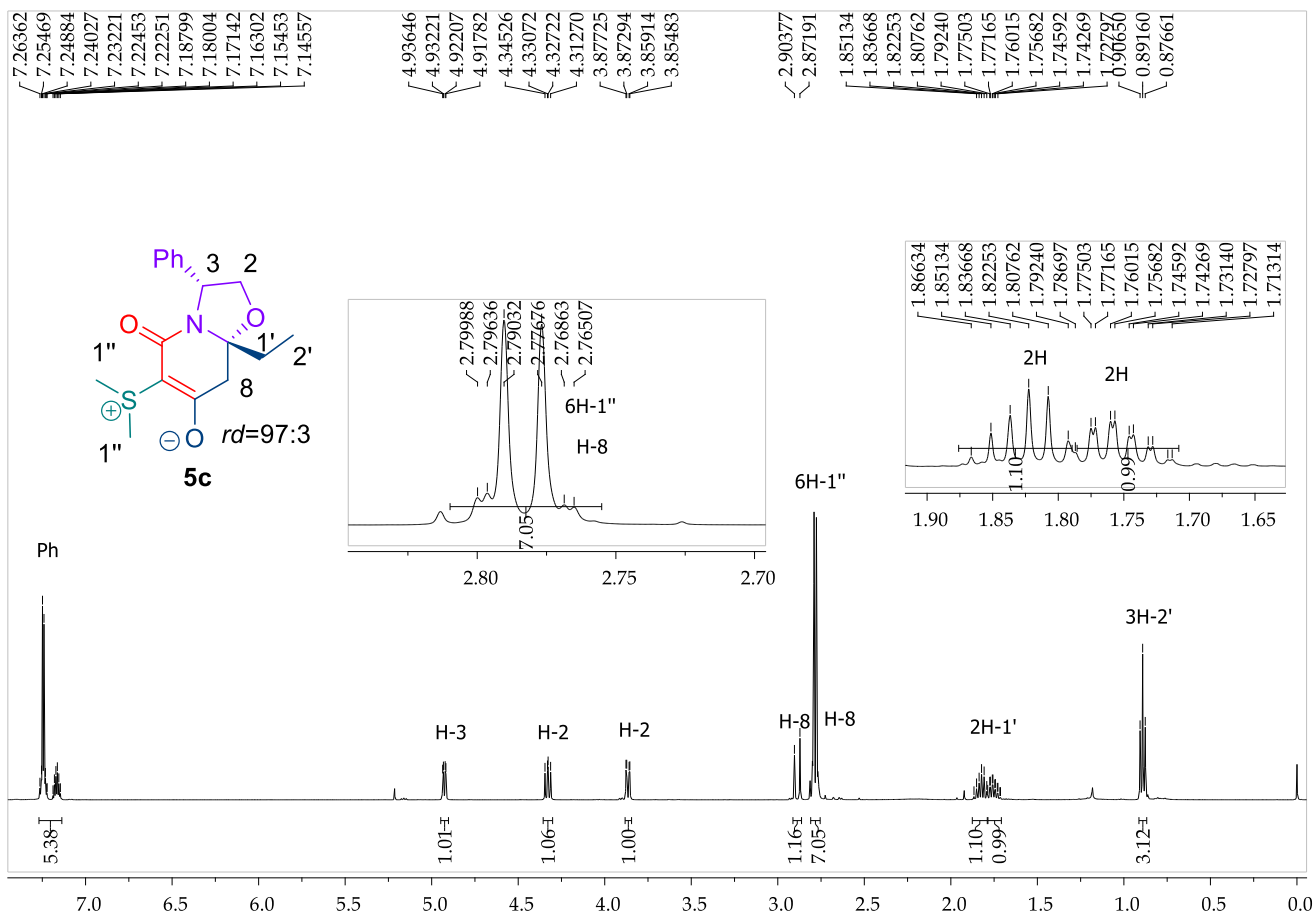
Espectro de RMN- ^{13}C de 500 MHz del compuesto **5b**.



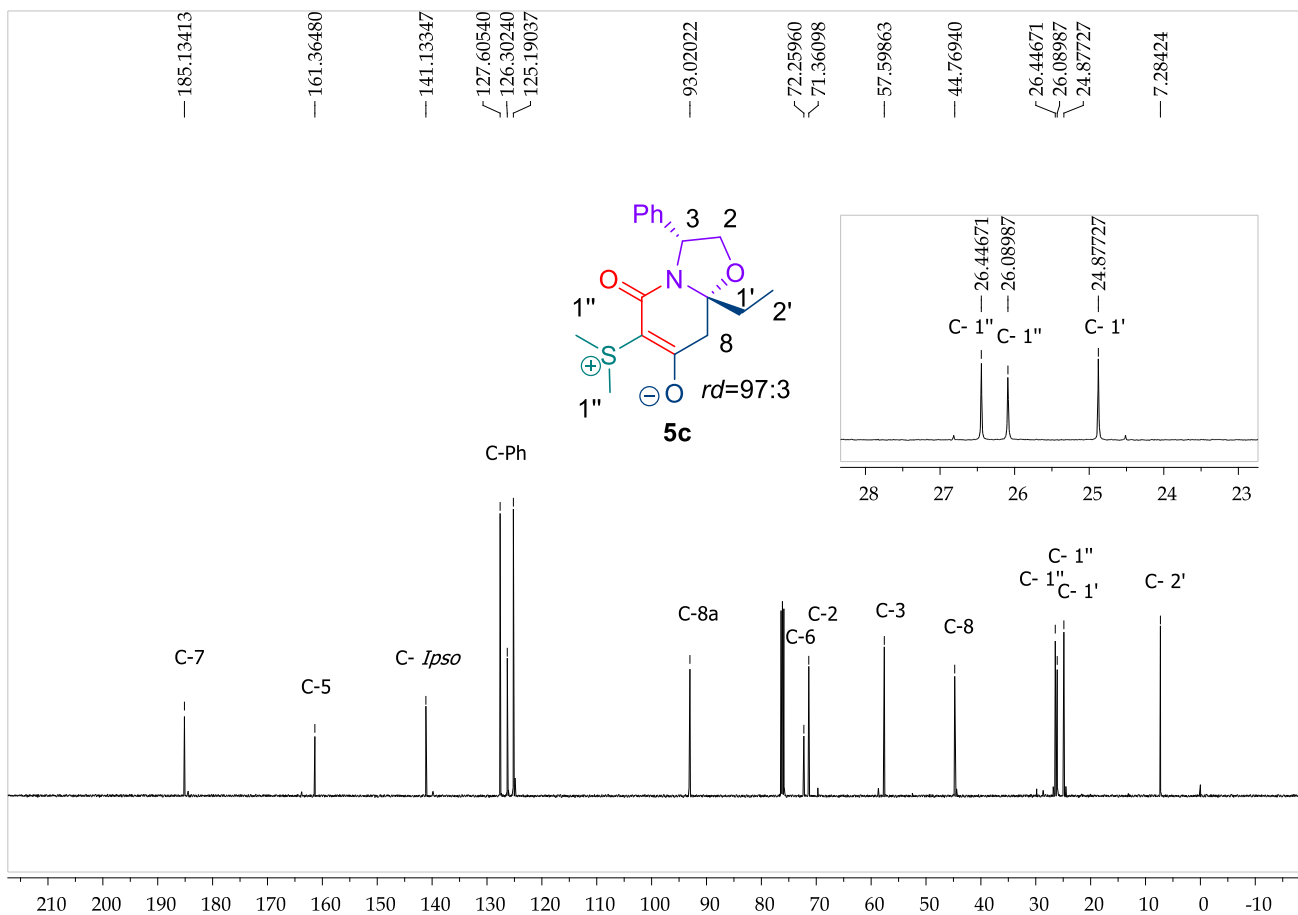
Espectro de RMN-¹H de 500 MHz del compuesto **6b'**.



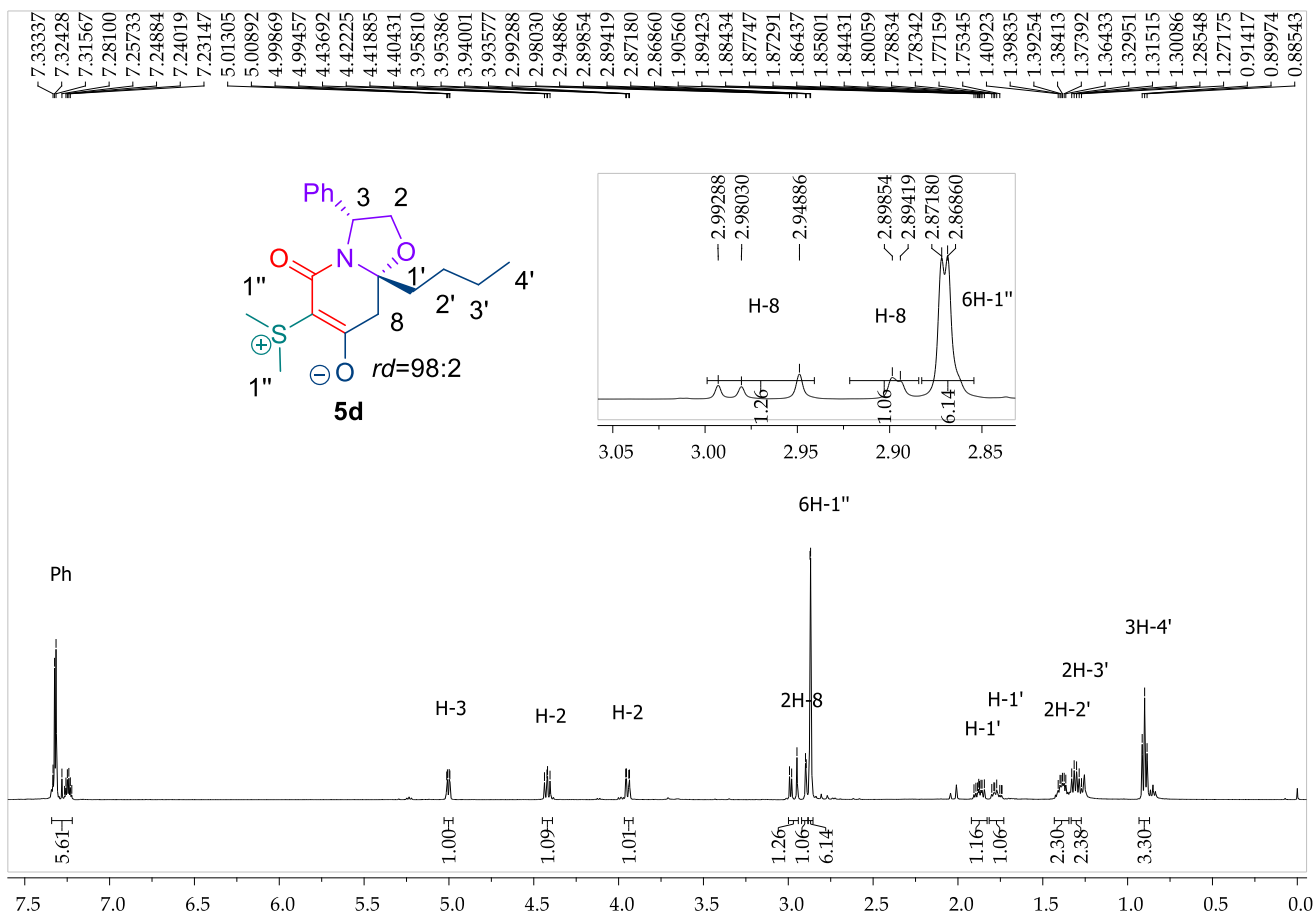
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **6b'**.



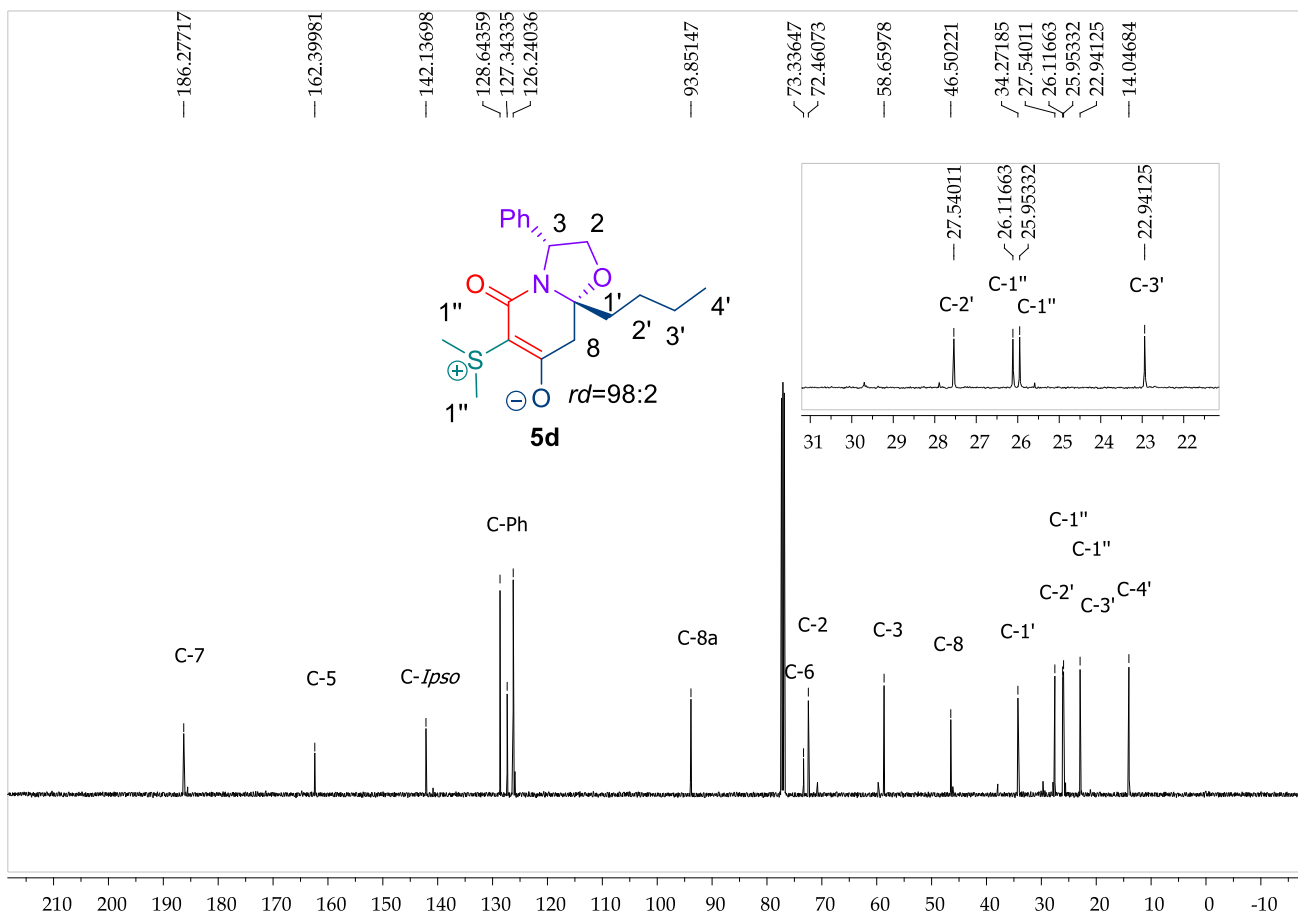
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **5c**.



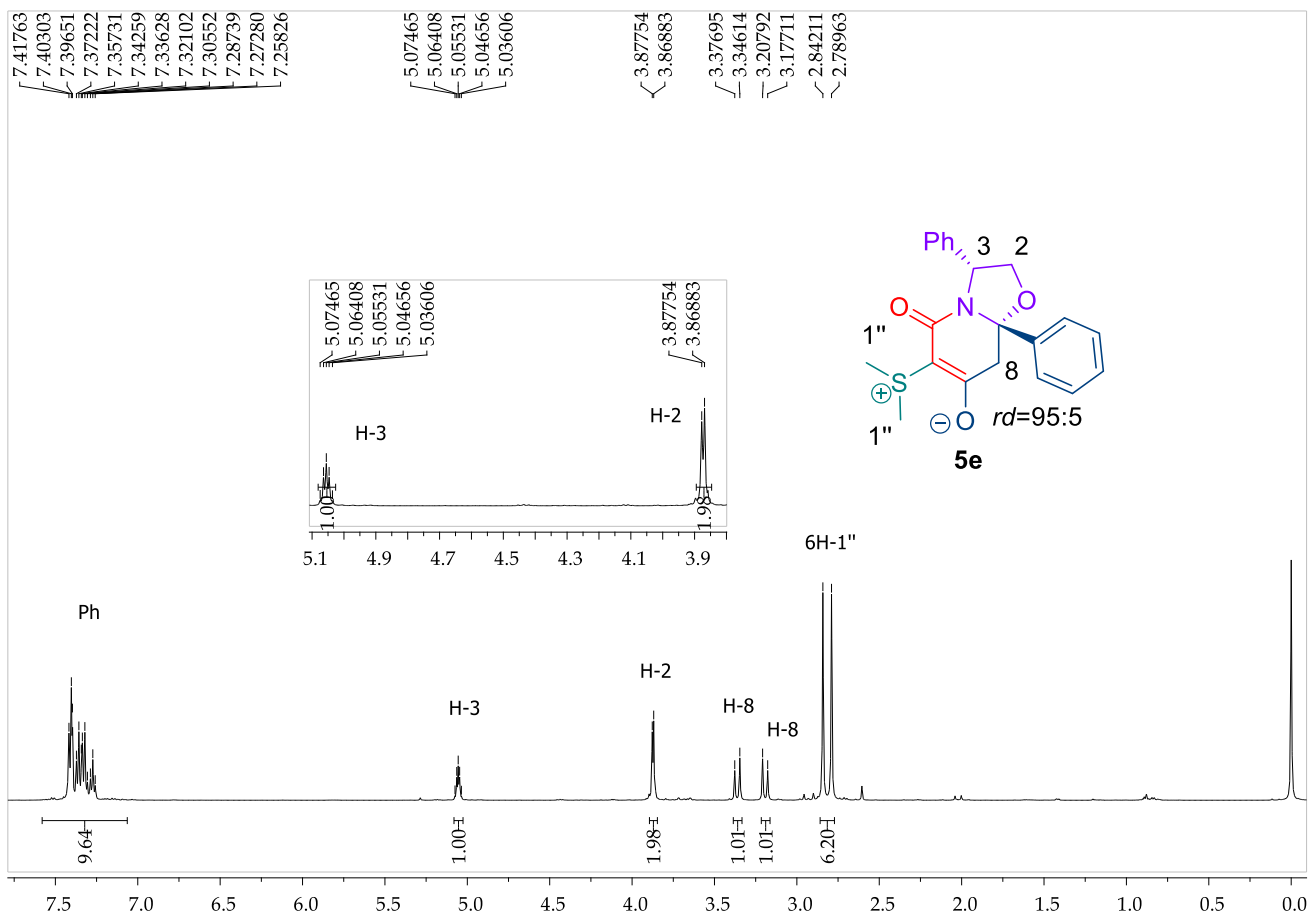
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **5c**.



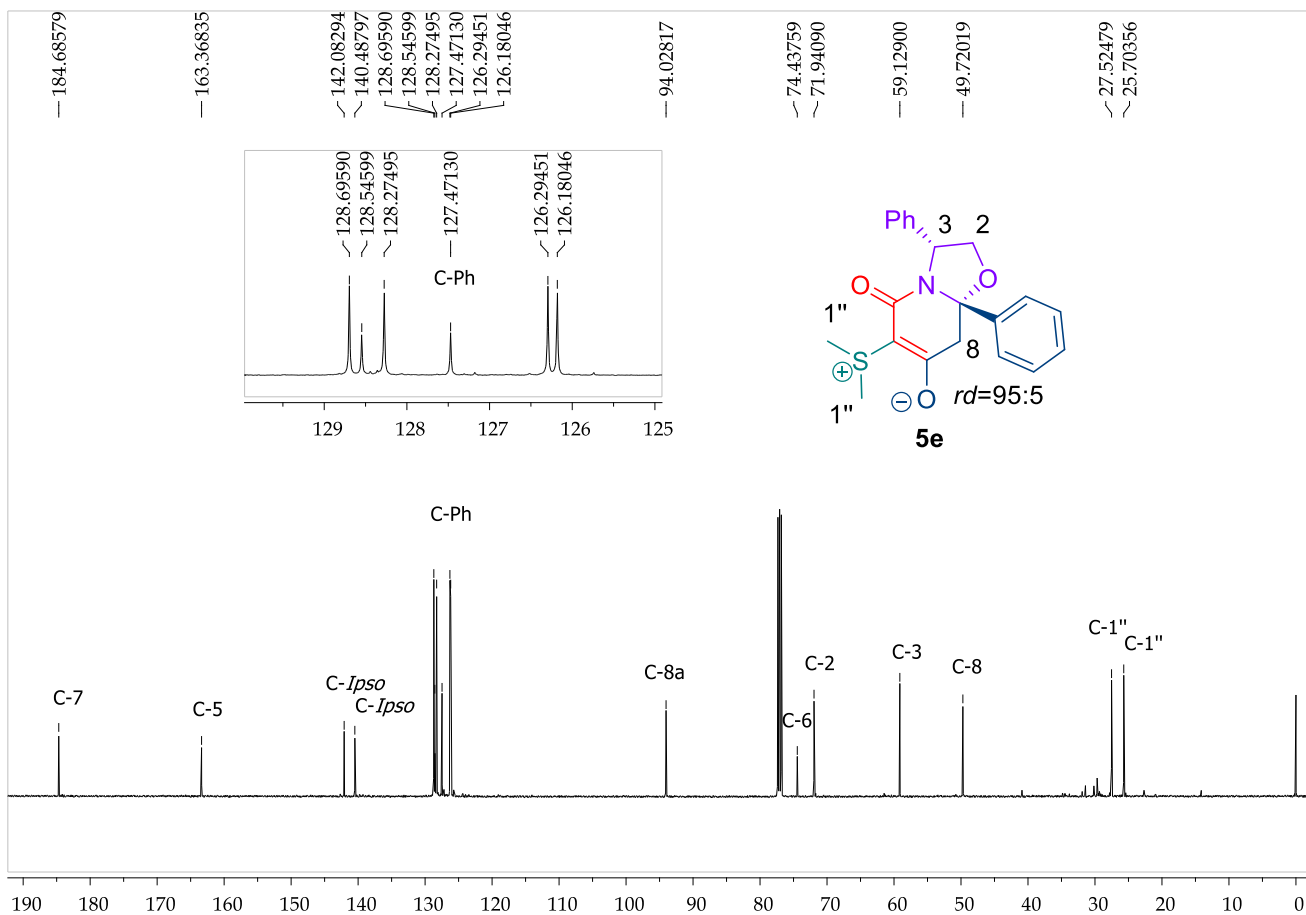
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **5d**.



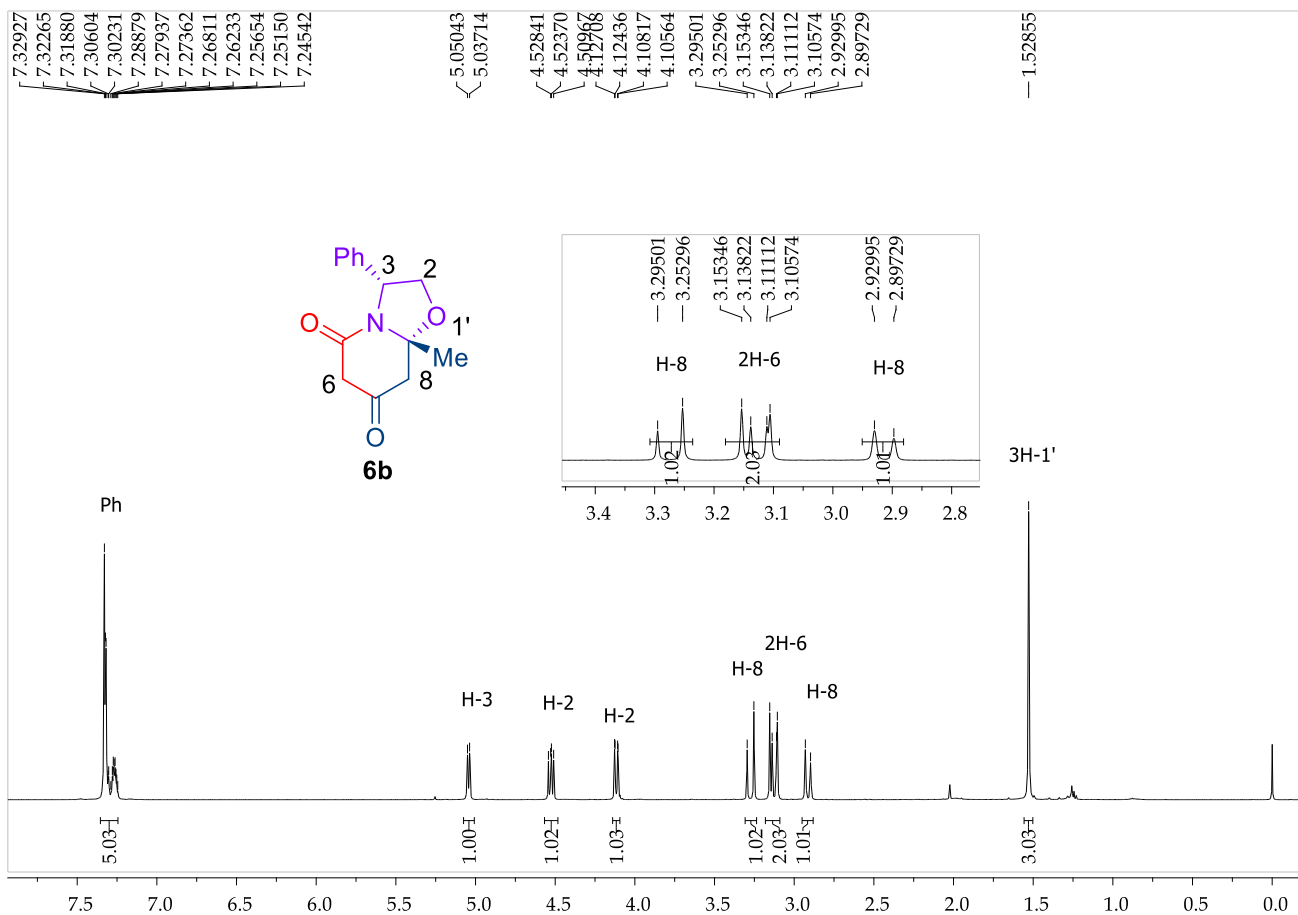
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **5d**.



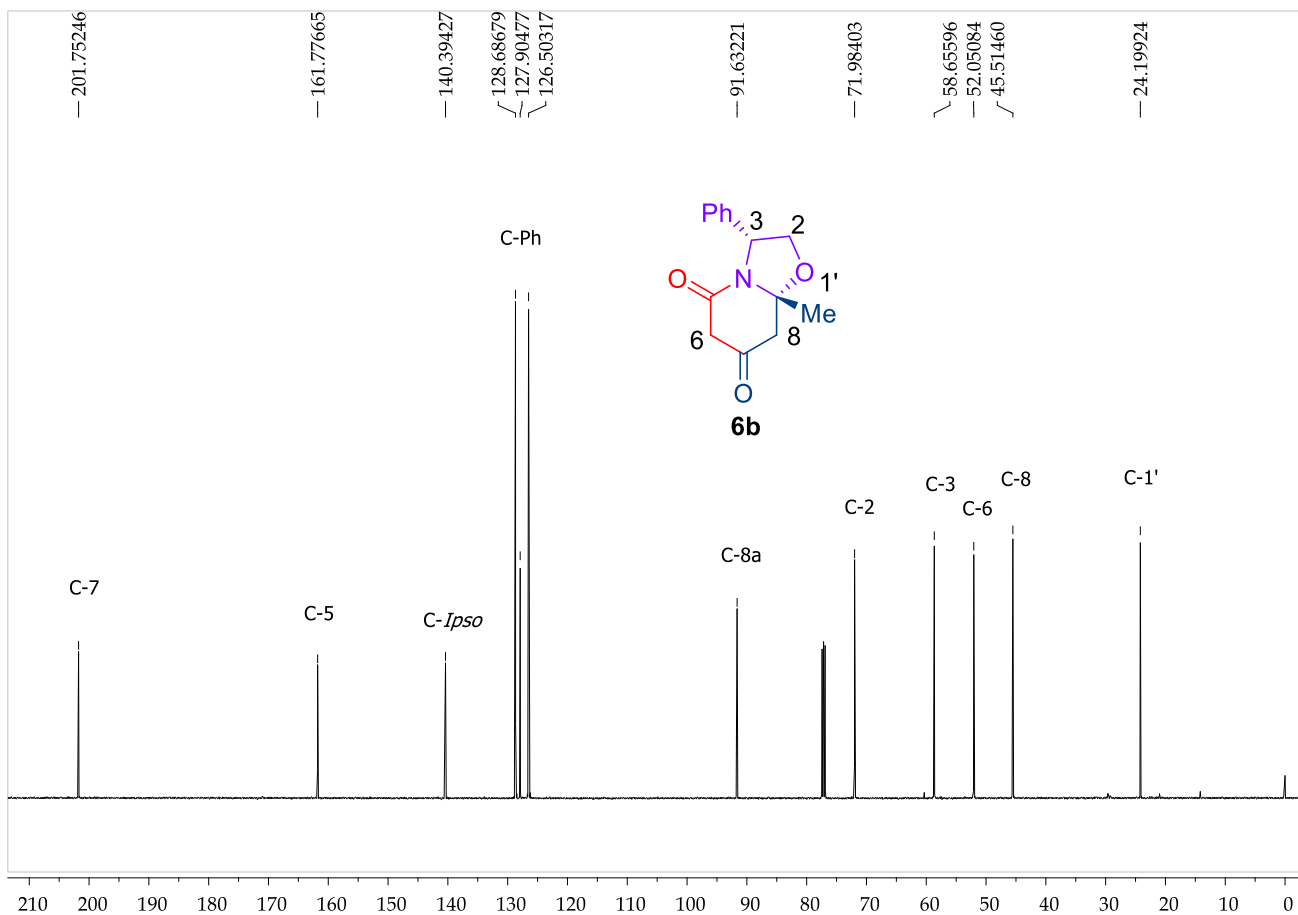
Espectro de RMN-¹H de 500 MHz del compuesto **5e**.



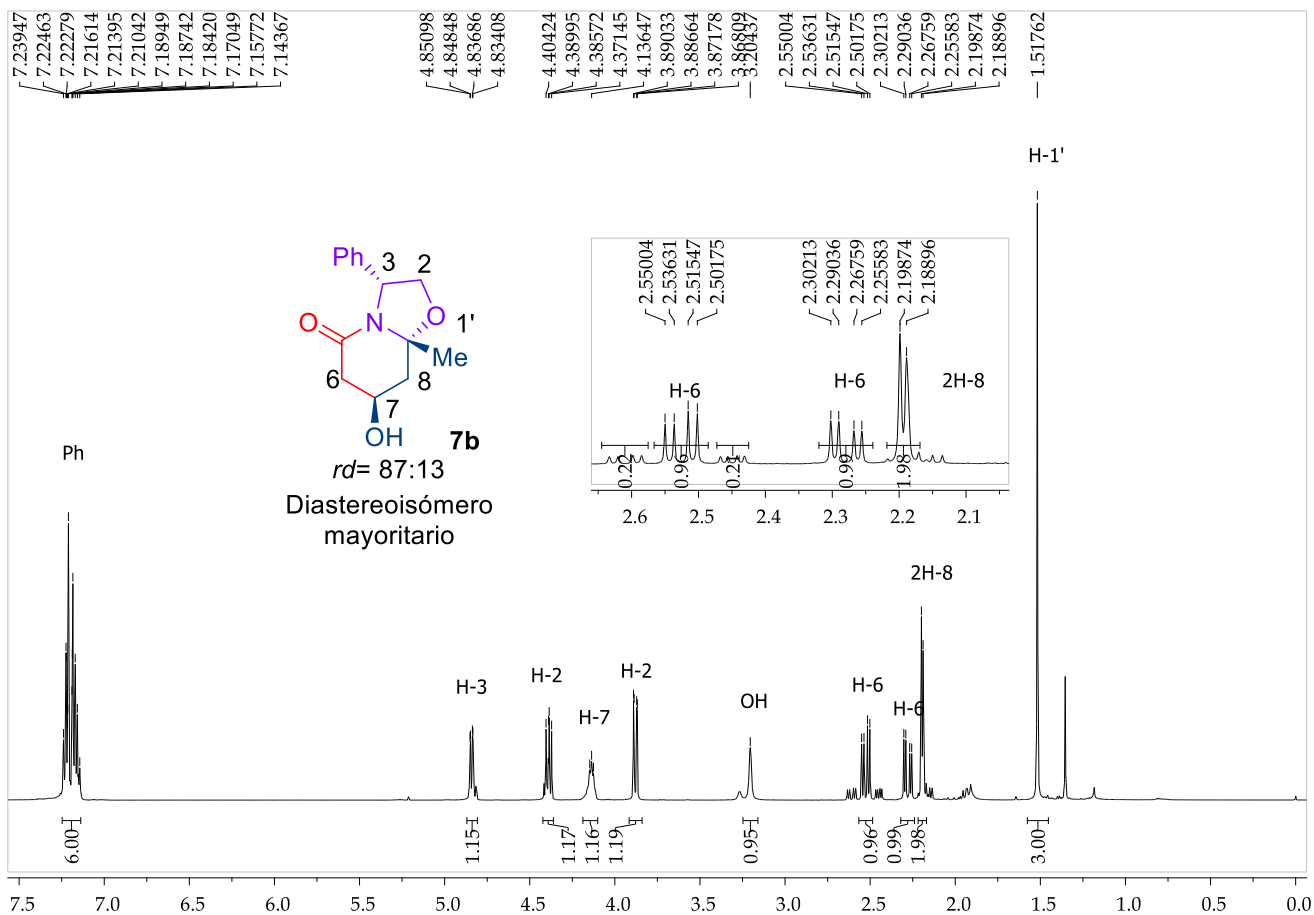
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **5e**.



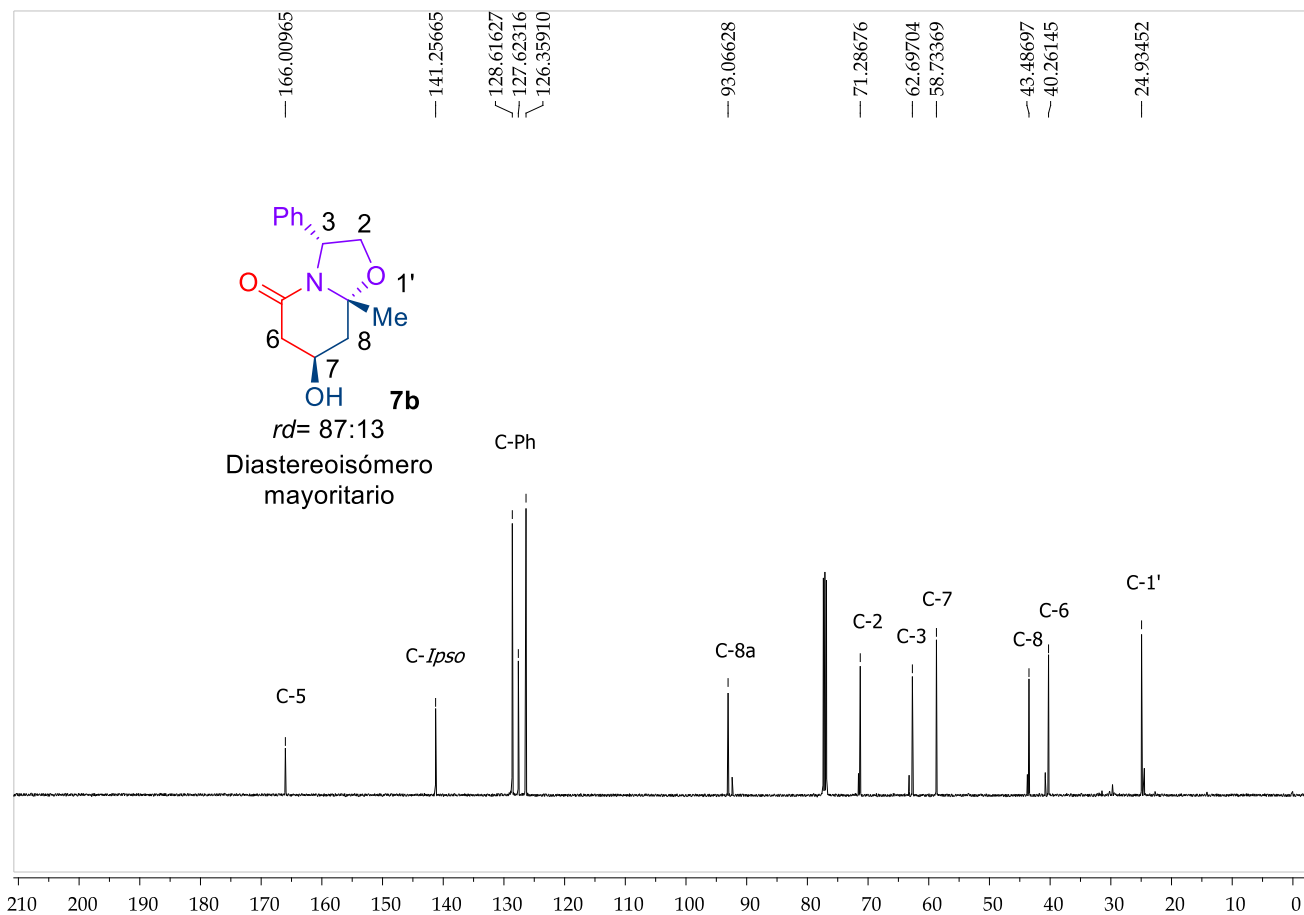
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **6b**.



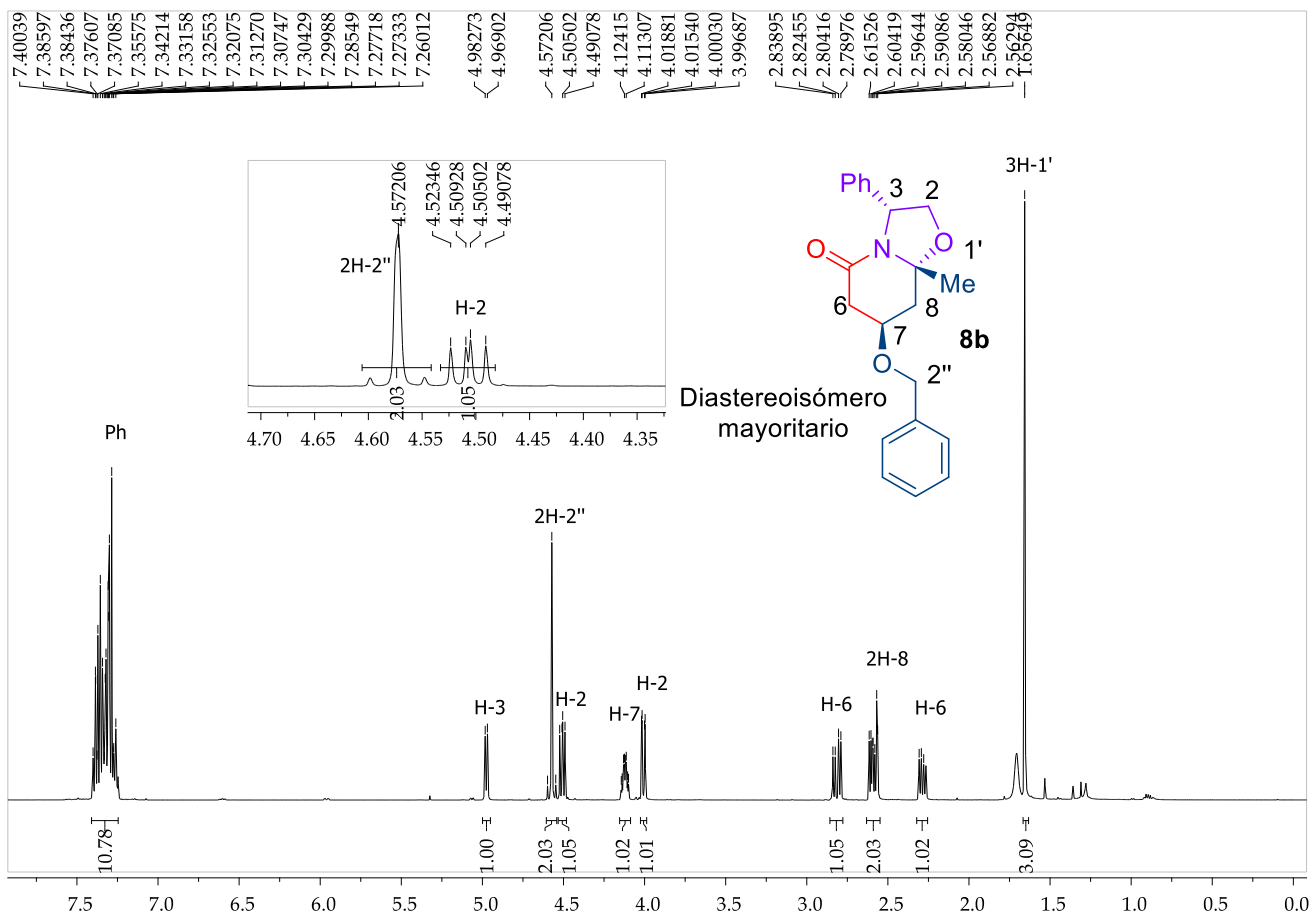
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **6b**.



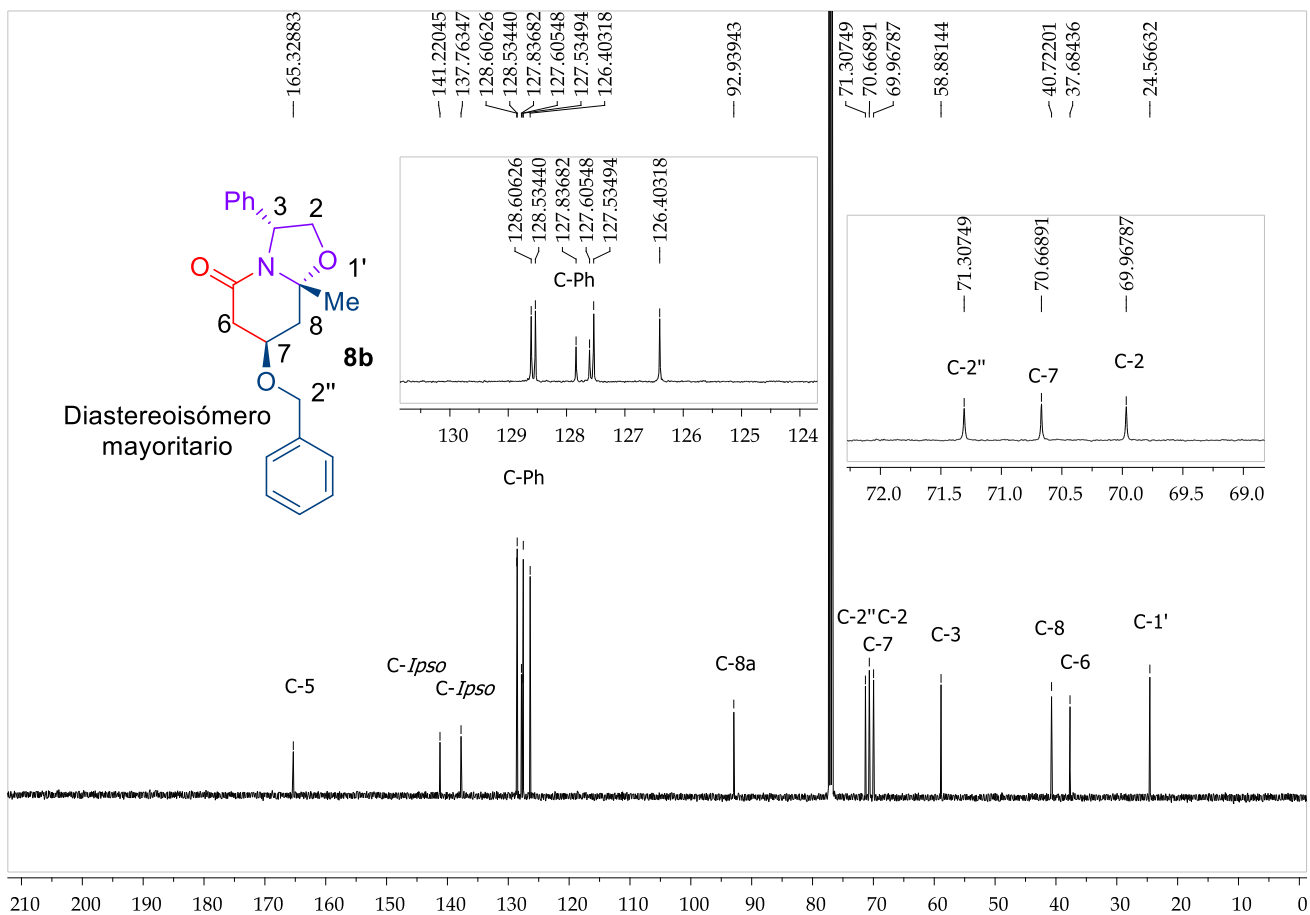
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **7b**.



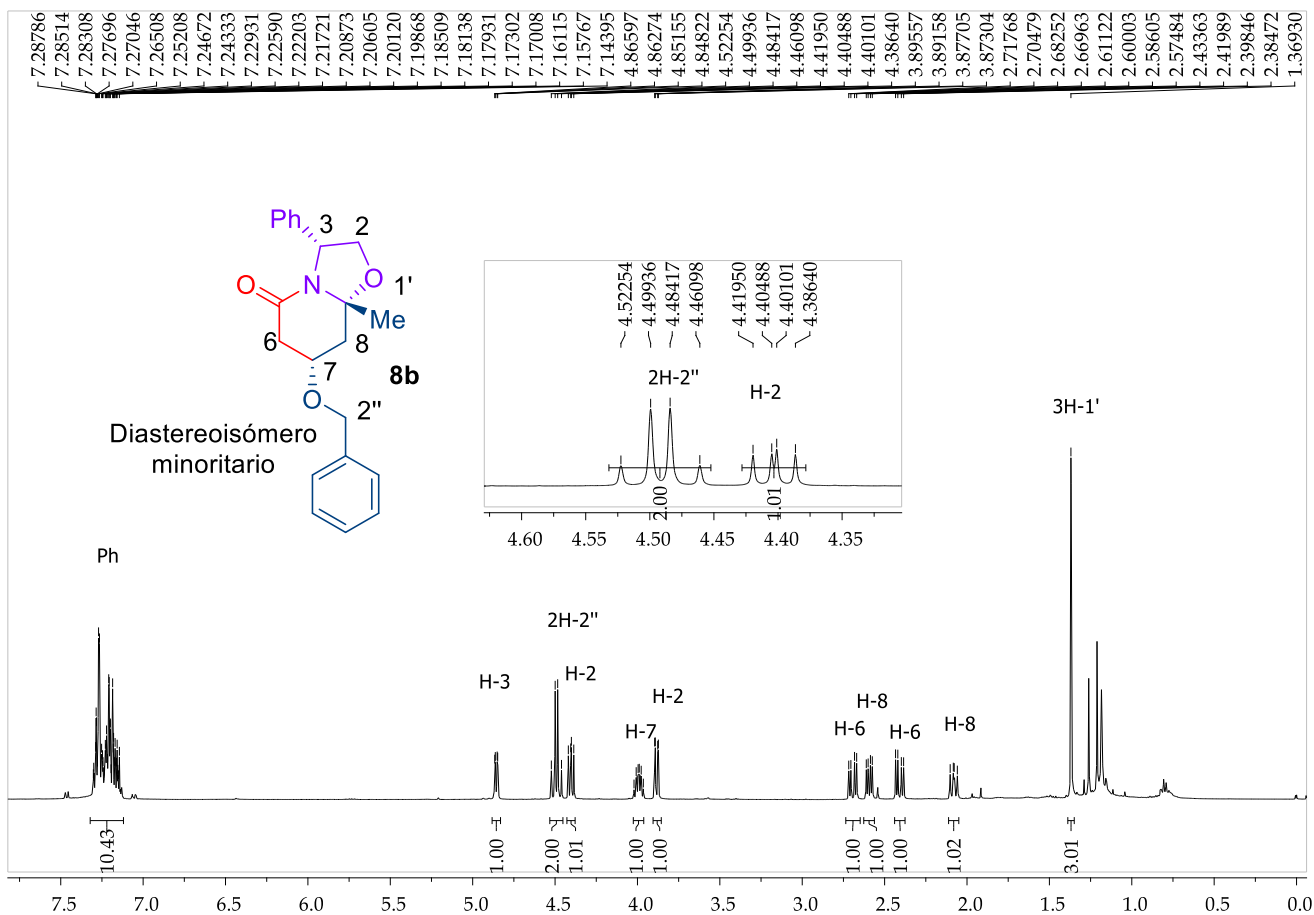
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **7b**.



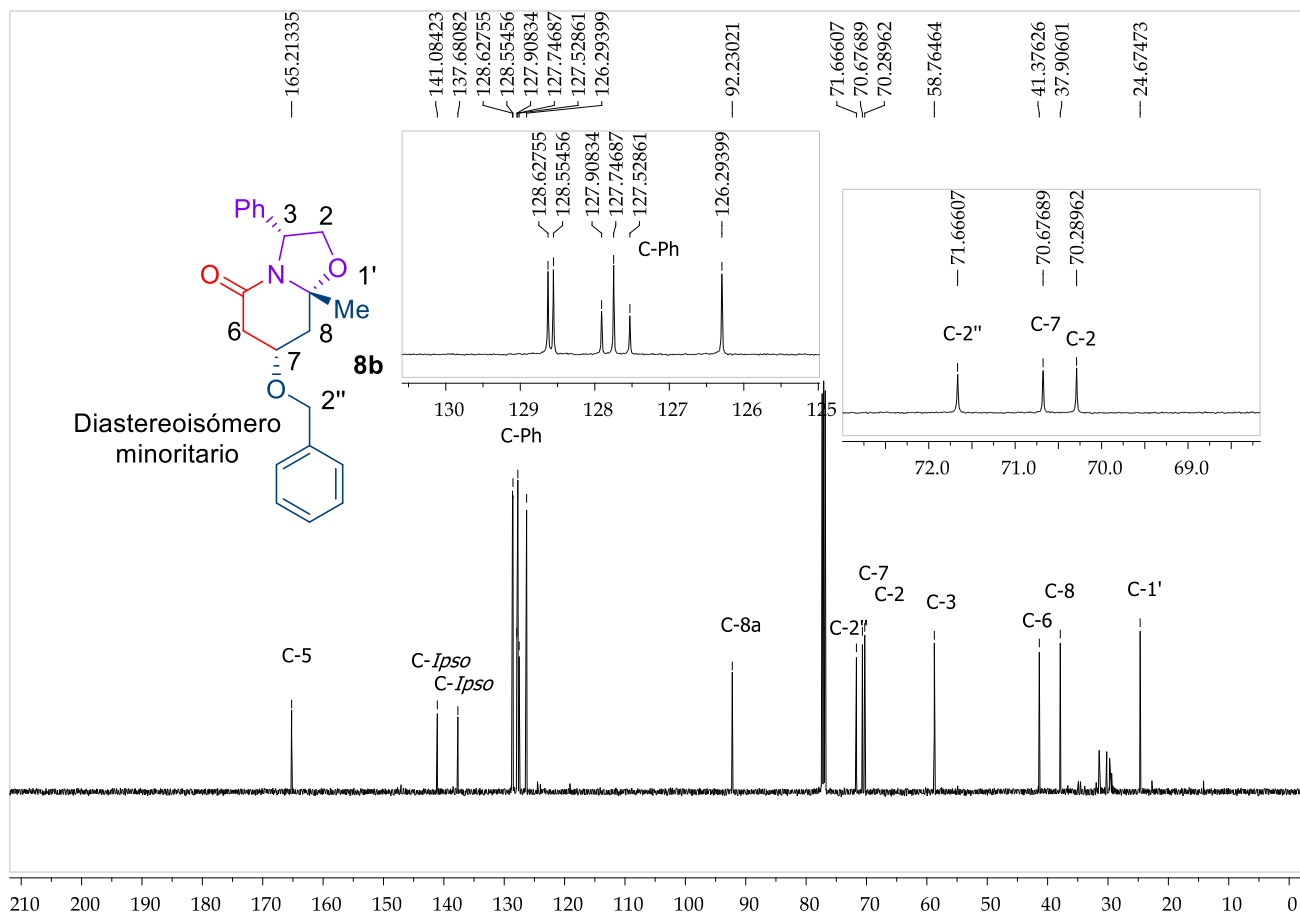
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **8b**.



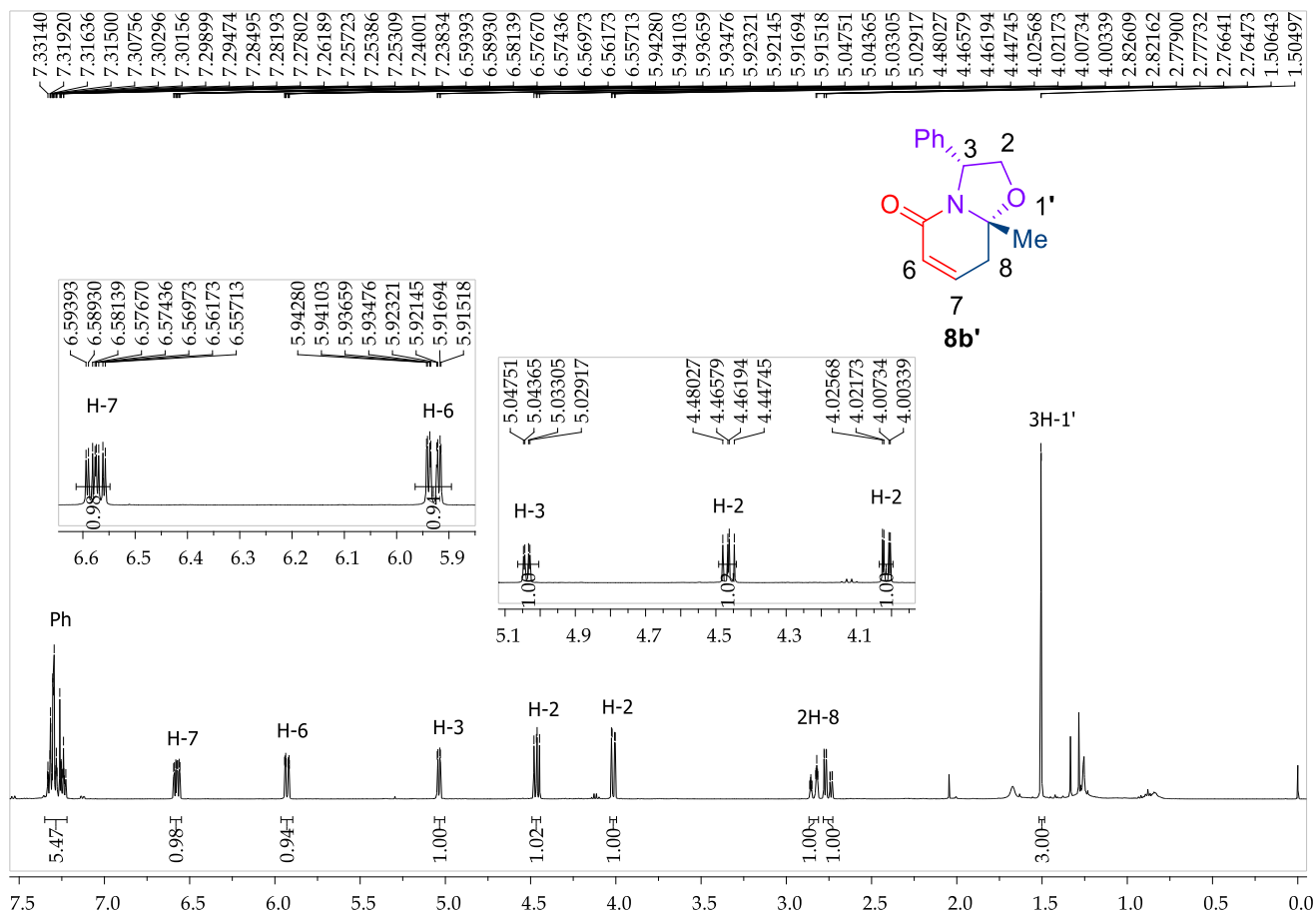
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **8b**.



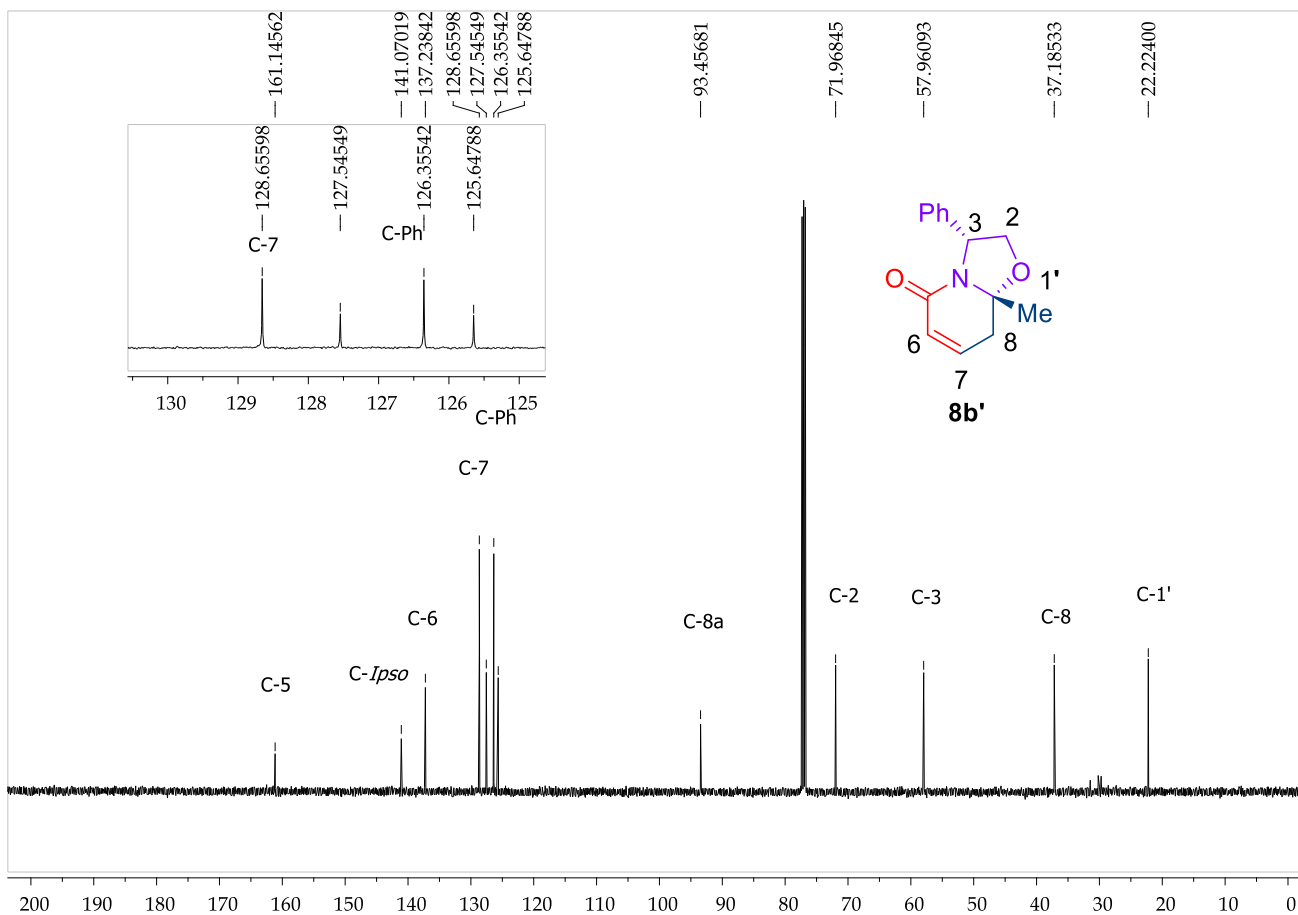
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **8b**.



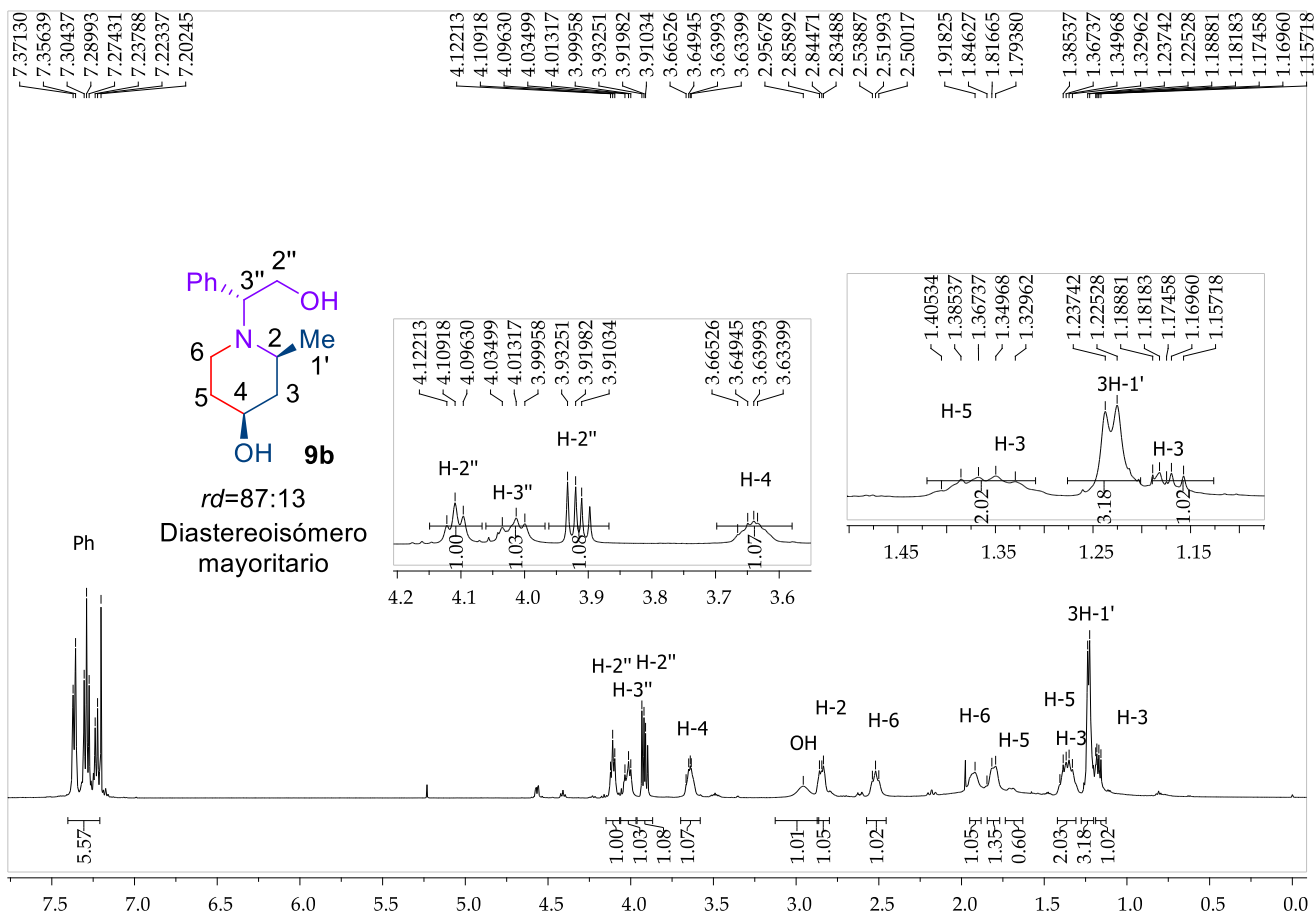
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **8b**.



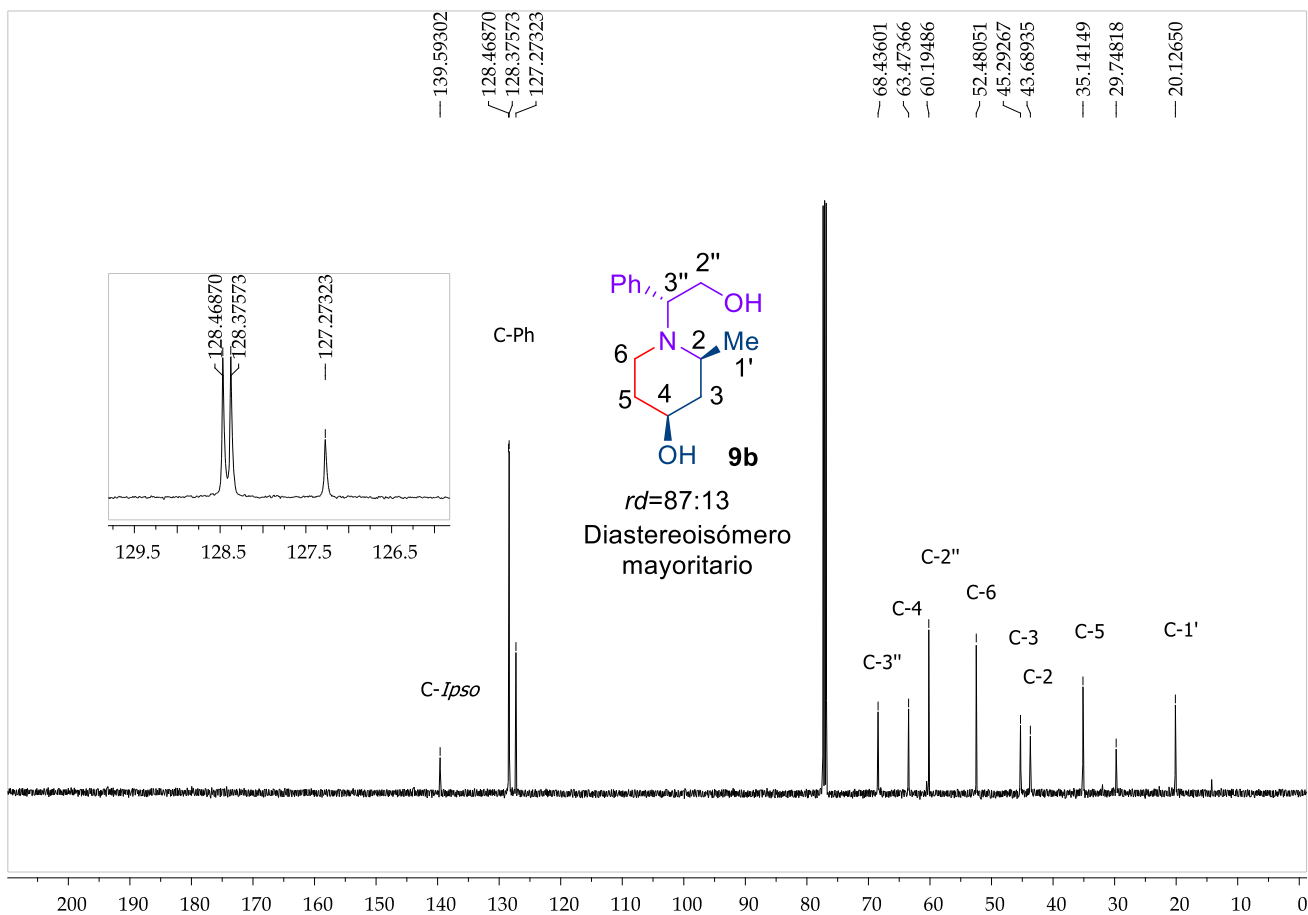
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **8b'**.



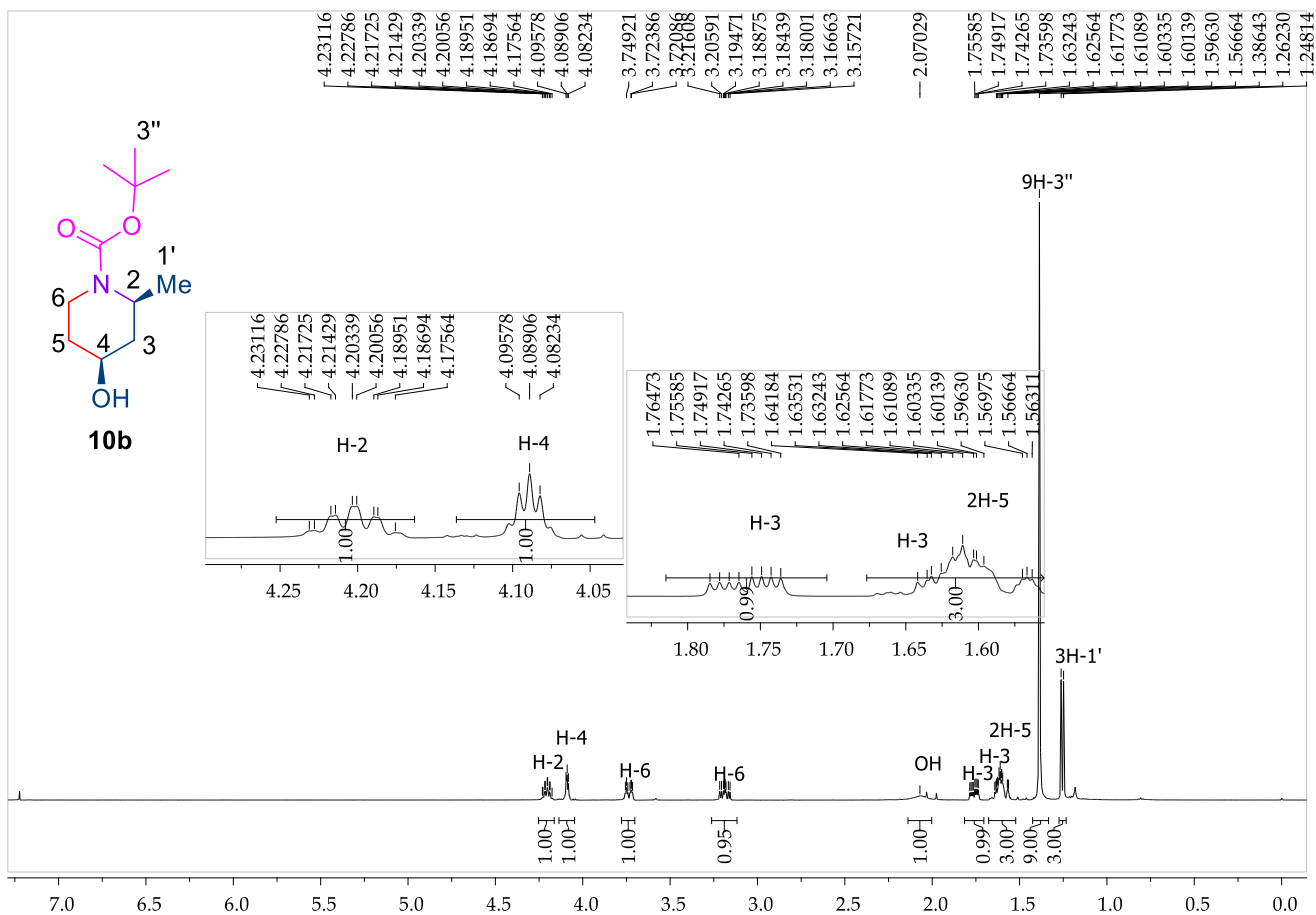
Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **8b'**.



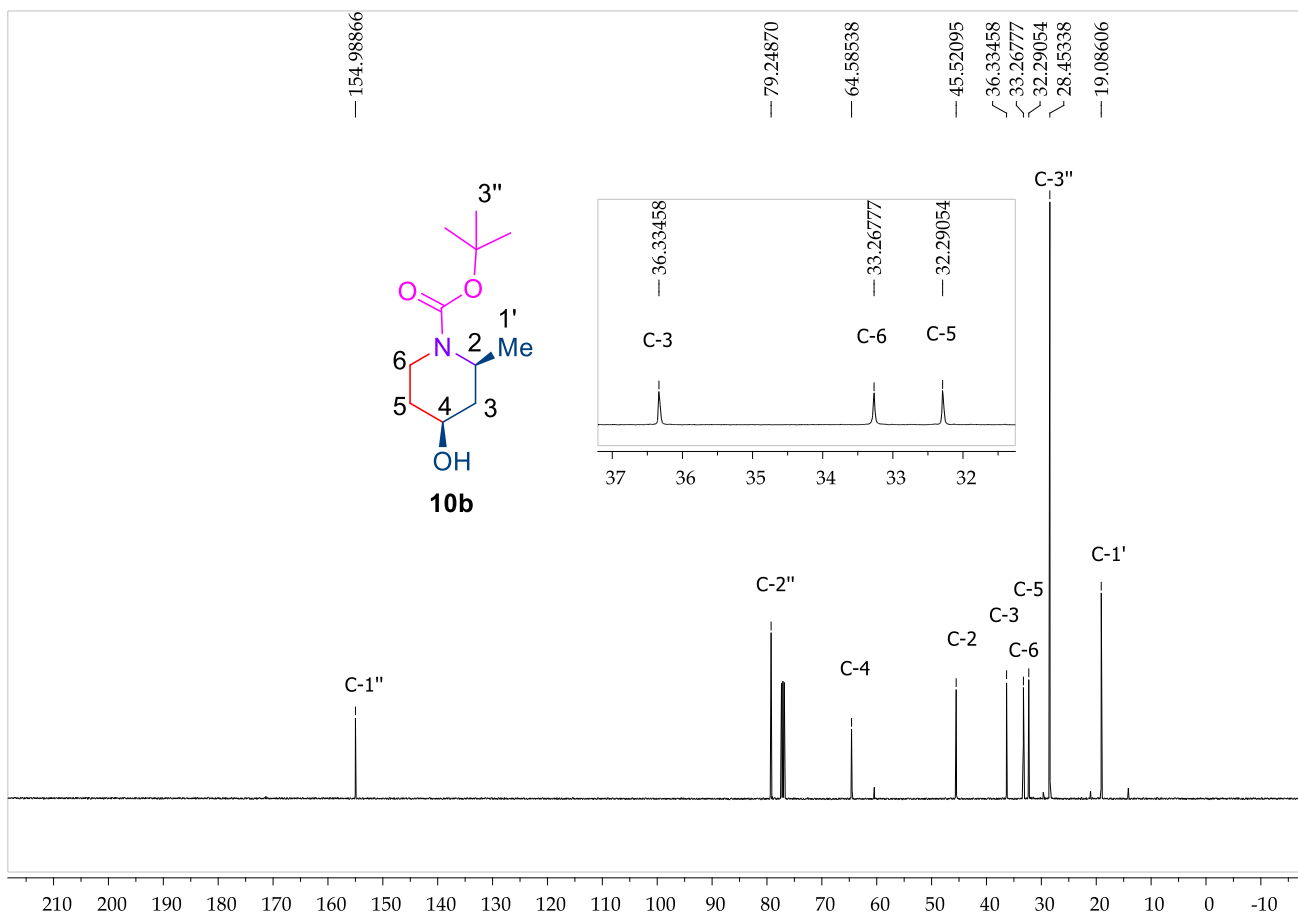
Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **9b**.



Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **9b**.



Espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del compuesto **10b**.



Espectro de RMN- ^{13}C de 125 MHz del compuesto **10b**.

