



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS DE MAESTRÍA

**ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL PROPIALATO DE METILO CON
AMINAS QUIRALES, ENANTIOPURAS. SÍNTESIS DE β -ENAMINO
ÉSTERES Y 5-CARBOXIMETIL-3,4-DIHIDRO-PIRIDIN-2H-ONAS
QUIRALES**

QUE PRESENTA

Q.F.B. HUGO PILOTZI XAHUENTITLA

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DIRECTORES DE TESIS

DR. DINO GNECCO MEDINA

**DRA. MARIA LAURA A. OREA
FLORES**

PUEBLA, PUE. JUNIO 2016

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

La realización de este trabajo se desarrolló con el apoyo económico recibido con la asignación de la beca CONACyT con número de registro 592119 y con el financiamiento otorgado por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) y a los proyectos GNMD-NAT-16-I y ORFM-NAT-16-I.

*“Yo no creo que haya ninguna emoción que pueda
atravesar el corazón humano como la que siente el
inventor cuando ve que alguna creación del cerebro se
desarrolla hacia el éxito... tales emociones hacen que un
hombre olvide alimentación, el sueño, los amigos, el
amor, todo”*

Nikola Tesla

“Aprender a dudar es aprender a pensar”

Octavio Paz

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Corazón, porque gracias a tu amor, tu apoyo y comprensión he podido realizar como este, varios proyectos importantes en mi vida.

A mi hija Marlen, porque se ha convertido en la razón de continuar día a día.

A mis padres y a mis hermanos, porque han estado siempre presentes en lo buenos y malos momentos.

Dr. Dino Gnecco Medina, sin duda alguna hay que mucho que agradecer, el café, la música, los chistes, los consejos y todo el conocimiento que me compartió.

Dra. Maria Laura A. Flores, gracias por sus consejos y por el apoyo que me brindo en diferentes momentos y situaciones durante la realización de esta tesis.

Dr. Joel Luis Terán Vásquez, Dr. David Aparicio y Dr. Jorge Juárez Posadas, agradezco mucho los consejos y atenciones brindadas. Gracias por sus entrañables muestras de amistad y apoyo.

QFB. Elizabeth Lira Marcial, gracias por su confianza y apoyo.

Compañeros y amigos del laboratorio, gracias, porque de todos aprendí mucho durante el tiempo que compartimos en el laboratorio: *Anita, Tomasa, Ulises, Fernando, Migue, Susana, Ximello, Saúl, Arturo, Hisami, Paola, Ángel, Fermín, Richy, Araceli, Enrique, Iván, Miriam, Fabián.*

Agradecimiento especial a los integrantes de la Comisión Revisora:

Dra. Martha Sosa Rivadeneyra

Dr. Joel Luis Terán Vásquez

Dr. José Aurelio Ortiz Márquez

Dr. Jaime Vasquez Bravo

Gracias por las valiosas correcciones y observaciones realizadas a esta tesis

Mi agradecimiento a las instituciones que hicieron posible la realización de esta tesis

Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y al

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

ÍNDICE

RESUMEN	i
ÍNDICE DE COMPUESTOS	iii
ESTRUCTURAS CRISTALINAS	vii
ABREVIATURAS	viii
INTRODUCCIÓN	1

CAPÍTULO I

ANTEDECENTES	3
---------------------	----------

I. ENAMINONAS	3
I.1 β-enamino ésteres	6
I. 2 Generalidades	6
I.3 Síntesis de β-enamino ésteres a partir de β-ceto ésteres	6
I.4 Síntesis de β-enamino ésteres a partir de propialatos	16

CAPÍTULO II

OBJETIVOS	23
II.1 Objetivos Generales	23
II.2 Objetivos Particulares	23

CAPÍTULO III

DISCUSIÓN DE RESULTADOS 26

III.1 Síntesis de β -enamino ésteres quirales a partir de propionato de metilo y aminas primarias quirales enantiopuras	26
III.1.1 Síntesis del β -enamino éster 7 derivado del (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicinol 2	26
III.1.2 Síntesis del β -enamino éster 9 derivado del (<i>S</i>)-(-)-feniletilamina 4	32
III.1.3 Síntesis del β -enamino éster 10 derivado del éster metílico de la (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicina 5	38
III.1.4 Síntesis del β -enamino éster 11 derivado de la bencilamina 6	42
III.2 Síntesis de 5-carboximetil-3,4-dihidro-piridin-2 <i>H</i> -onas quirales	46
III.2.1 (<i>R</i>)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 14	46
III.2.2 (<i>S</i>)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 15	53
III.2.3 (<i>R</i>)-1-(2'-metoxi-2'-oxo-1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 17	59
III.2.4 1-bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 18	62
III.2.5 Reducción regioespecífica de la (<i>S</i>)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 15	66

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL	69
IV.1 Preparación de β-enamino esteres quirales a partir de propionato de metilo y aminas primarias quirales enantiopuras	71
IV.1.1 Síntesis de los β -enamino ésteres 7	71
IV.1.2 Síntesis de los β -enamino ésteres 9	73
IV.1.3 Síntesis de los β -enamino ésteres 10	75
IV.2 Preparación de un β-enamino éster no quiral a partir de propionato de metilo y la bencilamina	77
IV.2.1 Síntesis del β -enaminoéster 11	77
IV.3 Preparación de 5-carboximetil-3,4-dihidro-piridin-2H-ona quirales	79
IV.3.1 Protección de la mezcla <i>E:Z</i> del β -enamino éster 7 .	79
IV.3.2 Reacción de la mezcla <i>E:Z</i> del β -enamino éster 12 con cloruro de acrililoilo 13 .	81
IV.3.3 Reacción de la mezcla <i>E:Z</i> del β -enamino éster 9 con cloruro de acrililoilo 13 .	83
IV.3.4 Reacción la mezcla <i>E:Z</i> del β -enamino éster 9 con cloruro de acrililoilo 13 y Et ₃ N.	85
IV.3.5 Reacción de la mezcla <i>E:Z</i> del β -enamino éster 10 con cloruro de acrililoilo 13 .	87
IV.3.6 Reacción de la mezcla <i>E:Z</i> del β -enamino éster 11 con cloruro de acrililoilo 13 .	89

IV.4 Reducción regioespecífica de la (S)-1-(1'-feniletíl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 15.	91
CONCLUSIONES	93

RESUMEN

En la presente tesis se describe el estudio de la reactividad del propionato de metilo **1** con el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **2**, la (*S*)-(-)-feniletilamina **4**, el éster metílico de la (*R*)-(-)-2-fenilglicina **5** y la bencilamina **6** que permitió preparar los correspondientes β -enamino ésteres en muy buenos rendimientos.

En este trabajo, además se describe la utilización de los β -enamino ésteres **7**, **9**, **10** y **11** en la reacción de ciclo-aza-anulación con cloruro de aciloilo **13**. Con este procedimiento se pudo acceder a las correspondientes 5-carboximetil-3,4-dihidropiridin-2*H*-onas. Ver diagrama.

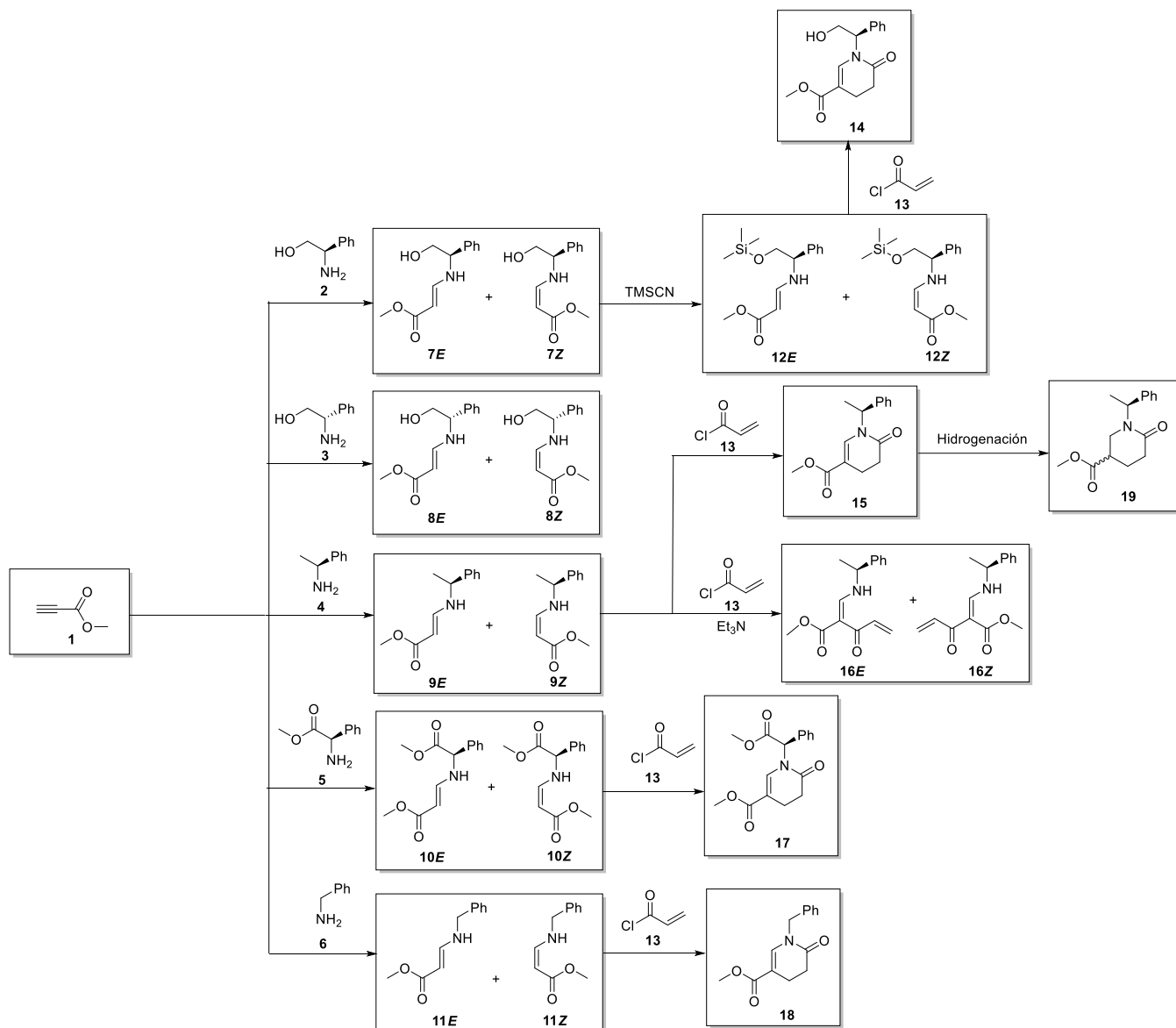
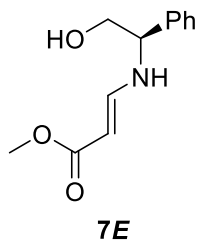
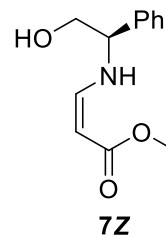


Diagrama de síntesis

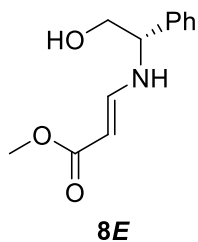
ÍNDICE DE COMPUESTOS



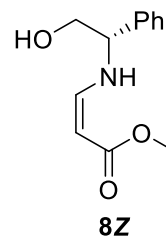
(*R,E*)-3-(2-hidroxi-1-feniletíl)amino
acrilato de metilo



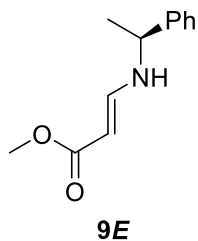
(*R,Z*)-3-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]
acrilato de metilo



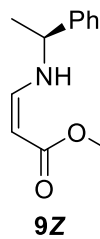
(*S,E*)-3-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]
acrilato de metilo



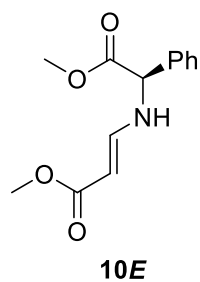
(*S,Z*)-3-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]
acrilato de metilo



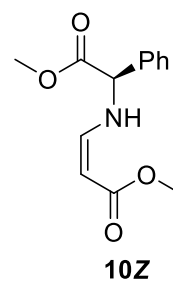
(*S,E*)-3-[(1-feniletíl)amino] acrilato de
metilo



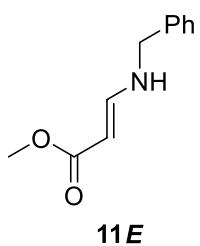
(*S,Z*)-3-[(1-feniletíl)amino] acrilato de
metilo



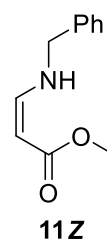
(*R,E*)-3-[(2-hidroxi-2-oxo-1-feniletil)amino] acrilato de metilo



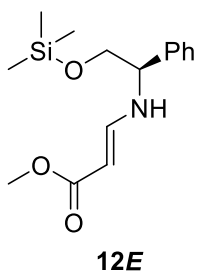
(*R,Z*)-3-[(2-hidroxi-2-oxo-1-feniletil)amino] acrilato de metilo



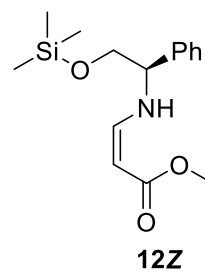
(*E*)-3-(bencilamino) acrilato de metilo



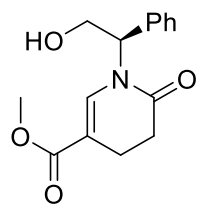
(*Z*)-3-(bencilamino) acrilato de metilo



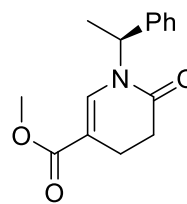
(*R,E*)-3-[(2-trimetilsilil-oxietil-1-feniletil)amino] acrilato de metilo



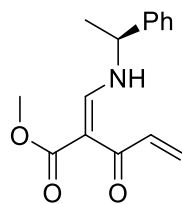
(*R,Z*)-3-[(2-trimetilsilil-oxietil-1-feniletil)amino] acrilato de metilo

**14**

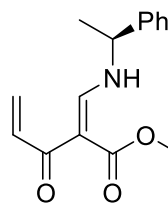
(*R*)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo

**15**

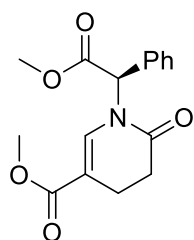
(*S*)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo

**16E**

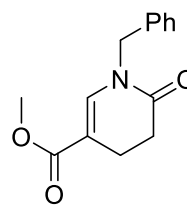
(*S,E*)-3-oxo-2-(1'-feniletilamino)metilen-penta-4-enoato de metilo

**16Z**

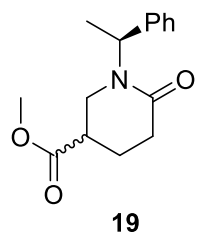
(*S,Z*)-3-oxo-2-(1'-feniletilamino)metilen-penta-4-enoato de metilo

**17**

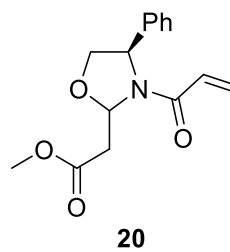
(*R*)-1-(2'-metoxi-2'-oxo-1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo

**18**

1-bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo

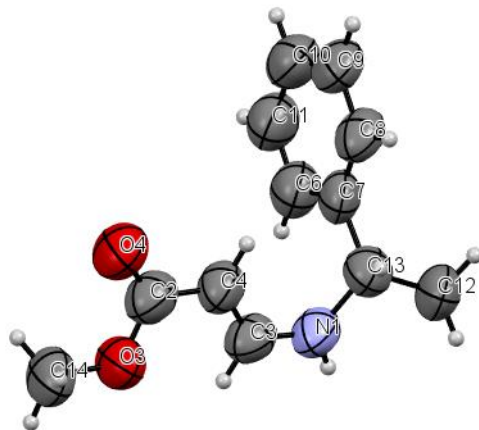
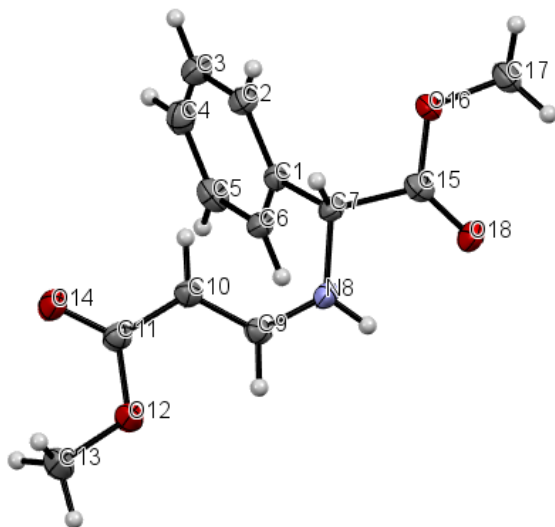


(*S*)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-piperidin-3-carboxilato de metilo



(*4R*)-3-acriloil-4-fenil oxazolidin-2-acetato de metilo

ESTRUCTURAS CRISTALINAS. RAYOS X

COMPUESTO **9E**COMPUESTO **10E**

ABREVIATURAS

APT	Acrónimo de <i>Attached Proton Test</i>
Anh	Anhidro
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
COSY	Correlación espectroscópica homonuclear
CCF	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
eq.	Equivalentes
R _f	Factor de retención
Ph	Fenilo
g	Gramos
HSQC	Correlación espectroscópica heteronuclear
Hz	Hertz
h	Horas
IR	Infrarrojo
L	Litros
MesBr	Bromuro de mesitilo
MHz	Megahertz
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
min	Minutos
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
RMgX	Reactivo de Grignard
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
[α] _D	Rotación específica
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
T.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano

INTRODUCCIÓN

PROPIALATOS

Los propialatos de alquilo o también conocidos como ésteres acetilénicos, presentan conjugada la función éster y el triple enlace además, los propialatos de alquilo, en presencia de bases, forman el ion acetiluro, que pueden reaccionar con aldehídos o cetonas generando los ésteres γ -hidroxi- α,β -acetilénicos, compuestos útiles en la síntesis de estructuras más complejas.¹⁻² Figura 1.

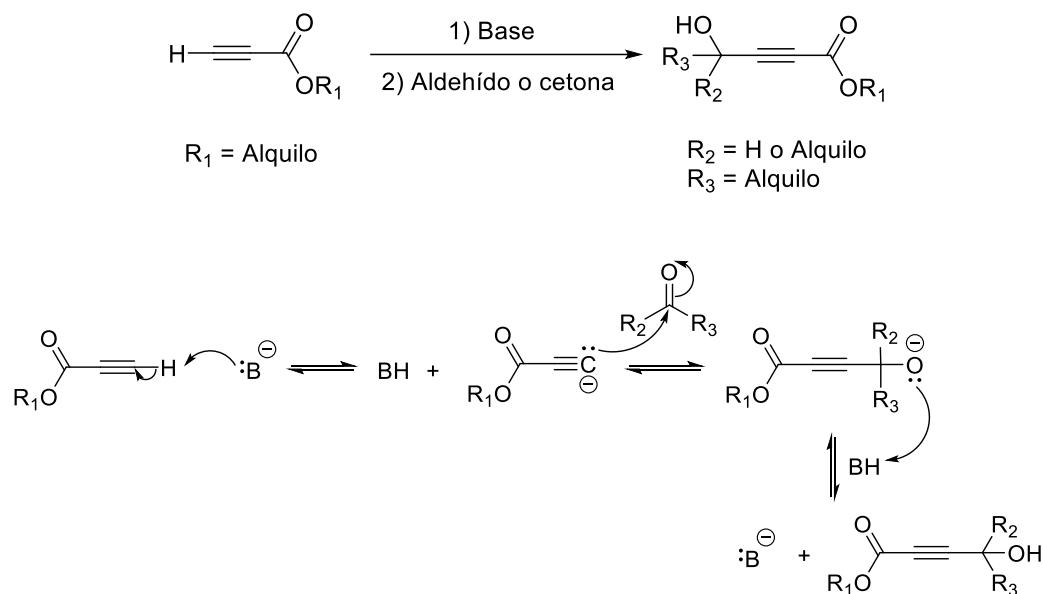


Figura 1. Formación de acetiluros y reacción con aldehídos o cetonas.

Los propialatos de alquilo son aceptores de nucleófilos significativamente más activos que los acrilatos, debido a que el átomo de carbono β tiene hibridación sp y mayor carácter electrofílico. Esto le confiere linealidad a la estructura lo que lo hace que sea estéricamente más accesible. Cuando se adicionan nucleófilos a los propialatos de alquilo, se generan los derivados de los ésteres α,β -insaturados. En el caso particular en el que se utilizan aminas primarias o secundarias como nucleófilos, se obtienen los

correspondientes β -enamino ésteres, compuestos muy útiles en síntesis orgánica.

Figura 2.

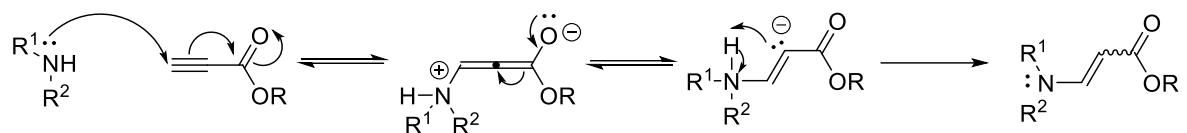


Figura 2. Reacción de adición de aminas a propiolatos de alquilo.

Basado en esta capacidad que presentan los propiolatos de alquilo de reaccionar con aminas nos propusimos llevar a cabo la preparación de los β -enamino ésteres **7**, **8**, **9**, **10** y **11**.

¹Greenhill J, V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277-294.

²Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2433-2480.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

I. ENAMINONAS

Las enaminonas son compuestos derivados de β -dicetonas, β -cetoesteres y algunos de compuestos β -dicarbonílicos. Son consideradas como amidas vinílogas y carbamatos vinílogos y muchas veces son nombradas como “ β -aminoenona”, “acilvinilamina” y “acilenamina”. Estos compuestos son definidos como etilenos captodativos típicos debido al efecto mesomérico de los sustituyentes amino y acilo alrededor del doble enlace (o también denominado efecto “*push-pull*” de los electrones). El efecto de resonancia en las enaminonas es el responsable de la coexistencia de isómeros conformacionales.

Las β -enaminonas presentan cuatro confórmeros, y su predominancia e interconversión entre ellas dependen de varios factores estructurales. El tipo o volumen de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno en las enaminonas acíclicas pueden favorecer una determinada forma isomérica, cuando $R^5 = H$ el confórmero *cis-s-cis* es el más estable por la formación del puente de hidrógeno y si $R^5 =$ alquilo es el confórmero *trans-s-cis*. Figura 3.

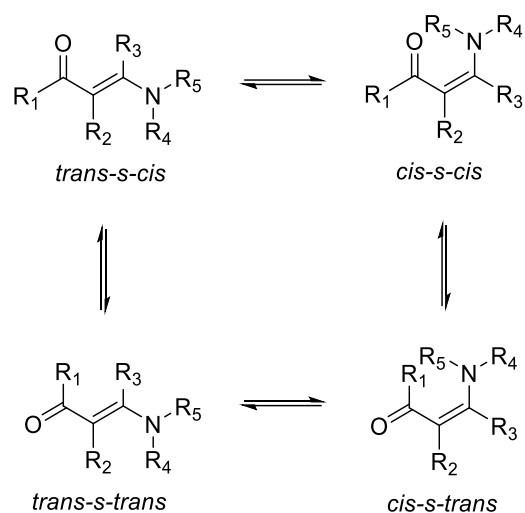


Figura 3. Confórmers y rotámeros del sistema β -enaminona.

En cuanto su reactividad, de estos compuestos, puede ser bien entendida examinando la distribución electrónica en el sistema conjugado. Por ejemplo, el átomo de carbono de la posición β respecto al átomo de nitrógeno tiene mayor densidad de electrones, y por lo tanto puede reaccionar con electrófilos. Por otra parte, el átomo de carbono de la posición α respecto al átomo de nitrógeno presenta menor densidad de electrones y es susceptible de reaccionar con nucleófilos.³⁻⁷ Figura 4.

³Pitea, D.; Favini, G. *J.C.S. Perkin Zl.* **1972**, 142. ⁴Cone, E. J.; Gamer, R. H. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 4436. ⁵Dudek, G.; Holm, R. H. *J. Anrer. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2691. ⁶Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova.* **2004**, 27, 1, 89. ⁷Palmieri, G.; Cimarelli, C. *Arkivoc.* **2006**, vi, 104

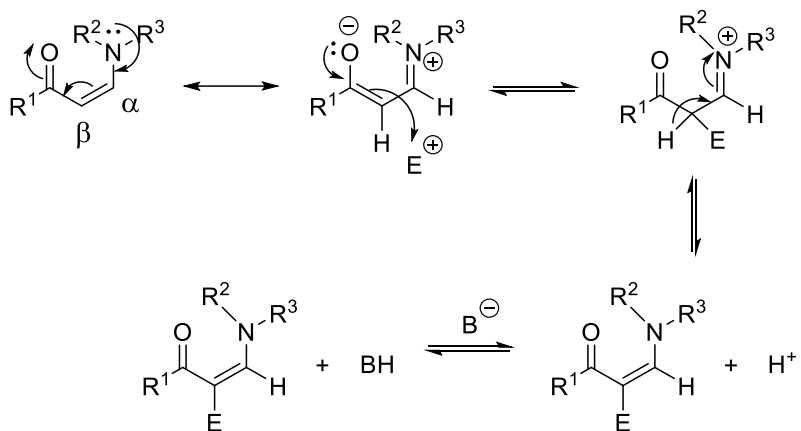


Figura 4. Mecanismo de acción del ataque nucleofílico de una enaminona a un electrófilo.

I.1. β -ENAMINO ÉSTERES.

I.2 GENERALIDADES.

Dentro de la familia de las enamionas se encuentran los β -enamino ésteres. Los métodos sencillos para su preparación son: la condensación de aminas con β -ceto ésteres y la adición de aminas a propiolatos de alquilo. Figura 5.

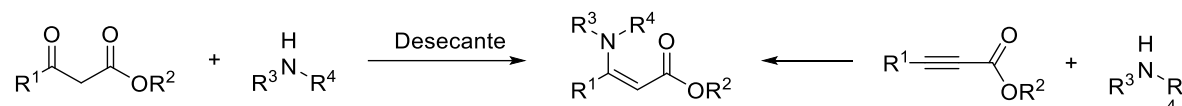


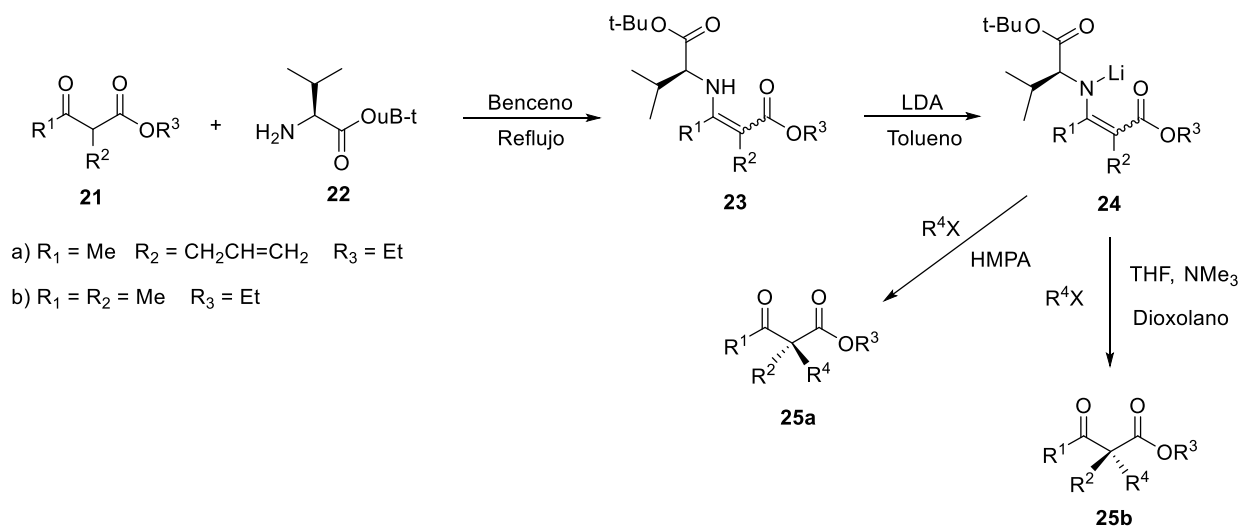
Figura 5.

Los β -enamino ésteres son estructuras útiles para la preparación de compuestos heterociclos, γ -amino alcoholes, β -amino ésteres, β -amino ácidos y *o*-hidroxi bencilaminas, amino ésteres α,β -aminoácidos, péptidos quinolinas, aza compuestos y alcaloides.¹⁻⁷ Además a partir de los β -enamino ésteres se han sintetizado compuestos terapéuticos valiosos y biológicamente activos tales como anticonvulsivantes, agentes anti-inflamatorios y antitumorales.⁸⁻¹⁹

⁸Chaaban, I.; Greenhill, J. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1979**, 6, 1593–1596. ⁹Hideo, I.; Yoshifumi, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2938–2942. ¹⁰Bartoli, G.; Bosco, M. *Synlett.* **2004**, 239–242. ¹¹Dannhardt, G.; Bauer, A. *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 256–263. ¹²Cimarelli, C.; Palmieri, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5557–5563. ¹³Beholz, L.G.; Stille, J.R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1033–1042. ¹⁴Foster, J. E.; Nicholson, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2415–2425. ¹⁵Cimarelli, C.; Palmieri, G. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2943–2953. ¹⁶Michael, J. P., De Koning, C. B. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9635–9648. ¹⁷Li, G.; Zhang, Y. *Organic Letters.* **2007**, 9, 2043–2046. ¹⁸Calle, M.; Calvo, L.A. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 611–618. ¹⁹Chen, X.; She, J. *Synthesis* **2008**, 21, 3478–3486.

I.3. SÍNTESIS DE β -ENAMINO ÉSTERES A PARTIR DE β -CETO ÉSTERES

Koga y colaboradores en 1984 reportaron la síntesis de los β -enamino ésteres quirales enantiopuros **23** vía la reacción de condensación entre los β -cetoésteres **21** con el éster *tert*-butílico de la (*S*)-valina **22** en benceno y a reflujo. De esta etapa no reportan el rendimiento químico ni la relación de los isómeros geométricos. Los β -enamino ésteres quirales los trataron con LDA en tolueno, para posteriormente hacerlos reaccionar con los halogenuros de alquilo del tipo R^4X obteniendo los β -ceto ésteres alfa dialquilados **25a** y **25b** con rendimientos que van del 20-90%.²⁰ Esquema 1.

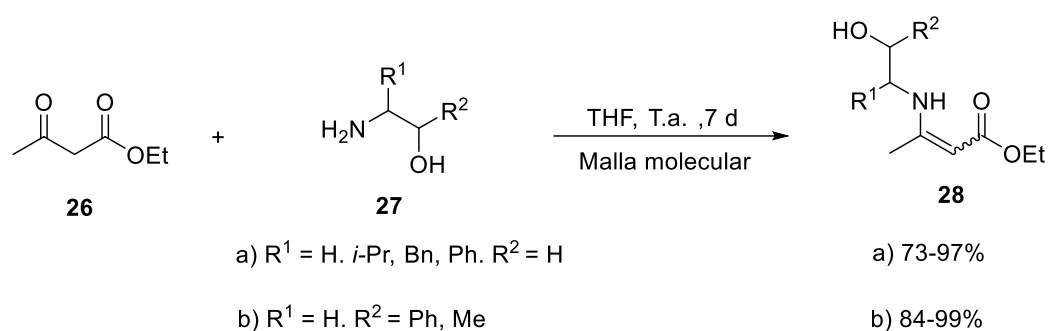


Esquema 1

²⁰Koga, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2718-2719.

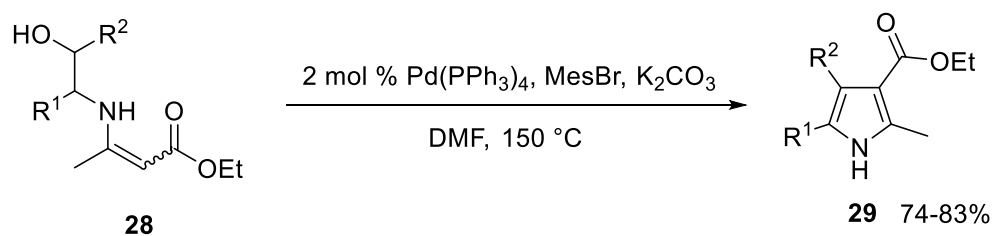
Ohta y colaboradores en 1996 sintetizaron los β -enamino ésteres **28** con rendimientos del 73-97% vía la condensación del β -ceto éster **26** con los β -amino alcoholes **27** en THF a temperatura ambiente. No reportan la relación de isómeros geométricos.²¹

Esquema 2.



Esquema 2

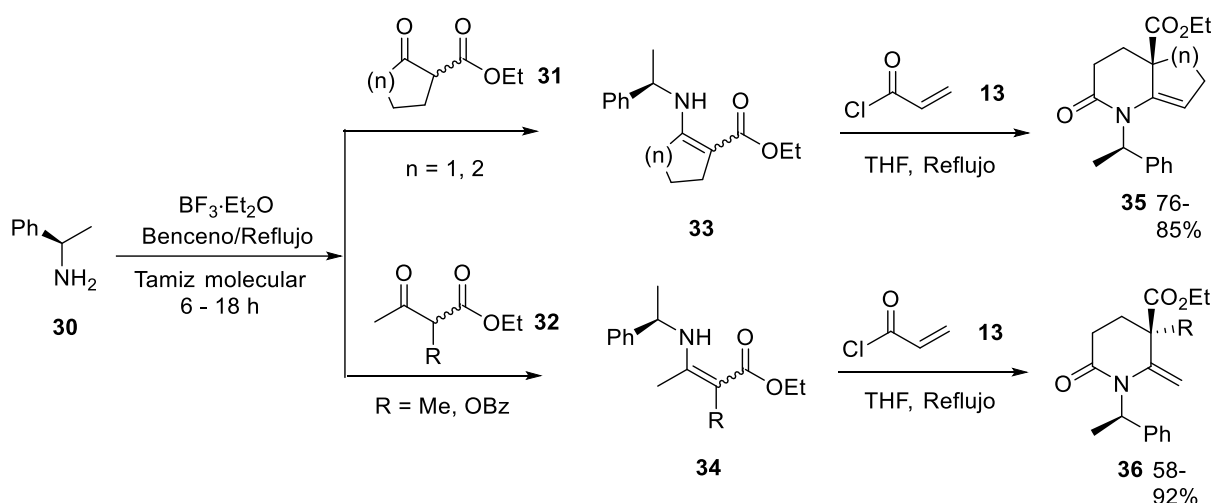
Posteriormente, los β -enamino ésteres **28** los oxidaron con una mezcla de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, MesBr , K_2CO_3 en DMF a 150°C y obtuvieron los pirroles **29** con rendimientos que van del 74-83%.²¹ Esquema 3.



Esquema 3

²¹Ohta A.; Aoyagi, Y. *Tetrahedron Letters*. **1996**, 37, 9203-9206.

Stille y colaboradores publicaron en 1994 la síntesis de los β -enamino ésteres quirales **33** y **34** al hacer reaccionar la (*R*)-feniletilamina **30** con los β -ceto ésteres **31** y **32**, en benceno a reflujo empleando BF_3 como catalizador. No reportan el rendimiento químico, ni la relación geométrica. Estos compuestos los utilizaron sin purificar en una reacción de aza-anulación con cloruro de acrililo en THF a reflujo para sintetizar las δ -lactamas quirales **35** y **36** con rendimientos del 76-85% y del 58-92% respectivamente y con una relación diastereomérica 97:3.²² Esquema 4.

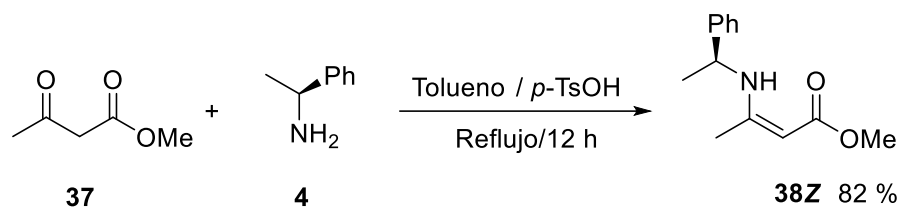


Esquema 4

Cavé y colaboradores en 1997 reportaron la preparación del α -metil- β -enamino éster quiral **38Z** con un rendimiento del 82%. Este compuesto lo obtuvieron de la reacción del acetoacetato de metilo **37** y la (*S*)-1-feniletilamina **4** en tolueno a reflujo y usando como catalizador *p*-TsOH.²³ Esquema 5.

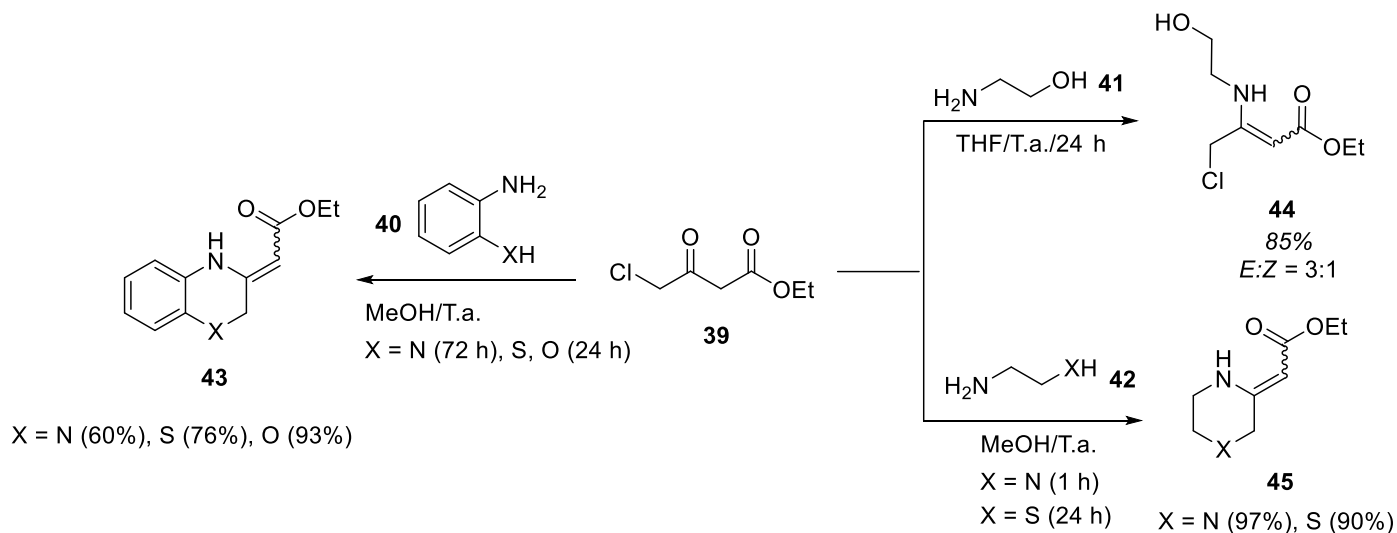
²²Stille, J.R.; Barta, N.S.; Brode, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6201-6206.

²³Cavé, C.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Letters*. **1997**. *38*, 8703-8706.



Esquema 5

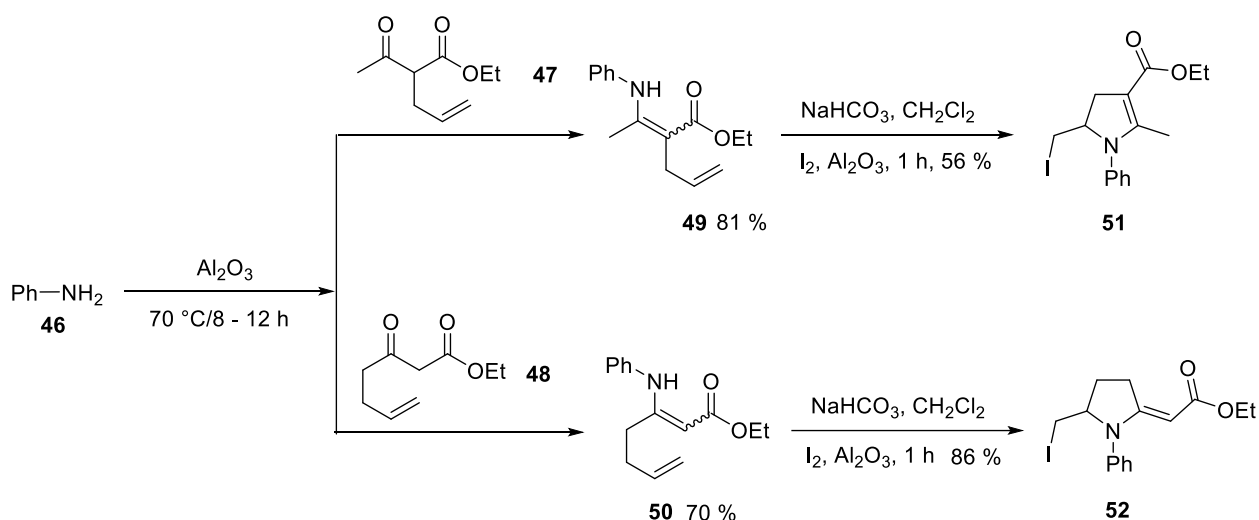
Caballero y colaboradores publican en 1999 la síntesis de los heterociclos **43** con rendimientos del 60-93% y de los heterociclos **45** con rendimientos del 90-97%. Para ello hicieron reaccionar al 4-cloroacetilacetato **39** con los 1,2-aminoalcoholes, los 1,2-aminotioles o 1,2-diaminas aromáticas **40** o alifáticas **41** y **42** en metanol a temperatura ambiente. Sin embargo, cuando hacen esta reacción con la etanolamina **42** en THF a temperatura ambiente, obtienen el β-enamino éster **44** con un rendimiento del 85% y con una relación de isómeros geométricos *E:Z* = 3:1.²⁴ Esquema 6.



Esquema 6

²⁴Caballero, E.; Puebla, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1097-1099.

Ferraz y colaboradores en 1999 reportaron la síntesis de los β -enamino ésteres **49** y **50** con rendimientos del 81% al 70 % respectivamente. En este proceso hicieron reaccionar los β -ceto ésteres **47** y **48** con la anilina **46** sin disolvente a 70°C y en presencia de Al_2O_3 como catalizador y no reportan la relación de isómeros geométricos. Posteriormente con estos β -enamino ésteres llevan a cabo una reacción de iodociclación para obtener los compuestos **51** y **52** con rendimientos del 73 y 86% respectivamente.²⁵ Esquema 7.

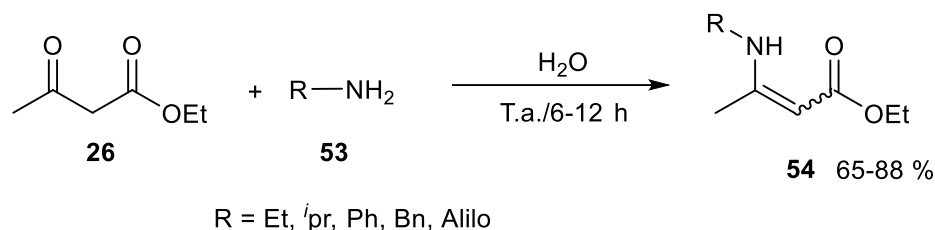


Esquema 7

Stefani y colaboradores reportaron en el 2000 la síntesis de los β -enamino ésteres **54** con rendimientos del 65-88%. En este proceso hicieron reaccionar el β -ceto éster **26** y las aminas primarias **53** en agua y a temperatura ambiente. Sin embargo, no reportan la relación de isómeros geométricos.²⁶ Esquema 8.

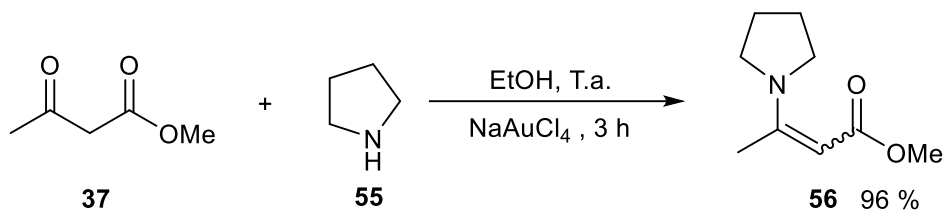
²⁵Ferraz H.M.C.; Payret-Arrúa, M.E. *Tetrahedron Letters*. **1999**, *55*, 10915-10924.

²⁶Stefani,H.A.; Costa, I.M. *Synthesis*. **2000**, *11*,1526–1528.



Esquema 8

Marinelli y colaboradores en el 2003 publicaron la síntesis del β -enamino éster **56** con un rendimiento del 96%, sin reportar la relación de isómeros geométricos. Este compuesto lo obtuvieron vía la condensación del acetoacetato de metilo **37** y la pirrolidina **55** en EtOH a temperatura ambiente y empleando como catalizador la sal de Au(III), NaAuCl₄.²⁷ Esquema 9.

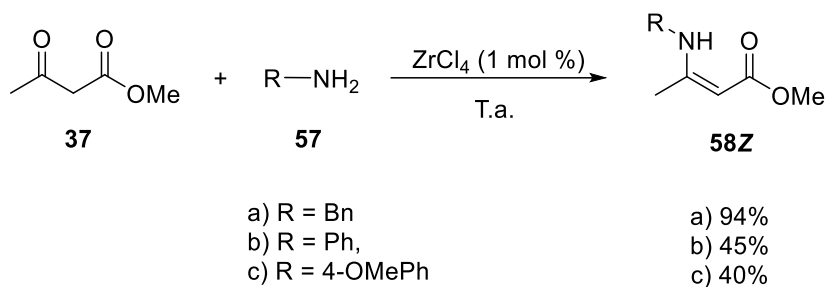


Esquema 9

Lin y colaboradores en 2007 sintetizaron los β -enamino ésteres **58Z** en rendimientos del 40 al 94% a partir del β -ceto éster **37** y las aminas **57**. Este proceso lo llevaron a cabo sin disolvente, a temperatura ambiente y emplearon ZrCl₄ como catalizador.²⁸ Esquema 10.

²⁷Marinelli, F.; Arcadi, A. *Green Chemistry*. **2003**, *5*, 64–67.

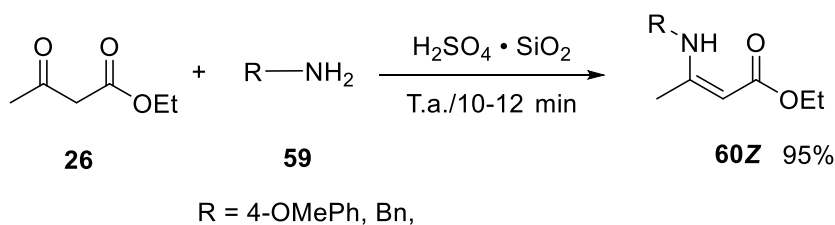
²⁸Lin, J.; Zhang, L. *Monatshefte Für Chemie*. **2007**, *138*, 77–81.



Esquema 10

Zhang y colaboradores en 2009 publicaron la síntesis de los β -enamino ésteres **60Z** con 95% de rendimiento a partir del β -ceto éster **26** y las aminas **59**. En este proceso no usaron disolvente y utilizaron una mezcla de $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ como catalizador.²⁹

Esquema 11.

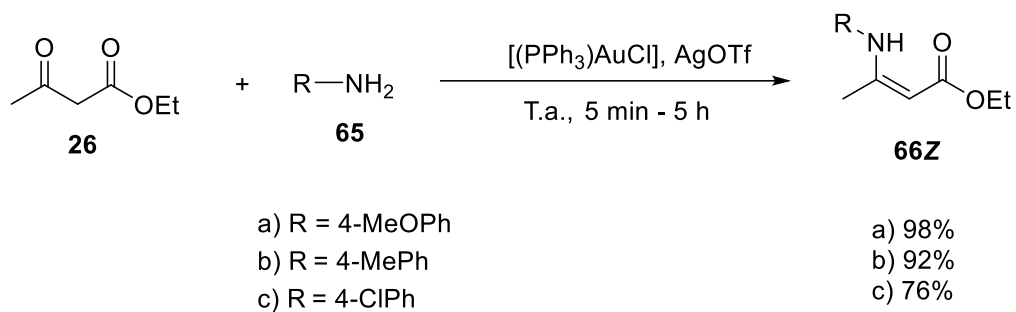


Esquema 11

Alireza y colaboradores publicaron en el 2010 la síntesis de los β -enamino ésteres **62Z** con rendimientos del 86 al 90% y no reportan la relación de isómeros geométricos. El proceso lo realizaron haciendo reaccionar el β -ceto éster **37** con las aminas **61** en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico sobre sílice a 80 °C y sin disolvente.³⁰ Esquema 12.

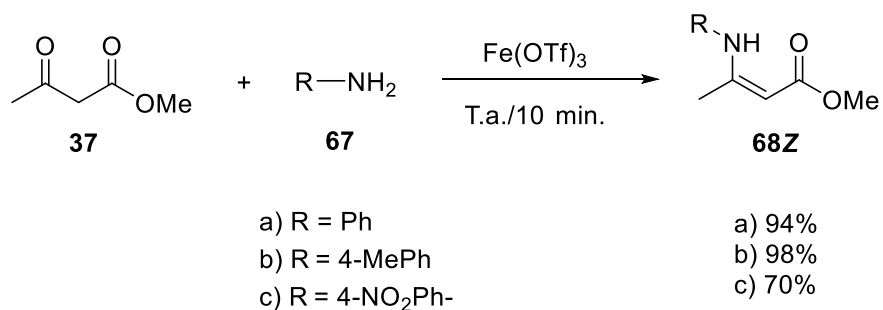
²⁹Zhang, P.; Chen, X. *Synthetic Communications*, **2009**, 39, 947–957.

³⁰Alireza, H.; Abdolkarim, Z. *E-Journal of Chemistry*. **2010**, 7, 1546-1554.



Esquema 14

Feng y colaboradores publicaron en el 2015 la síntesis de los β -enamino ésteres **68Z** con rendimientos del 76-98% haciendo reaccionar el β -ceto éster **37** y las aminas **67** a temperatura ambiente y en presencia de $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ como catalizador y sin disolvente.³³ Esquema 15.

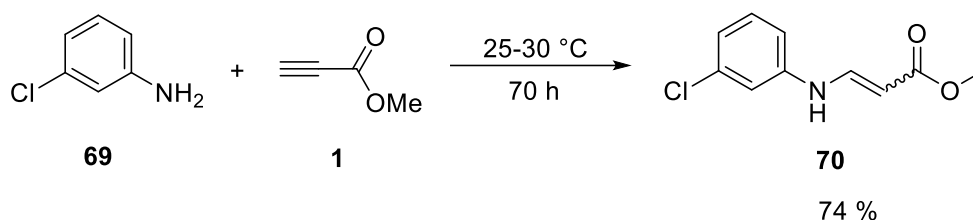


Esquema 15

³³ Feng, C.-L.; Ji, M. *Chemical Papers*. **2014**, *68*, 1097-1103.

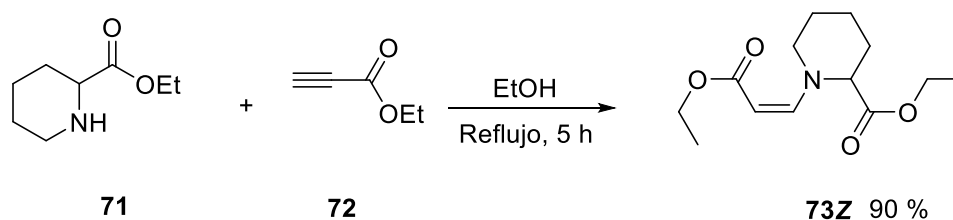
I.4. SÍNTESIS DE β -ENAMINO ÉSTERES A PARTIR DE PROPIALATOS

Gray y colaboradores en 1951 llevaron a cabo la síntesis del β -enamino éster β -(*m*-cloroanilín)-acrilato de metilo **70** con un rendimiento del 74% haciendo reaccionar la *m*-cloroanilina **69** y el propialato de metilo **1** a 25-30 °C y sin disolvente. No reportan la relación de isómeros geométricos.³⁴ Esquema 16.



Esquema 16

En 1978 Harris y colaboradores sintetizaron el β -enamino éster **73Z** al hacer reaccionar una solución del propialato de etilo **72** en etanol con el pipercolato de etilo **71** a reflujo por 5 horas. El compuesto **73Z** lo obtuvieron con un rendimiento del 90%.³⁵ Esquema 17.

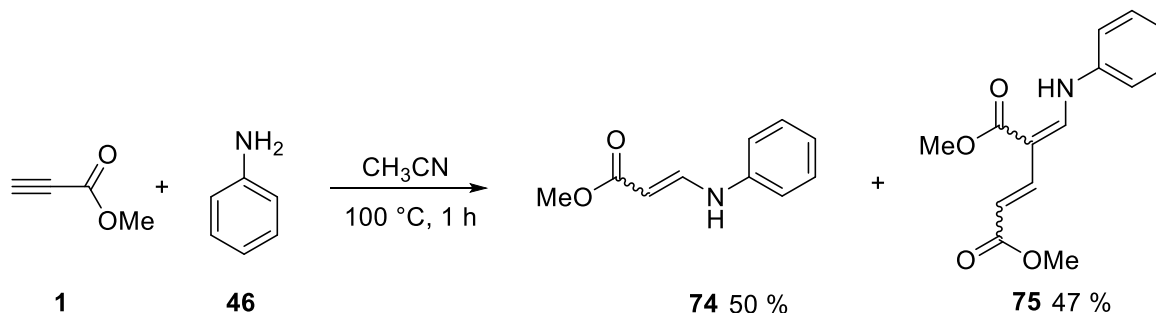


Esquema 17

³⁴Gray, F.W.; Moshe, H.S. *State College, Penna.* **1951**, *73*, 3577-3578.

³⁵Feng, C.-L.; Ji, M. *Chemical Papers.* **2014**, *68*, 1097-1103.

Jin-Cong Zhuo y colaboradores en 1999 reportaron la reacción del propialato de metilo **1** en acetonitrilo con la anilina **46** en tubo sellado a 100 °C por una hora. De este proceso obtuvieron la mezcla de los compuestos **74** y **75** con rendimientos del 50 y 47% respectivamente. No reportan la relación de isómeros geométricos.³⁶ Esquema 18.



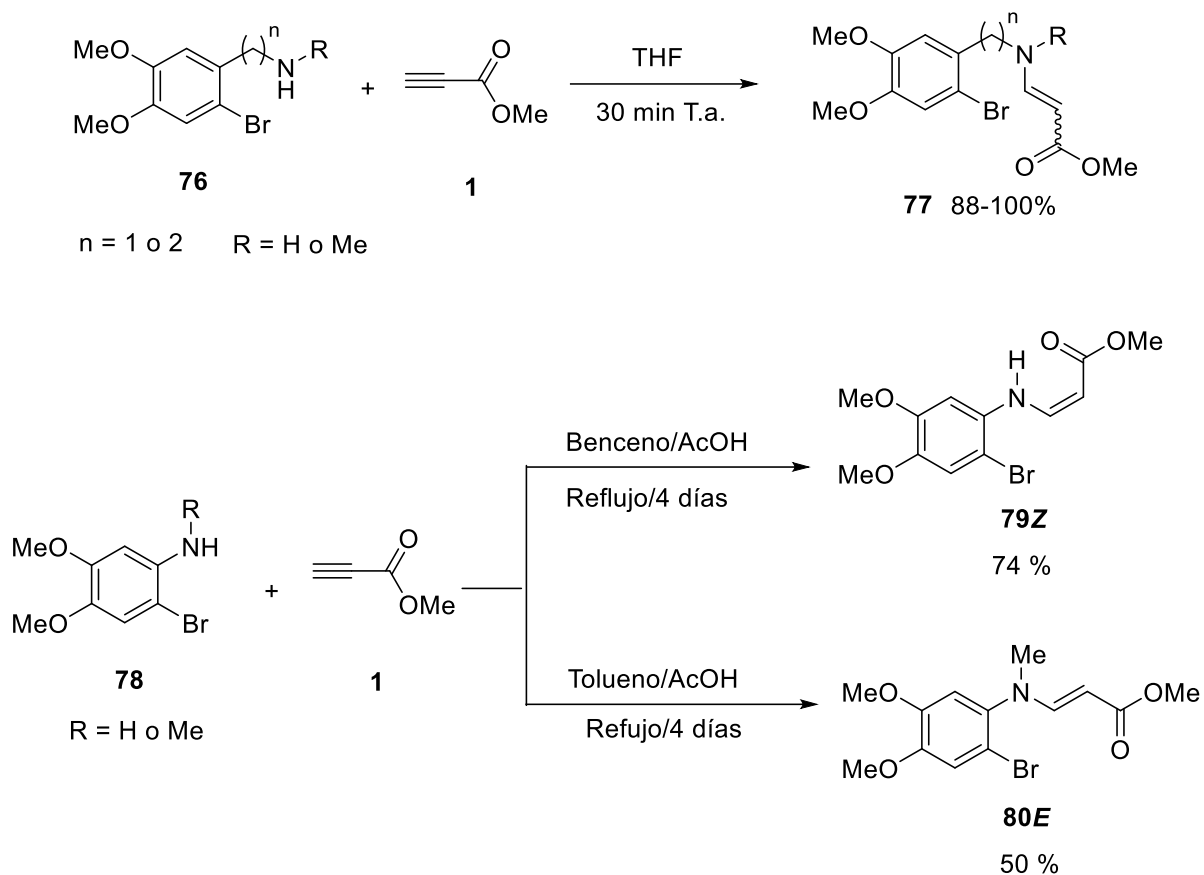
Esquema 18

Domínguez y colaboradores en el 2002 reportaron la síntesis de los β-enamino ésteres **77** como mezcla de isómeros geométricos *E:Z* con un rendimiento del 88-100%. Estos compuestos los obtuvieron al hacer reaccionar el propialato de metilo **1** y las aminas **76** en THF, a temperatura ambiente. Cuando R = Me, el isómero *E* es el único producto, mientras que cuando R = H obtienen mayoritariamente el *Z*.

Sin embargo, cuando utilizaron las anilinas **78** y la reacción la llevaron a cabo en benceno o tolueno con exceso de propialato de metilo, cantidades catalíticas de ácido acético y a reflujo durante 4 días, obtuvieron **79Z** con un rendimiento del

³⁶ Zhuo, J-C. *Molecules*. **1999**, *4*, M118.

74% y **80E** con un rendimiento del 50%. Cuando R = Me el isómero *E* es el único presente, mientras que cuando R = H es el *Z*.³⁷ Esquema 19.

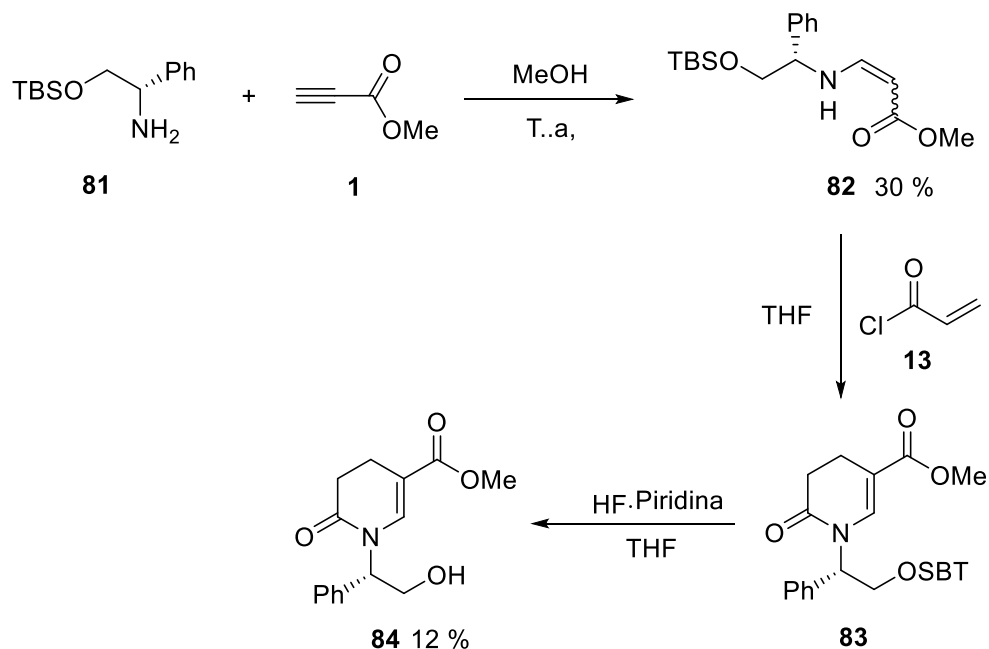


Esquema 19

Dechoux y colaboradores reportaron en el 2002 la síntesis del β -enamino éster quiral **82** con un 30% de rendimiento. La reacción la llevaron a cabo con el (*S*)-(-)-2-fenilglicinol protegido **81** y el propilato de metilo **1** en metanol a temperatura ambiente. No reportan la relación de isómeros geométricos. El crudo de reacción lo hicieron reaccionar con cloruro de acrililo **13** en THF y obtuvieron la δ -lactama **84** con un rendimiento del 12 % luego de dos etapas.³⁸ Esquema 20.

³⁷Domínguez, D.; Navarro-Vázquez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3213-3220.

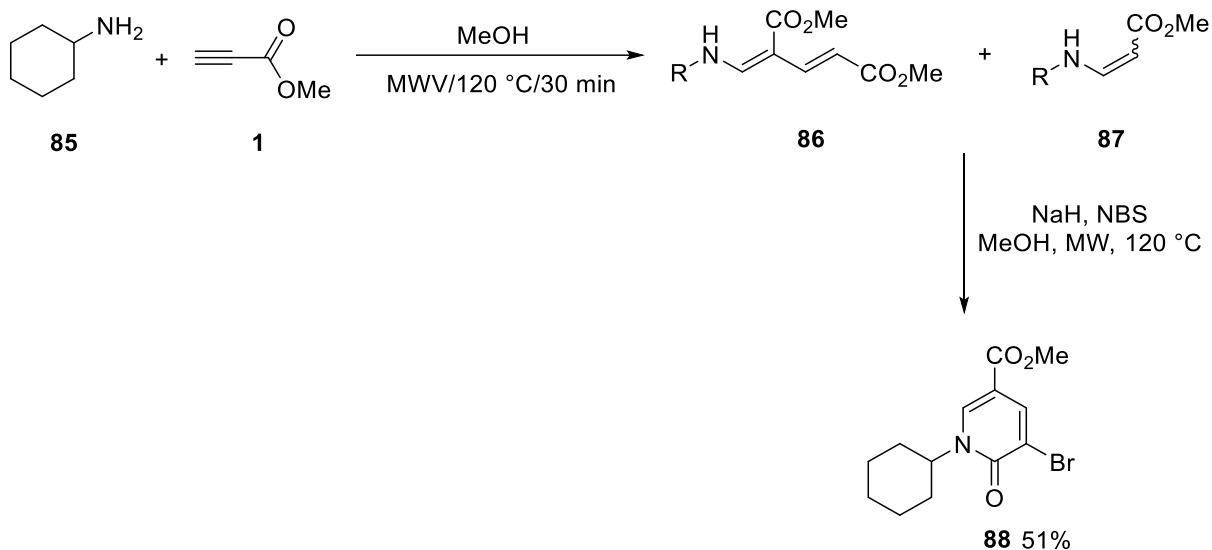
³⁸Dechoux, L.; Agami, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7573-7576.



Esquema 20

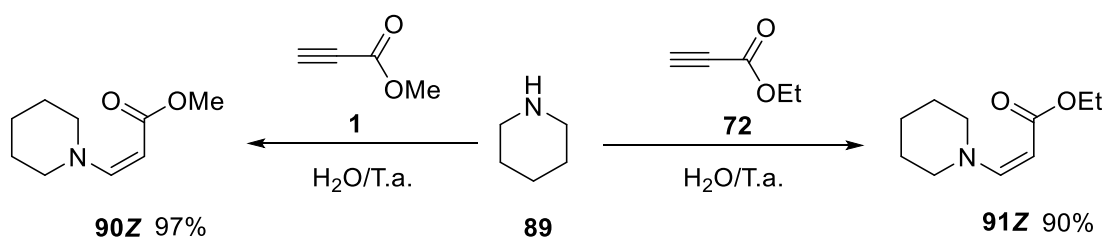
En 2006 Vounatsos y colaboradores publicaron los resultados de la reacción del propialato de metilo **1** y con la ciclohexanamina **85** empleando metanol como disolvente y microondas. De este proceso obtuvieron la mezcla el compuesto **86** y **87** en una relación 10:1 respectivamente y no reportan el rendimiento de la reacción. Posteriormente la mezcla 86 y 87 la trataron con NBS y obtuvieron en esta etapa el compuesto **88** con un rendimiento del 51%.³⁹ Esquema 21.

³⁹ Vounatsos, F.; Adams, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9895-9898.



Esquema 21

Sarrafi y colaboradores en el 2008 publicaron la síntesis de los β -enamino ésteres **90Z** y **91Z** con rendimientos aproximados del 97% y 90% respectivamente. La reacción de la piperidina **89** con el propiolato de metilo **1** y el de etilo **72** la realizaron en medio acuoso a temperatura ambiente.⁴⁰ Esquema 22.

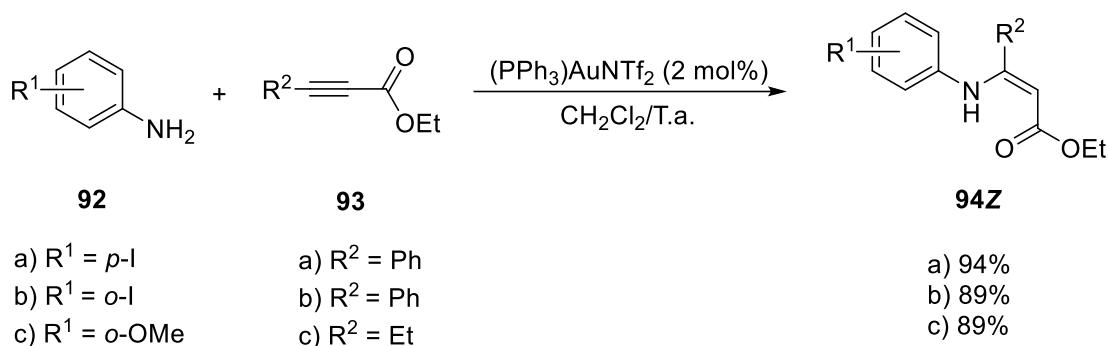


Esquema 22

Kramer y colaboradores en el 2009 reportan la síntesis de los β -enamino ésteres **94Z** con rendimientos del 89-94% a partir de la reacción de los propiolatos de etilo β

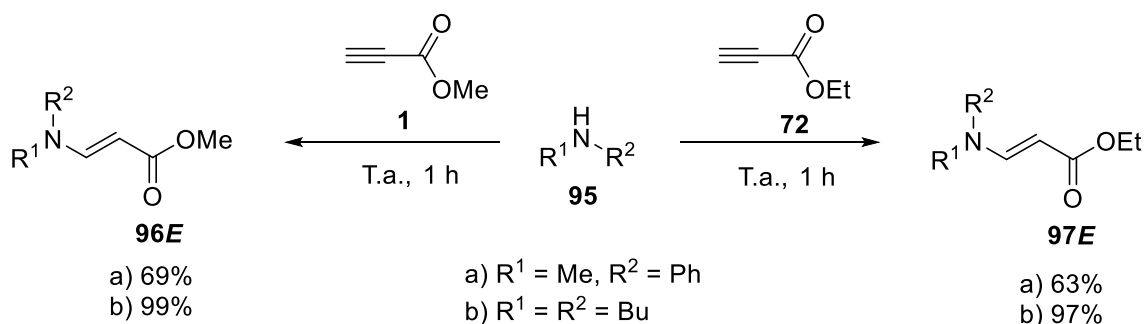
⁴⁰ Sarrafi, Y.; Sadatshahi, M. *Green Chemistry*. **2008**, *13*, 2851.

sustituidos **93** con las anilinas **92**, en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente y usando como catalizador (PPh₃)AuNTf₂ al 2 mol%.⁴¹ Esquema 23.



Esquema 23

Zeng y colaboradores en el 2015 publican la síntesis de los β-enamino ésteres **96E** y **97E** con rendimientos del 63-99% a partir de la reacción de los propiolatos de alquilo **1** y **72** respectivamente con las aminas secundarias **95**, sin disolvente y a temperatura ambiente.⁴² Esquema 24.



Esquema 24

⁴¹ Kramer, S.; Dooleweerd, K.; *Organic Letters*. **2009**, *18*, 4208-4211.

⁴²Zeng, R., Sheng, H. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, *31*, 212–217

Considerando que en los antecedentes bibliográficos se encuentran una gran variedad de condiciones de reacción para la condensación del propionato de metilo **1** con aminas, y los resultados en rendimientos de estos son tan variados, en este trabajo se propuso estudiar este tipo de reacción con aminas quirales con la finalidad de encontrar las condiciones de reacción que permitan obtener los correspondientes β -enamino esteres con altos rendimientos y que sean reproducibles. Para tal fin se propusieron los siguientes objetivos.

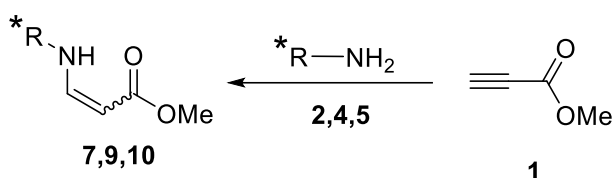
CAPÍTULO II

OBJETIVOS

II.1 Objetivos generales.

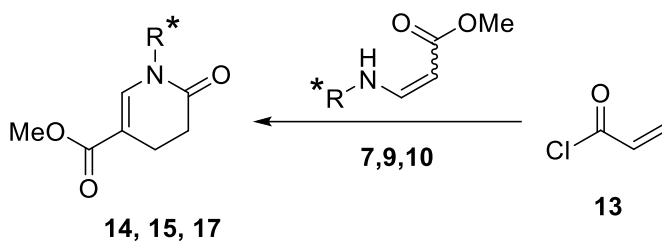
1. Estudiar la reactividad del propionato de metilo **1** con el (*R*)-(-)-(2)-fenilglicinol **2**, la (*S*)-(-)-feniletilamina **4**, el éster metílico de la (*R*)-(-)-(2)-fenilglicina **5**.

Esquema 25.



Esquema 25

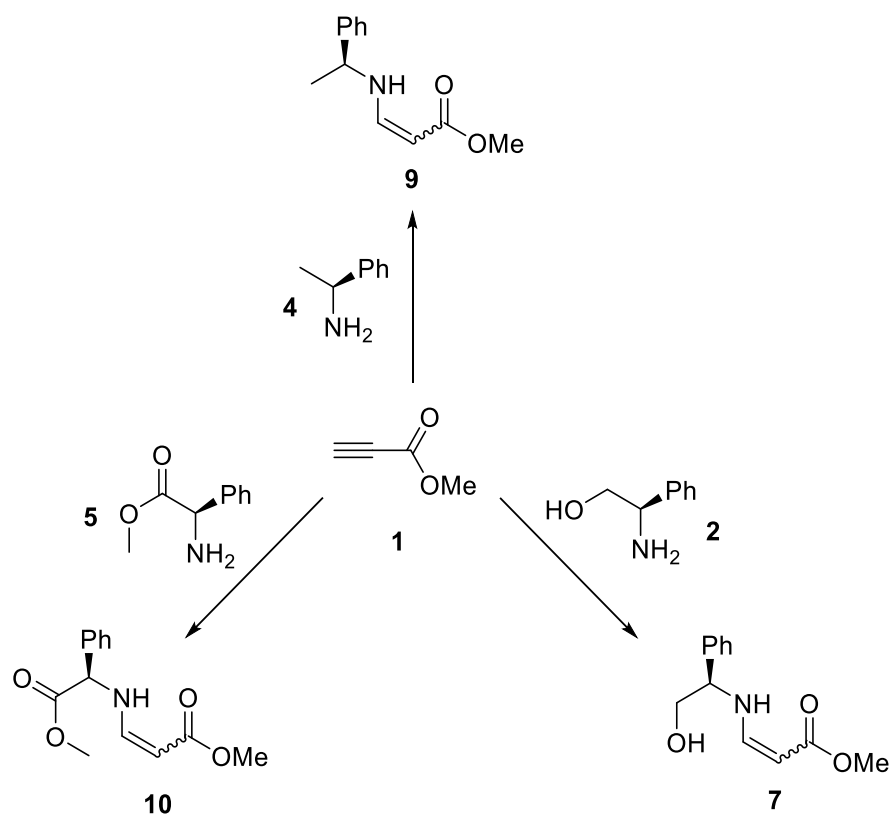
2. Utilizar los β -enamino ésteres quirales **7**, **9** y **10** para sintetizar las 5-carboximetil-3,4-dihidro-piridin-2*H*-onas quirales **14**, **15** y **17**. Esquema 26.



Esquema 26

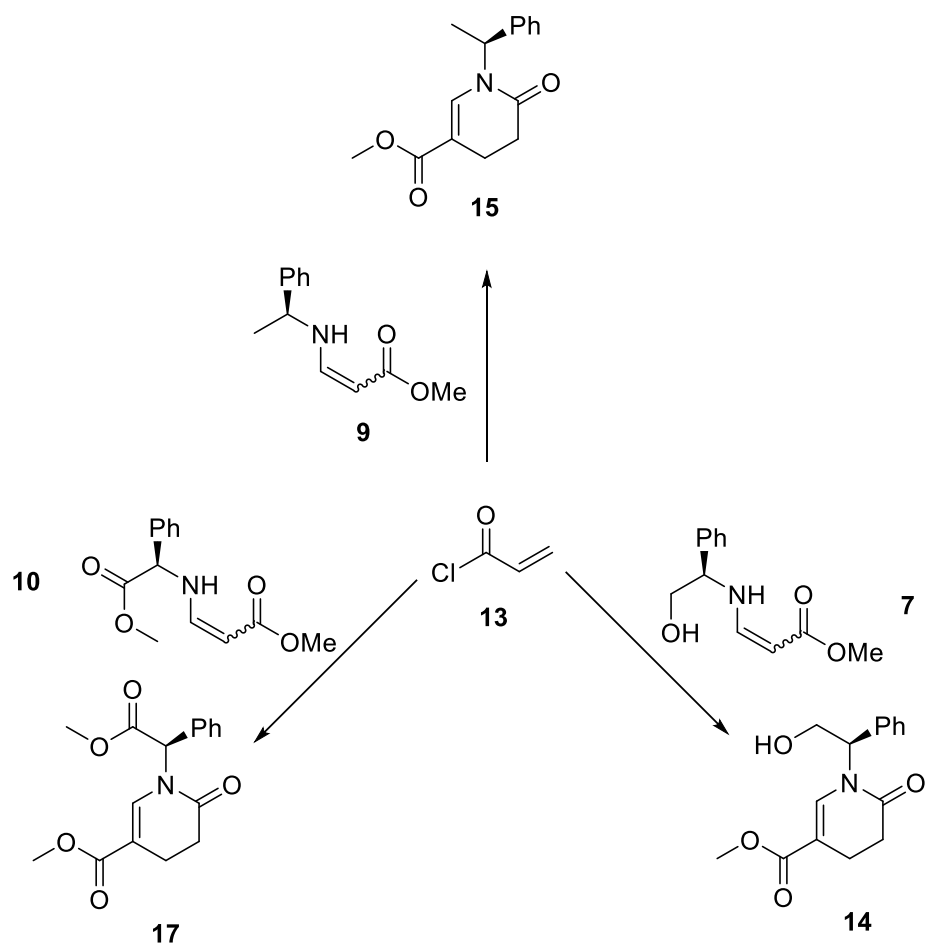
II.2 Objetivos particulares.

1. Investigar las condiciones de reacción entre el propionato de metilo **1** y el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **2**, la (*S*)-(-)-feniletilamina **4**, el éster metílico de la (*R*)-(-)-2-fenilglicina **5** y la bencilamina **6** que nos permitan sintetizar con buenos rendimientos los β -enamino ésteres quirales **7**, **9** y **10** respectivamente. Esquema 27.



Esquema 27

2. Investigar las condiciones de reacción para obtener las 5-carboximetil-3,4-dihidropiridin-2*H*-onas quirales **14**, **15**, **17** y no quirales **19** vía la ciclocondensación de los β-enamino ésteres quirales **7**, **9**, **10**, y no quirales **11** con el cloruro de acrililo **13**. Esquema 28.



Esquema 28

CAPÍTULO III

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

PRIMERA PARTE

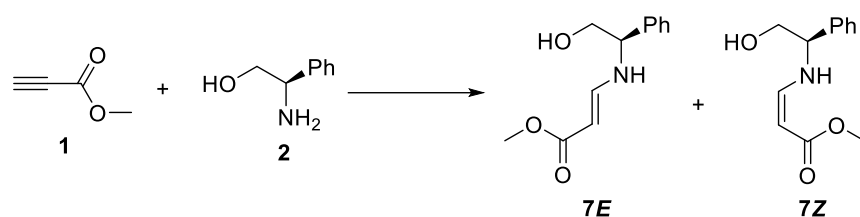
III.1 Síntesis de β -enamino ésteres quirales a partir de propionato de metilo y aminas primarias quirales enantiopuras

Cabe destacar que en todos los casos:

1. Las reacciones se realizaron en sistemas cerrados por la alta volatilidad del propionato de metilo.

1. El seguimiento de consumo de materia prima, se basa en el consumo de las aminas y no del propionato de metilo porque éste es volátil.

III.1.1 Síntesis del β -enamino éster 7 derivado del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.



Esquema 29

1) En primer lugar se llevó a cabo la reacción de condensación de propionato de metilo 1 con el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol 2 en THF anhidro a temperatura ambiente y con SiO₂ ver bibliografía como catalizador. Después de 3 horas, se obtuvo el β -enamino éster 7 en un rendimiento químico del 42 % como mezcla de isómeros geométricos *E*:*Z* = 1:2.5

(Tabla 1). Posteriormente, se investigaron una serie de procedimientos y condiciones para mejorar el proceso antes descrito:

2) La condensación de propionato de metilo **1** con el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **2** en THF anhidro a temperatura ambiente, utilizando como catalizador el CeCl_3 , al cabo de 20 horas se comprobó el consumo total por CCF de la amina **2**. De este proceso se obtuvo el compuesto **7** con un rendimiento del 59 %, como mezcla de isómeros geométricos $E:Z = 1:2$. (Tabla 1, experimento 2).

3) En segundo lugar, la reacción se realizó en MeOH a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ y después de 20 h se comprobó por CCF el consumo por completo de la amina. El β -enamino éster **7** se obtuvo en un 85 % de rendimiento como mezcla de isómeros geométricos $E:Z = 1:1.5$. (Tabla 1, experimento 3).

4) El proceso se hizo en THF anhidro a temperatura ambiente. Después de 20 horas se comprobó por CCF el consumo por completo de la amina y se obtuvo el β -enamino éster **7** en un rendimiento del 92 % como mezcla de isómeros geométricos $E:Z = 1:1.5$. (Tabla 1, experimento 4).

5) Cuando este procedimiento se llevó a cabo en éter etílico anhidro a temperatura ambiente, después de 22 horas se obtuvo el β -enamino éster **7** en un rendimiento del 71 % como mezcla de isómeros geométricos $E:Z = 1:4$. (Tabla 1, experimento 5)

6) Finalmente se llevó a cabo la reacción en THF anhidro, activada con ultrasonido. Al cabo de 6 horas de reacción se obtuvo el β -enamino éster **7** después de en un rendimiento del 99 % como mezcla de isómeros geométricos $E:Z = 1:3$. (Tabla 1, experimento 6)

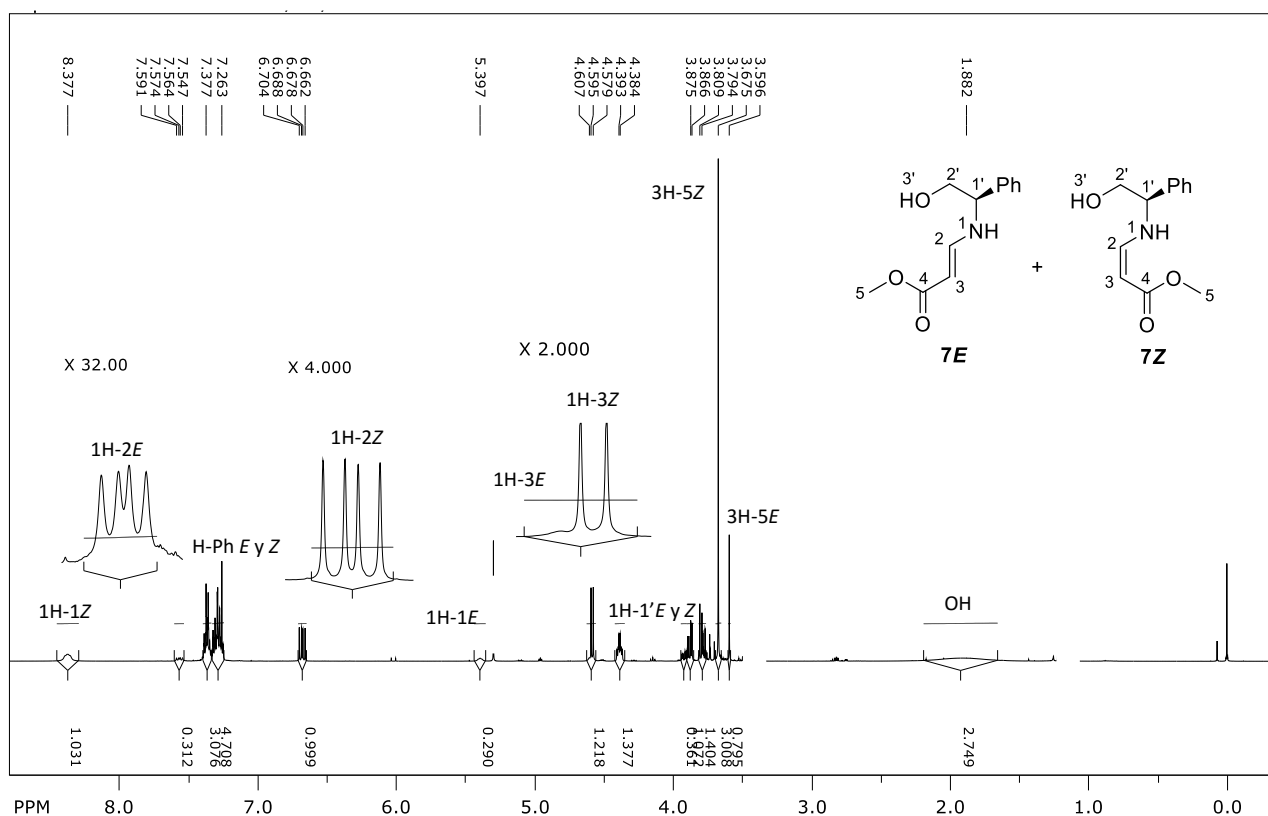
Cuando se empleó el (S)-(-)-2-fenilglicinol bajo las mismas condiciones descritas anteriormente, se obtuvieron los mismos resultados descritos con el (R)-(-)-2-fenilglicinol **2**.

Tabla 1

Experimento	Disolvente	Catalizador	Activación	Temperatura	Rendimiento 7	Relación E:Z¹
1	THF	SiO ₂	Agitación	Ambiente	42%	1:2.5
2	THF	CeCl ₃	Agitación	Ambiente	59%	1:2
3	MeOH	-----	Agitación	-75 °C	85 %	1:1.5
4	THF	-----	Agitación	Ambiente	92%	1:2
5	Eter Etilico	-----	Agitación	Ambiente	71 %	1:4
6	THF	-----	Ultrasonido	Ambiente	99 %	1:3

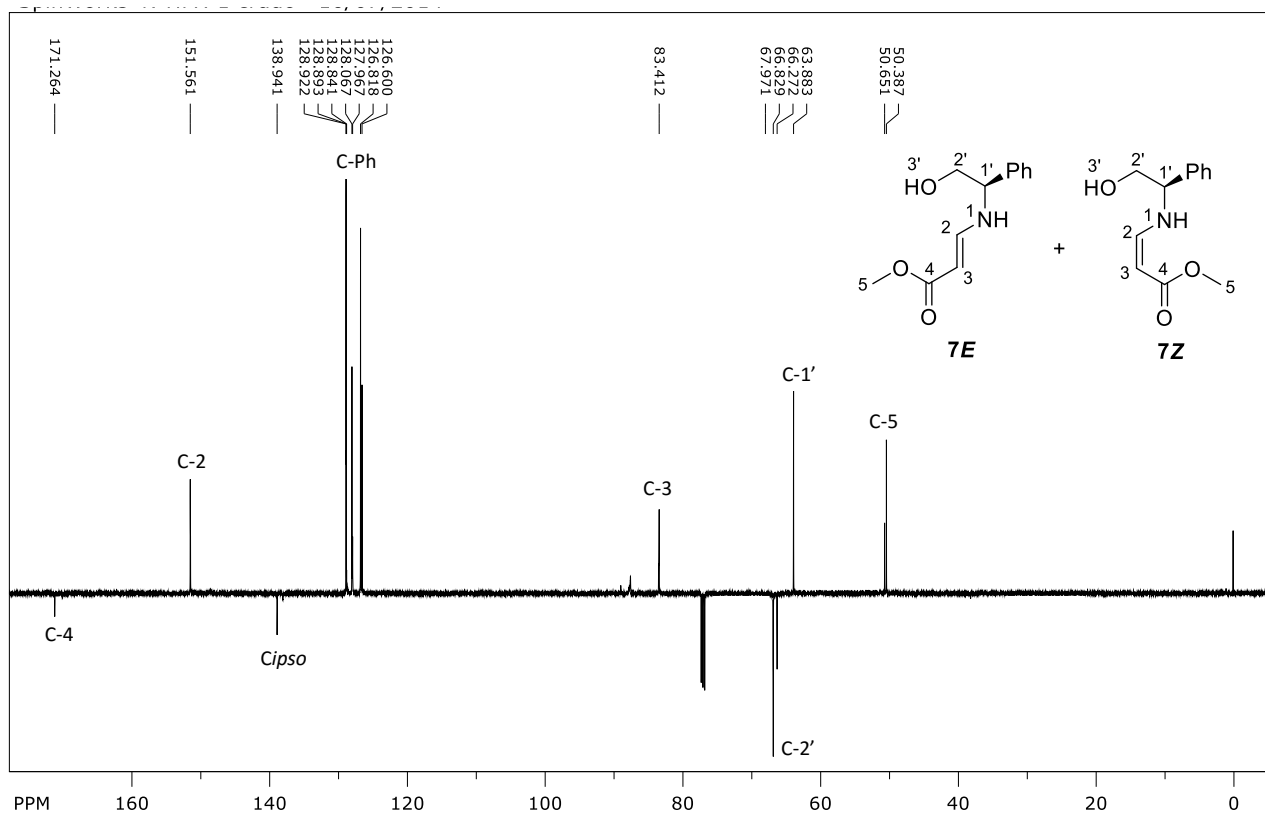
¹La relación E/Z de los isómeros geométricos se determinó por RMN-¹H desde el crudo de la reacción.

En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla de isómeros geométricos del compuesto **7**, se observa en 4.56 ppm una señal doble que fue asignada al H-3 (J de 8.0 Hz) que corresponde al isómero *Z*. Cabe señalar que en este caso la señal doble que corresponde al isómero *E* no se logra resolver. En 6.65 ppm se observa una señal doble de doble que fue asignada al H-2 del isómero *Z* (J de 8.0 y 13.0 Hz). En 7.54 ppm se observa una señal doble de doble que se asignó al H-2 del isómero (J de 8.5 y 13.5 Hz). Espectro 1.

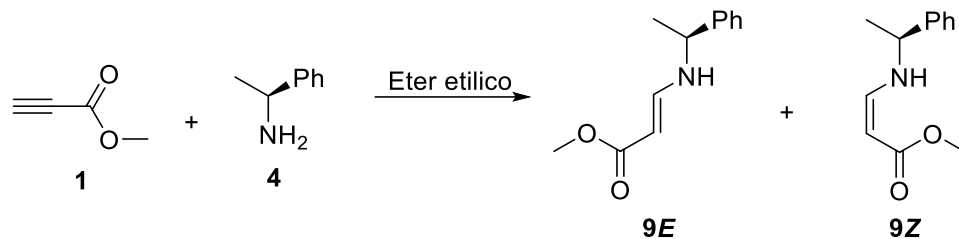


Espectro 1. RMN- ^1H de la mezcla del compuesto **7**

La asignación de los átomos de C en el espectro de RMN- ^{13}C se confirmó con el espectro APT de la mezcla del compuesto **7** y nos sirvió de referencia para la asignación de los átomos de C en los compuestos **9**, **10** y **11**. Espectro 3.



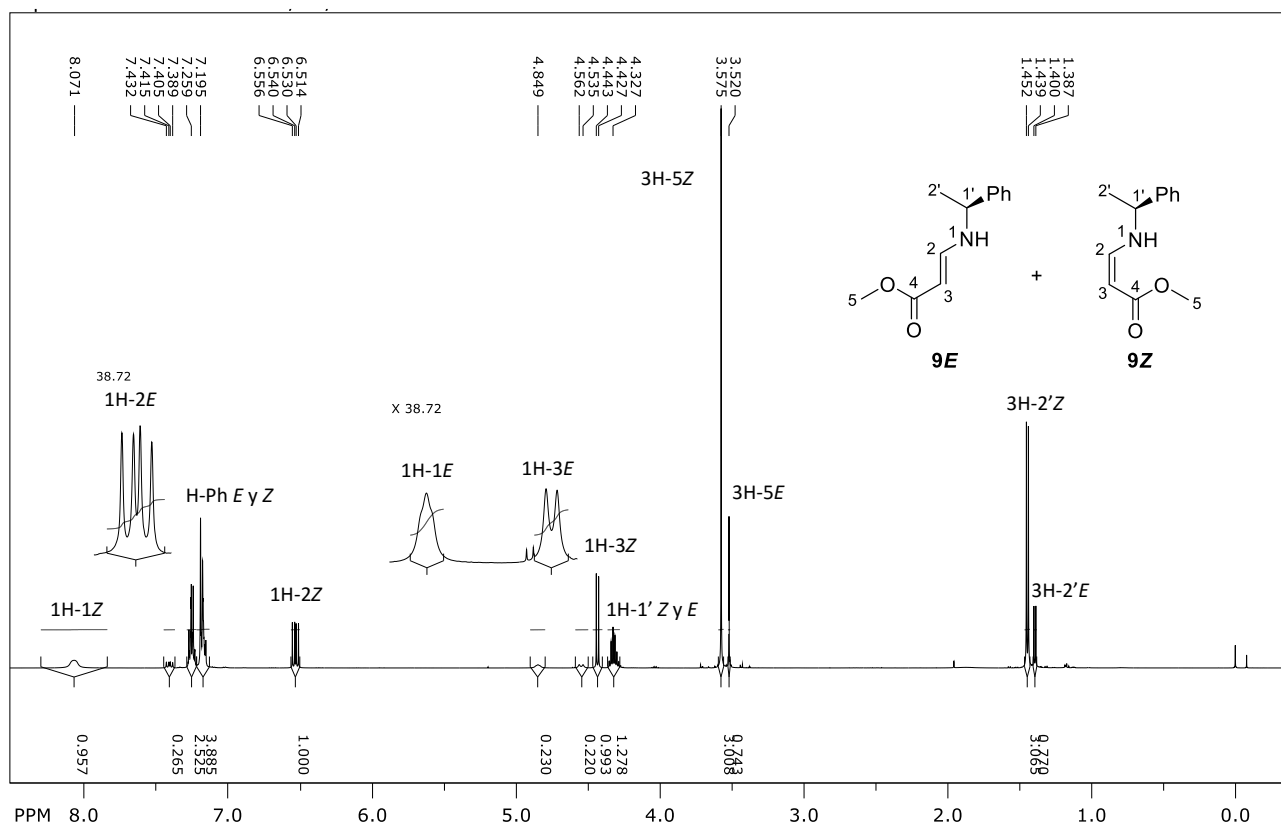
Espectro 3. Espectro APT de la mezcla del compuesto **7**

III.1.2 Síntesis del β -enamino éster **9 derivado de la (S)-(-)-feniletilamina **4**.**

Esquema 30

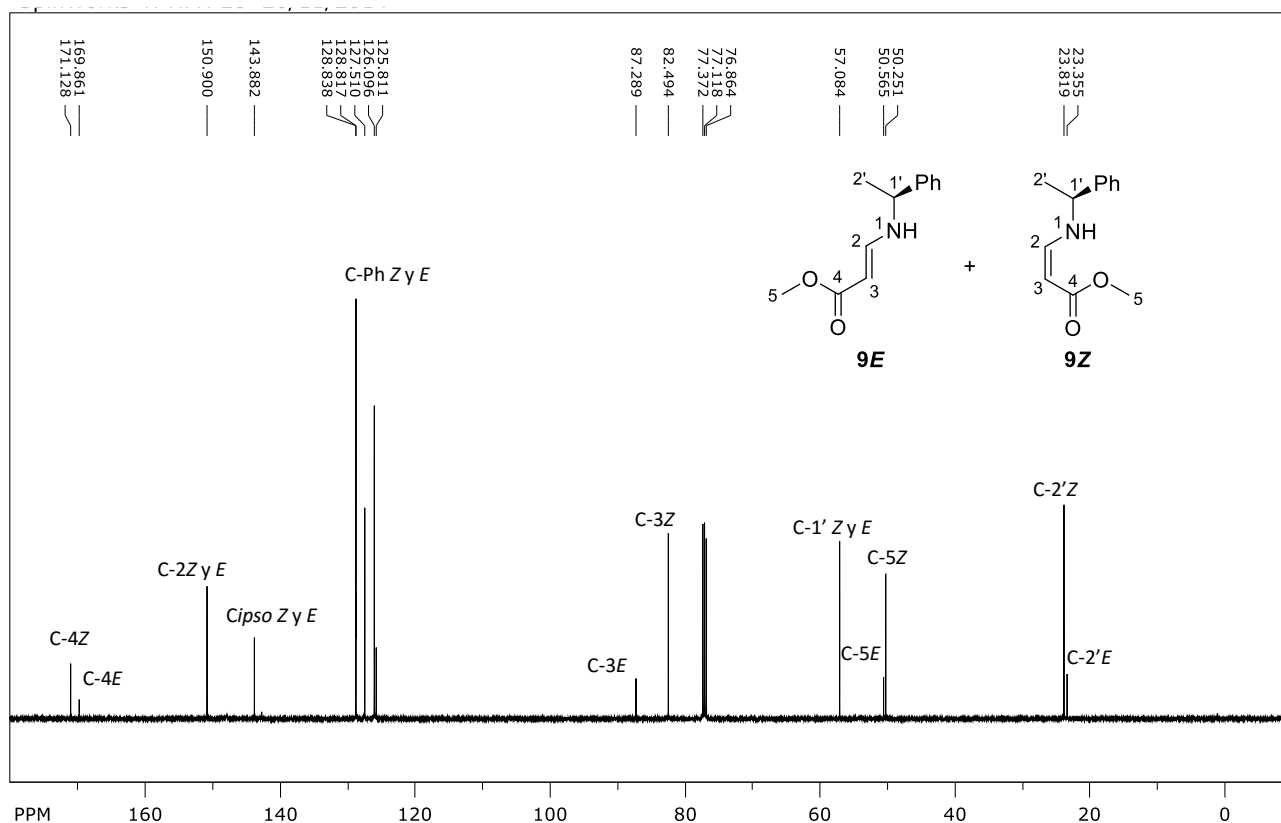
Una vez optimizadas las condiciones de reacción se llevó a cabo la reacción del propialato de metilo **1** con la (S)-(-)-feniletilamina. De este proceso se obtuvo el β -enamino éster **9** en un rendimiento cuantitativo y como una mezcla de isómeros geométricos $E:Z=1:4$.

En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla de isómeros geométricos de este compuesto, se observa en 4.42 ppm una señal doble (J de 8.1 Hz) asignada al H-3 del isómero *Z* y en 4.53 ppm una señal doble (J de 13.5 Hz) asignada al H-3 del isómero *E*. Mientras que en 6.51 ppm aparece una señal doble de doble (J de 8.1 y 13.2 Hz) que se asignó al H-2 del isómero *Z* y en 7.38 ppm una señal doble de doble (J de 8.5 y 13.4 Hz) que se asignó al H-2 del isómero *E*. Espectro 4.



Espectro 4. RMN- ^1H de la mezcla del compuesto **9**

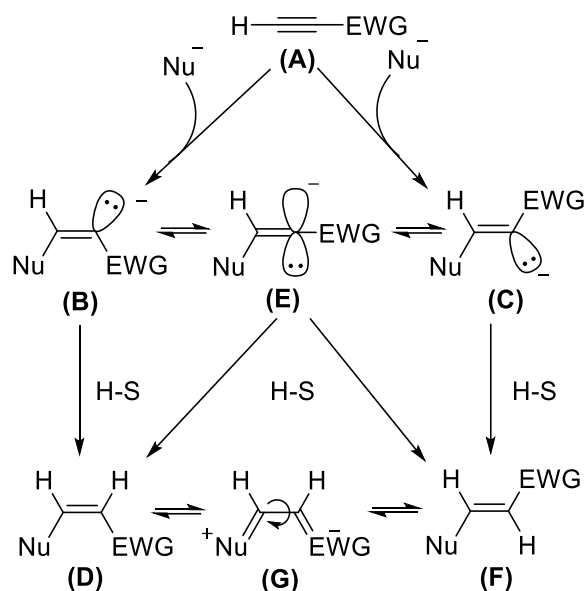
En el espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla de isómeros geométricos del compuesto **9**, se observa en 82.4 ppm una señal que se asignó al C-3 del isómero *Z* y en 87.2 ppm una señal que se asignó al C-3 del isómero *E*. Mientras que en 150.9 ppm se observa una señal que se asignó al C-2 de ambos isómeros. Espectro 5.



Espectro 5. RMN- ^{13}C de la mezcla del compuesto **9**

La separación de la mezcla geométrica del β -enamino éster **9** se llevó a cabo vía una placa preparativa soportada en alúmina. Los resultados muestran para ambos espectros la presencia de una mezcla de *E*:*Z* con la misma relación a la observada antes de la separación. Este resultado está apegado a lo descrito acerca del equilibrio dinámico en el que se encuentran los β -enamino éster en solución.

La adición puede ser altamente estereoselectiva o no dependiendo de las condiciones de reacción. La mejor explicación mecanística para la gran variedad de resultados estereoquímicos es la siguiente. El ataque inicial de un nucleófilo a un alquino activado **(A)** ocurre en un lado anti para dar el anión vinílico **Z(B)** en preferencia al anión vinílico **E(C)**. Si la protonación es más rápida bajo las condiciones de reacción que el equilibrio, este compuesto conduce al isómero **Z(D)** a través de la adición anti. El anión vinílico **Z(B)** inicialmente formado puede isomerizar al anión vinílico **E(C)** por medio del anión lineal con hibridación sp **(E)** y sus diversas contribuciones de resonancia. Si la protonación es lenta comparada con el equilibrio, el más estable de los dos productos será el obtenido, generalmente **(F)** cuando el nucleófilo es un alcóxido o una amina secundaria o terciaria, pero será **(D)** cuando es una amina primaria debido a los enlaces por puentes de hidrogeno. La velocidad relativa de isomerización contra la de protonación será directamente dependiente de la capacidad de activación del grupo **Z** para estabilizar por resonancia (es decir estabilizar el anión lineal **(E)**) y de la capacidad del disolvente para donar un protón al anión. Así, adiciones realizadas en solventes proticos tienden a dar una mayor proporción de adición anti que aquellas hechas en solventes aproticos. Finalmente, hay un segundo posible mecanismo de equilibrio en ciertos casos, la directa isomerización de **(C)** y **(F)** vía el intermediario zwitterionico **(G)** que puede rotar sobre el enlace simple C-C para dar lugar a cualquiera de los productos. Esquema 30.



Esquema 31

Finalmente la mezcla de isómeros geométricos del compuesto **9** se logró cristalizar en éter etílico. Cabe destacar que al microscopio se define con claridad que los cristales obtenidos no presentan una geometría única y homogénea. De esta mezcla se logró separar unos cristales y su análisis de rayos X determinó que era el isómero minoritario *E*. Figura 6.

Cuando estos cristales fueron analizados en RMN, los datos tanto en ¹H-RMN como RMN-¹³C muestran una mezcla de isómeros geométricos en una relación *E:Z* = 1:4.

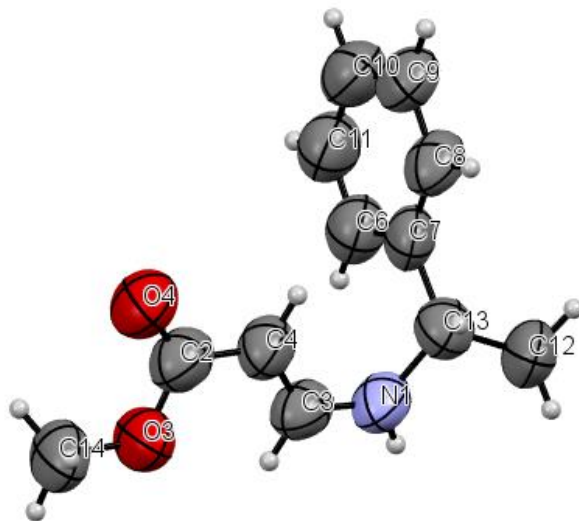
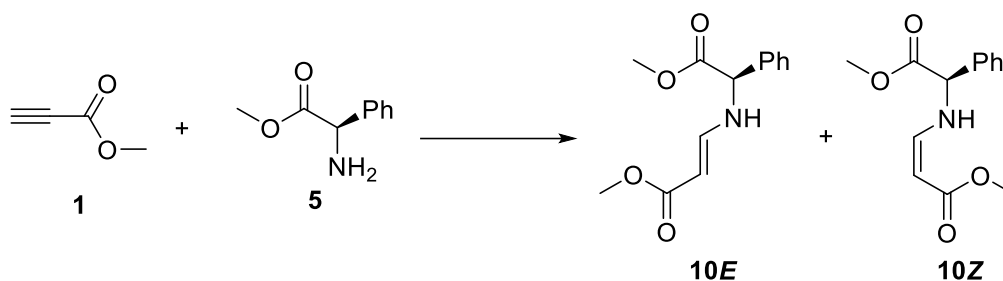


Figura 6. *ORTEP* del compuesto **9E**

Pensando en que la presencia del grupo fenilo y metil de la fenil etilamina pudiera tener una participación en el equilibrio dinámico observado, se decidió utilizar una amina quiral que presentara un sustituyente más voluminoso con la finalidad de ver si esto cambiaría la relación diastereomérica de los productos. Para tal fin decidimos utilizar la amina quiral **5**.

III.1.3 Síntesis del β -enamino éster **10** derivado del éster metílico de la (*R*)-(-)-2-fenilglicina **5**.

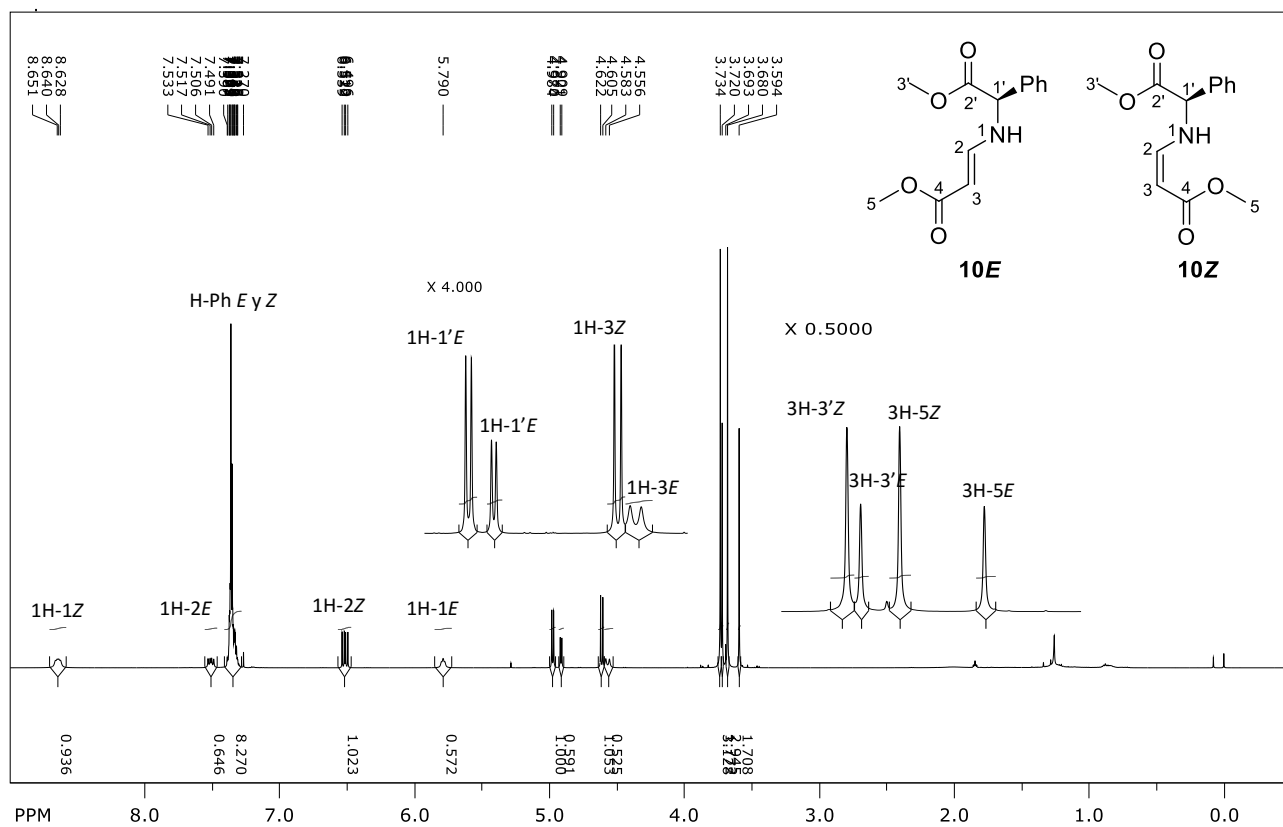


Esquema 32

1) El primer experimento fue en THF anhidro a temperatura ambiente. Después de 10 horas de reacción no se observó la presencia del amino éster **5**. El compuesto **10** se obtuvo como una mezcla de isómeros geométricos con una relación *E*:*Z* = 4:1 determinada a partir del espectro de RMN-¹H del crudo de reacción. Después de llevar a cabo la purificación por cromatografía en columna en SiO₂ (éter de petróleo:AcOEt, 70:30) se obtuvo la mezcla de isómeros *E*:*Z* = 1:2 a favor del isómero *Z* y con un rendimiento químico del 75%.

2) El segundo experimento se llevó a cabo utilizando como disolvente éter etílico. Después de 20 horas de reacción se obtuvo el β -enamino éster **10** como mezcla de isómeros geométricos *E*:*Z* = 2:1 determinada a partir del espectro de RMN-¹H del crudo de reacción. Después de llevar a cabo la purificación por cromatografía en columna en SiO₂ (Bencina:AcOEt, 70:30) se obtuvo como mezcla *E*:*Z* el compuesto **10** con un rendimiento químico del 70% y una relación *E*:*Z* = 1:2.

En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla del compuesto **10**, se observa en 4.55 ppm una señal doble (J de 13.5 Hz) asignada al H-3 del isómero E y en 4.68 ppm una señal doble (J de 8.5 Hz) asignada al H-3 del isómero Z . Mientras que en 6.58 ppm se observa una señal doble de doble (J de 13.0 y 8.5 Hz) que se asignó al H-2 del isómero Z y en 7.51 ppm una señal doble de doble (J de 13.5 y 8.0 Hz) que se asignó al H-2 del isómero E . Espectro 6.



Espectro 6. RMN- ^1H de la mezcla del compuesto **10**

Después de probar diferentes mezclas de disolventes la mezcla de isómeros geométricos del compuesto **10** cristalizó en éter etílico a temperatura de refrigeración. En un análisis en el microscopio de los cristales se pudo observar que unos eran amorfos, mientras que otros tenían una geometría cubica y en un estudio por difracción de rayos X de estos últimos pudo difractar el isómero *E* el cual es el minoritario. Figura 7.

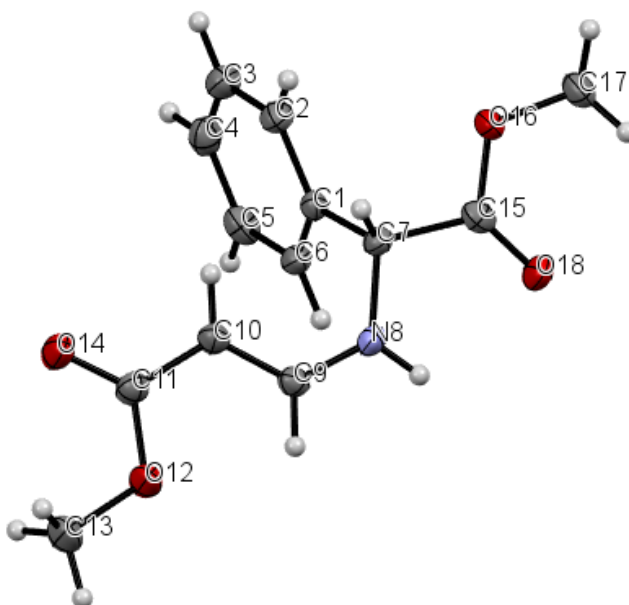
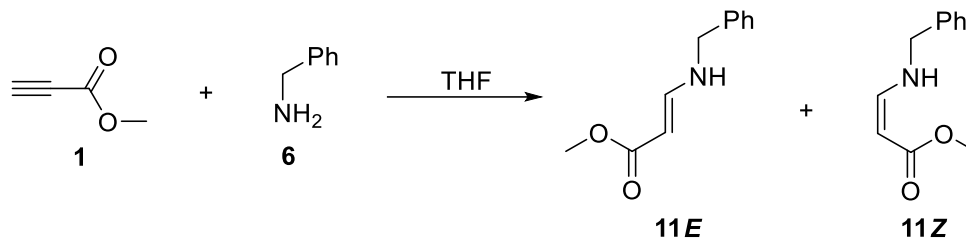


Figura 7. ORTEP del compuesto **10E**.

III.1.4 Síntesis del β -enamino éster **11** derivado de la bencilamina **6**.

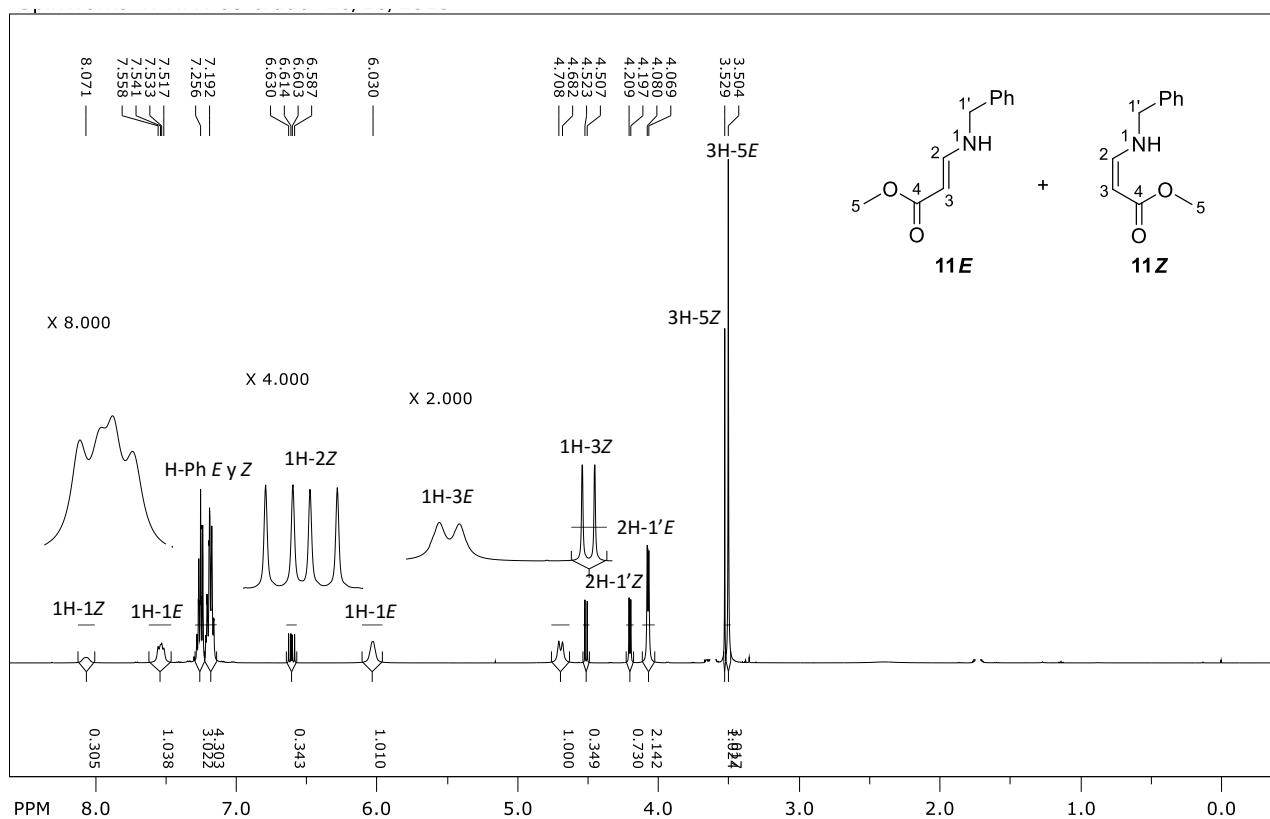


Esquema 33

Considerando los resultados descritos para las aminas primarias quirales, se decidió llevar a cabo la reacción con bencilamina **6**, con la finalidad de mantener la función bencílica sin sustituyente y evaluar los resultados tanto químico como estereoquímico del proceso.

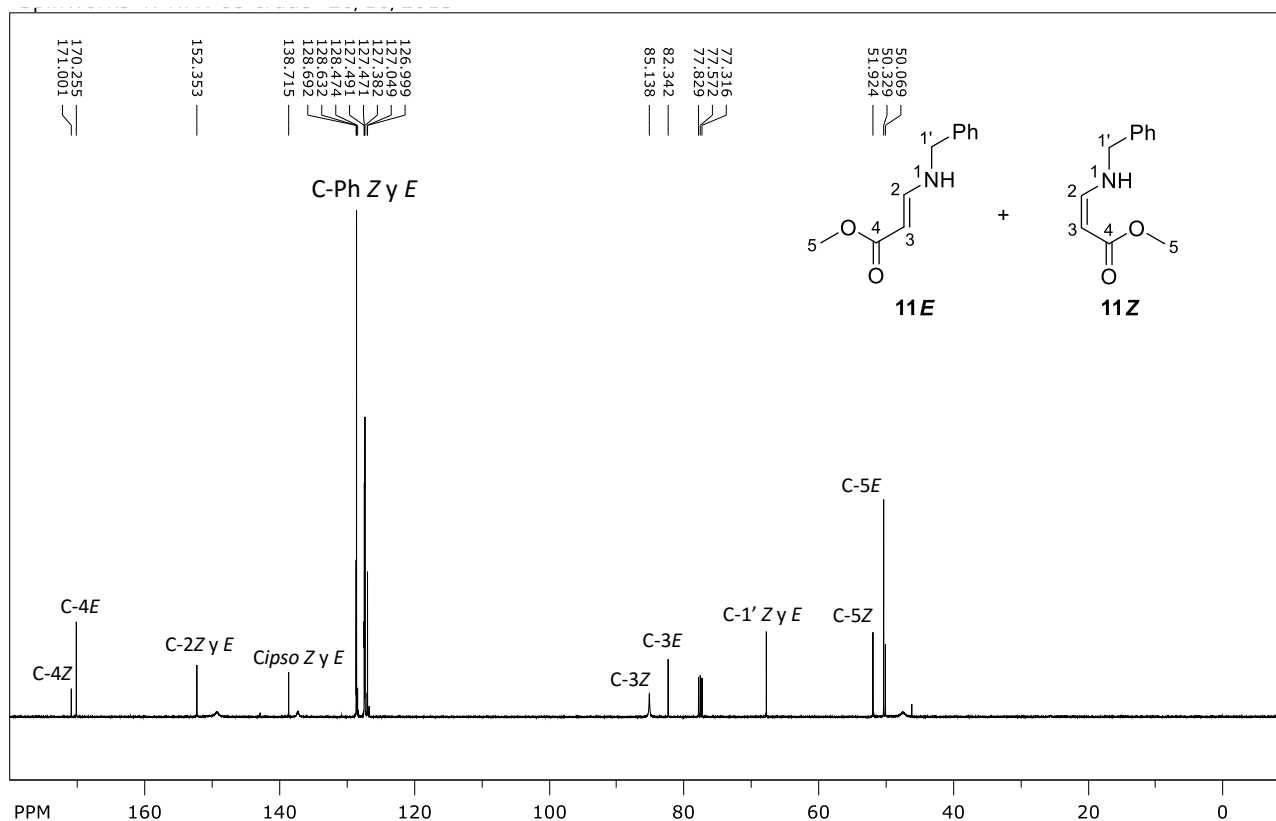
La síntesis del compuesto **11** se realizó haciendo reaccionar el propiolato de metilo **1** con la bencilamina **6** en THF a temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por CCF y al cabo de 4 horas ya no se observó la bencilamina. El rendimiento fue del 100 %, una relación diasteromérica $E:Z = 3:1$.

En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla de isómeros geométricos del compuesto **11** presenta, en 4.50 ppm una señal doble (J de 8.0 Hz) asignada al H-3 del isómero *Z* y en 4.68 ppm una señal doble (J de 13.0 Hz) asignada al H-3 del isómero *E*. En 6.58 ppm se observa una señal doble de doble (J de 8.0 y 13.0 Hz) que se asignó al H-2 del isómero *Z* y en 7.51 ppm una señal doble de doble (J de 8.5 y 12.5 Hz) que se asignó al H-2 del isómero *E*. Espectro 8.



Espectro 8. RMN- ^1H de la mezcla del compuesto **11**

En el espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla de isómeros geométricos de este compuesto, aparece en 82.3 ppm una señal que se asignó al C-3 del isómero *E* y en 85.1 ppm una señal que se asignó al C-3 del isómero *Z*. Mientras que en 152.3 ppm se observa una señal que se asignó al C-2 de ambos isómeros. Espectro 9.



Espectro 9. RMN- ^{13}C de la mezcla del compuesto **11**

Este resultado sugiere que los sustituyentes en el átomo de carbono bencílico de las aminas primarias quirales juegan un papel importante en el rendimiento químico y estereoquímico de la reacción.

RESUMEN

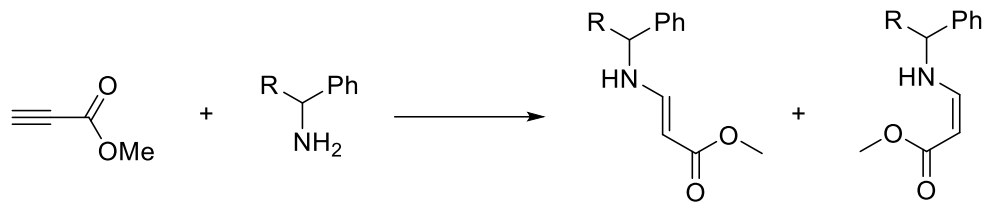


Tabla 2.

	Rendimiento	<i>E</i>	<i>Z</i>
R = CH₂-OH	99 %	1	3
R = -CH₃	100 %	1	4
R = CO₂Me	75 %	1	2
R = H	100 %	3	1

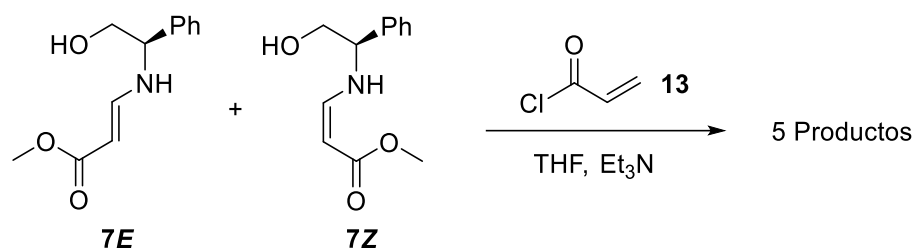
III. 2 Síntesis de 5-carboximetil-3,4-dihidro-piridin-2*H*-ona quirales.

Una vez obtenidos y caracterizados los β -enamino ésteres, se llevó a cabo la aza-anulación de estos compuestos con el cloruro de acrililo **13** que permitiera sintetizar las correspondientes 5-carboximetil-3,4-dihidropiridin-2*H*-onas.

III.2.1 (*R*)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **14**

En una primera aproximación la mezcla de isómeros geométricos del β -enamino éster **7** derivado se hizo reaccionar a temperatura ambiente con el cloruro de acrililo **13** en THF anhidro y en presencia de trietilamina para neutralizar el ácido clorhídrico que se genera en la reacción. La reacción se monitoreó por CCF y al cabo de 4 h ya no se observó materia prima, sin embargo, cuando el crudo de reacción se analizó por RMN se observaron 5 productos diferentes a la materia prima. El crudo de reacción se analizó por RMN y la complejidad de este confirmó la presencia de varios productos.

Esquema 33.



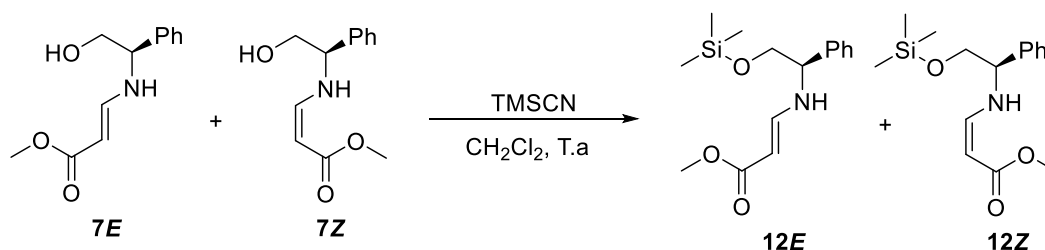
Esquema 34

Posteriormente la reacción se llevó a cabo en THF anhidro a reflujo sin trietilamina. La reacción se monitoreó por CCF y después de 2 horas no se observó materia prima, sin embargo en la placa era posible distinguir hasta 6 productos diferentes. El crudo de

reacción se analizó por RMN y no fue posible distinguir alguna señal que indicara la presencia del producto esperado.

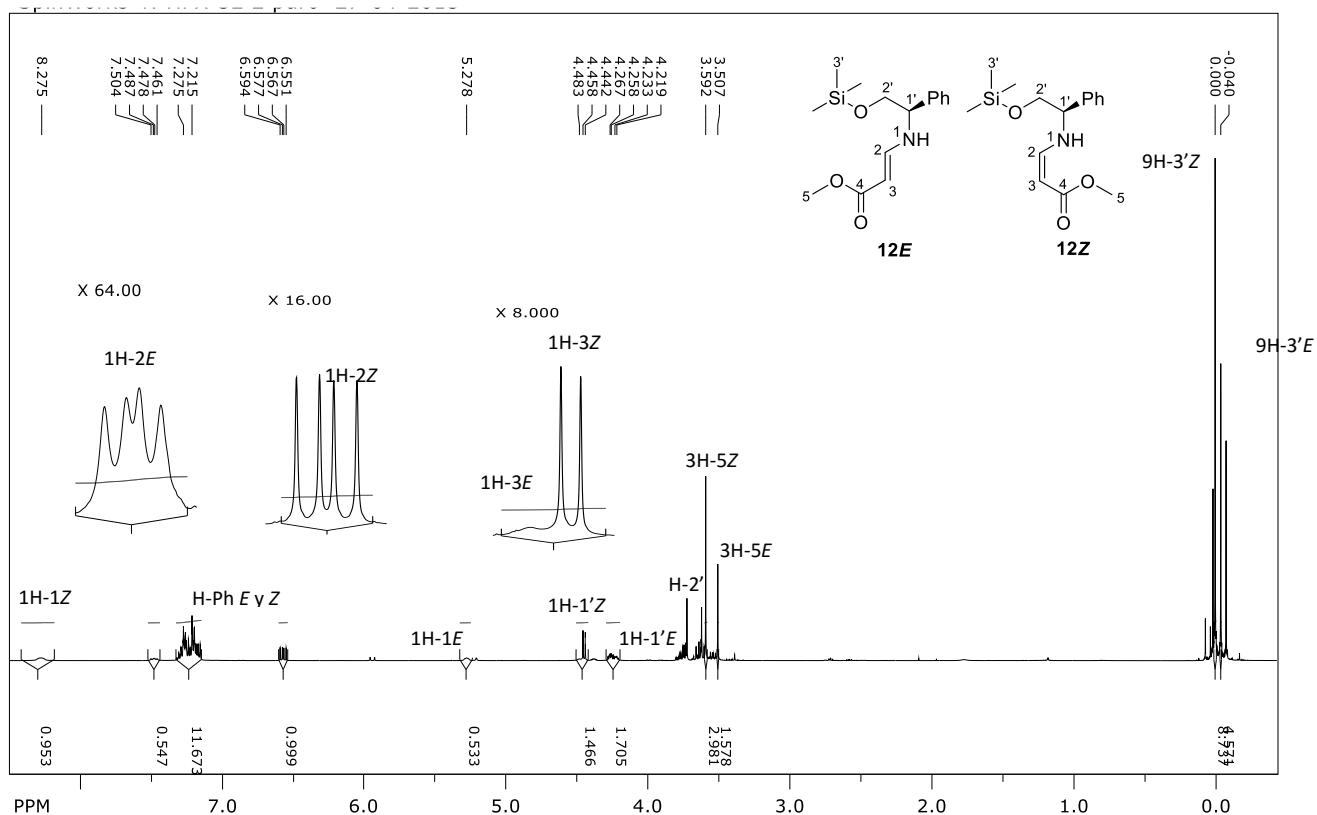
Otra variante que se probó fue llevar a cabo la reacción a 0 °C en THF anhidro. La reacción se monitoreó por CCF y al cabo de 2 horas ya se había consumido toda la materia prima sin embargo era posible observar hasta 5 productos. Cuando el crudo de reacción se analizó por RMN sólo había productos de degradación. Finalmente se realizó una prueba con trietilamina a 0 °C pero solamente hubo degradación de la materia prima. Dado los resultados negativos, se optó por cambiar la metodología.

Con la finalidad de investigar si la presencia del grupo –OH del compuesto **7** pudiera estar influyendo o reaccionando con el cloruro de aciloilo **13**, este se protegió con cianuro de trimetilsilano. Después de purificar por cromatografía en columna en SiO₂ se obtuvo el compuesto **12** con un rendimiento del 90% como mezcla de isómeros geométricos en una relación *E*:*Z* = 1:2. El análisis en RMN-¹H de éste compuesto fue suficiente para confirmar su estructura. Esquema 35.



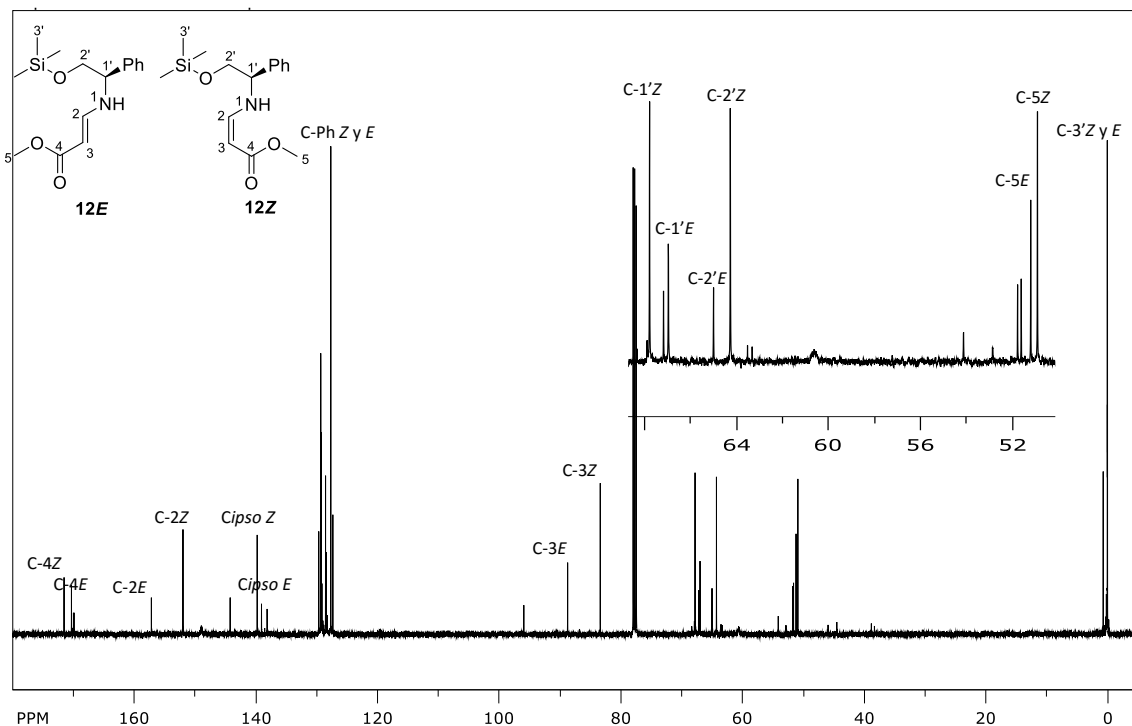
Esquema 35

En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla **12** se observa, en 4.44 ppm una señal doble asignada al H-3 del isómero *Z*. Mientras que en 6.54 ppm se observa una señal doble de doble que se asignó al H-2 del isómero *Z*. En 7.45 ppm una señal doble de doble que se asignó al H-2 del isómero *E*. Espectro 10.



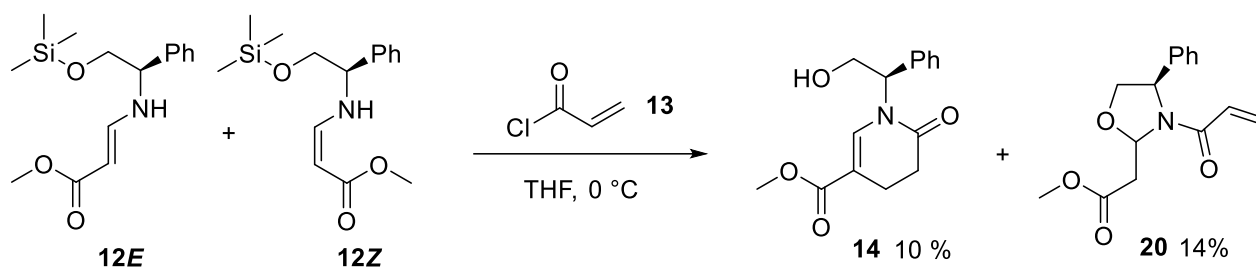
Espectro 10. RMN- ^1H de la mezcla del compuesto **7**.

En el espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla de isómeros geométricos de este compuesto, aparece en 82.3 ppm una señal que se asignó al C-3 del isómero *E* y en 85.1 ppm una señal que se asignó al C-3 del isómero *Z*. Mientras que en 152.3 ppm se observa una señal que se asignó al C-2 de ambos isómeros. Espectro 9.



Espectro 11. RMN- ^{13}C de la mezcla del compuesto **12**.

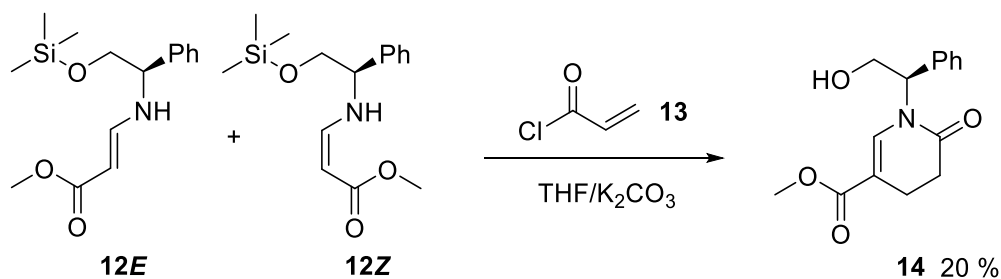
Posteriormente, con la mezcla de **12** se llevó a cabo la reacción con cloruro de aciloilo **13**. A Una solución de **12** en THF a 0 °C se le agregó cloruro de aciloilo **13** y al cabo de 1.5 horas de reacción en CCF se observó el consumo total de la materia prima. La reacción se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna en SiO_2 y se obtuvieron dos fracciones las cuales se analizaron por RMN. Una ellas corresponde a la 5-carboximetil-dihidropiridin-2(*H*)-ona **14** con un rendimiento del 10 %. Mientras que la otra fracción corresponde al oxazol **20** con un rendimiento del 14 %. Esquema 36.



Esquema 36

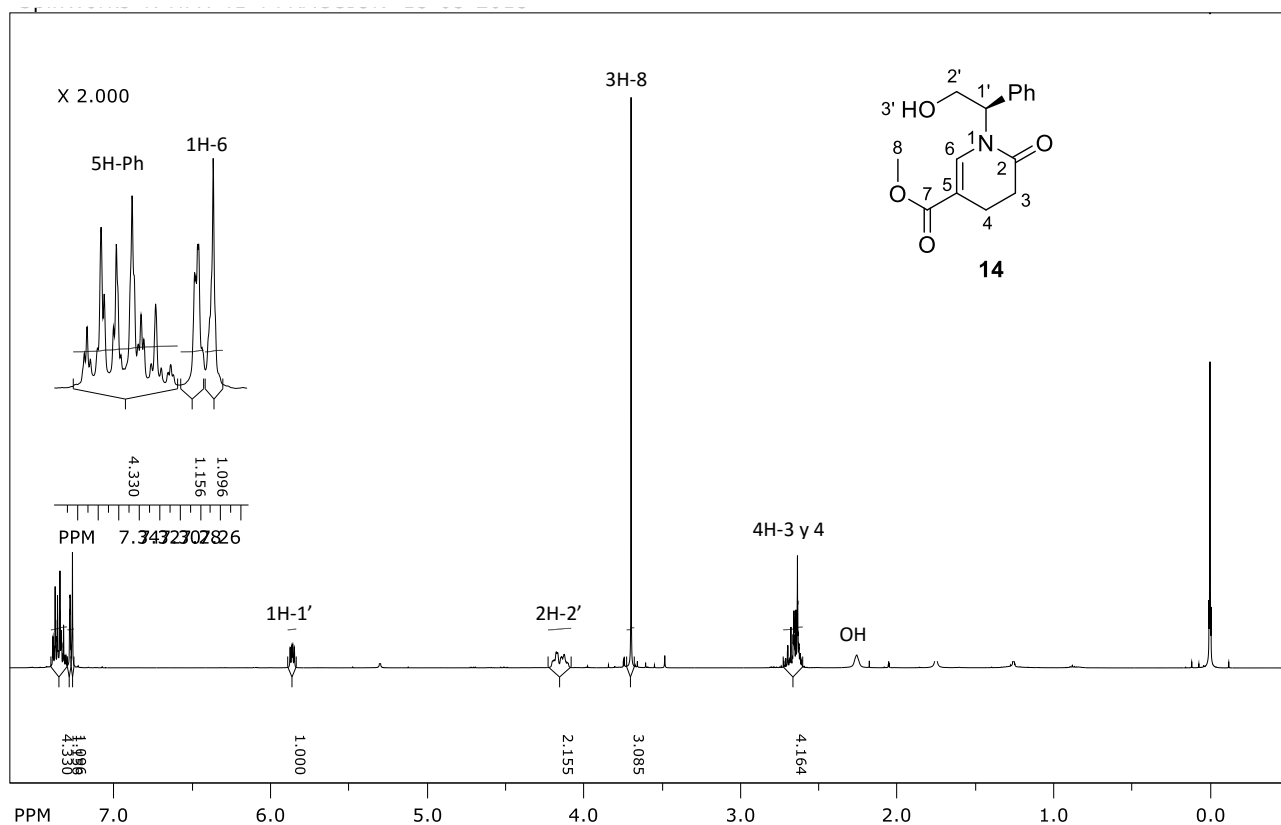
En consecuencia, se llevó a cabo la reacción anteriormente descrita en THF a 0 °C y en presencia de trietilamina con el fin de neutralizar el ácido y evitar la descomposición de la materia prima y los productos en formación. Al cabo de 4 horas de reacción en CCF ya no se observó materia prima, la reacción se llevó a sequedad y se le hicieron lavados con agua. La fase orgánica se purificó por cromatografía en columna (alúmina) y el rendimiento fue del 15 %. El complejo residuo mayoritario no se pudo caracterizar espectroscópicamente.

Finalmente se llevó a cabo la reacción en THF a 0 °C, usando como base K_2CO_3 . La reacción se monitoreó por CCF y después de tres horas ya no se observó materia prima. Se realiza el mismo procedimiento de purificación que en la reacción anterior y el rendimiento del compuesto **14** fue del 20%. Esquema 37.



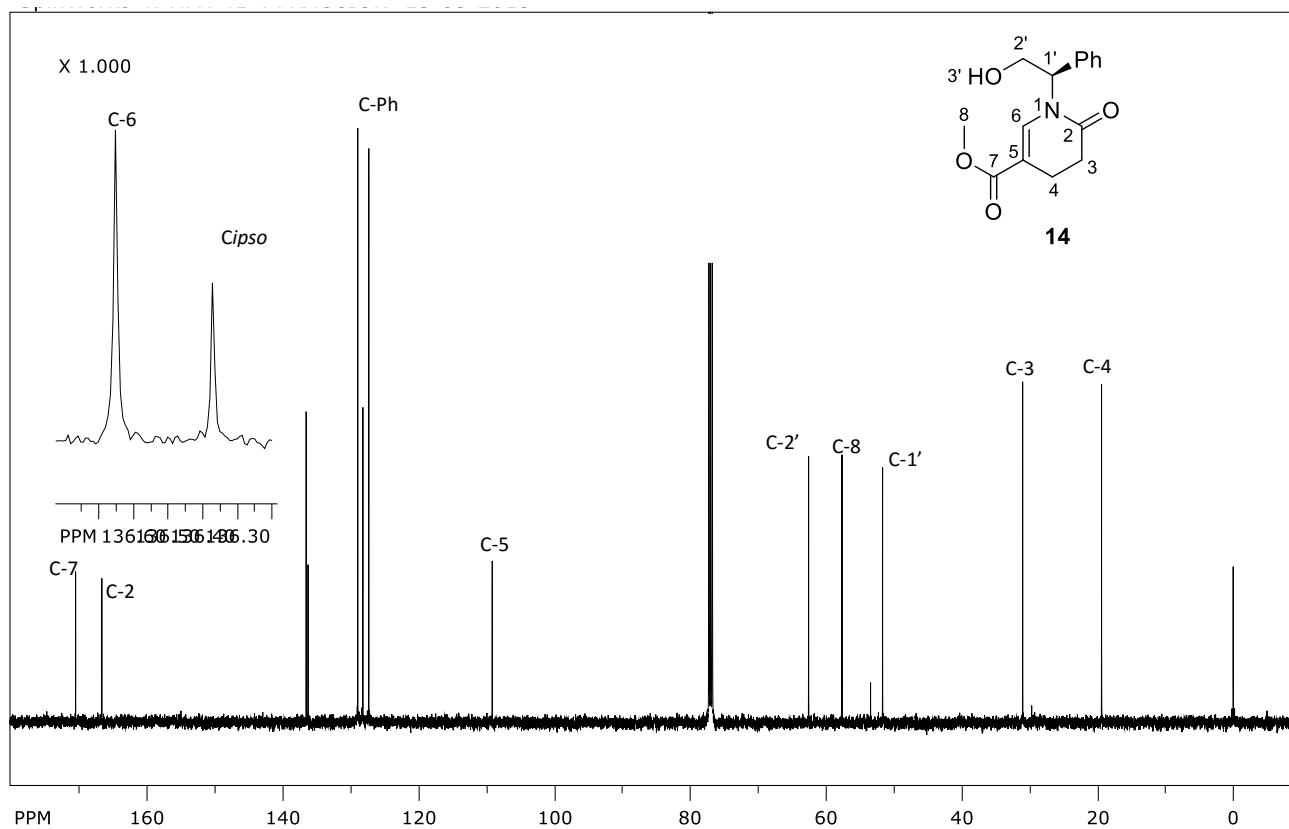
Esquema 37

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **14** se observa, en 4.1 ppm una señal múltiple asignada a los H-4 y H-3. En 5.88 ppm se observa una señal múltiple que se asignó al H-1'. Este desplazamiento es típico del sistema cíclico de estas estructuras. Mientras que en 7.26 ppm se observa una señal simple que se asignó al H-6. Espectro 12.



Espectro 12. RMN-¹H de la mezcla del compuesto **14**.

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **14**, se observa en 109 ppm una señal que se asignó al C-5 y en 136.6 ppm una señal que se asignó al C-6. Las demás señales confirman la estructura propuesta. Espectro 13.

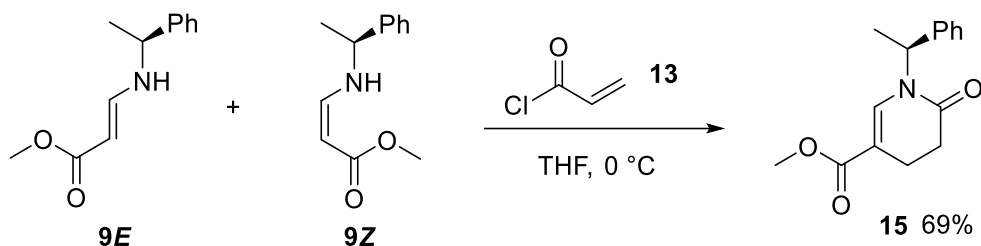


Espectro 13. RMN-¹³C del compuesto **14**

Dado los bajos rendimientos del proceso antes descrito, se decidió utilizar la mezcla de isómeros geométricos del β -enamino éster **9** en la condensación con el cloruro de acrililo **13** para acceder a la carboximetil-3,4-dihidropiridin-2*H*-ona **15**.

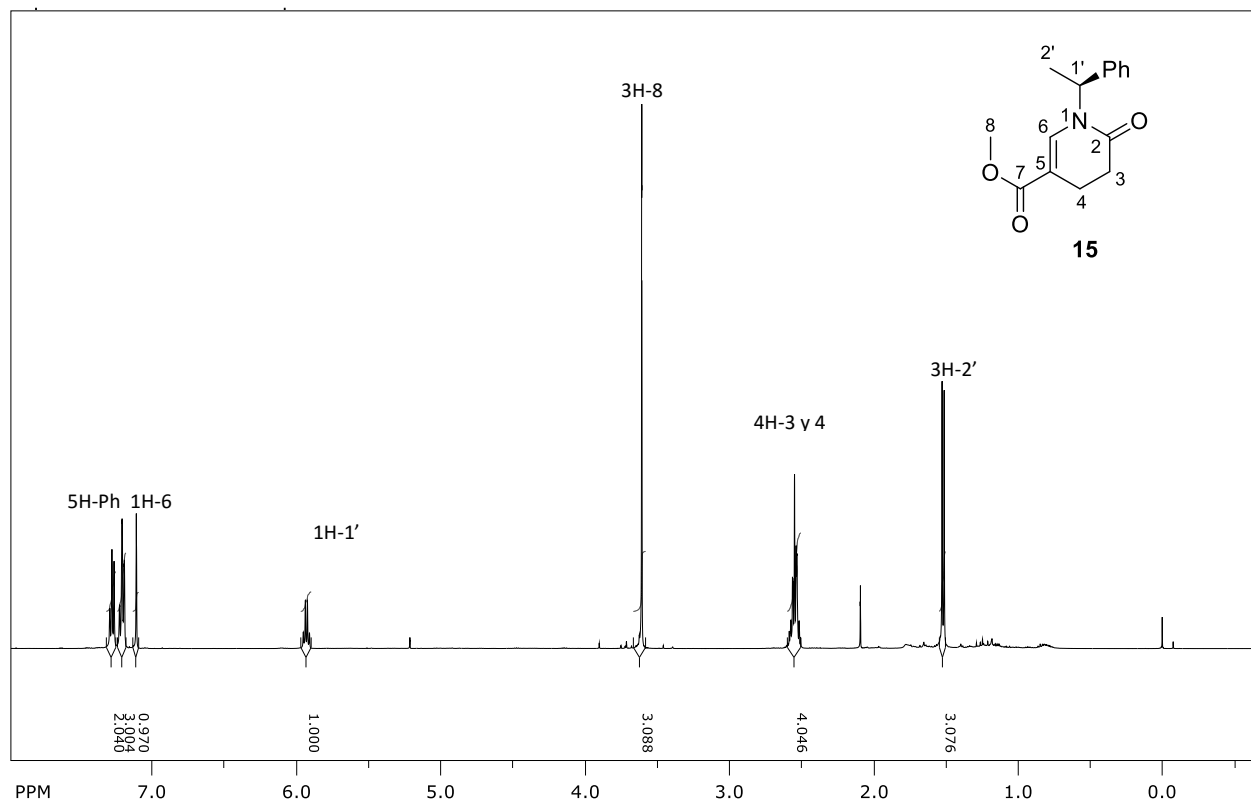
III.2.2 (S)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **15**

En la primera aproximación, a una solución de la mezcla **9** en agitación de los isómeros geométricos del β -enamino éster **9** en THF a 0 °C se hizo reaccionar con el cloruro de acrililoilo **13**. La reacción se siguió por CCF y al cabo 2 h ya no se observó materia prima. La reacción se llevó a sequedad, se purificó por cromatografía en columna en sílice y se obtuvo el compuesto **15** con un rendimiento del 69 %. Cuando este proceso se llevó cabo a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto **15** en un rendimiento del 55 %. Esquema 38.



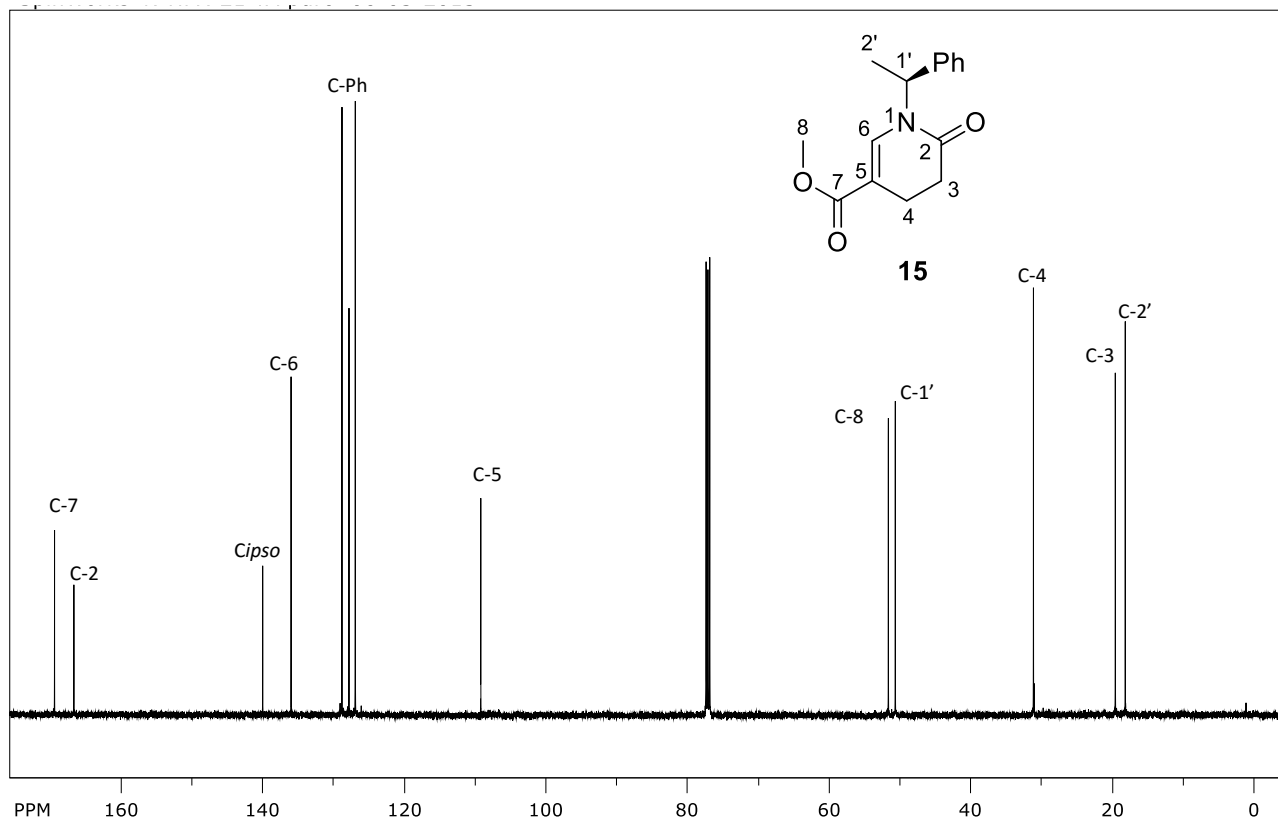
Esquema 38

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **15** presenta en 2.57 ppm una señal múltiple asignada a los H-4 y H-3. En 5.70 ppm se observa una señal múltiple que se asignó al H-1', este desplazamiento es típico del sistema cíclico de estas estructuras. En 7.26 ppm se observa una señal simple que se asignó al H-6. Espectro 14.



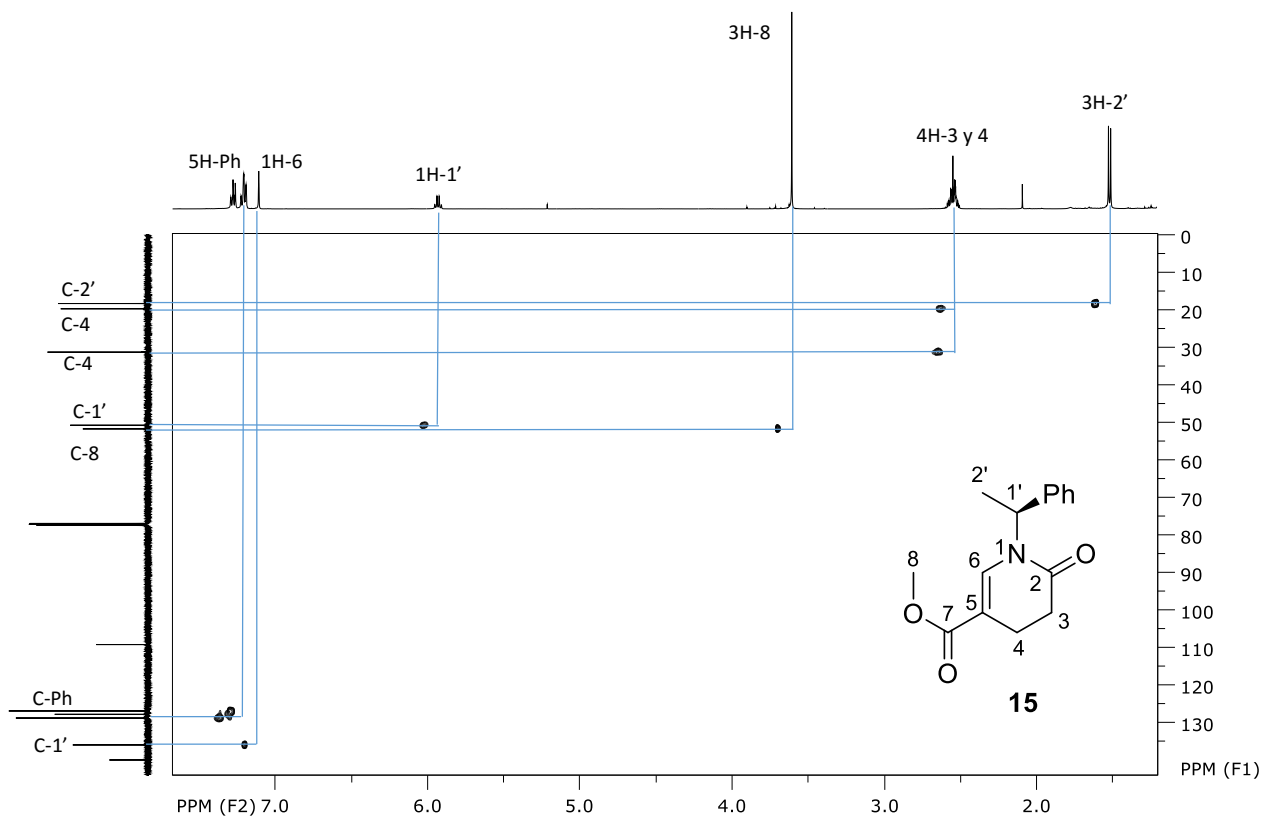
Espectro 14. RMN-¹H del compuesto **15**.

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **15**, se observa en 108 ppm una señal que se asignó al C-5 y en 134.6 ppm una señal que se asignó al C-6. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 15.



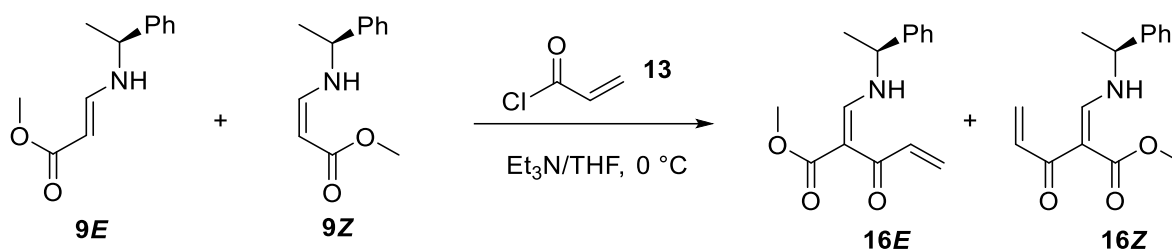
Espectro 15. RMN- ^{13}C del compuesto **15**.

Con la finalidad de hacer una asignación final inequívoca en RMN del compuesto **15** se llevó a cabo el experimento HSQC. Espectro 16.

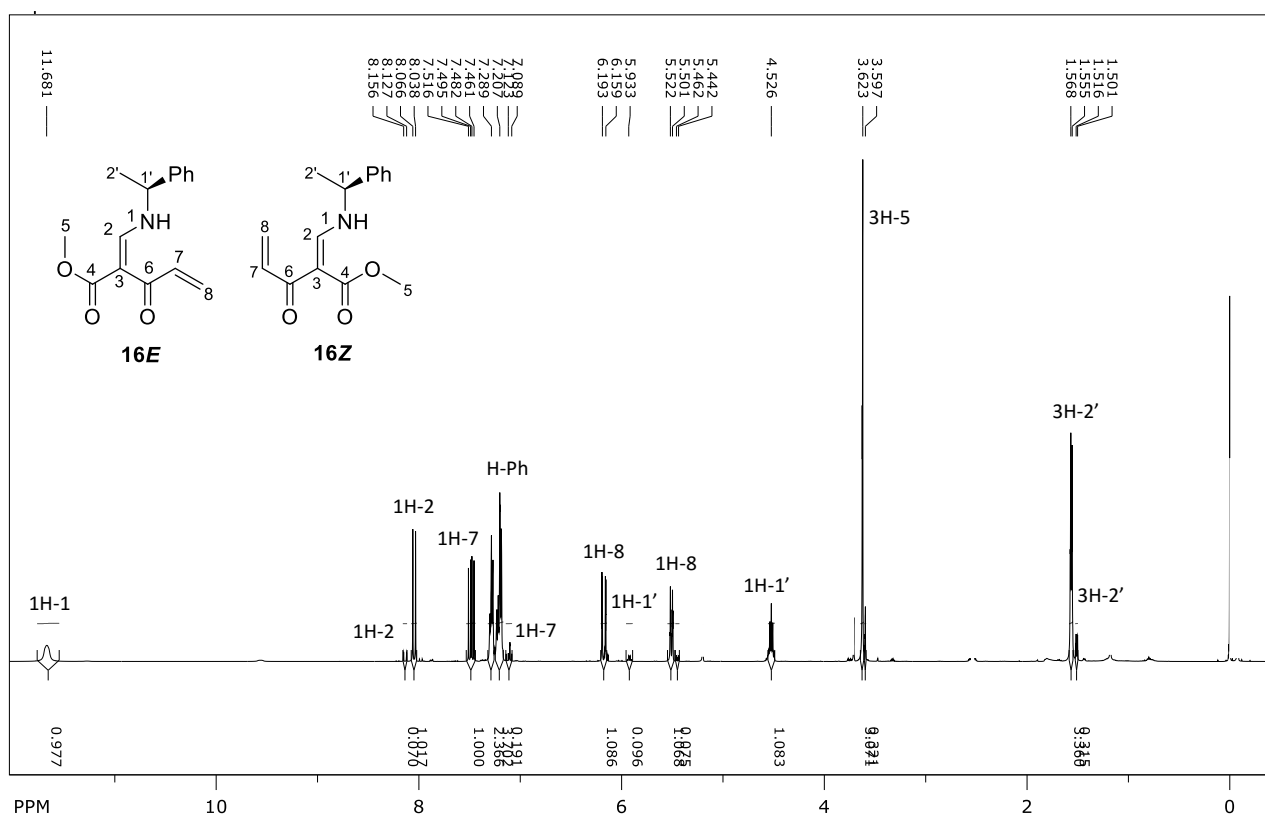


Espectro 16. Espectro HSQC del compuesto **15**.

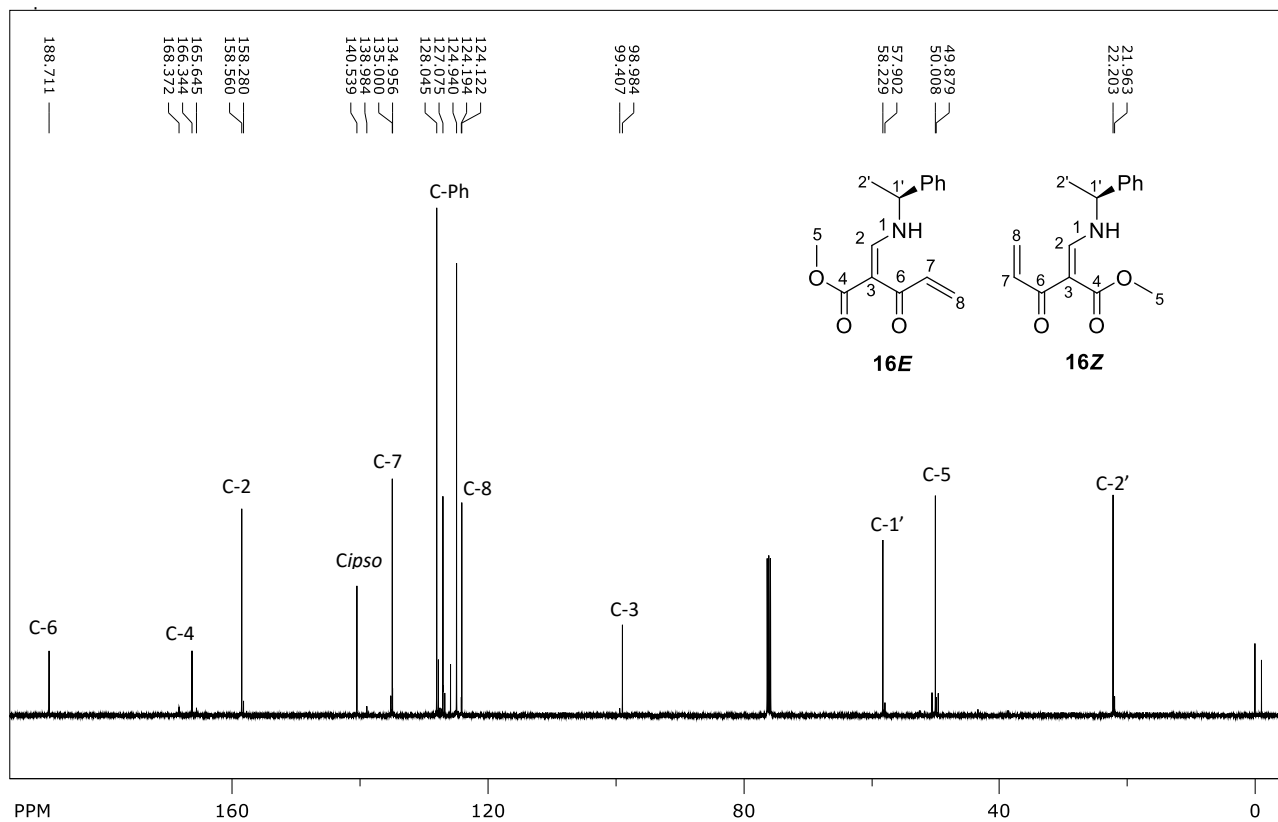
Finalmente se llevó a cabo la reacción en THF y a 0°C, en presencia de trietilamina. La materia prima se consumió en 30 minutos de acuerdo con la CCF. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sílice y se obtuvo el compuesto **16** en 90 % de rendimiento. Sin embargo el producto obtenido corresponde a una compleja mezcla de β -enamino ésteres **16** con un rendimiento del 96% y una relación de isómeros geométricos 90:10 que no pudo ser asignada por RMN. Esquema 39.



En el espectro de RMN-¹H de la mezcla de isómeros geométricos de este compuesto, se observa en 7.5 ppm una señal doble de doble (*J* de 10.5 Hz y 16.5 Hz) asignada al H-7 del isómero mayoritario. Mientras que en 8.1 ppm aparece una señal doble (*J* de 14.0 Hz) que se asignó al H-2 del isómero mayoritario. Espectro 17.



En el espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla **16**, se observa en 134.9 ppm una señal que se asignó al C-7 y en 158.2 ppm una señal que se asignó al C-2. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta. Espectro 18.

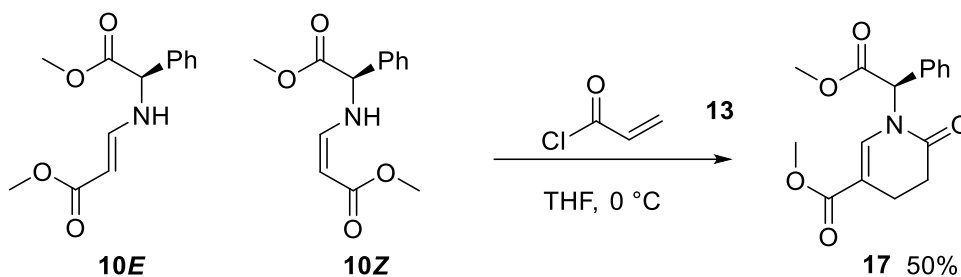


Espectro 18. RMN- ^{13}C de la mezcla del compuesto **16**.

III.2.3 **(R)-1-(2'-metoxi-2'-oxo-1'-feniletíl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo 17.**

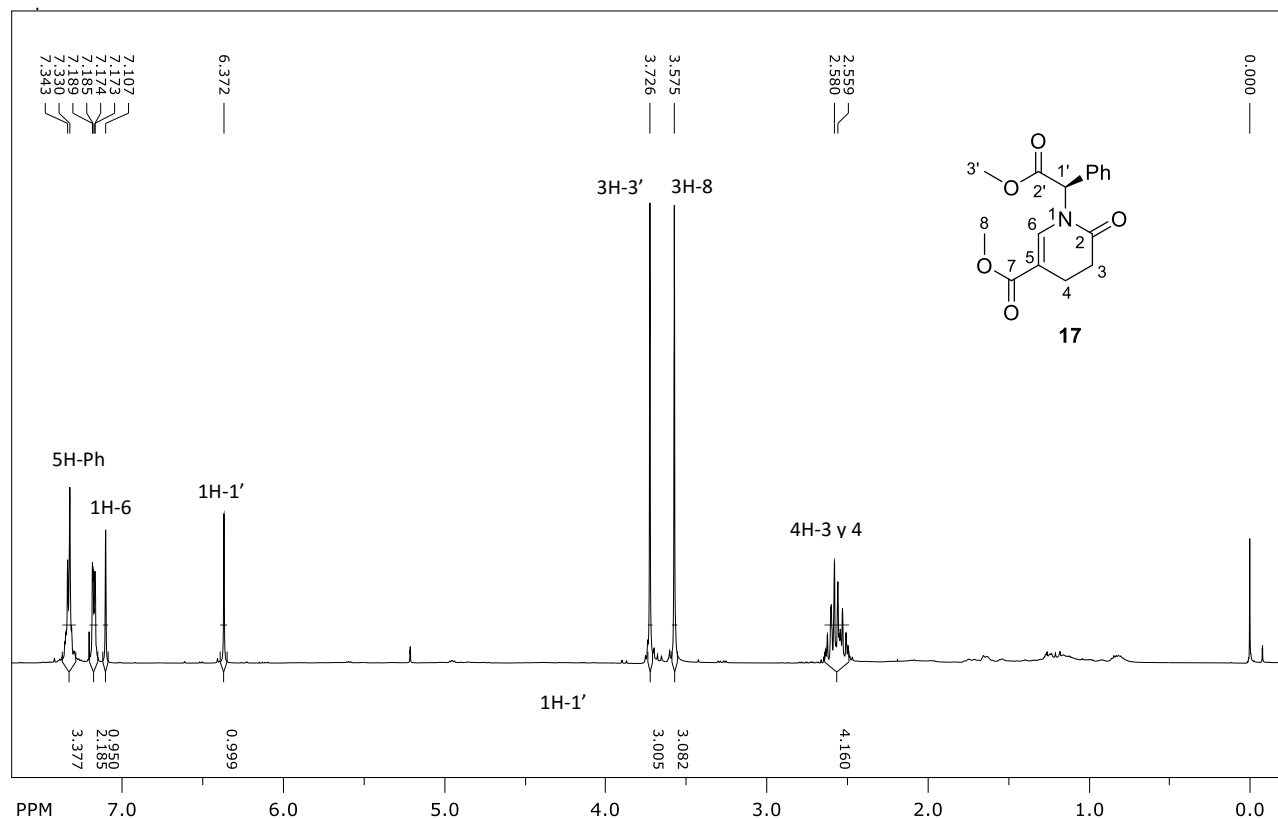
Una solución de la mezcla del β -enamino éster **10** en THF a 0°C se hizo reaccionar con el cloruro de acrililo **13**. Después de una hora la reacción se monitoreó por CCF y no se observó materia prima. El crudo de la reacción se llevó se purificó por cromatografía en columna obteniendo el compuesto **17** en un rendimiento del 50%.

Esquema 40.



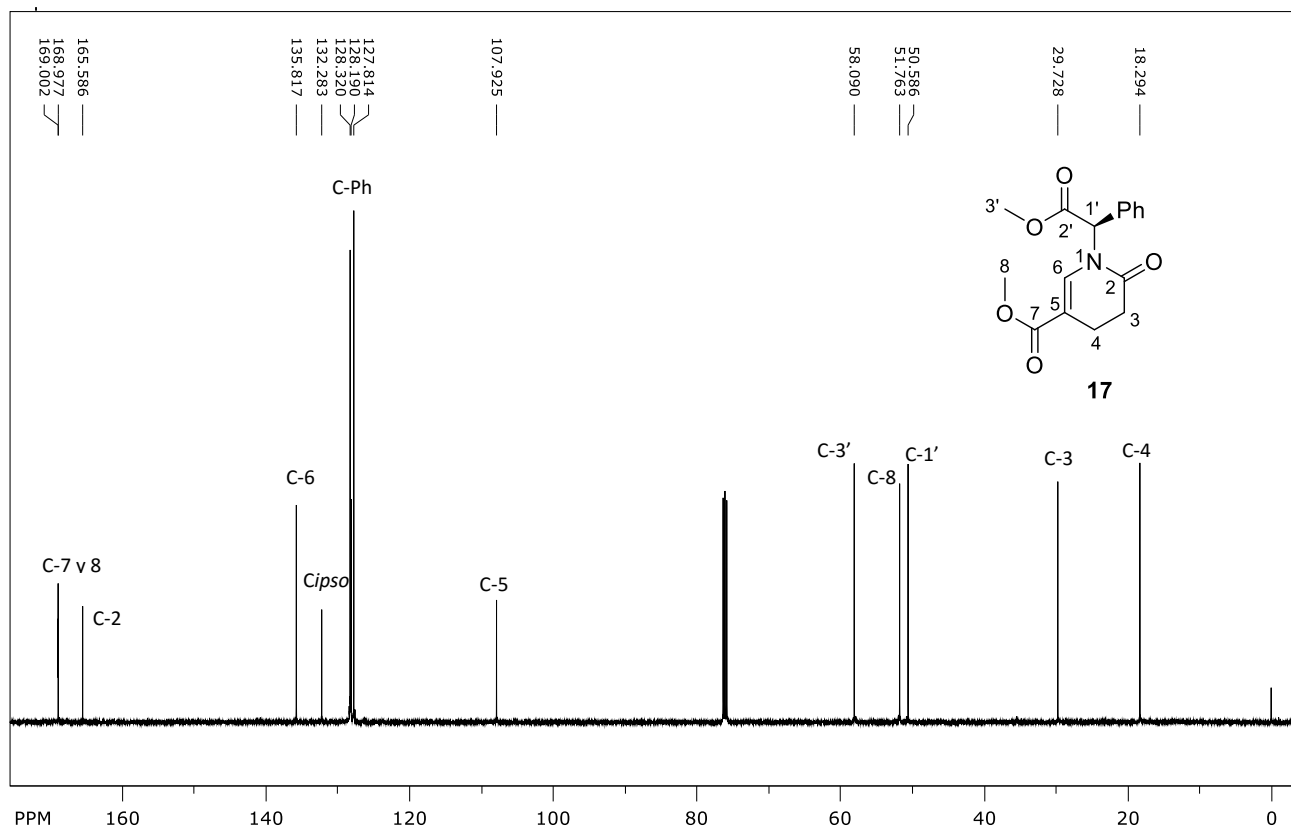
Esquema 40

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **17** presenta en 2.55 ppm una señal múltiple asignada a los H-4 y H-3. En 6.37 ppm se observa una señal múltiple que se asignó al H-1', el desplazamiento es típico del sistema cíclico de estas estructuras. Mientras que en 7.10 ppm se observa una señal simple que se asignó al H-6. Espectro 19.



Espectro 19. RMN-¹H del compuesto **17**.

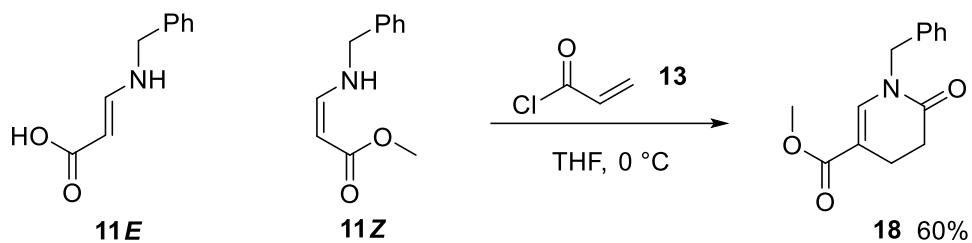
En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **17**, se observa en 107.9 ppm una señal que se asignó al C-5 y en 135.8 ppm una señal que se asignó al C-6. Las demás señales confirman la estructura propuesta. Espectro 20.



Espectro 20. RMN-¹³C del compuesto **17**

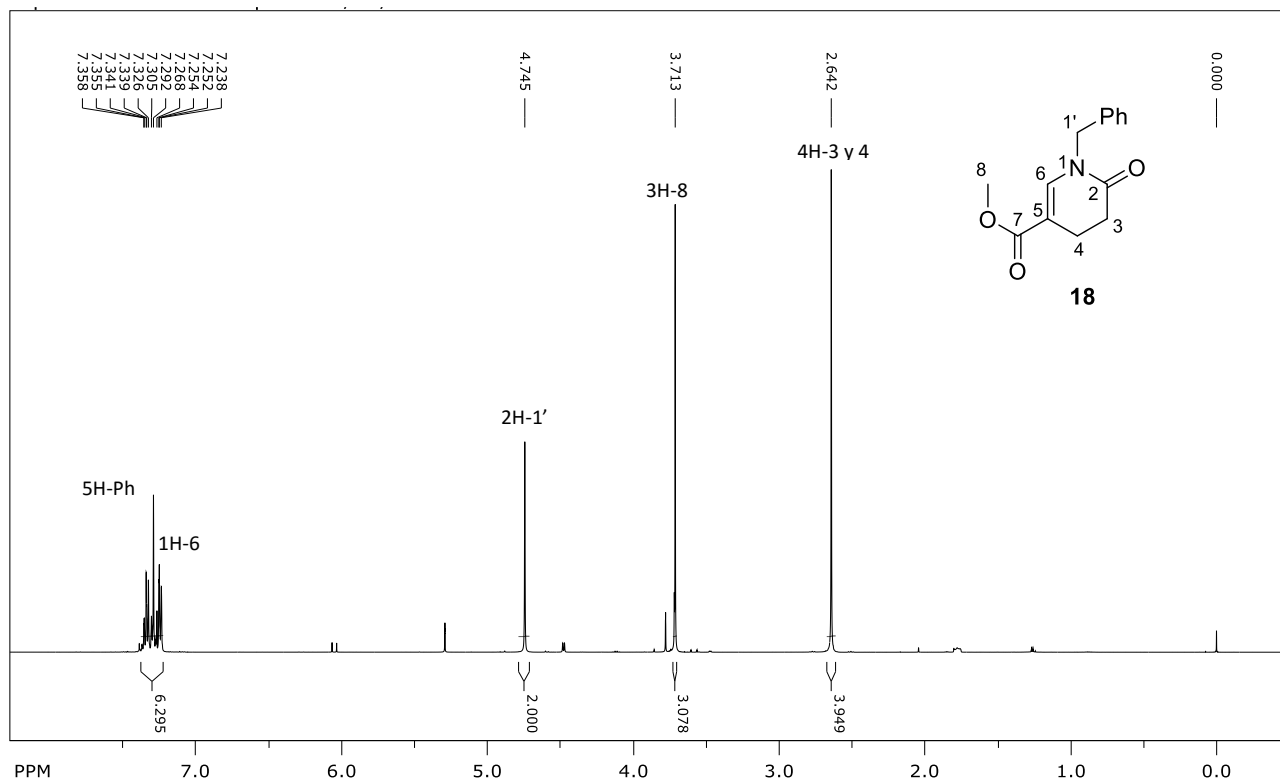
III.2.4 1-bencil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **18**

A una solución del enamino éster **11** en THF a 0 °C se le adicionó el cloruro de acrililoilo **13** y después de 2 horas de reacción se confirmó por CCF el consumo de la materia prima. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo el compuesto **18** con un rendimiento del 60 %. Esquema 41.



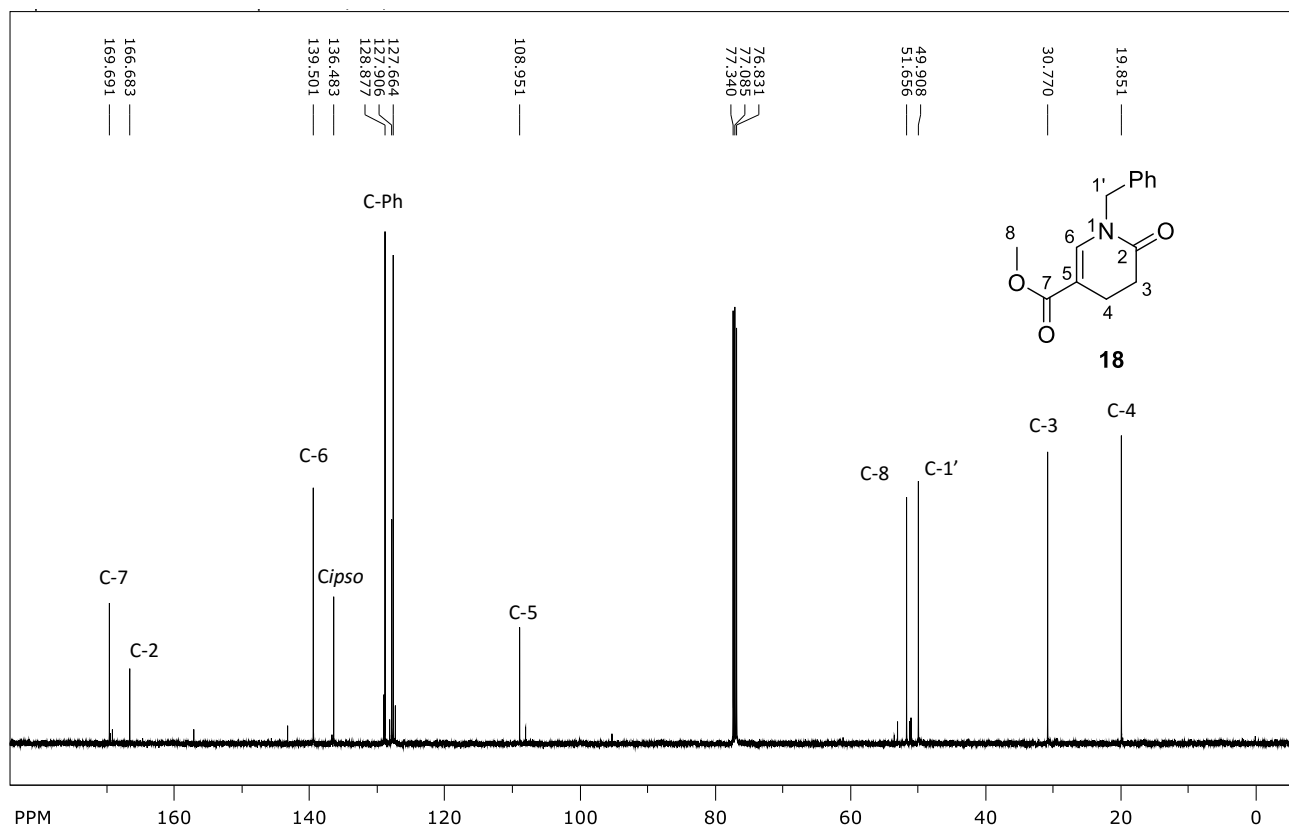
Esquema 41

El espectro de RMN- ^1H del compuesto **18** presenta en 2.64 ppm una señal simple asignada a los H-4 y H-3. Mientras que en 4.74 ppm se observa una señal simple que se asignó al H-1'. Espectro 21.



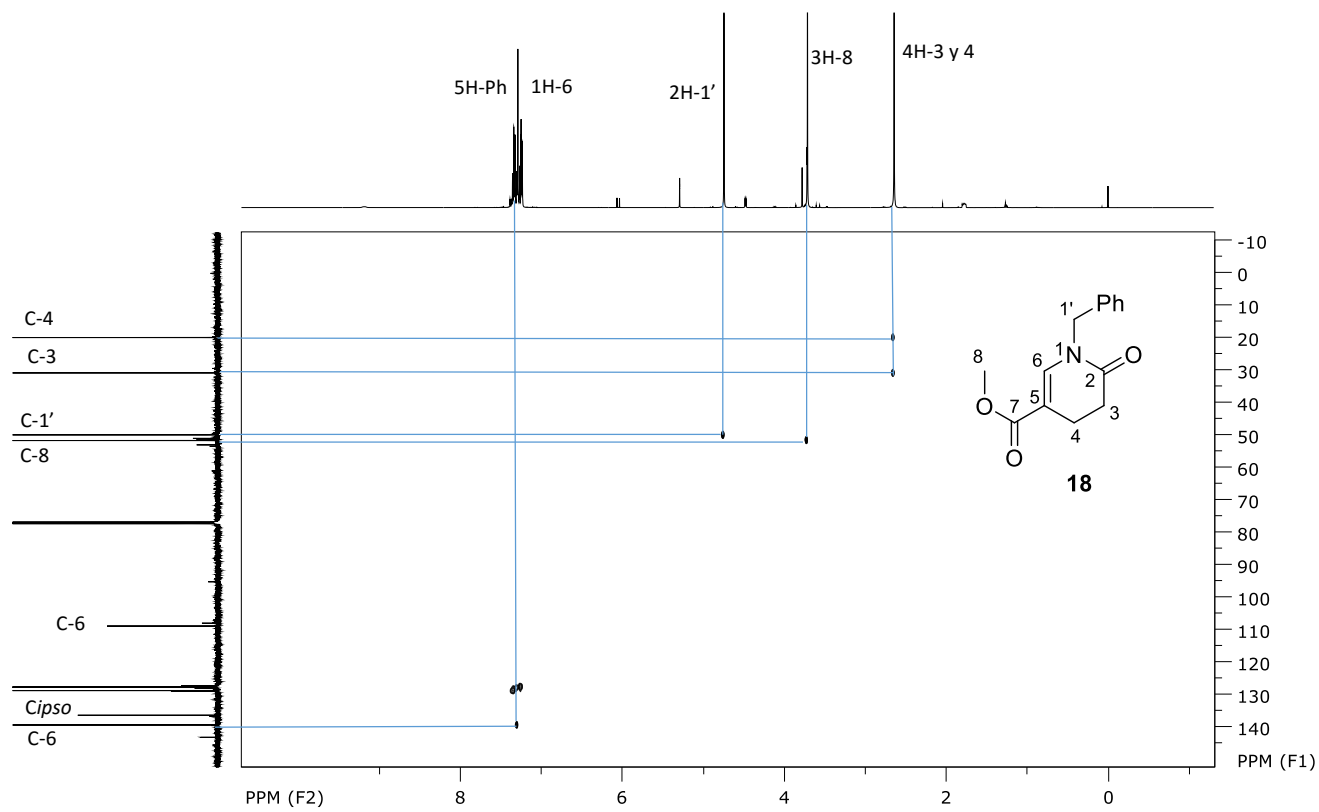
Espectro 21. RMN- ^1H del compuesto **18**

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **18**, se observa en 108.9 ppm una señal que se asignó al C-5 y en 139.5 ppm una señal que se asignó al C-6. Las demás señales confirman la estructura propuesta. Espectro 22.



Espectro 22. RMN ¹³C-del compuesto **18**

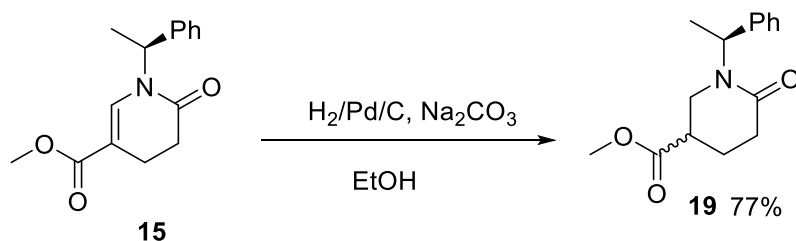
El compuesto **18** presenta en 2.64 ppm una señal simple que integra para 4H que fueron asignados a los H3 y H4. Para confirmar la correcta asignación de los H 3 y H4 se realizó el espectro HSQC del compuesto **18**. Espectro 23.



III.2.5 Reducción regioespecífica de la (S)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **15**.

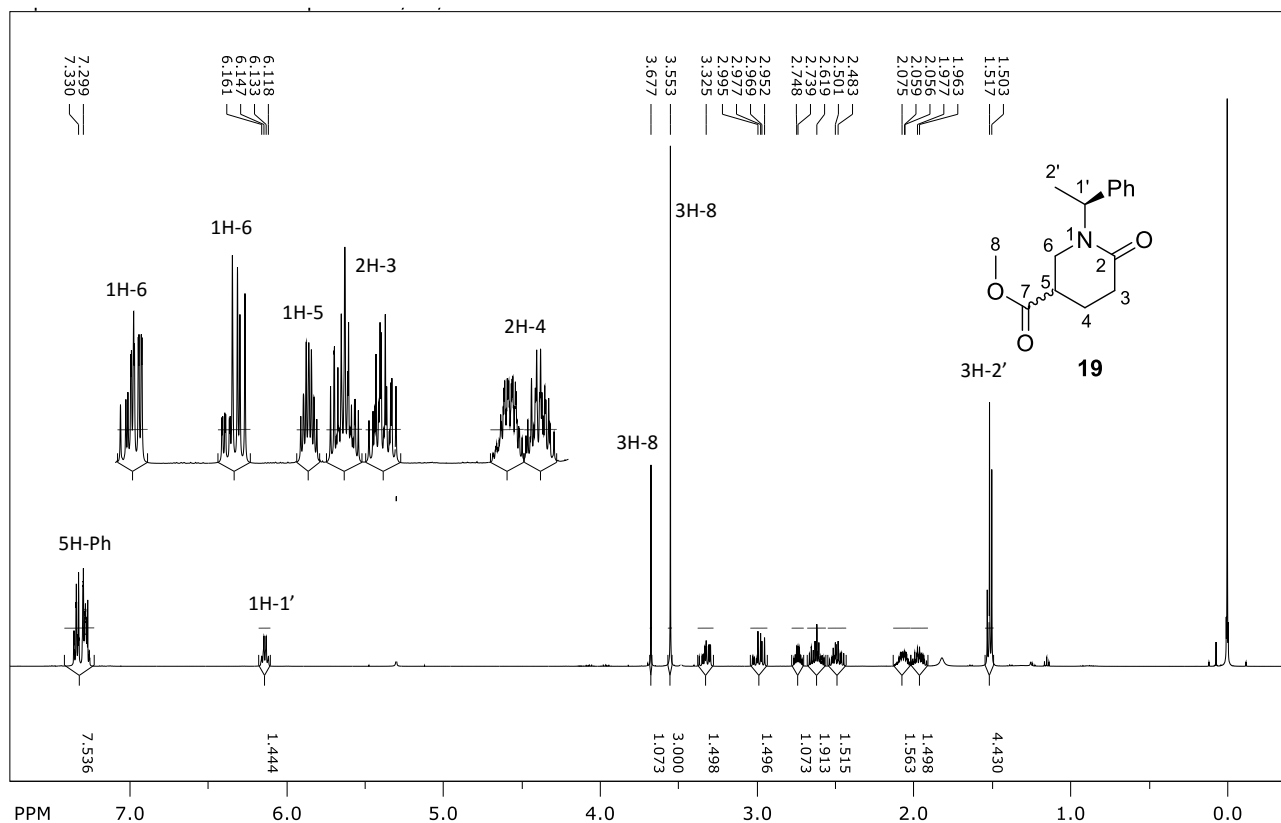
Finalmente se investigaron las condiciones para llevar a cabo la reducción regioespecífica del compuesto **15** con la finalidad de acceder a la (S)-1-(1'-feniletil)-6-oxo-piperidin-3-carboxilato de metilo **19** y evaluar tanto el rendimiento químico como estereoquímico.

Una solución del compuesto **15** en etanol en presencia de Pd/C y bicarbonato de sodio se trató con hidrógeno y después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. La reacción se filtró y se obtuvo **19** como una mezcla de diastereoisómeros con una relación aproximada de 66:33 determinada a partir del espectro de RMN-¹H del crudo de reacción. Posteriormente se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo el compuesto **19** en un rendimiento del 77% como mezcla de diastereoisómeros. Esquema 42.



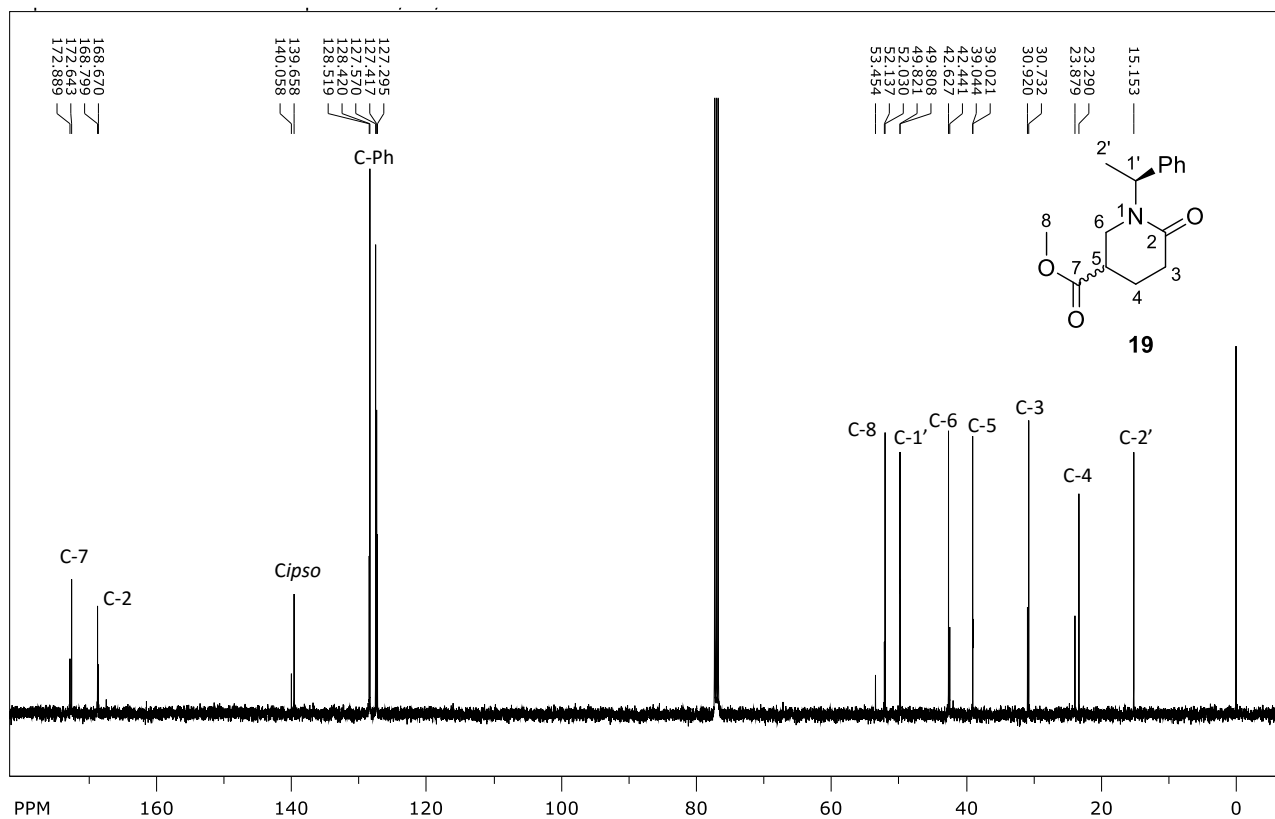
Esquema 42

El espectro de RMN-¹H del compuesto **19** presenta en 2.73 ppm una señal múltiple asignada al H-5. En 6.11 ppm se observa una señal múltiple que fue asignada al H-1'. En 2.95 ppm se observa una señal doble de doble que se asignó al H-6. La relación diastereomérica determina a partir de este espectro es de 66:33. Espectro 24.



Espectro 24. RMN-¹H del compuesto **19**

En el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **19**, se observa en 39.0 ppm una señal que se asignó al átomo de C-5. En 42.4 ppm se observa una señal que se asignó al átomo de C-6. Y en 42.6 ppm se observa una señal que se asignó al átomo de C-1'. Espectro 25.



Espectro 25. RMN- ^{13}C del compuesto **19**

CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro punta diamante marca Thermo Scientific.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , APT, COSY y HSQC se realizaron en los espectrómetros: Varian VX300 (300 MHz), Bruker (500 MHz), usando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes.

Abreviatura	Tipo de señal
a	Señal ancha
s	Simple
d	Doble
dd	Doble de doble
t	Triple
m	Múltiple
AB	Sistema AB
q	Cuádruple

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 a 25 °C utilizando la línea de D de sodio.

Los estudios de difracción de rayos X se llevaron a cabo con un difractómetro.

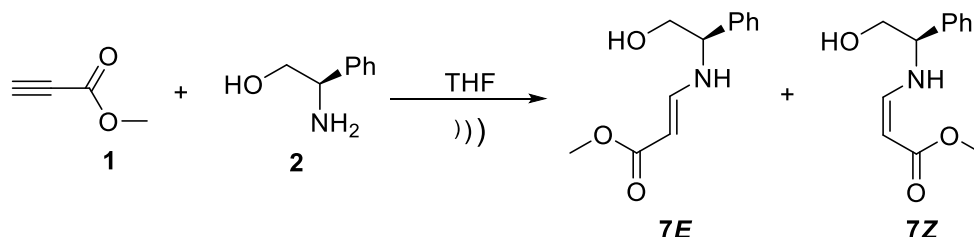
Los puntos de fusión se determinaron con capilares abiertos y no se corrigieron.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en cromatofolios Merck de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm y de Óxido de Aluminio 60 con el mismo indicador y espesor, y se revelaron en una cámara de yodo o una solución de permanganato de potasio o una solución de Dragendorf. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 nm y 365 nm. Para las cromatografías en columna se utilizó Gel de Sílice 60 (0.063-0.200 mm) Merck.

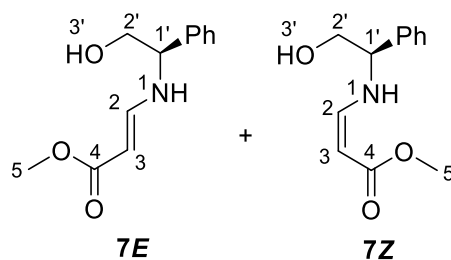
Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Todos los disolventes empleados se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la literatura.

IV.1 Preparación de β -enamino ésteres quirales a partir de propialato de metilo y aminas primarias quirales enantiopuras.

IV.1.1 Síntesis de los β -enamino ésteres **7**



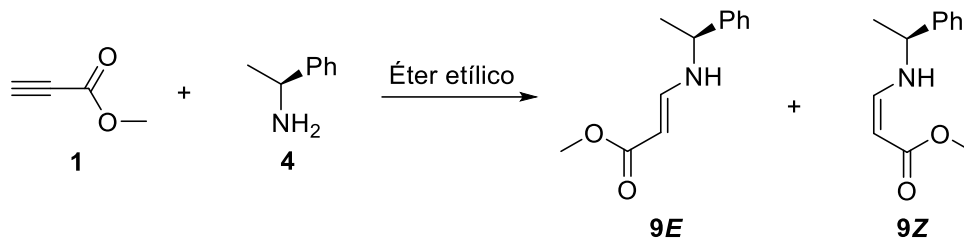
A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **2** (0.82 g, 5.96 mmol) en 20 ml de THF anhidro a 0°C y con agitación magnética, en un matraz de bola sellado se agregó gota a gota el propialato de metilo **1** (0.63 mL, 7.14 mmol). Después de 10 minutos de agitación, la reacción se colocó bajo la acción del ultrasonido y se monitoreó por CCF (SiO₂ y Al₂O₃ acetato de etilo 100 %) hasta el consumo total de la amina (6 horas). La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 1.32 g del compuesto **7** como mezcla *E:Z* = 1:3 determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción. Después de la purificación por columna (SiO₂, acetato de etilo 100 %) y se obtuvieron 1.30 g de la mezcla de isómeros geométricos **7** con un 99 % de rendimiento en una relación *E:Z* = 1:3.



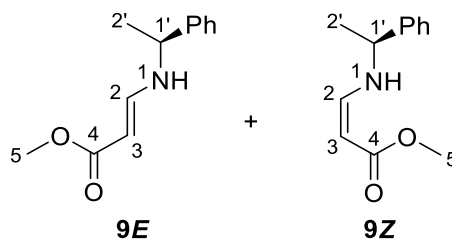
IR	1596, 3333	Fórmula	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	Peso Molecular	221.11
Masas IE+	221, 190, 158, 106, 77	Aspecto físico		Aceite de color amarillo	
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , AcOEt 100%			0.3, 0.7	
	SiO ₂ , AcOEt 100 %			0.7	

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
3.60	(s, 3H, H-5E)	
3.68	(s, 3H, H-5Z)	
3.77	(AB, 1H, H-2' Z y E)	5.0, 11.5
3.86	(AB, 1H, H-2' Z)	4.5, 11.5
3.91	(AB, 1H, H-2' E)	4.0, 11.0
4.37	(m, 1H, H-1' E y Z)	
4.56	(d, 1H, H-5 Z)	8.0
6.65	(dd, 1H, H-3 Z)	8.0, 13.0
7.26-7.39	(m, 5H, H-Ph E y Z)	
7.54	(dd, 1H, H-3 E)	8.5, 13.5
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)		
50.4 (C-5 Z)	126.6-129.0 (5C-Ph E y Z)	
50.7 (C-5 E)	138.9 (C _{ipso})	
64.0 (C-1' E y Z)	151.1 (C-2 E y Z)	
66.4 (C-2' E)	171.3 (C-4 E y Z)	
83.4 (C-3 Z)		
87.5 (C-3 E)		

IV.1.2 Síntesis de los β -enamino ésteres **9**



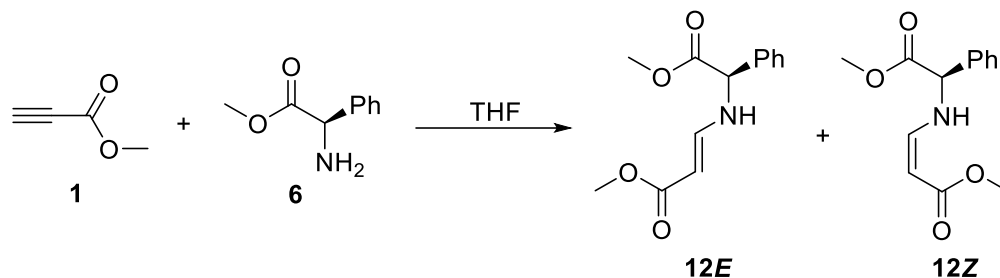
A una solución de propiolato de metilo **1** (0.26 mL, 2.98 mmol) en 5 ml de éter etílico a 0 °C, en un matraz de bola sellado y con agitación magnética se agregó gota a gota la (S)-(-)-feniletilamina **4** (0.32 mL, 2.45 mmol). Después de 10 minutos de agitación la reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se monitoreó por CCF (SiO₂ y Al₂O₃, acetato de etilo:CH₂Cl₂ 1:1) hasta el consumo total de la amina (8 horas). La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.509 g (100 %) del compuesto **9** como mezcla *E:Z* = 1:4 determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción.



IR	1617, 3329	Fórmula	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	Peso Molecular	205
Masas IE+	205, 190, 105, 77		Aspecto físico		Aceite de color amarillo
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.2, 0.9	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.5	

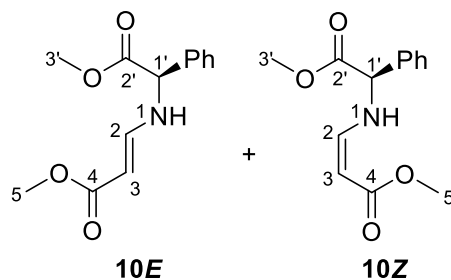
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
1.48	(d, 3H, H-2' <i>E</i>)	6.8
1.52	(d, 3H, H-2' <i>Z</i>)	6.9
3.58	(s, 3H, H-5 <i>E</i>)	
3.60	(s, 3H, H-5 <i>Z</i>)	
4.32	(m, 1H, H-1' <i>E y Z</i>)	
4.42	(d, 1H, H-3 <i>Z</i>)	8.1
4.53	(d, 1H, H-3 <i>E</i>)	13.5
6.63	(dd, 1H, H-2 <i>Z</i>)	8.1, 13.2
7.24-7.35	(m, 5H, H-Ph <i>E y Z</i>)	
7.51	(dd, 1H, H-2 <i>E</i>)	8.5, 13.4
8.15	(a, 1H, H-1)	
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)		
23.4 (C-2' <i>E</i>)	87.2 (C-3 <i>E</i>)	
23.8 (C-2' <i>Z</i>)	125.8-128.8 (5C- Ph <i>E y Z</i>)	
50.3 (C-5 <i>Z</i>)	143.8 (Cipso <i>E y Z</i>)	
50.7 (C-5 <i>E</i>)	150.9 (C-2 <i>E y Z</i>)	
57.0 (C-1' <i>E y Z</i>)	169.8 (C-4 <i>E</i>)	
82.4 (C-3 <i>Z</i>)	171.1 (C-4 <i>Z</i>)	

IV.1.3 Síntesis de los β -enamino ésteres **10**



A una solución de del éster metílico de la (*R*)-(-)-fenilglicina **5** (0.20g, 1.21 mmol) en 3 ml de THF anhidro, en un matraz de bola perfectamente sellado a 0 °C y con agitación magnética se agregó gota a gota el propialato de metilo **1** (0.09 mL, 1.00 mmol). Después de 10 minutos de agitación, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se monitoreó por CCF (SiO₂ y Al₂O₃, AcOEt:Éter de petróleo 1:1) hasta el consumo total de la amina (10 horas).

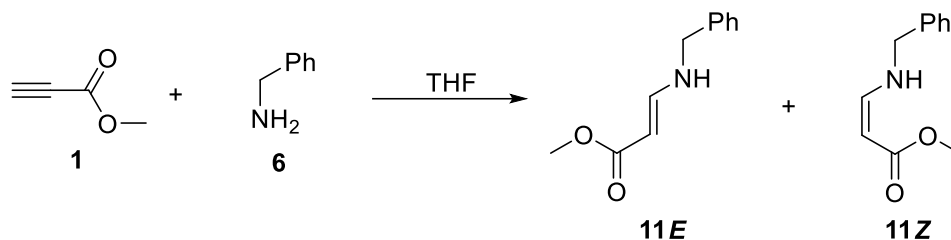
La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.21 g (96 %) del compuesto **10** como mezcla *E:Z* = 4:1 determinada por RMN-¹H del crudo de la reacción. Después de la purificación por columna (SiO₂, éter de petróleo:AcOEt, 70:30) se obtuvieron 1.30 g de la mezcla de isómeros geométricos **10** con un 75 % de rendimiento en una relación *E:Z* = 1:2.



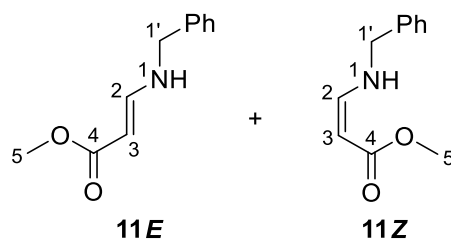
IR	1760, 1820	Fórmula	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	Peso Molecular	249.1
Masas IE+	249, 218, 190, 158	Aspecto físico		Aceite de color amarillo	
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.2, 0.9	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.5	
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)			J (Hz)		
3.59	(s, 3H, H-5E)				
3.68	(s, 3H, H-5Z)				
3.72	(s, 3H, H-3'E)				
3.73	(s, 3H, H-3'Z)				
4.55	(d, 1H, H-3E)		13.5		
4.68	(d, 1H, H-3Z)		8.5		
4.92	(d, 1H, H-1'E)		6.0		
4.98	(d, 1H, H-1'Z)		7.0		
6.58	(dd, 1H, H-2Z)		13.0, 8.5		
7.32-7.38	(m, 5H, H-Ph E y Z)				
7.51	(dd, 1H, H-2E)		13.5, 8.0		
8.66	(a, 1H, H-1Z)				
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)					
50.4 (C-5E)			135.5 (Cipso E)		
50.6 (C-5Z)			136.9 (Cipso Z)		
52.9 (C-3'Z)			146.3 (C-2E)		
53.1 (C-3'E)			149.3 (C-2Z)		
63.7 (C-1' E y Z)			169.3 (C-4E)		
85.0 (C-3Z)			170.6 (C-4Z)		
88.7 (C-3E)			170.6 (C-2'Z)		
127.0-129.0 (5C- Ph E y Z)			170.8 (C-2'E)		

IV.2 Preparación de un β -enamino éster no quiral a partir de propialato de metilo y la bencilamina

IV.2.1 Síntesis de los β -enamino ésteres **11**



A una solución de propialato de metilo **1** (0.10 mL, 1.13 mmol) en 4 ml de THF anhidro en un matraz de bola sellado a 0 °C y con agitación magnética se agregó gota a gota la bencilamina **6** (0.1 mL, 0.94 mmol). Después de 10 minutos de agitación, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se monitoreó por CCF (SiO₂ y Al₂O₃, bencina:AcOEt 70:30) hasta el consumo total de la amina (7 horas). La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.194 g (100 %) del compuesto **11** como mezcla *E:Z* = 3:1 determinada por RMN-¹H.

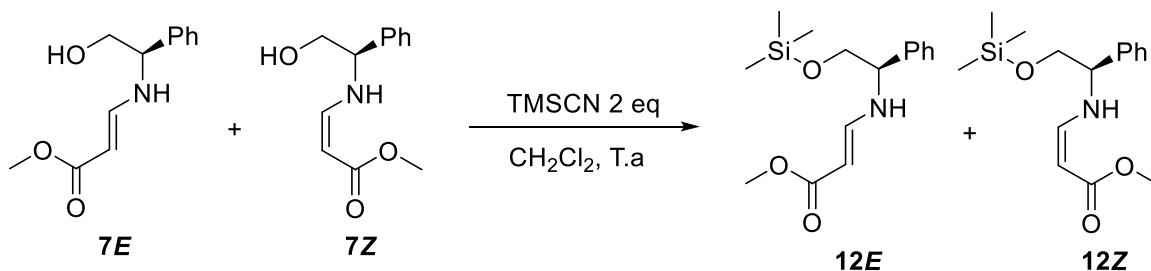


IR	1605, 3327	Fórmula	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	Peso Molecular	191
Masas EI+	191, 176, 158, 91		Aspecto físico		Aceite de color amarillo
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.3, 0.8	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.5	

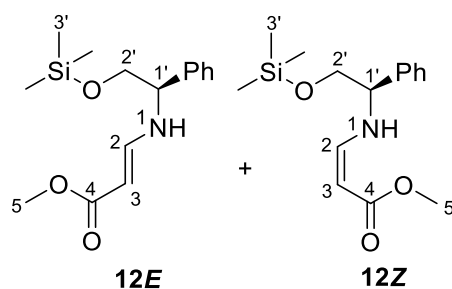
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
3.50	(s, 3H, H-5 <i>E</i>)	
3.53	(s, 3H, H-5 <i>Z</i>)	
4.07	(d, 2H, H-1' <i>E</i>)	5.5
4.20	(d, 2H, H-1' <i>Z</i>)	6.0
4.50	(d, 1H, H-3 <i>Z</i>)	8.0
4.68	(d, 1H, H-3 <i>E</i>)	13.0
6.03	(a, 1H, H-1 <i>E</i>)	
6.58	(dd, 1H, H-2 <i>Z</i>)	8.0, 13.5
7.24-7.35	(m, 5H, H-Ph <i>E</i> y <i>Z</i>)	
7.51	(dd, 1H, H-4 <i>E</i>)	8.5, 12.5
8.06	(a, 1H, H-1 <i>Z</i>)	
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)		
50.1 (C-5 <i>Z</i>)	127.3-127.5 (5C-Ph <i>Z</i>)	
50.3 (C-5 <i>E</i>)	128.6-128.7 (5C-Ph <i>E</i>)	
51.9 (C-1' <i>Z</i>)	138.7 (C-1' <i>E</i>)	
67.7 (C-1' <i>E</i>)	152.3 (C-2 <i>E</i> y <i>Z</i>)	
82.3 (C-3 <i>E</i>)	170.2 (C-4 <i>E</i>)	
85.1 (C-3 <i>Z</i>)	171 (C-4 <i>Z</i>)	

IV.3 Preparación de 5-carboximetil-3,4-dihidro-piridin-2H-ona quirales

IV.3.1 Protección de la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **7**.



A una solución del β -enamino éster **7** (0.470 g, 2.22 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2 anhidro en un matraz de bola sellado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y con agitación magnética se agregó gota a gota cianuro de trimetilsilano (0.55 mL, 4.43 mmol). La reacción se mantuvo con agitación vigorosa y se monitoreo por CCF (SiO_2 y Al_2O_3 , AcOEt:éter de petróleo 20:80) hasta el consumo total de la amina (2.5 horas). La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.65 g del crudo de reacción (**71.3 %**). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo:AcOEt, 70:30) y se obtuvieron 0.55 g del compuesto **12** como mezcla de isómeros geométricos (99 % de rendimiento), con una relación *E:Z* = 1:2, determinada en el espectro de RMN- ^1H .

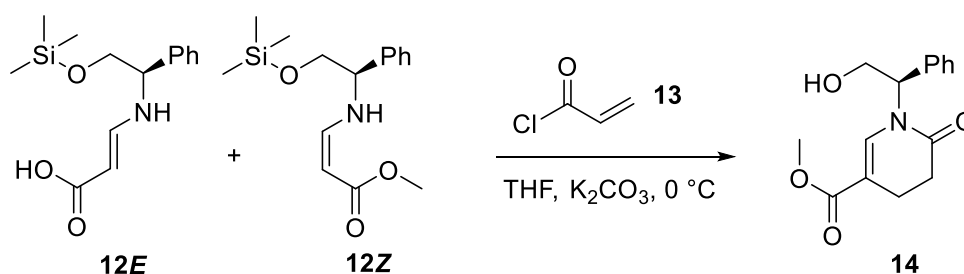


Fórmula	C ₁₅ H ₂₃ NO ₃ Si	Peso Molecular	293.1
Masas EI+	293, 190, 158, 106	Aspecto físico	Aceite de color cafe
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (70:30)	0.2, 0.9	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (70:30)	0.5	

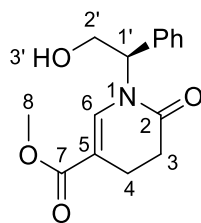
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
-0.08	(s, 9H, H-3' <i>E</i>)	
-0.04	(s, 9H, H-3' <i>Z</i>)	
3.51	(s, 3H, H-5 <i>E</i>)	
3.59	(s, 3H, H-5 <i>Z</i>)	4.5, 11.5
3.64	(AB, 1H, H-2')	6.0, 11.0
4.20	(m, 1H, H-1' <i>E</i>)	
4.27	(m, 1H, H-1' <i>Z</i>)	
4.44	(d, 1H, H-3 <i>Z</i>)	8.0
6.55	(dd, 1H, H-2 <i>Z</i>)	8.0, 13.0
7.16-7.32	(m, 5H, H-Ph <i>E</i> y <i>Z</i>)	
7.46	(dd, 1H, H-2 <i>E</i>)	8.5, 13.0
8.28	(a, 1H, H-1 <i>E</i> y <i>Z</i>)	
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)		
-0.03 (C-3' <i>E</i>)	88.8 (C-3 <i>E</i>)	
-0.02 (C-3' <i>Z</i>)	127.4-129.7 (5C-Ph <i>E</i> y <i>Z</i>)	
51.0 (C-5 <i>Z</i>)	139.8 (<i>Cipso Z</i>)	
51.2 (C-5 <i>E</i>)	144.3 (<i>Cipso E</i>)	
64.3 (C-1' <i>Z</i>)	152.0 (C-2 <i>Z</i>)	
65.0 (C-1' <i>E</i>)	157.2 (C-2 <i>E</i>)	
67.0 (C-2' <i>E</i>)	170.4 (C-4 <i>E</i>)	
67.8 (C-2' <i>Z</i>)	171.6 (C-4 <i>Z</i>)	
83.4 (C-3 <i>Z</i>)		

IV.3.2 Reacción de la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **12** con cloruro de acrililo

13.



A una solución de la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **12** (0.15 g, 0.50 mmol) en 5 mL de THF anhidro en 5 mL de THF anhidro a 0 °C en un matraz de bola sellado se le agregó gota a gota el cloruro de acrililo **13** (0.04 mL, 0.51 mmol). La reacción se mantuvo con agitación durante 1 hora tiempo en el cual se comprobó por CCF (SiO_2 y Al_2O_3 , éter de petróleo: AcOEt 80:20) el consumo de **12**. A la mezcla de reacción se le agregó CH_2Cl_2 y la nueva solución se lavó con agua y (15 mLx3). La fase orgánica se concentró y se obtuvieron 0.130 g (67.1 % de rendimiento) del crudo de reacción. Después de purificar por cromatografía en columna (Al_2O_3 , éter de petróleo: AcOEt 20:80) se obtuvieron 0.026 g del compuesto **14** como producto puro con un 20 % de rendimiento.



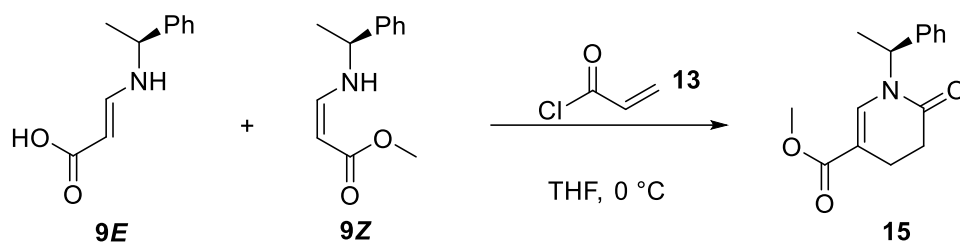
14

IR	3400, 1641, 1681	Fórmula	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	Peso Molecular	275
[α_D]	-21° (c 1, CH ₂ Cl ₂)	Aspecto físico		Aceite incoloro	
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (20:80)			0.7	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (20:80)			0.6	

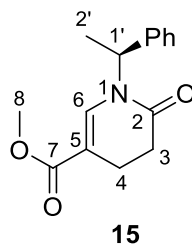
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
2.25	(a, 1H, H-3')	
2.72	(m, 4H, H-3 y H-4)	
3.69	(s, 3H, H-8)	
4.20	(AB, 2H, H-2')	5.5., 12.0
5.85	(dd, 1H, H-1')	5.0, 8.0
7.26	(s, 1H, H-6)	
7.28-7.39	(m, 5H, H-Ph)	

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)	
19.4 (C-4)	127.4-129.0 (3C-Ph)
31.0 (C-3)	136.3 (C _{ipso})
51.6 (C-8)	136.6 (C-6)
57.7 (C-2')	166.7 (C-2)
62.5 (C-1')	170.6 (C-7)
109.2 (C-5)	

IV.3.3 Reacción de la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **9** con cloruro de acrililo **13**.



A una solución de la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **9** (0.200 g, 0.98 mmol) en 5 mL de THF anhidro a 0 °C en un matraz de bola sellado se agregó gota a gota el cloruro de acrililo **13** (0.08 mL, 0.98 mmol). La reacción se mantuvo con agitación a 0°C y se monitoreo por CCF (SiO₂ y Al₂O₃, bencina: AcOEt 70:30) hasta el consumo total de **9** (0.5 h). La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.25 g del crudo de reacción (84.6 % de rendimiento). Después de purificar por cromatografía en columna (Al₂O₃, éter de petróleo: AcOEt 70:30) se obtuvieron 0.176 g del compuesto **15** puro con un 72% de rendimiento.

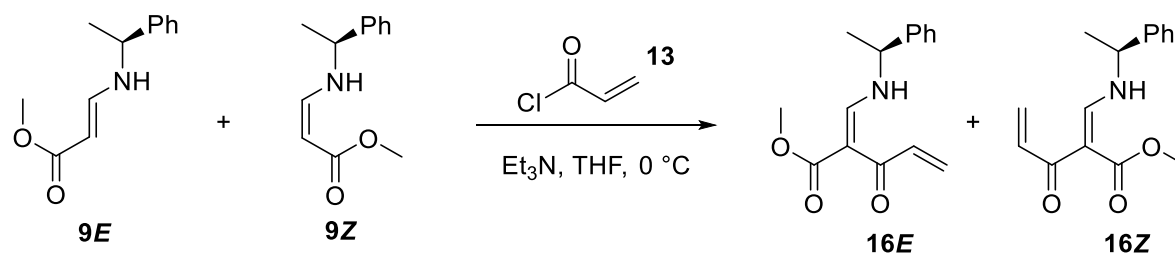


IR	1735, 1650, 1097	Fórmula	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	Peso Molecular	259
Masas EI+	259, 155, 105, 77	Aspecto físico		Aceite amarillo	
[α_D]	41° (c 1, CH ₂ Cl ₂)				
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.6	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.4	

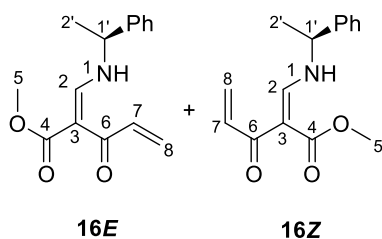
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
1.52	(d, 3H, H-2')	7.0
2.58	(m, 4H, H-3 y 4)	
3.60	(s, 3H, H-8)	
5.95	(q, 1H, H-1')	7.0, 14.5
7.11	(s, 1H, H-6)	
7.19-7.29	(m, 5H, H-Ph)	

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)	
18.1 (C-2')	126.9-128.8 (3C-Ph)
19.5 (C-4)	130.0 (C-6)
31.0 (C-3)	140.0 (C _p so)
50.6 (C-1')	166.7 (C-2)
109.2 (C-5)	169.5 (C-7)

IV.3.4 Reacción la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **9 con cloruro de acrililo **13** y Et_3N .**



A una solución de la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **9** (0.10 g, 0.49 mmol) en 5 mL de THF anhidro a 0°C en un matraz de bola sellado se agregó gota a gota la trietilamina (0.07 mL, 0.49 mmol) y se dejó en agitación por 10 minutos. Finalmente se adicionó gota a gota el cloruro de acrililo **13** (0.04 mL, 0.49 mmol). La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.185 g del crudo **16**. A la mezcla de reacción se le agregó CH_2Cl_2 y la nueva solución se lavó con solución de NH_4Cl (15 mL x 3). Después de purificar el crudo por cromatografía en columna (Al_2O_3 , éter de petróleo: AcOEt 20:80) se obtuvieron 0.100 g de la mezcla de **16** con un rendimiento de 90 % y UNA relación *E:Z* = 90:10 determinada a partir del espectro de RMN- ^1H .



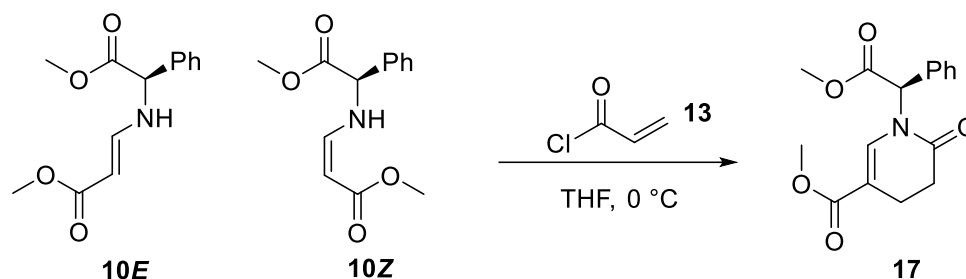
IR	1763,1850	Fórmula	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	Peso Molecular	259
Aspecto físico	Aceite incoloro				
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.2, 0.9	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.5	

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
1.58	(d, 3H, H-2' E)	7.5
1.6	(d, 3H, H-2' Z)	6.5
4.5	(m, 1H, H-1' E y Z)	
5.45	(dd, 1H, H-8 E)	1.9, 10.4
5.51	(dd, 1H, H-8 Z)	2.3, 10.4
6.16	(dd, 1H, H-8 Z)	2, 16.5
6.20	(dd, 1H, H-8 E)	2.5, 17.
7.1	(dd, 1H, H-7 Z)	6, 10
7.25	(m, 5H, H-Ph E y Z)	
7.5	(dd, 1H, H-7 E)	6.5, 10.5
8.06	(d, 1H, H-2 E)	14
8.16	(d, 1H, H-2 Z)	14.5
11.7	(a, 1H, H-1)	

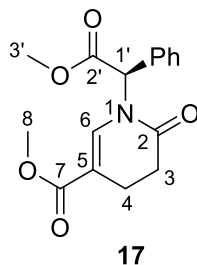
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)	
22.1 (C-2')	141.5 (C _{ipso})
51.5 (C-5)	159 (C-4)
58.7 (C-1')	168.1 (C-2)
120.1 (C-3)	170.1 (C-7 Z)
126.9-128.5 (3C-Ph)	183.7 (C-6 E)
137.7 (C-7 E)	188.9 (C-6 Z)

IV.3.5 Reacción de la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **10** con cloruro de acrililo

13.



A una solución de la mezcla *E/Z* del β -enamino éster **10** (0.280 g, 1.13 mmol) en 5 mL de THF anhidro a 0 °C en un matraz de bola sellado se le agregó gota a gota el cloruro de acrililo **13** (0.09 mL, 1.13 mmol). La reacción se mantuvo con agitación a 0°C y se monitoreo por CCF (SiO₂ y Al₂O₃ éter de petróleo:AcOEt 70:30) hasta el consumo total de la mezcla *E/Z* de **10** (1.0 h). La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.34 g (88 % de rendimiento) del crudo de reacción. Después de purificar por cromatografía en columna (Al₂O₃, Bencina: AcOEt 70:30) se obtuvieron 0.18 g del compuesto **17** como producto puro con un 50 % de rendimiento.



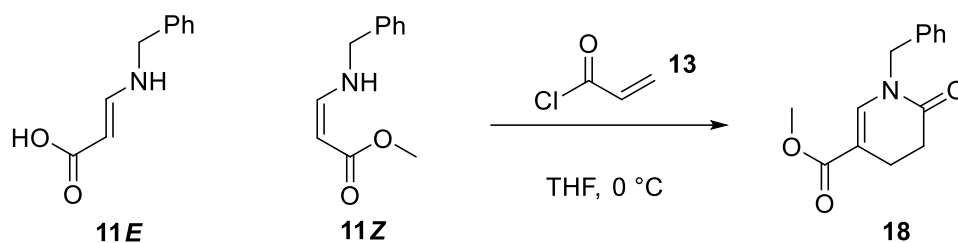
IR	1698,1701, 1756	Fórmula	C ₁₆ H ₁₇ NO ₁₅	Peso Molecular	303
Aspecto físico	Aceite amarillo				
[α]_D	-33° (c 1, CH ₂ Cl ₂)				
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.2, 0.9	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.5	

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
2.60	(m, 4H, H-3 y 4)	
3.57	(s, 3H, H-8)	
3.72	(s, 3H, H-3')	
6.37	(s, 1H, H-1')	
7.10	(s, 1H, H-6)	
7.17-7.37	(m, 5H, H-Ph)	

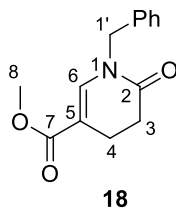
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃)	
18.2 (C-4)	127.8-128.3 (5C-Ph)
29.6 (C-3)	132.1 (C _{ipso})
50.6 (C-8)	135.8 (C-6)
51.8 (C-1')	165.6 (C-2)
58.0 (C-3')	169.0 (C-7)
107.9 (C-5)	169.1 (C-2')

IV.3.6 Reacción de la mezcla *E/Z* del β-enamino éster **11** con cloruro de acrililo

13.



A una solución de la mezcla *E/Z* del β-enamino éster **11** (0.18 g, 0.94 mmol) en 5 mL de THF anhidro a 0 °C en un matraz de bola sellado se agregó gota a gota el cloruro de acrililo (0.08 mL, 0.98 mmol). La reacción se mantuvo con agitación a 0°C y se monitoreo por CCF (SiO₂ y Al₂O₃ éter de petróleo: AcOEt 70:30) hasta el consumo total de la mezcla *E/Z* de **11** (0.5 h). La reacción se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.244 g del crudo de reacción (85 % de rendimiento). Después de purificar por cromatografía en columna (Al₂O₃, éter de petróleo:AcOEt 20:80) se obtuvieron 0.176 g del compuesto **18** puro con un 68 % de rendimiento.

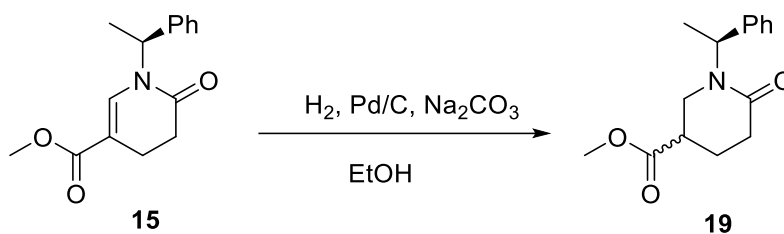


IR	1706, 1680, 1256	Fórmula	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	Peso Molecular	245
Aspecto físico	Aceite amarillo				
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , éter de petróleo:AcOEt (70:30)			0.5	
	SiO ₂ , éter de petróleo:AcOEt (70:30)			0.5	

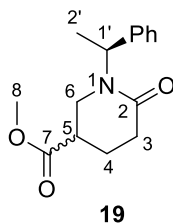
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
2.64	(s, 4H, H-4 y 4')	
3.71	(s, 3H, H-8)	
4.74	(s, 2H, H-1')	
7.23	(m, 6H, H-Ph y H-6)	

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)	
19.8 (C-4)	136.4 (C _{ipso})
30.7 (C-3)	149.5 (C-6)
49.9 (C-1')	166.6 (C-2)
51.6 (C-8)	169.6 (C-7)
108.4 (C-5)	
127.6-128.8(5C-Ph)	

IV.4 Reducción regioespecífica de la (S)-1-(1'-feniletíl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo **15**.



A un matraz de bola que contiene al compuesto **15** (0.191 g, 0.73 mmol), se adicionó Pd/C al 10% (0.0382 g), posteriormente se adicionó Na_2CO_3 (0.078, 0.73 mmol) y finalmente se 3 mL de EtOH grado reactivo. El sistema se selló perfectamente y se colocaron dos globos con H_2 . La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente y se monitoreo por CCF (SiO_2 y Al_2O_3 , CH_2Cl_2 :MeOH, 98:2) hasta el consumo total de **15** (24 h). La reacción se filtró a y se llevó a sequedad y se obtuvieron 0.181 g del crudo de reacción como mezcla de diastereoisómeros con una relación aproximada de 66:33 determinada a partir del espectro de RMN- ^1H del crudo de reacción. Después de purificar por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH, 98:2) se obtuvieron 0.148 g del compuesto **19** como mezcla de diastereoisómeros con un 77% de rendimiento.



IR	1761, 1633	Fórmula	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃	Peso Molecular	261
Aspecto físico	Aceite incoloro				
CCF Rf	Al ₂ O ₃ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.6	
	SiO ₂ , Bencina:AcOEt (70:30)			0.4	

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)		J (Hz)
1.50	(d, 3H, H-2')	
1.96	(m, 1H, H-4)	
2.06	(m, 1H, H-4)	
2.45	(m, 1H, H-3)	
2.61	(m, 1H, H-3)	
2.73	(m, 1H, H-5)	
2.95	(dd, 1H, H-6)	8.5, 12.5
3.02	(ddd, 1H, H-6)	1.5, 5.0, 12.5
3.29	(ddd, 1H, H-6)	1.0, 3.0, 12.5
3.34	(dd, 1H, H-6)	9.0, 12.5
3.55	(s, 3H, H-8)	
3.67	(s, 3H, H-8)	
6.11	(m, 1H, H-1')	
7.25	(m, H-Ph)	
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃)		
15.1 (C-2')	52.0 (C-8)	
23.2 (C-4)	127.2-128.5 (C-Ph)	
30.7 (C-3)	139.6 (Cipso)	
39.0 (C-5)	168.6 (C-2)	
42.4 (C-6)	172.6 (C-7)	
49.8 (C-1')		

CONCLUSIONES

En resumen nosotros hemos encontrado un procedimiento fácil y eficiente para preparar las β -enamino ésteres quirales **7**, **8**, **9** y **10** con altos rendimientos. Este protocolo desarrollado nos permite sintetizar estos compuestos en cantidades de multigramo. Adicionalmente nosotros comprobamos que este tipo de compuestos, pueden reaccionar con cloruro de acrililo **13** generando las 5-carboximetil-3,4-dihidropiridin-2*H*-onas **14,15** y **17** quirales enantiopuras con buen rendimiento respectivamente de acuerdo a nuestros antecedentes bibliográficos los procedimientos descritos en este trabajo aportan un interesante metodología de estructuras quirales que pueden ser funcionalizadas para generar nuevos intermediarios o bien para la síntesis asimétrica de alcaloides.