



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

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

TESIS DE MAESTRÍA:

**“SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DEL (-)-(3*R*,8*R*,8*aS*)- y (-)-(3*R*,8*S*,8*aS*)-8-
BROMO-3-FENILHEXAHIDROOXAZOL [3,2-*a*] PIRIDIN-5-ONAS Y ESTUDIO
DE SU REACTIVIDAD”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

QUÍM. ANNA VARGAS RODRÍGUEZ

DIRECTORES DE TESIS:

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

PUEBLA, PUE. MAYO DE 2016

ÍNDICE

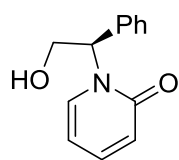
RESUMEN	i
ÍNDICE DE COMPUESTOS	ii
ABREVIATURAS	iii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: ANTECEDENTES	
I.1 Generalidades	3
I.2 Síntesis de piridin-2(1 <i>H</i>)-onas	5
I.3 Síntesis de coniína	6
I.4 Bromación de la (<i>R</i>)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	7
I.5 Síntesis de (-)-dihidropinidina y (+)-indolizidina 167B	8
I.6 Síntesis de la indolizidina (+)-209B	9
OBJETIVOS	10
CAPITULO II: DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
II.1 Síntesis de (1' <i>R</i>)-(-)-(2'-hidroxi-1'-fenil-etil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	13
II.2 HALOGENACION DE LA ENAMIDA 2	
II.2.1 Síntesis de la mezcla <i>trans</i> - y <i>cis</i> -8-bromo-3-feniltetrahydro-2 <i>H</i> -oxazolo[3,2- <i>a</i>]piridin-5(3 <i>H</i>)-onas 3	15
II.2.2 Propuesta mecanística de la monobromación-eterificación	23
II.2.3 Síntesis de la mezcla <i>trans</i> - y <i>cis</i> - 8-iodo-3-fenilhexahidro-5 <i>H</i> -oxazol [3,2- <i>a</i>]piridin-5-ona 4	24
II.3 Estudio de la reactividad de los compuestos bromados 3	30
II.3.1 Síntesis de (3 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 8 <i>aS</i>)-8-azido-3-fenilhexahidro-5 <i>H</i> -oxazolo [3,2- <i>a</i>]piridin-5-ona a partir de los diastereoisómeros <i>trans</i> - 3 y <i>cis</i> - 3	31
II.3.2 Síntesis del (3 <i>R</i> , 8 <i>aS</i>)-8-azido-3-fenilhexahidro-oxazol [3,2- <i>a</i>]piridin-5-	33

	ona 5 a partir de los diastereoisómeros <i>trans</i> -4 y <i>cis</i> -4	
II.4	Síntesis de (2 <i>S</i>)- y (2 <i>R</i>)-1-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-feniletíl)-6-oxopiperidin-2-carbonitrilo 7a y 7b	35
	CONCLUSIONES	37
	GENERALIDADES	39
	CAPITULO III:SECCION EXPERIMENTAL	
III.1	Síntesis de (1' <i>R</i>)-(-)-(2'-hidroxi-1'-fenil-etil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	42
III.2	Síntesis de (3 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 8 <i>aS</i>) y (3 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 8 <i>aS</i>)-8-bromo-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2- <i>a</i>] piridin-5-ona	43
III.3	Síntesis de (3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-8-iodo-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2- <i>a</i>]piridin-5-ona 4	46
III.4	Síntesis de (3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)- (3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-8-azido-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2- <i>a</i>] piridin-5-ona 5	48
III.5	Síntesis de la mezcla <i>trans</i> - y <i>cis</i> - 8-iodo-3-fenilhexahidro-5 <i>H</i> -oxazol [3,2- <i>a</i>]piridin-5-ona 4	51
III.6	Síntesis de (3 <i>R</i> , 8 <i>aS</i>)-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2- <i>a</i>] piridin-5-ona 6	52
III.7	Síntesis de (6 <i>R</i>)- y (6 <i>S</i>)-6-ciano-1-[(1 <i>R</i>)-1-fenil-2-hidroxi-etil]-2-piperidona 7a y 7b	53
	BIBLIOGRAFÍA	55
	ANEXOS	

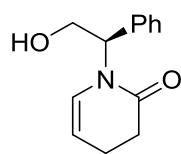
RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de los compuestos enantiopuros *trans*- y *cis*-8-bromo-3-feniltetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5(3*H*)-onas **3** a partir de la eterificación diastereoespecífica y monobromación diastereoselectiva de la enamida endocíclica (*R*)-(-)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2-(1*H*)-ona **2** con bromo o *N*-bromosuccinimida (NBS). Los compuestos fueron caracterizados y su estereoquímica absoluta fue asignada a través de la difracción de Rayos X.

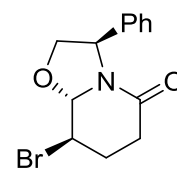
ÍNDICE DE COMPUESTOS



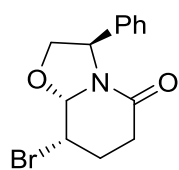
1



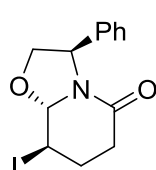
2



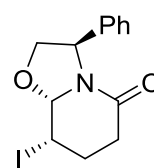
trans-3



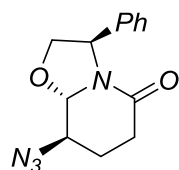
cis-3



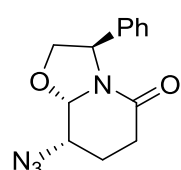
trans-4



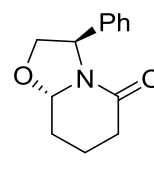
cis-4



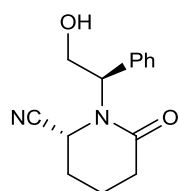
trans-5



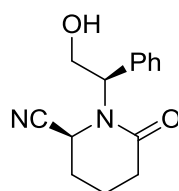
cis-5



6



7a



7b

ABREVIATURAS

$[(\text{CH}_3)_2\text{SBr}]^+\text{Br}^-$	Bromuro de bromo dimetil sulfonio
$[\alpha]$	Rotación específica
Al_2O_3	Alúmina
CDCl_3	Cloroformo deuterado
$\text{Cu}(\text{TMHD})_2$	<i>Bis</i> (2,2,6,6-tetrametil- 3,5 - heptanedionato) de cobre(II)
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EI	Impacto electrónico
$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	Hexaciano ferrato de potasio
LiAlH_4	Hidruro de litio y aluminio
L-Selectride®	(<i>tris</i> (<i>sec</i> -butil)borohidruro de litio)
M	Molaridad
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
Mmol	Milimol
NaN_3	Azida de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
POBr_3	Bromuro de fosforilo
PrMgBr	Bromuro de fenilmagnesio
r.d.	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento químico
$\text{Red-Al}^\text{®}$	<i>bis</i> (2- metoxietoxi)aluminio y sodio (Vitride®)
$\text{RMN-}^{13}\text{C}$	Resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de Hidrogeno
SiO ₂	Sílica gel
t.a	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano

INTRODUCCIÓN

Cada vez son mayores los esfuerzos por generar nuevos intermediarios quirales enantiopuros que pueden ser funcionalizados con altos controles estereoquímicos. Estos intermediarios tradicionalmente se preparan utilizando auxiliares quirales enantiopuros como carbohidratos, aminoácidos, aminoalcoholes o aminas primarias, los cuales al incorporarse en una estructura permiten generar nuevos centros quirales con una diastereodiferenciación generando una mezcla de diastereoisómeros en diferentes proporciones, conocido como exceso diastereoisomérico. Requisitos que deben cumplir estos intermediarios: tener estabilidad química y una total estabilidad estereoquímica en las condiciones de reacción a las cuales son sometidos.

Si las mezclas diastereoisoméricas se pueden separar, y la eliminación del auxiliar quiral o parte de él, se lleva a cabo sin alteración de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico generado, podemos decir que la proporción diastereoisomérica determinada desde el crudo de reacción por RMN-¹H es una medida muy aproximada de los excesos enantioméricos.

Por lo tanto los químicos orgánicos contemporáneos se enfrentan al reto de desarrollar nuevas metodologías para facilitar el acceso a una amplia gama de compuestos biológicamente relevantes, en particular los heterociclos de seis miembros que contienen nitrógeno.¹ Entre estos el anillo de la piperidina es una de las subunidades estructurales que se encuentra en alcaloides y en compuestos biológicamente activos y con propiedades farmacológicas.² Algunos de estos son por ejemplo el miglitol que es un medicamento para tratar la diabetes, la

aminoglutetimida que se utiliza para tratar el cáncer de mama, la paroxetina utilizada como antidepresivo y la levocabastina³ que es un agente anti alérgico.

Figura 1.

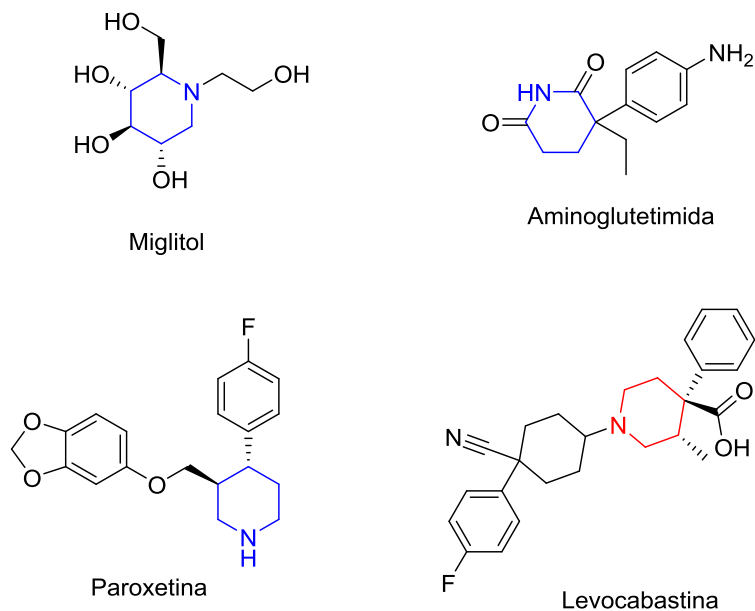


Fig. 1 Productos farmacéuticos que contienen piperidinas

Por lo que la síntesis enantiopura de derivados de piperidina ha atraído considerablemente la atención en los últimos años. En particular la síntesis de lactamas bicíclicas derivadas de *R*-(-)- o *S*-(+)-2-fenilglicinol ha surgido como una herramienta fundamental, ya que permiten la incorporación estereoselectiva de diversos sustituyentes en las diferentes posiciones del anillo de piperidina.⁴

En éste trabajo se presenta la síntesis del intermediario quiral (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)piridin-2(1*H*)-ona **1** estructura altamente estable y que puede ser transformada en un intermediario más reactivo como es la enamida endocíclica quiral enantiopura (*R*)-1-(1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-ona **2** utilizando los resultados publicados por nuestro grupo.⁵⁻¹⁰

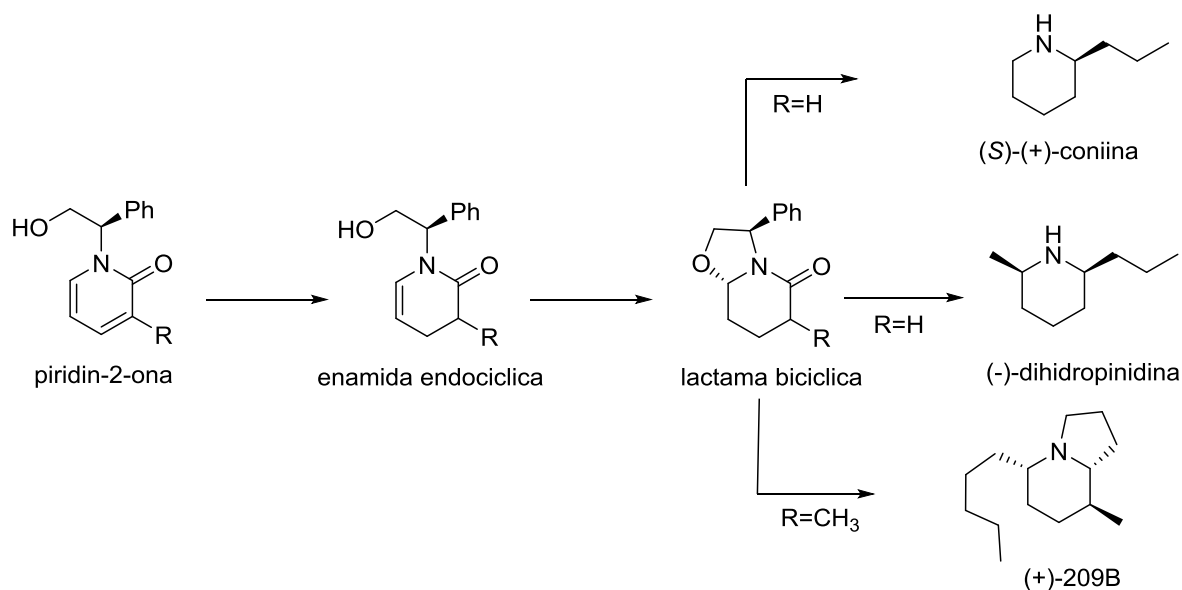
CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

I.1. GENERALIDADES

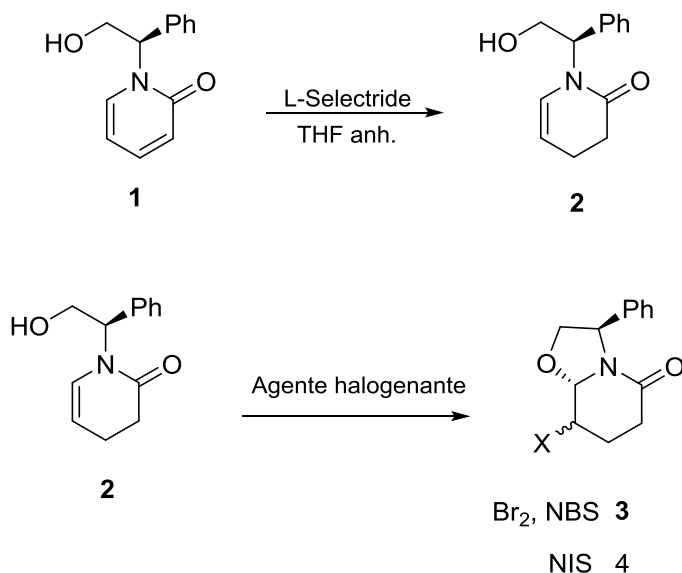
La síntesis del intermediario quiral (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)piridin-2(1*H*)-ona se realiza en buenos rendimientos por una metodología desarrollada en el laboratorio donde realice mi tesis. Además, han publicado una serie de resultados que describen la transformación de esta piridona en la enamida endocíclica quiral enantiopura (*R*)-1-(1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-ona. La versatilidad de ésta última estructura ha demostrado ser un excelente punto de partida para preparar lactamas bicíclicas y sintetizar estereocontroladamente alcaloides.⁵⁻

¹⁰ Esquema 1.



Esquema 1

Sobre la base de nuestro interés por desarrollar nuevos intermediarios quirales, en ésta tesis estudiamos la monohalogenación-eterificación intramolecular del compuesto **2** utilizando bromo, *N*-bromosuccinimida y *N*-yodosuccinimida. La finalidad, es sintetizar la correspondiente 8-halo-3-fenilhexahidro-oxazolo[3,2-*a*]piridin-5-ona **3** y **4**. Esquema 2.



Esquema 2.

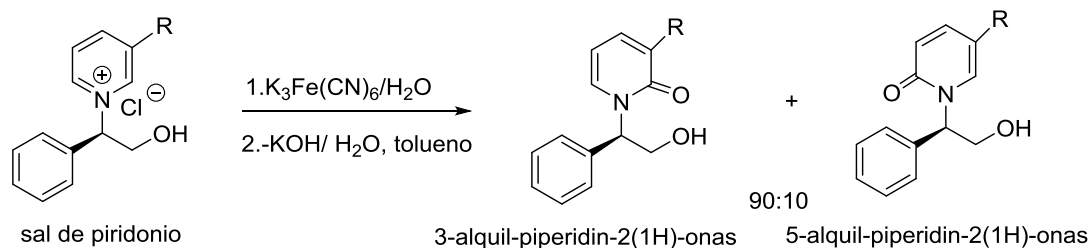
Cabe destacar que el único antecedente bibliográfico sobre la monobromación-eterificación intramolecular del compuesto **2** es la publicación de Amat y colaboradores en el 2001, donde reportan la utilización de bromo para éste proceso con un resultado de bajo rendimiento.⁸

A continuación se describe lo más significativo de la preparación de (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piridin-2(1*H*)-onas y derivados 3-alkilados, sus transformaciones en las

correspondientes (*R*)-1-(1-(2-hidroxi-1-feniletil)-3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-onas y la utilidad de estas estructuras en la síntesis asimétrica de alcaloides.

I.2. Síntesis de piridin-2(1*H*)-onas

En 1998⁵ nuestro grupo de investigación reportó una metodología corta y práctica para acceder a piridin-2(1*H*)-onas enantioméricamente puras por la oxidación de las sales de piridonio con ferrocianuro de potasio. Con este procedimiento obtuvieron las correspondientes piridin-2(1*H*)-onas en altos rendimientos químicos y en particular, las 3-alkuil-piperidin-2(1*H*)-onas con una regioselectividad 90:10.⁶ Esquema 3.

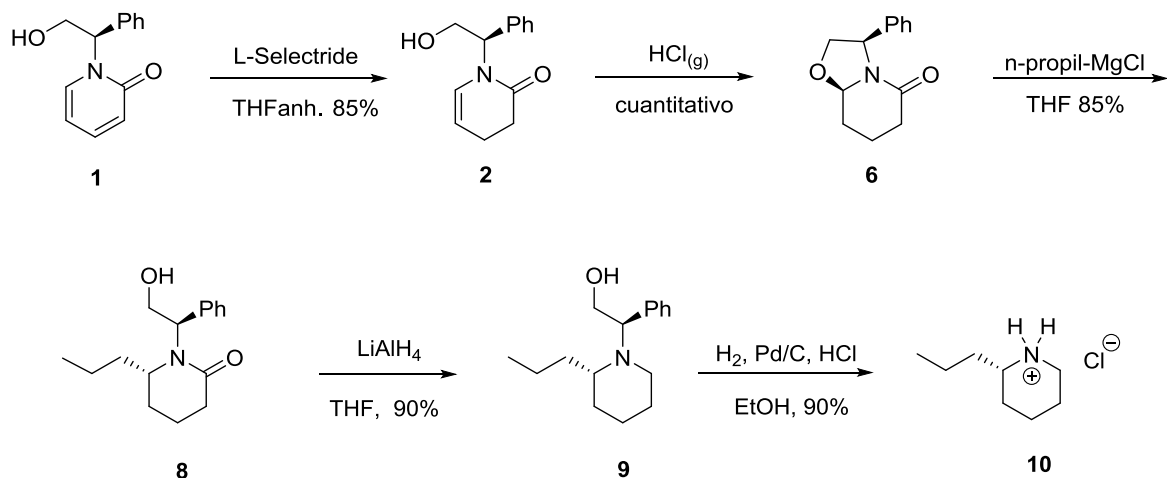


Esquema 3.

I.3. Síntesis de coníina

En el 2001 Gnecco y colaboradores⁷ reportaron la síntesis de la coníina **10**. Realizaron la reducción selectiva del doble enlace de la piridona **1** y generaron la enamida **2**. Este compuesto lo hicieron reaccionar con HCl (g) accediendo al oxazol **6** en rendimiento cuantitativo, posteriormente llevaron a cabo la apertura con cloruro de *n*-propil magnesio obteniendo el compuesto **8**. Después de la

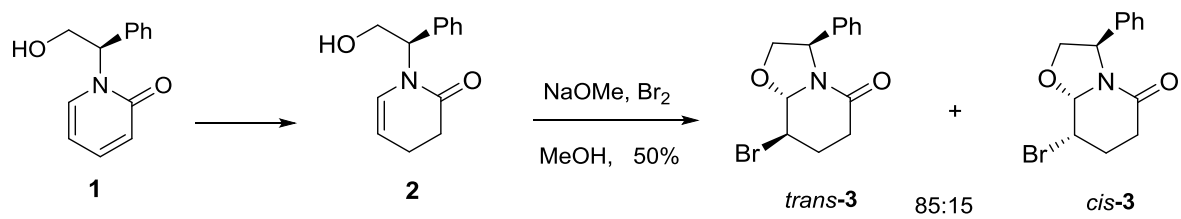
reducción del carbonilo amídico e hidrogenólisis obtuvieron el compuesto **10** con un rendimiento global del 58%. Esquema 4



Esquema 4

I.4. Bromación de la (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2(1*H*)-ona

En 2001 Amat y colaboradores⁸ reportaron la síntesis de la mezcla *trans*-**3**+*cis*-**3**. A partir de la piridona **1** obtuvieron la enamida **2** la cual trataron con bromo en medio básico generando la mezcla de bromo lactamas **3** en un rendimiento químico del 50%. Sin embargo, no separaron los compuestos y solo determinaron la relación diastereomérica del crudo de reacción por RMN-¹H que fue del 85:15. Esquema 5.

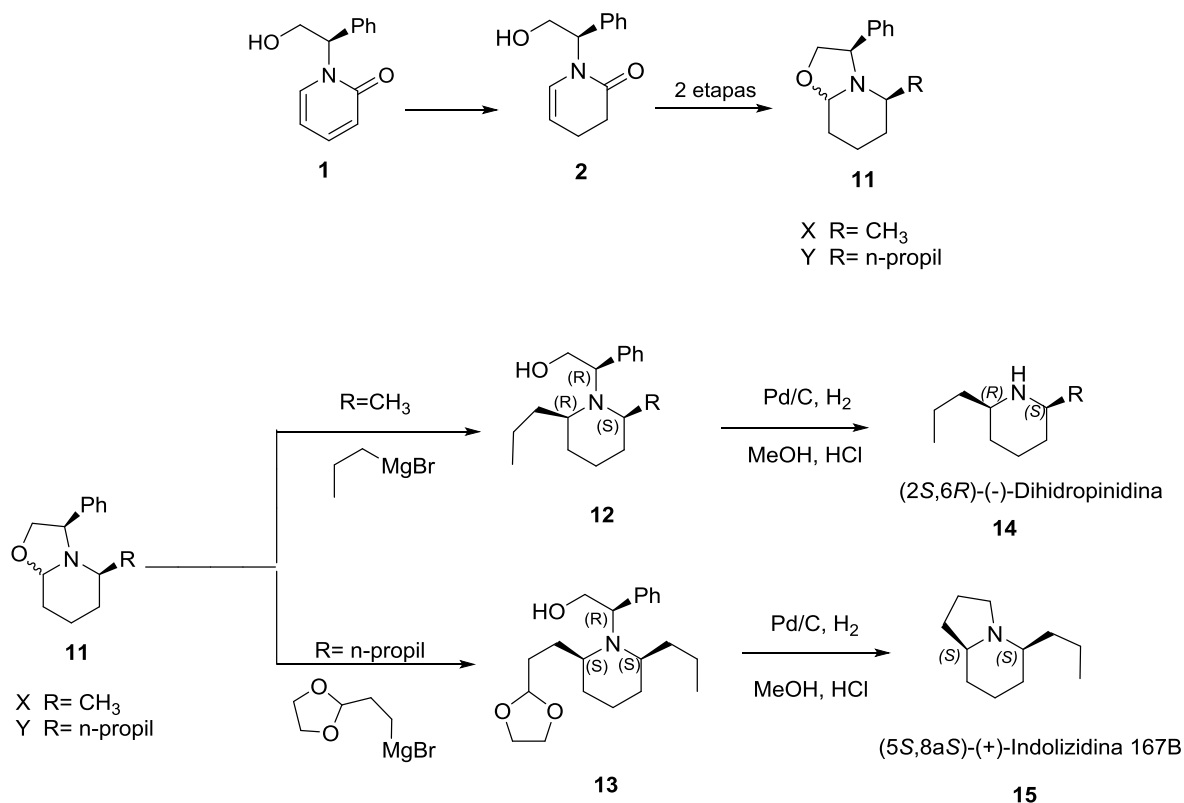


Esquema 5

I.5. Síntesis de (-)-dihidropinidina y (+)-indolizidina 167B.

En 2004 Roa y colaboradores⁹ reportaron la síntesis de la (-)-dihidropinidina y la (+)-indolizidina 167B. Ellos partieron de la piridona **1** la cual redujeron bajo las condiciones establecidas generando el compuesto **2** que después de dos etapas accedieron a las lactamas **11**. Posteriormente, hicieron reaccionar las lactamas bicíclicas **11** con los correspondientes reactivos de Grignard accediendo a los compuestos **12** y **13** en un rendimiento del 90% y 88%, respectivamente. Después de hacer la hidrogenólisis obtuvieron **14** y **15** con rendimientos cuantitativos.

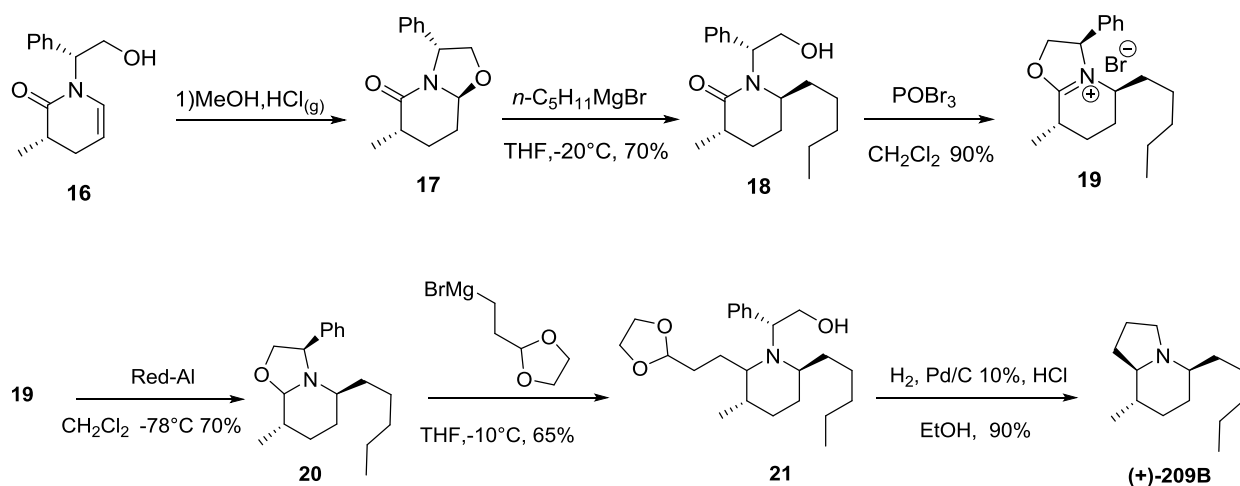
Esquema 6.



Esquema 6

I.6 Síntesis de la indolizidina (+)-209B

En 2009 Gnecco y colaboradores¹⁰ reportaron la síntesis de la indolizidina (+)-209B. La síntesis de este compuesto se llevó a cabo en seis etapas a partir de la enamida endocíclica quiral **16**. Primero, éste compuesto lo trataron con HCl en metanol y obtuvieron cuantitativamente la lactama **17**. Posteriormente a **17** lo hicieron reaccionar con el bromuro de pentilmagnesio generando **18** en un rendimiento del 70%. Luego **18** lo trataron con POBr₃ accediendo a **19** y finalmente después de tres etapas obtuvieron la indolizidina (+) 209B con un rendimiento global aproximado del 26%. Esquema 7.



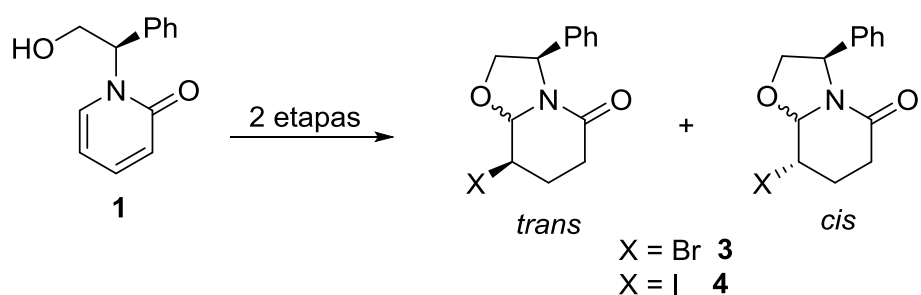
Esquema 7

OBJETIVOS

Con base en los antecedentes bibliográficos descritos anteriormente nos propusimos el siguiente objetivo general:

OBJETIVOS GENERALES

Establecer las condiciones de reacción que permitan sintetizar con buenos rendimientos la *trans*- y *cis*-(-)-(3*R*,8*R*,8*aS*)-8-halo-3-fenilhexahidrooxazolo[3,2-*a*]piridin-5-onas a partir de la (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piridin-2(1*H*)-ona.

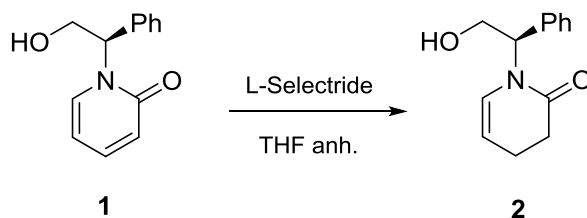


Estudiar la reactividad y fucionalización en las posiciones C-6, C-8 y C-8a de los diastereoisómeros puros obtenidos en la etapa anterior. Cabe mencionar que en cada etapa de fucionalización se determinará la relación diastereoisomérica y la separación de los mismos.

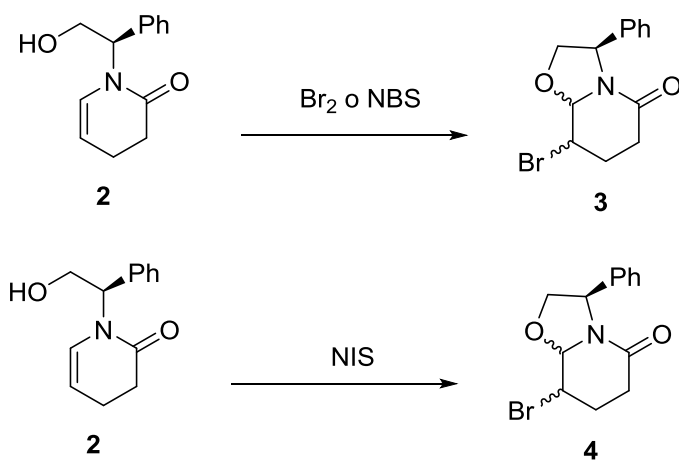


OBJETIVOS PARTICULARES

Sintetizar la 3,4-dihidro-1-*H*-piridin-2-ona **2** a partir de la reducción químico selectiva de la (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)piridin-2(1*H*)-ona **1** por el procedimiento descrito previamente.³



Investigar el agente halogenante que permita la monohalogenación-eterificación de **2** para acceder a la mezcla diastereomérica de **3** y **4** con buen rendimiento químico y estereoquímico.



Desarrollar una metodología de separación de la mezcla de los diastereoisómeros **3** y **4** y determinar la configuración de los dos nuevos centros estereogénicos de cada uno de los diastereoisómeros

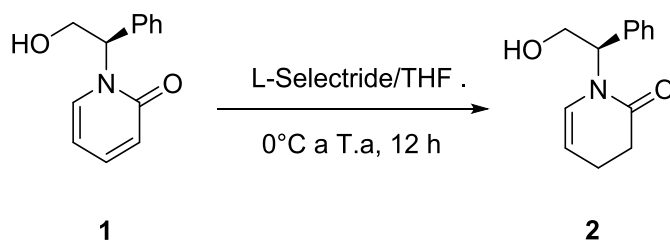
La relación diastereoisomérica de los compuestos sintetizados será determinada directamente del crudo de reacción por RMN-¹H. Cada compuesto será analizado por RMN-¹H, RMN-¹³C, IR y Masas. Los compuestos cuya estructura cristalina sea la adecuada serán analizados por difracción de Rayos-X.

CAPITULO II

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

II.1. Síntesis de (1'*R*)-(-)-(2'-hidroxi-1'-fenil-etil)-3,4-dihidro-1*H*-piridin-2-ona **2**

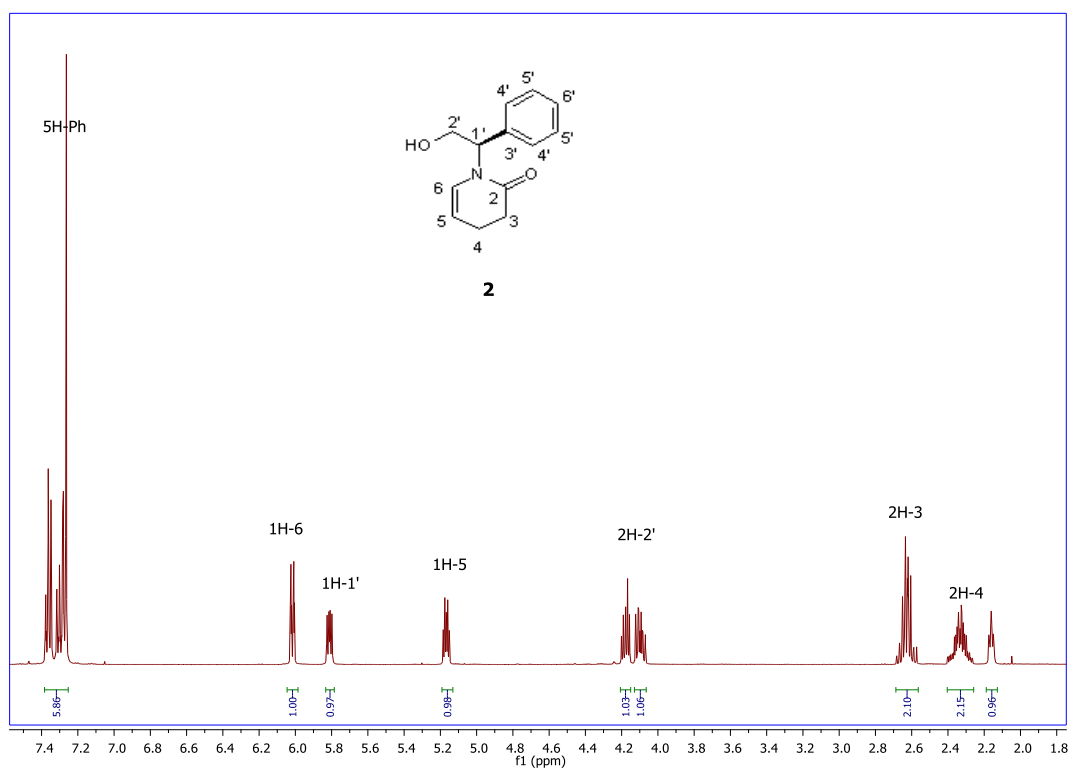
La síntesis del compuesto **2** se llevó a cabo mediante la reducción selectiva del doble enlace en C3-C4 de la (*R*)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)piridin-2(1*H*)-ona **1**. Para esto se utilizaron las condiciones de reacción reportadas por Gnecco y colaboradores.⁷ El compuesto **1** se hizo reaccionar con L-Selectride® en THF anhidro, después de 12 horas de reacción, se obtuvo la 3,4-dihidro-1*H*-piridin-2-ona **2** con un rendimiento del 80% después de su purificación por columna cromatográfica. Esquema 8.



Esquema 8

El compuesto **2** se caracterizó por IR, RMN-¹H y ¹³C. Este compuesto se obtuvo como un sólido cristalino, su punto de fusión fue de 108°C y presentó un $[\alpha]_D = +11.5^\circ (c=1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$. Estos datos concuerdan con lo reportado en la bibliografía.⁷

En el espectro de IR del compuesto **2** se observa en 1658 cm^{-1} la banda de absorción característica del C=O de amida. En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **2** se observa en 5.16 ppm una señal múltiple que integra para 1H-5, en 5.82 ppm una señal doble de dobles que integra para 1H-1' asignada al H bencílico con $J= 8.3$ y 5.0 Hz , en 6.02 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H asignada a 1H-6. Las demás señales confirman que se obtuvo el compuesto **2** y coinciden con los reportados en la bibliografía.⁷

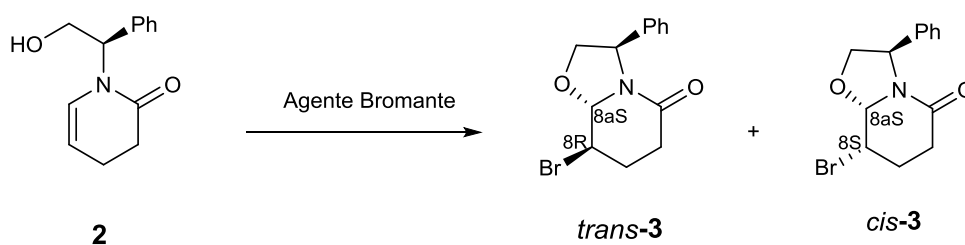


Espectro de RMN- ^1H del compuesto **2**

II.2 HALOGENACION DE LA ENAMIDA 2

II.2.1 Síntesis de la mezcla *trans*- y *cis*-8-bromo-3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*] piridin-5(3*H*)-onas **3**

La siguiente etapa consistió en establecer las condiciones de reacción para generar los compuestos *trans*-**3**- y *cis*-**3**-8-bromo-3-feniltetrahidro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*] piridin-5(3*H*)-onas **3** a partir de la enamida endocíclica (*R*)-(-)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3,4-dihidropiridin-2-(1*H*) -ona **2**. Esquema 9

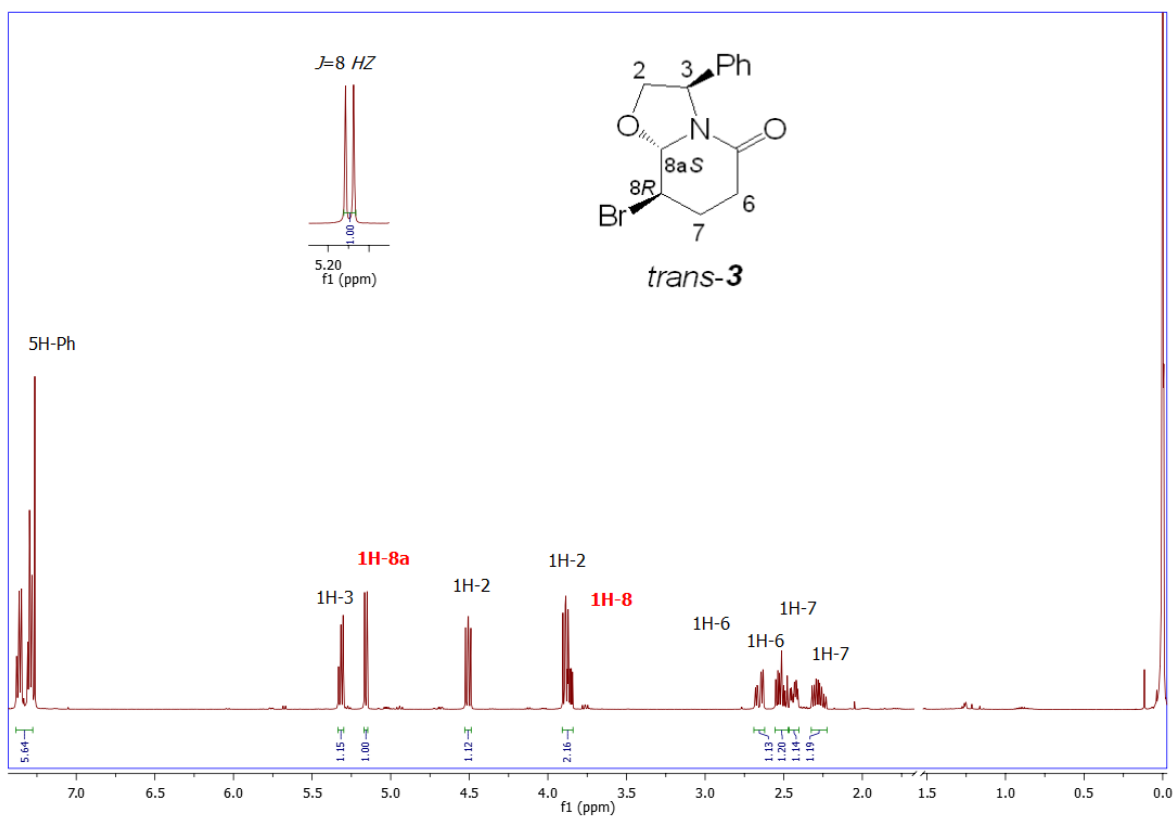


Para la monobromación-eterificación de la enamida endocíclica **2** se siguió la metodología reportada por Amat y colaboradores.⁸ Para esto se utilizó 1 eq. de Br₂, 1.3 eq. de NaOMe y como disolvente MeOH. Después de 8 h de reacción se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *trans*-**3**+*cis*-**3** en un rendimiento del 50% y una relación diastereomérica 80:20 en favor del *trans*.

Los diastereoisómeros *trans*-**3** y *cis*-**3** se separaron por cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25) y fueron caracterizados por RMN-¹H y RMN-¹³C. La identificación de los compuestos *trans*-**3** y *cis*-**3** fue

confirmada por los desplazamientos y magnitud de la constante de acoplamiento del H-8a. Para el diastereoisómero *trans* presentó en 5.15 ppm una $J=8.0$ Hz y el *cis* presentó en 5.07 ppm una $J=2.8$ Hz. A continuación se presentan los espectros de estos compuestos.

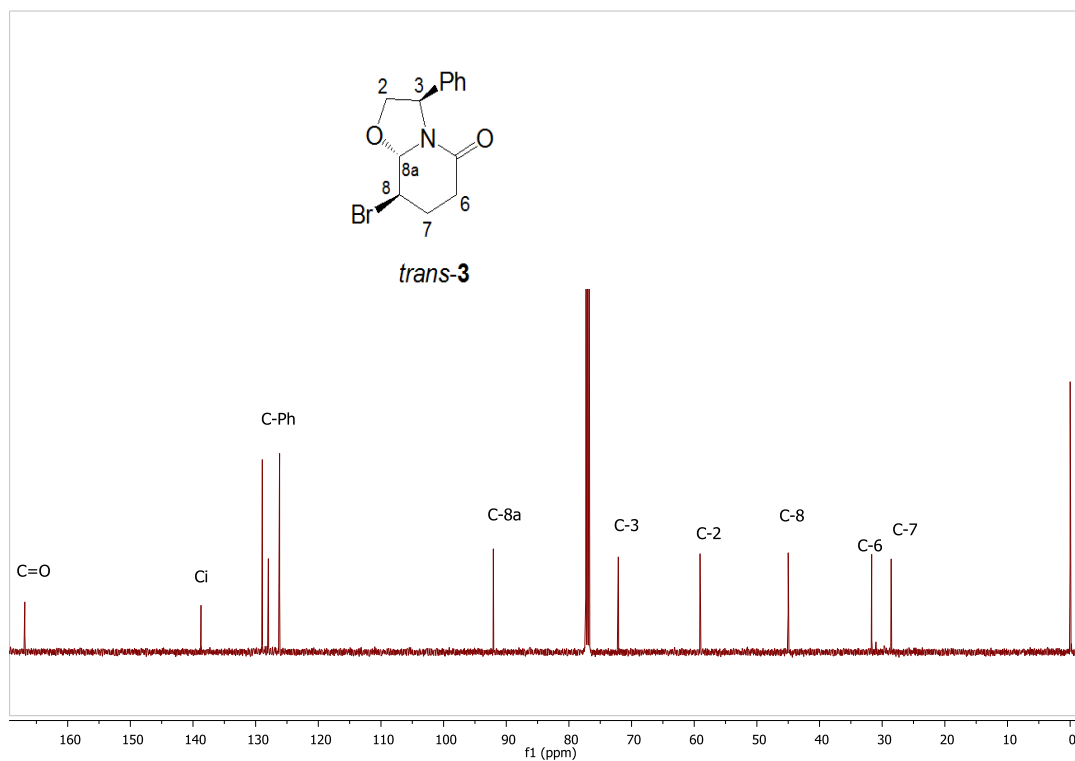
El compuesto *trans-3* se obtuvo como un sólido blanco, con un punto de fusión de 176°C y presentó un $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.5$ ($c=1$, CH_2Cl_2).



Espectro de RMN- ^1H de *trans-3*

En el espectro de RMN- ^1H se observa en 2.27 y 2.42 ppm dos señales múltiples que integra cada una para 1H asignadas a los H-7 respectivamente; en 2.51 y 2.56 ppm se tienen dos señales múltiples que integra cada una para 1H que corresponden a los H-6, en 3.86 ppm se observa una señal doble de doble de dobles con $J = 12.8, 8.0, 3.8$ Hz que integra para 1H que corresponde al H-8, en

3.89 ppm se observa una señal doble de doble con $J = 9.1, 7.2$ Hz que integra para 1H asignada al H-2, en 4.49 ppm se tiene una señal doble de doble con $J = 9.1, 7.8$ Hz que corresponde al H-2, en 5.15 ppm se observa una señal doble con $J = 8.0$ Hz, que integra para 1H correspondiente al H8a, en 5.32 ppm se tiene una señal triple con una $J = 7.5$ Hz que integra para 1H asignada al H-3, en 7.29-7.36 ppm se observa una señal múltiple que integra para 5H correspondiente a los H-aromáticos.



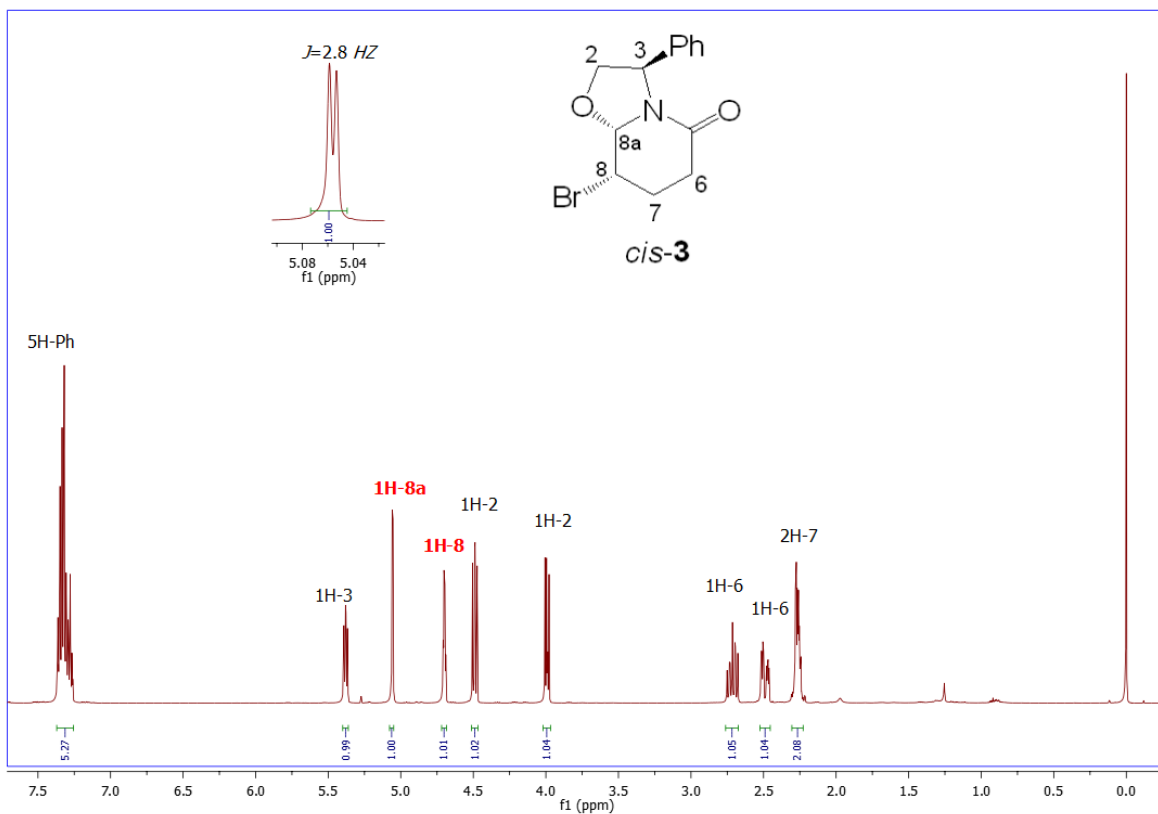
Espectro de RMN ^{13}C de *trans-3*

En el espectro de RMN ^{13}C del diastereoisómero *trans-3* se observa en 28.6 ppm una señal asignada al C-7, en 31.6 ppm una señal que corresponde al C-6, en 45.0 ppm una señal para el C-8, en 92.1 ppm una señal que corresponde al C-8a,

en 166.7 ppm la señal correspondiente al C=O de amida. Las demás señales concuerdan con la estructura propuesta.

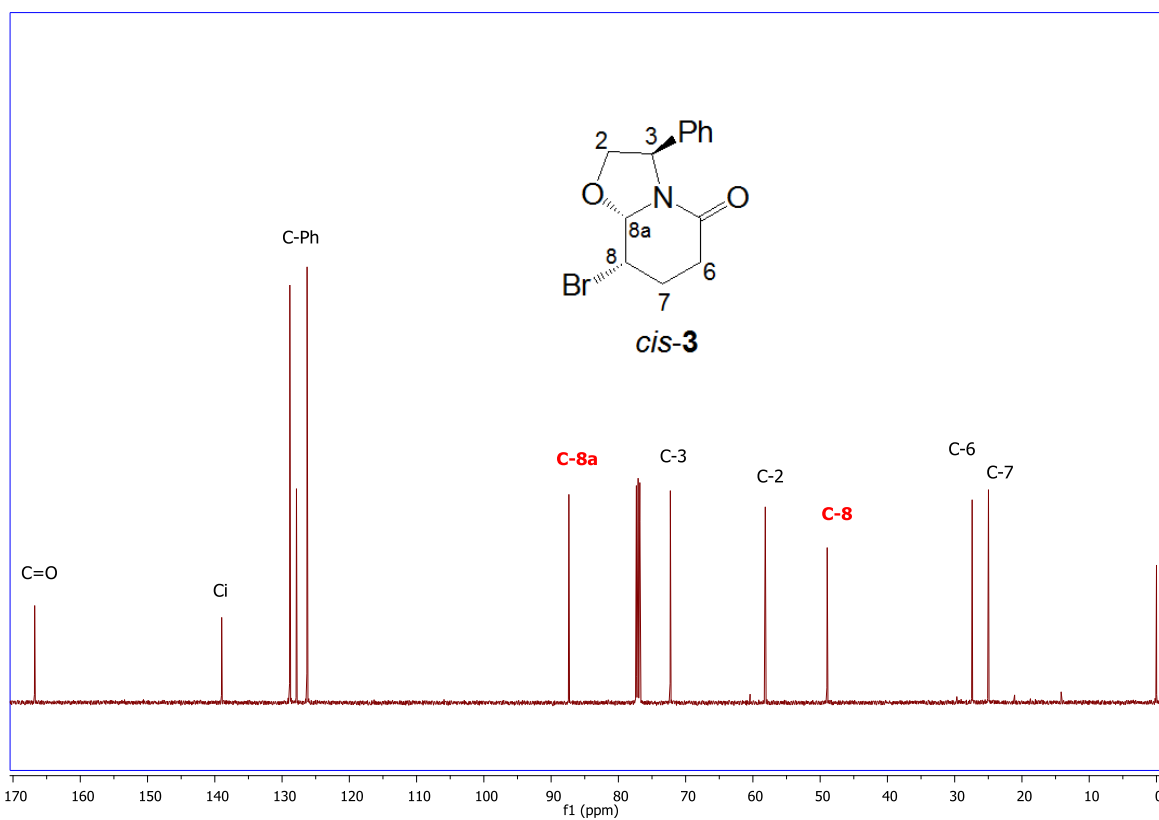
El compuesto *cis*-**3** se obtuvo como un sólido blanco, su punto de fusión fue de 118°C, $[\alpha]_D^{20} = -98.8$ ($c=1$, CH₂Cl₂).

En el espectro de RMN-¹H se describen las señales características que confirman la estructura del compuesto *cis*-**3**. En 2.29 ppm y 2.49 ppm se observan dos señales múltiples que integran cada una para 1H asignadas a los H-7, respectivamente. En 2.52 y 2.74 ppm dos señales múltiples que integra cada una para 1H asignada a los H-6. En 4.02 ppm una señal doble de dobles con $J = 8.5$ y 5.2 Hz que integra para 1H asignada al H-2, en 4.50 ppm se tiene una señal doble de doble con $J = 8.5, 7.2$, Hz asignada al H-2, en 4.71 ppm una señal cuádruple con $J = 2.8$ Hz que corresponde al H-8, en 5.07 ppm una señal doble con $J = 2.8$ Hz, que integra para 1H asignada al H-8a. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta.



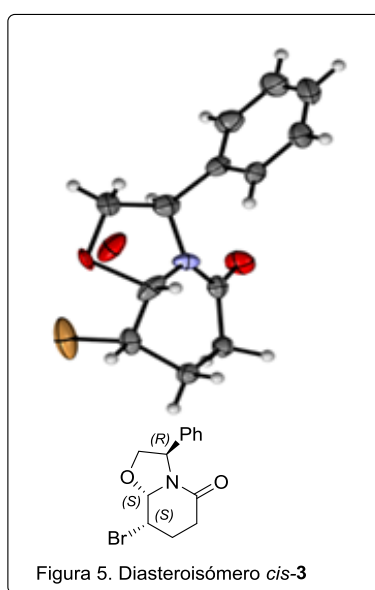
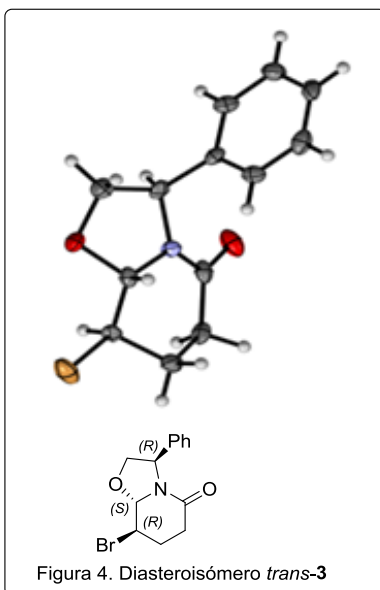
Espectro de RMN ¹H de *cis-3*

En el espectro de RMN ¹³C del compuesto *cis-3* destacan las siguientes señales: en 25.0 ppm una señal asignada al C-7, en 27.4 ppm una señal que corresponde al C-6, en 49.0 ppm se observa una señal que se asigna al C-8, en 58.1 ppm una señal correspondiente al C-2, en 87.4 ppm se observa una señal que corresponde a C-8a, en 72.2 ppm una señal asignada al C-3, en 166.6 ppm se observa la señal correspondiente al C=O de la amida.



Espectro de RMN ¹³C de *cis-3*

Ambos compuestos cristalizaron en un sistema CH₂Cl₂/éter de petróleo y la configuración absoluta de los nuevos centros quirales se determinó por difracción de rayos-X. Figura 4 y 5.



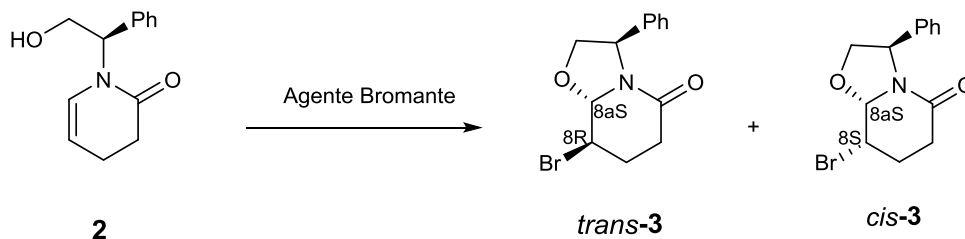
Debido al bajo rendimiento químico y estereoquímico, se decidió realizar otros experimentos cambiando la base y el disolvente para obtener una mejor diastereoselectividad y rendimiento químico.

Cuando se usó Et₃N como base y CCl₄ como disolvente se obtuvo una mezcla de *trans*-3+*cis*-3 en casi una relación 50:50 (experimento 2 y 3) y un rendimiento del 70% y 57% respectivamente. Por otro lado, al utilizar Et₃N como base y CH₃CN como disolvente se obtuvo la mezcla con una relación 60:40 a favor del diastereoisómero *trans*-3 (Tabla 1, experimento 4) y un rendimiento del 67%. Debido a que estos resultados no fueron muy satisfactorios se procedió a cambiar el Br₂ por *N*-bromosuccinimida (NBS).¹¹

La enamida **2** se hizo reaccionar con 1.2 eq. de NBS en CCl₄, después de 4h en agitación a temperatura ambiente se obtuvo la mezcla *trans*-3+*cis*-3 en una relación 54:46 (experimento 5) y un rendimiento del 44%. Sin embargo, cuando la enamida **2** se trató con NBS/CH₃CN la mezcla de diastereoisómeros *trans*-3+*cis*-3

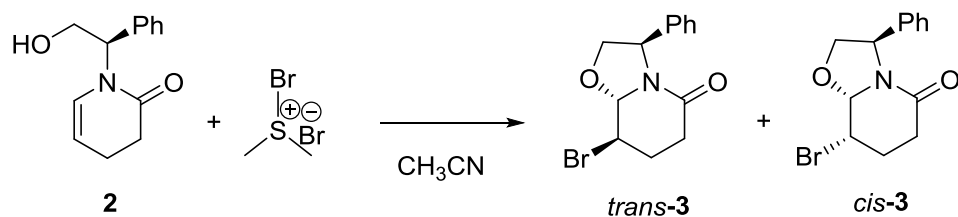
se obtuvo en 2 horas en una relación de 23:77 a favor del producto *cis*-**3** en un rendimiento químico del 78%. (Tabla 1, experimento 6).

Tabla 1.



Exp.	Reactivos	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto. mezcla (%)	Relación <i>trans</i> - 3 : <i>cis</i> - 3
1	Br ₂ /NaOMe	MeOH	t.a	24	50	80:20
2	Br ₂ /Et ₃ N	CCl ₄	-23	12	70	51:49
3	Br ₂ /Et ₃ N	CCl ₄	0° a t.a	2	57	57:43
4	Br ₂ /Et ₃ N	CH ₃ CN	t.a	2	67	60:40
5	NBS	CCl ₄	t.a	4	44	54:46
6	NBS	CH₃CN	t.a	2	78	23:77
7	C ₂ H ₆ SBr ₂	CH ₃ CN	t.a	3	80	60:40

Con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad, se realizó otro experimento, utilizando un agente bromante voluminoso. Se hizo reaccionar la enamida **2** con el bromuro de bromo dimetil sulfonio en CH₃CN. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo en el cual se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *trans*-**3**+*cis*-**3** en una relación 60:40 a favor del diastereoisómero *trans*-**3**. (Tabla 1, experimento 7). Esquema 10.



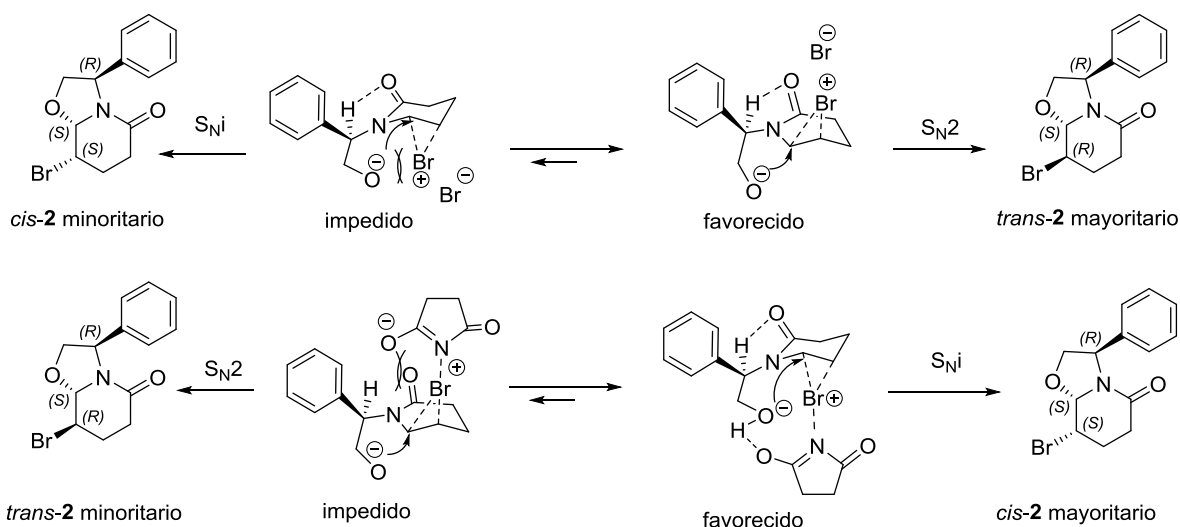
Esquema 10

II.2.2 Propuesta mecanística de la monobromación-eterificación.

Estos resultados muestran que, independientemente de las condiciones de reacción utilizadas en este proceso, la eterificación intramolecular del compuesto **2** es siempre diastereoespecífica y esto puede explicarse en términos de un puente de hidrógeno intramolecular entre el hidrógeno del metino y el oxígeno del carbonilo de la amida¹² permitiendo que el grupo hidroxilo ataque al carbono del *N*-acil-imonio por la cara que permita generar el centro quiral C-8a con la configuración (*S*).

Mientras que el curso estereoquímico en la bromación de C8 dependen de la naturaleza del agente bromante utilizado.

Bajo condiciones básicas, en donde el producto *trans* se obtiene como el diastereoisómero mayoritario, la diastereoselectividad es controlada por una repulsión electrostática entre la carga negativa del alcóxido y el bromo, favoreciendo la adición del bromo por la cara *re* del doble enlace, mientras que el producto *cis* se obtiene como un diastereoisómero mayoritario como consecuencia de un puente de hidrógeno entre el oxígeno del hidroxilo y la succinimida, así como la repulsión estérica entre el grupo fenilo y la succinimida lo que determina la formación del complejo π de la cara-*si*. Esquema 11.



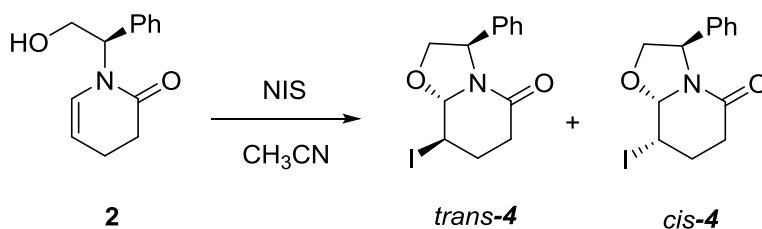
Esquema 11

II.2.3 Síntesis de la mezcla *trans-* y *cis-* 8-iodo-3-fenilhexahidro-5*H*-oxazol

[3,2-*a*]piridin-5-ona **4**.

Las condiciones que se utilizaron para este proceso son las mismas que dieron el más alto rendimiento químico y estereoquímico para la bromación con NBS.

La mezcla diastereoisomérica **4** se obtuvo haciendo reaccionar la enamida **2** con 1.2 equivalentes de *N*-iodosuccinimida utilizando como disolvente CH₃CN. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo en el cual se observó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. Esquema 12.

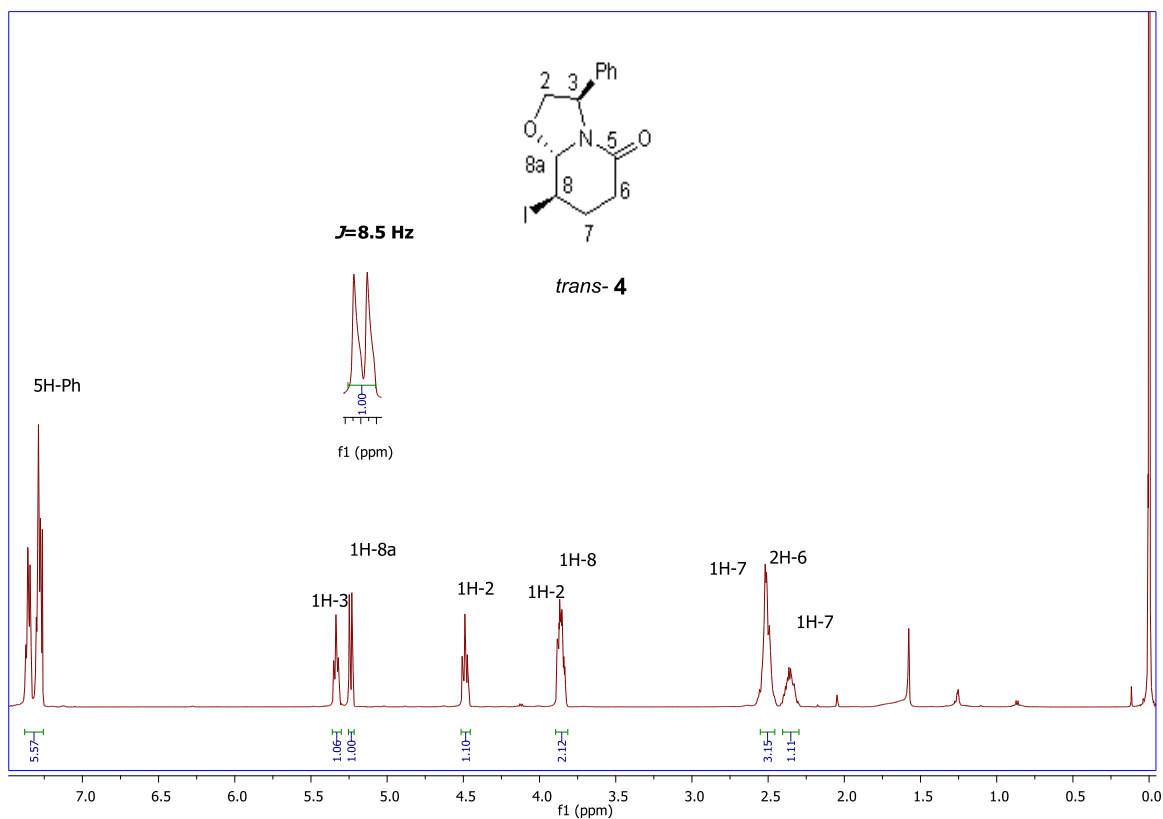


Esquema 12

El crudo de reacción fue analizado por RMN-¹H y se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *trans-4*+*cis-4* en un rendimiento del 73% con una relación diastereoisomérica de 76:24 en favor del *trans*. Finalmente esta mezcla diastereoisomérica fue purificada por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 75:25 y 90:10). Los diastereoisómeros *trans-4* y *cis-4* se obtuvieron como sólidos cristalinos.

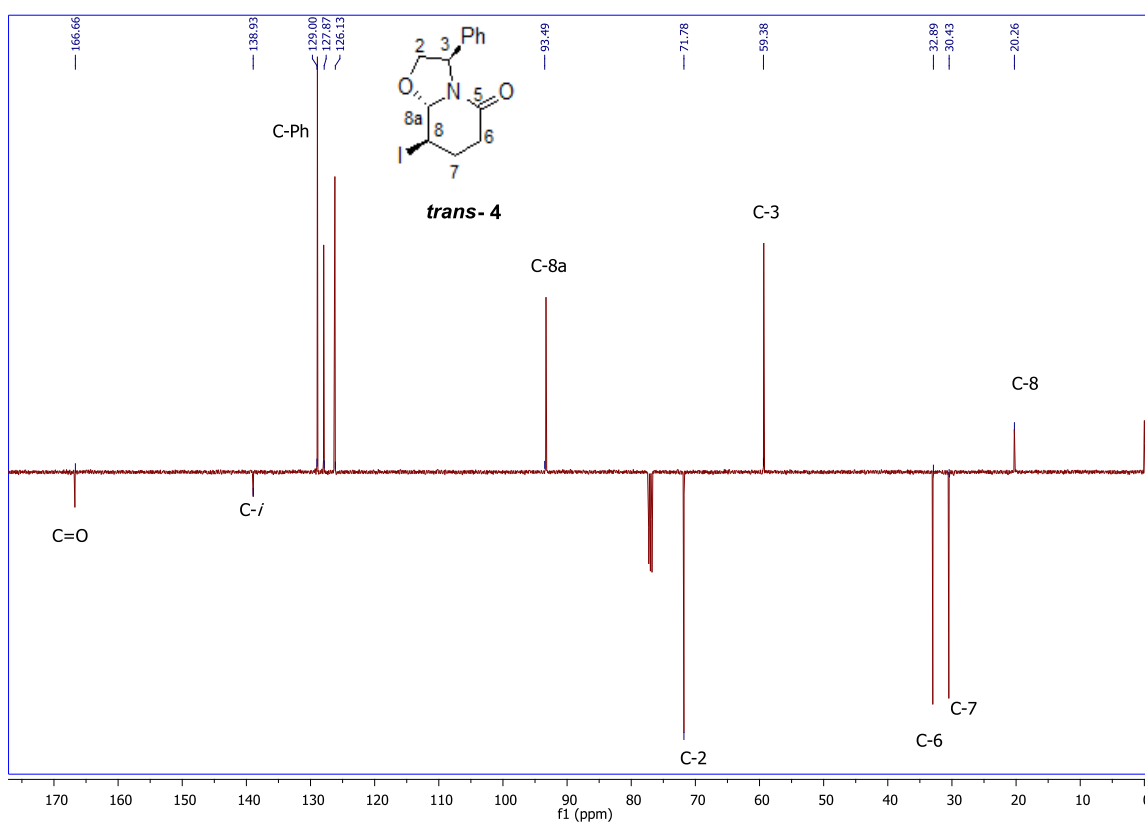
Los compuestos **4** se caracterizaron por IR, RMN-¹H y ¹³C. A continuación se describe la caracterización espectroscópica de estos compuestos.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto *trans-4* se observan dos señales múltiples en 2.36 y 2.51 ppm que integran cada una para un hidrogeno que corresponden a los H-7 y H-6, en 2.49 y 2.53 ppm se observan dos señales múltiples que integran cada una para un hidrogeno asignado a los H-6 y H-7, en 3.84 ppm se tiene una señal múltiple que integra para un hidrogeno asignada al H-8, en 3.87 ppm una señal que corresponde al H-2, en 4.49 ppm una señal doble de dobles que integra para un hidrogeno que corresponde al H-2 con una $J = 9.1$, 7.8 Hz, en 5.24 ppm se observa una señal doble con una $J = 8.5$ Hz que es asignada a H-8a, en 5.33 ppm una señal doble de dobles asignada al H-3, finalmente en 7.25-7.39 ppm una señal múltiple que corresponde a los 5H aromáticos.



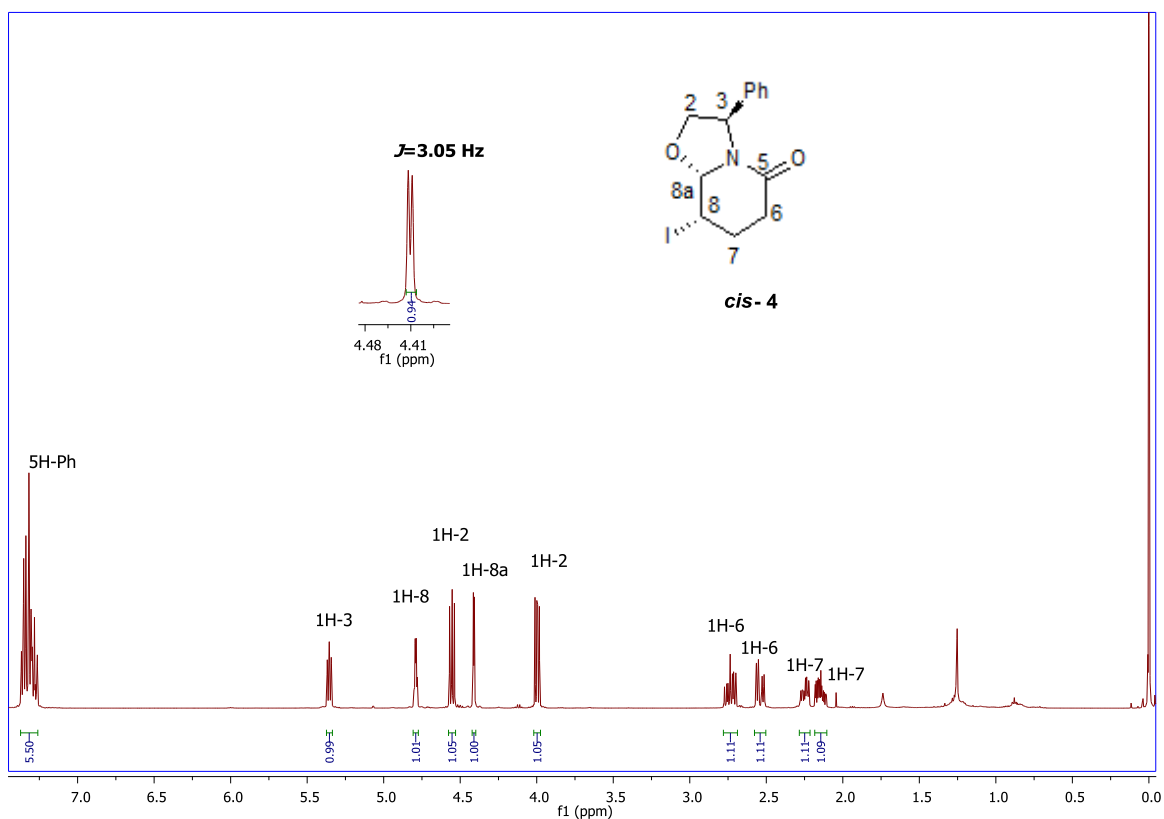
Espectro de RMN- ^1H del compuesto *trans-4*

En el espectro de APT para el compuesto *trans-4* se observan las siguientes señales: en 20.35 ppm se tiene la señal asignada al C-8, en 30.57 y 32.9 ppm las señales correspondientes al C-7 y C-6 respectivamente, en 59.2 ppm una señal asignada al C-3, en 93.29 ppm se observa la señal asignada al C-8a, en 166.7 ppm se tiene la señal correspondiente al C=O de la función amida. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta.



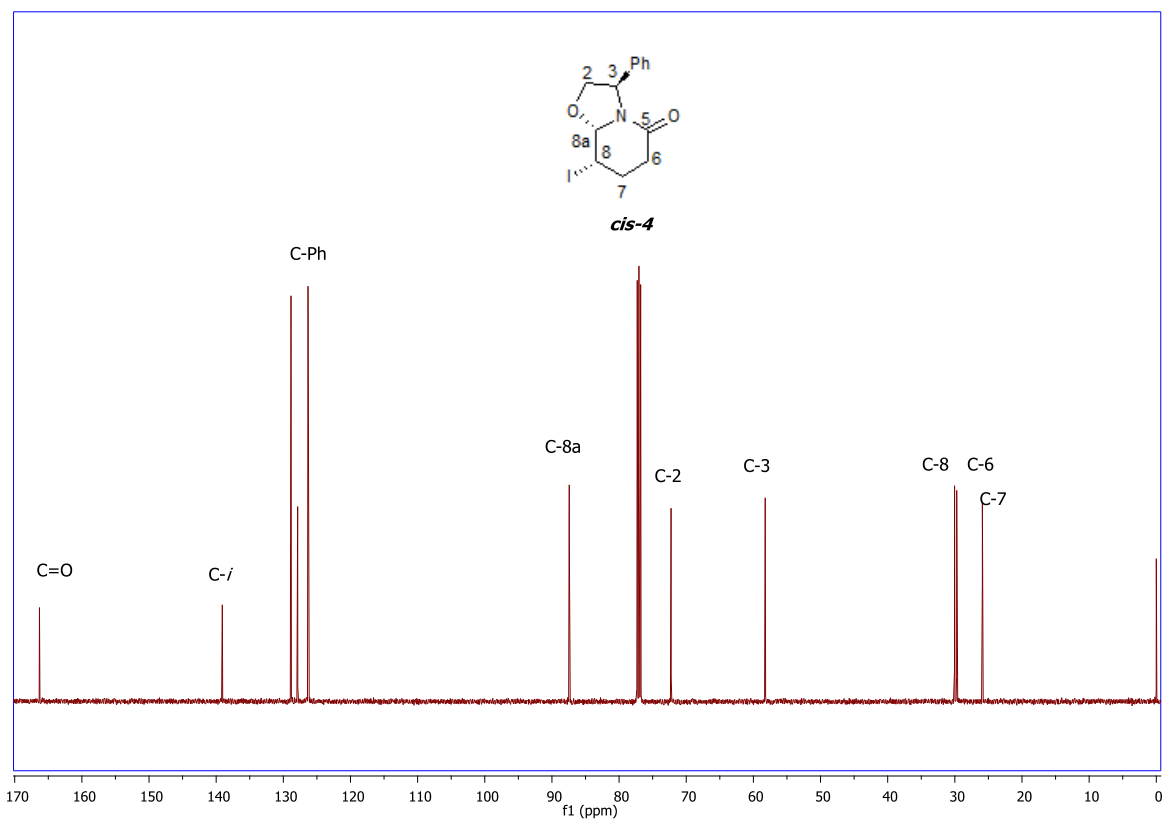
APT del compuesto *trans-4*

En el espectro de RMN ^1H del compuesto *cis-4* se observa en 2.14 ppm y 2.24 ppm dos señales múltiples que integra cada una para un hidrógeno asignada a los H-7, en 2.54 y 2.73 ppm se observan dos señales múltiples asignada a los 2H-6 respectivamente, en 3.99 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 7.1, 8.3$ Hz asignada a un hidrógeno H-2, en 4.41 ppm se tiene una señal doble con una $J = 3.05$ Hz asignada al H-8a, en 4.55 ppm se observa una señal doble de dobles con $J = 7.3$ y 8.6 Hz correspondiente a un hidrógeno H-2, en 4.79 se observa una señal múltiple asignada al H-8, el resto de las señales nos confirman la estructura propuesta.



Espectro de RMN- ^1H del compuesto *cis-4*

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto *cis-4* se observa en 25.7 ppm una señal asignada al C-7, en 29.7 ppm se tiene una señal que corresponde al C-6, en 30.0 ppm la señal para el C-8, en 58.1 ppm una señal que se asigna al C-3, en 72.3 ppm una señal que corresponde al C-2, en 87.25 ppm se observa la señal que corresponde al C-8a, en 126.32-128.86 ppm se observan las señales para los C-Ph, finalmente en 166.2 ppm se observa la señal asignada al C=O de la función amida.



Espectro de RMN ^{13}C de *cis-4*

Los compuestos **4** se cristalizaron en AcOEt/éter de petróleo y se realizó el análisis por difracción de rayos X y con ello se corroboró la configuración de los nuevos centros quirales en C-8 y C-8a. Figura 6 y 7.

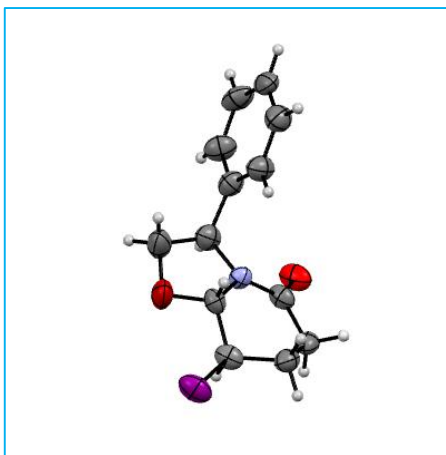


Figura 6. ORTEP del compuesto *trans*-**4**

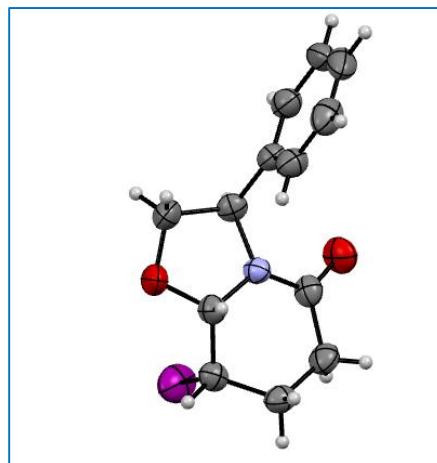
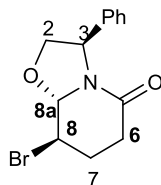


Figura 7. ORTEP del compuesto *cis*-**4**.

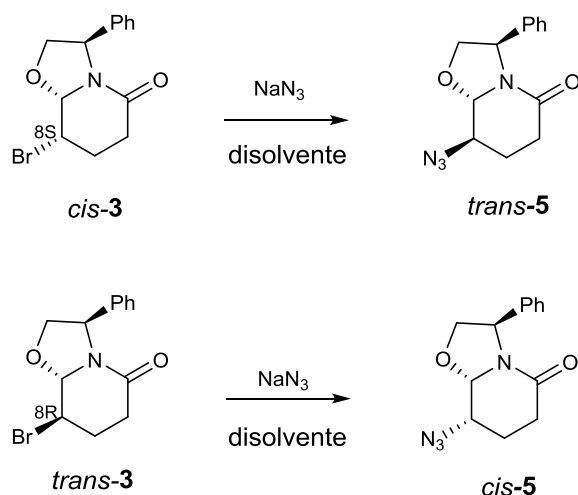
II.3 Estudio de la reactividad de los compuestos bromados **3**

La siguiente etapa, consistió en estudiar la reactividad de los compuestos bromados-**3**, principalmente en los sitios de C-8 y C-8a, esto con la finalidad de generar nuevos intermediarios quirales que puedan ser útiles para la síntesis de alcaloides.



II.3.1 Síntesis de (3*R*, 8*R*, 8*aS*)-8-azido-3-fenilhexahidro-5*H*-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5-ona a partir de los diastereoisómeros *trans*-3 y *cis*-3.

Primero se buscaron las condiciones de reacción para la sustitución del átomo de bromo del *trans*-3 y *cis*-3 por azida de sodio. Esquema 13.



Esquema 13

Siguiendo el protocolo descrito por Khoukhi,¹³ el compuesto *cis*-3 se hizo reaccionar con 2.0 eq. de azida de sodio y como disolvente DMSO. La reacción se mantuvo a 60°C por 32 h. Posteriormente la solución se dejó enfriar, se adicionó agua y se extrajo con éter etílico. El disolvente fue eliminado y el crudo de reacción se purificó por columna para dar el producto *trans*-5 con un rendimiento del 35% después de ser purificado por columna cromatográfica.

Para el diastereoisómero *trans*-3, (Tabla 2, experimento 4) se obtuvo el producto *cis*-5 más un producto que no pudo ser identificado del crudo de reacción por RMN-¹H. El compuesto *cis*-5 se obtuvo en un rendimiento del 28% después de ser purificado por columna cromatográfica.

Debido a los bajos rendimientos obtenidos, se decidió cambiar el disolvente por CH₃CN y aumentar el número de equivalentes de azida de sodio, sin embargo después de 24 h solo se observó materia prima. (Tabla 2, experimento 2). En los experimentos 3 y 5, (Tabla 2) se siguió el procedimiento reportado por Lanke.¹⁴ En éstos, se utilizó como catalizador la sal de cobre Cu(TMHD)₂ y como disolvente DMF. Después de 36 horas de reacción para el caso del diastereoisómero *trans-3* se obtuvo el 37% del compuesto *cis-5* y se recuperó materia prima. Para el diastereoisómero *cis-3* se obtuvo el compuesto *trans-5* en un rendimiento del 40% después de ser purificado por columna cromatográfica.

Tabla 2

Exp.	Compuesto 3	Disolvente	NaN ₃ (eq)	Cu(TMHD) ₂ (eq)	T (°C)	t (h)	Producto	Rdto. (%) 5
1	<i>Cis</i>	DMSO	2	-----	60	32	<i>trans-5</i>	35
2		CH ₃ CN	2.5	-----	80	24	MP	-----
3		DMF	1.2	0.20	100	36	<i>trans-5</i> +MP	40
4	<i>Trans</i>	DMSO	2	-----	60	32	<i>cis-5</i> +?	28
5		DMF	1.2	0.20	100	36	<i>cis-5</i> + MP	37

El crudo de reacción de los experimentos 1, 4 y 5 se caracterizaron por RMN-¹H, RMN-¹³C e IR. En el espectro de IR se observa en 2114 cm⁻¹ la banda característica del grupo azida. La obtención de los compuestos *trans-5* y *cis-5* se confirmó por los desplazamientos y magnitud de la constante de acoplamiento del

H-8a. Para el diastereoisómero *trans* presentó en 4.91 ppm una $J=7.55$ Hz y el *cis* presentó en 5.22 ppm una $J= 2.8$ Hz.

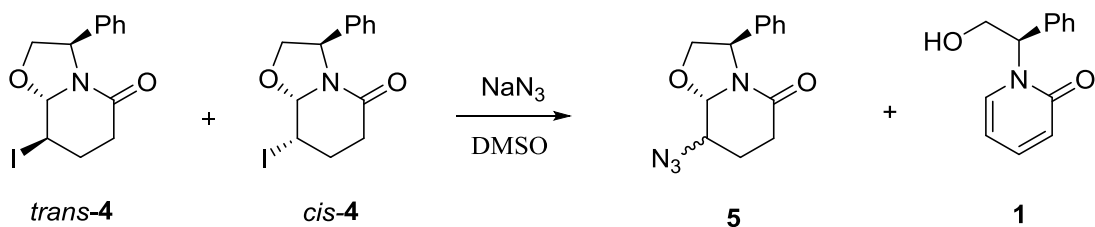
La identificación de los compuestos *trans* y *cis* fue confirmada por los desplazamientos y magnitud de la constante de acoplamiento del H-8a. Para el diastereoisómero *trans* presentó en 5.15 ppm una $J=8.0$ Hz y el *cis* presentó en 5.07 ppm una $J=2.8$ Hz.

En el espectro de RMN¹³C las señales característica de estos compuestos son las observadas en 90.7 ppm para el diastereoisómero *trans-5* y en 89.2 ppm para el *cis-5* asignadas al C-8a respectivamente. Los detalles de las asignaciones se presentan en la parte experimental y los espectros en los anexos.

Como los rendimientos de los compuestos *trans-5* y *cis-5* no fueron favorables, se decidió utilizar los diastereoisómeros *cis-4* y *trans-4*, ya que se esperaba que teniendo un mejor grupo saliente se mejorarían los rendimientos en la reacción de sustitución por la función azida.

II.3.2 Síntesis del (3*R*, 8*aS*)-8-azido-3-fenilhexahidro-oxazol [3,2-*a*]piridin-5-ona 5 a partir de los diastereoisómeros *trans-4* y *cis-4*.

En esta reacción se utilizó la mezcla de los compuestos *trans-4*+*cis-4* en presencia de NaN₃ en DMSO. Se mantuvo a 60-65°C por 32 h, tiempo en el cual se observó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. Esquema 14



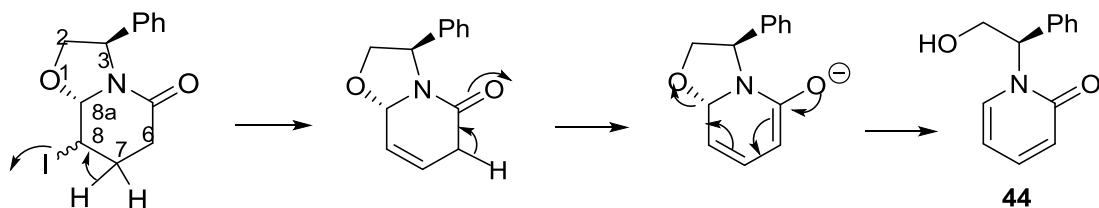
Esquema 14

Sin embargo, además de los productos deseados, también se observó un producto más polar. Esta mezcla de compuestos fue purificada por cromatografía en columna.

Los datos espectroscópicos confirmaron la obtención de la mezcla de azidas en un rendimiento del 33% y una relación diastereomérica de 97:3 en favor de la azida *cis-5*. El producto polar fue el mayoritario y se obtuvo en un rendimiento del 66%.

Los datos espectroscópicos correspondieron a la piridona **1**.^{6a}

La formación de este producto se debió a que la azida de sodio actuó no solo como nucleófilo, sino también como base y esta extrajo un hidrógeno del C-7 llevándose a cabo la deshidrohalogenación. Posteriormente, la misma azida extrajo un hidrógeno del C-6 generando la aromatización y apertura del oxazol para obtener la piridona **1**. Esquema 15.



Esquema 15

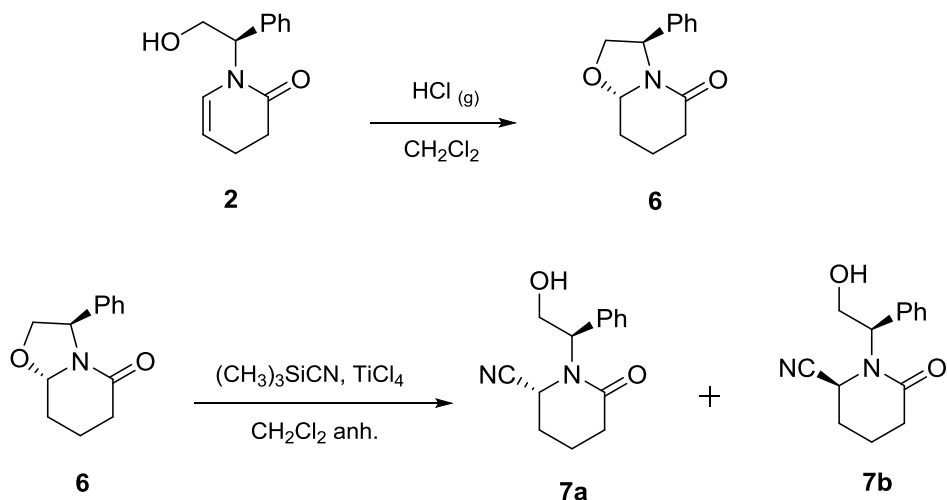
Continuando con el estudio de la reactividad de los diastereoisómeros *trans*-**3** y *cis*- **3**, se investigó la apertura de la función oxazol con cianuro de trimetilsilano. Previamente se realizó un experimento para establecer las condiciones de reacción de la función oxazol del compuesto **6**.

II.4 Síntesis de (2*S*)- y (2*R*)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl)-6-oxopiperidin-2-carbonitrilo **7a** y **7b**.

A partir de la enamida **2** se obtuvo el compuesto **6** en un rendimiento cuantitativo utilizando las condiciones reportadas por Gnecco y colaboradores.⁷

Posteriormente

se llevó a cabo la obtención de los compuestos **7a** y **7b**. Esquema 16.

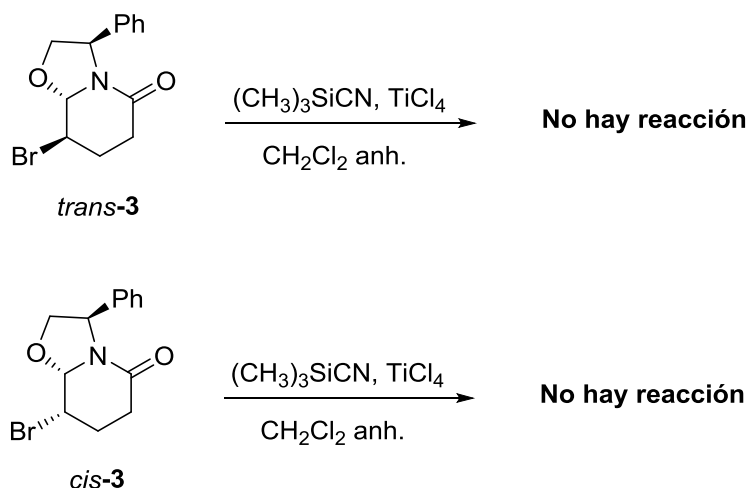


Esquema 16

A una solución del compuesto **6** en CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de N₂, se adicionó TiCl₄, después se agregó cianuro de trimetilsilano. Esta mezcla de reacción se dejó en agitación por 72 horas a temperatura ambiente tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. La mezcla de los compuestos **7a+7b** se obtuvo con un rendimiento del 53% y una relación diastereoisomérica de 93:7.

Los detalles de asignación de las señales observadas en RMN ¹H y ¹³C se describen en la parte experimental.

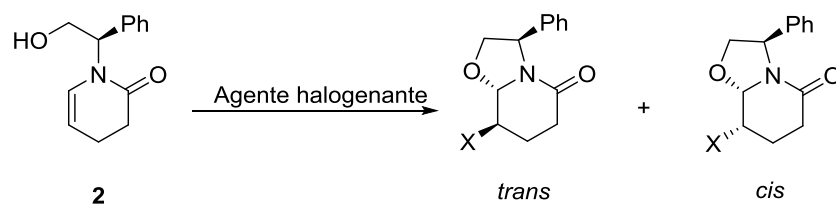
Sin embargo cuando se utilizaron cada uno de los diastereoisómeros **3** en las mismas condiciones de reacción descritas en el experimento anterior, se recuperó la materia prima. Esquema 17. Es probable que éste resultado se deba a la presencia del átomo de bromo en C-8 el cual hace que disminuya su carácter electrofílico en el átomo C-8a.



Esquema 17

CONCLUSIONES

1. Se establecieron las condiciones de reacción para la eterificación-monohalogenación diastereoselectiva de la enamida endocíclica **2**. Los resultados obtenidos nos permiten concluir que independientemente del agente halogenante, la eterificación es diastereoespecífica y la relación *syn/anti* es dependiente del agente halogenante y de las condiciones de reacción.



Reactivo	Rdto. Mezcla (%)	Relación <i>trans:cis</i>
Br ₂	50	80:20
NBS	78	23:77
C ₂ H ₆ SBr ₂	80	60:40
NIS	73	76:24

2. La difracción de rayos X de las estructuras cristalinas *trans*-**3** y *cis* **3** confirma la configuración de los centros estereogénicos.
3. Los resultados anteriores fueron publicados en el *Heterocycles*, **2015**, *91*, 1042-1047.

GENERALIDADES

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en pastillas de KBr con un espectrómetro DIGILAB modelo SCIMITAR FT-IR.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Bruker Avance 500 (500 MHz) usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Para indicar la multiplicidad de las señales en ^1H se utilizaron las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (dd) doble de doble, (ddd) doble de doble de dobles, (dt) doble de triples, (c) cuádruple, (m) múltiple, los valores de los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz).

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

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341 utilizando la línea D de sodio (589 nm). las mediciones se realizaron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra fue reportada en g/mL.

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

El seguimiento de las reacciones se realizó por medio de cromatografía de capa fina utilizando cromatofolios Merck de Gel sílice 60 como indicador fluorescente 254nm, con un espesor de 0.2 mm, se revelaron en una cámara de yodo o en una

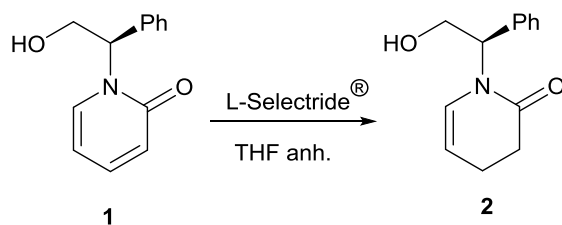
solución de permanganato de potasio o dragendoff. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 *nm*. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel sílice 60(0.063-0.200 mm) Macherey-Nagel.

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Todos los disolventes empleados se purificaron y secaron de acuerdo a los métodos reportados en la bibliografía.¹⁵

CAPITULO III

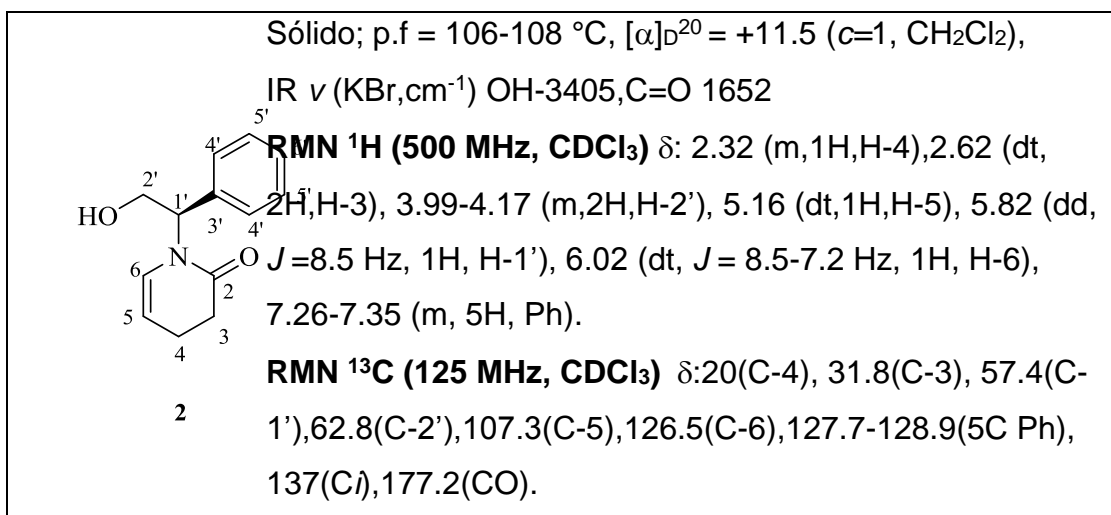
SECCION EXPERIMENTAL

III.1. Síntesis de (1'R)-(-)-(2'-hidroxi-1'-fenil-etil)-3,4-dihidro-1H-piridin-2-ona 2.

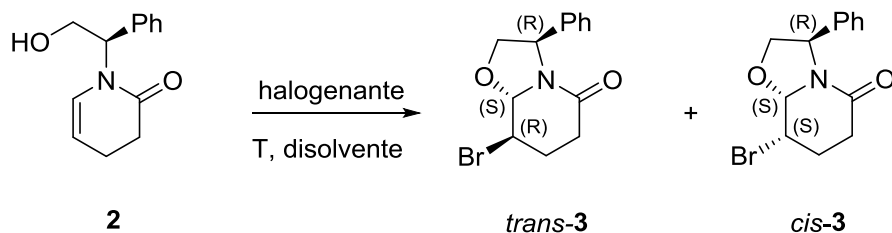


A una solución del compuesto **1** (0.250 g, 1.163 mmol) en 8 mL de THF anhidro bajo atmósfera de N₂ y a 0°C se adicionó gota a gota por 30 minutos 4.7 mL (4 eq, 4.645 mmol) de una solución de L-Selectride[®] 1M/THF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 h, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, AcOEt: 100%) el consumo de la materia prima.

Posteriormente la reacción se colocó en un baño de hielo y se adicionó 1 mL de solución salina, 0.8 mL de H₂O₂ y 1 mL de una solución de NaOH 1M. Después se extrajo con éter etílico (4x30mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. Finalmente se purificó por cromatografía en columna usando del de sílice (éter de petróleo/AcOEt 40:60). El compuesto **2** se obtuvo con un rendimiento del 80% (0.202 g).



III.2 Síntesis de (3*R*, 8*R*, 8*aS*) y (3*R*, 8*S*, 8*aS*)-8-bromo-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5-ona **3**



MÉTODO A: con Br₂/Et₃N, CCl₄

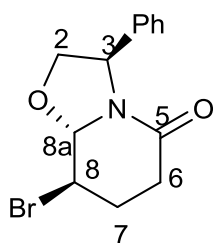
A una solución del compuesto **2** (0.233 g, 1.073 mmol) en 11 mL de CCl₄, se adicionó trietilamina (0.23 mL, 1.610 mmol) a -23°C, posteriormente se agregó gota a gota Br₂ (0.05 mL, 1.073 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a esta temperatura por 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 1:1) el consumo de la materia prima. Después se agregó 3.4 mL de H₂O y se dejó en agitación por 10 minutos, finalmente se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (4x30mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *trans+cis* **46** con un rendimiento del 70% y una relación diastereoisomérica de 51:49. La separación se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25). Los compuestos *trans* y *cis* **3** se obtuvieron como sólidos cristalinos.

MÉTODO B: con NBS

A una solución del compuesto **2** (0.150 g, 0.691 mmol) en 5 mL de CH₃CN a temperatura ambiente se adicionó *N*-bromosuccinimida (0.147 g, 0.882 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente se eliminó el disolvente, se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro se filtró y concentró. La mezcla de diastereoisómeros *trans+cis* **3** se obtuvo con un rendimiento del 78% y una relación diastereoisomérica de 23:77 en favor del *cis*. Esta mezcla se purificó mediante cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25). Los compuestos *trans* y *cis* **3** se obtuvieron como sólidos cristalinos.

MÉTODO C: [(CH₃)₂SBr]⁺Br⁻/CH₃CN

A una solución del compuesto **2** (0.100 g, 0.46 mmol) en 2.6 mL de CH₃CN se agregó bromuro de bromo dimetil sulfonio (0.102 g, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, AcOEt: 100%) el consumo de la materia prima. Posteriormente se eliminó el disolvente, la mezcla de diastereoisómeros *trans+cis* **3** se obtuvo con un rendimiento del 80% y una relación de 60:40 en favor del *trans*. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna utilizando alúmina (éter de petróleo/AcOEt 75:25). Los compuestos *trans* y *cis* **3** se obtuvieron en forma de sólidos.

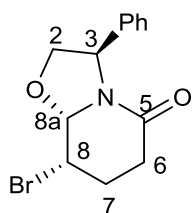


trans-3

Sólido cristalino; p.f = 176°C, $[\alpha]_{D^{20}} = -38.5$ ($c=1.0$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (m, 1H, H-7), 2.42 (m, 1H, H-7), 2.51 (m, 1H, H-6), 2.65 (m, 1H, H-6), 3.86 (ddd, $J = 12.8, 8.0, 3.8$ Hz, 1H, H-8), 3.89 (dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.49 (dd, $J = 9.1, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 5.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8a), 5.32 (dd, $J = 7.8, 7.2$ Hz, 1H, H-3), 7.29-7.36 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 28.6 (C-7), 31.6 (C-6), 45.0 (C-8), 59.0 (C-2), 72.1 (C-3), 92.1 (C-8a), 126.2 (2CH), 127.9 (CH), 128.9 (2CH), 138.7 (C), 166.7 (CO). MS(EI): calculado $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 295; encontrado: 295.



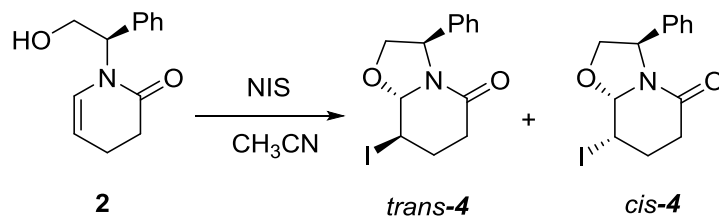
cis-3

Sólido cristalino p.f= 118°C, $[\alpha]_{D^{20}} = -98.8$ ($c= 1.0$, CH_2Cl_2).

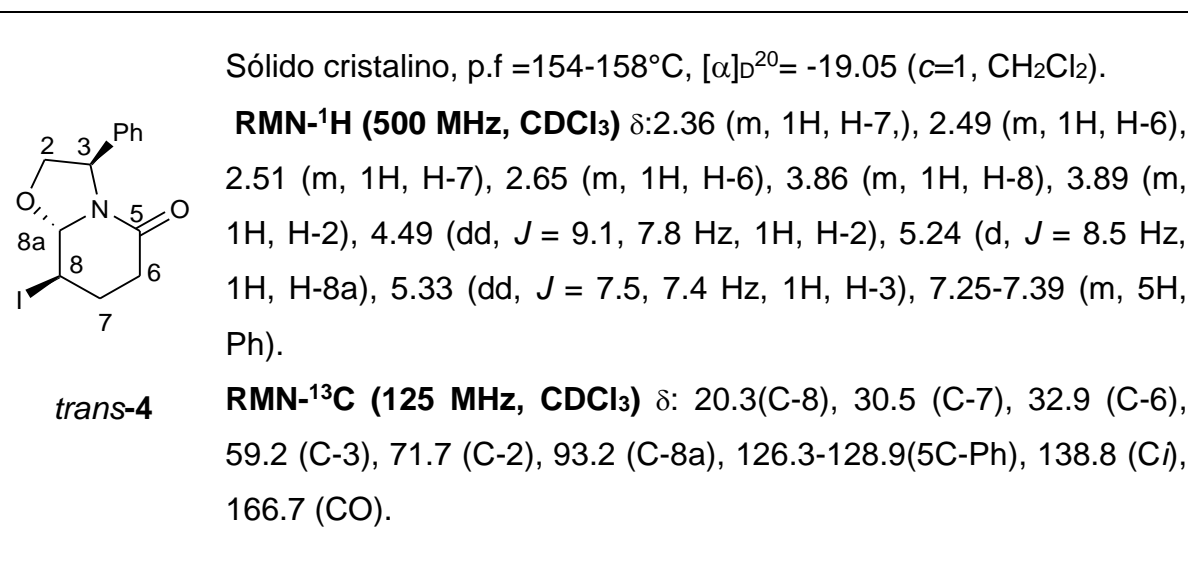
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (m, 1H, H-7), 2.49 (m, 1H, H-7), 2.52 (m, 1H, H-6), 2.74 (m, 1H, H-6), 4.02 (dd, $J = 8.5, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.50 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.71 (m, 1H, H-8), 5.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-8a), 5.40 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H, H-3), 7.29-7.35 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 25.0 (C-7), 27.4 (C-6), 49.0 (C-8), 58.1 (C-2), 72.2 (C-3), 87.4 (C-8a), 126.3 (2CH), 127.8 (CH), 128.8 (2CH), 139.0 (C), 166.6 (CO). MS (EI): Calculado $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 295; encontrado: 295.

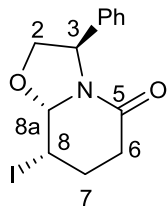
III.3 Síntesis de (3*R*, 8*R*, 8*aS*) -8-iodo-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5-ona 4



A una solución del compuesto **2** (0.288 g, 1.327 mmol) en 2.76 mL de CH₃CN se agregó *N*-iodosuccinimida (0.35 g, 1.592 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, AcOEt: 100%) el consumo de la materia prima. Posteriormente se eliminó el disolvente y se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL). La mezcla de diastereoisómeros *trans-4*+*cis-4* se obtuvo con un rendimiento del 73% y una relación diastereoisomérica de 76:24 en favor del *trans*. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice (éter de petróleo/AcOEt 72:25 y 90:10). Los compuestos *trans-4* y *cis-4* se obtuvieron como sólidos cristalinos.



Sólido cristalino; p.f =138-142°C, $[\alpha]_D^{20} = -99.9$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

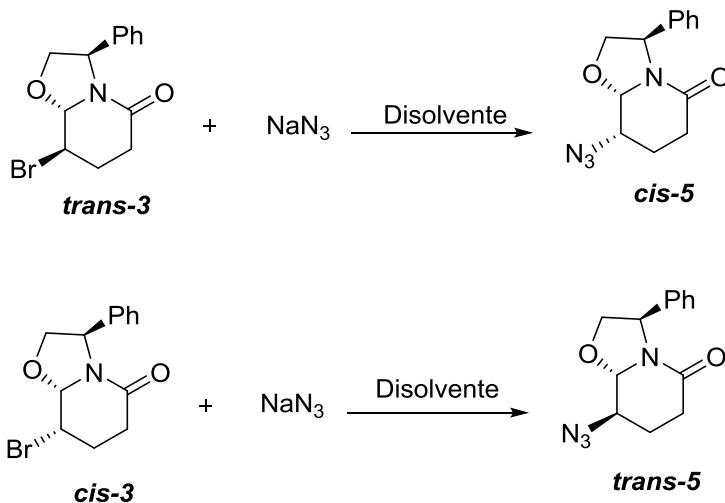


cis-4

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.14(m, 1H, H-7), 2.24(m, 1H, H-7), 2.54 (m, 1H, H-6), 2.73 (m, 1H, H-6), 3.99 (dd, $J = 8.3, 5.75$ Hz, 1H, H-2), 4.41(d, $J = 3.05$ Hz, 1H, H-8a), 4.55 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 1H, H-2), 4.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-8), 5.35 (dd, $J = 6.46$ Hz, 1H, H-3), 7.26-7.37 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 25.7 (C-7), 29.7 (C-6), 30.0(C-8), 58.1 (C-3), 72.3 (C-2), 87.2 (C-8a), 126.3-128.8(5C-Ph), 139.0 (C), 166.2 (CO).

III.4 Síntesis de (3R, 8S, 8aS)- (3R, 8R, 8aS) 8-azido-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-a] piridin-5-ona 5



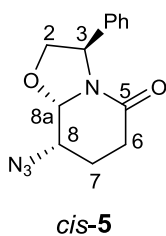
MÉTODO A: con NaN₃/DMSO

A una solución del compuesto *trans*-3 (0.100 g, 0.337 mmol) en 0.6 mL de DMSO, se agregó a temperatura ambiente azida de sodio (0.043 g, 0.675 mmol). Después se aumentó la temperatura, la mezcla de reacción se mantuvo a 60-65°C por 32 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (Al₂O₃ éter de petróleo/AcOEt 50:50) el consumo de la materia prima. Posteriormente se realizaron lavados (4x10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x15mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. El compuesto *cis*-5 se obtuvo con un rendimiento del 28%.

Se siguió el mismo procedimiento para el diastereoisomero *cis*-3. El compuesto *trans*-5 se obtuvo con un rendimiento del 35%

MÉTODO B: con Cu(TMHD)₂, NaN₃/DMF

A una solución del compuesto *trans*-**3** (0.082 g, 0.276 mmol) en 1 mL de DMF, se adicionó (0.022 g, 0.332 mmol) de azida de sodio. Después de 5 minutos se agregó (0.233 g, 0.055 mmol) de Cu(TMHD)₂. Esta mezcla de reacción se mantuvo a 100-110°C por 9 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (Al₂O₃, éter de petróleo/AcOEt 50:50) el consumo de la materia prima. Posteriormente, se adicionaron 2 mL de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y eliminó el disolvente. Finalmente el compuesto *cis*-**5** se obtuvo con un rendimiento de 37%. Se siguió el mismo procedimiento para el diastereoisómero *cis*-**3**. El compuesto *trans*-**5** se obtuvo con un rendimiento del 40%

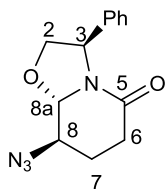


Sólido cristalino, p.f = 138-140 [α]_D²⁰ = -22.1 (c=1, CH₂Cl₂).

IR ν (KBr, cm⁻¹) C=O 1655, N₃ 2114.

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.88 (m, 1H, H-7), 2.08 (m, 1H, H-7), 2.42 (m, 1H, H-6), 2.49 (m, 1H, H-6), 3.97 (dd, 1H, H-2, J = 8.7, 5.9 Hz), 4.25 (dd, J = 8.5, 7.2, Hz, 1H, H-2), 4.48 (m, 1H, H-8), 5.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H-8a), 5.42 (dd, 1H, H-3), 7.26-7.38 (m, 5H, Ph).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 21.7 (C-7), 26.2 (C-6), 55.7 (C-2), 58.2 (C-8), 72.2 (C-3), 89.2 (C-8a), 126.3-128.8 (5C-Ph), 139.0 (C), 167.4 (CO).

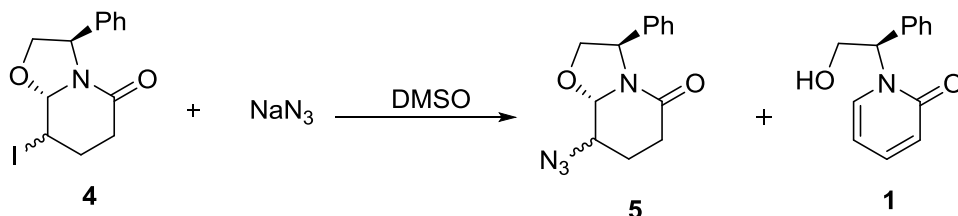


trans-5

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (m, 1H, H-7), 2.08 (m, 1H, H-7), 2.44 (m, 1H, H-6), 2.49 (m, 1H, H-6), 3.86 (dd, $J = 7.35\text{Hz}$, 1H, H-2), 4.2 (dd, $J = 8.5, 7.2, \text{Hz}$, 1H, H-2), 4.71 (m, 1H, H-8), 5.22 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8a), 5.42 (dd, $J = 7.2, 5.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 7.26-7.38 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 23.38 (C-7), 29.6 (C-2), 56.19 (C-8), 59.8 (C-2), 72.6 (C-3), 90.7 (C-8a), 126.2-128.8(5C-Ph), 138.6 (C*i*), 167.0 (CO).

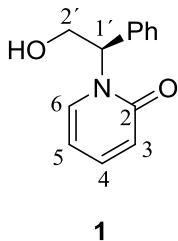
III.5 Síntesis de (3*R*, 8*aS*)-8-azido-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5-ona 5



A una solución de la mezcla de compuestos *trans*-**4**+*cis*-**4** (0.070g, 0.204 mmol) en 0.4 mL de DMSO, se agregó azida de sodio (0.026g, 0.408 mmol), después se aumentó la temperatura, la mezcla de reacción se mantuvo a 60-65°C por 32 horas, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (Alúmina éter de petróleo/AcOEt 50:50) el consumo de la materia prima. Posteriormente se realizaron lavados (5x10 mL), se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente. La mezcla de los compuestos **5** más la piridona **1** se obtuvieron en un rendimiento del 33% y 66% respectivamente.

Sólido cristalino; p.f = 142-145°C, $[\alpha]_D^{20} = -198$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).

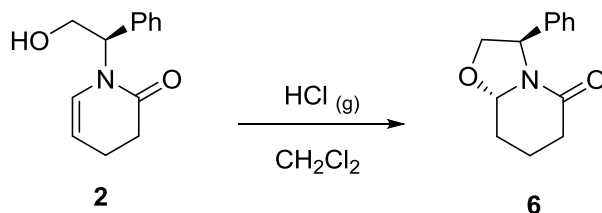
IR ν (KBr, cm⁻¹) C=O



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :: 4.29 (d, $J=12.4, 4.8$ Hz, 1H, H-2'), 6.16 (t, $J=12.4, 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 6.32 (dd, $J=7.3, 5.1$ Hz, 1H, H-5), 6.55 (dd, $J = 9.7, 1.47$ Hz, 1H, H-3), 7.29 (dd, $J = 5.13, 1.47$ Hz, 1H, H-6), 7.32 (m, 5H, Ph), 7.37 (dd, $J=9.71, 5.13$ Hz, H-4).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :: 59.4 (C-1'), 62.3 (C-2'), 106.9 (C-3), 120.2 (C-5), 128.0-128.9 (5C-Ph), 135.7 (C-1), 136.8 (C-4), 139.74 (C-6), 163.6 (CO).

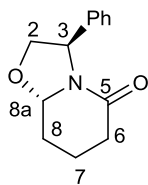
III.6 Síntesis de (3*R*, 8*aS*)-hexahidro-3-fenil-oxazolo [3,2-*a*] piridin-5-ona **6**



A una solución de la enamida **2** (0.210 g, 0.9677 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂, se adicionó HCl (g) hasta pH ácido. Después de 30 minutos se observó por cromatografía en capa fina (SiO₂,CH₂Cl₂/MeOH 95:5), el consumo total de la materia prima. Posteriormente se eliminó el disolvente y el compuesto **6** se obtuvo como un sólido cristalino con un rendimiento cuantitativo.

Sólido cristalino; p.f.=89°C, $[\alpha]_D^{20}$ -92 (c=1,CH₂Cl₂),

IR ν (KBr, cm⁻¹) C=O 1654



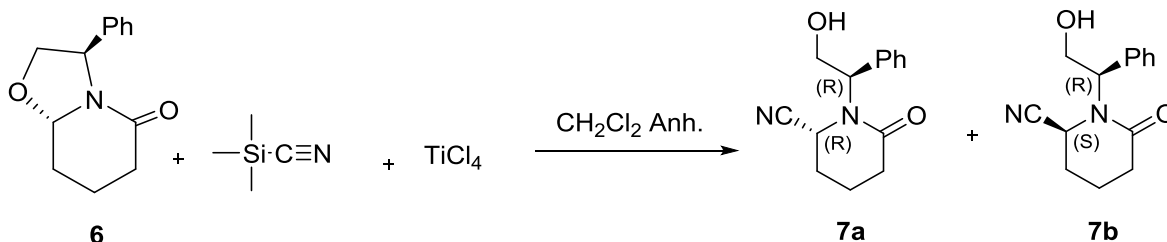
6

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.54 (m, 1H, H-7,), 1.77 (m, 1H, H-7), 1.98 (m, 1H, H-8), 2.31 (dd, 1H, H-6), 2.37 (dd, $J = 12.0, 6.5$ Hz, 1H, H-8), 2.52 (dd, $J = 18, 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.74 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H,H-2), 4.48 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-2), 5.01 (dd, $J = 4.5,9.5$ Hz, 1H, H-8a), 5.26(dd, $J = 8$ Hz, 1H, H-3), 7.25-7.35 (m, 5H, Ph).

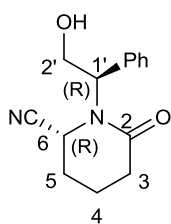
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 17.1 (C-7), 28.4 (C-8), 31.3 (C-6), 58.0 (C-3), 72.5 (C-2), 88.7 (C-8a), 126.0-128.8(5H-Ph), 139.5 (C_i), 168.9 (CO).

III.7 Síntesis de (6*R*)- y (6*S*)-6-ciano-1-[(1*R*)-1-fenil-2-hidroxi-etil]-2-piperidona

7a y 7b.



A una solución del compuesto **6** (0.085 g, 0.39 mmol), en 6 mL de CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de N₂, se adicionó a temperatura ambiente una solución de TiCl₄ 1M/CH₂Cl₂ (0.12g, 0.59 mmol). Después se adicionó cianuro de trimetilsilano (0.077 g, 0.783 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 105 horas a temperatura ambiente, tiempo en el cual se comprobó por cromatografía en capa fina (SiO₂, éter de petróleo/AcOEt 20:80) el consumo de la materia prima. Posteriormente se adicionó 1.4 mL de NaHCO₃, después de 15 minutos en agitación se extrajo y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. La mezcla de los compuestos **7a+7b** se obtuvo con un rendimiento del 53% y una relación diastereoisomérica de 93:7. Finalmente la mezcla se separó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 99:1). Los compuestos **7a** y **7b** se obtuvieron como sólidos cristalinos.

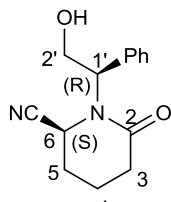


7a

Sólido cristalino; IR (KBr) 2246,1629 cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.93-2.18 (m, 4H, 2H-5,4), 2.50 (m, 1H, H-3), 2.68 (m, 1H, H-3), 3.4(s, 1H, OH), 4.15 (m, 2H, H-2'), 4.46 (m, 1H, H-6), 5.54 (m, 1H, H-1'), 7.37-7.42 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 17.93(C-4), 27.62(C-5), 31.76(C-3), 47.13(C-6), 61.96 (C-1'), 62.68 (C-2'), 117.70(C-N), 128.52-129.09(5H-Ph), 135.14(C \dot{I}), 170.43(CO).



7b

Sólido cristalino; p.f = 117-119 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -121$ (c 1, EtOH).

IR (KBr) 2246,1629 cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.97-2.06 (m, 4H, H-4, H-5), 2.50 (m, 1H, H-3), 2.71 (m, 1H, H-3), 2.80 (s, 1H, OH), 4.14 (dd, $J = 12.0, 7.0$ Hz, 1H, 2H-2'), 4.44 (dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 5.46 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H, H-1'), 7.35-7.41 (m, 5H, Ph).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 17.7(C-4), 27.6(C-5), 31.7(C-3), 47.1(C-6), 61.16(C-1'), 62.1 (C-2'), 117.7(C-N), 128.6-129.0(5C-Ph), 135.2 (C \dot{I}), 170.8(CO).

BIBLIOGRAFÍA

1. François, D.; Poupon, E.; Kunesch, N.; Husson H.P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4823.
2. Timothy, K. B.; Takeuchi, H.; Weberc, M.; Sarpong, R.; *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7653.
3. Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T.; *J. Med. Chem.* **2014**, 57.10257.
4. Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J.; *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8198.
5. Gnecco, D. Marazano, C. Terán, J.L. *et al. Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 2027.
6. a) Terán, J.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J.; Enríquez, R; Soriano, M.; Reynolds, W.F. *Molecules*, **2000**, 5, 1175. Terán, J; b) Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez *et al. Analytical Sciences*, **2001**, 17, 1247 a) Coffen, D. L.; Hengartner, U.; Katonak, A.; Mulligan, M. E.; Burdick, D. C.; Olson, G. L.; Todaro, L. J. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5109; b) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Hernández, A.; *Molecules* **2000**, 5, 1181; c) Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 4, 977; d) Kuethe, J. T.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1505 y referencias citadas; (d) Mabic, S.; Castagnoli, Jr. N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 309; e) Munchhof, M. J.; Meyers A. I. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7086; f) Möhrle, H.; Weber, H. *Tetrahedron*, **1970**, 26, 2953; g) Micouin, L.; Bonin, M.; Cherrier, M-P.; Mazurier, A.; Tomas, A.; Quirion, J-Ch.; Husson, H-P. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 22, 7719.
7. a) Terán, J. L. Gnecco D.; Galindo, A.; Juárez, J.; Bernés, S.; Enríquez, R.G.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 357. (b) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4367; (c) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1; d) Kiguchi, T.; Nakazono, Y.; Kotera, S.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Heterocycles*, **1990**, 31, 1525. (e) Husson, H.-P.; Royer, *J. Chem. Soc. Rev.* **1999**, 70, 54; f) Husson, H.-P.; Royer, J. *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*; JAI Press, 1995;

- Vol. 2, pp. 1–68; g) Royer, J.; Husson, H.-P. *Heterocycles*, **1993**, 36, 11493; h) Micouin, L.; Varea, T.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2529; i) Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2223; j) Mabic, S.; Castagnoli, Jr., N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 309.
8. a) Amat M.; Llor N.; Huguet M.; Molins E.; Espinosa E.; Bosch J, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3257. b) Rodríguez, R.; Estiarte, M. A.; Diez, A.; Rubiralta, M.; Colell, A.; García-Ruiz, C.; Fernández-Checa, J. C. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7727.
9. a) Roa L. F. Gnecco D. Galindo A. Terán J. L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**; 15, 3393. b) Roa, L. F. Gnecco D. Galindo A., Juárez, J. and Bernes S. *Analytical Sciences*, **2003**, 19, 1.
10. Gnecco, D.; Lumbreras, A. M.; Terán, J. L.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Castro, A.; Enríquez, R. G.; Reynolds, W. F; *Heterocycles*, **2009**, 78, 2589. b) Lumbreras A. M. Gnecco D. Terán J. L. Juárez J. Orea M. L. Enríquez R. G. Hernández S. *New. J. Mex. Chem. Soc.* **2007**; 51,103.
11. a) Tan, Ch. K.; Yu, W. Z.; Yeung, Y.; *Chirality*, **2014**, 26, 328; b) Taber D. F.; DeMatteo, P. W.; *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4235. c) Chen, J.; Chang, S.; Zhou, L.; Yeung, Y.; *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6456.
12. a) Fuentes, L.; Quintero.; Cordero-Vargas, A.; Eustaquio, C.; Terán, J. L.; Sartillo-Piscil, F.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3630. b) Sandoval-Lira, J.; Hernández-Pérez, J. M.; Sartillo-Piscil, F.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6689,
13. Khoukhi, N.; Vaultier, J.; Carrier R; *Tetrahedron*. **1987**, 8, 1822.
14. Lanke, S. R.; Bhane, M. B.; *Synthetic Communications*; **2014**, 44, 399.
15. Tietze L.F.; Eicher T.H.; Reaction and synthesis in the organic chemistry laboratory, Boston 1998.