



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Ciencias Químicas y centro de Química-Instituto de
Ciencias
Posgrado en Ciencias Químicas

“Síntesis de la 1-(1-feniletil)-piperidin-2,4-diona *vía* reacción de *wittig*
no clásica y obtención de intermediarios químicos para la síntesis de la
Pumiliotoxina-C a partir de la (S)-FEA”

Tesis presentada como requisito para obtener el grado de Maestría en
Ciencias Químicas en el área de Química Orgánica

Presenta:

QFB. Ramón Enrique Reyes Bravo

Directores de tesis:

Dra. María Laura A. Orea Flores

Dr. David Miguel Aparicio Solano

Profesores Investigadores del Centro de Química del Instituto de
Ciencias de la
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Abril 2017.

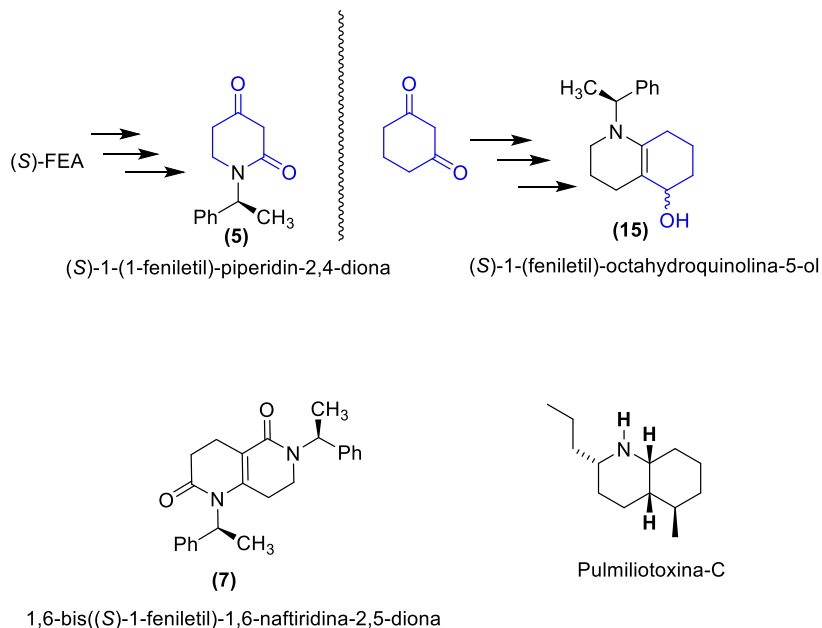
El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP), bajo la dirección de la Dra. María Laura Asunción Orea Flores y del Dr. David Miguel Aparicio Solano; con el importante apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) así como el de esta universidad.

Número de registro CONACyT: 658611

RESUMEN

El anillo de la piperidin-2,4-diona muestra una gran facilidad para desarrollar una modificación estructural, a causa de las funciones amida y cetona por lo que resulta ser un bloque muy útil en la síntesis orgánica; a manera equiparable, nosotros pensamos en la considerable similitud estructural y reactiva que hay con la 1,3-ciclohexanodiona, siendo ambos compuestos 1,3-dicarboxílicos.

Este estudio recoge los resultados sobre la síntesis de la (S)-1-(1-feniletil) piperidin-2,4-diona (**5**) a partir de la (S)-feniletilamina utilizando la reacción de Wittig *no* clásica como paso estratégico. Una vez obtenido este compuesto en elevados rendimientos químicos se procedió a su funcionalización adquiriendo un producto 1,6-naftiridina (**7**). La idea de generar este tipo de compuestos fue superpuesta al 1,3-ciclohexanodiona como materia prima, con la idea central de obtener productos intermedios para la síntesis de la pulmiliotoxina-C. Sin embargo, la formación de un compuesto biciclo β -enamino alcohol (**15**) fue posible. Por lo tanto, hay un fuerte interés en continuar con la síntesis de esta toxina lo que implica las etapas de funcionalización a grupos alquilo de la (S)-1-(feniletil)-octahidroquinolina-5-ol (Esquema 1).



Esquema 1

INTRODUCCIÓN

El anillo de la piperidina tiene un importante papel dentro de muchos compuestos bioactivos,¹ ya que forma parte de una amplia gama de alcaloides, llamados alcaloides piperidínicos. La posibilidad de realizar la síntesis del anillo piperidínico diversamente funcionalizado permite la obtención de numerosos compuestos bioactivos.² Específicamente, la 2,4-dicetopiperidina, presenta la gran ventaja de estar inmersa en la estructura de muchos alcaloides de origen natural,³ debido a la gran versatilidad que posee para su modificación estructural, permite a través de esta, la síntesis de una gran diversidad de alcaloides de manera viable.

El desarrollo de una síntesis escalable de fármacos es todo un reto sintético para los químicos orgánicos en donde los rendimientos químicos de los productos intermedios necesariamente deben ser elevados para el mayor provecho de las materias de partida. En este sentido, la piperidin-2,4-diona es un sintón vital de los compuestos biológicamente activos,¹ sin embargo, como se verá más adelante, la mayoría de piperidinas sintetizadas por diversos grupos de investigación han presentado sustituyentes en las posiciones 3, 4 y 6 de este compuesto, reportes de la preparación de piperidin-2,4-diona sin sustituyentes ha resultado escasa.

Es necesario mencionar que la piperidín-2,4-diona es un tipo de compuesto 1,3-dicarbonílico por poseer la función amida y cetona. Es por esto que se puede encontrar una gran cantidad de trabajos relacionados a su modificación estructural: formación de la función alcohol a partir de la reducción del carbonilo de cetona,⁴ alquilaciones en la posición 3 del anillo piperidínico,⁵ formación de enaminas en la posición 4,⁶ halogenación en la

¹ a) Longay, G.; Hemptinne, L.; Chan, Y.; Gaspar, CH.; Marlier, M.; *J. Nat. prod.*; **1996**, *59*, 510. b) Desmaele, D.; Mekouar, K.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3890. c) Xie, Y.; Raffo, A.; Ichise, M.; Deng, S.; Harris, P.; Landry, D.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2008**, *18*, 5111. d) Xin, D.; Perez, L.; Loeger, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **2014**, *53*, 3495.

² Sanny, V.; Suman, L.; Bir, S.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1334.

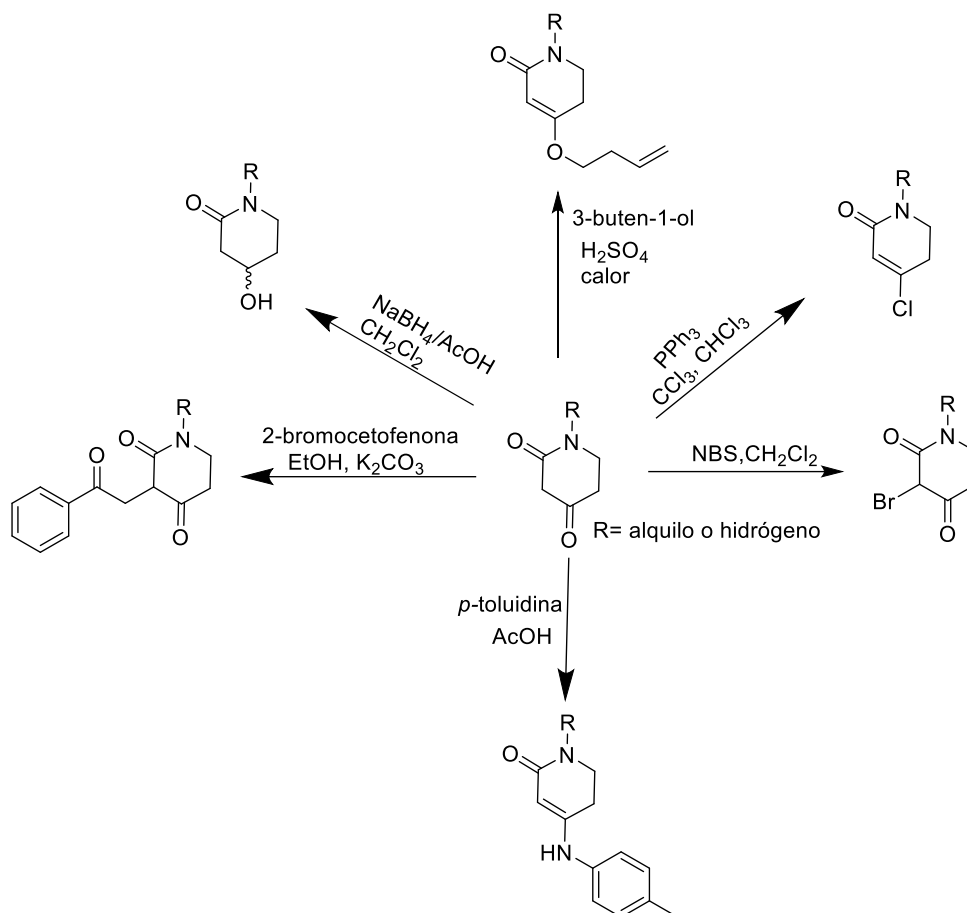
³ a) Amat, M.; Bassas, O.; Miquel, A.; Pasto, M.; Bosch, J.; *Chem. Commun.*, **2005**, 1327. b) Takemiya, A.; Hartwig, J.; *J. am. chem. soc.* **2006**, *128*, 6042.

⁴ Marin, J.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Casimir, R.; Briand, J.; Guichard, G.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 130.

⁵ Asahi, K.; Nishino, H.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1620.

⁶ Jinglei, L.; Ji, L.; Negreterie, D.; Shang, S.; Gao, Q.; Du, Y.; Zhao, K. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1929.

posición 3,⁷ y a partir de la función cetona,⁸ formación de enolato y la *o*-alquilación.⁹ El resultado es que es un excelente bloque sintético (Esquema 2).



Esquema 2

Es importante mencionar que, en general, los compuestos 1,3-dicarbónicos, por ejemplo la 1,3-ciclohexanodiona, han sido empleados en la síntesis de diversos compuestos de interés en la síntesis,¹⁰ las metodologías descritas para la modificación de esta estructura aprovechan las características de acidez de los hidrógenos α a los

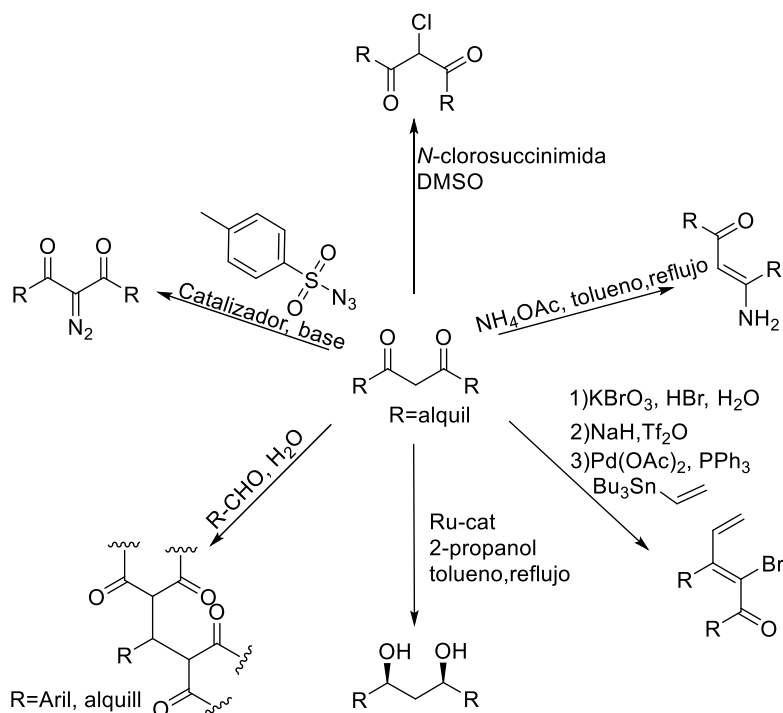
⁷ Nebreda, J.; Ceide, S.; Delgado, F.; Iturrino, L.; Pastor, J.; Pena, M.; Trabanco, M.; *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7243

⁸ Xin, D.; Perez, L.; Ioerger, R.; Burgess, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3594.

⁹ Albrecht, D.; Basler, B.; Bach, T.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2345.

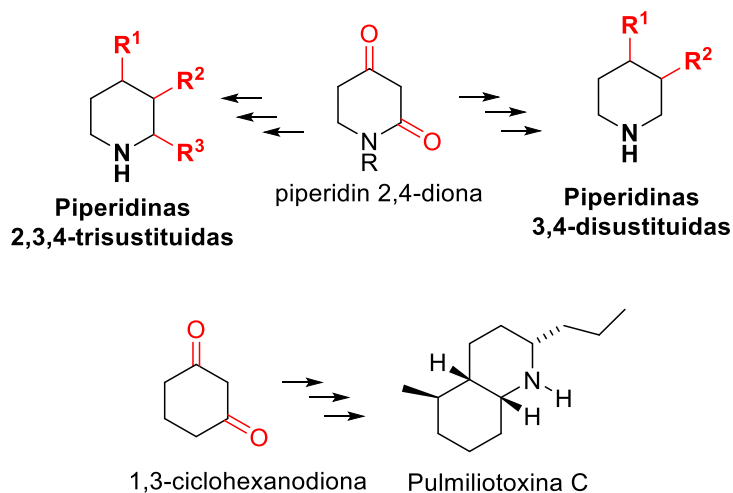
¹⁰ a) Zhao, Y.; Zhao, J.; Zhou, Y.; Lei, Z.; Li, L. Zhang, H.; Blond, G.; Bour, C.; *New. J. Chem.*; **2005**, 769.; b) Leijondahl, K.; Bitt, L.; Backvallen, J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8622. c) Sreedhar, B.; Surendra, P.; Madhavi, M.; *Synthetic Communications*, **2007**, *37*, 4149. d) Rikki, A.; Balasundaram, A.; Batchelor, M.; Brookings, D.; Crepy, K.; Crabbe, T.; Diessens, F.; Gill, A.; Parton, T.; Turner, J.; Whitcombe, I.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2008**, 184316.; e) Dhevalapally, B.; Ramachary, V.; Kinthada, R.; *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 2704.; f) Yu, J.; Wang, L.; Liu, Q.; Guo, F.; Liu Y.; Jiao, N.; *Green Chem.*, **2010**, *12*, 216.

carbonilos aceptores de electrones, y la disponibilidad del carbono electrofílico sp^2 del carbonilo para el ataque nucleofílico (Esquema 3).



Esquema 3

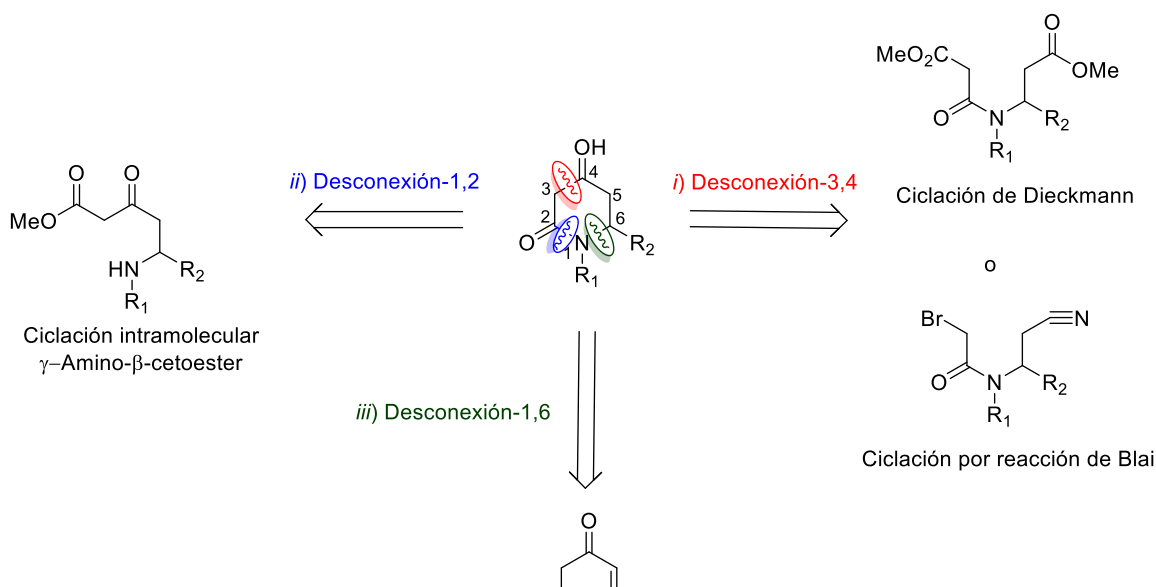
En este trabajo hemos puesto la mirada hacia la síntesis de la piperidin-2,4-diona en elevados rendimientos químicos para luego llevar a cabo su funcionalización, y debido a la gran similitud entre estos compuestos, es que nos hemos interesado en funcionalizar a la 1,3-ciclohexanodiona para llevar a cabo la obtención de sintónes útiles para la síntesis del alcaloide piperidínico pulmiliotoxina-C (Esquema 4).



Esquema 4

ANTECEDENTES

Antes de mencionar los trabajos realizados por diversos grupos de investigación para la síntesis de la piperidin-2,4-diona, hay que señalar que existen diferentes maneras por las cuales resultaría lógico pensar en la síntesis de este compuesto a partir de una molécula abierta. Uno de los caminos retrosintéticos puede ser la **desconexión-3,4**¹¹ cuya clave sería la reacción intramolecular de Dieckmann, o una reacción de Blaise, sin embargo, hay reportes en donde la **desconexión-1,2**¹² ha sido el paso clave para la obtención del anillo piperidinico. Una **desconexión 1,6**¹³ también resultaría efectiva para la síntesis de esta molécula (Esquema 8).



Esquema 8

¹¹ a) Barash, M.; Osbond, J.; Wickends, C.; *J. Chem. Soc.* **1959**, 4, 3530. b) Schultz, A.; Lucci, D.; Naiper, J.; Kinoshita, H.; Ravichandarn, R.; Shannon, P.; Yee, Y.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 217. c) Ambroise, L.; Chassagnar, C.; Revial, G.; d' Angelo, J.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, 2, 407. d) Beard, L.; Meyers, I.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2091. e) Micovic, I.; Roglic, G.; Ivanovic, D.; Dosen-Miovic, L.; Kiricojevic, V.; popovic, B.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1996**, 1, 2041. f) Vasse, J.; Levacher, V.; Bourguignon, J.; Dupas, G.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4911. g) Tattersall, P.; Breslin, D.; Grayson, S.; Heath, W.; Lou, K.; McAdams, L.; McKean, D.; Rathsack, B.; Willson, G.; *Chem. Mater*, **2004**, 16, 1770. h) Palillero, A.; Terán, J.; Gnecco, D.; Juárez, J.; Orea, L.; Castro, A.; *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 4208.

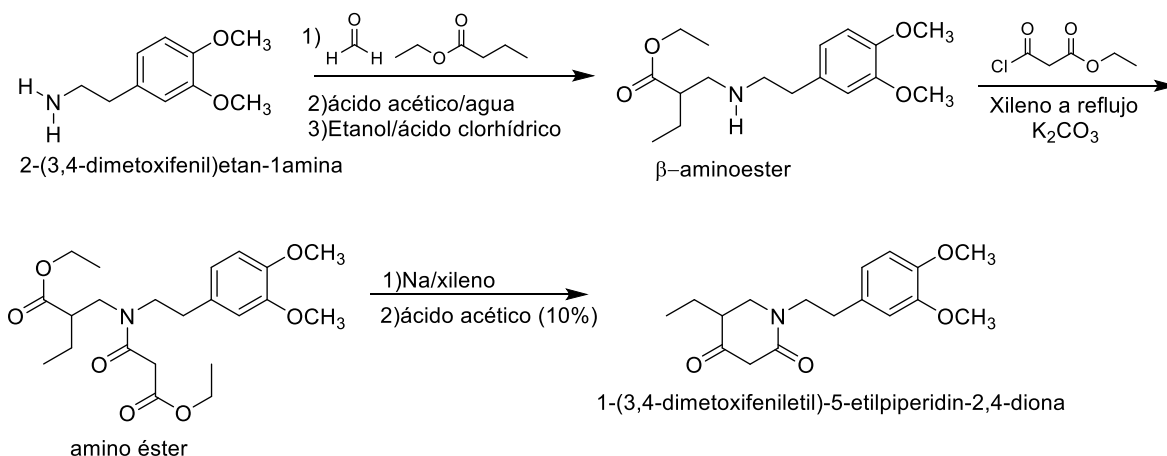
¹² a) Akhrem, A.; Chernov, G.; Y. G. *Synthesis*, **1985**, 411. b) Murray, P.; Starkey, D.; *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 1875. c) Davis, F.; Chao, B.; Fang, T.; Szewczyk, M.; *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1041. d) Leflemme, N.; Dallemagne, P.; Rault, S.; *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 8997.

¹³ Li, Y.; Tan, J.; Liao, P.; Zhang, L.; Liu, Q.; *Org. Lett.*, **2010**, 12, 244.

Desconexión-3,4. Síntesis de piperidin-2,4-dionas (i)

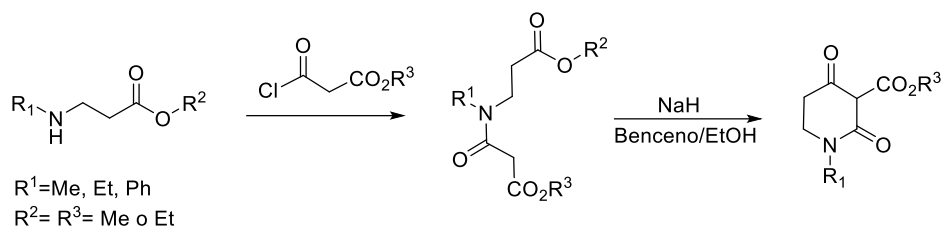
Cabe mencionar que la desconexión-3,4 para la formación del anillo 2,4-dicetopiperidínico comúnmente implica la reacción intramolecular de Dieckmann como paso clave en el cierre del anillo. Hay una amplia información descrita de trabajos de este tipo, lo cual indica que es el método sintético más usual para la síntesis de piperidin-2,4-dionas.

En 1959 el grupo de investigación de Barash y colaboradores^{11a} llevó a cabo la síntesis de la 1-(3,4-dimetoxifeniletíl)-5-etilpiperidin-2,4-diona en tres etapas. En la primera etapa realizaron la condensación de la amina primaria correspondiente, formaldehído y butirato de etilo para formar el β -amino éster. Después, llevaron a cabo la *N*-acilación con etil-3-cloro-3-oxopropanoato en xileno a reflujo en medio básico. Finalmente, a través de una reacción intramolecular Dieckmann promovida con sodio metálico, xileno como disolvente y ácido acético como catalizador, accedieron al compuesto deseado con un rendimiento global del 47% (Esquema 9).



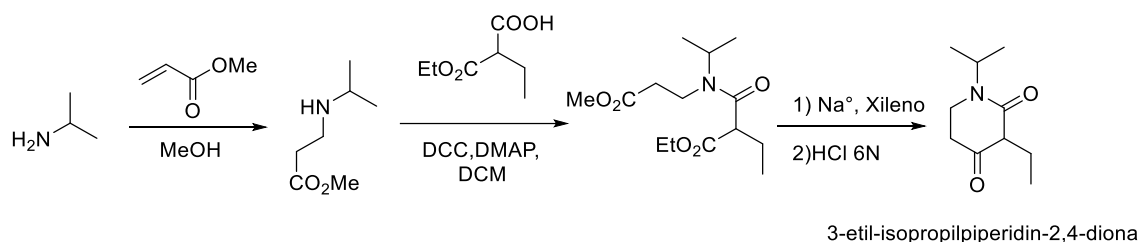
Esquema 9

Schultz^{11b} y colaboradores en el año de 1984 reportaron la síntesis de una serie de piperidin-2,4-dionas. Primero llevaron a cabo la reacción de amidación entre una *N*-metil- β -alanina etiléster con el cloruro de etilmalonato o cloruro de metilmalonato. Luego, realizaron la ciclación intramolecular tipo Dieckmann, obteniendo la piperidin-2,4-diona deseada en rendimientos globales de 60-77% (Esquema 10).



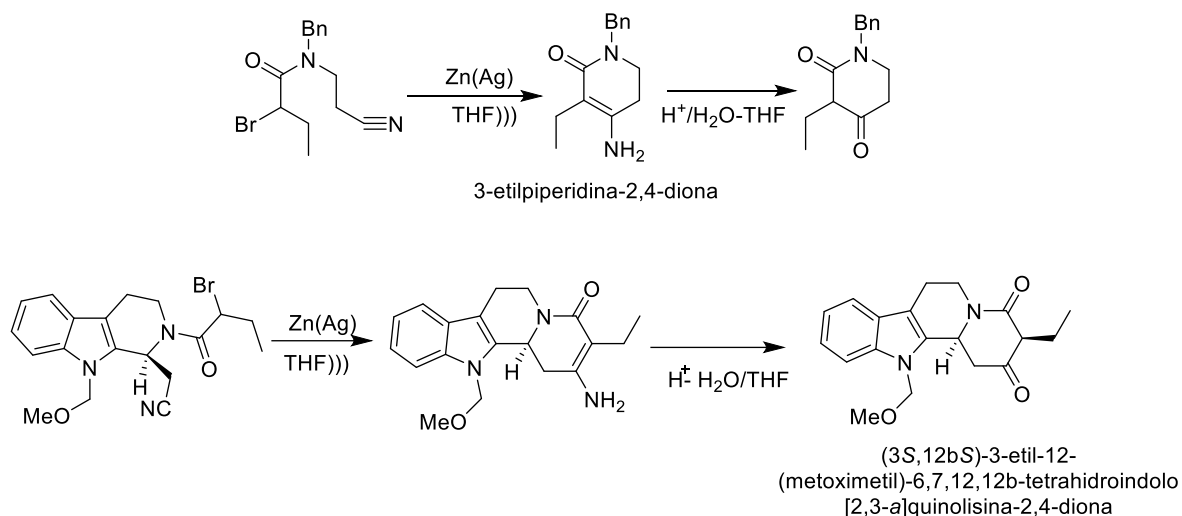
Esquema 10

En 1991 d'Angelo y colaboradores^{11c} reportaron la síntesis de 3-etil-1-isopropilpiperidin-2,4-diona con rendimiento global del 60%. Primero, a través de una reacción Aza-Michael de la isopropil amina con acrilato de metilo accedieron al amino éster deseado. Después, trataron este producto con monoetil etilmalonato accediendo al correspondiente producto *N*-acilado. Por último, realizaron una reacción de ciclación intramolecular en xileno a temperatura de reflujo y sodio metálico, seguido de una reacción de descarboxilación con HCl-6N (Esquema 11).



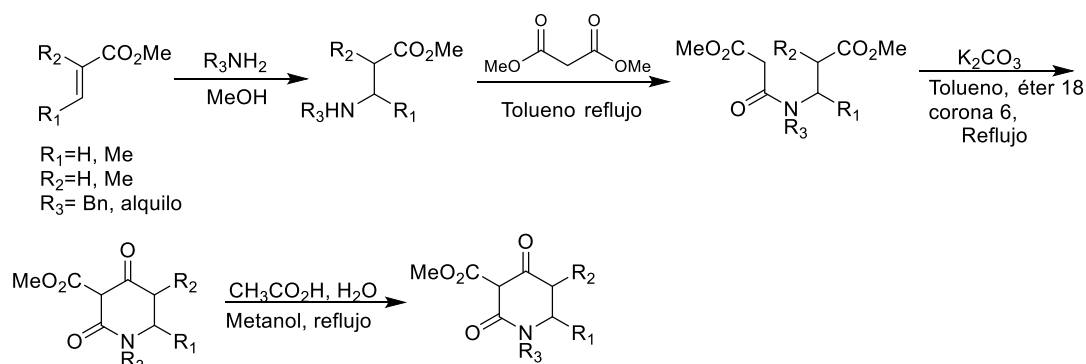
Esquema 11

Otro ejemplo de formación de la piperidin-2,4-diona por esta ruta fue llevada a cabo por el grupo de investigación de Meyers^{11d} en 1991, donde uso de una amalgama de zinc-plata, THF como disolvente, empleando ultrasonido como catalizador derivó en el producto de ciclación con la formación de la enamina, la cual fue hidrolizada en condiciones ácidas para generar la 3-etilpiperidina-2,4-diona o la (3*S*,12*bS*)-3-etil-12-(metoximetil)-6,7,12,12*b*-tetrahydroindolo[2,3-*a*]quinolisina-2,4-diona piperidin-2,4-diona, en rendimientos del 69 y 80%, respectivamente (Esquema 12).



Esquema 12

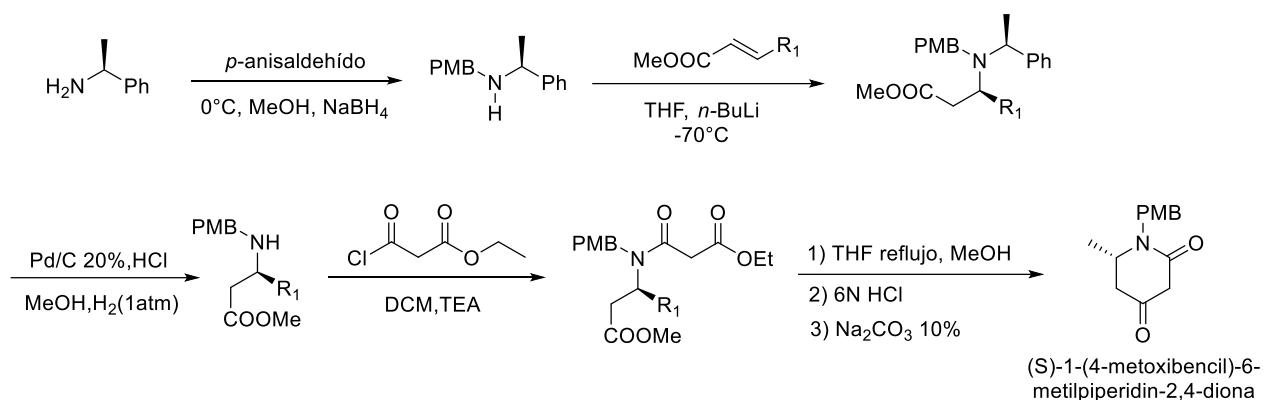
En 1996 Micovic^{11e} y colaboradores reportaron una metodología para la síntesis de 2,4-dicetopiperidinas, teniendo como paso clave una reacción de ciclación intramolecular tipo Dieckmann. Después de la formación del amidoéster correspondiente, llevaron a cabo la ciclación intramolecular en presencia de carbonato de potasio, tolueno como disolvente y éter corona 18-6 a temperatura de reflujo. El compuesto obtenido fue colocado bajo condiciones de descarboxilación dando lugar a la formación de la piperidin-2,4-diona deseada en rendimientos globales que van del 75-86% (Esquema 13).



Esquema 13

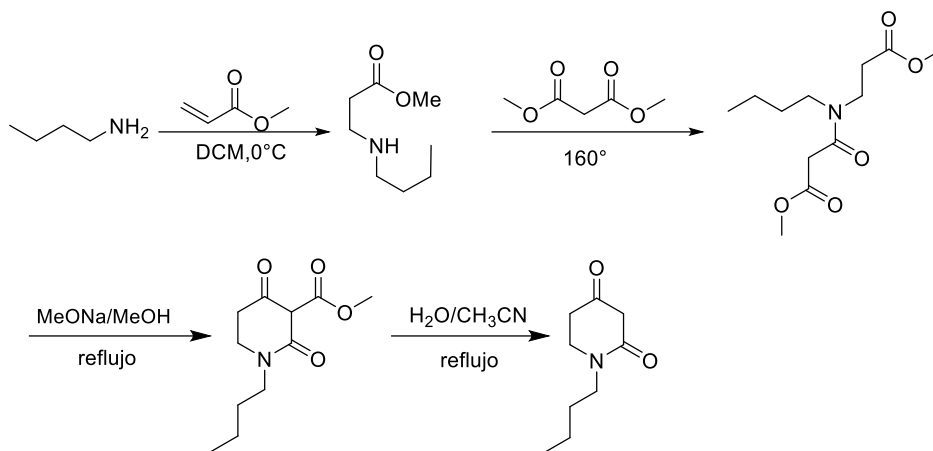
Levacher y colaboradores^{11f} en 2003 reportaron la síntesis diastereoselectiva de la (S)-1-(4-metoxibencil)-6-metilpiperidin-2,4-diona en seis etapas de reacción. La primera etapa implicó la formación de la (S)-*N-p*-metoxibencil-1-feniletilamina empleando una

reacción de aminación reductiva entre la amina primaria y el *p*-anisaldehído en metanol a 0°C y borohidruro de sodio. Las demás etapas consistieron en la adición de Aza-Michel entre la amida secundaria y el correspondiente éster α , β -insaturado. Luego procedieron a la reacción de desbencilación en medio ácido, empleando como catalizador Pd/C. El compuesto resultante fue tratado con cloruro de etilmalonil para obtener la amida deseada, que luego fue tratada con MeOH en THF a temperatura de reflujo, seguido del tratamiento con una solución ácida y finalmente con carbonato de sodio para acceder a la piperidona deseada en un rendimiento global de 74% (Esquema 14).



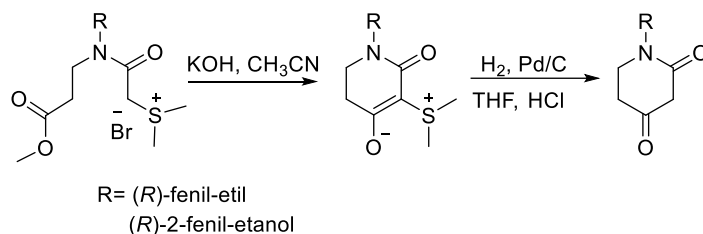
Esquema 14

Por su parte, Tattersall y colaboradores¹¹⁹ en el 2004 reportaron una metodología para la síntesis de la *N*-alquil-2,4-dicetopiperidina, que también implicó la reacción de Dieckmann intramolecular. El primer paso consistió en la reacción de adición de Michael entre la amina primaria y el acrilato de metilo en diclorometano a cero grados centígrados. Luego, el aminoéster fue tratado con malonato de dimetilo a 160°C para acceder a la amida deseada. Es importante mencionar que los autores utilizaron el malonato de dimetilo como disolvente por lo que fue necesario retirar el exceso de malonato por destilación a presión reducida. La mezcla resultante fue tratada con MeONa en MeOH como disolvente y a temperatura de reflujo. Finalmente, realizaron la descarboxilación del éster metílico empleando una solución acuosa de acetonitrilo a temperatura de reflujo que condujo al producto final en un rendimiento global del 74% (Esquema 15).



Esquema 15

Finalmente, en el año 2009 Terán y colaboradores^{11h} reportaron la síntesis de la piperidin 2,4-diona en una estrategia que constó de cinco etapas de reacción, y cuyo paso clave fue la reacción de ciclación intramolecular de la sal de sulfonio derivada de (*R*)-feniletilamina o (*R*)-(-)-2-fenilglicinol para acceder al compuesto zwitteriónico piperidínico correspondiente. Luego, el compuesto zwitteriónico fue colocado bajo condiciones de hidrogenación catalítica para acceder a la piperidin-2,4-diona en un rendimiento global del 80% (Esquema 16).

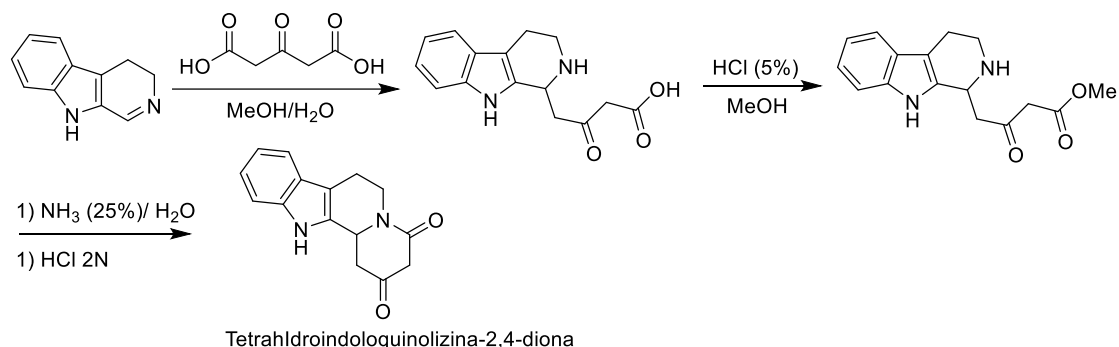


Esquema 16

Desconexión-1,2. Síntesis de piperidin-2, 4-dionas (iii)

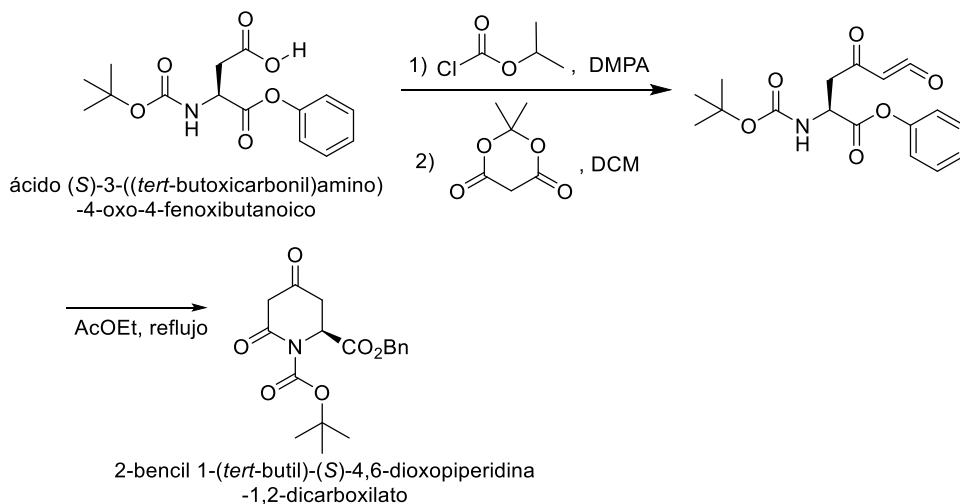
En 1985 Chernov y Akhrem^{12a} reportaron la síntesis de un alcaloide tipo indólico, que contiene a la unidad estructural piperidin-2,4-diona. La primera etapa consistió en la condensación de la 3,4-dihidro- β -carbolina con el ácido 3-oxopentanodióico en solución acuosa de metanol. Luego de 2 etapas más, que fueron la esterificación del ácido

carboxílico y la reacción de lactamización, el producto final fue obtenido en un rendimiento global del 70% (Esquema 17).



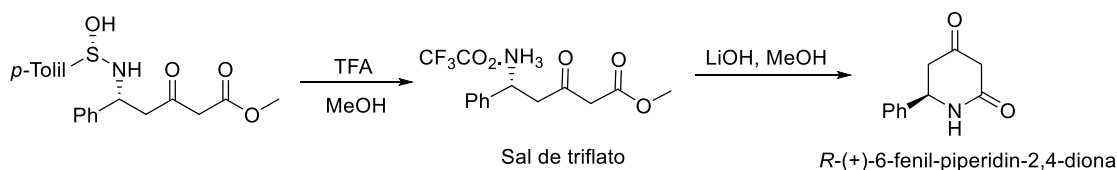
Esquema 17

Murray y Starkey^{12b} reportaron en 1996 la síntesis de la piperidin-2,4-diona sustituida en la posición 6. Para ello partieron de un derivado del ácido aspártico, el (S)-3-((*t*-butoxicarbonil) amino)-4-oxo-4-fenoxibutanoico, que hicieron reaccionar primero cloroformiato de isopropilo y luego con el ácido de Meldrum. El compuesto obtenido fue tratado con AcOEt a temperatura de reflujo accediendo a la piperidona deseada en un rendimiento global del 59% (Esquema 18).



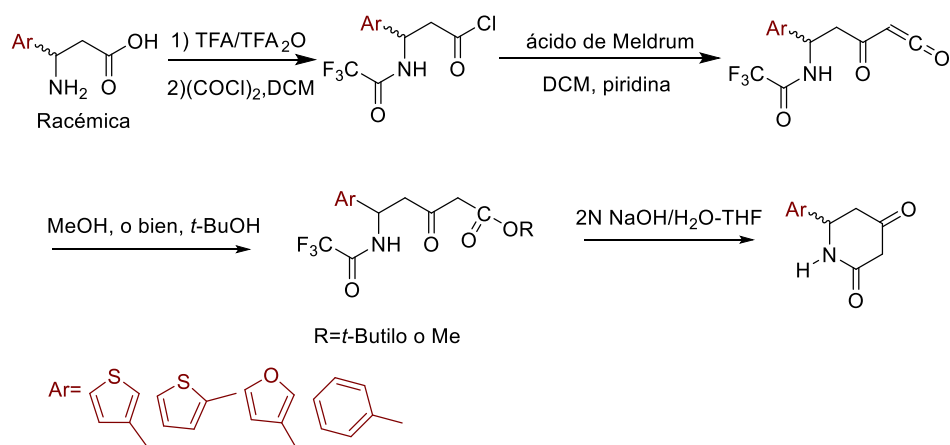
Esquema 18

El grupo de Davis^{12c} reportó la síntesis diastereoselectiva de 6-fenil-piperidin-2,4-diona. El tratamiento de la sulfonimina quiral (*S*)-(+)-*N*-(benciliden)-*p*-toluensulfonamida con cinco equivalentes del enolato generado a partir de 5 equivalentes del acetato de metilo y 6 equivalentes de NaHMDS, permitió acceder al (*Ss,R*)-(+)-metil 3-oxo-*N*-(*p*-toluensulfinil)-5-amino-5-fenilpentanoato en un rendimiento del 93% y un exceso diastereomérico del 97%. La remoción del auxiliar *N*-sulfonil promovida por ácido trifluoroacético en metanol generó la sal de triflato, que fue tratada con una solución metanólica de LiOH permitiendo la obtención de la 6-fenil piperidin 2,4-diona. Los rendimientos reportados van del 60-70% (Esquema 19).



Esquema 19

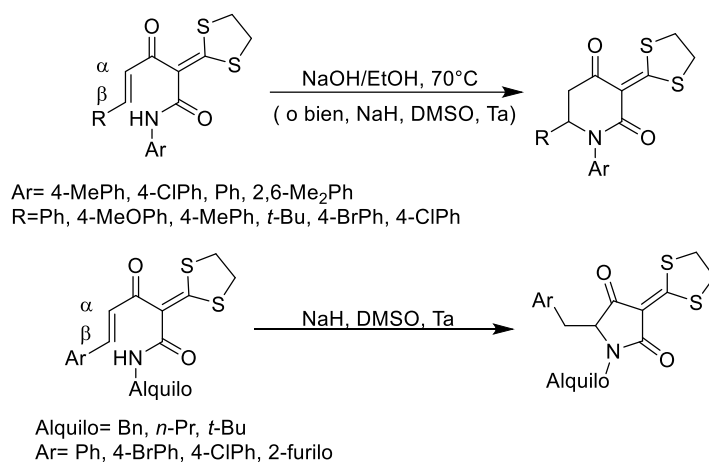
En 2001 Dallemagne y colaboradores^{12d} llevaron a cabo la síntesis racémica de la piperidin-2,4-diona 6 sustituida en cinco etapas de reacción a partir del racemato β -aril- β -aminoácido. El primer paso consistió en la protección del grupo amino con anhídrido trifluoroacético. Después, llevaron a cabo la formación del correspondiente cloruro de ácido seguido de la acilación pericíclica al tratarse con el reactivo de Meldrum y luego metanol o *t*-butanol. Por último, realizaron la reacción de lactamización para acceder a la piperidin-2,4-diona deseada en rendimientos globales del 50-60% (Esquema 20).



Esquema 20

Desconexión 1,6-. Síntesis de piperidin-2,4-dionas (ii)

En el 2010 Liu y colaboradores^{13a} reportaron la síntesis de diversas piperidin-2,4-dionas a través de una reacción de adición aza-Michael intramolecular de *N*-arilciannamoilacetamidas. Ellos demostraron la fuerte dependencia estructural de la naturaleza del sustituyente en el anillo aromático para favorecer la formación del heterociclo de seis o de cinco miembros. Según estos investigadores, la presencia de grupos activadores en el anillo aromático favorece la formación del heterociclo de seis miembros. Mientras, grupos donadores de electrones favorecen la formación de la β enona. Los rendimientos reportados van del 50-70% (Esquema 21).



Esquema 21

Como hemos visto el camino retrosintético más empleado para la síntesis de la piperidin-2,4-diona implica la desconexión-3,4, empleando la reacción intramolecular de Dieckmann. Sin embargo, tiene como principal desventaja el uso de un exceso de malonato, lo cual rompe con el objetivo principal de aprovechar totalmente de las materias primas. Es por ello que en este trabajo de tesis nos hemos enfocado en la síntesis de la piperidin-2,4-diona a partir de la generación de un iluro de fósforo y su ciclación intramolecular empleando la reacción de Wittig *no* clásica. También hemos tenido en mente la modificación estructural de este compuesto, con el fin de obtener intermediarios útiles para la síntesis de la pulmiliotoxina-C, empleando la 1,3-ciclohexanodiona.

OBJETIVOS

○ **Objetivo general**

Sintetizar la (S)-1-(1-feniletil)-piperidin-2,4-diona en rendimientos químicos elevados.

○ **Objetivos particulares**

1.-Llevar a cabo la reacción de Wittig no clásica como paso clave para la obtención de la (S)-1-(1-feniletil)-piperidin-2,4-diona.

2.-Determinar las condiciones óptimas de cada etapa para la síntesis de la 1-(1-feniletil)-piperidin-2,4-diona.

3.-Levar a cabo la síntesis de nuevos intermediarios químicos a partir del 1,3-ciclohexanodiona empleando la (S)-FEA como auxiliar quiral.

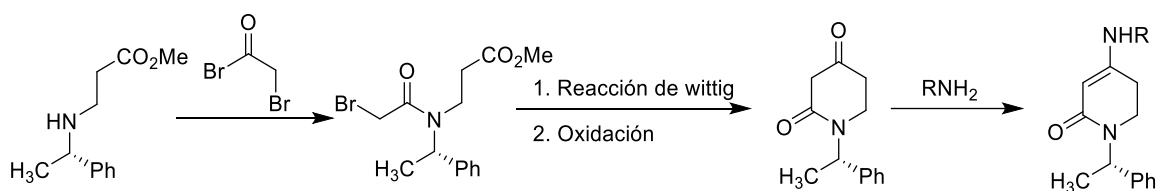
4.- Elucidar cada uno de los productos intermediarios obtenidos por diversos métodos espectroscópicos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este apartado se presentan los resultados más relevantes y también los obstáculos que se presentaron en cada una de las etapas de la síntesis de la piperidin-2,4-diona y los intermediarios para la síntesis de la pulmiliotoxina-C.

SÍNTESIS DE LA PIPERIDIN-2,4-DIONA

La piperidin-2,4-diona se sintetizó de acuerdo a la estrategia de desconexión-3,4 y una vez obtenido este producto se buscaron las condiciones para formar una enamina a partir de la función cetona del anillo de la piperidina (Esquema 22).



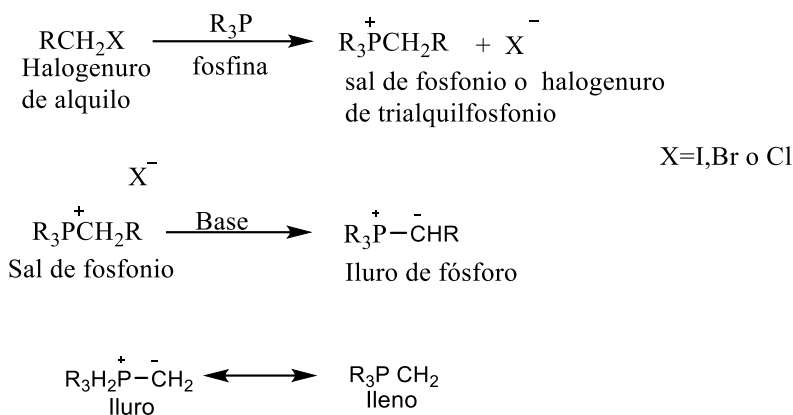
Esquema 22

El método planteado para la síntesis de la piperidin-2,4-diona involucró como paso clave la reacción de wittig *no clásica*, por lo que se hará una breve mención de algunos conceptos de la reacción de wittig “clásica”, y *no clásica*.

La reacción de olefinación de wittig¹⁴ es una herramienta en la síntesis orgánica ampliamente utilizada para la formación de dobles enlaces carbono=carbono la cual involucra como primer paso la generación de una sal de fosonio a partir de un halogenuro de alquilo y una fosfina. La sal de fosonio reacciona con una base para generar un iluro de fósforo que es representado en su estructura de resonancia como un ileno (Esquema 23).¹⁵

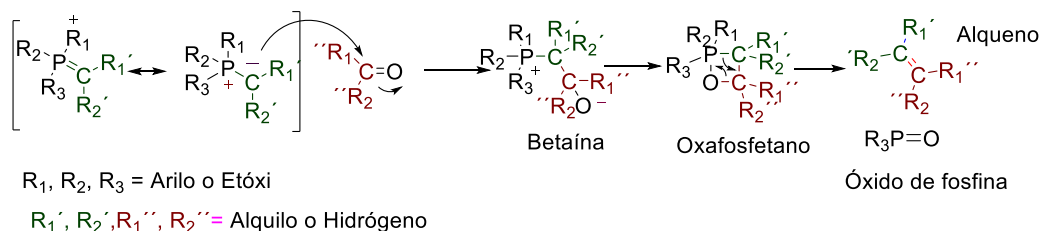
¹⁴ Para revisión general de la reacción de wittig: Maryanoff, B.; Reitz, B.; *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

¹⁵ Wittig, G.; Geissler, G.; *Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.



Esquema 23

El mecanismo planteado para la reacción de wittig convencional es que una vez generado el iluro de fosforo, el carbono ílidico nucleofílico se adiciona al carbono electrofílico de un aldehído o una cetona generando un intermediario zwitteriónico conocido como betaína que se rearregla electrónicamente a un fosforano cíclico de cuatro miembros llamado oxafosfetano, el cual finalmente da origen al alqueno y a un óxido de fosfina como productos finales (Esquema 24).¹⁶



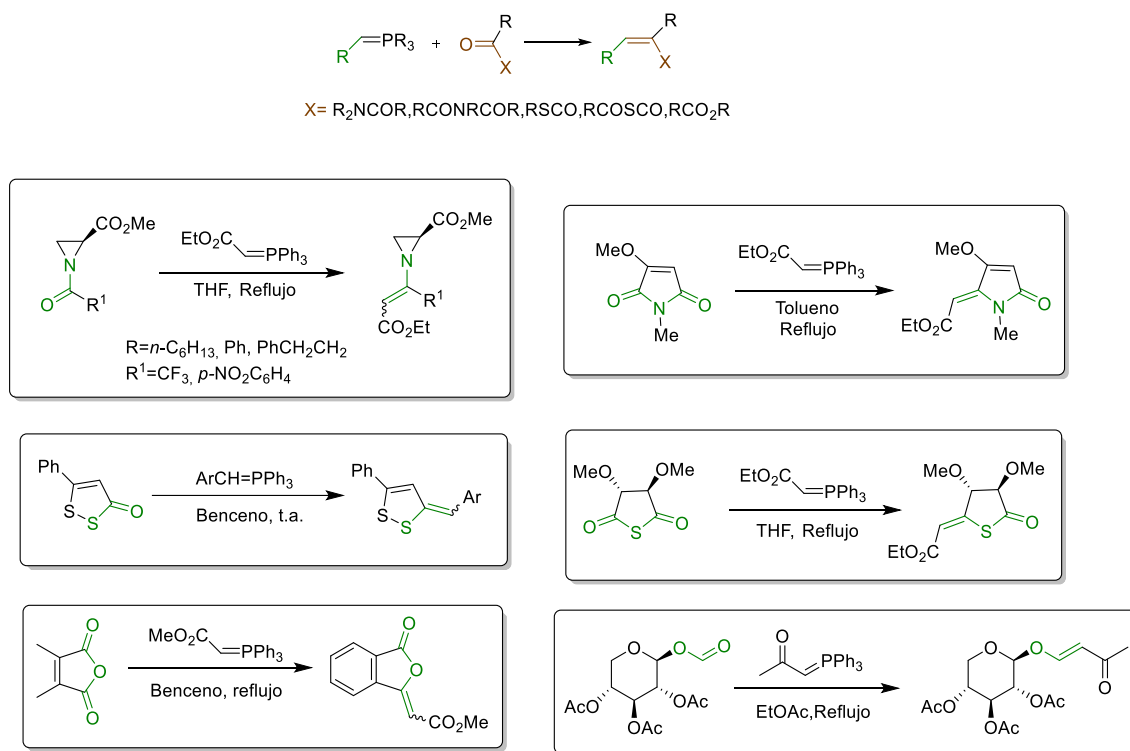
Esquema 24

La reacción de wittig *no clásica*¹⁷ es una ampliación a la reacción de wittig tradicional que implica también la generación del iluro de fosforo como especie carbono-nucleofílica, y su adición a especies electrofílicas diferentes al grupo carbonilo perteneciente a una cetona

¹⁶ Wittig, G.; Haag, W.; *Ber.Chem.* **1954**, 87, 1318.

¹⁷ Para revisión general de la reacción de wittig *no clásica* a) Murphy, J.; Brennan, J.; *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 1. b) Nicolau, K.; Harter, W.; Gunzner, J.; Nadin, A.; *Liebigs/Ann. /Recueil.* **1997**, 1283.

o aldehído; por ejemplo funciones amida,¹⁸ imida,¹⁹ tiona,²⁰ tioimida,²¹ anhídrido²², y éster,²³ (Esquema 25).



Esquema 25

Síntesis del metil (S)-3-((1-feniletil) amino) propanoato (1)

El primer paso para llegar a la síntesis de la piperidin-2,4-diona, según la ruta sintética trazada, fue realizar la condensación de la (S)-metilbencilamina con acrilato de metilo. Según datos bibliográficos,^{11c} este tipo de adición aza-Michael se lleva a cabo en metanol o THF. Es importante señalar que el número de equivalentes es importante para evitar el aducto dicondensado. Por lo que se trató la (S)-FEA con 1.1 equivalentes de acrilato de metilo en solución de metanol por 45 minutos a temperatura de reflujo. El compuesto **1** se obtuvo en un rendimiento del 97%, después de purificar el producto en

¹⁸ Le Corre, M.; Hercouet, A.; Le Baron, H.; *J. Chem. Comm.*, **1981**, 10, 14.

¹⁹ Zvilichovsky, G.; Heller, L.; *Tetrahedron Letters* **1969**, 15, 1159.

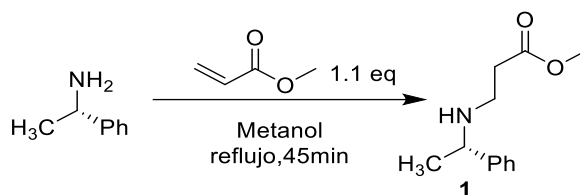
²⁰ Ernest, I.; Gosteli, J.; Greengrass, W.; Holick, W.; Woodward, R.; *J.A. Chemical Society* **1978**, 20, 1159

²¹ Stachel, H.; Zeitler, K.; *Liebigs Ann.* **1995**, 2011

²² Houlton, S.; Motherwell, B.; Ross, B.; Tozer, M.; Slawin, A.; *Tetrahedron*, **1993**, 36, 8087

²³ Hart, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 308.

columna cromatográfica de sílice utilizando un sistema 15:85 bencina: AcOEt (Esquema 26).



Esquema 26

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **1** destacan las siguientes señales. En 3.79 ppm una señal cuádruple con $J = \text{¿???Hz}$ que integra para 1H, asignada a H-1'; en 3.66 ppm una señal simple asignada a los hidrógenos H-4; entre 2.73 y 2.67 ppm también la señal tipo AB que corresponde a H-3 encontrada; la señal triple asignada a H-2 centrada en 2.47 ppm. Una señal ancha asignada a N-H en 1.74 ppm, y centrada en 1.34 ppm una señal doble con $J = \text{¿???Hz}$ asignada a los hidrógenos H-2' (Figura 1).

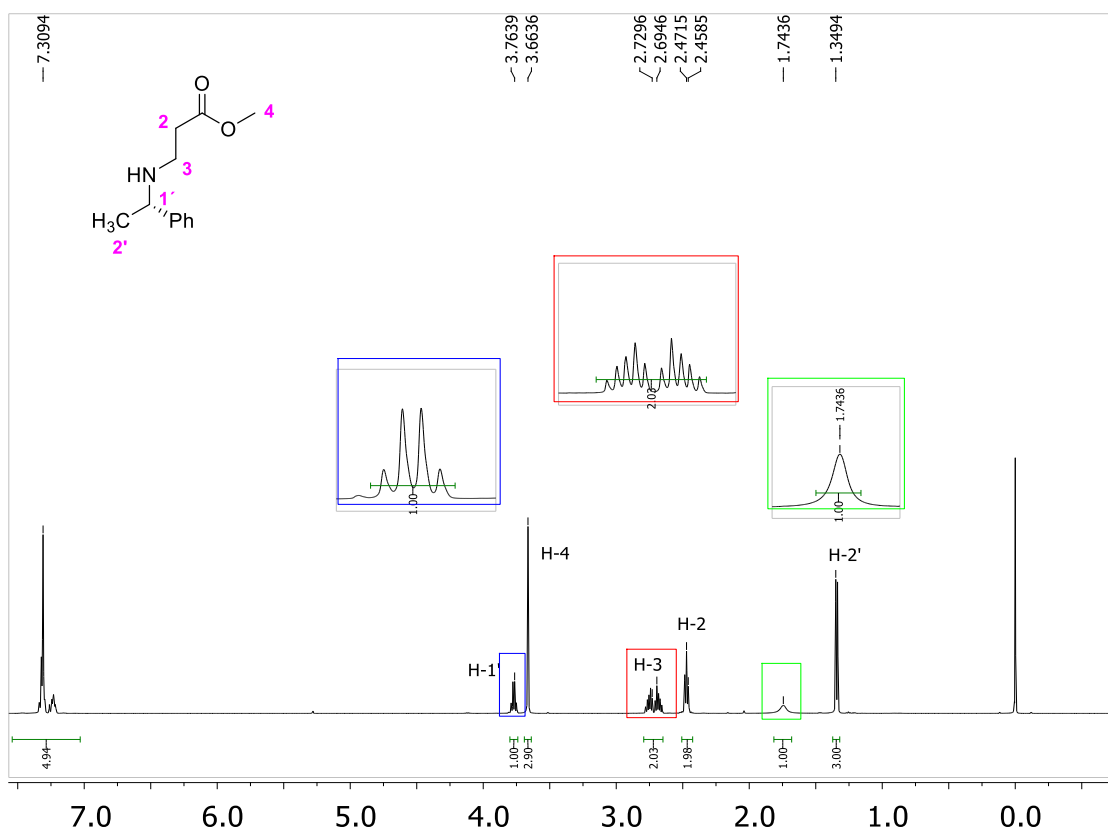


Figura 1. Espectro de RMN-¹H del compuesto **1**

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **1** destacan las siguientes señales: En 173.3 ppm fue asignada la señal correspondiente a C-1; en 58.1 ppm se asignó la señal correspondiente al carbono bencílico C-1'; en 51.5 y 34.6 ppm se asignaron las señales correspondientes a C-2 y C-3, respectivamente; finalmente en 42.8 y 24.5 ppm fueron localizadas las señales correspondientes a C-4 y C-2' (Figura 2).

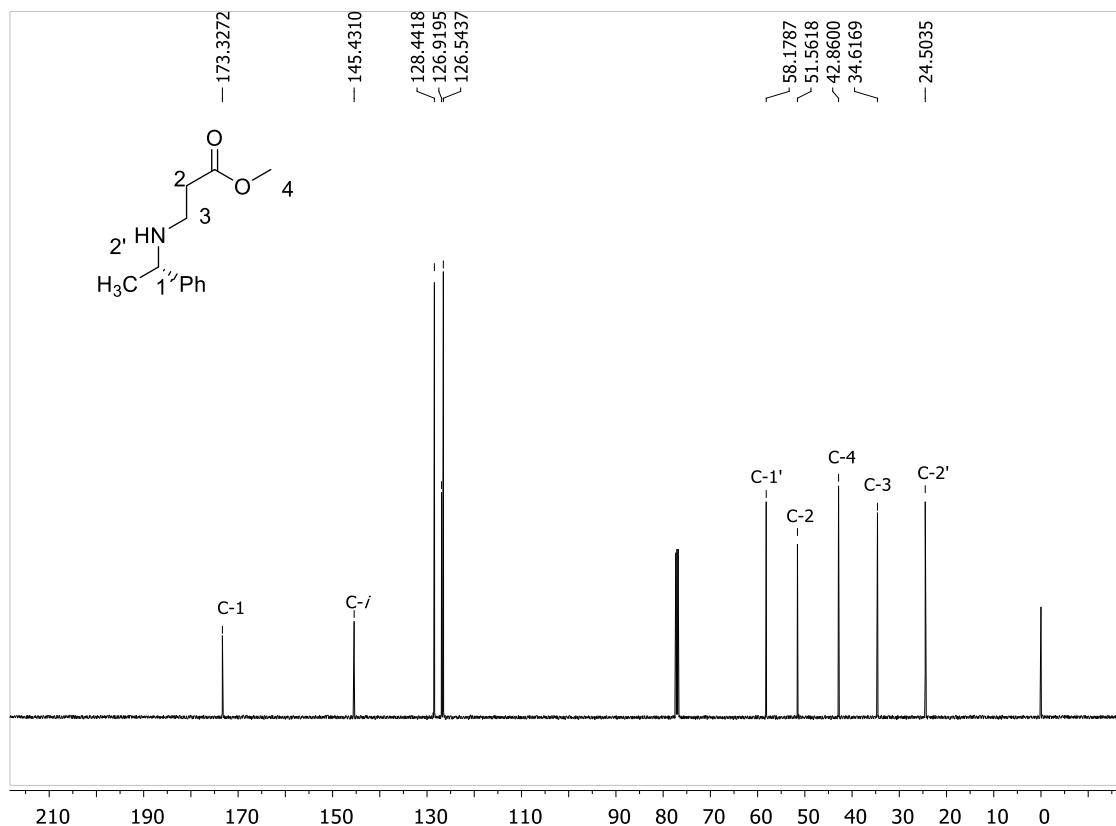
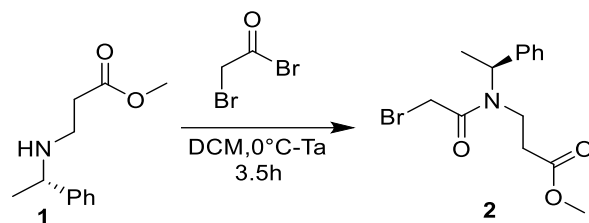


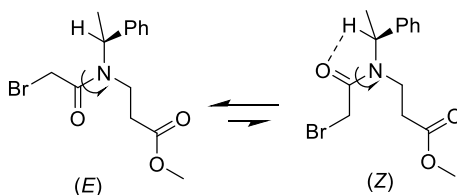
Figura 2. Espectro de RMN-¹³C del compuesto **1**

Síntesis del metil (S)-3-(2-bromo-N-(1-feniletil) acetamido) propanoato **(2)**

La segunda etapa consistió la amidación del compuesto **1** con 1.1eq de bromuro de bromoacetilo, partiendo desde 0°C a temperatura ambiente en un periodo aproximado de 3.5 h, hasta comprobar el consumo total de **1** por placa cromatográfica. El rendimiento obtenido del compuesto **2** fue del 98% después de llevar a cabo la purificación del producto en columna cromatográfica de sílice con un sistema eluyente 30:70 bencina: AcOEt.



Es en este punto donde debemos señalar que, en el compuesto **2**, al tratarse de una amida terciaria, es posible observar un equilibrio en la contribución de los conforméromos (*E*) y (*Z*) (Esquema 27).



Esquema 27

Al observar el esquema 27, es posible darnos cuenta de tres cosas:

1) El equilibrio rotamérico ocurre, lógicamente, a través del enlace sigma entre el nitrógeno y el grupo carbonilo, dando origen al par de isómeros conformacionales.

2) El conforméromo (*Z*) interacciona con el hidrógeno bencílico, el puente de hidrógeno formado implica un incremento en su acidez.

3) La acidez conlleva a un mayor desplazamiento (ppm), sin embargo, el espectro de RMN-¹H muestra claramente que el conforméromo (*Z*) no se trata del mayor contribuyente en el equilibrio. Por lo cual hacemos referencia a los siguientes espectros de RMN.

En los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de la haloamida **2** vemos el equilibrio rotamérico existente *Z* vs *E* de este compuesto con una relación 7:3 a favor del rotámero *E*.

Señales significativas de RMN-¹H del compuesto **2** fueron la señal cuádruple del hidrógeno bencílico H-1' entre 5.93 ppm y 5.16 ppm aproximadamente; la señal doble de dobles de H-2'' ubicada entre 4.93 y 3.91 ppm con una $J=10.8$ Hz; también una señal simple que correspondió a los hidrógenos del éster H-4 en 3.58 ppm aproximadamente; mientras que un sistema AB de los hidrógenos H-2 se encontró entre 3.35 y 3.27 ppm con una $J=5.5$ Hz; la señal AB de los hidrógenos H-3 fue ubicada en 2.5 ppm con una $J=5.4$ Hz; finalmente

la señal doble de los hidrógenos del metilo H-2' se localizó entre 1.68 y 1.53 ppm (figura 3).

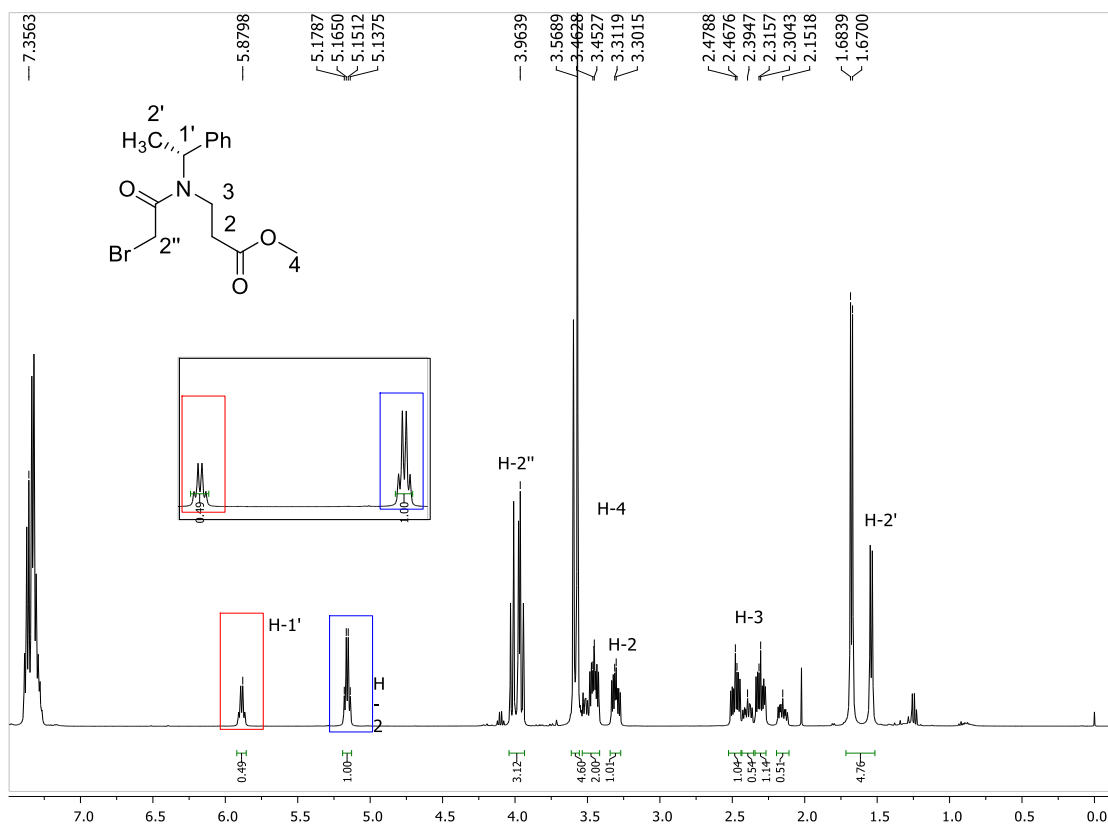


Figura 3

Las señales significativas del compuesto **2** en RMN-¹³C que confirmaron satisfactoriamente el producto deseado fueron ubicadas en 171.8 ppm correspondiente al carbonilo de amida C-1; la señal del carbonilo de éster C-1'' situada en 166.7 ppm aproximadamente; y la señal de C-2'' en 39.0ppm (figura 4).

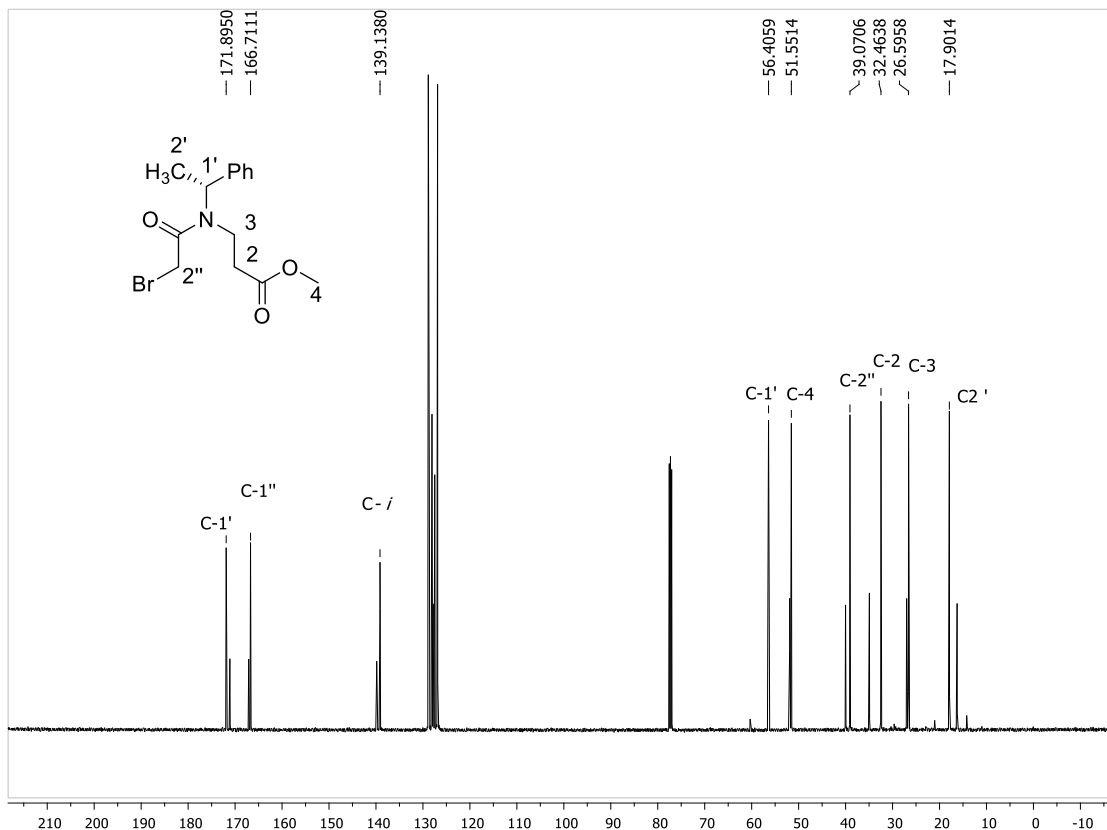


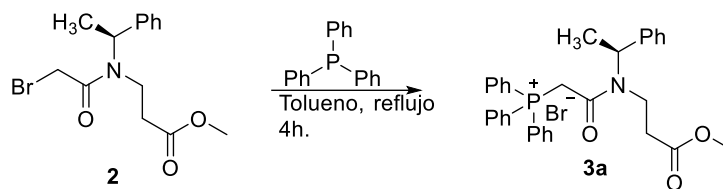
Figura 4

Síntesis del bromuro de (*S*)-2-((3-metoxi-3-oxopropil) (1-feniletil) amino)-2-oxoetil) trifenilfosfonio (**3a**)

Continuando nuestra estrategia, esta etapa consistió en la formación una sal de fosfonio **3a** a partir del producto **2**, con la idea de efectuar la reacción de Wittig en una etapa posterior. Según se ha reportado^{14, 24} la manera común de formar una sal de fosfonio es a partir del halogenuro de alquilo **2** con trifenilfosfina y Benceno, tolueno o xileno.

Debido a lo anterior, usamos 1.2 eq de trifenilfosfina, y a temperatura de reflujo tolueno como disolvente por periodo de 4h, hasta comprobar el consumo total de materia prima por CCF y la formación de un producto más polar. El producto se purificó en columna cromatográfica de sílice con un sistema de AcOEt y el rendimiento de esta etapa fue de 83%.

²⁴ Wang, H.; Zhang, S.; Weng, N.; Zhu, G.; Liu, L.; Analyst, **2015**, 140, 4694.



Se puede notar una relación mayor entre los hidrógenos pertenecientes a los anillos aromáticos del producto **3a** en comparación únicamente con los hidrógenos de la función metilbencilamina del producto **2**. También es persistente el equilibrio rotamérico *E* vs *Z* con relación rotamérica de 6:4 a favor de *E*. Señales significativas de sal de fosfonio **3a** en RMN-¹H es la perteneciente al hidrógeno bencilico H-1' cuádruple entre 6.07 y 5.10 ppm aproximadamente; también la señal simple de H-4 en 3.62 ppm; así como la señal simple H-2'' en 1.58 ppm; finalmente, la señal simple para H-2' localizada entre 2.15 y 2.05 ppm (figura 5).

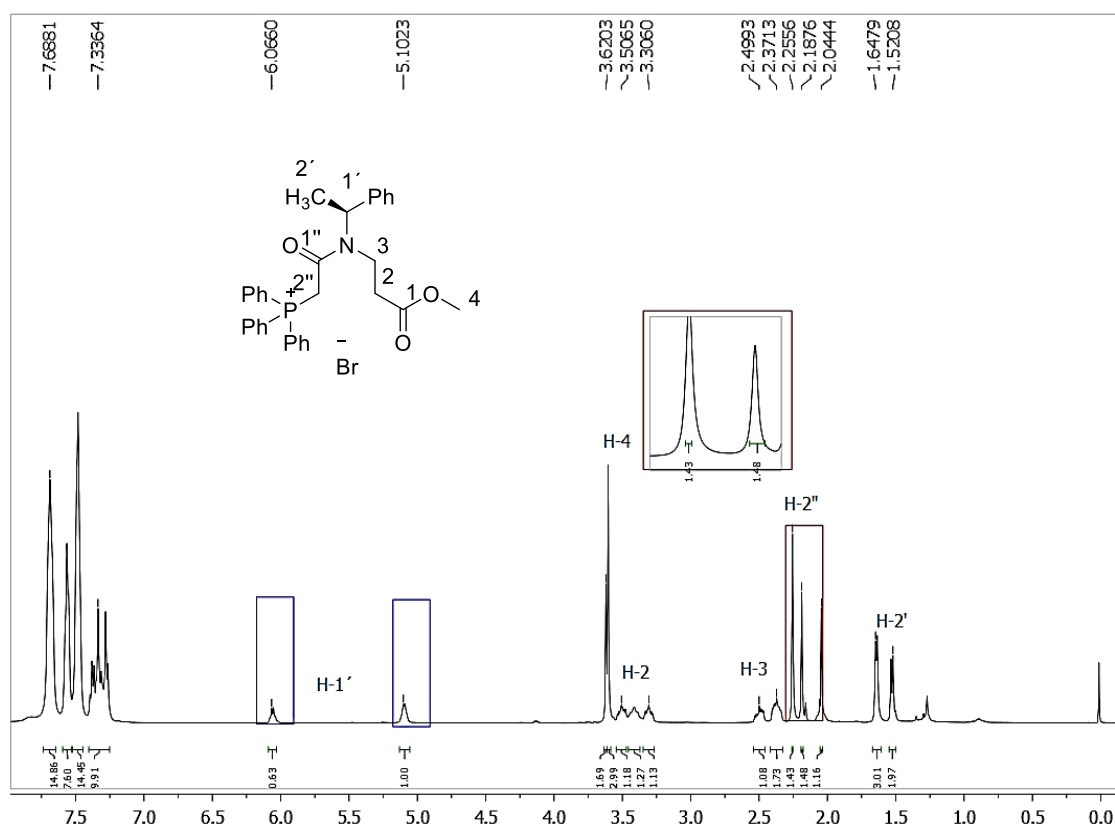


Figura 5

Las señales significativas en RMN-¹³C de **3a** se describen para los carbonos de la función carbonilo éster y amida en 173.5 y 170.7 ppm respectivamente; así mismo la señal del carbono C-2'' metileno en 50.7 ppm; la señal que corresponde al carbono bencilico C-

1' encontrada en 56.3 ppm; y finalmente, todas las demás señales corresponden al número de carbonos de la estructura **3a** (figura 6).

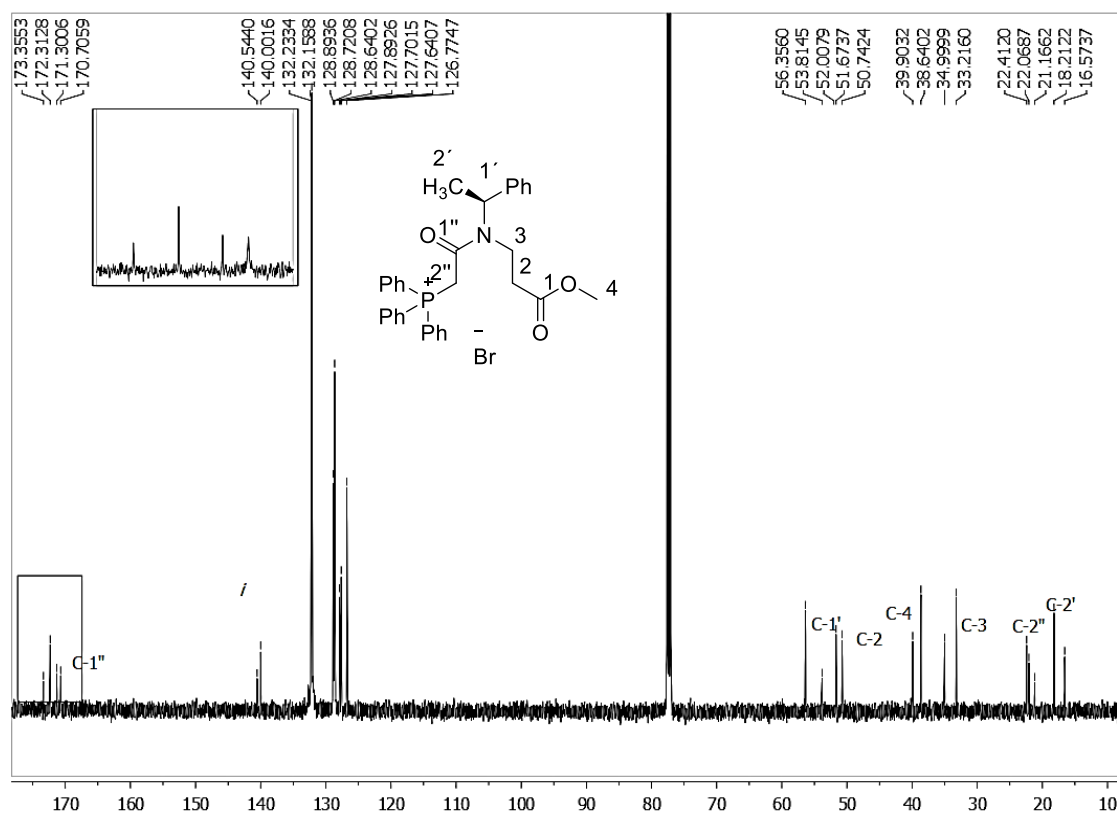
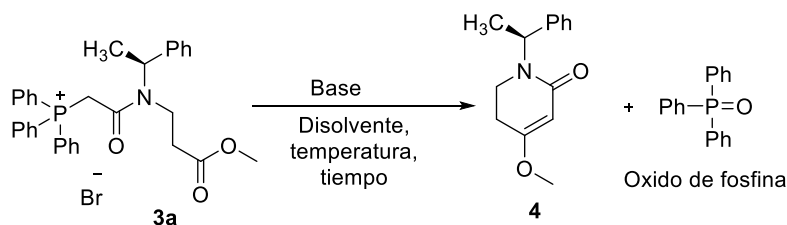


Figura 6

Reacción de endo-ciclación tipo wittig *no* clásica del producto **3a** para la generación del (*S*)-4-metoxi-1-(1-feniletil)-5,6-dihidropiridin-2-ona (**4**)



Para llevar a cabo la ciclación del producto **3a** se implementaron diversos experimentos; en todos ellos fueron usados 2eq de base, se buscó el mejor disolvente, la temperatura y el tiempo de reacción adecuado. Es importante señalar que para purificar el producto **4** fue necesario basicificar la columna cromatográfica con solución de NH₄OH y

que también fue posible la separación del óxido de fosfina poco polar (se separó con bencina) generado durante la reacción.

La siguiente tabla tiene la finalidad de mostrar los diversos experimentos que se llevaron a cabo con la finalidad de aumentar el rendimiento:

Experimento	Disolvente	Base (2eq)	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento %
1	Tolueno	NaH	4	Reflujo	52
2	Xilenos	NaH	4	Reflujo	30
3	Tolueno	<i>t</i> -BuOK	4	Reflujo	26
4	THF	<i>t</i> -BuOK	16	0	15
5	THF	NaOH	16	0	20
6	THF	KOH	16	0	25
7	THF	LiOH	24	0	-
8	MeOH	NaOH	7	25	16

Tabla 3

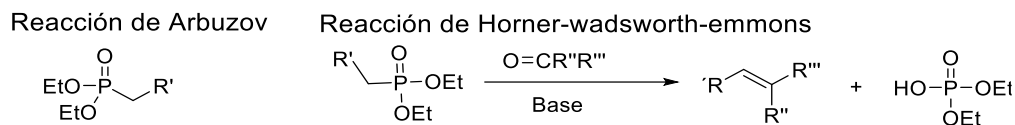
El máximo rendimiento logrado para esta etapa fue del 52% al usar a la base NaH y como disolvente al tolueno a temperatura de reflujo (experimento 1).

Debido a los resultados anteriores, y decididos a mejorar estos rendimientos de bajos a moderadamente bajos, se intentó cambiar la fosfina, así fue como se pensó en usar el trietilfosfito.

La reacción que involucra la generación de un enlace carbono-fosforo, o éster fosfónico a partir de un éster fosfórico trivalente con un halogenuro de alquilo se conoce como reacción de Arbuzov²⁵ mientras que el carbanión fosfonato generado con una base a partir del éster fosfónico y su ataque a un grupo carbonilo, es un tipo de reacción de Wittig

²⁵ a) AlokBattacharya, K.; Chemical Reviews, **1981**, *81*, 4. b) Renard, P.; Vayron, P.; Mioskowki, Ch.; *Org. Lett.*, 2003, *5*, 10.

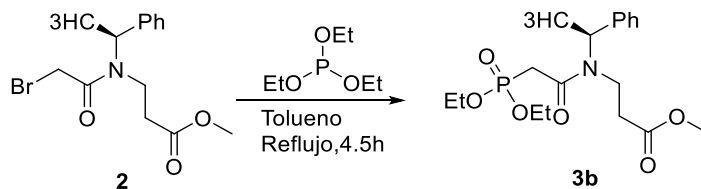
no clásica conocida con el nombre particular de reacción de Horner-wadsworth-Emmons,²⁶ la cual ha sido empleada de manera común para la generación de ésteres α,β -insaturados (esquema 33).



Esquema 33

Síntesis del metil (S) - 3 -(2- (dietoxifosforil) – N- (1 -feniletil) acetamido) propanoato (**3b**)

Aludido lo anterior, se procedió a sintetizar el éster fosfónico a partir del producto **2** con 1.5 equivalentes de trietilfosfito, la forma más simple de obtener un éster fosfónico es con un trialquilfosfito, según la bibliografía,^{25a} en tolueno a reflujo, por un tiempo de 4.5h llegando el producto **4b**. El rendimiento semi-cuantitativo fue alcanzado después de concentrar el producto por presión reducida.



A continuación, en el espectro de RMN-¹H se hace mención a las señales significativas del compuesto **3b**. Las Señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos etilo (H-1''' y H-2''') de la función etoxi del trietilfosfito se ubicaron entre 4.3 y 1.32 ppm respectivamente; la señal cuádruple H-1' bencílico se ubicó entre 5.94 y 5.24 ppm; también H-2'' se encontró en 3.15 ppm. Las demás señales no difieren mucho del producto **3a** (figura 7).

²⁶ a) Wadsworth, JR.; William, S.; *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863. b) Still, C.; Gennari, C; *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24, 4405. c) Chemical Reviews, **1974**, 74, 1.

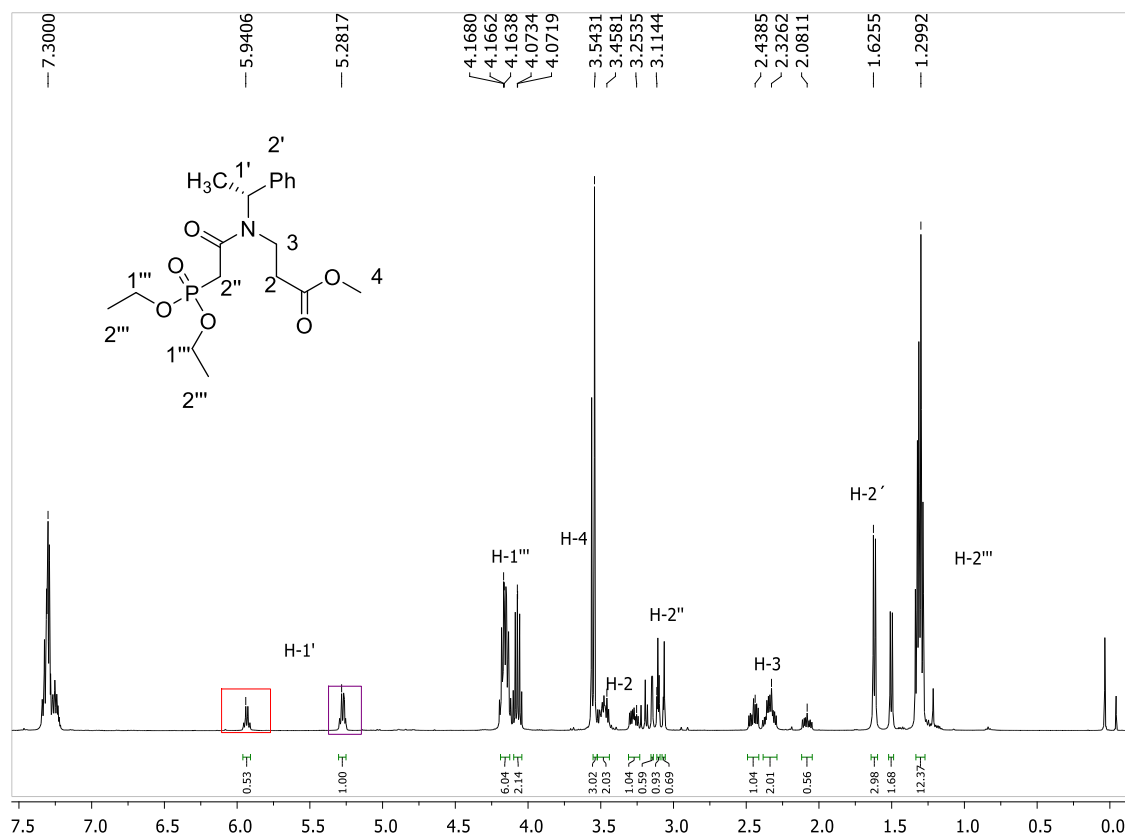


Figura 7

Las señales significativas de RMN-¹³C son las pertenecientes a los carbonilos de éster y amida en la región de 172.1 y 162.2 ppm respectivamente; C-2'' fue asignada en 63.7 ppm; y C-1' se ubicó en 56.3 ppm; el resto de las señales coincide con las señales esperadas para el producto **3b** (figura 8).

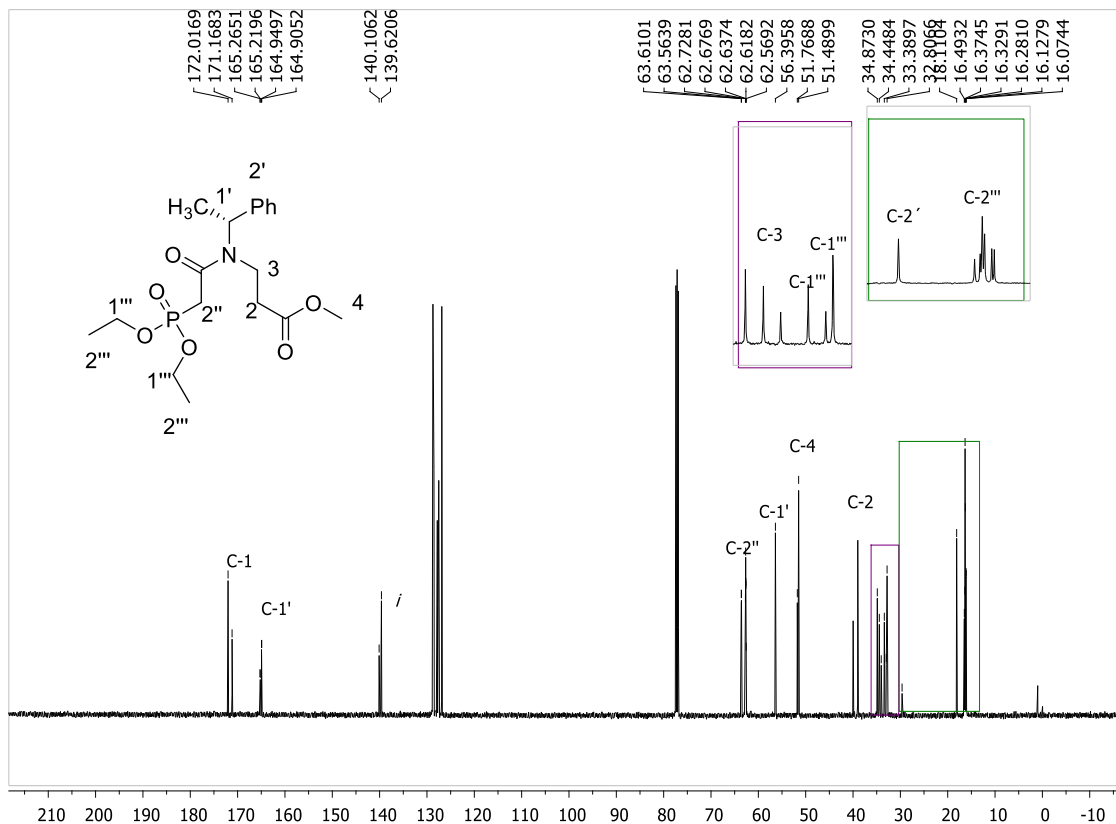
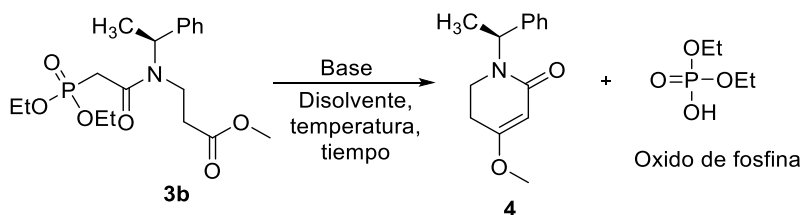


Figura 8

Reacción de endo-ciclación tipo wittig *no* clásica del producto **3b** para la generación del (*S*)-4-metoxi-1-(1-feniletil)-5,6-dihidropiridin-2-ona (**4**)



Llevamos a cabo los mismos experimentos, al igual que para la ciclación del producto **3a**, con la finalidad de incrementar el rendimiento químico para esta etapa. La tabla 3 muestra los resultados más sobresalientes de esta etapa:

Experimento	Disolvente	Base (2eq)	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento %
-------------	------------	---------------	---------------	---------------------	------------------

1	Tolueno	NaH	4	Reflujo	20
2	Xilenos	NaH	4	Reflujo	15
3	Tolueno	<i>t</i> -BuOK	4	Reflujo	12
4	THF	<i>t</i> -BuOK	16	0	53
5	THF	NaOH	16	0	70
6	THF	KOH	16	0	88
7	THF	LiOH	24	0	-
8	MeOH	NaOH	7	25	20

Tabla 4

Logramos mejorar el rendimiento químico en esta etapa (desde el 52% al 88%) usando KOH como base y THF como disolvente de 0°C a temperatura ambiente en un periodo de 16 hora (*experimento 6*).

La figura 9 muestra el espectro de RMN-¹H del compuesto **4**, y a continuación se mencionan las señales más significativas. La señal cuádruple del hidrógeno bencílico H-1' se encontró hacia 6.00 ppm; la señal simple del hidrógeno vinílico H-3 se localizó en 5.12 ppm; la señal simple de O-CH₃ se ubicó en 3.42 ppm; también fue advertida una señal múltiple y H-6 un sistema AB con *J*=5.5 Hz que integró para un hidrógeno cada una en 3.25 y 2.95 ppm; finalmente, la señal múltiple H-5 en 2.73 ppm y una señal doble para los hidrógenos del metilo H-2' en 1.53 ppm.

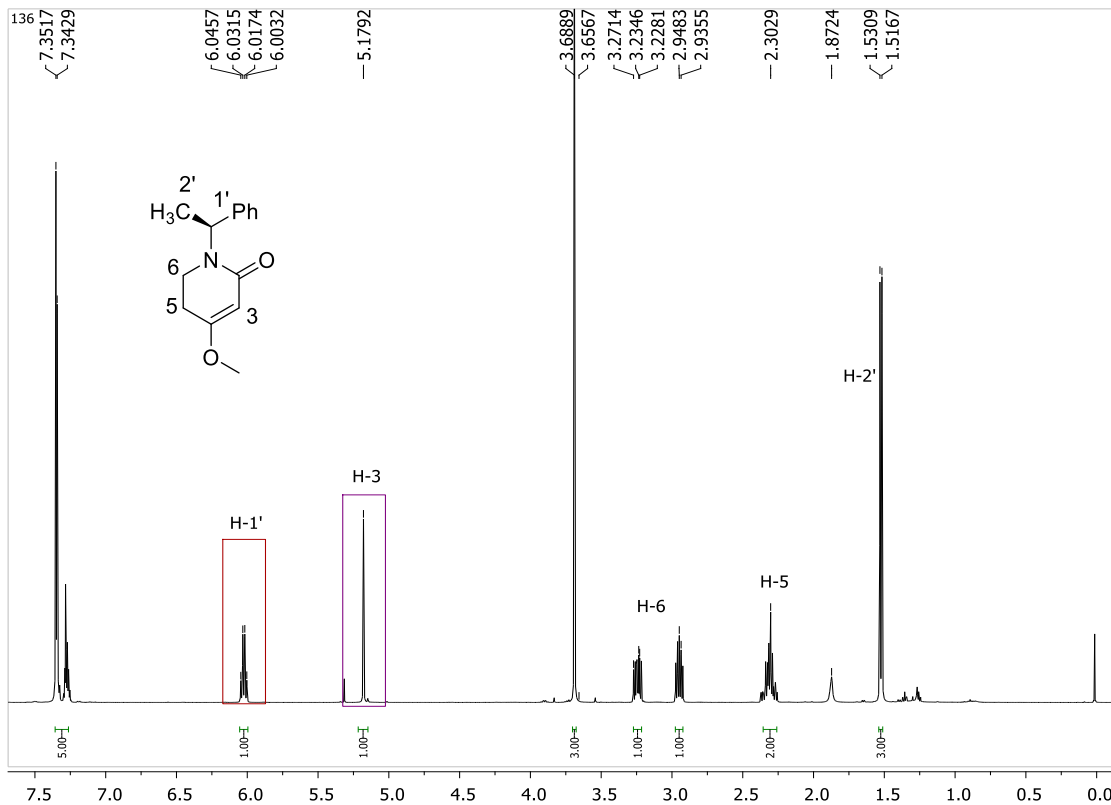


Figura 9

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **4** se muestran las señales pertenecientes al carbonilo de amida C-2 en 166.7 ppm y C-4 en 168.3 ppm; mientras que el carbono con hibridación Sp² correspondiente a C-3 se encontró en desplazamiento de 94.5 ppm, las demás señales del espectro corresponden a las esperadas para este compuesto (figura 10).

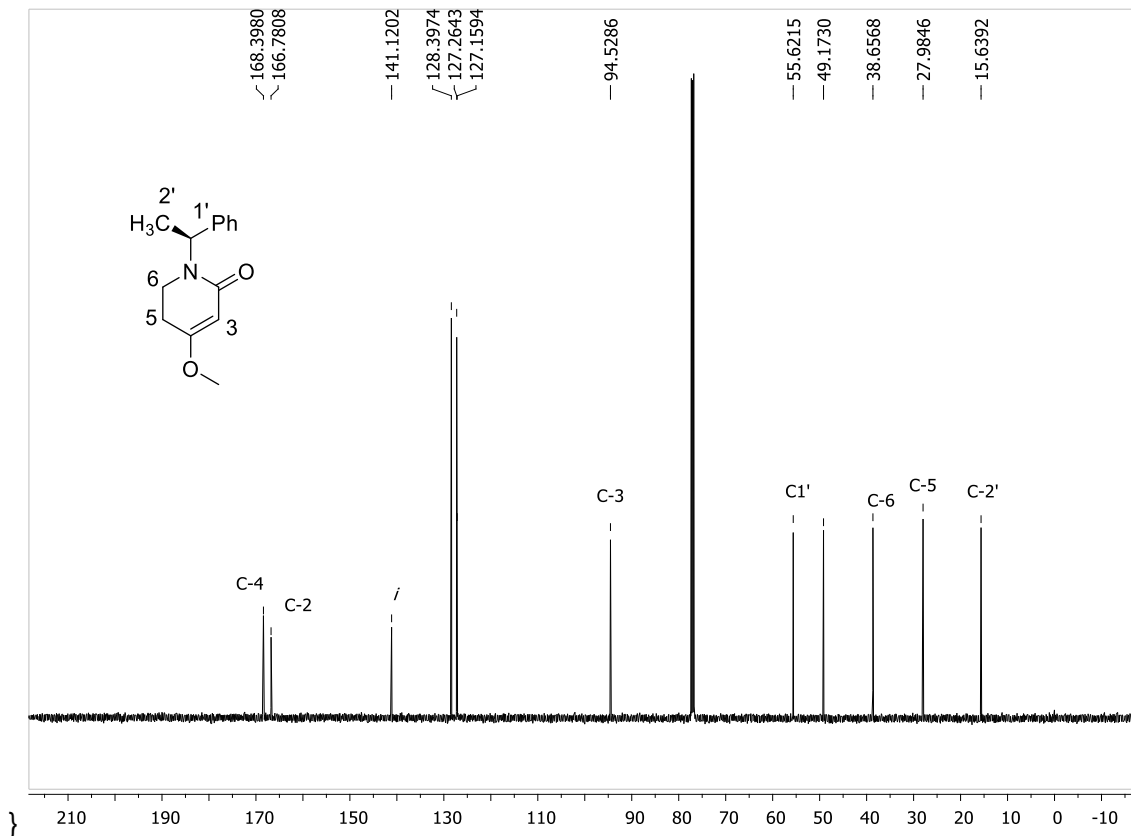
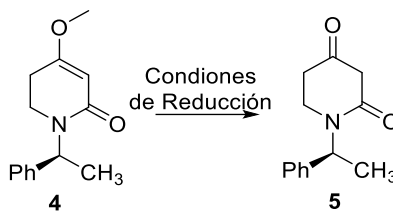


Figura 10

Reducción del compuesto **4** para la obtención de la (*S*)-1-(1-feniletil) piperidin-2,4-diona (**5**)



Una vez obtenido el compuesto de ciclación **4** se investigaron las condiciones que permitieran reducir el enlace *pi* y generar el carbonilo en la posición 4. Las referencias encontradas consistieron en llevar a cabo dicha reacción con solución

ácida de cloruro de hidrógeno más disolvente de metanol,²⁷ THF²⁸ o acetona;²⁹ y con base a los siguientes resultados, podemos asegurar que las condiciones que generaron un mejor rendimiento químico fueron cuando se usó ácido clorhídrico al 10% y como disolvente acetona por un periodo de 48h (experimento 1, tabla 4).

Experimento	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura	Rendimiento %
1	Acetona	48	Ambiente	99
2	Metanol	48	Ambiente	95
3	THF	36	Ambiente	85

Tabla 5

A continuación, se muestra el espectro de RMN-¹H del compuesto **5** en el cual ya no se observa la señal del hidrógeno vinílico H-3 característico del compuesto **4**, también es posible distinguir la señal simple de los hidrógenos H-3 del anillo piperidínico en 3.43 ppm (figura 11).

²⁷ Xie, Y.; Raffo, A.; Ichise, M.; Deng, Sh.; Harris, P.; Landry, W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 5111

²⁸ Andres, M.; Buil, A.; Calbet, O.; Castro, J.; Eastwood, P.; Eichhorn, P.; Ferrer, M.; Forns, P.; Moreno, P.; Petit, S.; Roberts, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 5111.

²⁹ Kaweckí, R.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8385.

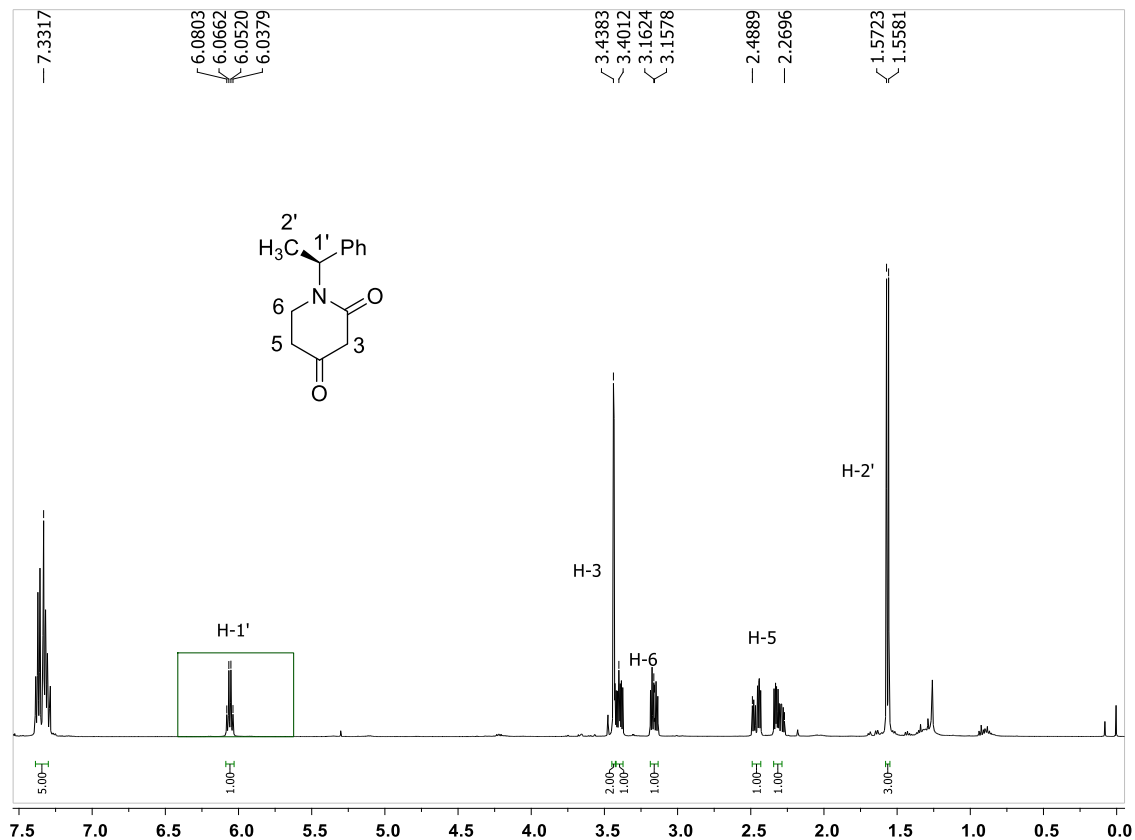


Figura 11

De igual manera, en el espectro de RMN-¹³C las señales significativas de **4** son la del carbonilo de cetona C-4 y amida C-2 ubicados en 203.9 y 166.1 ppm y la señal de C-3 que se asignó cercano a C-1' bencílico, aproximadamente en 50.4 ppm (figura 12).

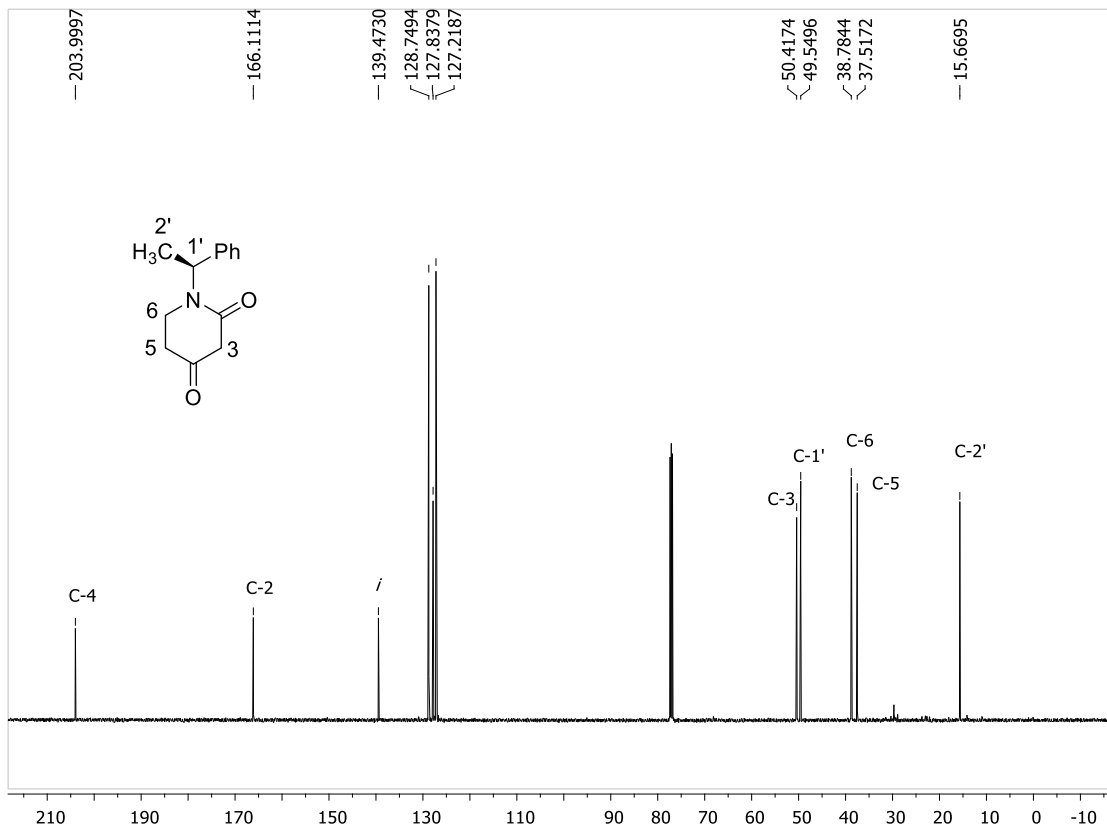
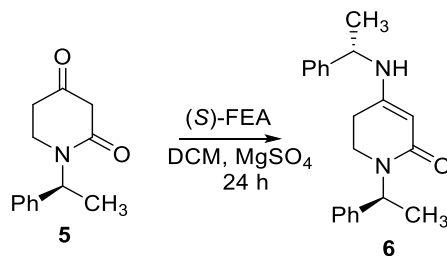


Figura 12

Formación de la enamina (**6**) 1-((*S*)-1-feniletíl)-4-(((*S*)-1-feniletíl) amino)-5,6-dihidropiridin-2-ona



Luego se procedió a generar de la enamina **6** a partir del anillo piperidínico **5**, y para esta reacción fue preparada una solución de DCM con 1.1 eq de (*S*)-FEA y 2 equivalentes de sulfato de magnesio, el cual se deshidrato hasta cambiar de color blanco a café claro en un periodo de 2h. La reacción tuvo lugar en 24h hasta comprobar la formación de un producto más polar que la materia de partida. Luego se filtró y concentró dando un rendimiento semi-cuantitativo.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **6** hacemos mención de las señales significativas. Los hidrógenos bencílicos H-1' y H-1'' se situaron como cuádruples en 5.98 y 4.43 ppm aproximadamente; la señal simple del hidrógeno vinílico H-3 en 4.71 ppm y la señal ancha del N-H que se ubicó aproximadamente en 4.01 ppm (figura 13).

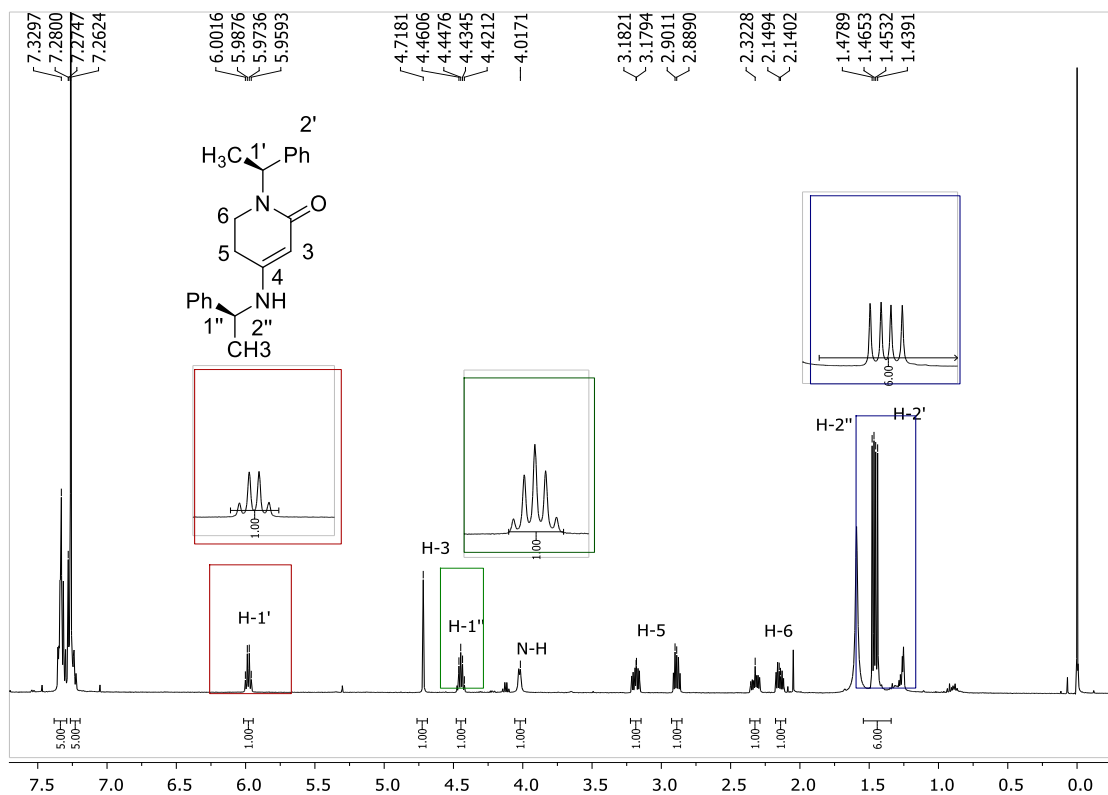


Figura 13

Las señales significativas de **6** en RMN-¹³C mostradas en la figura 14, son las pertenecientes a C-4 en 167.8 ppm; la señal de C-2 en 153.1 ppm aproximadamente; así como la señal del C-3 con hibridación Sp² desplazado en 89.7 ppm aproximadamente y finalmente las señales de los carbonos bencílicos C-1' y C-1'' hacia 52.8 y 48.8 ppm, respectivamente.

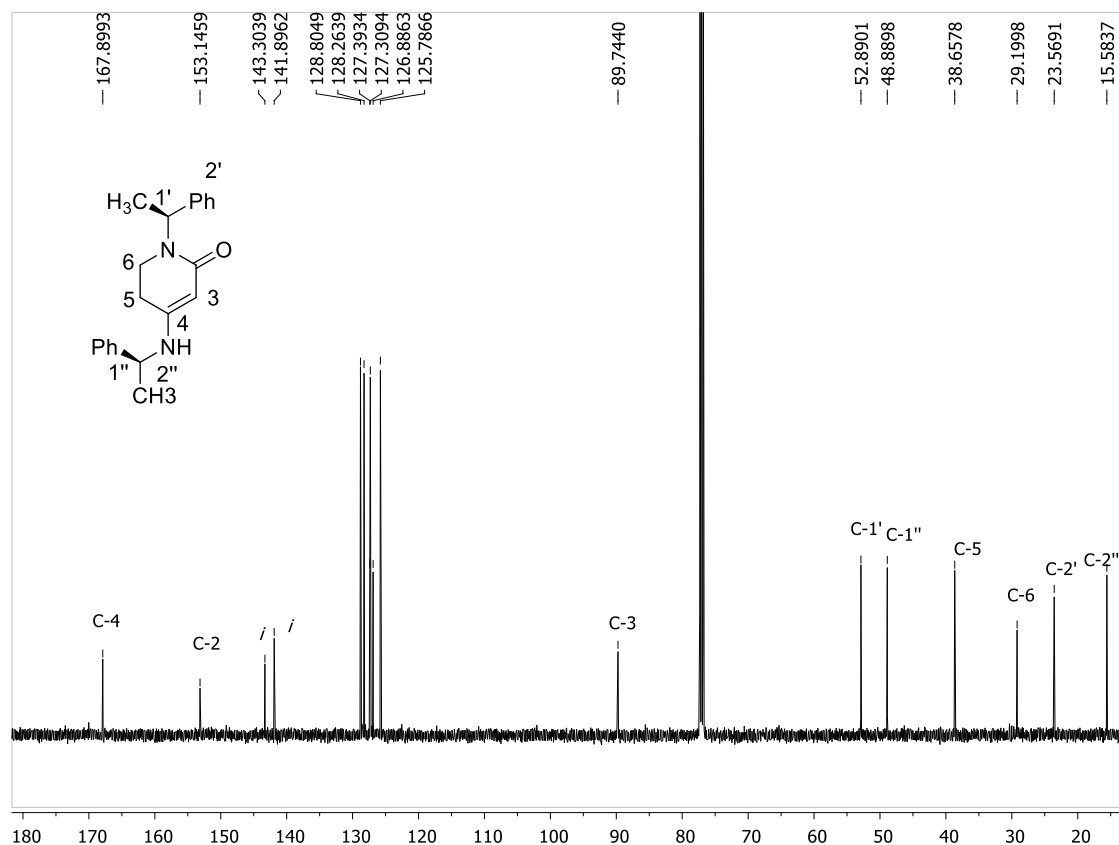


Figura 14

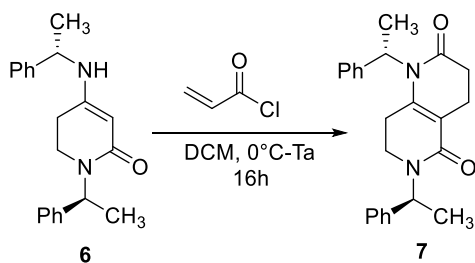
Reacción de aza-anulación para la síntesis del 1,6-bis ((S)-1-feniletil)-4,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-2,5-diona (**7**)

La aza-anulación del compuesto **6** fue intentada por vez primera al usar 1.2eq de cloruro de acrilóilo, THF como disolvente a temperatura de reflujo y K_2CO_3 , siguiendo una descripción en la literatura³⁰ desafortunadamente no logramos éxito en la generación del compuesto deseado, ya que solo se recuperó materia de partida **6**.

En cambio, el compuesto deseado se generó con 1.2 equivalentes de cloruro de acrilóilo en baño de hielo hasta temperatura ambiente y DCM como disolvente en un periodo de 16h y se usó también. Lamentablemente el rendimiento para este segundo intento fue del 43%.

³⁰ Stille, R.; Paulvannan, K.; *J. Org. Chem.*; **1994**, *59*, 1613.

En un tercer intento las mismas condiciones que el segundo experimento fueron llevadas a cabo, pero en esta ocasión la ausencia de base llevó a un incremento del rendimiento químico al 97%.



En el espectro de RMN-¹H de **7** se pueden ver las señales cuádruples asignadas a los hidrógenos bencílicos H-1'' y H-1' aproximadamente en 6.15 ppm y 5.97 ppm, respectivamente. Así mismo, las señales dobles de los metilos H-2' y H-2'' aproximadamente en 1.68 y 1.43ppm, respectivamente (figura 15).

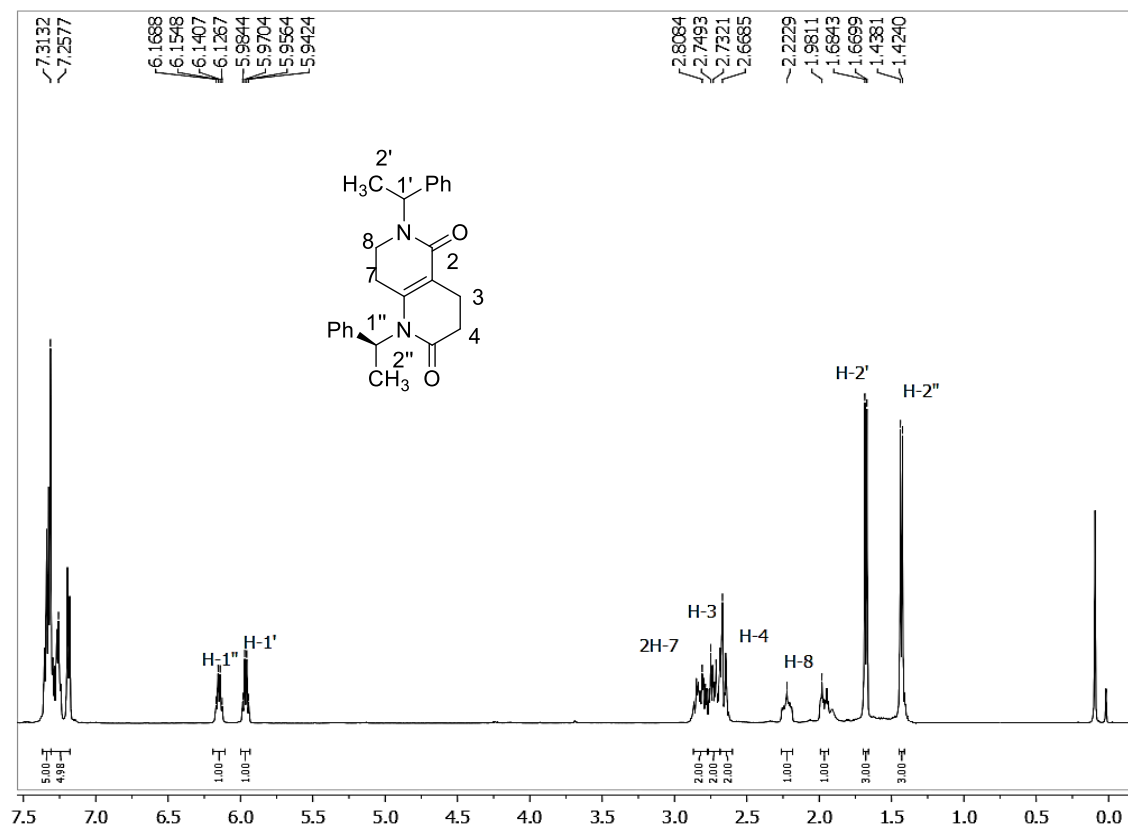


Figura 15

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **7** se ven señales en 171.3 y 164.8 ppm aproximadamente que fueron asignadas a los carbonilos de amida; la señal de los carbonos cuaternarios Sp² de la enaminona se situaron en 145.2 y 112.4, respectivamente. Las señales de los carbonos *ipso* se encuentran casi indistinguibles entre sí en 140.9 y 141.0; las demás señales corresponden con al número de carbonos esperado (figura 16).

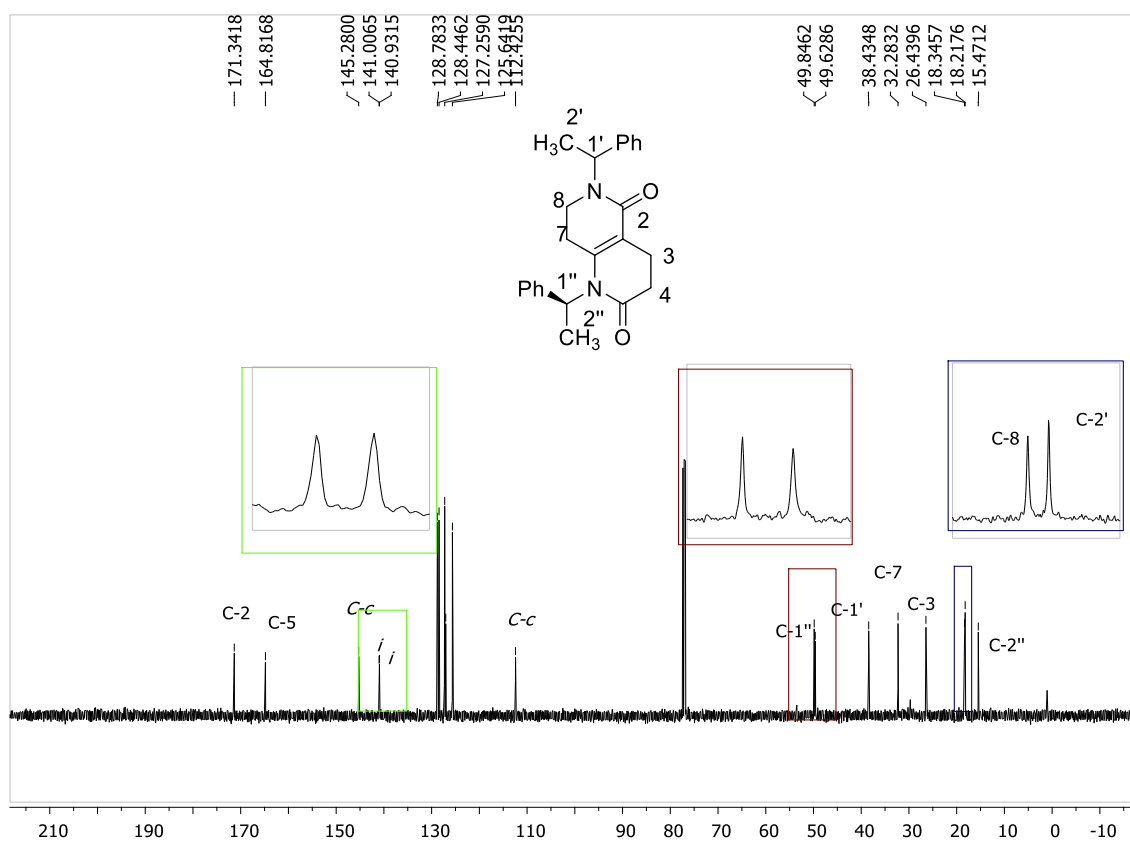
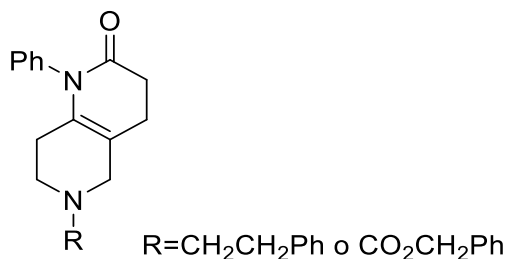


Figura 16

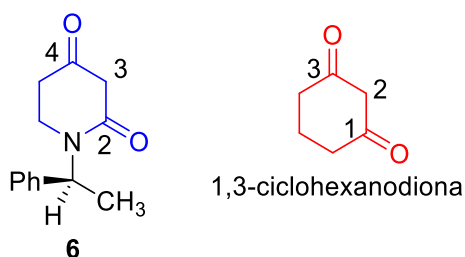
Datos bibliográficos describen la utilidad de compuestos 1,6-naftiridina-*N*-bencilados similares a **7**, como poderosos analgésicos, siendo semejantes al efecto de la morfina.³¹

³¹ Borne, R.; Fifer, K.; Waters, W.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1271.



OBTENCIÓN DE INTERMEDIARIOS PARA SÍNTESIS LA PULMILIOXINA-C.

Al generar estos resultados con el anillo de la 2,4-dicetopiperidina, fue como se nos ocurrió la gran analogía que existe entre esta molécula y la 1,3-ciclohexanodiona, ya que son compuestos 1,3-dicarbonílicos:

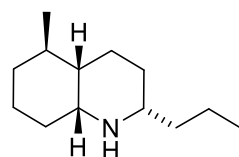


En ambos casos, la disposición de los hidrógenos ácidos y los carbonos electrofílicos permite una gran versatilidad para una síntesis orgánica efectiva. Al revisar datos bibliográficos fue una sorpresa saber de la existencia de una toxina llamada *Pulmiliotoxina-C* con el nombre químico (2*R*, 4*aR*, 5*S*, 8*aS*)- 5 - metil - 2 - propil decahidroquinolina, cuya biosíntesis según se reporta tiene origen en la piel de diversas ranas silvestres del generó *Dendrobatidae*, con el fin de crear un efecto paralizante en el músculo de sus depredadores naturales³² Por lo cual, dentro del programa de síntesis orgánica de compuestos naturales de nuestro grupo de investigación, hemos volteado la mirada al reciente interés para su síntesis diastereoselectiva, ya que este tipo de alcaloide decahidroquinolínico resulta ser pobremente disponible de fuentes exóticas; se ha reportado³³ que para el aislamiento de cerca de 80 mg de este producto es necesario una cantidad aproximada de 2540 ranas; además este compuesto aislado ha demostrado ser

³² a) Amat, M.; Fabregat, R.; Griera, R.; Florindo, P.; Molins, E.; Bosch, J.; *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3797. b) Daly, J.; Garrafo, M.; Spande, T.; Clark, J.; Ziffer, H.; Cover, J.; *PNAS*, **2003**, 100, 19.

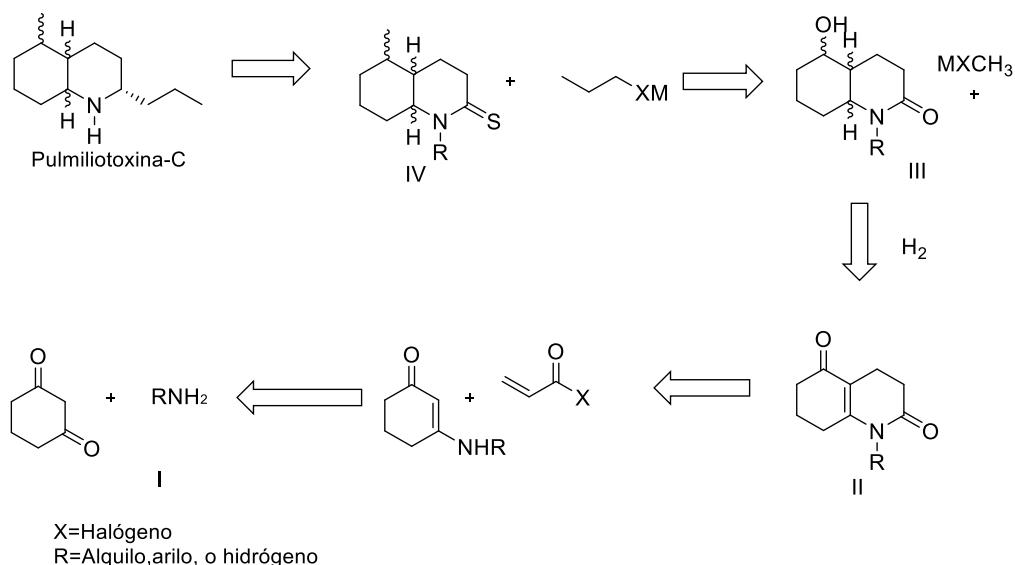
³³ Back, T.; Nakajima, K.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6566.

un bloqueador reversible a los canales nicotínicos receptores a acetilcolina. Por lo tanto, resulta un gran interés en el estudio de los sistemas nervioso y muscular.³⁴



Pulmiliotoxina-C

A continuación, se presenta el camino retrosintético pensado para la obtención de la *Pulmiliotoxina-C* (esquema 34):



Esquema 34

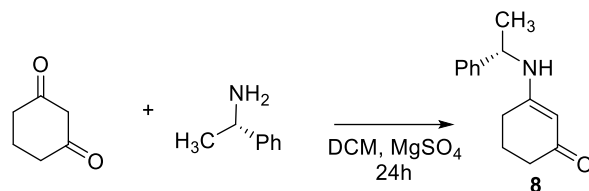
Se propone que el producto final podría provenir la adición-sustitución de un propilo organometálico a una tionamida (IV), la cual a su vez provendría de la hidrogenación-reducción catalítica (III) del biciclo formado (II) a partir de una enaminona proveniente de la condensación del 1,3-ciclohexano con una amina primaria.

Síntesis del (S)-3-((feniletil) amino) ciclohex-2-en-1-ona (**8**)

Intentamos llevar a cabo la formación de la enaminona **8** de acuerdo al análisis retro sintético anterior, con las mismas condiciones descritas para generar el producto **6**. Por lo que se llevó a reaccionar el 1,3-ciclohexanodiano con 1.1 equivalentes de (S)-

³⁴ Warnick, E.; Jessup, J.; Overman, E.; Eldefrawi, E.; Nimit, Y.; Daly, W.; Albuquerque, E.; *Molecular Pharmacology*, **1982**, 22, 573.

metilbencilamina y con 2eq de sulfato de magnesio seco y DCM como disolvente en un tiempo de 24 horas. El producto resultante se filtró y se purificó en un sistema AcOEt/MeOH al 2%, el rendimiento para esta etapa fue de 99%.



A continuación, en la figura 17 se muestra el espectro de RMN-¹H de **8**, en el cual, podemos observar una señal ancha en 5.18 ppm que se asoció a N-H; una señal simple en 5.01 ppm relacionada al hidrógeno vinílico H-2; así como una señal cuádruple de H-1' bencílico en 4.47 ppm. Las demás señales correspondieron satisfactoriamente al resto de los hidrógenos del ciclo.

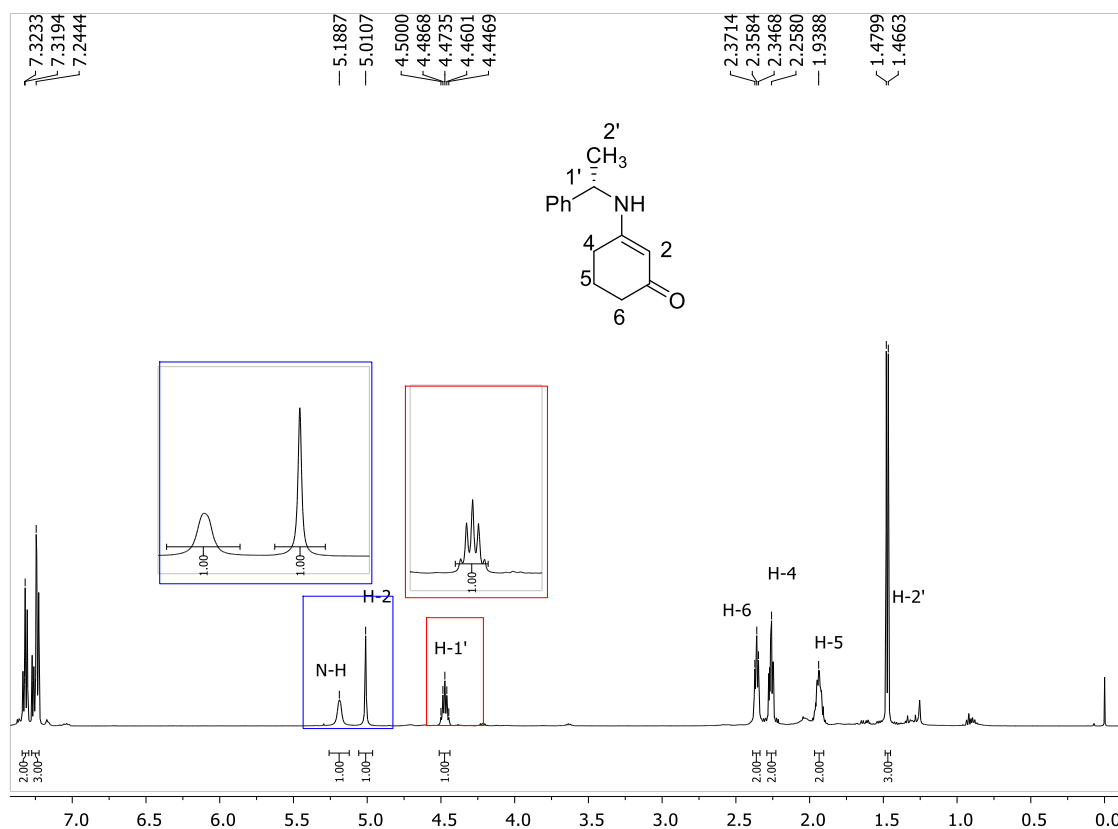


Figura 17

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **8** las señales más características son aquellas pertenecientes a los carbonos con hibridación Sp² en C-3 y C-2 en 163.1 y 98.4

ppm. Así como la señal del carbonilo de cetona C-1 en 197.3 ppm. Las demás señales confirman el número de carbonos esperados para el producto de esta etapa (figura 18).

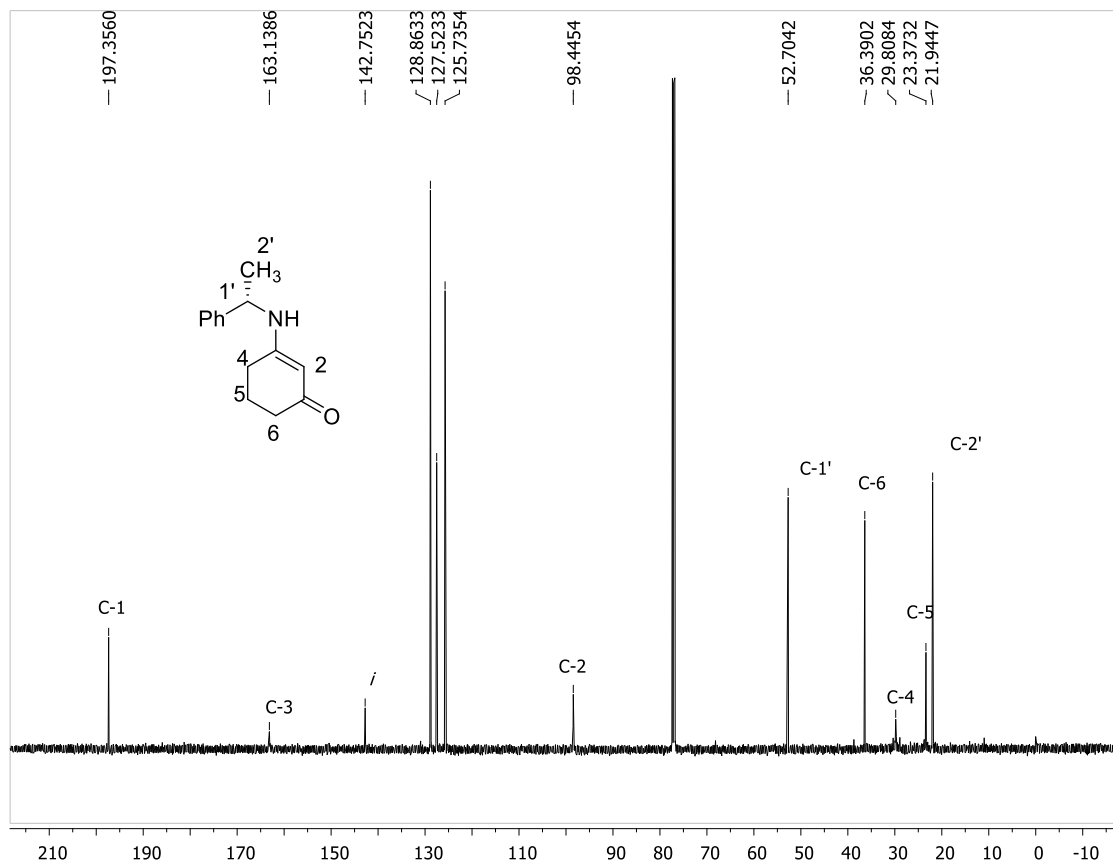


Figura 18

Síntesis de la (S)-1-(1-feniletil)-4, 6, 7, 8-tetrahidroquinolina-2,5-diona (**9**) y del 3-cloro-1-((S) -1-feniletil)-3, 5, 6, 7-tetrahidroindol-2,4-diona (**9a**)

Con la enaminona **8** en nuestras manos procedimos a llevar a cabo la generación del biciclo **9**, por lo que se ejecutó el primer experimento, y tuvo lugar en las mismas condiciones que **7**: se realizó en una solución de DCM con 1.1 equivalentes de cloruro de acrilóilo y nuestra materia prima **8**, difiriendo en cuya vez se usó K_2CO_3 como base, y temperatura de $0^\circ C$, desafortunadamente para este primer intento se observó solo materia prima, y productos indefinidos en placa cromatográfica y el crudo de RMN. Pensamos que la presencia de base estaba afectando la reacción. Por lo cual, en el experimento 2 se

usaron las mismas condiciones que para el experimento 1, pero sin la presencia de base, sin embargo, el resultado fue similar al primero. Después se procedió a intentar con diferentes disolventes como se muestra en la siguiente tabla:

Experimento	Disolvente	Base	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento %
1	DCM	K ₂ CO ₃	16	0	-
2	DCM	-	16	0	-
3	THF	-	16	25	-
4	MeOH	-	16	25-reflujo	-
5	Tolueno	-	4	Reflujo	80
6	Xilenos	-	4	Reflujo	90

Tabla 6

Debido a los resultados anteriores (experimentos 1 al 4) nada favorables, se realizó una prueba aparte (ver figura 19, inciso 1) que consistió en llevar a reacción el cloruro de dicloroacetilo con la enamina **8**, reacción en la que solo esperábamos la formación de la amida abierta pero asombrosamente se obtuvo el biciclo **9a**. Fue así como se decidió cambiar de disolventes polares, a muy poco polares como lo es el tolueno y el xileno.

Estos resultados nos llevaron a extrapolar las condiciones para generar exitosamente el producto **9** con las condiciones de **9a** (figura 19, inciso 2). El producto **9** se obtuvo en un rendimiento del 90% al intentar con xilenos a reflujo (experimento 6), se purificó en un sistema 60:40 bencina: AcOEt. El producto **9a** se generó en un rendimiento del 87%, y se purificó en columna cromatográfica de sílice en un sistema 70:30 bencina: AcOEt.

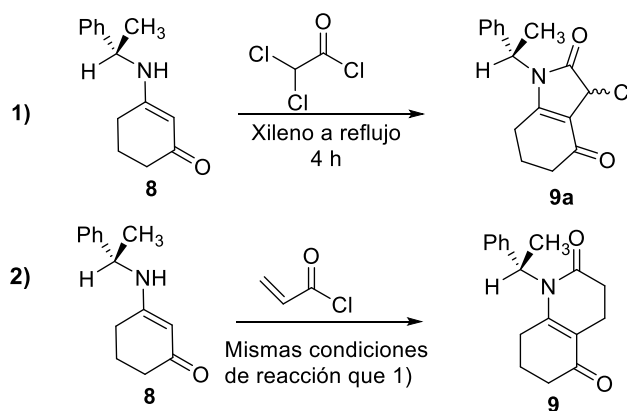


Figura 19

La figura 20 muestra el espectro de RMN-H¹ de **9a**, resulta evidente la formación de un sólo estereoisómero. También se puede ver la señal característica del hidrógeno bencílico H-1' en 4.85 ppm y la señal de H-3 en y 7.68 ppm; las demás señales corresponden a los hidrógenos que se esperan dentro del biciclo.

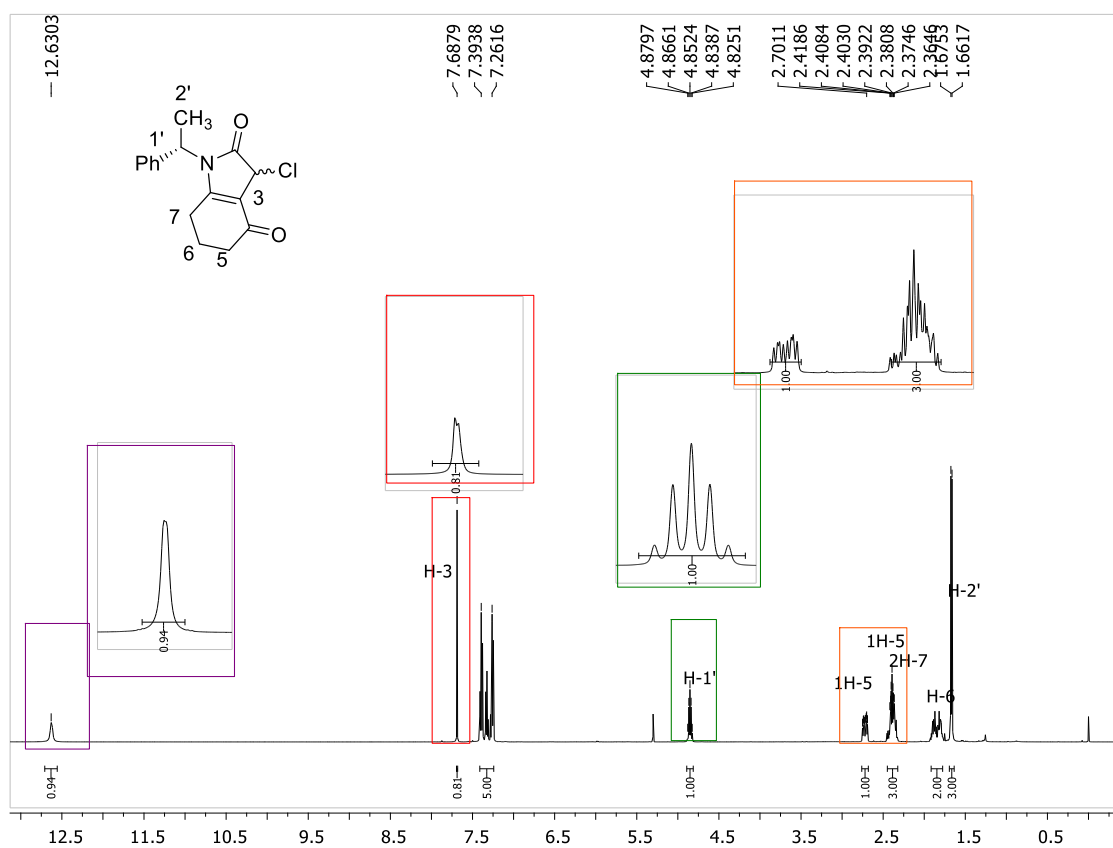
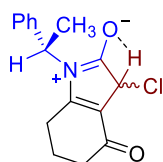


Figura 20

Hay que decir que nos llamó la atención la señal desplazada en aproximadamente 12.63 ppm y en primera instancia se pensó en que la estructura correspondía a la amida abierta. Para asegurarnos fueron realizadas otras pruebas de caracterización: masas, APT, HMBC. En los cuales inequívocamente que correspondió al biciclo propuesto. Sin embargo, se tuvo que proponer una explicación.

Se ha pensado que la amida en su contribuyente de resonancia forma un alcoxilato, luego el oxígeno se coordina con el hidrógeno ácido α al halógeno H-3 y por consiguiente este se desplaza a campos más bajos.



El experimento de APT indica claramente que el producto es compuesto biciclo deseado; ya que de lo contrario el producto abierto denotaría una señal CH-vinílico en la región de los carbonos con hibridación Sp^2 . En cambio, se han asignado a los carbonos con hibridación Sp^2 cuaternarios las señales en 104.1 y 175.0 ppm (figura 21).

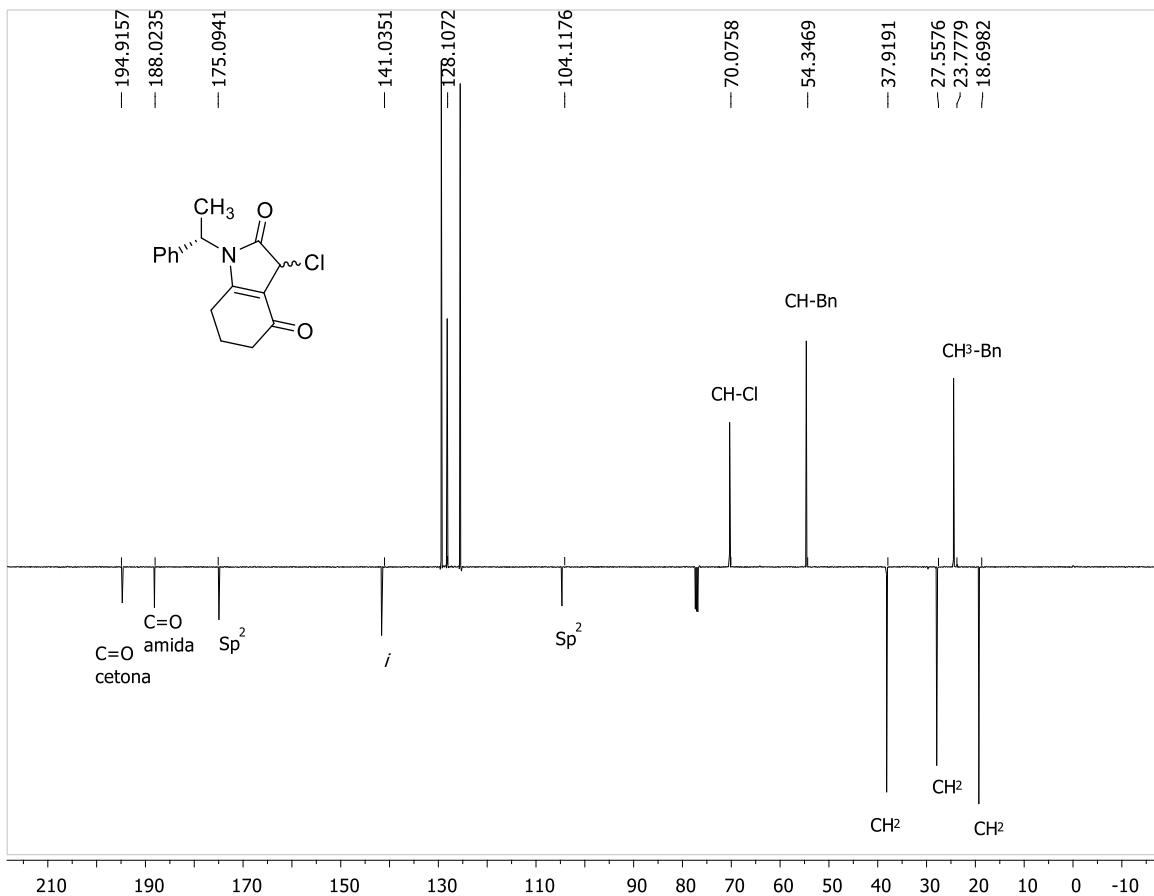


Figura 21

En el experimento HMBC se observa el acoplamiento entre el hidrógeno propuesto para H-3 con los carbonos cuaternarios Sp² y el carbonilo de cetona (figura 22a). También la señal desplazada en 12.63ppm se encuentra acoplada también con los carbonos con hibridación Sp² y con determinados carbonos pertenecientes al anillo (figura 22b).

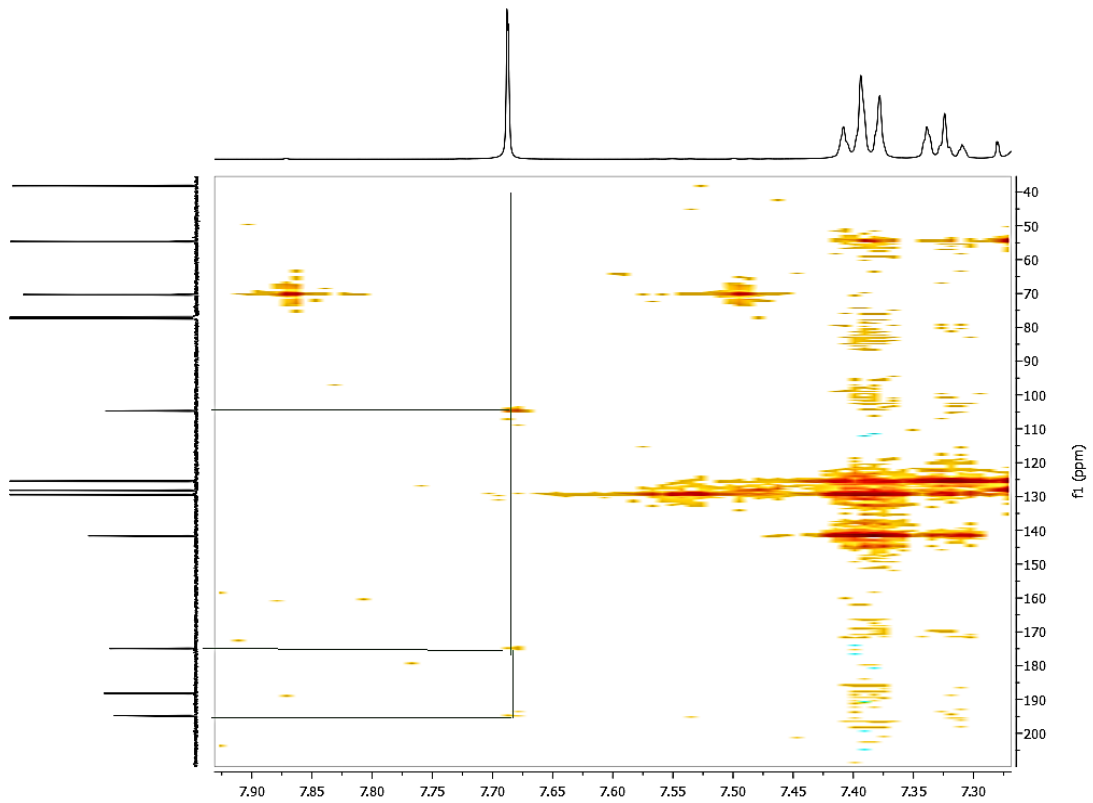


Figura 22a

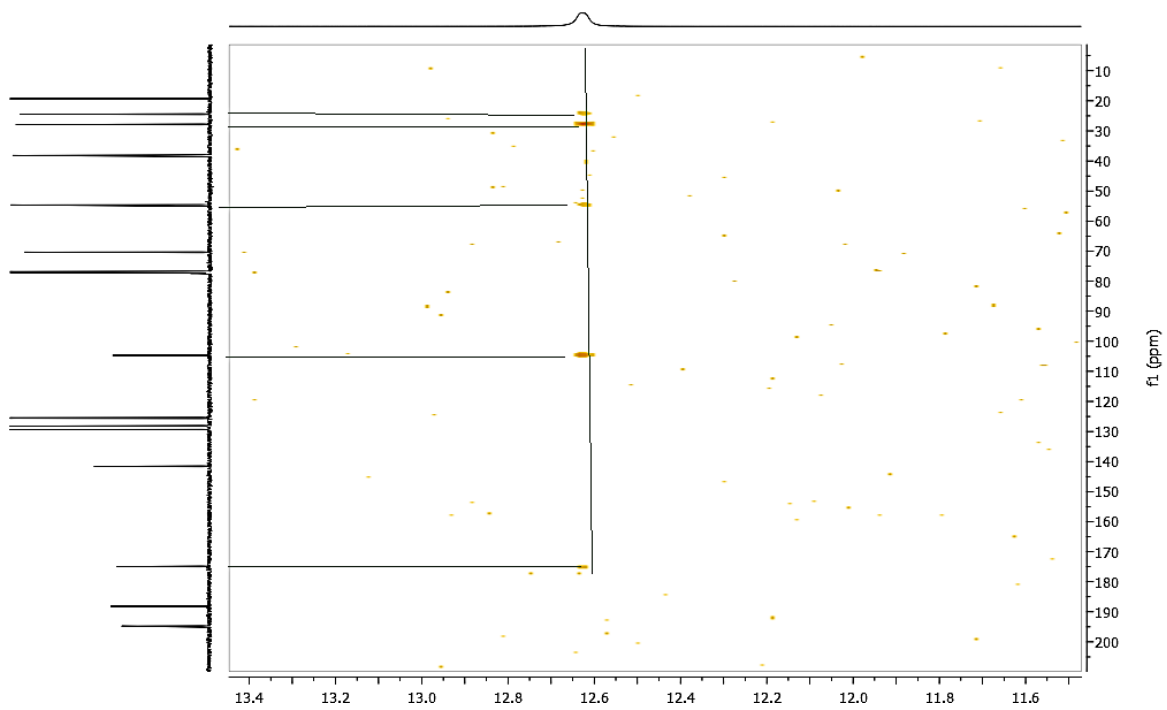


Figura 22b

A continuación se presenta el espectro de RMN-¹H del compuesto **9**; Resultaría lógico no observar la señal de un hidrógeno vinílico, en cuyo caso resultaría ser un producto de condensación abierto. La señal cuadruple del hidrógeno bencílico H-1' y la doble del metilo H-2 se ubicaron aproximadamente 6.01 y 1.78 ppm respectivamente. La integración de las señales múltiples a campos más altos corresponde con el número de hidrógenos esperado para el compuesto **9** (figura 23).

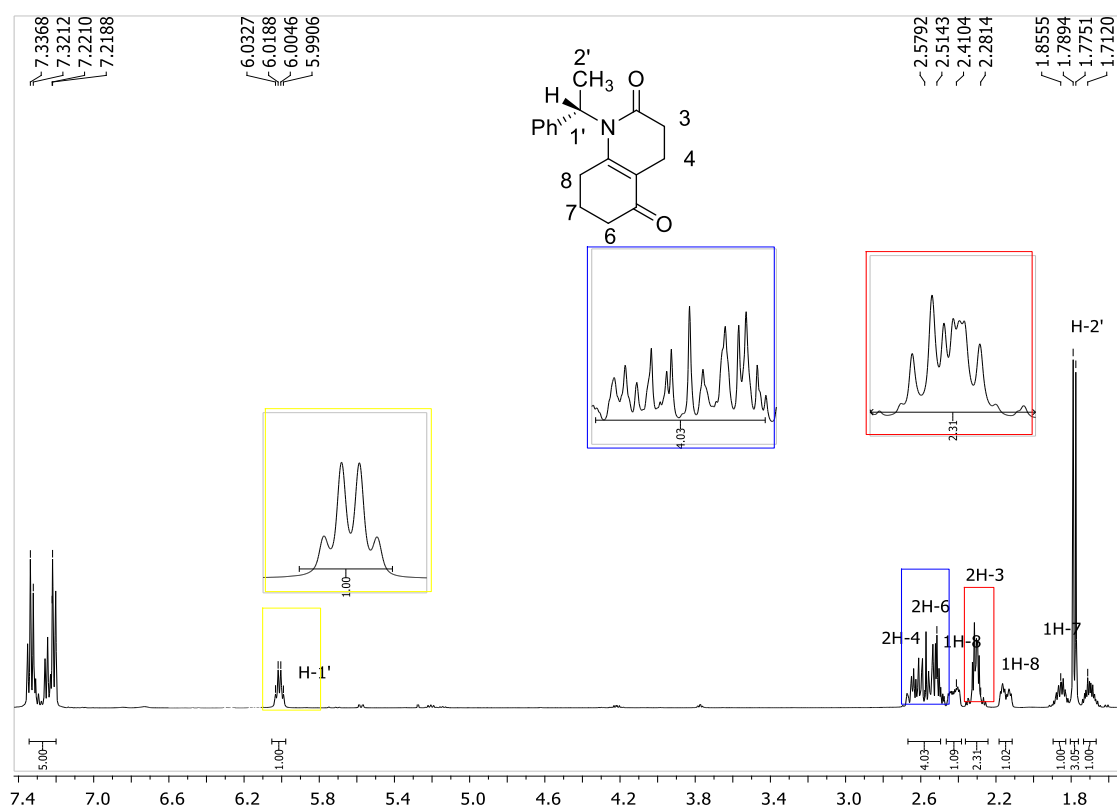


Figura 23

La siguiente figura, muestra el APT de **9**, nos podemos dar cuenta que exitosamente hay relación del número de carbonos y sus características CH, CH₂, y CH₃ esperadas en **9**.

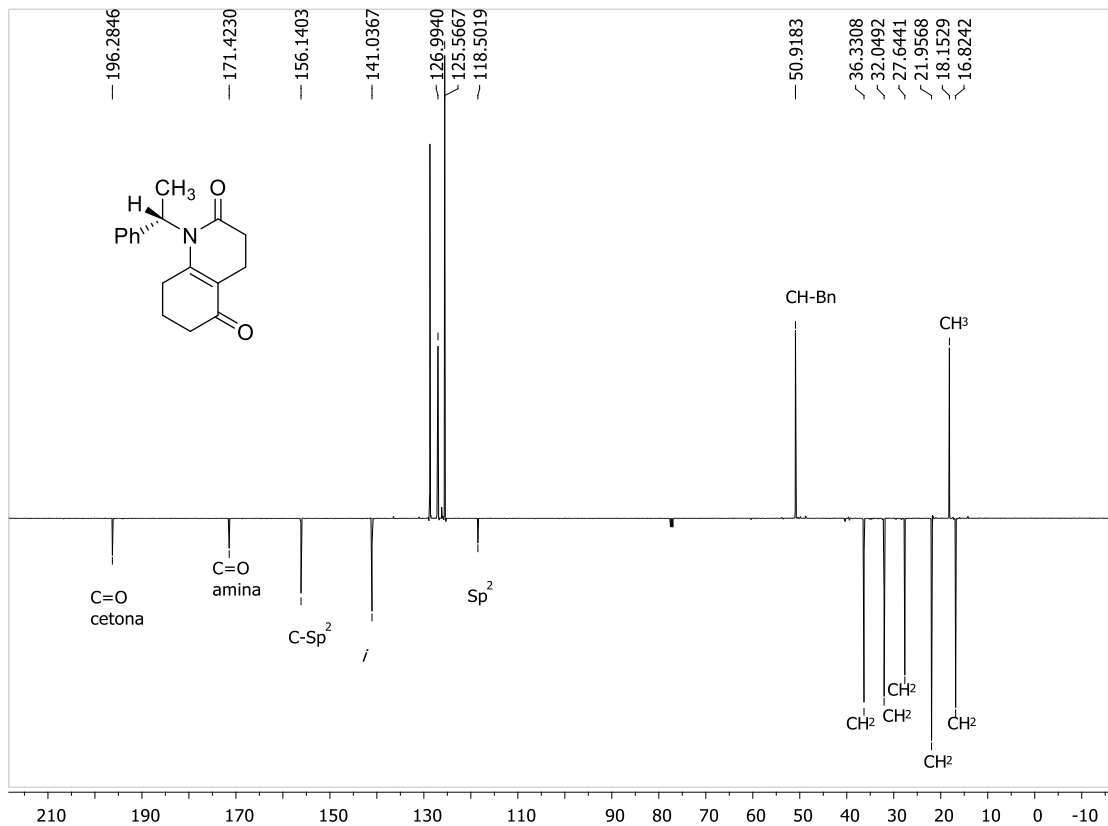
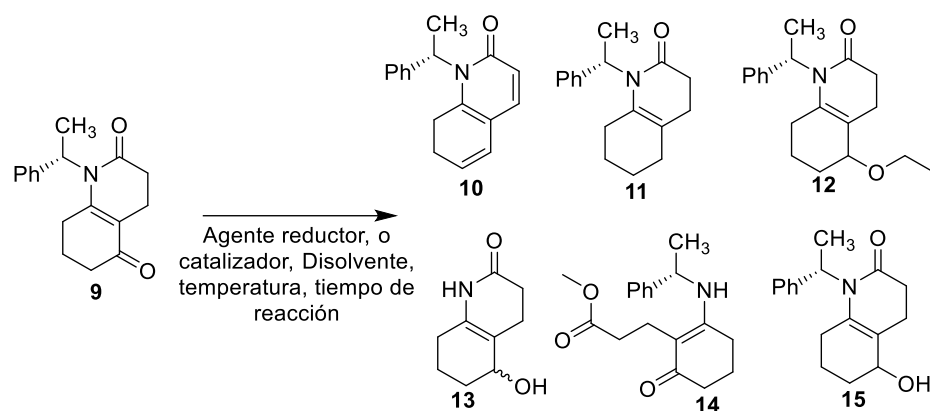


Figura 24

Reducción del compuesto (S)-1-(1-feniletil)-4, 6, 7, 8-tetrahidroquinolina-2,5-diona (**9**)

La siguiente etapa según el análisis retro sintético, consistió en llevar a cabo la reducción del enlace *pi* y del carbonilo de la función cetona. Para lo cual, una serie de experimentos fueron implementados al probar condiciones de reacción con diferentes agentes reductores, asombrosamente, diversos productos fueron aislados (tabla 6).



Experimento	Disolvente	Agente reductor (o catalizador)	Otras condiciones	Tiempo (h)	Temperatura	producto	Rendimiento químico %
1	MeOH	H ₂ (Pd/C (10%))	-	18	Ambiente	No Reacción + 11	20
2	AcOEt	H ₂ (Pd/C (10%))	-	24	Ambiente	No Reacción	-
3	MeOH	H ₂ (Pd/C (10%))	K ₂ CO ₃	18	Ambiente	No Reacción	-
4	THF	L-selectride	Atmósfera de N ₂	14	0°-Ta	No Reacción + 10	80
5	MeOH	OSi ₂ -BH ₃ CN	-	48	Ambiente	No Reacción	-
6	EtOH	H ₂ (Pd(OH) ₂)	-	16	Ambiente	No Reacción + 12	50
7	EtOH	H ₂ (PtO ₂)	K ₂ CO ₃	24	0	No reacción + 14	85
8	<i>i</i> -PrOH/THF	Na°	-	3	Ambiente	13	75
9	EtOH	Formiato de amonio (Pd/C (10%))	-	8	Reflujo	-	-
10	AcOH	NaBH ₄	-	10	Ambiente	11	75
11	MeOH	NaBH ₄	-	18	Ambiente	11 + 15	20 + 78
12	AcOH	Zn°	-	18	Ambiente	11+ 15	8+90

Tabla 7

En el experimento 1 empleamos H₂ y Pd/C (10%) con metanol³⁵ por 18h, sin embargo persistió la presencia de materia de partida **9** y producto de deshidratación **11**. Por lo cual se procedió al siguiente intento al cambiar el disolvente por AcOEt y base K₂CO₃, y esta vez no hubo cambio alguno en la materia prima **9** en 24h de reacción. El tercer intento conllevó mismas condiciones que el experimento 1 pero con base K₂CO₃³⁶, también no tuvimos suerte para adquirir el producto de reducción. Se procedió a un cuarto intento usando L-selectide,³⁷ y THF en condiciones anhidras, y después de 14h un producto más polar que la materia prima fue visto en placa cromatográfica de sílice, desafortunadamente al terminar la reacción con solución de H₂O₂ al 1% nos dimos cuenta de la persistencia de **9** y de la generación de **10** en rendimiento del 80%. El intento 5 se realizó con cianoborohidruro soportado en sílice³⁸ con disolvente de metanol, pero después de 48h solo se recuperó **9**. Llevamos a cabo el experimento 6 que se basó en usar hidróxido de paladio y Etanol³⁹ después de 16h se llegó al producto **12** y tampoco hubo consumo total de materia prima. Aún no desanimados, realizamos un séptimo experimento con óxido de platino y etanol⁴⁰ y esta vez obtuvimos el compuesto **14** que indica una condensación del etanol en la función amida más no reacción de **9**. El experimento 8 comprendió el uso de sodio metálico en solución de alcohol isopropílico-THF,⁴¹ lo que generó la reducción de la cetona al alcohol y la ausencia del grupo aromático **13**. Finalmente se llevó a reacción **9** con NaBH₄ con metanol o AcOH⁴² (experimentos 10 y 11); y también Zn⁰ en AcOH⁴³ (experimento 12). Para estos últimos tres experimentos se obtuvieron los productos **11** y **15**, y en el mejor de los casos (experimento 12) conllevó a la reducción de la cetona casi exclusivamente **15** (relación diastereoisomérica 6:4) (90%). Los resultados indican claramente que **9** no es fácil de reducir, sin embargo, hay la posibilidad de llevar a cabo la sustitución nucleofílica del –OH por el Br del producto **15** para continuar nuestra ruta sintética. Por lo cual, se muestra

³⁵ Anvita, S.; Shaikh, M.; Sampak, A.; *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 1863.

³⁶ Sklenicka, H.; Hsung, R.; McLaughlin, M.; Wei, L.; Gerasyuto, I.; Brennessel, W.; *J. am. chem. soc.* **2002**, *124*, 10435.

³⁷ Mansour, A.; Rickborn B.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4810.

³⁸ Cannon, J.; Amoo, V.; Long, P.; Bhatnagar, K.; Flynn, R.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2529.

³⁹ Sklenicka, H.; Hsung, P.; McLaughlin, J.; Wei, L.; Gerasyuto, A.; Brennessel, W.; *J. am. chem. soc.* **2002**, *124*, 10435

⁴⁰ *Platinum Metals Rev.*, **1962**, *6*, 150.

⁴¹ Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Marcantoni, E.; Palmeri, G.; Petrini, M.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5328.

⁴² a) Wang, K.; Wang, Q.; Huang, R.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8416. b) Harris, M.; Braga, C.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, *15*, 971.

⁴³ Brewster, H.; Fusco, M.; *A.M. J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 501.

el espectro de RMN- ^1H del producto **15** (figura 25); la señal del hidrógeno bencílico en 5.48ppm, queda justo debajo de la señal que se asignó a H-5' del grupo hidróxi; las señales relacionadas a H-5 fueron las desplazadas en 4.13 y 3.62 ppm; las demás señales han correspondido efectivamente a número de hidrógenos pertenecientes al resto del biciclo. En el espectro de RMN- ^{13}C de este compuesto ha mostrado una buena relación del número de carbonos e interpretación para cada carbono (figura 26).

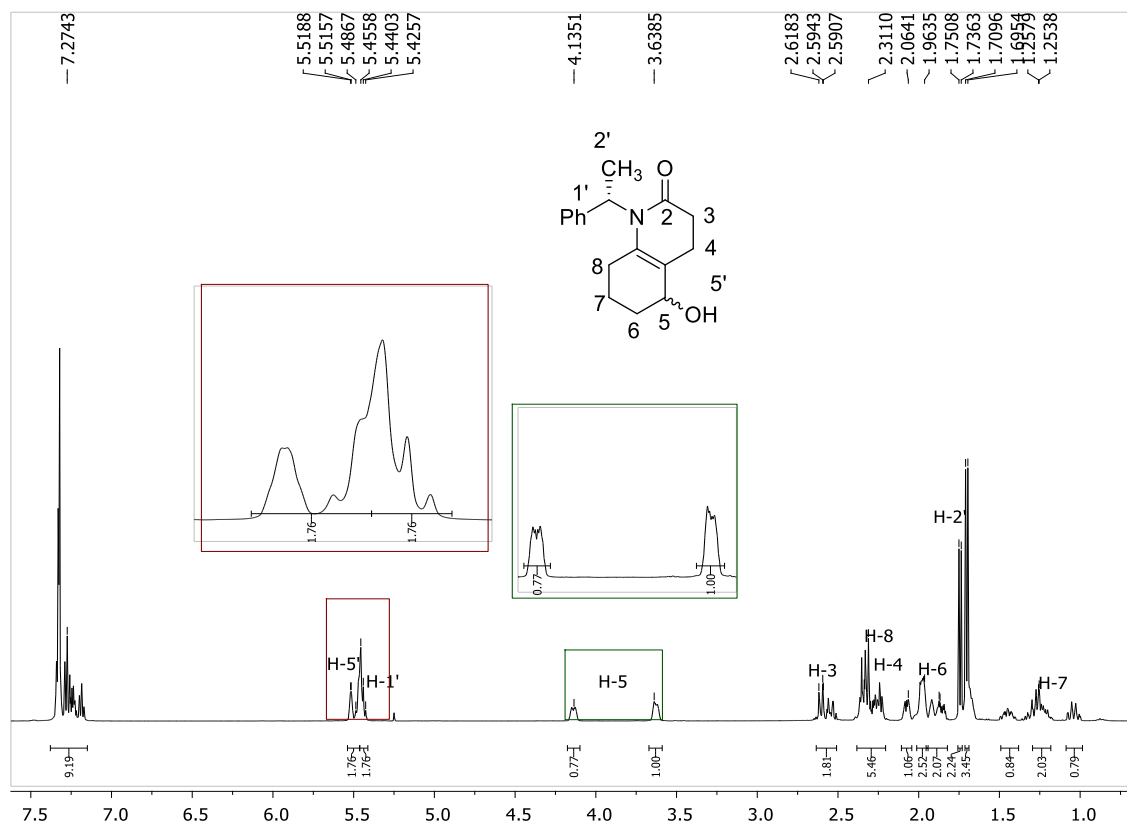


Figura 25

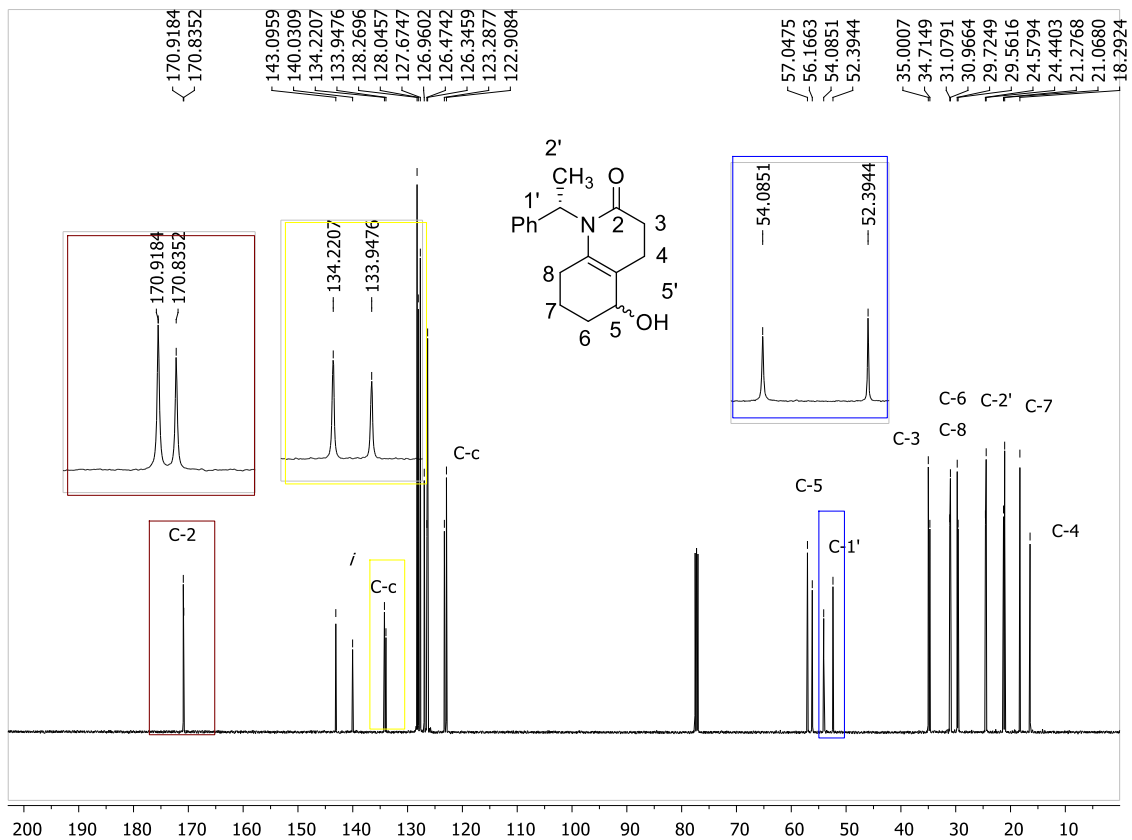


Figura 26

CONCLUSIONES

La síntesis de la (S)-1-(1-feniletil)-piperidin-2,4-diona (**5**) se realizó en cinco etapas de reacción a partir de la (S)-Feniletilamina con un elevado rendimiento global del 96%; cuya etapa clave fue la reacción de Wittig *no* clásica.

Durante el desarrollo de este trabajo obtuvimos como producto inesperado el 1,6-bis-((S)-1-feniletil)-tetrahydro-1,6-naftiridina-2,5-diona (**7**) en alto rendimiento químico. De acuerdo con antecedentes bibliográficos, compuestos muy similares han resultado tener propiedades análogas al efecto de la morfina sobre el sistema nervioso.

Los rendimientos químicos elevados de los nuevos intermediarios adquiridos a partir del 1,3-ciclohexanodiano han dejado abierta la posibilidad de estudiar su utilidad en la síntesis de la pulmiliotoxina-C lo cual amplía la línea de investigación del grupo donde realicé esta tesis.

La generación de **15**, producto de reducción de **9**, nos ha llevado a pensar que las etapas de conclusión en la síntesis diastereoselectiva de la pulmiliotoxina-C son: la funcionalización a grupos alquilo y la hidrogenación del enlace *pi* restante.

PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

Todas las reacciones se efectuaron bajo campana de extracción; se dio seguimiento de su curso por cromatografía de capa fina (CCF) con cromatoplasmas comerciales de sílice 60 utilizando luz ultravioleta, cámara de iodo, además de soluciones de permanganato de potasio y dragendorff en cada caso pertinente. Los disolventes fueron destilados siguiendo los métodos convencionales.

La purificación de cada producto se llevó a cabo en cromatografía de columna, usando sílica-gel Merck-60

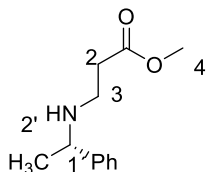
Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro marca NICOLET modelo FT-IR 750 con pastillas de KBr.

Los espectros de RMN- H^1 , C^{13} , APT, HMBC, HSQC y COSY se realizaron en el espectrómetro Bruker-500 (500MHz) con el empleo de TMS como referencia interna. La muestra fue disuelta en $CDCl_3$. Los desplazamientos químicos (δ) son expresados en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las abreviaturas de las señales corresponden a lo siguiente: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple, y (a) ancha.

La rotación óptica fue determinada en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 bajo la línea D del sodio (589nm) y se expresa en grados, las medidas se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la concentración de la muestra se expresa en g/100mL.

Síntesis de compuestos

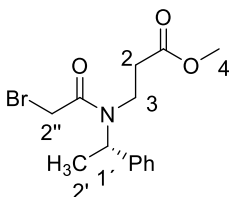
Metil (S)-3-((1-feniletil) amino) propanoato (**1**)



En un matraz de 100mL provisto de agitador magnético se preparó una solución de metanol (35mL) y (S)-FEA (1.063mL, 8.25mmol, 1eq), a la cual se le agregó el acrilato de metilo (0.822mL, 9.07mmol, 1.1eq). La mezcla resultante se llevó a temperatura de reflujo por un periodo aproximado de 45 minutos, tiempo en el que ya no se observó materia prima por CCF. Se retiró el disolvente por presión reducida y el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica en un sistema de eluyente 85: 15 Bencina: AcOEt. El rendimiento para este paso fue de 97% en relación a 1.67g del producto **1**.

Aspecto físico: líquido incoloro. **IR** [cm^{-1}]=1710. **$[\alpha]_D^{20}$** =-0.158 (c 1.1, CH_2Cl_2). **RMN- ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, H-2', $J=6.6$ Hz); 1.74 (a, 1H, N-H); 2.47 (t, 2H, H-2, $J=6.5$, 5.9 Hz); 2.74 (AB, 2H, H-3, $J=6.0$, 6.4 Hz); 3.66 (s, 3H, H-4); 3.77 (c, 1H, H-1', $J=6.6$, 6.5 Hz); 7.31 (m, 5H, H- ϕ). **RMN- ^{13}C** : 24.5 (C-2'); 34.6 (C-3); 42.8 (C-2); 51.5 (C-4); 58.1 (C-1'); 126.9 (C- ϕ); 146.4 (C- i); 173.3 (C-1).

Metil (S)-3-(2-bromo-*N*-(1-feniletil) acetamido) propanoato (**2**)

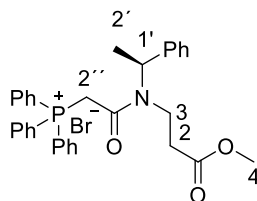


En un matraz de 100mL provisto de agitador magnético se preparó una solución bifásica de DCM- H_2O (15: 3mL) y **1** (0.3g, 0.9173mmol, 1eq), cual fue agregado el K_2CO_3 (0.254g, 1.8346mmol, 2eq). La mezcla resultante se mantuvo a baño de hielo mientras, finalmente se añadió el bromuro de bromoacetilo (0.088mL, 1.0093mmol, 1.1eq). La reacción tuvo lugar aproximadamente en 3.5 horas, cuando no se observó materia prima por CCF. Se extrajo con DCM (3x15mL). La fase orgánica se trató con Na_2SO_4 , se filtró y luego se llevó

a sequedad presión reducida. El crudo de reacción resultante fue purificado por columna cromatográfica de sílice con eluyente de 70: 30 Bencina: AcOEt. El rendimiento para este paso fue de 98% en relación a 0.464g del producto **2**.

Aspecto físico: aceite amarillo-cristalino. **IR** [cm^{-1}]=1660, 1725. **$[\alpha]_D^{20}$** =-78.6 (c 1.0, CH_2Cl_2). **RMN- ^1H** (500 MHz, CDCl_3) (rotámeros) δ : 1.68 (d, 3H, H-2', $J=6.9$ Hz); 2.30 (AB, 2H, H-3, $J=5.7, 5.6$ Hz); 3.45 (AB, 2H, H-2, $J=5.2, 5.0$ Hz); 3.58 (s, 3H, H-4); 3.96 (s, 2H, H-2''); 5.18 (c, 1H, H-1', $J=6.8, 6.8$ Hz); 7.33 (m, 5H, H- ϕ). **RMN- ^{13}C** (rotámeros): 17.9 (C-2'); 27.0 (C-3); 32.4 (C-2); 40.0 (C-2''); 51.8 (C-4); 52.8 (C-1'); 126.9 (C- ϕ); 139.1 (C- i); 166.7 (C-1''); 171.9 (C-1).

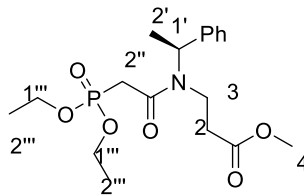
(S)- (2- ((3-metoxi-3-oxopropil) (1-feniletil) amino)-2- oxoetil) trifenilfosfonio (**3a**)



En un matraz de 100mL provisto de agitador magnético se preparó una solución de tolueno o xileno (15mL) y 1.2 equivalentes de trifenilfosfina (0.385g, 1.468mmol); a continuación, se llevó a reflujo por 10 minutos. Luego se añadió **2** (0.4g, 1.224mmol, 1eq). La temperatura de reflujo se mantuvo por un periodo aproximado de 4 horas, tiempo en el cual ya no se observó materia prima por CCF. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró en rotavapor, y se secó a presión reducida. La purificación comenzó al obtener el óxido de fosfina con 80:20 bencina: acetato de etilo; y terminó con separar el producto **3a** con AcOEt. Los 0.6g resultantes corresponden al 83% de rendimiento para este paso.

Aspecto físico: líquido color naranja. **IR** [cm^{-1}]= 2330, 1757, 1645 **$[\alpha]_D^{20}$** = -87.6 (c 1.2, CH_2Cl_2). **RMN- ^1H** (500 MHz, CDCl_3) (rotámeros) δ : 1.52 (d, 3H, H-2', $J=9.7$ Hz); 2.25 (s, 1H, H-2''); 2.48 (AB, 2H, H-3, $J=5.0, 5.8$ Hz); 3.41 (AB, 1H, H-2, $J=4.3, 4.8$ Hz); 3.60 (s, 3H, H-4); 5.10(c, 1H, H-1', $J=6.7, 6.5$ Hz); 7.48 (m, H- ϕ). **RMN- ^{13}C** : 18.2 (C-2'); 22.4 (C-3); 33.2 (C-2); 39.9 (C-4); 50.7 (C-2''); 56.3 (C-1'); 128.8 (C- ϕ); 140.5 (C- i); 170.5 (C-1''); 173.6 (C-1).

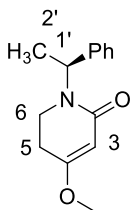
Metil (S) - 3 -(2- (dietoxifosforil) -N- (1 -feniletil) acetamido) propanoato (**3b**)



Las mismas condiciones de reacción para obtener **3a** a partir de **2** fueron empleadas para generar **3b**, sin embargo, fueron necesarios 1.5 equivalentes de trietil fosfito (0.315mL, 1.834mmol). En un tiempo de 4.5 horas la reacción finalizó observándose la formación de un solo producto polar. El rendimiento para esta reacción es semi-cuantitativo, accediendo a 0.47g después de concentrar y secar a presión reducida.

Aspecto físico: líquido cristalino. **IR** [cm^{-1}]=3229, 2097, 1736, 1638. **$[\alpha]_D^{20}$** =-61.37 (c 1.0, CH_2Cl_2). **RMN- ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (m, 6H, H-2'''); 1.61 (d, 3H, H-2', $J=6.9$ Hz); 2.33 (AB, 2H, H-3, $J=5.65, 5.15$ Hz); 3.11 (s, 1H, H-2''); 3.47 (AB, 2H, H-2, $J=5.2, 5.9$ Hz); 3.54 (s, 3H, H-4); 4.16 (m, 4H, H-1'''); 5.28 (c, 1H, H-1', $J=6.8, 6.08$ Hz); 7.32 (m, 5H-H- ϕ). **RMN- ^{13}C** : 16.1 (C-2'''); 18.1 (C-2'); 29.6 (C-1'''); 34.8 (C-3); 39.0 (C-2); 51.5 (C-4); 56.4 (C-1'); 62.6 (C-2''); 128.7 (C- ϕ); 140.1 (C- ι); 164.9 (C-1''); 172.0 (C-1).

(S)-4-metoxi-1-(1-feniletíl)-5,6-dihidropiridin-2-ona (**4**)

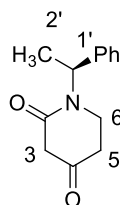


Haremos una descripción de la técnica que implicó las mejores condiciones para generar el compuesto **4** a partir de **3a** (ver tabla 3). En un matraz de 50mL con una solución de tolueno o xileno (15mL) a reflujo fue agregada la base NaH (0.033g, 1.36mmol, 2eq) y luego de 2 minutos se adicionó **3a** (0.4g, 0.68mmol, 1eq), la reacción fue vigilada por placa cromatográfica de sílice hasta ver la conversión de la materia de partida **3a** (aproximadamente 4 horas). Después se concentró y seco totalmente el crudo de la reacción, para luego ser purificado en columna cromatográfica de sílice basificado con 3 gotas de NH_4OH . El eluyente utilizando fue 1:1 Bencina: AcOEt. El rendimiento para esta etapa fue de 52%, correspondiente a 0.081g de producto **4**.

De igual manera, se hace una referencia de la técnica implicó las mejores condiciones para generar el compuesto **4** a partir de **3b** (ver tabla 4). En un baño de hielo se colocó una solución THF (15mL) y **3b** (0.4g, 1.038mmol, 1eq.), luego de 10 minutos fue agregado el KOH (0.116g, 2.077mmol, 2eq). Después de 16 horas la formación del nuevo producto fue evidente por placa cromatográfica de sílice. Se concentró y seco a presión reducida, para luego ser purificada en las mismas condiciones anteriores. El rendimiento para esta etapa de nuestro trabajo fue del 88% en relación de 0.215g de producto **4**

Aspecto físico: líquido amarillo opaco. IR [cm⁻¹]=34233, 2304, 2108, 1643. [α]_D²⁰= -55.3 (c 1.0, CH₂Cl₂). **RMN-H¹** (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (d, 3H, H-2', J=7.1 Hz); 2.31 (m, 2H, H-5); 2.94 (m, 1H, H-6, J=3.2 Hz); 3.24 (m, 1H, H-6, J=3.2 Hz); 3.68 (s, 3H, H-4'); 5.17 (s, 1H, H-3); 6.0 (c, 1H, H-1', J=7.1, 7.1 Hz); 7.28 (m, 5H, H-φ). **RMN-C¹³**: 15.6 (C-2'); 28.0 (C-5); 38.6 (C-6); 49.1(C-4'); 94.5 (C-3); 127.2 (C-φ); 141.1 (C-*l*); 166.8 (C-2); 168.4 (C-4).

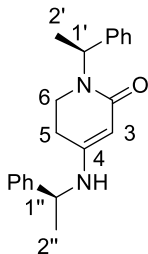
(S)-1-(1-feniletil) piperidin-2,4-diona (**5**)



Se describe la metodología general para efectuar la reducción de **4**. En un matraz redondo de 50mL provisto de barra de agitación magnética se agregó una solución del disolvente (acetona (2mL), metanol (1.8mL), o THF (2.2mL); ver tabla 5) con solución de 10%HCl (2mL, [experimento 1](#)) o 1N (2.5 y 2.3mL, [experimentos 2 y 3](#)) y **4** (0.4g, 1.84mmol, 1eq) por un periodo de 36 a 48 horas según fue visto por placa cromatografica de sílice el consumo de **4** y se observó la formación de un producto ligeramente más polar que **4**. El rendimiento para esta etapa fue cuantitativo en el caso del [experimento 1](#) con 0.375g.

Aspecto físico: líquido marón. IR [cm⁻¹]=3449, 1729, 1649. [α]_D²⁰= -173.80 (c 1.0, CH₂Cl₂). **RMN-H¹** (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.57 (d, 3H, H-2', J= 7.1 Hz); 2.30 (m, 1H, H-5); 2.44 (m, 1H, H-5); 3.16 (m, 1H, H-6); 3.39 (m, 1H, H-6); 3.43 (s, 2H, H-3); 6.08 (c, 1H, H-1', J=7.05, 7.05 Hz); 7.3729 (m, 5H-H-φ). **RMN-C¹³**: 15.6 (C-2'); 37.5 (C-5); 38.8 (C-6); 49.5 (C-1'); 50.4 (C-3); 128.7 (C-φ); 139.4 (C-*l*); 166.1 (C-2); 204.0 (C-4).

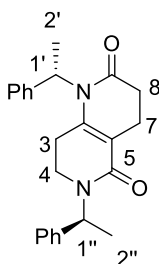
1-((S)-1feniletil)-4-(((S)-1-feniletil) amino)-5,6-dihidropiridin-2-ona (**6**)



En un matraz de 100mL provisto de agitador magnético se procedió a deshidratar el sulfato de magnesio (0.333g, 2.764mmol, 2eq), con calor y vacío por un periodo de 2 horas. Luego de su cambio de color de blanco a café claro se dejó enfriar y se anexó una solución de DCM (10mL) con **5** (0.3g, 1.382mmol, 1eq) y (S)-FEA (0.2mL, 1.5202mmol, 1.1eq). El cambio inmediato del color de la mezcla de reacción fue de rosa al amarillo. Luego de 24 horas el producto se filtró y **6** fue obtenido en rendimiento cuantitativo de 0.44g.

Aspecto físico: sólido marrón. IR [cm⁻¹]=3448, 2362, 2110, 1619. [α]_D²⁰= -70.04 (c 1.0, CH₂Cl₂). **RMN-H¹** (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (d, 3H, H-2', J=7.0 Hz); 1.47 (d, 3H, H-2'', J=6.8 Hz); 2.14 (m, 1H, H-6); 2.32 (m, 1H, H-6); 2.88 (m, 1H, H-5); 3.19 (m, 1H, H-5); 4.02 (a, 1H, NH); 4.44 (c, 1H, H-1', J=6.7, 6.5 Hz); 4.71 (s, 1H, H-3); 5.96 (c, 1H, H-1'', J=7.5, 7.0 Hz); 7.28 (m, 10H, H-φ). **RMN-C¹³**: 15.5 (C-2''); 23.5 (C-2'); 29.2 (C-6); 38.6 (C-5); 48.9 (C-1''); 52.9 (C-1'); 89.7 (C-3); 127.4 (C-φ); 141.9 (C-4); 143.3 (C-4); 153.1 (C-2); 167.9 (C-4).

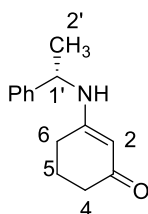
1,6-bis ((S)-1-feniletíl)-4, 6, 7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-2,5-diona (**7**)



El compuesto biciclo **7** fue generado a partir de **6**. En un matraz redondo de 50mL se colocó una solución de DCM (10mL) y **6** (0.4g, 1.25mmol, 1eq), que permaneció 5 minutos en baño de hielo previo al agregar cloruro de acrilóilo (0.122mL, 1.5mmol, 1.2eq). La solución permaneció en agitación por 16 horas. La formación de un producto menos polar que la materia prima fue visto en placa cromatografía de sílice. Se extrajo el producto mezcla con DCM (3x10mL); se deshidrató con Na₂SO₄ y se filtró, para luego concentrar y purificar en columna cromatográfica de sílice 6:4 Bencina: AcOEt.

Aspecto físico: líquido color marrón. **IR** [cm^{-1}]=3486 2307, 2008, 1682, 1649. **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** = -29.80 (*c* 1.0, CH_2Cl_2). **RMN- ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (d, 3H, H-2'', $J=7.05$ Hz); 1.68 (d, 3H, H-2', $J=7.2$ Hz); 1.98 (m, 1H, H-8); 2.23 (m, 1H, H-8); 2.67 (m, 2H, H-4); 2.74 (m, 2H, H-3); 2.80 (m, 2H, H-7); 5.97 (c, 1H, H-1', $J=7.0, 7.0$ Hz); 6.1548 (c, 1H, H-1'', $J=7.0, 7.0$ Hz); 7.28 (m, 10H, H- ϕ). **RMN- ^{13}C** : 15.4 (C-2''); 18.2 (C-2'); 18.3 (C-8); 26.4 (C-3); 32.3 (C-7); 38.4 (C-4); 49.6 (C-1'); 49.8 (C-1''); 112.4 (C-c); 127.3 (C- ϕ); 140.9 (C-*i*) 141.0 (C-*i*); 145.3 (C-c); 164.8 (C-5); 171.3 (C-2).

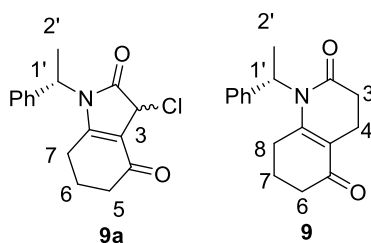
(S)-3-((feniletil) amino) ciclohex-2-en-1-ona (**8**)



Siguiendo condiciones de reacción similares a las descritas para generar **6**. En un matraz de 100mL provisto de agitador magnético el MgSO_4 se deshidrató (1.074g, 8.459 mmol, 2eq), con calor y vacío por un periodo de 2 horas. Luego de su cambio de color de blanco a café claro se dejó enfriar y se le agregó una solución de DCM (13mL) con 1,3-ciclohexanodiona (0.5g, 4.459mmol, 1eq); para posteriormente adicionar la (S)-FEA (0.632mL, 4.9054mmol, 1.1eq). En un tiempo de 24 horas el producto se filtró y percoló con eluyente polar de AcOEt/MeOH al 2%. **8**, 0.940mg fueron obtenidos en un rendimiento semi-cuantitativo.

Aspecto físico: líquido amarillo fosforescente. **IR** [cm^{-1}]=3465, 3415, 3268, 2226, 2106, 1945. **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** = -234.94 (*c* 1.0, CH_2Cl_2). **RMN- ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (d, 3H, H-2', $J=6.8$ Hz); 1.94 (m, 2H, H-5); 2.26 (m, 2H, H-4); 2.36 (t, 2H, H-6, $J=5.8, 6.5$ Hz); 4.47 (c, 1H, H-1', $J=6.6, 6.6$ Hz); 5.01 (s, 2H, H-2); 5.19 (a, 1H, NH); 7.25 (m, 5H, H- ϕ). **RMN- ^{13}C** : 21.9 (C-2'); 23.4 (C-5) 29.8 (C-4); 36.4 (C-6); 52.7 (C-1'); 98.4 (C-2); 127.5 (C- ϕ); 142.8 (C-*i*); 163.1 (C-3); 197.4 (C-1).

3-cloro-1-((S)-1-feniletil)-3, 5, 6, 7-tetrahidroindol-2,4-diona (**9a**) y del (S)-1-(1-feniletil)-4, 6, 7, 8-tetrahidroquinolina-2,5-diona (**9**)



En esta etapa, las condiciones de reacción efectuadas para sintetizar **9a** resultaron las mismas para generar **9** a partir de **8** (ver tabla 6), por lo que se hará mención de las condiciones generales para generar ambos productos.

En un matraz de 100mL provisto de barra magnética de agitación se formó una solución de Xilenos y **8** (0.5g, 2.3241mmol, 1eq); la cual permaneció 10 minutos en calor de reflujo antes de adicionar gota a gota el cloruro de dicloroacetilo o cloruro de acrilóilo (0.268mL, 2.7890mmol, 1.2 equivalentes y 0.230mL, 2.7890mmol, 1.2 equivalentes, respectivamente). El consumo total de la materia prima tuvo lugar en un tiempo de 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se concentró y luego se le hizo extracciones con AcOEt (3x15mL).

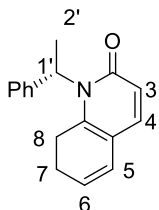
El producto **9** se obtuvo en un rendimiento del 90% al purificar con Bencina: AcOEt 60:40. El producto **9a** se generó en un rendimiento del 87% al purificar en columna cromatográfica de sílice con Bencina: AcOEt 70: 30.

9a-Aspecto físico: líquido café. IR [cm^{-1}]= 2895, 2188, 2166, 1815. 1697, 1330, 633. $[\alpha]_D^{20} = +358.62$ (c 1.0, CH_2Cl_2). Masas: 289 m/z RMN- H^1 (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (d, 3H, H-2', $J=6.8$ Hz); 1.84 (m, 2H, H-6); 2.38 (m, 2H, H-7); 2.40 (m, 1H, H-5); 2.73 (m, 1H, H-5); 4.85 (c, 1H, H-1', $J=6.8, 6.8$ Hz); 7.40 (m, 5H, H- ϕ); 77.68 (s, 1H, H-3); 12.63 (a, H-3). RMN- C^{13} : 19.2913 (C-6); 24.4616 (C-2') 27.9175 (C-7); 38.1694 (C-5); 54.6332 (C-1'); 70.3352 (C-3); 104.6831 (C-c); 141.6268 (C-i); 174.9524 (C-c); 188.1597 (C-2); 194.7510 (C-4).

9-Aspecto físico: liquido café. IR [cm^{-1}]=2932, 2342, 1975, 1725, 1656. $[\alpha]_D^{20} = -95.138$ (c 1.1, CH_2Cl_2). RMN- H^1 (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (m, 1H, H-7); 1.77 (d, 3H, H-2', $J= 7.0$ Hz); 1.85 (m, 1H, H-7); 2.28 (m, 1H, H-8); 2.41 (m, 2H, H-3); 2.51 (m, 1H, H-8); 2.54 (m, 1H, H-6); 2.58 (m, 2H, H-4); 6.01 (c, 1H, H-1'', $J=7.0, 7.0$ Hz); 7.26 (m, 5H, H- ϕ). RMN- C^{13} : 16.8

(C-7); 18.2 (C-2') 22.0 (C-4); 27.6 (C-8); 32.0 (C-3); 36.3 (C-6); 50.9 (C-1'); 118.5 (C-c); 125.6 (C- ϕ); 141.0 (C- $\dot{\eta}$); 156.1 (C-c); 171.4 (C-2); 196.3 (C-5).

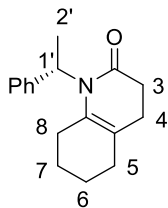
(S)-1-(1-feniletíl)-7,8-dihidroquinolina-2-ona (**10**)



En un matraz de 50mL provisto de barra de barra de agitación magnética se colocó la materia prima **9** (0.16g, 0.61259mmol, 1eq) y THF (8mL) bajo condiciones inertes. La mezcla se dispuso en un recipiente con hielos. Luego la adición del L-selectride[®] (0.470mL, 2.450mmol, 4eq) se realizó gota a gota por un periodo de 30 minutos. Al día siguiente la formación de un producto más polar que la materia prima **9** fue evidente en placa cromatográfica de sílice, por lo que la reacción fue finalizada con 0.42mL de H₂O₂ al 1%, 0.5mL de solución 1M de NaOH, y 0.5mL de solución salina saturada. Después de hacer extracciones con DCM (3x10mL) secar y concentra la mezcla, la purificación del producto se realizó por goteo lento en columna de sílice con eluyente 80:20 de Bencina: AcOEt. El rendimiento de este producto es del 80% que se relaciona a 0.075g obtenidos del producto **10**.

Aspecto físico: liquido opaco. **RMN-H¹** (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.78 (d, 3H, H-2', $J=7.2$ Hz); 2.75 (m, 2H, H-7); 2.97 (AB, 2H, H-8, $J=4.25, 5.08$ Hz); 6.39 (c, 1H, H-1' $J=7.15, 7.05$ Hz); 6.71 (d, 1H, H-4, $J=1.1$ Hz); 6.94 (dt, 2H, H-6, $J=8.2, 7.8, 6.7$ Hz); 6.95 (d, 1H, H-5, $J=7.2$ Hz); 7.17 (d, 1H, H-3, $J= 7.55$ Hz); 7.30 (m, 5H, H- ϕ). **RMN-C¹³**: 16.7 (C-7); 25.7 (C-2'); 32.8 (C-8); 50.4 (C-1'); 117.8 (C-c); 122.9 (C-4); 125.9 (C-6); 126.7 (C-3); 126.7 (C-5); 128.8 (C- ϕ); 138.4 (C- $\dot{\eta}$); 141.2 (C-c); 171.4 (C-2').

(S)-1-(1-feniletíl)-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahidroquinolina-2-ona (**11**)

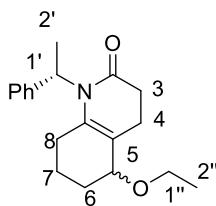


La formación de este producto fue persistente en muchos de los experimentos que se realizaron con el afán de reducir **9** (ver tabla 7); sin embargo, se describirá la metodología por la cual fue posible obtener el rendimiento más alto de **11** (experimento 10, rendimiento del 75%, 0.072g).

En un matraz de 50mL provisto de una barra magnética de agitación fue preparada una solución de AcOH (2.5mL) y **9** (0.1g, 0.372mmol, 1eq). La adición de NaBH₄ (0.0508g, 1.49mmol, 4eq) se realizó muy lento por un tiempo de 30 minutos a la mezcla anterior. Luego de 10 horas, la formación de un producto menos polar que **9** fue evidente en placa cromatografía de sílice, por lo que la reacción fue terminada con una solución de NaOH al 30%; se realizaron las extracciones con AcOEt (3x15mL), fue agregado Na₂SO₄ y se concentró para purificar en columna cromatográfica de sílice con un sistema de eluyente de 10:90 de Bencina: AcOEt.

Aspecto físico: liquido amarillo. **IR** [cm⁻¹]=2939, 2342, 1656. **RMN-H¹** (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (m, 2H, H-7); 1.53 (m, 2H, H-6); 1.67 (m, 1H, H-8); 1.73 (d, 2H, H-2', J=7.1 Hz); 2.00 (m, 1H, H-8); 2.09 (t, 2H, H-5, J=7.3, 8.6 Hz); 2.01 (t, 2H, H-3, J=6.7, 7.0 Hz); 2.48 (m, 2H, H-4); 5.80 (c, 1H, H-1', J=7.1, 7.1 Hz); 7.26 (m, 5H, H-φ). **RMN-C¹³**: 18.0 (C-2'); 22.2 (C-7); 23.0 (C-6); 25.5 (C-8); 26.7 (C-5); 29.4 (C-4); 32.9 (C-3); 50.1 (C-1'); 117.7 (C-c); 126.4 (C-φ); 132.5 (C-*l*); 142.5 (C-c); 171.2 (C-2').

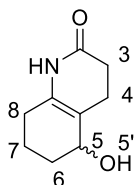
5-etoxi-1-((S)-1-feniletil)-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahidroquinolina-2-ona (**12**)



En un matraz de 35mL fue agregado Pd (OH)₂ (0.012mg, 0.0446mmol, 0.2eq), luego una solución de etanol (10mL) con **9** (0.06mg, 0.223mmol, 1eq). Finalmente, se sometió la mezcla anterior en atmósfera de H₂. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo por placa cromatográfica de sílice, para que después de 16 horas de reacción se observará la presencia de dos productos menos polares que **9**, por lo cual la reacción fue filtrada y el evaporado disolvente. La purificación se llevó a cabo en una fina columna cromatográfica de sílice y el producto fue separado con un eluyente de 60:40 Bencina: AcOEt, el rendimiento obtenido de este producto (32mg) fue del 50% (rd: 1:1).

Aspecto físico: líquido cristalino. **RMN- H^1** (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.09 (t, 3H, H-2''), $J=7.05$, 7.1 Hz); 1.24 (m, 2H, H-7); 1.41 (m, 1H, H-8); 1.51 (d, 3H, H-2', $J=5.5$ Hz); 1.67 (m, 1H, H-8); 2.47 (m, 2H, H-6); 2.87 (m, 2H, H-4); 3.33 (c, 3H, H-1'', $J=7.25$, 7.0 Hz); 3.48 (m, 1H, H-5); 5.67 (c, 1H, H-1', $J=7.45$, 7.15 Hz); 7.23 (m, 5H, H- ϕ); **RMN- C^{13}** : 15.3 (C-2''); 17.9 (C-7); 20.0 (C-8); 25.1 (C-6); 27.5 (C-4); 30.8 (C-3); 53.5 (C-1'); 54.7 (C-1''); 126.0 (C-c); 141.5 (C- i); 147.5 (C-c); 169.8 (C-2).

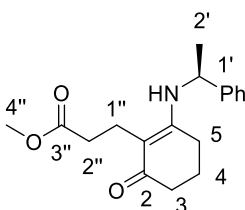
5-hidroxi-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahidroquinolina-2-ona (**13**)



En un vial de 5mL provisto de barrita magnética de agitación se colocó a **9** (0.05g, 0.1857mmol, 1eq) y a continuación se agregó *i*-PrOH (0.4mL) y THF (0.9mL), y se llevó a baño de hielo. A esta mezcla se le sumó unas barritas de sodio metálico (0.05g, 0.3715, 2eq); el cambio de color inmediatamente a marrón y con desprendimiento de calor fue evidente. Se monitoreo por placa cromatográfica de sílice, y aproximadamente a las 2 horas el cambio de *RF* fue muy claro. El producto fue concentrado y obtenido como mezcla inseparable en un rendimiento del 75% (0.022g, rd.1:1), después de purificarlo en columna cromatográfica provista de gel de sílice con disolvente 1:1 Bencina: AcOEt.

Aspecto físico: líquido café. **RMN- H^1** (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.86 (a, 1H, H-5'); 0.94 (m, 2H, H-7); 1.30 (m, 2H, H-8); 1.35 (m, 2H, H-6); 1.43 (m, 2H, H-4); 1.70 (m, 2H, H-3); 4.22 (m, 1H, H-5); 7.52, 7.70 (a, 1H, NH). **RMN- C^{13}** : 10.9 (C-7); 14.0 (C-4); 23.0 (C-8); 30.3 (C-6); 38.7 (C-3); 68.2 (C-5); 130.1 (C-c); 132.0 (C-c); 167.8 (C-2).

Metil (S)-3-(6-oxo-2-((1-feniletil) amino) ciclohex-1-en-1-il) propanoato (**14**)

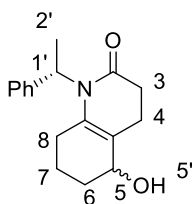


En un vial de 5mL provisto de barrita magnética de agitación se colocó PtO_2 (0.03g, 0.037mmol, 0.2eq) a continuación se agregó el metanol (2mL) y K_2CO_3 (0.030g, 0.20mmol,

1.1eq) y finalmente **9** (0.05g, 0.1857mmol, 1eq). La reacción tuvo una duración de 24h y el *RF* visto en CCF correspondía a un producto más polar que **9**. Por último, se procedió a purificar en una columna de sílice, 0.048g de producto se logró separar con un sistema 1:1 Bencina: AcOEt (85%).

Aspecto físico: líquido amarillo claro. **IR** [cm^{-1}]= 3423.16, 2943, 2236, 2098, 1722, 1688. **RMN- ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.57 (d, 3H, H-2', $J=6.8$ Hz); 1.70 (m, 1H, H-4); 1.70 (m, 1H, H-4); 2.06 (m, 1H, H-5); 2.22 (m, 2H, H-3); 2.40 (m, 1H, H-5); 2.56 (t, 2H, H-1'', $J=4.05$, 3.6 Hz); 2.62 (t, 2H, H-2'', $J=5.15$, 6.0 Hz); 3.70 (s, 3H, H-4''); 4.63 (c, 1H, H-1', $J=6.8$, 6.8 Hz); 6.55 (a, 1H, NH); 7.25 (m, 5H, H- ϕ). **RMN- ^{13}C** : 18.3 (C-4); 21.5 (C-2'); 24.8 (C-3); 25.9 (C-5); 33.4 (C-1''); 36.0 (C-2''); 51.7 (C-1'); 53.1 (C-4'') 108.9 (C-c); 127.2 (C- ϕ); 144.3 (C- δ); 161.3 (C-c); 194.5 (C-2); 177.4 (C-3'').

5-hidroxi-1-((S)-1-feniletíl)-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahidroquinolina-2-ona (**15**)



Se describe la mejor manera para obtener **15** a partir de **9** (experimento 12 en tabla 7). En un matraz de 100mL fue concentrado **9** (0.4g, 1.4862mmol, 1eq) y luego se disolvió en AcOH (16mL). La mezcla se mantuvo en agitación por 3 minutos hasta disolver perfectamente esta materia de partida. Luego en un lapso de 15 minutos fue sumada a la reacción polvo de Zinc (1.8g, 29.724 mmol, 20eq). Las alícuotas se neutralizaron para plaquearlas. El cambio de *RF* a dos productos más polares e inseparables resultó notorio por CCF. Concluyó la reacción a las 24 horas con filtración por presión; se extrajo con AcOEt (3x12mL) y neutralizamos la fase orgánica con solución saturada de Na_2CO_3 para luego concentrar de la mezcla. La separación del resto de productos se llevó a cabo en una columna cromatográfica de sílice y un eluyente de 35:65 Bencina: AcOEt; (rq=0.365g, 90%).

Aspecto físico: líquido incoloro. **IR** [cm^{-1}]=3420, 2210, 2135,1636. **$[\alpha]_D^{20}$** = -34.92 (c 1.0, CH_2Cl_2). **RMN- ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (m, 2H, H-7); 1.70 (d, 2H, H-2', $J=7.1$ Hz); 1.87 (m, 2H, H-8) 2.24 (m, 2H, H-6); 2.30 (m, 2H, H-4) 2.60 (m, 2H, H-3); 4.14, 3.63 (a, 2H, H-5); 5.45 (m, 2H, H-1'); 5.52 (a, 2H, H-5'); 7.32 (m, 9H, H- ϕ). **RMN- ^{13}C** : 18.3 (C-4); 21.3 (C-

7); 24.6 (C-2'); 29.7 (C-6); 31.1 (C-8); 35.0 (C-3); 54.1 (C-1'); 57.0 (C-5); 57.0 (C-5); 123.3 (C-c); 128.0 (C- ϕ); 134.3 (C-c); 143.0 (C-*l*); 170.9 (C-2).