



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CENTRO DE QUÍMICA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS

TESIS

*“Nueva estrategia sintética para la obtención del receptor antagonista epi-
CP-99,994”*

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Maestría en Ciencias Químicas

PRESENTA:

Quím. Rodrigo Chico Merino

Director de tesis

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Septiembre 2018

ÍNDICE

1	ABREVIATURAS.....	1
2	INDICE DE COMPUESTOS OBTENIDOS.....	3
3	INTRODUCCIÓN.....	7
4	ANTECEDENTES	9
4.1	Síntesis estereocontrolada del (+)-CP-99,994	11
5	OBJETIVOS	21
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	21
5.2	OBJETIVOS PARTICULARES	21
6	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	23
6.1	Uso de (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicinol, como fuente de quiralidad, en la síntesis de 2-fenil-3-nitro piperidina.	23
6.2	Uso de la (<i>R</i>)-(+)- α -metilbencilamina, como fuente de quiralidad, en la síntesis de 2-fenil-3-nitro piperidina.....	27
7	CONCLUSIONES.....	55
8	PARTE EXPERIMENTAL.....	56
8.1	Generalidades	56
8.2	Síntesis de la 1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona 5	57
8.3	Síntesis de la 1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)-4-nitrobutan-1-ona 4	58
8.4	Síntesis del (<i>R</i>)-2-((4-aminobutil)(bencil)amino)-2-feniletan-1-ol 6'	58
8.5	Síntesis de la α (<i>R,E</i>)-1-fenil- <i>N</i> -(1-feniletil)metanimina 8	59
8.6	Síntesis del (<i>E</i>)-(2-nitrovinil)benceno 9	60
8.7	Síntesis de la 2-nitro-1-fenil- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-feniletil)etan-1-amina 7	60
8.8	Síntesis de la (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-feniletil)acriloilamida 11	61
8.9	Síntesis de la (<i>R</i>)-4-nitro- <i>N</i> -(1-feniletil)butanamida 13	62
8.10	Síntesis de la (<i>R</i>)-4-nitro- <i>N</i> -(1-feniletil)butan-1-amina 15	62
8.11	Síntesis de la (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-fenil-3-nitro-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)piperidina 2a y la (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-fenil-3-nitro-1-((<i>R</i>)-1-feniletil)piperidina 2b	63
8.12	Síntesis de la (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-fenilpiperidin-3-amina 20a y la (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-fenilpiperidin-3-amina 20b	65
8.13	Síntesis de la (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)-2-fenilpiperidin-3-amina (-)- <i>epi</i> -CP-99,994 y la (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)-2-fenilpiperidin-3-amina (+)- <i>epi</i> -CP-99,994.....	66
9	BIBLIOGRAFÍA.....	68

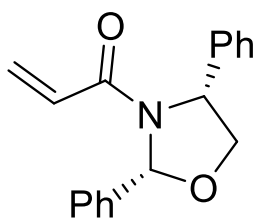
1 ABREVIATURAS

DCM	Diclorometano
NK-1	Neurokinin-1
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
TBSO	<i>Tert</i> -butildimetilsilil eter
DMSO	Dimetil sulfoxido
TPP	Pirofosfato de tiamina
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
NMO	Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
TBDM	<i>tert</i> -butildimetilsilano
TBAF	Cloruro de tetra- <i>N</i> -butilamonio
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilano
Cbz	Carboxibencilo
TMSOTf	Triflato de trimetilsilano

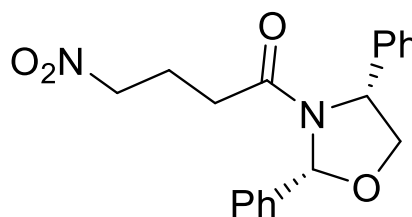
DPPA	Difenil fosforil azida
TFA	Ácido trifluoroacético
DMSO	Dimetilsulfoxido
Boc	<i>Tert</i> -butiloxicarbonilo
DMF	dimetilformamida
r.d	Relación diastereomérica
equiv.	Equivalentes
mg	Miligramo
°C	grados Celsius
g	gramo
Hz	Hertz
h	hora
J	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropil amiduro de litio
min	minuto
mL	mililitro

mmol	milimol
ppm	partes por millón
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
[α]_D	Rotación específica
δ	Desplazamiento químico
THF	Tetrahidrofurano
Pd⁰	Paladio
TBAB	Bromuro de tetra- <i>N</i> -butilamonio
<i>epi</i>	Epímero

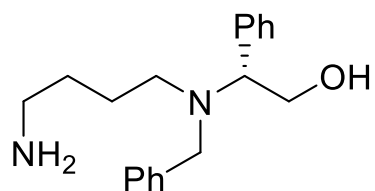
2 INDICE DE COMPUESTOS OBTENIDOS



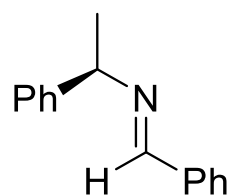
1-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona 5



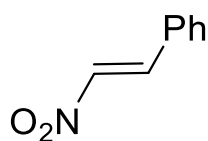
1-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)-4-nitrobutan-1-ona 4



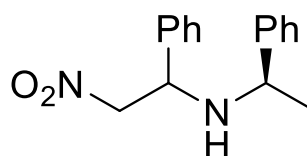
**(R)-2-((4-aminobutil)(bencil)amino)-
2-feniletan-1-ol 6'**



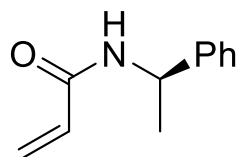
**(R,E)-1-fenil-N-(1-
feniletil)metanimina 8**



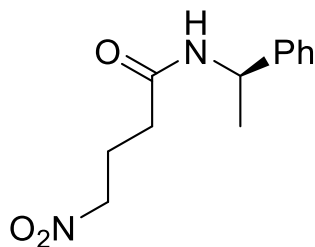
(E)-(2-nitrovinil)benceno 9



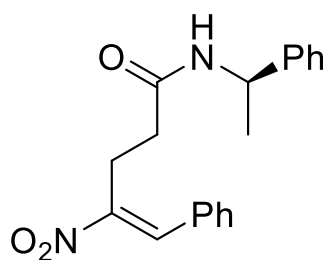
**2-nitro-1-fenil-N-((R)-1-
feniletil)etan-1-amina 7**



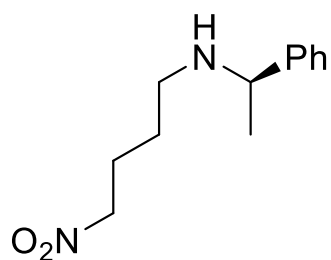
(R)-N-(1-feniletil)acrilamida 11



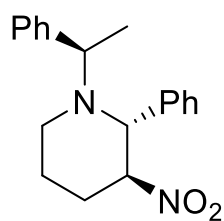
**(R)-4-nitro-N-(1-feniletil)butanamida
13**



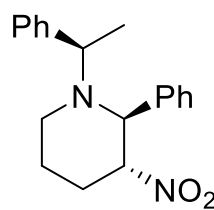
(*R,E*)-4-nitro-5-fenil-*N*-(1-feniletil)pent-4-enamida 14



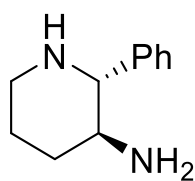
(*R*)-4-nitro-*N*-(1-feniletil)butan-1-amina 15



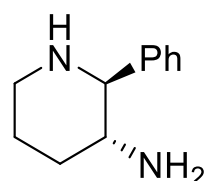
(*2R,3S*)-3-nitro-2-fenil-1-((*R*)-1-feniletil)piperidina 2a



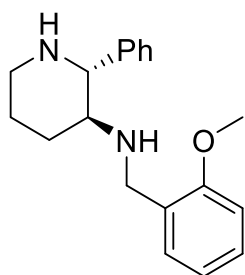
(*2S,3R*)-3-nitro-2-fenil-1-((*R*)-1-feniletil)piperidina 2b



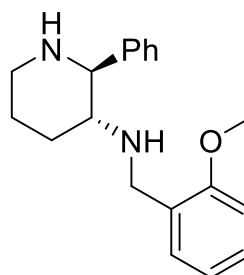
(*2R,3S*)-2-fenilpiperidin-3-amina 20a



(*2S,3R*)-2-fenilpiperidin-3-amina 20b



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



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

3 INTRODUCCIÓN

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

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

El anillo de la piperidina, se encuentra inmerso en numerosos alcaloides naturales biológicamente activos,² así como agentes medicinales y farmacéuticos. Específicamente, las estructuras de piperidina 2,3-disustituidas forman parte del esqueleto de muchos compuestos farmacológicamente activos, como por ejemplo receptores de tacykinina no peptídicos antagonistas,³ fármacos cardiovasculares,⁴ que desempeñan un papel en numerosas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide.⁵

En particular las piperidinas 2-aril-3-(amino/hidroxi) sustituidas están presentes en una gran cantidad de moléculas bioactivas y drogas. Es por ello que tanto la actividad biológica como la síntesis de una variedad de piperidinas 2-aril-3-sustituidas han atraído considerable interés. Específicamente los esfuerzos sintéticos se han dirigido hacia la obtención de receptores antagonistas neurokinin tales como el (+)-L-733,060,⁶ el (+)-CP-99,994⁷ y el (+)-(2*S*,3*S*)-CP-122,721,⁸ conocidos por ser antagonistas no peptídicos (NK-1); así como el ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxipípecólico,⁹ que es un constituyente del antibiótico Tetrizomina y la Febrifugina¹⁰ que es bien conocida por su efecto antimalárico, entre otros (Fig 1).

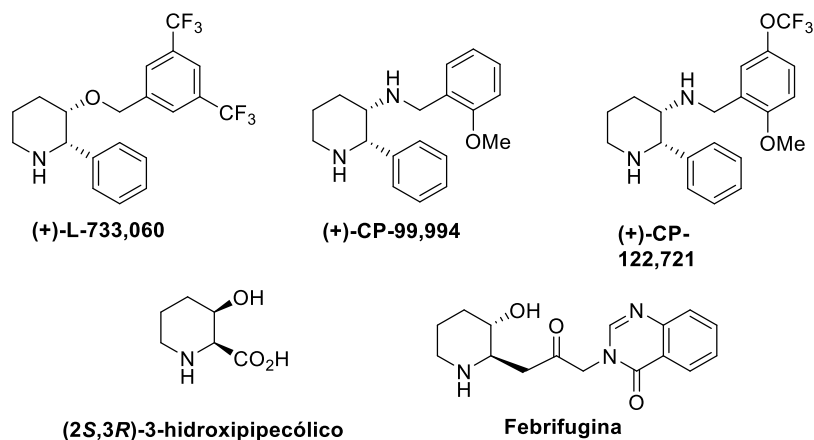


Figura 1. Piperidinas 2,3-disustituidas con actividad farmacológica.

A pesar de un sin número de síntesis estereocontroladas de derivados piperidínicos que hasta la fecha han sido reportados, el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas permite la posibilidad de abrir nuevos caminos hacia la obtención de piperidinas ópticamente puras, es por ello que en esta tesis presentamos los resultados preliminares de la síntesis estereocontrolada de 2-aril-3-aminopiperidinas, específicamente la síntesis del receptor antagonista (+)-CP-99,994, basados en el uso del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y la (*R*)- α -metilbencilamina como fuente de quiralidad.

4 ANTECEDENTES

La sustancia P (SP),¹¹ que es un undecapéptido¹² que fue aislado por von Euler y Gaddum en 1931,¹³ está implicado en la patogénesis de diversas enfermedades como son la artritis, el asma y enfermedades asociadas con el intestino.¹⁴

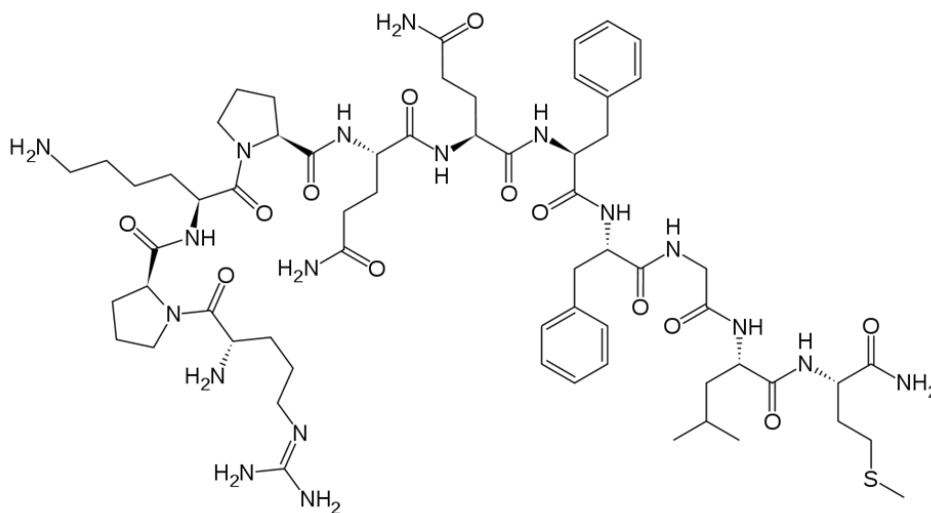


Figura 2. Sustancia P.

La búsqueda por emplear fármacos sintéticos para combatir este tipo de enfermedades llevó inicialmente al uso de la quinuclidina nombrada como CP-96,345, como un potente inhibidor de la unión de [³H] SP en el receptor NK-1.¹⁵ Luego de muchos estudios, diversos grupos de investigación diseñaron fármacos antagonistas con estructuras químicas más sencillas y efectivas, es el caso del receptor antagonista CP-99,994, en el cual un sustituyente fenilo en el C-2 del anillo piperidínico así como un grupo amino en C-3 juegan un papel primordial en la actividad antagonista de esta piperidina-2,3-disustituida (Figura 1).¹⁶

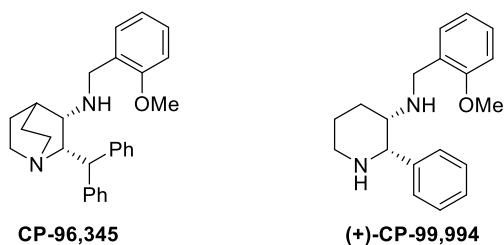
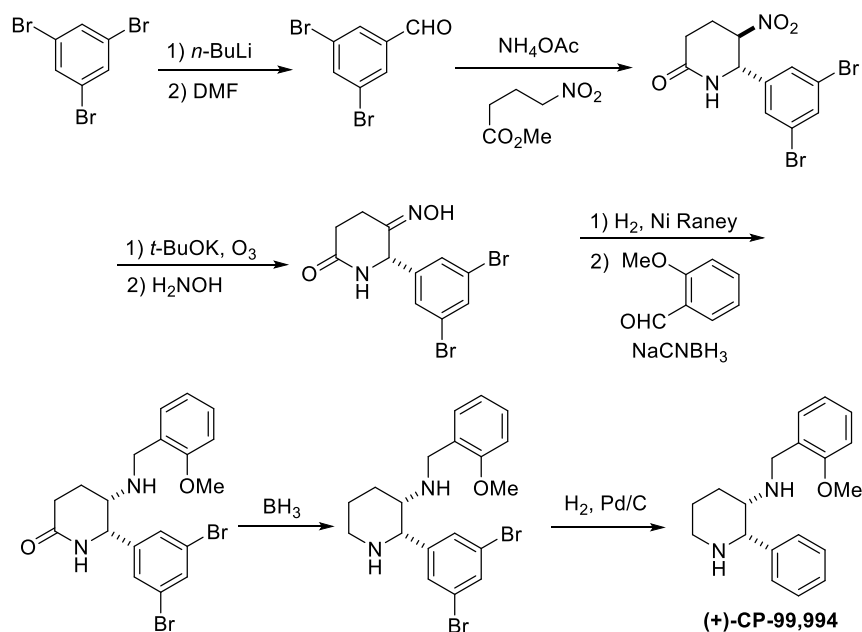


Figura 3. Ejemplos de receptores antagonistas del NK-1

En consecuencia, diversas estrategias sintéticas enfocadas a la obtención del receptor antagonista (+)-CP-99,994 basadas en métodos de multietapas empleando: fosas quirales o a partir de amino ácidos o dioles comercialmente disponibles, han sido reportados. Otros métodos implican reacciones de expansión de anillo, así como reacciones tipo dominó a partir de aductos Baylis-Hillman empleando amiduros de litio.

Rosen y colaboradores reportaron la primera síntesis racémica en 1993,¹⁷ quienes, en nueve etapas de reacción a partir de 1,3,5-tribromobenceno consiguieron obtener el (+)-CP-99,994. La metalación del 1,3,5-tribromobenceno seguida de la adición de *N,N*-dimetilformamida (DMF), generó el 3,5-dibromobenzaldehído. El tratamiento de este aldehído con metil 4-nitrobutirato en presencia de acetato de amonio generó la piperidina 2,3-*trans* disustituida. Luego, la conversión del sustituyente *trans*-nitro al grupo *cis*-(*o*-metoxibencil)amino la llevaron a cabo en cuatro etapas de reacción, y finalmente, una reacción de reducción de la función amida seguida de una hidrogenación catalítica les permitió acceder al (+)-CP-99,994 (Esquema 1).

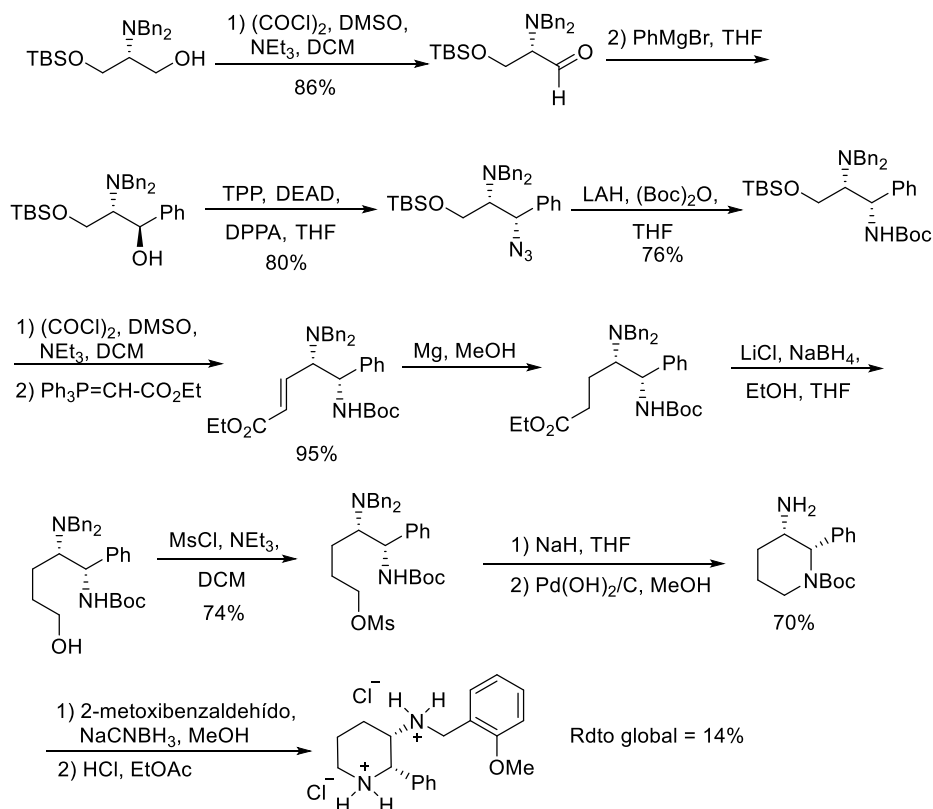


Esquema 1. Síntesis racémica del receptor antagonista (+)-CP-99,994

Luego de la primera síntesis racémica del (+)-CP-99,994, diversos grupos de investigación enfocaron sus esfuerzos hacia la síntesis estereocontrolada de esta piperidina 2,3-disustituida.

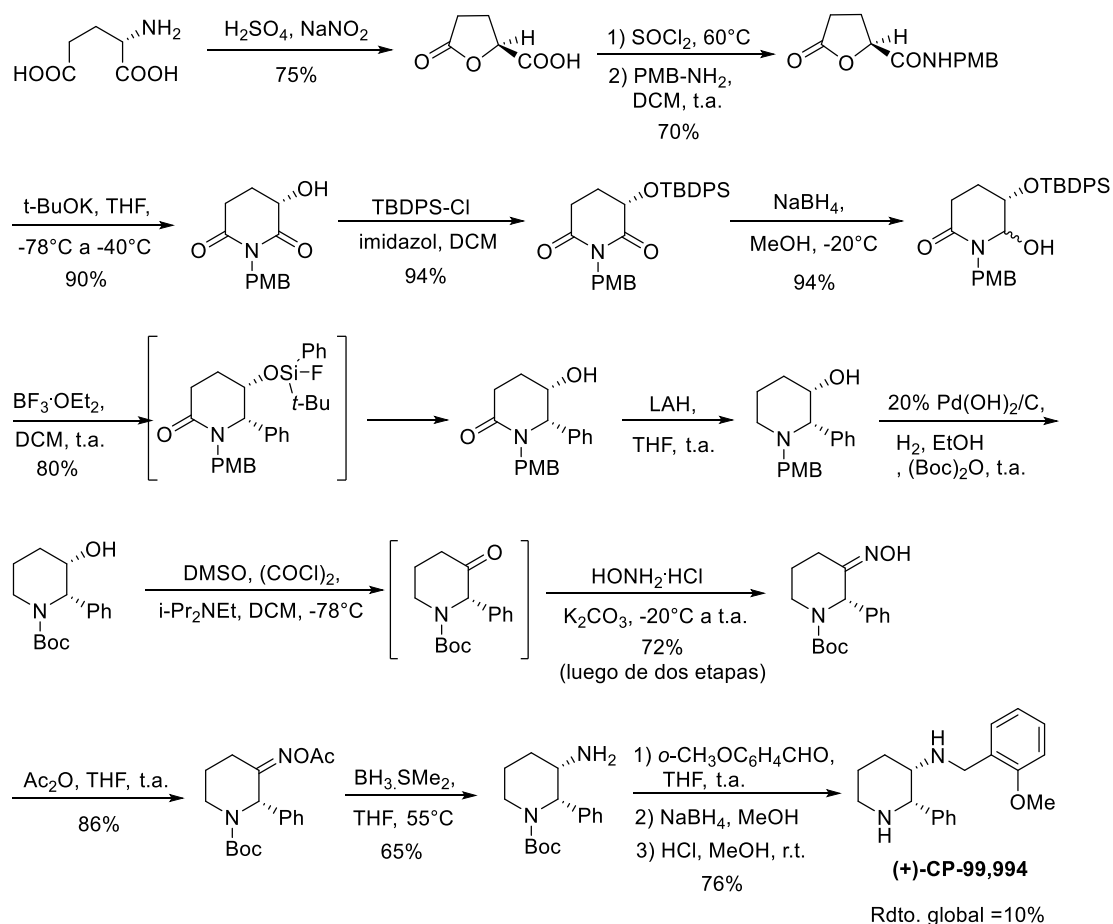
4.1 Síntesis estereocontrolada del (+)-CP-99,994

Chandrasekhar¹⁸ en 1999 llevó a cabo la primera síntesis estereoselectiva del (+)-CP-99,994 a partir de un derivado protegido del (S)-serinol. Las etapas claves de esta estrategia fueron la adición diastereoselectiva de bromuro de fenilmagnésio al correspondiente aldehído quiral, así como la reacción secuencial de reducción—protección de la función azida, seguida de la reacción secuencial oxidación—olefinación de Wittig (Esquema 2), y después de 5 etapas obtener al clorhidrato del (+)-CP-99,994.



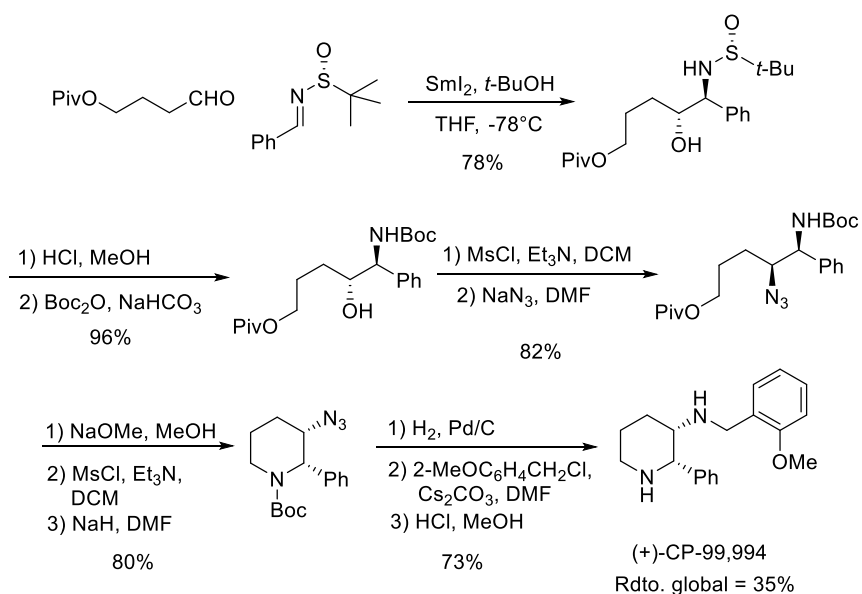
Esquema 2. Síntesis del receptor antagonista (+)-CP-99,994 reportada por Chandrasekhar.

El grupo de Huang²⁰ reportó en 2003 la síntesis del (+)-CP-99,994 basados en el uso de un nuevo sintón quiral 3-piridinol, que obtuvieron a partir del ácido L-glutámico. El método está basado en una reacción de reducción regioselectiva empleando borohidruro de sodio a baja temperatura para acceder a la correspondiente glutarimida cuyo alcohol se encuentra protegido con *tert*-butildifenilsilano. Luego, una reacción de migración del grupo fenilo, del *tert*-butildifenilsilano, hacia el carbono hemiaminal promovido por BF₃•OEt₂ permitió que accedieran a la piperidona 6-fenilsustituida. A partir de esta piperidina obtuvieron después de 8 etapas el receptor antagonista deseado en un rendimiento global del 10% (Esquema 4).



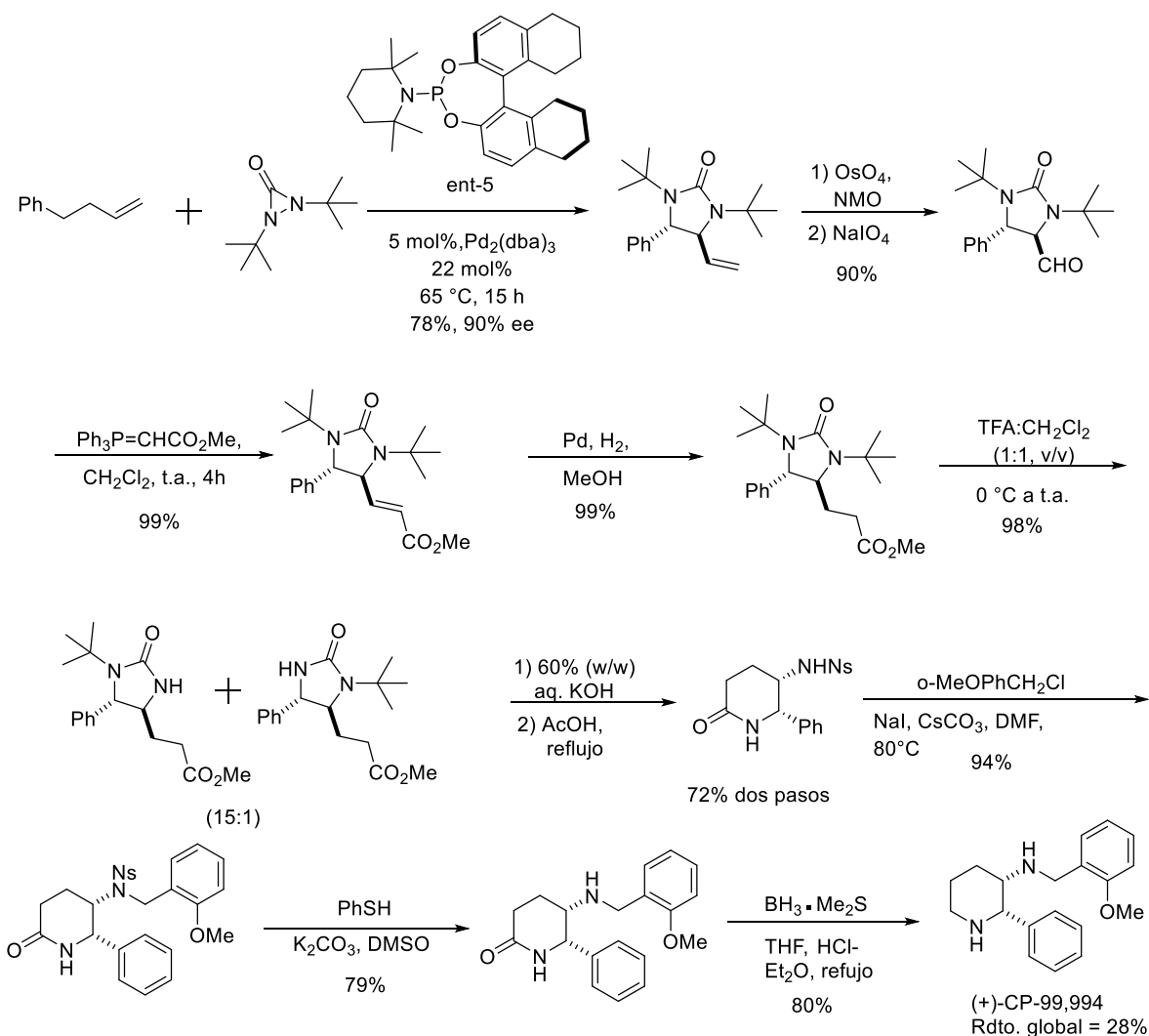
Esquema 4. Síntesis del (+)-CP-99,994 reportada por Huang.

Lin y colaboradores²¹ reportaron la síntesis estereocontrolada del (+)-CP-99,994 con un rendimiento global del 33%, a través de la construcción de 1,2-diaminas *syn* homoquirales. Una de las etapas claves de la síntesis fue una reacción de acoplamiento reductivo inducido con SmI_2 entre la *N*-*tert*-butansulfinil imina quiral con el aldehído correspondiente para generar el aminoalcohol *trans* que fue empleado en la obtención de la diamina homoquiral de configuración *syn*. A partir de este intermediario llevaron a cabo la síntesis del (+)-CP-99,994 en un rendimiento global del 35% que consistió en la remoción del fragmento sulfinil, seguido de la sustitución del grupo hidroxilo por azida y una reacción de lactamización (Esquema 5).



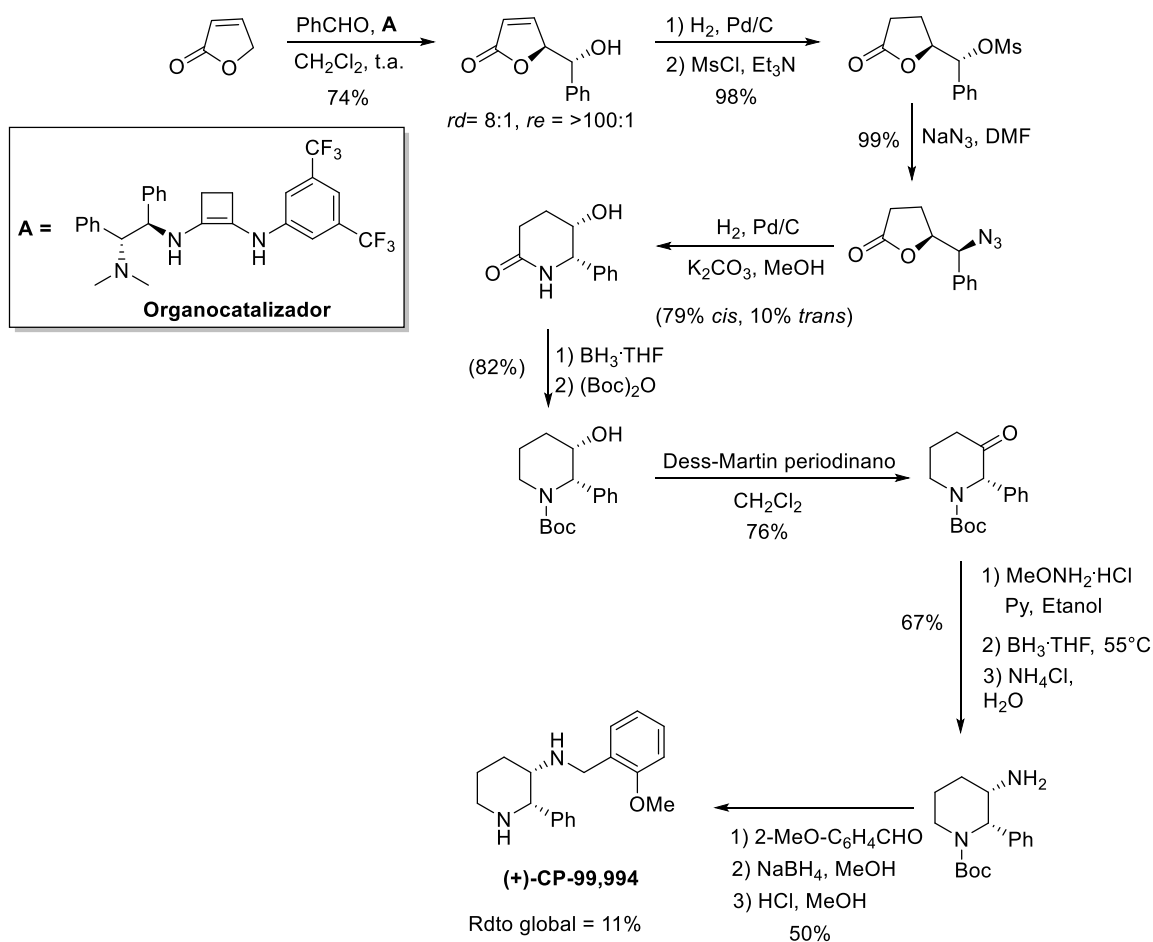
Esquema 5. Síntesis del receptor antagonista (+)-CP-99,994 reportada por Lin.

Renzhong y colaboradores²² desarrollaron un método relativamente eficiente para la síntesis del receptor antagonista (+)-CP-99,994 en un rendimiento global del 28%. Una de las etapas clave de esta estrategia fue la reacción de diaminación enantioselectiva de una olefina terminal, sin embargo, en dicha diaminación utilizan el *ent-5* como catalizador quiral el cual tiene la desventaja de ser un tipo de compuesto bastante inestable y costoso posteriormente después de 8 etapas de reacción accedieron al (+)-CP-99,994 en un rendimiento goblal del 28% (Esquema 6).



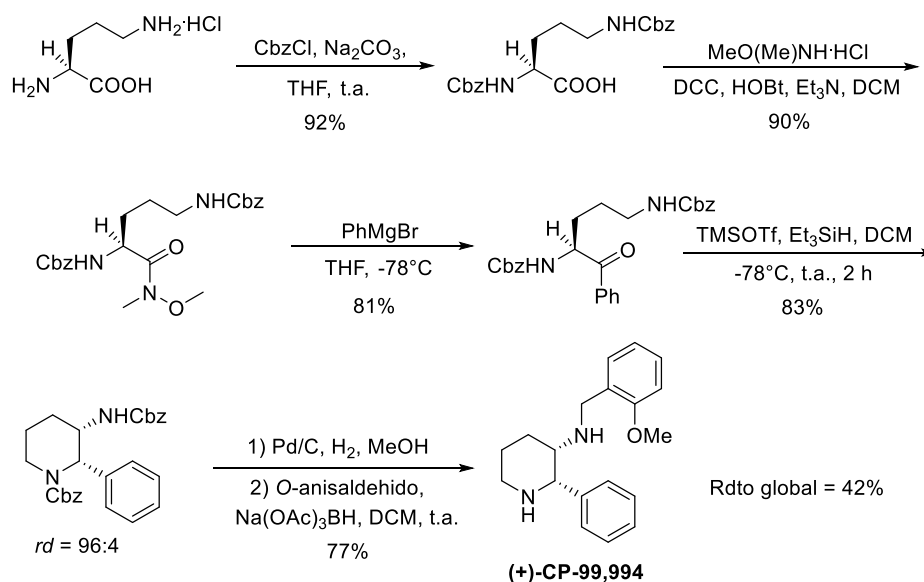
Esquema 6. Síntesis del receptor antagonista (+)-CP-99,994 reportada por Rengzhong.

Pansare y colaboradores²³ reportaron la obtención de un γ -butenolido a través de una reacción organocatalítica de vinilogación aldólica directa de la correspondiente γ -crotonolactona y benzaldehído. Este intermediario sirvió para la síntesis de la 3-hidroxi-2-fenil piperidina que obtuvieron a través de una reacción de expansión de anillo. A partir de esta lactama y luego de nueve etapas de reacción accedieron al receptor antagonista (+)-CP-99,994 en un rendimiento global del 11% (Esquema 7).



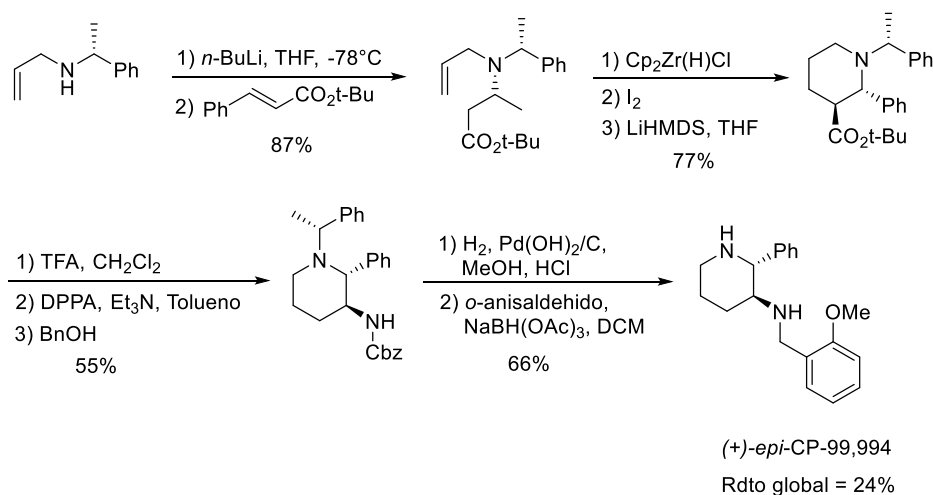
Esquema 7. Síntesis del receptor antagonista (+)-CP-99,994 reportada por Pansare.

Bhat y colaboradores²⁴ reportaron la síntesis enantioselectiva de (+)-CP-99,994, teniendo como etapa clave de su síntesis la ciclación reductiva diastereoselectiva de diamino cetonas enantiopuras. La cetona enantiopura la sintetizaron a partir de la L-ornitina en tres etapas de reacción que consistieron primero en el tratamiento de la amina con bencil cloroformiato en condiciones alcalinas accediendo a la correspondiente amida protegida, que luego fue transformada a la *N*-metoxi-*N*-metilamida (amida de Weinreb). Luego la amida de Weinreb fue tratada con bromuro de fenilmagnesio generando la cetona deseada. Después, la cetona fue tratada con triflato de trimetilsilano para generar *in situ* el intermediario ion aciliminio, que en el mismo medio de reacción fue tratado con trietilsilano accediendo a la piperidina correspondiente en un rendimiento de 83% y una relación diastereomérica 96:4. Después de dos etapas más de reacción accedieron al (+)-CP-99,994 en un rendimiento global del 42% (Esquema 8).



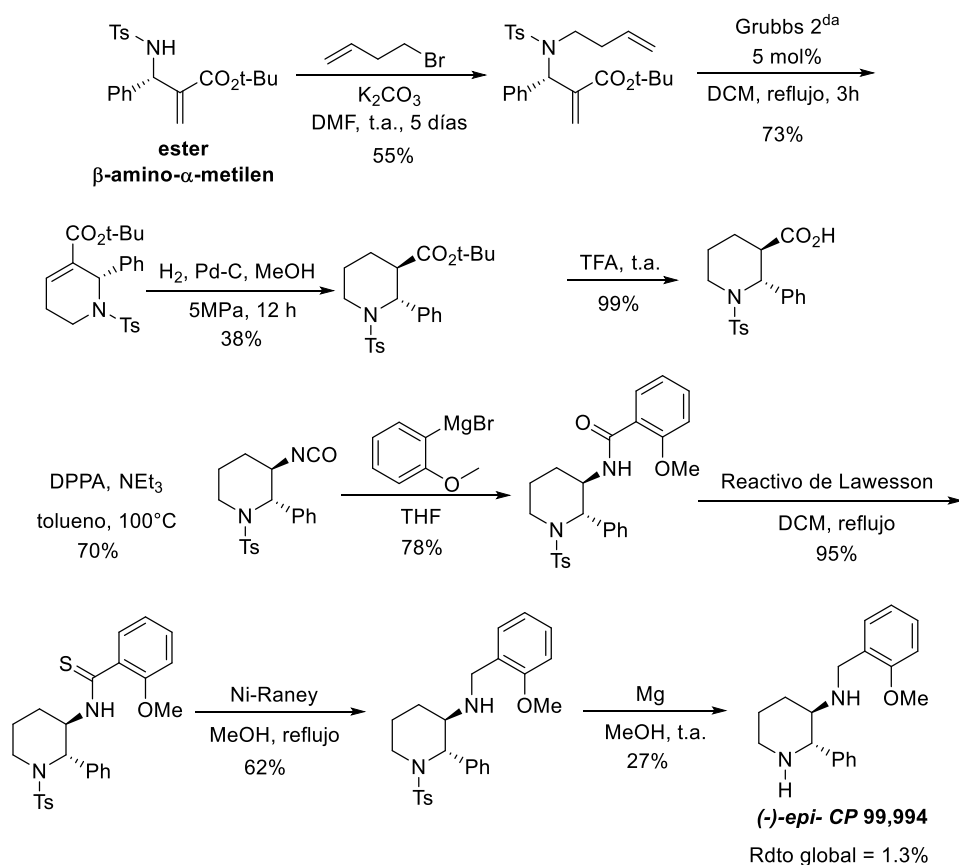
Esquema 8. Síntesis del receptor antagonista (+)-CP-99,994 reportada por Bhat.

Szymoniak y colaboradores²⁵ reportaron una de las pocas estrategias sintéticas para la obtención de piperidinas *trans*-2,3-disustituidas y su aplicación en la obtención de la 2-*epi*-CP-99,994 empleando como fuente de quiralidad la (*R*)-(+)- α -metilbencilamina. Su estrategia está basada en una reacción de adición-1,4 de Davies del amiduro de litio correspondiente al éster *tert*-butílico α,β -insaturado seguido de una reacción de ciclación secuencial hidrozirconización/halogenación, que permite acceder fácilmente al esqueleto de piperidina conteniendo el esqueleto *trans*-2,3-disustituido. La síntesis total de la 2-(+)-*epi*-CP-99,994 la llevaron a cabo después de 5 etapas con un rendimiento global del 24% (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis del epímero del receptor antagonista (+)-CP-99,994 reportada por Bhat Szymoniak.

Kamimura y colaboradores²⁶ reportaron la síntesis de la piperidina quirale 2,3-*trans*-disustituida que fue preparada en tres etapas a partir del ester β -amino- α -metilen, que consistió en una reacción *N*-homoalilación del correspondiente aminoester seguido de una reacción de cierre le anillo por metátesis generando las *N*-tosil-2-aryl-1,2,5,6-tetrahidropiridina, que luego fue tratada bajo condiciones de hidrogenación catalítica generando la piperidina *trans*-2,3-disustituida. Finalmente, a partir de uno de este intermediario piperidínico llevó a cabo la síntesis total de la (-)-*epi*-CP-99,994 en 6 etapas más de reacción y en un rendimiento global del 1.3% (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis del (-)-*epi*-CP 99,994 realizada por Kamimura y Co.

La mayoría de las síntesis estereocontroladas reportadas hasta ahora tienen como principal desventaja el uso de auxiliares quirales que requieren ser previamente sintetizados, lo que conlleva a un aumento en el número de etapas de reacción dando como consecuencia rendimientos globales de reacción muy pobres.

Es por eso que en este proyecto pretendemos desarrollar una estrategia sintética empleando aminas quirales comercialmente disponibles como son el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol o la (*R*)-(+)- α -metilbencilamina como fuentes de quiralidad, en una ruta sintética corta, eficiente y que no implique la necesidad de utilizar catalizadores difíciles de preparar, por lo que nos planteamos los siguientes objetivos.

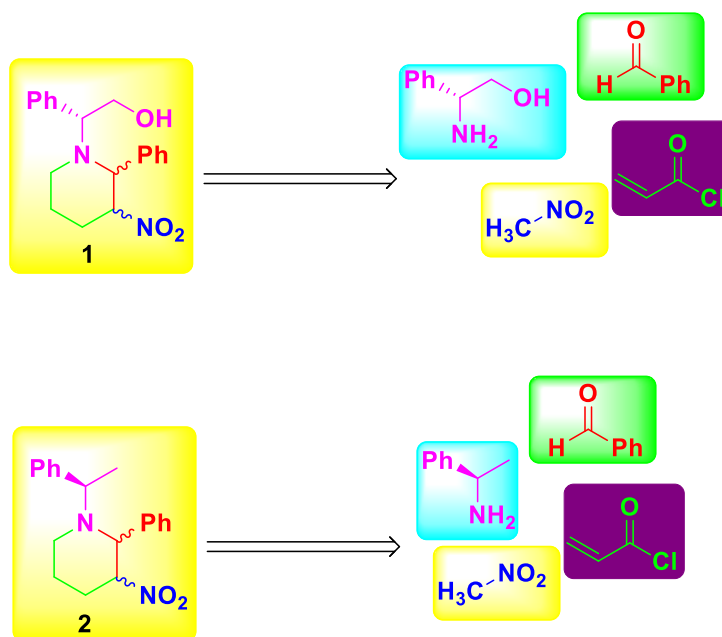
5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar el receptor antagonista (+)-CP-99,994 a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol o la (*R*)-(+)- α -metilbencilamina en buenos rendimientos químicos y estereoquímicos.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES

Obtención de las piperidinas 2-fenil-3-nitro sustituidas quirales enantiopuras derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol o la (*R*)-(+)- α -metilbencilamina, a partir de benzaldehído, nitrometano, y cloruro de aciloilo.



Esquema 11. Plan retrosintético para la obtención de las piperidinas 2,3 disustituidas.

Determinar por diversos métodos espectroscópicos la configuración absoluta o relativa de los nuevos centros estereogénicos formados.

Establecer un estado de transición que explique el curso estereoquímico de las piperidinas obtenidas.

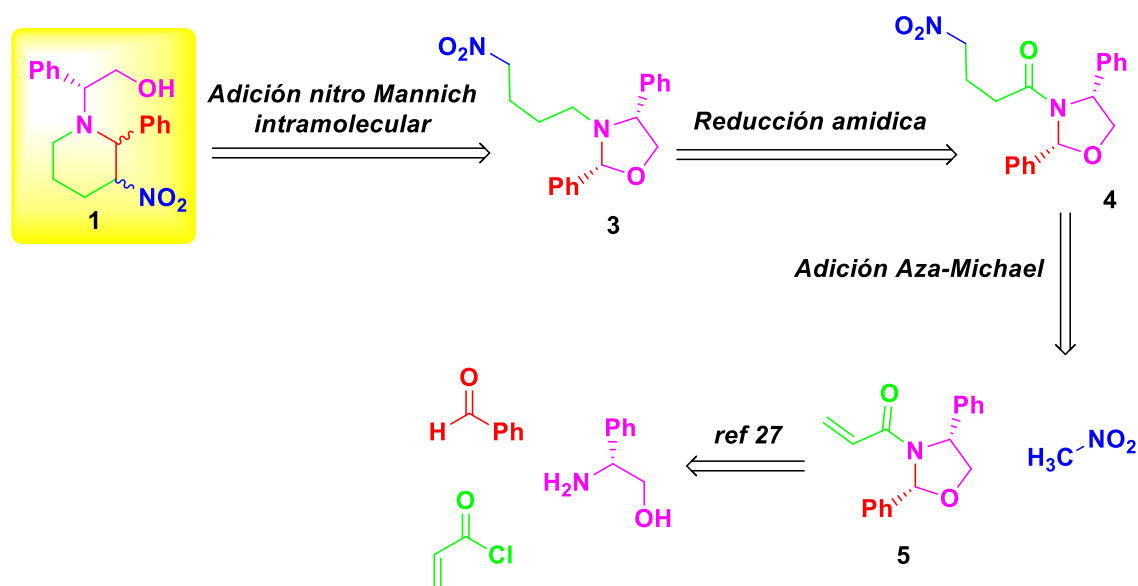
A partir de las piperidinas 2-fenil-3-nitro sustituidas obtener el receptor antagonista (+)-CP-99,994.

6 DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

6.1 Uso de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, como fuente de quiralidad, en la síntesis de 2-fenil-3-nitro piperidina.

Para cumplir nuestros objetivos planteamos la siguiente estrategia retrosintética a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

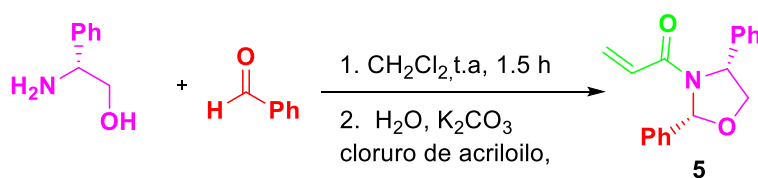
En esta estrategia pretendimos obtener la piperidina 2,3-disustituida a partir de una adición nitro Mannich intramolecular aprovechando el carácter electrofílico que presenta el carbono hemiaminal del fragmento oxazolidínico. A su vez la nitro oxazolidina se podría obtener a través de una reducción amídica. Por su parte, la nitro amida oxazolidínica podría obtenerse a partir de una reacción de adición aza-Michael entre la acril oxazolidina y nitrometano. Finalmente, la acril oxazolidina puede ser formada a partir de una condensación entre el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y benzaldehído seguido de una amidificación con cloruro de acrilóilo en una sola etapa siguiendo las condiciones de reacción previamente reportadas por nuestro grupo de investigación (Esquema 12).²⁷



Esquema 12. Plan retrosintético para la obtención de piperidinas 2-fenil-3-nitro sustituidas a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol.

De acuerdo con el plan retrosintético, el planteamiento hipotético fue llevar a cabo una reacción secuencial de condensación aldólica—amidificación para obtener la acriloil oxazolidina **5**. Posteriormente, el compuesto **5** sería tratado con nitrometano para acceder, a través de una reacción de adición aza Michael, a la γ -nitroamida **4** y esta a su vez ser tratada en condiciones reductivas para obtener la nitro amina **3** y finalmente realizar una adición nitro Mannich intramolecular para acceder al compuesto deseado **1**.

Entonces para la formación de la acriloil oxazolidina **5** se hizo reaccionar al (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con 1.1 equiv. de benzaldehído en DCM como disolvente a temperatura ambiente, una vez corroborado por cromatografía en capa fina el consumo total de la amina primaria quiral, *in situ* se adicionó agua, 2 equiv. de carbonato de potasio y 1.2 equiv. de cloruro de acrililo a temperatura ambiente, de acuerdo con las condiciones de reacción previamente reportadas por nuestro grupo de investigación.²⁷ La acriloiloxazolidina **5** se obtuvo en un 80% de rendimiento después de ser purificada por cromatografía en columna (Esquema 13).

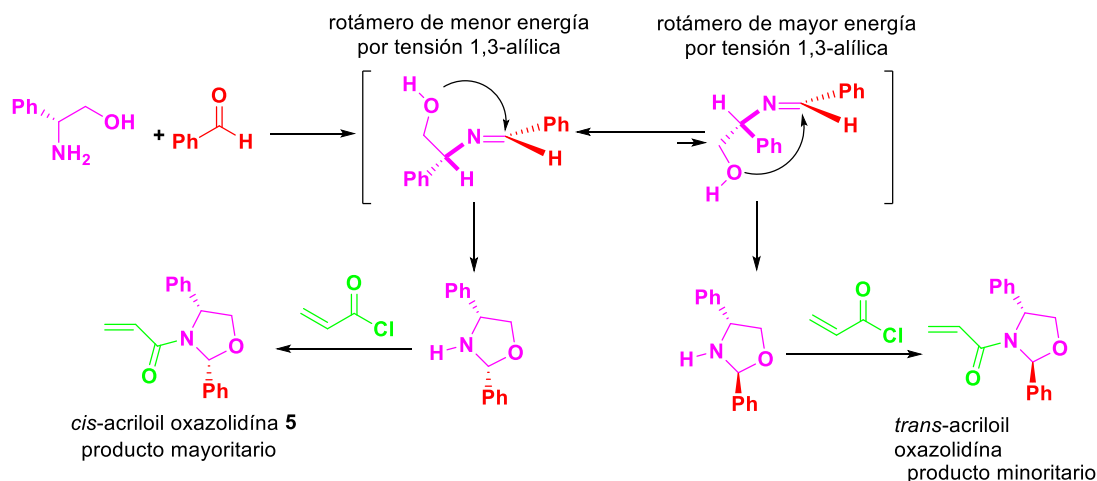


Esquema 13. Formación de la acriloil oxazolidina **5**.

La obtención del compuesto **5** se confirmó por análisis de RMN. En el espectro de RMN-¹H destaca una señal simple en 6.7 ppm asignada al hidrógeno hemiaminal.

En RMN-¹³C, una señal alrededor de 90 ppm asignada al carbono hemiaminal del fragmento oxazolidínico, dos señales en 127.0 y 129.0 ppm asignadas a los carbonos vinílicos y otra señal en 166.1 ppm asignada al carbonilo de amida.

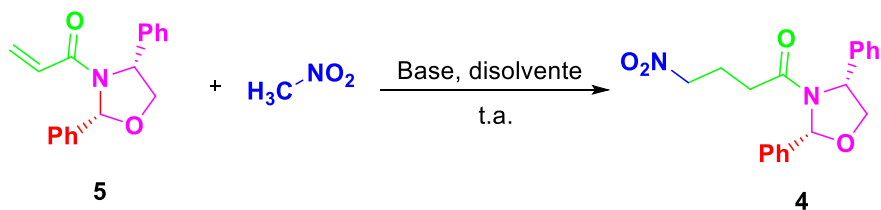
La oxazolidina de configuración *cis* se obtuvo mayoritariamente ya que en un estudio previo realizado por nuestro equipo de investigación²⁷ se observó que esto ocurre debido a un efecto de tensión 1,3-alílica que se presenta en los confórmeros de los intermediarios imínicos que se forman como resultado de la reacción entre el aminoalcohol y el butiraldehído. La conformación del intermediario imínico favorecido, en la que la tensión 1,3-alílica se presenta entre dos hidrógenos, es la que promueve la formación la oxazolidina *cis* mayoritaria y no la oxazolidina *trans* en la cual el confórmero imínico presenta una mayor tensión 1,3-alílica entre el hidrógeno de la imina y el grupo fenilo del aminoalcohol (Esquema 14).



Esquema 14. Efecto de la tensión 1,3-alílica en la formación de la oxazolidina *cis*.

Una vez obtenida la acrililoxazolidina **5**, se hizo reaccionar con nitrometano para acceder a la γ -nitro amida **4**, para lo cual se probaron diferentes condiciones de reacción que se resumen en la Tabla 1. Las mejores condiciones de reacción fueron cuando se utilizó nitrometano como disolvente y DBU como base a temperatura ambiente por espacio de 1 hora de reacción. Al cabo de este tiempo se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima.

Tabla 1. Pruebas realizadas para la obtención del compuesto 4.

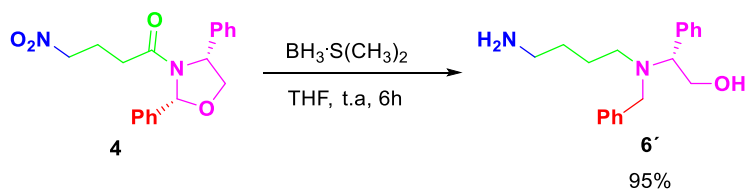


Exp	equiv. de CH_3NO_2	Base	Disolvente	Catalizador	Tiempo	Rdto.
1	5	NaOH	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	TBAB	32 h	MP
2	-	NaOH	CH_3NO_2	-	24 h	MP
4	5	DBU	CH_2Cl_2	-	3 h	43%
3	-	DBU	CH_3NO_2	-	1 h	65%

El compuesto 4 se caracterizó por análisis de RMN. En el espectro de RMN- ^{13}C confirmamos la desaparición de las señales características de carbonos vinílicos, así como la aparición de una señal en 86.8 ppm asignada al carbono α al grupo nitro.

A partir de la γ -nitro amida 4 llevamos a cabo la reducción de la función amídica, esta se llevó con 5 equiv. del complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ en THF como disolvente a temperatura ambiente por espacio de 6 horas y bajo atmosfera inerte. Después de este tiempo, se pudo confirmar por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima.

Desafortunadamente el análisis del crudo de reacción por RMN reveló que no sólo se redujo el carbonilo de la función amídica, además se redujo el grupo nitro así como la función oxazolidínica (Esquema 15).



Esquema 15. Reducción exhaustiva de la oxazolidina **4**

Se realizó la reacción empleando el complejo BH₃·THF como agente reductor esperado tener quimioselectividad, sin embargo, solo se recuperó la materia prima. La falta de quimioselectividad, así como la pobre reactividad del intermediario oxazolidínico **4** nos motivaron a buscar una mejor alternativa empleando la (*R*)- α -metilbencilamina como fuente de quiralidad.

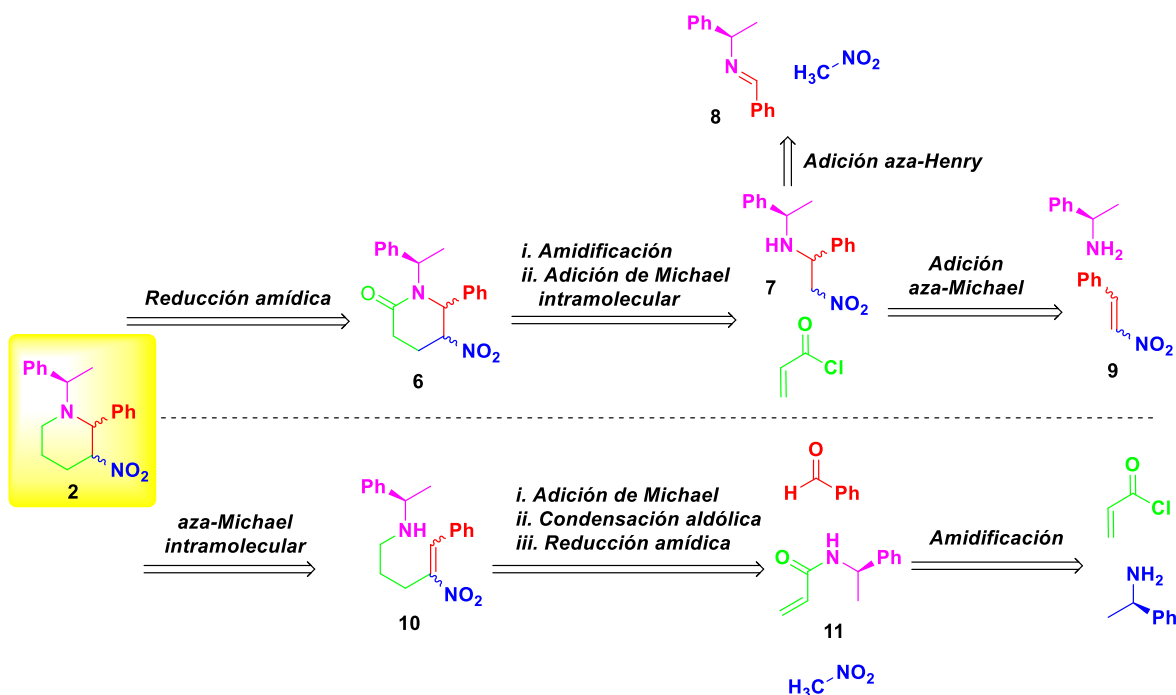
Es importante mencionar que en el laboratorio continúan trabajando en la reducción quimioselectiva de este intermediario oxazolidínico.

6.2 Uso de la (*R*)-(+)- α -metilbencilamina, como fuente de quiralidad, en la síntesis de 2-fenil-3-nitro piperidina.

Para obtener a **2** a partir de la (*R*)- α -metilbencilamina nos planteamos dos estrategias retrosintéticas.

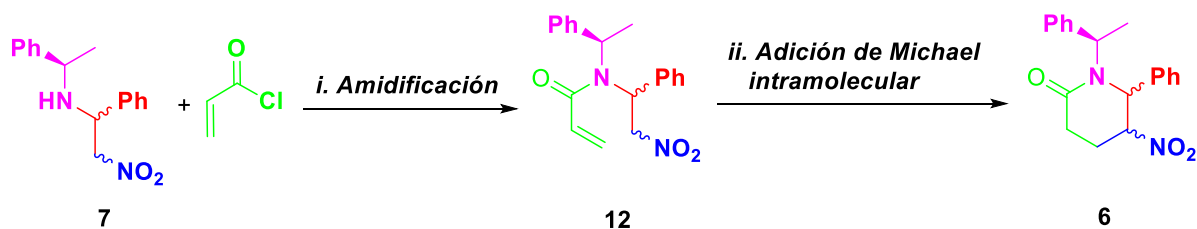
En el primer plan retrosintético pretendimos obtener a **2** a partir de una reacción secuencial de adición de Michael intramolecular-reducción amídica. A su vez la amida α,β -insaturada se podría obtener a través de una reacción de amidificación entre la nitro amida correspondiente **7** y cloruro de acilo. Finalmente, la nitroamina **7** podría obtenerse por dos métodos: ya sea a través de una reacción de adición aza-Michael o a través de una reacción de adición aza-Henry.

En el segundo plan retrosintético, se consideró acceder a la piperidina deseada **2** a través de una reacción intramolecular aza-Michael. El nitroalqueno precursor **10** podría ser obtenido en una reacción secuencial: adición de Michael-condensación aldólica-reducción amídica a partir de la amida α,β -insaturada correspondiente **11**, que a su vez podría ser obtenida por la condensación de la (*R*)- α -metilbencilamina con cloruro de acrililo. (Esquema 16).



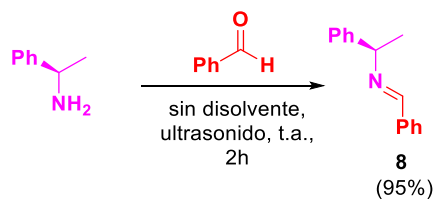
Esquema 16. Plan retrosintético para la obtención de **2**.

De acuerdo con el plan retrosintético, el primer planteamiento hipotético fue llevar a cabo una reacción secuencial de amidificación-adición de Michael intramolecular. Pensamos que la formación de la amida α,β -insaturada, y la presencia del fragmento β -nitroamina, podrían promover una reacción de adición de Michael intramolecular y de esta forma acceder rápidamente a la piperidin-2-ona sustituida **6** (Esquema 17).



Esquema 17. Estrategia para la obtención de la piperidin-2-ona **6**.

Para preparar el fragmento β-nitroamina de partida, primero se hizo reaccionar la (*R*)-α-metilbencilamina con benzaldehído para acceder a la imina **8**. Esta reacción se llevó a cabo en ausencia de disolvente, empleando como energía de activación ultrasonido y a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas se comprobó por cromatografía en capa fina el consumo total de la materia prima. La obtención de la imina **8** de configuración *E* se corroboró por análisis de RMN-¹H, ya que en 8.35 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno imínico. Además, en el espectro de RMN-¹³C se observa una señal en 160 ppm característica de carbonos imínicos. La imina **8** se obtuvo en un rendimiento del 95%. (Esquema 18).

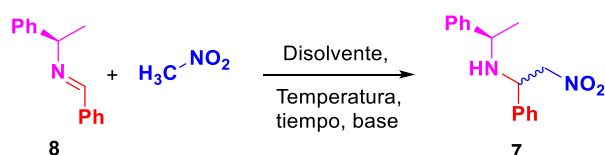


Esquema 18. Obtención de la imina quiral **8**.

Continuando con nuestra estrategia sintética, la siguiente etapa consistió en realizar una reacción de condensación aza-Henry (también conocida como nitro-Mannich). Esta reacción consiste en la adición nucleofílica de nitronatos a iminas electrofílicas y es una excelente herramienta útil en la formación de nuevos enlaces C-C. En consecuencia, se trató la imina **8** con nitrometano empleando diferentes condiciones de reacción para acceder a la β-nitroamina **7**.

En todas las pruebas realizadas se confirmó, por análisis de RMN del crudo de reacción, la formación del compuesto **7**. Sin embargo, únicamente cuando empleamos THF como disolvente, *n*-BuLi como base y a una temperatura de -78°C, se observó el consumo total de la materia prima (Tabla 4, experimento 4).

Tabla 2. Pruebas realizadas para la obtención de la β-nitroamina **7**.

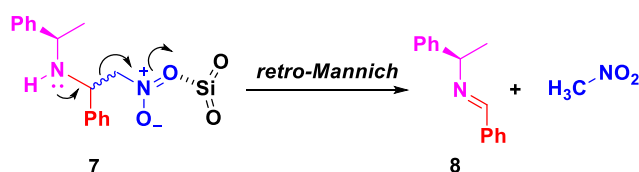


Exp.	Disolvente	Temperatura	Tiempo	base	Equiv. de CH ₃ NO ₂	<i>rd</i>
1	-	25°C	3 días	-	1	trazas
2	CH ₃ NO ₂	25°C	1 día	-	-	73:27
3	DCM	25°C	1 día	-	1.5	75:25
4	THF	-78°C	15 min.	<i>n</i> -BuLi	1.5	70:30

Las *rd* fueron calculadas directamente de los crudos de reacción.

Del crudo de reacción del compuesto **7** se observaron por RMN-¹H dos pares de señales doble de dobles que corresponden a cada uno de los diastereoisómeros formados, el primer par se observó en 4.10 ppm y en 4.35 ppm que integran para un hidrógeno cada una asignadas a los hidrógenos α al grupo nitro de la β-nitroamina **7**, el segundo par se observó en 4.78 y 4.95 ppm correspondientes a su diastereoisómero, lo que confirma la formación del producto deseado. Sin embargo, cuando se purificó el crudo de reacción, no encontramos la β-nitroamina en ninguna alícuota ya que los datos de RMN coincidieron con la imina **8**. Este

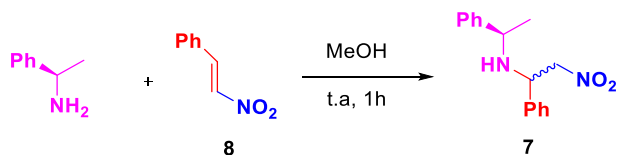
resultado nos llevó a concluir que durante el proceso de purificación se llevó a cabo una reacción retro Mannich, generándose nuevamente las materias primas. Proponemos que el SiO₂ se comporta como un ácido de Lewis, aumentando el carácter electroattractor del grupo nitro, en consecuencia, se favoreció la reacción de eliminación asistida por el par libre de electrones del átomo de nitrógeno de la amina (Esquema 19)



Esquema 19. Reacción inversa que ocurre dentro de la columna (retro Mannich).

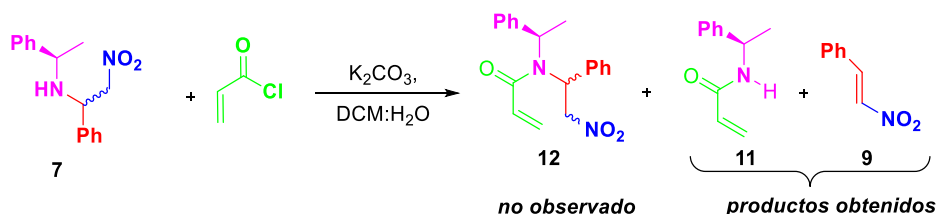
Por esta razón se buscó obtener la β -nitroamina **7** de forma que evitáramos purificar por columna cromatográfica. Es por ello que decidimos obtener el compuesto **7** a través de una reacción de adición aza-Michael. La (*R*)- α -metilbencilamina se hizo reaccionar con (*E*)-nitroestireno **9** (este alqueno se preparó a través de una reacción de condensación aldólica de nitrometano con benzaldehído y la metodología que se empleó se detalla en la sección experimental).

Luego de varios intentos, el compuesto **7** se logró obtener cuando se empleó metanol como disolvente, y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por espacio de 1 h a temperatura ambiente. El intermediario **7** se obtuvo en una relación diastereomérica 70:30, calculada por RMN del crudo de reacción, y fue empleado en la siguiente reacción sin purificar (Esquema 20).



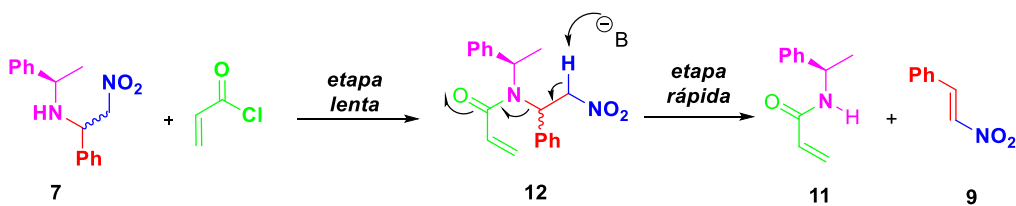
Esquema 20. Formación de la β -nitro amina **7**.

La β -nitroamina **7** se hizo reaccionar con cloruro de acrililo en una mezcla bifásica de DCM/H₂O en una relación 1:1, carbonato de potasio como base a una temperatura de 0 a 25°C para intentar acceder al compuesto **12**. Al cabo de 1 h se comprobó, por cromatografía en capa fina, el consumo total de las materias primas y la formación de dos nuevos compuestos. Desafortunadamente, luego de analizar por RMN el crudo de la reacción, se confirmó la formación de la acrililamida **11** y el nitroestireno **9** (Esquema 21).



Esquema 21. Formación de los compuestos **11** y **9**.

La formación de la acrililamida **11** y el nitroestireno **8** se pueden explicar a través del siguiente análisis. La β -nitroamina **7** reacciona con el cloruro de acrililo generando, en una etapa lenta de reacción, la acrilamida deseada **12**. Sin embargo, la elevada acidez de los hidrógenos α al grupo nitro y el cambio de hibridación del fragmento amídico que se encuentra en posición β - al grupo nitro rápidamente promueve la reacción retro-Michael generando la acrilamida **11** y el nitroestireno **9** que son termodinámicamente más estables que la amida deseada **12** (Esquema 22).

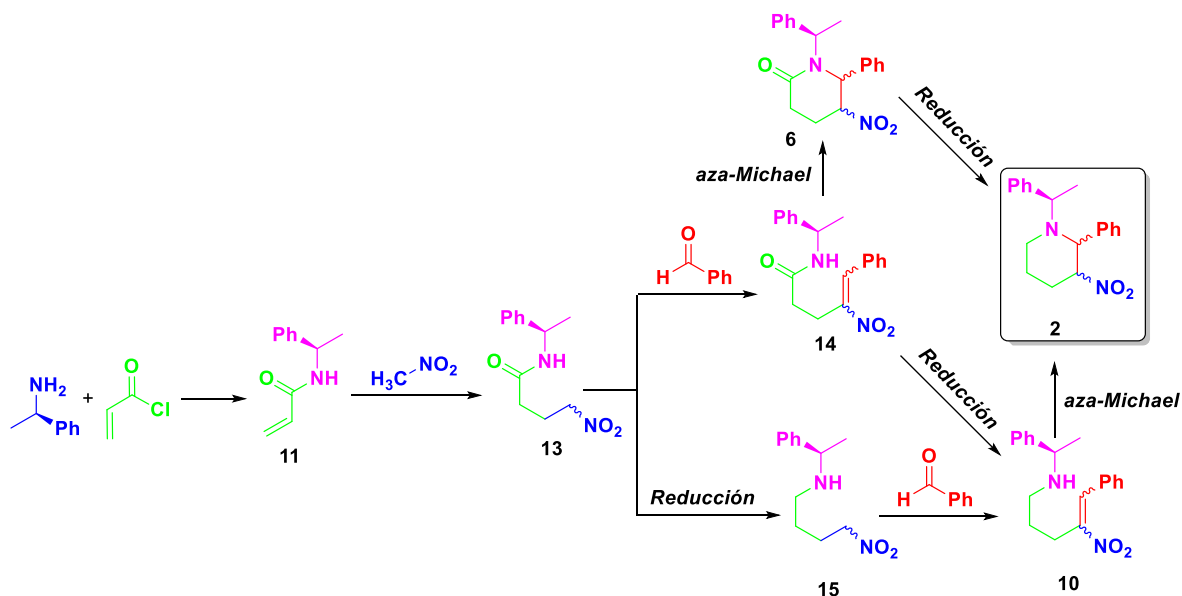


Esquema 22. Reacción de eliminación del compuesto **12**.

Estos resultados indican claramente que no es posible llevar a cabo una reacción de lactamización a partir de una β -nitro acrilamida α,β -insaturada **12**. En consecuencia el primer plan retrosintético fue desechado.

La segunda propuesta sintética consistió en formar primero la acriloilamida **11** derivada de la (*R*)- α -metilbencilamina. Posteriormente, una reacción de adición de Michael del nitrometano a la acriloilamida **11** para acceder a la γ -nitroamida correspondiente. A partir de la γ -nitroamida planteamos tres posibilidades que tiene que ver con el orden secuencial de reacciones para acceder a la piperidina 2,3-disustituida deseada (Esquema 23).

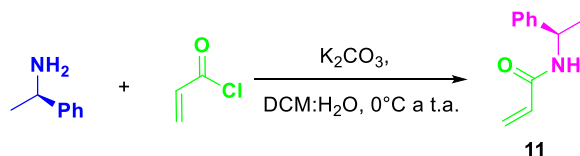
1. Condensación aldólica con benzaldehído—reacción intramolecular aza-Michael—reducción de la función amídica.
2. Condensación aldólica con benzaldehído—reducción de la función amídica—reacción intramolecular aza-Michael.
3. Reducción de la función amídica—condensación aldólica con benzaldehído—reacción intramolecular aza-Michael.



Esquema 23. Rutas sintéticas propuestas para la obtención de 2.

A continuación, se describen los resultados obtenidos:

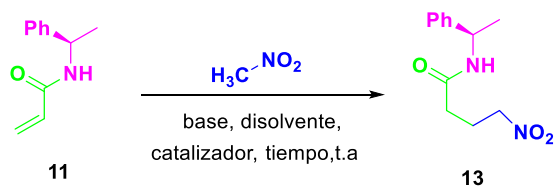
Primero se hizo reaccionar la (*R*)- α -metilbencilamina con cloruro de acrililo, empleando K_2CO_3 como base en una mezcla de DCM/ H_2O y de $0^\circ C$ a temperatura ambiente. Luego de 1 h de reacción se comprobó el consumo total de las materias primas por cromatografía en capa fina. La formación de la acrilamida **11** se confirmó mediante el análisis por RMN del crudo de reacción. En RMN- 1H se observa en 5.58 ppm una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno y en 6.23 ppm una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos asignadas a los 3 hidrógenos vinílicos. Además, en el espectro de RMN- ^{13}C se observa una señal en 164.9 ppm característica del carbono de carbonilo de amida. La acrilamida **11** se obtuvo en un rendimiento cuantitativo (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de la acrilamida **11**.

Una vez obtenida la acrililamida **11**, se realizaron varias pruebas para la reacción de adición de Michael de nitrometano al compuesto α,β -insaturado (Tabla 3).

Tabla 3. Pruebas realizadas para la obtención de la nitro amida **13**.



Exp.	equiv. de CH_3NO_2	Base	Disolvente	Catalizador	Tiempo	Rdto.
1	5	NaOH	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	TBAB	32 h	MP
2	-	NaOH	CH_3NO_2	-	24 h	MP
3	-	DBU	CH_3NO_2	-	1 h	70%

El mejor resultado se obtuvo cuando empleamos DBU como base y nitrometano como reactivo y disolvente. El compuesto **13** se obtuvo en un rendimiento del 70% luego de ser purificado por cromatografía en columna.

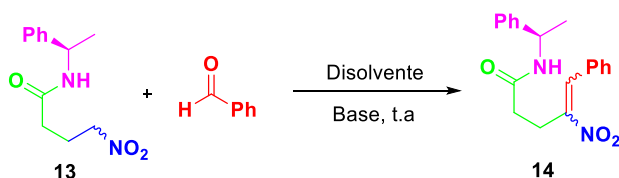
En el espectro de RMN- ^1H de la nitroamida **13** se confirmó la desaparición de las señales de los hidrógenos vinílicos así como la aparición de dos señales nuevas: la primera en 2.33 ppm que integra para cuatro hidrógenos y la segunda en 4.48 ppm que integra para dos hidrógenos asignados a los hidrógenos α,β y γ al grupo amida.

Una vez obtenida la nitroamida **13** y continuando con nuestro plan sintético, se realizaron pruebas para obtener la piperidina 2-fenil,3-nitro sustituida **2** por las tres metodologías planteadas previamente.

1. Condensación aldólica con benzaldehído—reacción intramolecular aza—Michael—reducción de la función amídica.

Para esta prueba se trató a la nitroamida **13** con benzaldehído en diferentes condiciones de reacción (Tabla 4). El mejor rendimiento fue obtenido cuando **13** se trató con benzaldehído (1.2 equiv.) en DCM como disolvente, piperidina (0.6 equiv.) como base y se dejó en agitación a temperatura ambiente por espacio de 24 h. El compuesto deseado **14** fue obtenido en un 50% de rendimiento luego de ser purificado por cromatografía en columna (Tabla 4, exp 3).

Tabla 4. Pruebas para la obtención del nitroalqueno **14**.



Exp	disolvente	Tiempo	Base	Rendimiento
1	MeOH	12h	NaOH	15%
2	THF	24h	DBU	-
3	DCM	24h	piperidina	50%

La obtención del alqueno **14** se comprobó por análisis de RMN. En el espectro de RMN-¹H se observa una señal simple en 8.08 ppm que integra para 1 hidrógeno, asignada al hidrógeno vinílico. Además, en el espectro de RMN-¹³C aparecen dos señales en 135.1 y 150.1 ppm asignadas a los carbonos vinílicos.

El compuesto **14** cristalizó y el análisis por difracción de rayos-X de monocristal confirmó la obtención del alqueno deseado de configuración *E* (Figura 3).

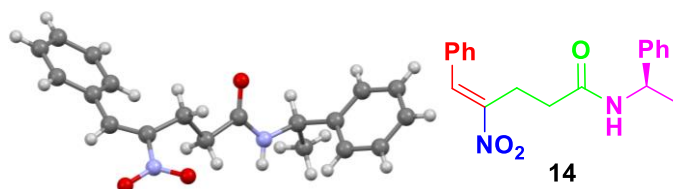
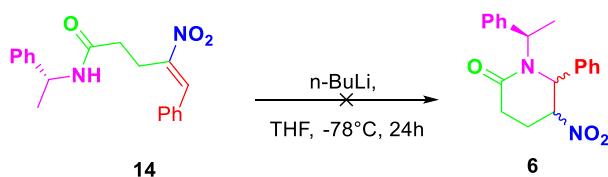


Figura 3. ORTEP del compuesto **14**.

Una vez obtenido el nitroalqueno **14** se hizo reaccionar con *n*-BuLi, para generar el correspondiente amiduro de litio y que este a su vez, a través de una reacción de adición aza-Michael, permitiera acceder a la piperidin-2-ona **6**. El procedimiento consistió en disolver el compuesto **14** en THF anhidro y llevarlo a una temperatura de -78°C y bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se adicionó *n*-BuLi y se dejó en agitación por espacio de 24 h. Sin embargo, solo se recuperó la materia prima (Esquema 25).



Esquema 25. Condiciones de reacción para la prueba de ciclación intramolecular.

Diversas condiciones de reacción fueron probadas, que implicaron el cambio de disolvente, temperatura de reacción, así como la base, pero en todos los casos se recuperó la materia prima. Concluimos que el amiduro derivado de la amida no tiene el suficiente carácter nucleofílico para llevar a cabo la reacción de adición de Michael intramolecular. Al no obtener resultados favorables mediante esta metodología, se procedió a intentar la segunda propuesta.

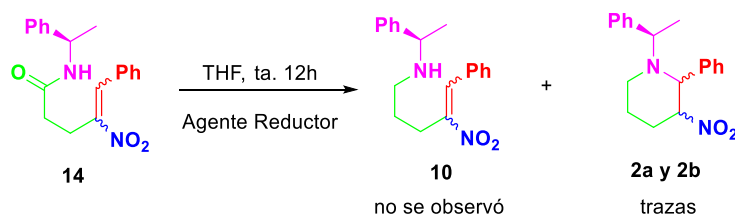
2. Condensación aldólica con benzaldehído—reducción de la función amídica—reacción intramolecular aza-Michael.

De acuerdo con el segundo plan sintético, nos dispusimos a realizar la reducción del grupo carbonilo amídico del nitroalqueno **14** seguido de la reacción de ciclación intramolecular aza-Michael.

Para la reducción se realizaron 2 pruebas mostradas en la tabla 5. En ninguno de los dos experimentos pudimos detectar la formación del nitroalqueno **15**, sin embargo, del experimento 1 logramos identificar la mezcla diastereomérica de piperidinas **2a** y **2b**, que se formaron como resultado de la reacción de

reducción—ciclación intramolecular aza-Michael. Desafortunadamente, los diastereoisómeros **2a** y **2b** se formaron en trazas por lo que no fue posible calcular la relación diastereomérica de estos, pero si pudimos confirmar la formación de solo un par de diastereoisómeros. En este sentido, podíamos anticipar la formación del par de diastereoisómeros *trans* debido a que partimos del alqueno **14** de configuración *E* la cual fue determinada inequívocamente a través del análisis de difracción de rayos-X.

Tabla 5. Pruebas para la obtención del compuesto **15**.



Exp.	Agente reductor	equiv. del agente reductor	Tiempo	Rendimiento de 10	Rendimiento de 2
1	BH ₃ •THF	5	24 h	-	-
2	BH ₃ •S(CH ₃) ₂	5	12 h	-	trazas

A pesar de los pésimos rendimientos por esta ruta, en este punto tuvimos la gran ventaja de tener como referencia de los compuestos objetivo **2a** y **2b**. Ahora solo faltaba darnos a la tarea de obtenerlos con mejores rendimientos químicos por lo que nos propusimos realizar la tercera ruta propuesta.

3. Reducción de la función amida—condensación aldólica con benzaldehído—reacción intramolecular aza-Michael.

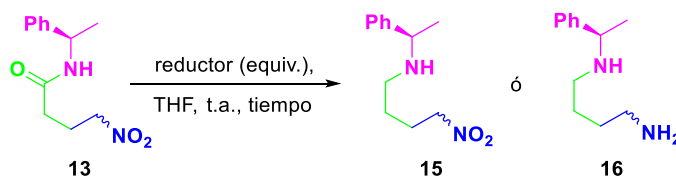
Para esta ruta se partió del compuesto **13**, esta vez primero llevamos a cabo la reducción de la función amídica para acceder a la nitroamina **15**, para esto se realizaron tres pruebas.

En la primera prueba, en la que empleamos el complejo BH₃•THF (5 equiv.), no hubo reacción y recuperamos la materia prima.

Para la segunda prueba decidimos utilizar como agente reductor LiAlH_4 sin embargo no hubo quimioselectividad en la reducción y obtuvimos la diamina **16** (Tabla 6).

Para la tercera prueba en la que empleamos el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (5 equiv.) como agente reductor, obtuvimos la nitro amina **15** en un 90% de rendimiento (Tabla 6, exp. 3). La obtención del compuesto **15** se confirmó a partir del análisis del espectro de RMN- ^{13}C en el cual corroboramos la desaparición de la señal del carbono de carbonilo de amida.

Tabla 6. Experimentos de reducción quimioselectiva de la función amídica de **31**.

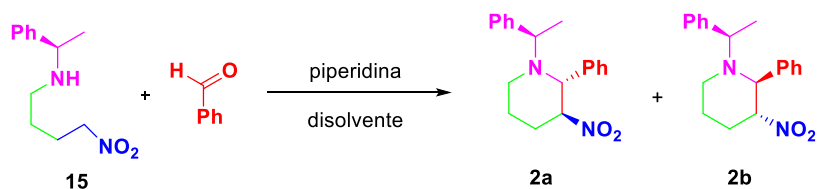


Exp	Agente reductor	Equivalentes del reductor	Tiempo	Rto. 15	Rto. 16
1	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	5	24 h	-	-
2	LiAlH_4	1.5	12 h	-	75%
3	$\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$	5	12 h	90%	-

Una vez obtenido el compuesto **15**, se procedió a formar el nitroalqueno **10** haciendo reaccionar la nitroamina **15** con benzaldehído, para lo cual se realizaron diferentes experimentos y solo describo los más representativos.

Para nuestra fortuna, nunca observamos la formación del nitroalqueno **10** sino el producto de ciclación intramolecular **2**, es decir, se formó el nitroalqueno e *in situ* se llevó a cabo la reacción de ciclación intramolecular tipo Michael que es el paso clave de la síntesis. Se realizaron dos pruebas en las cuales se varió el tiempo de reacción, así como el disolvente y la temperatura, en ambos casos accedimos a la mezcla diastereomérica de la 2-fenil-3-nitropiperidina **2a** y **2b** (Tabla 7).

Tabla 7. Pruebas realizadas para la obtención de las piperidinas **2a** y **2b**.



Exp	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento	Rd 2a : 2b
1	DCM	ambiente	72 h	67 %	52:48
2	tolueno	reflujo	48 h	65 %	67:33

Para el primer experimento se comprobó la obtención de dos de cuatro posibles diastereoisómeros en una relación diastereomérica 52:48. Además, en el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción se calculó la constante de acoplamiento para el hidrógeno bencílico endocíclico de cada diastereoisómero H-2 ($J = 9.5\text{Hz}$), cuya magnitud confirma la obtención de las piperidinas *trans*. Este resultado también confirma que el alqueno que se formó previo a la reacción intramolecular aza-Michael fue el de configuración *E*.

Afortunadamente, después de separar la mezcla diastereomérica, el diastereoisómero minoritario **2b** cristalizó, por lo cual pudimos determinar la configuración absoluta de los dos nuevos centros estereogénicos como (2*S*,3*R*) por medio de análisis por difracción de rayos-X (Figura 4).

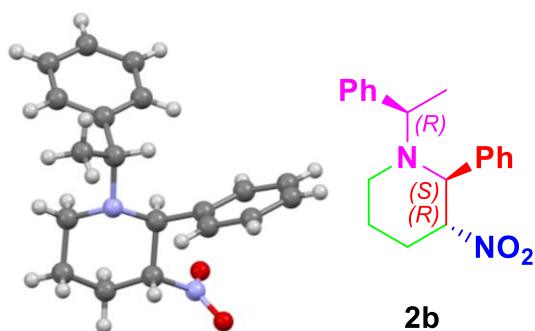
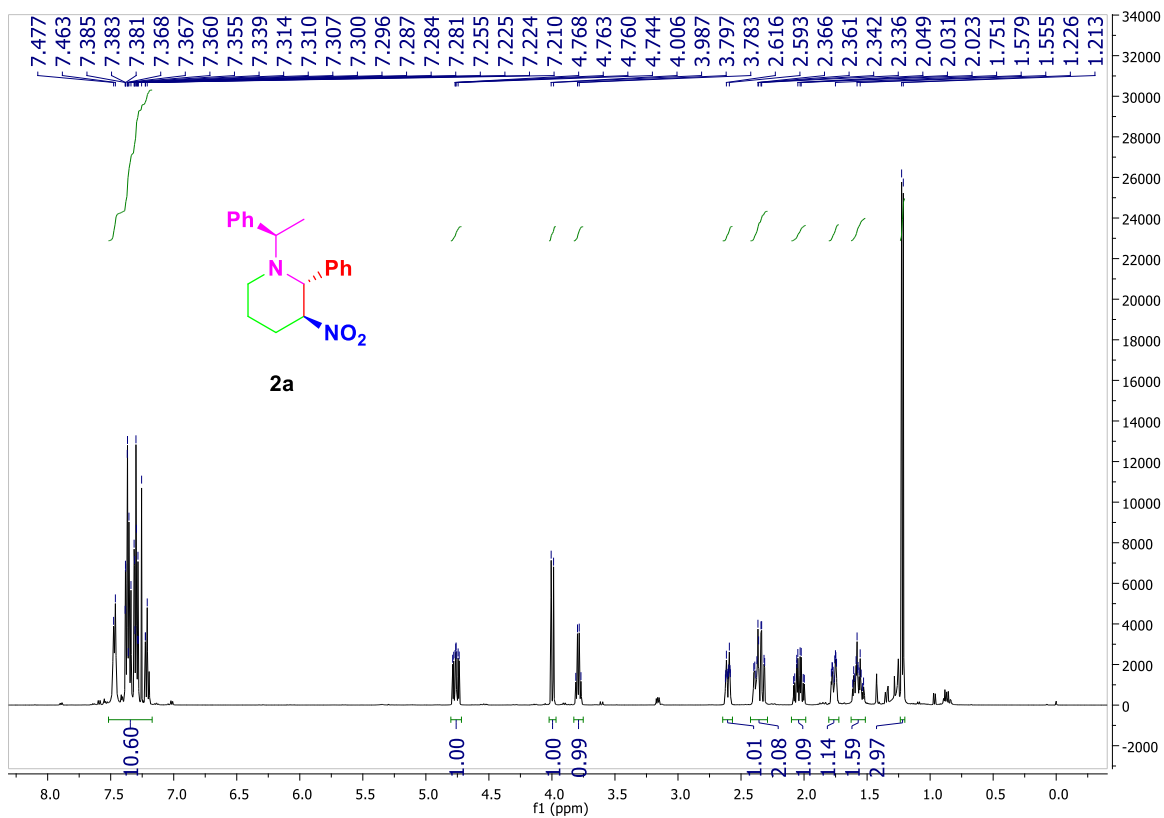


Figura 4. ORTEP de la piperidina **2b**.

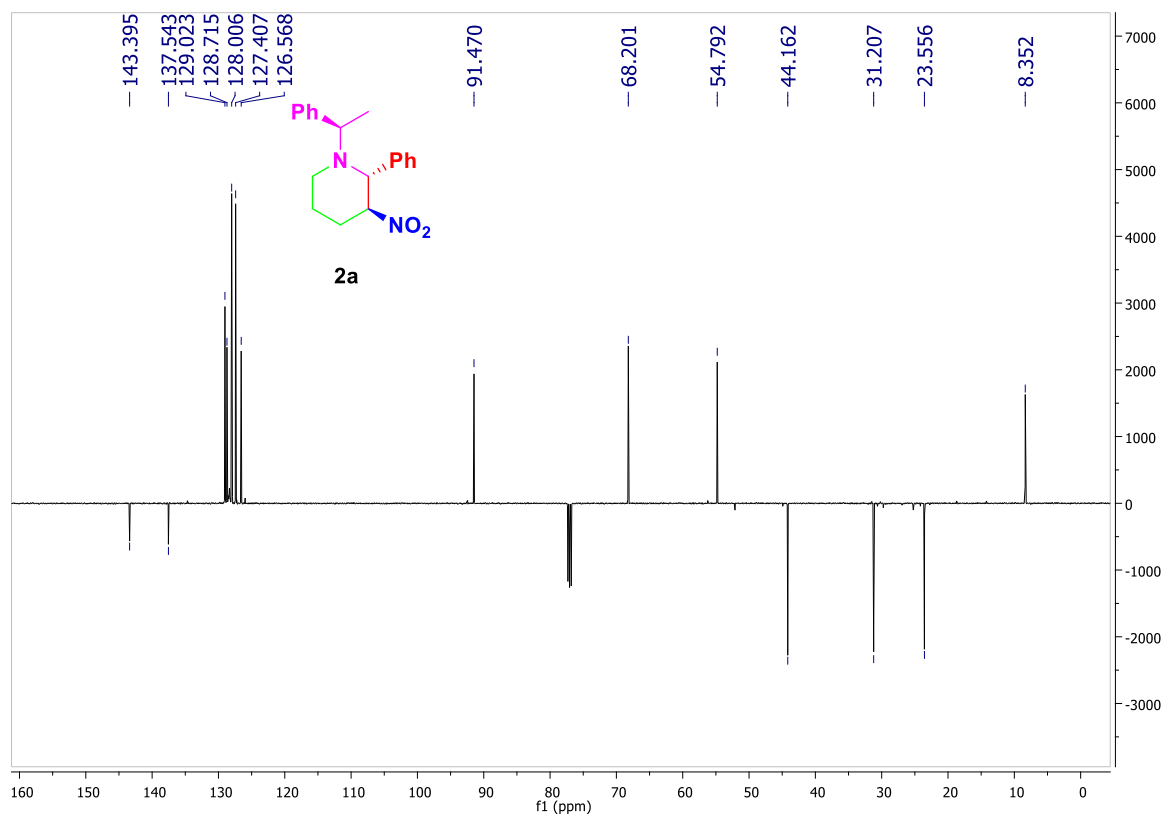
A continuación, se describen los datos espectroscópicos más sobresalientes.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **2a** (diastereoisómero mayoritario), en 4.00 ppm se observa una señal doble con una $J = 9.5$ Hz asignada al hidrógeno bencílico del anillo de la piperidina H-2 y cuya magnitud de acoplamiento confirma la formación del diastereoisómero de configuración *trans*. Una señal doble de doble de dobles en 4.76 ppm asignada al hidrógeno H-3. Además, entre 2.8 y 1.5 ppm aparecen un conjunto de señales que en total integran para seis hidrógenos asignados a los hidrógenos del anillo de la piperidina H-6, H-5 y H-4 (Espectro 1).



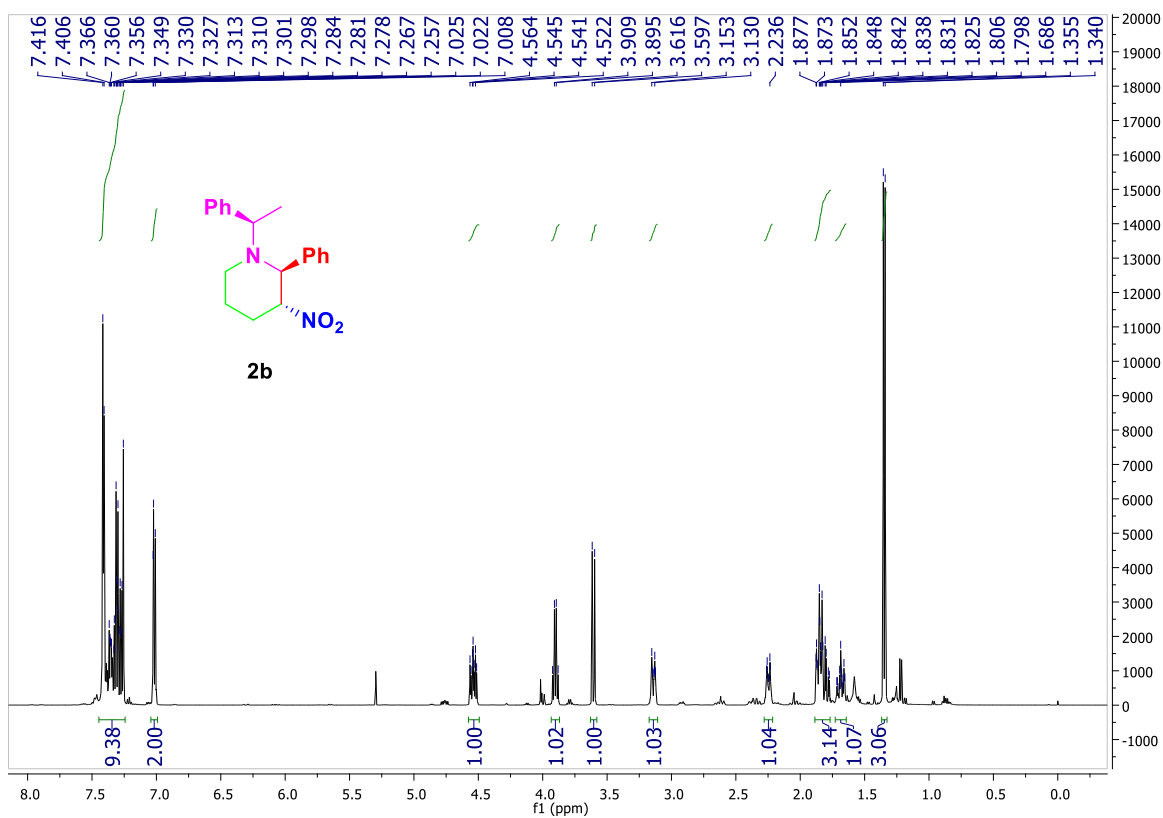
Espectro 1. RMN-¹H del compuesto 2a.

En el espectro de RMN-¹³C se observan en 68.2 y 91.4 ppm las señales asignadas a C-2 y C-3 respectivamente. Además, en 145 ppm y 137 ppm dos señales asignadas a los dos carbonos *ipso* de los dos anillos aromáticos. En 54 ppm, la señal asignada al carbono bencílico exocíclico. En 44.1, 31.2 y 23.5 las señales asignadas a los carbonos C-6, C-5 y C-4 respectivamente. Finalmente, en 8.3 ppm la señal asignada al metilo del auxiliar quiral (Espectro 2).



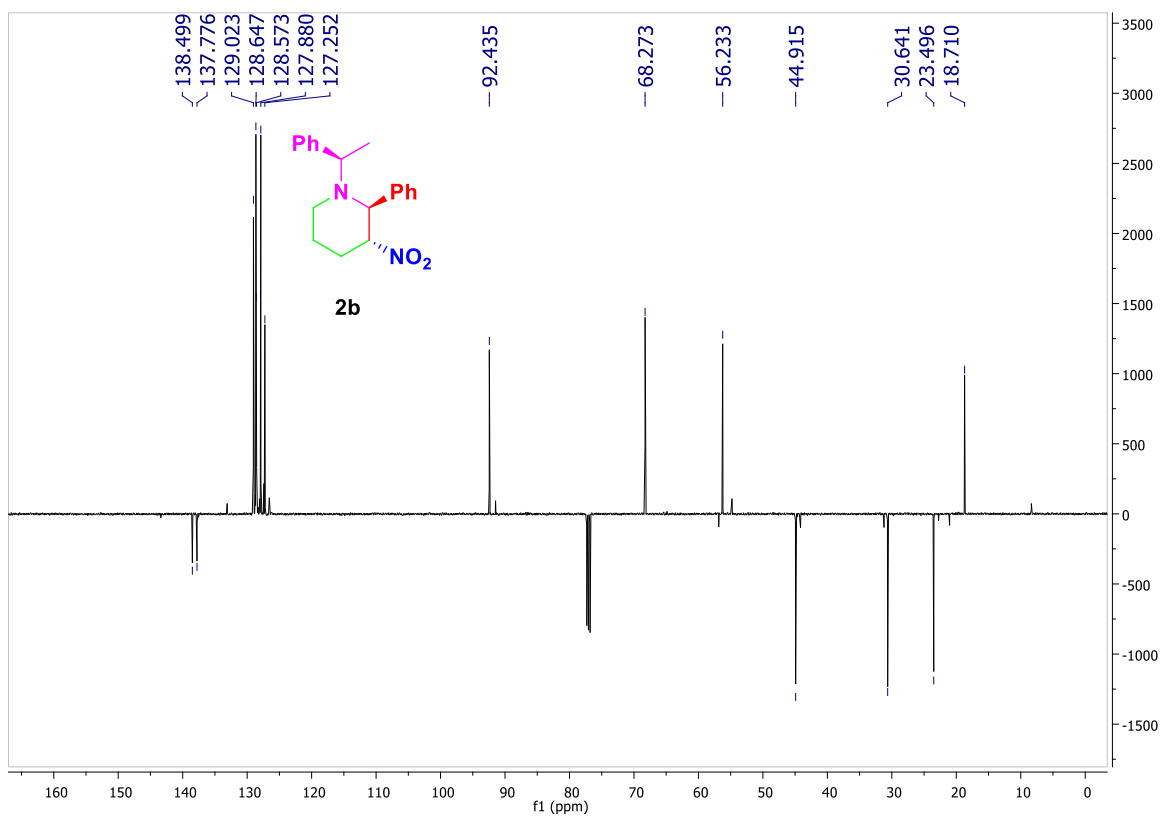
Espectro 2. RMN de ¹³C del compuesto **2a**.

El espectro de RMN-¹H del diastereoisómero minoritario **2b** destacan las siguientes señales: en 3.61 ppm una señal doble asignada al hidrógeno bencílico endocíclico H-2 con una $J = 9.2$ Hz cuya magnitud confirma la presencia del otro diastereoisómero *trans*. Centrada en 4.5 ppm una señal doble de doble de dobles con $J = 12.1, 9.5, 4.1$ Hz asignada al hidrógeno H-3. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 3).



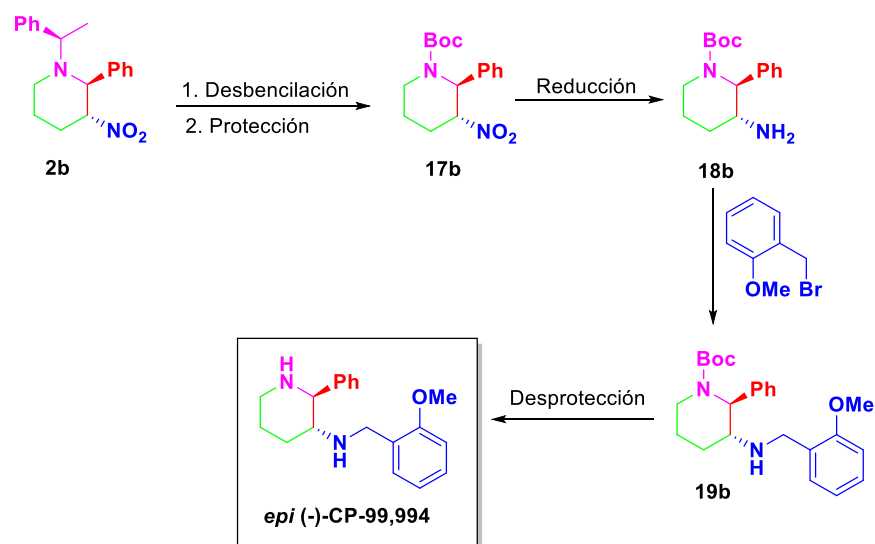
Espectro 3. RMN-¹H del compuesto **2b**.

En el espectro de RMN-¹³C de **2b** destacan las siguientes señales: En 92.4 ppm la señal asignada a C-3, en 68.2 ppm la señal asignada al carbono bencílico endocíclico C-2. En 56.2 ppm la señal asignada al carbono bencílico del auxiliar quiral. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 4).



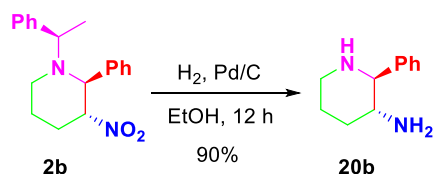
Espectro 4. RMN-¹³C del compuesto **2b**.

Una vez determinada la configuración absoluta de las piperidinas *trans* **2a** y **2b**, fijamos nuestra atención hacia la síntesis del receptor antagonista *epi*-CP-99,994 de acuerdo con la siguiente estrategia sintética (Esquema 26).



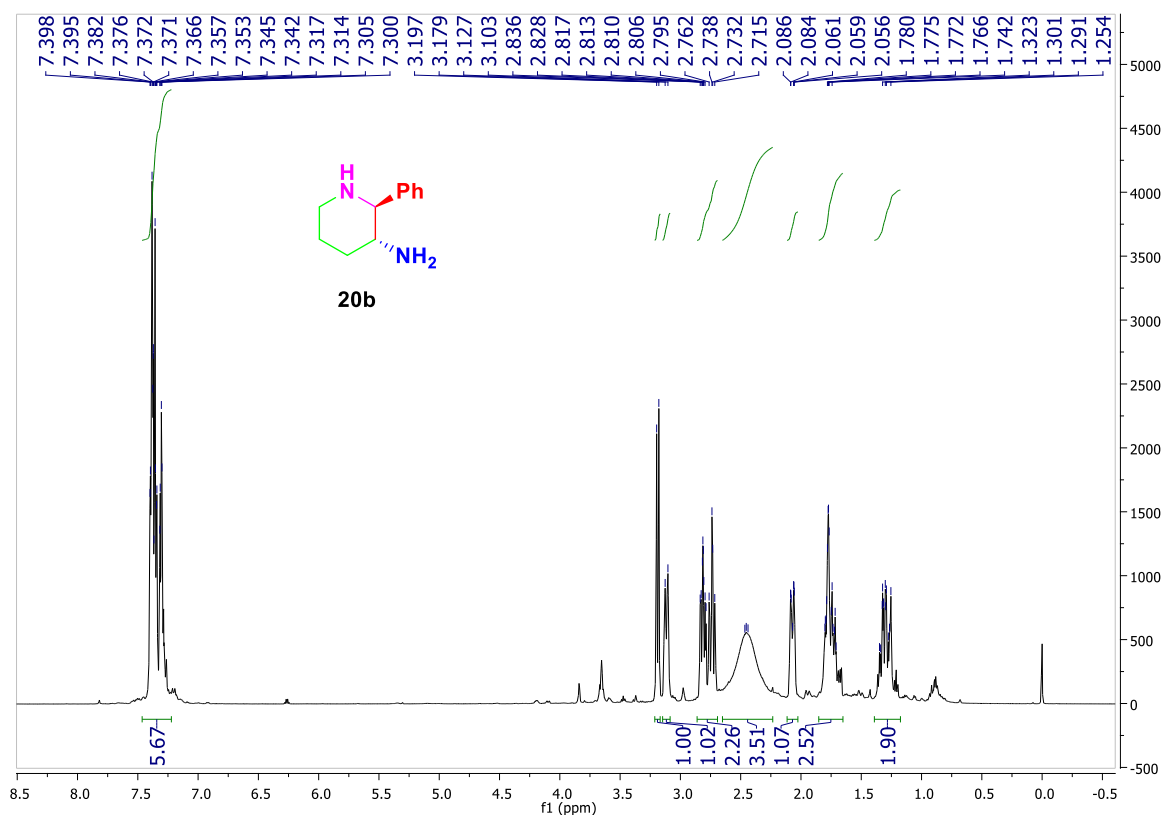
Esquema 26. Síntesis propuesta para la obtención de los alcaloides *epi*-CP-99,994.

En consecuencia, el diastereoisómero minoritario **2b** se colocó bajo condiciones de hidrogenación catalítica empleando Pd/C en etanol como disolvente. Luego de 12 h se comprobó el consumo total de la materia prima por cromatografía en capa fina. Afortunadamente al analizar el espectro de RMN del crudo de reacción, pudimos confirmar la obtención del producto derivado de la *N*-desbencilación y de reducción del grupo nitro a amino **20b**. La piperidina **20b** se obtuvo en un rendimiento del 90% luego de ser purificada (Esquema 27).



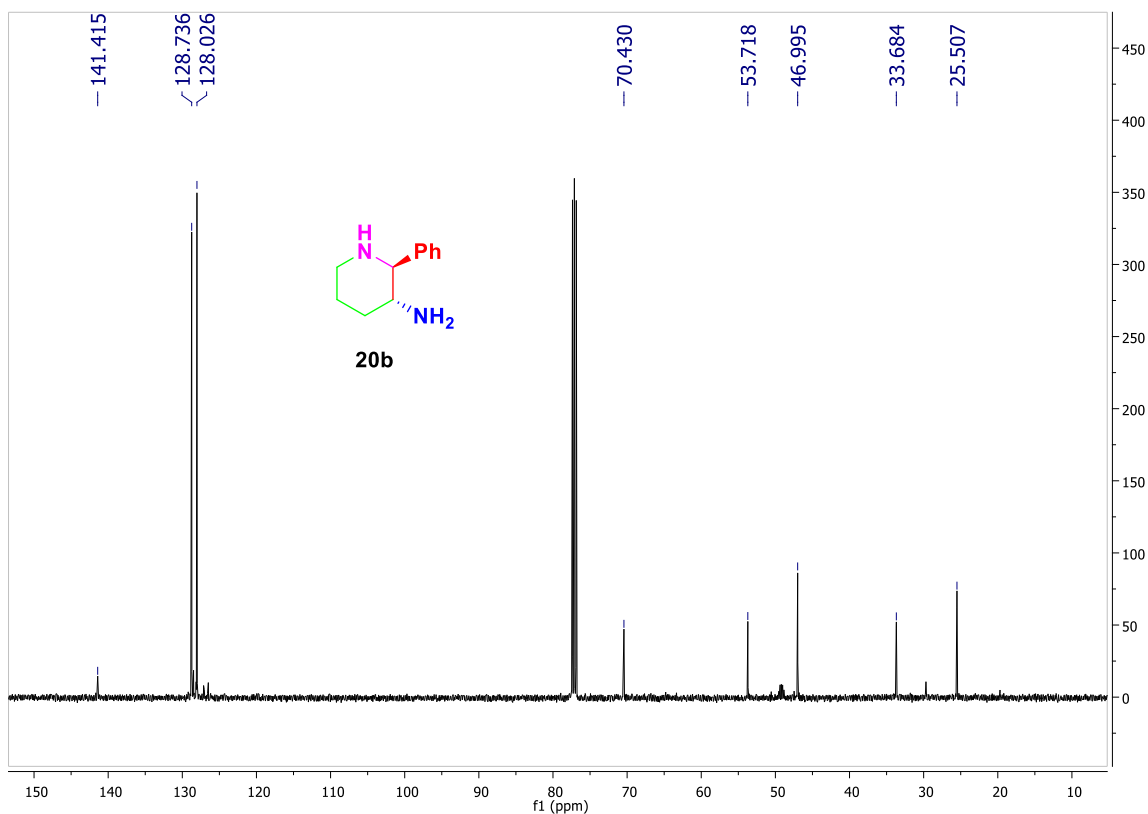
Esquema 27. Reacción de desbencilación—reducción del grupo nitro.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **20b** se observa en la zona de los aromáticos, la señal múltiple que integra solo para 5-H. Además, tampoco aparece la señal cuádruple en 3.90 ppm y la señal doble en 1.35 ppm, que confirman la remoción del auxiliar quiral. También se observa una señal ancha en 2.45 ppm que integra para 3 hidrógenos asignados a los hidrógenos de la amina secundaria y primaria. Las demás señales confirman la estructura propuesta (Espectro 5).



Espectro 5. RMN-¹H del compuesto **20b**.

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **20b** ya no aparece la señal en 92 ppm que correspondía al carbono C-3 que soportaba el grupo nitro. Además, en 53.7 aparece una señal que ahora es asignada al C-3, que soporta al grupo amino, lo que confirma la reducción del grupo nitro (Espectro 6).

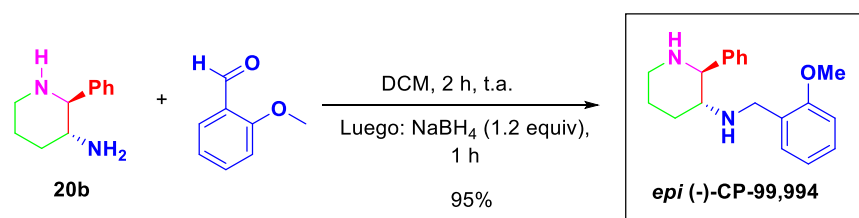


Espectro 6. RMN-¹³C del compuesto **20b**.

La obtención del compuesto **20b**, presenta una gran ventaja ya que gracias a esto se pudo reducir la síntesis en tres pasos menos por lo que la última etapa consistió en una reacción de aminación reductiva.

Entonces, el compuesto **20b** se hizo reaccionar con *o*-anisaldehído en DCM durante 2 h y una vez confirmado el consumo total de la materia prima se adicionó borohidruro de sodio, así pudimos acceder al receptor antagonista deseado en un

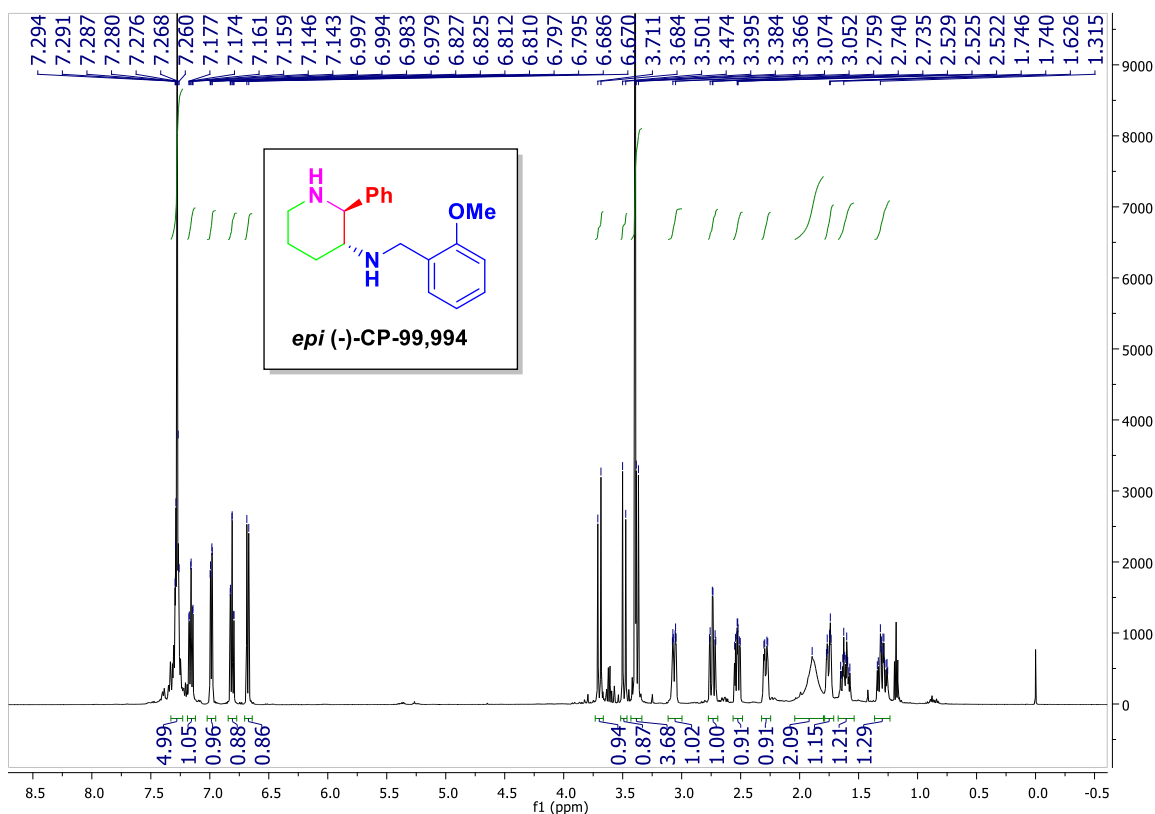
rendimiento del 95% luego de ser purificado por columna cromatográfica (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis del alcaloide (-)-*epi*-CP-99,994.

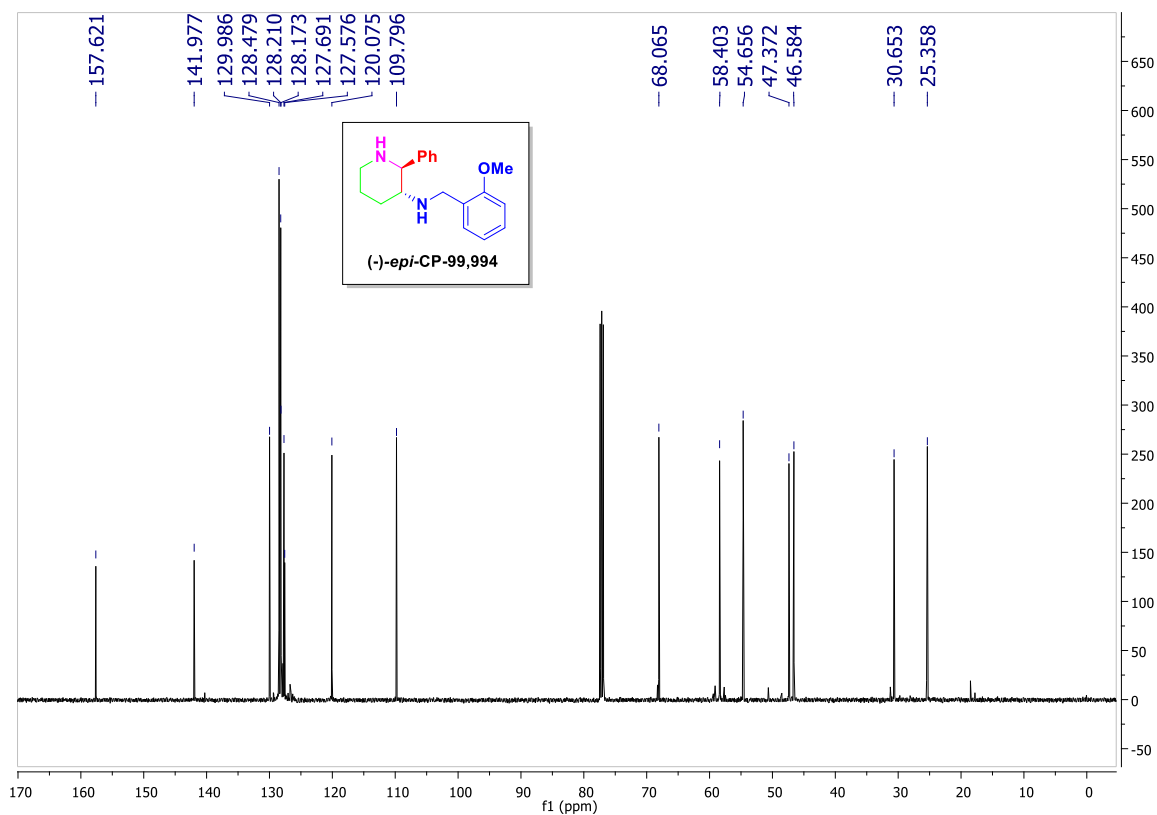
La misma reacción se realizó con su enantiómero correspondiente para obtener al otro epímero en el mismo rendimiento químico.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto final podemos observar dos señales dobles que integran para un hidrógeno cada una en 3.49 y 3.70 ppm asignadas a los hidrógenos bencílicos exocíclicos, en 3.39 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignados a los hidrógenos del grupo –O-CH₃, una señal múltiple centrada en 3.0 ppm y otra señal triplete dobleteada centrada en 2.74 ppm ($J= 12.0, 2.7$ Hz) asignadas a los dos hidrógenos H-6. Centrada en 2.5 ppm una señal doble de doble de dobles ($J= 10.8, 9.2, 3.9$ Hz) asignada al hidrógeno H-3. Las demás señales confirman la estructura propuesta (Espectro 7).



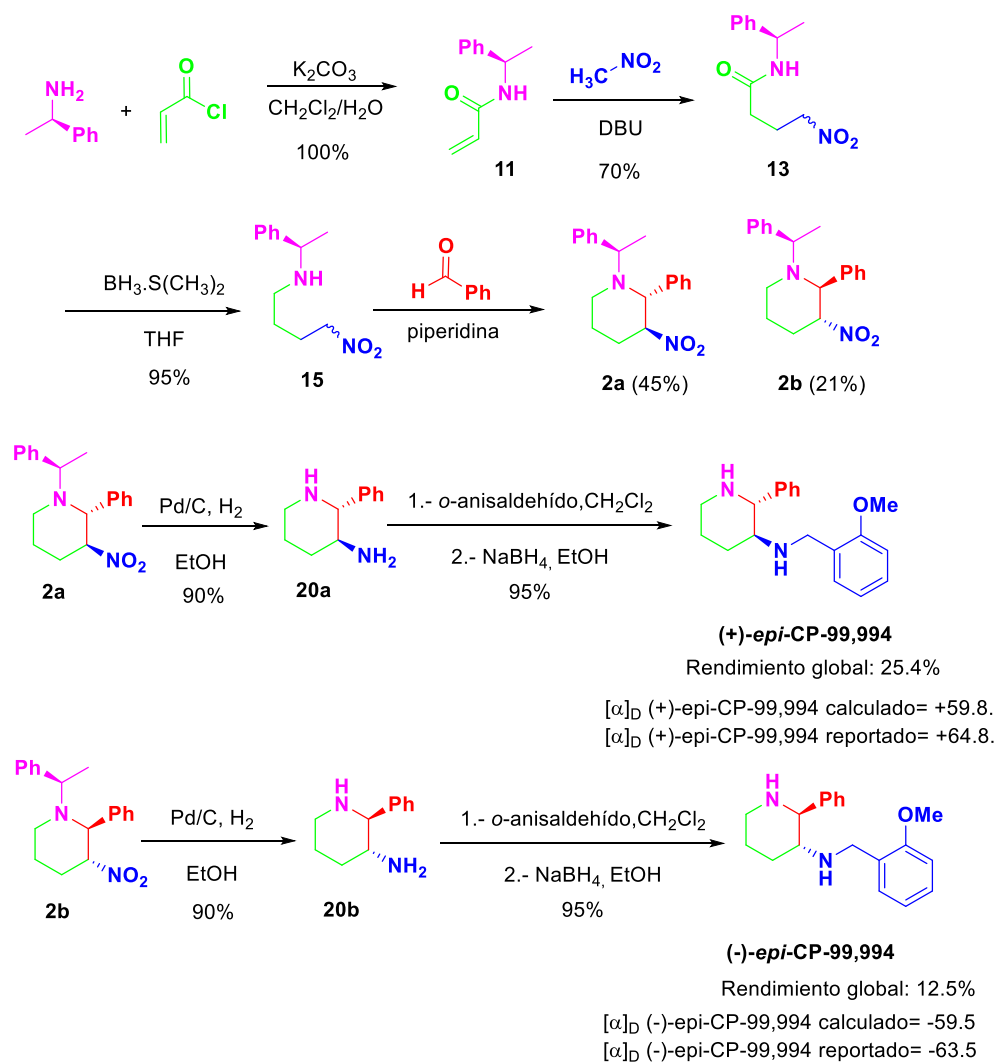
Espectro 7. RMN-¹H del compuesto (-)-*epi*-CP-99,994.

En el espectro de RMN-¹³C se observa en 54.6 ppm y 47.3 ppm las señales asignadas al carbono bencílico C-2 y al carbono del grupo metoxi respectivamente. Las demás señales confirman la estructura propuesta (Espectro 8).



Espectro 8. RMN-¹³C del compuesto (-)-epi-CP-99,994.

Recapitulando todo el trabajo realizado, logramos obtener ambos epímeros del receptor antagonista CP-99,994 en un rendimiento global del 25.4% para el epímero (+)-*epi*-CP-99,994 y del 12.5% para el epímero (-)-*epi*-CP-99,994 como se muestra en el siguiente esquema.

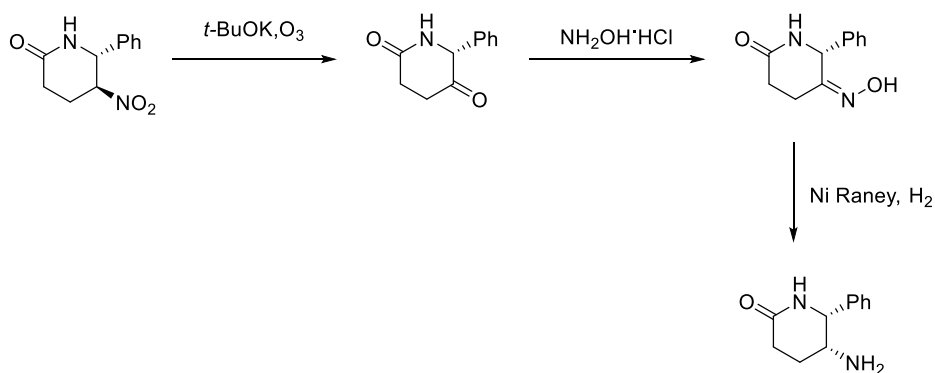


Esquema 27 29. Síntesis total de los epímeros del CP-99,994.

PERSPECTIVAS

Por cuestiones de tiempo ya no se pudieron realizar más pruebas para la obtención del (+)-CP-99,994 por el momento, pero en un futuro se le seguirá dando seguimiento a esta metodología ya que es bastante corta, barata y eficiente en comparación de otras metodologías ya reportadas.

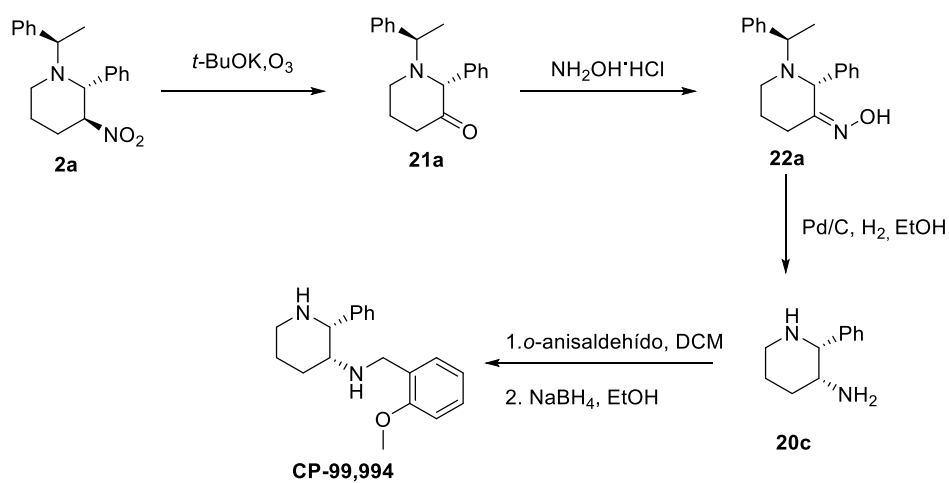
Para acceder al receptor antagonista CP-99,994 en el cual los sustituyentes en C-2-y C-3 guardan una relación *cis*, aplicaremos la metodología reportada por Rosen¹⁷ en la cual a partir de una *trans* piperidin-2-ona 6-fenil-5-nitro sustituida, logran invertir el centro estereogénico del carbono C-3, esto lo realizó haciéndola reaccionar con *t*-BuOK y ozono para formar el compuesto dicarbonílico. Posteriormente se hizo reaccionar con el clorhidrato de hidroxilamina generando la correspondiente oxima y por último esta fue reducida con Níquel Raney y así accedieron a la piperidin-2-ona de configuración *cis* (Esquema 30).



Esquema 30. Metodología de Rosen para la inversión de configuración del carbono 5.

Entonces lo que planeamos es hacer reaccionar las piperidinas **2a** y **2b** con *t*-BuOK y ozono para formar a la piperidin-3-ona **21**, posteriormente hacerla reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina para formar la correspondiente oxima **22**. Finalmente utilizaremos las condiciones de reducción que usamos previamente para la reducción del grupo nitro y remoción del auxiliar quiral en las piperidinas **2a** y **2b** para formar la correspondiente piperidina-2,3-disustituida *cis* y

después realizar la reacción de aminación reductiva con *o*-anisaldehído para acceder al receptor antagonista CP-99,994 (Esquema 31).



Esquema 31. Estrategia sintética para la obtención de receptor antagonista (+)-CP-99,994.

7 CONCLUSIONES

Se desarrolló una nueva metodología para la síntesis diastereoselectiva de los epímeros del receptor antagonista **(+)-CP-99,994**. Esta metodología abre la posibilidad de obtener diversas piperidinas 2,3-*trans* disustituidas en elevados rendimientos químicos.

Empleando el método desarrollado por Rosen será posible acceder a las piperidinas-2,3-disustituidas de configuración *cis* a partir de 2-aril/alquil-3-nitropiperidinas, que puedan presentar mejores resultados farmacológicos que el receptor antagonista CP-99,994.

Conseguimos optimizar una síntesis originalmente planteada en 11 etapas de reacción a únicamente 6, con un rendimiento global del 38.1% y una relación diastereomérica 67:33 a favor del compuesto **2a**.

8 PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Generalidades

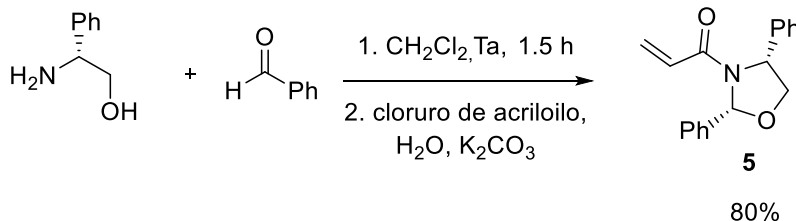
Todas las reacciones se realizaron dentro de campanas de extracción. Para monitorear las reacciones se utilizó cromatografía en capa fina y lámpara de UV para observar la formación de los productos, además de dragendorff y permanganato de potasio como reveladores.

Para la purificación de los crudos de reacción se utilizó la técnica de cromatografía en columna, utilizando sistemas de bencina/acetato de etilo en diferentes proporciones.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y se obtuvieron mediante un espectrómetro Bruker de RMN de 500 MHz y utilizando como disolvente cloroformo deuterado, en donde el TMS fungió como referencia interna del equipo.

Las constantes de acoplamiento se expresan como J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales se expresan en ppm para un espectro de RMN- ^1H , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (ddd) doble de doble de dobles, (t) triple, (dt) doble de triples (q) quintuple y (m) múltiple.

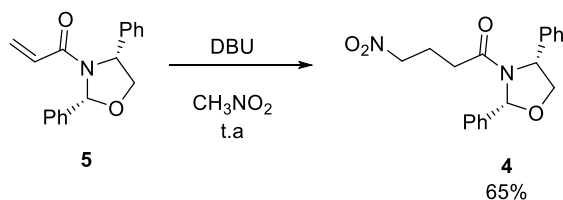
8.2 Síntesis de la 1-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)prop-2-en-1-ona **5**.



En un matraz de bola de 50 mL se adicionan 3.64 mmol de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1equiv.) y 4.00 mmol (1.1 equiv.) de benzaldehído en 10 mL de DCM y se coloca en agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Una vez corroborado el consumo total del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol por cromatografía en capa fina, se procede a adicionar 10 mL de agua, 7.28 mmol (2 equiv.) y se coloca el matraz en un baño de hielo. Después se adiciona lentamente 5.46 mmol (1.5 equiv.) de cloruro de acrilóilo y se deja en agitación por otras 1.5 horas. Una vez que se corrobora el consumo de la materia prima, se procede a extraer la fase orgánica con DCM (3x20 mL) y posteriormente evaporar el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por columna cromatográfica usando como fase móvil bencina/acetato de etilo en una proporción 90/10. El compuesto **5** se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 80%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.11 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.35 (m, 10H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 61.2, 74.3, 90.0, 126.5, 127.0, 128.3, 128.4, 128.6, 129.0, 129.7, 138.2, 139.3, 166.1.

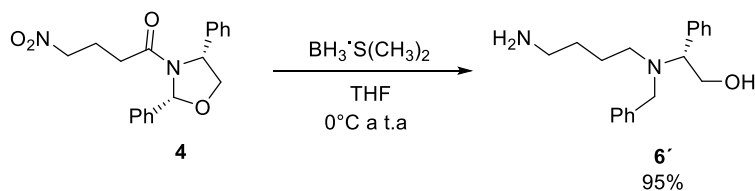
8.3 Síntesis de la 1-((2*R*,4*R*)-2,4-difeniloxazolidin-3-il)-4-nitrobutan-1-ona **4**.



En un matraz de bola de 35 mL provisto con una barra magnética se adicionan 1.67 mmol (1 equiv.) de la acrililoil oxazolidina **5** y 3.35 mmol (1.5 equiv.) de DBU disueltos en 5 mL de nitrometano. Esta mezcla se deja en agitación durante 1 h a temperatura ambiente hasta comprobar el consumo de la materia prima por cromatografía en capa fina, una vez terminada la reacción se extrae la fase orgánica con DCM (3x15mL) y posteriormente se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por columna cromatográfica usando como fase móvil bencina/acetato de etilo en una proporción 2/1. El compuesto **4** se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 65%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.97 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.48 (m, 3H), 4.95 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 7.31 (m, 10H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 22.1, 28.3, 30.7, 61.5, 74.5, 86.8, 90.4, 126.6, 126.7, 128.2, 128.4, 128.5, 128.9, 138.5, 171.2.

8.4 Síntesis del (*R*)-2-((4-aminobutil)(bencil)amino)-2-feniletan-1-ol **6'**.

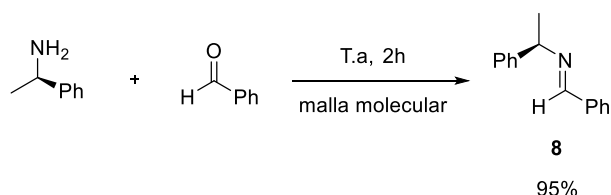


En un matraz de bola de 30 mL provisto con una barra en atmosfera de nitrógeno se adicionan 0.152 mmol (1 equiv.) de la nitroamida. Posteriormente se adicionan 10 mL de THF anhidro. El matraz se coloca en un baño de hielo, y se adicionan

0.763 mmol (5 eq) de complejo borano sulfuro de dimetilo, se retira el baño de hielo se deja en agitación durante 5 horas. Una vez que se confirma el consumo de la materia prima mediante cromatografía en capa fina, se adiciona lentamente 5 mL de metanol. Posteriormente se adiciona salmuera y se extrae la fase orgánica con DCM (3x10 mL), se evapora el disolvente bajo presión reducida y se purifica en columna cromatográfica usando como fase móvil bencina/acetato de etilo en una proporción 90/10. El compuesto **6** se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 95%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.56 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 13.1, 7.4, 4.6 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.32 (m, 10H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.4, 24.9, 48.1, 54.1, 60.6, 64.3, 75.1, 127.3, 128.0, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 135.4, 139.1.

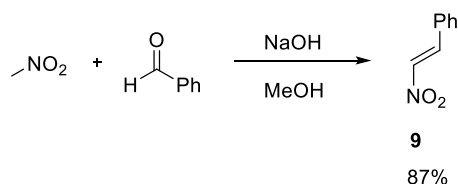
8.5 Síntesis de la α (*R,E*)-1-fenil-*N*-(1-feniletíl)metanimina **8**.



En un matraz de bola de 10 mL provisto de una barra magnética se adicionan 0.825 mmol (1 equiv.) de (*R*)-metilbencilamina, 0.907 mmol (1 equiv.) de benzaldehído y 3 pellets de malla molecular, el matraz se coloca en una parrilla de agitación y se deja por 2 horas. Una vez que se observa el consumo la materia prima por cromatografía en capa fina se filtra el compuesto con DCM y se evapora bajo presión reducida el disolvente. La imina **8** se obtuvo como un líquido translucido en un rendimiento del 95%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 4.54 (c, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.81 (m, 2H), 8.37 (s, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.8, 69.7, 126.6, 126.8, 128.2, 128.4, 128.5, 130.5, 136.4, 145.1, 159.5.

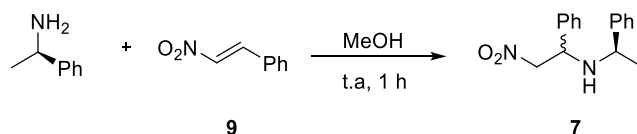
8.6 Síntesis del (*E*)-(2-nitrovinil)benceno **9**.



En un matraz de 30 mL provisto de una barra magnética se adicionan 3.76 mmol (1 equiv) de benzaldehído, 4.51 mmol (1.2 equiv) de nitrometano y 10 mL de metanol y después lentamente 4.51 mmol (1 equiv) de hidróxido de sodio. Esta mezcla se deja agitando durante 4 h y se monitorea mediante cromatografía en capa fina y una vez corroborado el consumo de la materia prima se neutraliza la reacción con una solución de HCl 1 N y se deja agitando media hora más. Nuevamente se monitorea el consumo del producto formado anteriormente mediante cromatografía en capa fina y una vez consumida se evapora el metanol y se extrae la fase orgánica con acetato de etilo o con DCM 3x15 mL. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el crudo de reacción obtenido se purifica por columna cromatográfica utilizando como fase móvil bencina/acetato de etilo en una proporción 95/5. El compuesto **9** se obtuvo como un sólido cristalino amarillo en un rendimiento del 87%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 13.7 Hz), 7.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 129.2, 129.4, 130.0, 132.2, 137.1, 139.1.

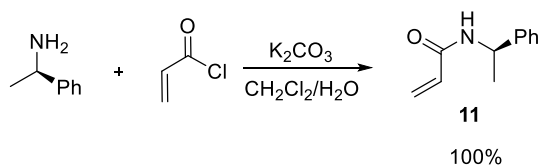
8.7 Síntesis de la 2-nitro-1-fenil-*N*-((*R*)-1-feniletil)etan-1-amina **7**.



En un matraz de 30 mL provisto de una barra magnética se adicionan 0.67 mmol (1 equiv) del nitroalqueno **9** y 0.67 mmol (1 equiv) de (*R*)-metilbencilamina y se adicionan 10 mL de etanol. Esta mezcla se deja en agitación por 1 h a temperatura ambiente hasta observar el consumo de las materias primas mediante cromatografía en capa fina. El compuesto **7** se obtuvo como un líquido amarillo claro translucido. No fue purificado ya que se degrada al entrar en la columna.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H) 1.66 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.61 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.78 (q, *J* = 6.5 Hz, 0.3H), 4.18 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz, 1H), , 4.57 (m, 2H), 7.34 (m, 15H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 22.06, 30.7, 31.2, 60.26, 61.5, 72.0, 72.8, 90.4, 91.0, 126.60, 126.68, 127.4, 127.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.54, 128.58, 128.6, 128.8, 128.9, 129.10, 129.16, 129.2, 129.6, 138.7, 138.5.

8.8 Síntesis de la (*R*)-*N*-(1-feniletíl)acrilolamida **11**.

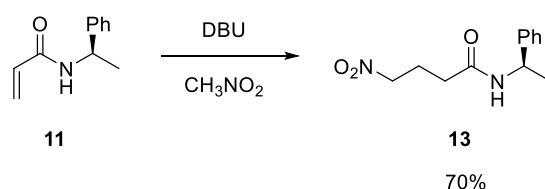


En un matraz de bola de 50 mL provisto con una barra magnética se adicionan 1.65 mmol (1 equiv) de (*R*)-metilbencilamina y se disuelve en 20 mL de una mezcla bifásica DCM/H₂O 1:1. Posteriormente se adicionan 3.30 mmol (2 equiv) de carbonato de potasio y se coloca en un baño de hielo, despues se adicionan 1.98 mmol (1.2 equiv) de cloruro de acrilolo lentamente. Esta mezcla se deja en agitación durante 1.5 horas hasta verificar el consumo de la materia prima

mediante cromatografía en capa fina. Una vez completada se extrae la fase orgánica con DCM (3x15 mL) y se evapora el disolvente bajo presión reducida obteniendo el compuesto **11** como un sólido blanco en un rendimiento cuantitativo. Este compuesto no necesitó de purificación.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (d, $J = 5\text{Hz}$, 3H), 5.17 (q, $J = 5\text{Hz}$, 1H) 5.58 (dd, $J = X$, 1H) 6.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.30 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 48.6, 126.0, 126.1, 127.0, 128.3, 130.8, 143.1, 164.7.

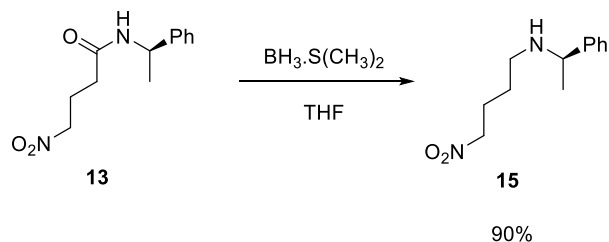
8.9 Síntesis de la (*R*)-4-nitro-*N*-(1-feniletil)butanamida **13**.



En un matraz de bola de 30 mL provisto con una barra magnética se adicionan 0.57 mmol (1 eq) de la acrilamida **11** y se disuelve en 2 mL de nitrometano, posteriormente se adicionan 0.71 mmol (2 eq) de DBU y se deja en agitación durante 1 hora, una vez comprobado el consumo la materia prima por cromatografía en capa fina se adiciona H_2O y extrae la fase orgánica con DCM (3X10 mL) y se procede a purificar por columna cromatográfica utilizando como fase móvil bencina/acetato de etilo 2/1. La nitroamida **13** se obtiene en un rendimiento del 70% como un sólido blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 3H), 2.30 (m, 4H), 4.44 (m, 2H), 5.09 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.30 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 22.9, 32.2, 49.0, 74.7, 126.0, 127.4, 128.7, 169.7.

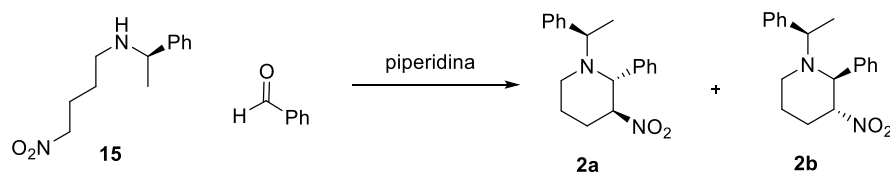
8.10 Síntesis de la (*R*)-4-nitro-*N*-(1-feniletil)butan-1-amina **15**.



En un matraz de bola de 30 mL provisto con una barra se adicionan bajo atmosfera de nitrógeno 1.33 mmol (1 equiv.) de la nitroamida y 10 mL de THF anhidro, el matraz se coloca en un baño de hielo, y se adicionan 6.66 mmol (5 equiv.) de complejo borano sulfuro de dimetilo. Esta mezcla se deja en agitación durante 12 horas tiempo en el que se confirma el consumo de la materia prima mediante cromatografía en capa fina. Se adiciona lentamente 5 mL de metanol y la reacción se lleva a reflujo durante 3 horas con el fin de romper completamente los boronatos formados. Despues se extrae la fase orgánica con salmuera y DCM (3x10 mL). La nitroamida **15** se obtiene como un líquido viscoso traslucido en un rendimiento del 90%.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.50 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.73 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (m, 4H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 24.4, 25.2, 26.7, 46.6, 58.3, 75.4, 126.4, 126.9, 128.4, 145.5.

8.11 Síntesis de la (2*R*,3*S*)-2-fenil-3-nitro-1-((*R*)-1-feniletíl)piperidina **2a** y la (2*S*,3*R*)-2-fenil-3-nitro-1-((*R*)-1-feniletíl)piperidina **2b**.



Experimento 1

En un matraz de bola de 30 mL se adicionan 0.88 mmol (1 equiv.) de la nitroamina **15** y 1.76mmol de benzaldehído (2 equiv.) y 10 mL de DCM posteriormente se adicionan 0.53 mmol (0.6 equiv.) de piperidina. Esta mezcla se deja en agitación durante 72 h, tiempo en el cual se observo el consumo de la materia prima mediante cromatografía en capa fina. Después se evapora el disolvente bajo presión reducida y el crudo de la reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando como fase movil bencina/acetato de etilo en una proporción 95/5 respectivamente. Las piperidinas *trans* **2a** y **2b** se obtuvieron en un rendimiento del 67% y una relación diastereomérica de 52:48 respectivamente.

Experimento 2

En un matraz de bola de 30 mL se adicionan 0.88 mmol (1 equiv.) de la nitroamina **15**, 1.76 mmol de benzaldehído (2 equiv.) y 10 mL de tolueno posteriormente se adicionan 0.53 mmol (0.6 equiv.) de piperidina. La mezcla de reacción se lleva a reflujo y se mantiene por 48 h tiempo en el que se observa el consumo de la materia prima por cromatografía en capa fina. Después el disolvente se evapora bajo presión reducida y se purifica el crudo de la reacción por cromatografía en columna utilizando como fase movil bencina/acetato de etilo 95/5 respectivamente. Las piperidinas *trans* **2a** y **2b** se obtuvieron en un rendimiento del 65% como un líquido viscoso traslucido y un sólido blanco cristalino en una relación diastereomérica de 67:33 respectivamente. . $[\alpha]_D$ **2a**=+148.73 (CH₂Cl₂); $[\alpha]_D$ **2b**=+156.19 (CH₂Cl₂) .

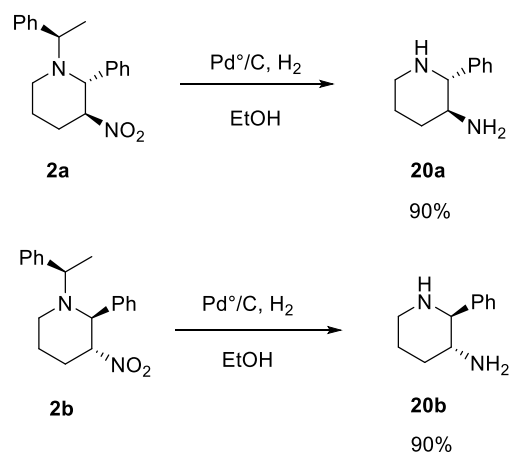
(2*R*,3*S*)- 2-fenil-3-nitro-1-((*R*)-1-feniletíl)piperidina **2a**.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.79 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.76 (ddd, *J* = 12.2, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.36 (m, 4H), 7.47 (m, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 8.3, 23.5, 31.2, 44.1, 54.7, 68.2, 91.4, 126.5, 127.4, 128.0, 128.7, 129.0, 137.5, 143.4.

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

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H) 4.43 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.33 (m, 8H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 18.7, 23.5, 30.6, 44.9, 56.2, 68.2, 92.4, 127.2, 127.8, 128.5, 128.6, 129.0, 137.7, 138.

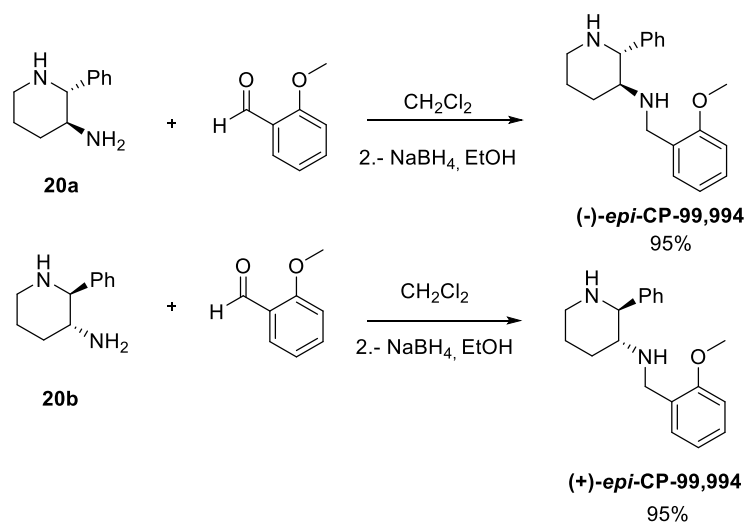
8.12 Síntesis de la (2*R*,3*S*)-2-fenilpiperidin-3-amina **20a** y la (2*S*,3*R*)-2-fenilpiperidin-3-amina **20b**.



En un matraz de 10 mL provisto con una barra magnética se adicionan 0.16 mmol ya sea de la piperidina **2a** o de su diastereoisómero **2b**, posteriormente se adiciona el 100% en peso (50 mg) de paladio soportado en carbono al 10%. Una vez realizado esto se coloca el matraz bajo atmosfera de hidrógeno y con una jeringa se adicionan 3 mL de etanol absoluto y se deja en agitación durante 12 h. una vez confirmado el consumo de la materia prima mediante cromatografía en capa fina se procede a filtrar el crudo de la reacción con etanol a través de un embudo con algodón y celita para la remoción del paladio soportado sobre carbono. El disolvente se evapora bajo presión reducida obteniendo a las correspondiente piperidina **20a** (o su enantiómero **20b**) como un líquido viscoso traslucido en un rendimiento del 90% sin necesidad de purificación.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 2.07 (ddd, $J = 20.7, 8.9, 7.4$ Hz, 1H), 2.74 (td, $J = 11.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (m, 4H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 25.5, 33.7, 47.0, 53.7, 70.4, 128.0, 128.4, 128.7, 141.4.

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



En un matraz de bola de 30 mL provisto con una barra magnética se adicionan 0.75 mmol (1 eq) de la piperidina **20a** (o su enantiómero **20b**) y 0.83 mmol (1.1 eq) de *o*-anisaldehído y se disuelven en 5 mL de DCM y se deja en agitación durante 1 hora hasta observar el consumo de la materia prima por cromatografía en capa fina. Posteriormente se adicionó 0.90 mmol (1.2 eq) de borohidruro de sodio y se adicionó 1 mL de etanol para disolverlo, se deja en agitación durante 1.5 h hasta observar por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. Una vez completada la reacción se adiciona H_2O y se extrae la fase orgánica con DCM (3x10 mL) el disolvente se evapora bajo presión reducida y el crudo de la reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como fase móvil

bencina/acetato de etilo 2/1 dándonos como producto al compuesto **(-)-*epi*-CP-99,994** (o su enantiómero **(+)-*epi*-CP-99,994**) como un sólido amarillo en un rendimiento del 95%. $[\alpha]_D$ **(-)-*epi*-CP-99,994** = -59.59 (CH₂Cl₂); $[\alpha]_D$ **(+)-*epi*-CP-99,994** = +59.82 (CH₂Cl₂) .

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (tdd, *J* = 13.1, 10.9, 4.2 Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 10.8, 9.1, 3.9 Hz, 1H), 2.74 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 5H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 25.3, 30.6, 46.5, 47.3, 54.6, 58.4, 68.0, 109.8, 120.0, 127.5, 127.6, 128.1, 128.2, 128.4, 129.9, 141.9, 157.6.

9 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Robinson T. 1981. *The biochemistry of alkaloids*. 2^a ed. Springer, Nueva York.
- ² Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y. *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2008**, *5*, 193. Reynolds, T. *Phytochemistry*, **2005**, *66*, 1399. O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 435 y referencias citadas en este artículo.
- ³ Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 2545.
- ⁴ Aggarwal, B. B.; Kohr, W. J.; Hass, P. E.; Moffat, B.; Spencer, S. A.; Henzel, W. J.; Bringman, T. S.; Nedwin, G. E.; Goeddel, D. V.; Harkins, R. N. *J. Biol. Chem.*, **1985**, *260*, 2345. Xue, C. B.; Chen, X. T.; He, X.; Roderick, J.; Corbett, R. L.; Ghavimi, B.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Qian M.; Ribadeneira, M. D.; Vaddi, K.; Trzaskos, J. M.; Newton R. C.; Duan, J. J. W.; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 4453.
- ⁵ Aggarwal, B. B.; Natarajan, K. *Eur. Cytokine Network*, **1996**, *7*, 93. Eigler, A.; Sinha, B.; Hartmann, G.; Endres, S. *Immunol. Today*, **1997**, *18*, 487. Newton, R.; Decicco, C. P. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2295. Calosso M.; Wagner M.; Gendrineau T.; Petit M.; Kadouri-Puchot C.; Dechoux. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 4.
- ⁶ Baker, R.; Harrison, T.; Swain, C. J.; Williams, B. J. Eur. Patent, 0528495A1, 1993. Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2545.
- ⁷ Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911. Rosen, T.; Seeger, T. F.; McLean, S.; Desai, M. C.; Guarino, K. J.; Bryce,

-
- D.; Pratt, K.; Heym, J.; Chalabi, P. M., Windels, J. H.; Roth, R. W. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3197.
- ⁸ Colizza, K.; Awad, M.; Kamel, A. *Drug Metab. Dispos.* **2007**, *35*, 884. Obach, R. S.; Margolis, J. M.; Logman, M. J. *Drug Metab. Pharmacokinet* **2007**, *22*, 336.
- ⁹ Wijdeven, M. A.; Willemsen, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2831.
- ¹⁰ Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1837. Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1048.
- ¹¹ Iversen, L. L.; Watling, K. J.; McKnight, A. T.; Williams, B. J.; Lee, C. M. Multi Receptors for Substance P and Related Tachykinins. *Topics in Medicinal Chemistry*: Leeming, P. R., Ed.; The proceedings of the 4th SCI-RSC Medicinal Chemistry Symposium; Royal Society of Chemistry: London, 1988; pp 1-9. Dutta, A. S. *Drugs Future* **1987**, *12*, 781. Pernow, B. *Pharmacol. Rev.* **1983**, *35*, 85.
- ¹² Chang, M. M.; Leeman, S. E. *J. Biol. Chem.* **1970**, *245*, 4780.
- ¹³ von Euler, V. S.; Gaddum, J. H. *J. Physiol.* **1931**, *72*, 577.
- ¹⁴ Vaught, J. L. *Life Sci.* **1988**, *43*, 1419. Payan, D. G. *Annu. Rev. Med.* **1989**, *40*, 341. Nicoll, R. A.; Schenker, C.; Leeman, S. E. *Annu. Rev. Neurosci.* **1980**, *3*, 227.
- ¹⁵ Snider, R. M.; Constantine, J. W.; Lowe, J. A., III; Longo, K. P.; Lebel, W. S.; Woody, H. A.; Drozda, S. E.; Desai, M. C.; Vinick, F. J.; Spencer, R. W.; Hess, H.-J. *Science* **1991**, *251*, 435. McLean, S.; Ganong, A. H.; Seeger, T. F.; Bryce, D. K.; Pratt, K. G.; Reynolds, L. S.; Siok, C. J.; Lowe, J. A., III; Heym, J. *Science* **1991**, *251*, 437.
- ¹⁶ Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911.
- ¹⁷ Rosen, T.; Seeger, T. F.; McLean, S.; Desai, M. C.; Guarino, K. J.; Bryce, D.; Pratt, K.; Heym, J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3197.
- ¹⁸ Chandrasekhar, S.; Mohanty, P. K. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5071.
- ¹⁹ Yamazaki, N.; Atobe, M.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7979.
- ²⁰ Huang, P.-Q.; Liu, L.-X.; Wei, B.-G.; Ruan, Y.-P. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1927.
- ²¹ Liu, R.-H.; Fang, K.; Wang, B.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3307.
- ²² Renzhong F.; Baoguo Z.; Yian S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7577-7580.
- ²³ Pansare, S. V.; Paul, E. K. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 2119.
- ²⁴ Sultane, P. R.; Bhat, R. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11349.

-
- ²⁵ Ahari, M.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-L.; Szymoniak. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2473.
- ²⁶ Kamimura, A.; Yo, R.; Uno H. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 4770.
- ²⁷ Zelocualtecal-Montiel, I.; García-Álvarez, F.; Juárez, J. R.; Orea, L.; Gnecco, D.; Mendoza, A.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Aparicio, D. M.; Pérez-Luna, A.; Terán, J. L. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 67.