

# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



## POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TÉSIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORADO EN  
CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis estereocontrolada de heterociclos nitrogenados a partir de aminas  
quirales. Aplicación a la síntesis de análogos del metilfenidato”

PRESENTA:

M.C. ALAN ESAU AGUILAR AGUILAR

DIRECTOR DE TESIS

DR. DAVID MIGUEL APARICIO SOLANO

CODIRECTOR DE TESIS

DR. JOEL L. TERÁN VAZQUEZ

Noviembre de 2024

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Síntesis Orgánica en el edificio IC9 del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección del Dr. David Miguel Aparicio Solano y el Dr. Joel Luis Terán Vázquez.

La realización de este trabajo se desarrolló con el apoyo económico recibido con la asignación de beca CONAHCYT con número de registro CVU: 819141.

Los insumos requeridos para esta investigación provienen del proyecto A1-S-13280 del fondo FOSEC SEP-Investigación Básica y del proyecto VIEP 2024 con número 00401.

COMISION REVISORA

Dr. Dino Gnecco Medina

Dra. María Laura Orea Flores

Dr. José Aurelio Ortiz Márquez

Dr. Alan Carrasco Carballo

Dra. Gabriela Huelgas Saavedra

## Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología, por aprobar el apoyo económico para el desarrollo de mi estancia doctoral.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y el Instituto de Ciencias por brindar los espacios necesarios para el desarrollo técnico de este protocolo.

A los doctores que forman parte de mi comisión revisora y jurado de tesis, Dr. Dino Gnecco Medina, Dra. María Laura Orea Flores, Dr. José Aurelio Ortiz Márquez, Dr. Alan Carrasco Carballo, Dra. Gabriela Huelgas Saavedra por su apoyo, disposición y tiempo que dedicaron a mejorar este trabajo.

A mis asesores de tesis, el Dr. David Aparicio y el Dr. Joel Terán, que sin su propuesta y estrategia para desarrollar las ideas planteadas no podría culminarse de manera exitosa esta tesis, por su experiencia, conocimientos transmitidos y su constancia. ¡Muchas gracias!

A mis compañeros de laboratorio, (Hisami, David, Rodrigo, Gerardo, Ricardo, Dulce, Felix, Hugo, Jesús y algunos chicharitos Melisa, Angie, Gabriel, Nere, Francisco) por todos los momentos que convivimos durante estos largos años y que prácticamente se volvieron parte de mi día a día, sus consejos, pláticas, trucos y tips, que gracias a ellos el tiempo fue ameno y ayudaron a tener una estadía ligera, por esas risas y también disgustos, pero sobre todo por volverse mis amigos. ¡Gracias!

Finalmente, a mi familia, mis papás Jaime y Neyra por siempre estar al pendiente de su hijo, a mis hermanos queridos Eliu y Neyrita por su apoyo incondicional y en especial a mi esposa Diana y a mi hija Fer, que gracias a ellas me he convertido en la persona de ahora, por su gran apoyo tanto emocional, de tiempo y económico, sin su existencia no podría haber logrado esta meta en mi vida, por poder soportar mis malos ratos y también compartir las alegrías de mi vida, las quiero muchísimo y esta tesis la dedico a ellas. ¡Las AMO!

# Índice

Portada.....	¡Error! Marcador no definido.
Agradecimientos.....	4
Índice.....	5
Abreviaturas .....	7
CAPITULO I .....	9
“Nueva estrategia hacia la síntesis diastereoselectiva del (R)-pípecolínato de metilo y el <i>dextro/eritro</i> -acetoperano a partir de la (S)-metilbencilamina.” .....	9
Índice de compuestos.....	10
Introducción .....	11
Obtención de piperidinas por ciclación intramolecular.....	12
Síntesis de Piperidinas 2-sustituidas .....	13
Antecedentes.....	16
Objetivos .....	28
Objetivo general .....	28
Objetivos particulares .....	28
Metodología .....	29
Análisis retrosintético .....	29
Discusión de resultados .....	30
Conclusiones.....	50
CAPITULO II.....	51
“Síntesis de productos indolizidínicos a partir de la L-prolina.” .....	51
Índice de compuestos.....	52
Introducción.....	54
Antecedentes.....	56
Objetivos .....	60

Objetivo general.....	60
Objetivos particulares .....	61
Metodología.....	62
Discusión de resultados .....	64
Conclusiones.....	81
Perspectivas.....	82
Parte experimental .....	83
* Consideraciones generales.....	83
CAPITULO 1 .....	84
CAPITULO 2 .....	92

## Abreviaturas

$(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$	Cianuro de trimetilsilano
$[\alpha]$	Rotación óptica
$^\circ\text{C}$	Grados Celsius
2,4-DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazina
4-DMAP	4-Dimetilaminopiridina
$\text{Ac}_2\text{O}$	Anhidrido acético
$\text{AcOH}$	Ácido acético
$\text{AcOEt}$	Acetato de etilo
$\text{AlCl}_3$	Tricloruro de aluminio
ATF	Ácido trifluoroacético
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	Complejo borano-tetrahidrofurano
$\text{BH}_3 \bullet \text{S}(\text{CH}_3)_2$	Complejo borano-sulfuro de dimetilo
-Boc	Grupo <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
$\text{Boc}_2\text{O}$	Di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	2-Bromoetanol
Bn	Grupo Bencilo
<i>c</i>	Concentración
CCF	Cromatografía en capa fina
$\text{CDCl}_3$	Cloroformo deuterado
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Diclorometano
$\text{CH}_3\text{CN}$	Acetonitrilo
$\text{CH}_3\text{I}$	Ioduro de metilo
$\text{CHCl}_3$	Cloroformo
Cuant.	Rendimiento cuantitativo
COSY	Correlación espectroscópica homonuclear
dm	Decímetro
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DMAD	Dimetilacetilendicarboxilato
DMAP	Dimetilaminopiridina
<i>ET</i>	Estado de transición
$\text{Et}_2\text{O}$	Éter etílico
$\text{Et}_3\text{N}$	Trietilamina
$\text{EtOH}$	Etanol
EWG	Grupo electroattractor
equiv.	Equivalentes
g	gramos
h	Horas
$\text{H}_2\text{O}_2$	Peróxido de hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
HMDSLi	Hexametildisilazano de litio
Hz	Hertz

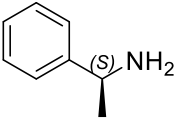
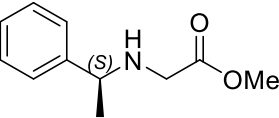
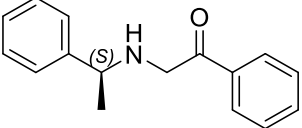
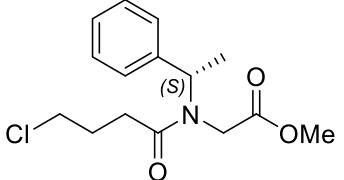
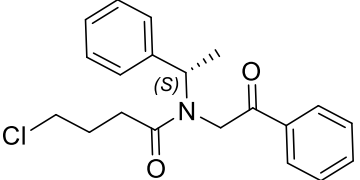
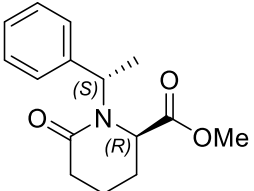
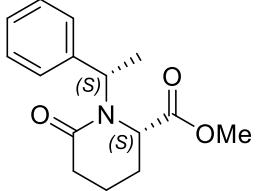
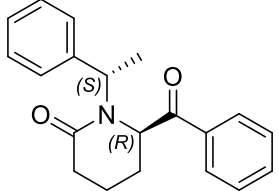
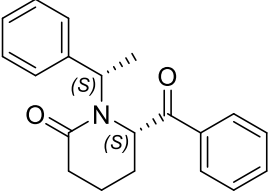
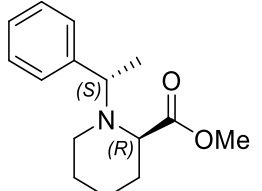
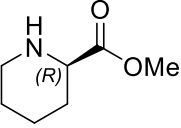
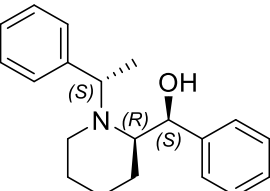
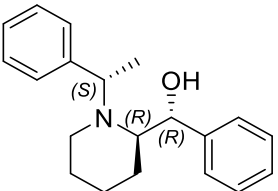
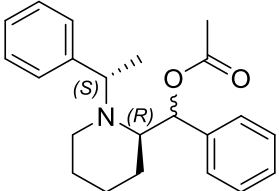
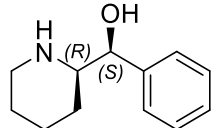
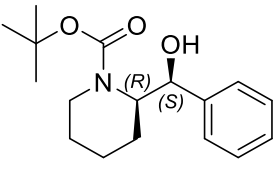
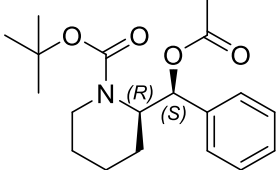
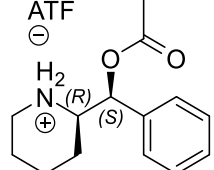
IR	Infrarrojo
$J$	Constante de acoplamiento
K	Kelvin
$K_2CO_3$	Carbonato de potasio
KBr	Bromuro de potasio
$KMnO_4$	Permanganato de potasio
LDA	Diisopropilamido de litio
$LiAlH_4$	Hidruro de litio y aluminio
L-Selectride	Tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
MCRs	Reacciones multicomponente
MeOD	Metanol deuterado
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
mmol	Milimol
mg	Miligramos
$N_2$	Nitrógeno
$Na_2SO_4$	Sulfato de sodio
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
$NaBH_3CN$	Cianoborohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NaI	Ioduro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
$NH_4Cl$	Cloruro de amonio
nm	nanómetros
-OH	Grupo hidroxilo
p.f.	Punto de fusión
Pd/C	Paladio sobre carbono
Ph	Grupo fenilo
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
<i>rd</i>	Relación diastereomérica
RMN $^{13}C$	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN $^1H$	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
$S(CH_3)_2$	Sulfuro de dimetilo
Sec-BuLi	<i>Sec</i> -Butillitio
$Si(CH_3)_4$ ó TMS	Tetrametilsilano
$SiO_2$	Gel de sílice
$S_N2$	Sustitución nucleofílica bimolecular
$SOCl_2$	Cloruro de tionilo
t.a.	Temperatura ambiente
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
$\delta$	Desplazamiento químico



## CAPITULO I

“Nueva estrategia hacia la síntesis diastereoselectiva del (*R*)-pipecolinato de metilo y el *dextro/eritro*-acetoperano a partir de la (*S*)-metilbencilamina.”

# Índice de compuestos

 <p>1</p>	 <p>2</p>	 <p>3</p>
 <p>4</p>	 <p>5</p>	 <p>6A</p>
 <p>6B</p>	 <p>7A</p>	 <p>7B</p>
 <p>8</p>	 <p>9</p>	 <p>10A</p>
 <p>10B</p>	 <p>11</p>	 <p>12</p>
 <p>13</p>	 <p>14</p>	 <p><b>Dextro-eritroacetoperano</b></p>

# Introducción

La piperidina es un heterociclo de seis miembros que está constituido por un átomo de nitrógeno y cinco átomos de carbono con una hibridación  $sp^3$ . Los compuestos que contienen el anillo de la piperidina representan uno de los más importantes fragmentos sintéticos útiles en la construcción de drogas, y en consecuencia su síntesis ha sido ampliamente estudiada durante mucho tiempo.<sup>1</sup> Así, según la base de datos Sci-Finder, se publicaron más de 7,000 artículos relacionados con la piperidina en los últimos cinco años. Por lo tanto, el desarrollo de métodos eficientes y rentables para la síntesis de piperidinas diversamente sustituidas es una tarea importante para la química orgánica moderna.

En los últimos años, se han publicado muchas revisiones sobre métodos específicos para la síntesis de piperidinas,<sup>2,3,4</sup> su funcionalización<sup>5</sup> y su aplicación farmacológica,<sup>6,7,8</sup> dentro de los métodos más comunes tenemos: por ciclación intramolecular, por hidrogenación o reducción de derivados de piperidonas, piridinas o hidropiridinas y por reacciones de anulación de dos o más componentes (Figura I1).

---

<sup>1</sup> Sandmeier, T.; Carreira, E.M. Modern Catalytic Enantioselective Approaches to Piperidines. In *Synthetic Approaches to Nonaromatic Nitrogen Heterocycles*; John Wiley & Sons Ltd.: Hoboken, NJ, USA, **2020**; Chapter 10; pp. 249–271.

<sup>2</sup> Díez-Poza, C.; Barbero, H.; Díez-Varga, A.; Barbero, A. Chapter 2—The Silyl-Prins Reaction as an Emerging Method for the Synthesis of Heterocycles. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G.W., Joule, J.A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2018**; Volume 30, pp. 13–41.

<sup>3</sup> Kaur, G.; Devi, M.; Kumari, A.; Devi, R.; Banerjee, B. One-Pot Pseudo Five Component Synthesis of Biologically Relevant 1,2,6-Triaryl-4-arylamino-piperidine-3-ene-3-carboxylates: A Decade Update. *ChemistrySelect*. **2018**, *3*, 9892–9910.

<sup>4</sup> Kaur, G.; Devi, P.; Thakur, S.; Kumar, A.; Chandel, R.; Banerjee, B. Magnetically Separable Transition Metal Ferrites: Versatile Heterogeneous Nano-Catalysts for the Synthesis of Diverse Bioactive Heterocycles. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 2181–2199

<sup>5</sup> Liu, G.-Q.; Opatz, T. Chapter Two—Recent Advances in the Synthesis of Piperidines: Functionalization of Preexisting Ring Systems. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Scriven, E.F.V., Ramsden, C.A., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, **2018**; Volume 125, pp. 107–234.

<sup>6</sup> Mezeiova, E.; Spilovska, K.; Nepovimova, E.; Gorecki, L.; Soukup, O.; Dolezal, R.; Malinak, D.; Janockova, J.; Jun, D.; Kuca, K.; et al. Profiling donepezil template into multipotent hybrids with antioxidant properties. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 583–606.

<sup>7</sup> Waters, S.; Tedroff, J.; Ponten, H.; Klamer, D.; Sonesson, C.; Waters, N. Pridopidine: Overview of Pharmacology and Rationale for its Use in Huntington's Disease. *J. Huntingt. Dis.* **2018**, *7*, 1–16.

<sup>8</sup> Martinelli, D.; Bitetto, V.; Tassorelli, C. Lasmiditan: An additional therapeutic option for the acute treatment of migraine. *Expert Rev. Neurother.* **2021**, *21*, 491–502.

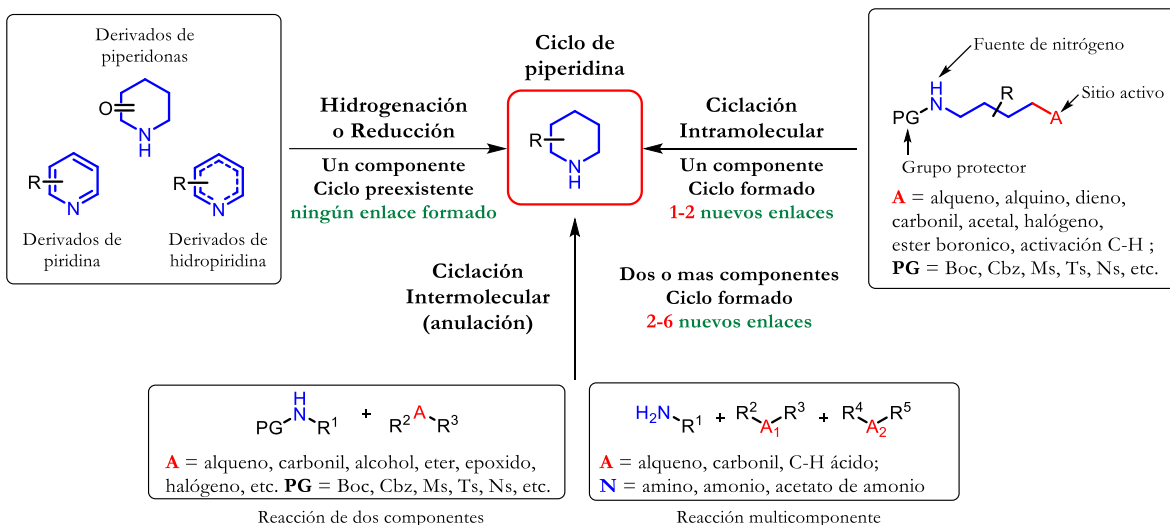


Figura II.- Principales rutas sintéticas para la obtención del ciclo de piperidina.

Como en el desarrollo de este protocolo de tesis empleamos el método de ciclación intramolecular para acceder al anillo piperidínico, a continuación, destacamos algunas particularidades de la reacción de ciclación intramolecular hacia la obtención de piperidinas:

### Obtención de piperidinas por ciclación intramolecular

En la formación de piperidinas a través de ciclación intramolecular, el sustrato contiene un átomo de nitrógeno y uno o más sitios activos directamente involucrados en la ciclación. Es notable que, con la participación directa del átomo de nitrógeno en la reacción de ciclación, un nuevo enlace C-N se forma. En otros casos, la formación de un nuevo enlace C-C también puede ser observado. En la mayoría de los casos, la reacción de ciclación procede de acuerdo con las reglas de Baldwin, establecidas en 1976<sup>9</sup> (Figura I2).

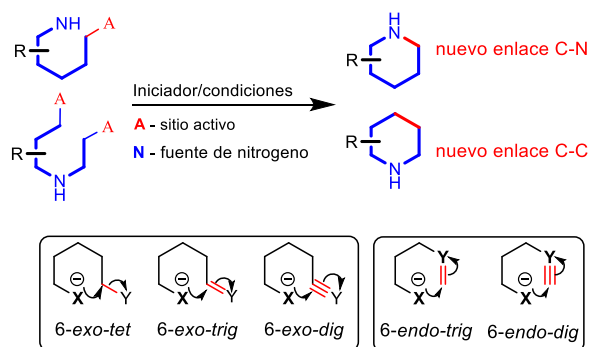


Figura I2.- Principales rutas de ciclación intramolecular para piperidinas.

<sup>9</sup> Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 18, 734.

Específicamente, este proyecto de investigación estuvo orientado hacia la síntesis de piperidinas-2-sustituidas, en este sentido, es importante mencionar que dependiendo del grado de sustitución del anillo piperidínico, así como las posiciones que se desea estén sustituidas, son determinantes para seleccionar el método sintético a utilizar, es por ello por lo que, a continuación, presento algunos de los antecedentes más importantes sobre la síntesis de piperidinas 2-sustituidas.

### Síntesis de Piperidinas 2-sustituidas

Hablando particularmente, las piperidinas 2-sustituidas son compuestos de gran interés que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, como por ejemplo la (*S*)-coniina,<sup>10</sup> el (*S*)-ácido pipecólico,<sup>11</sup> (*S*)-coniceina,<sup>12</sup> (-)-anabasina,<sup>13</sup> (+)-allosedamina,<sup>14</sup> y algunas otras que sintéticamente se han producido actuando como fármacos como el pipradrol,<sup>15</sup> el metilfenidato,<sup>16</sup> el rimiterol,<sup>17</sup> y el levoacetoperano<sup>18</sup> los cuales poseen una diversidad única de actividades en las áreas de la farmacología, biología y medicina (Figura I3). Por lo tanto, su síntesis ha sido ampliamente desarrollada, especialmente aquellas estrategias que permiten el acceso a piperidinas en sus formas enantiomericamente puras.

---

<sup>10</sup>Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7084.

<sup>11</sup>Cant, A. A.; Sutherland, A. *Synthesis*, **2012**, 44, 1935.

<sup>12</sup>Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Chem. Commun.*, **2000**, 1027.

<sup>13</sup>Kunz, H.; Pfengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067.

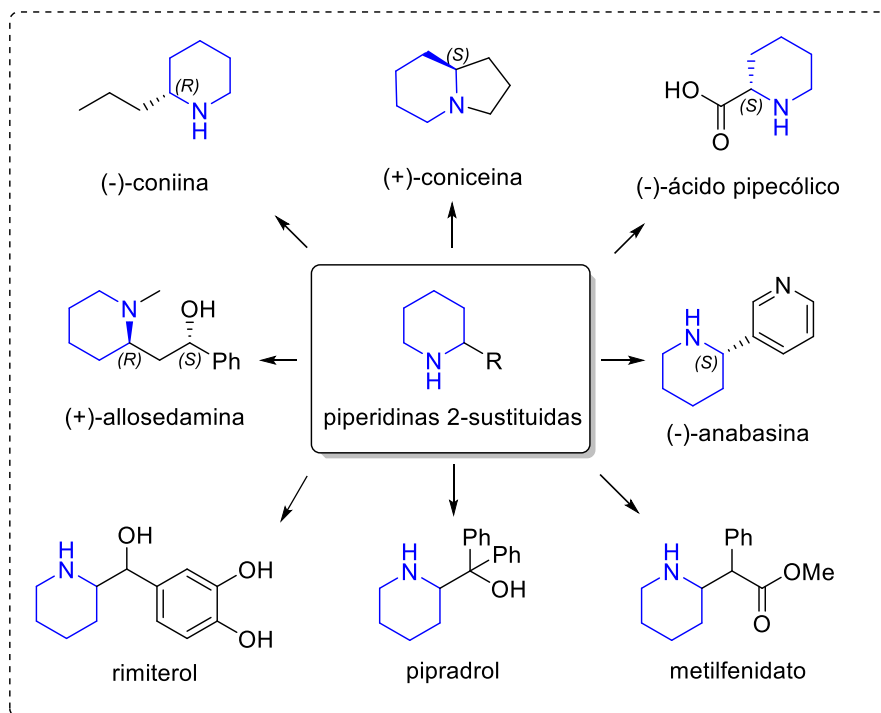
<sup>14</sup>Kang, B.; Chang, S. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7353.

<sup>15</sup>Enders, D.; Pieter, R.; Renger, B.; Seebach, D. *Organic Syntheses*, **1988**, 6, 542.

<sup>16</sup>Pan, D.; Gatley, S. J.; Dewey, S. L.; Chen, R.; Alexoff, D. A.; Ding, Y.; Fowler, J. S. *European Journal of Pharmacology*, **1994**, 264, 177.

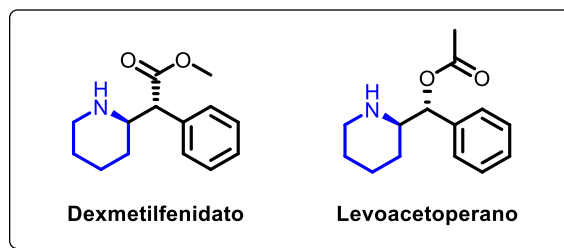
<sup>17</sup> Smith Kline and French Laboratories, Patent DE2047937A.

<sup>18</sup> Patent Number: FR2983197. Konofal, Eric; Figadere, Bruno. 2013



**Figura I3.-** Ejemplos de piperidinas 2-sustituidas de importancia biológica.

Entre las piperidinas 2-sustituidas, específicamente el metilfenidato y sus análogos, han sido fármacos utilizados para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y la narcolepsia en adultos.<sup>19</sup> En este sentido, el Levofacetoperano, un análogo del metilfenidato (Figura I4), fue sintetizado por primera vez a partir de un derivado del ácido pipercolico en 1950 por los laboratorios Rhône Poulenc, el cual muestra una mayor eficacia en comparación con su contraparte, el metilfenidato.<sup>18</sup>



**Figura I4.-** Piperidinas 2-sustituidas farmacológicamente activas.

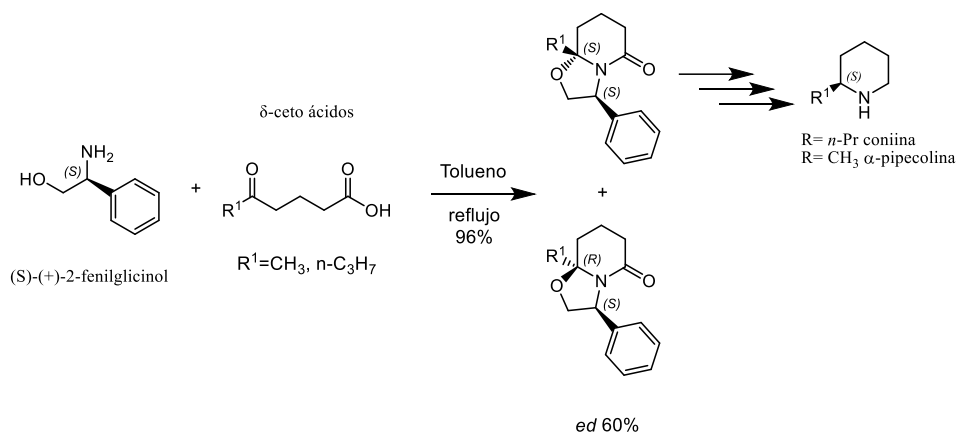
<sup>19</sup>(a) Barkley, R. A. *J. Child Psychol. Psychiatry*, **1977**, 18, 137. (b) Thai, D. L.; Sapko, M. T.; Reiter, C. T.; Bierer, D. E.; Perel, J. M. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 591.

Con base en la importancia que tienen las piperidinas 2-sustituidas se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica que nos permitiera conocer a través del tiempo la manera en que han evolucionado los diferentes métodos para su obtención y a continuación se muestra los antecedentes más importantes.

## Antecedentes

El desarrollo de las piperidinas 2-sustituidas comenzó a partir del año **1886** cuando el investigador Albert Ladenburg sintetizó por primera vez al alcaloide piperidínico 2-sustituido conocido como coniina en su forma racémica, la cual es una sustancia altamente tóxica para humanos y ganado.<sup>20</sup>

Con el objetivo de desarrollar metodologías asimétricas, en **1995** Lhommet y colaboradores<sup>21</sup> llevaron a cabo una síntesis altamente enantioselectiva de piperidinas 2-sustituidas usando como auxiliar quiral al (*S*)-(+)-2-fenilglicinol. Inicialmente forman oxazolopiperidin-2-onas a partir de la condensación de  $\delta$ -ceto ácidos y el (*S*)-(+)-2-fenilglicinol, las cuales fueron obtenidos en altos rendimientos químicos y un exceso diastereomérico del 60%. El producto mayoritario fue tratado en condiciones de reducción para acceder después de varias etapas a la  $\alpha$ -pipecolina y la coniina (Esquema A1).



**Esquema A1.-** Síntesis asimétrica de  $\alpha$ -pipecolina y coniina a partir del (*S*)-(+)-2-fenilglicinol y  $\delta$ -ceto ácidos.

En **1996**, Takahata y colaboradores<sup>22</sup> desarrollaron una nueva ruta asimétrica hacia piperidinas 2-sustituidas, la cual involucra como etapas clave una reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless catalizada por Osmio (AD) y una aminociclación intramolecular. Su método comenzó con la dihidroxilación asimétrica de Sharpless de la 5-hexenilazida correspondiente, donde el uso del ligando (DHQ)2PYR permite acceder al diol quiral en 84% de rendimiento y un 76% de *ee*,

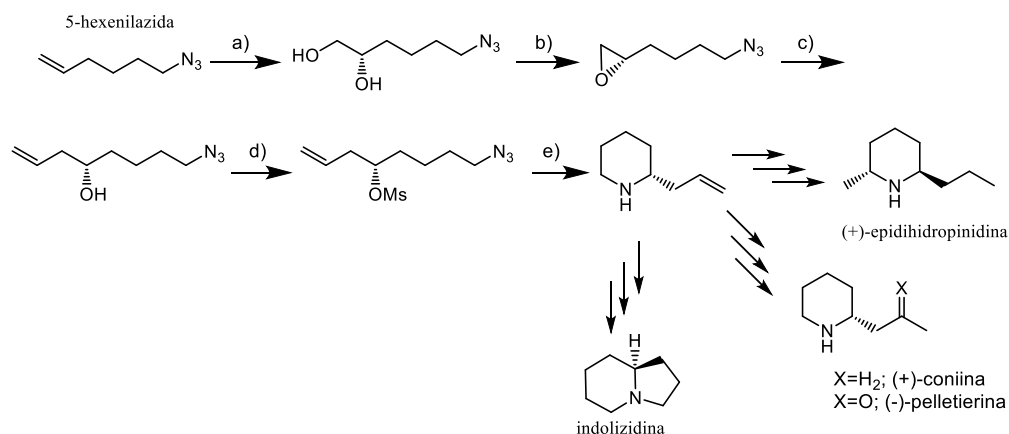
<sup>20</sup> Ladenburg, A. *Deutsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 439.

<sup>21</sup> Lhommet, G.; Freville, S.; Celerier, J. P.; Thuy, V. M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6, 2651.

<sup>22</sup> Takahata, H.; Kubota, M.; Takahashi, S.; Momose, T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1996**, 7, 3047.



este producto se sometió a una reacción de epoxidación dando rendimiento del 85% de la epoxiazida. Después, la apertura del epóxido con bromuro de vinilmagnesio le dio acceso al alcohol alílico en un 75% de rendimiento. A continuación, se promovió la reacción de mesilación del alcohol y finalmente una reacción de Staudinger permitió la hidrólisis de la función azida para generar la correspondiente amina libre que, bajo estas condiciones, inmediatamente cicló a través de una reacción  $S_N2$  para así adquirir el intermediario clave piperidínico, el cual tras varias transformaciones demostró ser útil hacia la obtención de la (+)-coniina, (-)-pelletierina, indolizidina y la (+)-epidihidropinidina (Esquema A2).

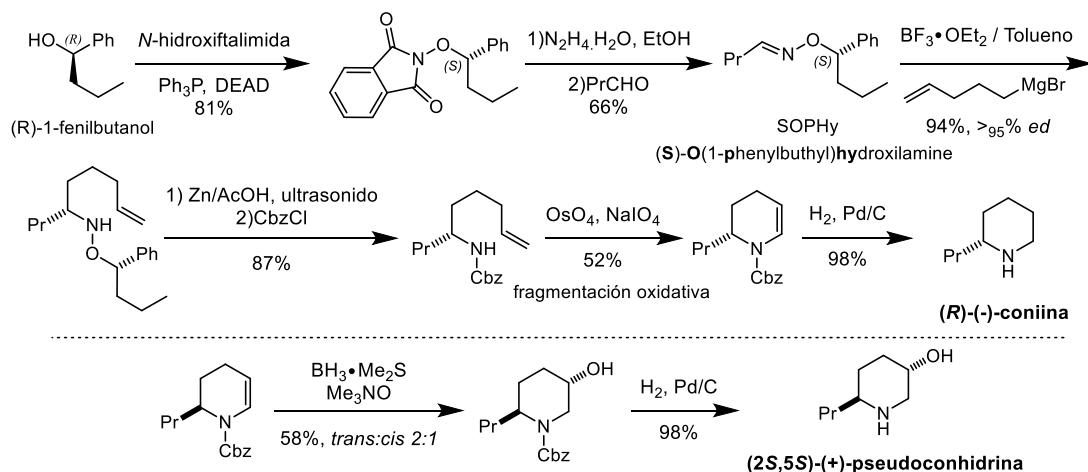


**Esquema A2.-** Síntesis asimétrica de piperidinas 2-sustituidas. *Reactivos y condiciones:* a) 5-hexenilazida,  $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ ,  $(DHQ)_2Pyr$ ,  $K_3Fe(CN)_6$ , rdtto 84%, 76% ee. b) i)  $CH_3C(OCH_3)_3$ /PPTS, ii)  $CH_3COBr$ , iii)  $K_2CO_3$ , rdtto 85%, c)  $CuBr \cdot (CH_3)_2S$ ,  $CH_2=CHMgBr$ -THF, rdtto 75%, d) DMAP, MsCl, rdtto 89%, e) reacción de Staudinger,  $Ph_3P$ , THF- $H_2O$ , 50°C, rdtto 86%.

En 1997, Moody y colaboradores<sup>23</sup> llevaron a cabo la síntesis de la (-)-coniina y (+)-pseudoconhidrina, para ello emplearon una metodología basada en la adición del bromuro de pent-4-enilmagnesio a una oxima quiral derivada del butiraldehído. La materia de partida para la síntesis de la (R)-coniina fue la oxima SOPHY derivada del butiraldehído, la cual fue preparada a partir del (R)-1-fenilbutanol *via* alcoxifitalimida. La adición del reactivo de bromuro de pentenil magnesio a una solución de la oxima previamente preparada, en presencia de  $BF_3 \cdot OEt_2$  generó la hidroxilamina deseada en excelente rendimiento químico y estereoquímico. Posteriormente, el enlace N-O fue removido empleando Zn/AcOH y la amina resultante fue protegida *in situ* con

<sup>23</sup> Moody, C. J.; Lightfoot, A. P.; Gallagher, P. T. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 746.

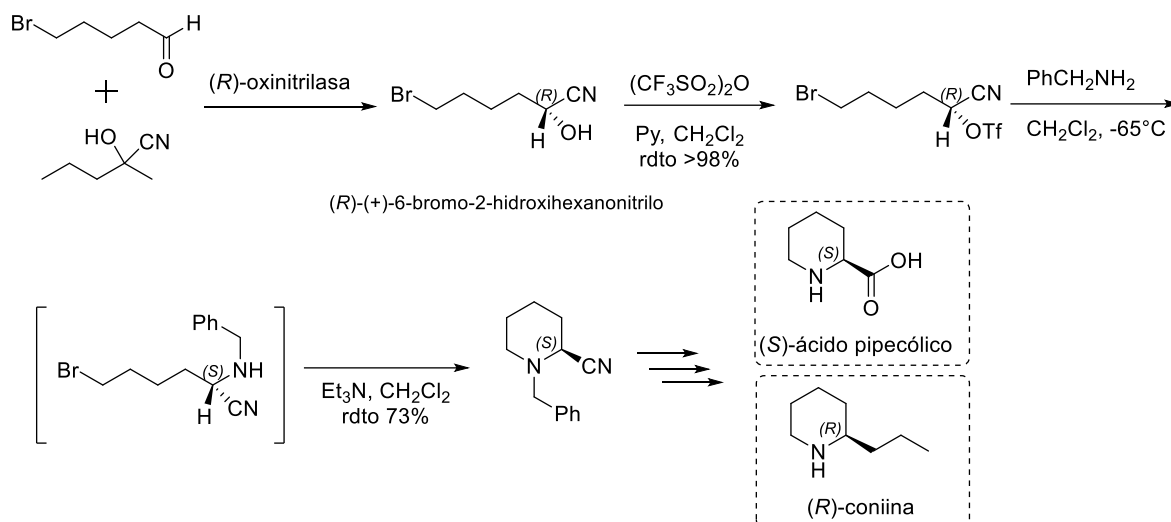
CbzCl generando el carbamato correspondiente. La ruptura oxidativa del doble enlace promovió la inmediata ciclación y deshidratación en rendimientos modestos. Finalmente, una hidrogenación Pd/C generó la (R)-(-)-coniina. De manera similar la síntesis de la oxima ROPHy permitió acceder a la (2*S*,5*S*)-(+)-pseudoconiina siguiendo la misma metodología (Esquema A3).



**Esquema A3.-** Síntesis asimétrica propuesta por Moody y colaboradores para la obtención de la (R)-(-)-coniina y (2*S*,5*S*)-(+)-pseudoconiina.

En 1998, Nazabadioko y colaboradores<sup>24</sup> prepararon a la (*S*)-2-cianopiperidina, la cual provee un nuevo acceso a piperidinas 2-sustituidas. Su síntesis está basada en la reacción enantioselectiva catalizada por (*R*)-oxinitrilasa para la preparación de (*R*)-(+)-6-bromo-2-hidroxihexanonitrilo, el cual fue el intermediario que utilizaron como materia de partida. La transformación del grupo hidroxilo en un buen grupo saliente lo llevaron a cabo mediante la formación del derivado trifluorometansulfonilo, y en una segunda etapa donde se lleva un proceso de doble sustitución en primer lugar el grupo trifluorometansulfonato fue sustituido por la bencilamina con inversión de la configuración y en segundo lugar una sustitución intramolecular del grupo amino sobre el átomo de bromo permitió acceder al anillo de piperidina 2-sustituida. La (*S*)-2-cianopiperidina demostró ser de gran utilidad para la preparación de diversas piperidinas 2-sustituidas como él (*S*)-(-)-ácido pipercolico y la (R)-(-)-coniina tras varias etapas de reacción (Esquema A4).

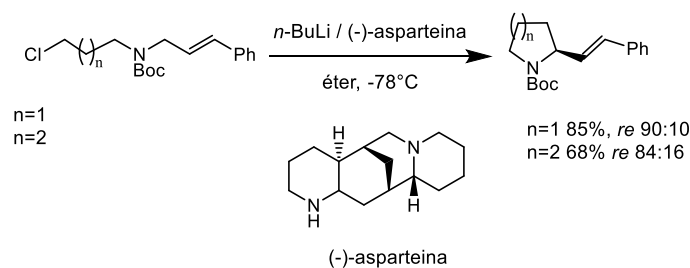
<sup>24</sup> Nazabadioko, S.; Pérez, R. J.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1597.



¡Error! Marcador no definido.

**Esquema A4.-** Metodología establecida por Nazabadioko y colaboradores hacia la síntesis del (S)-(-)-ácido pipecolico y la (R)-(-)-coniina.

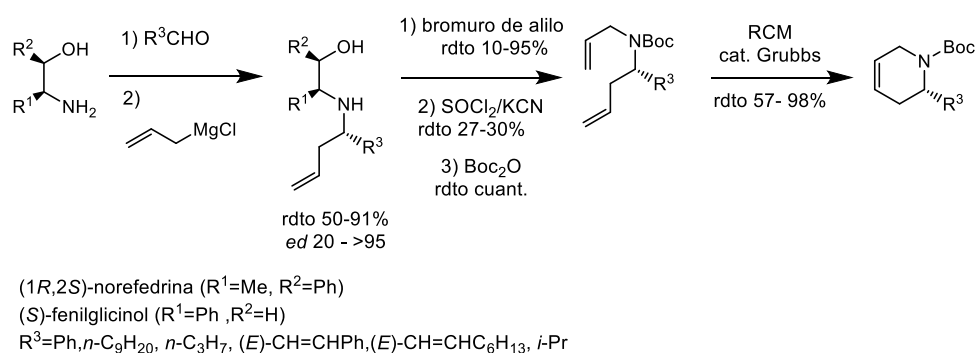
En **1999**, Serino y colaboradores<sup>25</sup> llevaron a cabo la síntesis de pirrolidinas y piperidinas 2-sustituidas a través de una reacción asimétrica de litiación-ciclación intramolecular usando al complejo de *n*-BuLi/(-)-aspartaina frente a *N*-Boc-*N*-(3-halopropil)-alilaminas. En su reporte demuestran que el uso del complejo *n*-BuLi/(-)-aspartaina promueve la obtención de productos enantioenriquecidos. Al tartar a la *N*-Boc-(4-clorobutil)-cinnamilamina con *n*-BuLi/(-)-aspartaina a  $-78^{\circ}\text{C}$  seguido de un aumento gradual de la temperatura obtuvieron a la alquenilpiperidina correspondiente en un rendimiento del 68% y una relación enantiomerica 84:16 (Esquema A5).



<sup>25</sup> Serino, C.; Stehle, N.; Park, Y. S.; Florio, S.; Beak, P. J. *Org. Chem.* **1999**, 64, 1160.

**Esquema A5.-** Obtención de pirrolidinas y piperidinas *N*-Boc-2-sustituidas a través de la propuesta de Serino.

En el **2000**, Agami y colaboradores<sup>26</sup> desarrollaron una estrategia hacia la obtención de *N*-Boc- $\Delta$ -4,5-piperidinas 2-sustituidas. Su protocolo se basó en las siguientes etapas sintéticas: la reacción del cloruro de alilmagnesio con el producto generado de la condensación entre un  $\beta$ -aminoalcohol enantiopuro y un aldehído generó la formación diastereoselectiva del aminoalcohol homoalílico correspondiente. La *N*-alilación, seguida de una *N*-desalquilación quimioselectiva del residuo del aminoalcohol, generó la amina di olefínica. Finalmente, la protección del grupo amino seguida de una reacción de RCM (Ring closing metathesis) permitió el acceso a la *N*-Boc- $\Delta$ -4,5-piperidina 2-sustituida (Esquema A6).

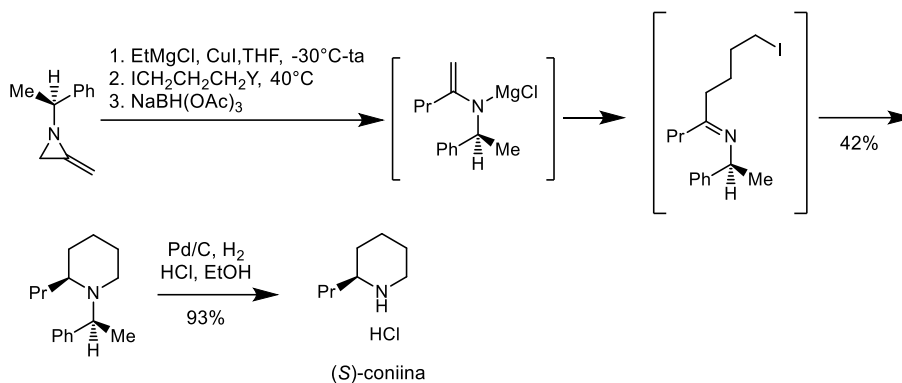


**Esquema A6.-** Síntesis de *N*-Boc- $\Delta$ -4,5-piperidina 2-sustituida propuesta por Agami y colaboradores.

En el **2001**, Hayes y colaboradores<sup>27</sup> desarrollaron la síntesis asimétrica de la (*S*)-coniina a partir de (*S*)-1-(1-feniletíl)-2-metilenaziridina usando una reacción acoplada multicomponente. Su estudio comenzó con la formación de la (*S*)-1-(1-feniletíl)-2-metilenaziridina la cual fue fácilmente obtenida en dos etapas desde la (*S*)-feniletilamina. El tratamiento de este sustrato con EtMgCl y ioduro de cobre, seguido de la adición de 1,3-diiodopropano y finalmente triacetoborohidruro de sodio generó el núcleo piperidínico 2-sustituido en un 42% de rendimiento y como un único diastereoisomero después de purificar por cromatografía sobre alumina neutra. La hidrogenólisis del producto piperidínico anteriormente obtenido permitió la obtención de la (*S*)-coniina en 93% de rendimiento, y un exceso enantiomérico >95% (Esquema A7).

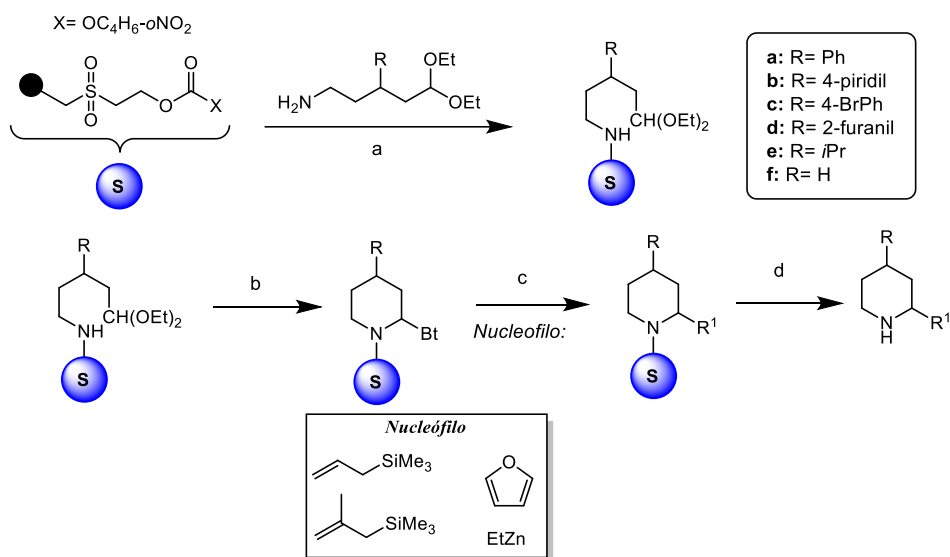
<sup>26</sup> Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4639.

<sup>27</sup> Hayes, J. F.; Shipman, M.; Twin, H. *Chem. Commun.* **2001**, 18, 1784.



**Esquema A7.-** Síntesis asimétrica de la (*S*)-coniina propuesta por Hayes y colaboradores.

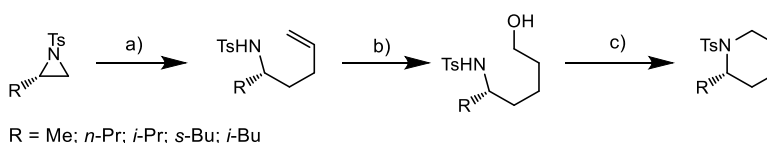
Veerman y colaboradores<sup>28</sup> en el **2002**, propusieron un procedimiento eficiente de fase sólida para la síntesis de piperidinas 2-sustituidas. Su trabajo sintético comenzó con el acoplamiento de amino-cetales sustituidos con una resina de poliestireno modificada, una vez obtenidos estos intermediarios se sometieron a condiciones de ciclación, utilizando cantidades catalíticas de *p*TSA, seguido de la adición de un exceso de 1*H*-benzotriazol dando como resultado a las piperidinas 2-Bt sustituidas, éstas piperidinas fueron acopladas con una serie de nucleófilos siguiendo la química de ion *N*-aciliminio que, tras la remoción de la resina lograron acceder a piperidinas 2-sustituidas y 2,4-disustituidas (Esquema A8).



<sup>28</sup> Veerman, J. J. N.; Klein, J.; Aben, R. W.M.; Scheeren, H. W.; Kruse, C. G.; Maarseveen, J. H. V.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3133.

**Esquema A8.-** Síntesis de piperidinas 2- y 2,4-sustituidas propuesta por Veerman y colaboradores. *Reactivos y condiciones:* (a) DIPEA, THF, ta; (b) pTSA (cat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30min, luego 1-HBt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, (c) nucleófilo, BF<sub>3</sub> OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - ta, (d) 1M NaOMe, THF/MeOH (2:1, v/v), ta.

En **2007** Singh y colaboradores,<sup>29</sup> emplearon una metodología para la síntesis de *N*-tosilpiperidinas 2-sustituidas partiendo de *N*-tosilaziridinas quirales  $\alpha$ -sustituidas derivadas de *L*- $\alpha$ -aminoácidos. En la primera etapa, la apertura regioselectiva de estas aziridinas con bromuro de alilmagnesio fue lograda en casi rendimientos cuantitativos. Los alquenos obtenidos, fueron sometidos a una reacción de hidroboración-oxidación para generar 1,5-*N*-tosilaminoalcoholes en muy buenos rendimientos. Después, los alcoholes fueron ciclados utilizando trifenilfosfina y diisopropildicarboxilato a través de una condensación de Mitsunobu. Empleando esta metodología sintetizaron una serie de piperidinas 2-sustituidas de importancia biológica (Esquema A9).



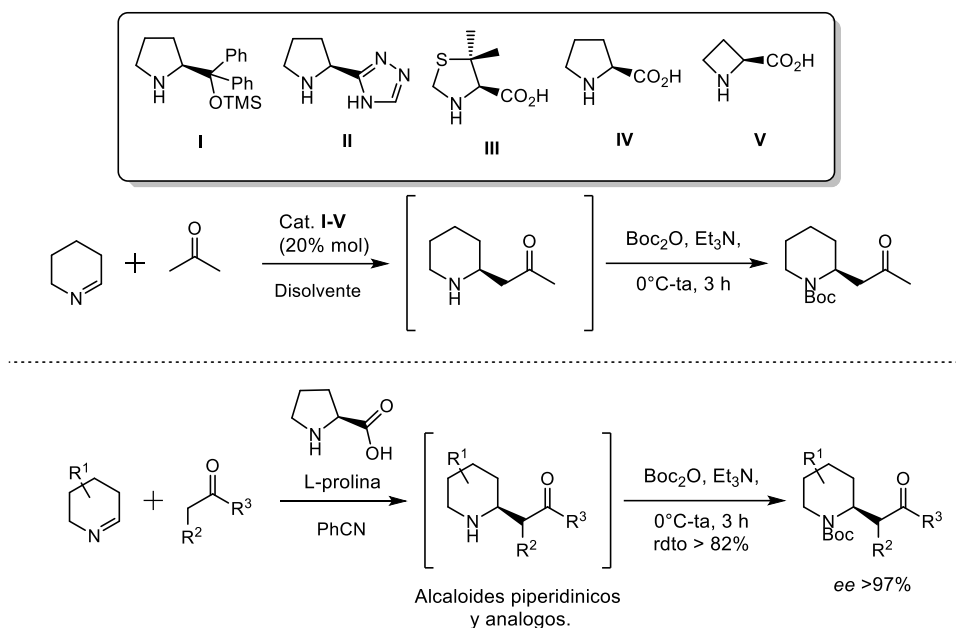
a) bromuro de alilmagnesio, THF • Et<sub>2</sub>O (1:1), -78°C-ta, 6h (95%-99% rdto); b) (i) BH<sub>3</sub> • DMS, THF, -10°C-ta, 8h (ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, 0°C-ta, 2h (77%-85% rdto); c) DIAD, Ph<sub>3</sub>P, THF, 0°C-ta, 8h, (90%-96% rdto).

**Esquema A9.-** Síntesis de piperidinas 2-sustituidas propuesta por Singh y colaboradores.

Por su parte Monaco y colaboradores<sup>30</sup> en el **2011**, inspirados en el enfoque biosintético de heterociclos nitrogenados de 6 miembros 2-sustituidos, estudiaron la reacción de adición organocatalítica de tipo Mannich de cetonas activadas a  $\Delta^1$ -piperidinas. Los mejores resultados fueron obtenidos cuando emplearon los organocatalizadores IV y V, obteniendo las piperidinas 2-sustituidas en rendimientos químicos moderados, pero excelente enantioselectividad (Esquema A10).

<sup>29</sup> Singh, V. K.; Bisai, A. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 1907.

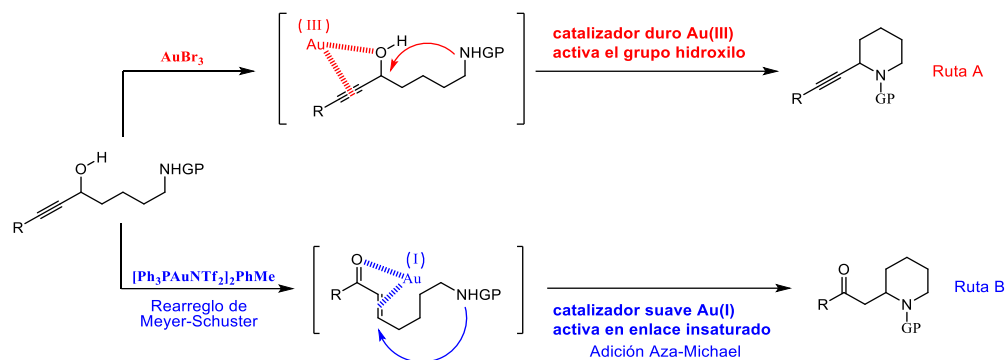
<sup>30</sup> Monaco, M. T.; Renzi, P.; Schietroma, D. M., S.; Bella, M. *Organic Letters*, **2011**, 13, 4546.



**Esquema A10.-** Síntesis de piperidinas 2-sustituidas propuesta por Monaco y colaboradores.

En **2015**, Morita y colaboradores<sup>31</sup> plantearon el uso de catalizadores de oro duros (III) y blandos (I) que brindan un fácil acceso a dos tipos de piperidinas 2-sustituidas a partir de alcoholes propargílicos. De este modo, al calentar a los alcoholes propargílicos en presencia de  $\text{AuBr}_3$ , el resultado obtenido fue la ciclación que generó a las piperidinas que contienen el grupo acetilénico, provocado por la activación del grupo hidroxilo al coordinarse con el oro (III). Por otro lado, el catalizador  $[\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2]_2\text{PhMe}$  induce un rearrreglo de tipo Meyer-Schuster de los alcoholes propargílicos para dar como productos cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, las cuales sufren una adición intramolecular Aza-Michael para proveer a piperidinas que contienen un grupo carbonilo, consecuencia de la coordinación del triple enlace con oro (I) (Esquema A11).

<sup>31</sup> Morita, N.; Tsunokake, T.; Narikiyo, Y.; Harada, M.; Tachibana, T.; Saito, Y.; Ban, S.; Hashimoto, Y.; Okamoto, I.; Tamura, O. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 6269.

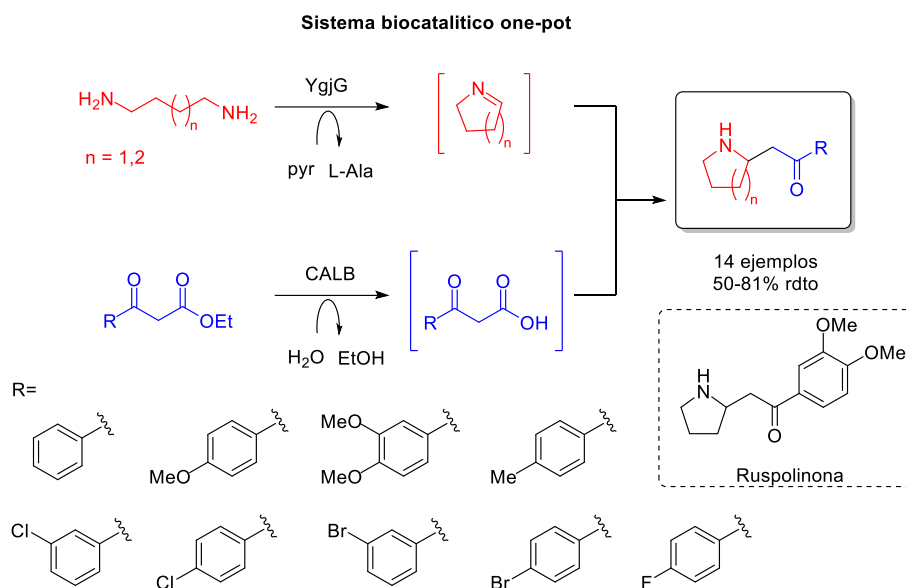


**Esquema A11.-** Síntesis de piperidinas 2-sustituidas propuesta por Morita y colaboradores.

En 2018 Galman y colaboradores<sup>32</sup> implementaron un nuevo enfoque multienzimático basado en la combinación de una lipasa con una  $\alpha,\omega$ -diaminotransaminasa para la síntesis de alcaloides *N*-heterocíclicos 2-sustituidos. Su metodología se basa en la conversión de 1,4-diaminobutano o 1,5-diaminopentano a iminas cíclicas, seguido de la adición de Mannich de 3-cetoácidos, y a continuación una reacción de descarboxilación que permite el acceso a una variedad de análogos de pirrolidinas y piperidinas 2-sustituidas. Determinaron, que el uso de una  $\alpha,\omega$ -diaminotransaminasa (YgjG) exhibe una estricta preferencia para diaminas lineales, con  $\alpha$ -cetoglutarato (o piruvato) como aceptor, al someter al ácido benzoilacético a la cascada enzimática promueve una reacción de descarboxilación. Basándose en los resultados exitosos de adición de tipo Mannich bajo las condiciones ya optimizadas, utilizaron una serie de 3-cetoesteres aromáticos sustituidos, demostrando rendimientos de regulares a excelentes, y la síntesis fácil y eficiente de productos naturales como la ruspolinona y sus análogos piperidínicos (Esquema A12).

<sup>32</sup> Galman, J. L.; Slabu, L.; Parmeggiani, F.; Turner, N. J. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11316.





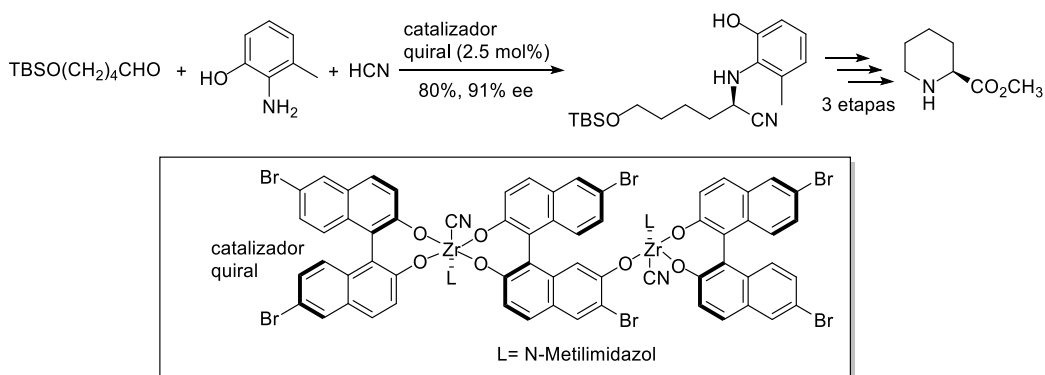
**Esquema A12.-** Síntesis de piperidinas 2-sustituidas propuesta por Galman y colaboradores.

Como se ha demostrado, la alta importancia que tienen las piperidinas 2-sustituidas ha llevado al desarrollo de una amplia variedad de metodologías sintéticas que involucran una gran diversidad de rutas con el objetivo de acceder a este tipo de compuestos en altos rendimientos químicos y estereoquímicos.

En este trabajo desarrollamos la síntesis estereocontrolada de piperidinas-2-sustituidas, a través de una reacción de ciclación intramolecular 6-*exo-tet* para acceder específicamente al pipercolinato de metilo y el levofacetoperano, por lo que a continuación se presentan algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre la síntesis de estos compuestos piperidínicos.

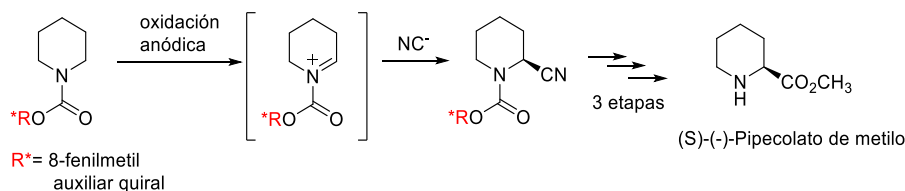
Kobayashi y colaboradores,<sup>33</sup> en el año **2000** reportaron la síntesis enantioselectiva del pipercolato de metilo, empleando como etapa clave una reacción catalítica asimétrica de Strecker, empleando un catalizador quirral de zirconio (Esquema A13).

<sup>33</sup> Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762.



**Esquema A13.-** Síntesis enantioselectiva del piperolato de metilo propuesta por Kobayashi y colaboradores.

Kamal y colaboradores<sup>34</sup> en **2010** reportaron la síntesis asimétrica del piperolato de metilo. La síntesis consistió en llevar a cabo una oxidación anódica de piperidinas *N*-protegidas con carbamatos quirales. El ión aciliminio resultante lo emplearon como una fosa catiónica que hicieron reaccionar con nitrilo. Finalmente, la hidrólisis del grupo nitrilo y su posterior esterificación, les permitió acceder al piperolato de metilo con rendimientos químicos y estereoquímicos moderados (Esquema A14).

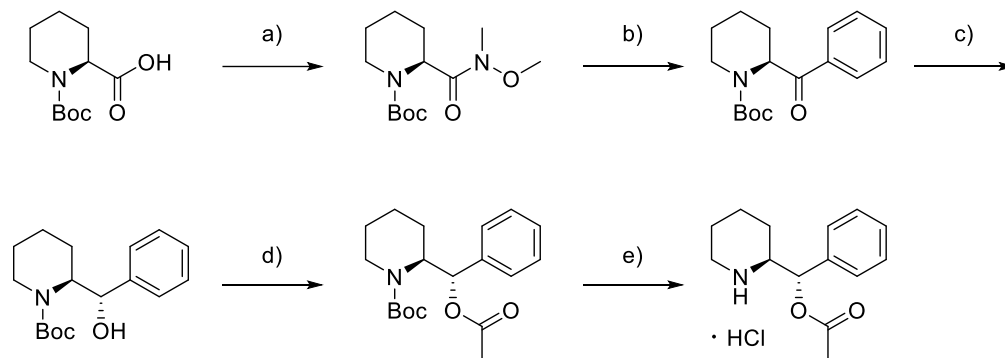


**Esquema A14.-** Síntesis estereocontrolada del (*S*)-(-)-Piperolato de metilo.

El único reporte sobre la obtención del acetoperano lo describe la patente WO13079873 publicada en el año **2013**, donde la síntesis comienza a partir del (*S*)-Ácido piperólico *N*-boc protegido, y el cual transforman a su amida de Weinreb con el uso de *N*-*O*-dimetilhidroxilamina, este intermediario lo hacen reaccionar con fenilitio para acceder a la cetona correspondiente, la cual es sometida a condiciones reductoras con *L*-selectride para generar el alcohol secundario de configuración (*S*). Posteriormente, el alcohol secundario es acetilado con anhídrido acético.

<sup>34</sup> Markandeya, N.; Shankaraiah, N.; Reddy, Ch.-S.; Silva-Santos, L.; Kamal, A. *Tet. Asymm.*, **2010**, *21*, 2625

Finalmente, el levoacetoperano es generado en un 27% de rendimiento global y una pureza del 97% tras remover el grupo protector Boc con HCl (Esquema A15).



Reactivos y condiciones: a) MeNHOMe, Et<sub>3</sub>N, BOP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 83% b) PhLi, Et<sub>2</sub>O, 52%, c) L-selectride, THF, 76%, d) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, 4-DMAP, 95%, e) HCl 12N, Et<sub>2</sub>O, 87%.

**Esquema A15.-** Síntesis del levoacetoperano a partir del *N*-Boc-(*S*)-ácido piperídico

Con base en los anteriores antecedentes, nos propusimos los siguientes objetivos:

# Objetivos

## Objetivo general

Desarrollar una nueva metodología de ciclación intramolecular que nos permita sintetizar intermediarios piperidínicos quirales útiles como bloques de construcción hacia la obtención de piperidinas 2-sustituidas enantiopuras con actividad farmacológica.

## Objetivos particulares

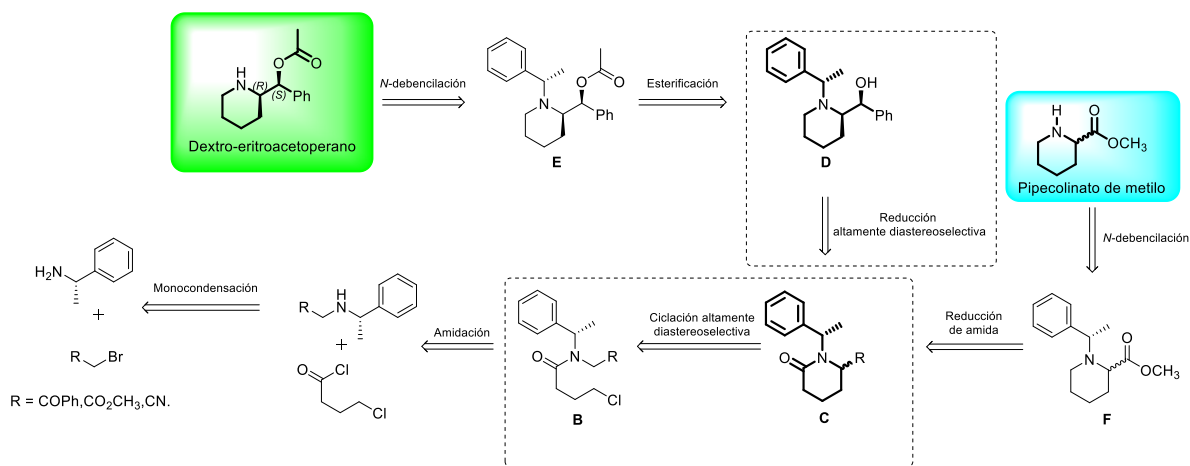
- Acceder a amidas quirales *N*-(4-clorobutanoil) sustituidas con diferentes grupos electroattractores a partir de la (*S*)-(-)-metilbencilamina.
- Someter a las amidas previamente preparadas a condiciones de ciclación intramolecular para generar lactonas 2-sustituidas y evaluar su rendimiento químico y estereoquímico.
- Determinar la configuración de los nuevos centros quirales.
- Proponer un mecanismo que explique la diastereoselectividad observada.
- Demostrar la utilidad de los productos cíclicos obtenidos al llevar a cabo la síntesis de piperidinas 2-sustituidas de interés farmacológico, específicamente el pipercolinato de metilo y acetoperano.
- Optimizar las condiciones de reacción en cada etapa sintética.
- Caracterizar por diversos métodos espectroscópicos los productos obtenidos en cada paso de reacción.

# Metodología

## Análisis retrosintético

Para cumplir con los objetivos planteados, proponemos el siguiente análisis retrosintético:

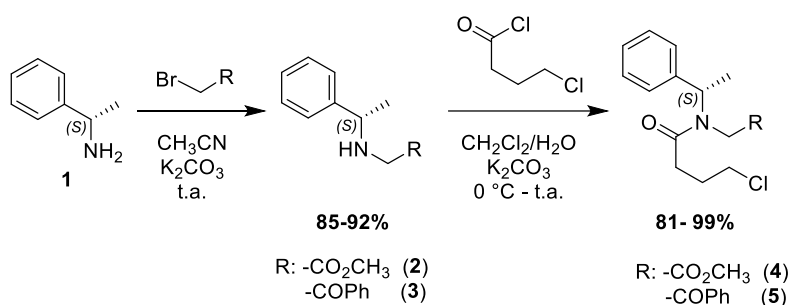
El dextro-eritroacetoperano podría ser obtenido por la reacción de *N*-desbencilación de la piperidina *N*-protegida **E**, la cual a su vez es sintetizada a partir de la esterificación del alcohol **D** proveniente de la reducción altamente diastereoselectiva de uno de los intermediarios **C**, y la cual es una de las etapas clave de la metodología. Por otro lado, el pipercolinato de metilo podría ser generado a partir de la reacción de *N*-desbencilación del compuesto **F**, que es generado por la reducción del grupo amida de uno de los intermediarios **C**. Ambos productos convergen en la adquisición de los intermediarios quirales cíclicos **C**, los cuales se conseguirían a partir de otra etapa clave del proceso que es a través de una ciclación intramolecular de las amidas quirales con diferentes grupos electroattractores **B**, que se consiguen tras una reacción de amidación para acceder a las aminas secundarias correspondientes y su previa condensación de la (*S*)-(-)-metilbencilamina con diversos bromuros  $\beta$ -sustituidos con grupos electroattractores (Esquema M1).



Esquema M1.- Análisis retrosintético para la obtención del dextro-eritroacetoperano y el pipercolinato de metilo.

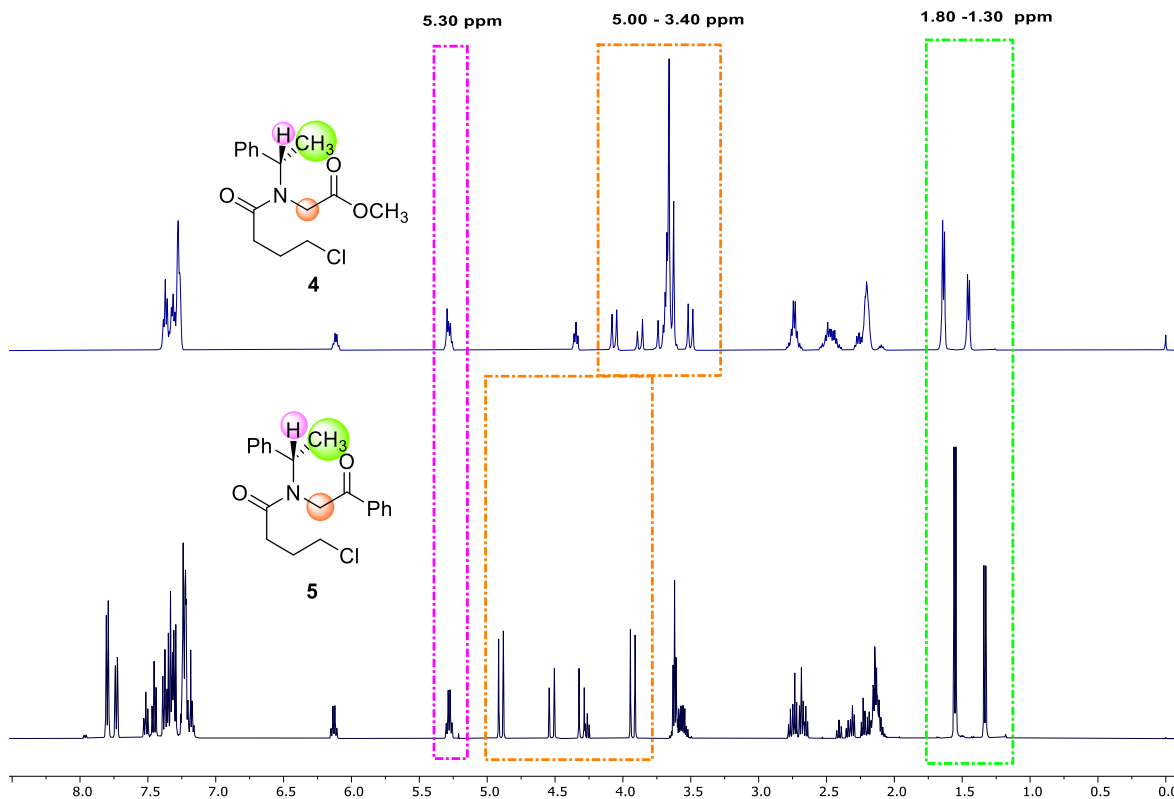
## Discusión de resultados

La ruta sintética comienza con la formación de las haloamidas quirales **4** y **5** a partir de la (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina **1**, las cuales contienen un EWG como sustituyente, específicamente los derivados generados fueron aquellas estructuras con el grupo ester y cetona. La obtención de estas sustancias se logró en dos etapas de reacción, la primera consistió en realizar una reacción  $S_N2$  utilizando  $\text{CH}_3\text{CN}$  como disolvente y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, lo que permitió sintetizar las aminas secundarias correspondientes en altos rendimientos químicos. En el segundo paso, se condensaron las aminas secundarias quirales con el cloruro de 4-clorobutirilo hacia la formación de sus amidas correspondientes, para ello se emplearon las condiciones utilizadas por nuestro grupo de investigación, un sistema bifásico de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  como disolvente y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, para así acceder a las haloamidas quirales en altos rendimientos químicos (Esquema DR1).



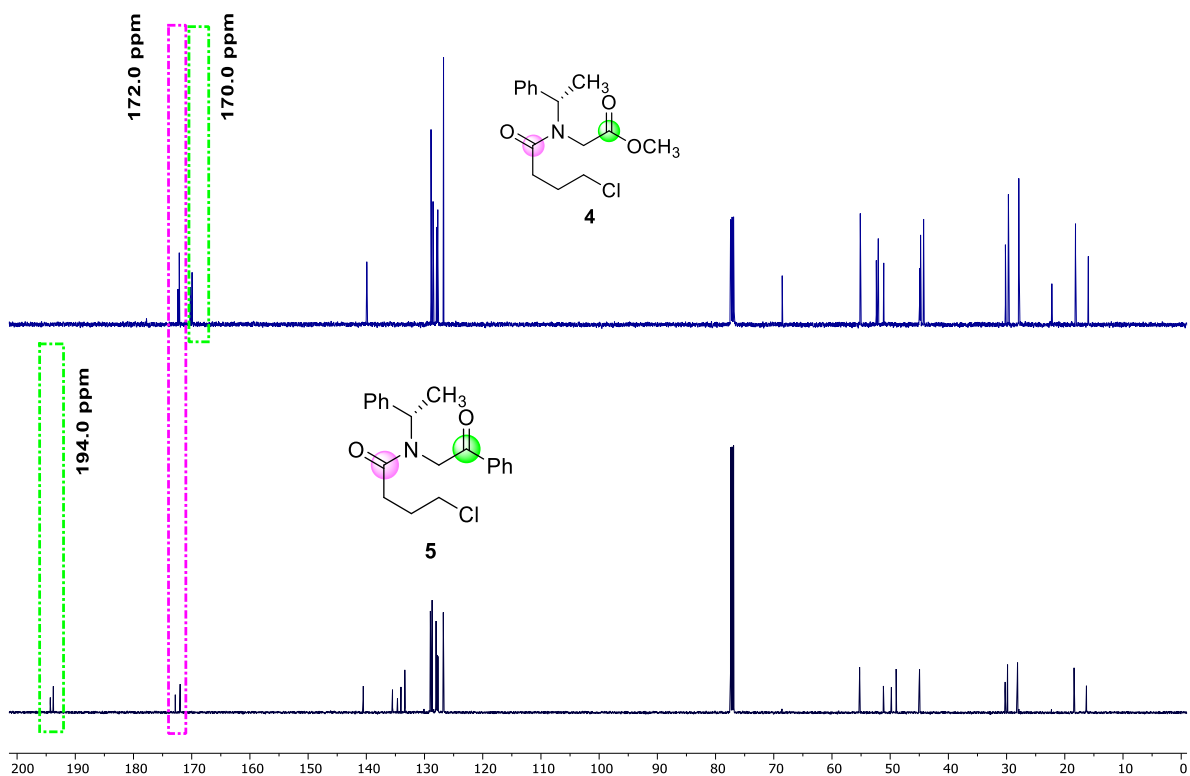
**Esquema DR1.-** Obtención de las haloamidas quirales **4** y **5** a partir de la (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina. **1**.

Las principales señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  que nos indicaron la obtención de las amidas quirales **4** y **5** pueden ser divididas en 3 zonas principales, además hay que señalar que es evidente un efecto rotacional, que provoca el desdoblamiento de las señales debido a los dos conformeros que se generan en solución. Destacamos las señales del rotámero mayoritario; en la región de 5.30 ppm se encuentra una señal cuádruple que corresponde al hidrógeno bencílico quiral, en el segundo segmento de 5.00 ppm a 3.40 ppm se puede observar las señales dobles de los hidrógenos diastereotópicos del metileno alfa al EWG, y finalmente en la zona de 1.80 ppm a 1.30 ppm está presente una señal doble de los hidrógenos del metilo que proviene de la metilbencilamina (Imagen DR1).



**Imagen DR1.-** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de los compuestos 4 y 5.

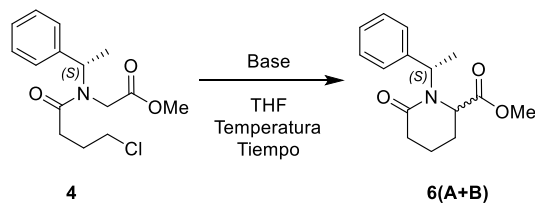
A través del análisis de RMN <sup>13</sup>C de los derivados 4 y 5, se destaca en 172.0 ppm una señal presente en los tres espectros, y que es evidencia de la formación del carbonilo de amida, también es notorio la duplicidad de las señales, nuevamente provocadas por el equilibrio rotamérico. Las demás señales concuerdan con las estructuras propuestas (Imagen DR2).



**Imagen DR2.-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **4** y **5**.

Ya con los compuestos acilamida **4** y **5** en mano, nos propusimos analizar su comportamiento frente a su reacción de ciclación intramolecular, para ello empleamos diversas condiciones de reacción en las que se variaron la naturaleza de la base, temperatura y tiempo.

El primer estudio lo llevamos a cabo con la acilamida **4**, los resultados más sobresalientes están resumidos en la tabla DR1.



**Esquema DR2.-** Reacción de ciclación intramolecular de **4** bajo diferentes condiciones de reacción.

**Tabla DR1.-** Estudio de la reacción de ciclación intramolecular de la acilamida **4** utilizando diferentes condiciones de reacción.

Experimento	Base (2 equiv.)	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Tiempo (h)	Rdto. (%)	rd
					<b>6A/6B</b>

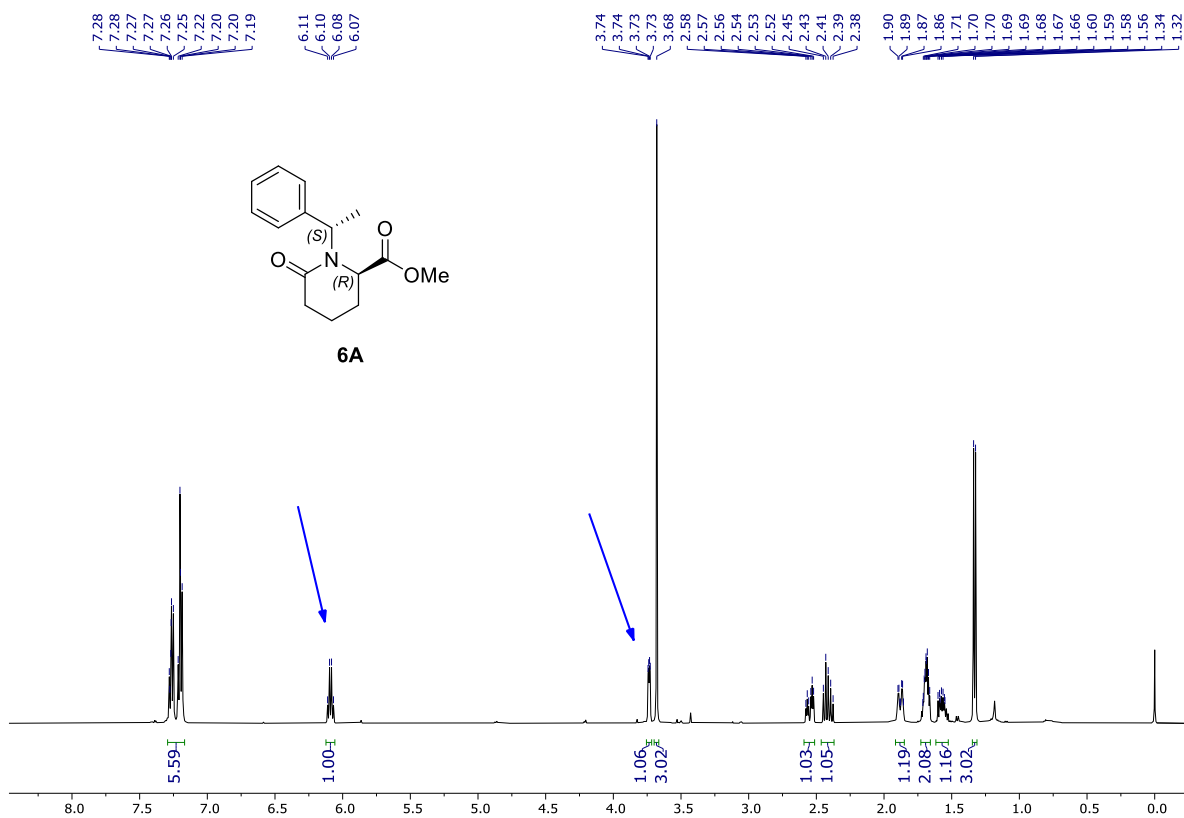


1	LiHMDS	0	2	90	85/15
2	LDA	0	3	85	60/40
3	<i>n</i> -BuLi	0	2	degradación	---
4	<i>sec</i> -BuLi	0	2.5	degradación	---
5	NaOH	t.a.	24	degradación	---
6	NaH	0	16	degradación	---

De la tabla DR1 podemos destacar que las mejores condiciones de reacción para la ciclación intramolecular para el compuesto **4** (Exp. 1) fueron cuando se usaron 2 equivalentes de LiHMDS como base a 0 °C, después de 2 horas de reacción se logró obtener la mezcla de diastereoisómeros **6(A+B)** en 90% de rendimiento y una *rd* 85:15 determinada del espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción. Cabe mencionar que se probaron otras condiciones para incrementar la relación diastereomérica o el rendimiento químico, pero no fue posible. Los diastereoisómeros obtenidos **6(A+B)** fueron fácilmente separables por cromatografía en columna y en esta etapa no fue posible conocer la configuración de los nuevos centros quirales de los productos mayoritario y minoritario.

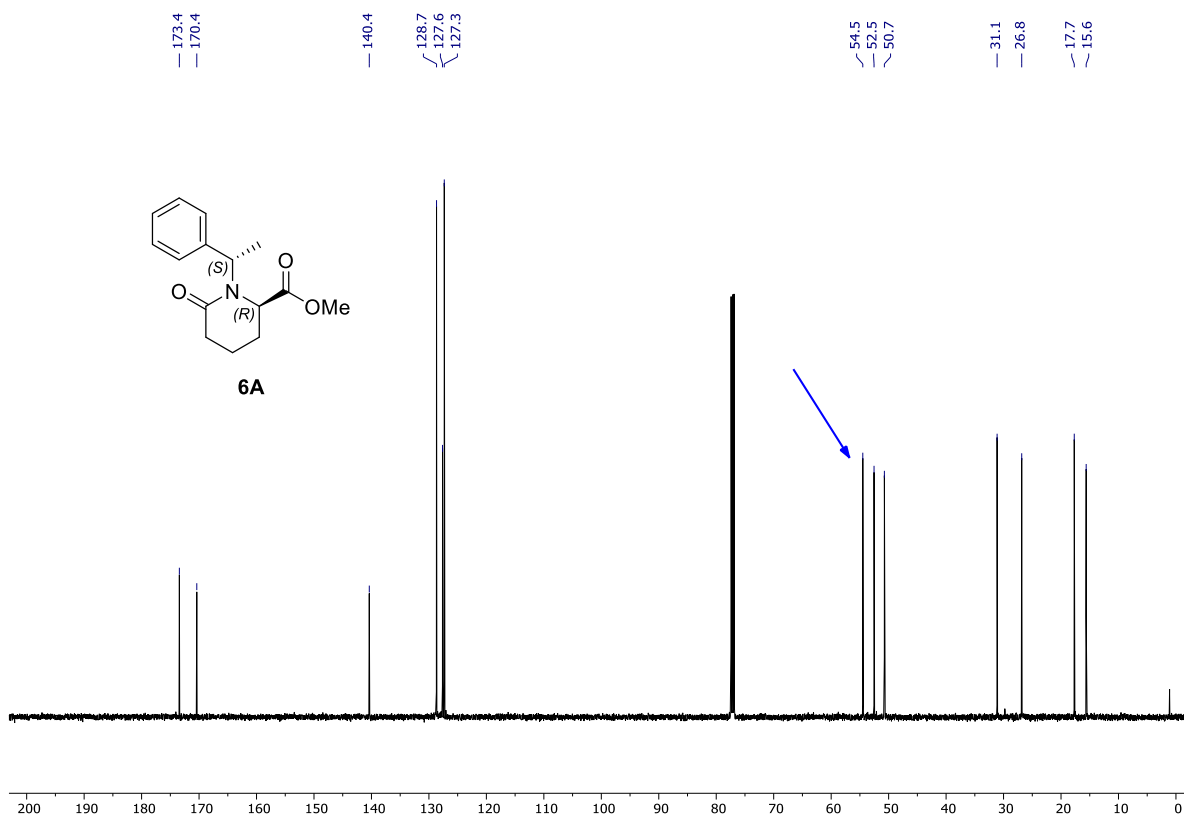
A continuación, se describe el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto mayoritario **6A**.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H las señales que nos indican que se obtuvo el producto de ciclación son las que aparecen en 6.10 ppm como una señal cuádruple con una constante de acoplamiento de 7.1 Hz y que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico, en 3.73 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno del nuevo centro quiral formado con constantes de acoplamiento de 5.5 Hz y 2.5 Hz, las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (Imagen DR3).



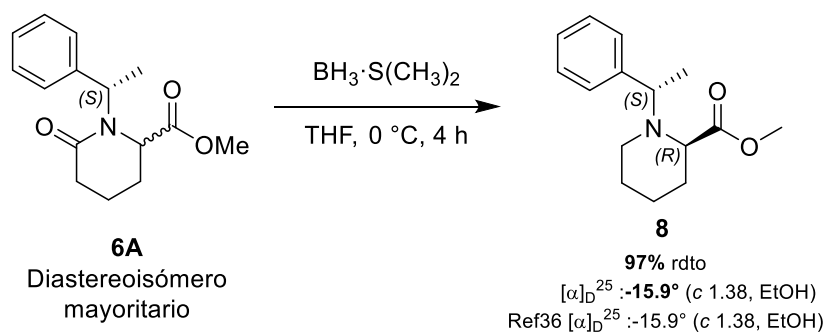
**Imagen DR3.-** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **6A**.

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 54.5 ppm asignada al carbono del nuevo centro quiral formado (Imagen DR4).



**Imagen DR4.-** Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto **6A**.

Para determinar la configuración de los nuevos centros quirales obtenidos se sintetizó al piperolato de metilo en dos etapas a partir del producto mayoritario **6A**.



**Esquema DR3.-** Reducción quimioselectiva del compuesto **6A**.

La primera etapa hacia la síntesis del piperolato de metilo fue la reducción del grupo carbonilo de amida del compuesto **6A**, esto se logró al disolver al compuesto **6A** en THF anhidro y colocarlo bajo atmosfera de nitrógeno, la mezcla se llevó a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$  y finalmente

se adicionó borano sulfuro de dimetilo, después de 4h se confirmó por CCF el consumo total de la materia prima, la reacción fue finalizada al adicionar metanol, se evaporó y se realizó extracciones con AcOEt, se secó, concentró y purificó por CC, el producto **8** fue obtenido en un 97% de rendimiento. Cabe mencionar que el producto **8**, se encuentra reportado en la bibliografía por lo que por comparación de su valor de rotación óptica se logró determinar la configuración relativa del nuevo centro quiral como (R) para el diastereoisomero mayoritario y como (S) para el diastereoisomero minoritario.

A continuación, se describe el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto **8**.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **8**, las señales que nos indican que se redujo el grupo carbonilo son: una señal cuádruple en 3.95 ppm con una constante de acoplamiento de 6.8 Hz asignada al hidrógeno bencílico del inductor quiral. En 3.81 ppm una señal múltiple asignada al nuevo centro quiral formado. Finalmente, dos señales múltiples en 2.73 y 2.39 ppm que integran cada una para 1 hidrógeno asignadas a los hidrógenos del metileno alfa al grupo amino (Imagen DR5).

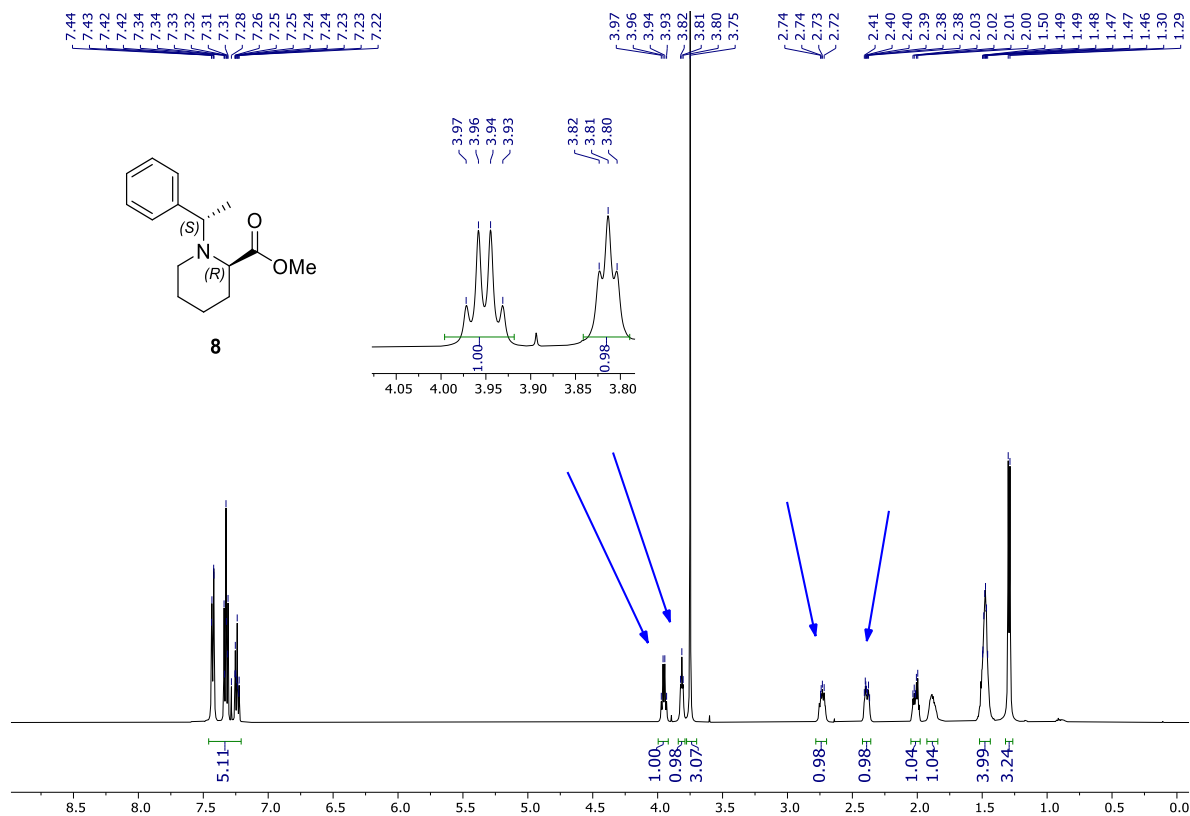
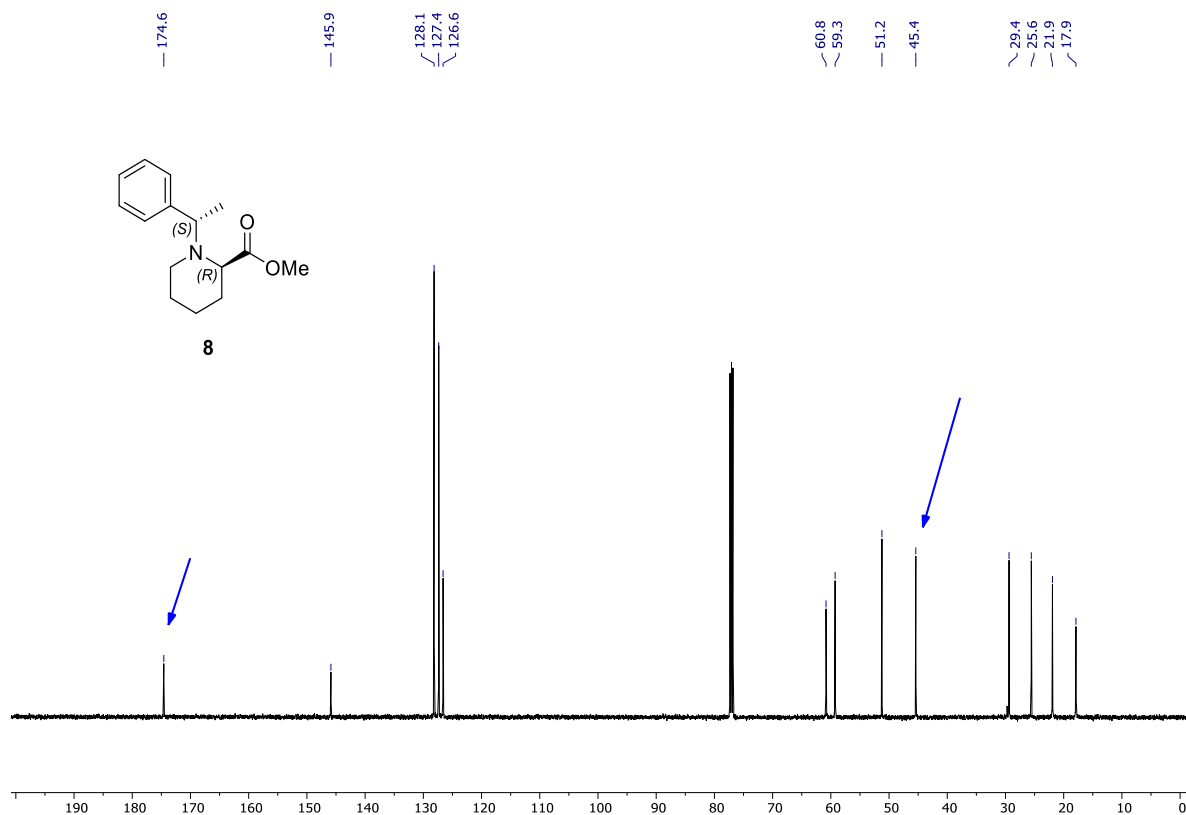


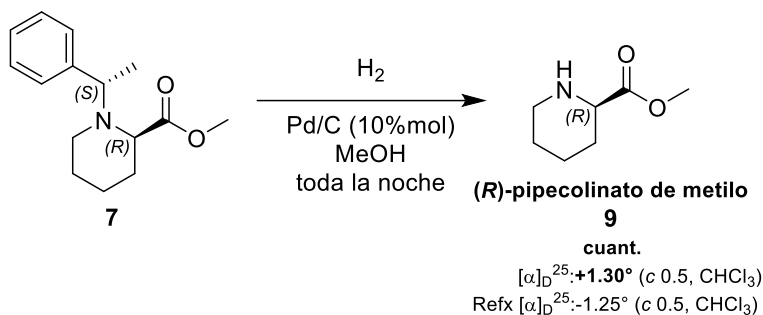
Imagen DR5.- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **8**.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **8**, las señales que nos indican que se obtuvo el producto esperado son las que aparecen en 174.6 ppm asignada al carbonilo de ester, en 45.4 ppm que corresponde al metileno obtenido de la reducción del grupo carbonilo (Imagen DR6).



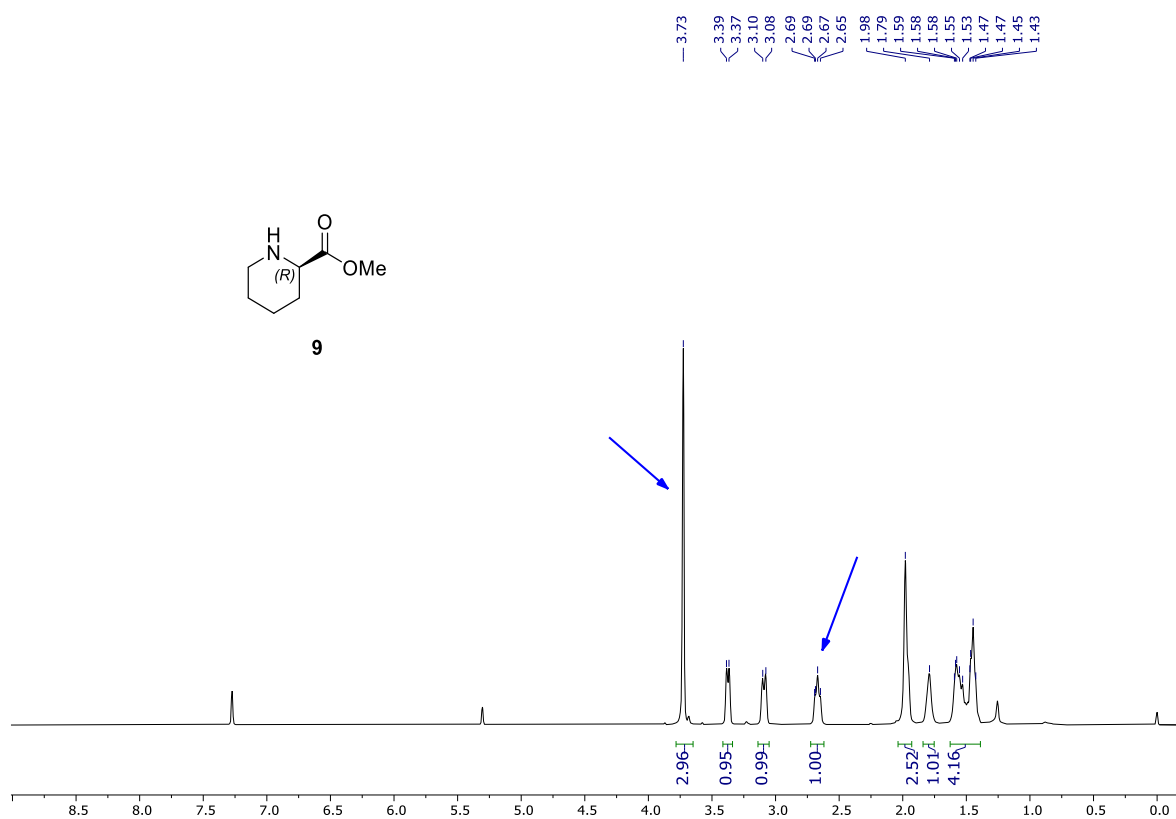
**Imagen DR6.-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **8**.

Posteriormente, el compuesto **8** fue tratado bajo condiciones de hidrogenación catalítica al usar 10% en peso de Pd/C, atmósfera de hidrógeno y metanol como disolvente, se accedió en forma cuantitativa al producto **9**. El valor de la rotación óptica del (R)-pípecolato de metilo también se encontraba reportado en la bibliografía por lo que, por comparación de éste se logró confirmar la configuración del nuevo centro quiral como (R). Cabe resaltar que la síntesis del compuesto **9** en su forma enantiopura se llevó a cabo en un total de 5 etapas de reacción y un rendimiento químico global del 66.7%, resultados que son sobresalientes (Esquema DR4).



**Esquema DR4.- Síntesis del (R)-pípecolinato de metilo 9.**

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H, las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 3.73 ppm que integra para 3 hidrógenos asignados al metilo del ester. En 2.67 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1 hidrógeno asignada al hidrógeno del centro quiral (Imagen DR7).



**Imagen DR7.- Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 9.**

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C las señales que nos indican que se obtuvo el producto **9** son las que aparecen en 174.1 ppm asignada al carbonilo de ester y en 51.9 ppm una señal asignada carbono asimétrico (Imagen DR8).

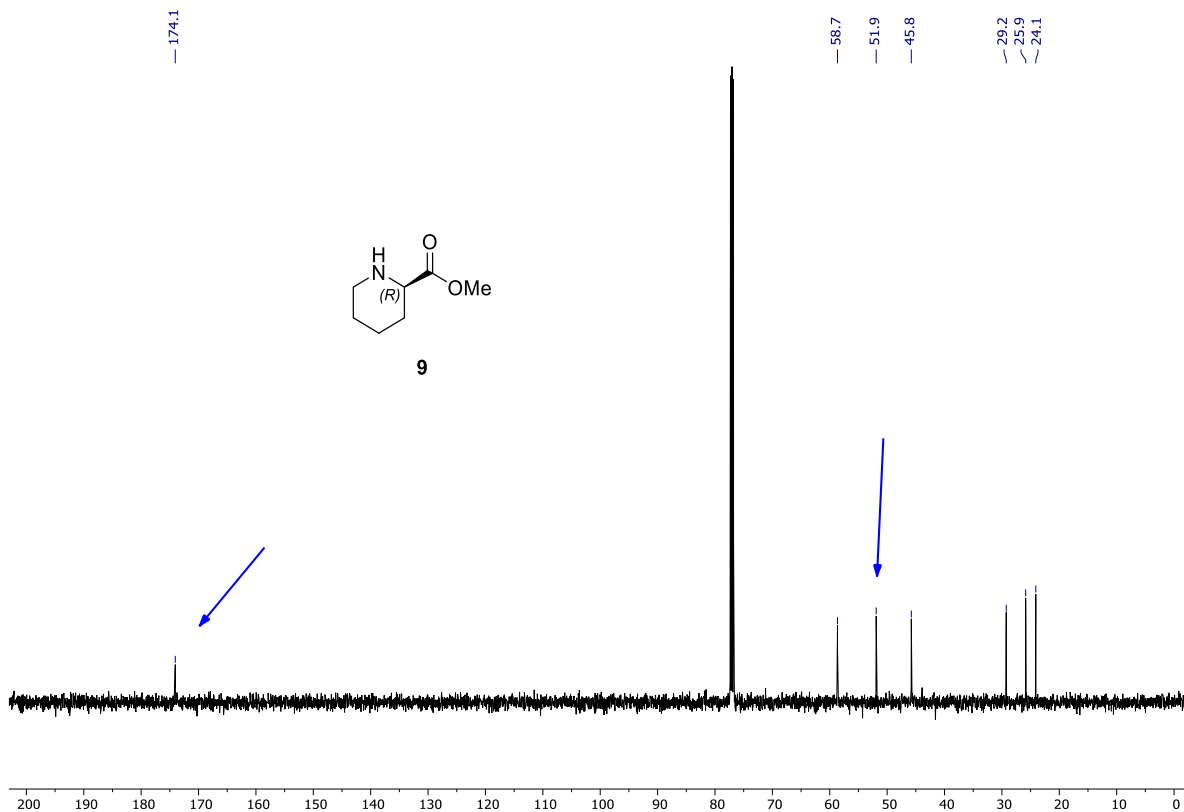
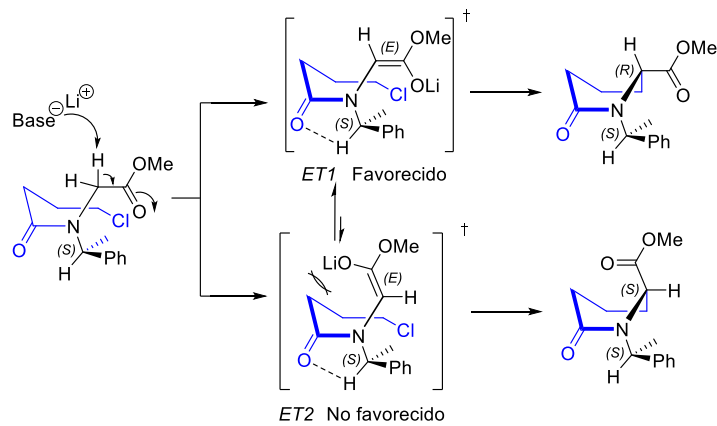


Imagen DR8.- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **9**.

Una vez determinada la configuración del nuevo centro quiral obtenido, se propuso un estado de transición que podría explicar el curso estereoquímico de la reacción de ciclación intramolecular.

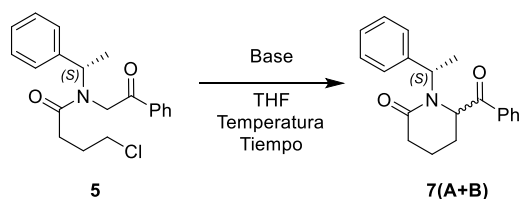


Esquema DR5.- Propuesta mecanística de la reacción de ciclación intramolecular.

Primero, hay un puente de hidrógeno estabilizante C–H...O, esta interacción restringe el giro del carbono asimétrico. Por otro lado, cuando la base extrae uno de los hidrógenos diastereotópicos, se genera un enolato *E* más estable. Entonces el enolato *E* puede orientarse de manera pseudo-axial o pseudo-ecuatorial, favoreciendo al TS1 pseudo-ecuatorial, el cual muestra menor repulsión estérica y electrónica, por lo que el ataque del enolato ocurre desde la cara pro-*R*. Mientras que, en el TS2, se observa que existe una mayor repulsión estérica y electrónica, por lo que este estado de transición es menos favorecido (Esquema DR5).

Siguiendo la misma estrategia sintética, el (*S*)-pípecolato de metilo se sintetizó a partir de la (*R*)-(+)-metilbencilamina con los mismos rendimientos químicos y estereoquímicos.

El siguiente estudio de ciclación intramolecular fue llevado a cabo con la acilamida **5**, en la tabla DR2 se describen los resultados más sobresalientes.



**Esquema DR6.-** Reacción de ciclación intramolecular del compuesto **5**.

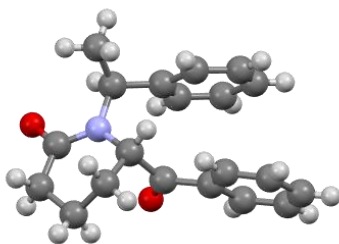
**Tabla DR2.-** Estudio de la reacción de ciclación intramolecular de la acilamida **5** utilizando diferentes condiciones de reacción.

Experimento	Base (2 equiv.)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rdto. (%)	rd
					<b>7A/7B</b>
1	LiHMDS	0	120	no reacciona	---
2	LDA	0	144	no reacciona	---
3	<i>n</i> -BuLi	-69	31	Ciclopropanación 10%	---
4	<i>sec</i> -BuLi	0	120	degradación	---
5	NaOH	t.a.	192	degradación	---
6	NaH	0 - t.a.	93	60	75/25
7	<b>NaH</b>	<b>reflujo</b>	<b>2</b>	<b>81</b>	<b>75/25</b>

Cuando el compuesto **5** fue tratado con las condiciones de reacción óptimas para la ciclación del derivado **4** (**Exp. 1**), solamente se recuperó la materia prima a pesar de prolongados tiempos de reacción, esto se lo podríamos atribuir a que el LiHMDS se trata de una base de gran volumen



por lo que la extracción de alguno de los hidrógenos diastereotópicos no fue posible. El uso de otras bases como LDA, *n*BuLi, *sec*BuLi, NaOH (Exp. 2, 3, 4 y 5) condujo a la degradación del material de partida o en el caso del uso de *n*-BuLi, generó un producto de ciclopropanación. Para el experimento 6, se usó como base NaH a una temperatura de 0 °C y después de 93h de reacción se logró acceder al producto deseado **7(A+B)** en un 60% de rendimiento y una *rd* de 75:25 determinada directamente del espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción. Para tratar de aumentar los rendimientos químicos, estereoquímicos y disminuir los tiempos de reacción el experimento fue llevado a temperatura de reflujo (Exp. 6) con lo que después de 2h de reacción observamos por CCF el consumo total de la materia prima, el producto fue obtenido en un 81% de rendimiento y en una *rd* de 75:25. Cabe mencionar que los productos **7(A+B)** fueron fácilmente separables por CC. Del producto minoritario se logró obtener un mono cristal y se realizó un estudio de difracción de rayos X con lo que se pudo determinar su configuración absoluta como (*S*) (Figura DR1) por lo que se asume que la configuración del diastereoisomero mayoritario sería (*R*).

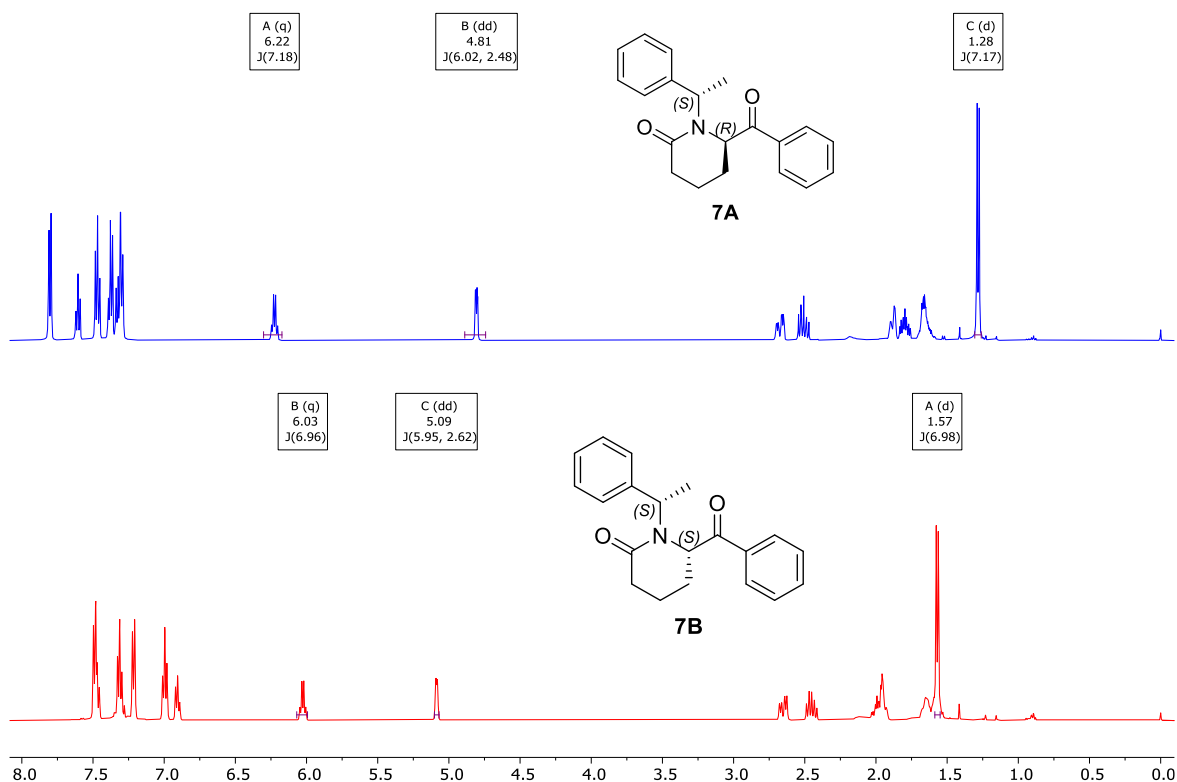


**Figura DR1.-** Difracción de rayos X del compuesto **7B**.

A continuación, se describe el espectro de RMN <sup>1</sup>H de cada producto de ciclación.

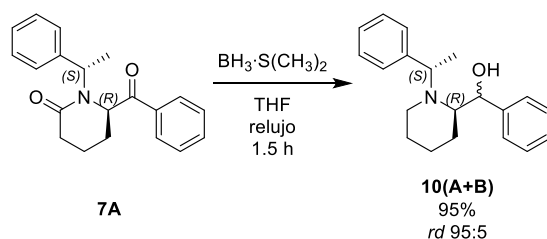
Del análisis del espectro de RMN <sup>1</sup>H de los compuestos **7A** y **7B** podemos hacer una comparativa de los  $\delta$  que presenta cada uno, las señales a destacar son: una señal cuádruple que es característica del hidrógeno bencílico quiral de la metilbencilamina, que para el compuesto **7A** se encuentra a 6.22 ppm ( $J=7.18$  Hz), para el compuesto **7B** está menos desplazado en 6.03 ppm ( $J=6.96$  Hz), la siguiente señal es de suma importancia, ya que su aparición nos indica que la reacción de ciclación intramolecular se llevó a cabo y corresponde al hidrógeno del nuevo centro quiral generado, para el compuesto **7A**, se presenta como una señal doble de doble en 4.81 ppm ( $J=6.02, 2.48$  Hz), para el compuesto **7B** ésta señal se encuentra más desplazada en 5.09 ppm ( $J=5.95, 2.62$  Hz), finalmente se nota el cambio evidente en la señal doble de los hidrógenos del

metilo del auxiliar quiral que para el compuesto **7A** están en 1.28 ppm ( $J=7.17$  Hz), para el compuesto **7B** el desplazamiento se encuentra en los 1.57 ppm ( $J=6.98$  Hz). Una vez identificando a cada compuesto, del análisis del crudo de reacción se pudo determinar la *rd* como 75:25 (Imagen DR9).



**Imagen DR9.-** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de los compuestos **7A/7B**.

Motivados por estos resultados, decidimos utilizar al producto mayoritario **7A** como precursor del compuesto con actividad farmacológica llamado acetoperano.



**Esquema DR7.-** Reacción de reducción de los grupos carbonilos del compuesto **7A**.

Comenzamos con la reducción del compuesto **7A**, para lo cual empleamos al  $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$  en THF como disolvente a reflujo durante 1.5 horas, en este ensayo, el grupo amida fue reducido y

también el carbonilo de cetona fue reducido en una forma altamente diastereoselectiva observándose la generación de los compuestos **10(A+B)** en un rendimiento del 95% y una *rd* 95:5 determinada directamente del espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción, en esta etapa no fue posible determinar la configuración de los nuevos centros quirales formados.

A continuación, se muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H del producto mayoritario **10A**.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **10A** las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son: en 5.32 ppm una señal doble con una constante de acoplamiento de 3.5 Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno del nuevo centro quiral, en 4.66 ppm una señal cuádruple con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz asignada al hidrógeno bencílico del inductor quiral y una señal múltiple en 2.80 ppm que integra para un hidrógeno asignada al carbono asimétrico en el anillo piperidinico (Imagen DR10).

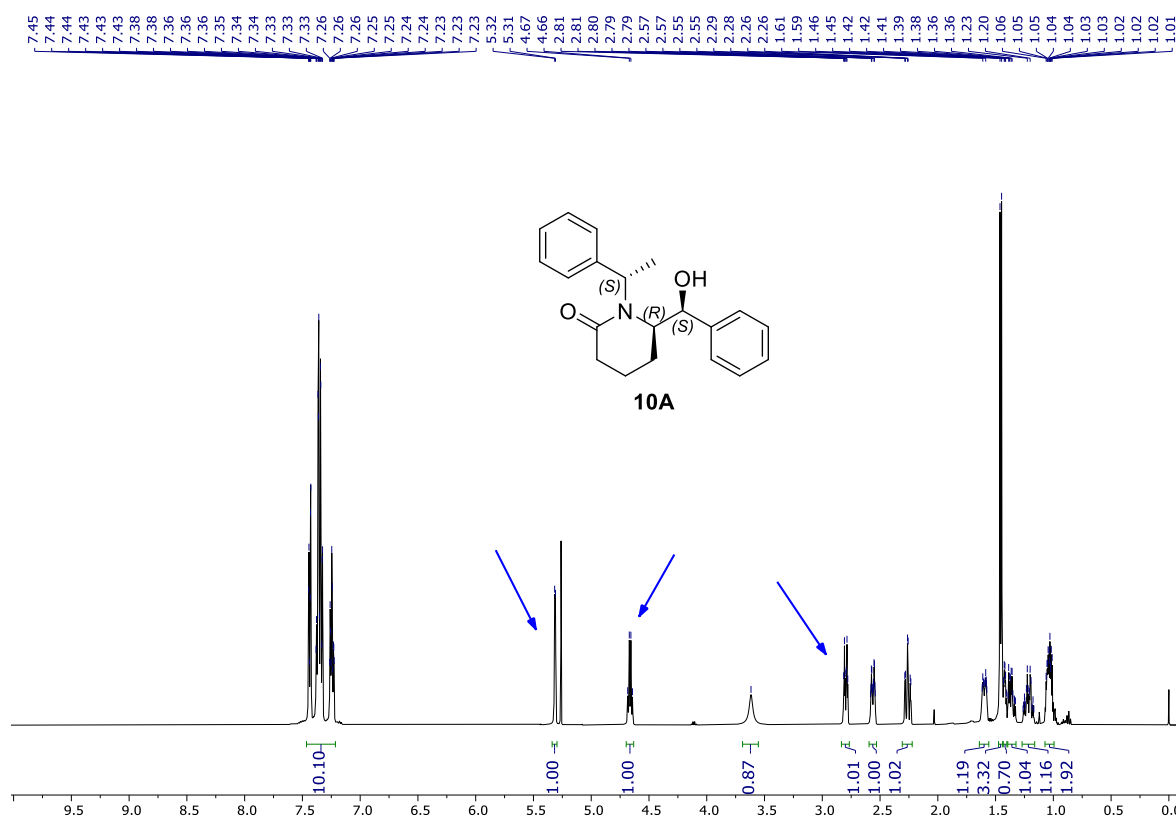
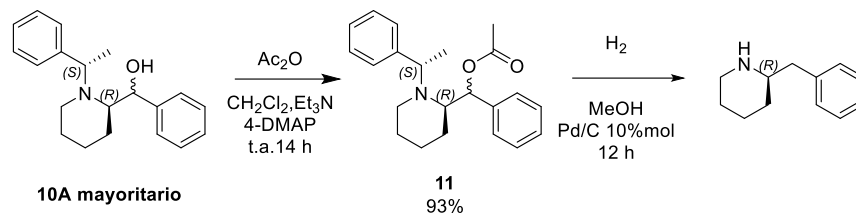


Imagen DR10.- Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **10A**.

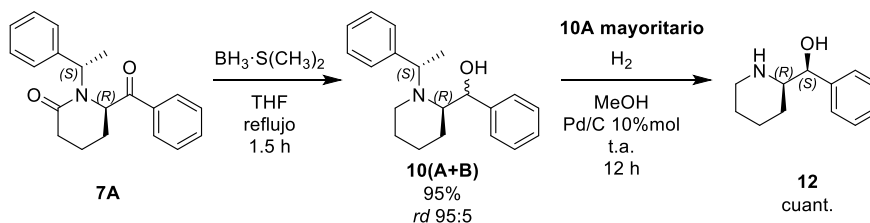
En el siguiente paso, la reacción de esterificación del producto **10A** mayoritario se realizó utilizando Ac<sub>2</sub>O en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Et<sub>3</sub>N, 4-DMAP como catalizador; el producto deseado **11** se obtuvo con un rendimiento del 93% después de su purificación, y finalmente, el procedimiento

de *N*-desbencilación se llevó a cabo mediante una hidrogenación bajo Pd/C (10% mol), pero en esta etapa observamos la ruptura del enlace C-O base del grupo éster (Esquema DR8).



**Esquema DR8.-** Primera aproximación para la obtención del acetoperano.

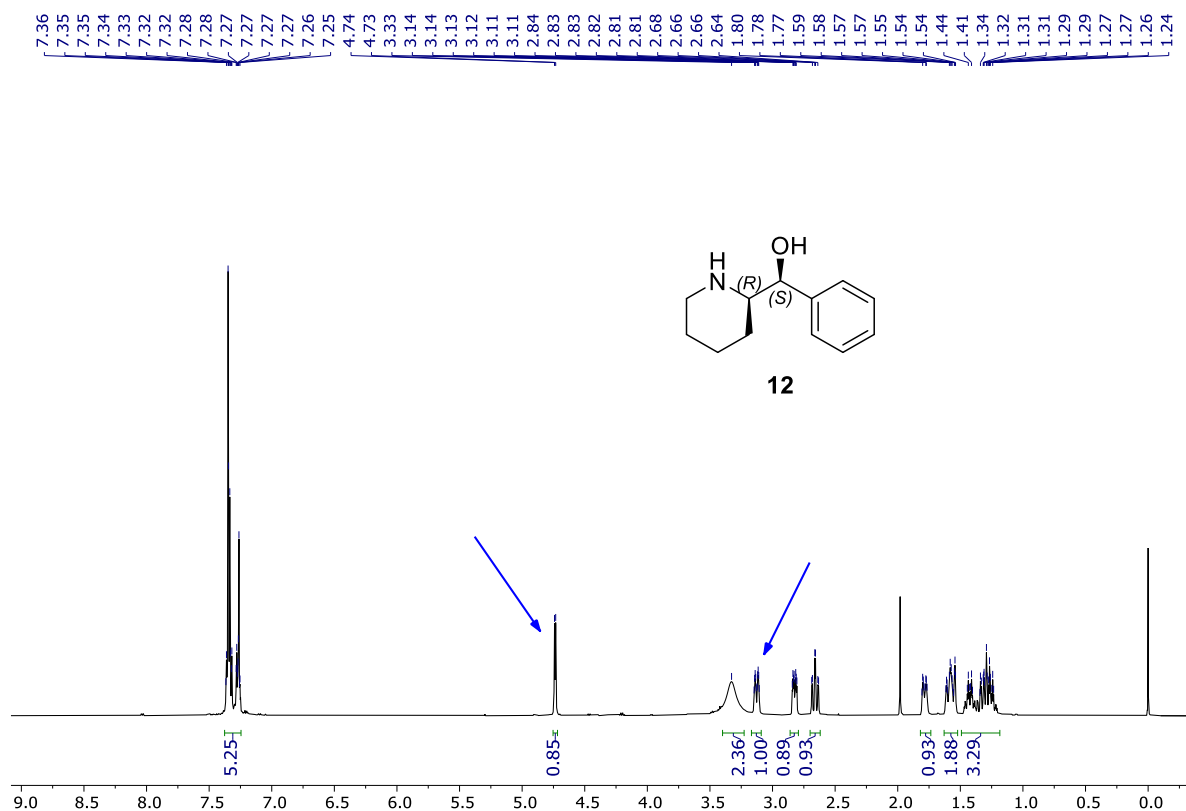
Debido a estos resultados, decidimos modificar la metodología propuesta, los productos de reducción **10(A+B)** fueron sintetizados bajo las mismas condiciones de reacción, y luego se tomó al compuesto mayoritario **10A**, y el inductor quiral fue removido en condiciones de hidrogenación catalítica al usar Pd/C al 10% mol en metanol bajo atmosfera de hidrógeno para acceder al compuesto **12** en un rendimiento cuantitativo (Esquema DR9).



**Esquema DR8.-** Remoción del auxiliar quiral del compuesto **10A**.

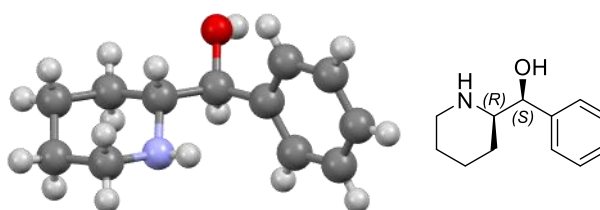
A continuación se muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **12**.

Las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son: en 4.74 ppm una señal doble con una constante de acoplamiento de 4.74 Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno base del grupo hidroxilo, en 3.13 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno que se encuentra en el centro quiral del anillo piperidínico (Imagen DR 11).



**Imagen DR11.-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **12**.

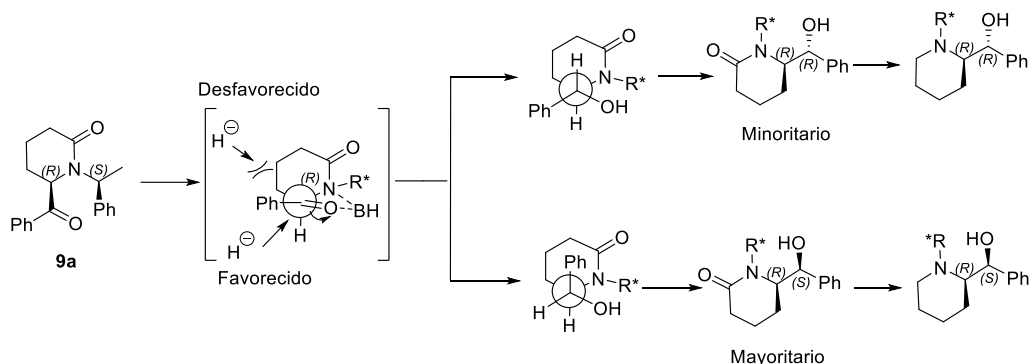
Afortunadamente, el compuesto **12** resultó ser un sólido, por lo que después de varios intentos se logró obtener un monocristal de una mezcla de acetato de etilo/hexano y pudo ser analizado mediante difracción de rayos X, en esta etapa pudimos determinar la configuración absoluta de los dos centros quirales como (*R*, *S*) para el producto mayoritario (Figura DR2).



**Figura DR2.-** Resultados de difracción de rayos X del aminoalcohol **12**.

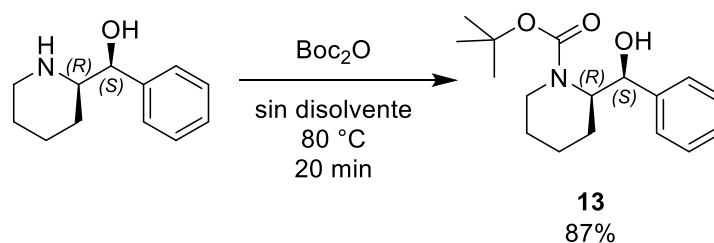
Considerando estos resultados, se postuló la siguiente propuesta mecanística que explica la alta diastereoselectividad de la reducción del compuesto **7A**: la interacción entre la cetona exo y el átomo de nitrógeno de la amida con borano genera una forma quelato, siguiendo el modelo de inducción 1,2 del quelato de Cram. La adición de hidruro a través de *ET2* parece estar más

obstaculizada por el grupo fenilo y el anillo de piperidina, por lo que la adición es desfavorable. Por otro lado, en el *ET1* hay claramente un menor impedimento estérico; en consecuencia, el producto formado es el diastereoisómero de configuración (*R,S*) (Esquema DR9).



**Esquema DR9.-** Propuesta mecanística que explica la alta diastereoselectividad de la reacción de reducción del producto **7A**.

Observamos que el compuesto **12** se degradaba relativamente rápido, por lo que se pasó de inmediato a la siguiente reacción, el aminoalcohol **12** fue tratado con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en ausencia de disolvente a una temperatura de  $80\text{ }^\circ\text{C}$  y después de 20 min. Se accedió al compuesto *N*-Boc **13** en un 87% de rendimiento (Esquema DR10).



**Esquema DR10.-** Reacción de *N*-protección del grupo amino del aminoalcohol **12**.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **13** las señales que nos indican que se obtuvo el compuesto esperado son las que aparecen en: 4.94 ppm una señal que integra para 1 hidrógeno y se observa como un doble de dobles con unas constantes de acoplamiento de 8.6 y 3.2 Hz asignada al hidrógeno bencílico. En 4.28 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno del centro quiral del anillo piperidínico y finalmente, las señales correspondientes a los hidrógenos de los metilos del grupo protector Boc que se observan en 1.19 ppm como una señal simple que integra para 9 hidrógenos (Imagen DR11).

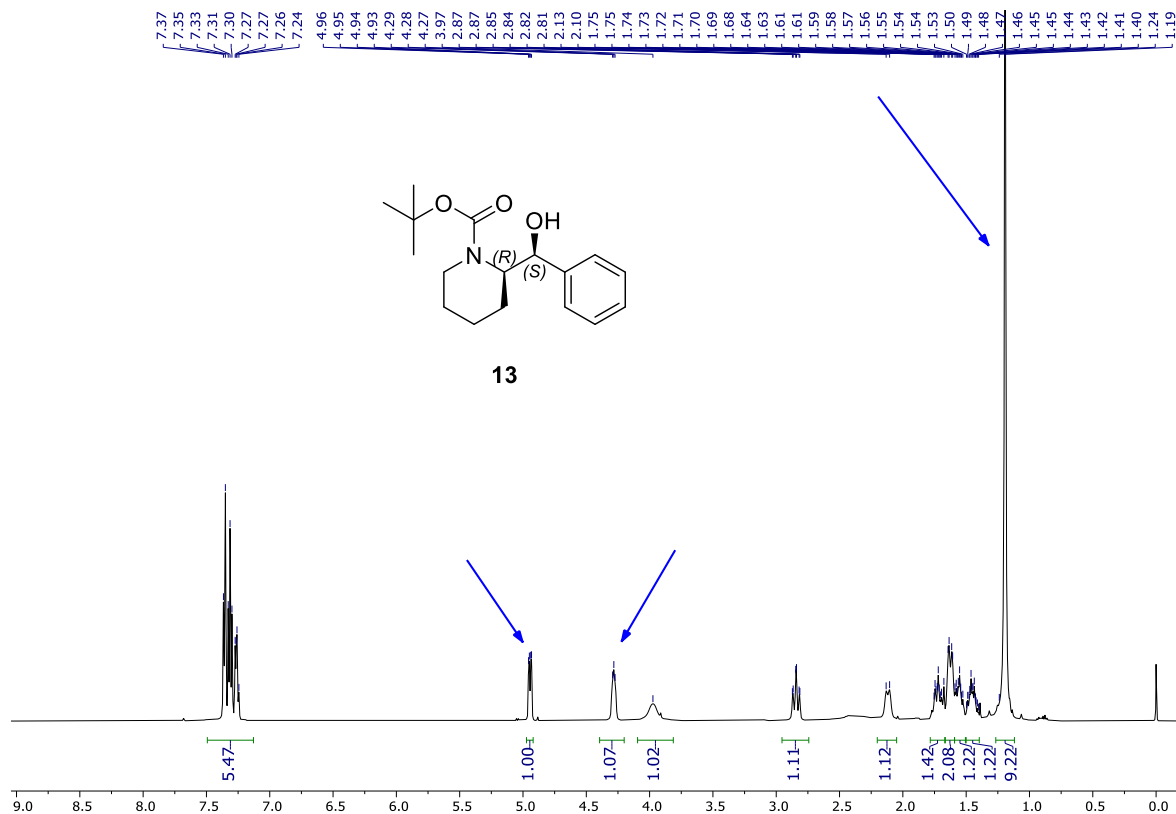
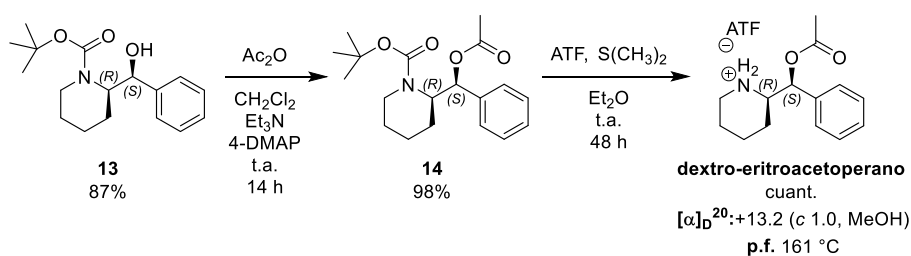


Imagen DR11.- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **13**.

La siguiente etapa fue la esterificación del alcohol secundario **13**, para ello se disolvió al compuesto en diclorometano a temperatura ambiente, después se adicionó trietilamina y DMAP y finalmente, se adicionó anhídrido acético para acceder al ester **14** en un 98% de rendimiento, finalmente el dextro-eritroacetoperano fue obtenido al remover el agente protector con ácido trifluoroacético y sulfuro de dimetilo utilizando éter etílico como disolvente después de 48h se accedió al compuesto deseado en rendimiento cuantitativo (Esquema DR11).



Esquema DR11.- Síntesis del dextro-eritroacetoperano a partir del compuesto **13**.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del dextro-eritroacetoperano, se destaca la presencia de una señal doble en 6.03 ppm con una constante de acoplamiento de 3.3 Hz la cual fue asignada al

hidrógeno quiral bencílico que soporta al grupo ester, en 3.08 ppm una señal múltiple asignada al hidrógeno quiral que forma parte del anillo piperidínico, y finalmente en 2.22 ppm una señal simple asignada a los 3 hidrógenos del metilo del acetato (Imagen DR12).

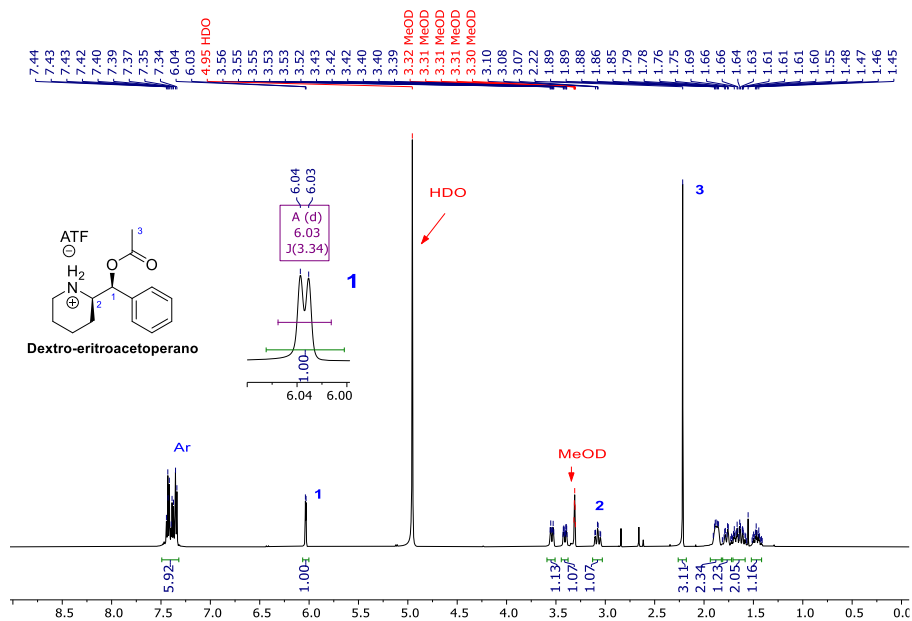
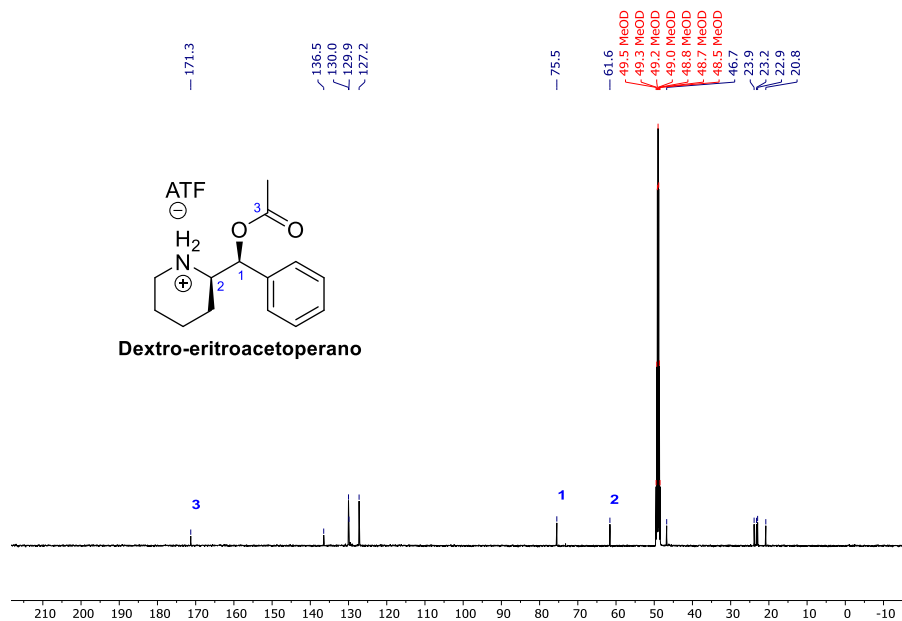


Imagen DR12.- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del dextro-eritroacetoperano.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  podemos destacar en 171.3 ppm una señal asignada al carbonilo de ester, en 75.5 ppm la señal correspondiente al carbono base del acetato y en 61.6 ppm una señal asignada al carbono quiral del anillo piperidínico, las demás señales corresponden con la estructura propuesta (Imagen DR13).





**Imagen DR13.-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del dextro-eritroacetoperano.

El rendimiento global para la obtención del dextro-eritroacetoperano fue del 36% después de 7 etapas de reacción.

Cuando se siguió la misma vía de síntesis que involucra al compuesto minoritario **7B**, la obtención del producto levo-eritroacetoperano se realizó con un rendimiento global del 13%.

## Conclusiones

De acuerdo con los objetivos propuestos, se pudo implementar una nueva metodología de ciclación intramolecular para la obtención de piperidonas 2 sustituidas en altos rendimientos químicos y estereoquímicos a partir de materias primas económicas y comercialmente disponibles.

Se probaron y optimizaron las condiciones de ciclación con diferentes grupos electroattractores y se hizo una propuesta mecanística para explicar la selectividad de dicha reacción.

Se determinaron la configuración absoluta o relativa de los nuevos centros quirales obtenidos.

Se demostró la versatilidad y utilidad de los intermediarios obtenidos al sintetizar compuestos de importancia sintética o con actividad farmacología.

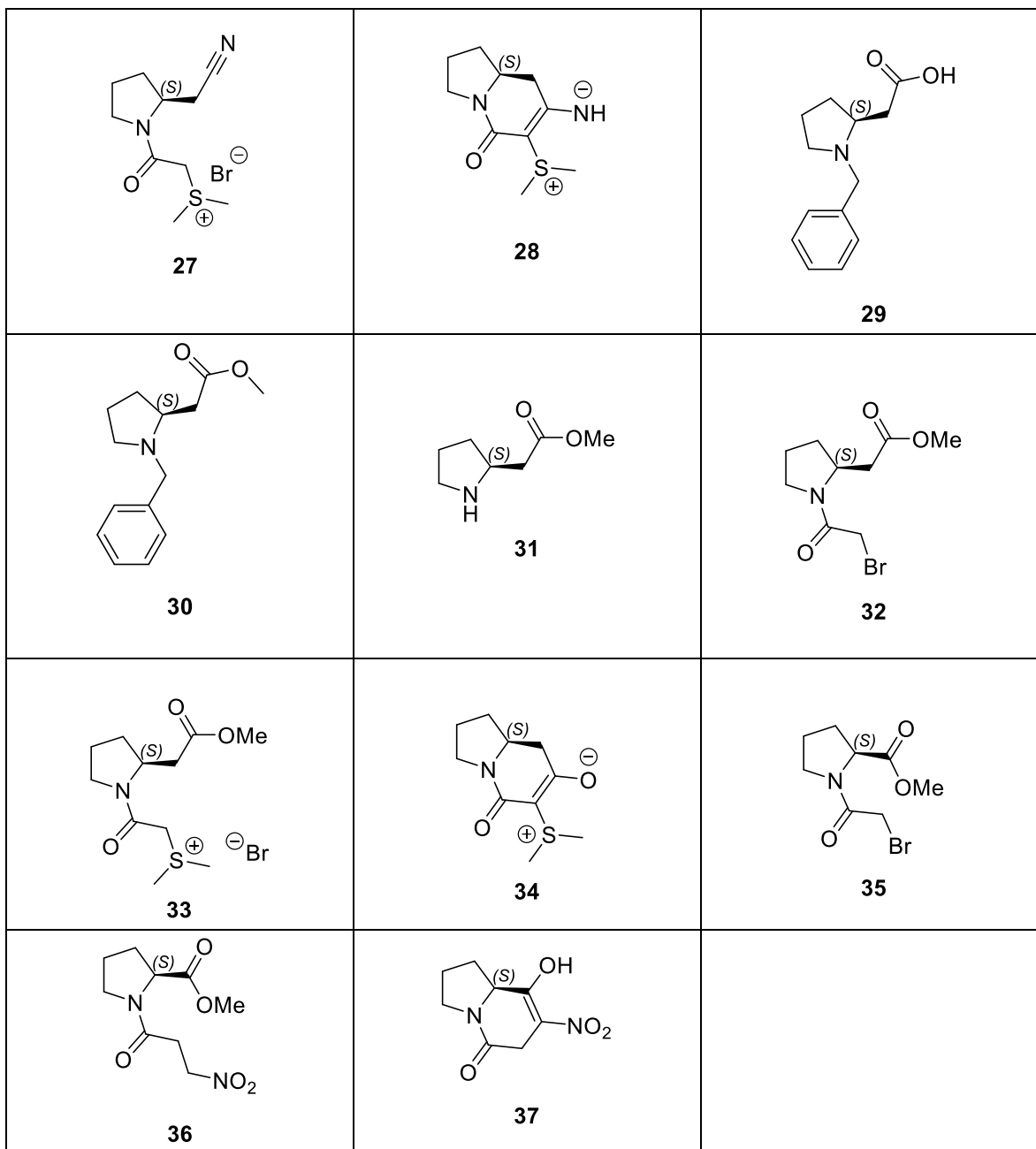
Se utilizaron diferentes técnicas espectroscópicas para caracterizar a cada uno de los compuestos obtenidos.

## CAPITULO II.

“Síntesis de productos indolizidínicos a partir de la *L*-  
prolina.”

# Índice de compuestos.

<p><b>15</b></p>	<p><b>16</b></p>	<p><b>17</b></p>
<p><b>18</b></p>	<p><b>19</b></p>	<p><b>20</b></p>
<p><b>21</b></p>	<p><b>22</b></p>	<p><b>23</b></p>
<p><b>24</b></p>	<p><b>25</b></p>	<p><b>26</b></p>



## Introducción.

Los alcaloides indolizidínicos abarcan a los compuestos con el núcleo [4.3.0] azabiclononano, los cuales están presentes en una amplia variedad de compuestos bioactivos naturales y no naturales<sup>35</sup>. Son principalmente aislados de las secreciones de la piel de algunos anfibios<sup>36</sup>. Esto ha despertado el interés de los químicos orgánicos debido a su importante aplicación biológica y medicinal. La Coniceina es la indolizidina más simple, la cual consta de dos ciclos de cinco y seis miembros fusionados sin sustituyentes. Los compuestos indolizidínicos incluso los que contienen sustituyentes alquílicos en diferentes posiciones presentan características especiales como bloqueadores de la transmisión neuromuscular<sup>37</sup>. Las indolizidinas polihidroxi sustituidas como la Swainsonina, Castanospermina han mostrado cierto interés debido a su actividad anti-HIV y anticancerígena, también son conocidos por ser excelentes miméticos de azúcares actuando como potenciales inhibidores de glicosidasas<sup>38</sup> (Figura I5).

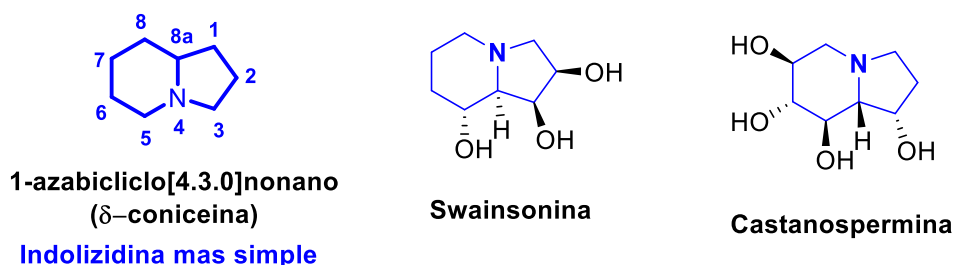


Figura I5.- Ejemplos de alcaloides indolizidínicos.

<sup>35</sup> (a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, 24, 191; (b) J.W. Daly, H. M. Garraffo and T. F. Spande, *J. Nat. Prod.*, **2005**, 68, 1556; (c) J. W. Daly, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 445; (d) J. R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, 18, 95; (e) D. O. Hagan, *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, 17, 435.

<sup>36</sup> (a) L. E. Fellows and G. W. J. Fleet, *Natural Products Isolation*, ed. G. H. Wafman and R. Cooper, Elsevier, Amsterdam, **1989**, 539; (b) H. Takahata and T. Momose, in *The Alkaloids*, ed. G. A. Cordell, Academic, San Diego, CA, **1993**, vol. 44, ch. 3; (c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **1999**, 16, 675.

<sup>37</sup> J. P. Michael and D. Gravestock, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 865.

<sup>38</sup> (a) J. W. Daly, H. M. Garraffo, T. F. Spande, in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, ed. Pelletier, S. W., Pergamon Press, Amsterdam, **1999**, vol. 13, pp. 1–161; (b) *General reviews on indolizidine alkaloids*: J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 21; (c) H. Takahata, T. Momose, in *The Alkaloids*, ed. G. A. Cordell, Academic, San Diego, **1993**, vol. 44, ch. 3.

La síntesis de alcaloides indolizidínicos puede lograrse comenzando con un heterociclo de cinco o seis miembros e incorporando un ciclo de cinco en él o viceversa. La *L*-prolina siendo un heterociclo de cinco miembros puede ser eficientemente usado para la construcción de indolizidinas a través de la apropiada manipulación de la cadena lateral para construir un anillo nuevo alrededor de él.

## Antecedentes.

La *L*-prolina es un precursor quirral único, la cual ocupa uno de los más importantes lugares en la síntesis de diversos compuestos naturales, incluyendo a los alcaloides indolizidínicos. Una variedad de compuestos bicíclicos puede ser obtenida a través de la funcionalización del grupo ácido carboxílico y amino, seguido de una ciclación.<sup>39</sup>

Nuestro grupo de investigación ha estudiado de manera persistente la obtención de núcleos zwitteriónicos quirales cíclicos a través del uso de sales de sulfonio quirales y llevando una reacción de ciclación no clásica de Corey-Chaykovsky la cual ha funcionado eficazmente hacia la formación de compuestos con actividad biológica o estructuras de bloque de construcción.

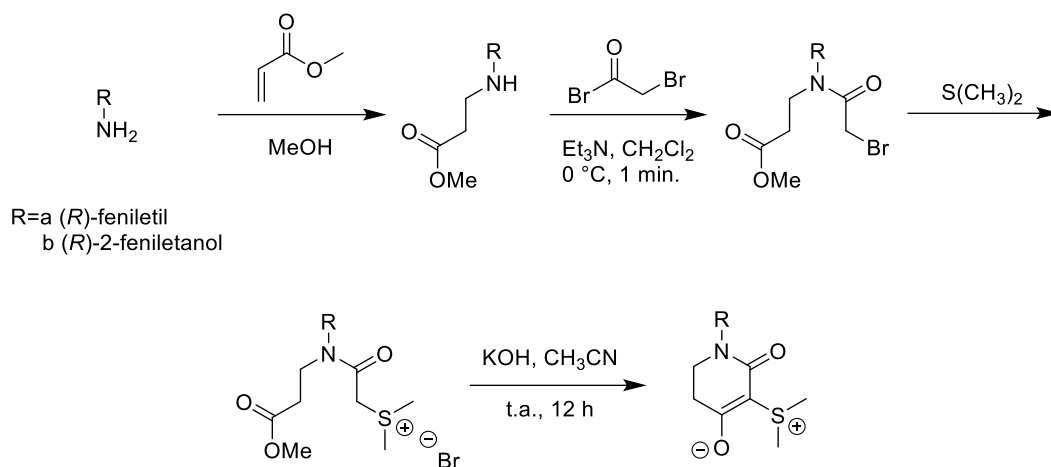
En 2009 Palillero<sup>40</sup> y colaboradores iniciaron con el estudio de la obtención de dihidropiridin-2-onas zwitteriónicas derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y de la (*R*)-(+)-feniletilamina usando como paso clave la reacción de ciclación intramolecular del iluro de azufre amídico correspondiente. La ruta de síntesis consistió en obtener a las sales de sulfonio, preparadas en 3 etapas de reacción a partir de las aminas primarias antes mencionadas, ya con las sales de sulfonio quirales en mano se estudiaron las condiciones de ciclación intramolecular, encontrándose que bajo condiciones suaves de reacción usando KOH en CH<sub>3</sub>CN, se logró obtener a los compuestos cíclicos deseados en elevados rendimientos químicos. Lo que abrió la puerta a una nueva área de investigación que ha sido poco estudiada (Esquema A16).

---

<sup>39</sup> C. Bhat, S.G. Tilve, *RSC Adv.* **2014**, 4, 5405.

<sup>40</sup> A. Palillero, J.L. Terán, D. Gnecco, J. R. Juárez, M. L. Orea, A. Castro; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4208.





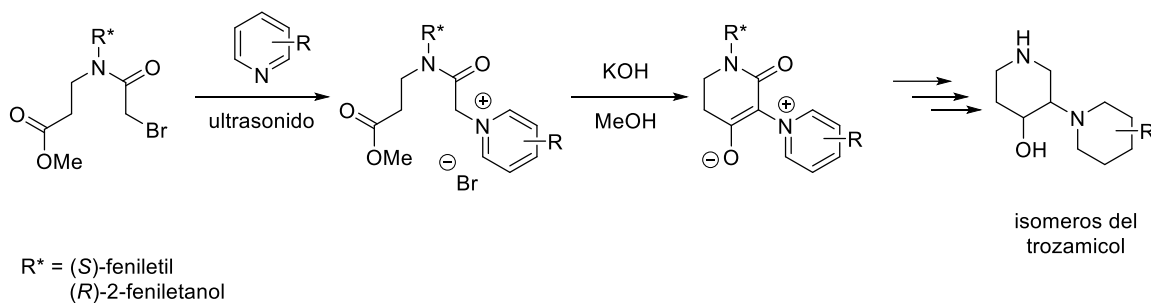
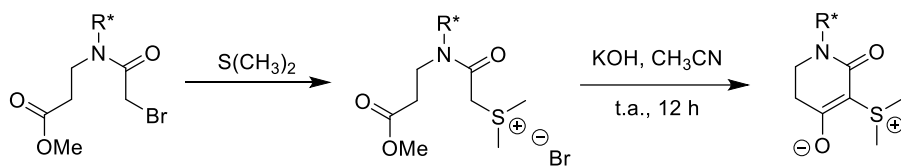
**Esquema A16.-** Síntesis de los compuestos zwitterónicos quirales.

En el **2016**, Terán<sup>41</sup> y colaboradores desarrollaron la síntesis diastereoselectiva del (*R,S*) y (*S,R*)-trozamicol empleando nuevamente la reacción de ciclación intramolecular no clásica Corey-Chaykovsky. Uno de los datos destacables es la identificación del buen grupo saliente generado de la reacción de acilación con bromuro de bromoacetilo lo que permitió modificar la estructura base anteriormente sintetizada por nuestro grupo de investigación e implementar una nueva estrategia que permitió obtener a zwitteriones derivados de piridina.

La ruta sintética consistió en utilizar como fuente de quiralidad a la (*S*)-feniletilamina y al (*R*)-2-fenilglicinol que al someterlos a las mismas condiciones del reporte de Palillero generó a las haloamidas correspondientes en altos rendimientos químicos. La sustitución del átomo de bromo por piridinas diversamente sustituidas permitió sintetizar nuevas sales de piridinio quirales que fueron sometidas a la reacción de ciclación intramolecular generando los correspondientes zwitteriones cíclicos quirales en altos rendimientos químicos, la importancia de estas unidades fue revelada a través del uso del producto como precursor quiral de los estereoisómeros (*R,S*) y (*S,R*) del trozamicol (Esquema A17).

<sup>41</sup> R. López-González, A. Zárate, D. M. Aparicio, A. Mendoza, D. Gnecco, J. R. Juárez, N. Romero-Ceronio, L. Orea, J. L. Terán; *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1683.

Trabajo previo

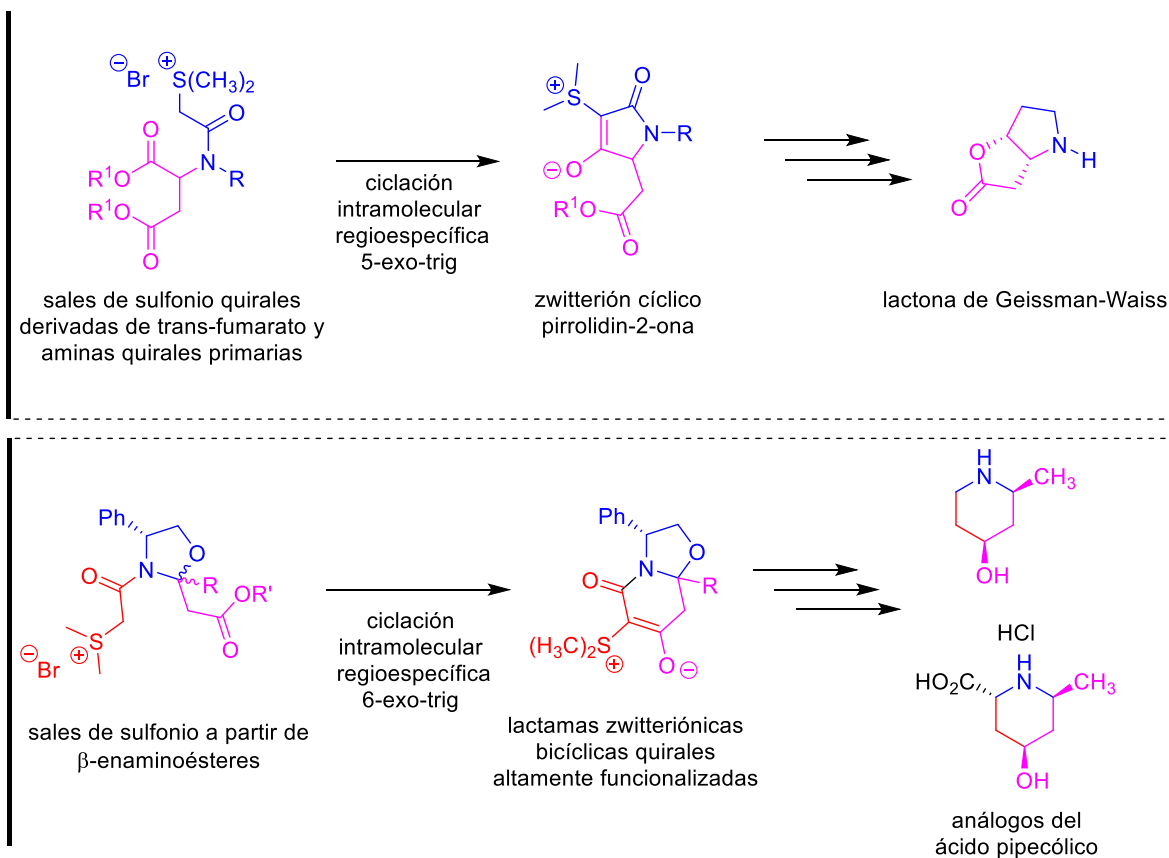


**Esquema A17.-** Obtención de compuestos zwitteriónicos pirídnicos quirales y su aplicación en la generación de dos isómeros del trozamicol.

Con el paso del tiempo las condiciones de reacción se optimizaron y se continuó con el uso de esta metodología hacia la síntesis de diversos núcleos zwitteriónicos que a su vez han servido como bloques de construcción hacia la obtención de compuestos bioactivos como ejemplo tenemos la generación de la lactona de Geissman-Waiss y algunos análogos del ácido piperólico (Esquema A18).

### Synthesis of (+)- and (-)-Geissman-Waiss lactone from chiral sulfonium salts.

R.López-González, D.Gnecco, J. R. Juárez, M. L. Orea, V. Gómez-Calvario, S. Bernès, D. M. Aparicio, J. L. Terán. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 151697.



### Diastereoselective synthesis of new zwitterionic bicyclic lactams, scaffolds for construction of 2-substituted-4-hydroxy piperidine and its piperolic acid derivatives.

E. Reyes Bravo, D. Gnecco, J.L. Terán, D.A. Solano, J. R. Juárez, M.L. Orea, S. Bernès. *RSC Adv.* **2022**, 4187.

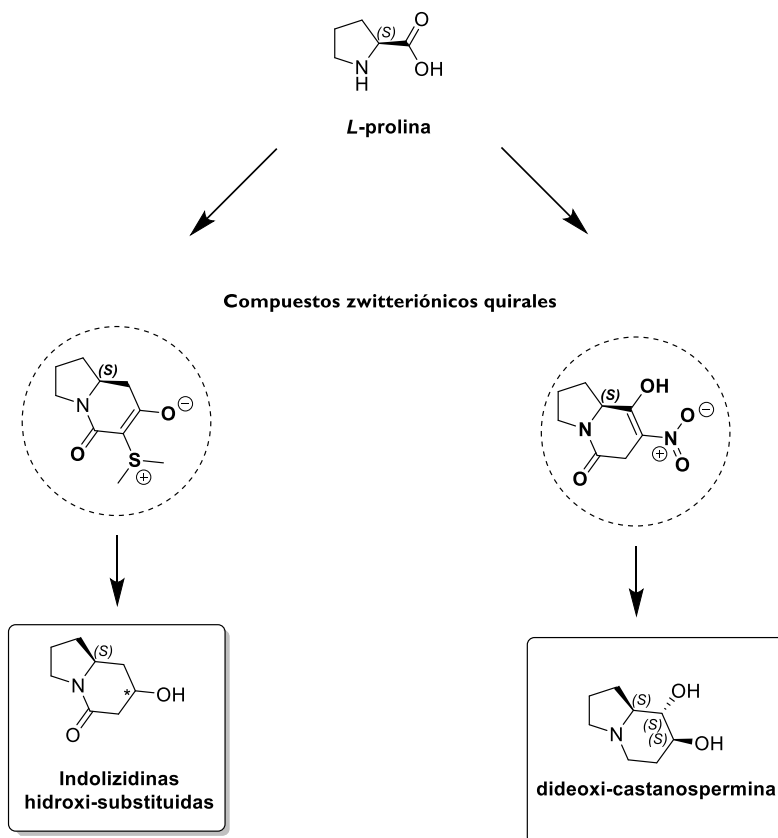
**Esquema A18.-** Empleo de la metodología de ciclación intramolecular no clásica Corey-Chaykovsky en la obtención de compuestos de interés biológico.

Como se ha observado hasta el momento, el uso adecuado de la reacción de ciclación intramolecular no clásica Corey-Chaykovsky ha promovido efectivamente la obtención de diversas estructuras cíclicas con una amplia aplicación en el área de la biología y medicina, con base en los anteriores antecedentes se han propuesto los siguientes objetivos.

# Objetivos

## Objetivo general.

A través del aminoácido *L*-prolina generar compuestos heterocíclicos quirales zwitteriónicos que puedan ser empleados como intermediarios sintéticos hacia la obtención de productos bioactivos.

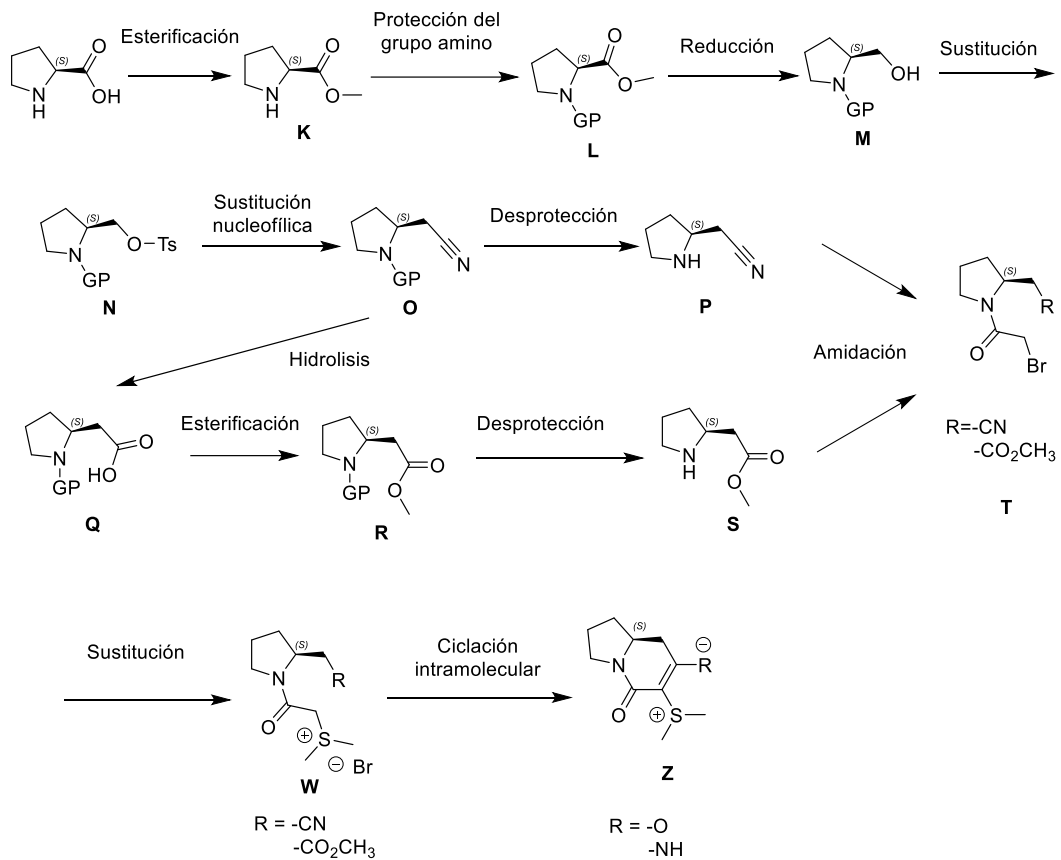


## Objetivos particulares

- Implementar una ruta sintética que nos permita acceder a heterociclos nitrogenados que contengan el núcleo indolizidínico partiendo de la *L*-prolina.
- Establecer las condiciones de reacción óptimas para cada etapa de la ruta sintética.
- Elucidar por diferentes métodos espectroscópicos como RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y experimentos de bidimensionales de RMN, difracción de rayos X, Infrarrojo, Rotación óptica, cada una de las estructuras obtenidas.
- En caso de la formación de nuevos centros quirales, determinar la configuración absoluta o relativa.

## Metodología.

Para lograr los objetivos planteados se propuso la siguiente metodología. En primer lugar, llevar a cabo la transformación del ácido carboxílico a grupo éster de la *L*-prolina (**K**), seguido de una protección del grupo amino (**L**). A través de una reducción del grupo éster accederemos al *L*-prolinol *N*-protegido (**M**), posteriormente se realizará una reacción de tosilación del alcohol a través del uso de cloruro de tosilo (**N**). Esto nos permitirá generar un buen grupo saliente que será sustituido por cianuro de potasio para así obtener al sustituyente nitrilo (**O**). A partir de este intermediario podremos acceder a dos derivados, el primero de ellos será obtenido a través de la remoción del grupo protector de la amina (**P**) y en el cual permanecerá el sustituyente nitrilo, el segundo de ellos se obtendrá a partir de la hidrólisis (**Q**) y esterificación del grupo nitrilo (**R**), seguido de la desprotección del grupo amino para generar a la  $\beta$ -*L*-prolina (**S**). Estos dos compuestos se someterán por separado a una reacción de amidación para generar la bromo amida correspondiente (**T**), la siguiente etapa consistirá en llevar a cabo la formación de sus sales de sulfonio a través de una sustitución nucleofílica por parte del sulfuro de dimetilo (**W**), y finalmente se someterán a una ciclación intramolecular en condiciones básicas para así formar el núcleo base de la indolizidina (**Z**) (Esquema M2).

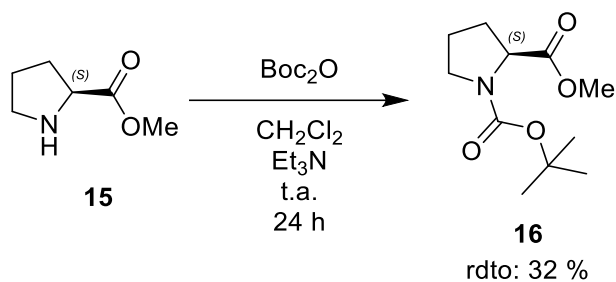


**Esquema M2.-** Metodología propuesta para la síntesis de indolizidinas a partir de la *L*-prolina.

## Discusión de resultados

La primera reacción que se desarrolló fue la esterificación de la *L*-prolina la cual es una reacción muy comúnmente utilizada, el producto esterificado se obtuvo de manera cuantitativa sin inconvenientes y los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la bibliografía.<sup>42</sup>

Continuando con la metodología, se llevó a cabo la protección del grupo amino con Boc<sub>2</sub>O. Se disolvió la materia prima en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le adicionó anhídrido Boc (1equiv) a temperatura ambiente y finalmente se agregó Et<sub>3</sub>N (2 equiv), la mezcla de reacción se mantuvo en agitación y se monitoreó durante 24 horas, tiempo en el cual no se observó avance de la reacción, por lo que se evaluó el rendimiento hasta este punto. Debido al bajo rendimiento de la reacción (32 %) se optó por modificar la obtención del *N*-Boc-*L*-prolinol **18** (Esquema DR12).



**Esquema DR12.-** Reacción de *N*-protección del *L*-prolinato de metilo.

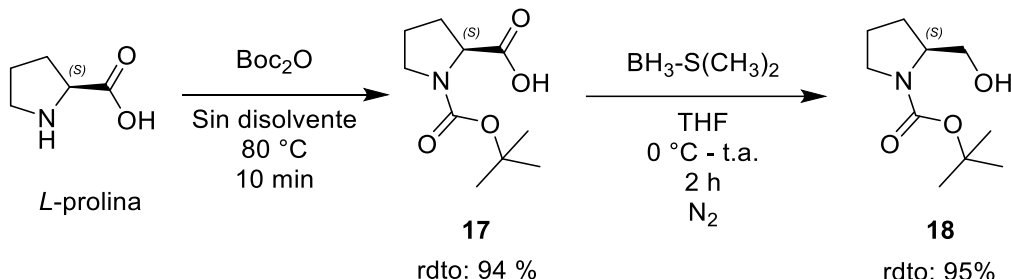
Basándonos en lo reportado por Viswanadham y colaboradores<sup>43</sup>. Tomando como material de partida a la *L*-prolina se hizo reaccionar con Boc<sub>2</sub>O en una relación equimolar y sin uso de disolvente, la mezcla se llevó a 80 °C en agitación y al cabo de 10 minutos se observó el consumo de la materia prima generando el producto *N*-protegido **17** en un rendimiento del 94%. Los datos espectroscópicos concuerdan con la estructura propuesta. Una vez obtenido el compuesto **17**, la siguiente etapa de reacción consistió en reducir al grupo carbonilo para generar al *N*-Boc-*L*-prolinol **18**, para ello se utilizó como agente reductor al BH<sub>3</sub>•S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.5 equiv) que, bajo condiciones inertes, se adicionó a una solución de *N*-Boc-*L*-prolina en THF anhidro a 0 °C, terminada la adición, la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se monitoreó

<sup>42</sup> Vidyadhar M. Paradkar, (2009), Ortho pyrrolidine, benzyl-substituted heterocycle ccll antagonists for autoimmune diseases & inflammation, (*Patent Application Publication*, United States), US 2009/0093472 A1

<sup>43</sup> B. Viswanadham, A.S. Mahomed, H.B. Friedrich, S. Singh, *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43, 1355-1363.

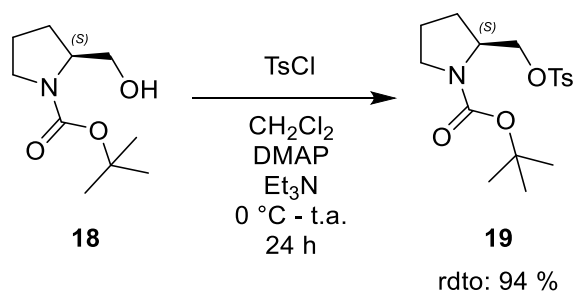


por CCF, al cabo de 2 horas se confirmó el consumo de la materia prima. El producto reducido se obtuvo en un rendimiento del 95% después de su purificación en columna (Esquema DR13).



**Esquema DR13-** Reacción de *N*-protección y reducción del grupo carbonilo para acceder al compuesto **18**.

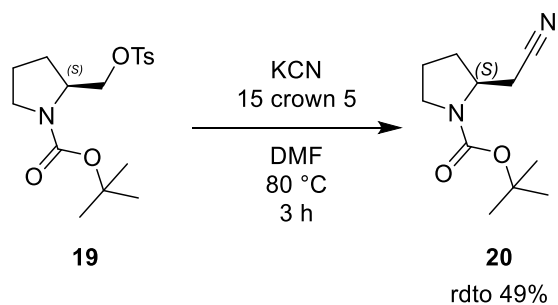
Ya con el compuesto **18** en mano, nos dimos a la tarea de tosilar el alcohol generado en la etapa anterior, para ello utilizamos las siguientes condiciones: se disolvió al *N*-Boc-*L*-prolinol **18** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , esta solución se llevó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se le adicionó DMAP como catalizador (0.2% mol), seguido del cloruro de *p*-toluensulfonilo (1.5 equiv) y finalmente  $\text{Et}_3\text{N}$  como base (2 equiv), la mezcla de reacción se dejó en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente y se monitoreó por CCF, hasta que después de 24 horas se observó el consumo de la materia prima. El producto **19** se obtuvo en un rendimiento del 94%, después de su purificación por columna (Esquema DR14).



**Esquema DR14.-** Reacción de tosilación del alcohol **18**.

El siguiente paso consistió en realizar una sustitución nucleofílica del grupo O-tosilo por KCN; para lograr esta transformación se disolvió el compuesto **19** en DMF, a esta solución se le adicionó éter 15-corona-5 (1.5 equiv) y finalmente KCN (1.5 equiv). La reacción se llevó a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  en agitación y después de un periodo de 3 horas se observó por CCF el consumo de la materia prima. El producto **6** se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo en un 49 % de rendimiento. Podemos justificar este resultado observando que el grupo protector al ser muy

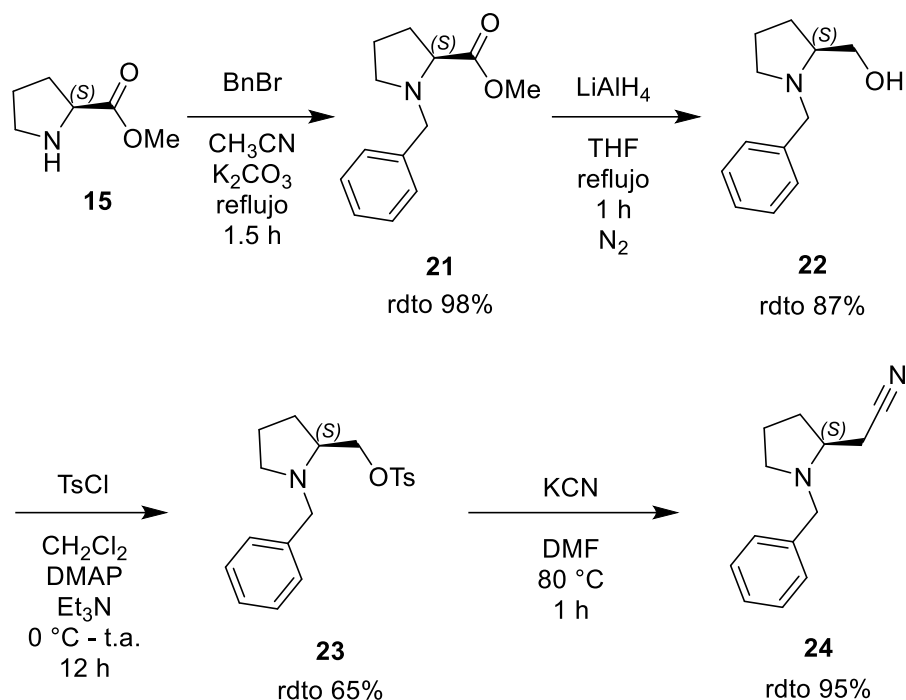
voluminoso puede bloquear parcialmente el carbono donde se llevó a cabo la sustitución nucleofílica a pesar de plantear el uso de éter corona para favorecer la efectividad del nucleófilo (Esquema DR15).



**Esquema DR15.-** Sustitución nucleofílica del grupo O-Ts del compuesto **19**.

Debido al moderado rendimiento químico y considerando el reporte de Katarzynska y colaboradores<sup>44</sup>, donde se sugiere que la presencia del grupo protector Boc merma el rendimiento químico en la reacción de sustitución, decidimos cambiar de grupo protector a Bencilo (Bn), por lo que la ruta sintética se modificó y se desarrolló como se presenta en el esquema DR16.

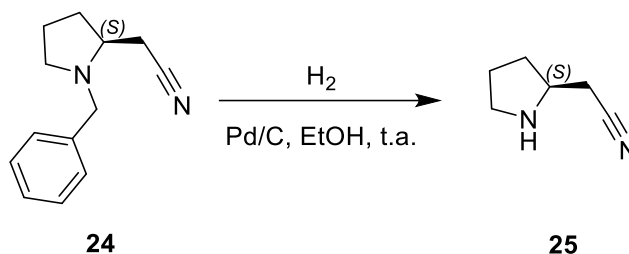
<sup>44</sup> J. Katarzynska, A. Mazur, M. Biliska, E. Adamek, M. Zimecki, S. Jankowski, J. Zabrocki, *Journal of Peptide Science*, **2008**, 14, 1283-1294.



**Esquema DR16.-** Ruta de síntesis a partir del *L*-prolinato de metilo **15** para la obtención del compuesto **24**.

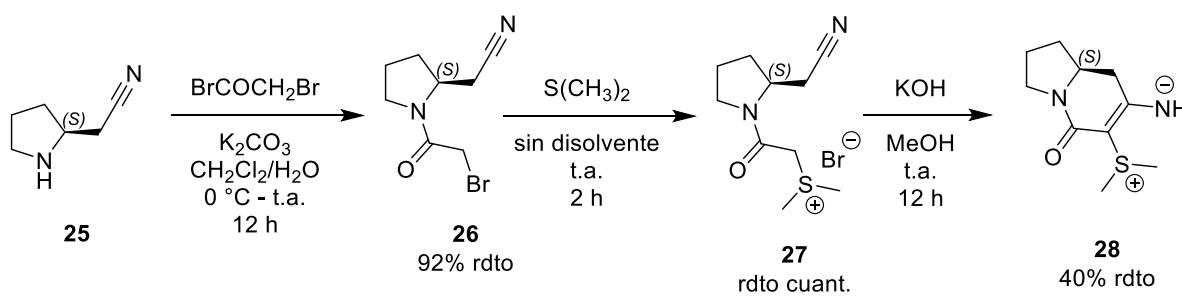
Utilizando al éster de la prolina **15** se llevó a cabo la reacción de bencilación, para esto se ocupó BrBn (1.1 equiv) en disolución con CH<sub>3</sub>CN y usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv), al cabo de 1.5 horas de reacción en reflujo se logró acceder al compuesto **21** en un 98 % de rendimiento. Con el compuesto bencilado en mano **21**, continuamos con la reducción del grupo éster, se usó una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> en THF (1.5 equiv) y a temperatura de reflujo, después de 1 hora se logró obtener al compuesto reducido **22** en un 87 % de rendimiento. Después de realizar la correspondiente tosilación del alcohol y así acceder al compuesto **23** (65% de rendimiento) se substituyó al tosilato por el grupo nitrilo **24** (95% de rendimiento) bajo las mismas condiciones de las etapas anteriormente descritas, se sintetizó el producto **24** con buenos rendimientos químicos, los datos espectroscópicos de todos los compuestos concuerdan con las estructuras propuestas. Los resultados sugieren que el cambio de grupo protector fue de vital importancia para mejorar significativamente los rendimientos químicos.

Continuando con la ruta de síntesis, se podrá dividir en dos las vías por las cuales se obtendrá el núcleo indolizidínico.



**Esquema DR17.-** Reacción de *N*-desbencilación del compuesto **24**.

El primer camino fue, utilizar como materia prima al derivado **24** que contiene el sustituyente nitrilo y desproteger el grupo amino, para ello se llevó a cabo una reacción de *N*-desbencilación utilizando una hidrogenación catalítica y para lo cual se disolvió al compuesto **24** en EtOH, y a esta solución se le adicionó Pd/C (10%mol) como catalizador e H<sub>2</sub>, después de un periodo de 8 horas en agitación a temperatura ambiente se detectó por CCF la ausencia de la materia de partida. El compuesto desbencilado **25** se obtuvo en un 86% de rendimiento y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.



**Esquema DR18.-** Síntesis del compuesto zwitterionico **28**.

Continuando con la síntesis propuesta, se disolvió al compuesto **25** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se llevó a 0 °C donde se le adicionó una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.), y BrCOCH<sub>2</sub>Br (1.1 equiv), la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y después de 12 horas en agitación se observó por CCF el consumo de la materia prima, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna y se aisló a la bromoamida **26** en un rendimiento del 92 %. Nuevamente el análisis de RMN de la haloamida obtenida muestra el efecto rotamérico en solución. Una vez obtenido el producto **26**, se disolvió en S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6 equiv.) y se dejó en agitación a temperatura ambiente

hasta que después de 2 horas de reacción se observó por CCF la ausencia de la materia de partida, la correspondiente sal de sulfonio **27** se purificó por precipitación y se obtuvo en rendimiento cuantitativo. Finalmente, el compuesto **27** se disolvió en MeOH y se trató con KOH (2 equiv.) a temperatura ambiente y después de 12 horas de reacción se determinó por CCF el término de la reacción, generando al compuesto de ciclación intramolecular **28** en un 40% de rendimiento. A través de CCF se observó el 100% de conversión de la materia prima, sin embargo, el bajo rendimiento químico puede explicarse debido a la alta polaridad del producto que, al someterlo a purificación en columna tiene un alto grado de retención, por lo que se contempla para próximas pruebas optimizar las condiciones de purificación (Esquema DR18).

Del análisis del espectro de RMN  $^1\text{H}$ , las señales que nos indican la obtención del compuesto **28** son: dos señales simples en 2.93 ppm y 3.00 ppm que integran cada una para 3 hidrógenos asignadas a los metilos provenientes del sulfuro de dimetilo, dos señales dobles de dobles que integran cada una para 1 hidrógeno, con desplazamiento químico en 2.32 ppm ( $J=13.4\text{Hz}$  y  $15.8\text{Hz}$ ) y 2.52ppm ( $J = 4.0\text{Hz}$  y  $15.8\text{Hz}$ ) asignadas al metileno 9 (Imagen DR14).

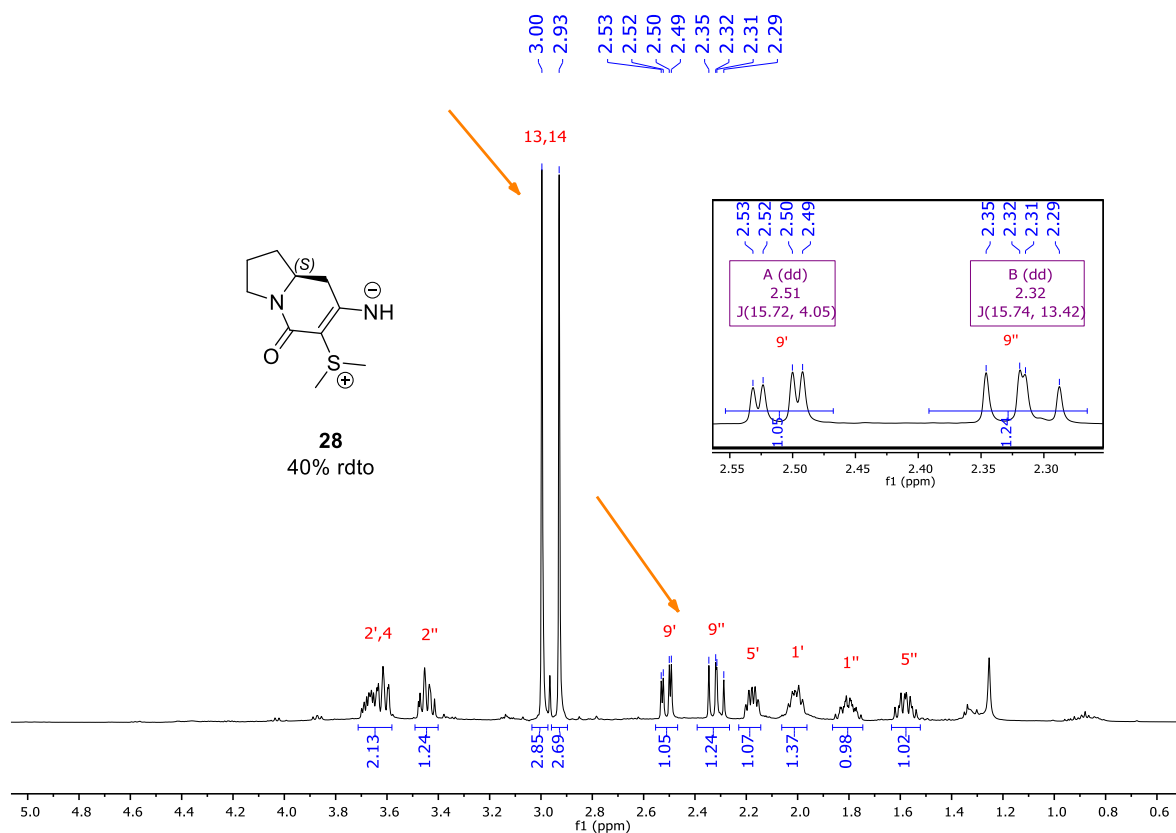


Imagen DR14.- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **28**.

Del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , las señales características del producto **28** son: en 165.3 ppm la señal asignada al carbonilo de amida, en 188.2 ppm y 73.6 ppm dos señales asignadas al doble enlace característico de los compuestos zwitteriónicos, las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (Imagen DR15).

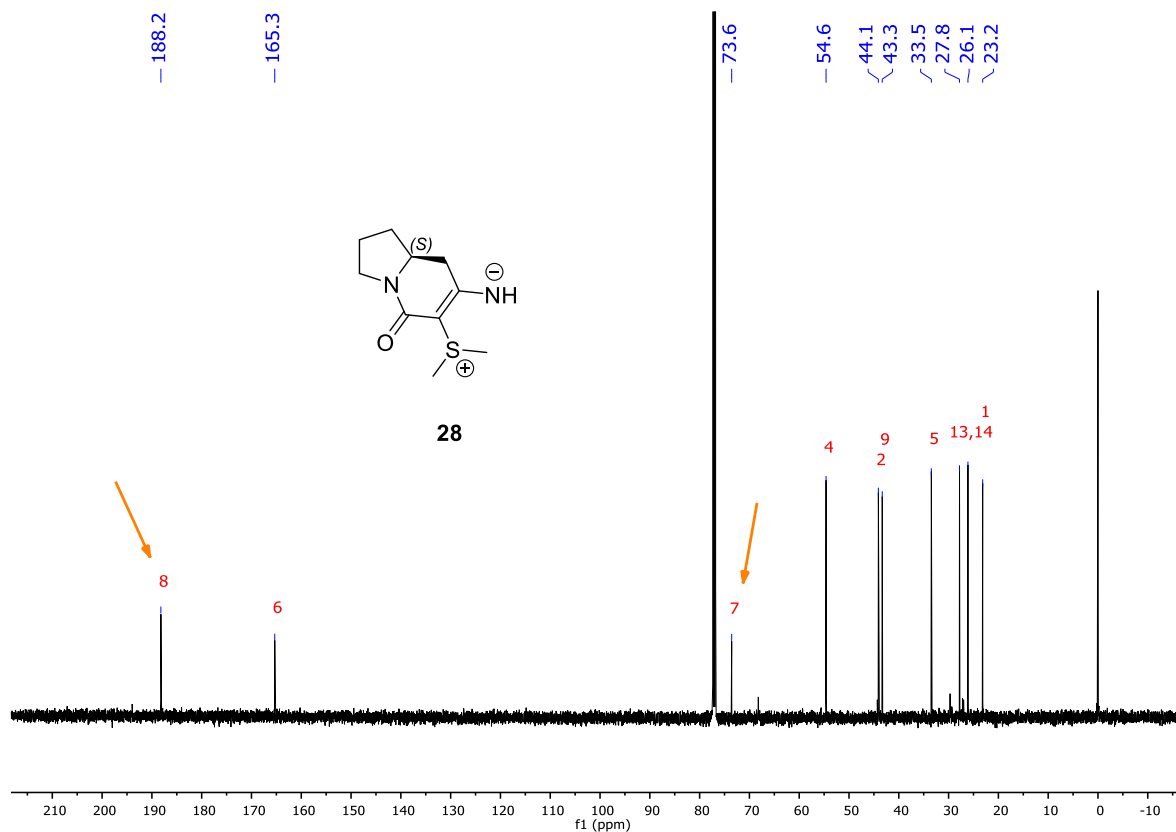
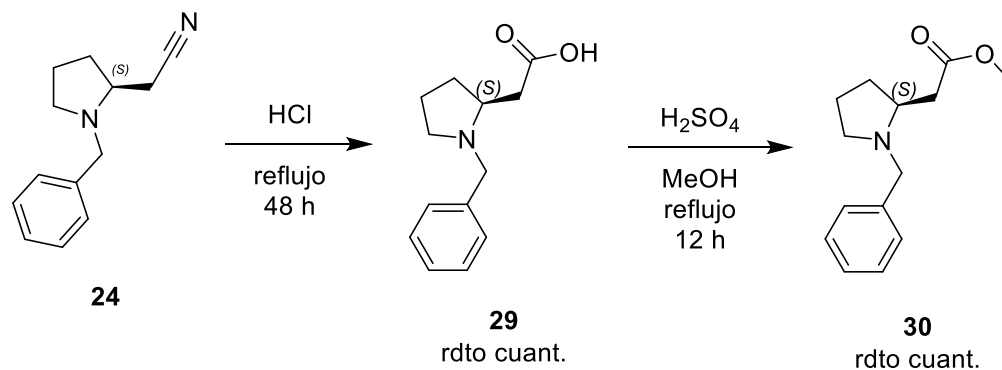


Imagen DR15.- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **28**.



Esquema DR19.- Hidrólisis y esterificación del grupo nitrilo para la síntesis del compuesto **30**.

En cuanto a la segunda vía, se tomó al derivado **24**, y se disolvió en 50 equiv. de HCl, la mezcla se llevó a temperatura de reflujo durante 48 horas, tiempo en el cual se observó por CCF el consumo de la materia prima, el crudo de reacción se llevó a sequedad, el producto se obtuvo en rendimiento cuantitativo y se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificar. El siguiente paso consistió en disolver al compuesto hidrolizado **29** en MeOH (8 equiv), y a esta solución se le agregó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (1.22 equiv), la mezcla resultante se llevó a temperatura de reflujo y se monitoreó por CCF, después de 12 horas de reacción se observó el consumo de la materia prima, generando al compuesto esterificado **30** en rendimiento cuantitativo (Esquema DR19).

Del espectro de RMN <sup>1</sup>H las señales características del producto **30** son: en 3.96 ppm y 3.28 ppm dos señales dobles que integran cada una para 1 hidrógeno con  $J = 12.9$  Hz asignadas a los hidrógenos bencílicos **11**, en 3.67ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignados al metilo **10** y en 2.67ppm y 2.36ppm dos señales dobles de dobles que integran cada una para 1 hidrógeno asignadas a al metileno **6**, las demás señales coinciden con la estructura propuesta (Imagen DR16).

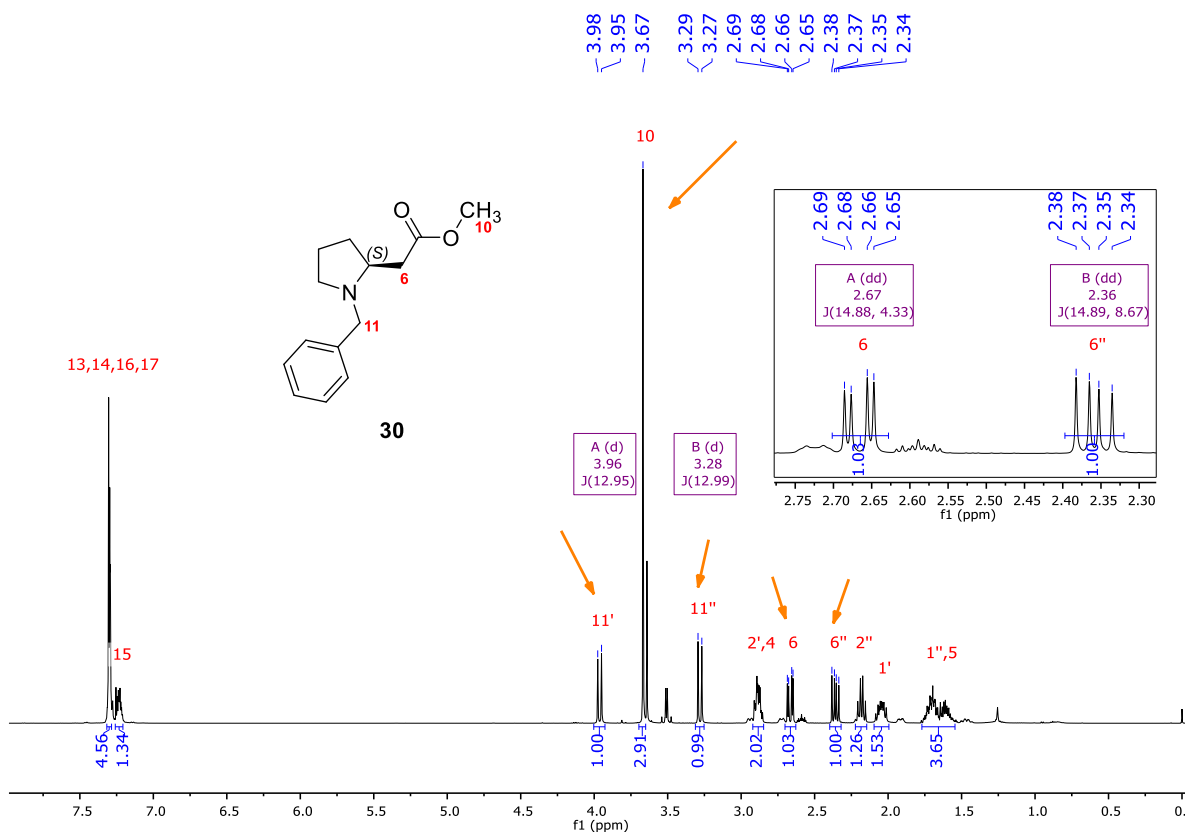


Imagen DR16.- Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **30**.

Del análisis del espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto **30** destacan en 172.8ppm una señal asignada al carbono de carbonilo de éster, en 51.5ppm una señal asignada a metilo **10** y en 39.6ppm una señal asignada al metileno **6**, las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (Imagen DR17).



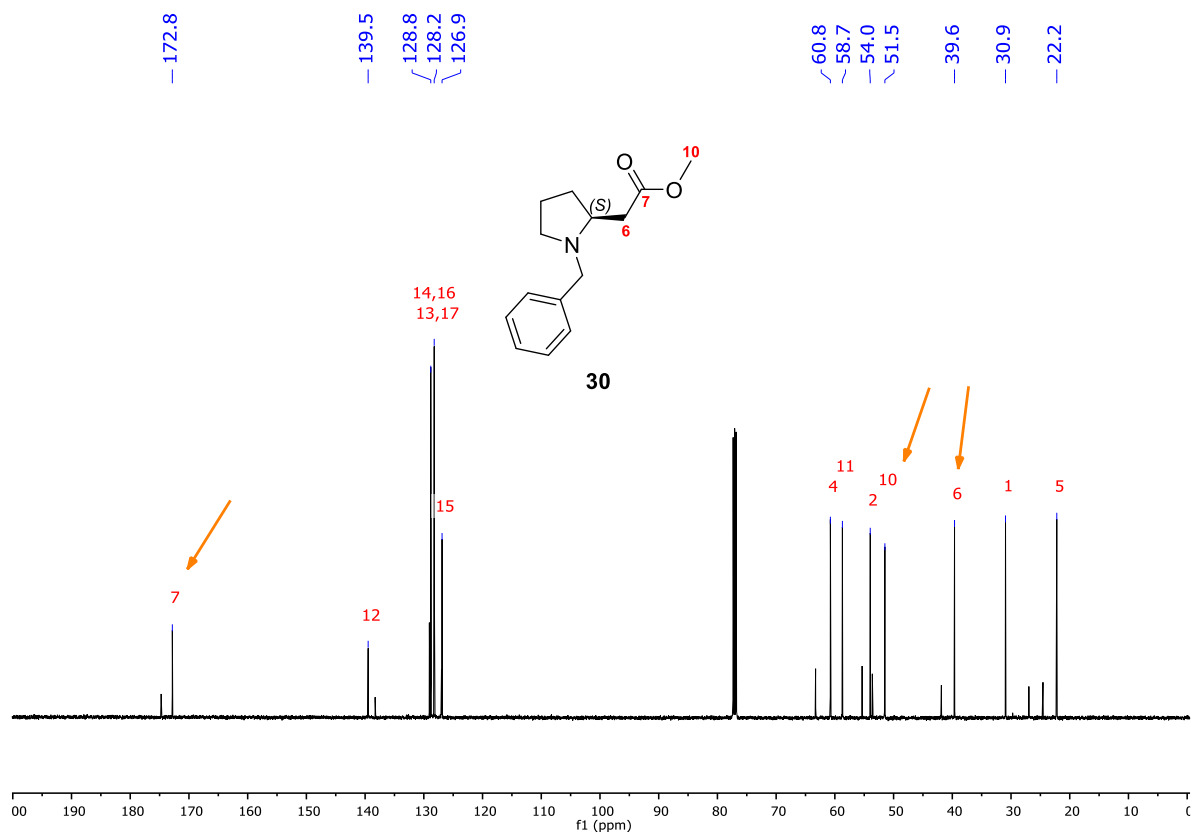
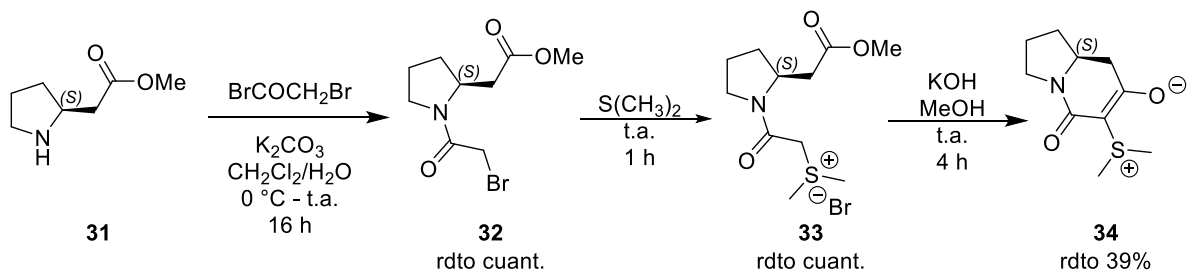


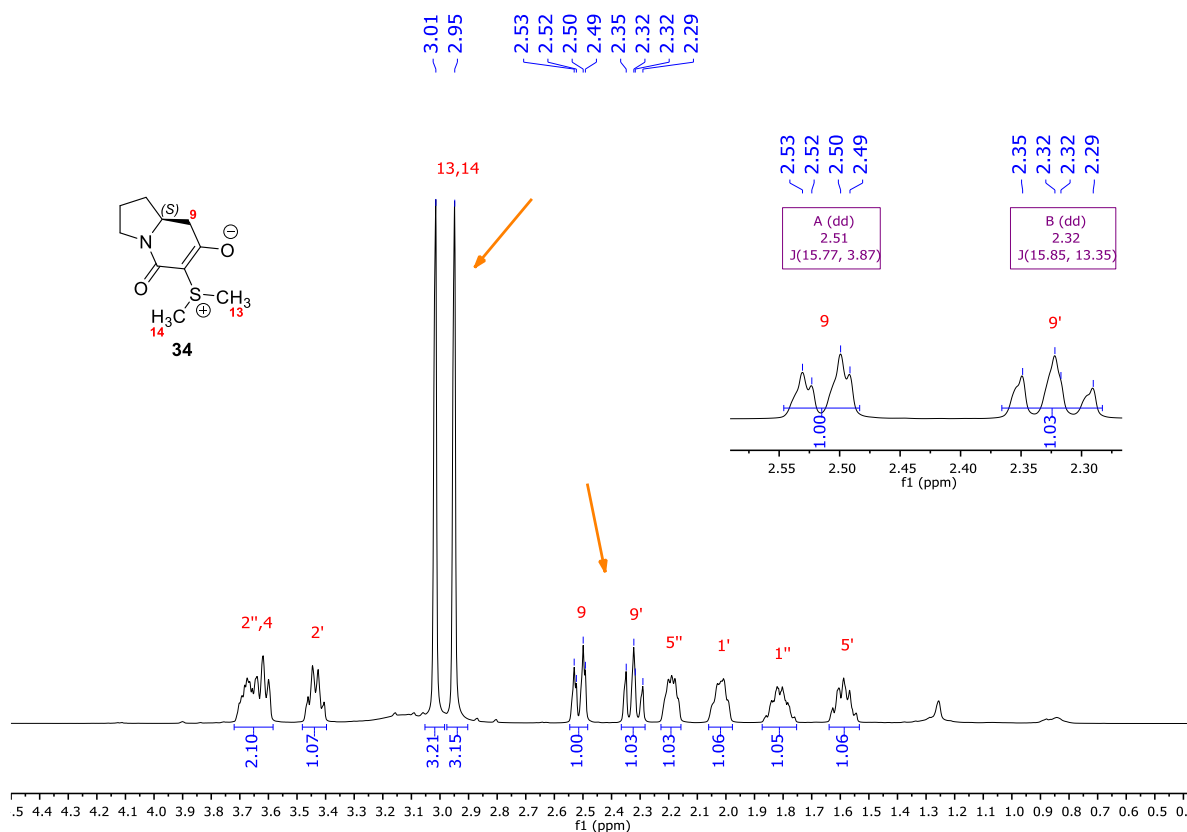
Imagen DR17.- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **30**.

Una vez obtenido el compuesto esterificado **30**, se llevó a cabo una reacción de desbencilación, se disolvió el compuesto **30** en EtOH y se adicionó Pd/C (10% mol) y se puso bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ , la suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente y al cabo de 22 horas de reacción se observó por CCF el consumo total de la materia prima, el producto **31** se obtuvo en un 95% de rendimiento y se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin purificación. Continuando con la síntesis, se trabajó de manera análoga al procedimiento para la obtención del compuesto **28**, siguiendo los pasos que nuestro grupo de investigación ya ha establecido y estandarizado, se logró obtener al producto **34** en buenos rendimientos químicos (Esquema DR20).



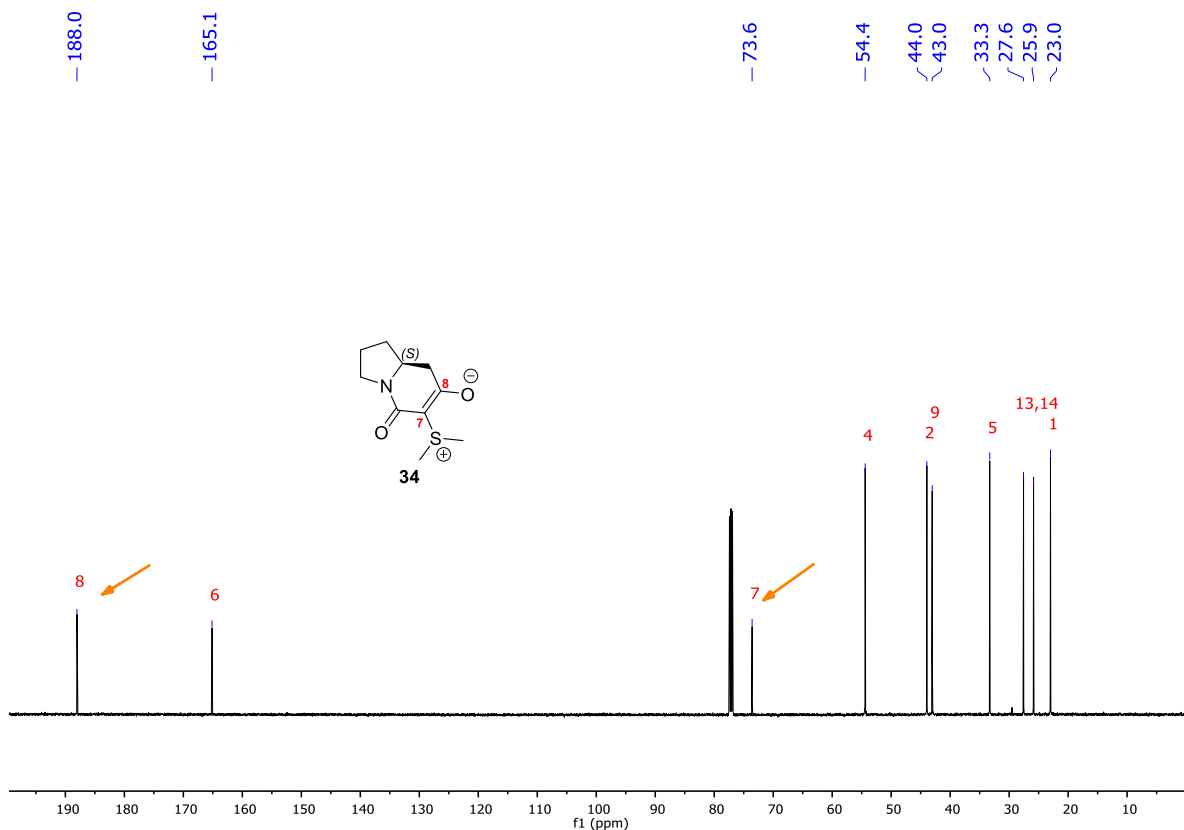
**Esquema DR20.-** Ruta de síntesis para la obtención del producto **34** a partir del  $\beta$ -(*S*)-prolinester **31**.

Del análisis del espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **34**, las señales que nos indicaron la obtención del producto son: dos señales simples en 2.95ppm y 3.01 ppm que integran cada una para 3 hidrógenos asignadas a los metilos provenientes del sulfuro de dimetilo, dos señales dobles de dobles que integran cada una para 1 hidrógeno, con desplazamiento químico en 2.32ppm ( $J = 13.3\text{Hz}$  y  $15.8\text{ Hz}$ ) y 2.51ppm ( $J = 3.8\text{ Hz}$  y  $15.7\text{Hz}$ ) asignadas al metileno **9** (Imagen DR18).



**Imagen DR18.-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto **34**.

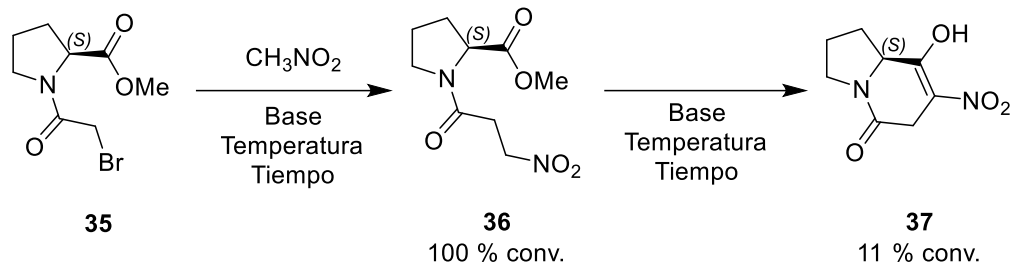
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  podemos destacar dos señales en 188.0ppm y 73.6ppm las cuales son asignadas a los átomos **7** y **8** del enol, características de la formación del compuesto zwitteriónico cíclico, las demás señales coinciden con la estructura propuesta (Imagen DR19).



**Imagen DR19.-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **34**.

Cabe resaltar que nos encontramos optimizando las condiciones de reacción en la última etapa debido a los moderados rendimientos químicos.

Al poder generar los núcleos indolizidínicos derivados de la *L*-prolina, decidimos ampliar la aplicación de la metodología de ciclación intramolecular Corey-Chaykovsky a nuevas estructuras y para ello llevamos a cabo una serie de experimentos para la formación de la nitroamida **36** a partir de la bromoamida **35**, los cuales se resumen en la tabla DR3.



**Esquema DR21.-** Ruta de síntesis para la obtención del producto **37**.

**Tabla DR3.-** Experimentos realizados para la optimización de las condiciones de reacción hacia el producto **36**.

EXPERIMENTO	DISOLVENTE [0.11M]	BASE (DBU, EQUIV.)	TIEMPO (h)	TEMPERATURA	RENDIMIENTO
1	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	0.5	24	t.a.	50% de conversión <b>36</b>
2	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	1.2	7	t.a.	80% de conversión <b>36</b>
<b>3</b>	<b>CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub></b>	<b>2.0</b>	<b>1</b>	<b>reflujo</b>	<b>100 % de conversión a 36</b>
4	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	3.0	8	reflujo	80% de conversión a <b>36</b> + 20% de conversión a <b>37</b>

Encontramos que al utilizar 2 equivalentes de la base a una concentración molar de 0.11 M de la reacción y a temperatura de reflujo después de 1 hora de reacción existe un 100% de conversión hacia el producto deseado **36**, al mantener la reacción en estas condiciones se observó la formación de un nuevo producto en 20% de conversión a **37**, sin embargo la reacción se queda estancada después de un periodo de 8 horas, por lo que nos encontramos analizando cuáles serían las condiciones óptimas para promover la formación del nitro-zwitterion cíclico (Esquema DR21).

A continuación, se muestran los espectros de RMN de los compuestos **36** y **37**.

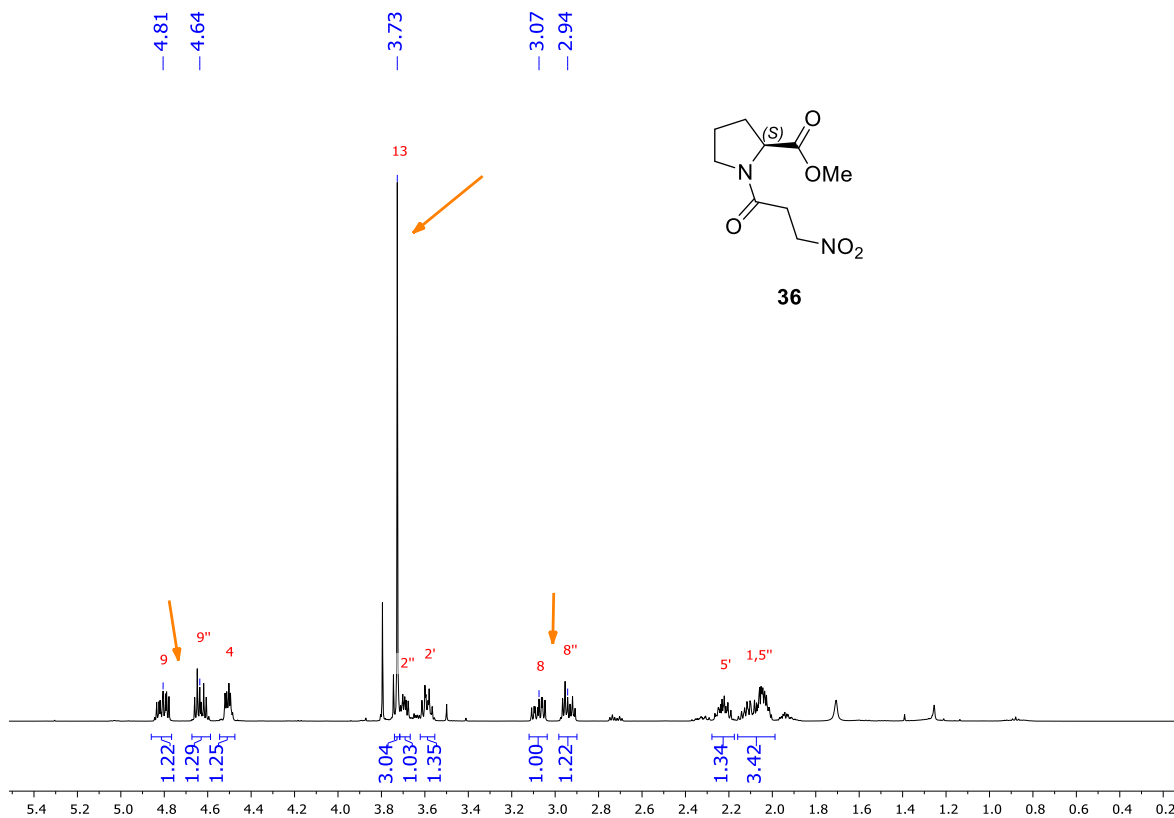
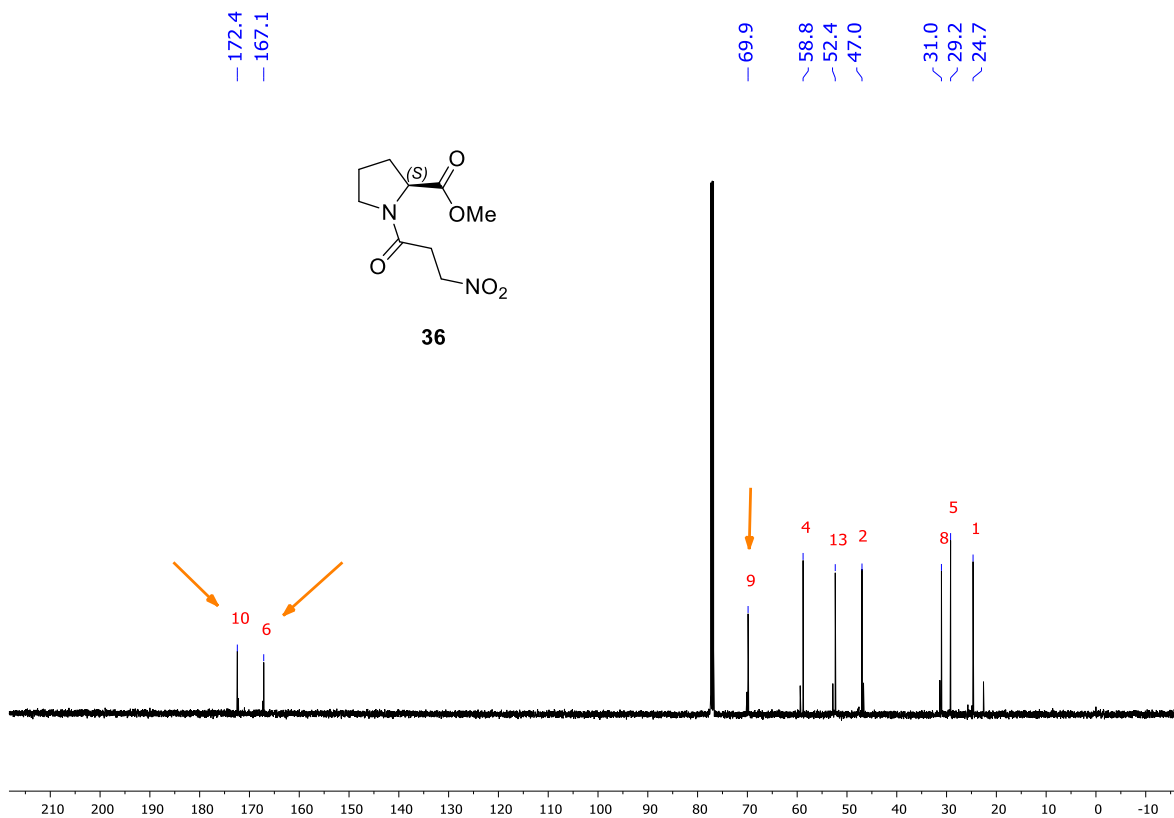


Imagen DR20.- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto **36**.

Cabe señalar que los espectros de RMN del compuesto **36** muestran equilibrio rotamérico en solución. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  podemos observar la presencia de dos señales múltiples que integran cada una para 1 hidrógeno alrededor de 4.81ppm y 4.64ppm asignadas al metileno **9**, además en 3.07ppm y 2.94ppm otras dos señales múltiples que integran cada una para 1 hidrógeno asignadas al metileno **8**, la presencia de una señal simple en 3.73ppm que integra para 3 hidrógenos nos confirma la presencia del éster metílico (Imagen DR20).



**Imagen DR21.-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **36**.

Al analizar el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **21** la aparición de una nueva señal en 69.9ppm nos confirma la adición del grupo nitro, además las dos señales en 172.4 ppm y 167.1 ppm nos indican la presencia de los carbonilos de éster y amida, las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (Imagen DR21).

Al llevar a cabo la reacción de ciclación intramolecular el producto nitro zwitteriónico adopta una conformación restringida y las señales que previamente presentaban el equilibrio rotamérico en solución se resuelven en señales únicas y bien definidas.

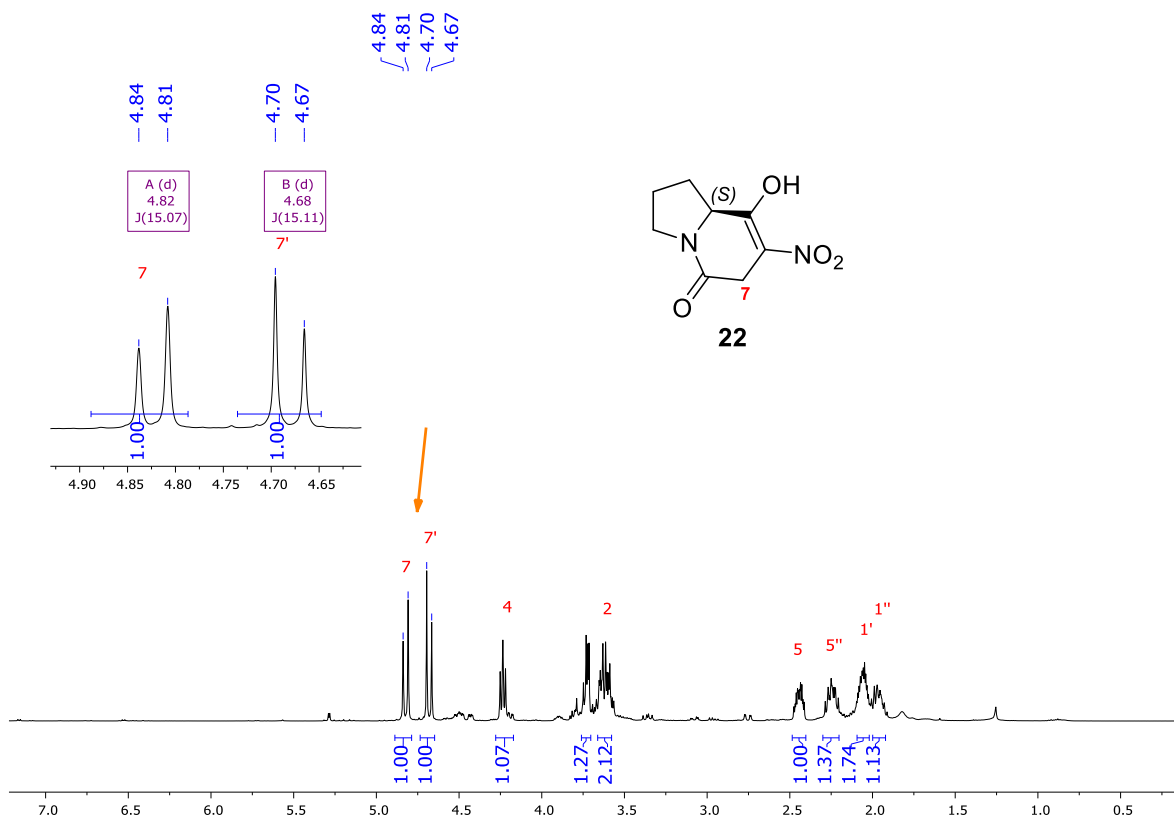
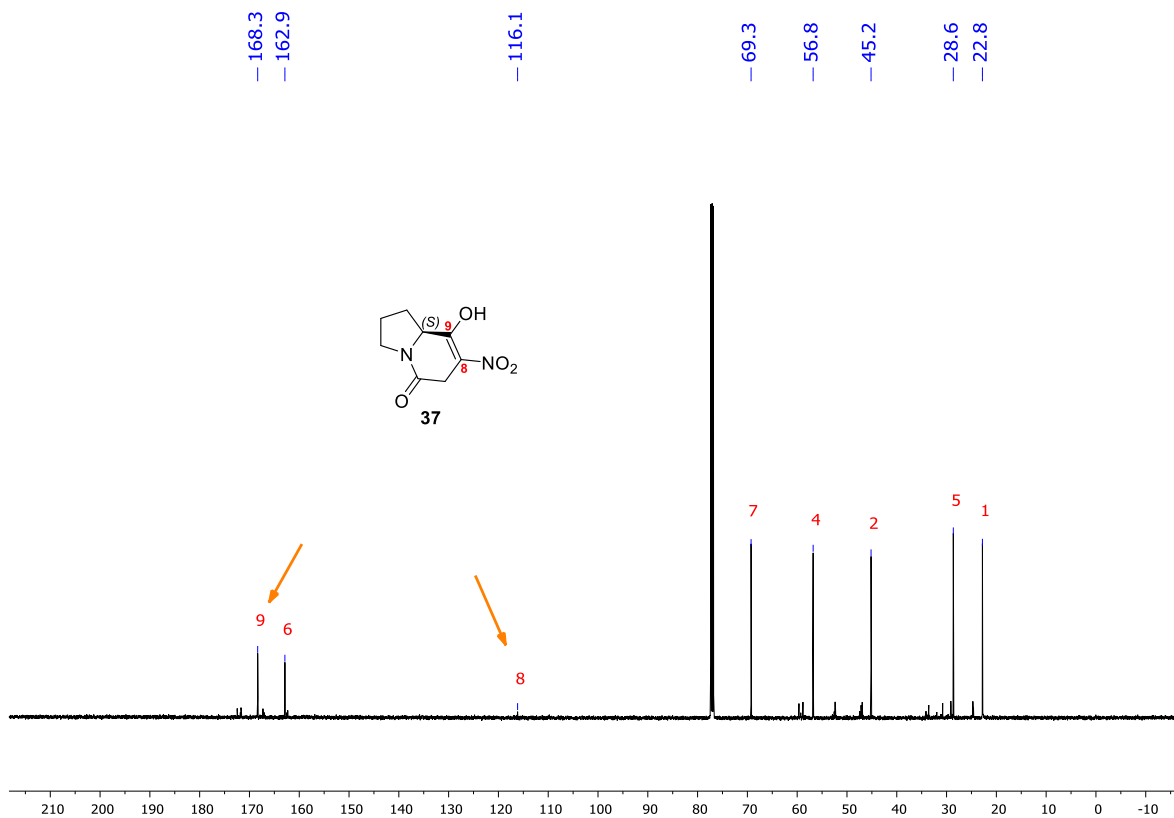


Imagen DR22.- Espectro de RMN <sup>1</sup>H del producto 37.

Al analizar el espectro de RMN <sup>1</sup>H del producto 37, la aparición de dos señales dobles que integran cada una para 1 hidrogeno con un desplazamiento químico en 4.82 ppm ( $J=15.0\text{Hz}$ ) y 4.68 ppm ( $J =15.1\text{Hz}$ ) asignadas al metileno 7, nos indican que la reacción de ciclación intramolecular se llevó a cabo, las demás señales coinciden con la estructura propuesta (Imagen DR22).



**Imagen DR23.-** Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto **37**.

Del espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto **37**, podemos destacar dos señales en 168.3 ppm y 116.1 ppm las cuales son asignadas a los carbonos **8** y **9**, las demás señales se ajustan a la estructura propuesta (Imagen DR23).

Estos resultados son de gran importancia ya que a través de esta transformación se podrán obtener nuevos intermediarios sintéticos poco estudiados y los cuales prometen tener una diversa aplicación para la formación de compuestos bioactivos.



## Conclusiones

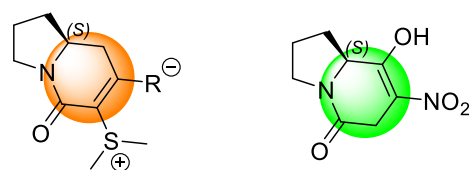
De acuerdo con los objetivos propuestos, se pudo implementar la metodología de ciclación intramolecular no clásica Corey-Chaykovsky para la obtención de intermediarios zwitterionicos indolizidínicos con buenos rendimientos químicos a partir de la *L*-prolina la cual es una materia prima económica y comercialmente disponible.

En cada etapa sintética se optimizaron las condiciones de reacción.

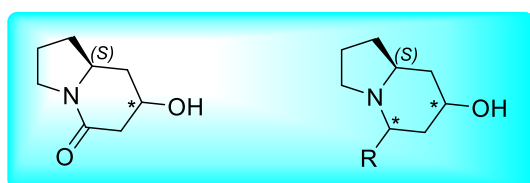
Se utilizaron diferentes técnicas espectroscópicas para caracterizar a cada uno de los compuestos obtenidos.

## Perspectivas.

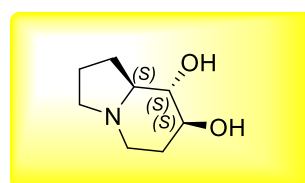
La obtención del núcleo indolizidínico a través de la reacción de ciclación intramolecular no clásica Corey-Chaykovsky nos ofrece una alta variedad de posibilidades para modificar, se pretende que al trabajar con el compuesto azufrado se lleve a cabo una reacción de desulfuración y a su vez una reacción de reducción estereoselectiva genere la indolizidina hidroxilada, existen reportes donde se puede llevar a cabo una reacción de alquilación sobre el carbonilo de amida para también generar a indolizidinas alquil sustituidas<sup>45</sup>. Por otro lado, al usar al nitro zwitterion como materia de partida se puede llevar a cabo la hidrólisis del grupo nitro para generar un aminoalcohol quiral o, transformar el grupo nitro a carbonilo de cetona a través de una reacción de Nef y finalmente hacer una reducción estereoselectiva para acceder a la dideoxi-castanospermina<sup>46</sup>. Además de que los derivados que aún no han sido estudiados pueden someterse a pruebas *in silico* para evaluar si existe alguna posible actividad biológica.



Precusores de Indolizidinas polisustituidas.



Indolizidinas alquil-hidroxi substituidas



dideoxi-castanospermina



Aminoalcohol quiral

<sup>45</sup> S. S. P. Chou, S. L. Chiang, G. L. Huang, B. S. Chiang, Y. C. Yu, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 274-283.

<sup>46</sup> B. Bernardim, V. D. Pinho, A. C. B. Burtoloso, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9926-9931.

## Parte experimental

### \* Consideraciones generales.

Todos los reactivos fueron adquiridos de fuentes comerciales y utilizados sin purificación adicional. Todos los disolventes empleados se purificaron y secaron de acuerdo con los métodos reportados en la literatura.<sup>47</sup> Las reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (en lámina de aluminio Merck F254 con sílica gel 25, 0.2 mm; los productos se visualizaron tratándolas con una solución de KMnO<sub>4</sub>, Dragendorff, vainillina, ninhidrina, 2,4-DNPH y radiación de luz UV a 254 y 365 nm, según lo requerido por la muestra). La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice Merck 60. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III (a 500 MHz y 125 MHz respectivamente, utilizando TMS como estándar interno). Las asignaciones de <sup>1</sup>H se confirmaron por técnicas de correlación <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H y <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz y las abreviaturas que se utilizan para describir las multiplicidades son las siguientes:

<i>TIPO DE SEÑAL</i>	
<i>s</i>	Simple
<i>sa</i>	Señal ancha
<i>d</i>	Doble
<i>dd</i>	Doble de doble
<i>t</i>	Triple
<i>m</i>	Múltiple

Los espectros de IR se obtuvieron con un espectrómetro PerkinElmer Frontier. Las rotaciones ópticas se determinaron a 20 °C con un polarímetro PerkinElmer 341, utilizando una celda de 1 dm, con un volumen total de 1 mL y se referenciaron a la línea D de sodio. Los espectros de masas se registraron con un instrumento JEOL JEM-AX505HA a un voltaje de 70 eV. El análisis de difracción de rayos X se realizó en un difractómetro STOE Stadivari utilizando radiación Ag-K $\alpha$  ( $\lambda = 0.56083 \text{ \AA}$ , microfuelle AXO) y equipado con un detector Dectris Pilatus-100 K. Las intensidades se recopilaron a 295 K y las estructuras se refinaron utilizando la versión actualizada de SHELXL (2018/3).

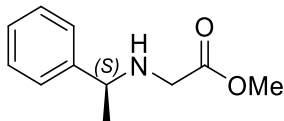
---

<sup>47</sup> Perrin, D. D.; Amarego, W.L.F.; Perrin "Purification of laboratory chemicals". 2009. Ed. Elsevier 6° ed.

## CAPITULO 1

### Procedimiento general para obtener aminas secundarias quirales. (Método 1)

#### (S)-(1-feniletetil)glicinato de metilo. (2)

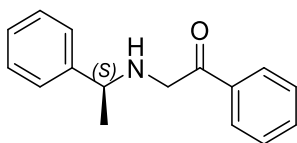


2

A una solución de (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina (1.0 g, 8.25 mmol) y  $K_2CO_3$  (1.71 g, 12.37 mmol) en  $CH_3CN$  (30 mL), se añadió bromoacetato de metilo (0.85 mL, 9.07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. El medio de reacción se secó a presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel (Hexano: AcOEt; 85:15  $\rightarrow$  70:30). El producto puro se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 90%.

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3340, 3025, 2955, 1734, 1438, 1195, 762.  **$[\alpha]_D^{20}$** :  $-76.3^\circ$  ( $c$  1.0,  $CH_2Cl_2$ ). **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.44 – 7.14 (m, 5H), 3.79 (q,  $J = 6.6$ , 1H), 3.69 (s, 3H), 3.30 (d,  $J = 17.4$ , 1H), 3.24 (d,  $J = 17.4$ , 1H), 1.93 (b, 1H), 1.38 (d,  $J = 6.6$ , 3H). **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 173.0, 144.5, 128.5, 127.2, 126.7, 57.7, 51.7, 48.7, 24.2.

#### (S)-1-fenil-2-((1-feniletetil)amino)etan-1-ona. (3)



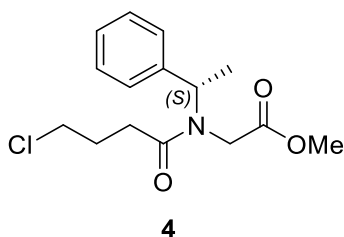
3

Siguiendo el **método 1**. (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina (0.5 g, 4.12 mmol),  $K_2CO_3$  (1.14 g, 8.25 mmol) y 2-bromoacetofenona (1.06 g, 5.36 mmol). El producto se obtuvo como un aceite amarillo pálido con una conversión del 85 %, el crudo de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

**RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.51 – 7.27 (m, 10H), 4.11 (d,  $J = 18.8$ , 1H), 4.04 (d,  $J = 18.8$ , 1H), 3.99 (q,  $J = 6.6$ , 1H), 2.94 (s, 1H), 1.56 (d,  $J = 6.6$ , 3H). **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 198.9, 143.5, 135.1, 133.6, 128.7, 128.7, 128.5, 128.0, 126.9, 58.4, 53.2, 23.9.

## Procedimiento general para obtener cloroamidas *N*-sustituidas quirales. (Método 2)

### Metil (*S*)-*N*-(4-clorobutanoil)-*N*-(1-feniletíl) glicinato. (4)

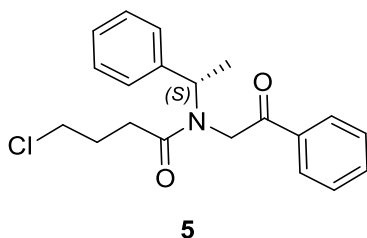


Se preparó una solución del (*S*)-(1-feniletíl) glicinato de metilo (3.12 g, 16.16 mmol) y  $K_2CO_3$  (3.35 g, 24.24 mmol) en  $CH_2Cl_2/H_2O$  en relación 1:1 (160 mL), la cual se llevó a 0 °C y luego se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (1.98 mL, 17.77 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El crudo resultante se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$ . El disolvente se evaporó a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna en sílica gel (Hexano: EtOAc; 70:30), para obtener el compuesto deseado puro como un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ): 2952, 1747, 1639, 1435, 1203, 1028.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-64.9^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH). **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.48 – 7.18 (m, 5H), 5.28 (q,  $J = 13.0, 6.1, 1H$ ), 4.06 (d,  $J = 17.0, 1H$ ), 3.66 (s, 3H), 3.50 (d,  $J = 17.0, 1H$ ), 2.74 (m, 2H), 2.57 – 2.37 (m, 2H), 2.31 – 2.10 (m, 4H), 1.64 (d,  $J = 7.0, 3H$ ). **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.1, 169.8, 139.8, 128.8, 127.7, 126.7, 55.1, 52.0, 44.2, 30.1, 29.6, 27.8, 18.1.

**RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.8, 138.2, 129.2, 128.5, 126.7, 116.3, 55.2, 44.6, 29.7, 29.7, 27.4, 17.8.

### (*S*)-4-cloro-*N*-(2-oxo-2-feniletíl)-*N*-(1-feniletíl)butanamida. (5)

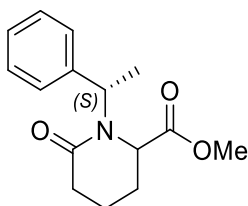


Bajo las mismas condiciones que en el **método 2**. (*S*)-1-fenil-2-((1-feniletíl)amino)etan-1-ona (0.98 g, 4.12 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.14 g, 8.25 mmol) y cloruro de 4-clorobutirilo (0.60 mL, 5.36 mmol). El producto puro se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 81%.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2972, 1698, 1636, 1446, 1220, 1178, 971, 753, 689. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -15.3° (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **p.f.** = 102 °C ± 2 °C. **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, *J* Hz): 7.94 – 7.26 (m, 10H), 5.39 (q, *J* = 7.0, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.3, 1H), 4.04 (d, *J* = 17.3, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 7.0, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 193.7, 171.9, 140.4, 135.4, 133.3, 128.9, 128.6, 127.9, 127.7, 126.7, 55.1, 48.9, 44.8, 29.7, 28.0, 18.3.

### Procedimiento general para la reacción de ciclación intramolecular. (**Método 3**)

#### 6-oxo-1-(((*S*)-1-feniletíl)piperidin-2-carboxilato de metilo. (**6(A+B)**)

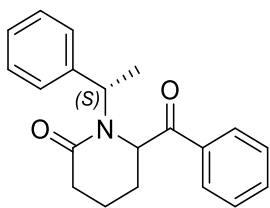


**6(A+B)**

Se preparó una solución disolviendo (*S*)-*N*-(4-clorobutanoil)-*N*-(1-feniletíl) glicinato de metilo (0,2 g, 0,67 mmol) en THF seco (13 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, la solución se llevó a 0 °C y se añadió HMDSLi (1,34 mL, 1,34 mmol), la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se neutralizó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), se diluyó con AcOEt y se extrajo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó al vacío para obtener la mezcla diastereoisomérica con un rendimiento del 90%. *rd* 85:15. La mezcla de productos se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (Hexano: AcOEt, 80:20 → 50:50).

Diastereoisómero mayoritario **6A** (aceite incoloro): (*R,S*) **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2952, 1743, 1638, 1436, 1197, 1081, 784. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +81.2° (*c* 1.0, MeOH). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, *J* Hz): 7.37 – 7.23 (m, 5H), 6.17 (q, *J* = 7.3, 1H), 3.81 (dd, *J* = 5.5, 2.5, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.3, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 173.4, 170.4, 140.4, 128.7, 127.6, 127.3, 54.5, 52.5, 50.7, 31.1, 26.9, 17.7, 15.6.

#### 6-benzoil-1-(((*S*)-1-feniletíl)piperidin-2-ona. (**7(A+B)**)



**7(A+B)**

Bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron (*S*)-4-cloro-*N*-(2-oxo-2-feniletíl)-*N*-(1-feniletíl)butanamida **5** (1.9 g, 5.52 mmol) e NaH (0.26 g, 11.05 mmol), y luego se añadió lentamente THF seco (55 mL). La mezcla resultante se reflujo durante 2 horas. El medio de reacción se neutralizó con MeOH y el disolvente se eliminó al vacío. El crudo se extrajo (3 x 30 mL) con AcOEt, se combinaron las fases orgánicas, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. La mezcla diastereomérica se purificó por cromatografía en columna en alúmina (Hexano: AcOEt, 90:10 → 70:30) para obtener los productos deseados en un rendimiento del 81% y una *rd* 75:25.

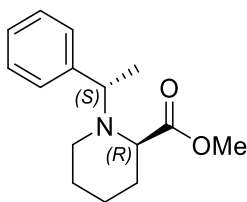
Diastereoisómero mayoritario **7A** (aceite amarillo claro): (*S,R*), **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2931, 1682, 1640, 1595, 1445, 1221, 698. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +59.5° (*c* 1.0, MeOH). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, *J* Hz): 7.85 – 7.27 (m, 10H), 6.23 (q, *J* = 7.2, 1H), 4.82 (dd, *J* = 6.0, 2.4, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 18.2, 7.2, 2.5, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 18.2, 10.1, 8.2, 1H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 7.2, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 198.3, 171.0, 140.5, 134.0, 133.9, 129.1, 128.7, 128.2, 127.6, 127.4, 56.0, 50.6, 30.9, 26.1, 17.0, 16.5.

Diastereoisómero minoritario **7B** (sólido blanco): (*S,S*), **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2948, 1678, 1639, 1446, 1223, 704. **p.f.** = 157 °C ± 2 °C. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -35.8° (*c* 1.0, MeOH). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, *J* Hz): 7.53 – 6.88 (m, 10H), 6.04 (q, *J* = 7.0, 1H), 5.10 (dd, *J* = 6.1, 2.6, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 18.3, 7.6, 2.0, 1H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.0, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 196.9, 170.6, 138.3, 134.0, 133.2, 129.5, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 56.0, 51.8, 31.1, 26.4, 16.8, 16.5.

### Procedimiento general para la reducción quimioselectiva de carbonilo de amida.

#### **(Método 4)**

(*R*)-1-((*S*)-1-feniletíl)-piperidin-2-carboxilato de metilo. (8)



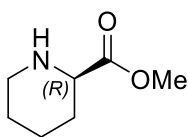
**8**

Se preparó una solución del (R)-6-oxo-1-((S)-1-feniletíl)piperidin-2-carboxilato de metilo **6A** (0,3 g, 1,14 mmol) en THF anhidro (12 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se llevó a 0 °C. Se agregó lentamente el complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$  (0,43 mL, 4,56 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas. La reacción se neutralizó con MeOH y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en sílica gel (Hexano: AcOEt, 95:05) para obtener el producto deseado como un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2936, 1731, 1455, 1141, 752.  $[\alpha]_D^{20}$ : +14.2° ( $c$  1.38, EtOH). **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.33 – 7.10 (m, 5H), 3.84 (q,  $J$  = 6.8, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.90 (m 1H), 1.77 (m, 1H), 1.37 (m, 4H), 1.18 (d,  $J$  = 6.8, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 174.6, 146.0, 128.2, 127.4, 126.7, 60.9, 59.3, 51.2, 45.5, 29.5, 25.6, 22.0, 18.0.

### **Procedimiento general de desbencilación por hidrogenación catalítica. (Método 5)**

(R)-piperidin-2-carboxilato de metilo. (9)



**9**

A una solución de (R)-1-((S)-1-feniletíl)piperidin-2-carboxilato de metilo **8** (0,1 g, 0,40 mmol) en MeOH (5 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente en presencia de 10% mol de Pd/C. La reacción se agitó durante toda la noche. El crudo se filtró en celita y se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo.

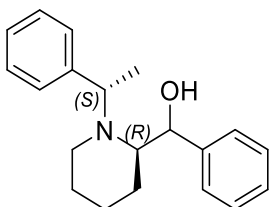
**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3389, 2954, 1742, 1633, 1441, 1275, 1229, 1043.  $[\alpha]_D^{20}$ : +1.3° ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 3.73 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.67 (m,



1H), 1.98 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.62 – 1.40 (m, 4H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 174.2, 58.8, 52.0, 45.9, 29.4, 26.0, 24.2.

**Procedimiento general de la reducción diastereoselectiva de carbonilo de cetona y amida. (Método 6)**

**Fenil((R)-1-((S)-1-feniletíl)piperidin-2-il)metanol. (10(A+B))**

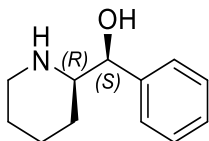


**10(A+B)**

Una solución de (R)-6-benzoyl-1-((S)-1-feniletíl)piperidin-2-ona **7A** (0.5 g, 1.62 mmol) en THF seco (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se llevó a 0 °C y se añadió lentamente el complejo BH<sub>3</sub>·S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.52 mL, 6.50 mmol). La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y luego se refluxó durante 1.5 horas. El medio de reacción se neutralizó mediante la adición de MeOH/HCl al 10% (1 mL) y posteriormente se neutralizó con una solución de NaOH hasta alcanzar un pH básico. El disolvente orgánico se eliminó bajo condiciones de vacío y el residuo se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La proporción diastereomérica se determinó como 95:5. El producto crudo se purificó con sílica gel en hexano:AcOEt (95:5) para obtener el producto puro mayoritario como un aceite incoloro en un rendimiento del 95%.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 2931, 1493, 1447, 1196, 1050. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +35.9° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, J Hz): 7.46 – 7.21 (m, 10H), 5.31 (d, J = 3.5, 1H), 4.66 (q, J = 6.9, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.9, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.07 – 1.00 (m, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 143.5, 141.7, 128.3, 128.2, 128.0, 126.9, 126.8, 125.9, 70.2, 62.3, 54.1, 44.5, 25.7, 24.2, 24.1, 9.2.

**(S)-fenil((R)-piperidin-2-il)metanol. (12)**

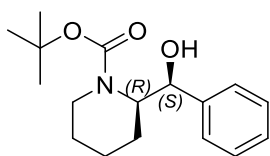


**12**

Siguiendo el mismo procedimiento que en el **método 5**. (*S*)-fenil((*R*)-1-((*S*)-1-feniletíl)piperidin-2-il)metanol (0,27 g, 0,94 mmol). El producto puro se aisló como un sólido blanco en un rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2946, 2853, 1557, 1449, 1366, 1137, 1014. **p.f.**  $141 \pm 2$  °C.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+20^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.38 – 7.24 (m, 5H), 4.74 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.82 (ddd,  $J = 11.1, 4.7, 2.6$ , 1H), 2.66 (ddd,  $J = 12.2, 2.9, 2.9$ , 1H), 1.79 (m, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.48 – 1.18 (m, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.1, 128.3, 127.5, 126.4, 75.7, 62.1, 46.5, 25.5, 25.5, 23.9.

(*R*)-2-((*S*)-hidroxi(fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. (**13**) (Método 7)



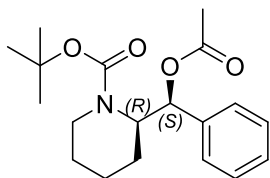
**13**

(*S*)-fenil((*R*)-1-((*S*)-1-feniletíl)piperidin-2-il)metanol (0,076 g, 0,25 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente y luego se añadió Pd/C (8 mg, 10% mol), la mezcla de reacción se sometió a presión de hidrógeno durante un período de 4 horas. La solución resultante se filtró a través de celita y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida, dando como resultado un aceite amarillento. Este producto se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 mL) y se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,072 g, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  y se agitó durante 20 minutos. La mezcla resultante se evaporó hasta secarse y se purificó utilizando sílica gel con hexano: AcOEt (90:10) para obtener el producto puro como un sólido blanco en un rendimiento del 87%.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2931, 1664, 1420, 1164, 1031. **p.f.**  $125 \pm 2$  °C.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-23.2$  ( $c$  1.0, MeOH). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.39 – 7.21 (m, 5H), 4.92 (d,  $J = 8.6$ , 1H), 4.27 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.43

(1H), 1.18 (s, 9H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 154.8, 142.4, 128.2, 127.7, 126.7, 79.2, 72.2, 56.3, 40.1, 28.1, 25.1, 24.6, 19.4.

(R)-2-((S)-acetoxi(fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. (14) (Método 8)

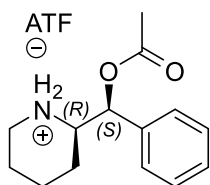


**14**

Se preparó una solución de (R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,04 g, 0,137 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,057 mL, 0,41 mmol) y 4-DMAP (0,001 g, 0,001 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a temperatura ambiente y luego se agregó Ac<sub>2</sub>O (0,077 mL, 0,82 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas. La solución resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel con hexano: AcOEt (90:10) para obtener el producto puro como un aceite incoloro con un rendimiento del 98%.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1751, 1223, 1020, 706. **p.f.** 162 ± 2 °C. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -13.6 (c 1.0, MeOH). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, J Hz): 7.47 – 7.34 (m, 5H), 6.05 (d, J = 3.4, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.49 (m, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169.9, 135.1, 128.6, 128.5, 125.9, 74.1, 60.2, 45.4, 22.5, 21.9, 21.5, 19.4.

(S)-fenil((R)-piperidin-2-il)acetato de metilo. (Dextro-eritroacetoperano)



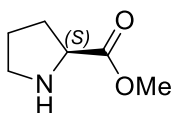
**Dextro-eritroacetoperano**

De la misma manera que en el **método 9**. (R)-2-((S)-acetoxi(fenil)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,065 g, 0,19 mmol), S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,014 mL, 0,197 mmol), ATF (0,3 mL, 3,94 mmol). El producto puro se obtuvo como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1750, 1226, 1018, 704. **p.f.**  $161 \pm 2$  °C.  $[\alpha]_D^{20}$ : +13.2 ( $c$  1.0, MeOH). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.47 – 7.33 (m, 5H), 6.05 (d,  $J = 3.3$ , 1H), 3.56 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.49 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 169.9, 135.1, 128.6, 128.5, 125.8, 74.1, 60.2, 45.4, 22.5, 21.8, 21.6, 19.4.

## CAPITULO 2

### (S)-prolinato de metilo (15)

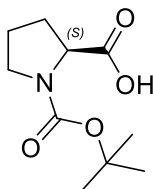


**15**

A una solución de *L*-prolina (1g, 8.69mmol) en metanol (2.8mL, 69.52mmol) se le agregó lentamente  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.56mL, 10.61mmol), la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo hasta comprobar por CCF el consumo total de la materia prima. Al cabo de 6 h la reacción se quitó de reflujo y el exceso de disolvente fue retirado a presión reducida, para generar el producto deseado como un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2862, 2743, 2562, 1748, 1425, 1250, 1197.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-31^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ ). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 4.49 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.48 (s, N-H, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.11 (m, 3H) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.3, 59.2, 53.6, 45.9, 28.7, 23.6.

### (tert-butoxicarbonil)-(S)-prolina (17)



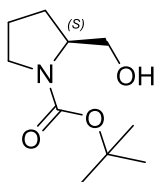
**17**

Se colocó una mezcla de *L*-prolina (1.5 g, 13.03 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.84g 13.03mmol) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción en agitación se llevó a 80 °C y después de 15 minutos bajo estas condiciones se observó por CCF el consumo total de la materia prima. La mezcla

resultante se lavó con éter etílico, para generar al producto protegido **17** como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 2720, 1738, 1636, 1448, 1270, 1209, 1090, 793, 641. **p.f.** 134-136 °C  $[\alpha]_D^{20}$ : -60.5 ( $c$  2.0,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 4.28 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 178.7, 155.8, 81.0, 77.3, 58.9, 46.9, 30.8, 28.4, 24.3.

*tert*-butil-(*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (**18**)

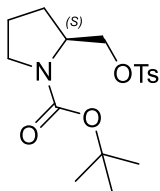


**18**

Una solución en condiciones inertes de *N*-Boc-(*S*)-prolina **17** (0.25g, 1.16mmol) en THF anhidro (5mL), se llevó a 0 °C, se adicionó lentamente  $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$  (0.16mL, 1.74mmol), la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y después de 2 horas de reacción se observó por CCF el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2) para obtener al alcohol **18** como un líquido incoloro en un rendimiento del 95%.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 2920, 2851, 1664, 1458, 1410, 1175, 1132, 1059, 911, 780.  $[\alpha]_D^{20}$ : -48° ( $c$  1.3,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 4.65 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.19 (m, 3H), 1.83 (m, 4H), 1.40 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 157.1, 80.2, 67.4, 60.1, 47.5, 28.6, 28.4, 24.0.

*tert*-butil-(*S*)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (**19**) (Método 13)

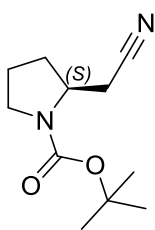


**19**

Se disolvió al *N*-Boc-(*S*)-prolinol **18** (0.5g, 2.48mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7mL), esta solución se llevó a 0 °C y se le adicionó DMAP como catalizador (50mg, 0.2% mol), seguido del cloruro de *p*-toluensulfonilo (0.77g, 3.73mmol) y finalmente Et<sub>3</sub>N como base (0.84mL, 4.97mmol), la mezcla de reacción se dejó en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente y se monitoreó por CCF, hasta que después de 24 horas se observó el consumo de la materia prima. Se hicieron extracciones (3 x H<sub>2</sub>O (15mL) /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL)) el crudo de reacción se concentró a presión reducida. El producto **19** se obtuvo como un aceite incoloro en un rendimiento del 94%, después de su purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/AcOEt 90:10).

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3025, 2921, 2845, 1724, 1460, 1250, 930, 722. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -38.1° (*c* 1.0 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, *J* Hz): 7.78 (dd, *J* = 8.5, 3.2, 2H), 7.35 (dd, *J* = 12.5, 7.9, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.38 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 154.0, 145.0, 132.7, 129.9, 127.9, 79.9, 69.9, 55.4, 46.4, 28.3, 22.8, 21.6.

*tert*-butil-(*S*)-2-(cianometil)pirrolidin-1-carboxilato (**20**) (Método 14)



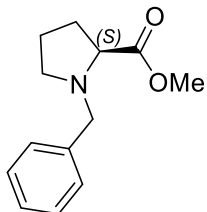
**20**

El compuesto *tert*-butil-(*S*)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato **19** (0.4g, 1.13mmol) se disolvió en DMF anhidro (10mL), a esta solución se le adicionó éter 15-corona-5 (0.37g, 1.69mmol) y finalmente KCN (0.1g, 1.69mmol). La reacción se llevó a 80 °C en agitación y después de un periodo de 3 horas se observó por CCF el consumo de la materia prima. La reacción se extrajo con AcOEt/H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/AcOEt 70:30) para obtener al compuesto **20** como un aceite amarillo en un 49 % de rendimiento.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2933, 2841, 2241, 1725, 1256, 875. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -33.5° (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, *J* Hz): 4.01 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 16.7, 7.2, 1H), 2.77 – 2.65

(m, 1H), 2.57 (dd,  $J = 16.6, 7.9, 1\text{H}$ ), 2.17 (m, 1H), 2.09 – 1.80 (m, 3H), 1.48 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.5, 118.1, 80.0, 53.7, 47.1, 30.4, 28.4, 23.7, 22.3.

*N*-bencil-(*S*)-prolinato de metilo (**21**)

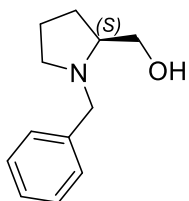


**21**

A una solución de (*S*)-prolinato de metilo **15** (1.2g, 9.29mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30mL) se le adicionó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.85g, 28.8mmol) y BrBn (1.21mL, 10.2mmol), la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo y al cabo de 1.5 horas se observó por CCF el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se llevó a sequedad y se extrajo con AcOEt/ $\text{H}_2\text{O}$  (3 X 45mL) para así acceder al compuesto **21** como un aceite incoloro en un 98 % de rendimiento.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3049, 2916, 2847, 1949, 1736, 1131, 774.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-77.9^\circ$  ( $c$  1.0  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.28 (m, 5H), 3.88 (d,  $J = 12.7, 1\text{H}$ ), 3.64 (s, 3H), 3.57 (d,  $J = 12.8, 1\text{H}$ ), 3.25 (dd,  $J = 8.9, 6.3, 1\text{H}$ ), 3.04 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.78 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 174.6, 138.3, 129.3, 128.2, 127.1, 65.3, 58.8, 53.3, 51.7, 29.4, 23.0.

(*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)metanol (**22**)



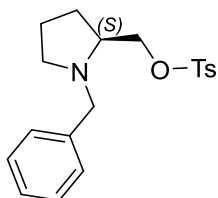
**22**

A una solución del *N*-bencil-(*S*)-prolinato de metilo **21** (0.25g, 1.14mmol) en THF (10mL) se le agregó una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  en THF (0.06g, 1.71mmol), la reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 1 hora, tiempo en el cual se observó por CCF el consumo de la materia prima. La reacción se trató con una solución de KOH al 10% (3 mL), se observó la formación de un

precipitado blanquecino el cual se disolvió en AcOEt (15mL) y se extrajo (3 x 15mL), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano: AcOEt, 80:20 → 60:40). Se logró obtener al compuesto reducido **22** en un 87 % de rendimiento como un aceite amarillento.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3065, 2923, 2859, 1954, 987. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -68.5° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, J Hz): 7.30 (m, 5H), 3.97 (d, J = 13.0, 1H), 3.66 (dd, J = 10.7, 3.5, 1H), 3.43 (dd, J = 10.8, 2.2, 1H), 3.35 (d, J = 13.0, 1H), 2.96 (ddd, J = 9.4, 6.3, 3.1, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.28 (td, J = 9.4, 7.3, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (dddd, J = 12.9, 8.8, 6.0, 4.5, 1H), 1.69 (m, J = 10.2, 7.0, 3.1, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 139.3, 128.8, 128.4, 127.1, 64.2, 61.7, 58.5, 54.5, 27.8, 23.5.

(S)-(1-bencilpirrolidin-2-il)metil-4-metilbencensulfonato (23)



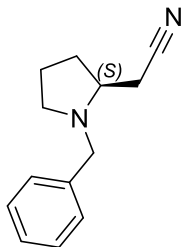
**23**

Procediendo de manera similar al **método 13**. Se utilizó al (S)-(1-bencilpirrolidin-2-il)metanol **22** (0.6g, 3.14mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL), DMAP (76mg, 0.2% mol), *p*-toluensulfonilo (0.89g, 4.71mmol), Et<sub>3</sub>N (0.88mL, 6.27mmol). El producto puro se obtuvo como un aceite incoloro en 65% de rendimiento.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2929, 2865, 1951, 1390, 784. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -23.0° (c 1.0 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, J Hz): 7.24 (m, 9H), 4.37 (dd, J = 11.2, 4.7, 1H), 4.23 (dd, J = 11.3, 4.6, 1H), 3.82 (d, J = 12.3, 1H), 3.47 (d, J = 12.4, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 142.0, 135.2, 135.1, 129.9, 129.3, 128.6, 128.1, 127.7, 71.2, 63.7, 59.8, 54.9, 27.9, 23.1, 21.6.

(S)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)acetonitrilo (24)



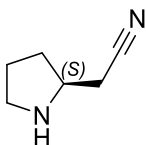


**24**

Procediendo de manera similar al **método 14**. Se utilizó al (*S*)-(1-bencilpirrolidin-2-il)metil-4-metilbencensulfonato **23** (0.3g, 0.86mmol) DMF anhidro (7mL), 15-corona-5 (0.28g, 1.30mmol), KCN (0.084g, 1.30mmol). El producto puro se obtuvo como un aceite blanquecino en un 95% de rendimiento.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3089, 2994, 2807, 2409, 1322, 1256, 752.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-70.7^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.38 – 7.22 (m, 5H), 3.90 (d,  $J = 13.1$ , 1H), 3.46 (d,  $J = 13.0$ , 1H), 3.00 (ddd,  $J = 9.6, 7.5, 2.3$ , 1H), 2.83 (m, 1H), 2.43 (dd,  $J = 16.7, 4.0$ , 1H), 2.35 (dd,  $J = 16.7, 6.6$ , 1H), 2.29 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.73 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 139.1, 128.9, 128.7, 128.4, 128.4, 127.2, 118.5, 59.7, 58.7, 54.5, 30.9, 23.5, 22.6.

(*S*)-2-(pirrolidin-2-il)acetonitrilo (**25**) (Método 15)



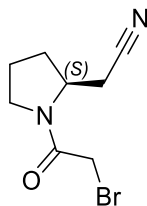
**25**

El compuesto (*S*)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)acetonitrilo **24** (0.25g, 1.25mmol) se disolvió en EtOH (5mL), y a esta solución se le adicionó Pd/C (0.015g, 10%mol) como catalizador e  $\text{H}_2$ , después de un periodo de 8 horas en agitación a temperatura ambiente se detectó por CCF la ausencia de la materia de partida. El crudo de reacción se filtró bajo una cama de celita para eliminar el exceso de catalizador, la fase orgánica se llevó a sequedad para así obtener el compuesto desbencilado **25** como un aceite amarillo en un 86% de rendimiento el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación extra.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2996, 2955, 2910, 2414, 1398, 874.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-31.3^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 3.45 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.81 (dddd,  $J = 13.2, 5.2, 2.6, 1.2$ , 1H),

2.50 (dd,  $J = 10.6, 3.6, 1\text{H}$ ), 2.28 (dd,  $J = 10.6, 3.6, 1\text{H}$ ), 1.81 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 117.8, 57.6, 46.7, 31.6, 24.3, 22.5.

(S)-2-(1-(2-bromoacetil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo (26)

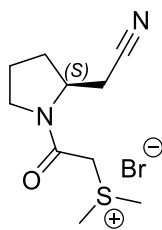


**26**

Siguiendo el **método 10**, se utilizó a (S)-2-(pirrolidin-2-il)acetonitrilo **25** (0.750g, 6.81mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.88g, 13.62mmol),  $\text{BrCOCH}_2\text{Br}$  (0.65mL, 7.49mmol). Se aisló a la bromoamida pura **26** como un aceite ligeramente rosa en un rendimiento del 92 %.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3033, 3010, 2414, 1720, 1398, 1253, 704.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-87^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 166.5, 117.5, 54.3, 48.1, 29.8, 27.1, 24.2, 21.2.

Bromuro de (S)-2-(2-(2-(cianometil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)dimetilsulfonio (27)



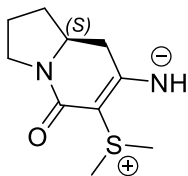
**27**

Bajo las mismas condiciones que en el **método 11**, se utilizó a (S)-2-(1-(2-bromoacetil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo **26** (0.45g, 1.95mmol),  $\text{S}(\text{CH}_3)_2$  (0.84mL, 11.68mmol). El compuesto **27** se obtuvo como un polvo blanco en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3043, 2929, 2876, 2279, 1628, 1397, 1340, 860.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-17.2^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH). **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 5.45 (dd,  $J = 15.9, 2.7, 1\text{H}$ ), 5.07 (dd,  $J = 16.0, 2.6, 1\text{H}$ ), 4.92 (d,  $J = 2.6, 1\text{H}$ ), 4.28 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (m, 2H),

2.23 (m, 2H), 2.04 (m, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162.8, 117.6, 54.7, 48.2, 30.1, 25.4, 25.3, 25.1, 24.0, 21.4.

(S)-(6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizin-7-il)amida (28)

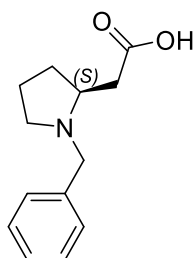


**28**

Ejecutando el mismo enfoque sintético que en el **método 12**. Se utilizó al bromuro de (S)-(2-(2-(cianometil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)dimetilsulfonio **27** (0.2g, 0.06mmol), MeOH (5mL), KOH (0.07g, 1.36mmol). Se generó al compuesto de ciclación **28** como un polvo blanco en un 40% de rendimiento.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3661, 3056, 3019, 2982, 1690, 1551, 1096, 650.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-3.3^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ ). **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 3.64 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.51 (dd,  $J = 15.7, 4.0, 1\text{H}$ ), 2.32 (dd,  $J = 15.7, 13.4, 1\text{H}$ ), 2.18 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.58 (m, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 188.2, 165.3, 73.6, 54.6, 44.1, 43.3, 33.5, 27.8, 26.1, 23.2.

Acido (S)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)acético (29)

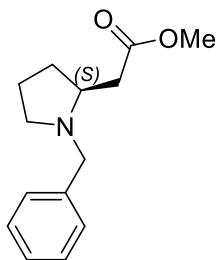


**29**

Se tomó al derivado (S)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)acetonitrilo **24** (0.2g, 0.99mmol), y se disolvió en HCl (3mL, 50mmol), la mezcla se llevó a temperatura de reflujo durante 48 horas, tiempo en el cual se observó por CCF el consumo de la materia prima. El crudo de reacción se llevó a sequedad para generar al producto **29** como un aceite amarillo en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3598, 3188, 3159, 1703, 1320, 1098, 555.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-26.8^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.28 (m, 5H), 3.76 (d,  $J = 12.4$ , 1H), 3.51 (d,  $J = 12.4$ , 1H), 3.33 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.39 (dd,  $J = 15.7, 7.6$ , 1H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.1, 138.3, 129.3, 128.6, 127.7, 61.0, 59.2, 54.6, 39.0, 30.8, 22.8.

(*S*)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)acetato de metilo (30)

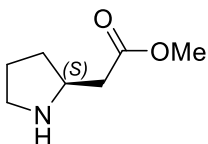


**30**

El ácido (*S*)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)acético **29** (0.15g, 0.68mmol) se disolvió en MeOH (1mL) y a esta solución se le agregó lentamente  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (0.04mL, 0.83mmol), la mezcla resultante se llevó a temperatura de reflujo y se monitoreó por CCF, después de 12 horas de reacción se observó el consumo de la materia prima. El crudo de reacción se llevó a sequedad para generar al compuesto esterificado **30** como un aceite amarillo en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3169, 3011, 2929, 1707, 1368, 1331, 1017, 582.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-54.2^\circ$  ( $c$  1.0  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 7.34 – 7.18 (m, 5H), 3.96 (d,  $J = 13.0$ , 1H), 3.67 (s, 3H), 3.28 (d,  $J = 13.0$ , 1H), 2.88 (m, 2H), 2.67 (dd,  $J = 14.8, 4.3$ , 1H), 2.36 (dd,  $J = 14.9, 8.7$ , 1H), 2.18 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.79 – 1.55 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.8, 139.5, 128.8, 128.2, 126.9, 60.8, 58.7, 54.0, 51.5, 39.6, 30.9, 22.2.

(*S*)-2-(pirrolidin-2-il)acetato de metilo (31)



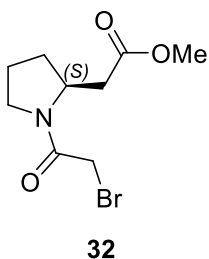
**31**

A través del procedimiento del **método 15**. Se utilizó al (*S*)-2-(1-bencilpirrolidin-2-il)acetato de metilo **30** (0.12g, 0.51mmol), EtOH (4mL), Pd/C (0.06g, 10% mol) e  $\text{H}_2$ . El producto puro **31**

se obtuvo en un rendimiento del 95% de rendimiento y se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin purificación extra.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3355, 3008, 2926, 1714, 1366, 1304, 1209, 739.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+6.4^\circ$  ( $c$  1.0  $\text{CHCl}_3$ ) **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 4.02 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.91(m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.53 (dd,  $J = 16.7, 6.2$ , 1H), 2.35 (dd,  $J = 16.7, 6.2$ , 1H), 1.81 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.61 (m, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.3, 55.8, 51.2, 46.4, 40.7, 31.8, 24.4.

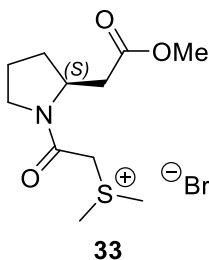
(S)-2-(1-(2-bromoacetil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo (32)



Siguiendo el **método 10**, se utilizó al producto (S)-2-(pirrolidin-2-il)acetato de metilo **31** (0.4g, 2.79mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15mL),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.77g, 5.59mmol),  $\text{BrCOCH}_2\text{Br}$  (0.26mL, 3.07mmol). Se aisló a la bromoamida pura **32** como un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2988, 2926, 1718, 1390, 1369, 1283, 750.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-14^\circ$  ( $c$  1.0  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 4.48 – 4.37 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.71 – 3.66 (m, 3H), 3.64 – 3.51 (m, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.18 – 1.78 (m, 4H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.6, 165.2, 54.6, 51.7, 47.5, 36.8, 30.0, 27.7, 24.0.

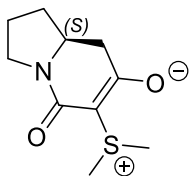
Bromuro de (S)-2-(2-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)dimetilsulfonio (33)



Bajo las mismas condiciones que en el **método 11**, se utilizó a (S)-2-(1-(2-bromoacetil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo **32** (0.35g, 1.33mmol),  $\text{S}(\text{CH}_3)_2$  (0.58mL, 7.95mmol). El compuesto **33** se obtuvo como un polvo blanco en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3002, 2973, 2925, 2289, 1718, 1360, 1332, 836.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-62.7^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH). **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 4.52 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.07(s, 3H), 2.81 (m,1H), 2.55 (m,1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):170.2, 168.6, 55.0, 51.6, 46.2, 45.7, 38.6, 31.5, 24.0, 23.9.

(S)-6-(dimetilsulfonio)-5-oxo-1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizin-7-olato (34)

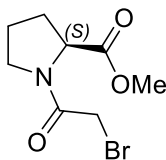


**34**

Ejecutando el mismo enfoque sintético que en el **método 12**. Se utilizó al bromuro de (S)-2-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)dimetilsulfonio **33** (0.15g, 0.45mmol), MeOH (5mL), KOH (0.05g, 0.91mmol). Se generó al compuesto de ciclación **34** como un polvo blanco en un 39% de rendimiento.

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052, 2985, 2965, 1680, 1351, 1267, 862.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-3.6^\circ$  ( $c$  0.7,  $\text{H}_2\text{O}$ ). **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J$  Hz): 3.64 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.51 (dd,  $J = 15.7, 3.8, 1\text{H}$ ), 2.32 (dd,  $J = 15.8, 13.3, 1\text{H}$ ), 2.19 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 188.0, 165.1, 73.6, 54.4, 44.0, 43.0, 33.3, 27.6, 25.9, 23.0.

(2-bromoacetil)-L-prolinato de metilo (35)



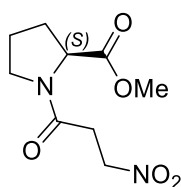
**35**

El (S)-prolinato de metilo **15** (0.78 g, 6.07 mmol) se disolvió en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (5 mL de cada uno) y a  $0^\circ\text{C}$  se adicionó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.67 g, 12.14 mmol) y después bromuro de bromoacetilo (0.79 mL, 9.10 mmol). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por CCF ( $\text{SiO}_2$ , éter de

petróleo/AcOEt 75:25) el consumo de la materia prima. Posteriormente se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL), la fase orgánica se concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/AcOEt 85:15). El compuesto **35** se obtuvo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento del 95%.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, *J* Hz): 4.50 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.07 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.2, 165.4, 59.2, 52.5, 47.5, 29.2, 27.0, 24.8.

(3-nitropropanoil)-(S)-prolinato de metilo (36) (Método 16)

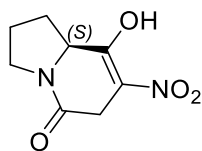


**36**

A una solución del (2-bromoacetil)-(S)-prolinato de metilo **35** (0.15g, 0.59mmol) en CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (5.1mL), se le agregó DBU (0.17mL, 1.18mmol), la mezcla resultante se llevó a temperatura de reflujo, y al cabo de 1 hora de reacción se observó por CCF el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se concentró al vacío para recuperar el exceso de CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, el residuo del concentrado se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/AcOEt 80:20) para obtener al compuesto **36** como un aceite ligeramente amarillo en rendimiento cuantitativo.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3026, 2996, 2941, 1723, 1410, 1305, 1220, 1022, 749. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -79.8° (*c* 1.0, MeOH). **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm, *J* Hz): 4.43 (m, 1H), 3.80(m, 2H), 3.69 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.6, 165.2, 54.6, 51.7, 47.5, 36.8, 30.0, 27.7, 24.0.

(S)-8-hidroxi-7-nitro-2,3,6,8a-tetrahidroindolizin-5(1H)-ona (37)



**37**

A través del procedimiento del **método 16**. A una solución del (2-bromoacetil)-(*S*)-prolinato de metilo **35** (0.15g, 0.59mmol) en  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (5.1mL), se le agregó DBU (0.17mL, 1.18mmol), la mezcla resultante se llevó a temperatura de reflujo, y al cabo de 8 horas de reacción se observó por CCF el consumo total de la materia prima y la formación de dos productos. El crudo de reacción se concentró al vacío para recuperar el exceso de  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , el residuo de reacción se purificó por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/AcOEt 80:20) para obtener al compuesto **36** en un 80% de rendimiento y al producto **37** en un 20% de conversión.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm, *J* Hz): 4.82 (d, *J* = 15.1, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.1, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.3, 162.9, 116.1, 69.3, 56.8, 45.2, 28.6, 22.8.