

34
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"



"SINTESIS DE α -ALQUIL- α -AMINOCETONAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA:

CLARA QUINTERO MOSQUEDA

MEXICO D.F..

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Nº Pág.
INTRODUCCION.....	1
PARTE TEORICA.....	4
DISCUSION.....	17
PARTE EXPERIMENTAL.....	41
CONCLUSIONES.....	73
BIBLIOGRAFIA.....	75

INTRODUCCION

Las α -aminocetonas son sustancias que se utilizan en la preparación de diversos sistemas heterocíclicos, como ejemplo tenemos la síntesis de Knorr para pirroles. En dicha síntesis se requiere de una α -aminocetona la cual se condensa con un compuesto β dicarbonílico que tiene un grupo metileno α -dicarbonílico altamente reactivo y que generalmente es una β -dicetona o β -cetoéster.

Una limitante de este método es que la mayoría de las α -aminocetonas se autocondensan para formar pirazinas, por esa razón generalmente se preparan in situ por nitrosación del compuesto carbonílico y posterior reducción. Otra alternativa muy común es tenerlas disponibles en forma de derivados tales como halohidratos o cetales.

Las α -aminocetonas son intermediarios importantes para la síntesis de una gran variedad de compuestos con actividad biológica entre los cuales se encuentran las catecolaminas o compuestos adrenérgicos. Como ejemplo de ello citaremos a los análogos de la norepinefrina; las sulfonamidas, que involucran en su síntesis una α -aminocetona.

A pesar de que se tienen varios métodos para la obtención de α -alquilaminocetonas, estos presentan ventajas y desventajas, y un método completamente satisfactorio no existe hasta ahora, por lo que en este trabajo se presenta el desarrollo de una nueva técnica para la preparación de estos compuestos, basada en la alquilación de α -aminocetonas protegidas como *ter*butil uretano.

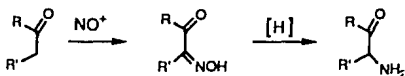
Otra aplicación de éste método es la obtención de compuestos cíclicos tales como piperidinas y pirrolidinas sustituidas en la posición 2 con diferentes grupos acilo.

PARTE TEORICA

Las α -aminocetonas son precursores de derivados fisiológicamente importantes tales como las etanolaminas adrenérgicas^{1,2} y para la síntesis de una amplia variedad de sistemas heterocíclicos.

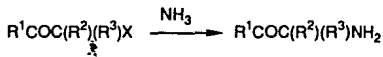
Numerosas síntesis se han desarrollado y otras continúan en estudio con el fin de proporcionar acceso a esta importante serie de compuestos. Algunos métodos de preparación descritos son:

a) La síntesis de Knorr para pirroles³ en la que la aminocetona se prepara in situ por la nitrosación de compuestos carbonilo seguido por reducción:



Usando básicamente ésta reacción se han hecho diferentes modificaciones con el objeto de optimizar cada caso en particular.

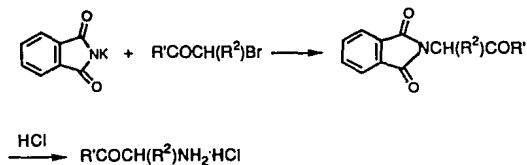
b) La preparación de α -aminocetonas a partir de α -halocetonas y amoníaco o una amina es de las mejores; la limitante es que el halógeno debe estar unido a un átomo de carbono terceario.



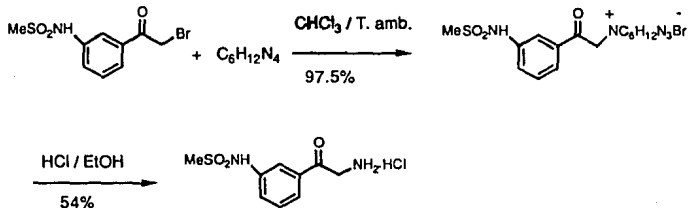
Cuando no es este caso, las α -aminocetonas se dimerizan espontáneamente y los dímeros se oxidan rápidamente incluso con aire, produciendo pirazinas. Por lo tanto, este constituye un buen

método para la síntesis de pirazinas. Como una consecuencia de esto, las α -aminocetonas primarias se preparan por medio de la síntesis de Gabriel^{4a} o Délépine^{4b}.

La ruta de Gabriel consiste en la reacción de ftalimida potásica con un α -halocetona primaria o secundaria, seguida por hidrólisis de la ftalimidocetona bajo condiciones ácidas fuertes.^{31.32.33}



La síntesis de Délépine que se usa como una alternativa a la de Gabriel, involucra la reacción de hexametilentetramina con una α -halocetona primaria y la hidrólisis con ácido clorhídrico concentrado de la sal de amonio cuaternaria.⁵



c) A partir de α -bromocetonas y metil N-alquil-formimidatos.

Los problemas asociados con la aminación de α -halocetonas con aminas primarias puede ser solucionado utilizando metil N-alquilformimidatos que son menos básicos que las aminas^{6,7}. La α -bromocetona (las clorocetonas reaccionan más lentamente) se calienta con un exceso del imidato en un disolvente adecuado formándose la α -formamidocetona, la cual es fácilmente hidrolizada con una solución metanólica de un halogenuro de hidrógeno^{8,9}. (Tabla 1)

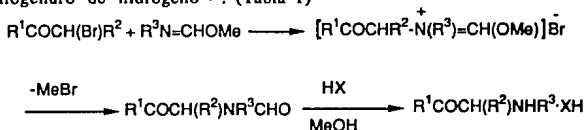


Tabla I. Síntesis de N-alquilformimidatos y α -alquilaminocetonas a partir de α -bromocetonas y metil N-alquilformimidatos.^a

Nº	R'	R ²	R ³	Equiv. imidato	Disolv.	% Rend. amida	% Rend. amino-cetona.HX
1	Me	H	Me	2.5	DME-Tol	39	
2	Me	Me	Me	2.5	DME-Tol	36	
3	Ph	H	Me	2.5	DME-Tol	67	94 HBr
4	Ph	Me	Me	2.5	DME-Tol	83	
5	PhCH ₂	H	Me	3.5	DME-Tol	44	85 HBr
6	Ph(CH ₂) ₂	H	Me	1.1	benceno	50 ^b	87 HCl
7	Ph	H	Ph(CH ₂) ₂	2.5 ^c	tolueno	86	98 HBr
8	Ph	Me	Ph(CH ₂) ₂	6	tolueno	87	

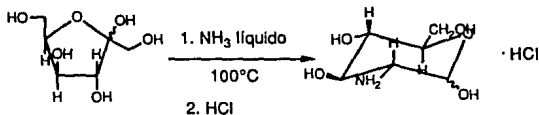
a Datos obtenidos de referencia 7

b Datos de referencia 8

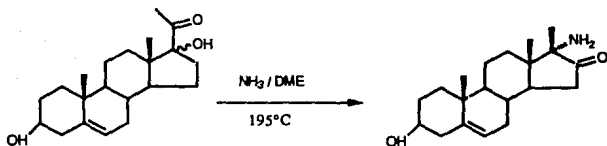
c Con un equivalente del imidato en acetonitrilo, el rendimiento es 60%.

d) Condensación de α -hidroxicetonas con aminas.

Las α -aminocetonas no son usualmente preparadas a partir de amoniaco y α -cetoles por la razón antes expuesta de su fácil autocondensación y subsecuente oxidación a pirazinas, pero en los hidratos de carbono hay una excepción ya que el compuesto α -amino carbonilo una vez formado se autoprotege de la dimerización debido a la formación del hemiacetal cíclico que es termodinámicamente más estable. Por ejemplo, la d-fructuosa por calentamiento con amoníaco líquido bajo presión se convierte en d-glucosamina (aislado como clorhidrato) en 20% de rendimiento y se recupera aproximadamente 35% de la fructuosa sin reaccionar¹⁰.



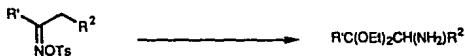
Las α -hidroxicetonas terciarias, a diferencia de los compuestos congéneres menos sustituidos, puede ser convertido en α -aminocetona en presencia de amoníaco. La 17 α -amino-D-homoandrosteno-17-ona se forma en 60% cuando la 17 α -hidroxipregnenolona se calienta con amoníaco en solución de dimetoxietano¹¹.



e) Transposiciones de Neber.

Es generalmente aceptado que las transposiciones de Neber involucran la reacción de un tosilato de cetoxima con una solución alcohólica de etóxido de sodio o potasio, seguida de una hidrólisis ácida. La α -aminocetona se aísla generalmente como el clorhidrato, pero si las condiciones se modifican, pueden formarse el dietilcetal o la base libre¹². (Ver Tabla II)

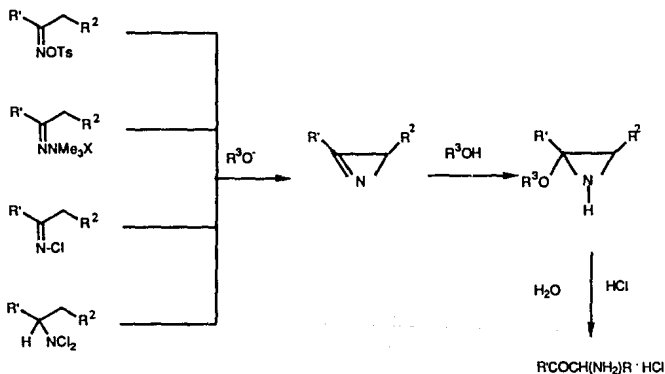
Tabla II. Síntesis de dietilcetales de α -aminocetonas por transposiciones de Neber.



R ¹	R ²	% Rendimiento
2-piridil	H	58
3-piridil	H	53
4-piridil	H	76
4-piridil	Me	40
4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	79
4-BrC ₆ H ₄	H	92

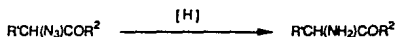
La transposición de Neber es de amplia utilidad y si el tosilato de la oxima puede prepararse fácilmente, es una de las rutas preferidas para la preparación de α -aminocetonas.

Hay tres reacciones que mecanísticamente son similares a la transposición de Neber y producen α -aminocetonas. Las sales de trimetilimidazonio, N-cloroiminas y N,N-dicloroiminas relacionadas con el tosilato de la oxima dan los clorhidratos de las α -aminocetonas bajo el tratamiento con base y la posterior hidrólisis ácida.

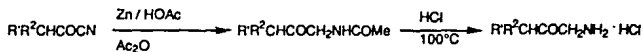


f) Reducción de cetonas que contienen un grupo nitrogenado α -sustituido.

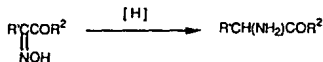
Las α -azidocetonas usualmente se convierten en α -aminocetonas por reducción catalítica.¹³



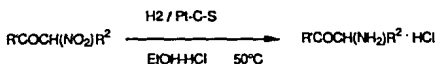
Los cianuros de acilo se reducen fácilmente con zinc en solución de ácido acético-anhídrido acético para convertirse en α -aminocetonas.^{14,34,35}



Las oximinocetonas son muy accesibles y pueden reducirse bajo una variedad de condiciones, las que incluyen hidrogenación catalítica en solución ácida o reducción química bajo condiciones ácidas o básicas.

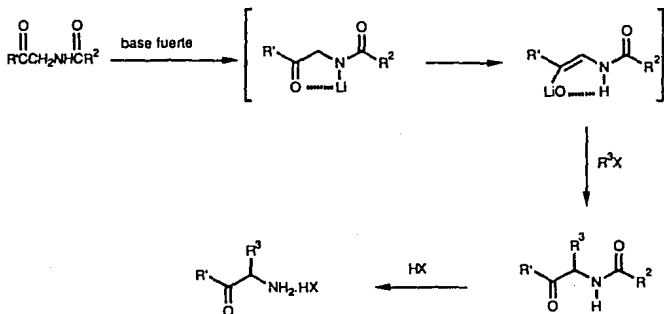


La reducción catalítica de α -nitrocetonas en presencia de platino sobre carbón al 5% envenenado con azufre a presión atmosférica y con ácido clorhídrico alcohólico como disolvente es una ruta eficaz para preparar α -aminocetonas.¹⁵



g) Alquilación sobre aniones de α -aminocetonas N-protégidos.

La reacción de una α -aminocetona N-acilada, con un equivalente de base fuerte, da un anión, el cual se alquila regioselectivamente con ioduros o bromuros de alquilo, en el carbono que se encuentra entre el grupo cetónico y el grupo acilamido.^{16,20}



Una variedad de bases fuertes (NaH, LDA, LiHMDS, KH) y diversos disolventes, se pueden usar para efectuar la desprotonación, pero el hidruro de sodio en DMF (0°C) es operacionalmente el más conveniente. Si se necesita la aminocetona, la hidrólisis del grupo acilo se puede efectuar fácilmente con ácido clorhídrico acuoso o ácido

bromhídrico metanólico. En la siguiente Tabla se pueden ver los resultados obtenidos con algunos N-formamido- α -aminocetonas.

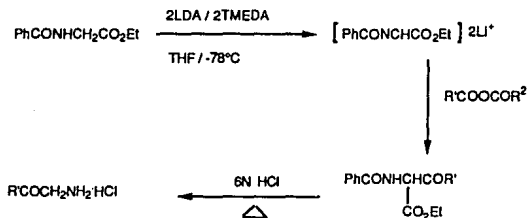
Tabla III. Síntesis de α -alquil- α -aminocetonas por alquilación de N-acil- α -aminocetonas.

Ref	R'	R ²	R ³	Base	Disolv.	% Rend. amido-cetona	% Rend. amino-cetona.HX
18	Me	Ph	MeI	LDA	THF	60	
18	Me	Ph	PhCH ₂ Br	LDA	THF	42	
18	Me	Ph	n-BuLi	LDA	THF	35	
19	Ph	H	MeI	NaH	DMF	57	
19	Ph	H	EtI	NaH	DMF	67	
19	Ph	H	PhCH ₂ Br	NaH	DMF	90	94 . HBr
19	PhCH ₂ CH ₂	H	n-BuI	NaH	DMF	43	
19	PhCH ₂ CH ₂	H	PhCH ₂ Br	NaH	DMF	59	77 . HBr

h) C-acilación de α -aminoesteres N-acilados, seguido de una descarboxilación hidrolítica.

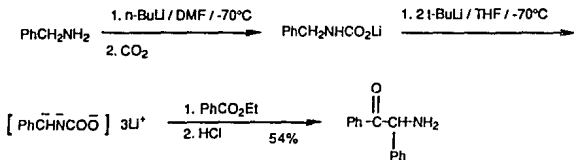
El dianión del hippurato de etilo, generado a baja temperatura con dos equivalentes de LDA, se acila sobre carbono con una mezcla de anhídridos carbónico y ácido carboxílico. La hidrólisis y

descarboxilación con HCl 6N produce las α -aminocetonas, las cuales se aíslan como la sal correspondiente (clorhidrato).²¹



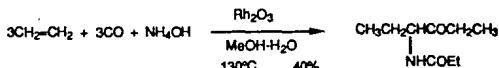
i) Acilación del triple anión del ácido N-bencilcarbámico.

La sal de litio del ácido bencilcarbámico se convierte en especies trianiónicas por tratamiento con t-BuLi, y estas se pueden acilar con ésteres y acidular después para dar las aminocetonas.²²



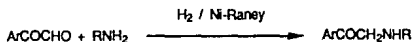
j) Carbonilación e hidroformilación de compuestos olefínicos catalizada por Rodio.

El óxido de Rodio cataliza la carbonilación de etileno, en presencia de amoniaco acuoso para dar la 3-propiamido-4-hexanona.²³



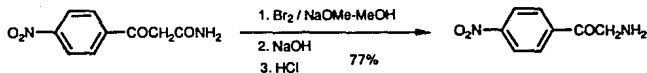
k) Aminación reductiva de α -cetoaldehídos.

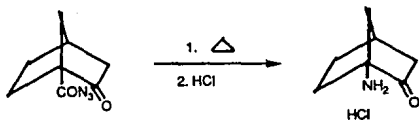
La aminación reductiva de aril glioxal sobre Nickel-Raney ocurre selectivamente sobre el carbono aldehídico para dar derivados de α -alquilaminoacetofenona.²⁴



l) α -aminocetonas a partir de las reacciones de Hoffman o Curtius.

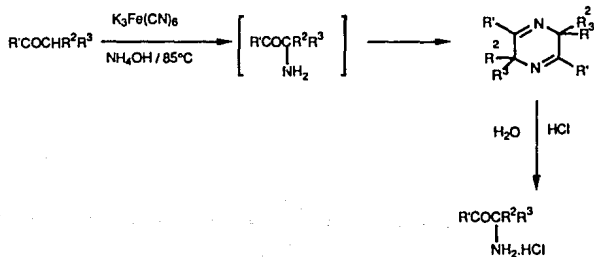
La degradación de Hoffman y Curtius se ha usado ocasionalmente para preparar α -aminocetonas.^{25,36,37}





m) Oxidación de cetonas con ferrocianuro alcalino.

Las trialquilcetonas reaccionan con ferrocianuro potásico amoniacal para dar 2,5-dihidropirazinas, las cuales por hidrólisis con HCl diluidos se convierten en α,α -dialquil- α -aminocetonas (clorhidratos).²⁶



DISCUSSION

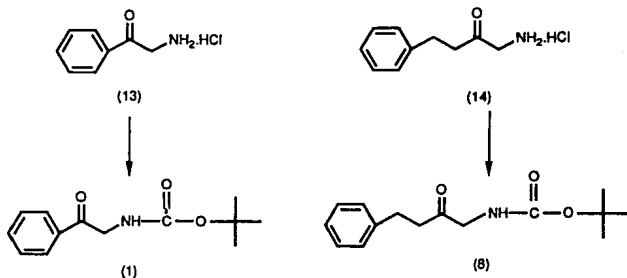
Las α -aminocetonas son compuestos de gran importancia dentro de la síntesis orgánica por ser intermediarios de diversos sistemas heterocíclicos³ y de compuestos con actividad fisiológica^{1,2}, la desventaja que tienen es que la mayoría de ellas son muy inestables en su forma libre así que generalmente se les debe tener protegidos o como sus sales para aumentar su estabilidad y facilitar su manipulación. Entre los grupos protectores de aminas se encuentra el *terbutoxicarbonilo*^{27,28} (t-BOC), el cual posee características idóneas para los fines que se requieren en este caso, por ejemplo, es accesible, da buenos rendimientos en la reacción de protección, es fácilmente removible, y por su volúmen, va a ejercer protección de tipo estérico sobre el nitrógeno frente a la alquilación.

De esta manera, si se tiene una α -aminocetona protegida como *terbutiluretano*, al tratarla con un equivalente de base y posteriormente con un halogenuro de alquilo, se llevará a cabo una C-alquilación y/o una N-alquilación siendo preferente la C-alquilación.

El objetivo de esta tesis fué corroborar esta hipótesis y desarrollar un método viable para la obtención de α -alquil- α -aminocetonas.

Inicialmente se prepararon las aminocetonas protegidas como terbutiluretanos (1) y (8) [Esquema No. 1] por tratamiento de los clorhidratos respectivos (13)¹⁹ y (14)^{8,19} con diterbutildicarbonato en medio básico, utilizando acetonitrilo como disolvente y 4-DMAP como catalizador.

Esquema No. 1



El compuesto (1) se obtuvo en 62% de rendimiento; en el espectro de infrarrojo de esta sustancia se observaron dos bandas de absorción para grupo carbonilo, una correspondiente a la cetona conjugada con el fenilo y otra para el carbamato. El espectro de RMN mostró a 1.50 ppm un singlete que integra para nueve protones correspondientes al grupo terbutilo introducido.

Por otro lado, el compuesto (8) se obtuvo con un 46% de rendimiento; en el espectro de IR se observa en 1703 cm⁻¹, una banda

de absorción ancha que corresponde a la sobreposición de las señales para los dos grupos carbonilo presentes. En el espectro de RMN aparece la banda característica en 1.45 ppm que integra para los nueve protones del *ter*butilo, además el espectro de masas presentó un ión molecular en m/z 263 que corresponde con el peso molecular del compuesto (8).

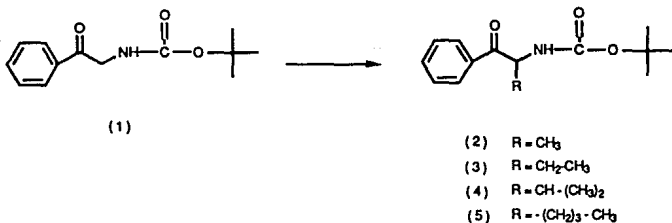
Una vez identificado el compuesto (1), se procedió a tratarlo en solución de DMF y a 0°, con un equivalente de hidruro de sodio, seguido de la adición de 1.2 equivalentes de yodometano para observar en que posición de la molécula se llevaría a cabo la alquilación. El seguimiento de la reacción (c.c.f.) mostró dos productos principales, los cuales se aislaron e identificaron. El producto mayoritario se obtuvo en 78% de rendimiento y su análisis espectroscópico (RMN) demostró que correspondía al producto C-alquilado (2) ya que en 1.40 ppm apareció una señal doble que integró para tres protones correspondientes al grupo metilo introducido, ya no apareció la señal para el metileno α al carbonilo y en cambio hubo una señal múltiple en 5.24-5.35 ppm que integró para un protón correspondiente a la base de la alquilación. El espectro de masas del compuesto (2) mostró un ión molecular m/z 249 que corresponde con el peso molecular del producto de C-alquilación.

El otro producto de reacción mostró según su espectro de RMN, señales correspondientes a una mezcla tal vez de N-metilación y O-metilación, pero no se logró identificar. Esta mezcla se sometió a condiciones suaves de hidrólisis (THF acuoso y ácido acético) y a condiciones más fuertes (HCl, metanol, reflujo), pero en el primer caso

no se observó ningún cambio y en el segundo caso hubo descomposición.

Una vez comprobado que la alquilación se llevaba a cabo preferentemente sobre carbono, se procedió a optimizar condiciones de la técnica, con el fin de elevar el rendimiento obtenido, así que se variaron las relaciones molares de reactivos, los tiempos y la temperatura de reacción; en el mejor de los ensayos se logró un rendimiento de 83% del producto deseado y se determinó que la temperatura óptima es de 0° y el tiempo de reacción es de una hora, utilizando 1.05 eq. de base y 1.2 eq. de agente alquilante. Habiendo establecido las condiciones óptimas, se realizaron experimentos utilizando otros agentes alquilantes. Cabe mencionar que en todos los casos se lograron buenos resultados, la única excepción fué cuando se usó bromuro de isopropilo ya que se obtuvo el producto deseado con muy bajo rendimiento (ver más adelante).

Esquema No. 2



En la alquilación del compuesto (1) utilizando 1.2 eq. de bromoetano como agente alquilante, se obtuvo el compuesto (3) [Esquema No. 2], con un rendimiento de 65%. En el espectro de RMN del producto de reacción se observa: un triplete en 0.88 ppm que integra para tres protones y que corresponde al metilo terminal del grupo etilo introducido; dos multipletes, en 1.54-1.68 ppm y en 1.93-1.97 ppm, cada uno integra para un protón y se asignaron al metileno del grupo etilo introducido. En el espectro de masas, el ión molecular aparece en m/z 263 que corresponde con el peso molecular del compuesto (3).

En la reacción de alquilación de (1) con bromobutano, se obtuvo el compuesto (5) [Esquema No. 2] con un rendimiento de 59%. El espectro de RMN para este compuesto mostró las siguientes señales: en 0.83 ppm, un triplete que integra para tres protones y que corresponde al metilo terminal de la cadena introducida, en 1.20-1.38 ppm, un multiplete que integra para seis protones y corresponden a los metilenos de la cadena del butilo; el espectro de masas presentó un ión molecular en m/z 291 que estuvo de acuerdo con el peso molecular de (5).

En la reacción de alquilación de (1) con 2-bromopropano, se obtuvo el compuesto (4) [Esquema No. 2] con un rendimiento de 37%. El espectro de RMN para este compuesto mostró las siguientes señales: en 0.75 ppm, un doblete que integra para tres protones y se asignó a un metilo, en 1.03 ppm, un doblete que integra para tres protones y se asignó a otro metilo, en 2.10-2.19 ppm, un multiplete que integra para

un protón y se asignó al -CH- del grupo isopropilo introducido. En este experimento se obtuvo 18% de un producto menos polar no identificado y se recuperó 23% de la materia prima (1).

Al observar los resultados de esta reacción y ver que se obtuvo el compuesto deseado en un rendimiento muy bajo recuperándose una cantidad considerable de materia prima, se hicieron algunas modificaciones a la técnica, las cuales se muestran en la siguiente tabla:

Tabla I

Exp.	Eq. base	Eq. agente alquilante	Tiempo de reacción (hr)	Temp. de reacción (°C)	% Rend.
1	1.05	1.2	1	0	37
2	1.2	1.2	1	0	39
3	1.5	1.2	1	0	51.2
4	1.2	1.5	1	0	43
5	1.5	1.5	1	0	50
6	1.5	1.2	2	0	50
7	1.5	1.2	1	amb.	43

De las modificaciones efectuadas a este experimento (ver Tabla I), se observa claramente que, en general, un aumento de la cantidad de base mejora el rendimiento, un aumento del tiempo de reacción no afecta y en cambio el subir la temperatura sí disminuye el rendimiento (por posible descomposición del anión); pero sin embargo,

al probar estas condiciones óptimas encontradas para este caso, sobre los otros experimentos de alquilación, no se logró mejorar el rendimiento y en cambio, aumentaron los subproductos, por lo tanto, estas modificaciones no se generalizaron y se dejó como caso particular la alquilación con bromuro de isopropilo.

Ya que se había logrado el objetivo de alquilar sobre el carbono de las α -aminocetonas, se tenía que quitar el grupo protector, así que se realizó la hidrólisis en medio ácido logrando asimismo la formación de las sales de las aminocetonas alquiladas para evitar su descomposición.

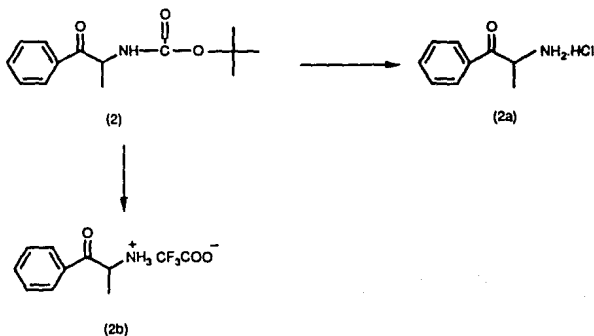
La hidrólisis del compuesto (2) para formar el clorhidrato respectivo (2a) [Esquema No. 3], se llevó a cabo con relativa facilidad utilizando 5 eq. de HCl concentrado acuoso en metanol a reflujo, seguido de recristalización, de esta manera se obtuvo el producto deseado en 69% de rendimiento. El espectro de IR del compuesto (2a) mostró en 1689 cm^{-1} , una banda que corresponde al grupo carbonilo de la cetona y como se esperaba, la absorción del grupo carbonilo del t-BOC, ya no apareció.

En el espectro de RMN del mismo compuesto, ya no aparece la banda para los protones del terbutilo y en 8.40-8.90 ppm hay una banda ancha que desaparece al adicionar agua deuterada.

Por otro lado, la hidrólisis del compuesto (2) para formar el trifluoroacetato respectivo (2b) [Esquema No. 3] se llevó a cabo con ácido trifluoroacético en solución de cloruro de metileno y se obtuvo el compuesto deseado en 63% de rendimiento. El espectro de IR para este

compuesto, presentó la banda de absorción característica del carbonilo de la cetona en 1691 cm^{-1} y en 1663 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo del trifluoroacetato. En el espectro de RMN no aparece la señal para el grupo terbutilo y en 8.2-8.7 ppm hay una banda ancha que desaparece con agua deuterada.

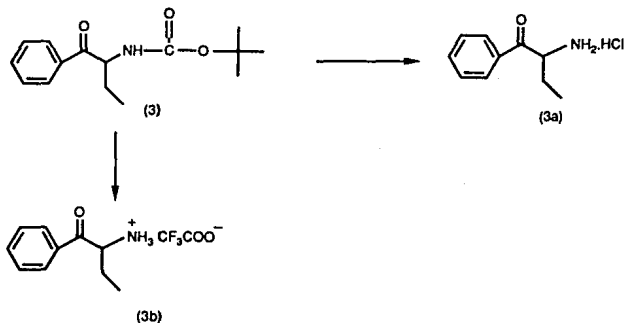
Esquema No. 3



La hidrólisis del compuesto (2) para formar el clorhidrato respectivo (2a) [Esquema No. 4] se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que para (2a) y se obtuvo el producto recristalizado en 65% de rendimiento. El espectro de IR para este compuesto mostró en 1690 cm^{-1} la banda de absorción correspondiente al carbonilo de la cetona y en el espectro de RMN no aparece la banda para los protones del grupo terbutilo.

La hidrólisis del compuesto (3) para formar el trifluoroacetato correspondiente (3b) [Esquema No. 4] dió el producto deseado en 68% de rendimiento. El espectro de IR para el compuesto (3b) presentó en 1687 cm^{-1} la banda de absorción correspondiente al carbonilo de la cetona y en 1657 cm^{-1} , la correspondiente al carbonilo del trifluoroacetato.

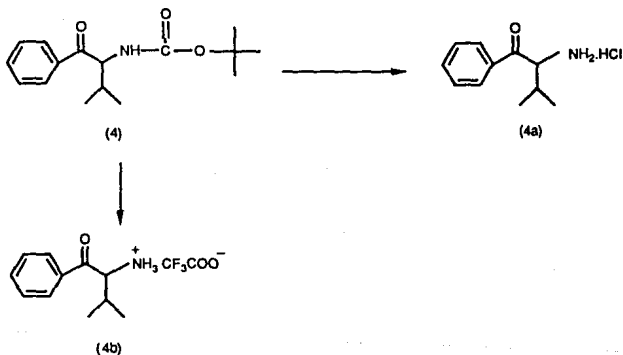
Esquema No. 4



La hidrólisis del compuesto (4) para formar el clorhidrato (4a) [Esquema No. 5], bajo condiciones ácidas, dió un rendimiento de 77% del producto recristalizado. El espectro de IR para este compuesto mostró una banda en 1680 cm^{-1} característica del carbonilo de la cetona, y el espectro de RMN ya no mostró la banda correspondiente al grupo terbutilo.

También se hizo la hidrólisis del compuesto (4) con ácido trifluoroacético [Esquema No. 5], dando el producto (4b) con un 56% de rendimiento. En el espectro de IR de este compuesto hay dos bandas de absorción en la región de carbonilo, en 1691 cm^{-1} la correspondiente a la cetona y en 1659 cm^{-1} la característica para el ión trifluoroacetato.

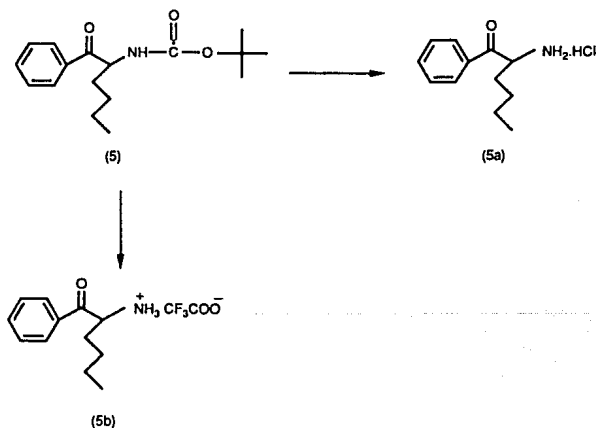
Esquema No. 5



La hidrólisis del compuesto (5) para formar el clorhidrato (5a) [Esquema No. 6], dió 70% de rendimiento del producto ya recristalizado. En el espectro de IR del compuesto (5a) se observó una banda de absorción en 1701 cm^{-1} que se asignó al carbonilo de la cetona. El espectro de masas del compuesto (5a) presentó un ión

molecular en m/z 192 que corresponde con el peso molecular del compuesto mas un protón. Se obtuvo también el correspondiente trifluoroacetato (5b) [Esquema No. 6] con un rendimiento de 60%. En el espectro de IR de este compuesto, aparece en 1695 cm^{-1} la absorción para el grupo carbonilo de la cetona y en 1653 cm^{-1} la banda correspondiente al ión trifluoroacetato.

Esquema No. 6

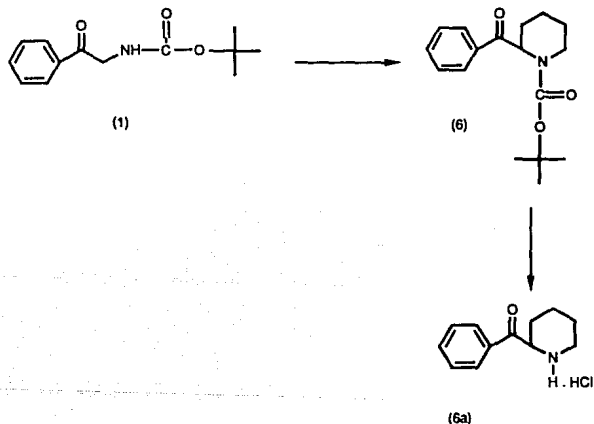


Habiendo demostrado con los experimentos anteriores que la reacción de alquilación se lleva a cabo sobre el átomo de carbono, y considerando que el nitrógeno adyacente posee las características

necesarias para ser alquilado, se pensó en la posibilidad de generar un dianión sobre el compuesto (1), seguido de la adición de un agente dihalogenado, para formar un compuesto cíclico.

Con este fin, se trató el compuesto (1) con dos equivalentes de NaH, seguido de la adición de 1.3 eq. de 1,4-dibromobutano, obteniendo el producto cíclico (6) con un rendimiento de 41% [Esquema No. 7].

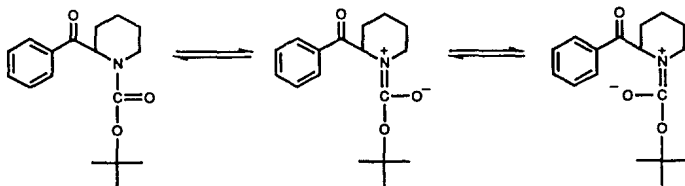
Esquema No. 7



El espectro de IR del compuesto (6) mostró bandas de absorción en 1698 cm^{-1} , característica del carbonilo del carbamato y en 1679

cm⁻¹ una banda que corresponde a la cetona conjugada con el fenilo. El espectro de RMN para el mismo compuesto, mostró en 1.35-1.55 ppm, un singlete ancho que integra para nueve protones y pertenecen al grupo terbutilo; en 1.55-2.2 ppm, una banda ancha que integra para seis protones y que se asignó a los metilenos 3,4 y 5 del anillo de piperidina formada; en 3.0-3.3 ppm y 3.82-4.06 ppm, se observaron dos bandas anchas, cada una integró para un protón y se asignaron a los protones de la posición 6 del anillo de piperidina; en 5.45-5.72 ppm, una banda ancha que corresponde a la posición C-2 del anillo.

Como se puede observar, todas las señales aparecieron como bandas anchas o dobles, dando la apariencia de un equilibrio lento entre dos compuestos, esto se puede representar como se ve en el siguiente esquema:



Estas son dos estructuras generadas por el giro restringido del enlace C-N. Cuando el espectro de resonancia magnética nuclear se tomó a diferentes temperaturas más altas que la temperatura

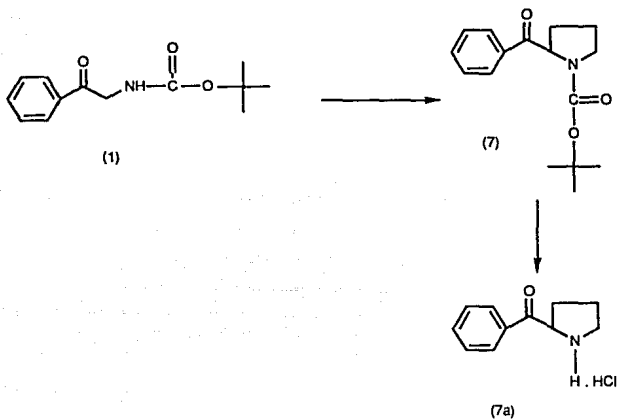
ambiente, el giro de la ligadura C-N se hace más rápido y las dos señales se colapsan a una sola; esto sucede a 77°C. Este tipo de equilibrio también se observó en otros compuestos cíclicos preparados. El espectro de masas para el compuesto (6), presentó un ión molecular en m/z 289 que corresponde con el peso molecular del compuesto deseado.

De este experimento se obtuvo también 16% de dos subproductos menos polares no identificados y se recuperó 20% de la materia prima (1). Cabe mencionar que la reacción también se llevó a cabo utilizando 1,4-diidobutano³⁰ como agente alquilante y como se esperaba, el rendimiento para el compuesto (6), se incrementó a 49% y sólo se recuperó 10% de la materia prima.

La hidrólisis del compuesto (6) para formar el respectivo clorhidrato (6a) [Esquema No. 7], dió un rendimiento de 78% del producto ya recristalizado. El espectro de IR del compuesto (6a) mostró en 1685 cm⁻¹ la banda característica del carbonilo de la cetona. En el espectro de RMN para el mismo compuesto, ya no aparece la señal para el grupo terbutilo y en general las señales son anchas. El espectro de masas presentó un ión molecular en m/z 189 que corresponde con el peso molecular del compuesto (6a).

También se realizó el experimento de ciclización utilizando como agente dihalogenado el 1,3-dibromopropano, obteniendo así el producto cíclico (7) con un rendimiento de 56% [Esquema No. 8]

Esquema No. 8



El espectro de IR del compuesto (7) mostró bandas de absorción en: 1698 cm^{-1} , característica del grupo carbonilo del carbamato y en 1683 cm^{-1} para la cetona conjugada con el fenilo. El espectro de RMN mostró las siguientes señales; en 1.26 y 1.47 ppm, dos singuletes que juntos integran para nueve protones, los cuales se asignaron al grupo terbutilo; en 1.86-2.0 y 2.2-2.4 ppm, dos multipletes que juntos integran para cuatro protones y correspondieron a los metilenos 3 y 4 del anillo de pirrolidina formado; en 3.4-3.8 ppm, un multiplete que

integra para dos protones y que se asignaron al metileno C-5 del anillo pirrolidínico; en 5.17-5.4 ppm, un multiplete que integra para un protón y es del carbono C-2 del anillo. El espectro de masas presentó un ión molecular en m/z 275 que corresponde con el peso molecular del compuesto (7).

La hidrólisis del compuesto (7) para formar el clorhidrato correspondiente (7a) [Esquema No. 8] dió un rendimiento de 68% del producto recristalizado. El espectro de IR del compuesto (7a) mostró en 1687 cm^{-1} la banda de absorción característica de la cetona. En el espectro de RMN como era de esperarse, ya no apareció la señal para el grupo terbutilo.

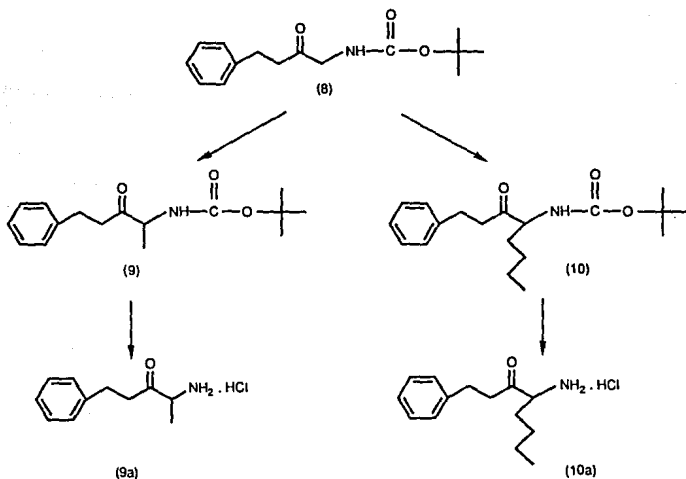
Después de los resultados anteriores, en los que se estableció la posición preferencial de alquilación sobre el compuesto (1), se intentó efectuar el mismo tipo de reacciones utilizando ahora un sustrato que presentara en su estructura tres posiciones susceptibles de ser alquiladas, para que de esta manera, se pudiera establecer la posición de reacción preferencial bajo las mismas condiciones ya descritas para el compuesto (1).

Con esta finalidad se preparó el compuesto (8) [Esquema No. 1], en el cual, como puede observarse, pueden ser alquilados el nitrógeno y los átomos de carbono α con respecto al carbonilo.

La reacción de alquilación sobre el compuesto (8), se intentó primero, utilizando como agente alquilante el yodometano y bajo las mismas condiciones que las usadas para la preparación del compuesto (2). De esta manera, se obtuvo el compuesto C-alquilado (9) [Esquema

No. 9] con un rendimiento de 58% y además 17% de un subproducto desconocido menos polar.

Esquema No. 9



El espectro de IR del compuesto (9) mostró las siguientes bandas de absorción: en 1712 cm^{-1} , una banda que corresponde al grupo carbonilo de la cetona, en 1674 cm^{-1} otra banda para el carbonilo del carbamato. En el espectro de RMN se observó un doblete en 1.25 ppm ,

el cual se asignó al metilo introducido, las demás señales son las mismas que para el compuesto (8), a excepción de que ya no aparece la señal para el metileno α al nitrógeno y en cambio aparece una señal en 4.15-4.45 ppm que integra para un protón y se asignó al que se encuentra en el átomo de carbono alquilado.

La hidrólisis del compuesto (9) para formar el clorhidrato respectivo (9a) [Esquema No. 9], dió como resultado el producto deseado con un rendimiento de 78%. En el espectro de IR para este compuesto, se observó en 1722 cm^{-1} la absorción característica del grupo carbonilo de la cetona alifática y la señal para el grupo carbonilo del carbamato ya no apareció. En el espectro de RMN ya no se observó la señal correspondiente al grupo terbutilo y el espectro de masas para el compuesto (9a) presentó un ión molecular m/z 177 que corresponde con el peso molecular del compuesto deseado.

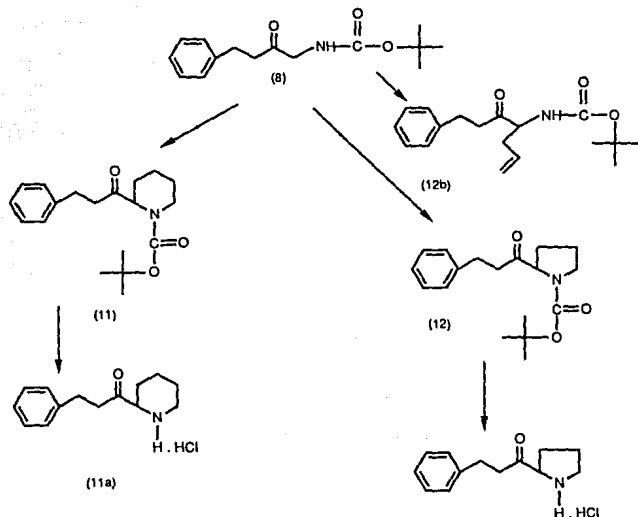
Habiendo establecido con el experimento anterior el lugar de la alquilación, se procedió a realizar la misma técnica cambiando el agente alquilante, así que ahora se utilizó 1.2 eq. de bromobutano obteniendo el compuesto (10) [Esquema No. 9] con un rendimiento de 37%. En vista de que se recuperó 13% de la materia prima y se obtuvo un subproducto desconocido en 23% de rendimiento, se llevó a cabo la reacción utilizando iodobutano²⁹ y se obtuvo esta vez el compuesto (10) con un rendimiento de 60%. El espectro de IR para este compuesto, mostró una banda ancha en 1704 cm^{-1} que corresponde a la sobreposición de la absorción de los grupos carbonilo tanto de la cetona como del carbamato. El espectro de RMN para el mismo

compuesto, mostró las siguientes señales: en 0.85 ppm un triplete que integra para tres protones y son los del metilo terminal, en 1.1-1.38 ppm, un multiplete que integra para seis protones y que se asignó a los metilenos del grupo n-butilo. El espectro de masas presentó un ión molecular m/z 319 que está de acuerdo con el peso molecular del compuesto (10).

La hidrólisis del compuesto (10) con HCl en metanol a reflujo, dió lugar al clorhidrato (10a) [Esquema No. 9] con un rendimiento de 67%. En el espectro de IR de este compuesto se observó en 1719 cm^{-1} la banda de absorción característica de la cetona alifática y en el espectro de RMN como era de esperarse, ya no apareció la señal para el grupo terbutilo.

Con el fin de comprobar si también a partir de la materia prima (8) se formaban compuestos cíclicos como en el caso de la cetona (1), se llevó a cabo la reacción de dialquilación con 1,4-dibromobutano bajo las mismas condiciones de preparación de los compuestos (6) y (7), obteniendo el producto cíclico (11) con un rendimiento de 39% [Esquema No. 10]

Esquema No. 10



Para tratar de mejorar el rendimiento obtenido, se utilizó como agente alquilante el diiodobutano, logrando así un rendimiento de 47% y solo se recuperó 14% de la materia prima (8). El espectro de IR para el compuesto (11) mostró bandas de absorción en 1719 cm^{-1} y en

1680 cm^{-1} , la primera para el carbonilo de la cetona y la segunda para el carbonilo del carbamato. El espectro de RMN para este mismo compuesto presentó en: 1.15-1.7 ppm, una señal ancha que integró para 15 protones y se asignó al grupo terbutilo y a los metilenos 3,4 y 5 del ciclo de piperidina, en 2.1-2.2 y 3.8-4.15 ppm, dos multipletes que juntos integran para dos protones y son los del metileno de la posición C-6 del anillo; en 4.5-4.8 ppm, un multiplete que integra para un protón y corresponde al hidrógeno de la posición C-2 de la piperidina. Cabe mencionar que todas las señales del espectro se observaron como bandas anchas, esto, al igual que para los compuestos (6) y (7) [Esquemas 7 y 8 respectivamente], se explica por el hecho de tener los dos isómeros generados por el giro restringido del enlace C-N. El espectro de masas del compuesto (11) presentó un ión molecular m/z 317 que está de acuerdo con el peso molecular del compuesto deseado.

La hidrólisis del compuesto (11) para formar el respectivo clorhidrato (11a) [Esquema No. 10] dió un rendimiento de 71%. En el espectro de IR para este compuesto, se observó en 1715 cm^{-1} la banda de absorción característica del carbonilo de la cetona. El espectro de RMN ya no mostró la señal para el grupo terbutilo y el espectro de masas presentó un ión molecular m/z 217 que corresponde con el peso molecular del compuesto (11a).

Por último se intentó formar la correspondiente pirrolidina a partir de la cetona (8), utilizando para este caso, 1,3-dibromopropano como agente alquilante. De esta manera se obtuvo el producto (12) con

un rendimiento de 48% y además se logró identificar el subproducto mayoritario (12b), obtenido en 19% de rendimiento [Esquema No.10]. Para tratar de aumentar el rendimiento en la obtención del compuesto (12), se utilizó como agente alquilante bromocloropropano y ahora los productos de reacción se obtuvieron con los rendimientos siguientes: 62% de (12); 14% del compuesto (12b) y 8% de materia prima recuperada.

El espectro de IR del compuesto (12) mostró las dos bandas características de los grupos carbonilo presentes. El espectro de RMN para el compuesto (12) presentó tres multipletes en 1.58-1.72, 1.72-1.9 y 1.96-2.2 ppm, que juntos integran para cuatro protones y que se asignaron a dos metilenos del anillo de pirrolidina, en 3.35-3.60 ppm, un multiplete que integra para dos protones y son del metileno de la posición 5 de la pirrolidina y en 4.2-4.4 ppm un multiplete que integra para un protón y es el de la posición 2 del anillo. El espectro de masas presentó un ión molecular en m/z 303 que está de acuerdo con el peso molecular del compuesto (12). Por otro lado, en el espectro de RMN de (12b) [Esquema No. 10], se observó en 2.25-2.65 ppm, un multiplete que integra para dos protones y se asignó a los hidrógenos alifáticos, en 5.0-5.13 ppm, un triplete que integra para dos protones y son los hidrógenos gem vinílicos y en 5.5-5.7 ppm, un multiplete que integra para un protón correspondiente al hidrógeno vinílico. El espectro de masas presentó un ión molecular m/z 303 que está de acuerdo con el peso molecular del compuesto (12b).

La hidrólisis del compuesto (12) para formar el clorhidrato respectivo (12a) [Esquema No. 10], dió un rendimiento después de recristalización de 74%. El espectro de IR de (12a) mostró en 1712 cm^{-1} , la banda de absorción característica del carbonilo de la cetona. En el espectro de RMN ya no apareció la señal para el grupo terbutilo. El espectro de masas presentó un ión molecular m/z 203 que corresponde con el peso molecular del compuesto deseado (12a).

PARTE EXPERIMENTAL

METODOS GENERALES.

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Melting Point 510 Büchi y están dados en grados centígrados.

Los espectros de ultravioleta (UV) se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman DU-7 ultravioleta-visible, usando metanol como disolvente.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 1720-X y Perkin-Elmer 1420, usando poliestireno para la calibración del aparato; los espectros se determinaron en pastilla (KBr) o cloroformo. La intensidad de las bandas se asigna como sigue: d, débil; m, media; i, intensa.

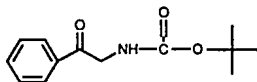
Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno se determinaron en un espectrómetro analítico Varian GEMINI-200 a 200 MHz y Varian E.M.-390 a 90 MHz. El desplazamiento químico está expresado en ppm y la referencia interna es tetrametilsilano (TMS). La terminología es la siguiente: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; m, multiplete o señal compleja. Los disolventes utilizados fueron: cloroformo deuterado (CDCl_3) y sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d_6), según se indique en cada caso en particular.

Los espectros de masas de alta resolución, así como los espectros de masas (E.M.) de baja resolución por impacto electrónico a 70 ev. fueron realizados en el Departamento Analítico de Syntex Research, en Palo Alto, California, U.S.A. Se da el valor del ión molecular $M^+(m/z)$ y su intensidad relativa (%).

Los análisis elementales se efectuaron en Midwest-Microlab
7212 N Shadeland Ave. Indianápolis, In. 46250, U.S.A.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa
fina (c.c.f.) usando como adsorbente sílice G.F. 254 tipo 60 de Merck,
como reveladores se usaron: radiación u.v., vapores de yodo y solución
reveladora de cloruro de cobalto.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por
cromatografía en columna (c.c.) en gel de sílice de 230-400 mallas o
bien, de 70-230 mallas de Merck y por recristalización según fué el
caso.



N-(terbutoxicarbonil)α-aminoacetofenona (1)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se suspendieron 6.8 g del clorhidrato de α-aminoacetofenona¹⁹ en 100 ml de CH₃CN. A esta suspensión se le adicionaron 10.36 g (1.2 eq) de dicarbonato de diterbutilo, 0.48 g (0.1 eq) de 4-DMAP y 12.15 ml (2.2 eq) de Et₃N. La mezcla se mantuvo en agitación durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente al vacío y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (95:5). Se obtuvieron 5.86 g (62%) del compuesto (1) como un sólido blanco cristalino de p.f. 56-57°(CH₂Cl₂-hexano).

UV λ máx (241, 278, 285.5 h) nm ε (13278, 2183, 1837).

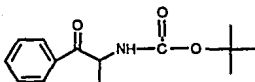
IR (CHCl₃): 3410, d, 1710, i, 1680, i, cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.5 (s, 9H, t-BOC); 4.62 (d, 2H, -CH₂-); 5.35-5.7 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-); 7.35-7.75 (m, 3H, Arom); 7.98 (dd, 2H, Arom).

E.M. m/z (%) M⁺ [M-⁺, +H] 179 (39).

Análisis calculado para C₁₃H₁₇NO₃: %C = 66.38 %H = 7.23
%N = 5.95.

Encontrado: %C = 66.29 %H = 7.25
%N = 5.93



N-(terbutoxicarbonil) α -aminopropiofenona (2)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml, se colocaron 0.1 g (1.05 eq) de NaH al 50%, se agregaron 5 ml de hexano anhidro y se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno; se dejó reposar y se decantó; enseguida se agregaron 5 ml de DMF anhidra, la mezcla se enfrió a 0°C y se adicionaron gota a gota 470 mg (2mmol) de (1) disueltos en 10 ml de DMF anhidra; después de la adición se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se adicionaron 0.15 ml (0.34g, 1.2eq) de CH₃I y se agitó a 0°C durante una hora al cabo de la cual la reacción se había completado, (c.c.f., hexano-AcOEt 8:2). La mezcla de reacción se vertió sobre 10 ml de una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con AcOEt (4x10), los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl (2x10), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla hexano-AcOEt (95:5). Se obtuvieron 411 mg (82.6%) del compuesto metilado (2). Como un sólido blanco cristalino de p.f. 79-81°C(AcOEt-hexano). Como subproducto de la reacción se obtuvo 9% de un compuesto desconocido menos polar.

UV λ máx (242.5, 277.5, 289.5 h) nm ϵ (12031, 1026, 686)

IR (CHCl₃): 3410, d, 1700, i, 1680, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.40 (d, 3H, -CH₃); 1.46 (s, 9H, t-BOC);
5.24-5.35 (q, 1H, -CH-); 5.25-5.62
(banda ancha, intercambia con D₂O -

NH-); 7.45-7.65 (m, 3H, Arom); 7.96-
8.00 (m, 2H, Arom).

E.M. m/z (%) M^+ 249 (3).

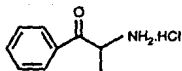
Análisis calculado para $C_{14}H_{19}NO_3$: %C = 67.46 %H = 7.63

%N = 5.62

Encontrado:

%C = 67.63 %H = 7.90

%N = 5.61.



Clorhidrato de α -aminopropiofenona (2a)

74 mg del compuesto (2) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se adicionaron 0.14 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de metanol R.A.. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora; el disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recrystalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 37 mg (69%) del compuesto (2a) como un sólido blanco cristalino de p.f. 180-183° (desc.).

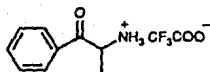
IR (KBr): 3448, d, 1689, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 1.45 (d, 3H, -CH₃); 4.98-5.30 (c, 1H, -CH-); 7.50-7.82 (m, 3H, Arom); 8.0-8.2 (dd, 2H, Arom); 8.40-8.90 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH₂-).

E.M. m/z (%) 44 (M⁺ - C₆H₅-C=O) (100)

Análisis calculado para C₉H₁₂NOCl: %C = 58.22 %H = 6.46
%N = 7.54

Encontrado: %C = 58.05 %H = 6.49
%N = 7.49



Trifluoroacetato de α -aminopropiofenona (2b)

101 mg del compuesto (2) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvieron en 15 ml de CH_2Cl_2 y se adicionaron 0.15ml (0.23g, 5eq) de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se volvieron a adicionar otros 5 equivalentes del ácido trifluoroacético y se dejó agitando 24 horas más. Se evaporó a sequedad al vacío y el residuo sólido se recristalizó de AcOET. Se obtuvieron 67 mg (63%) de un sólido cristalino de p.f. 150-153° (desc.).

IR (KBr): 1691, m, 1663, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 1.38-1.52 (d, 3H, -CH₃); 5.0-5.3 (c, 1H, -CH-); 7.42-7.8 (m, 3H, Arom); 8.2-8.7 (banda ancha, intercambia con D₂O - NH-).

E.M. m/z (%) 150 (M+H)⁺ (100)

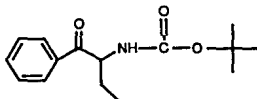
Análisis calculado para C₁₁H₁₂NO₃F₃: %C = 50.19 %H = 4.56

%N = 5.32 %F = 21.67

Encontrado:

%C = 49.92 %H = 4.65

%N = 5.29 %F = 21.45



N-(terbutoxicarbonil) α -aminobutirofenona (3)

Se preparó y purificó de la misma manera que (2), excepto que se adicionó como agente alquilante 0.17 ml (0.26g, 1.2eq) de bromuro de etilo. Se obtuvieron 342 mg (65%) del compuesto (3) como un sólido blanco cristalino de p.f. 64-65°(AcOEt-hexano). También se obtuvo 7.6% de un subproducto desconocido menos polar y se recuperó 13% de la materia prima (1)

UV λ máx (243, 278.5, 288.5)nm ϵ (12113, 1055, 758).

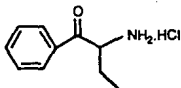
IR (CHCl₃): 3434, m, 1708, i, 1685, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 0.88 (t, 3H, -CH₃); 1.45 (s, 9H, t-BOC);
 1.49-1.68 (m, 1H, -CH₂-); 1.93-2.04 (m, 1H, -CH₂-); 5.22-5.32 (m, 1H, -CH-);
 5.50-5.54 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-); 7.27-7.64 (m, 3H, Arom);
 7.95-7.99 (dd, 2H, Arom).

E.M. m/z (%) M⁺ 263 (2)

Análisis calculado para C₁₅H₂₁NO₃: %C = 68.44 %H = 7.98
 %N = 5.32

Encontrado: %C = 68.41 %H = 8.05
 %N = 5.25



Clorhidrato de α -aminobutirofenona (3a)

81 mg de (3) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.15 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de metanol R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recristalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 39 mg (65%) del compuesto (3a) como un sólido blanco cristalino de p.f. 179-182° (desc.).

IR (KBr): 3000, m, 1690, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 0.86 (t, 3H, -CH₃); 1.76-1.99 (m, 2H, -CH₂-); 5.15 (t, 1H, -CH-); 7.55-7.80 (m, 3H, Arom); 8.03-8.12 (dd, 2H, Arom); 8.52-8.72 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH₂)

E.M. m/z (%) 134 (M⁺ - +CH₂-CH₃)(2)

Análisis calculado para C₁₀H₁₄NOCl·0.2H₂O: %C = 59.08

%H = 7.09

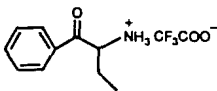
%N = 6.89

Encontrado:

%C = 59.26

%H = 7.01

%N = 6.97



Trifluoroacetato de α -aminobutiropenona (3b)

107 mg de (3) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvieron en 15 ml de cloruro de metileno y se adicionaron 0.15 ml (0.23g, 5eq) de ácido trifluoroacético. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Se volvieron a adicionar otros 5 equivalentes del ácido trifluoroacético y se agitó 24 horas más. Se evaporó a sequedad al vacío y el residuo sólido se recrystalizó de AcOEt. Se obtuvieron 76 mg (68%) del compuesto (3b) como un sólido, cristalino de p.f. 123-126° (desc.).

IR (KBr): 1687, i, 1657, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 0.72-1.02 (t, 3H, -CH₃); 1.65-2.05 (m, 2H, -CH₂-); 5.03-5.25 (t, 1H, -CH-); 7.5-7.78 (m, 3H, Arom); 7.95-8.2 (dd, 2H, Arom); 8.2-8.75 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-).

E.M. m/z (%) 164 (M+H)⁺ (100)

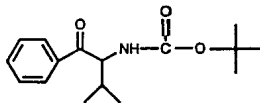
Análisis calculado para C₁₂H₁₄NO₃F₃: %C = 51.98 %H = 5.05

%N = 5.05 %F = 20.57

Encontrado:

%C = 51.87 %H = 5.22

%N = 4.94 %F = 20.36



N-(terbutoxicarbonil) α -aminoisovalerofenona (4)

Se preparó y purificó de la misma manera que (2), excepto que se adicionó como agente alquilante 0.22 ml (0.29g, 1.2eq) de bromuro de isopropilo. Se obtuvieron 206 mg (37%) del compuesto (4) como un sólido blanco de p.f. 95-96°(AcOEt-hexano). También se obtuvo 18% de un subproducto desconocido menos polar y se recuperó 23% de la materia prima (1).

UV λ máx (243.5, 278, 285h)nm ϵ (12548, 1126, 950)

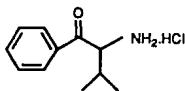
IR (CHCl₃): 3410, d, 1710, i, 1680, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 0.75 (d, 3H, -CH₃); 1.03 (d, 3H, -CH₃); 1.45 (s, 9H, t-BOC); 2.10-2.19 (m, 1H, -CH-); 5.2-5.3 (dd, 1H, -CH-); 5.4-5.5 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-); 7.27-7.64(m, 3H, Arom); 7.95-7.99 (dd, 2H, Arom).

E.M. m/z (%) M⁺ 204 (M - O t) (4).

Análisis calculado para C₁₆H₂₃NO₃: %C = 69.31 %H = 8.30
%N = 5.05

Encontrado: %C = 69.23 %H = 8.49
%N = 4.99



Clorhidrato de α -aminoisovalerofenona (4a)

67 mg de (4) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.11 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de MeOH R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recrystalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 39 mg (76.8%) del compuesto (4a) como un sólido blanco cristalino de p.f. 205-207° (desc.).

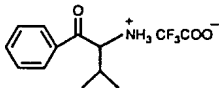
IR (KBr): 3046, i, 1680, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 0.82 (d, 3H, -CH₃); 1.06 (d, 3H, -CH₃); 2.02-2.40 (m, 1H, -CH-); 5.05 (d, 1H, CO-CH-); 7.48-7.82 (m, 3H, Arom); 8.0-8.2 (dd, 2H, Arom); 8.35-8.90 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH₂).

E.M. m/z (%) 72 (M⁺ - C₆H₅-CO⁺) (100)

Análisis calculado para C₁₁H₁₆NOCl: %C = 61.82 %H = 7.49
%N = 6.55

Encontrado: %C = 61.65 %H = 7.52
%N = 6.50



Trifluoroacetato de α -aminoisovalerofenona (4b)

101 mg de (4) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvieron en 15 ml de CH_2Cl_2 y se les adicionaron 0.14 ml (5eq) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se volvieron a adicionar otros 5 equivalentes del ácido trifluoroacético y se dejó agitando 24 horas más. Se evaporó a sequedad al vacío, el residuo sólido se recrystalizó de AcOEt. Se obtuvieron 59 mg (56%) del compuesto (4b) como un sólido blanco cristalino de p.f. 170-173° (desc.).

IR (KBr): 1691, i, 1659, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 0.8 (d, 3H, -CH₃); 1.0 (d, 3H, -CH₃); 1.98-2.43 (m, 1H, -CH-); 5.1 (d, 1H, -CH-N); 7.45-7.85 (m, 3H, Arom); 7.95-8.2 (dd, 2H, Arom); 8.2-8.6 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-).

E.M. m/z (%) 178 (M+H)⁺ (100)

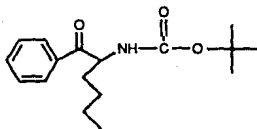
Análisis calculado para C₁₃H₁₆NO₃F₃: %C = 53.60 %H = 5.49

%N = 4.81 %F = 19.58

Encontrado:

%C = 53.37 %H = 5.54

%N = 5.01 %F = 19.52



N-(terbutoxicarbonil) α -aminocaprofenona (5)

Se preparó y purificó de la misma manera que (2), excepto que se adicionó como agente alquilante 0.25 ml (0.32g, 1.2eq) de bromuro de n-butilo. Se obtuvieron 342 mg (59%) del compuesto (5), como un aceite ligeramente amarillo. También se obtuvo 15% de un subproducto desconocido menos polar y se recuperó 17% de la materia prima (1).

UV λ máx (242.5, 277, 281.5h, 314.5h)nm ϵ (12097, 1113, 1058, 139)

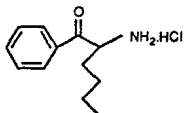
IR (CHCl₃): 3420, d, 1700, i, 1680, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 0.83 (t, 3H, -CH₃); 1.20-1.38 (m, 6H, -CH₂-CH₂-); 1.45 (s, 9H, t-BOC); 5.21-5.38 (m, 1H, -CH-); 5.42-5.52 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-); 7.45-7.68 (m, 3H, Arom); 7.95-8.05 (dd, 2H, Arom).

E.M. m/z (%) M⁺ 291 (3)

Análisis calculado para C₁₇H₂₅NO₃: %C = 70.1 %H = 8.59
%N = 4.81

Encontrado: %C = 69.85 %H = 8.64
%N = 4.79



Clorhidrato de α -aminocaprofenona (5a)

69 mg de (5) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.11 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de metanol R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recristalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 37 mg (70%) del compuesto (5a) como un sólido blanco cristalino de p.f. 170-173° (desc.).

IR (KBr): 3384, d, 1701, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 0.65-1.0 (m, 3H, -CH₃); 1.0-1.5 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.55-2.0 (m, 2H, -CH₂); 5.0-5.2 (t, 1H, -CH-); 7.45-7.85 (m, 3H, Arom); 8.35-8.90(banda ancha, inter-cambia con D₂O -NH₂-).

E.M. m/z (%) 192 (M + H)⁺(1)

Análisis calculado para C₁₂H₁₈NOCl 0.25H₂O: %C = 62.06

%H = 7.97

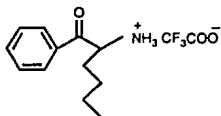
%N = 6.03

Encontrado:

%C = 61.92

%H = 7.83

%N = 6.12



Trifluoroacetato de α -aminocaprofenona (5b)

55 mg de (5) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvieron en 15 ml de CH_2Cl_2 y se adicionaron 0.07 ml (5 μ l) de ácido trifluoroacético; ésta mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Se volvieron a adicionar otros 5 equivalentes del ácido trifluoroacético y se dejó agitando 24 horas más. Se evaporó a sequedad al vacío y el residuo sólido se recrystalizó de AcOEt. Se obtuvieron 34 mg (60%) de un sólido cristalino de p.f. 95-98° (desc.).

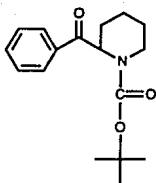
IR (KBr): 1695, m, 1653, i, cm^{-1}

RMN¹H(DMSO)ppm: 0.6-0.93 (m, 3H, -CH₃); 1.0-1.5 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.55-2.0 (m, 2H, -CH₂-); 4.9-5.2 (m, 1H, -CH-); 7.37-7.8 (m, 3H, Arom); 7.95-8.15 (m, 2H, Arom); 8.2-8.7 (banda ancha, intercambia con D₂O-NH-)

E.M. m/z (%) 192 (M+H)⁺ (100)

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:
 %C = 54.12
 %H = 5.79
 %N = 4.51
 %F = 18.36

Encontrado:
 %C = 54.30
 %H = 5.83
 %N = 4.81
 %F = 18.05



N-(terbutoxicarbonil)-2-benzoilpiperidina (6)

Se preparó y purificó de la misma manera que (2), excepto que se utilizaron 200 mg (2.1eq) de NaH al 50% y como agente alquilante 0.31 ml (0.56g, 1.3eq) de 1,4-dibromobutano. Se obtuvieron 236 mg (41%) del compuesto (6) como un sólido blanco cristalino de p.f. 100-101°(AcOEt-hexano). También se obtuvo 15.7% de una mezcla de dos subproductos desconocidos menos polares y se recuperó 20% de la materia prima.

UV λ máx (241.5, 276.5, 284.5h)nm ϵ (9932, 993, 789)

IR (CHCl₃): 1689, i, 1679, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.35-1.55 (s, 9H, t-BOC); 1.55-2.2 (m, 6H, -(CH₂)₃-); 3.12-3.23 (m, 1H, -CH₂-N); 3.88-4.00 (m, 1H, -CH₂-N); 5.49-5.68 (m, 1H, -CH-); 7.3-7.6 (m, 3H, Arom); 7.90-7.93 (m, 2H, Arom).

E.M. m/z (%) M⁺ 289 (5)

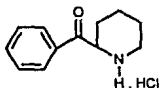
Análisis calculado para C₁₇H₂₃NO₃: %C = 70.58 %H = 7.95

%N = 4.84

Encontrado:

%C = 70.38 %H = 8.06

%N = 4.91



Clorhidrato de 2-benzoilpiperidina (6a)

65 mg de (6) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.11 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de metanol R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recristalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 39 mg (78%) del compuesto (6a) como un sólido blanco cristalino de p.f. 225-227° (desc.).

IR (KBr): 1685, i, cm^{-1}

RMN^1H (DMSO)ppm: 1.32-1.6 (m, 1H, $-\text{CH}_2-$); 1.76 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2.07-2.13 (d, 1H, $-\text{CH}_2-$); 2.98-3.01 (td, 1H, $-\text{CH}_2-$); 3.3-3.37 (d, 1H, $-\text{CH}_2-$); 5.12-5.17 (dd, 1H, $-\text{CH}-$); 7.55-7.80 (m, 3H, Arom); 8.02-8.09(d, 2H, Arom); 8.88-9.15 (banda ancha, intercambia con D_2O $-\text{NH}-$); 9.65-9.9 (banda ancha, intercambia con D_2O).

E.M. m/z (%) M^+ 189 (12)

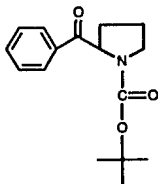
Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NOCl}$: %C = 63.85 %H = 7.09

%N = 6.20

Encontrado:

%C = 63.61 %H = 6.88

%N = 6.24



N-(terbutoxicarbonil)-2-benzoilpirrolidina (7)

Se preparó y purificó de la misma manera que (2), excepto que se utilizaron 200 mg (2.1eq) de NaH al 50% y como agente alquilante 0.26 ml (0.52g, 1.3eq) de 1,3-dibromopropano. Se obtuvieron 307 mg (55.8%) del compuesto (7) como un sólido blanco de p.f. 68-69°(AcOEt-hexano). También se obtuvo 17% de una mezcla de dos compuestos desconocidos menos polares y se recuperó 17% de la materia prima.

UV λ máx (242.5, 277, 287h)nm ϵ (12807, 1323, 987)

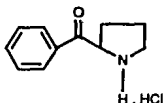
IR (CHCl₃): 3018, m, 1698, i, 1683, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.26 (s, 9H, t-BOC); 1.47 (s, 4H, t-BOC);
1.86-2.0 (m, 3H, -CH₂-CH₂-); 2.2-2.4 (m, 1H, -CH₂-); 3.4-3.7 (m, 2H, -CH₂-N);
5.17-5.4 (m, 1H, -CH-); 7.4-7.65 (m, 3H, Arom); 7.93-8.05 (m, 2H, Arom)

E.M. m/z (%) M⁺ 275 (2)

Análisis calculado para C₁₆H₂₁NO₃: %C = 69.81 %H = 7.63
%N = 5.09

Encontrado: %C = 69.68 %H = 7.76
%N = 5.11



Clorhidrato de 2-benzoilpirrolidina (7a)

66 mg de (Z) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.11 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de metanol R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recrystalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 34 mg (68%) del compuesto (7a) como un sólido blanco de p.f. 74-75°

IR (KBr): 3418, d, 1687, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 1.72-2.08 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$);
 2.48-2.61(m, 1H, $-\text{CH}_2-$); 3.2-3.35 (t,
 2H, $-\text{CH}_2-$); 5.3-5.39 (t, 1H, $-\text{CH}-$); 7.6-
 7.80 (m, 3H, Arom); 8.1 (dd, 2H, Arom);
 8.7-9.0 (banda ancha, intercambia con
 D_2O $-\text{NH}-$); 10.3-10.6 (banda ancha,
 intercambia con D_2O $-\text{NH}-$)

E.M. m/z (%) 70 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\overset{\oplus}{\text{C}}\text{O}$) (100)

Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NOCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: %C = 59.86

%H = 6.80

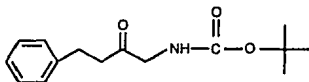
%N = 6.34

Encontrado:

%C = 60.00

%H = 6.54

%N = 6.48



N-(terbutoxicarbonil)-4-fenil-1-aminobutan-2-ona (8)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se suspendieron 5.4 g del clorhidrato de 1-amino-4-fenil-2-butanona^{8,19} en 100 ml de CH₃CN. A esta suspensión se le adicionaron 7.08 g (1.2eq) de dicarbonato de diterbutilo, 0.33 g (0.1eq) de 4-DMAP y 7.52 ml (5.46 g, 2eq) de Et₃N. La mezcla se mantuvo en agitación durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente al vacío y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (95:5). Se obtuvieron 3.29 g (46%) del compuesto (8) como un aceite.

UV λ máx (248h, 255h, 261, 264, 268)nm ε (240, 317, 398, 413,445)

IR (CHCl₃): 3434, d, 1703, i, cm⁻¹

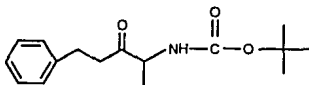
RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.45 (s, 9H, t-BOC); 2.55-3.08 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 3.93 (d, 2H, -CH₂-); 5.0-5.3 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-); 7.2 (d, 5H, Arom)

E.M. m/z (%) M⁺ 263 (1)

Espectro de masa de alta resolución.

Masa calculada para C₁₅H₂₁NO₃= 263.152144

Masa encontrada= 263.152239



N-(terbutoxicarbonil)-4-fenil-2-aminopentan-3-ona (9)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml, se colocaron 0.1 g (1.05eq) de NaH al 50%, se agregaron 5 ml de hexano anhidro y se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno, se dejó reposar y se decantó; enseguida se agregaron 5 ml de DMF anhidra, la mezcla se enfrió a 0° y se adicionaron gota a gota 526 mg (2mmol) de (8) diluidos con 5 ml de DMF anhidra; después de la adición se agitó a 0° durante 15 minutos. Se adicionaron 0.15 ml (0.34 g, 1.2 eq) de CH₃I y se agitó a 0° durante una hora al cabo de la cual la reacción se había completado (c.c.f., hexano-AcOEt 8:2). La mezcla de reacción se vertió sobre 10 ml de una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con AcOEt (4x10), los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl (2x10), se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla hexano-AcOEt (95:5). Se obtuvieron 321 mg (58%) del compuesto (9) como un sólido blanco cristalino de p.f. 59-60°(CH₂Cl₂-hexano). También se obtuvo 17% de un subproducto desconocido menos polar.

UV λ máx (248.5h, 255h, 258.5, 263, 267.5, 281.5)nm ε (202, 267, 316, 287, 273, 150)

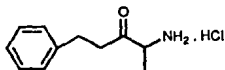
IR (KBr): 3343, m, 1712, i, 1674, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.25 (d, 3H, -CH₃); 1.45 (s, 9H, t-BOC);
2.85 (t, 4H, -CH₂-CH₂-); 4.15-4.45 (m,
1H, -CH-); 5.05-5.35 (banda ancha,
intercambia con D₂O -NH-); 7.2 (d, 5H,
Arom)

E.M. m/z (%) 221 (M⁺ - t) (24)

Análisis calculado para C₁₆H₂₃NO₃: %C = 69.31 %H = 8.30
%N = 5.05

Encontrado: %C = 69.50 %H = 8.24
%N = 5.06



Clorhidrato de 4-fenil-2-aminopentan-3-ona (9a)

385 mg de (9) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.66 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de metanol R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recrystalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 216 mg (78%) del compuesto (9a) como un sólido blanco cristalino de p.f. 60-63° (desc.).

IR (KBr): 3565, d, 1722, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 1.4 (d, 3H, -CH₃); 2.65-3.1 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CO); 3.95-4.25 (m, 1H, -CH-); 7.2 (s, 5H, Arom); 8.35-8.75 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH₂)

E.M. m/z (%) M⁺ 177 (8)

Análisis calculado para C₁₁H₁₆NOCl 0.5H₂O: %C = 59.32

%H = 7.64

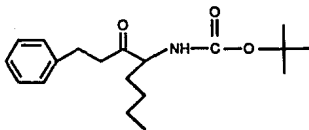
%N = 6.29

Encontrado:

%C = 59.14

%H = 7.40

%N = 6.19



N-(terbutoxicarbonil)-4-fenil-1-butil-1-aminobutan-2-ona (10)

Se preparó y purificó de la misma manera que (9), excepto que se adicionó como agente alquilante 0.26 ml (0.32 g, 1.2eq) de bromuro de n-butilo. Se obtuvieron 236 mg (37%) del compuesto (10) como un sólido blanco de p.f. 50-51°(CH₂Cl₂-hexano). También se obtuvo 23% de un subproducto desconocido menos polar y se recuperó 13% de la materia prima.

UV λ máx (254h, 258.5, 267.5, 281.5) nm ε (379, 434, 401, 288)

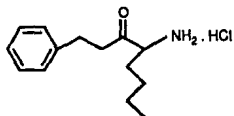
IR (CHCl₃): 3435, d, 1704, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 0.85 (t, 3H, -CH₃); 1.1-1.38 (m, 6H, -(CH₂)₃-); 1.45 (s, 9H, t-BOC); 2.76-2.97 (m, 4H, -(CH₂)₂-CO); 4.24-4.34(m, 1H, -CH-); 5.12-5.16 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-); 7.16-7.33 (m, 5H, Arom)

E.M. m/z (%) M⁺ 319 (1)

Análisis calculado para C₁₉H₂₉NO₃: %C = 71.44 %H = 9.15
%N = 4.38

Encontrado: %C = 71.47 %H = 8.93
%N = 4.23



Clorhidrato de 4-fenil-1-butil-1-aminobutan-2-ona (10a)

240 mg de (10) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.36 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluídos en 15 ml de metanol R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recristalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 128 mg (67%) del compuesto (10a) como un sólido blanco de p.f. 157-159°.

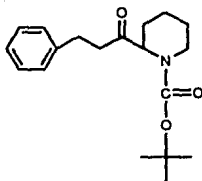
IR (KBr): 2960, i, 1719, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 0.8 (t, 3H, -CH₃); 1.1-1.35 (m, 4H, -(CH₂)₂-); 1.6-1.9 (m, 2H, -CH₂-); 2.75-3.1 (m, 4H, -(CH₂)₂-CO); 4.1-4.16 (t, 1H, -CH-); 7.1-7.35 (m, 5H, Arom); 8.25-8.45 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH₂)

E.M. m/z (%) M⁺ 219 (6)

Análisis calculado para C₁₄H₂₂NOCl: %C = 65.75 %H = 8.61
%N = 5.47

Encontrado: %C = 65.80 %H = 8.72
%N = 5.66



N-(terbutoxicarbonil)-2-(3-fenilpropionil)piperidina (11)

Se preparó y purificó de la misma manera que (9), excepto que se utilizaron 200 mg (2.1eq) de NaH al 50% y como agente alquilante 0.31 ml (0.56 g, 1.3 eq) de dibromobutano. Se obtuvieron 247 mg (39%) del compuesto (11) como un sólido blanco de p.f. 80-81°(AcOEt-hexano). También se obtuvo 16% de una mezcla de dos subproductos desconocidos y se recuperó 32% de la materia prima (8).

UV λ máx (253, 258.5, 267.5, 287.5)nm ϵ (189, 228, 176, 77)

IR (CHCl₃): 1719, m, 1680, i, cm⁻¹

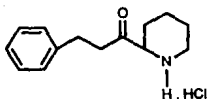
RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.15-1.7 (m, 15H, t-BOC, -(CH₂)₃-);
 2.08-2.16 (d, 1H, -CH₂-N); 2.7-2.9
 (m, 4H, -(CH₂)₂-CO); 3.92-3.99 (m, 1H,
 -CH₂-N); 4.5-4.8 (m, 1H, -CH-); 7.1-
 7.31 (m, 5H, Arom)

E.M. m/z (%) M⁺ 317 (4)

Análisis calculado para C₁₉H₂₇NO₃: %C = 71.89 %H = 8.57
 %N = 4.41

Encontrado: %C = 71.65 %H = 8.39
 %N = 4.35

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Clorhidrato de 2-(3-fenilpropionil)piperidina (11a)

112 mg de (11) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.17 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de metanol R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recrystalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 63 mg (71%) del compuesto (11a) como un sólido blanco de p.f. 200-203° (desc.).

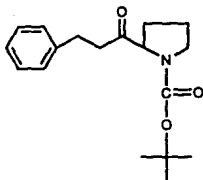
IR (KBr): 3414, m, 1715, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 1.2-1.8 (m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$); 2.20-2.28 (d, 1H, $-\text{CH}_2-\text{N}$); 2.76-2.9 (m, 4H, $-(\text{CH}_2)_2-$); 3.18-3.27 (d, 1H, $-\text{CH}_2-\text{N}$); 4.0-4.07 (dd, 1H, $-\text{CH}-$); 7.13-7.35 (m, 5H, Arom); 8.83-9.10 (banda ancha, intercambia con D₂O $-\text{NH}-$)

E.M. m/Z (%) M⁺ 217 (1)

Análisis calculado para C₁₄H₂₀NOCl: %C = 66.27 %H = 7.88
%N = 5.52

Encontrado: %C = 66.15 %H = 7.89
%N = 5.54



N-(terbutoxicarbonil)-2-(3-fenilpropionil)pirrolidina (12)

Se preparó y purificó de la misma manera que (9), excepto que se utilizaron 200 mg (2.1eq) de NaH al 50% y como agente alquilante 0.26 ml (0.524 g, 1.3 eq) de dibromopropano. Se obtuvieron 292 mg (48%) del compuesto (12) como un aceite. El sistema de elución utilizado en la purificación fué benceno-AcOEt (99:1). También se obtuvo 10% de un subproducto menos polar desconocido, 19% del compuesto (12b) y se recuperó 17% de la materia prima (8).

UV λ máx (241, 252.5, 258, 267.5)nm ϵ (187, 238, 270, 224)

IR (CHCl₃): 1725, m, 1687, i, cm⁻¹

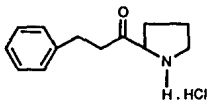
RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.38-1.46 (d, 9H, t-BOC); 1.58-1.72 (m, 1H, -CH₂-); 1.72-1.9 (m, 2H, -CH₂-); 1.96-2.2 (m, 1H, -CH₂-); 2.7-2.9 (m, 4H, -(CH₂)₂-CO); 3.41-3.51 (m, 2H, -CH₂-N); 4.2-4.4 (m, 1H, -CH-); 7.12-7.35 (m, 5H, Arom)

E.M. m/z (%) M⁺ 303 (6)

Espectro de masa de alta resolución.

Masa calculada para C₁₈H₂₅NO₃= 303.183444

Masa encontrada= 303.183518



Clorhidrato de 2-(3-fenilpropionil)pirrolidina (12a)

102 mg de (12) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se adicionaron 0.16 ml (5eq) de HCl acuoso al 37.7%, diluidos en 15 ml de metanol R.A. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se recrystalizó de MeOH-AcOEt. Se obtuvieron 59 mg (74%) del compuesto (12a) como un sólido blanco cristalino de p.f. 149-152° (desc.).

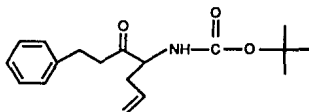
IR (KBr): 1712, i, cm^{-1}

RMN¹H (DMSO)ppm: 1.7-1.9 (m, 3H, -CH₂-CH₂-); 2.25-2.40 (m, 1H, -CH₂-CH₂-); 2.81-3.05 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CO); 3.1-3.2 (t, 2H, -CH₂-N); 4.45-4.53 (t, 1H, -CH-); 7.15-7.38 (m, 5H, Arom); 8.5-9.0 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-)

E.M. m/z (%) M⁺ 203 (4)

Análisis calculado para C₁₃H₁₈NOCl: %C = 65.13 %H = 7.51
%N = 5.84

Encontrado: %C = 64.86 %H = 7.30
%N = 5.87



N-(terbutoxicarbonil)-4-fenil-1-alil-1-aminobutan-2-ona (12b)

Sólido blanco cristalino de p.f. 79-80°(AcOEt-hexano)

UV λ máx (248.5h, 254h, 258.5h, 263.5, 267, 282)nm ϵ (172, 230, 275, 247, 232, 135)

IR (CHCl₃): 3433, d, 1704, i, cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃)ppm: 1.45 (s, 9H, t-BOC); 2.30-2.59 (m, 2H, -CH₂-); 2.78-2.97 (m, 4H, -(CH₂)₂-CO); 4.3-4.4 (m, 1H, -CH-); 5.0-5.2 (t, 3H, CH₂=C); 5.18-5.22 (banda ancha, intercambia con D₂O -NH-); 5.5-5.7 (m, 1H, =CH-); 7.17-7.30 (m, 5H, Arom)

E.M. m/z (%) M⁺ 303 (1)

Análisis calculado para C₁₈H₂₅NO₃: %C = 71.26 %H = 8.31
%N = 4.62

Encontrado: %C = 71.07 %H = 8.38
%N = 4.59

CONCLUSIONES

Se prepararon los N-terbutoxicarbonil derivados de las α -aminocetonas (1) y (2). El tratamiento de los mismos con un equivalente de base, seguido de electrófilos, indica que la alquilación va preferentemente sobre carbono y no sobre nitrógeno, obteniendo α -alquilaminocetonas con buenos rendimientos.

El tratamiento de los mismos compuestos (1) y (2) con dos equivalentes de base, seguido de un derivado dihalogenado, da lugar a alquilación sobre carbono y sobre nitrógeno, y al utilizar convenientemente las condiciones de reacción, representa un buen método para la preparación de compuestos cíclicos, tales como pirrolidinas y piperidinas aciladas en la posición C-2 del anillo.

Finalmente, la hidrólisis del grupo terbutoxicarbonilo en medio ácido, tanto de las α -alquilaminocetonas como de los heterociclos formados, dió como resultado la formación de las sales de los mismos.

BIBLIOGRAFIA

1. Uloth, R. H.; Kirk, J. R.; Gould, W.A.; Larsen, A.A. *J. Med. Chem.*, **9**, 88, (1966).
2. Larsen, A. A.; Gould, W.A.; Roth, H. R.; Comer, W.T.; Uloth, R.H.; Ungan, K. W.; Lish, P.M.; *J. Med. Chem.*, **10**, 462, (1967).
3. Jones, R.A.; Bean, G.P; " *The Chemistry of Pyrroles*". Academic Press: London, ; pp 51-57 (1977).
4. a) J. Adachi, N. Sato, *J. Org. Chem.*, **37**, 221 (1972).
b) M. Gall, B. V. Kamdar, *ibid*, **46**, 1575 (1981).
5. A. Kirrman, R. Freymann, P. Duhamel., *Bull. Soc. Chim. France*, 1238 (1961).
6. G. Häfelinger, "The Chemistry of Amidines and Imidates", S. Patai, J. Wiley and Sons, London, ; pp 11-15, (1975).
7. A. Guzmán, J.M. Muchowski, N. Tun Naal, *J. Org. Chem.*, **46**, 1224 (1981).
8. J. Ackrell, F. Franco, R. Greenhouse, A. Guzmán, J. M. Muchowski, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1081 (1980).
9. T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2071 (1978).
10. A. Weissberger and E. C. Taylor., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Pirazines", Interscience., N. Y., 41, pp 15-17 (1982).
11. D.F. Morrow, M.E. Brokke, G.W., Moersch, M.E. Butler, C.F. Klein, W.A. Neuklis, E.C.Y. Huang., *J. Org. Chem.*, **30**, 212 (1965).
12. V. Nair, K. H. Khim, *Heterocycles*, **7**, 353 (1977).
13. O.E. Edwards, T. Sano., *Can. J. Chem.*, **47**, 3489 (1969).

14. R. Tamura, D. Oda, H. Kurokawa., *Tetrahedron Lett.*, 5759 (1986).
15. C. Neuberg., *Ber.*, 41, 956 (1908).
16. R.E. Bowman, D.D. Evans, J. Guyett, J. Weale, A.C. White, *J.C.S. Perkin Trans.*, 1, 760 (1973).
17. R.E. Bowman, *J.C.S. Perkin, I*, 2126 (1980).
18. T.R. Moye, J. R. Duff, R.S. King., *Tetrahedron Lett.*, 26, 3433 (1985).
19. J. Ackrell, J.M. Muchowski., E. Galeazzi., A. Guzmán., *J. Org. Chem.*, 51, 3374 (1986).
20. P. Beak., D.B. Reitz., *Chem. Rev.*, 78, 275 (1978).
21. A.R. Katritzki, W.Q. Fan., K. Akutagawa., *Synthesis*, 415 (1987).
22. H.W. Heine, T. Newton., *Tetrahedron Lett.*, 1859 (1967).
23. S. Sato, M. Takesada, *Nippon Kagaku Zasshi*, 90, 579 (1969); *Chem Abstr.*, 71, 49178 (1969).
24. E. Magnien, W. Tom, *J. Org. Chem.*, 31, 3188 (1966).
25. Gilman, Henry. *An Advanced Treatise of Organic Chemistry*. Vol. 4. J. Wiley and Sons. N.Y., pp. 869-872 (1953).
26. M.R. Grimmet, "Advances in Heterocyclic Chemistry". Vol. 27., Ed by A.K. Katritzky and A.J. Boulton., Academic Press., N.Y., pp. 262-264 (1980).
27. J.F.W. Mc Owie. "Protective groups in Organic Chemistry" Plenum Publishing Corporation., N.Y., pp. 55-61 (1973).
28. W. Greene, Theodora. "Protective Groups in Organic Synthesis". Wiley-Interscience., USA. p. 232 (1981).

29. Vogel, Arthur., "A textbook of Practical Organic Chemistry". Longman., 3th edition., London (1970).
30. Liu Hsing-Jang, Shewchuk, Lisa and Linas-Brunet, Montse. Heterocycles, 24, 3043-46 (1986).
31. I.J. Krems and P.E. Spoerri., Chem. Rev., 40, 290 (1947).
32. J.C. Sheehan and W.A. Bolhofer, J. Amer. Chem. Soc., 72, 2786 (1950).
33. Shu-Sing, Cheng, S. Jonsson, and F.T. Semeniuk, J. Pharm. Sci., 51, 108 (1962).
34. H. Bretschneider and H. Hörmann, Monatsh. Chem., 84, 1021 (1953).
35. T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi and M. Kumada., Tetrahedron Lett., 425 (1979).
36. Carey, Francis and Sundberg, Richard., "Advanced Organic Chemistry", 2th edition., Plenum Press., N.Y., pp 449-452, (1984).
37. March, Jerry. "Advanced Organic Chemistry" 3th edition., J. Wiley and Sons., USA., N.Y., pp 983-985.