

00523
6 1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**FORMACION DE SISTEMAS HETEROCICLICOS DE
PIPERIDINAS CONTENIENDO CENTROS QUIRALES.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
ARREGUIN ROSAS / JORGE FELIPE



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

MEXICO, D. F.

2003



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 esta 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.

PAGINACION DISCONTINUA

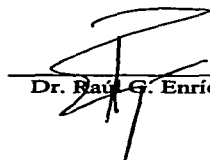
Jurado asignado:

Presidente	Profa. Ana Adela Sanchez Mendoza
Vocal	Prof. Blas Flores Perez
Secretario	Prof. Raúl Guillermo Enriquez Habib
Primer suplente	Profa. María del Consuelo Sandoval García
Segundo suplente	Profa. Martha Menes Arzate

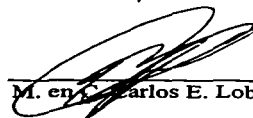
Sitio en donde se desarrolló el tema:

LAB 1-5 INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

Asesor del Tema


Dr. Raúl G. Enriquez Habib

Supervisor técnico


M. en C. Carlos E. Lobato García

Sustentante


Arreguín Rosas Jorge Felipe

Se autoriza a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jorge Felipe Arreguín

FECHA: 16/06/23

MA: [Signature]

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 1-5 del Instituto de Química de la UNAM. Como parte del proyecto DGAPA-PAPIIT IN232202 y con el apoyo de una beca de ayudante de investigador del Sistema Nacional de Investigadores (SNI).

AGRADECIMIENTOS:

En reconocimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México,
muy especialmente al Instituto de Química.
Sin cuya infraestructura este proyecto no hubiera podido ser realizado.

Deseo expresar un agradecimiento muy especial a las siguientes personas:

Dr. Raúl G. Henríquez Habib
Por haber creído y confiado en mí.

M. en C. Carlos Ernesto Lobato García
Por enseñarme el valor del trabajo y de la responsabilidad,
y sobre todo por ser mi Asesor.

M. en C. María Concepción Lozada García
Por haberme ayudado y aconsejado todo este tiempo.

M. en C. David Becerril Corona
Por haberme apoyado y brindarme tu amistad.

A TODOS USTEDES MIL GRACIAS.

A la Facultad de Química
Por haberme formado como profesionista.

DEDICATORIAS:

Antes que a nadie :

...a Dios por estar siempre conmigo

Esta tesis está dedicada:

A mi Mamá: "María de la Luz Rosas Castro"

Mil gracias por el simple hecho de ser mi madre, mil gracias por amarme tanto y sobre todo mil gracias por tener la dicha de ser tu hijo, esto no lo hubiera logrado sin tí.

TE AMO MAMITA

A mi hermano: "Q. José Emilio Arreguin Rosas"

Gracias por estar conmigo brindándome siempre tu apoyo.

ERES LO MÁXIMO BROTHER

A mi Familia:

En especial a mis tías: "Queta y Chuy"

Gracias por crecer siempre en mí y querirme tanto como yo a ustedes.

SON LA MEJOR FAMILIA QUE UNO PUEDE TENER

A una mujer muy especial:

A ti mi amor: "Laura Renata Valencia Pérez-Rea"

Gracias por estar a mi lado todo este tiempo.

TE ADORO CORAZÓN

Y un agradecimiento muy especial a la familia Valencia: "René y Laura"

GRACIAS POR CONFIAR EN MÍ

A mis amigos y compañeros:

Gracias a todos mis amigos de la facultad: "El Peral"

En especial a mi gran amigo: "José Ricardo Velázquez Hernández" el papa.

SON LO MEJOR

ÍNDICE.

Introducción.....	1
Objetivos.....	2
Capítulo 1	
Antecedentes.....	
1.1 Aspectos generales de la piperidina.....	3
1.2 Comportamiento ácido base de las aminas.....	6
1.3 Comportamiento nucleofílico de las aminas.....	11
1.4 Sales de amonio cuaternario. Reacción de eliminación de Hofmann.....	13
1.5 Síntesis de piperidinas.....	15
1.6 Caracterización espectroscópica de la piperidina	
1.6.1 Espectroscopía de Infrarrojo.....	23
1.6.2 Espectrometría de Masas.....	25
1.6.3 Espectroscopía de RMN.....	26
Capítulo 2	
Metodología.....	30
Capítulo 3	
Resultados y Discusión.....	38
3.1 Síntesis y Caracterización de los derivados piperidínicos.....	41
3.2 Piperidina de la (S)-feniletilamina	
(S)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etano.....	42
3.3 Piperidina del éster metílico de (S)- fenilglicina	
(S)-1-fenil-1-piperidin-1-il-acetato de metilo.....	48
3.4 Piperidina del éster metílico de L-Alanina	
(S)-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo.....	52

3.5 Piperidina del (<i>R</i>)-Fenilglicinol (<i>R</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etanol.....	56
3.6 Piperidina del éster metílico de la L-Fenilalanina (<i>S</i>)-3-fenil-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo.....	61
Conclusiones.....	69
Bibliografía.....	71
Anexo.....	74

Introducción.

Los derivados de la piperidina están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Muchos alcaloides contienen en su estructura el ciclo piperidínico. La piperidina es la base de una gran variedad de medicamentos sintéticos, especialmente analgésicos.

Dada la importancia de los sistemas piperidínicos, existe un interés por profundizar en estudios de este tipo de estructuras, haciendo necesario encontrar procedimientos sintéticos accesibles mediante el control de las variables metodológicas, con el fin de optimizar los procesos de síntesis.

Este trabajo está enfocado en llevar a cabo la síntesis de cinco derivados piperidínicos *v.gr.*: las piperidinas de (*S*)-feniletilamina (1), del éster metílico de la (*S*)- fenilglicina (2), del éster metílico de la L-alanina (3), del (*R*)-fenilglicinol (4) y del éster metílico de la L-fenilalanina (5).

A lo largo de este trabajo se describen las propiedades generales de la piperidina, y se revisa el comportamiento ácido base y nucleofílico de las aminas, con el fin de comprender mejor el comportamiento del sistema piperidínico (amina secundaria cíclica) en comparación con otras aminas secundarias que no son cíclicas.

Se incluye además una revisión de la información que se tiene acerca de los estudios espectroscópicos de la piperidina.

Más adelante, se presentan las variables metodológicas que se ensayaron, con el fin de llevar a cabo la evaluación comparativa en la síntesis de los derivados piperidínicos.

Por último, se discuten los resultados experimentales obtenidos de los cinco derivados piperidínicos, que fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas y propiedades físicas (RMN unidimensional y bidimensional de ^1H y ^{13}C , IR, Espectrometría de Masas) y la determinación de actividad óptica.

Objetivos.

- Explorar las condiciones de reacción óptimas para la obtención de piperidinas N-sustituídas, mediante una sustitución nucleofílica (SN_2) de aminas primarias sobre halogenuros de alquilo.
- Obtener los derivados piperidínicos N-sustituídos quirales de: (*S*)-feniletilamina, del éster metílico de (*S*)- fenilglicina, del éster metílico de L-alanina, del (*R*)-fenilglicinol y del éster metílico de la L-fenilalanina), partiendo de α -aminoácidos, aminas primarias y aminoalcoholes.
- Caracterizar los productos de reacción mediante el análisis de las diferentes técnicas espectroscópicas y características fisicoquímicas (IR, Espectrometría de Masas, RMN unidimensional y bidimensional de 1H y ^{13}C) y la determinación de actividad óptica.

2.1

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES

1.1 Aspectos generales de la piperidina

El nombre para este compuesto designado por la IUPAC es hexahidropiridina, también puede ser llamado: perhidroazina, azaciclohexano y pentametenimina, mejor conocida por su nombre común piperidina, cuya estructura se muestra en la figura (1.1). Tiene un peso molecular de 85.15 g/mol, que corresponde a la fórmula mínima $C_4H_{11}N$, es un líquido incoloro con olor característico. Miscible en agua y soluble en disolventes orgánicos. Su densidad a 20 °C es de 0.862 g/ml, presenta un punto de fusión de -9 °C, aunque en forma de hidrato es de -14 °C. A presión atmosférica el punto de ebullición es de 106 °C y a una presión reducida de 20 mmHg es de 17.7 °C.[1] Es un compuesto altamente tóxico (las medidas de precaución generales se presentan en el anexo).



Figura 1.1 Piperidina

La piperidina se aisló por primera vez a partir de la piperina (Fig. 1.2) que es un alcaloide que se encuentra en la pimienta negra (*Piper nigrum*). La piperina se puede obtener a partir de la pimienta negra por medio de extracciones con alcohol etílico, con una disolución de hidróxido de sodio se remueven las resinas, y los residuos que no se remueven, son insolubles en alcohol caliente, por lo cual los alcaloides cristalizan en alcohol frío. La piperina forma cristales monoclinicos (p.f 128-129.5 °C), es poco soluble en agua y más en alcohol etílico, éter o cloroformo. Anderson fue el primero en hidrolizar la piperina por álcalis en una base y un ácido, que fueron llamados por Babo y Keller: piperidina y ácido piperínico respectivamente. [2] La piperidina se encuentra en pequeña cantidad en la pimienta negra y en el tabaco (0.0086% peso seco), pero es muy abundante en la *Psylocaulon abstimile* una planta muy tóxica que se encuentra en África (4.5% peso seco).[3]

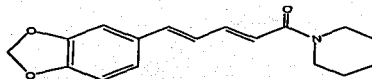


Figura 1.2 Piperina

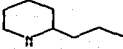
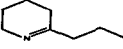

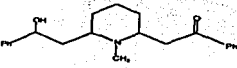
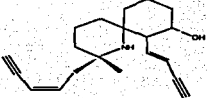
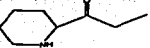
La relación entre la piperidina y la piridina por adición de la sílaba “pe” es solo una coincidencia, pero fue extendida a la nomenclatura común de algunos derivados. Así las metilpiperidinas pueden ser llamadas pipercolinas; las dimetilpiperidinas pueden ser llamadas lupetidinas y así sucesivamente.

Así como en la piperina, el anillo de la piperidina se encuentra formando parte estructural de otros alcaloides. En la tabla 1.1 se muestran algunos derivados de N-acil-piperidina, en la tabla 1.2 se presentan las estructuras de algunos alcaloides piperidínicos.[4]

Tabla (1.1) Derivados de N-acil-piperidina.

Formula general	Acil	Nombre
		(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>) piperina (2 <i>Z</i> ,4 <i>Z</i>) chavicina
		(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>) wisanina (2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>) iso-wisanina
		(<i>E</i>) pipartina
		(<i>Z</i>) 2-metoxi-4,5-metilendioxicinamilpiperidina

Tabla (1.2) Alkaloides piperidínicos.

 <p>Coniina</p>	 <p>γ-Coniceína</p>	 <p>Pelletierina</p>
 <p>Lobelina</p>	 <p>Histronicotoxina</p>	 <p>Conhidrinona</p>

La piperina, al igual que otros alcaloides que contienen en su estructura al anillo piperidínico, han mostrado poseer actividad antimicrobiana. Así se han efectuado estudios detallados sobre los efectos de la piperina sobre la actividad reproductiva del *Bacillus anthracis*. [5] Además, la piperina mostró actividad en el sistema nervioso central. En comparación con la mayoría de los alcaloides piperidínicos, la piperina, se utilizó en roedores mostrando actividad anticonvulsinante. [6,7]

La coniina es un alcaloide que se encuentra presente en la planta *Conium maculatum* (Cicuta) es un bien conocido bloqueador neuromuscular. [8] El jugo de la planta de la cicuta fue el ingrediente principal de la mortífera mezcla usada por los antiguos Griegos en ejecuciones y, posiblemente, un extracto de la cicuta fue el causante de la muerte de Sócrates alrededor del año 400 A.C.

La piperidina es la base de una gran variedad de medicamentos sintéticos, especialmente analgésicos, [9,10,11,12] como lo es el Fentanil (Fig. 1.3) que es un bien conocido analgésico caracterizado por su alta potencia, cerca de 300 veces mas que la morfina. Es por este motivo que la síntesis de piperidinas, aún se considera como punto de partida en la búsqueda de sustancias novedosas con propiedades terapéuticas.

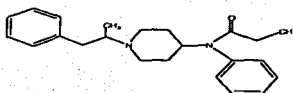


Figura 1.3 Fentanil

1.2 Comportamiento ácido base de las aminas.

Las aminas son derivados del amoníaco en donde uno o más grupos alquilo o arilo están unidos al átomo de nitrógeno. Las aminas se clasifican de acuerdo con el número de grupos alquilo o arilo enlazados al nitrógeno. Si sólo hay uno, se dice que la amina es primaria. Si hay dos grupos, la amina es secundaria, y es aquí donde entra el anillo piperidínico. Si hay tres, la amina es terciaria, que incluiría a las piperidinas N-sustituídas.

Una amina puede comportarse como una base de Lewis, o como un nucleófilo (Fig. 1.4), debido al par de electrones no enlazantes sobre el átomo de nitrógeno. Una amina puede actuar también como base de Bronsted-Lowry aceptando el protón de un ácido.[13]

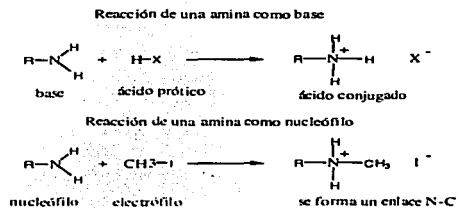


Figura 1.4

Como las aminas son bases fuertes, sus disoluciones acuosas son básicas. Una amina puede sustraer un protón del agua, formando un ión amonio y un ión hidroxilo. A la constante de equilibrio de esta reacción se le llama constante de basicidad de la amina y se representa por K_b (Fig. 1.5).

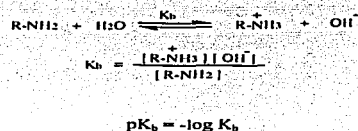


Figura 1.5

Entre mayor es el valor de K_b (o menor es el valor de $\text{p}K_b$), mayor es la tendencia de la amina para aceptar un protón de agua y, en consecuencia, mayor es la concentración de RNH_3^+ y OH^- en disolución. Entonces, los valores altos de K_b se asocian con aquellas aminas que constituyen bases más fuertes, y los valores menores de K_b se relacionan con las aminas que son bases débiles (Lo opuesto se aplica para los valores de $\text{p}K_b$).

Los valores de K_b para la mayoría de las aminas son del orden de 10^{-3} y el equilibrio de la reacción de disociación se encuentra desplazado hacia la izquierda. A continuación, se muestra un diagrama de energía para la reacción de una amina con agua.(Fig. 1.6).

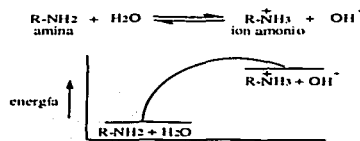


Figura 1.6

Cualquier característica estructural que estabilice al ión amonio (en relación con la amina libre), desplaza la reacción hacia la derecha, haciendo que la amina sea una base más fuerte. Por el contrario, cualquier característica estructural que tienda a estabilizar a la amina libre (en relación con el ión amonio) desplaza la reacción hacia la izquierda, haciendo que la amina sea una base más débil (Fig. 1.7).

La constante de basicidad del amoníaco a 25 °C es de 1.8×10^{-5} .

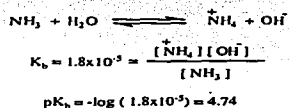


Figura. 1.7

Otra manera de comparar la fuerza básica de las aminas consiste en equiparar las constantes de acidez (o valores de $\text{p}K_a$) de sus conjugados, los iones alquilamonio. La expresión para dicha constante de acidez es la siguiente (Fig. 1.8).

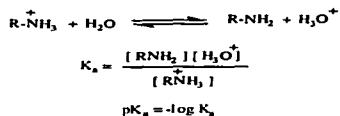


Figura. 1.8

Si la amina es fuertemente básica, el ión amonio atrae con gran fuerza al protón y, en consecuencia, no es muy ácido (posee un $\text{p}K_a$ grande). Por otra parte, si la amina es una base débil, el ion amonio no atrae con fuerza al protón, y es mucho más ácido (tendrá un $\text{p}K_a$ pequeño).[14]

Si se multiplica la expresión para la K_b de una amina por la expresión para la K_a de su ácido conjugado (Fig. 1.9), el ion alquilamonio, se obtiene la expresión para la constante del producto iónico del agua, la cual es igual a $1.0 \times 10^{-14} \text{ M}^2$.

$$K_a K_b = \frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \times \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]} = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = 10^{-14} \text{ M}^2$$

$$K_a K_b = 1.0 \times 10^{-14} \text{ M}^2$$

$$pK_a + pK_b = 14$$

Figura. 1.9

Las alquilaminas son bases más fuertes que el amoníaco. Por ejemplo la metilamina (amina primaria, $pK_b = 4.74$) es más básica que el amoníaco ($pK_b = 3.36$), como se muestran a continuación (Fig. 1.10)

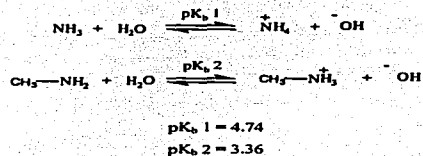


Figura 1.10

Por tanto, los grupos alquilo sobre los átomos de nitrógeno en las aminas ejercen dos efectos contrapuestos: por una parte estabilizan al catión amonio por efecto inductivo electrodonador, pero por otra desestabilizan al catión amonio al impedir una buena solvatación. Como resultado de todo ello, las aminas secundarias, son mas básicas que las aminas primarias y las aminas terciarias.

Las aminas aromáticas son bases mucho más débiles que las aminas alifáticas. Esta disminución de la basicidad se debe a la deslocalización por resonancia de los electrones no enlazantes de la amina.[13]

En la anilina el par aislado de electrones no enlazantes en el nitrógeno está deslocalizado sobre el sistema π del anillo aromático. Este solapamiento es imposible en el ión anilinio y por ello el reactivo está estabilizado en comparación con el producto (Fig. 1.11). La reacción está desplazada hacia la izquierda y la anilina no es tan básica como las aminas alifáticas

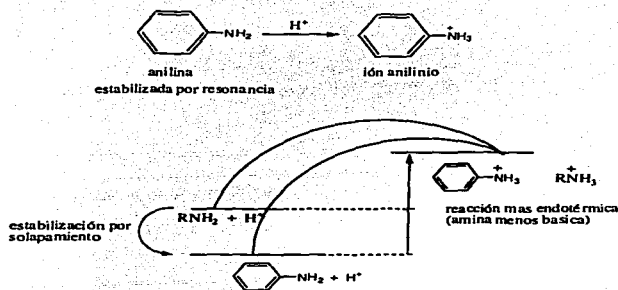


Figura 1.11

Los efectos de hibridación también juegan un papel importante en la basicidad de las aminas. Por ejemplo, la piridina es una base más débil que las aminas alifáticas, como la piperidina. En la piridina, el par de electrones no enlazantes ocupan un orbital con hibridación sp^2 y en la piperidina ocupan un orbital con hibridación sp^3 (Fig. 1.12) Cuanto mayor es el carácter s de un orbital, mayor es la atracción que ejerce el núcleo sobre los electrones. En la piridina, el par electrónico no compartido está en un orbital con más

carácter s que el orbital que ocupa el par de electrones solitarios de la piperidina y por tanto los electrones están menos disponibles para unirse al protón.[13]

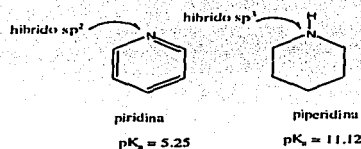


Figura 1.12

1.3 Comportamiento nucleofílico de las aminas

Las aminas reaccionan con los halogenuros de alquilo primarios para formar halogenuros de amonio alquilados. La reacción transcurre mediante el mecanismo S_N2 (Fig. 1.13) y por tanto los halogenuros terciarios, estéricamente impedidos, no reaccionan y los secundarios pueden dar lugar a reacciones de eliminación.[15]



Figura 1.13

El problema con estas reacciones de N-alquilación es que la sal de la amina se desprotona y la amina secundaria resultante es nucleofílica y puede reaccionar con otra molécula de halogenuro de alquilo (Fig. 1.14).

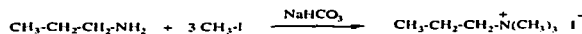


Figura 1.14

La dificultad en emplear esta alquilación estriba en detenerla en la etapa deseada. Incluso agregando un sólo equivalente del halogenuro, algunas moléculas de amina reaccionan una, dos y hasta tres veces, produciendo la sal de tetraalquilamonio. El resultado de la reacción es una mezcla compleja.

Sin embargo, hay dos tipos de reacciones donde la alquilación de las aminas da buenos rendimientos de los productos alquilados que se desean:

1. La alquilación "exhaustiva" para obtener la sal de tetraalquilamonio. Se evitan las mezclas de diferentes productos alquilados si se agrega suficiente halogenuro de alquilo para alquilar la amina tantas veces como sea posible. Esta alquilación exhaustiva da la sal de tetraalquilamonio. Se agrega una base débil (con frecuencia NaHCO_3 , o NaOH diluido) para desprotonar las aminas alquiladas intermedias y para neutralizar las grandes cantidades de HX que se forman en la reacción.



2. Reacción con un gran exceso de amonio. Si se usa amoníaco o bien una amina muy barata, puede usarse un gran exceso a fin de favorecer la monoalquilación: en este caso, son más probables los choques de la molécula RX con las moléculas de los reactivos desecados que con los productos de alquilación.



1.4 Sales de amonio cuaternario, Reacción de eliminación de Hofmann

Un grupo amino es un mal grupo saliente porque debería ser desplazado en forma de anión amiduro ($-\text{NH}_2$) o $-\text{NHR}$, que son bases muy fuertes. Sin embargo, un grupo amino se puede convertir en un buen grupo saliente por metilación exhaustiva, lo que lo convierte en una sal de amonio cuaternario, que puede eliminarse como una amina neutra. La metilación exhaustiva se lleva a cabo por reacción de la amina con un exceso de yoduro de metilo (Fig.1.15).

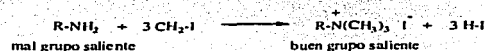


Figura 1.15

La eliminación de la sal de amonio cuaternario se lleva a cabo a través de un mecanismo E2 y necesita una base fuerte. Para suministrar esta base, el yoduro de amonio cuaternario se convierte en el hidróxido de amonio cuaternario mediante tratamiento con óxido de plata.

Cuando se calienta la sal de amonio cuaternario se produce la reacción de eliminación E2 y se forma un alqueno. (Fig.1.16) A este proceso se le conoce con el nombre de eliminación de Hofmann.[16]

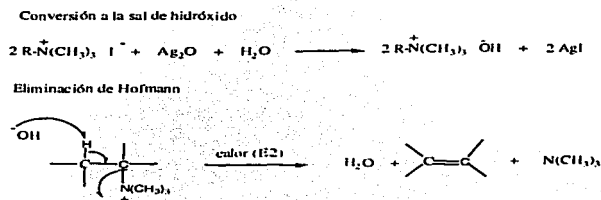


Figura 1.16

Se sabe que las eliminaciones de halogenuros de alquilo, por lo general, siguen la regla de Saytzeff, esto es, se forma el alqueno más estable que es el más sustituido. Sin embargo, el alqueno mayoritario en una reacción de eliminación de Hofmann es el alqueno menos sustituido (Fig. 1.17)

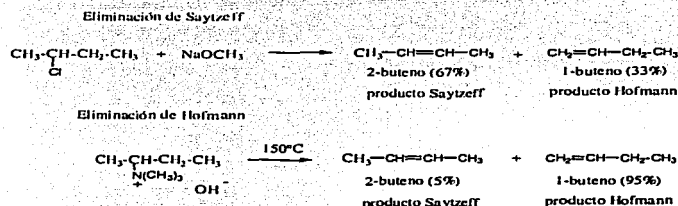


Figura 1.17

Aunque la preferencia en la eliminación de Hofmann se debe a varios factores, uno de los más determinantes es el efecto estérico del grupo saliente. El mecanismo de eliminación E2 implica una disposición antiperiplanar entre el grupo saliente y el protón. Por otra parte, el grupo triálquilamonio interfiere en esta disposición antiperiplanar. Por ejemplo, en la reacción de eliminación de Hofmann de la 2-butanamina, la sal de amonio metilada puede experimentar la eliminación de trimetilamina y de un protón ya sea en C-1 o en C-3. A continuación se muestran las conformaciones posibles (Fig. 1.18), para el estado de transición de la reacción de eliminación, a lo largo del enlace C2-C3 y del enlace C1-C2.

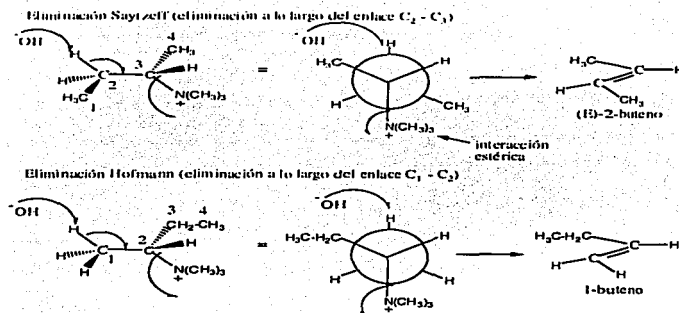


Figura 1.18

En la conformación que conduce a la formación de la olefina más sustituida (eliminación Saytzeff) se produce una interacción estérica, entre el grupo metilo del C-4 y el grupo trimetilamonio, que desestabiliza el estado de transición. Por el contrario, la conformación que lleva a la olefina menos sustituida (eliminación de Hofmann) no presenta este tipo de interacción estérica desestabilizante. El producto Hofmann predomina porque la eliminación de uno de los protones de C-1 implica un estado de transición de menor energía y, es más probable que el estado de transición impedido que necesita la orientación Saytzeff.[16]

1.5 Síntesis de piperidinas.

Mucha de la piperidina actualmente empleada, es preparada a nivel industrial por medio de hidrogenación catalítica de piridina. El proceso clásico requiere de níquel como reductor catalítico de piridina sin disolvente a $170 - 200\text{ }^{\circ}\text{C}$. La poca cantidad de piridina no reducida es separada de la piperidina por destilación azeotrópica con agua. [17]

En escala de laboratorio, la reducción de derivados de piridina es una ruta muy útil para la síntesis de piperidinas, aunque la reacción más común es empleando sodio y alcohol. La hidrogenación catalítica representa actualmente una alternativa viable, existiendo reportes del uso de una gran variedad de catalizadores como: níquel, paladio, rutenio, etc; pero es el óxido de platino en ácido acético el que normalmente da muy buenos resultados.

Un ejemplo de una reducción selectiva de un compuesto de piridina se presenta a continuación (Fig. 1.19).

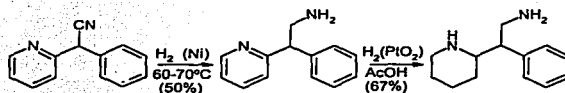


Figura 1.19

En el primer paso se lleva a cabo la reducción del grupo nitrilo (CN) en presencia del catalizador níquel – Raney, a continuación, la piridina es reducida al correspondiente derivado piperidínico, por reducción catalítica de óxido de platino en una solución ácida.[18]

Se han descrito una gran variedad de métodos para la síntesis de anillos de piperidinas a partir de compuestos alifáticos, y ampliamente aplicables a la síntesis de alcaloides piperidínicos.

A continuación se describen cuatro métodos importantes para llevar a cabo síntesis de piperidinas.

Método 1. La gem-ciclodialquilación (GCD) es una ruta fácil de síntesis para obtener heterociclos N-sustituídos, la reacción involucra frecuentemente haluros de alquilo, arilo y éteres cíclicos con el compuesto nitrogenado apropiado, en la presencia de una base.[19]

Un ejemplo de la gem-ciclodialquilación se describe a continuación. Las piperidinas N-alquilo o N-arilo son sintetizadas en un alto rendimiento mediante la reacción entre un éter cíclico y una amina primaria sobre catálisis heterogénea. (Fig. 1.20)

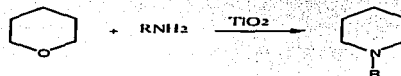


Figura 1.20

La reacción GCD fue llevada a cabo con un catalizador de titanio en un reactor equipado con líquido y gas. La pre-mezcla fue introducida a $0.2 - 0.4 \text{ hr}^{-1}$ LHSV. La temperatura del reactor fue de $250 - 300^\circ\text{C}$. El análisis de los productos se realizó con técnicas espectroscópicas RMN, IR, GC y GC-MS. Los mejores resultados fueron obtenidos usando un exceso del éter cíclico.

Método 2. La aminación reductiva de compuestos carbonílicos, es un método conveniente para la preparación de aminas. Sin embargo, la aplicación de esta metodología en la síntesis de aminas ópticamente activas desde cetonas proquirales y aminas primarias homóquiales, no es un método conveniente [20,21].

Se tienen estudios detallados sobre la aminación reductiva de compuestos carbonílicos y dicarbonílicos con el clorhidrato del éster metílico de la (*S*)-valina y varios agentes reductores, principalmente borohidruros. (Fig. 1.21)

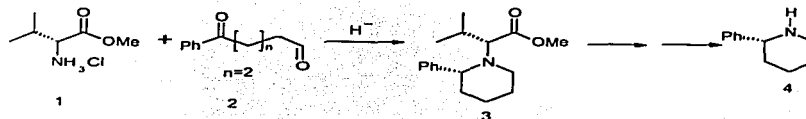


Figura 1.21

La ruta y eficiencia de la reacción se encontró dependiente del tamaño del anillo formado. En realidad la reacción envuelve dos pasos subsecuentes a la aminación reductiva (Fig. 1.22), primero sobre el aldehído (2 a 5) y después, sobre la cetona intramolecularmente (5 a 3). Ello asume que la aminocetona (5) y la enamina cíclica (8) podrían llegar al equilibrio con el aminocetal (6) y el ion iminio (7), para dar el producto deseado (3) que es el resultado de la adición del hidruro.

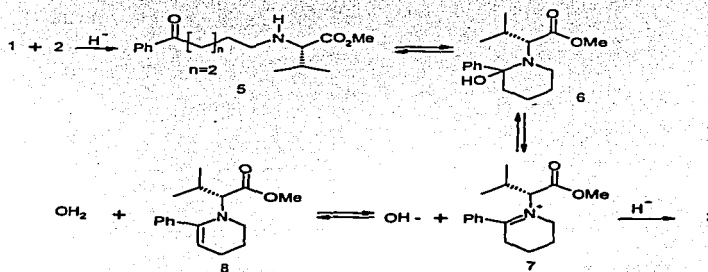


Figura 1.22

Conservando la temperatura de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en metanol la diastereoselectividad no fue significativamente mejor (entrada 2) como se muestra en la tabla 1.3. Sin embargo, utilizando triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor en diclorometano o tetrahydrofurano, la piperidina (3) fue obtenida con gran pureza, pero con una discreta diastereoselectividad.

Tabla 1.3. Aminación reductora de (2) con (1) e hidruros.

Entrada	comp.	Disolvente	Hidruro	Temp. ("C)	Tiempo (hrs)	Rendimiento (%)	3:8:5 (%) ^a
1	(2)	MeOH	NaBH ₃ CN	0 a 20	24	88	88:12:0
2	(2)	MeOH	NaBH ₃ CN	-30 a 25	6 36	98 99	5:43:50 88:12:0
3	(2)	CH ₂ Cl ₂	NaBH ₃ CN	0 a 25	24	99	98:2:0
4	(2)	THF	NaBH ₃ CN	0 a 25	24 72	95 99	8:55:32 33:42:25
5	(2)	CH ₂ Cl ₂	NaBH(OAc) ₃	0 a 25	24	100	100:0:0
6	(2)	THF	NaBH(OAc) ₃	0 a 25	24	84	100:0:0

(a) Las proporciones fueron evaluadas por análisis en el sistema acoplado GC-MS.

Método 3. Una gran variedad de métodos se han utilizado en la síntesis de anillos piperidínicos a partir de compuestos alifáticos. Para que se lleve a cabo con éxito la ciclación del anillo piperidínico, es conveniente utilizar el reactivo de partida adecuado como son los compuestos: 1,5-dihalogenados, 1,5-aminohalogenados, 1,5-aminoalcoholes y 1,5-diaminas. [22] Las reacciones se ejemplifican a continuación (Fig. 1.23).

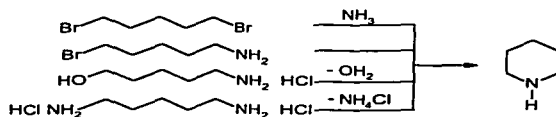


Figura. 1.23

La síntesis de piperidina a partir de compuestos 1,5-dihalogenados, se realiza utilizando amoníaco y una disolución de 1,5-dibromopentano en éter a reflujo. Utilizando aminas primarias, se obtienen las piperidina N-sustituidas. Utilizar compuestos 1,5-dihalogenados tiene distintas ventajas en la síntesis de algunos derivados de piperidinas. Hahn, Cerkovnikov y Prelog, sintetizaron el compuesto 1-fenil-4-aminopiperidina (Fig. 1.24) por este método.

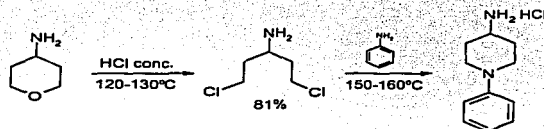


Figura. 1.24

La diferencia entre la reacción de amoníaco con 1,5-dihalogenuros y la reacción de 1,5-aminohalogenuros para obtener piperidinas, es solo una cuestión de definición, ya que los compuestos 1,5-aminohalogenuros son indudablemente formados como intermediarios para la síntesis de piperidinas; el intermediario cloroamilamina es estable en forma de clorohidrato, pero se forma la piperidina inmediatamente después de neutralizar. La síntesis de cloroamilamina y β -alquil-cloroamilamina son llevadas a cabo por la condensación de γ -fenoxipropil clorhidrato con éster malónico o el éster alquil malónico.[22] Sin embargo, esta síntesis no es un método conveniente, excepto para compuestos muy especiales.

Los 1,5-aminoalcoholes, fueron en un tiempo, considerados incapaces de existir por su inestabilidad, debido a que inmediatamente se llevaba a cabo una condensación para formar la piperidina. Sin embargo, el 1-amino-5-pentanol se obtuvo a partir del dihidropirano, siendo estable el compuesto en su destilación. La piperidina es obtenida en buenos rendimientos, utilizando ácido sulfúrico a reflujo y ácido bromhídrico con el aminopentanol, como se describe a continuación (Fig. 1.25).

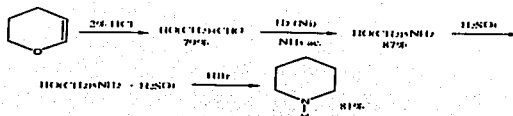


Figura 1.25

Método 4. Una ruta eficiente para obtener piperidinas quirales 2-substituidas y 2,6-disubstituidas, vía benzotriazoles se presenta a continuación (Fig. 1.26). Esta ruta se ha utilizado para la síntesis de compuestos biológicamente importantes.[23]

Este método en especial ejemplifica una ruta de síntesis diastereoselectiva, de un sistema piperidínico.

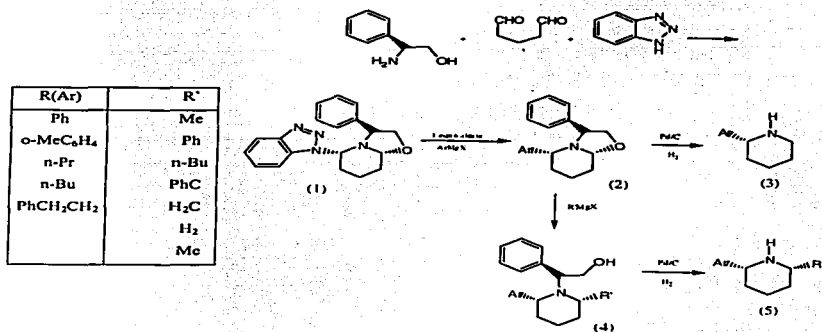


Figura 1.26

El intermediario (1) fue preparado en un 95% de rendimiento a partir del (*S*)-2-fenilglicinol, glutaraldehído y benzotriazol en diclorometano a temperatura ambiente por 12 hrs. Estudios espectroscópicos mostraron que el producto (1) es obtenido como una mezcla de diastereoisómeros, lo cual no representa problema considerando que el benzotriazol (Bt) es empleado como grupo saliente para la introducción de un reactivo de Grignard.

Al intermediario (1) se le adiciona un equivalente de bromuro de arilmagnesio a -78°C ; de esta forma se obtiene el compuesto (2) en forma de cristales como un sólo diastereoisómero en un rendimiento del 85%, la configuración fue demostrada a través de rayos X. Los dos grupos fenilos en el compuesto (2) son *trans*, mientras que las dos sustituciones sobre el anillo piperidínico están en *cis*. La hidrogenólisis del compuesto (2) da lugar al compuesto (3) con buenos rendimientos.

El intermediario (2) puede seguir la reacción con otros reactivos de Grignard para formar el compuesto (4), que después de hidrogenar se obtiene la piperidina 2,6-disustituida (5). Por ejemplo, el compuesto (2) reacciona con un equivalente de MeMgBr para dar el compuesto (4) con un solo isómero en un 92% de rendimiento, la estructura puede ser confirmada por análisis de rayos X, las sustituciones metilo y fenilo sobre el anillo piperidínico están en *cis*. De la hidrogenación en (4) se obtiene el compuesto (5) con un 95% de rendimiento.

En conclusión, la síntesis descrita anteriormente proporciona un método eficaz para obtener piperidinas quirales 2-disustituidas y 2,6 disustituidas. Estos compuestos presentan actividad biológica y son importantes para la síntesis de productos naturales.

1.6 Caracterización espectroscópica de la piperidina.

1.6.1 Espectroscopía de Infrarrojo.

Un método para identificar grupos funcionales es la espectroscopia infrarroja, que mide la excitación vibracional de los átomos alrededor de los enlaces que los conectan. La posición de las líneas de absorción depende del tipo de grupos funcionales presentes y el espectro en su conjunto representa una identificación única (como la "huella digital") de la molécula.

La primera razón de la complejidad de los espectros infrarrojos es la diversidad de vibraciones posibles en una molécula y el hecho de que muchas de ellas están acopladas entre sí mecánicamente. Las moléculas que absorben luz infrarroja no solo experimentan movimientos de tensión sino también de deformación y combinaciones de ambos. Incluyen movimientos llamados de tensión simétrica y asimétrica y diversos tipos de deformación denominados balanceo ("rocking"), torsión ("twisting") o aleteo ("wagging").

La complejidad introducida por estas posibilidades hace muy difícil la interpretación directa de los espectros infrarrojo. A pesar de ello, el químico orgánico encuentra gran utilidad en la espectroscopia IR, por dos razones: en primer lugar, las bandas vibracionales de diversos grupos funcionales aparecen a números de onda característicos y en segundo lugar el espectro infrarrojo puede ser utilizado en su conjunto como una huella digital única de un determinado compuesto. [24]

La absorción infrarroja mas característica de las aminas primarias y secundarias es la tensión N – H cuya frecuencia aparece entre 3200 y 3500 cm^{-1} . Las aminas primarias dan dos picos mientras, que las aminas secundarias solo dan un solo pico y las aminas terciarias no dan absorciones.

El espectro infrarrojo de una amina también contiene bandas de absorción que se originan en la vibración de los enlaces C – N y aparecen alrededor de los 1000 a 1200 cm^{-1} . En la siguiente tabla 1.4, se muestra las absorciones infrarrojas características de las aminas secundarias. [25]

Tabla 1.4

Aminas secundarias	Posición de la absorción
alargamiento N - H	3330 cm^{-1}
Alargamiento C - N	1020 - 1250 cm^{-1}

A continuación se presentan los espectros de IR de la piperidina (Fig. 1.27) y del clorhidrato de la piperidina (Fig. 1.28).[26]

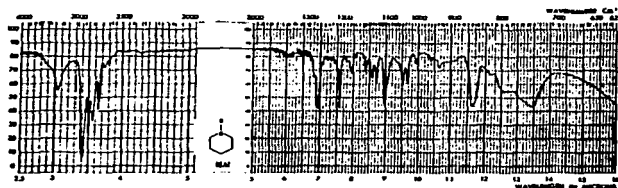


Figura 1.27 Espectro de IR de la piperidina.

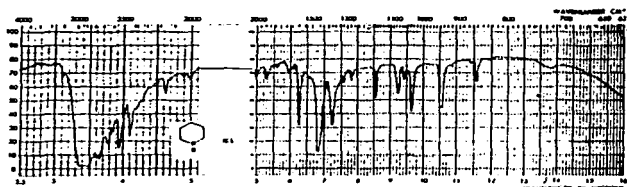


Figura 1.28 Espectro de IR del clorhidrato de la piperidina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.6.2 Espectrometría de Masas

La Espectrometría de Masas es una técnica analítica instrumental de alta sensibilidad capaz de identificar cuali y cuantitativamente, y de forma inequívoca, a una sustancia dada. Asimismo esta técnica permite determinar la masa molecular de un compuesto, así como de los diversos fragmentos que resultan de la ruptura controlada del mismo dando éstos una información valiosísima sobre la estructura de la molécula.

El principio fundamental de esta técnica analítica es la generación de iones en fase gaseosa además de su separación y detección. Las partes básicas de un espectrómetro de masas incluyen: un sistema de vacío, un sistema de introducción de muestras, una fuente de ionización, un analizador de masas y un detector de iones.[27]

Un Espectrómetro de Masas determina el peso molecular de los compuestos químicos mediante la ionización, separación y medida de los iones moleculares acorde con su relación masa/carga (m/z). Los iones son generados en la fuente de ionización mediante la inducción de ganancia o pérdida de carga (es decir, expulsión de electrones, protonación o desprotonación). Una vez que los iones han sido formados en fase gaseosa pueden ser dirigidos electrostáticamente al analizador, separados según sus masas y finalmente detectados. El resultado de la ionización, separación de iones y detección es lo que se conoce como espectro de masas de cuyo estudio se puede extraer información acerca del peso molecular y de la estructura.

A continuación se muestran las fragmentaciones que sufre la piperidina (Fig. 1.29), una vez sometida al análisis de espectrometría de masas. Una de las pérdidas mas importantes de la piperidina es un hidrógeno en la posición α con respecto al nitrógeno, esta pérdida genera el pico base (M^+-1) "I". Una fragmentación principal, ocurre en la posición α con respecto al nitrógeno, a partir de esta fragmentación se llevan a cabo las demás rupturas de la piperidina "II".[28]

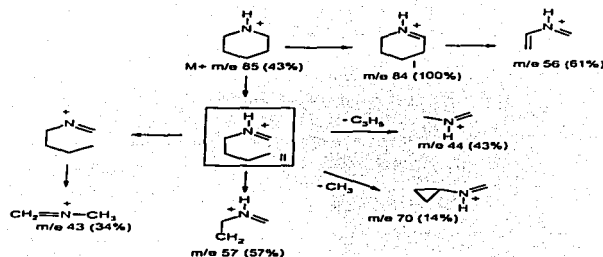


Figura 1.29

1.6.3 Espectroscopia de RMN

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) estudia el comportamiento de ciertos núcleos atómicos (aquellos que poseen spin nuclear distinto de cero) en presencia de un campo magnético externo. El campo magnético aplicado produce un desdoblamiento de los niveles degenerados de energía del spin nuclear, de modo que pueden inducirse transiciones entre ellos como consecuencia de la absorción de una radiación electromagnética adecuada. La disposición de los niveles de energía es una propiedad tanto de los núcleos de una molécula como de su entorno electrónico y de las interacciones entre ambos. Así, la intensidad, forma y posición de las señales en el espectro de un núcleo determinado están íntimamente relacionadas con su estructura molecular, por lo que un análisis detallado del espectro proporciona valiosa información acerca de la estructura del compuesto que lo origina. Por ello, esta técnica resulta ser de las mas eficientes y útiles para el estudio de la estructura y dinámica de moléculas en disolución.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es la herramienta analítica que proporciona mayor información estructural y estereoquímica en un tiempo asequible. La técnica no es destructiva y tiene aplicaciones en todas las áreas de la Química y en algunas de la Biología.

La Resonancia Magnética Nuclear es una espectroscopía de absorción cuyo fundamento es la absorción de energía (radiofrecuencias) por un núcleo magnéticamente activo, que está orientado en el seno de un campo magnético, y que por efecto de esa energía cambia su orientación. Las partes fundamentales de un espectrómetro de RMN son un imán, actualmente una bobina superconductora, que suministra el campo magnético principal, un oscilador de radiofrecuencias que suministra la energía necesaria para cambiar la orientación de los núcleos, una bobina detectora que recibe las señales y un sistema informatizado que gobierna todo el aparato y que incluye un sistema de amplificación y registro.[29]

Entre los núcleos más frecuentes en los que se puede presentar el fenómeno de resonancia magnética nuclear están: hidrógeno (^1H), carbono (^{13}C), nitrógeno (^{15}N), fósforo (^{31}P) y flúor (^{19}F).

Las muestras, se disuelven en disolventes que no tengan átomos de hidrógeno. Frecuentemente se usan el deuterocloroformo, hexadeuterodimetilsulfóxido, óxido de deuterio, deuterobenceno, deuteropiridina y otros. Determinados núcleos se pueden observar en muestras sólidas. Las cantidades de muestra necesarias oscilan entre 1 y 50 mg. Dependiendo del núcleo a observar, del tipo de experimento y del peso molecular de la muestra.

En la figura 1.30 se muestran los desplazamientos químicos de los protones (^1H) de la piperidina en cloroformo deuterado (CDCl_3), analizados por resonancia magnética nuclear en un campo magnético de 500 MHz. Se pueden observar dos señales: una de ellas entre δ 1.47 - 1.54 ppm, que se observa como un múltiple y que corresponde a los protones de las posiciones 2, 3 y 4. La otra señal a δ 2.77 ppm que se observa como un aparente triplete, corresponde a los protones de las posiciones 1 y 5. El protón de la amina aparece en δ 1.40 ppm en tetracloruro de carbono (CCl_4).[30]

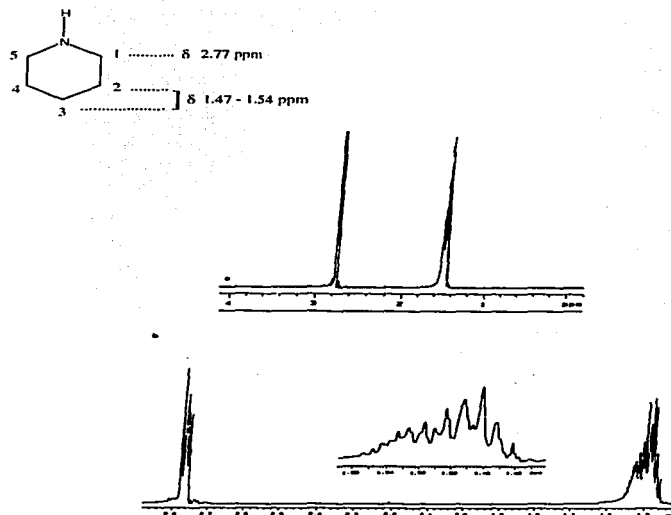


Figura 1.30 (a) Espectro de RMN ^1H (500 MHz) de la piperidina.
(b) Expansión en un intervalo de δ 1.4 – 2.9 ppm.

El espectro de RMN ^1H del clorhidrato de la piperidina se muestra en la figura 1.31. Tres señales se observan a δ 3.15, 1.90 y 1.66 ppm, que corresponden a los protones de los metilenos de la piperidina. En δ 9.4 ppm, se observa una banda ancha que corresponde a los protones del nitrógeno.[25]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

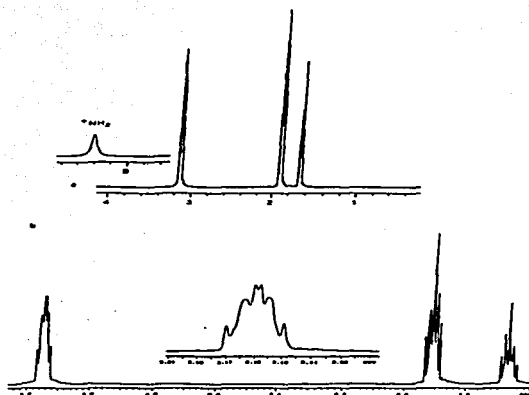


Figura 1.31 (a) Espectro de RMN ^1H (500 MHz) del clorhidrato de la piperidina. (b) Expansión de un intervalo de δ 1.7 – 3.2 ppm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

29.1

CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA

Metodología.

Se sabe que las reacciones entre halogenuros de alquilo y amoníaco es un método inadecuado para la preparación de aminas primarias o secundarias, esto es por que el amoníaco es una base fuerte y la sustitución en el átomo de nitrógeno es muy difícil de controlar.

Sin embargo, cuando se utiliza una amina primaria o secundaria como materia de partida, la reacción es útil para la síntesis de aminas terciarias, ya que permite la inclusión de diferentes grupos alquilo en el átomo de nitrógeno. Además, cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución intramolecular, se pueden sintetizar aminas cíclicas.

La alternativa de síntesis, seguida en el siguiente trabajo se muestra a continuación (Fig. 2.1).

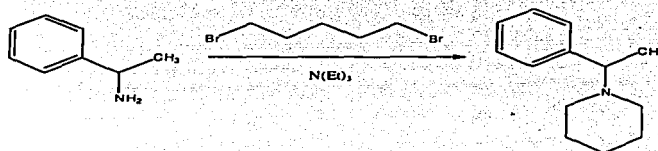


Figura 2.1

Sobre esta reacción de ciclación, se procedió a efectuar variaciones en las condiciones metodológicas con el fin de optimizarla y aplicarla posteriormente para la síntesis de piperidinas N-sustituidas.

Las variables metodológicas que se probaron fueron:

- **Polaridad de disolventes:** se probó el efecto de la polaridad del disolvente empleando un disolvente poco polares, tolueno; uno de polaridad media, éter etílico y disolventes polares; como el terbutanol y metanol.
- **Temperatura:** La reacción se llevó a cabo tanto a temperatura ambiente como a un rango de temperatura de 45 – 50 °C.
- **Tiempo:** se probó diferentes tiempos de reacción.
- **Adición de reactivos:** se probó la adición de reactivos en un solo paso y la adición secuencial de los mismos.
- **Proceso de purificación:** se probó la eficiencia de extracción líquido – líquido, la separación cromatográfica en columna y la combinación de ambos procesos.

Considerando estas variaciones metodológicas, se diseñaron y probaron 7 métodos de preparación que se resumen en la tabla 2.1 y se describen más adelante.

Cabe mencionar que todos los métodos probados se realizaron para la preparación de la piperidina derivada de la (*S*)-feniletilamina. Una vez optimizado el proceso, se procedió a utilizarlo para preparar 4 piperidinas más, empleando aminas quirales derivados de los ésteres de α -aminoácidos (fenilglicina, alanina y fenilalanina) y aminoalcoholes (fenilglicinol).

Tabla 2.1 Variaciones en las metodologías.

Método	Disolvente 50 ml	Temperatura	Tiempo de reacción	Adición de reactivos	Proceso de purificación
1	Éter etílico	Temperatura ambiente	48 h	En una sola adición	Extracción agua / acetato de etilo
2	Tolueno	Temperatura ambiente	48 h	En una sola adición	Extracción agua / acetato de etilo
3	Terbutanol	Temperatura ambiente	48 h	En una sola adición	Extracción agua / acetato de etilo
4	Terbutanol	45 °C	48 h	En una sola adición	Columna cromatográfica de sílice (70/230) eluyente hexano - acetato de etilo 70:30
5	Terbutanol	45 °C	72 h	La trietilamina se agregó en tandas de 1 ml/hr	Columna cromatografica de alúmina, eluyente diclorometano – éter de petróleo 60:40
6	Terbutanol	45 °C	72 h	En una adición secuencial del 1,5- dibromopentano	Columna cromatografica de sílice(70/230) eluyente diclorometano – metanol 70:30
7	Metanol	45 °C	72 h	En una adición secuencial del 1,5- dibromopentano	Extracciones ácido – base columna cromatografica de sílice (70/230) eluyente diclorometano – metanol 70:30

Método 1.

En un matraz bola de 100 ml se agregó 0.5 ml (3.88 mmol) de (S)-(+)-feniletilamina, 0.6 ml (4.26 mmol) de 1,5-dibromopentano, 1.14 ml (8.17 mmol) de trietilamina, en 50 ml de éter. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a temperatura ambiente en agitación constante, durante 48 horas. El avance de la reacción se siguió por medio de placas cromatográficas de sílice (cromatografía en capa fina), utilizando como eluyente una mezcla de hexano – acetato de etilo en una proporción de 70:30 respectivamente. Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se disolvió en 25 ml de acetato de etilo y se sometió a tres extracciones con 25 ml de agua cada una. El extracto orgánico se concentró eliminando el disolvente a presión reducida, se seco en el alto vacío y fue caracterizado por RMN ^1H .

Método 2.

En un matraz bola de 100 ml se agregó 0.5 ml (3.88 mmol) de (S)-(+)-feniletilamina, 0.6 ml (4.26 mmol) de 1,5-dibromopentano, 1.14 ml (8.17 mmol) de trietilamina, en 50 ml de tolueno. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a temperatura ambiente en agitación constante, durante 48 horas. El avance de la reacción se siguió por medio de placas cromatográficas de sílice (cromatografía en capa fina), utilizando como eluyente una mezcla de hexano – acetato de etilo en una proporción de 70:30 respectivamente. Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se disolvió en 25 ml de acetato de etilo y se sometió a tres extracciones con 25 ml de agua cada una. El extracto orgánico se concentró eliminando el disolvente a presión reducida, se seco en el alto vacío y fue caracterizado por RMN ^1H .

Método 3.

En un matraz bola de 100 ml se agregó 0.5 ml (3.88 mmol) de (*S*)-(+)-feniletilamina, 0.6 ml (4.26 mmol) de 1,5-dibromopentano, 1.14 ml (8.17 mmol) de trietilamina, en 50 ml de terbutanol. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a temperatura ambiente en agitación constante, durante 48 horas. El avance de la reacción se siguió por medio de placas cromatográficas de sílice (cromatografía en capa fina), utilizando como eluyente una mezcla de hexano – acetato de etilo en una proporción de 70:30 respectivamente. Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se disolvió en 25 ml de acetato de etilo y se sometió a tres extracciones con 25 ml de agua cada una. El extracto orgánico se concentró eliminando el disolvente a presión reducida, se seco en el alto vacío y fue caracterizado por RMN ¹H.

Método 4.

En un matraz bola de 100 ml se agregó 0.5 ml (3.88 mmol) de (*S*)-(+)-feniletilamina, 0.6 ml (4.26 mmol) de 1,5-dibromopentano, 1.14 ml (8.17 mmol) de trietilamina, en 50 ml de terbutanol. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a una temperatura de 45 °C en agitación constante, durante 48 horas. El avance de la reacción se siguió por medio de placas cromatográficas de sílice (cromatografía en capa fina), utilizando como eluyente una mezcla de hexano – acetato de etilo en una proporción de 70:30 respectivamente. Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se sometió a purificación por cromatografía en columna de sílice (tamaño de malla 70:230), utilizando como eluyente una mezcla de hexano – acetato de etilo 70:30. El producto, se seco en el alto vacío y fue caracterizado por RMN ¹H.

Método 5.

En un matraz bola de 100 ml se agregó 0.5 ml (3.88 mmol) de (*S*)-(+)-feniletilamina en 40 ml de terbutanol, entonces se agregaron 0.6 ml (4.26 mmol) de 1,5-dibromopentano y se adicionaron, en tandas de 1 ml, 1.14 ml (8.17 mmol) de trietilamina previamente diluidos en 10 ml de terbutanol, la adición se realizó a razón de 1 ml por hora. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a una temperatura de 45 °C en agitación constante, durante 72 horas. El avance de la reacción se siguió por medio de placas cromatográficas de alumina (cromatografía en capa fina), utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano – éter de petróleo en una proporción de 60:40 respectivamente. Una vez concluido el tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo así obtenido fue purificado por cromatografía en columna de alúmina (tamaño de malla 70:230), utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano – éter de petróleo 60:40. El producto, se seco en el alto vacío y fue caracterizado por RMN ¹H.

Método 6.

En un matraz bola de 100 ml se agregó 0.5 ml (3.88 mmol) de (*S*)-(+)-feniletilamina en 40 ml de terbutanol, entonces se agregaron 1.14 ml (8.17 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a una temperatura de 45 °C, hasta entonces se agregó gota a gota 0.6 ml (4.26 mmol) de 1,5-dibromopentano, previamente diluidos en 10 ml de terbutanol. La mezcla de reacción resultante se mantuvo en agitación constante durante 72 horas. La reacción se siguió por medio de placas cromatográficas de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano – metanol 70:30. Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en un volumen mínimo de metanol, y se somete a purificación de cromatografía de columna de sílice (tamaño de malla 70:230), utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano – metanol en una proporción de 80:20 y aumentando poco a poco la proporción hasta llegar a una proporción 70:30. El producto, se seco en el alto vacío y fue caracterizado por RMN ¹H.

Método 7.

En un matraz bola de 100 ml se agregó 0.5 ml (3.88 mmol) de (S)-(+)-feniletilamina en 40 ml de terbutanol, entonces se agregaron 1.14 ml (8.17 mmol) de trietilamina. La mezcla se calentó a una temperatura de 45 °C, hasta entonces se agregó gota a gota 0.6 ml (4.26 mmol) de 1,5-dibromopentano, previamente diluidos en 10 ml de terbutanol. La mezcla de reacción resultante se mantuvo en agitación constante durante 72 horas. El avance de la reacción se siguió por medio de placas cromatográficas de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano – metanol 70:30. Una vez concluido el tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se virtió en 25 ml de acetato de etilo y se realizaron tres extracciones con 25 ml de agua acidulada a un pH = 3. A la fase acuosa se le agregó poco a poco carbonato de sodio, hasta llegar a un pH = 8.5. La fase acuosa se sometió a tres extracciones con 25 ml de diclorometano. Al concluir la extracción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano, con la finalidad de purificarlo mediante una columna cromatográfica, utilizando como eluyente diclorometano – metanol 70:30. El producto, se seco en el alto vacío y fue caracterizado por RMN ¹H.

Datos físicos y espectroscópicos.

rf = 0.6 (CH₂Cl₂ – MeOH 70:30).

[α] = -34.4 (1.8x10⁻³; CHCl₃).

IR. (CHCl₃) ν_{max}: 3050, 2966.8, 2850.5, 1448.1, cm⁻¹.

E.M. (m/z): 189 M⁺ (17), 174 [M⁺-15] (100), 112 [M⁺-77] (30), 105 [M⁺-84] (25).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃): δ1.40 (m, 2H), δ1.42 (d, 3H, J=6.72), δ1.60 (m, 4H), δ2.42 (m, 4H), δ3.47 (q, 1H, J=6.72), δ7.23-7.33 (m, 5H), ppm

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃): δ19.14 (C₆), δ24.33 (C₅), δ25.84 (C₃,C₄), δ51.41 (C₁,C₂), δ65.33 (C₇), δ126.95 (C₁₁), δ127.89 (C₁₀,C₁₂), δ128.11 (C₉,C₁₃), δ143 (C₈), ppm

Datos generales del análisis de los compuestos

En todos los casos, los productos de reacción fueron caracterizados inicialmente mediante RMN ^1H y posteriormente mediante la determinación de sus características fisicoquímicas y espectroscópicas: espectroscopia de IR, espectrometría de Masas, RMN uni y bidimensional de ^1H y ^{13}C , además de actividad óptica.

Los espectros de infrarrojo (IR), se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-55X ó en un Perkin Elmer 283-B, empleando la técnica de dilución en cloroformo.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de Masas JEOL modelo JMS-AX505HA, empleando la técnica de ionización por impacto electrónico a 70 eV.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , así como los espectros bidimensionales, se realizaron en un equipo Varian VXR-300, a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , utilizando CDCl_3 como disolvente y tetrametilsilano como referencia. El desplazamiento químico (δ) esta expresado en ppm.

Las rotaciones ópticas se obtuvieron en un Polarímetro JASCO modelo DIP360 a 589nm usando una celda de 1 dm, utilizando CHCl_3 como disolvente. Las concentraciones se especifican en cada uno de los apartados correspondientes en g/ml.

3.0 Resultados y Discusión.

A continuación se presentan los resultados de todas las metodologías que se realizaron en el presente trabajo.

Método 1

Se decidió probar el uso de éter etílico, ya que la técnica en que nos basamos, [17] se utiliza este disolvente para la síntesis del anillo piperidínico. Sin embargo, el principal inconveniente en este método fue la manipulación del disolvente debido a su bajo punto de ebullición (34 °C), ya que no era posible controlar el volumen de éste en el transcurso de la reacción. Además, el resultado del espectro de RMN ¹H, sólo presentaba las señales de materia prima, sin la formación del derivado piperidínico. Por lo que se recupero la materia prima

Método 2

Aunque es sabido que un disolvente polar es el que se requiere para este tipo de reacciones, también es cierto que la polaridad del disolvente sobre la velocidad de reacción disminuye en la reacción de sustitución, por lo que se decidió probar con un disolvente menos polar pero con mayor punto de ebullición (101 °C) como lo es el tolueno, dado que un incremento en la temperatura causa un incremento en la velocidad de sustitución. Pero esto no mejoró los resultados. La cromatografía en capa fina de sílice solo revelaba la presencia de materia prima, por lo que se recupero esta misma.

Método 3

Ante este resultado, el cambio obvio fue utilizar un disolvente más polar como lo es el terbutanol. Las placas cromatográficas de sílice revelan la formación de un producto en muy poca cantidad. El espectro de RMN ¹H, nos indicaba que se había formado el anillo piperidínico en una menor proporción respecto a la materia prima sin reaccionar. El rendimiento fue del 12%.

Método 4

Observando los resultados anteriores, se decidió aumentar la temperatura a un rango de 45 - 50 °C, utilizando terbutanol. El resultado del espectro de RMN ¹H mostró, en comparación con el método anterior, una mayor cantidad del anillo piperidínico. Sin embargo, se seguía teniendo una gran cantidad de materia prima sin reaccionar. El rendimiento fue del 30 %.

Por otro lado, encontramos que si usábamos trietilamina en un rango de temperatura de 45 - 50 °C, se evitaba la racemización de los ésteres aminoácidos.

Método 5

En busca de mejorar el rendimiento, se adicionó la trietilamina en tandas, manteniendo la temperatura en un rango de 45 - 50 °C, el resultado de esta técnica no fue distinta al método anterior, se obtuvo la misma cantidad del anillo piperidínico, y de la misma manera una gran cantidad de materia prima sin reaccionar. Esto se confirmó con el espectro de RMN ¹H. El rendimiento fue del 27 %.

Método 6

Al adicionar secuencialmente el 1,5-dibromopentano, en terbutanol y en un rango de temperatura de 45 - 50 °C, se encontraron las mejores condiciones de reacción, para la síntesis de los derivados piperidínicos.

Por lo que consideramos que éste fue el cambio más importante a los anteriormente descritos, ya que favoreció que se llevara a cabo la primera sustitución nucleofílica, entre la amina primaria y uno de los dos bromos del compuesto dihalogenado, de esta manera con el paso del tiempo se llevó a cabo la segunda sustitución nucleofílica y la ciclación entre la amina, ahora secundaria, y el otro bromo del compuesto dihalogenado.

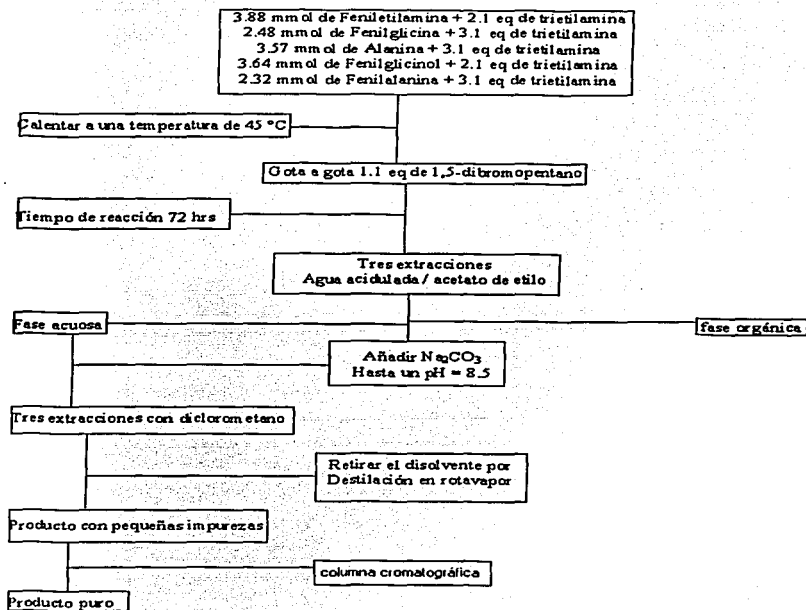
El proceso de purificación que se realizó fue mediante una columna cromatográfica. Este proceso de purificación dió buenos resultados, con el inconveniente de que en ocasiones fue necesario realizar dos columnas cromatográficas debido a que los compuestos tiene un r_f muy cercano con el de la materia prima.

Método 7

Es importante indicar que en este método se usaron las mismas condiciones de reacción que en el anterior, solo modificamos el proceso de separación del derivado piperidínico. Primero procedimos a tratar en medio ácido al derivado piperidínico, para posteriormente someterlo a extracciones con acetato de etilo para retirar el 1,5-dibromopentano, el segundo paso fue la liberación del derivado piperidínico con carbonato de sodio y su extracción del medio acuoso con diclorometano. Fue de esta manera como el derivado piperidínico quedó con pocas impurezas, pudiendo ser retiradas mediante una columna cromatográfica de corta altura.

3.1 Síntesis y Caracterización de los derivados piperidínicos.

La metodología estandarizada que se utilizó para la obtención de los cinco diferentes derivados piperidínicos, se ejemplifica mediante el siguiente diagrama:



3.2 Piperidina de la (*S*)-feniletilamina (1)

(*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etano, (IUPAC)

El rendimiento de esta reacción fue del 80 – 85 %, el producto final fue un líquido en forma de aceite de color amarillo, con una actividad óptica de $[\alpha] = -34.4^\circ$ (1.8×10^{-3} ; CHCl_3). Por cromatografía en capa fina de sílice (eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 70:30) presentó un r_f de 0.6. La figura 3.1, se muestra la estructura del compuesto (1).

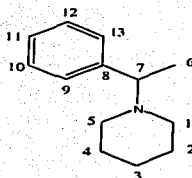


Figura 3.1 Piperidina de la (*S*)-feniletilamina (1)

Cabe mencionar que la numeración descrita de los cinco derivados piperidínicos, no siguen las reglas de la IUPAC, esto con el fin de que el sistema heterocíclico tenga la misma asignación espectroscópica en todos los compuestos estudiados, para facilitar las comparaciones y discusiones más adelante.

En el espectro de infrarrojo, que se muestra en la figura 3.2, se observan las bandas características del compuesto (1) que se señalan en la tabla 3.1.

Tabla 3.1 Bandas características del compuesto (1).

Carbono sp^3	2850.5 – 2966.8 y 1448.1 cm^{-1}
Carbono sp^2	3030 – 3050 cm^{-1}
Sistema aromático monosustituido	Huellas digitales características 1600 – 2000 cm^{-1}

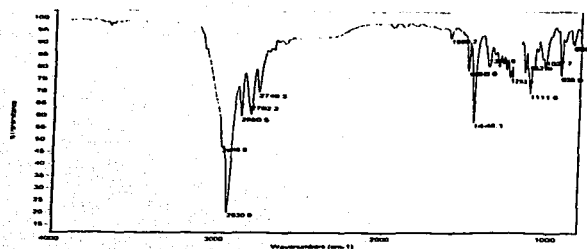


Figura 3.2 Espectro de infrarrojo del compuesto (1)

El espectro de masas (Fig. 3.3) por impacto electrónico del compuesto (1), presenta un ión molecular de 189 m/z, que coincide con la fórmula molecular $C_{13}H_{19}N$. En la tabla 3.2, se muestran los fragmentos principales del espectro de masas.

Tabla 3.2 Fragmentos principales del compuesto (1)

m/z	% abundancia relativa
189 M^+	17
174 ($M^+ - 15$)	100
112 ($M^+ - 77$)	30
105 ($M^+ - 84$)	25
91 ($M^+ - 98$)	13

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

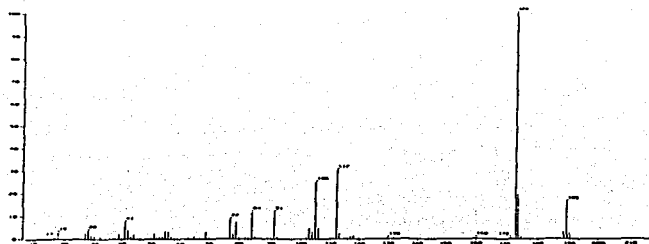


Figura 3.3 Espectro de masas del compuesto (1).

La asignación de señales del espectro de RMN ^1H (Fig. 3.4) para el compuesto (1), se muestra en la tabla 3.3.

Tabla 3.3 Asignación de señales para compuesto (1)

Asignación	δ (ppm)	I (m; J(Hz))	COSY	NOESY
$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_5, \text{H}_5'$	2.42	4H (m)	$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$	H_6
$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$	1.60	4H (m)	$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_3, \text{H}_3', \text{H}_5, \text{H}_5'$	-----
H_3, H_3'	1.40	2H (m)	$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$	-----
H_6	1.42	3H (d, $J=6.72$)	H_7	$\text{H}_1, \text{H}_1',$ H_5, H_5'
H_7	3.47	1H (q, $J=6.72$)	H_6	-----
$\text{H}_{9,13}$	7.33–7.23	5H (m)	-----	H_6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

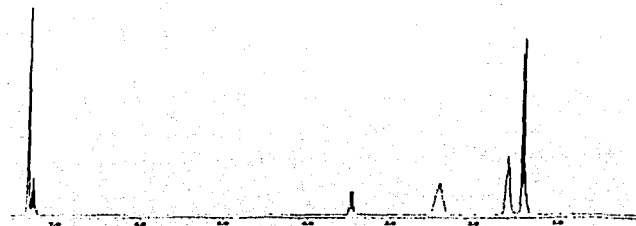


Figura 3.4 Espectro de RMN ^1H (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (1).

Como puede observarse, no existe diferenciación entre los protones diastereotópicos del sistema anular de piperidina en estas condiciones.

Los espectros bidimensionales: COSY y NOESY del compuesto (1) se muestran en el anexo.

En la tabla 3.4, se muestra la asignación de señales de RMN ^{13}C (Fig. 3.5) para el compuesto (1).

Tabla 3.4 Asignación de señales para compuesto (1)

Asignación	δ (ppm)	DEPT	HETCOR
C_1, C_5	51.41	CH_2	$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_5', \text{H}_5$
C_2, C_4	25.84	CH_2	$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$
C_3	24.33	CH_2	H_3, H_3'
C_6	19.14	CH_3	H_6
C_7	65.33	CH	H_7
C_8	143	----	----
$\text{C}_9^*, \text{C}_{13}^*$	128.11	CH	$\text{H}_9^*, \text{H}_{13}^*$
$\text{C}_{10}^*, \text{C}_{12}^*$	127.89	CH	$\text{H}_{10}^*, \text{H}_{12}^*$
C_{11}^*	126.95	CH	H_{11}^*

* Asignación tentativa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

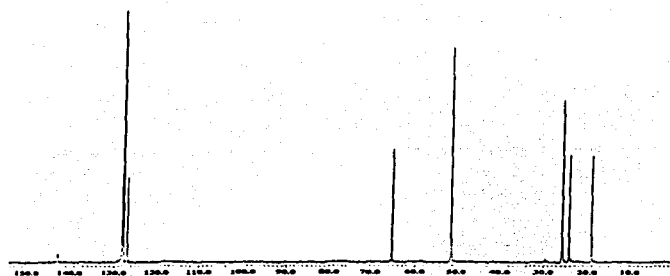


Figura 3.5 Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (1)

En el experimento HETCOR, no es posible la asignación de las señales correspondientes a los carbonos en posición orto, meta y para del anillo aromático.

El espectro bidimensional: HETCOR, así como el experimento DEPT del compuesto (1) se muestran en el anexo.

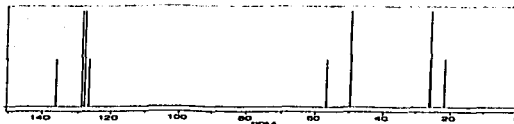
Sin embargo, utilizando el programa "Chem NMR C-13 Estimation" del ChemDraw Ultra, se pudo llevar a cabo una asignación tentativa de los carbonos orto, meta y para del anillo aromático.

A continuación, se muestra el cálculo del programa antes mencionado, para el compuesto (1). De la misma forma se realizó la asignación de los cuatro derivados piperidínicos restantes que se sintetizaron.

TESIS CON
FOLLA DE ORIGEN

The ORTEP diagram shows the molecular structure of compound 6. The molecule consists of two benzene rings connected by a central carbon atom. One benzene ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

1. **Administrative Expenses**. Interest = 100,000; depreciation = 100,000; rent = 100,000;



Protocol of the C-13 NMR Experiments

[illegible]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.3 Piperidina del éster metílico de (*S*)- fenilglicina (2)

(*S*)-1-fenil-1-piperidin-1-il-acetato de metilo (IUPAC)

El producto de esta reacción fue un líquido viscoso de color amarillo, el rendimiento fue del 80 % con una actividad óptica de $[\alpha] = -11.25^\circ$ (1.6×10^{-3} ; CHCl_3). Por cromatografía en capa fina de sílice (eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 95:5) presentó un r_f de 0.7, siendo éstas las condiciones de separación en columna. En la figura 3.6, se muestra la estructura del compuesto (2).

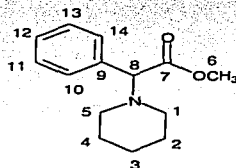


Figura 3.6 Piperidina del éster metílico de (*S*)- fenilglicina (2)

En el espectro de infrarrojo, que se muestra en la figura 3.7, se observan las bandas características del compuesto (2) que se señalan en la tabla 3.4.

Tabla 3.4 Bandas características del compuesto (2).

Carbono sp^3	2935.5 - 2849.3 y 1448.4 cm^{-1}
Carbono sp^2	3000 - 3050 cm^{-1}
Sistema aromático monosustituido	Huellas digitales características 1600 - 2000 cm^{-1}
La banda del éster carbonílico	1735.9 cm^{-1}

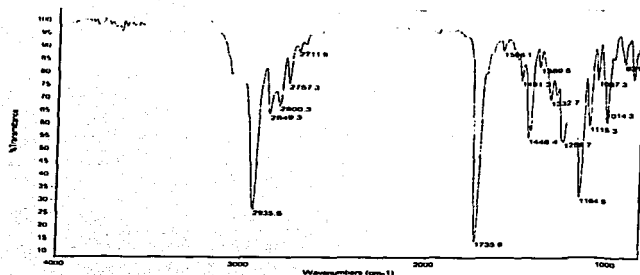


Figura 3.7. Espectro de infrarrojo del compuesto (2)

El espectro de masas por impacto electrónico (Fig. 3.8) para el compuesto (2), muestra un ión molecular a 233 m/z, que coincide con la fórmula molecular $C_{14}H_{29}NO_2$. Los fragmentos principales del espectro de masas, se muestran en la tabla 3.5.

Tabla 3.5. Fragmentos principales del compuesto (2)

m/z	% Abundancia relativa
233 (M^+)	2
174 ($M^+ - 59$)	100
91 ($M^+ - 142$)	12
105 ($M^+ - 128$)	5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

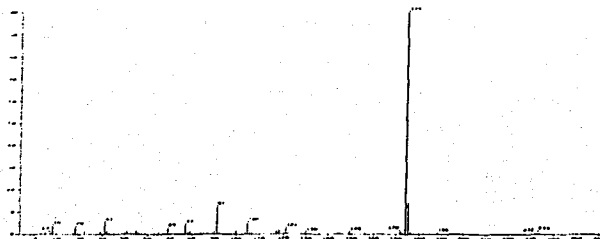


Figura 3.8 Espectro de masas del compuesto (2).

La asignación de señales del espectro de RMN ^1H (Fig. 3.9) para el compuesto (2), se muestra en la tabla 3.6

Tabla 3.6 Asignación de señales para compuesto (2)

Asignación	δ (ppm)	I (m; J(Hz))	COSY	NOESY
$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_5, \text{H}_5'$	2.39	4H (m)	$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$	$\text{H}_3, \text{H}_3', \text{H}_8$
$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$	1.60	4H (m)	$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_3, \text{H}_3', \text{H}_5, \text{H}_5'$	-----
H_3, H_3'	1.44	2H (m)	$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$	$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_5, \text{H}_5'$
H_6	3.68	3H (s)	-----	-----
H_8	4.00	1H (s)	-----	$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_5, \text{H}_5', \text{H}_{ar}^*$
H_{10-14}	7.29 – 7.46	5H (m)	-----	-----

* No es posible su asignación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

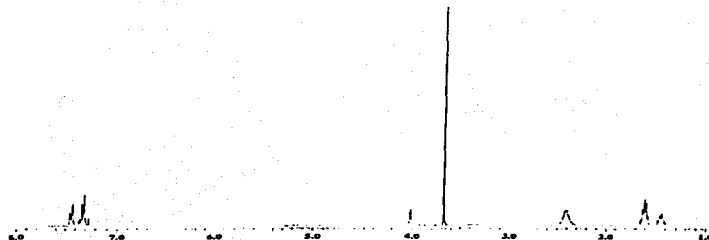


Figura 3.9 Espectro de RMN ^1H (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (2).

Como puede observarse, no existe diferenciación entre los protones diastereotópicos del sistema anular de piperidina en estas condiciones.

Los espectros bidimensionales: COSY y NOESY del compuesto (2) se muestran en el anexo.

En la tabla 3.7, se muestra la asignación de señales de RMN ^{13}C (Fig. 3.10) para el compuesto (2).

Tabla 3.7 Asignación de señales para compuesto (2)

Asignación	δ (ppm)	DEPT	HETCOR
C_1, C_5	52.3	CH_2	$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_5', \text{H}_5$
C_2, C_4	25.6	CH_2	$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$
C_3	24.2	CH_2	H_3, H_3'
C_6	51.9	CH_3	H_6
C_7	172.1	-----	-----
C_8	74.7	CH	H_8
C_9	135.8	-----	-----
$\text{C}_{10}^*, \text{C}_{14}^*$	128.8	CH	$\text{H}_{10}^*, \text{H}_{14}^*$
$\text{C}_{11}^*, \text{C}_{13}^*$	128.4	CH	$\text{H}_{11}^*, \text{H}_{13}^*$
C_{12}^*	128.2	CH	H_{12}^*

* Asignación tentativa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

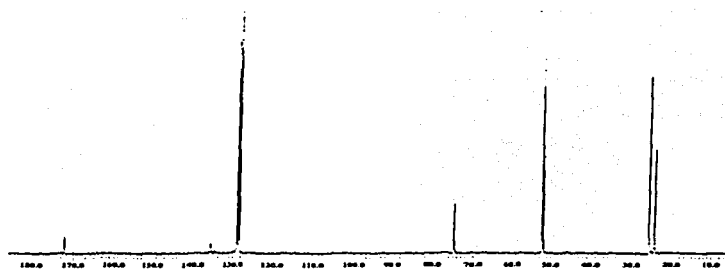


Figura 3.10 Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (2).

El espectro bidimensional: HETCOR, así como el experimento DEPT del compuesto (2) se muestran en el anexo.

3.4 Piperidina del éster metílico de L-Alanina (3)

(*S*)-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo. (IUPAC)

El rendimiento de esta reacción fue del 80 - 85%. El producto obtenido fue un líquido viscoso de color amarillo con una actividad óptica de $[\alpha] = -13^\circ$ (2×10^{-3} ; CHCl_3). Por cromatografía en capa fina de sílice (eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 95:5) presentó un r_f de 0.7, siendo éstas las condiciones de separación en columna. En la figura 3.11, se muestra la estructura del compuesto (3).

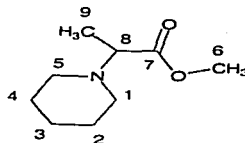


Figura 3.11 Piperidina del éster metílico de L-Alanina (3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el espectro de infrarrojo, que se muestra en la figura 3.12, se observan las bandas características del compuesto (3) que se señalan en la tabla 3.8.

Tabla 3.8 Bandas características del compuesto (3).

Carbono sp^3	2850.7 – 2934.0 y 1448.1 cm^{-1}
La banda del éster carbonílicos	1728.1 cm^{-1}

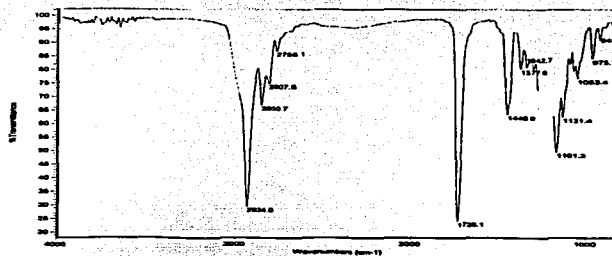


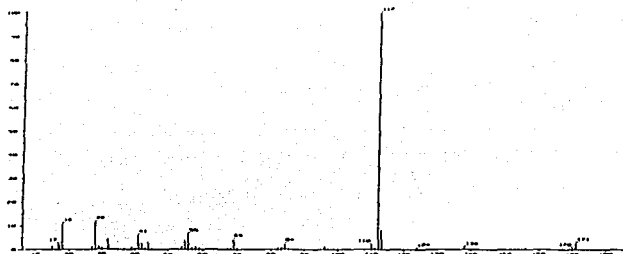
Figura 3.12 Espectro de infrarrojo del compuesto (3)

El espectro de masas por impacto electrónico (Fig. 3.13) para el compuesto (3), presenta un ión molecular a 171 m/z , que coincide con la fórmula molecular $C_9H_{17}NO_2$. Los fragmentos principales del espectro de masas, se muestran en la tabla 3.9.

Tabla 3.9 Fragmentos principales del compuesto (3)

m/z	% Abundancia relativa
171 (M^+)	3
112 ($M^+ - 59$)	100
56 ($M^+ - 115$)	7
28 ($M^+ - 143$)	11

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



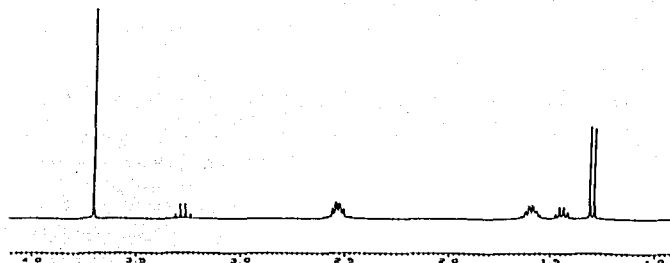


Figura 3.14 Espectro de RMN ^1H (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (3).

Como puede observarse, no existe diferenciación entre los protones diastereotópicos del sistema anular de piperidina en estas condiciones.

Los espectros bidimensionales: COSY y NOESY del compuesto (3) se muestran en el anexo.

En la tabla 3.11, se muestra la asignación de señales de RMN ^{13}C (Fig. 3.15) para el compuesto (3).

Tabla 3.11 Asignación de señales para compuesto (3)

Asignación	δ (ppm)	DEPT	HETCOR
C_1, C_5	50.7	CH_2	$\text{H}_1, \text{H}_1', \text{H}_5, \text{H}_5'$
C_2, C_4	26.1	CH_2	$\text{H}_2, \text{H}_2', \text{H}_4, \text{H}_4'$
C_3	24.4	CH_2	H_3, H_3'
C_6	51.3	CH_3	H_6
C_7	173.6	-----	-----
C_8	63.3	CH	H_8
C_9	14.7	CH_3	H_9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

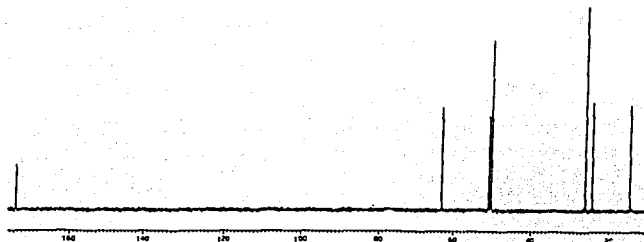


Figura 3.15 Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (3).

El espectro bidimensional: HETCOR, así como el experimento DEPT del compuesto (3) se muestran en el anexo.

3.5 Piperidina del (*R*)-Fenilglicinol (4)

(*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etanol (IUPAC)

El producto obtenido fue un líquido viscoso de color amarillo claro. El rendimiento de esta reacción fue del 80-85% con una actividad óptica de $[\alpha] = -48.6^\circ$ (1.4×10^{-3} ; CHCl_3). Por cromatografía en capa fina de sílice (eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 80:20) presentó un r_f de 0.7, siendo éstas las condiciones de separación en columna. En la figura 3.16, se muestra la estructura del compuesto (4).

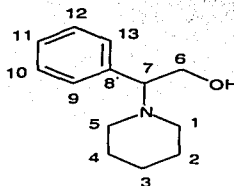


Figura 3.16 Piperidina del (*R*)-Fenilglicinol (4)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el espectro de infrarrojo, que se muestra en la figura 3.17, se observan las bandas características del compuesto (4) que se señalan en la tabla 3.12.

Tabla 3.12 Bandas características del compuesto (4).

Carbono sp^1	2933.2 - 2850.6 y 1446.8 cm^{-1}
Carbono sp^2	3000 - 3050 cm^{-1}
OH	3365.8 cm^{-1}
Sistema aromático monosustituido	Huellas digitales características 1600 - 2000 cm^{-1}

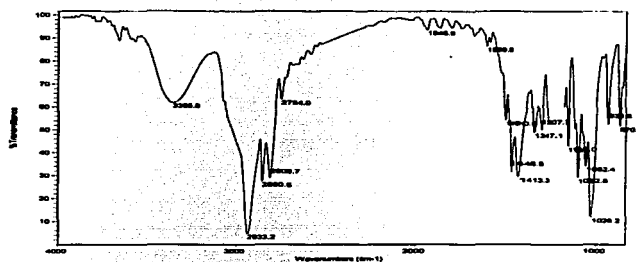


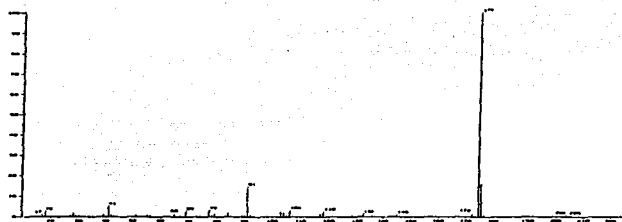
Figura 3.17 Espectro de infrarrojo del compuesto (4)

El espectro de masas por impacto electrónico (Fig. 3.18) para el compuesto (4), presenta un ión molecular a 205 m/z, que coincide con la fórmula molecular $C_{13}H_{19}NO$. Los fragmentos principales del espectro de masas, se muestran en la tabla 3.1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.13 Fragmentos principales del compuesto (4)

m/z	% Abundancia relativa
205 (M^+)	0.5
174 ($M^+ - 31$)	100
175 ($M^+ - 30$)	17
91 ($M^+ - 114$)	15

**Figura 3.18 Espectro de masas del compuesto (4)**

La asignación de señales del espectro de RMN ^1H (Fig. 3.19) para el compuesto (4), se muestra en la tabla 3.14.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.14 Asignación de señales para compuesto (4)

Asignación	δ (ppm)	I (m; J(Hz))	COSY	NOESY
H ₁ , H ₅	2.51	2H (m)	H ₂ , H _{2'} , H ₄ , H _{4'} , H _{1'} , H _{5'}	-----
H _{1'} , H _{5'}	2.73	2H (m)	H ₂ , H _{2'} , H ₄ , H _{4'} , H ₁ , H ₅	-----
H ₂ , H _{2'} , H ₄ , H _{4'}	1.73	4H (m)	H ₁ , H _{1'} , H ₃ , H _{3'} , H _{5'} , H ₅	-----
H ₃ , H _{3'}	1.42	2H (m)	H ₂ , H _{2'} , H ₄ , H _{4'}	-----
H ₆	3.76	1H (dd; J= 4.98, 11.13)	H _{6'} , H ₇	-----
H _{6'}	4.12	1H (dd; J= 9.66, 11.13)	H ₆ , H ₇	H _{ar} *
H ₇	3.93	1H (dd; J= 4.98, 9.66)	H ₆ , H _{6'}	H _{ar} *
OH	4.36	1H (banda ancha)	-----	-----
H ₉₋₁₃	7.24 – 7.39	5H (m)	-----	-----

* No es posible su asignación.

Figura 3.19 Espectro de RMN ¹H (300 MHz), CDCl₃, del compuesto (4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cabe mencionar que se muestran señales diferenciadas para los protones diastereotópicos de las posiciones 1 y 5 del sistema piperidínico a 2.51 y 2.73 ppm. Además los protones diastereotópicos de la posición 6 también están diferenciados en dos señales a 3.76 y 4.12 ppm.

Los espectros bidimensionales: COSY y NOESY del compuesto (4) se muestran en el anexo.

En la tabla 3.15, se muestra la asignación de señales de RMN ^{13}C (Fig. 3.20) para el compuesto (4).

Tabla 3.15 Asignación de señales para compuesto (4)

Asignación	δ (ppm)	DEPT	HETCOR
C ₁ , C ₅	50.6	CH ₂	H ₁ , H _{1'} , H _{5'} , H ₅
C ₂ , C ₄	25.4	CH ₂	H ₂ , H _{2'} , H ₄ , H _{4'}
C ₃	23.7	CH ₂	H ₃ , H _{3'}
C ₆	60.1	CH ₂	H ₆ , H _{6'}
C ₇	70.7	CH	H ₇
C ₈	133.9	-----	-----
C ₉ *, C ₁₃ *	129.2	CH	H ₉ *, H ₁₃ *
C ₁₀ *, C ₁₂ *	128.5	CH	H ₁₀ *, H ₁₂ *
C ₁₁ *	128.4	CH	H ₁₁ *

* Asignación tentativa

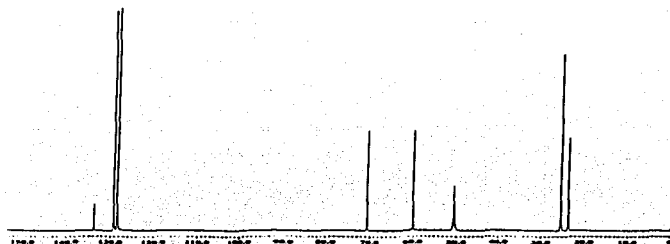


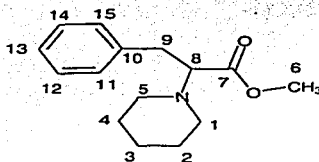
Figura 3.20 Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (4).

El espectro bidimensional: HETCOR, así como el experimento DEPT del compuesto (4) se muestran en el anexo.

3.6 Piperidina del éster metílico de la L-Fenilalanina (5)

(S)-3-fenil-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (IUPAC)

Se obtuvo un líquido viscoso de color amarillo con un rendimiento del 80-85% con una actividad óptica de $[\alpha]_D = -7.7^\circ$ (3×10^{-3} ; CHCl_3). Por cromatografía en capa fina de sílice (eluyente CH_2Cl_2 -MeOH 95:5) presentó un r_f de 0.7, siendo éstas las condiciones de separación en columna. En la figura 3.21, se muestra la estructura del compuesto (5).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.21 Piperidina del éster metílico de la L-Fenilalanina (5)

En el espectro de infrarrojo, que se muestra en la figura 3.22, se observan las bandas características del compuesto (5) que se señalan en la tabla 3.16.

Tabla 3.16 Bandas características del compuesto (5).

Carbono sp^1	2933.5 - 2850.7 y 1448 cm^{-1}
Carbono sp^2	3000 - 3050 cm^{-1}
La banda del éster carbonílico	1724.7 cm^{-1}

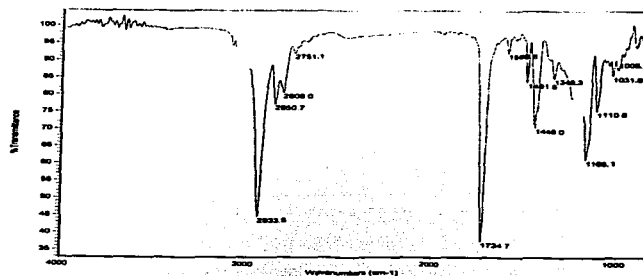


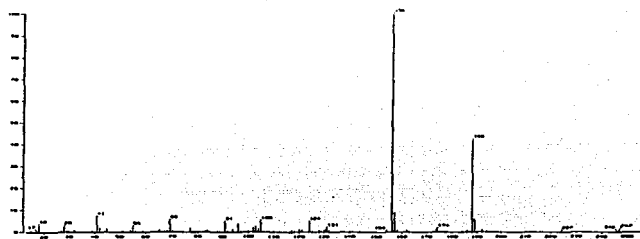
Figura 3.22 Espectro de infrarrojo del compuesto (5)

El espectro de masas por impacto electrónico (Fig. 3.23) para el compuesto (5), muestra un ión molecular a 247 m/z , que coincide con la fórmula molecular $C_{15}H_{21}NO_2$. Los fragmentos principales del espectro de masas, se muestran en la tabla 3.17

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.17 Fragmentos principales del compuesto (5)

m/z	% Abundancia relativa
247 (M ⁺)	1
156 (M ⁺ - 91)	100
188 (M ⁺ - 59)	43
105 (M ⁺ - 142)	5

**Figura 3.23 Espectro de masas del compuesto (5)**

La asignación de señales del espectro de RMN ¹H (Fig. 3.24) para el compuesto (5), se muestra en la tabla 3.18.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.18 Asignación de señales para compuesto (5)

Asignación	δ (ppm)	I (m; J(Hz))	COSY	NOESY
H ₁ , H ₅	2.53	2H (m)	H ₂ , H ₂ ', H ₄ , H ₄ ', H ₁ ', H ₅ '	H ₈ , H ₆ , H ₃
H ₁ ', H ₅ '	2.65	2H (m)	H ₂ , H ₂ ', H ₄ , H ₄ ', H ₁ , H ₅	H ₉ , H ₈ , H ₆
H ₂ , H ₂ ', H ₄ , H ₄ '	1.58	4H (m)	H ₁ , H ₁ ', H ₃ , H ₃ ', H ₅ ', H ₅	H ₆
H ₃ , H ₃ '	1.45	2H (m)	H ₂ , H ₂ ', H ₄ , H ₄ '	H ₁ , H ₅ , H ₉ , H ₉ ', H ₈ , H ₆ , H _{ar} *
H ₆	3.58	3H (s)	-----	H ₉ , H ₉ ', H ₂ , H ₂ ', H ₄ , H ₄ ', H ₃ , H ₃ ', H ₁ , H ₅ , H ₁ ', H ₅ ', H _{ar} *
H ₈	3.41	1H (dd; J= 5.55, 9.66)	H ₉ , H ₉ '	H ₁ , H ₅ , H ₁ ', H ₅ ', H ₃ , H ₃ '
H ₉	2.95	1H (dd; J= 5.58, 13.2)	H ₈ , H ₉ '	H ₆ , H ₃ , H ₃ ', H ₁ ', H ₅ ', H _{ar} *
H ₉ '	3.06	1H(dd;J= 9.66, 13.17)	H ₈ , H ₉	H ₆ , H ₃ , H ₃ ', H _{ar} *
H ₁₁₋₁₅	7.15 -7.28	5H (m)	-----	H ₆ , H ₉ , H ₉ ', H ₃ , H ₃ '

* No es posible su asignación.

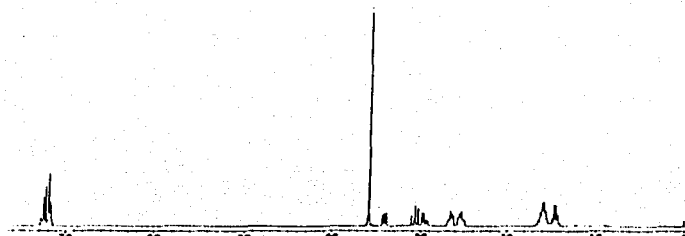


Figura 3.24 Espectro de RMN ^1H (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (5).

Nótese que se observa la diferencia de los protones diastereotópicos de las posiciones 1 y 5, presentándose dos señales a 2.53 y 2.65 ppm respectivamente. Asimismo los protones diastereotópicos de la posición 9 se encuentran diferenciados en dos señales a 2.95 y 3.06 ppm.

Los espectros bidimensionales: COSY y NOESY del compuesto (5) se muestran en el anexo.

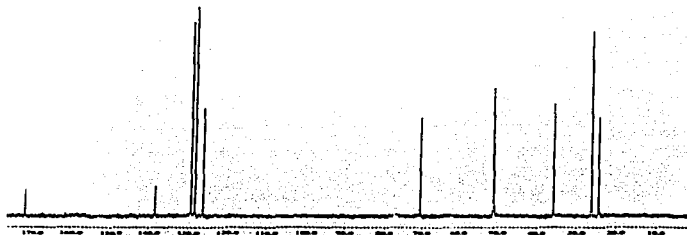
En la tabla 3.19, se muestra la asignación de señales de RMN ^{13}C (Fig. 3.25) para el compuesto (4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.19 Asignación de señales para compuesto (5)

Asignación	δ (ppm)	DEPT	HETCOR
C ₁ , C ₅	51.0	CH ₂	H ₁ , H _{1'} , H ₅ , H _{5'}
C ₂ , C ₄	26.3	CH ₂	H ₂ , H _{2'} , H ₄ , H _{4'}
C ₃	24.4	CH ₂	H ₃ , H _{3'}
C ₆	50.8	CH ₂	H ₆ , H _{6'} , H _{6''}
C ₇	171.8	-----	-----
C ₈	70.4	CH	H ₈
C ₉	35.7	CH ₂	H ₉ , H _{9'}
C ₁₀	138.3	-----	-----
C ₁₁ *, C ₁₅ *	129.1	CH	H ₁₁ *, H ₁₅ *
C ₁₂ *, C ₁₄ *	128.2	CH	H ₁₂ *, H ₁₄ *
C ₁₃ *	126.3	CH	H ₁₃ *

* Asignación tentativa

Figura 3.25 Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz), CDCl_3 , del compuesto (5).

El espectro bidimensional: HETCOR, así como el experimento DEPT del compuesto (5) se muestran en el anexo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la tabla 3.20 y 3.21 se muestran los desplazamientos químicos de protón y carbono respectivamente, del sistema piperidínico, de los cinco compuestos sintetizados, con el fin de mostrar las diferencias que existen entre cada uno de ellos, debido a los grupos funcionales presentes de cada compuesto.

Tabla 3.20. Desplazamientos químicos de protón (^1H) para el sistema piperidínico.

Protones del anillo piperidínico	Piperidina de la (S)-feniletilamina	Piperidina del éster metílico de (S)-fenilglicina	Piperidina del éster metílico de L-Alanina	Piperidina del (R)-Fenilglicinol	Piperidina del éster metílico de la L-Fenilalanina
H ₁ , H ₅	2.42	2.39	2.54	2.51	2.53
H _{1'} , H _{5'}	2.42	2.39	2.54	2.73	2.65
H ₂ , H ₄	1.60	1.60	1.61	1.73	1.58
H _{2'} , H _{4'}	1.60	1.60	1.61	1.73	1.58
H ₃ , H _{3'}	1.40	1.44	1.44	1.42	1.45

Con los experimentos realizados es posible observar señales diferenciadas para sistemas de protones diastereotópicos, como lo es para el caso de la piperidina del éster metílico de la L-Fenilalanina y piperidina del (R)-Fenilglicinol, siendo este último el que presenta un mayor desplazamiento químico de los protones (H_{1'} y H_{5'}) a campos más bajos.

Sin embargo, no es posible su asignación relativa como axial o ecuatorial (para ello sería necesario mas estudios que van más allá de los alcances de este trabajo).

Del mismo modo los desplazamientos químicos de los protones (H₂, H₄, H_{2'}, H_{4'}), que corresponden a la piperidina del (R)-Fenilglicinol, son los que se encuentran a campos más bajos, en comparación de los demás productos piperidínicos.

Por último los protones (H_α , H_β), se encuentran todos casi en el mismo rango de desplazamiento químico.

Tabla 3.21 Desplazamientos químicos de carbono (^{13}C) para el sistema piperidínico.

Carbonos del anillo piperidínico	Piperidina de la (S)-feniletilamina	Piperidina del éster metílico de (S)-fenilglicina	Piperidina del éster metílico de L-Alanina	Piperidina del (R)-Fenilglicinol	Piperidina del éster metílico de la L-Fenilalanina
C ₁ , C ₅	51.41	52.3	50.7	50.6	51.0
C ₂ , C ₄	25.84	25.6	26.1	25.4	26.3
C ₃	24.33	24.2	24.4	23.7	24.4

Como se puede observar en la tabla 3.21, prácticamente no existe una diferencia notable en el sistema piperidínico en los cinco productos obtenidos con respecto a los desplazamientos químicos de carbono.

Cabe mencionar que la ruta de síntesis propuesta en este trabajo, no afecta la configuración estereoquímica de la materia prima de la que se parte, de tal manera que puede decirse que la preparación de aminas cíclicas de seis miembros por el método propuesto, se llevó a cabo de forma tal que no se alteró el centro estereogénico presente en el material de partida.

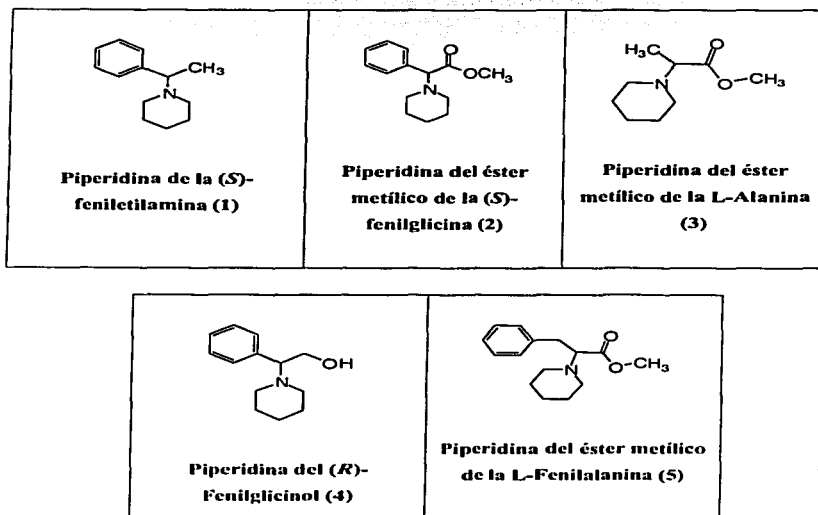
68.1

CONCLUSIONES

Conclusiones.

Con base en los resultados obtenidos en el presente trabajo podemos concluir:

- Se optimizó la reacción para la síntesis de piperidinas N-sustituidas, mediante una sustitución nucleofílica (SN_2) de aminas primarias (feniletilamina), α -aminoácidos (fenilglicina, alanina y fenilalanina) y aminoalcoholes (fenilglicinol) sobre halogenuros de alquilo (1,5-dibromopentano).
- Se obtuvieron 5 derivados piperidínicos que fueron:



El rendimiento de los productos fue del 80 – 85 %

- Los productos se caracterizaron mediante al análisis de las diferentes técnicas espectroscópicas y físicoquímicas (RMN unidimensional y bidimensional de ^1H y de ^{13}C , IR, Espectrometría de Masas y actividad óptica).
 - Con los experimentos realizados de RMN ^1H , es posible observar las señales diferenciadas para el sistema de protones diastereotópicos, que se presenta en el caso particular de la piperidina del (*R*)-Fenilglicinol y la Piperidina del éster metílico de la L-Fenilalanina, sin embargo no es posible su asignación relativa como axial o ecuatorial.
 - Este método no altera la configuración de los centros quirales de las materias de partida.
-

70.1

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía.

1. The Merck Index 11th Edition.
 2. "The Plant alkaloids", T. H. Anderson, Ed.; 4th ed; The Blakiston Company, Philadelphia Toronto, (1949), 1-3
 3. "Piperidine. Structure, Preparation, Reactivity and Synthetic Applications", Rubiralta, M.; Giralt, E.; Diaz, A., ed; Elsevier, New York, (1991), 3-10
 4. "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" S. W. Pelletier, ed; vol. 3, John Wiley and Sons, New York, (1985), 41-46
 5. Kuznetsov, V. V. *Khim-Farm. Zh.* (1991), 25, 61
 6. Ref. 3, p 48- 49
 7. Mikhailova, L. *Izv. Mikrobiol. Inst.* (1970), 21, 277,291
 8. Ref. 3, p 51-53
 9. Van Bever, W. F. M.; Niemegeers, C. J. E.; Janssen, P. A. J. *J. Med. Chem.*, (1974), 17, 1047
 10. Ziering, A.; Motchane, A.; Lee, J. J. *J. Org. Chem.*, (1957), 22, 1521
 11. Riley, T. N.; Hale, D. B.; Wilson, M. C. *J. Pharm. Sci.* (1973), 62, 983
 12. Brine, G. A.; Stark, P. A.; Carroll, F. I. *J. Heterocycl. Chem.* (1994), 31, 513
 13. "Química Orgánica" L.G. Wade, JR., Ed; . 2^a ed; Prentice-Hall Hispanoamericana, (1993), 891-894
-

14. "Química Orgánica" T. W. G. Solomons., Ed: . 2^a ed; Limusa Wiley, (1999), 1000-1002
 15. Ref. 8, pp 903-904
 16. Ref. 8, pp 907-909
 17. Ref. 3, pp 3-10
 18. "Heterocyclic Compounds", R. C. Elderfield, ed; vol. 1, John Wiley and Sons, New York, (1959), 641-642
 19. Duane, C.; Hargis, and Ronald L.; Shubkin. *Tetrahedron Letters*, (1990), **31**, 2991-2994
 20. Francesco, M.; Anna, R.; Nardi, and Diego, S. *Tetrahedron Letters*, (1994), **35**, 2775-2778
 21. Carla, B.; Francesco, M.; and Diego, S. *Tetrahedron*, (1994), **50**, 4709-4722
 22. Ref. 13, pp 643-656
 23. Alan, R. K.; Guofang, Q.; Baozhen, Y.; and Peter, J. S. *J. Org. Chem*, (1998), **63**, 6699-6703
 24. "Introduction to Organic Spectroscopy", Lawrence, M. H.; Timothy, D.W., ed; Oxford University Press, (1997), 2-33
 25. "Química Orgánica". Fessenden, ed; Iberoamérica, (1983). 720-721
 26. "The Aldrich Library of Infrared Spectra", C. J. Pouchert, 2^a ed; (1978), 189
 27. Ref. 19, pp 70-84
-

28. Ref. 12, p 136
29. Ref. 19, pp 33-55
30. Ref. 12, pp 35-39
31. Pei, Y. Q. *Epilepsia* (1983), **24**, 117
32. Brown, E.; Lavoue, J.; and R. Dhal. *Tetrahedron*. (1973), **29**, 455-461
33. "Venit, J. J.; DiPierrom, M.; and Magnus, P. *J. Org. Chem.* (1989), **54**, 4298-4301
34. Watanabe, Y.; Lida, H.; and Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* (1989), **54**, 4088-4097
35. Ciufolini, M. A.; Hermann, C. W.; Whitmire, K. H.; and Byrne, N. E. *J. Am. Chem.* (1989), **111**, 3473-3475
36. Yue, C.; Royer, J.; and Husson, H. P. *J. Org. Chem.* (1990), **55**, 1140-1141
37. Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* (1995), **117**, 5399-5400
38. Alan, R. K.; Guofang, Q.; Hai-ying, H.; and Baozhen, Y. *J. Org. Chem.* (2000), **65**, 3683-3689
39. Carretero, J. C.; Gómez, R. A.; and Storch, I. G. *Tetrahedron Letters* (1996), **37**, 3379-3382
40. "Química Orgánica", C. Vollhardt., Ed., 2^a ed: Omega, (1994)
-

73.1

ANEXO

Medidas de precaución generales de la piperidina.

TIPOS DE PELIGRO/EXPOSICION	PELIGROS/SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	LUCHA CONTRA INCENDIOS/ PRIMEROS AUXILIOS
INCENDIO	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Pulvo, espuma resistente al alcohol, agua pulverizada, dióxido de carbono (véanse Notas).
EXPLOSION	Las mezclas vapor/aire son explosivas.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.

EXPOSICION		¡EVITAR TODO CONTACTO!	¡CONSULTAR AL MEDICO EN TODOS LOS CASOS!
• Inhalación	Corrosivo. Sensación de quemazón, tos, dificultad respiratoria.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo, posición de semiincorporado, respiración artificial si estuviera indicada y proporcionar asistencia médica.
• Piel	Corrosivo. Enrojecimiento, quemaduras cutáneas, dolor. ¡PUEDE ABSORBERSE!	Guantes protectores y traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar la piel con agua abundante o ducharse y proporcionar asistencia médica.
• Ojos	Corrosivo. Enrojecimiento, dolor, visión borrosa, quemaduras profundas graves.	Gafas ajustadas de seguridad, pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto, si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
• Ingestión	Corrosivo. Dolor abdominal, dificultad respiratoria, náuseas, vómitos, colapso.	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca, NO provocar el vómito y proporcionar asistencia médica

Datos importantes	ESTADO FISICO; ASPECTO Líquido incoloro, de olor característico.
	PELIGROS FISICOS El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo; posible ignición en punto distante.
	PELIGROS QUIMICOS La sustancia se descompone al calentarla intensamente y al arder, produciendo gases tóxicos tales como óxidos de nitrógeno. La sustancia es moderadamente básica. Reacciona violentamente con oxidantes.
	LIMITES DE EXPOSICION TLV no establecido.
	VIAS DE EXPOSICION La sustancia se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.
	RIESGO DE INHALACION No puede indicarse la velocidad a la que se alcanza una concentración nociva en el aire por evaporación de esta sustancia a 20°C.
	EFFECTOS DE EXPOSICION DE CORTA DURACION La sustancia es corrosiva para los ojos, la piel y el tracto respiratorio. Corrosiva por ingestión. La inhalación del vapor puede originar edema pulmonar (véanse Notas). La sustancia puede causar efectos en el sistema nervioso central. La exposición podría causar un aumento de la presión sanguínea. Los efectos pueden aparecer de forma no inmediata. Se recomienda vigilancia médica.

NOTAS

INCENDIO/LUCHA CONTRA INCENDIOS: Los bomberos deberían emplear indumentaria de protección completa, incluyendo equipo autónomo de respiración.

EXPLOSION/PREVENCIÓN: NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Los síntomas del edema pulmonar no se ponen de manifiesto, a menudo, hasta pasadas algunas horas y se ven agravados por el esfuerzo físico. Reposo y vigilancia médica son, por ello, imprescindibles.

Debe considerarse la inmediata administración de un aerosol adecuado por un médico o persona por él autorizada.

Los preparados de grado técnico tienen un menor punto de inflamación (alrededor de 3°C).

Índice de los espectros bidimensionales.

Piperidina de la feniletilamina 1.

Experimento	Figura
COSY	1
NOESY	2
DEPT	3
HETCOR	4

Piperidina de la fenilglicina 2.

Experimento	Figura
COSY	5
NOESY	6
DEPT	7
HETCOR	8

Piperidina de la alanina 3.

Experimento	Figura
COSY	9
NOESY	10
DEPT	11
HETCOR	12

Piperidina del fenilglicinol 4.

Experimento	Figura
COSY	13
NOESY	14
DEPT	15
HETCOR	16

Piperidina de la fenilalanina 5.

Experimento	Figura
COSY	17
NOESY	18
DEPT	19
HETCOR	20

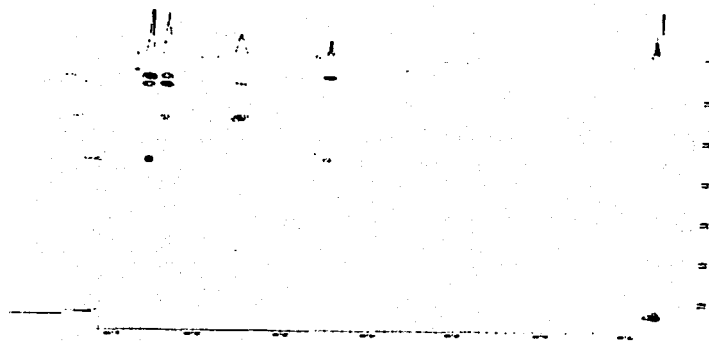


Figura 1

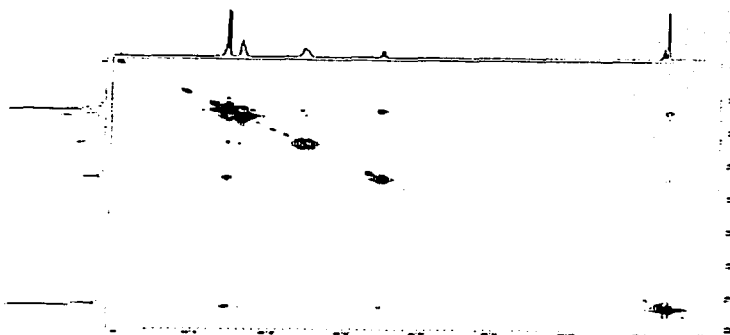


Figura 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

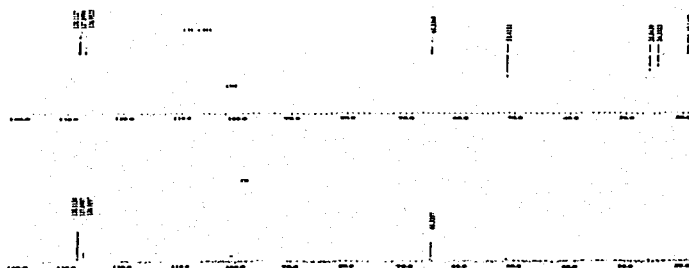


Figura 3

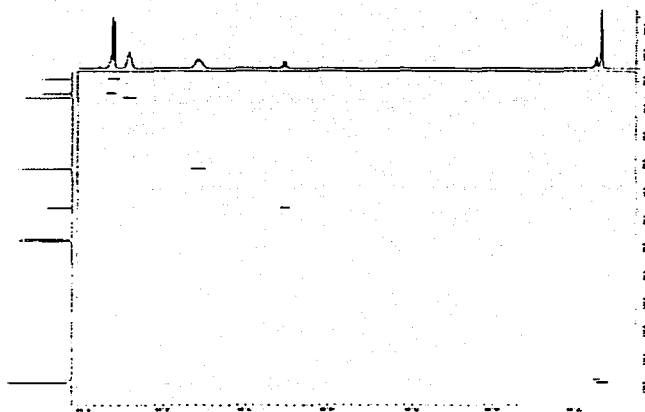


Figura 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

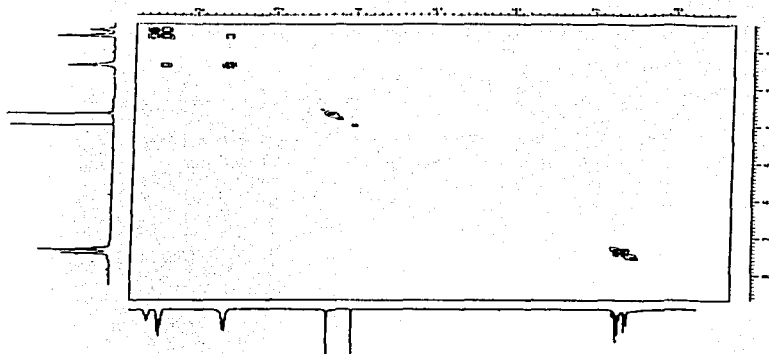


Figura 5

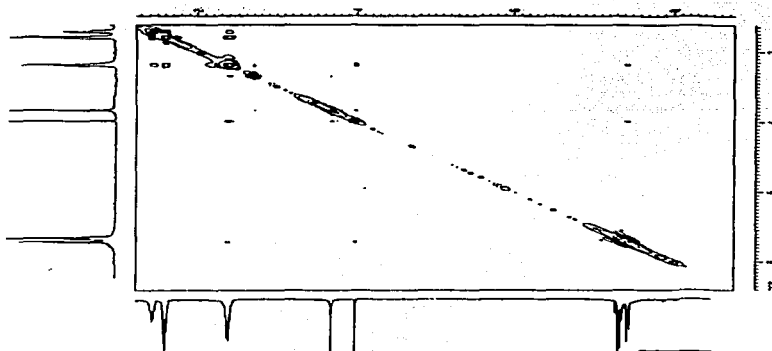


Figura 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTADÍSTICA DE LA
DE LA BANDA

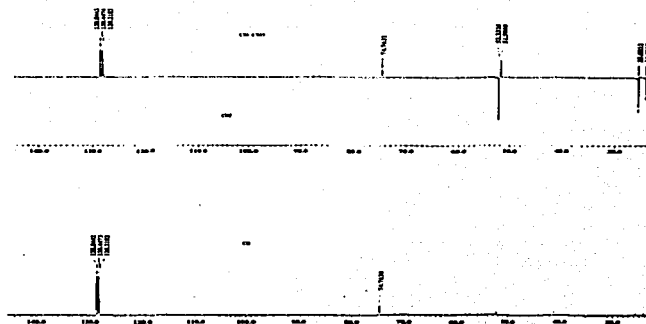


Figura 7

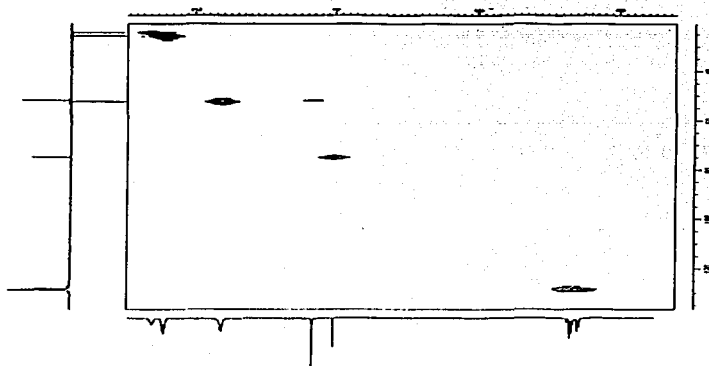


Figura 8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

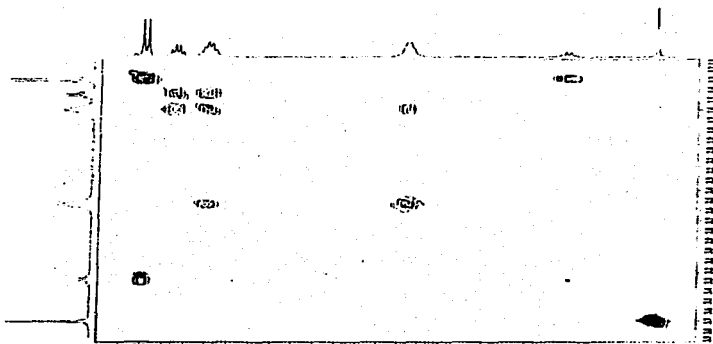


Figura 9

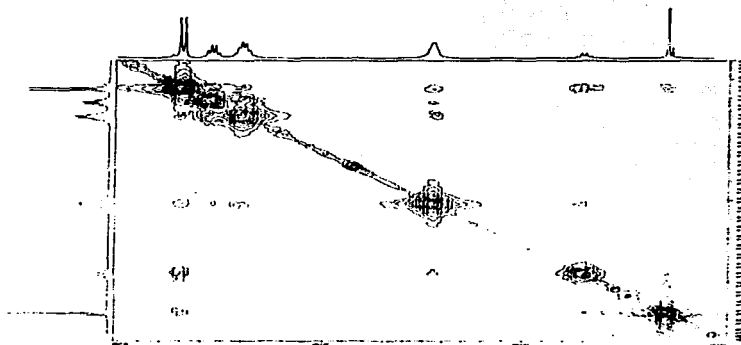


Figura 10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

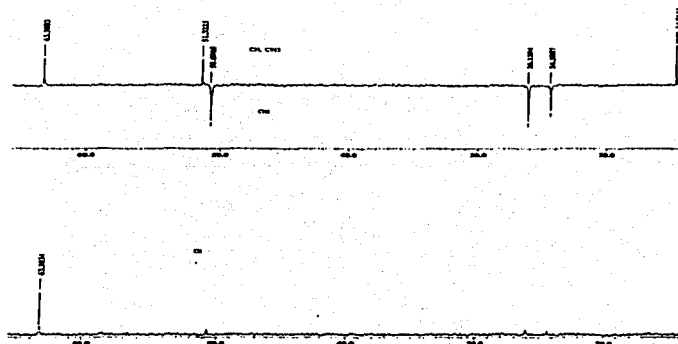


Figura 11

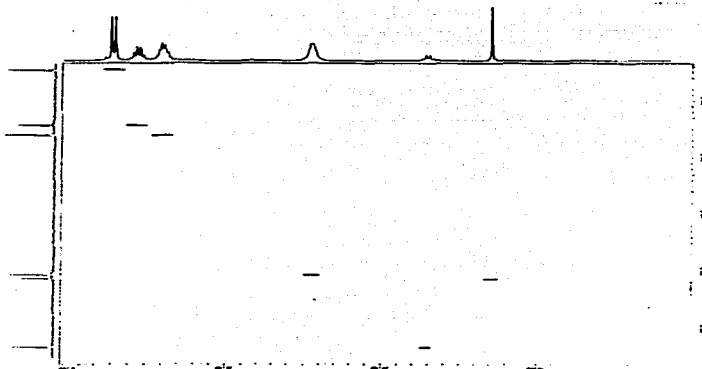


Figura 12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

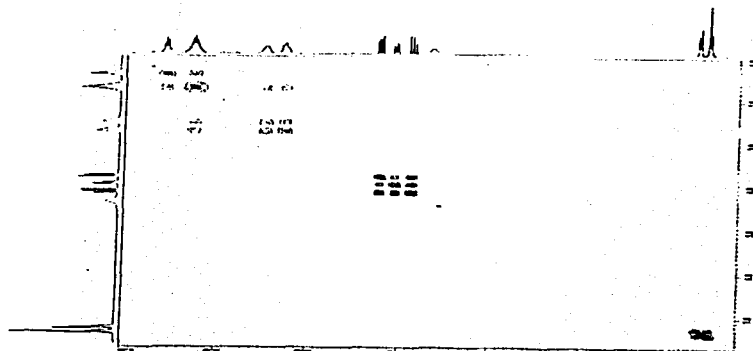


Figura 13

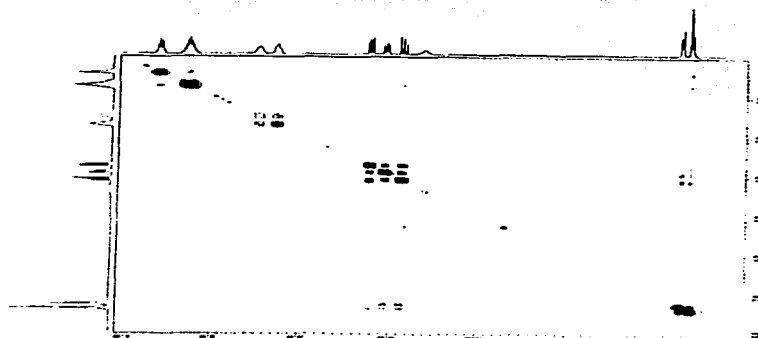


Figura 14

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

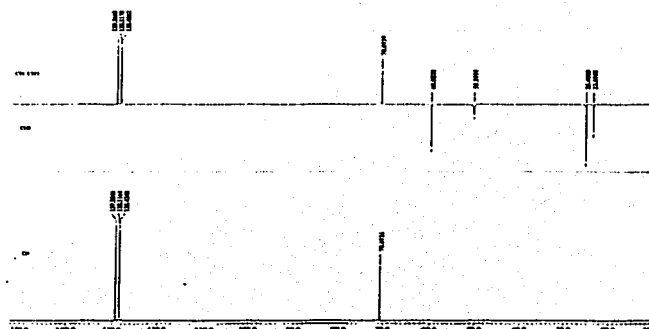


Figura 15

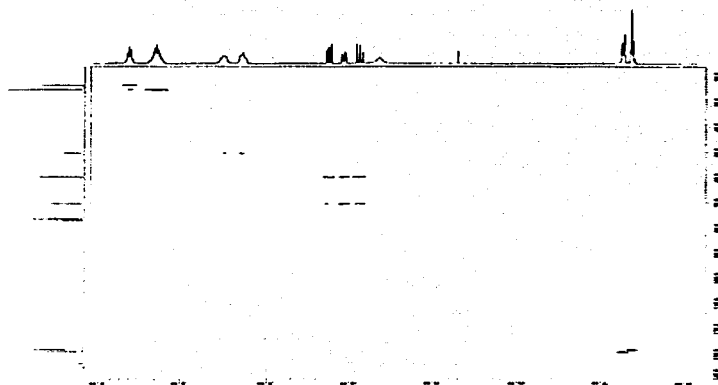


Figura 16

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

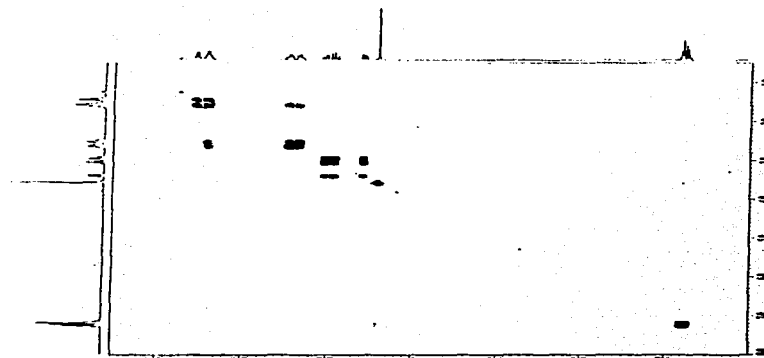


Figura 17

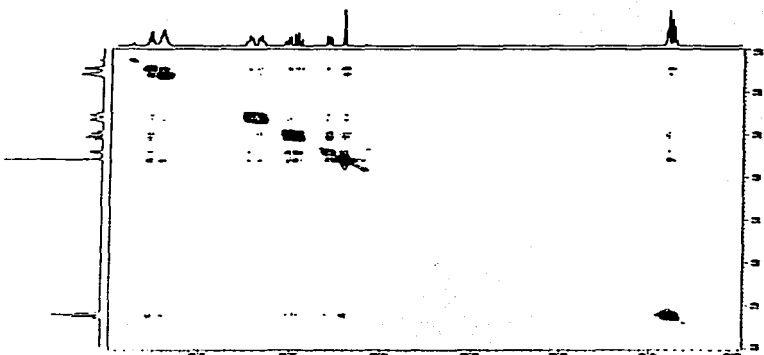


Figura 18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

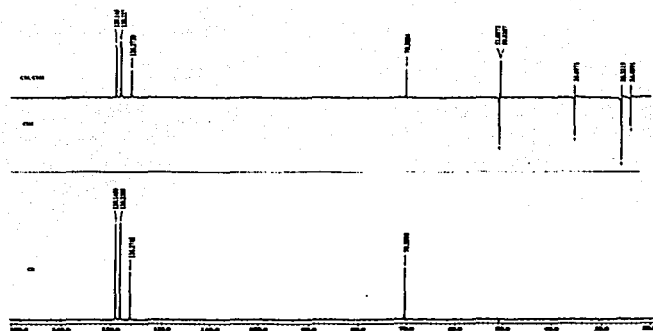


Figura 19

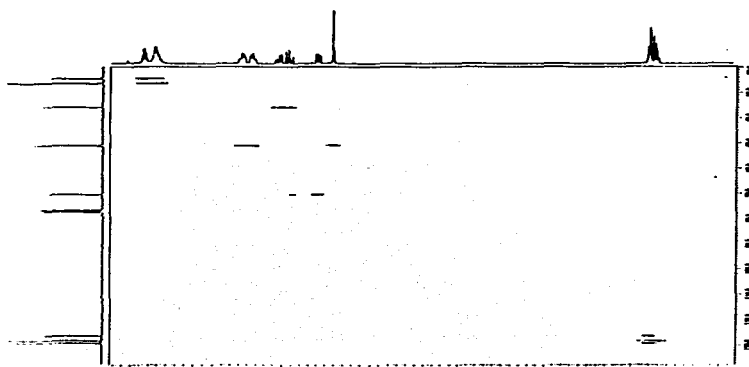


Figura 20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN