

50524
89



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

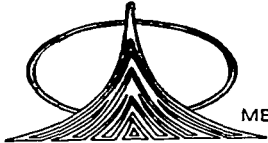
ESTUDIO DE LA ALQUILACION EN LA POSICION
BENCILICA DE LA
(5S)-N-Bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
GEORGINA RAZO JIMENEZ

DIRECTOR DE TESIS: M. en C. RODOLFO CARREON SANCHEZ

MEXICO, D. F.

2003



A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

RAZO JIMÉNEZ GEORGINA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: Estudio de la alquilación en posición bencílica de la 5 (S)-N-Bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

- PRESIDENTE O. MA. GUADALUPE MIRANDA JIMENO
- VOCAL M. en C. RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ
- SECRETARIO DR. ADELFO N. REYES RAMÍREZ
- SUPLENTE Q. MARTHA TRINIDAD J. OLIVEROS GARCÍA
- SUPLENTE M. en C. ANGEL TLAPANCO OCHOA

[Handwritten signatures and names over horizontal lines]
 RODOLFO SÁNCHEZ
 ADELFO N. REYES RAMÍREZ
 M. Oliveros
 Angel Tlapanco Ochoa

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
México, D.F. a: 08 de Julio de 2003.

[Handwritten signature]
Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

B

DEDICATORIAS

A mis padres: Eduardo y Doris que son los seres mas maravillosos del mundo agradezco el gran apoyo que me ofrecen además de guiar mi camino con su amor, comprensión y cariño.

A Erika , Claudia y Carlos porque me han demostrado su gran amistad y cariño. Gracias por estar a mi lado compartiendo alegrías y tristezas.

A Noé y Andrea, ustedes son el motivo por el cual siempre querré seguir adelante, gracias por los buenos momentos que hemos compartido.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la posibilidad de estar viva y tener un apoyo siempre en los buenos y en los malos momentos.

A la UNAM porque en ella se aprende a ver la vida de una manera distinta y con ello tratar de ser mas humano cada día.

Al Dr. Raymundo Cruz A. por todo el apoyo brindado en el presente proyecto.

A M. en C. Rodolfo Carreón por la amistad y oportunos comentarios en la elaboración del presente trabajo.

Al Dr. Carlos Damián Zea por la amistad y valioso aporte en el transcurso de este proyecto.

Al personal técnico académico del Instituto de Química de la UNAM por las facilidades brindadas para la realización del proyecto.

A todos los compañeros del laboratorio 2-3 por hacer mas agradable la estancia en el transcurso del proyecto, sus comentarios me fueron de gran utilidad gracias a: Gina, Yazmin, Maricela, Maripaz y Erik.

D

GLOSARIO

Agonista: Fármaco que tiene afinidad por un receptor, y lo activa de algún modo, lo que de manera directa o indirecta produce el efecto.

Alzheimer: Es un proceso degenerativo ligado al envejecimiento y puede ser un trastorno hereditario con carácter dominante, causado por una mutación de una sola base en la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21.

Aminoácidos: Son unidades de las que se componen los péptidos y proteínas.

Corea de Huntington: Es una enfermedad de los ganglios basales y de la corteza cerebral que se hereda con carácter dominante.

Diastereómeros: Estereoisómeros que no son imágenes especulares, algunas veces se superponen y difieren en sus propiedades físicas y químicas.

Electrófilos: Sustancia que acepta un par de electrones de un nucleófilo, formando un enlace en una reacción polar.

Enantiómeros: Son estereoisómeros que guardan entre sí la relación de imágenes especulares.

Energía de activación: Es la energía mínima que debe proporcionar una colisión para que se produzca una reacción.

Enolato: Es la base conjugada de un compuesto carbonílico.

Epilepsia: Es una tendencia a sufrir convulsiones recurrentes causadas por descargas ocasionales, súbitas, rápidas, locales y excesivas de la materia gris.

Epímero: Se denomina así a un par de aldosas diastereómeras que sólo difieren en configuración en torno al C-2.

E

Estado de transición: Es una especie temporal en la cual ocurre la formación y/o rompimiento de enlaces.

Estereoisómero: Son los compuestos que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos enlazados covalentemente, pero distinta orientación espacial.

Estereoquímica: Rama de la química relacionada con la configuración tridimensional de los átomos en las moléculas.

Exceso enantiomérico: Es un término que expresa las cantidades relativas de enantiómeros en una mezcla; también se define como la relación del porcentaje de un enantiómero sobre el otro.

Halogenuros de alquilo: Son compuestos en donde un átomo de halógeno, sustituye a un átomo de hidrógeno en un alcano.

Heteropolímero: Es aquel compuesto formado por moléculas grandes y variadas.

Isómero: Compuestos diferentes que tienen la misma fórmula condensada pero diferente estructura.

Lactama: Amidas cíclicas que se forman con facilidad a partir de compuestos apropiados que posean un grupo amino y un carboxilo.

Mezcla racémica: Mezcla que consiste en partes iguales de enantiómeros (+) y (-) de una sustancia quiral. No obstante que las moléculas individuales son quirales, las mezclas racémicas son ópticamente inactivas.

Monómeros: Es la unidad más simple inicial, sencilla y estable a partir de la cual se puede preparar un polímero.

Neurotransmisores: Sustancias químicas que, tras ser liberadas desde las terminaciones nerviosas atraviesan el espacio sináptico y se fijan a receptores presinápticos y postsinápticos.

Receptor caninato: Tipo de receptor que se clasifica con base en la acción de los agonistas selectivos.

F

Receptor metabotrópico: Tipo de receptor que es activado por la actividad neurotransmisora del tipo de aminoácidos como glutamato y aspartato.

Sustitución nucleofílica: Se caracteriza por la presencia de un nucleófilo y un sustrato que contiene un grupo saliente, el cual es desplazado del carbono que lo sostiene por el nucleófilo, llevando consigo el grupo saliente el par de electrones al estar separado de la molécula.

Zwitterión: (En alemán significa doble ión) Es una molécula dipolar neutra en la cual las cargas positivas y negativas no están adyacentes.

G

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Trifosfato de adenosina
BOC	<i>ter</i> -Butoxicarbonilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DIA	Diisopropilamina
EM	Espectrometría de Masas
ed	Exceso diastereomérico
ee	Exceso enantiomérico
IR	Infrarrojo
LDA	Sal de litio de la diisopropilamina ó Diisopropilamiduro de litio
LHMDS	Sal de litio del hexametildisilazano ó Hexametildisilazuro de litio
LiBH ₄	Borohidruro de litio
LiX	Halogenuro de litio
MeOH	Metanol
n-BuLi	n-Butilitio
Na BH ₄	Borohidruro de sodio
PhCHO	Benzaldehído
PhSeCl	Cloruro de fenilselenio
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
R-X	Halogenuro de alquilo
SNC	Sistema Nervioso Central
THF	Tetrahidrofurano

#

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	
2.1. GENERALIDADES	
2.1.1. Síntesis orgánica	2
2.1.2. Estereoquímica	5
2.1.3. Halogenuros de alquilo y Sustitución nucleofílica	9
2.1.4. Aminoácidos	16
2.1.5. Ácido glutámico	22
2.2. ANTECEDENTES	30
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
4. OBJETIVOS	
4.1. OBJETIVO GENERAL	35
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5. HIPÓTESIS	37
6. MATERIAL Y EQUIPO	38
7. RUTA SINTÉTICA	41
8. PARTE EXPERIMENTAL	43
9. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	50
10. CONCLUSIONES	73
11. SUGERENCIAS	74
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

I

I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo comprende una serie de reacciones de alquilación a las que se sometió la lactama 5(S)-N-Bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (**31**), utilizando diferentes condiciones de reacción, en la que los productos obtenidos nos ayudarán a esclarecer los factores que favorecen la alquilación en posición bencílica de dicha lactama, esto nos ayuda a comprobar si un grupo bencílico es adecuado para proteger al nitrógeno en la lactama **31**.

La posibilidad de la modificación y funcionalización de la lactama **31** derivada del ácido glutámico, permite la preparación de muchos tipos de productos naturales quirales que son moléculas biológicamente activas.

Los estudios realizados con anterioridad sobre la alquilación en posición bencílica no aportan resultados concretos sobre el uso de este grupo protector, por ello el interés de este estudio, ya que este comportamiento no siempre se presenta.

A todos los compuestos obtenidos se les evaluará su relación diastereoisomérica en la posición alfa al carbonilo de dicha lactama y además se caracterizarán por medio de las técnicas espectroscópicas comunes como: RMN de ^1H y de ^{13}C , IR y EM.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. GENERALIDADES

2.1.1. Síntesis Orgánica

La síntesis orgánica consiste en una serie de reacciones químicas, las cuales deben proporcionar compuestos orgánicos a través de transformaciones bien planeadas.¹ La síntesis total de productos naturales complejos es un gran desafío, pero la síntesis de moléculas o fragmentos moleculares ya sean naturales y/o sintéticos que contengan 10 carbonos ó menos, pueden también proponer grandes retos. La investigación de muchos procesos sintéticos, largos y pequeños, da a conocer que la formación del esqueleto de la molécula por enlace C-C forma reacciones que requieren de estrategias de mayor planeación. El largo número de reacciones químicas actuales en la síntesis, no obstante, implica la manipulación de grupos funcionales.¹

La síntesis orgánica ha encontrado varias alternativas en beneficio del ser humano, es por eso que el estudio de nuevos compuestos se ha ido intensificando desde hace varios años, sin embargo, para que un compuesto tome importancia como posible fármaco, este deberá tener un efecto farmacológico a una determinada dosis y estar plenamente identificado por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas para que reúna condiciones de ser empleado en un medicamento o como ingrediente de un medicamento.²

SÍNTESIS ASIMÉTRICA

Es una metodología que permite al químico sintético generar centros asimétricos de la configuración deseada;³ además de mejorar los rendimientos químicos y obtener uno de los estereoisómeros en mayor proporción.⁴

La manera en que se lleva a cabo una síntesis asimétrica, deberá tener como mínimo un componente que sea quiral y no racémico, pero debe tomarse en cuenta que si está presente un componente asimétrico en la reacción y si la energía en el estado de transición la cual dirige a los enantiómeros es igual para ambos, entonces se deberá formar un racemato. En principio, el uso de un componente quiral, substrato no racémico, reactivo, solvente ó catalizador deberán dirigir hacia una síntesis asimétrica.⁵

Por lo anterior, la síntesis asimétrica ha alcanzado una gran importancia en los laboratorios de química orgánica, por lo que a continuación se muestran algunas condiciones para que dichas síntesis sean de gran utilidad.⁴

- Alta selectividad ($\geq 85\%$)
- El nuevo centro estereogénico debe ser caracterizado fácilmente en la molécula estudiada
- El agente quiral auxiliar se debe recuperar en un buen rendimiento y sin racemizarse
- El reactivo quiral auxiliar debe ser fácilmente accesible en alto exceso enantiomérico (ee)
- Buen rendimiento químico

A medida que se descubren e identifican nuevos productos naturales, la síntesis asimétrica es requerida para la preparación de productos idénticos a los naturales. Por lo que se ha ido desarrollando ampliamente en el campo de la síntesis orgánica en los últimos años. Existe una amplia variedad de compuestos quirales en la naturaleza, como los polímeros funcionales los cuales se transforman en aminoácidos, carbohidratos ó nucleótidos, para llegar a monómeros quirales con amplia funcionalidad, pero frecuentemente la quiralidad es

parte de la molécula de mayor peso molecular, un ejemplo es la hélice del ADN.³

En la preparación de compuestos quirales es muy importante que se obtenga sólo o predominantemente el producto con la configuración deseada.⁴

2.1.2. Estereoquímica

Para el conocimiento de los más importantes tipos de compuestos de origen tanto sintético como natural, tales como proteínas, carbohidratos, y algunos otros, es preciso conocer la forma espacial de las moléculas.⁶

Las moléculas, no son fórmulas bidimensionales que existen en un mundo plano imaginario, son objetos tridimensionales que se mueven, chocan y reaccionan en un espacio tridimensional. No se podría comprender a las moléculas ni sus reacciones a menos que se imagine en tres dimensiones.⁷

Por ello, la estereoquímica puede darnos una imagen tridimensional de una reacción por ejemplo la dirección de ataque, la forma del estado de transición, además, también puede proporcionarnos información de enlaces, y la naturaleza de los intermediarios. Sin embargo, el mecanismo de una reacción conlleva el poder de controlar su estereoquímica, la selección del reactivo adecuado, las condiciones y el catalizador, para obtener el producto con la estereoquímica deseada.⁷

Analizado desde este punto de vista, es de gran importancia que la síntesis del principio activo de algún medicamento sea químicamente puro. ¿A que se refiere esto? Las moléculas de los compuestos químicos tienen diferentes configuraciones y con ello son estereoisoméricamente activas ó inactivas. Es muy común encontrar mezclas enantioméricas (racematos) y por ello habrá que establecer cuál es el enantiómero que se requiere para llegar a un resultado exitoso, cabe mencionar que ya sea que se requiera uno ó más productos de las mezclas, estos se tendrán que obtener totalmente puros.^{3, 4}

ISOMERÍA ÓPTICA: ENANTIÓMEROS

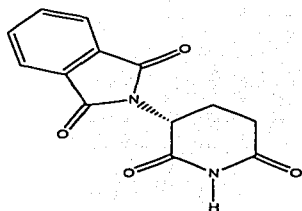
Al estudiar la disposición espacial de los átomos en el espacio, se encuentra que las moléculas son *simétricas* ó *asimétricas*. La simetría molecular se establece con base en uno o varios elementos de simetría, que puede ser un punto, un eje ó un plano de simetría. La ausencia de algunos elementos de simetría caracteriza a las *moléculas quirales*.⁶

Los enantiómeros solamente existen en los compuestos cuyas moléculas son quirales. La molécula quiral y su imagen en el espejo son enantiómeros y la relación entre la molécula quiral y su imagen en el espejo se define como enantiomérica, cabe señalar que la quiralidad es una propiedad geométrica que ocupa y afecta todas las partes de una molécula quiral. No todas las moléculas se pueden superponer a sus imágenes como las aquirales.⁸

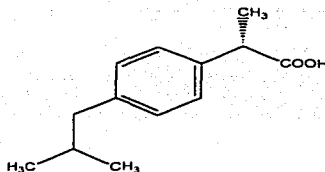
Los enantiómeros tienen propiedades físicas y químicas iguales, sin embargo su comportamiento frente a la luz polarizada y frente a moléculas quirales es diferente.⁶

Cada miembro de un par de enantiómero desvía el plano de polarización de la luz polarizada en igual magnitud, pero en direcciones opuestas, la mezcla equimolecular de los enantiómeros es la llamada mezcla racémica, la cuál es ópticamente inactiva, es decir, que una mezcla racémica no desvía el plano de la luz polarizada, debido a que la rotación producida por cada enantiómero se cancela por la rotación igual y opuesta del otro.⁹

El uso de fármacos en algunos casos, la presencia del otro enantiómero no causa problemas ó efectos secundarios, sin embargo en otros casos esto no es benéfico, tal es el caso de la talidomida (1) y el ibuprofen (2). Esto puede ser una clave esencial para que la química y la bioquímica continúen en constante expansión de metodologías hasta realizar una síntesis asimétrica realmente satisfactoria.³



1



2

MOLÉCULAS CON UN CARBONO QUIRAL

Las sustancias que poseen un átomo de carbono con sustituyentes distintos, presentan dos estereoisómeros, por lo tanto son isómeros que carecen de plano de simetría y que tienen la misma relación que el objeto y su imagen por esto son enantiómeros. Este átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes es un carbono que origina quiralidad, por lo que se llama *carbono quiral*.⁶ Figura 1.



Ácido cloroyodometansulfónico

Figura 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MOLÉCULAS CON MÁS DE UN CARBONO QUIRAL: DIASTEREOISÓMEROS

Los diastereoisómeros tienen propiedades químicas similares, puesto que son miembros de la misma familia, sin embargo, esas propiedades no son idénticas, sus propiedades físicas son diferentes: punto de fusión y de ebullición, solubilidades en un disolvente determinado, índices de refracción, etc. También difieren en la rotación específica. Como consecuencia de lo anterior pueden entonces separarse por algún medio físico ordinario como destilación ó cristalización fraccionada ó también por cromatografía.^{6,7}

De este modo, la presencia de dos carbonos quirales puede conducir a la existencia de hasta cuatro estereoisómeros, para compuestos que tienen tres centros quirales podría haber hasta ocho estereoisómeros, para los que contienen cuatro hasta dieciséis, y así sucesivamente.⁷ El número de estereoisómeros posibles es de 2^n , en donde n es el número de átomos de carbono asimétricos.⁸

2.1.3. HALOGENUROS DE ALQUILO Y SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

HALOGENUROS DE ALQUILO: GENERALIDADES

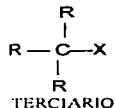
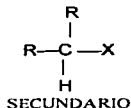
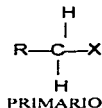
Hay tres clases principales de compuestos organohalogenados: *los halogenuros de alquilo, halogenuros de vinilo y halogenuros de arilo.*

Un halogenuro de alquilo simplemente tiene un átomo de halógeno enlazado a un grupo alquilo. Un halogenuro de vinilo tiene un átomo de halógeno enlazado a uno de los átomos de carbono con hibridación sp^2 de un alqueno. El halogenuro de arilo tiene un átomo de halógeno enlazado a uno de los átomos de carbono con hibridación sp^2 de un anillo aromático. La química de los dos últimos es muy distinta de la de los halogenuros de alquilo debido a que sus enlaces y su hibridación son distintos.¹⁰

Los halogenuros de alquilo, son compuestos que contiene un átomo de halógeno como grupo funcional,¹⁰ tienen como fórmula general: RX, en donde R representa un grupo alquilo ó alquilo sustituido y -X es el átomo de halogeno,⁷ por tanto, en condiciones apropiadas, las partes alquílicas sufrirán las reacciones típicas de los alcanos. No obstante, las reacciones que son características de la familia son las que ocurren en el átomo de carbono que contiene el halógeno.¹¹

CLASIFICACIÓN

Se clasifican de acuerdo con el tipo de carbono que sea portador del halógeno:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Como miembros de la familia, con el mismo grupo funcional, los halogenuros de alquilo de las diversas clases tienden a dar el mismo tipo de reacciones. Sin embargo, difieren en la velocidad de reacción, y estas divergencias pueden originar otras diferencias, más profundas. El enlace carbono-halógeno es polar porque los átomos de halógeno son más electronegativos que los de carbono. La mayor parte de las reacciones de los halogenuros de alquilo son una consecuencia de la ruptura de este enlace polarizado. Bajo condiciones adecuadas, un átomo de halógeno puede salir como ión halogenuro, llevándose el par compartido de electrones. Al funcionar como grupo saliente, el halógeno puede eliminarse del halogenuro de alquilo, o sustituirse por una amplia variedad de grupos funcionales. Esta versatilidad permite que los halogenuros de alquilo sirvan como productos intermedios en la síntesis de muchos grupos funcionales.^{8,9}

PROPIEDADES FÍSICAS

Debido a su mayor peso molecular, los halogenuros de alquilo tienen puntos de ebullición considerablemente más altos que los alcanos de igual número de carbonos.⁹

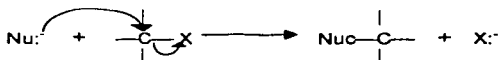
A pesar de sus modestas polaridades, los halogenuros de alquilo son insolubles en agua, ya que no son capaces de establecer puentes de hidrógeno. Son solubles en los disolventes orgánicos típicos de baja polaridad. Mientras los halogenuros de alquilo son buenos disolventes para otras sustancias de baja polaridad, son incapaces, en cambio, de solvatar apreciablemente iones simples.^{8,10}

Los halogenuros de alquilo se pueden acoplar para formar nuevos enlaces carbono-carbono aumentando el tamaño del grupo alquilo. Cuando un átomo o ión se introduce para reemplazar al ión halogenuro,

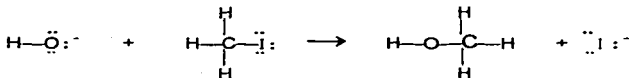
la reacción se denomina de sustitución. Cuando el ión halogenuro sale junto con otro átomo o ión (con frecuencia H⁺), a la reacción se le llama de eliminación. En muchas eliminaciones se pierde una molécula de H-X del halogenuro de alquilo para obtener un alqueno. A estas eliminaciones se les llama *deshalogenaciones*. Las reacciones de sustitución y de eliminación compiten entre sí con frecuencia.¹⁰

SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Una sustitución nucleofílica tiene la forma general:

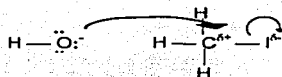


en donde: Nu:⁻ es el nucleófilo y X:⁻ es el ión halogenuro saliente (nucleófilo). Por ejemplo la reacción del yoduro de metilo (CH₃I) con el hidróxido de potasio. El producto es un alcohol metílico.¹⁰



El ión hidróxido es el nucleófilo y el yoduro de metilo el electrófilo en esta sustitución. El hidróxido es un buen nucleófilo donador de un par de electrones porque el átomo de oxígeno tiene pares no compartidos de electrones y una carga negativa. El átomo de carbono del yoduro de metilo es electrofílico porque está enlazado a un átomo de halógeno, dando a ese átomo una carga parcial positiva. La carga negativa del ión hidróxido es atraída hacia esta carga parcial positiva.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



NUCLEÓFILO ELECTRÓFILO

El ión hidróxido ataca al átomo de carbono electrofílico donando un par de electrones para formar un nuevo enlace. ¹⁰

En resumen, si un nucleófilo puede aproximarse al átomo de carbono unido al grupo saliente y comenzar a enlazarse con él antes de que el enlace carbono-halógeno se rompa, el halogenuro de alquilo experimenta una reacción S_N2.¹²

La sustitución nucleofílica en haloalcanos es uno de los métodos más importantes en la obtención de una extensa variedad de diferentes grupos funcionales. Además, es posible la conversión de halogenuros de alquilo primarios y secundarios a alcoholes, éteres, tioles, tioéteres, ésteres, aminas y azidas. Los yoduros de alquilo y bromuros de alquilo pueden también ser sintetizados a partir de otros halogenuros de alquilo; también es posible la construcción de cadenas largas de carbono usando éstos. Otro ejemplo simple es la reacción de un halogenuro de alquilo con el ión cianuro (figura 2), esta es una reacción importante ya que el nitrilo producido puede ser hidrolizado hasta un ácido carboxílico.¹²



Figura 2

La reacción de un ión acetiluro con un halogenuro de alquilo primario permite la síntesis de alquinos disustituídos (figura 3). Los iones enolato de lactamas, ésteres o cetonas pueden también ser alquilados con estos compuestos hasta crear una cadena larga de carbono. La sustitución nucleofílica es más satisfactoria con halogenuros de alquilo primarios. Para los secundarios y terciarios la reacción de eliminación

puede competir especialmente en presencia de una base fuerte. La sustitución de los halogenuros de alquilo terciarios se realiza mejor en un disolvente prótico con nucleófilos débilmente básicos, sin embargo, el rendimiento puede ser deficiente.^{10,11}

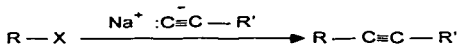


Figura 3

EFFECTOS ESTRUCTURALES

Muchos halogenuros de alquilo participan en la sustitución por el mecanismo S_N2. Algunas de esas reacciones son rápidas por ejemplo con los halogenuros de metilo y la mayor parte de los primarios. Todos los compuestos que reaccionan con lentitud tienen una propiedad en común: el lado opuesto al enlace del grupo saliente del átomo de carbono electrofílico está impedido por la presencia de grupos voluminosos.¹¹

Este efecto sobre la velocidad es un ejemplo del **impedimento estérico**. Cuando el nucleófilo se acerca al lado posterior del átomo de carbono¹⁰ electrofílico, debe llegar a la distancia de enlazamiento del pequeño lóbulo posterior del orbital sp³ C-H.

En términos de energía de activación, es el impedimento estérico, en el estado de transición, el que regula el efecto sobre la velocidad de reacción.¹⁰

FUERZA DEL NUCLEOFILO

La naturaleza del nucleófilo también afecta la velocidad de las reacciones S_N2. Un nucleófilo fuerte es mucho más efectivo que uno débil para atacar un átomo electrofílico de carbono. Cabe aclarar que la

basicidad y la nucleofilia son dos propiedades fundamentalmente diferentes. La basicidad se define por la constante de equilibrio para la sustracción de un protón. La nucleofilidad se define como la velocidad de ataque a un átomo de carbono electrofílico. En ambos casos se forma un nuevo enlace.¹²

EFFECTOS DEL GRUPO SALIENTE

Para que un nucleófilo ataque a un átomo de carbono y reemplace a un grupo saliente, el grupo saliente debe tener tres características importantes: 1. Debe atraer electrones, de tal manera que crea una carga parcial positiva en el átomo de carbono; 2. Debe ser estable cuando se ha quedado con el par enlazante de electrones; 3. Su polarizabilidad: se refiere a su capacidad para continuar unido a un átomo de carbono mientras está saliendo.¹¹

EFFECTOS DEL DISOLVENTE

Para las reacciones S_N2 se usan los disolventes polares, apróticos ya que estos solvatan cationes aunque no así los aniones (son incapaces de formar puentes de hidrógeno con éstos). Como resultado, los nucleófilos están "descubiertos" y más reactivos. Los disolventes próticos como el agua o el alcohol son usados en reacciones S_N1 , ya que solvatan y estabilizan el carbocatión intermediario. El nucleófilo es también solvatado, pero esto no tiene efecto en el tipo de reacción, ya que esta es dependiente de la concentración del halogenuro de alquilo.^{7,11}

EFFECTOS DE ADITIVOS

Se sabe que la adición de sales inertes al medio de reacción pueden influir en la estereoselectividad de las reacciones de alquilación. La regioselectividad o bien, la estereoselectividad de la reacción pueden

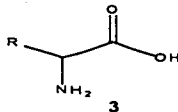
ser drásticamente modificadas por la adición de sales o presencia de estas, formadas durante el curso de la reacción de alquilación.¹³

Sin embargo, la adición de algunos de estos aditivos tienen efectos desfavorables en la estereoselectividad aunque los rendimientos químicos se ven favorecidos considerablemente, como por ejemplo la HMPA (hexametilfosforamida) por lo general mejoran tanto el rendimiento químico como la diastereoselectividad de manera considerable.¹³

2.1.4. Aminoácidos

GENERALIDADES

Los organismos vivos están constituidos, entre otros tipos de compuestos, por proteínas y estas a su vez por aminoácidos.⁶ Las proteínas son macromoléculas con un alto contenido de nitrógeno, estas macromoléculas son heteropolímeros de monómeros que, con pocas excepciones, son α -aminoácidos¹⁴ lo que significa que son ácidos 2-aminocarboxílicos (3).⁶



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En los seres vivos se requiere un continuo abastecimiento de aminoácidos, debido a la constante necesidad de la síntesis de proteínas. La deficiencia de estas en la dieta produce un déficit de aminoácidos y constituye una de las principales causas de desnutrición.¹⁵ Todas las proteínas de cualquier especie biológica se forman con 20 aminoácidos, que corresponden a 20 grupos $-R$. El aminoácido más sencillo es la glicina, cuyo $-R$ es un $-H$. Los otros 19 pueden ser hidrófobos (radicales de hidrocarburo), polares no iónicos (con grupos $-OH$), polares con carga negativa (con grupos ácidos terminales) y polares con carga positiva (con grupos básicos terminales) $-NH_2$.¹⁴

PROPIEDADES

Son sólidos, en general bien cristalizados, y solubles en agua; son insolubles en disolventes apolares o poco polares. Son sustancias con puntos de fusión elevados. Debido a la presencia de los grupos carboxilo

y amino, estas son sustancias anfóteras. En un campo eléctrico el aminoácido migra hacia el cátodo, si la solución es ácida, y hacia el ánodo si es alcalina. Para una concentración en iones hidrógeno definida, cuando la carga total es cero, el aminoácido no se desplaza ni en un sentido ni en otro. Este es el llamado punto isoeléctrico.⁶

Los aminoácidos son precursores de distintos compuestos de interés biológico, entre otros: fosfágenos, poliamidas, porfirinas, catecolaminas, hormonas tiroideas, histamina, acetilcolina, melanina, serotonina y melatonina.¹⁵

Aunque comúnmente se escriben a los aminoácidos como estructuras que contienen el grupo amino y carboxilo, ciertas propiedades tanto físicas como químicas⁷ no concuerdan con dichas estructuras:

- a) A diferencia de las aminas y los ácidos carboxílicos, los aminoácidos son sólidos cristalinos no volátiles que se funden con descomposición a temperaturas relativamente elevadas.
- b) Son insolubles en disolventes no polares, como éter de petróleo, benceno o éter; son apreciablemente solubles en agua.
- c) Sus soluciones acuosas se comportan como soluciones de sustancias de elevado momento dipolar.
- d) Las constantes de acidez y basicidad son extremadamente pequeñas para los grupos $-\text{COOH}$ y $-\text{NH}_2$.

AMINOÁCIDOS NO PROTEÍCOS

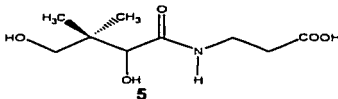
Además de los 20 aminoácidos comunes y de varios otros, poco frecuentes de las proteínas, se conocen unos 150 aminoácidos más que se encuentran en diferentes células y tejidos en forma libre o combinada.

pero nunca en las proteínas. La mayor parte de ellos son derivados de los aminoácidos hallados en las proteínas, pero también se conocen como: β -, γ -, δ - aminoácidos.¹⁶

Algunos aminoácidos no proteicos actúan como precursores importantes o intermediarios en el metabolismo; por ejemplo la β -alanina (4) es el precursor de la vitamina ácido pantoténico¹⁶ (5).

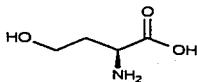


4

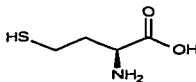


5

La homocisteína (6) y la homoserina (7) son intermediarios en el metabolismo de los aminoácidos.¹⁶



6



7

Otros aminoácidos no proteicos actúan como agentes químicos para la transmisión de los impulsos nerviosos, tal como ocurre con el ácido γ -aminobutírico¹⁶ (GABA, 8), el cual se tratará con mayor amplitud más adelante.

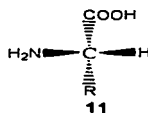
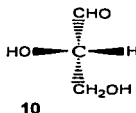
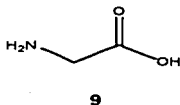


8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTEREOQUÍMICA DE LOS AMINOÁCIDOS

El carbono de los α -aminoácidos naturales que tiene el grupo amino es asimétrico, excepto en la glicina (9), y tienen configuración L, que corresponde con la del L-gliceraldehído (10), cuya configuración es la siguiente con respecto a los L-aminoácidos (11).¹⁴



Los estudios estereoquímicos de los aminoácidos naturales han demostrado que todos tienen la misma configuración.⁷

La estereoquímica de los aminoácidos encontrados en las proteínas se discute mejor en función de la configuración absoluta de los cuatro sustituyentes distintos en torno al átomo de carbono asimétrico. Todos los compuestos ópticamente activos pueden relacionarse de forma tridimensional con el centro ópticamente activo de un determinado compuesto progenitor que ha sido arbitrariamente escogido para utilizarlo como patrón de referencia para los estereoisómeros.¹⁶

Todos los aminoácidos obtenidos a partir de la hidrólisis de las proteínas en condiciones lo suficientemente suaves muestran actividad óptica.¹⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

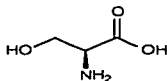
REACCIONES QUÍMICAS DE LOS AMINOÁCIDOS

Las reacciones orgánicas características de los aminoácidos son las de sus grupos funcionales, es decir, los grupos α -amino, los grupos carboxílicos y demás grupos funcionales presentes en las distintas cadenas laterales. El conocimiento de estas reacciones es útil en varios aspectos importantes en la química de las proteínas.¹⁶

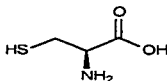
CLASIFICACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos los podemos dividir en tres grupos de acuerdo a la presencia de los grupos funcionales: $-\text{COOH}$ y $-\text{NH}_2$

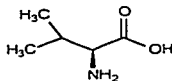
- **Aminoácidos neutros:** contienen el mismo número de grupos ácidos y amino. Ejemplo: serina (12), cisteína (13), valina (14), entre muchos otros.



12

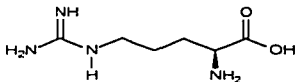


13

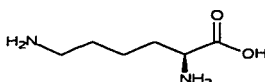


14

- **Aminoácidos básicos:** Predominan los grupos amino. Ejemplo: Arginina (15) y lisina (16)



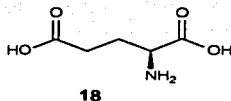
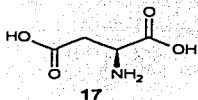
15



16

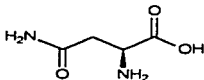
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Y **Aminoácidos ácidos:** En estos aminoácidos existe un predominio del grupo ácido carboxílico. Ejemplo: ácido aspártico (**17**) y el ácido glutámico (**18**).

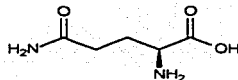


Sin embargo los aminoácidos de interés primario para el farmacéutico sólo son los aminoácidos neutros y ácidos, ya que estos se encuentran en concentraciones altas en el SNC y son extremadamente potentes para modificar la excitabilidad neuronal.¹⁷

Los aminoácidos ácidos como los compuestos **17** y **18** son importantes ya que hay un vínculo entre la función de almacenamiento y transporte de nitrógeno en las plantas y están presentes como amidas en el mundo vegetal: asparagina (**19**) y glutamina (**20**), estas juegan un papel importante en las reacciones metabólicas.^{18,19}



19



20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

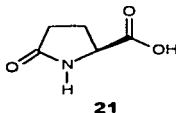
2.1.5. Acido glutámico

USO Y PROPIEDADES GENERALES

El uso de aminoácidos en la síntesis asimétrica lleva ya varios años debido a que son estructuras con un amplio manejo molecular. Cabe señalar que la gran expectativa que se ha creado sobre la utilidad del ácido glutámico y sus derivados puede ser por la infinidad de funciones que lleva a cabo en vertebrados e invertebrados.¹⁸

Actualmente se dice que el ácido glutámico (**18**), se obtiene en grandes cantidades por biosíntesis bacteriana por su gran demanda, a partir de glucosa, para su posterior purificación.¹⁴

Por lo anterior el compuesto **18** tiene la ventaja de ser conseguido fácilmente de manera comercial y a bajo costo, sin embargo, su aplicación en la síntesis orgánica asimétrica presenta algunos problemas como por ejemplo: Poca solubilidad en disolventes orgánicos por la presencia del zwitterión, pero la protección de los grupos amino y carboxilo, mediante la ciclización intramolecular para la obtención del ácido piroglutámico (**21**) ayuda a resolver los problemas de solubilidad.²⁰



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FUNCIONES

Al ácido glutámico (18) se le atribuyen diferentes funciones en el organismo.^{15,18,21}

Y En forma de glutamato:

- Neurotransmisor sináptico
- Interviene en la desaminación para la obtención de energía
- Participa en el código genético
- Es precursor de la L-glutamina
- Actúa en la liberación de neurotransmisores empleados para la transmisión sináptica de la retina

Y En forma de glutamina:

- Es un transportador de amoníaco, con esto se evita su acción tóxica en los tejidos, especialmente del cerebro.
- El grupo amida de la glutamina sirve como donador de nitrógeno para varias clases de moléculas (bases purínicas y el grupo amino de la citosina).
- En consecuencia una de sus principales funciones es servir como almacén de grupos amino.

Los neurotransmisores en términos de grupos de sustancias dentro de algunas categorías químicas son: aminoácidos, neuropéptidos y aminas. Otras sustancias que pueden participar en la transmisión sináptica central son las purinas (como adenosina y ATP), el óxido nítrico y los derivados del ácido araquidónico.²²

Los neurotransmisores químicos pueden ser excitadores ó inhibidores. En la tabla 1 se muestran algunos de ellos de acuerdo a la función que llevan a cabo.²³

EXCITADORES	INHIBIDORES
Glutamato	Acido γ -aminobutírico (GABA)
Aspartato	Glicina
Acido cisteico	β -alanina
Acido homocisteico	Serina

Tabla 1

Cabe señalar que cada tipo de neurotransmisor puede responder independientemente a estímulos ambientales, además cada neurona puede expresar su realidad en cada instante a través de una amplia variedad de liberación ponderada de neurotransmisores.²²

El SNC contiene sólo concentraciones altas de algunos aminoácidos, en particular GABA y GLUTAMATO; estos aminoácidos son extremadamente potentes en su capacidad para alterar una descarga neuronal.²²

GABA

Es el principal neurotransmisor inhibitor del cerebro y se ha postulado que es liberado en el 50% de las sinápsis generales. Este compuesto se forma por descarboxilación del ácido glutámico y es destruido por transaminación. El tejido cerebral contiene cantidades significativas de GABA.²

GLUTAMATO

Se encuentran el glutamato y el aspartato en concentraciones muy altas en el encéfalo, y ambos aminoácidos tienen efectos excitadores poderosísimos en las neuronas de todas las regiones del SNC. Además se han caracterizado múltiples subtipos de receptores de aminoácidos excitadores, con base en las potencias relativas de los agonistas

sintéticos y el descubrimiento de antagonistas potentes y selectivos.²² En la figura 4 se observan los agonistas selectivos más representativos.¹⁴

**CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DE RECEPTORES
EXCITADORES DE AMINOÁCIDOS Y ESTRUCTURAS DE
AGONISTAS SELECTIVOS MÁS REPRESENTATIVOS**

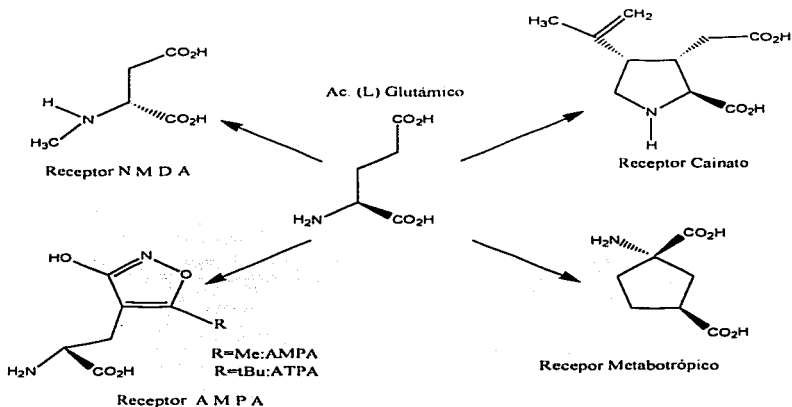


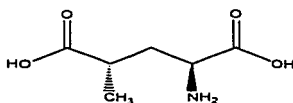
Figura 4

Los aminoácidos como 17 y 18 excitan las membranas postsinápticas de muchas neuronas, mas aún los análogos de estos ácidos como el cálnico y el *N*-metil-D-aspártico (NMDA) son poderosos agonistas.² Sin embargo, una estimulación excesiva de los receptores glutamato ha sido asociada con algunas patologías neurodegenerativas y trastornos psicológicos, tales como: Epilepsia, Corea de Huntington,

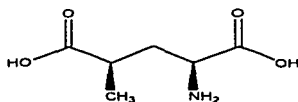
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Alzheimer, Depresión y Ansiedad. De este modo la selectividad de la modulación de la excitación neuronal a estos receptores puede tener un uso terapéutico potencial para el tratamiento de dichas enfermedades.²⁴

Estudios bioquímicos y farmacológicos comprueban la funcionalidad de estos aminoácidos, en 1997 Acher,²⁵ probó que el isómero del ácido (2*S*,4*R*)-4-metilglutámico (**22**) es un potente y selectivo agonista de los receptores cainato, en cambio su epímero el ácido (2*S*,4*S*)-4-metilglutámico (**23**) es un potente agonista de los receptores metabotrópicos.



22



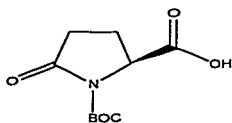
23

Dada la distribución generalizada de los receptores de glutamato en el SNC, es probable que éstos se conviertan, por último, en blanco de diversas intervenciones quirúrgicas.²²

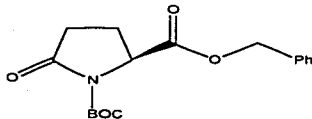
EL ACIDO GLUTÁMICO Y SUS DERIVADOS

El ácido glutámico (**18**) el aminoácido más ampliamente utilizado en síntesis de heterociclos quirales y sus derivados quirales en la forma de ácido piroglutámico en sus formas protegidas (**24**) y (**25**), además del ácido piroglutámico (**21**) tienen gran aplicación en el campo de la síntesis orgánica por los derivados obtenidos con actividad farmacológica.¹⁸

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



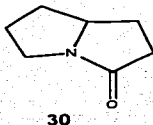
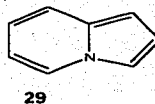
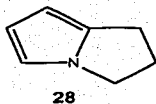
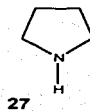
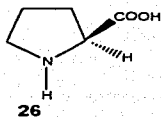
24



25

La posibilidad de la modificación y funcionalización del grupo carboxilo y la lactama cíclica permite la preparación de muchos tipos de productos naturales quirales, que son moléculas biológicamente activas. Una de las más importantes aplicaciones es la síntesis de los derivados del ácido glutámico y caínico. El ácido **18** es una herramienta útil en la investigación del campo de la neurología debido a su actividad potencialmente excitadora. Además constituye una plantilla útil de construcción de prolínas (**26**), pirrolidinas (**27**), pirrolizidinas (**28**), indolizinas (**29**), lactamas fusionadas (**30**), también se utiliza en síntesis para antitumorales, auxiliares quirales, reacciones de Diels-Alder, resolución cinética de aminoácidos, en procesos de la adición de Michael, además de otros productos naturales de gran interés.^{18, 19}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

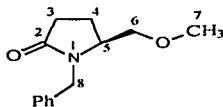


En 1993, Young y col.,²⁶ aislaron el ácido 4-metilglutámico de un producto del germinado de cacahuates y este se encuentra presente en una gran variedad de otras plantas, llamando la atención por su fuerte acción inhibitoria en el SNC, en péptidos inhibe a la vitamina K mediante la γ -carboxilación del ácido glutámico, el cual es importante en la coagulación de la sangre.

Así como éste hay infinidad de estudios realizados, lo que comprueba la actividad biológico-metabólica del ácido glutámico, tanto en sus diferentes formas protegidas como precursor de muchas sustancias de gran importancia a nivel neurológico.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En el presente trabajo se estudia un derivado del ácido glutámico en forma de ácido piroglutámico, protegido con un grupo bencílico en el nitrógeno y en la posición cinco del hidroximetil con un metilo (31), para después funcionalizarlo en la posición α al carbonilo de la lactama. Se le hace reaccionar con halogenuros de alquilo primarios y así se intentan descubrir los factores que generan la alquilación en posición bencílica. Este sustrato se pretende utilizar más adelante en la síntesis de nuevos aminoácidos derivados del ácido glutámico con posible actividad farmacológica.

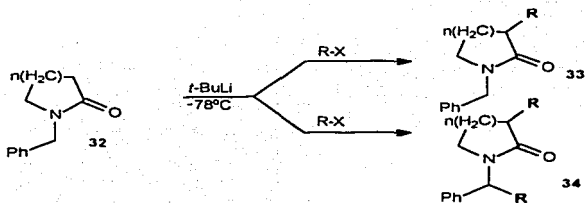


31

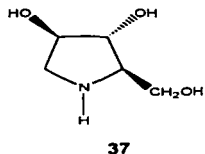
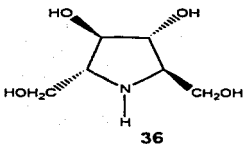
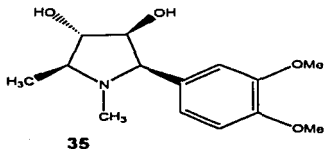
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.2. ANTECEDENTES

Meyers y Still²⁷ en 1987, informan de una serie de *N*-bencilactamas con cadenas cíclicas que varían de 5 hasta 13 carbonos y las cuales fueron examinadas con respecto a su sitio de metalación, para su posterior alquilación; ellos observan que hay variaciones con respecto a la posición alquilada, debido muy posiblemente a una preferencia en la conformación de la lactama. Mencionan que los ciclos de 5, 6 y 11 son alquilados exclusivamente en posición alfa al carbonilo de la lactama, los de 7 y 8 en posición bencílica, los de 9 y 10 se alquilan en las dos posiciones y los ciclos de 13 conducen a una mezcla de productos en una relación 1:1 de la posición alquilada. Las alquilaciones las llevan a cabo con *t*-BuLi/THF/-78°C en atmósfera inerte (32). Además efectúan cálculos de mecánica molecular con todos los ciclos, excepto para los de 5, y consideran que los hidrógenos alfa al carbonilo adquieren una cierta conformación con el ciclo lo cual puede favorecer o desfavorecer la desprotonación y esa conformación en los ciclos de 7, 8, 9, 10 y 13 favorecen esa desprotonación. Como conclusión, aducen que el protón bencílico es favorecido cinéticamente produciendo la bencilititación, lo que provoca la alquilación bencílica y que la velocidad de la metalación (bencilititación) es independiente del tamaño de la lactama (33 y 34). Esquema 1.

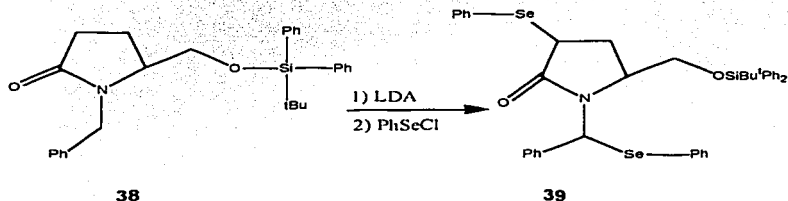


En 1991 Jones y col.,²⁸ intentan sintetizar varias pirrolidinas biológicamente activas, tales como la codonopsina (**35**) y otras pirrolidinas hidroxiladas como **36** y **37**. Las cuales actúan como inhibidores de varias glicosidasas.



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Para la síntesis de estas pirrolidinas utilizan la *N*-bencil-2-pirrolidinona (**38**) la cual hicieron reaccionar con LDA/PhSeCl/THF/-78°C, y obtienen productos de selenización en posición alfa y posición bencílica en bajo rendimiento (**39**). Esquema 2.

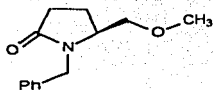


Esquema 2

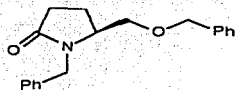
Jones explica que este comportamiento es desconocido para lactamas de 5 miembros con este grupo protector de acuerdo a un trabajo de Meyers y Still²⁷ y que el inusual producto se debe a una desprotonación competitiva de los hidrógenos alfa y bencílica, lo cual genera selenización en las dos posiciones por lo que deciden cambiar el grupo protector del nitrógeno sin explicar o aclarar más de los factores que generan alquilación o derivados de selenio en la posición bencílica.

En 1996, Breña-Valle y col.,^{20,29} realizan estudios de alquilaciones en lactamas del ácido piroglutámico (**31** y **40**) que se encuentran protegidas en el nitrógeno con un grupo bencilo y concluyen que dichas lactamas son sustratos adecuados en la alquilación diastereoselectiva alfa al grupo carbonilo, sin embargo, enfatizan que se deberá tener especial cuidado en cuanto a los halogenuros de alquilo utilizados ya que existe la posibilidad de alquilación en la posición *N*-bencílica de las lactamas. La

alquilación en posición bencílica también puede ser debido quizás a un exceso de la base (LDA) que se utiliza al realizar la reacción que provoque la abstracción de un protón bencílico.



31



40

La formación de este anión bencilitado y la presencia de un halogenuro de alquilo en el medio de reacción es muy factible que genere los subproductos de alquilación en posición bencílica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De este último trabajo se deriva el presente proyecto, además de despertar el interés en explicar este comportamiento en nuestro grupo de investigación. Para lo cual, se llevarán a cabo una serie de reacciones, estudiando las condiciones de reacción que inducen la alquilación en la posición bencílica de la lactama **31**.

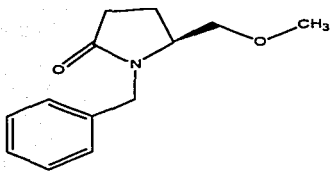
- Exceso de las bases (LDA, LHMS)
- Variación de la temperatura
- Adición de sales LiX (X=Br, I)

De esta manera se conocerán los factores que favorecen dicha alquilación en la posición antes mencionada, ya que se puede notar que no ha habido mucho interés por otros investigadores en explicar este comportamiento de alquilación en posición bencílica, que en algunos casos se presenta y en otras no; por lo que creemos que este comportamiento tiene que ver mucho con las condiciones de reacción, lo cual queremos descubrir y demostrar.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Encontrar los factores que favorecen o producen la alquilación en posición bencílica sobre la lactama 5(S)-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (31).



31

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Llevar a cabo la preparación de la materia prima, lactama **31**, a partir del ácido (S)-glutámico (**18**), al mismo tiempo se buscará hacer más eficiente la metodología para la preparación de la lactama antes mencionada.
2. Realizar reacciones de alquilación sobre dicha lactama adicionando exceso de base (LDA y LHMDs), variación de la temperatura, sales de litio y como agentes alquilantes halogenuros de alquilo primarios: yoduro de metilo y bromuro de etilo.
3. Evaluar la diastereoselección de los productos alquilados obtenidos en la posición α al carbonilo en este estudio.
4. Caracterizar los productos que se obtengan por medio de las técnicas espectroscópicas comunes como: EM, IR, RMN de ^1H y de ^{13}C .

5. HIPÓTESIS

Si el uso de yoduros y bromuros de alquilo, así como la variación de diferentes condiciones de reacción, favorecen la alquilación en la posición bencílica, entonces se podrán aclarar los factores específicos que inducen la alquilación en esta posición de la lactama **31**.

6. MATERIAL Y EQUIPO

MATERIAL DE VIDRIO

- Cámara de elución
- Columnas cromatográficas de diferentes capacidades
- Cromatofolios con indicador de fluorescencia a longitud de onda corta
- Embudos de separación: 30, 60, 250 y 500 mL.
- Embudos de tallo corto y largo
- Frascos viales
- Jeringas de vidrio: 20 mL.
- Matraz de fondo redondo: 50, 100, 250 y 500 mL.
- Matraz de fondo redondo de 2 bocas: 100 mL.
- Matraz Erlenmeyer: 125, 250, 500 mL.
- Matraz Kitasato: 50, 250, 500 mL.
- Pipetas graduadas: 5, 10, 20 mL.
- Pipetas Pasteur
- Probetas graduadas: 10, 20, 50 mL.
- Refrigerantes 24/40 y 14/23
- Termómetros: -10 a 110°C (mercurio) y -100 a 10°C (alcohol)
- Trampas para vacío
- Tubos capilares
- Vasos de precipitado: 50, 100, 150, 250, 500 mL.

MATERIAL DE PORCELANA

- ▶ Embudo Büchner
- ▶ Embudos Hirsch

MATERIAL METÁLICO

- ⇒ **Anillos metálicos**
- ⇒ **Barras de agitación**
- ⇒ **Canastilla de calentamiento**
- ⇒ **Espátulas**
- ⇒ **Pinzas de 3 dedos c/nuez**
- ⇒ **Soportes universales**

EQUIPO E INSTRUMENTOS

- ▶ **Aparato para punto de fusión Fisher-Johns**
- ▶ **Balanza analítica**
- ▶ **Balanza semianalítica**
- ▶ **Recirculador**
- ▶ **Estufa**
- ▶ **Lámpara de luz UV**
- ▶ **Perilla de seguridad (propipeta)**
- ▶ **Placas de agitación**
- ▶ **Rotavapor Büchi**
- ▶ **Reóstato**

REACTIVOS

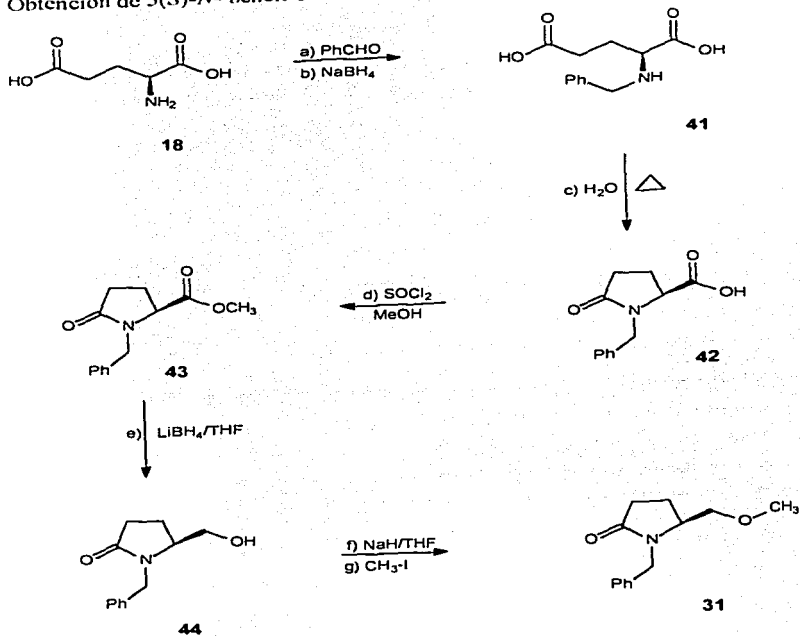
- ⇒ Acido clorhídrico
- ⇒ Acido difenilacético
- ⇒ Acido (S)-glutámico
- ⇒ Benzaldehído
- ⇒ Bicarbonato de sodio
- ⇒ Borohidruro de litio
- ⇒ Borohidruro de sodio
- ⇒ Bromuro de etilo
- ⇒ Bromuro de litio
- ⇒ Carbonato de sodio
- ⇒ Cloruro de amonio
- ⇒ Cloruro de tionilo
- ⇒ D1A
- ⇒ Hidróxido de sodio
- ⇒ Hidruro de sodio
- ⇒ HMDS
- ⇒ *n*-BuLi
- ⇒ Sulfato de sodio
- ⇒ Yoduro de litio
- ⇒ Yoduro de metilo

DISOLVENTES

- ⇒ Acetato de etilo
- ⇒ Acetona
- ⇒ Cloroformo
- ⇒ Cloruro de metileno
- ⇒ Eter etílico
- ⇒ Hexano
- ⇒ Metanol
- ⇒ Tetrahidrofurano

7. RUTA SINTÉTICA

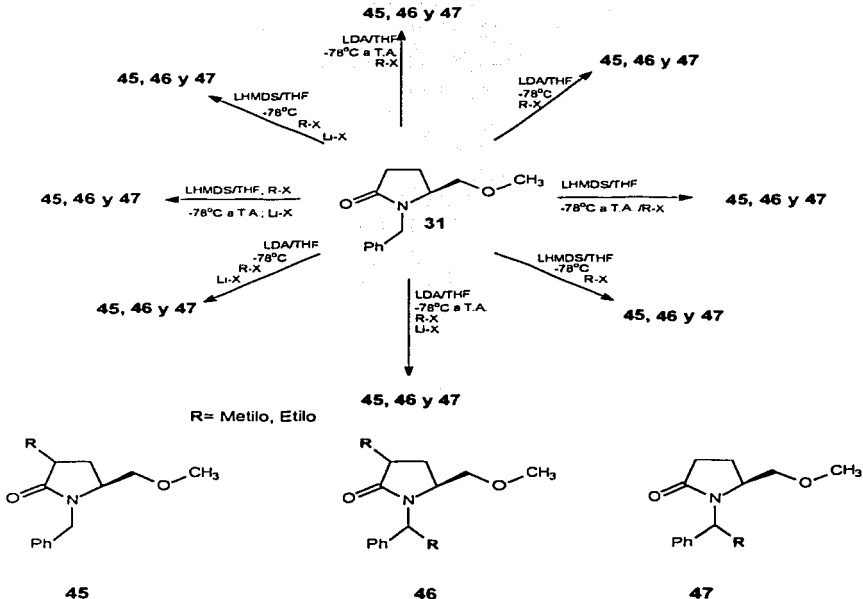
Obtención de 5(S)-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (31)



Esquema 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estudio de la reacción de alquilación en **31**



NOTA: Las bases (LDA y LHMDS) utilizadas en el estudio y representadas en el esquema, se emplearon en proporción de 1.2 y 2.2 equivalentes.

Esquema 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los compuestos fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas: Infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y de ^{13}C y por espectrometría de masas (EM). Los puntos de fusión se reportan en grados centígrados y se determinaron en un equipo Fisher Johns y no fueron corregidos. Los espectros de RMN ^1H y de ^{13}C se realizaron en espectrómetros Varian Gemini 200 que opera a 200 MHz para ^1H y 75 MHz de radiofrecuencia para ^{13}C usando como disolvente el deuteriocloroformo (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s=señal simple, d=señal doble, t=señal triple, c=señal cuádruple, m=señal múltiple, dd= señal doble de doble, ddd=señal doble de doble de dobles, sa=señal ancha, dc=señal doble cuádruple. Las determinaciones las realizó el M. en C. Héctor Ríos Olivares.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en los espectrofotómetros Perkin Elmer 283B y Nicolet 55XFT. Las determinaciones las realizó la Q.F.B. Rocío Patiño Maya.

Los espectros de masas de alta y baja resolución se registraron en un equipo Jeol JMS-AX 505HA. Las determinaciones fueron realizadas por el M. en C. Francisco Javier Pérez Flores y el I.Q. Luis Velasco Ibarra.

El THF y el éter se secaron empleando sodio metálico y como indicador benzofenona, después se destilaron y utilizaron en atmósfera de Argón. Las soluciones de *n*-BuLi (Aldrich) se valoraron con ácido difenilacético en THF anhidro. El curso de las reacciones e identificación inmediata del producto se llevó a cabo por medio de cromatofolios 60 Merk F-25 con indicador de fluorescencia y los productos fueron

purificados por cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 70-230 (Merck). Como reveladores se emplearon: radiación de luz UV, una solución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol y/o vapores de I₂.

(5S)-N-bencil-5-carboxi-2-pirrolidinona (42)

(Ácido N-Bencilpiroglutámico)

Se disolvieron 10.6 g (72.04 mmol) de ácido (S)-glutámico comercial (**18**) en un matraz de 250 mL con una solución de NaOH 2.0 M (72 mL) con agitación magnética a temperatura ambiente. A los 30 min se adicionaron 21.5 mL (211.51 mmol) de benzaldehído recién destilado y se agitó vigorosamente por 1.5 h. Se llevó a pH de 9 con HCl 6.0 M, se enfrió hasta alcanzar -10°C, se adicionaron lentamente 3.0 g (79.30 mmol) de NaBH₄ cuidando que la temperatura no rebasará los 40°C y se agitó a temperatura ambiente por 4 h.

Posteriormente, se filtró la mezcla con vacío para remover un precipitado blanco (sales residuales) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x20 mL) y éter etílico (1x20 mL). La fase acuosa se llevó a pH de 4 con HCl 6.0 M formándose un precipitado blanco que se filtró, la fase acuosa se llevó a pH de 3 y se guardó en el refrigerador durante toda la noche, formándose de nuevo un precipitado blanco que se filtró. Se reunieron ambos precipitados y se lavaron con acetona obteniéndose 10.52 g (63%) del compuesto **41**. El sólido así obtenido se colocó en un matraz de 500 mL con 150 mL de agua destilada y se calentó a reflujo por 4 h. Posteriormente se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo (6x30 mL). Los extractos orgánicos juntos, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente en el rotavapor obteniéndose 8.82 g del compuesto **42** como un sólido blanco con p.f.=88°C (89% de rendimiento a partir de **41** y 49% desde **18**).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3087, 3067, 3003, 2545, 1724, 1689, 915, 882.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.77 (s, 1H, COOH), 7.18-7.45 (m, 5H, Ph), 5.16 (d, 1H, N-CHB-Ph, J=15), 3.92-4.07 (m, 2H, C-5, N-CHA-Ph, J=15), 2.40-2.76 (m, 2H, C-3), 2.1-2.38 (m, 2H, C-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): δ 176.54, 174.33, 135.21, 128.78, 128.45, 127.91, 58.92, 45.67, 29.56, 22.82.

EM (IE): m/z (%) 219 (M⁺, 1.3), 174 (24), 146 (11), 91 (100), 65 (11).

(5S)-N-bencil-5-carbometoxi-2-pirrolidinona (43)

A 8.82 g (40.26 mmol) del compuesto **42** disueltos en 40 mL de metanol a 0°C y con agitación magnética se adicionaron, gota a gota, 4.5 mL (60.65 mmol) de SOCl₂ y se dejó la solución agitando a temperatura ambiente por 2.5 h. Después se calentó a reflujo por 15 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 7 con una solución de NH₄OH. Se eliminó el disolvente en el rotavapor y se volvió a ajustar el pH a 7, se extrajo con éter etílico (6x20 mL), se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se concentró en el rotavapor y se obtuvo el compuesto **43** como un líquido amarillo con un peso de 9.16 g con un rendimiento del 98%.

IR (película, cm⁻¹): 3030, 2953, 1742, 1695, 1438, 1205.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.13-7.34 (m, 5H, Ph), 4.98 (d, 1H, N-HB-Ph), J=14.8), 3.93-4.01 (m, 2H, C-5, N-CHA-Ph), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.3-2.66 (m, 2H, C-3), 1.96-2.29 (m, 2H, C-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): δ 175.0, 172.2, 135.8, 128.7, 127.9, 127.7, 58.7, 52.3, 45.6, 29.5, 22.8.

EM (IE) m/z (%): 233 (M⁺ 4), 174 (25), 146 (10), 91 (100), 65 (18), 39 (15).

(5S)-N-bencil-5-hidroxi-2-pirrolidina (44)

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocaron 1.43 g (65.75 mmol) de LiBH_4 que se disolvieron en 40 mL de THF seco, con agitación magnética hasta tener una solución homogénea. Se enfrió en baño de hielo y gota a gota se adicionaron 15.32 g (65.75 mmol) del sustrato **43** disueltos en 40 mL de THF anhidro. Se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 h. Se detuvo la reacción adicionando HCl 6.0 M hasta pH de 3, se filtró el precipitado y se lavó con acetato de etilo. La fase de THF y los lavados de acetato de etilo se juntaron y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El concentrado se redisolvió con 50 mL de salmuera y 100 mL de acetato de etilo, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Se juntaron los extractos orgánicos, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron en el rotavapor. El compuesto obtenido se secó con vacío para eliminar el disolvente. Después se recrystalizó el producto con éter etílico y se obtuvo **44** como un sólido blanco de p.f.=80-82°C con un peso de 13.16 g y un rendimiento del 98%.

IR (KBr, cm^{-1}): 3628, 3361, 3240, 3060, 3020, 2950, 2910, 2860, 1675, 1495, 1465, 1435, 1410, 1060, 700.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.16-7.4 (m, 5H, Ph), 4.94 (d, 1H, N-CHB-Ph, J=15), 4.14 (d, 1H, N-CHA-Ph, J=15), 3.70-3.88 (m, 1H, C-5), 3.25-3.58 (m, 3H, OH, C-6), 2.25-2.70 (m, 2H, C-3), 1.92-2.18 (m, 2H, C-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz): δ 176.3, 136.7, 128.7, 127.8, 127.6, 62.1, 58.7, 44.4, 30.4, 20.8.

EM (IE) m/z (%): 205 (M^+ 10), 174 (85), 146 (8), 91 (100), 65 (9).

(5S)-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (31)

En un matraz de dos bocas de 500 mL se colocaron 2.94 g de NaH (123.0 mmol, 2.1 eq) suspendidos en 80 mL de THF seco, con agitación magnética bajo atmósfera de argón y enfriando con un baño de hielo. Se adicionaron gota a gota 12.6 g (61.43 mmol) del sustrato **44** disueltos en 150 mL de THF anhidro.

Después de la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 h. Se colocó el matraz de nuevo en el baño de hielo y se adicionaron gota a gota 7.7 mL (123.0 mmol, 2.1 eq) de yoduro de metilo; al terminar la adición se retiró el baño, se dejó en agitación por 10 h a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a reflujo por 6 h. Se enfrió con un baño de hielo y se adicionó una solución saturada de NH₄Cl hasta que cesó el burbujeo, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter etílico (5x50 mL). Se juntaron los extractos de THF y éter etílico, se eliminó el disolvente en el rotavapor, el concentrado se diluyó con 80 mL de salmuera, se extrajo con éter etílico (5x50 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. Se obtuvo **31** como un líquido en forma de aceite que se purificó por cromatografía en columna, con un peso de 12.53 g y con un rendimiento de 98%.

IR (película, cm⁻¹): 3050, 3020, 2920, 1686, 1490, 1445, 1254, 1110, 700.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.18-7.37 (m, 5H, Ph), 4.85 (d, 1H, N-CHB-Ph, J=15), 4.18 (d, 1H, N-CHA-Ph, J=15), 3.59-3.65 (m, 2H, Hx-C-6, C-5, J₁=10; J₂=4), 3.38 (dd, 1H, HB-C-6, J₁=10; J₂=5), 3.29 (dd, 1H, HA-C-6, J₁=10; J₂=5), 3.26 (s, 3H, C-7), 2.26-2.62 (m, 2H, C-3), 1.74-2.15 (m, 2H, C-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): δ 174.9, 136.5, 127.9, 126.7, 72.9, 58.4, 56.5, 44.2, 29.7, 21.0.

EM (IE) m/z (%): 219 (M⁺ 3), 91 (100), 71 (25), 41 (27).

PRODUCTOS DE ALQUILACIÓN EN LA PIRROLIDINONA (31)

Condición modificada: Temperatura

En un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía 25 mL de THF seco, con agitación magnética, bajo atmósfera de argón y con un baño de hielo a 0°C. Se inyectó HMDS ó DIA, posteriormente se adicionó el *n*-BuLi, se deja en agitación por 15 min. Después se cambió el baño de hielo por un baño de acetona/hielo seco y se adicionaron por medio de una aguja de transferencia (cánula) 0.250 g (1.22 mmol) del sustrato **31** disueltos en 10 mL de THF anhidro y se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente se inyectaron 1.1 eq del agente alquilante y **cuando se indicó una variación de temperatura (VT) esta se llevo de -78°C a temperatura ambiente por 2 h. Cuando se indicó una temperatura constante (TC), entonces se mantuvo esta a -78°C por el mismo tiempo.** Al término de la reacción se adicionaron 15 mL de NH₄Cl y 15 mL de agua, se extrajo con éter etílico (6x20 mL) se eliminó el disolvente en el rotavapor y el concentrado se diluyó con 15 mL de salmuera, se extrajo nuevamente con éter etílico (5x15 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor, obteniéndose el producto crudo de reacción que después fue separado por cromatografía en columna usando como mezcla de elución hexano/acetato de etilo.

Condición modificada: Base

En un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía 25 mL de THF seco, con agitación magnética, bajo atmósfera de argón y con un baño de hielo a 0°C, por medio de una jeringa se adicionó **1.2 ó 2.2 eq de HMDS ó DIA, posteriormente se agregó el *n*-BuLi (1.2 ó 2.2 eq),** y se dejó en agitación por 15 min. Después se cambió el baño de hielo por un baño de acetona/hielo seco y se adicionaron por medio de una aguja de

transferencia (cánula) 0.250 g (1.22 mmol) del sustrato **31** disueltos en 10 mL de THF anhidro y se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente se inyectaron 1.1 eq del agente alquilante la temperatura se mantuvo a -78°C durante el tiempo de reacción. Al término de la reacción (2 h) se adicionaron 15 mL de NH_4Cl y 15 mL de agua, se extrajo con éter etílico (6x20 mL) se eliminó el disolvente en el rotavapor y el concentrado se diluyó con 15 mL de salmuera, se extrajo nuevamente con éter etílico (5x15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor, obteniéndose el producto crudo de reacción que después fue separado por cromatografía en columna usando como mezcla de elución hexano/acetato de etilo.

Condición modificada: **Adición de aditivo**

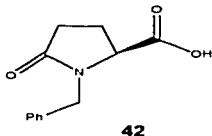
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se pesó un equivalente de la sal litiada (LiI o LiBr) y posteriormente se colectaron 25 mL de THF seco, con agitación magnética, bajo atmósfera de argón y con un baño de hielo a 0°C . Se adicionó HMDS ó DIA, posteriormente se agregó el *n*-BuLi, se dejó en agitación por 15 min. Después se cambió el baño de hielo por un baño de acetona/hielo seco y se adicionó por medio de una aguja de transferencia (cánula) 0.250 g (1.22 mmol) del sustrato **31 disueltos en 10 mL de THF anhidro y se dejó en agitación por 1 h. Posteriormente se inyectaron 1.1 eq del agente alquilante. Al término de la reacción (2 h) se adicionaron 15 mL de NH_4Cl y 15 mL de agua, se extrajo con éter etílico (6x20 mL) se elimina el disolvente en el rotavapor y el concentrado se diluyó con 15 mL de salmuera, se extrajo nuevamente con éter etílico (5x15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en el rotavapor, obteniéndose el producto crudo de reacción que después fue separado por cromatografía en columna usando como mezcla de elución hexano/acetato de etilo.**

9. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Después de obtener los crudos de reacción, estos se separaron por medio de una columna usando gel de sílice de malla 70-230, utilizando como mezcla eluyente: acetato de etilo/hexano 1:4, 1:3, 1:2 y 1:1, después puro AcOEt y por último metanol por si hay algún producto de mayor polaridad.

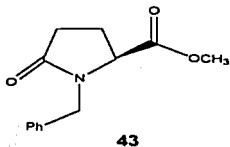
Como se observa en la secuencia sintética (Esquema 3), la materia prima inicial es el ácido (S)-glutámico comercial (**18**), al cual se le hicieron varias reacciones consecutivas. Por principio, se hizo reaccionar con benzaldehído en medio básico y la imina resultante se redujo con NaBH_4 ajustando el pH a 9. Se obtuvo el compuesto **41** en 63% de rendimiento como un sólido blanco de p.f.=170-172°C, que se calentó a reflujo en agua para ciclarlo generando la pirrolidinona **42**, con un rendimiento químico del 89%. En el espectro de IR se observa una banda ancha en $3003\text{-}2545\text{ cm}^{-1}$ característica del OH del grupo funcional carboxilo; en 1724 cm^{-1} una banda aguda correspondiente al carbonilo del ácido; en 1689 cm^{-1} aparece la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 3087 , 3067 , 915 y 882 cm^{-1} también aparecen las bandas correspondientes al sistema aromático. En el espectro de RMN de ^1H aparecen las siguientes señales: de 2.1-2.38 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2H del C-4; de 2.4-2.76 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H del C-3; de 3.92-4.07 ppm una señal múltiple que integra para 2H, uno correspondiente al H del carbono quiral (C-5) y el otro al HA del sistema AB comprendido por el CH_2 bencílico con $J=15\text{ Hz}$; en 5.16 ppm se encuentra una señal doble con $J=15\text{ Hz}$ que integra para 1H que se asignó al H β del sistema AB del CH_2 bencílico; de 7.18-7.45 ppm aparece una señal múltiple que integra para 5H correspondientes al anillo aromático y en 10.77 ppm se encuentra una señal simple que integra para 1H correspondiente al OH del grupo carboxilo. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 22.8 ppm que se asignó al C-4; otra señal en 29.6 ppm para el C-3; la señal en 45.7 ppm corresponde al CH_2 bencílico; una señal en 58.9 ppm que se asignó al carbono quiral (C-5); se encuentran tres señales de 127.9-128.8 ppm que

corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 135.2 ppm corresponde al carbono *ipso* del anillo aromático; aparece una señal en 174.3 ppm que se asignó al carbonilo del ácido y finalmente en 176.6 ppm la señal corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 219 (2.8%) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



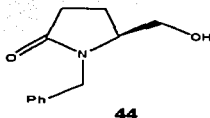
Una vez preparado el ácido piroglutámico *N*-bencilado **42**, éste se esterificó a temperatura ambiente para obtener **43** con un rendimiento del 90%; también se observó que el calentamiento a reflujo por 15 min aumenta el rendimiento al 98%. En su espectro de IR de $2545\text{-}3003\text{ cm}^{-1}$ desapareció la banda del OH del ácido; en 1742 cm^{-1} aparece una banda aguda correspondiente al carbonilo del éster; y en 1696 cm^{-1} otra banda aguda del carbonilo de la lactama. En el espectro de RMN de ^1H se observan las siguientes señales: de 1.95-2.29 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H del C-4; de 2.3-2.66 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H del C-3; en 3.64 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3H que corresponden al metilo del éster; de 3.93-4.01 ppm una señal múltiple que integra para 2H, un H corresponde al carbono quiral (C-5) y el otro al HA del sistema AB comprendido por el CH_2 bencilico con $J=15\text{ Hz}$; en 4.98 ppm aparece una señal doble con $J=15\text{ Hz}$ que integra para 1H que se asignó al HB del sistema AB del CH_2 bencilico; finalmente una señal múltiple de 7.13-7.34 ppm que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C se encuentra una señal en 22.8 ppm correspondiente al C-4; en 29.5 ppm aparece una señal que corresponde al C-3; en 45.6 ppm aparece una señal correspondiente al CH_2 bencilico; en 52.3 ppm se encuentra una señal que se

asignó al metilo del éster; en 58.7 ppm aparece una señal que corresponde al carbono quiral (C-5); se encuentran tres señales de 127.7-128.7 ppm que corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal de 135.8 ppm pertenece al carbono *ipso* del anillo aromático; en 172.2 ppm aparece una señal que se asignó al carbonilo del éster y finalmente en 175.0 ppm una señal que corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 233.2 (3.6 %) y el fragmento a m/z 91 pico base.



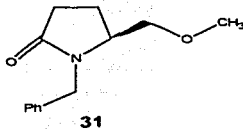
El siguiente paso de la síntesis consistió en reducir el éster metílico **43** hasta el alcohol **44** para lo cual se usó LiBH_4 en THF seco. Esta reacción procedió con un rendimiento bastante bueno (98 %). En el espectro de IR de **44** desapareció la banda de 1742 cm^{-1} correspondiente al carbonilo del éster; en 1675 cm^{-1} sólo aparece la banda aguda del carbonilo de la lactama y de $3361\text{-}3628\text{ cm}^{-1}$ aparece una banda ancha que corresponde al OH del alcohol obtenido. En el espectro de RMN de ^1H aparecen las siguientes señales: de 1.92-2.18 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 2H del C-4; de 2.25-2.70 ppm aparece otra señal múltiple que integra para 2H del C-3; en 3.25-3.6 ppm se observa una señal múltiple que integra para 3H, uno que corresponde al OH y los otros 2H corresponden al CH_2 del C-6; de 3.7-3.88 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al H del carbono quiral (C-5); en 4.14 ppm aparece una señal doble con $J=15\text{ Hz}$ que integra para 1H que corresponde al HA del sistema AB comprendido por el CH_2 bencílico; en 4.94 ppm aparece una señal doble con $J=15\text{ Hz}$ que integra para 1H que se asignó al HB del sistema AB del CH_2 bencílico; en 7.16-7.40 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 5H que corresponden al anillo

aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C aparecen las siguientes señales, se observa una señal en 20.8 ppm del C-4; en 30.4 ppm aparece la señal correspondiente al C-3; en 44.4 ppm se encuentra la señal correspondiente al CH_2 bencilico; en 58.7 ppm aparece la señal del C-5; en 62.1 ppm una señal correspondiente al C-6; se encuentran tres señales de 127.6-128.7 ppm que corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 136.7 ppm corresponde al carbono *ipso* y finalmente en 176.3 ppm se observa la señal para el carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 205 (10 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



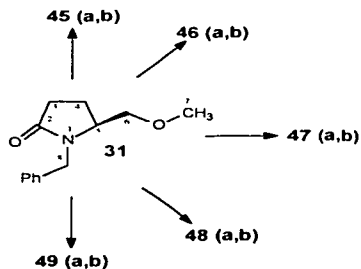
Una vez obtenido el producto **44** el siguiente paso consistió en la obtención del éter **31** por el método de Williamson. Para ello se usó como base hidruro de sodio (NaH) para formar el alcóxido en THF anhidro a temperatura ambiente y después se adicionó en frío (baño de hielo) el agente alquilante: Yoduro de metilo. Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 98%. En su espectro de IR de $3361\text{-}3628\text{ cm}^{-1}$ desapareció la banda ancha del OH; en 1686 cm^{-1} sigue apareciendo la banda aguda del carbonilo de la lactama y en 1110 y 1254 cm^{-1} aparecen las bandas características del éter. En el espectro de RMN de ^1H aparecen las siguientes señales: de 1.74-2.15 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 2H unidos al C-4; de 2.26-2.62 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2H correspondientes al C-3; en 3.26 ppm una señal simple que integra para 3H que corresponden al metoxilo; en 3.29 ppm aparece una señal doble de dobles con $J_1=10\text{ Hz}$ y $J_2=5\text{ Hz}$ que integra para 1H que se asignó al HA del sistema ABX comprendido por el CH_2 del C-6 y el protón del C-5; en 3.38 ppm se observa una señal doble de dobles con $J_1=10\text{ Hz}$ y $J_2=4\text{ Hz}$ que integra para 1H que se asignó al HB del sistema

ABX formado por el CH₂ del C-6 y el H unido al C-5; aparece una señal múltiple de 3.59-3.65 ppm que integra para 1H que se asignó al Hx del sistema ABX comprendido por el CH₂ del C-6 y el CH del centro quiral (C-5); en 4.18 ppm se encuentra una señal doble con J=15 Hz que integra para 1H que corresponde al HA del sistema AB del CH₂ bencílico; en 4.85 ppm aparece otra señal doble con J=15 Hz que integra para 1H que corresponde al HB del sistema AB del CH₂ bencílico; finalmente de 7.18-7.37 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ¹³C aparece una señal en 21.0 ppm que corresponde al C-4; se observa una señal en 29.7 ppm que se asignó al C-3; aparece otra señal en 44.2 ppm que corresponde al C-8 bencílico; en 56.5 ppm se encuentra la señal que corresponde al C-5; en 58.4 ppm una señal que se asignó al C-6; la señal en 72.9 ppm corresponde al C-7; el grupo de las señales de 126.7-127.9 ppm corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 136.5 ppm se asignó al carbono *ipso* vecino al C-8; por último se encuentra la señal en 174.9 ppm que corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 219 (10.5 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



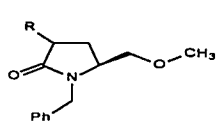
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**PRODUCTOS OBTENIDOS EN LAS
ALQUILACIONES DE LA PIRROLIDINONA 31**

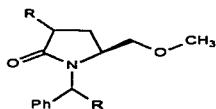


a = Metilo

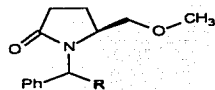
b = Etilo



45 (a,b)

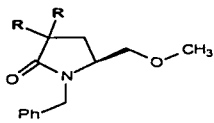


46 (a,b)

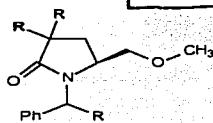


47 (a,b)

R = Metilo, Etilo



48 (a,b)

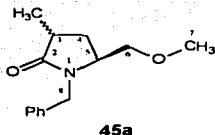


49 (a,b)

**TFEIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REACCIONES DE ALQUILACIÓN CON: YODURO DE METILO

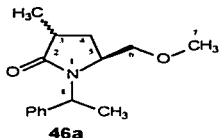
En las reacciones de alquilación llevadas a cabo en **31**, se obtuvieron mezclas diastereoméricas (trans:cis), su proporción fue calculada por medio de una ampliación e integración en la región de 4.2 ppm y 4.98 ppm en los espectros de RMN de ^1H , cabe mencionar que no fue posible la separación de dichas mezclas por medio de la columna cromatográfica.



En la alquilación con yoduro de metilo, se obtuvo **45a** con un rendimiento promedio del 63%, como una mezcla diastereomérica (ver tabla 2, pág 69). En su espectro de IR se observan bandas en 3063, 3032 y 1601 cm^{-1} correspondientes a la parte aromática; en 1687 cm^{-1} se encuentra la banda aguda del carbonilo de la lactama y en 1116 y 1250 cm^{-1} se encuentran las bandas del éter. En el espectro de RMN de ^1H se indican las señales que nos permiten confirmar la presencia del metilo en posición α al carbonilo de la estructura **45a**; se observan las siguientes señales: en 1.23 ppm una señal doble con $J=7$ Hz que integra para 3H que corresponde al metilo unido al C-3; de 2.51-2.76 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al H del C-3; de 1.76-2.14 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H correspondientes al C-4; en 3.25 ppm se observa una señal simple que integra para 3H que corresponde al metoxilo; de 3.30-3.39 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H del C-6; de 3.47-3.59 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al H unido al C-5; en 4.16 ppm se observa una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

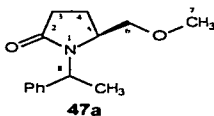
asignó al HA del C-8; en 4.91 ppm aparece otra señal doble con $J=15$ Hz que integra para el HB del C-8; por último de 7.22-7.38 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 5H que corresponden al anillo aromático. En el espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 16.8 ppm que corresponde al metilo unido al C-3; en 31.3 ppm aparece una señal que corresponde al C-4; en 35.7 ppm se observa una señal que se asignó al C-3; en 45.0 ppm la señal corresponde al C-8; la señal en 54.9 ppm se asignó al C-5; en 59.8 ppm se encuentra la señal que corresponde al C-6; la señal en 73.6 ppm corresponde al C-7; de 127.4-128.5 ppm se encuentran tres señales que corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal de 137.3 ppm corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; finalmente la otra señal en 177.9 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 233 (4.6%) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En las reacciones de metilación, también se aisló un producto de la forma **46a** obteniéndose los siguientes datos espectroscópicos. En el espectro de IR se observan en 3060 y 3030 cm^{-1} unas bandas agudas correspondientes a la parte aromática; en 1684 cm^{-1} aparece la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 1115 y 1253 cm^{-1} aparecen las bandas del éter; en 2973 y 2927 cm^{-1} se observan las bandas para la parte alifática. En el espectro de RMN de ^1H se observan las siguientes señales: en 1.18 ppm aparece una señal doble con $J=7.2$ Hz que integra para 3H que corresponden al metilo unido al C-3; en 1.59 ppm se encuentra una señal doble con $J=7.2$ Hz que integra para 3H que se asignaron al CH_3 que está interaccionando con un hidrógeno del C-8 bencílico; en 3.26 ppm se observa una señal simple que integra para 3H que

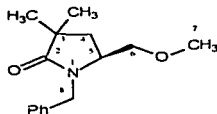
corresponden al metoxilo; de 3.20-3.38 ppm una señal múltiple que integra para 3H, uno correspondiente al H unido al C-5 y los otros 2H al C-6; desaparecen las señales dobles de los 2H bencilicos del sistema AB del C-8 unido a N, y aparece un cuarteto con $J=7.2$ Hz en 5.40 ppm que integra para 1H que se asigna al H del C-8; finalmente de 7.22-7.40 ppm aparece una señal múltiple que integra para 5H que corresponden al anillo aromático. En el espectro de RMN ^{13}C se observa una señal en 16.2 ppm que corresponde al metilo unido al C-3; en 16.3 ppm aparece la señal del metilo unido al C-8; en 27.9 ppm aparece una señal que corresponde al C-4; en 32.6 ppm se observa una señal que se asignó al C-3; en 49.1 ppm la señal corresponde al C-8; la señal en 54.8 ppm se asignó al C-5; en 74.3 ppm se encuentra la señal que corresponde al C-6; la señal en 58.7 ppm corresponde al C-7; de 126.9-127.2 ppm se encuentran tres señales que corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal de 139.8 ppm corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; finalmente la otra señal en 177.8 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 247 (10.5%) y el fragmento a m/z 105 del pico base.



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

También se aisló un producto de la forma **47a**. En el espectro de IR se observan en 3062, 3033 y 1602 cm^{-1} se encuentran las bandas aromáticas; en 1664 cm^{-1} se encuentra la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 1115 y 1253 cm^{-1} se observan las bandas del éter; en 2932 y 2974 cm^{-1} se observan las bandas para la parte alifática. En el espectro de RMN de ^1H se indican las señales con las cuales podemos confirmar la presencia de un metilo en el C-8; aparece una señal doble en 1.61 ppm la cual integra para 3H que pertenecen al CH_3 unido al C-8; de 1.76-2.14 ppm hay una señal múltiple que integra para

2H que pertenecen al C-4; de 2.24-2.60 ppm hay una señal múltiple que integra para 2H del C-3; en 3.24 ppm se encuentra la señal simple que integra para 3H característica del metoxilo; de 3.20-3.41 ppm aparece una señal múltiple que integra para 3H que se asignaron a 2H correspondientes al CH₂ del C-6 y el otro al H del C-5; en 5.42 ppm aparece un cuarteto que integra para 1H que pertenece al C-8 y de 7.23-7.40 ppm por último aparece una señal múltiple que integra para los 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ¹³C se observa una señal en 21.6 ppm que se asignó al C-4; en 30.1 ppm la señal se asignó al C-3; en 54.0 ppm se encuentra la señal del C-5 (quiral); en 56.9 ppm se encuentra la señal del C-8; en 57.9 ppm se encuentra la señal para el metilo unido al C-8; en 58.9 ppm se encuentra la señal que se asigna al C-7; de 127.2-128.5 ppm se encuentran las señales del anillo aromático; en 137.1 ppm se encuentra el carbono *ipso* adyacente al C-8; y finalmente en 175.4 ppm se encuentra la señal del carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 233 (2.8%) y el fragmento a m/z 91 del pico base.

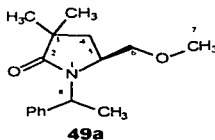


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

48a

Otro producto obtenido es el de la forma **48a** después de realizar la cromatografía en columna, obteniéndose los siguientes datos espectroscópicos. En el espectro de IR en 3062, 3035 y 1601 cm⁻¹ se observan las bandas aromáticas; en 1663 cm⁻¹ se encuentra la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 1114 y 1250 cm⁻¹ se observan las bandas del éter; en 2932 y 2974 cm⁻¹ se observan las bandas para la parte alifática. En el espectro de RMN ¹H se observan las siguientes señales: en 1.14 y 1.25 ppm hay dos señales simples que integran para 3H cada una lo cual nos indica que se trata de dos metilos que están unidos al C-3; en 1.62 ppm aparece una

señal doble de dobles con $J=7.5$ Hz que integra para 1H unido al C-4 y en 1.89 ppm aparece una señal doble de dobles con $J=7.5$ Hz que integra para 1H unido también al C-4; en 3.24 ppm aparece la señal simple que integra para 3H correspondientes al metoxilo; en 3.35 ppm hay una señal doble de doble de dobles con $J_1=15.3$ Hz, $J_2=9.9$ Hz y $J_3=5.4$ Hz que integra para 2H correspondientes al C-6, de 3.48-3.57 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al H unido al C-5 y; en 4.13 ppm se encuentra una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que se asignó al HA del sistema AB del C-8 y en 4.89 ppm se encuentra otra señal doble con $J=15$ Hz que integra también para 1H que corresponde al HB del sistema AB del CH₂ bencílico, finalmente de 7.20-7.37 ppm se encuentra la señal múltiple indicando la presencia de los 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ¹³C se observa en 25.4 y 25.6 ppm las señales que se asignaron a los metilos unidos al C-3; en 37.3 ppm se encuentra la señal que se asignó al C-4; en 40.0 ppm se encuentra la señal para el C-3 (cuaternario); en 44.9 ppm. se encuentra la señal del C-8; en 53.5 ppm aparece la señal correspondiente al carbono quiral (C-5); en 58.9 ppm aparece la señal correspondiente al metoxilo; en 74.4 ppm se encuentra la señal del C-6; de 127.2-128.4 ppm se encuentran las señales correspondientes al anillo aromático; en 137.4 ppm aparece la señal del carbono *ipso* vecino al C-8 y finalmente en 180.2 ppm aparece el carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 247 (3.4%) y el fragmento a m/z 105 del pico base.

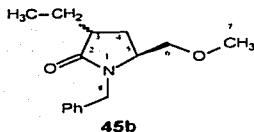


TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

También se logró separar un producto con características de **49a** siendo sus propiedades espectroscópicas las siguientes. En el espectro de IR en 3061, 3032 y 1604 cm^{-1} se observan las bandas aromáticas, en 1664 cm^{-1} se encuentra la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 1116 y 1254 cm^{-1} se observan las bandas del éter y en 2934 y 2972 cm^{-1} las bandas para la parte alifática. En el espectro de RMN de ^1H se observan las siguientes señales: en 1.08 ppm hay una señal doble con $J=6.9$ Hz que integra para 3H que corresponde al CH_3 unido al C-8; en 1.19 y 1.20 ppm se encuentran dos señales simples que integran para 3H cada una, las cuales corresponden a los dos metilos unidos al C-3; en 2.73 ppm aparece la señal doble de dobles con $J_1=5.4$ Hz y $J_2=5.1$ Hz que integra para 1H que pertenece al H unido al C-4; en 2.84 ppm aparece otra señal doble de dobles con $J_1=3.3$ Hz y $J_2=3.3$ Hz que integra para 1H que pertenece al H unido al C-4; en 3.26 ppm aparece la señal simple que integra para 3H que pertenece al metoxilo; de 3.21-3.40 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H, que corresponden al C-6; de 3.47-3.54 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al C-5; en 5.38 ppm aparece un cuarteto con $J_1=14.4$ Hz y $J_2=7.5$ Hz que integra para 1H correspondiente al C-8; y por último aparece una señal múltiple de 7.21-7.38 ppm que integra para los 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C se observan señales en 16.3, 16.6 y 17.8 ppm las cuales pertenecen a los dos metilos unidos al C-3 y otro unido al C-8 respectivamente; la señal que se encuentra en 31.0 ppm corresponde al C-4; en 40.0 ppm se encuentra la señal del C-3 (cuaternario); en 50.6 ppm aparece la señal del C-8; en 55.6 ppm aparece la señal correspondiente al C-5 quiral; en 58.8 ppm se encuentra la señal del metoxilo; en 74.4 ppm se observa la señal del C-6; de 127.8-128.3 ppm se observa la señal del anillo aromático, en 137.1 ppm está la señal del C *ipso* vecino al C-8 y en 177.7 ppm la señal del carbonilo correspondiente a la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 261 (6.7%) y el fragmento a m/z 202 del pico base.

REACCIONES DE ALQUILACIÓN CON: BROMURO DE ETILO

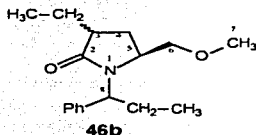
En las reacciones de alquilación donde se utilizó el bromuro de etilo, también se obtuvieron varios productos, el rendimiento es del 70% en promedio y las mezclas diastereoméricas obtenidas variaron con las diferentes condiciones de reacción (ver tabla 3, pág 70) según para cada caso.



TRABAJA CON
FALLA DE ORIGEN

Dentro del grupo de compuestos obtenidos con etilo está **45b** el cual proporciona los siguientes datos espectroscópicos: En el espectro de IR en 3062, 3030 y 1602 cm^{-1} se observan las bandas aromáticas, en 1664 cm^{-1} se observa la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 1114 y 1252 cm^{-1} se observan las bandas del éter; en 2932 y 2975 cm^{-1} se observan las bandas para la parte alifática. En el espectro de RMN de ^1H se mencionan sólo algunas señales, las cuales permiten demostrar que se tiene al grupo etilo α al carbonilo; en 0.95 ppm se observa una señal triple con $J=7.6$ Hz que integra para 3H que corresponden al CH_3 del etilo unido al C-3; de 1.36-1.48 ppm una señal múltiple que integra para 2H asignados al C-4; en 1.74 ppm aparece una señal triple dobleteada con $J_1=8.9$ Hz y $J_2=8.5$ Hz que integra para 2H del etilo unido al C-3; en 2.54 ppm se encuentra una señal doble de doble de dobles con $J_1=13.7$ Hz, $J_2=9.4$ Hz y $J_3=4.4$ Hz que integra para 1H correspondiente al C-3; en 3.25 ppm se observa una señal simple que integra para 3H del metoxilo; de 3.4-3.5 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H del C-6; de 3.5-3.6 aparece una señal múltiple que integra para 1H correspondiente al C-5; en 4.13 ppm se encuentra una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que se asignó al HA del sistema AB del C-8 y en 4.89 ppm se

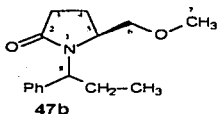
encuentra otra señal doble con $J=15$ Hz que integra también para 1H que corresponde al HB del sistema AB del CH_2 bencilico. En el espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 11.6 ppm que corresponde al CH_3 del etilo unido al C-3; se observa una señal en 24.9 ppm que se le asignó al CH_2 del etilo unido al C-3; en 28.2 ppm aparece la señal correspondiente al C-4; otra señal en 42.0 ppm que corresponde al C-3; en 55.0 ppm la señal corresponde al C-5; en 58.8 ppm aparece la señal que corresponde al C-7; en 73.7 ppm se encuentra la señal del C-6; las señales de 128.5-128.3 ppm corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 137.5 corresponde al carbono *ipso* adyacente al C-8; finalmente la señal en 177.2 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 247 (3.7%) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



FALTA CON
 FALLA DE ORIGEN

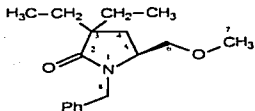
También se separó el compuesto de la forma **46b** en donde se describe de la siguiente manera: en el espectro de IR en 3061, 3028 y 1601 cm^{-1} se observan bandas aromáticas; en 1684 cm^{-1} aparece la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 1118 y 1253 cm^{-1} las bandas del éter; y por último se observan en 2965 y 2931 cm^{-1} las bandas para la parte alifática. En el espectro de RMN de ^1H aparecen las siguientes señales: en 0.92 ppm aparece una señal triple con $J=2.7$ Hz que integra para 3H que corresponden al CH_3 del etilo unido al C-3; en 0.96 ppm se encuentra otra señal triple a campo más bajo con $J=3.6$ Hz que integra para 3H que se asignaron al CH_3 del etilo unido al C-8 bencilico; de 1.26-1.63 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H que se asignaron al C-4; de 1.85-2.15 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 4H que se asignaron a los 2 CH_2 de los etilos; en 3.25 ppm se

observa una señal simple que integra para 3H del metoxilo; en 3.29 ppm aparece una señal doble de dobles con $J_1=9.8$ Hz y $J_2=4.9$ Hz que integra para 1H que se asignó al HA del sistema ABX comprendido por el CH_2 del C-6 y el protón del C-5; en 3.38 ppm se observa una señal doble de dobles con $J_1=10$ Hz y $J_2=4$ Hz que integra para 1H que se asignó al HB del sistema ABX formado por el CH_2 del C-6 y el H unido al C-5; aparece una señal múltiple de 3.59-3.65 ppm que integra para 1H que se asignó al Hx del sistema ABX comprendido por el CH_2 del C-6 y el CH del centro quiral (C-5); desaparecen las señales dobles de los hidrógenos bencílicos del sistema AB del C-8 bencílico y en 5.30 ppm aparece una señal doble de dobles con $J_1=5.4$ Hz y $J_2=5.4$ Hz que integra para 1H que se asignó al H del C-8, lo cual indica que este H esta interaccionando con un CH_2 ; finalmente de 7.20-7.45 ppm se observa una señal múltiple que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C se encuentra una señal en 15.2 ppm que corresponde al CH_3 del etilo unido al C-3; en 17.9 ppm se encuentra la señal del CH_3 del etilo unido al C-8; una señal en 21.6 ppm que se asignó al CH_2 del etilo unido al C-3; una señal en 30.2 ppm que se asignó al CH_2 del etilo unido al C-8; aparece una señal en 23.7 ppm que corresponde al C-4; otra señal en 39.0 ppm que corresponde al C-3; en 104.2 ppm la señal corresponde al C-8; en 64.0 ppm la señal se asignó al C-5 quiral; la señal en 73.5 ppm corresponde al C-6; en 68.0 ppm la señal corresponde al C-7; se encuentran también las señales de 127.4-128.5 ppm correspondientes al anillo aromático; la señal en 130.9 ppm corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; por último la señal en 176.3 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 279 (16.2%) y el fragmento a m/z 149 del pico base.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El siguiente compuesto se describió como **47b** por lo que sus datos espectroscópicos se mencionan a continuación. En el espectro de IR se observan en 3063, 3033 y 1605 cm^{-1} las bandas aromáticas, en 1673 cm^{-1} se encuentra la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 1116 y 1252 cm^{-1} se observan las bandas del éter, en 2934 y 2975 cm^{-1} se observan las bandas para la parte alifática. En el espectro de RMN de ^1H se describen las siguientes señales: en 1.22 ppm aparece una señal triple que integra para 3H que se asignaron al CH_3 del etilo unido al C-8; de 1.77-1.91 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2H por lo tanto se asigno al CH_2 del etilo unido al C-8; de 1.98-2.11 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 2H unidos al C-4; en 2.34 ppm se encuentra una señal triple que integra para 2H que se asigno al C-3; en 3.23 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3H correspondientes al metoxilo (C-7); en 3.35 ppm aparece una señal doble de doble de dobles con $J_1=14.6$ Hz, $J_2=9.9$ Hz y $J_3=4.6$ Hz que integra para 2H correspondientes al C-6; de 3.56-3.66 ppm hay una señal múltiple que integra para 1H correspondiente al protón del C-5; en 5.51 ppm aparece un cuarteto con $J=5.6$ Hz que integra para 1H correspondiente al C-8; finalmente se encuentra una señal múltiple de 7.24-7.33 ppm que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C se encuentran las señales en: 15.2 ppm se encuentra el CH_3 del etilo unido al C-8; en 21.5 ppm se observa el CH_2 del etilo unido al C-8; en 23.0 ppm se encuentra la señal del C-4; en 30.0 ppm se encuentra la señal para el C-3; en 56.9 ppm se encuentra la señal del C-5 quiral; en 58.8 ppm se encuentra el C-7; en 73.5 ppm se observa la señal correspondiente al C-6; en 103.8 ppm se encuentra la señal del C-8; de 127.2-128.4 ppm se encuentra las señales del anillo aromático; en 136.8 ppm se observa la señal del carbono *ipso* adyacente al C-8; finalmente en 175.6 ppm se observa la señal del carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 247 (10.6%) y el fragmento a m/z 91 del pico base.

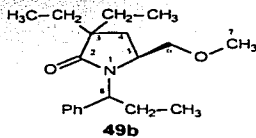


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

48b

Para el producto **48b** la descripción espectroscópica es la siguiente: en el espectro de IR se observan bandas en 3062, 3032 y 1602 cm^{-1} que corresponde a la parte aromática; en 1684 cm^{-1} hay una banda aguda perteneciente al carbonilo de la lactama; en 1114 y 1254 cm^{-1} aparecen las bandas del éter y en 2965 y 2930 cm^{-1} se encuentran las bandas para la parte alifática. Para el espectro de RMN de ^1H se describen las siguientes señales: en 0.80 ppm se encuentra una señal triple con $J=7.7$ Hz que integra para 3H que se asigna a uno de los CH_3 de los etilos unidos al C-3 y en 0.88 ppm se encuentra otra señal triple con $J=7.4$ Hz que integra para 3H que se asigna a otro CH_3 de los etilos unidos al C-3; de 1.43-1.66 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 4H que se asignaron a los 2 CH_2 de los etilos, de 1.81-1.89 ppm se observa un doble de dobles con $J_1=8.2$ Hz y $J_2=8.2$ Hz que integra para 2H que se asignaron al C-4; en 3.25 ppm aparece la señal simple que integra para 3H correspondientes al metoxilo; de 3.28-3.40 ppm una señal múltiple que integra para 3H, uno corresponde al H unido al C-5 y los otros 2H al C-6; en 4.17 ppm aparece una señal doble con $J=14.6$ Hz que integra para 1H del sistema AB que pertenece al H_A del CH_2 del C-8 y en 4.84 ppm aparece una señal doble con $J=14.6$ Hz que integra también para 1H del sistema AB que pertenece al H_B del CH_2 del C-8, finalmente la señal múltiple de 7.22-7.27 ppm indicando la presencia de 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C , aparecen las siguientes señales: en 8.7 y 11.3 ppm se encuentran los CH_3 de los etilos unidos al C-3; en 29.3 y 30.1 ppm hay dos señales que se asignaron a los 2 CH_2 de los etilos; en 30.7 se encuentra la señal del C-4; en 45.1 ppm se observa la señal del C-8; en 47.9 ppm se encuentra el C-3

(cuaternario); en 54.1 ppm se observa la señal del C-5 quiral; en 58.8 ppm se encuentra el C-7; en 74.9 ppm se observa la señal del C-6; de 127.2-128.3 ppm se encuentran las señales del anillo aromático; en 137.4 ppm se observa la señal del carbono *ipso* adyacente al C-8; finalmente en 178.9 ppm se observa la señal del carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 274 (1.7%) y el fragmento a m/z 217 del pico base.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para el producto **49b** se describen los siguientes datos espectroscópicos. En el espectro de IR se observan en 3059, 3029 y 1610 cm^{-1} las bandas aromáticas, en 1659 cm^{-1} se encuentra la banda aguda del carbonilo de la lactama; en 1112 y 1251 cm^{-1} se observan las bandas del éter, en 2945 y 2978 cm^{-1} se observan las bandas para la parte alifática. El espectro de RMN de ^{13}C de este producto es el siguiente: en 15.3, 15.8 y 17.9 ppm se observan las tres señales para los 3 CH_3 de los etilos; en 21.7 ppm se encuentra la señal para los 2CH_2 de los etilos; en 30.2 ppm se encuentra la señal del C-4; en 53.9 ppm aparece la señal del CH_2 del etilo unido al C-8; en 57.26 ppm se encuentra la señal para el C-5 quiral; en 59.0 ppm se aparece la señal del metoxilo; en 63.9 ppm se encuentra el C-3 cuaternario; en 73.5 ppm se observa la señal del C-6; en 102.8 ppm se encuentra la señal del C-8; de 127.5-128.6 ppm se encuentran las señales del anillo aromático; en 136.5 ppm se observa la señal del carbono *ipso* adyacente al C-8; finalmente en 177.61 ppm se observa la señal del carbonilo de la lactama. Cabe señalar que en el espectro de RMN de ^1H no se pudieron observar las señales características del compuesto **49b** debido a una interferencia de una impureza presente en los disolventes con los cuales se separó en la columna (AcOEt-Hex) por lo que la

identificación de este producto solo se consideraron los espectros de IR, RMN de ^{13}C y el apoyo de la cromatografía de gases-masas, para aclarar las señales del espectro de RMN de ^1H .

En general se obtuvieron productos de alquilación en posición alfa al carbonilo en mayor proporción, sin embargo, los productos de alquilación diferentes de estos, también existieron debido a las diferentes condiciones de reacción, que influyeron en los resultados obtenidos (ver tablas 2 y 3). A continuación se muestra la discusión de los resultados.

No.	Producto	Base	Temperatura	Ad. de Li-I	Pcto Monoalquilado	Pcto. Dialquilado	Pcto. Trialquilado	Rcto. quim. %	Relación trans/cis en C-3
1	47a	LHMDS 12 eq	Varación ^a	X	si en C-8	—	—	53	—
2	45a, 48a	LHMDS 22 eq	Varación	X	si	si en C-3	—	70, 19	53/47
3	45a	LHMDS 12 eq	Constante ^a	X	si	—	—	64	78/22
4	45a	LHMDS 22 eq	Constante	X	si	—	—	69	81/19
5	45a	LHMDS 12 eq	Varación	✓	si	—	—	62	87/13
6	45a	LHMDS 22 eq	Varación	✓	si	—	—	71	83/17
7	45a	LHMDS 12 eq	Constante	✓	si	—	—	58	89/11
8	45a	LHMDS 22 eq	Constante	✓	si	—	—	64	90/10
9	45a, 46a, 49a	LDA 12 eq	Varación	X	si	si	si	61, 22, 8	86/14
10	45a	LDA 22 eq	Varación	X	si	—	—	69	55/45
11	45a	LDA 12 eq	Constante	X	si	—	—	55	89/11
12	45a	LDA 22 eq	Constante	X	si	—	—	68	82/18
13	45a	LDA 12 eq	Varación	✓	si	—	—	57	73/27
14	45a	LDA 22 eq	Varación	✓	si	—	—	68	80/20
15	45a	LDA 12 eq	Constante	✓	si	—	—	62	91/9
16	45a	LDA 22 eq	Constante	✓	si	—	—	65	88/12

Tabla 2 En todas las reacciones expuestas en esta tabla se recuperó parte de la materia prima y se utilizó Yoduro de metilo como agente alquilante. ^aVaración= De -78°C a temperatura ambiente, ^bConstante=-78°C; ✓=Si hubo adición de LiI, X=No hubo adición.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No.	Producto	Base	Temperatura	Ad. de U-Br	Pdo. Monoalquilado	Pdo. Dialquilado	Pdo. Trialquilado	Rdo. quim. %	Relación trans/cis en C-3
17	45b	LHMDS 12 eq	Vanación ^a	X	si	—	—	65	60/40
18	45b, 48b	LHMDS 22 eq	Vanación	X	si	si en C-3	—	62, 32	58/42
19	45b	LHMDS 12 eq	Constante ^b	X	si	—	—	71	81/19
20	45b	LHMDS 22 eq	Constante	X	si	—	—	74	80/20
21	45b	LHMDS 12 eq	Vanación	✓	si	—	—	69	88/12
22	45b, 49b	LHMDS 22 eq	Vanación	✓	si	—	si	65, 11	70/30
23	45b	LHMDS 12 eq	Constante	✓	si	—	—	72	74/26
24	45b	LHMDS 22 eq	Constante	✓	si	—	—	79	90/10
25	46b	LDA 12 eq	Vanación	X	—	si	—	82	—
26	45b	LDA 22 eq	Vanación	X	si	—	—	29	82/18
27	45b	LDA 12 eq	Constante	X	si	—	—	73	87/13
28	45b, 48b	LDA 22 eq	Constante	X	si	si en C-3	—	59, 27	90/10
29	45b	LDA 12 eq	Vanación	✓	si	—	—	73	70/30
30	46b	LDA 22 eq	Vanación	✓	—	si	—	16	—
31	45b	LDA 12 eq	Constante	✓	si	—	—	81	72/28
32	47b	LDA 22 eq	Constante	✓	si en C-6	—	—	46	—

Tabla 3 En todas las reacciones expuestas también se recuperó materia prima, y como agente alquilante se utilizó el Bromuro de etilo.

^aVanación= De -78°C a temperatura ambiente; ^bConstante=-78°C; ✓=Si hubo adición de LiBr; X=No hubo adición.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

▶ PARTICIPACIÓN DE LA BASE (LDA, LHMSD)

Cuando se utilizaron 1.2 eq de alguna de las dos bases (LDA, LHMSD) utilizadas, se observó que se favorece la alquilación en el carbono 3 preferentemente se obtienen productos de monoalquilación (**45 (a,b)**) como una mezcla diastereomérica y como subproducto el alquilado en la posición 3 y 8 (**46 (a,b)**), aunque este último sólo se obtiene cuando se llega a variar la temperatura.

Cuando se aumenta la concentración de la base (2.2 eq) se observa que se obtiene producto dialquilado en el carbono 3 (**48 (a,b)**) obteniéndose un centro cuaternario en esta posición caracterizado por los métodos espectroscópicos empleados, pero también se llega a obtener producto con alquilación en ambas posiciones el cual es un isómero del producto antes mencionado, este comportamiento se observa para los 2 grupos alquilo utilizados, por lo que podemos decir que el halogenuro del agente alquilante no estaría influyendo en la posición de los productos de alquilación en posición bencílica.

▶ PARTICIPACIÓN DE LA TEMPERATURA

Variando esta condición de reacción (de -78°C a temperatura ambiente) se observó que se obtuvo como máxima alquilación los productos trialquilados (**49 (a,b)**), es decir, productos disustituídos en el carbono 3 y monosustituído en el carbono 8, además de producto dialquilado solo en el carbono 3 (**48a**) para cuando se usó yoduro de metilo; pero cuando se hizo reaccionar con el bromuro de etilo, se observó que aumenta el producto alquilado en ambas posiciones (**46b**), y cuando se usa un exceso de base y se varía la temperatura se observa que el producto favorecido es el dialquilado en el carbono 3 (**48b**) obteniéndose un centro cuaternario, además de producto monoalquilado en el carbono 3 (**45b**) y sólo en un caso se obtuvo un producto de monoalquilación en carbono 8 (**47b**), cabe mencionar que este último fue cuando se adicionó el halogenuro de litio.

Cuando se hicieron las reacciones a temperatura constante se observó que el producto mayoritario siempre fue el monoalquilado en posición 3 (**45 (a,b)**) como

una mezcla diastereoisomérica en una buena proporción para el producto *trans* (entre 80 y 90%) y el producto *cis* en una relación de 10-20%, tanto para el producto etilado como para el metilado.

► PARTICIPACIÓN DE HALOGENURO DE LITIO

De acuerdo a la literatura¹³, la adición de halogenuro de litio se utiliza para aumentar la estereoselectividad, en este trabajo se quiso observar la participación de estos compuestos en la alquilación de la posición bencílica y de acuerdo a los resultados obtenidos, sí se observa una mayor diastereoselectividad con respecto a las otras reacciones donde no se adicionaron los halogenuros de litio, la mayor diastereoselectividad se observa cuando se llevan a cabo las reacciones con 1.2 eq y 2.2 eq de base y la temperatura constante tanto para el etilo como con metilo y cuando se varía la temperatura disminuye ligeramente la diastereoselectividad.

Cuando las reacciones se mantienen a temperatura constante y se realizan con adición de halogenuro de litio solo se observan productos de monoalquilación y cuando se varía la temperatura con la presencia de halogenuro de litio, se llegó a observar un producto de dialquilación **46b** y trialquilación **49b** (ver tabla 3, renglón 22 y 30) para el caso del etilo a diferencia del metilo en donde se observaron solo productos de monoalquilación. (Tabla 2)

NOTA: Cabe señalar que en todas las reacciones se recuperó materia prima.

10. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que:

1. La temperatura es el factor más determinante que favorece la alquilación en posición bencílica, además de la obtención de productos de di y trialquilación.
2. Con respecto al uso de exceso de base y temperatura constante se observan preferentemente productos de monoalquilación, por lo tanto podemos decir que la base no es factor determinante en la alquilación de la posición bencílica.
3. Sólo se observa un caso de producto de alquilación en el carbono 8 con la participación de halogenuro de litio, por lo que podemos concluir que este factor tampoco es decisivo en la alquilación de la posición bencílica.
4. En este trabajo también se demostró que las lactamas de cinco miembros, no solo se alquilan en la posición alfa al carbonilo como menciona Meyers y Still²⁷ en su trabajo.

II. SUGERENCIAS

Cuando se realicen reacciones donde se generen enolatos, se deberá tener un cuidado especial en el control de la temperatura para no obtener subproductos en otras posiciones que sean factibles que se formen aniones litiados.

En este proyecto se seguirán estudiando y analizando otros factores como: Halogenuros de alquilo (R-Cl) y la participación de un codisolvente para descubrir con mayor certeza los factores que influyen en la alquilación de dicha posición.

Por otro lado, el grupo bencilo no es un grupo protector adecuado para lactamas donde se generen enolatos, ya que puede haber subproductos en esta posición y con mayores posibilidades si la temperatura no se controla adecuadamente, afectando así la regioselectividad si es que no se requiere de este tipo de productos.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith, M. B. Organic Synthesis, 1ª ed., Ed. Mc GrawHill, USA, **1994**.
2. Goth, A. Farmacología Clínica, 12ª. ed., Ed. Médica Panamericana, México, **1990**.
3. Ager, D. J.; East, M. B. Asymmetric Synthetic Methodology, 1a. ed., Ed. CRS, USA, **1996**.
4. Juaristi, E. Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional, 1ª. ed., Ed. Sistema Nacional de Educación Tecnológica de la SEP, México, **1989**.
5. Procter, G. Asymmetric Synthesis, 1ª ed., Oxford Science Publ., Great Britain, **1996**.
6. Vega, G. Química Orgánica para Estudiantes de Ingeniería, 2ª ed., Ed. Alfaomega, México, **2000**.
7. Morrison, R. T.; Boyd, R. N. Química Orgánica, 5ª. ed., Ed. Prentice-Hall, México, **1998**.
8. Solomons, T. W. G. Química Orgánica, 2ª. ed., Ed. Limusa Wiley, México, **2000**.
9. Wade, L. G. Química Orgánica, 3ª. ed., Ed. Limusa, México, **1996**.
10. McMurry, J. Química Orgánica, 5ª ed., Ed. Thomson Editores México, **2001**.
11. Patrick, G. Organic Chemistry, 1ª ed., Ed. Bios, USA, **2000**.

12. Ege, S. Química Orgánica. Estructura y Reactividad, 3ª ed., Ed. Reverté, S.A., España, **1997**.
13. a) Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; Simson, M.; Seebach, D. *Synthesis*, **1993**, 1271-1290. b) Becerril-Espinosa, A.; Licenciatura. Síntesis estereoselectiva de α , β -diaminoácidos a partir de la 1-metil-4-N-[(S)- α -feniletil]-1,4-benzodiazapin-2,5-diona. UNAM. México, D. F. **2002**.
14. Primo, Y. E. Química Orgánica Básica y Aplicada. De la Molécula a la Industria, 1ª ed., Ed. Reverté, España **1995**.
15. Hicks, J. J. Bioquímica, 1ª ed. Ed. Mc Graw-Hill, México, **2001**.
16. Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. Bioquímica, 2ª ed., Ed. Omega, S. A., España, **1995**.
17. Katzung, B. G. Farmacología Básica y Clínica, 4ª ed., Ed. Manual Moderno, México, **1991**.
18. Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2245-303.
19. Best, C. H.; Taylor, N. B. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica, 12ª ed., Ed. Médica Panamericana, México, **1993**.
20. Carreón-Sánchez R.; Maestría. Estudio de Diastereoselección en la Alquilación de (5S)-N-Bencil-5-alcóximetil-2-pirrolidinonas. UNAM. Instituto de Química. México, D.F. **1998**.
21. Guyton, A. C.; Hall, J. E. Tratado de Fisiología Médica, 9ª ed., Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, **1998**.
22. Goodman, L. S.; Gilman, A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ª ed., Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México, **1996**.

23. Alberca, R.; López-Pousa, S. *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*, 1ª ed., Ed. Médica Panamericana, España, **1998**.
24. Gu, Q. Z. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1995**, *5*, 1973-1976.
25. Acher, F. *Synthesis*, **1997**, *8*, 863-865.
26. Young, D. W. *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 4667-4670.
27. Meyers, A. I.; Still, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4405-4407.
28. Jones, K.; Woo, K. C. *Tetrahedron Letters*, **1991**, *47*, 6949-6952.
29. Breña, V. L.; Carreón, S. R.; Cruz, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1019-1026.
30. Bragg, R. A.; Clayden, J.; Menet, C. J. *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 1955-1959.