



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

T E S I S

Que para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Presenta:

Dulce Ivonne Vargas Perez

Director:

Dr. Manuel López Ortiz



Ciudad de México

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

DIRECCIÓN

**JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN
ESCOLAR
PRESENTE.**

Comunico a usted que la alumna VARGAS PEREZ DULCE IVONNE,
con número de cuenta 309339449 de la carrera de Q. F. B.,
se le ha fijado el día 24 del mes de Febrero de 2020 a las 13:00 hrs.,
para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes
profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

PRESIDENTE	Q.F.B. EVANGELINA MERCADO MARÍN
VOCAL	DR. MANUEL LÓPEZ ORTÍZ
SECRETARIO	DRA. ALBERTA LOURDES CASTILLO GRANADA
SUPLENTE	Q.F.B. ARMANDO AGUIRRE GUZMÁN
SUPLENTE	DR. RODRIGO GONZÁLEZ OLVERA

El título de la tesis que se presenta es: **Síntesis de (1R,4R)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1] heptano.**

Opción de titulación: **Tesis Experimental**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad de México, a 05 de Febrero de 2020.

DR. VICENTE JESUS HERNÁNDEZ ABAD
DIRECTOR
DIRECCIÓN

RECIBÍ:
OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES
Y DE GRADO

Vo.Bo.

DRA. RAQUEL METRAN GALDE
JEFA DE LA CARRERA DE Q.F.B.



Dirección General de Asuntos
del Personal Académico



A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico ya que este trabajo contó con el apoyo económico del proyecto PAPIIT IN225916.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, porque además de todos los conocimientos brindados, cada uno de sus profesores me enseñó cuán importante es la calidad humana, ya que, la ciencia sin conciencia es nada.

Al Dr. Manuel López Ortiz por enseñarme que se aprende mucho más de las derrotas que de las victorias, porque cada fracaso, solamente es el descubrimiento de una nueva forma de cómo no se deben hacer las cosas.

Al M. en C. Iván Monsalvo Montiel porque fue el primero en creer que tenía la capacidad para trabajar en un laboratorio de síntesis y brindarme la oportunidad de acoger el lugar que ahora, es mi segundo hogar.

Al M. en C. Sebastián Martínez Flores por enseñarme a trabajar y darme el criterio necesario para llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Rodrigo González Olvera, por todo el apoyo que me brindo para llevar a su término este proyecto, porque la experiencia, sin duda, es el mejor regalo que nos hace un profesor.

A Otoniel, Eduardo, Diego, Marco, Andrea, Rene y Erick porque aprender es una condición de vida, y sin duda alguna, porque gracias a ustedes descubrí que no hay nada más hermoso que lo que se aprende enseñando.



Para mi familia, porque hoy, mañana y siempre van a ser el motor de mi vida.

Para **Karina Perez López**, mi amada madre, porque ahora entiendo lo inmensamente valioso que es tener una guía en la vida, nadie nos enseña a vivir (y a veces es nuestra necesidad lo que nos permite aprender), te agradezco por siempre haber tenido el coraje para hacer lo correcto para mí aun cuando te iba a doler a ti, esta, es la lección más valiosa que aprendí de ti mamá... Que el amor nunca te ciegue de hacer lo correcto, esta, es la mayor muestra de amor verdadero.

A mi padre, **Jorge Vargas Gómez**, porque lo que soy es el resultado de todas tus decisiones, tanto las buenas, como las malas, recuérdalo siempre y sábetelo, que siempre has hecho lo correcto, porque ahora entiendo que no sería lo que soy de no haber sido por tí.

A mis amados hermanos **Daniel, Angélica, Ángel y Paty**, porque cada vez que siento que no encuentro salida y que quiero darme por vencida, verlos me recuerda lo afortunada que soy de tenerlos, porque agradezco infinitamente que sean mis cómplices y consuelo, porque, aunque no lo recuerden, siempre han sido el principal y más grande de todos mi motivos para continuar.

Para **Enrique Oswaldo Perez López** porque has estado desde el comienzo, consintiéndome y apoyándome... siempre has sido mi segundo padre, te amo.

Para mi bisabuelita **Lidia Gómez Isidro** porque la convivencia en familia no habría sido nunca igual sin tu café y tus frijoles abuelita.

Para mi abuelita **Albina López Gutiérrez**, porque mi infancia a tu lado fue maravillosa, sin duda, nada me hace sentir más feliz que llegar a tu casa y oler tu comida (especialmente el pescado empanizado), porque me has enseñado que no importa la edad, siempre se debe de tener una meta en la vida, porque al final de cada día, eso es lo que nos mantiene vivos.



Dedicatorias

Para mi abuelita **Guadalupe Vargas Gómez** porque sin duda siempre ha sido un ejemplo de persistencia ante la vida, porque ante todas las adversidades, me has enseñado que lo primero y lo más importante por sobre todas las cosas, siempre es la familia.

A mi amado abuelito, **José de Jesús Perez Vega**, que se ha convertido en la más grande y cálida corriente de aire bajo mis alas...

A mi mejor amiga **Perla Iris Reséndiz Rea**, son muchos años de aventuras, han sido muchos centímetros desde entonces (tanto de alto como de ancho) y aun nos faltan muchos centímetros más, porque al paso de los años las buenas amistades se fortalecen y aun en la distancia, sé que te tengo y sabes que me tienes, te amo bebé, por llegar a mi casa y saber que también es tuya.

Para mi mejor amigo **José Mauricio Rosales Riego**, siempre en la buenas y sin ninguna falta en las malas, porque llevamos muchos años de compartir dolores y risas, jugando al ajedrez de la vida, conociendo nuestro proyectos de vida... ¡Y lo que nos falta!

A **Marcelo Jorge Arcos de la Cruz**, porque siempre has visto a mi familia como tuya, no tengo forma de pagarte ni existen palabras suficientes para agradecerte el amor que nos has dado, por eso y muchas cosas más ¡Mil gracias!

Para "**el amor de mi vida**" porque a tu lado descubrí que el amor no es el torbellino de emociones que la mayoría de las personas piensa, es la calma que trae simplemente estar a tu lado...

*¡Infinitamente gracias, porque sin ustedes, esto
jamás habría sido posible!*



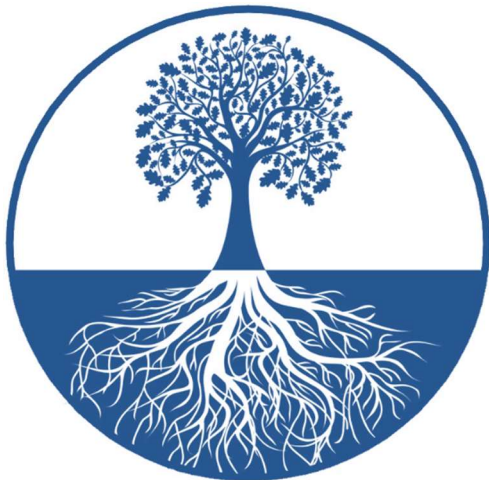


“Te voy a decir lo que me decía mi abuela; recuerda hijo, los gitanos somos mitad gitanos, mitad ilusión, ¡No le pertenecemos a nadie y nadie nos pertenece!”

Jóse de Jesús Perez Vega, mi amado abuelito.

“Altísimo Señor, no te preocupes por el pan nuestro de cada día, porque eso es cosa nuestra, para eso somos hombres, pero no nos dejes sin el sueño de cada noche porque sin él nada somos nosotros, que tal vez sólo seamos un sueño que tu sueñas.”

Facundo Cabral





Que suerte he tenido de nacer.

Qué suerte he tenido de nacer,
para estrechar la mano de un amigo,
y poder asistir como testigo
al milagro de cada amanecer.

Qué suerte he tenido de nacer,
para tener la opción de la balanza,
sopesar la derrota y la esperanza,
con la gloria y el miedo de caer.

Qué suerte he tenido de nacer,
para entender que el honesto y el perverso
son dueños por igual del universo
aunque tengan distinto parecer.

Qué suerte he tenido de nacer
para callar cuando habla el que más sabe,
aprender a escuchar, ésa es la clave
si se tiene intenciones de saber.

Qué suerte he tenido de nacer,
y lo digo sin falsos triunfalismos
la victoria total, la de mí mismo,
se concreta en el ser y en el no ser

Qué suerte he tenido de nacer,
para cantarle a la gente y a la rosa
al perro y al amor y a cualquier cosa
que pueda un sentimiento recoger.

Qué suerte he tenido de nacer,
para tener acceso a la fortuna
de ser río en lugar de ser laguna,
de ser lluvia en lugar de ver llover.

Qué suerte he tenido de nacer,
para comer a conciencia la manzana
sin el miedo ancestral a la sotana
o a la venganza final de lucifer.

Pero sé, bien que sé,
que algún día también me moriré.
Y si ahora vivo contento con mi suerte
sabe dios qué pensaré cuando mi muerte,
¿cuál será en la agonía mi balance?, no lo sé,
nunca estuve en ese trance.

Pero sé, bien que sé,
que en mi viaje final escucharé
el ambiguo tañir de las campanas
saludando mi adiós y otra mañana,
y otra voz, como yo, con otro acento,
cantará a los cuatro vientos...

¡Qué suerte he tenido de nacer!

Alberto Cortez.



1. ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS, FÓRMULAS Y SIMBOLOS	4
2. INTRODUCCIÓN	8
3. MARCO TEORICO	9
3.1. Química medicinal	9
3.1.1. Introducción a la química medicinal.....	9
3.1.2. La farmacia y su relación con la química medicinal.....	9
3.1.3. Relación entre actividad terapéutica y estructura molecular.....	10
3.2. Importancia de la quiralidad	10
3.2.1. Estructura molecular y quiralidad.....	10
3.2.2. Quiralidad en la química medicinal	11
3.2.3. Modificación de la actividad farmacológica debido a la quiralidad.....	12
3.3. Heterociclos con actividad biológica	13
3.3.1. Importancia de los heterociclos en la química medicinal	13
3.3.2. Heterociclos de interés farmacéutico.....	14
3.3.3. Sistemas diazabicycloheptano.....	16
3.3.4. Características del 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.....	16
3.3.5. Síntesis de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	19
3.3.6. Síntesis de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.....	21
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
5. HIPÓTESIS.....	26
6. OBJETIVOS.....	27
6.1. Objetivo general.....	27
6.2. Objetivos particulares.....	27
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	28
7.1. Métodos y técnicas generales.....	28
7.2. Materiales	29



7.2.1. Reactivos y materias primas.....	29
7.2.2. Disolventes	29
7.2.3. Cristalería	30
7.2.4. Materiales	30
7.2.5. Equipos e instrumentos	31
7.2.6. Reveladores.....	31
8. METODOLOGÍA	32
8.1. Ruta sintética general para la obtención de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.....	32
8.2. Procedimiento para la síntesis de los compuestos 2 – 10.	33
8.2.1. Síntesis de clorhidrato de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (2)	33
8.2.2. Síntesis del ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (3)	33
8.2.3. Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (4).....	34
8.2.4. Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (5).....	35
8.2.5. Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (6)	36
8.2.6. Síntesis de (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(hidroximetil)-1-tosilpirrolidin-3-ol (7)	36
8.2.7. Síntesis de 4-metilbencensulfonato de ((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-tosil-4-(tosil)oxi-pirrolidin-2-il metilo (8)	37
8.2.8. Síntesis de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (9)	38
8.2.9. Síntesis de dibromhidrato de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (10).....	39
9. RESULTADOS.....	40
9.1. Rendimientos, propiedades físicas y espectroscópicas de los intermediarios obtenidos.	40



10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	43
10.1. Estrategia para la síntesis del dibromhidrato de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.....	43
10.1.1. Clorhidrato de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (2).....	43
10.1.2. Ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (3).....	44
10.1.3. (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (4).....	45
10.1.4. (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (5).....	46
10.1.5. (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (6).....	47
10.1.6. (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(hidroximetil)-1-tosilpirrolidin-3-ol (7).....	48
10.1.7. 4-metilbencensulfonato de ((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-tosil-4-(tosil)oxi-pirrolidin-2-il metilo (8).....	48
10.1.8. (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (9).....	49
10.1.9. Dibromhidrato de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (10)...	50
10.2. Caracterización de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.	50
10.2.1. Análisis del espectro de ¹ H-RMN para (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.....	50
11. CONCLUSIONES.....	53
12. REFERENCIAS.....	54
ANEXO.....	58



1. ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS, FÓRMULAS Y SIMBOLOS

%	Por ciento de
° C	Grados Celsius
· HCl	Clorhidrato de
· 2HBr	Dibromhidrato de
δ	Desplazamiento químico (ppm)
Δ	Calor (calentamiento)
2,5-DBH	2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano
3,6-DBH	3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcO ⁻ + Na	Acetato de sodio
AgCl	Cloruro de plata
AINES	Antiinflamatorio no esteroideo
BF ₃ , Et ₂ O	Etereato de trifluoruro de boro
BnNH ₂ / PhCH ₂ NH ₂	Bencilamina
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
brs	Señal ancha
C	Carbono
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno (Diclorometano)
CH ₂ N ₂	Diazometano
CHCl ₃	Cloroformo



col.	Colaboradores
conc.	Concentrado
d	Doblete
D ₂ O	Agua deuterada
dd	Doble de dobles
DIAD	Azodicarboxilato de Diisopropilo
Et ₂ O	Éter etílico
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
H ₂	Hidrógeno molecular
H ₂ O	Agua
HA	Hidroxiapatita
HBr (48%)	Ácido bromhídrico al 48%
HCl	Ácido clorhídrico
HI	Ácido iodhídrico
hrs	Horas
I ₂	Iodo
<i>inv</i> -A	Inversión conformacional del anillo
<i>inv</i> -N	Inversión piramidal del nitrógeno
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (Hz)
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KMnO ₄	Permanganato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LiBH ₄	Borohidruro de litio
m	Multiplete
μ	Receptor opioide



BH ₃ · SMe ₂	Borano en dimetilsulfuro
Me ₂ SO ₄	Sulfato de dimetilo
MeNH ₂	Metilamina
MeOH, CH ₃ OH	Metanol
min	Minutos
MsCl	Cloruro de mesilo
MW	microondas
N	Normalidad
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaHCO ₃ sol.	Bicarbonato de sodio en disolución
NaHSO ₃	Bisulfito de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ AcO ⁻	Acetato de tetrabutilamonio
NH ₄ ⁺ CHO ₂ ⁻	Formiato de amonio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
Pd/C	Paladio sobre carbono
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
psi	Libras por pulgada cuadrada
Py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete



Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

sat.	Saturada
S _N 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
<i>T</i>	Temperatura
<i>t</i>	Tiempo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSN ₃	Azida de trimetilsilano
TsCl	Cloruro de tosilo



2. INTRODUCCIÓN

Hasta hace 500 años los mecanismos de acción de las sustancias químicas en el cuerpo humano eran completamente desconocidos y la introducción de tales sustancias, se realizaba a través de diversas rutas, principalmente, en los alimentos para el tratamiento de enfermedades. Con el paso de los años y el avance de la ciencia, la humanidad comenzó a purificar e identificar cuáles eran los productos químicos responsables de algún efecto determinado en el organismo, buscando principalmente aquellos que ofrecían un beneficio a la salud.¹ No fue sino hasta 1848 cuando Louis Pasteur, un químico y biólogo francés, descubrió la quiralidad cuando separó de forma manual (apoyado por una lupa) por primera vez los dos isómeros del tartrato de sodio y amonio sin embargo, tardó aproximadamente un siglo más descubrir que el fenómeno de la quiralidad desempeña un papel clave en la química medicinal.²

Por otra parte, una de las ramas más estudiadas en química medicinal es la química heterocíclica, esto se debe principalmente, a las propiedades que son conferidas a las moléculas por la presencia de heteroátomos y la restricción conformacional en moléculas bicíclicas. Dentro de las moléculas bicíclicas de interés medicinal para la síntesis de nuevos fármacos, uno de los biciclos más estudiados es el (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, ya que ha demostrado mejorar la actividad biológica cuando sustituye un anillo de piperazina dentro de la estructura de algunos fármacos, sin embargo, su isómero (1*R*,4*R*) no ha sido tan estudiado, posiblemente, se deba a la dificultad de su síntesis y el aumento que esto ocasiona en su costo, por lo que en este trabajo se sintetizó el (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano para su posterior evaluación biológica como bioisómero de diversas moléculas que incluyen un núcleo de piperazina.



3. MARCO TEORICO

3.1. Química medicinal

3.1.1. Introducción a la química medicinal

El hombre, históricamente hablando, ha buscado en la naturaleza la satisfacción de dos necesidades primordiales: alimentos para combatir el hambre para su función y desarrollo y hierbas que sirvan para aliviar el dolor que causan las heridas o enfermedades. Prueba de la constante búsqueda de hierbas que actuaran en beneficio de la salud, son los diversos compendios de las culturas antiguas (China, India, Egiptia, entre otras), estos compendios, proporcionaban remedios de una sola hierba o mezcla de ellas que fueron utilizadas durante miles de años para aliviar males y, aún hoy en día, muchos de estos remedios continúan siendo utilizados como tratamiento de algunas enfermedades.³

Conforme avanzó la ciencia, el hombre comenzó a estudiar las sustancias que contenían dichas hierbas, buscando separarlas, caracterizarlas y evaluarlas, con el propósito de encontrar cuál o cuáles eran las que proporcionaban un beneficio a la salud. Al pasar de los años, estas prácticas se convirtieron en lo que ahora se conoce como química medicinal, la cual, es la rama de la química que estudia el efecto de diversos compuestos en el organismo.

3.1.2. La farmacia y su relación con la química medicinal

La farmacia como ciencia aplicada, puede considerarse como la ciencia del medicamento, desde el descubrimiento y preparación, hasta su evaluación, control, empleo y vigilancia. Por otra parte, se entiende que el principio activo de un medicamento es el *fármaco*, el cual es un compuesto químico de estructura bien definida con utilidad terapéutica o de diagnóstico, que, encontrándose en conjunto con todos los componentes necesarios para proporcionar una vía de dosificación adecuada, es conocido como medicamento.⁴



En este contexto, se entiende que el objetivo principal del estudio químico de los fármacos es proporcionar los conocimientos necesarios para la creación de nuevos fármacos a partir de la elucidación de la relación que existe entre la estructura y propiedades químicas de un fármaco, con la respuesta biológica que causa en el organismo.⁴

3.1.3. Relación entre actividad terapéutica y estructura molecular

Los efectos terapéuticos de casi todos los fármacos se deben a su interacción con los receptores del organismo y estos, a su vez, son las responsables de iniciar los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta al fármaco. Estas interacciones se llevan a cabo por la unión de los fármacos con las diferentes dianas farmacológicas y utilizan todos los tipos conocidos de interacción: iónica, enlace de hidrógeno, hidrófoba, de Van der Waals y covalente. La mayor parte de las interacciones entre fármacos y sus receptores comprende interacciones de varios tipos y se dice que tanto la afinidad del fármaco por su receptor como su actividad intrínseca dependen de su estructura química. Esta relación suele ser bastante rigurosa por lo que cualquier modificación en la molécula del fármaco puede originar cambios importantes en sus propiedades terapéuticas al verse alterada su afinidad a una o más dianas farmacológicas.⁵

3.2. Importancia de la quiralidad

3.2.1. Estructura molecular y quiralidad

La química es la disciplina científica que se encarga de estudiar la materia y sus transformaciones, por lo tanto, resulta evidente que uno de sus objetivos principales es conocer de forma precisa la estructura de las moléculas que forman parte de la materia⁶ y como tal, existen cuatro aspectos generales que definen la estructura molecular:

1. *La constitución*, que hace alusión a los átomos que forman parte de la molécula.
2. *La conectividad*, esta describe la forma en que se encuentran unidos los átomos entre sí.



3. *La configuración*, se refiere a la distinta distribución tridimensional de los átomos que constituyen a dos moléculas con misma constitución y conectividad, pero, aun así, diferentes. Los trabajos de Pasteur en 1848 con los ácidos tartáricos que presentaban estas características permitieron a su vez, que en 1874 Van't Hoff⁷ y Le Bel⁸ propusieran que las moléculas que presentan asimetría lo hacen debido a que poseen átomos de carbono sustituidos con 4 ligandos diferentes y orientados a las esquinas de un tetraedro en cuyo centro está situado el átomo de carbono, estas dos moléculas no son superponibles entre sí y por lo tanto, isoméricas.
4. *La conformación*, se refiere a la orientación en el espacio debida a giros alrededor de los enlaces sencillos de una molécula.

A través de estos descriptores, se puede definir a la quiralidad como una propiedad netamente geométrica, esto quiere decir que una molécula es quiral cuando no es superponible con su imagen en el espejo, y es aquiral cuando sí lo es.⁶

3.2.2. Quiralidad en la química medicinal

En la actualidad, se sabe que la interacción entre un compuesto químico y el organismo se debe a la interacción entre un sustrato y su sitio receptor en el organismo y hasta hace algunos años, fue apreciada la importancia primordial de las sustancias que contienen carbonos quirales en su estructura. Esto se debe a que la respuesta biológica puede diferir de acuerdo con el acomodo espacial que puede tener una molécula. El ajuste de un medicamento en un sitio de recepción específico, se debe a las interacciones que existen en dicho espacio, este efecto ha sido comparado con el ajuste de una llave en una cerradura. El medicamento correcto es la "clave" que puede ajustarse al sitio receptor y activar la respuesta biológica deseada.^{1,9}

Aunque la quiralidad de los compuestos químicos se conoce desde el siglo pasado, cuando Louis Pasteur, pudo separar los cristales con diferentes formas isoméricas de ácido tartárico manualmente, hasta hace algunos años se apreció la importancia primordial de las sustancias que contienen carbonos quirales y su interacción con los sistemas biológicos.¹ Existen diversos medicamentos quirales que, si bien un



estereoisómero es farmacológicamente activo, el otro es inactivo, perjudicial o incluso, presenta una actividad farmacológica diferente. La talidomida, fue el primer fármaco quiral en el que se descubrió un efecto secundario no deseado debido a la quiralidad, este compuesto fue desarrollado a mediados de la década de 1950, como un medicamento que prevenía las náuseas durante el embarazo y en 1961, se descubrió que el compuesto producía anomalías en las extremidades fetales, esta mal formación es conocida como focomelia y se inducía cuando se tomaba durante los primeros 3 meses de embarazo.⁽¹⁰⁾¹¹ Por otra parte, en 1991 se descubrió que el cáncer provocado por el polvo de cuarzo asimétrico, se producía con una mayor incidencia por la forma “*l*” que por la forma “*d*”, lo que proporcionó evidencia de que la respuesta biológica resulta diferente de acuerdo con configuración.¹²

3.2.3. Modificación de la actividad farmacológica debido a la quiralidad

Como ya se vio con antelación, la quiralidad modifica la actividad farmacológica, como es el caso de los fármacos antiinflamatorios no esteroides, mejor conocidos como AINES. Dentro de este grupo de fármacos se encuentran los que presentan un fragmento de ácido 2-arilpropiónico, que pertenecen a un subgrupo importante de fármacos, tal es el caso del Ibuprofeno (Figura 3.2.3.1). Una de las características más importantes de este grupo es que poseen un carbono quiral en el átomo de carbono α al carbonilo y su importancia radica en que la actividad terapéutica de estos agentes la presenta el enantiómero que posee la configuración “*S*” (que generalmente son dextrógiros) mientras que el enantiómero de configuración “*R*” (que generalmente levógiros) tienen baja actividad o son totalmente inactivos.¹³

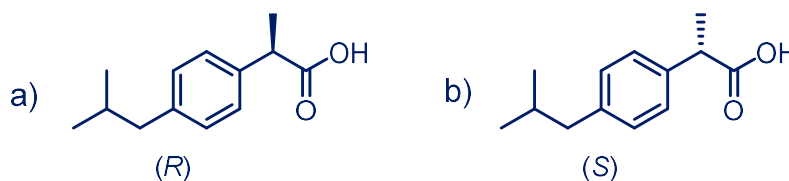


Figura 3.2.3.1 Isómeros de configuración del Ibuprofeno. En el inciso a, se muestra el enantiómero (*R*) mientras que en el inciso b, se muestra al enantiómero (*S*).

Una gran cantidad de fármacos ya han sido reportados donde cada uno de los enantiómeros presenta diferentes actividades biológicas, el Timolol (Figura 3.2.3.2), por



ejemplo, es uno de ellos ya que el enantiómero *S*(–) se prescribe para la angina de pecho y la presión sanguínea alta, mientras que el enantiómero *R*(+) se prescribe en el tratamiento de glaucoma.⁹

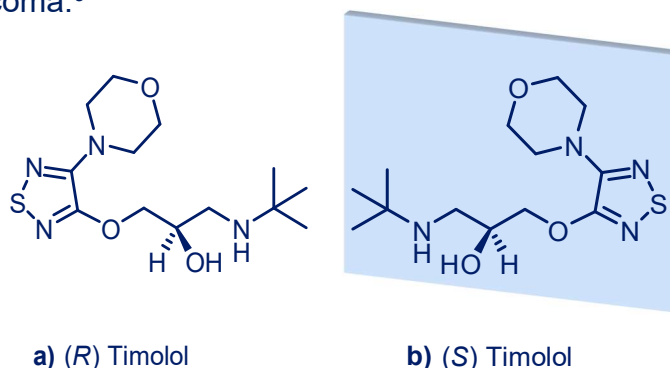


Figura 3.2.3.2 Isómeros de configuración del Timolol. En el inciso *a*, se muestra el enantiómero (*R*) mientras que en el inciso *b*, se muestra al enantiómero (*S*).

3.3. Heterociclos con actividad biológica

3.3.1. Importancia de los heterociclos en la química medicinal

Dentro de la química orgánica, existen diversas áreas de interés para la investigación, sin embargo, una de las más estudiadas es la química heterocíclica. En la actualidad, se sabe que cerca de la mitad de los compuestos orgánicos conocidos incluyen, al menos, un componente heterocíclico y más de la cuarta parte de los trabajos de investigación que se publican, están relacionados con esta rama de la química orgánica.¹⁴

En general, los procesos de investigación que conducen a la identificación de un tratamiento terapéutico efectivo se basan en gran medida a imitar la naturaleza “engañándola” de una manera sutil, entonces, el interés en los heterociclos se debe a que son elementos centrales de una amplia gama de productos naturales como los ácidos nucleicos, aminoácidos, carbohidratos, vitaminas y alcaloides. Sin embargo, los heterociclos desempeñan un papel más importante en el área de la química medicinal, esto se debe a que algunas de las propiedades de un fármaco pueden ser moduladas al realizar una inclusión estratégica de un heterociclo en una molécula, entre las cuales se



incluyen: 1) potencia y selectividad, 2) lipofilicidad, 3) polaridad y 4) solubilidad acuosa. Esta práctica es conocida como bioisosterismo.¹⁵

El concepto de isosterismo entre entidades químicas relativamente simples fue originalmente contemplado por James Moir en 1909 y mejorado en 1919 por Irving Langmuir quien definió que las moléculas son isósteros si contenían el mismo número y arreglo de electrones de valencia. Este concepto fue extendido a sistemas biológicos por Hans Erlenmeyer en 1932, quien ampliara el trabajo de Karl Landsteiner. Erlenmeyer demostró que los anticuerpos no podían discernir entre algunos grupos funcionales y en la década de 1950 Harris Friedman introdujo el término bioisostero, definiéndolo como compuestos que provocan un efecto biológico similar, reconociendo a su vez que existen compuestos que pueden ser isostéricos pero no necesariamente bioisostéricos.¹⁶

Los orígenes del isosterismo clásico se centraron en gran medida en la similitud electrónica de los grupos en lugar de su similitud funcional, pero, a medida que avanzó la investigación en el campo, se hizo evidente que estas reglas muy definidas sobre el isosterismo, aunque poderosas, eran restrictivas, en particular para la química medicinal, por lo que el término bioisostero se amplió hasta arreglos espaciales, propiedades electrónicas, o cualquier otra propiedad fisicoquímica que fuese importante para la actividad biológica.¹⁷

3.3.2. Heterociclos de interés farmacéutico

Debido a la trascendencia que tienen los heterociclos, es evidente que existen diversos estudios donde se asocian algunas de las propiedades terapéuticas con la estructura de dichos heterociclos, esto es con el propósito de llegar al diseño racional de candidatos a fármacos.

En 1996 Willson T. y col.¹⁸ reportan una serie de derivados relacionados con tiadiazol, haciendo la consideración de que estructuras como la tetraciclina y los bifosfonatos (Figura 3.3.2.1) se pueden localizar en el hueso después de una administración sistémica y se unen a la hidroxiapatita (HA) con una alta afinidad, la cual, es el principal componente inorgánico de los huesos. Este estudio tenía como propósito encontrar estructuras de alta



afinidad al hueso para poder desarrollar fármacos de alta afinidad a esta diana y poder tratar trastornos como la osteoporosis y la enfermedad de Paget que están asociadas con el cáncer óseo metastático.

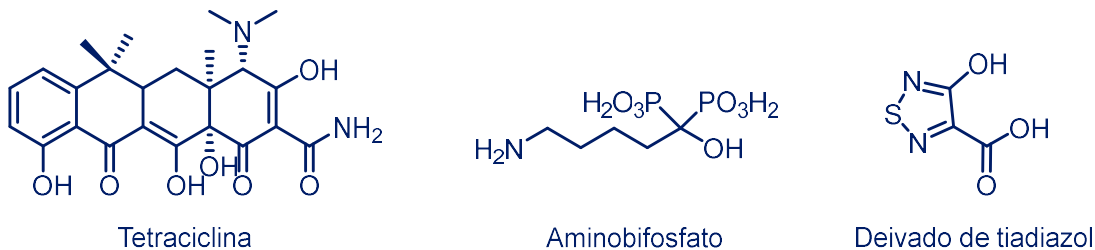


Figura 3.3.2.1 Base de las estructuras realizadas por Willson y col. que demostraron tener una afinidad por HA equivalente a la que presenta la tetraciclina.

En 2004 Broughton y Watson¹⁹ realizaron un análisis minucioso de una base de datos para encontrar heterociclos en fármacos que hubiese llegado a la Fase II o posteriores del desarrollo y lanzamiento de un medicamento, buscando aquellos que presentaran las mejores propiedades de absorción distribución, metabolismo, excreción y toxicidad, con el propósito de realizar el diseño de nuevos fármacos de forma racional asociando la estructura con la respuesta biológica.

Por otra parte, de acuerdo con Gaba y Mohan²⁰ los anillos de imidazol y bencimidazol son los heterociclos que contienen átomos de nitrógeno más importantes ya que son ampliamente explorados y utilizados para la industria farmacéutica para el descubrimiento de nuevos fármacos. Su importancia radica principalmente en sus características estructurales y espaciales, ya que se unen a una gran variedad de dianas farmacológicas, lo que les confiere un amplio espectro de bioactividades, por esta razón se encuentran comúnmente en fármacos antihistamínicos, antihipertensivos, anticancerígenos, antiparasitarios, antifúngicos, etcétera.

Estos, son sólo algunos ejemplos de heterociclos que han sido estudiados debido a las propiedades que presentan y su capacidad de unirse a dianas farmacológicas, lo que explica el interés de la química medicinal en los heterociclos.



3.3.3. Sistemas diazabicycloheptano

Los diazabicycloheptanos se caracterizan por poseer un anillo de seis miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4, y, dependiendo la posición donde se encuentran los átomos cabeza de puente, se dividen en dos sistemas, el 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (3,6-DBH) que es un compuesto aquiral debido a la presencia de un plano de simetría, y el 2,5-diazabicyclo[2.1.1]heptano (2,5-DBH) que es un compuesto quiral, así mismo, ambos tienen conformaciones más restringidas debido al puente de metileno que les confiere rigidez.²¹ Estos dos heterociclos (Figura 3.3.3.1) han llamado la atención porque han demostrado tener diversas actividades biológicas, convirtiéndolos en un punto de partida para el diseño de nuevos fármacos.²²

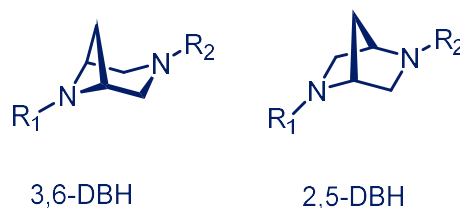


Figura 3.3.3.1 Estructuras básicas de los sistemas diazabicycloheptanos.

Entre las actividades biológicas que se han reportado para el sistema 3,6-DBH se encuentra la unión al receptor opioide μ lo cual, resulta potencialmente útil en el tratamiento de la adicción a la cocaína.^{23,24}

Por otra parte, se encuentra el sistema 2,5-diazabicyclo[2.1.1]heptano, el cual posee una amplia gama de actividades biológicas. Algunos compuestos que contienen este anillo en su estructura han presentado diversos efectos, hasta la fecha, las bioactividades encontradas incluyen: antimicrobianos, antivirales, antitumorales, antiinflamatorios, analgésicos, antipsicóticos, cardiovasculares, anti-Alzheimer, entre otros.²²

3.3.4. Características del 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

El 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, descrito por primer vez en 1966,²⁵ se ha incorporado en diversos compuestos con potencial aplicación en química medicinal, siendo en las últimas décadas donde se ha encontrado que posee una amplia gama de aplicaciones farmacológicas. Este sistema es un equivalente estructural de la piperazina

(Figura 3.3.4.1). La principal característica del 2,5-DBH es que, a pesar de ser un análogo estructural de la piperazina, este tiene conformación restringida debido al puente de metileno (Figura 3.3.4.2).

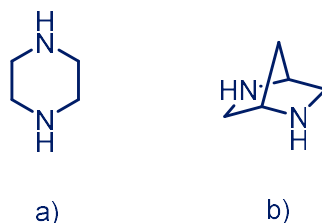


Figura 3.3.4.1 Estructuras de piperazina (a) y el (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

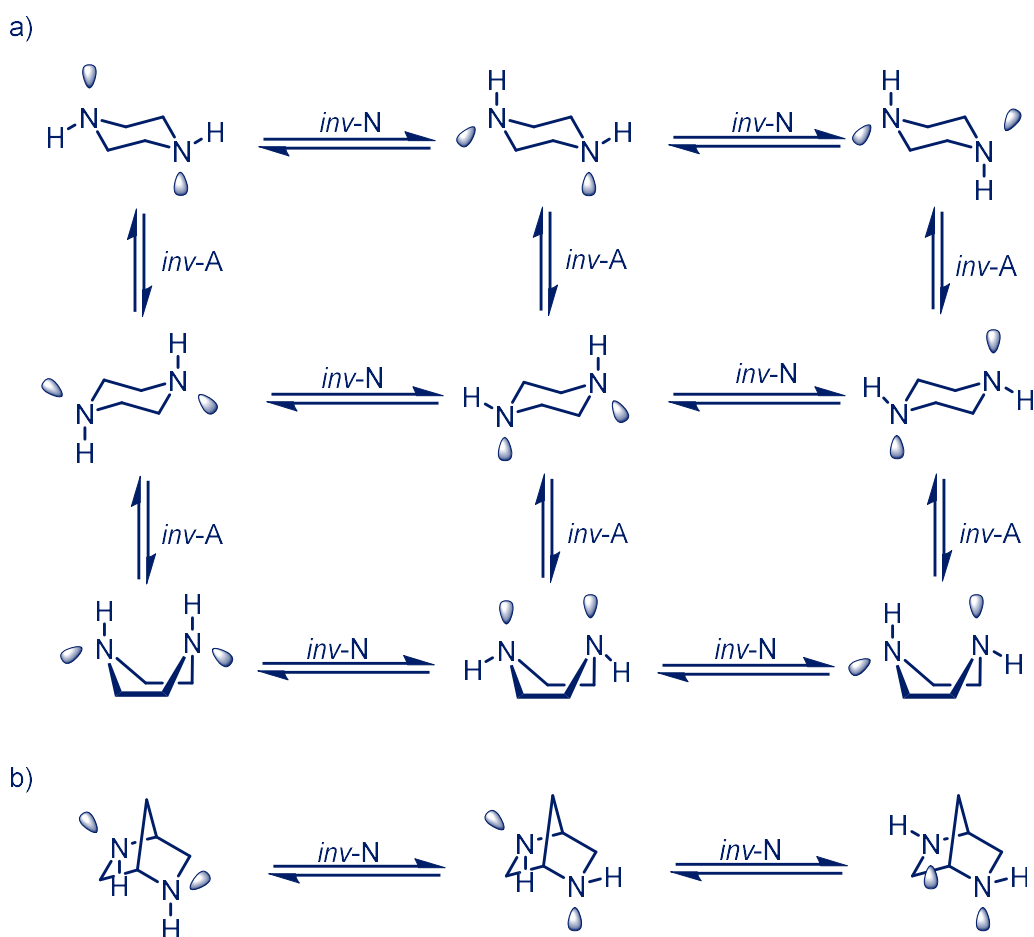


Figura 3.3.4.2 Equilibrios conformacionales que presenta la piperazina (a) y los equilibrios conformacionales que presenta el sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (b).

El (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano ya ha sido incorporado en algunas moléculas de carácter medicinal, tal es el caso de la danofloxacina, un análogo diazabicyclico de la



3.3.5. Síntesis de (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

La primera vez que fue reportado el (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, fue en el año de 1966 por Mikhail y Portoghese.²⁵ Esta ruta de síntesis parte de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (**I**), la cual fue tosilada en una disolución de hidróxido de sodio 2 N, produciendo la *N*-tosilhidroxiprolina (**II**). Posteriormente, **II** fue tratado con diazometano, lo que dio como producto el éster metílico (**III**), el cual fue reducido al *N*-tosilhidroxiprolinol (**IV**) usando borohidruro de litio. Intentos por reducir **II** o **III** con hidruro de litio y aluminio dieron rendimientos muy pobres de **IV**. La tosilación de **IV** en piridina dio como producto el derivado tritosilado **V**. El derivado 2,5-diazonorbornano (**VI**) se obtuvo reflujiendo una disolución de tolueno con tres equivalentes de bencilamina y un equivalente de **V**, donde dos equivalentes de bencilamina reaccionan con el ácido *p*-toluensulfónico que se forma en la reacción. Para llevar a cabo la remoción del tosilo, fue utilizada una mezcla de ácido yodhídrico concentrado, ácido acético y fosforo rojo a reflujo, este producto fue aislado como diyodhidrato (**VII**). Finalmente **VII** se sometió a hidrogenólisis en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N con paladio sobre carbono, a una presión de 40 psi de hidrógeno obteniendo el diclorhidrato del 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**VIII**) con un rendimiento global de 31.6% (Esquema 3.3.5.1)

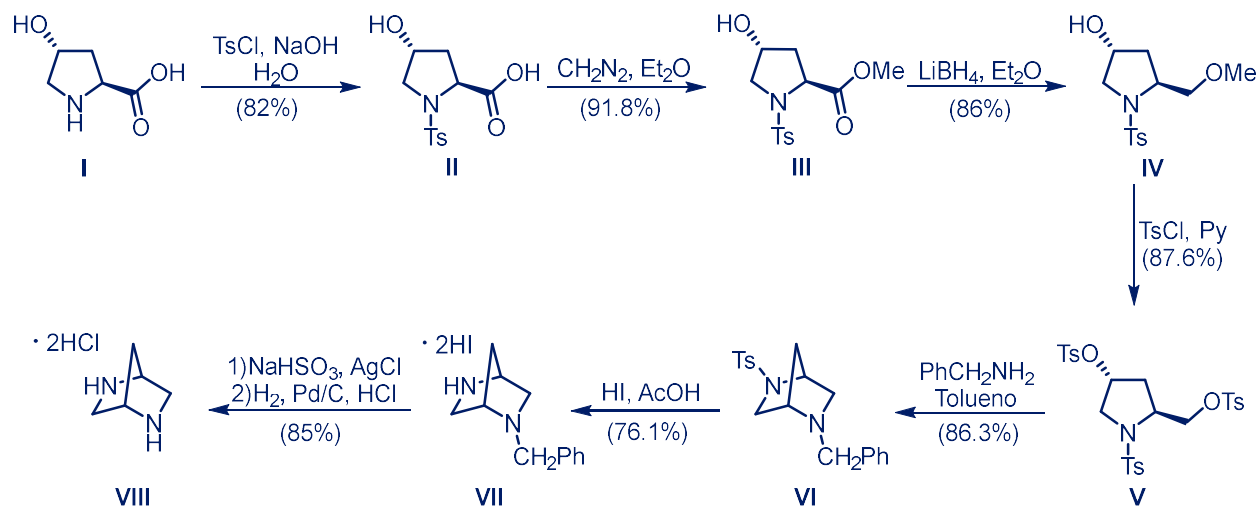


Figura 3.3.5.1 Síntesis propuesta por Portoghese y Mikhail.



Posteriormente, la síntesis del diazabicyclo tuvo mejoras significativas hasta el año 2008, donde Melgar-Fernández y col.²⁶, reportan dos cambios principales en la ruta sintética; el aumento del rendimiento, la reducción del tiempo, así como la disminución de la formación de subproductos de la *N*-tosilación a través del calentamiento con microondas, y el segundo, es la reducción directa del ácido (**II**) hasta el alcohol (**IV**) sin la formación del éster metílico (**III**), para finalmente implementar diversas metodologías para la ciclación con diferentes aminas primarias.

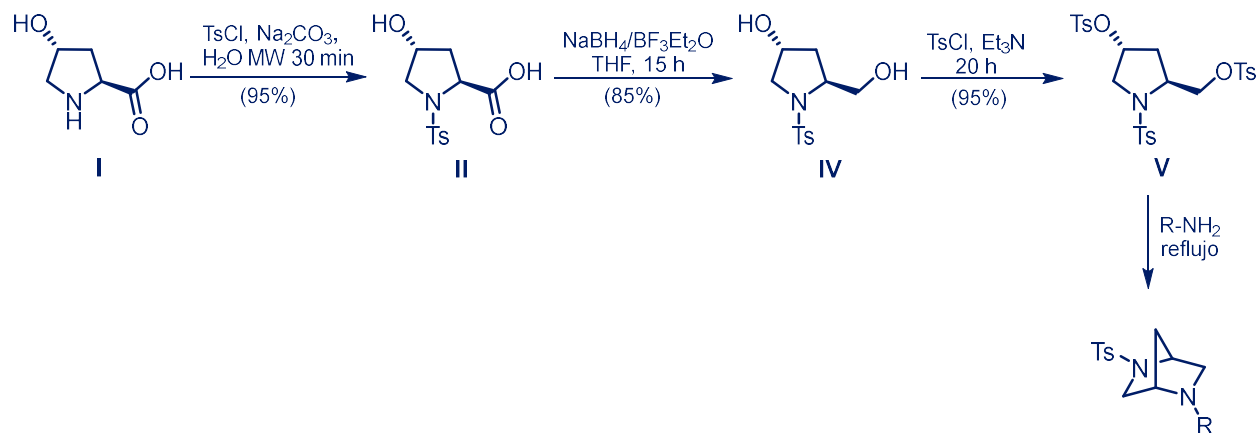


Figura 3.3.5.2 Síntesis propuesta por Melgar-Fernández y col.

Por otra parte en 2013, Beinát y col.²⁹ realizan una propuesta completamente diferente para la síntesis del diazabicyclo partiendo nuevamente de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina. El inicio de esta ruta sintética es la formación del clorhidrato del éster metílico (**II**), posteriormente se realizó la protección del grupo amino y la reducción quimioselectiva para obtener el carbamato (**III**), consecuentemente, la tosilación selectiva del grupo hidroxilo primario seguido por el desplazamiento de la azida que dio como resultado **IV**, la cual fue tratada con cloruro de mesilo en trietilamina, para formar un buen grupo saliente en el alcohol secundario (**V**) y finalmente, utilizando la reducción de Staudinger, para el grupo azida, se dio lugar a la ciclación por el desplazamiento del grupo mesilo de la amina formada, lo que dio lugar al bicyclo monoprotectado (Esquema 3.3.5.3).

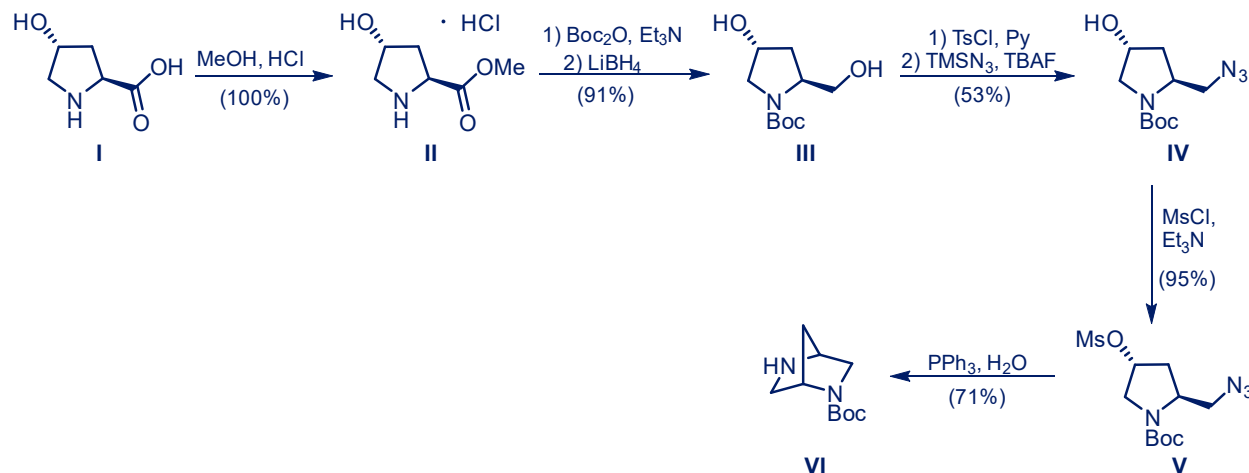


Figura 3.3.5.3 Síntesis propuesta por Beinat y col.

3.3.6. Síntesis de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

En 1989, Braish y Fox³⁰ plantean la síntesis del (*R,R*)-2-alkil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, utilizando como materia prima la *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina (**I**), la cual se colocó a refluxo con etanol y cloruro de hidrógeno para formar el clorhidrato del éster etílico de la *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina (**II**), este a su vez, se *N,O*-ditosilo utilizando cloruro de tosilo, piridina y trietilamina para formar **III**. El siguiente paso en la ruta de síntesis fue la inversión de configuración del carbono cuatro (C4), la cual se realizó tratando a **III** con acetato de tetrabutilamonio en tolueno (**IV**), seguidamente de una saponificación en tetrahidrofurano (THF) lo que dio como producto el ácido **V**. La reducción de **V** se realizó formando borano *in situ* utilizando borohidruro de sodio y etereato de trifluoruro de boro, lo que produjo el diol **VI** para posteriormente tosilar ambos alcoholes utilizando nuevamente cloruro de tosilo y piridina (**VII**). La ciclación se llevó a cabo burbujeando metilamina en metanol, obteniendo el (1*R*,4*R*)-2-metil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**VIII**), finalmente se realizó la remoción del grupo tosilo en una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético con lo que se obtuvo como producto final el (1*R*,4*R*)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano **IX** (Esquema 3.3.6.1)



Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

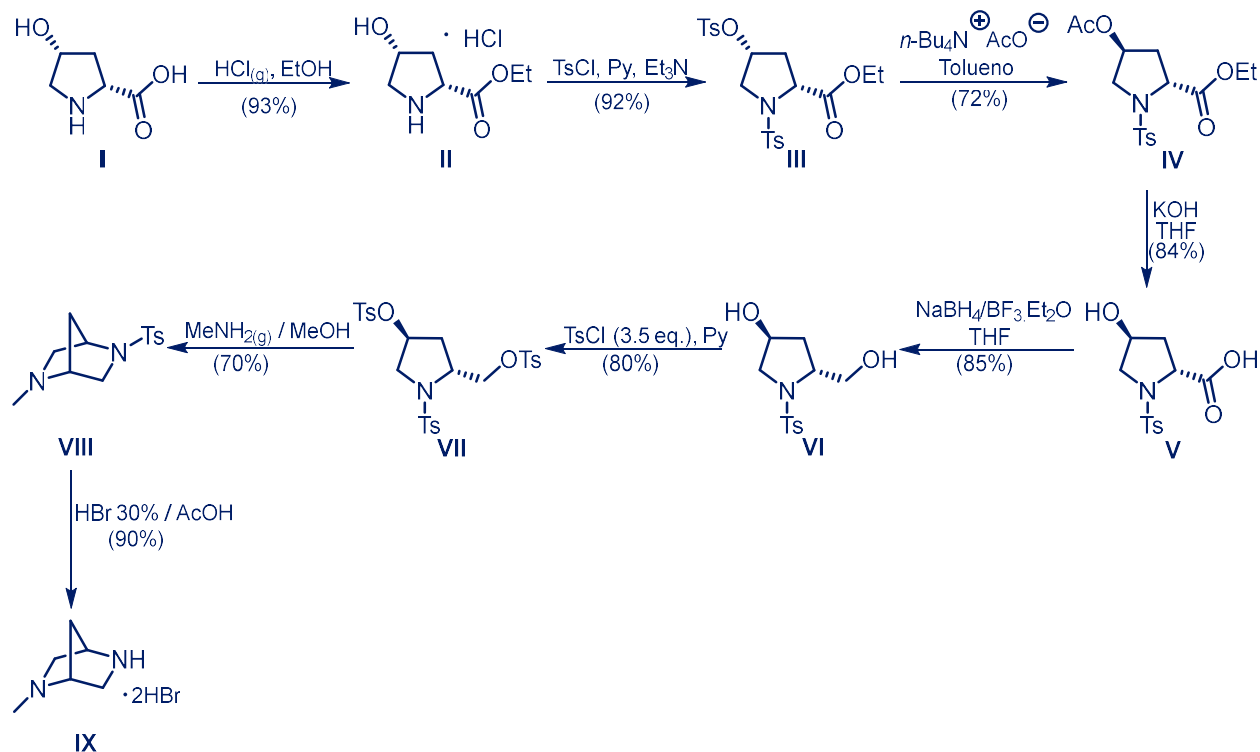


Figura 3.3.6.1 Síntesis propuesta por Braish y Fox en 1989.

Posteriormente, en 1990 surge una nueva ruta sintética propuesta por Jordis y col.³¹ quienes partieron de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (**I**), y realizaron la inversión del carbono dos (C2) utilizando, ácido y anhídrido acético a reflujo, para posteriormente llevar a cabo una hidrólisis que dió como resultado el producto **II**, seguidamente, formaron el éster etílico de la *cis*-hidroxi-*D*-prolina (**III**) de acuerdo con lo reportado por Baker y col.³² El producto *N,O*-ditosilo **IV**, se obtuvo por reacción de **III** con cloruro de tosilo y piridina. Para la inversión del C4, se colocaron el producto **IV** a reflujo con benceno y formiato de amonio, estas condiciones formaron el intermediario **V** y posteriormente, éste fue hidrolizado para formar el producto **VI**, éste ácido fue reducido con sulfuro de dimetil borano en tetrahidrofurano y posteriormente ditosilado para dar el producto **VII**. Finalmente, para llevar a cabo la ciclación se ocuparon metilamina en tolueno y se llevó a cabo la remoción del tosilo utilizando ácido bromhídrico y fósforo con calentamiento como primer paso, para seguidamente utilizar una disolución del 20% de hidróxido de sodio para la obtención del compuesto **IX** (Esquema 3.3.6.2)



Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

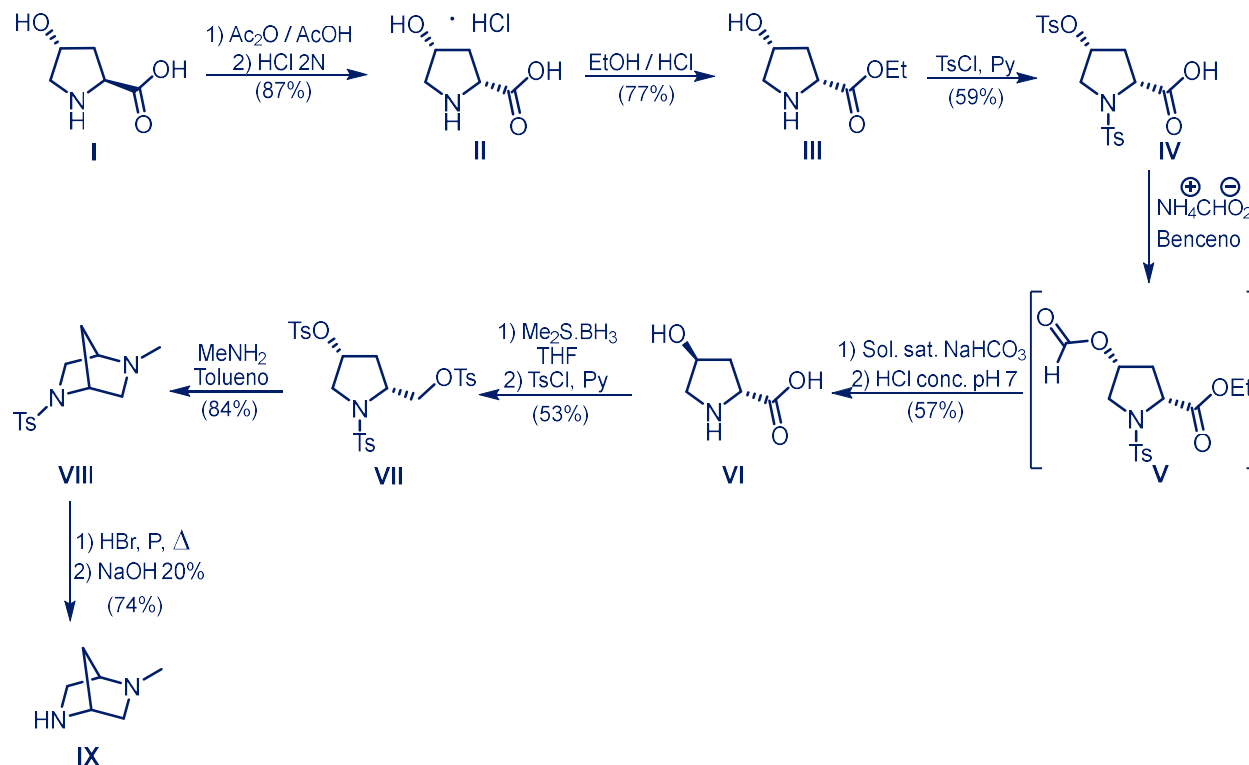
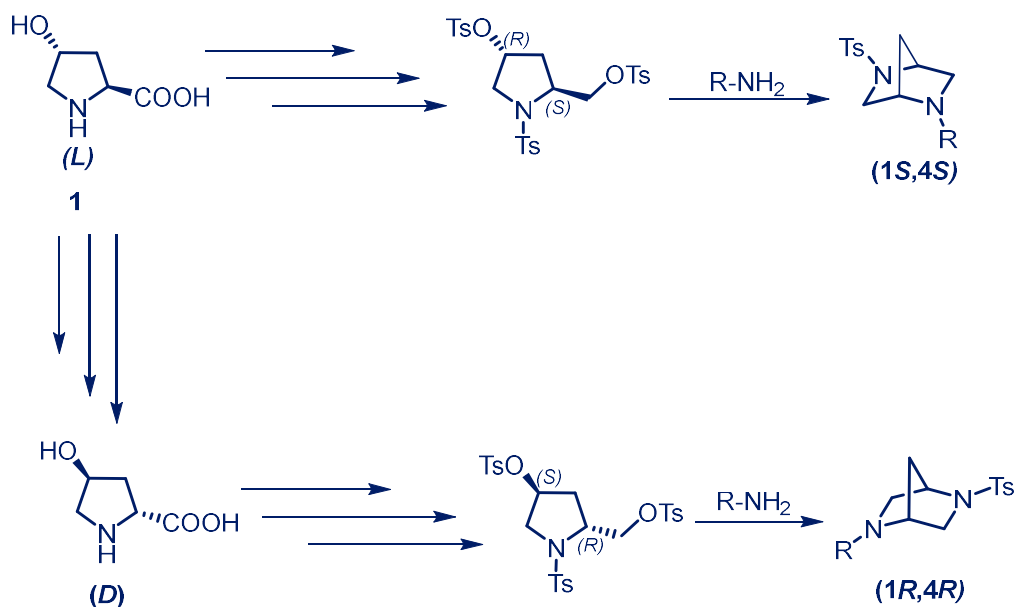


Figura 3.3.6.2 Síntesis propuesta por Jordis y col., en 1990.

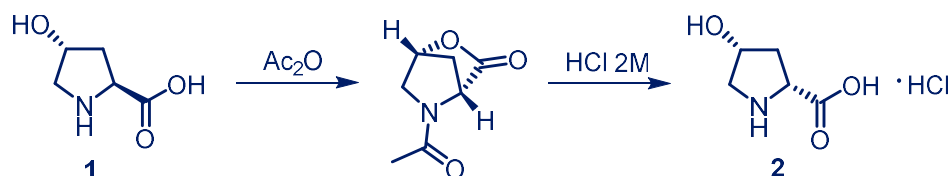
Los reportes de la síntesis de (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, manejan fundamentalmente inversión de configuración de los dos centros estereogénicos de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (**1**) (Esquema 3.3.6.3).



Esquema 3.3.6.3 Rutas sintéticas principales para la síntesis del sistema (1*R*,4*R*) y (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

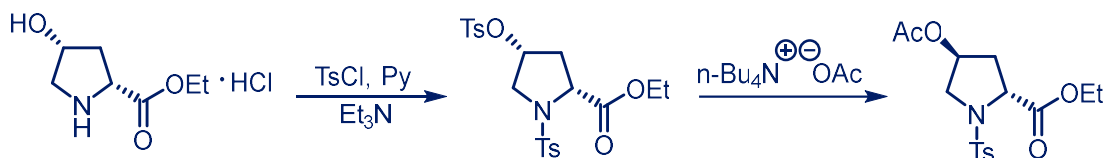


Para llevar a cabo la inversión de la configuración del carbono dos (C2) de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina **1** existen diversos reportes, encontrando que, en la mayoría de los casos, es tratado con anhídrido acético a 90° C durante 24 horas para formar una lactona intermediaria, la cual posteriormente es hidrolizada con HCl produciendo el clorhidrato de la *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina **2** (Esquema 3.3.6.4).^{31,32,33,34,35,36}



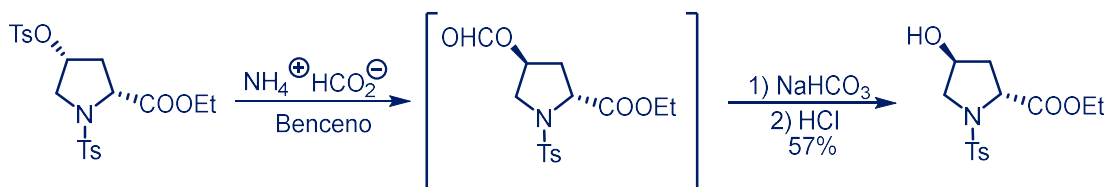
Esquema 3.3.6.4 Inversión del C2 de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina.

Por otra parte, para la inversión del carbono cuatro (C4) Braish y col.³⁰ parten del clorhidrato del (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de etilo y tosilan el grupo amino junto con el grupo hidroxilo, finalmente, realizan una reacción S_N2, con acetato de tetrabutilamonio para obtener la inversión de la configuración del C4 (Esquema 3.3.6.5).



Esquema 3.3.6.5 Tosilación del grupo amino e hidroxilo del clorhidrato de (2*R*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de etilo para la posterior inversión de configuración del C4.

Una estrategia similar es reportada por Jordis y col.³¹ quienes parten de (2*R*,4*R*)-1-tosil-4-(tosiloxi)pirrolidin-2-carboxilato de etilo y mediante una sustitución nucleofílica con formiato de amonio les produce un éster intermediario (2*R*,4*S*)-4-(formiloxi)-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de etilo, finalmente, por hidrólisis, obtienen el compuesto (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de etilo (Esquema 3.3.6.6).



Esquema 3.3.6.6 Inversión de la configuración del C4 de (2*R*,4*R*)-1-tosil-4-(tosiloxi)pirrolidin-2-carboxilato de etilo.



4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la constante necesidad de alternativas terapéuticas para el tratamiento de diversos padecimientos que reduzcan los efectos adversos y aumenten la especificidad sobre las dianas farmacológicas, es necesario sintetizar nuevas moléculas con una mayor selectividad, donde los bioisómeros se convierten en una excelente opción. Se ha reportado que fármacos con menor número de isómeros conformacionales tienden a dar como resultado mejores efectos farmacológicos y, a su vez, los compuestos que presentan centros estereogénicos, generalmente son más selectivos a su diana farmacológica.^{22,37} Con base en lo anterior, este trabajo presenta una propuesta para la ruta sintética de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano utilizando estrategias sintéticas simples, que permitan la reducción de los costos de producción, para la posterior sustitución de este compuesto en diversas moléculas que contengan un núcleo de piperazina, considerando la posibilidad de que presenten una actividad terapéutica mejorada.



5. HIPÓTESIS

Será posible realizar la síntesis total de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano partiendo de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina utilizando condiciones de reacción simples y reactivos accesibles.



6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general.

- Realizar la síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano utilizando estrategias sintéticas accesibles partiendo del aminoácido *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina

6.2. Objetivos particulares.

- Proponer y desarrollar una ruta sintética que permita la obtención de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.
- Optimizar y estandarizar los pasos clave en la síntesis donde se realiza la inversión del C2 y el C4 de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina, respectivamente.
- Realizar la caracterización de los productos obtenidos utilizando técnicas espectroscópicas y de caracterización como son: resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono trece (RMN ¹H y RMN ¹³C, respectivamente), puntos de fusión y rotaciones ópticas.



7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Métodos y técnicas generales

El curso de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatofolios de gel de sílice Alugram® SIL G/UV254 Macherey-Nagel como fase estacionaria; los reveladores que fueron utilizados son: radiación ultravioleta 254/366 nm, yodo soportado sobre gel de sílice, ninhidrina al 0.2% en metanol, verde de bromocresol al 0.1% en metanol y permanganato de potasio al 1% en agua.

Para medir la rotación óptica de los productos obtenidos se utilizó un polarímetro marca PERKIN ELMER modelo 341 y se utilizó la línea *D* de sodio.

Los productos obtenidos fueron caracterizados utilizando espectroscopia de resonancia magnética nuclear ¹H y ¹³C (RMN ¹H y RMN ¹³C respectivamente) utilizando un equipo JEOL Eclipse a 300 MHz, que tuvo como referencia interna tetrametilsilano (TMS), los disolventes utilizados fueron; agua, metanol y cloroformo deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) estarán expresados en partes por millón (ppm) a partir del TMS y la constante de acoplamiento (*J*) en Hertz. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN ¹H se utilizaron las siguientes abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete, (dd) doble de dobles, (brs) singulete ancho y (m) multiplete.

Los puntos de fusión fueron registrados en un medidor de punto de fusión de la marca KRÜSS A.KRÜSS OPTRONIC GERMANY, modelo M 5000 y no están corregidos.

Los reactivos empleados fueron adquiridos de Sigma-Aldrich® y los disolventes fueron destilados fraccionadamente previo a su uso.



7.2. Materiales

7.2.1. Reactivos y materias primas

AcOH	Ácido acético
HBr (48%)	Ácido bromhídrico (48%)
HCl	Ácido clorhídrico
	Ácido <i>p</i> -nitrobenzoico
Ac ₂ O	Anhídrido acético
BnNH ₂	Bencilamina
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
	Carbón activado
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
	Celita
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NaCl	Cloruro de sodio
TsCl	Cloruro de Tosilo
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
Me ₂ SO ₄	Sulfato de dimetilo
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	<i>Trans</i> -4-hidroxi- <i>L</i> -prolina
Et ₃ N	Trietilamina
PPh ₃	Trifenilfosfina

7.2.2. Disolventes

AcOEt	Acetato de etilo
	Acetona
H ₂ O	Agua
D ₂ O	Agua deuterada
CHCl ₃	Cloroformo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno



CD ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno deuterado
EtOH	Etanol
	Heptano
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
MeOH, CH ₃ OH	Metanol
CD ₃ OD	Metanol deuterado
	Tolueno

7.2.3. Cristalería

Adaptadores para termómetro

Columnas para destilación

Embudos de cuello corto

Embudos Büchner

Embudos Hirsch

Matraces bola

Matraces Kitasato

Matraz bola de tres bocas

Pipetas

Probetas

Termómetros

Vasos de precipitados

Viales de vidrio

Vidrio de reloj

7.2.4. Materiales

Algodón

Barras magnéticas

Cromatofolios de sílice gel Alugram® SIL G/UV₂₅₄

Grasa de silicón

Mangueras de látex para vacío

Papel filtro

Papel indicador de pH pHHydron®

Pinzas de tres dedos

Soporte universal



7.2.5. Equipos e instrumentos

Balanza analítica BEL® modelo: M124A

Balanza semianalítica Denver Instrument® modelo: TP-3102

Bomba de vacío Vacuubrand® modelo: MZ 2C NT

Baño de ultrasonido Aquasonic® modelo: 150D

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear modelo: JEOL Eclipse a 300 MHz

Estufa Felisa® modelo: 293

Lámpara UV Mineralight® modelo: UVGL-58

Micropipetas Gilson®

Parrilla de agitación y calentamiento con sensor Heidolph modelo: D-91126

Polarímetro marca PERKIN ELMER modelo: 341

Rotavapor Heidolph modelo Hei-vap 1300W

7.2.6. Reveladores

I₂ Iodo

Lámpara UV λ 254 nm

Ninhidrina

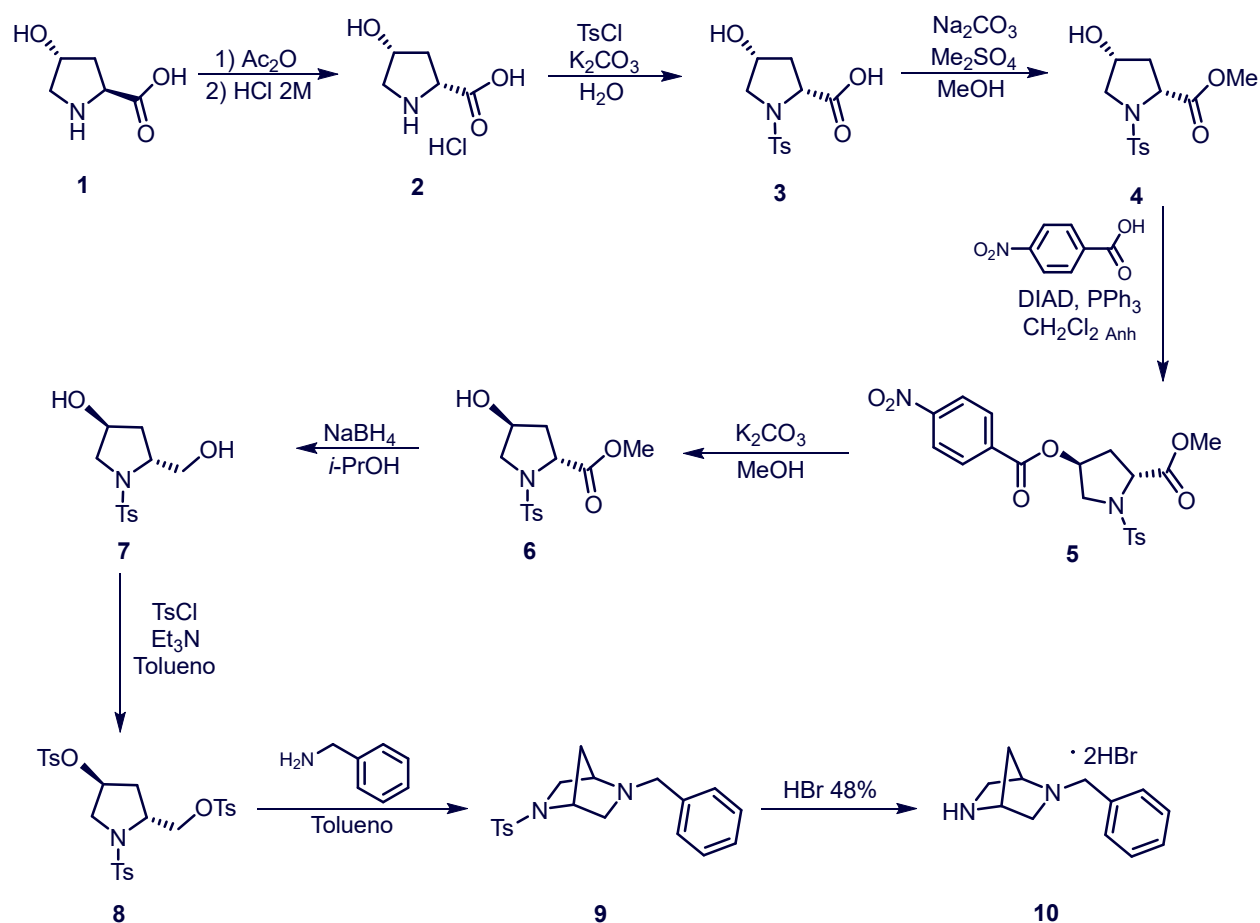
KMnO₄ Permanganato de potasio

Verde de bromocresol

8. METODOLOGÍA

8.1. Ruta sintética general para la obtención de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

Se realizó una investigación de los métodos de síntesis reportados para cada uno de los productos intermedios, buscando aquellos que presentaron un mejor rendimiento y las mejores condiciones de reacción; así mismo, se propuso una ruta de síntesis del compuesto (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano a nivel laboratorio como se muestra en el esquema 8.1.1.

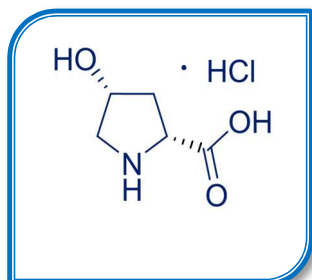


Esquema 8.1.1 Esquema general de la ruta de síntesis seleccionada para la obtención de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



8.2. Procedimiento para la síntesis de los compuestos 2 – 10.

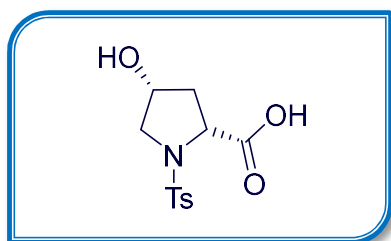
8.2.1. Síntesis del clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (2)



En un matraz bola de 1 L provisto con agitación magnética se suspendieron 42.81 g (326.46 mmol) de *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina con 200 mL de anhídrido acético. Esta mezcla se calentó a 90 °C durante 18 horas verificando el término de la reacción por cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla de reacción se retiró del calentamiento y se evaporó al vacío el exceso de disolvente (ácido y anhídrido acético). Se obtuvo un líquido viscoso de color café oscuro, al cual se le añadieron 250 mL de una disolución 2M de ácido clorhídrico. Esta mezcla se colocó a reflujo durante 4 horas, verificando el término de la reacción por CCF. La mezcla de reacción fue tratada con carbón activado y filtrado en caliente sobre celita, al líquido amarillo resultante se le evaporó el disolvente al vacío (ácido clorhídrico y agua). Una vez que se enfrió el matraz bola, se añadieron 166 mL de isopropanol y se colocó en un baño de hielo provisto de agitación magnética. Finalmente, una vez que cristalizó el producto se añadieron 50 mL de metil terbutil éter (MTBE) y se colocó en refrigeración por un lapso de 2 horas. Los cristales obtenidos (**2**) se filtraron en un embudo Büchner y se lavaron con isopropanol frío, obteniendo 39.5 g (72%) como un sólido blanco.

Pf: 117.6 °C; $[\alpha]_D^{20} = +13.2$ (c 5, MeOH); **¹H-RMN** (300 MHz, D₂O) $\delta = 4.6$ (m, 1H), 4.55 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 12.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 1H); **¹³C-RMN** (72 MHz, D₂O) $\delta = 172.41, 69.16, 58.58, 53.58, 36.99$.

8.2.2. Síntesis del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (3)



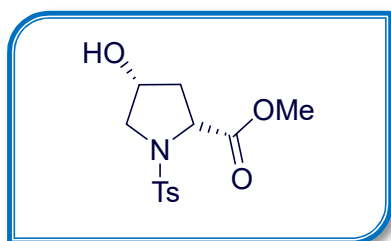
En un matraz bola de 2 L provisto de agitación magnética se colocaron 35 g (208.79 mmol) de **2**, los cuales se disolvieron en 700 mL de agua, se adicionaron 86.56 g (626.37 mmol) de carbonato de potasio (K₂CO₃) y 47.76 g (250.54 mmol) de cloruro de tosilato (TsCl). Dicha



mezcla se dejó a temperatura ambiente por un lapso de 24 horas y se observó el final de la reacción por CCF. La mezcla de reacción se filtró para quitar el exceso de cloruro de tosilo, el filtrado se llevó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se saturó la fase acuosa con cloruro de sodio (NaCl), finalmente se enfrió a 4 °C por un lapso de 1 hora. El sólido presente se filtró en un embudo Büchner y se dejó secando en una estufa de vacío a temperatura ambiente por un lapso de 24 horas. Posteriormente, el sólido obtenido se disolvió a reflujo en 7 partes de acetato de etilo por un lapso de 30 minutos, al término del reflujo, se filtró en caliente la solución sobre celita para quitar impurezas insolubles del medio de reacción, la solución obtenida se llevó a sequedad y se obtuvieron 41.7 g de **3** (70%) como un sólido blanco.

Pf: 145.7 °C; $[\alpha]_D^{20} = +74.3$ (c 5, MeOH); **¹H-RMN** (300 MHz, CD₃OD) $\delta = 7.69$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.22 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (m, 2H); **¹³C-RMN** (72 MHz, CD₃OD) $\delta = 174.34, 144.21, 134.57, 129.65, 127.44, 69.49, 59.57, 55.58, 38.33, 20.20$.

8.2.3. Síntesis de (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (**4**)



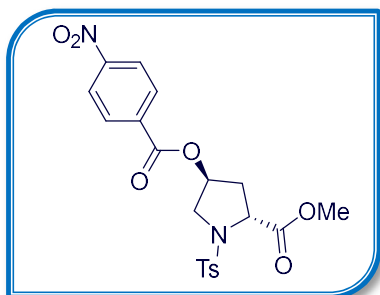
En un matraz bola de 500 mL provisto de agitación magnética se colocaron 28 g (98.13 mmol) de **3**, estos se disolvieron en 300 mL de metanol, se añadieron 6.24 g (58.88 mmol) de Na₂CO₃ y 13.9 mL (147.2 mmol) de sulfato de dimetilo (Me₂SO₄). La reacción se colocó a reflujo durante 2 horas, siguiendo el término de la reacción por CCF. A la mezcla de reacción se le evaporó el disolvente y se añadieron 300 mL de cloruro de metileno, se lavó la fase orgánica con 30 mL de una solución saturada de NaHCO₃, se separó la fase orgánica de la acuosa y nuevamente se lavó la fase orgánica con 30 mL de salmuera hasta llegar a pH neutro. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 28.17 g de **4** (95%) como un sólido blanco.

Pf: 103.1 °C; $[\alpha]_D^{20} = +85.4$ (c 5, MeOH); **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.72$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H),



3.39 (s, 1H), 3.31 (dd, $J = 10.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (m, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (72 MHz, CDCl_3) $\delta = 174.36, 144.15, 129.90, 127.63, 71.04, 59.08, 57.07, 53.11, 38.73, 21.64$.

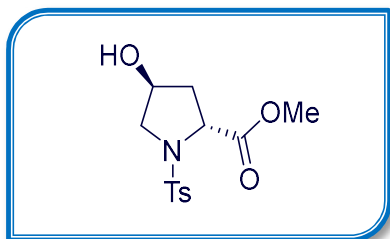
8.2.4. Síntesis de (2*R*,4*S*)-4-((4-nitrobenzoi)oxi)-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (5)



En un matraz bola de 3 bocas seco de 2 L provisto de agitación magnética, un termómetro para controlar la temperatura interna de la reacción y en atmosfera inerte, se adicionaron 36 g (120.28 mmol) de **4**, 34.7 g (132.3 mmol) de trifenilfosfina, y 22.1 g (132.3 mmol) de ácido *p*-nitrobenzoico, los cuales se suspendieron en 720 mL de cloruro de metileno anhidro ($\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{anh}}$). Dicha mezcla se colocó en un baño de la mezcla frigorífica hielo-sal hasta alcanzar -5°C , posteriormente se adicionó lentamente 28.33 mL (144.34 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) cuidando que la temperatura de reacción no rebasara los 0°C . La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 24 horas, siguiendo el final de la reacción por CCF. Al término de la reacción se evaporó el disolvente y se secó a vacío. El producto obtenido se colocó a reflujo en 5 partes de etanol (EtOH) durante 30 minutos, una vez terminado el tiempo, se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y posteriormente, se colocó en refrigeración durante 2 horas. Los cristales obtenidos fueron filtrados y lavados con 1 parte de etanol frío. Se obtuvieron 50.28 g de **5** (93.2%) como un sólido ligeramente amarillo.

Pf: 187.2°C ; $[\alpha]_D^{20} = +113.4$ (c 5, CH_2Cl_2); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.19$ (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 12.7, 3.6$ Hz, 2H), 3.76 (m, 3H), 2.53 (dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 13.8, 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (72 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.86, 163.68, 150.76, 143.95, 134.86, 134.46, 130.81, 129.80, 127.80, 123.48, 59.69, 54.06, 52.87, 36.88, 21.56$.

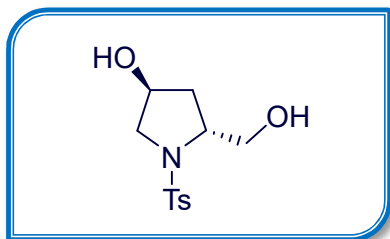
8.2.5. Síntesis de (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (6)



En un matraz bola de 500 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 35 g (78.05 mmol) de **5**, 1.72 g (12.48 mmol) de K_2CO_3 y esta mezcla se suspendió en 10 partes de metanol. La reacción se dejó en agitación durante 1 hora, siguiendo el término por CCF. Se neutralizo el K_2CO_3 con 1.49 μ L de AcOH. Se evaporó el disolvente hasta aproximadamente 1/5 parte del volumen inicial y se enfrió lentamente en un baño de hielo. Los cristales obtenidos se filtraron (estos son el *p*-nitrobenzoato de metilo). Las aguas madre se llevaron a sequedad, se suspendieron en 200 mL de $CHCl_3$ y se filtró sobre celita. Las aguas madre se llevaron nuevamente a sequedad y se suspendieron en 200 mL de AcOEt, se filtraron sobre celita, se les adicionó heptano hasta turbidez y se colocaron en refrigeración para inducir la cristalización. Se obtuvieron 19.99 g (66.78 mmol) de **6** (85.5%) como un sólido blanco.

Pr: 99.1 °C; $[\alpha]_D^{20} = +113.7$ (c 5, MeOH); **¹H-RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 11.3, 1.6$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H); **¹³C-RMN** (72 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 172.68, 143.89, 134.65, 129.66, 127.73, 69.98, 59.44, 56.41, 52.56, 39.41, 21.57$.

8.2.6. Síntesis de (3*S*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1-tosilpirrolidin-3-ol (7)



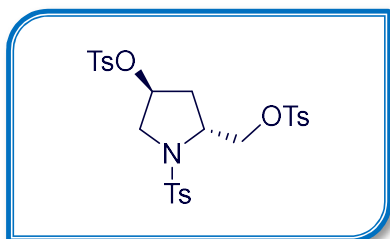
En un matraz bola de 250 mL de 2 bocas provisto de agitación magnética y un termómetro para verificar la temperatura interna de la reacción, se colocaron 10 g (33.4 mmol) de **6**, y se suspendieron en 100 mL de *i*-PrOH seco. La mezcla de reacción se colocó en un baño de la mezcla frigorífica hielo - sal hasta que alcanzó una temperatura de - 5 °C y se añadieron lentamente 1.26 g (33.4 mmol) de borohidruro de sodio, posteriormente, se cerró el sistema regulando la presión interna. Se dejó en agitación a temperatura ambiente



durante 18 horas, verificando el final de la reacción por CCF, al término, se llevó a sequedad la mezcla de reacción y se añadieron 50 mL de una solución al 10% de cloruro de amonio, seguidamente, se llevó a pH 6 utilizando ácido clorhídrico, se colocó en refrigeración durante 3 horas y se filtró el sólido obtenido. El producto se suspendió en acetato de etilo y se colocó a reflujo durante 30 minutos, se filtró el producto en caliente para retirar impurezas insolubles y las aguas madre se colocaron en refrigeración durante 3 horas, se filtraron los cristales, de los cuales se obtuvieron 7.97 g (29.35 mmol) de **7** (87.9%) como un sólido blanco.

Pf: 131 °C; $[\alpha]_D^{20} = +36.1$ (c 5, Acetona); **¹H-RMN** (300 MHz, CD₃OD) $\delta = 7.74$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ 2H), 4.31 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.54 (dd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.69 (m, 1H); **¹³C-RMN** (72 MHz, CD₃OD) $\delta = 143.78, 134.10, 129.34, 127.73, 68.63, 64.47, 60.29, 56.67, 36.72, 20.19$.

8.2.7. Síntesis de 4-metilbencensulfonato de ((2*R*,4*S*)-1-tosil-4-(tosil)oxipirrolidin-2-il metilo (**8**)



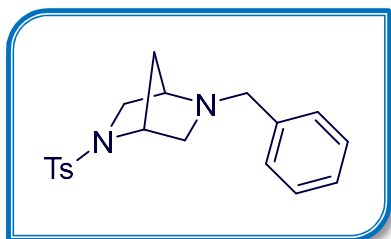
En un matraz bola de 250 mL provisto de agitación magnética en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 9 g (33.17 mmol) de **7** y 18.97 g (99.51 mmol) de cloruro de tosilo, los cuales se suspendieron en 45 mL de tolueno y se añadieron posteriormente 15.26 mL de trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a 38° C durante 24 horas observando el final de la reacción por CCF. El matraz se colocó en refrigeración por 4 horas y se filtraron los cristales lavando con abundante agua. El sólido obtenido, se suspendió en 10 partes de acetato de etilo y se llevó a reflujo durante 30 min, seguidamente se filtró en caliente. Las aguas madre se colocaron en refrigeración durante 3 horas, posteriormente se filtraron los cristales de los cuales se obtuvieron 15.14 g (26.11 mmol) de **8** (79.2%) como un sólido blanco.

Pf: 131.7 °C; $[\alpha]_D^{20} = +56.2$ (c 5, Acetona); **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.77$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H) 7.31 (m, 6H), 4.77 (m, 1H), 4.30



(dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.45 (m, 9H), 2.03 (m, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (72 MHz, CDCl_3) $\delta = 145.44, 145.37, 144.52, 133.14, 133.02, 132.40, 130.16, 130.12, 129.98, 128.07, 127.81, 127.76, 78.07, 71.65, 56.81, 54.74, 35.78, 21.78, 21.70$.

8.2.8. Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (9)



En un matraz bola de 3 bocas con capacidad para 50 mL provisto de agitación magnética bajo atmosfera inerte, se suspendieron 5 g (8.62 mmol) de **8** en 15 mL de tolueno y se colocaron a reflujo. Al cabo de 10 minutos de reflujo, se añadieron lentamente 3.1 mL de bencilamina (28.46 mmol), la adición se realizó durante un lapso aproximado de 1 hora. La reacción se dejó a reflujo durante 24 horas verificando el término de la reacción por CCF y se dejó enfriar hasta 40 °C, se filtró el sólido obtenido y se lavó con 10 mL de tolueno a 60 °C. Las aguas madre se llevaron a sequedad y el sólido obtenido se recristalizó en EtOH. Se obtuvieron 2.36 g (6.91 mmol) de **9** (80.2%) como un sólido blanco.

Pf: 122.7 °C; $[\alpha]_D^{20} = -19.3$ (c 5, Acetona); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.75$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (m, 5H), 4.29 (s, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.04 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 9.9, 0.9$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (72 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.44, 139.08, 135.60, 129.74, 128.34, 127.47, 127.00, 60.99, 60.87, 59.47, 57.48, 50.63, 35.05, 21.54$.



8.2.9. Síntesis de dibromhidrato de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**10**)



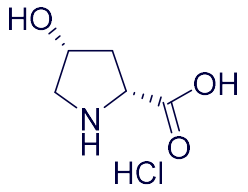
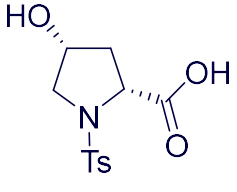
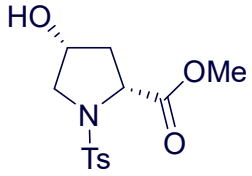
En un matraz bola de 50 mL se colocaron 4 g (11.68 mmol) de **9** y se adicionaron 2.7 mL de HBr al 48%. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por un lapso de 40 minutos aproximadamente verificando el término de la reacción por CCF, posteriormente la reacción se enfrió y se filtró el sólido obtenido lavándolo con aproximadamente 10 mL de *i*-PrOH obteniendo 3.43 g de **10** (83.8%) como un sólido ligeramente amarillo.

Pf: 265 °C descomposición; $[\alpha]_D^{20} = -16.7$ (c 5, Hidróxido de sodio 1N); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 5H), 3.74 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H) 3.57 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.23 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.48 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H); **¹³C-RMN** (72 MHz, CDCl₃) δ = 139.76, 128.57, 128.37, 126.94, 62.09, 60.60, 58.44, 57.23, 57.05, 48.38, 35.52.



9. RESULTADOS

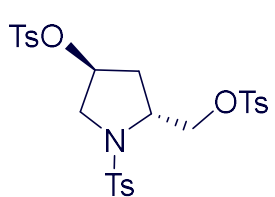
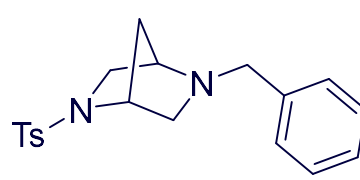

9.1. Rendimientos, propiedades físicas y espectroscópicas de los intermediarios obtenidos.

Compuesto	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión	Propiedades espectroscópicas
 2	72%	Sólido blanco cristalino	117.5 °C	¹H-RMN (300 MHz, D ₂ O) δ = 4.6 (m, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.39 (dd, <i>J</i> = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 1H). ¹³C-RMN (72 MHz, D ₂ O) δ = 172.41, 69.16, 58.58, 53.58, 36.99. [α] _D ²⁰ = +13.2 (c 5, MeOH)
 3	70%	Sólido blanco	145.7 °C	¹H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ = 7.69 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (m, 2H). ¹³C-RMN (72 MHz, CD ₃ OD) δ = 174.34, 144.21, 134.57, 129.65, 127.44, 69.49, 59.57, 55.58, 38.33, 20.20. [α] _D ²⁰ = +74.3 (c 5, MeOH)
 4	95%	Sólido blanco cristalino	103.1 °C	¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ = 7.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.3 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.31 (dd, <i>J</i> = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11 (m, 2H). ¹³C-RMN (72 MHz, CDCl ₃) δ = 174.36, 144.15, 129.90, 127.63, 71.04, 59.08, 57.07, 53.11, 38.73, 21.64. [α] _D ²⁰ = +85.4 (c 5, MeOH)



Compuesto	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión	Propiedades espectroscópicas
 5	93%	Sólido cristalino ligeramente amarillo	187.2 °C	¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ = 8.19 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 12.7, 3.6 Hz, 2H), 3.76 (m, 3H), 2.53 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.36 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). ¹³C-RMN (72 MHz, CDCl ₃) δ = 171.86, 163.68, 150.76, 143.95, 134.86, 134.46, 130.81, 129.80, 127.80, 123.48, 59.69, 54.06, 52.87, 36.88, 21.56. [α] _D ²⁰ = +113.4 (c 5, CH ₂ Cl ₂)
 6	86%	Sólido blanco	99.1 °C	¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ = 7.76 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, <i>J</i> = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 1H); ¹³C-RMN (72 MHz, CDCl ₃) δ = 172.68, 143.89, 134.65, 129.66, 127.73, 69.98, 59.44, 56.41, 52.56, 39.41, 21.57. [α] _D ²⁰ = +113.7 (c 5, MeOH)
 7	88%	Sólido blanco	131 °C	¹H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ = 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.69 (m, 1H); ¹³C-RMN (72 MHz, CD ₃ OD) δ = 143.78, 134.10, 129.34, 127.73, 68.63, 64.47, 60.29, 56.67, 36.72, 20.19. [α] _D ²⁰ = +36.1 (c 5, Acetona)

Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

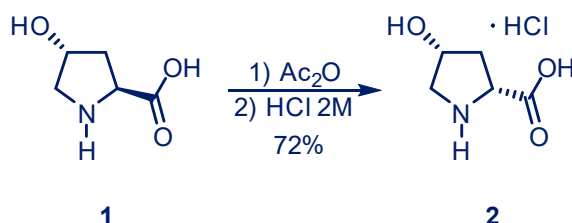
Compuesto	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión	Propiedades espectroscópicas
 8	79%	Sólido blanco	131.7 °C	¹H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ = 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H) 7.31 (m, 6H), 4.77 (m, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.45 (m, 9H), 2.03 (m, 2H). ¹³C-RMN (72 MHz, CDCl ₃) δ = 145.44, 145.37, 144.52, 133.14, 133.02, 132.40, 130.16, 130.12, 129.98, 128.07, 127.81, 127.76, 78.07, 71.65, 56.81, 54.74, 35.78, 21.78, 21.70. [α] _D ²⁰ = +56.2 (c 5, Acetona)
 9	80%	Sólido blanco	122.7 °C	¹H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ = 7.75 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 5H), 4.29 (s, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.04 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, <i>J</i> = 9.9, 0.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.71 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H); ¹³C-RMN (72 MHz, CDCl ₃) δ = 143.44, 139.08, 135.60, 129.74, 128.34, 127.47, 127.00, 60.99, 60.87, 59.47, 57.48, 50.63, 35.05, 21.54. [α] _D ²⁰ = - 19.3 (c 5, Acetona)
 10	84%	Sólido ligeramente amarillo	Descomposición 265 °C	¹H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ = 7.28 (m, 5H), 3.74 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H) 3.57 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.48 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H). ¹³C-RMN (72 MHz, CDCl ₃) δ = 139.76, 128.57, 128.37, 126.94, 62.09, 60.60, 58.44, 57.23, 57.05, 48.38, 35.52. [α] _D ²⁰ = - 16.7 (c 5, Hidróxido de sodio 1N)



10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

10.1. Estrategia para la síntesis del dibromhidrato de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

10.1.1. Clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (2)



Esquema 10.1.1.1. Condiciones de reacción para la formación de clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (2).

La primera reacción de la síntesis total del dibromhidrato de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano consistió en la inversión del C2 de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina. Dentro de la ruta de síntesis, este paso es uno de los dos pasos de mayor relevancia pues es bien sabido que, en la síntesis de compuestos orgánicos, la inversión de configuración de un carbono quiral es complicada. Sin embargo, se obtuvo la inversión de configuración del C2 utilizando únicamente anhídrido acético para, posteriormente, realizar la hidrólisis de la lactona intermediaria que da como resultado el producto **2**. El mecanismo de reacción para esta reacción lo explicaron Dalla y La Rosa³³ como se observa en el esquema 10.1.1.2.

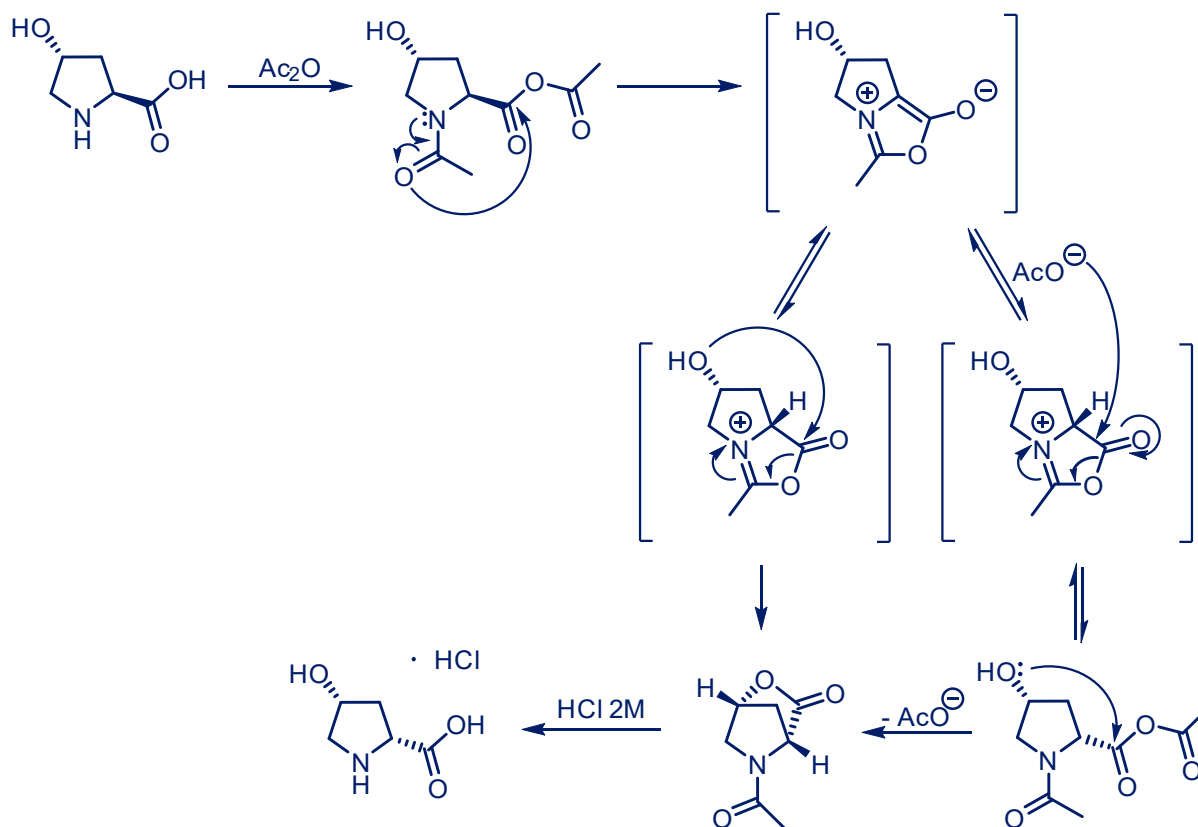
Debido a la importancia de esta reacción, se realizó una serie de pruebas con el propósito de encontrar las condiciones óptimas para mejorar el rendimiento y la pureza óptica. Los resultados se muestran en la tabla 10.1.1.1.

<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (hrs)	Volumen de Ac ₂ O	Rendimiento (%)	Rotación óptica
90	24	4 partes	72.19 %	$[\alpha]_D^{20} = +13.2$ (c 5, MeOH)
90	24	8 partes	61.31 %	$[\alpha]_D^{20} = +10.8$ (c 5, MeOH)
100	18	4 partes	> 50 %	$[\alpha]_D^{20} = +10.5$ (c 5, MeOH)
120	6	4 partes	- %	$[\alpha]_D^{20} = +10.5$ (c 5, MeOH)

Tabla 10.1.1.1. Pruebas realizadas para la obtención del Clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (2)

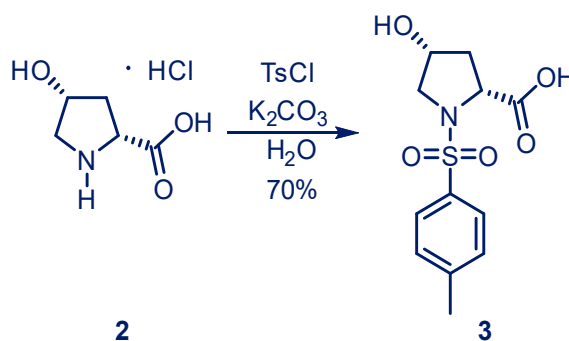


Las metodologías reportadas antes descritas, utilizaban como medio de reacción anhídrido y ácido acético, sin embargo, se evitó el uso de ácido acético ya que, en el mecanismo de reacción propuesto por Dalla y La Rosa,³³ la formación de este ácido se da *in situ* en el medio de reacción, haciendo innecesaria su adición ya que no modifica el rendimiento.



Esquema 10.1.1.2. Mecanismo de reacción propuesto por Dalla y La Rosa para la inversión de configuración del carbono dos de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina.

10.1.2. Ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (3)



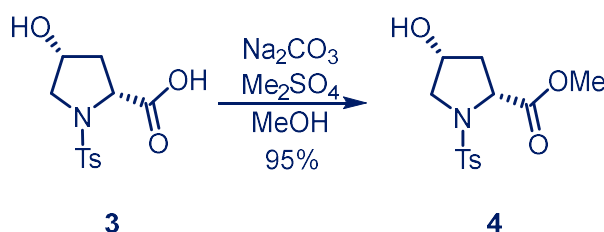
Esquema 10.1.2.1. Condiciones de reacción para la formación del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (3).



Dentro de los grupos más conocidos para la protección de aminas (formación de amidas, carbamatos, aminas bencilicas, etc.) se seleccionó el grupo protector sulfonato (cloruro de tosilo) por diversas razones, entre las cuales destacan: el costo del reactivo (comparado con otros grupos protectores), la facilidad para detectar el anillo aromático del sulfonato en luz UV, su resistencia a las condiciones de reacción de toda la ruta sintética, el fácil manejo del reactivo (ya que es un sólido que no requiere condiciones especiales de manejo) y que los productos obtenidos por lo general son sólidos facilitando su purificación por cristalización y el escalamiento del proceso.

El inconveniente experimental principal de esta reacción fue la cantidad en masa de impurezas que contenía el crudo de la reacción, esto se debió a que, en un pH básico, el carboxilato que se forma es soluble en el medio de reacción, por esta razón, se llevó a pH ácido utilizando ácido clorhídrico concentrado, sin embargo, una parte continúa siendo soluble en agua por lo que se saturó el medio de reacción con NaCl para promover la precipitación. El exceso de NaCl con el que co-cristaliza el producto modificó el rendimiento de la reacción, por ello, se llevaron a cabo diversas pruebas para la purificación del producto de interés encontrando que, al disolver a reflujo el producto en 7 partes de acetato de etilo y filtrando en caliente, se retiraban impurezas insolubles y al mismo tiempo el disolvente sirvió para la cristalización del producto de interés.

10.1.3. (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (4)



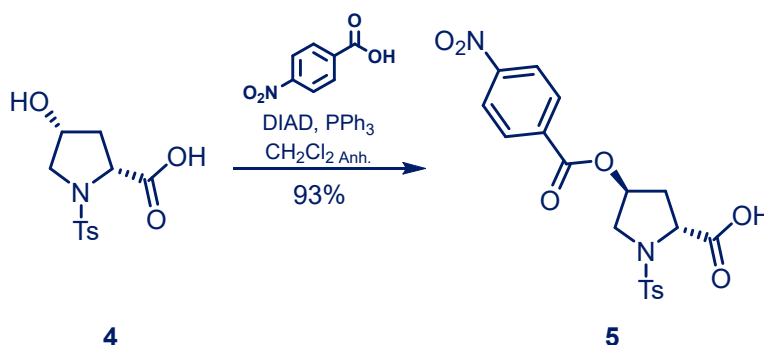
Esquema 10.1.3.1. Condiciones de reacción para la formación de (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (4).

Para llevar a cabo la esterificación del compuesto **3**, las estrategias convencionales como son la formación de halogenuros de ácido, la formación de anhídridos o la reacción de Steglich hubiesen dado como productos la halogenación del alcohol secundario, la



racemización del C2, o bien, la formación de dímeros respectivamente, por lo que la opción restante era una esterificación de Fisher, sin embargo, investigaciones previas del equipo de investigación, encontraron que al utilizar este método se obtenía una mezcla compleja de productos (sospechando principalmente de la protonación del alcohol secundario y su respectiva eliminación o racemización) por lo que se aprovecharon las condiciones nucleofílicas de un carboxilato en condiciones básicas y un agente metilante como lo es el sulfato de dimetilo evitando así reacciones indeseadas .

10.1.4. (2*R*,4*S*)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (5)



Esquema 10.1.4.1. Condiciones de reacción para la formación de (2*R*,4*S*)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (5).

Esta reacción consistió en la inversión del C4, lo que la coloca como la segunda reacción más importante de la ruta sintética. Para llevar a cabo la síntesis, se probaron (previamente por el equipo de investigación) las estrategias reportadas por Braish y col. y Jordis y col., obteniéndose productos diversos y esto, a su vez, complicaba su purificación que, aunque pudo realizarse por cromatografía en columna, resultó inviable para el escalamiento del proceso. Por esta razón, se optó por llevar a cabo la inversión de configuración a través de una reacción de Mitsunobu^{38,39,40,41}

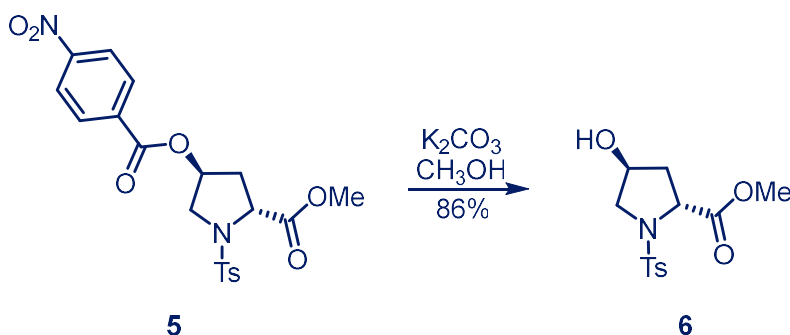
La reacción de Mitsunobu, presenta una serie de ventajas frente a otras reacciones de tipo S_N2 y de estas características, la más destacable es la alta pureza enantiomérica de los productos obtenidos, además, también es una reacción de condiciones suaves (o



neutras) donde no se utiliza un nucleófilo básico (lo que reduce la posibilidad de obtener el producto de eliminación o bien la racemización del compuesto deseado).

Uno de los propósitos de la reacción de Mitsunobu es la formación de ésteres a partir de alcoholes secundarios que reaccionan con ácidos carboxílicos (con un $pK_a \leq 13$), los ésteres obtenidos presentan inversión de configuración completa y se han reportado rendimientos superiores al 80% en la mayoría de los casos.

10.1.5. (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (6)



Esquema 10.1.5.1. Condiciones de reacción para la formación de ((2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (6).

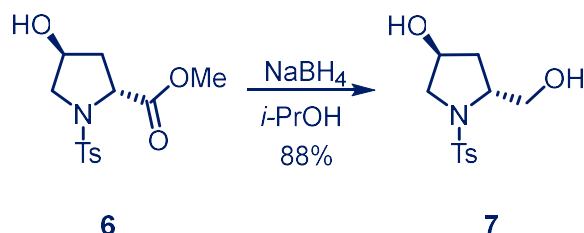
Para la remoción del *p*-nitrobenzoilo se realizó una reacción de transesterificación. Esta reacción consiste en la sustitución de una cadena de éster por una de menor volumen en condiciones básicas. Para efectos de la reacción de interés, en el compuesto **5** se sustituye el alcohol de interés por el metoxilo, dejando libre al compuesto **6** con la configuración invertida.

El proceso de asilamiento del compuesto **6** inicio con la remoción de la mayor parte del *p*-nitrobenzoato de metilo aprovechando su poca solubilidad en metanol (aunque no se removió en su totalidad), se evitó la cocrystalización del compuesto de interés con el *p*-nitrobenzoato de metilo). Los procesos posteriores tuvieron como propósito la remoción de impurezas insolubles y finalmente, la recrystalización en acetato de etilo permitió la



remoción de trazas del *p*-nitrobenzoato de metilo, obteniéndose el compuesto **6** con alta pureza.

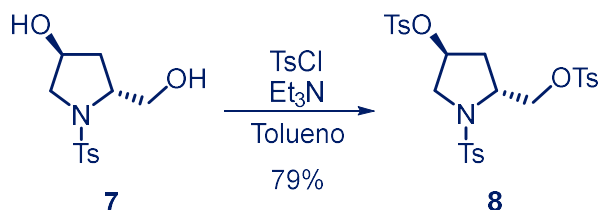
10.1.6. (3*S*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1-tosilpirrolidin-3-ol (**7**)



Esquema 10.1.6.1. Condiciones de reacción para la formación de (3*S*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1-tosilpirrolidin-3-ol (**7**).

Para llevar a cabo la reducción del compuesto **6** se encontró en diversas metodologías⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾ que existe influencia del disolvente en la actividad del NaBH₄, haciendo posible la reducción de algunos ésteres (aunque bajos rendimientos). Se realizaron diversas pruebas por parte del equipo de investigación buscando evitar el uso de hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) y así eliminar las complicaciones de este método de reducción, como son el uso de disolventes anhidros, condiciones de atmosfera inerte y aislamientos complicados. Se encontró que, al utilizar isopropanol como disolvente y una cantidad equimolar de borohidruro de sodio, se llevó a cabo la reducción del compuesto **6** obteniendo el 88% de rendimiento.

10.1.7. 4-metilbencensulfonato de ((2*R*,4*S*)-1-tosil-4-(tosil)oxi-pirrolidin-2-il metilo (**8**)



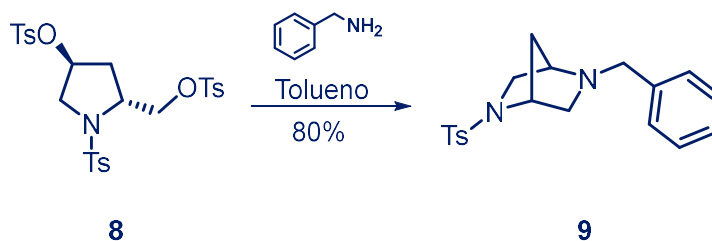
Esquema 10.1.7.1. Condiciones de reacción para la formación de 4-metilbencensulfonato de ((2*R*,4*S*)-1-tosil-4-(tosil)oxi-pirrolidin-2-il metilo (**8**).



Para llevar a cabo la ciclación del compuesto **8**, fue necesario funcionalizar los grupos hidroxilo del compuesto **7** a buenos grupos salientes y así, facilitar la adición de la bencilamina en los grupos tosilo.

Esta reacción consistió en la adición de ambos grupos hidroxilo del compuesto **7** a dos moléculas de cloruro de tosilo donde, estos grupos, actúan como nucleófilos con el propósito de conservar la configuración de cada centro estrogénico y evitar una reacción eliminación o la racemización del alcohol secundario como hubiese sucedido si se hubiera llevado a cabo la sustitución de los grupos hidroxilo por un halogenuro, posteriormente, la desprotonación del grupo hidroxilo por el ion cloruro resultó en la formación de cloruro de hidrógeno, el cual fue neutralizado con un exceso de trietilamina manteniéndose el medio de reacción en condiciones básicas. Por otra parte, la selección del grupo tosilo como grupo saliente se debió esencialmente a que otros grupos como el mesilato, bencensulfonato, nosilato, triflato y brosilato son más costosos.

10.1.8. (1*R*,4*R*)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**9**)

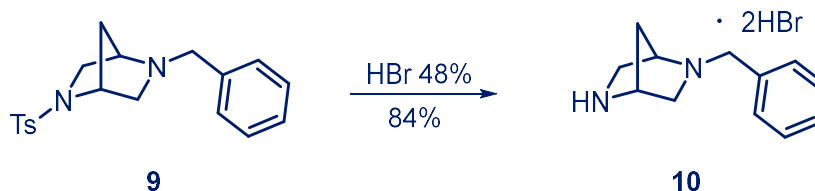


Esquema 10.1.7.1. Condiciones de reacción para la formación de (1*R*,4*R*)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**9**).

La formación de compuesto **9** consiste en una reacción de tipo S_N2 que tuvo como propósito la formación del biciclo deseado con un porcentaje de rendimiento del 79%, además, la ciclación con esta amina permitió la funcionalización de la molécula, ya que los métodos para desproteger no se afectan entre sí.



10.1.9. Dibromhidrato de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (10)



Esquema 10.1.7.1. Condiciones de reacción para la formación de dibromhidrato de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (10).

Para llevar a cabo la obtención del compuesto final, se llevó a cabo la remoción del grupo protector tosil en una disolución de ácido bromhídrico al 48% obteniéndose el dibromhidrato de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano con un 84% de rendimiento.

10.2. Caracterización de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

10.2.1. Análisis del espectro de ¹H-RMN para (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

En el espectro de ¹H-RMN para (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano se observa un doblete en 1.58 ppm con una constante de acoplamiento (*J*) de 9.7 Hz que corresponde a un hidrógeno del puente de metileno (7-H) y un doblete en 1.84 ppm con una *J*=10.5 Hz que corresponde al otro hidrógeno del puente de metileno (7-H'). La multiplicidad de las señales de los hidrógenos del puente de metileno, se debe a que uno de ellos (el hidrógeno próximo a la amina bencílica) se encuentra deficiente de densidad electrónica debido al efecto anisotrópico del anillo aromático del bencilo, esto genera que, aunque enlazados al mismo carbono, 7-H y 7-H' tengan desplazamientos químicos diferentes (véase figura 10.2.1.1.).

El doblete que se encuentra en 2.48 ppm con una ²*J* = 9.9 Hz corresponde al hidrógeno 3-H *endo* del carbono α al nitrógeno bencílico, mientras que la señal doble de dobles que se encuentra en 2.90 ppm con una ²*J* = 9.9 Hz y ³*J* = 2.4 Hz pertenece al hidrógeno 3-H' *exo*. Por otro lado, el doblete en 3.23 ppm con una ²*J* = 10.2 Hz pertenece al hidrógeno



6-H *endo* del carbono α a la amina libre, mientras que la señal doble de dobles que presenta un $\delta = 2.83$ ppm con una $^2J = 10.3$ Hz y $^3J = 2.3$ Hz corresponde al hidrógeno 6-H' *exo*. La señal ancha en 2.79 ppm que se traslapa con las señales del hidrógeno 6-H' pertenece al hidrógeno ácido de la amina libre, este tipo de señal es característica (en la mayoría de los casos) para hidrógenos que se encuentran enlazados a heteroátomos (véase figura 10.2.1.2).

El singulete que se observa en 3.37 ppm corresponde al hidrógeno (1-H) del carbono puente α a la amina libre, mientras que el singulete en 3.57 ppm fue asignado al hidrógeno (4-H) del carbono puente α al nitrógeno bencílico. Para el metileno bencílico se observa un doblete en 3.68 ppm con una $^2J = 13.4$ Hz y un doblete en 3.74 ppm con una $^2J = 13.3$ Hz. Aunque podría parecer que estos hidrógenos proporcionan una señal de tipo cuadruplete en realidad se trata de dos dobletes que se encuentran en un sistema de tipo AB debido al acoplamiento geminal que se da entre estos dos hidrógenos. Este tipo de sistemas se presenta cuando dos hidrógenos tienen un ambiente magnético similar, pero no idéntico y, aunque el desplazamiento químico puede ser similar (e incluso presentar constantes de acoplamiento como lo hace un cuadruplete), la intensidad de la señal no cumple con el triángulo de pascal (véase figura 10.2.1.4.).^{45,46}



Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

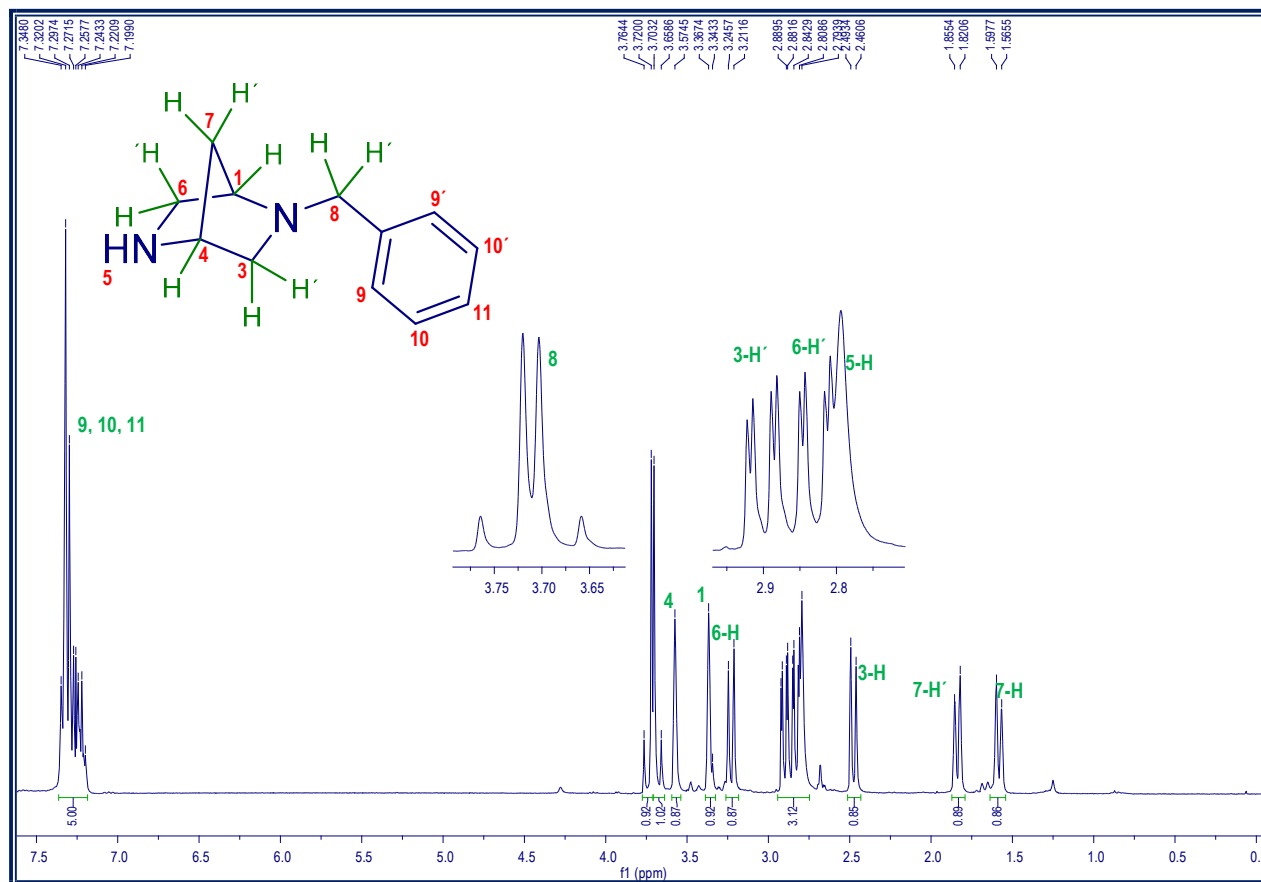


Figura 10.2.2.1. Espectro de ¹H-RMN de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



11. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano a partir de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina con un rendimiento global del 12%. La caracterización del diazabicyclo objetivo se realizó por técnicas de RMN ^1H y ^{13}C .



12. REFERENCIAS

1. De Souza Pereira R. The use of baker's Yeast in the generation of Asymmetric Centers to Produce Chiral Drugs and Others Compounds. *Crit. Rev. Biotechnol.* 1998;18(1):25–64.
2. Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview. *Int. J. Biomed. Sci.* [Internet]. 2006;2(2):85–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674971> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3614593>
3. Raviña Rubira E. Medicamentos: un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2008.
4. Delgado Cirilo A, Minguillón Llombart C, Joglar Tamargo J. Introducción a la química terapéutica. 2a ed. Madrid: Díaz de Santos; 2003.
5. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a ed. México, D. F.: McGraw Hill; 2007.
6. Juaristi E. Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional. I. Campos de la Rosa R, editor. México, D. F.: El Colegio Nacional; 2007.
7. Ramberg PJ, Somsen GJ. The young J.H. van't Hoff: The background to the publication of his 1874 Pamphlet on the Tetrahedral Carbon Atom, Together with a New English Translation. *Ann Sci.* 2001;58(1):51–74.
8. Ridell FG, Robinson MJT. J. H. van't Hoff and J. A. Le Bel their historical context. *Tetrahedron.* 1974;30(13):2001–7.
9. Thall E. When Drug Molecules Look in the Mirror. *J. Chem. Educ.* 1996;73(6):481–4.
10. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol. Sci.* 2011;122(1):1–6.
11. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev.* 2015;105(2):140–56.
12. Ebbesen P. Chirality of quartz. Fibrosis and tumour development in dust inoculated mice. *Eur. J. Cancer Prev.* 1991;1(1):39–41.
13. Hutt AJ, Caldwell J. The Importance of Stereochemistry in the Clinical Pharmacokinetics of the 2-Arylpropionic Acid Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1984;9(4):371–3. Available from: <https://doi.org/10.2165/00003088-198409040-00007>



14. Paquette L. Fundamentos de química heterocíclica. México, Distrito Federal: Limusa; 2011. 9–10 p.
15. Gomtsyan A. Heterocycles in drugs and drug discovery. Chem. Heterocycl. Compd. 2012;48(1):7–10.
16. Meanwell NA. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. J. Med. Chem. 2011;54(8):2529–91.
17. Mannhold R, Kubinyi H, Folkers G. Bioisosteres in Medicinal Chemistry. Germany: Wiley-VCH; 2012.
18. Willson TM, Charifson PS, Baxter AD, Geddie NG. Bone targeted drugs 1. Identification of heterocycles with hydroxyapatite affinity. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996;6(9):1043–6.
19. Broughton HB, Watson IA. Selection of heterocycles for drug design. J. Mol. Graph. Model. 2004;23(1):51–8.
20. Gaba M, Mohan C. Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: Recent advances and future directions. Med. Chem. Res. 2016;25(2):173–210.
21. Montiel IM. Síntesis químico-enzimática de nuevos análogos de ranolazina y metoprolol con potencial actividad cardiovascular. Tesis de licenciatura. FES Zaragoza. UNAM. 2012.
22. Murineddu G, Asproni B, Pinna G, Curzu MM, Dore A, Pau A, et al. Synthesis of Biologically Active Bridged Diazabicycloheptanes. Curr. Med. Chem. 2012;19(31):5342–63.
23. Loriga G, Manca I, Murineddu G, Chelucci G, Villa S, Gessi S, et al. Synthesis of 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel ligands for the opioid receptors. Bioorg. Med. Chem. 2006;14(3):676–91.
24. Loriga G, Ruiu S, Manca I, Murineddu G, Dessi C, Pani L, et al. 3-{2-[Bis-(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl}-6-substituted-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel potent dopamine uptake inhibitors. Bioorg. Med. Chem. 2007;15(11):3748–55.
25. Portoghese PS, Mikhail AA. Bicyclic Bases. Synthesis of 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanes. J. Org. Chem. 1966;31(4):1059–62.
26. Bouzard D, Di Cesare P, Essiz M, Jacquet JP, Kiechel JR, Remuzon P, et al. Fluoronaphthyridines and Quinolones as Antibacterial Agents. 2. Synthesis and Structure-Activity Relationships of New *l*-tert-Butyl 7-Substituted Derivatives. J. Med. Chem. 1990;33(5):1344–52.



27. Remuzon P, Bouzard D, Guiol C, Jacquet J. Fluoronaphthyridines as Antibacterial Agents. 6. Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Chiral 7-(1-, 3-, 4-, and 6-Methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)naphthyridine Analogues of 7-[(1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-1-(1,1-dimethylethyl)-6-1,4-di-hydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acid. Influence of the Configuration on Blood Pressure in Dogs. A Quinolone-Class Effect. *J. Med. Chem.* 1992;35(15):2898–909.
28. López-Ortiz M, Monsalvo I, Demare P, Paredes C, Mascher D, Hernández C, et al. Synthesis of ranolazine derivatives containing the (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane moiety and their evaluation as vasodilating agents. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2014;83(6):710–20.
29. Beinat C, Banister SD, McErlean CSP, Kassiou M. A practical synthesis of (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane. *Tetrahedron Lett.* [Internet]. 2013;54(39):5345–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.092>
30. Braish TF, Fox DE. Synthesis of (S,S)- and (R,R)-2-alkyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanes. *J. Org. Chem.* [Internet]. 1990;55(5):1684–7. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00292a054>
31. Jordis U, Sauter F, Siddiqi S, Küenburg B, Bhattacharya K. Synthesis of (1*R*,4*R*)- and (1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanes and Their N-Substituted Derivatives. *Synthesis (Stuttg.)*. 1990;925–30.
32. Baker GL, Fritschel SJ, Stille JR, Stille JK. Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Organic Synthesis via Polymer-Attached Optically Active Phosphine Ligands. 5.1 Preparation of Amino Acids in High Optical Yield via Catalytic Hydrogenation. *J. Org. Chem.* 1981;46(14):2954–60.
33. Dalla P, La C. Stereoselective synthesis of (1*R*,4*R*)-N-acyl-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-ones via mesoionic compounds. An improved synthesis of cis-4-hydroxy-D-proline. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2002;13:197–201.
34. Vaněk V, Buděšínský M, Rinnová M, Rosenberg I. Prolinol-based nucleoside phosphonic acids: new isosteric conformationally flexible nucleotide analogues. *Tetrahedron*. 2009;65(4):862–76.
35. Cheong JE, Pfeiffer CT, Northrup JD, Parker MFL, Schafmeister CE. An improved, scalable synthesis of bis-amino acids. *Tetrahedron Lett.* [Internet]. 2016;57(44):4882–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.032>
36. Sartori A, Battistini L, Curti C, Zanardi F, Casiraghi G, Bottoncetti A, et al. Discovery of Subnanomolar Arginine-Glycine-Aspartate-Based $\alpha\beta 3\alpha\beta 5$ Integrin Binders Embedding 4-Aminoproline Residues. *J. Med. Chem.* 2008;51(9):2870–2870.
37. McGuirk PR, Jefson MR, Mann DD, Elliott NC, Chang P, Cisek EP, et al. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 7-Diazabicycloalkylquinolones, Including



- Danofloxacin, a New Quinolone Antibacterial Agent for Veterinary Medicine. *J. Med. Chem.* 1992;35(4):611–20.
38. Kürti L, Czakó B. Strategic Applications of Named of Named Reactions in Organic Synthesis. 2005. 294–295 p.
39. Swamy KCK, Kumar NNB, Balaraman E, Kumar KVPP. Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications. *Chem. Rev.* 2009;109(6):2551–651.
40. But TYS, Toy PH. The Mitsunobu reaction: Origin, mechanism, improvements, and applications. *Chem - An Asian J.* 2007;2(11):1340–55.
41. Hughes DL. Progress in the Mitsunobu Reaction. A Review. *New J. Org. Synth.* 2009;28(July 2012):127–64.
42. Prasad ASB, Kanth JVB, Periasamy M. Convenient methods for the reduction of amides, nitriles, carboxylic esters, acids and hydroboration of alkenes using NaBH₄/I₂system. *Tetrahedron.* 1992;48(22):4623–8.
43. Brown HC, Mead EJ, Rao BCS. A Study of Solvents for Sodium Borohydride and the Effect of Solvent and the Metal Ion on Borohydride Reductions. *J. Am. Chem. Soc.* 1955;77(23):6209–13.
44. Kolb M. Synthetic communications: An international journal for rapid communication of synthetic organic chemistry. *Synth. Commun.* 1993;23(1):vii.
45. Friebolin H. Basic one- and two-Dimensional NMR Spectroscopy. 3rd ed. Germany: Wiley-VCH; 1998. 118–119 p.
46. Silverstein R, Webster F, Kiemle D. Spectrometric identification of organic compounds. 7th ed. New York: JOHN WILE & SONS, INC.; 2005. 143–146 p.

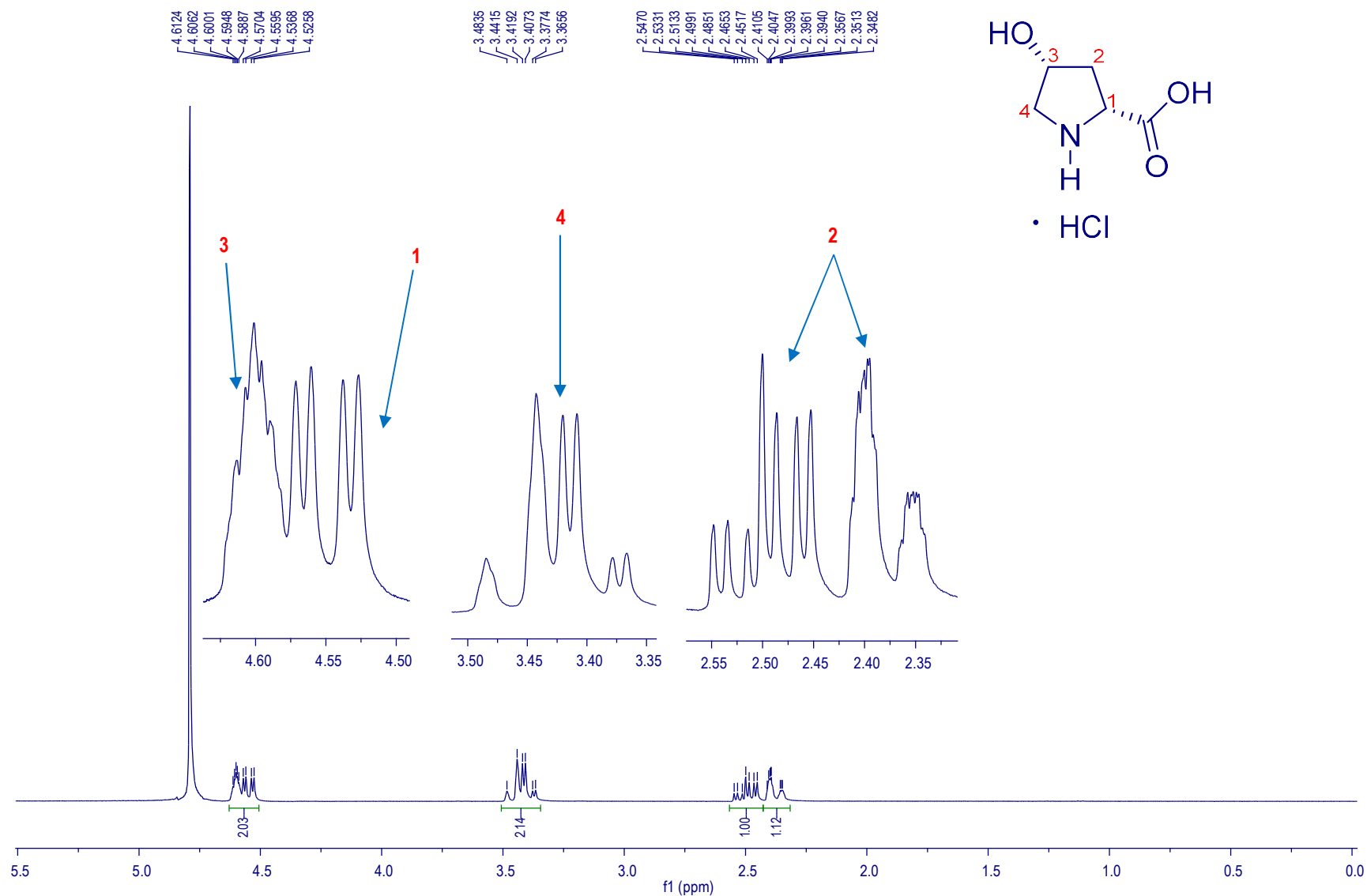


ANEXO

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (^1H y ^{13}C)

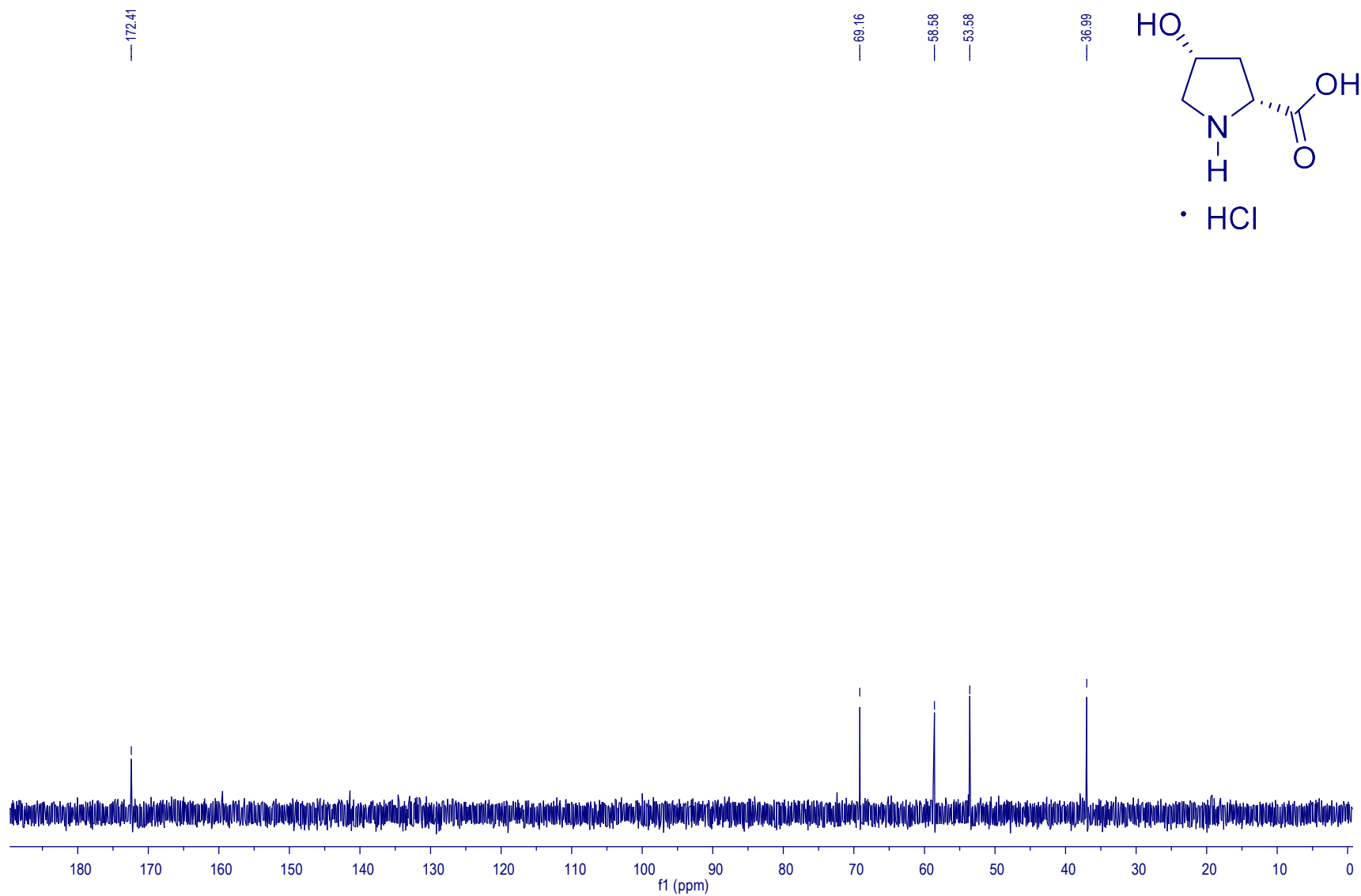


Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



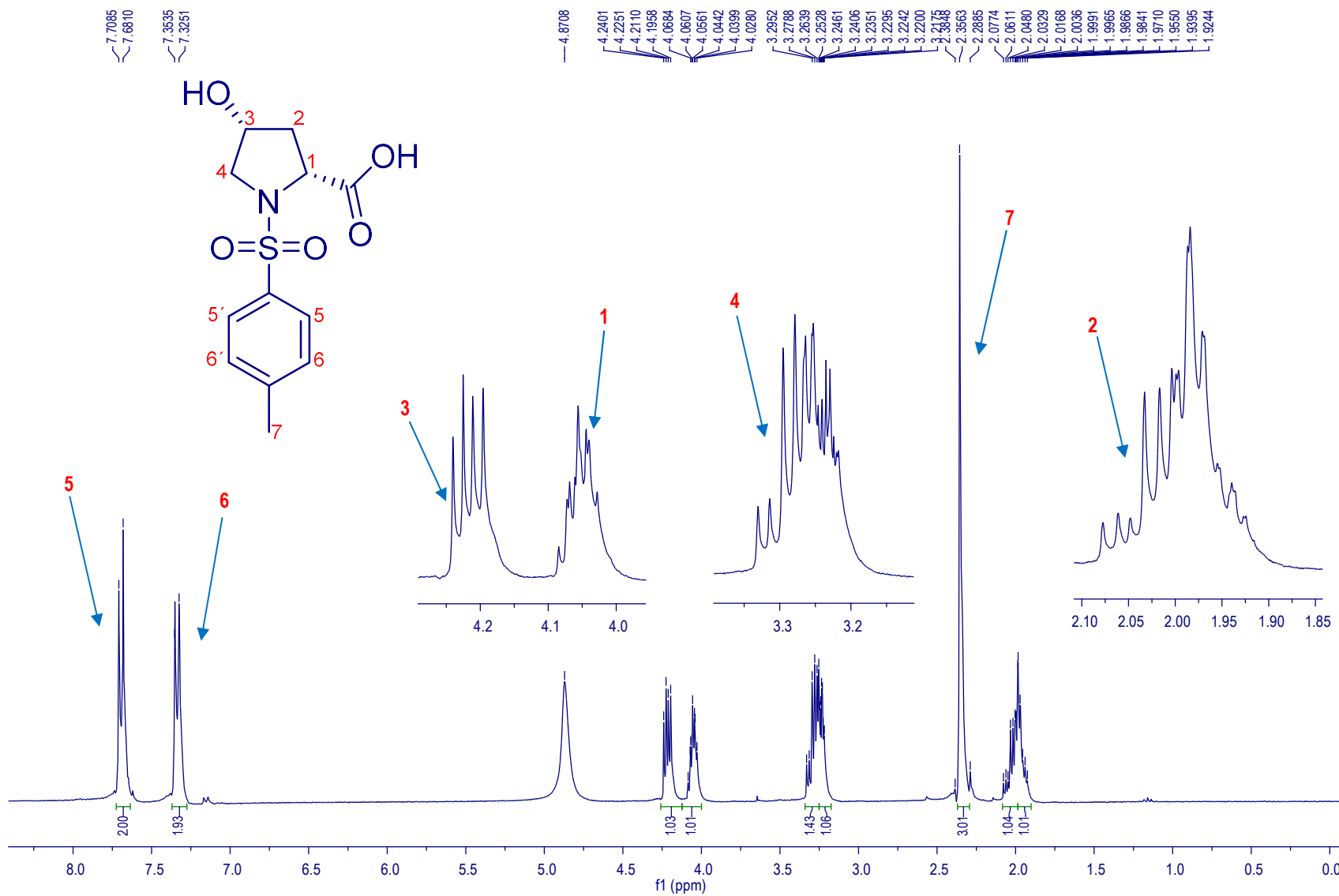


Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.





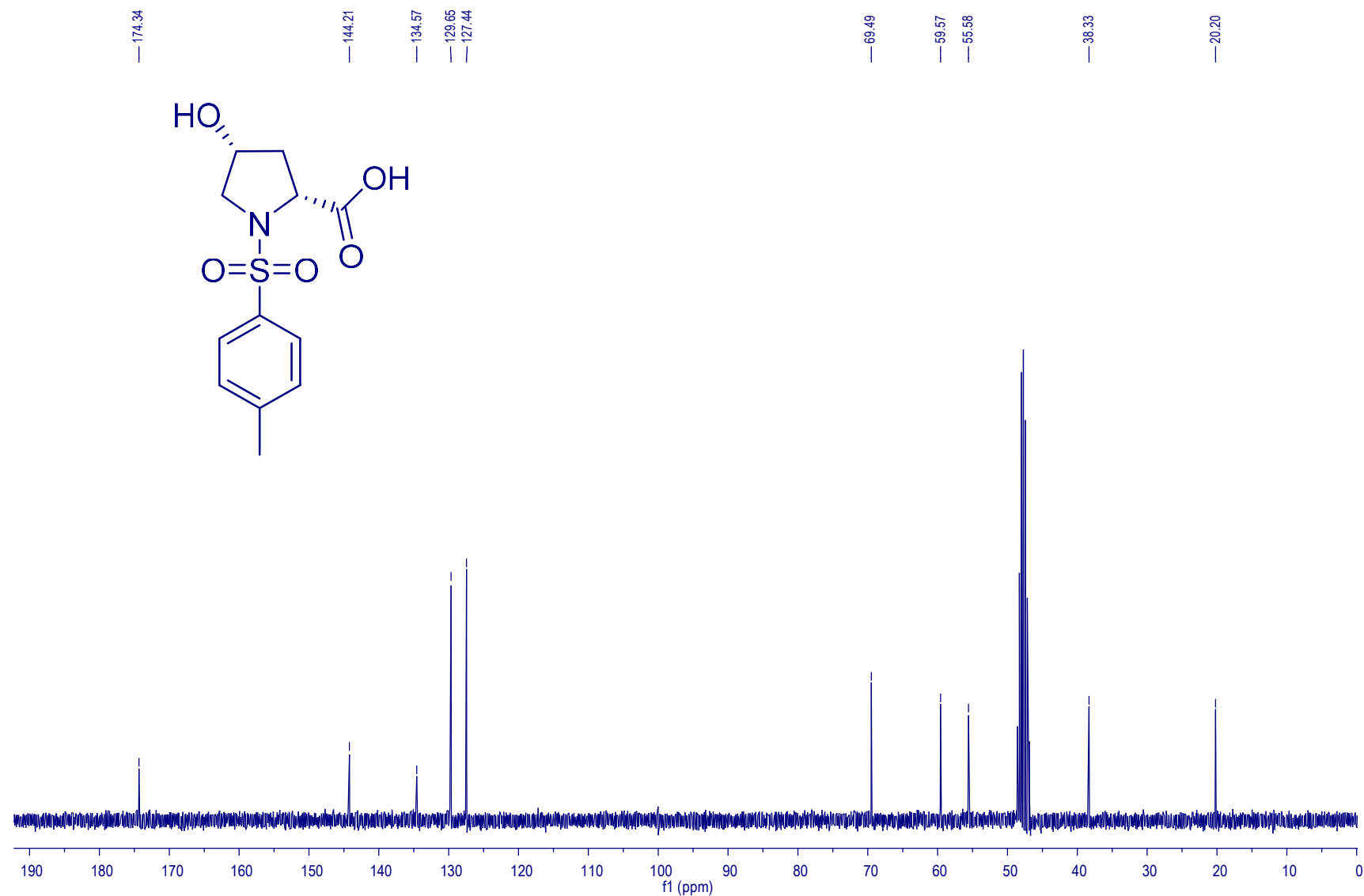
Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro 2 de ^1H -RMN (CD_3OD). Ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (3)



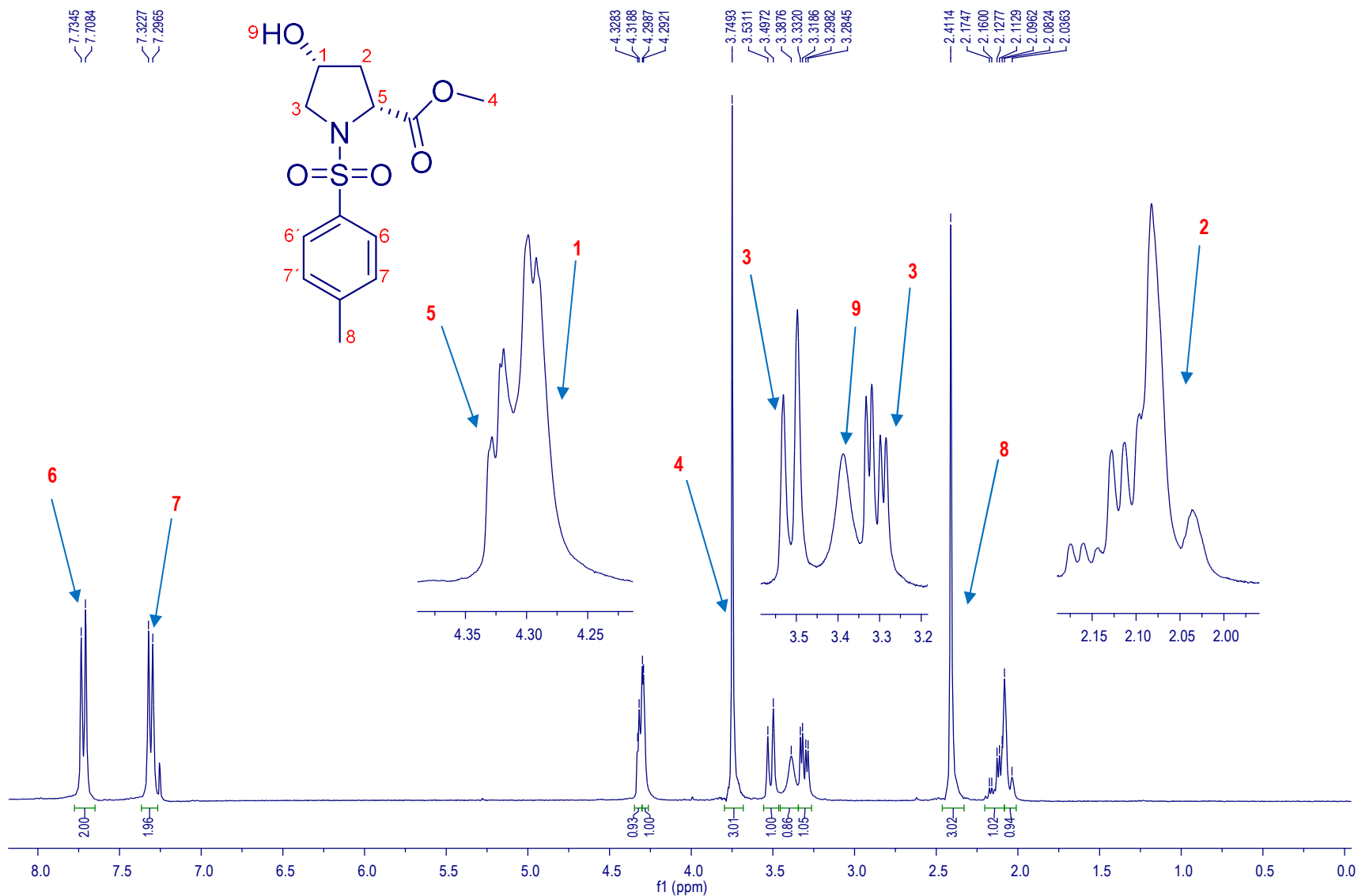
Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro 2 de ¹³C-RMN (CD₃OD). Ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxílico (3)

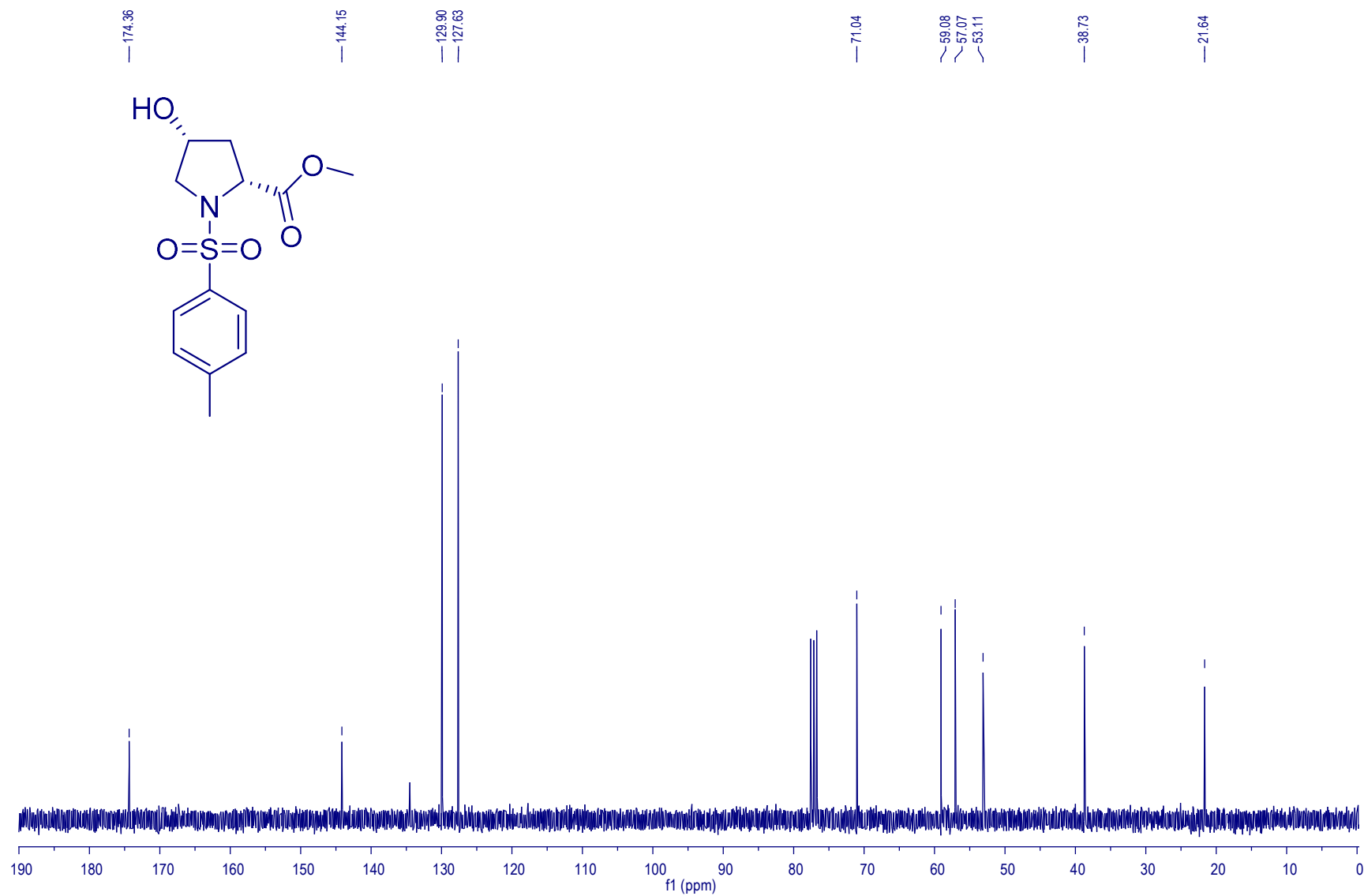


Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.





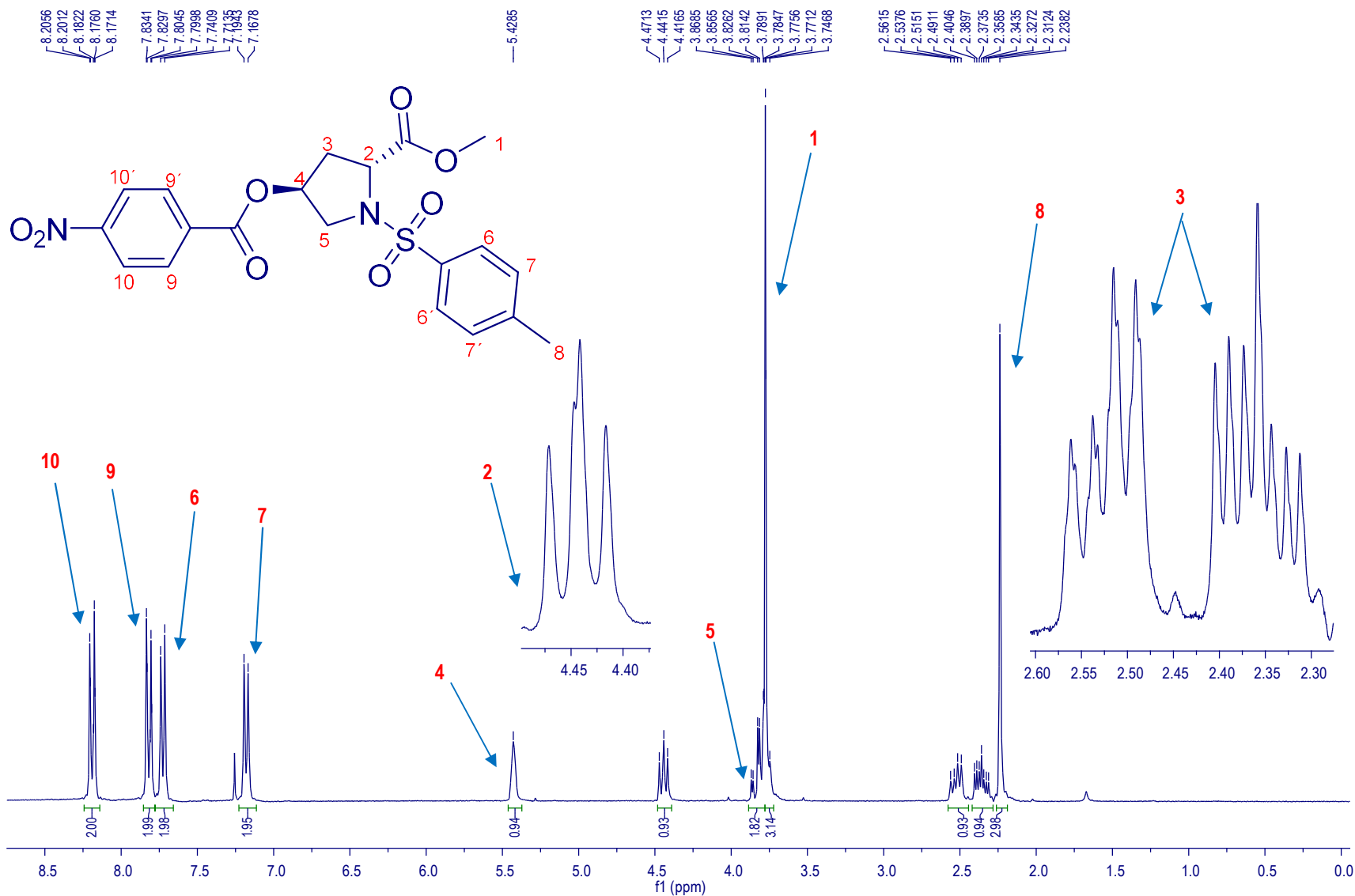
Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro 3 de ¹³C-RMN (CDCl₃). (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (4)



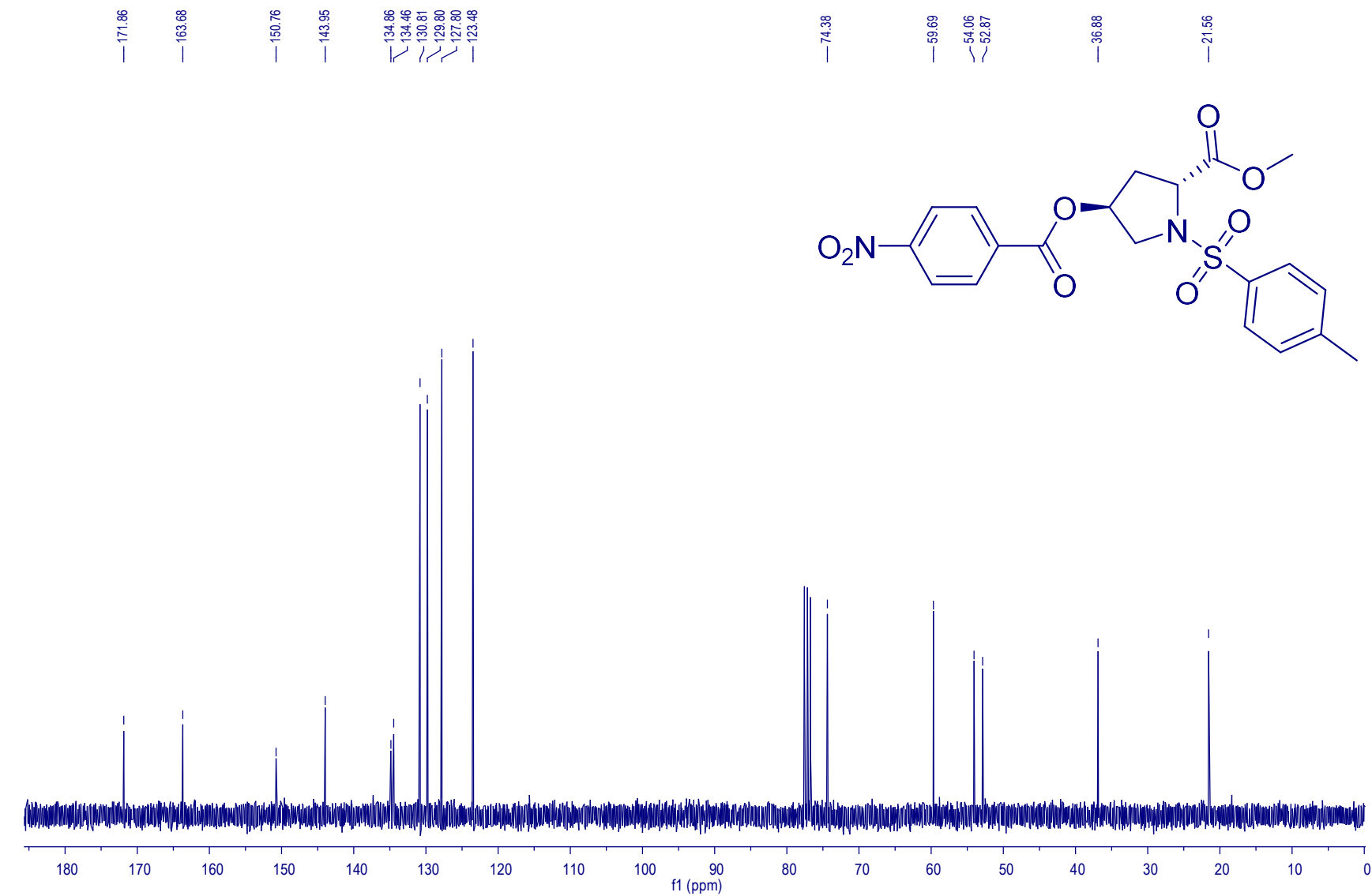
Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro 4 de ^1H -RMN (CDCl_3). (2*R*,4*S*)-4-((4-nitrobenzoyl)oxi)-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (5)

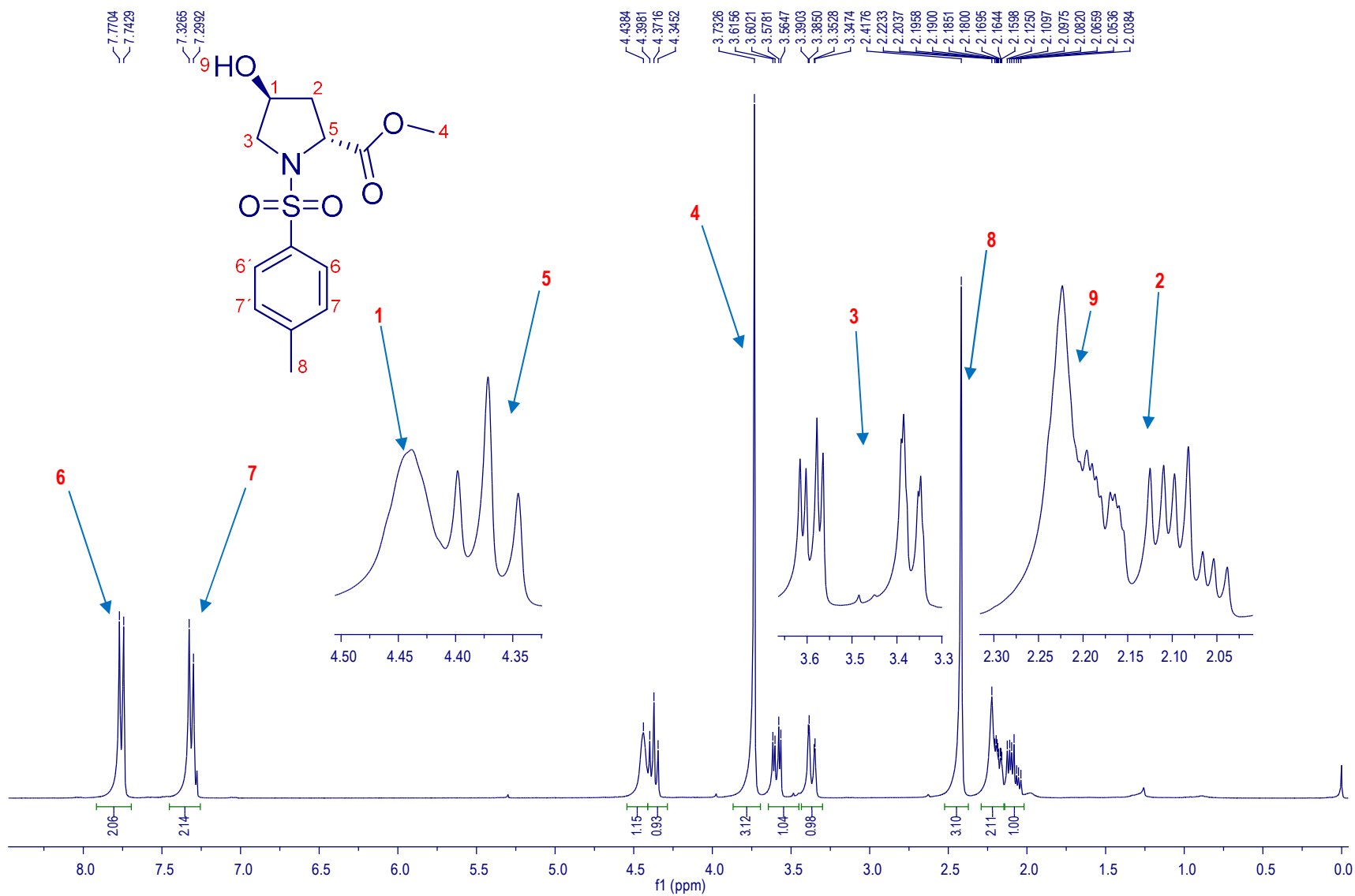


Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.





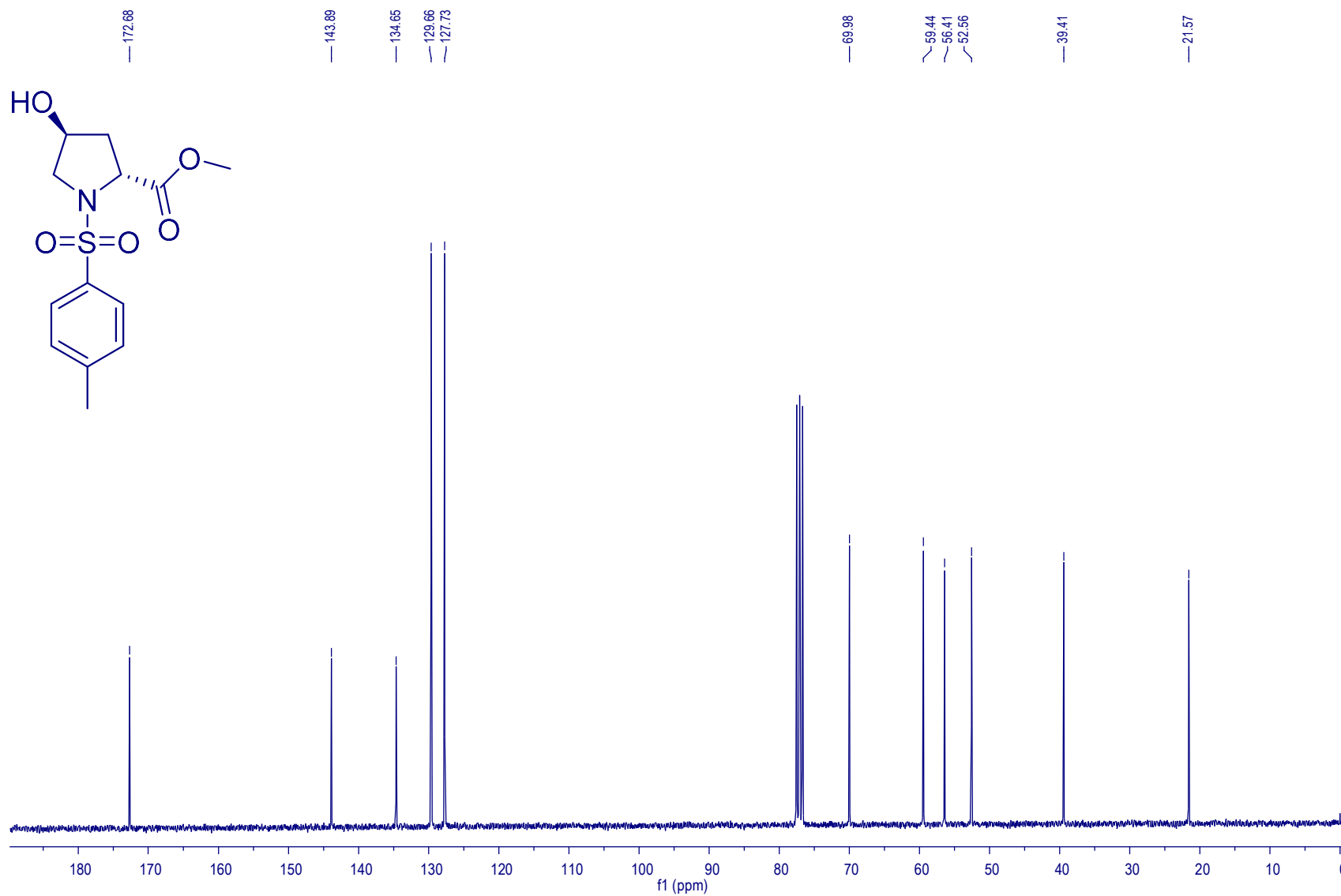
Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro 5 de ¹H-RMN (CDCl₃). (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (6)

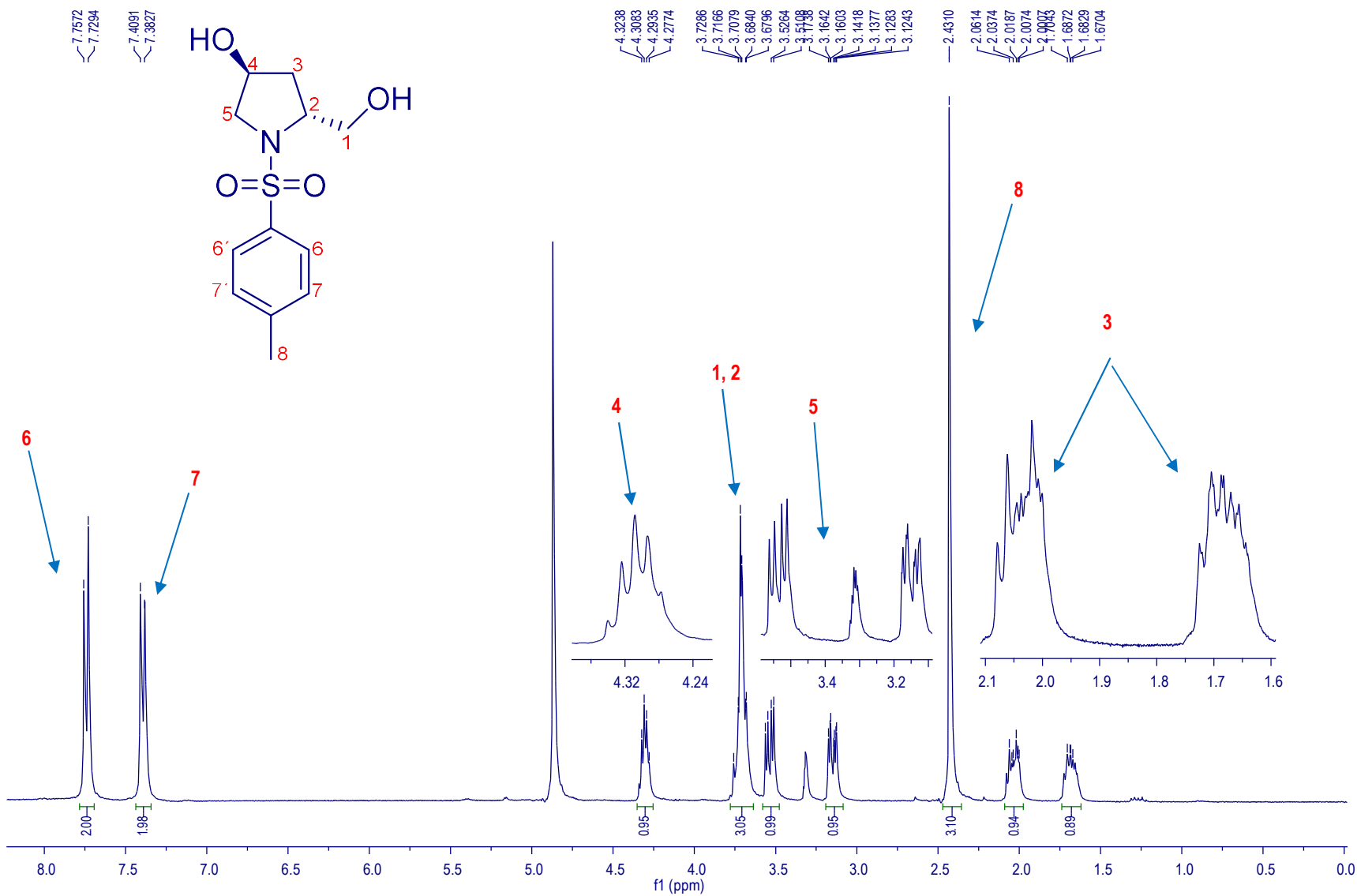


Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



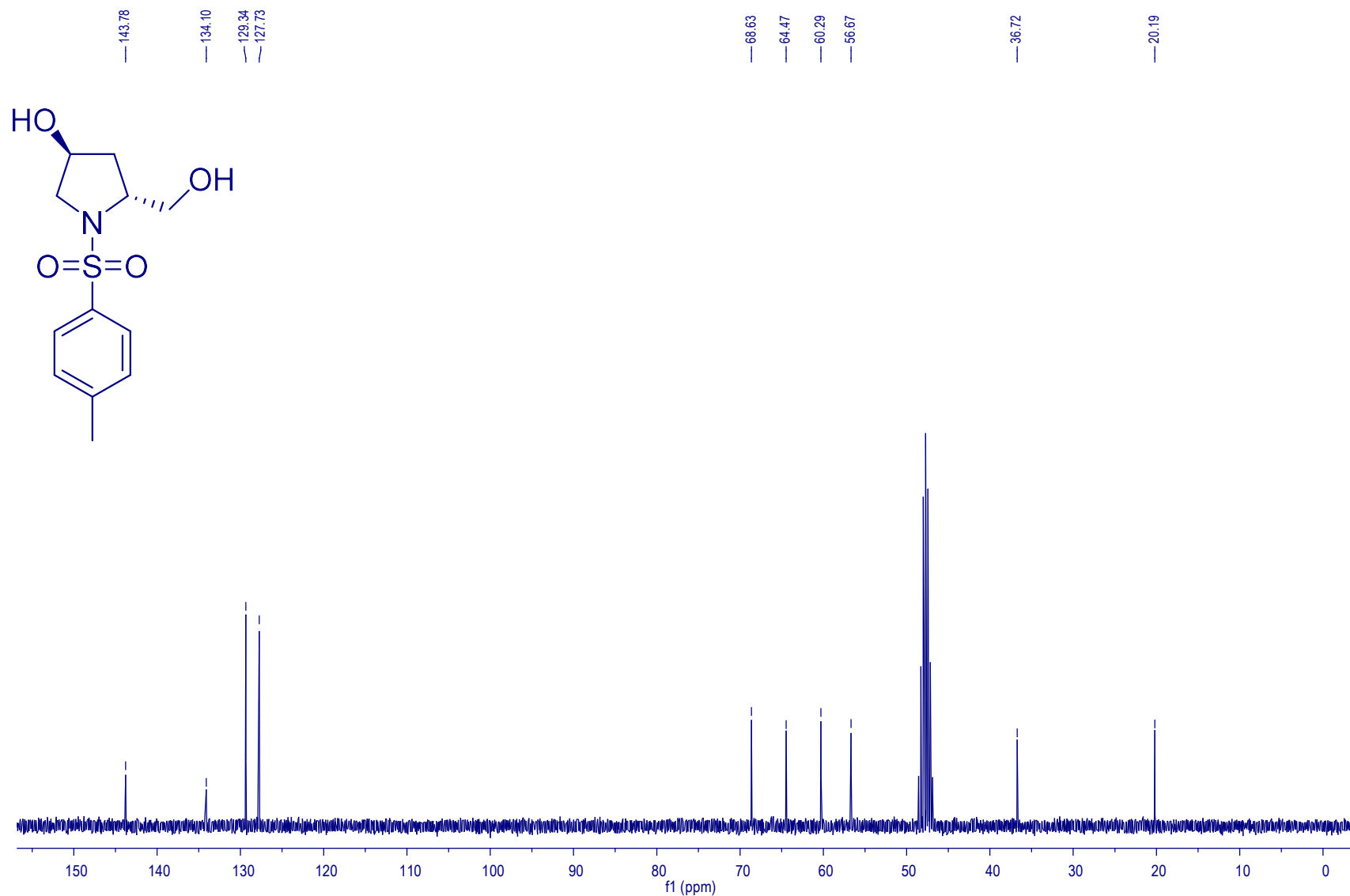


Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



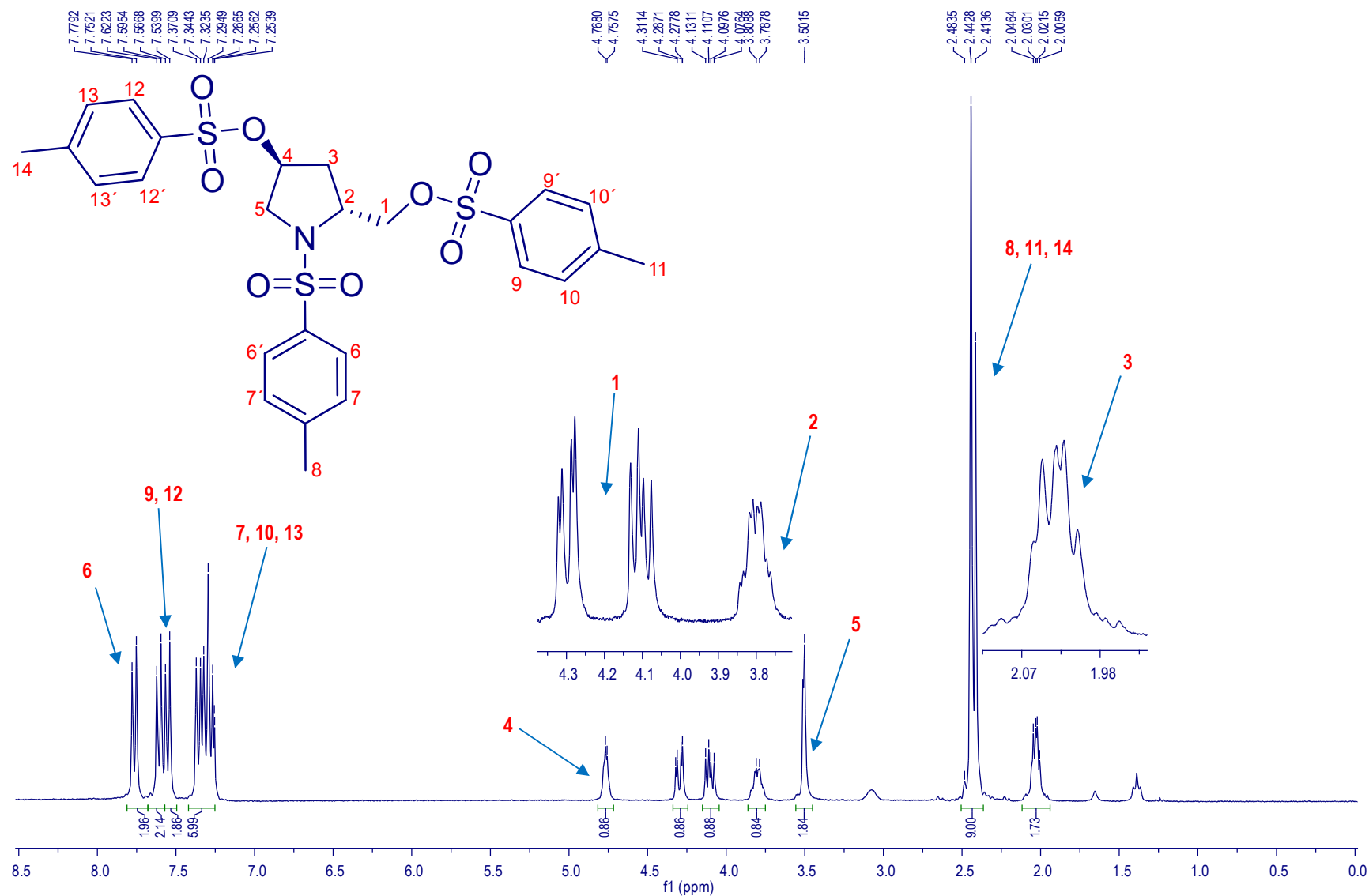


Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



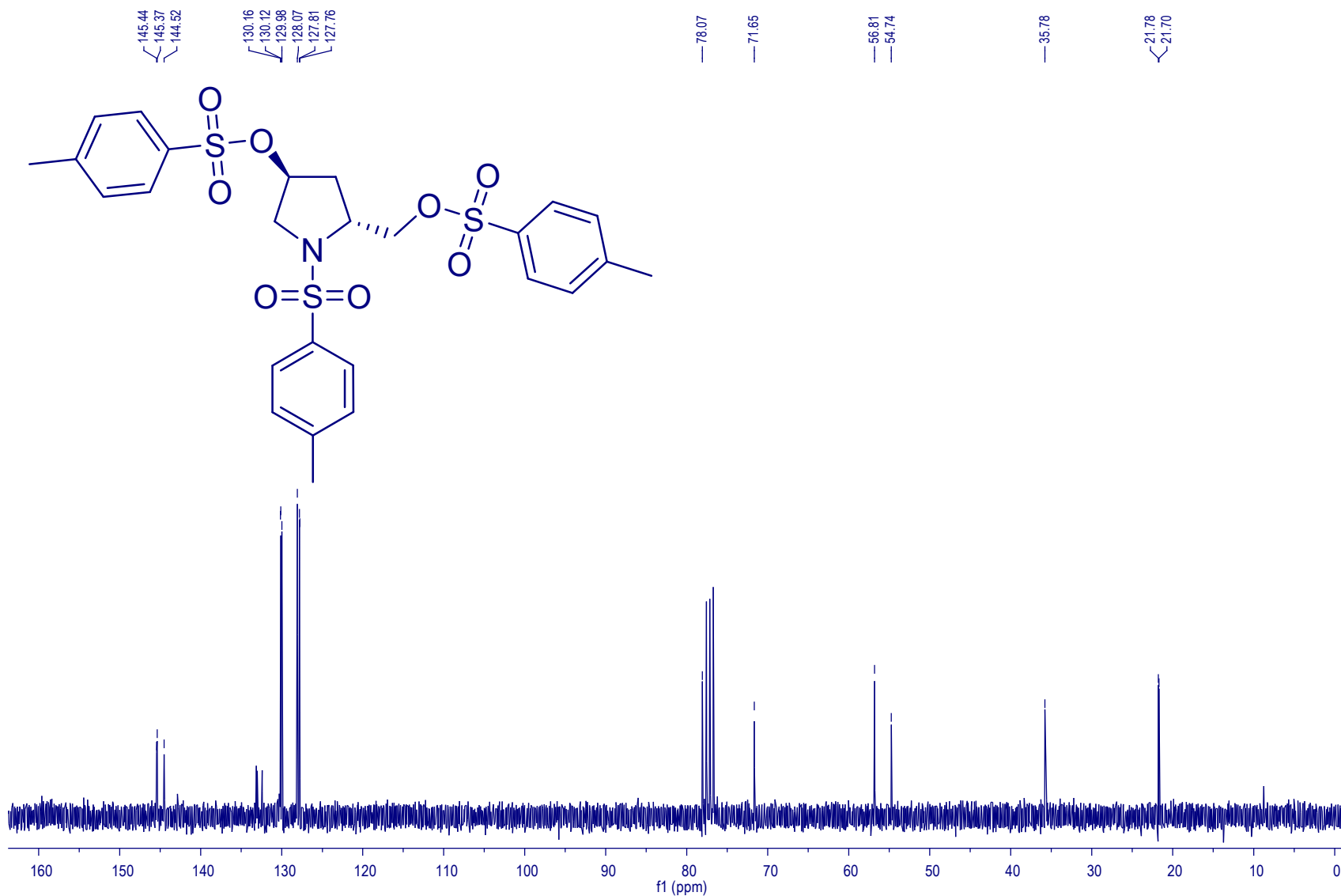


Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.





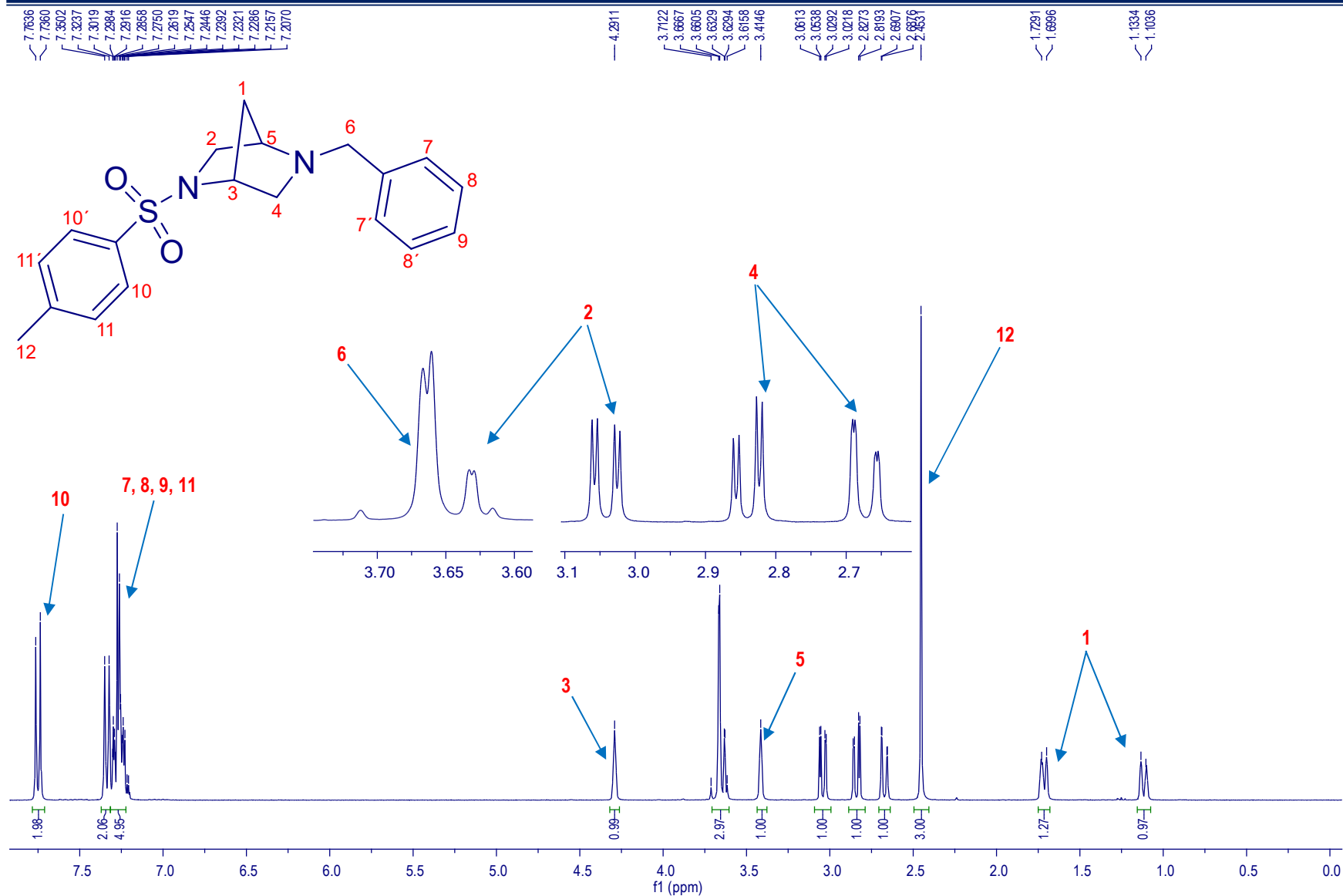
Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro 7 de ^{13}C -RMN (CDCl₃). 4-metil-bencensulfonato de ((2*R*,4*S*)-1-tosil-4-(tosil)oxi-pirrolidin-2-il)metilo (**8**)



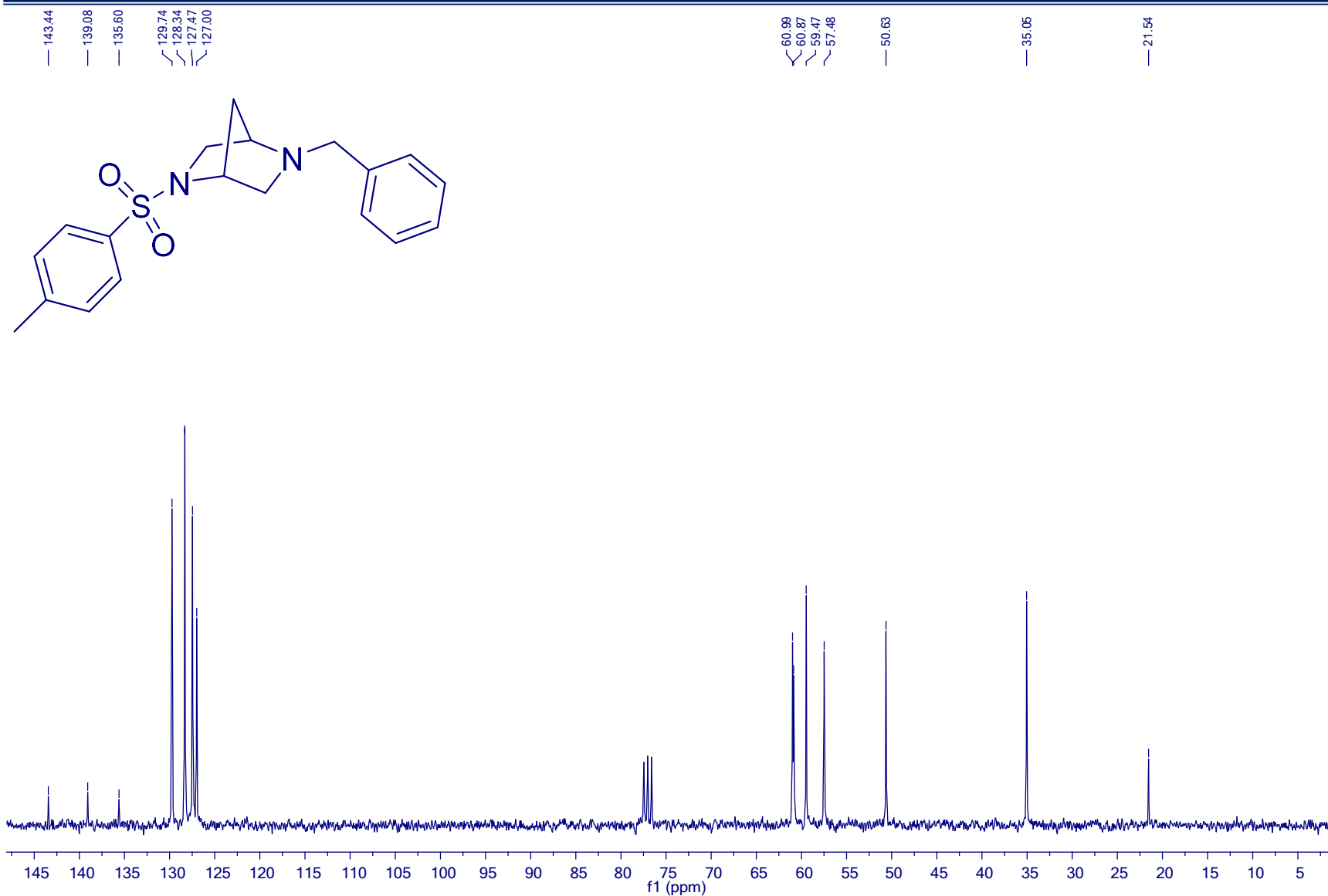
Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃). (1*R*,4*R*)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (9)



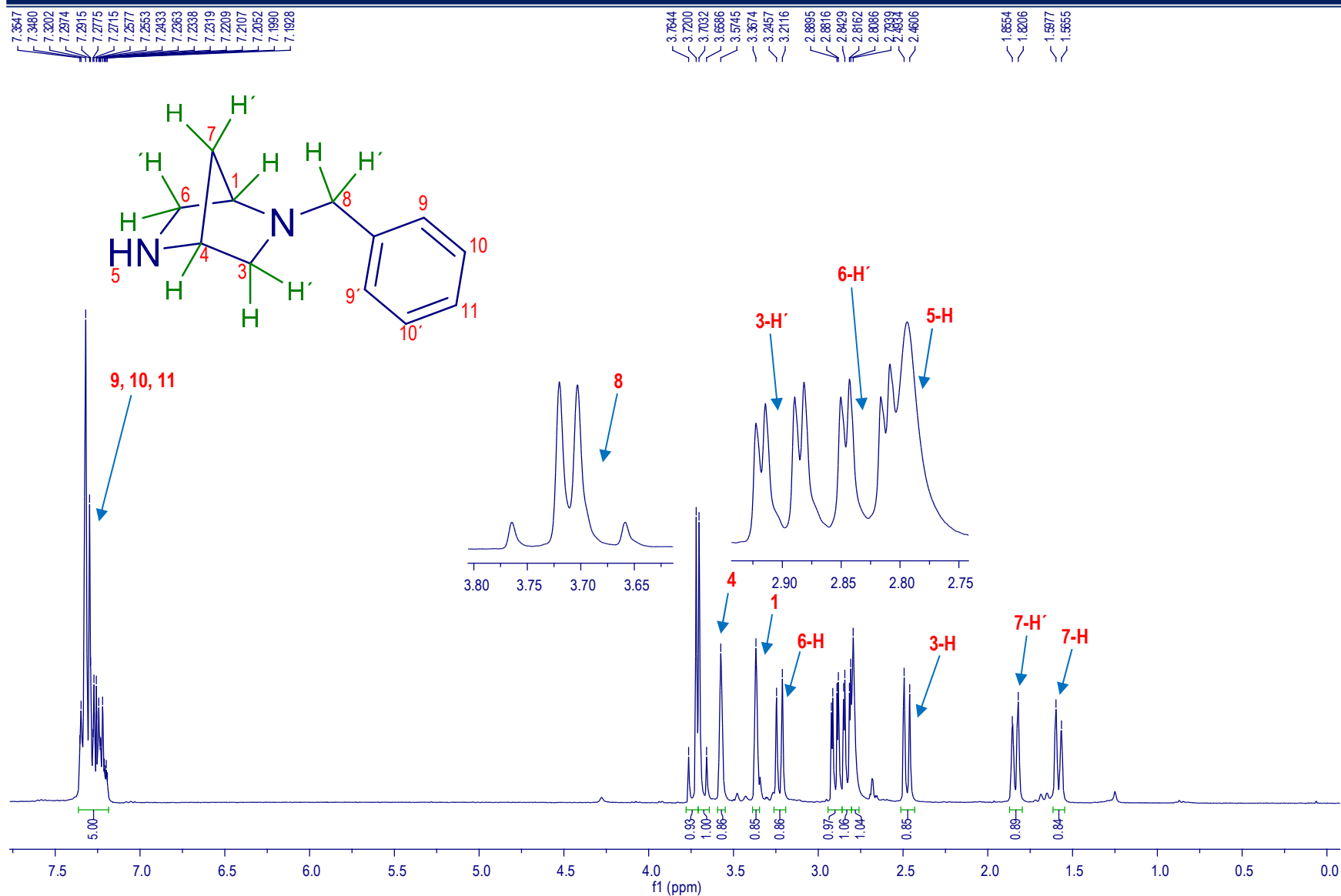
Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro 8 de ¹³C-RMN (CDCl₃). (1*R*,4*R*)-2-bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (9)



Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

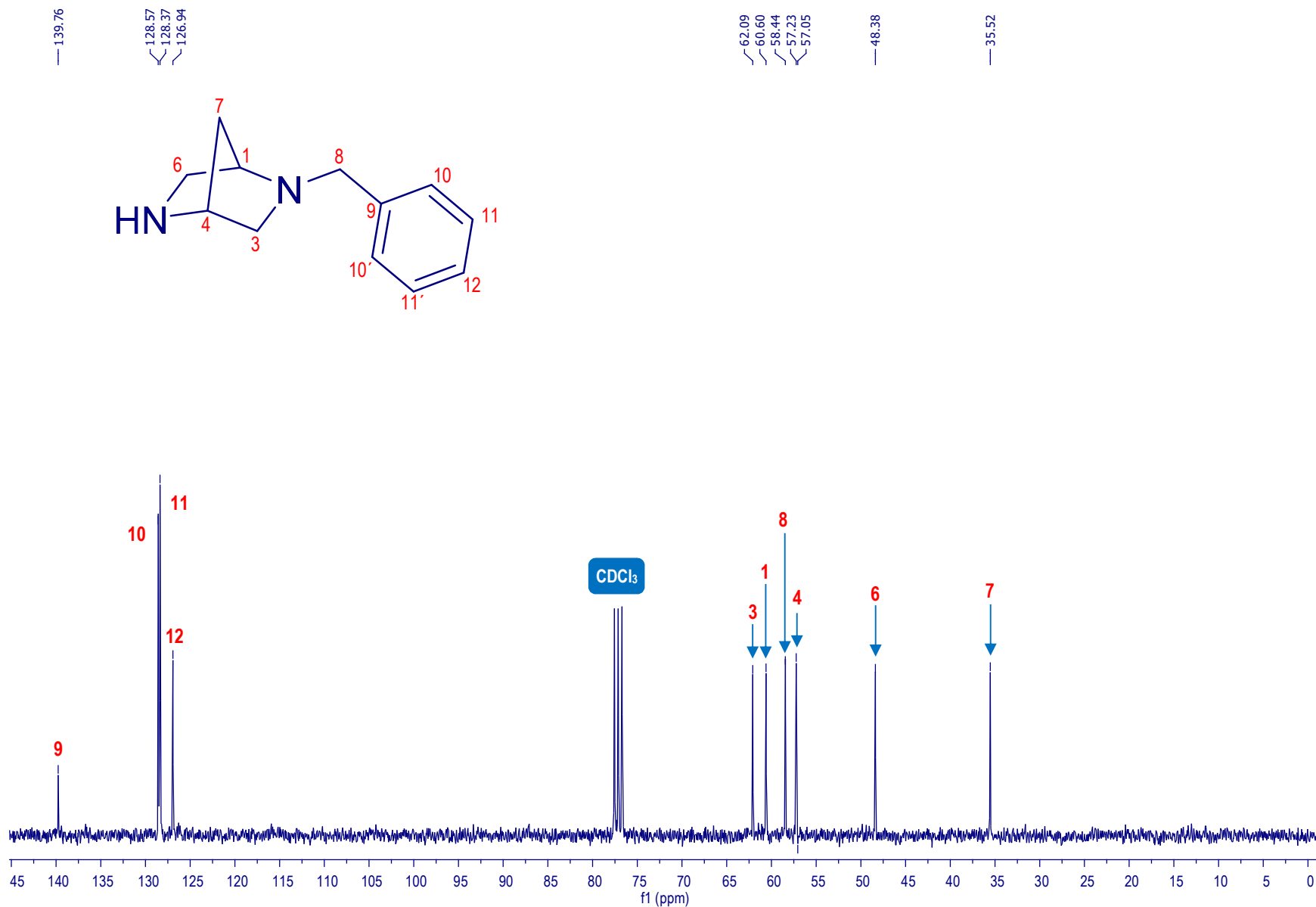


Espectro 9 de ¹H-RMN (CDCl₃). (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (10)





Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.



Espectro 9 de ¹³C-RMN (CDCl₃). (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (10)