



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Propuesta de síntesis del producto natural
(R)/(S)-4-(2-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Tesina

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

Patricia Marisela Hernández Estrada

Asesor de Tesina: Dr. José Gustavo Ávila Zárraga
Supervisor Técnico: Dr. Adrián Vázquez Sánchez



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado

Presidente: Dr. José Gustavo Ávila Zárraga

Vocal: M. en C. Blas Flóres Pérez

Secretario: Dr. José Norberto Farfán García

Suplente 1: Dr. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

Suplente 2: Dra. Cristina del Carmen Jimenez Curiel

Sitio en donde se realizó el trabajo:

Universidad Autónoma de México, Facultad de Química,
Unidad de Posgrado, Edificio B, Laboratorio 205.

ASESOR DE TEMA

SUPERVISOR TÉCNICO

Dr. José Gustavo Ávila Zárraga

Dr. Adrián Vázquez Sánchez

SUSTENTANTE

Patricia Marisela Hernández Estrada

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Problema	2
3. Justificación	2
4. Objetivos	2
4.1. Objetivo general	2
4.2. Objetivos específicos	2
5. Antecedentes	3
5.1. Cifras de casos de diabetes	3
5.2. Factores que contribuyen al aumento de casos de diabetes	4
5.3. Cifras y estimaciones de personas enfermas de diabetes en países del mundo	4
5.4. Clasificación de diabetes	5
5.5. Síntomas y Daños a largo plazo	5
5.6. Diabetes mellitus tipo II	6
5.7. Células- β	6
5.8. Función de PPAR- δ y ácidos grasos en el proceso de secreción de insulina de células- β	7
5.9. Ligantes agonistas de PPAR	9
5.10. Productos naturales	11
5.11. Productos Naturales Marinos	12
5.12. Productos Naturales Marinos agonistas de PPAR- δ	15
6. Metodología	17
Síntesis teórica del compuesto agonista de PPAR-δ (R)/(S)- COM4	17
6.1. Protección de grupo carbonilo. Síntesis de éteres β -ceto-enol	18
6.2. Síntesis de éteres β -ceto-enol	20
6.3. Alquilación de β -ceto-enol	22
6.4. Síntesis de reactivo de organozinc	24
6.5. Síntesis de pirrolidina-2,4-diona	26
6.6. Reacción de acoplamiento C4. Bromación de pirrolidona	28
6.7. Alquilación de pirrolidona C-4 a partir de reacción de acoplamiento cruzado Negishi	30
6.8. Desprotección de Boc	32
6.9. Sustitución nucleofílica pirrolidona	33
6.10. Síntesis de enlace sp ²	35
6.11. Síntesis de cetona a partir de éter β -ceto-enol	38
6.12. Reducción de cetona	40
7. Análisis	45
8. Conclusión	50
9. Referencias	51

FIGURAS

1. Tendencia de aumento en los casos de diabetes mellitus	3
2. Cifras y estimaciones de personas enfermas de diabetes en países del mundo	4
3. Efecto de glucosa en AA y LA de las células INS-1E	8
4. Efectos de altos niveles de glucosa en la peroxidación PUFA's en células- β	8
5. Respuesta amplificadora de secreción de insulina en células- β	9
6. Isómeros inhibidores de triptasa aislados de la esponja marina Ircinia	13
7. Estructura química del ácido Irciniasulfónico, ISA	13
8. Estructura química de la Variabilina y sus metoxi derivados	14
9. Estructuras químicas de Petrosaspongianolides M-R 1-5	14
10. Estructura química de Azaspiracid-2	15
11. Compuestos sesquiterpenoides extraídos y aislados de Pakortis Nigra	16
12. Estructura química del compuesto (S)-COM4	16
13. Sustituyentes R de alcohol, para la formación de éteres β -ceto-enol	18
14. Sustituyentes R del organozinc para la reacción de acoplamiento cruzado Negishi	30
15. Reactivos y productos de reacciones de reducción con reactivos de silicio	41
16. Estructura química de molécula obtenida por inversión de orden de etapas 8 y 9	48

ESQUEMAS

1. Retrosíntesis global compuesto (R)/(S)-COM4	17
2. Síntesis de éteres β -ceto-enol, procedimiento 1.1	18
3. Síntesis de éter β -ceto-enol, procedimiento 1.2	20
4. Etapa 1, procedimientos 1.1 y 1.2	21
5. Alquilación de éter β -ceto-enol	22
6. Etapa 2, procedimiento 2.1	23
7. Síntesis de reactivo de organozinc	24
8. Etapa 3, procedimiento 3.1	25
9. Síntesis de pirrolidina-2,4-diona	26
10. Etapa 4, procedimiento 4.1	27
11. Bromación de pirrolidona	28
12. Etapa 5, procedimiento 5.1	29
13. Alquilación de pirrolidona por acoplamiento cruzado Negishi	30
14. Etapa 6, procedimiento 6.1	31
15. Desprotección de Boc	32
16. Etapa 7, procedimiento 7.1	32
17. Sustitución nucleofílica pirrolidona	33
18. Síntesis de reactivo (2-yodoetil)benceno	34
19. Etapa 8, procedimiento 8.1	34
20. Síntesis de enlace sp^2 a partir de carbonilo, procedimiento 9.1	35
21. Síntesis de enlace sp^2 a partir de carbonilo, procedimiento 9.2	36
22. Etapa 9, procedimientos 9.1 y 9.2	37
23. Síntesis de cetona a partir de éter enol	38
24. Etapa 10, procedimiento 10.1	39
25. Reducción de cetona a alcano, procedimiento 11.1	40
26. Reducción de cetona a alcano, procedimiento 11.2	42
27. Etapa 11, procedimientos 11.1 u 11.2	43
28. Síntesis global	44
29. Procedimientos 9.1 y 11.1, 11.2 inversión de orden de etapas	49

TABLAS

1. Principales síntomas y daños a largo plazo de DM1 y DM2	5
2. Subfamilia PPAR de receptores nucleares	10
3. Productos Naturales con actividad biológica contra la diabetes	11
4. Rendimientos reportados de compuestos 1.1 (a-g) y 1.0.1 a	19
5. Condiciones de reacción y rendimiento obtenidos de compuestos de organozinc	25
6. Rendimientos reportados de compuestos 2.2.0(a-h)	31
7. Rendimientos reportados de compuestos 2 (a-e)	41

ACRÓNIMOS

FID: Federación Internacional de Diabetes

DM1: Diabetes mellitus tipo I

DM2: Diabetes mellitus tipo II

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

GLUT2: Transportadores de glucosa

ATP: Adenosin trifosfato

PPRA: Proliferador de peroxisomas

GCK: Glucocinasa

PUFA's: Ácidos grasos poliinsaturados

GSIS: Ensayo de secreción de insulina estimulada por glucosa

CPLA2: Fosfolipasa citosólica A2

AA: Ácido araquidónico

LA: Ácido linoleico

4-HNE: 4-hidroxi-2E-nonenal

4-HDDE: 6Z-dodecadienal

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados no esterificados

LO: Lipoxigenasa

VIH-1: Virus de inmunodeficiencia humana tipo I

ISA: Ácido Irciniasulfónico

MDR: Resistencia a múltiples fármacos

(R)/(S)- COM4: (R)/(S)-4-(2-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficiencia

TLC: Cromatografía en capa fina

LDA: Diisopropilamida de litio

THF: Tetrahidrofurano

S_N2: Reacción de sustitución tipo II

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

Boc: Ter-butiloxicarbonilo

Ácido de Meldrum: 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Boc-Gly-OH: (ter-butoxicarbonil)glicina

DMF: Dimetilformamida

dba: Dibencilidenoacetona

RuPhos: 2-diciclohexilfosfeno-2,6-diisopropoxibifenilo

DMA: Dimetilacetamida

TMSCl: Cloruro de trimetilsililo

TFA: Ácido trifluoroacético

GC-MS: Cromatografía de gases- espectrometría de masas

Eq: Equivalente

DES: Dietilsilano

n-BS: *n*-butilsilano

C-C: Carbono-carbono

IR: Espectroscopia IR

RMN- ¹H: Resonancia magnética nuclear de protón 1.

RMN- ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13.

EM (IE): Espectrometría de masa

B(C₆F₅)₃: Tris(pentafluorofenil)borano

1. Introducción

La diabetes es una enfermedad degenerativa cada día más común en niños, adultos y personas de la tercera edad; tan solo en la última década el aumento de casos a nivel mundial rebasó el 100 %, superando las estimaciones hechas por el FID. En 2030 se calcula que 578 millones de personas padecerán algún tipo de diabetes.¹

La diabetes mellitus tipo II es la más común en pacientes y se caracteriza por la resistencia a la acción de la insulina y una respuesta compensatoria inadecuada del organismo.² El proceso de secreción de insulina es causado por proliferadores de peroxisomas α , γ y sus receptores respectivos en las células- β del páncreas; el mecanismo de acción es apoyado por ligandos conocidos como agonistas de los PPAR- α , γ .⁴ Actualmente se sabe que PPAR- δ también tiene actividad para la secreción de insulina por lo que se busca la síntesis de compuestos agonistas para su función en dicho proceso. Los productos naturales son una fuente de compuestos con actividad biológica; la mayoría de ellos son de origen terrestre y existen muchos agonistas de PPAR- α , γ ⁸, sin embargo los productos naturales marinos cada vez generan mayor interés puesto que organismos como esponjas de mar tienen una gran variedad de compuestos biológicamente activos.¹⁰ En 2014 fueron extraídos ocho compuestos de la esponja de mar *Pakortis Nigra* del género *Ircinia*. Se encontró que dos de ellos tenían actividad biológica como compuestos agonistas de PPAR- δ .²⁰ En este trabajo se presenta una propuesta de síntesis para la obtención del compuesto extraído:

(R)/(S)-4-(2-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)etil)-1-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

2. Problema

Diseñar una propuesta para la obtención del compuesto (R)/(S)-COM4 a partir de química orgánica sintética, así como investigación de estudios preliminares para la obtención de un producto natural con actividad agonista para diabetes mellitus tipo II.

3. Justificación

El estudio preliminar y una propuesta de síntesis para el compuesto (R)/(S)-COM4 es útil e importante ya que actúa como ligando agonista para la secreción de insulina y puede ser utilizado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo II.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Diseñar una propuesta de síntesis para la obtención del producto natural: (R)/(S)-4-(2-(2,2-dimetil-6-metilenciclohexil)etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona a partir de información bibliográfica y artículos científicos sustentados.

4.2. Objetivos específicos

- Realizar una investigación sobre la enfermedad de la diabetes y dar un panorama de importancia sobre la problemática.
- Sustentar el mecanismo de acción de ligandos agonistas a partir de bioensayos consultados en artículos científicos.
- Presentar un esquema global retrosintético para el compuesto (R)/(S)- COM4.
- Realizar una investigación bibliográfica sobre las reacciones requeridas para la propuesta de síntesis del compuesto (R)/(S)- COM4.
- Proponer condiciones o modificaciones pertinentes de los procedimientos de acuerdo a la estabilidad de la molécula o favorecimiento de las técnicas utilizadas.
- Presentar un esquema de síntesis final.

5. Antecedentes

5.1. Cifras de casos de diabetes

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por la hiperglucemia crónica, y la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas causada por defectos en la secreción de insulina en su acción o en ambas.² En 2019 existían 463 millones de adultos enfermos de diabetes en todo el mundo. La mayor cantidad de personas enfermas se encuentran entre los 20 y 64 años de edad, es decir 352 millones. El número de adultos mayores por encima de los 65 años de edad enfermos de diabetes asciende a 111 millones y la cantidad de personas enfermas menores de 20 años es 1,1 millones. La tendencia de aumento en los casos de diabetes en adultos de los últimos 20 años es cada vez mayor; del año 2000 al 2009 se registró un aumento del 88 %, mientras que del año 2009 al 2019 un aumento del 62 % (178 millones); conformando un 9.3 % del total de la población mundial adulta enfermos de diabetes.

En 2010 la FID estimó una cifra de 438 millones de casos de diabetes para el año 2025, la cual fue superada en 2019 con una diferencia de 25 millones de casos.

Las nuevas estimaciones de casos de diabetes indican 578 millones para 2030 y 700 millones para 2045.¹

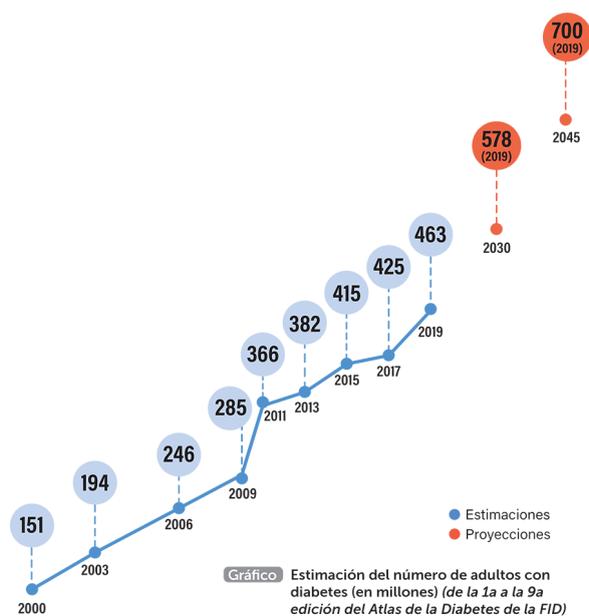


Figura 1. Tendencia de aumento en los casos de diabetes mellitus.¹

5.2. Factores que contribuyen al aumento de casos de diabetes

La diabetes es una enfermedad que se presenta por la relación entre distintos factores ambientales, socioeconómicos, demográficos y genéticos. Factores como aumento de obesidad, dietas poco saludables, falta de actividad física, estilos de vida cambiantes, y sedentarismo, contribuyen al aumento en la probabilidad de padecer diabetes. Los niveles de glucosa o grado de hiperglucemia pueden modificarse a lo largo del tiempo, debido a una alteración metabólica sin importar el tipo de fisiopatología presente. En algunos pacientes con diabetes es posible regular adecuadamente los niveles de glucosa a partir de una reducción de peso y ejercicio físico y/o la administración de antidiabéticos orales sin necesidad de insulina.¹

5.3. Cifras y estimaciones de personas enfermas de diabetes en países del mundo

Actualmente el país con mayor cantidad de personas enfermas de diabetes es China con 116,4 millones de personas, y se estima que en 2030 y 2045 seguirá teniendo el primer lugar. En segundo lugar, se encuentra India con 77,0 millones de casos de diabetes, de acuerdo a la tendencia para los años 2030 y 2045, seguirá siendo el segundo país con mayor número de casos. En tercer lugar, está Estados Unidos de América con 31,0 millones de personas enfermas de diabetes, en el año 2030 continuará en tercer lugar sin embargo en el año 2045 Pakistán tendrá un aumento en la cantidad de casos de diabetes quedando en tercer lugar de acuerdo a las estimaciones.¹

Clasificación	2019		2030		2045	
	País o territorio	Nº de personas con diabetes (millones)	País o territorio	Nº de personas con diabetes (millones)	País o territorio	Nº de personas con diabetes (millones)
1	China	116,4	China	140,5	China	147,2
2	India	77,0	India	101,0	India	134,2
3	Estados Unidos de América	31,0	Estados Unidos de América	34,4	Pakistán	37,1
4	Pakistán	19,4	Pakistán	26,2	Estados Unidos de América	36,0
5	Brasil	16,8	Brasil	21,5	Brasil	26,0
6	México	12,8	México	17,2	México	22,3

Figura 2. Cifras y estimaciones de personas enfermas de diabetes en países del mundo.¹

5.4. Clasificación de diabetes

La diabetes se clasifica de acuerdo al tipo de proceso fisiopatológico que la causa, dividiéndose en dos grandes categorías; diabetes mellitus tipo I (DM1) y diabetes mellitus tipo II (DM2).

La DM1 se caracteriza por una completa deficiencia de insulina en el organismo, a causa de la destrucción autoinmune de las células beta de los islotes de Langerhans ubicados en el páncreas, los cuales se encargan de la secreción de insulina.

La DM2 presenta una resistencia a la acción de la insulina y una respuesta compensatoria de insulina inadecuada.

Existe otro tipo de diabetes llamada Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), es una forma de diabetes temprana; no requiere insulina al ser diagnosticada, y tampoco presenta resistencia a la misma.²

5.5. Síntomas y Daños a largo plazo

Tabla 1. Principales síntomas y daños a largo plazo de DM1 y DM2.²

Síntomas	Daño a largo plazo
Poliurea	Disfunción de diferentes órganos
Polidipsia	Retinopatía
Pérdida de peso	Nefropatía
Polifagia	Neuropatía
Visión borrosa	Úlceras en los pies
Susceptibilidad a infecciones	Neuropatía autonómica

5.6. Diabetes mellitus tipo II

La DM2 presenta altos niveles de glucosa o hiperglucemia, resistencia a la insulina y alteración en la secreción relativa de la misma. La causa de DM2 es desconocida pero se sabe que un factor importante para el desarrollo de ésta, es la obesidad; tiene un papel fundamental en la resistencia a la insulina. Como antes se mencionó, las causas que originan la diabetes constan de una compleja relación entre distintos factores. Principalmente se observa una predisposición genética y factores ambientales involucrados para el desarrollo de cualquier tipo de diabetes.

Se cree que un factor importante en la patogénesis de DM2 es la amilina. Es un polipéptido almacenado en los gránulos secretores de insulina de las células- β que se secreta junto con la insulina, y está presente en cantidades elevadas en el páncreas de los pacientes con DM2. Sin embargo, en una primera fase de la enfermedad las concentraciones plasmáticas tanto de insulina como de amilina son más bajas en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono, y muy bajas en pacientes con DM2 establecida. Aún no está claro el papel concreto de la amilina en la patogénesis de la diabetes tipo II.²

Los factores genéticos involucrados en el padecimiento DM2 se han identificado a partir de estudios; Se conocen como loci genéticos. TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2 gene), así como una variante de éste, y SLC30A8, HHEXIIDE, KCNJ11, recientemente descubiertos. Todos involucrados en la intervención del desarrollo del páncreas.

5.7. Células- β

La glucosa es detectada por los transportadores de glucosa (GLUT2), y fosforilada por la glucosa-6-fosfato por una glucocinasa (GCK) específica, la cual es un sensor de glucosa de las células- β . A este proceso se le conoce como metabolismo de glucosa y provoca el aumento en las concentraciones de adenosín trifosfato (ATP) intracelular, generando el cierre de las células- β , y con ello la despolarización de la membrana y el flujo de calcio. Resultado de las altas concentraciones intracelulares de calcio se deriva una fusión de gránulos secretores con la membrana celular, expulsando su contenido fuera de la célula.²

5.8. Función de PPAR- δ y ácidos grasos en el proceso de secreción de insulina de células- β

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas PPAR (PPAR-alfa, PPAR-beta, PPAR-gamma, y PPAR-delta) son un conjunto de receptores de hormonas nucleares de factores de transcripción activados por ligandos que interactúan con una serie de lípidos endógenos y fármacos para tratar enfermedades metabólicas en humanos.³

Los ácidos grasos poliinsaturados aumentan la capacidad secretoria de las células- β del páncreas para regular los niveles de insulina en la sangre. Existen mediadores derivados de ácidos grasos (PUFA's) y receptores celulares que tienen un papel fundamental en dicho proceso.

A partir de ensayos de secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) realizada en islotes de rata aislados y/o células de INS-1E, estudiando la función del receptor- δ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- δ) en la regulación de la secreción de insulina, se encontró que el aumento en los niveles de glucosa provocó la activación de CPLA2 y liberación de ácido araquidónico (AA) y ácido linoléico (LA); así como el aumento en el nivel de especies reactivas de oxígeno lo que promovió la peroxidación de estos PUFA's generando 4-hidroxi-2E-nonenal (4-HNE) el cual imitó el efecto amplificador de GSIS de la preexposición a glucosa alta y del agonista de PPAR- δ .

La peroxidación de AA y LA y de sus respectivos metabolitos hidroperoxidados de 12 y 15 da como resultado la producción de 4-hidroxi-2E-nonenal (4-HNE) y/o 4-hidroxi-2E,6Z-dodecadial (4-HDDE) su formación se ve favorecida por la disminución de la activación del glutatión peroxidasa.⁴

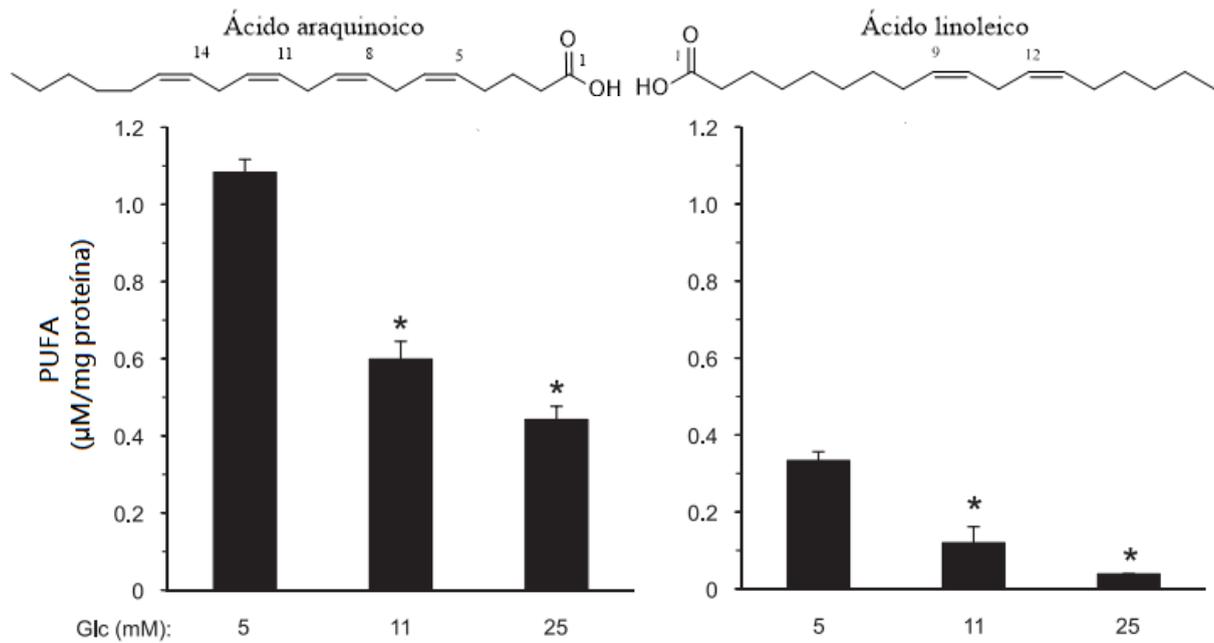


Figura 3. Efecto de glucosa en AA y LA de las células INS-1E, incubadas con indicador de glucosa por 16h.⁴

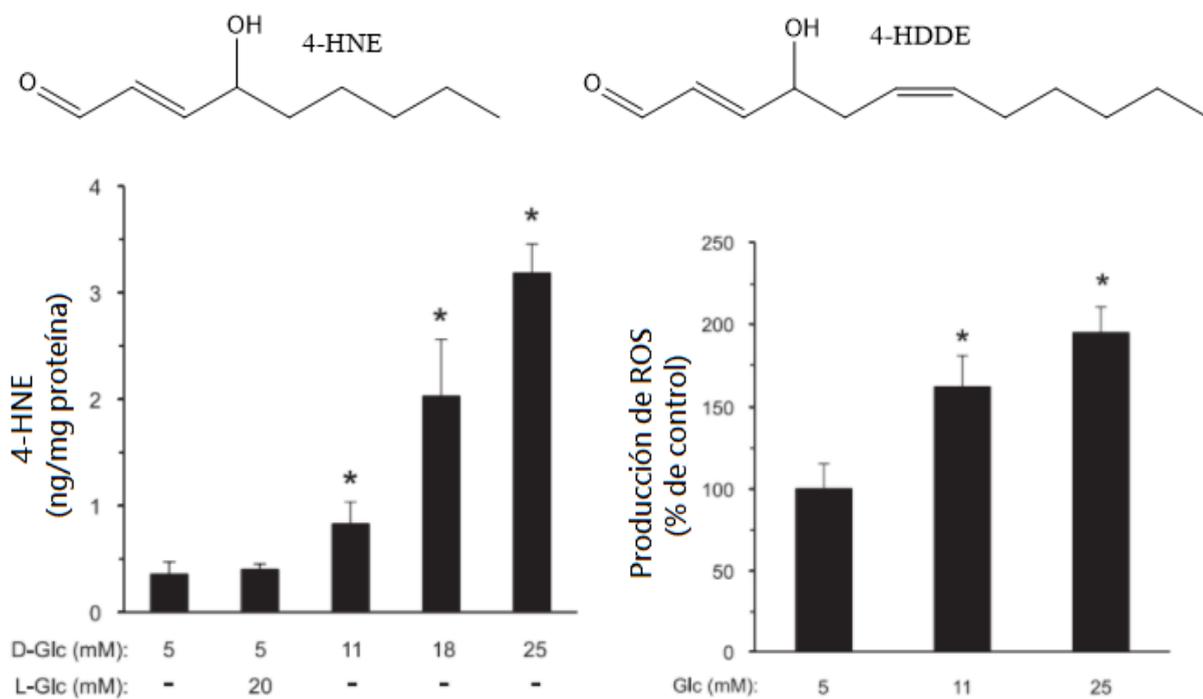


Figura 4. Efectos de altos niveles de glucosa en la peroxidación PUFA's en células-β. Células INS-1E fueron expuestas al indicadores D-glucosa y L-glucosa por 48 h.⁴

Recientemente se ha descubierto que 4-HNE y 4-HDDE son ligandos endógenos de PPAR-δ, el cual es un activador para los receptores δ, de las células-β y tienen un efecto agonista para el aumento de secreción de insulina. Se ha sugerido que los ácidos grasos poliinsaturados no esterificados (AGPI), AA, LA, perse y/o sus metabolitos derivados de

la ciclooxigenasa y lipoxigenasa (LO) son mediadores lipídicos involucrados en la amplificación de la insulina. Como resultado se encontró que el tratamiento prolongado en ratones diabéticos con un agonista PPAR- δ mejoró la función de los islotes pancreáticos en las células- β , disminuyendo los niveles de glucosa en sangre en asociación con una mejor sensibilidad a la insulina.⁴

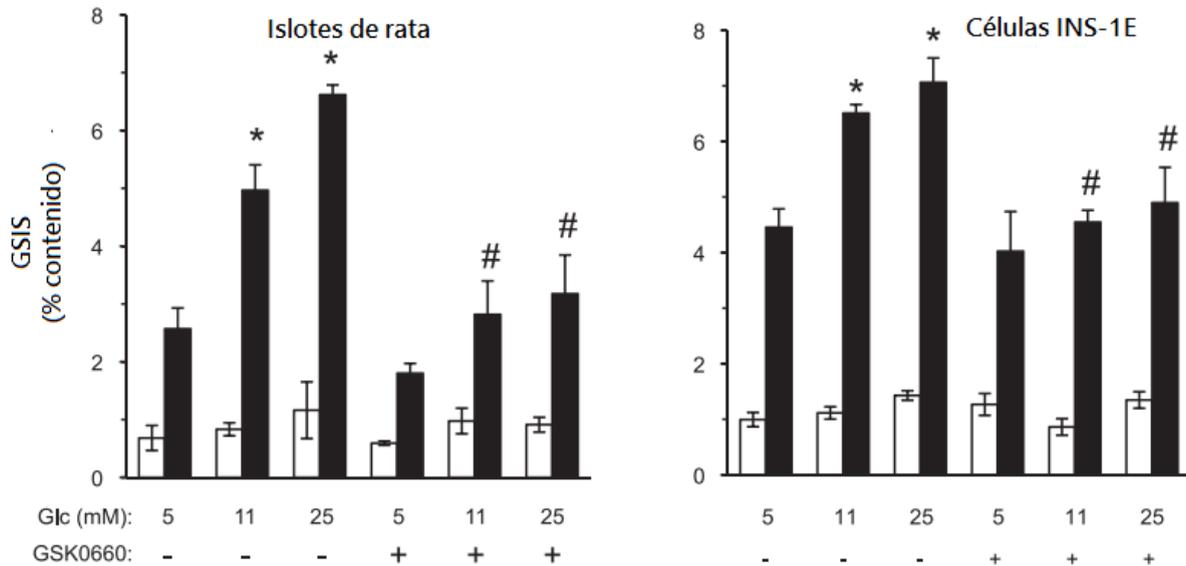


Figura 5. Respuesta amplificadora de secreción de insulina en células- β a partir de la presencia del agonista GSK0660 de PPAR- δ .⁴

5.9. Ligantes agonistas a PPAR

El PPAR es el responsable de activar receptores específicos y cumplir distintas funciones del organismo humano como metabolismo de lípidos, metabolismo de lipoproteínas y la homeostasis de la glucosa. La función depende del tipo de proliferador de peroxisomas; PPAR- α , PPAR- β , PPAR- γ , y PPAR- δ . Como se observa en la Figura 5 existen ligandos naturales y sintéticos que pueden involucrarse e influenciar en las funciones de PPAR a partir de un mecanismo de activación de dichos receptores, esto conlleva cambios en la expresión genética por lo cual es importante definir las actividades biológicas de cada subtipo de receptor y mecanismos subyacentes a sus actividades y con ello poder desarrollar moduladores selectivos de PPAR.⁵

Tabla 2. Subfamilia PPAR de receptores nucleares. Se enumeran los principales sitios de expresión en el cuerpo, las principales funciones biológicas, los ligandos de origen natural y las clases de fármacos de uso clínico.⁵

Expresión de tejido	Hígado Corazón Riñón Suprarrenal	Tejido adiposo Bazo Suprarrenal Colón	Muchos tejidos
Expresión celular específica	Células endoteliales Macrófagos Células del músculo liso	Macrófagos Células T	Muchos tipos de células
Funciones biológicas	β -Oxidación Rico en triglicéridos Síntesis de lipoproteínas Metabolismo Antiinflamatorio	Desarrollo de células grasas Homeostasis de glucosa Antiinflamatorio	Biología endotelial Utilización de energía Metabolismo de lípidos
Ligandos	PUFAs (S)-HETE	PUFAs 15d-PGJ2 13-HETE 9-HODE	PUFAs
Objetivos de la enfermedad	Hipertrigliceridemia	Diabetes tipo II	Síndrome metabólico
Drogas	Fibratos	TZDs	

Actualmente se ha descubierto que los agonistas de PPAR- δ son una estrategia de tratamiento viable además de PPAR- α y PPAR- γ que ya son administrados para el tratamiento de la diabetes; se ha encontrado que pueden reducir la resistencia a la insulina en ratones obesos y el contenido de grasa corporal.⁷

5.10. Productos naturales

Actualmente una gran cantidad de fármacos son extraídos de plantas o microorganismos terrestres, ya que tienen actividad biológica para distintas enfermedades. Existe una amplia variedad conocida de compuestos naturales que muestra actividad contra la diabetes.

Tabla 3. Productos Naturales con actividad biológica contra la diabetes.⁸

Producto Natural	Origen	Compuesto	Actividad
<i>Difloretohidroxycarmalol</i>	Alga cafe <i>Ishige okumurae</i>	Difloretohidroxycarma -lol	Disminución del nivel de glucosa en sangre de ratones diabéticos. Prevención de obesidad y diabetes.
<i>Silybum Marianum</i>	Extracto de planta marina <i>Cardo</i>	Silibina	Mejora la función de las células β -pancreáticas.
<i>Nymphayol</i>	Esterol vegetal de planta acuática <i>Nymphaca stellata</i>	Nymphayol	Aumento en el nivel de insulina y disminución de glucosa.
<i>Resveratrol</i>	Sustancia producida por las plantas al sufrir lesiones	3,5,4-trihidroxi-trans-estilbeno	Aumenta la sensibilidad a la insulina. Mejora la captación, utilización y almacenamiento de glucosa.

5.11. Productos Naturales Marinos

La mayoría de productos naturales conocidos son resultado de las investigaciones de organismos terrestres pero los productos naturales marinos también han mostrado tener actividad biológica. Existe una gran cantidad de organismos marinos que no han sido explorados sin embargo, el interés en su estudio cada vez es mayor debido a la diversidad de estructuras químicas aisladas de organismos marinos y su comprobado potencial biológico contra enfermedades como cáncer y VIH-1. El descubrimiento de estos nuevos compuestos busca combatir infecciones resistentes a los antibióticos conocidos y enfermedades mortales.¹⁰

Las esponjas marinas son organismos acuáticos que proveen productos naturales; son consideradas importantes ecológicamente y abundan en muchas comunidades, incluidos los arrecifes de coral. Son hábitat de invertebrados y peces, albergan simbioses, son filtradores eficientes y compiten con otros invertebrados sésiles por el espacio.¹¹

Existen esponjas que son rechazadas por depredadores debido a la presencia de sustancias químicas desagradables en ellas; tal es el caso de la esponja marina *Ircinia strobilina*, cuyo hábitat es abundante en peces depredadores.¹²

Algunas esponjas del mismo género (*Ircia*) contienen inhibidores de triptasa, la cual es una sustancia asociada al proceso inflamatorio en enfermedades alérgicas como el asma.¹⁴

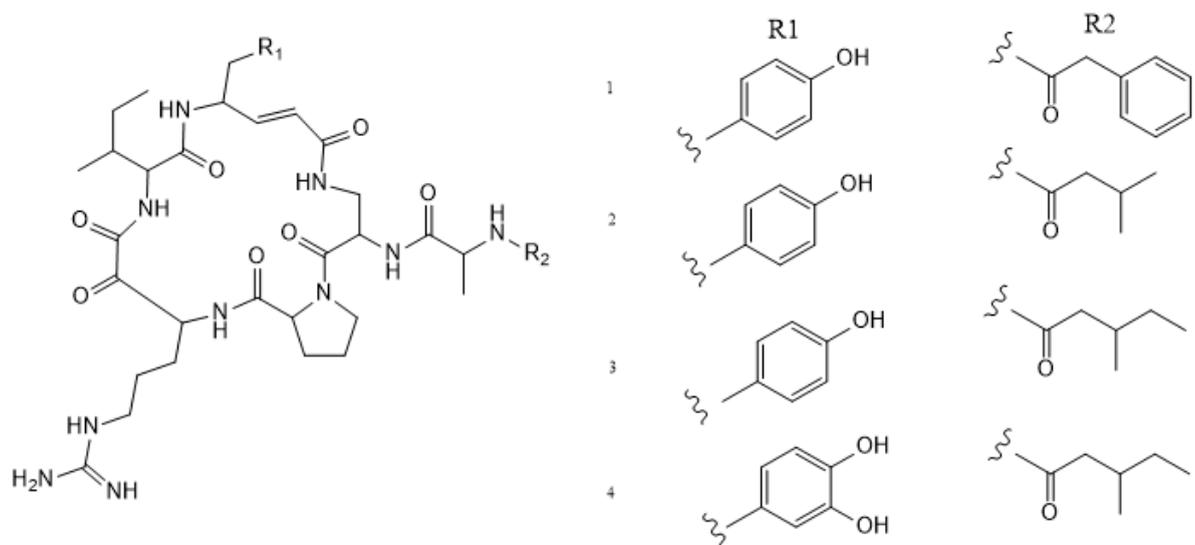


Figura 6. Isómeros inhibidores de triptasa aislados de la esponja marina *Ircinia*.¹⁴

Otra sustancia aislada es el ácido Irciniasulfónico (ISA), constituido por tres ácidos grasos comunes que tienen la capacidad de revertir la resistencia a múltiples fármacos (MDR) en las células del carcinoma humano.¹⁵

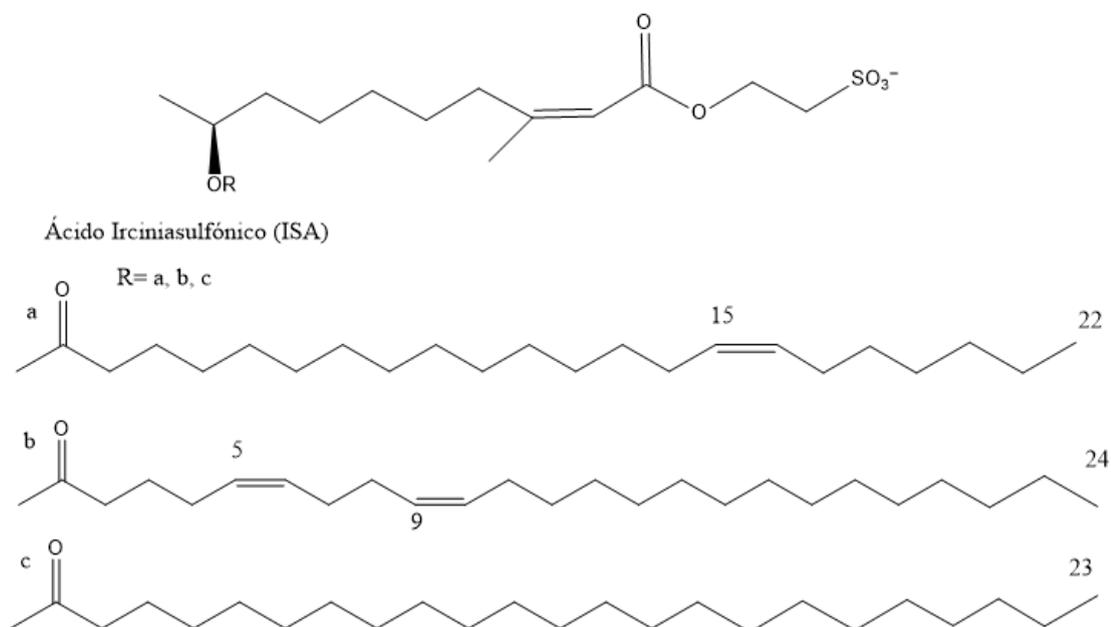


Figura 7. Estructura química del ácido Irciniasulfónico, ISA.¹⁵

La Variabilina es un compuesto aislado de la esponja *Ircinia variabilis*, es antimicrobiano, actualmente es considerado un compuesto importante en todas las colecciones de esponjas de los géneros de *Ircinia*.¹⁶

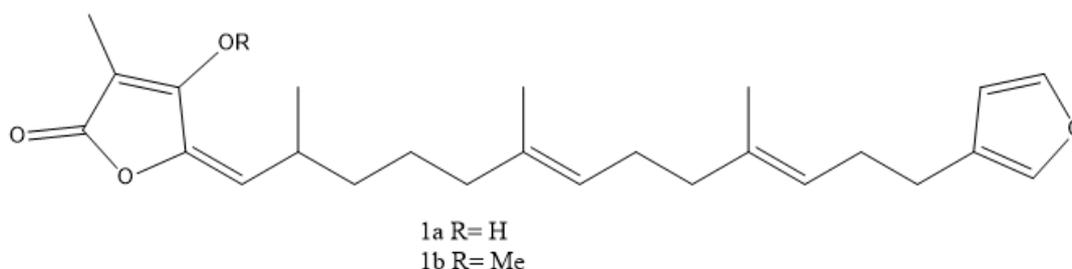


Figura 8. Estructura química de la Variabilina y sus metoxi derivados.¹⁶

La esponja *Petrosaspongia nigra* Bergquist tiene un compuesto llamado Petrosaspongianolides M-R 1-5 que se caracteriza por una potente actividad antiinflamatoria.¹⁷

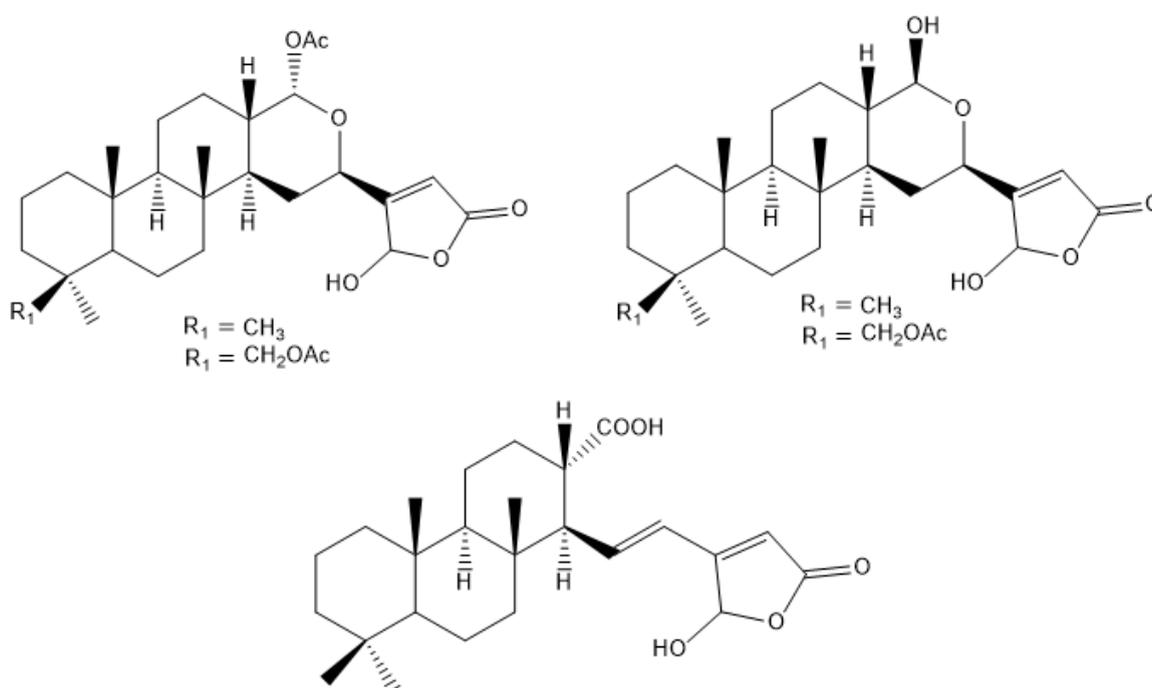


Figura 9. Estructuras químicas de Petrosaspongianolides M-R 1-5.¹⁷

De la esponja marina *Echinoclathria sp* fue extraído y aislado el compuesto azaspiracid-2, el cual tiene una potente citotoxicidad contra células P388 y provoca la detención de la fase S en el ciclo celular. Esta sustancia ha intoxicado una amplia variedad de especies de mariscos, pues se ha extendido por Europa y Canadá.¹⁸ Las esponjas marinas contienen una amplia variedad de metabolitos secundarios con respecto a la estructura química y la actividad biológica.¹⁹

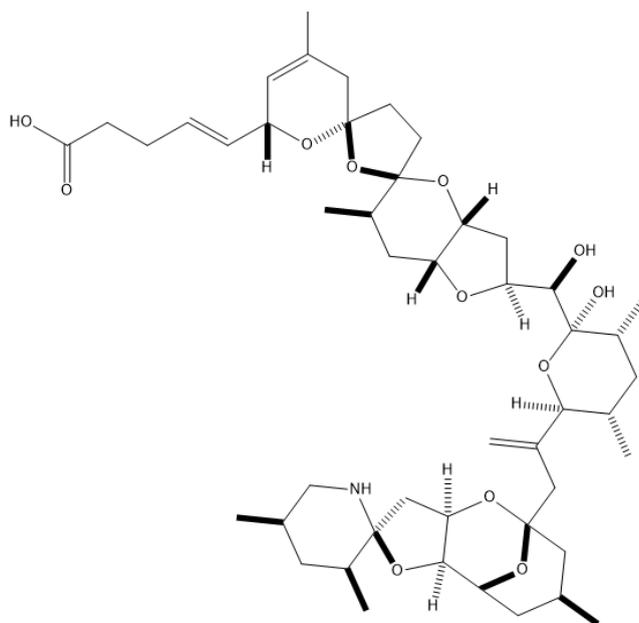


Figura 10. Estructura química de Azaspiracid-2.¹⁹

5.12. Productos Naturales Marinos agonistas de PPAR- δ

En 2002 fueron extraídos y aislados por HPLC, ocho compuestos sesquiterpenoides de la esponja marina *Pakortis Nigra* género *Ircinia*; los compuestos 1 y 4 (Figura 11) mostraron actividad agonista de PPAR- δ y una alta selectividad como ligandos estructurales, lo que indica un potencial biomédico contra la diabetes mellitus tipo II.²⁰

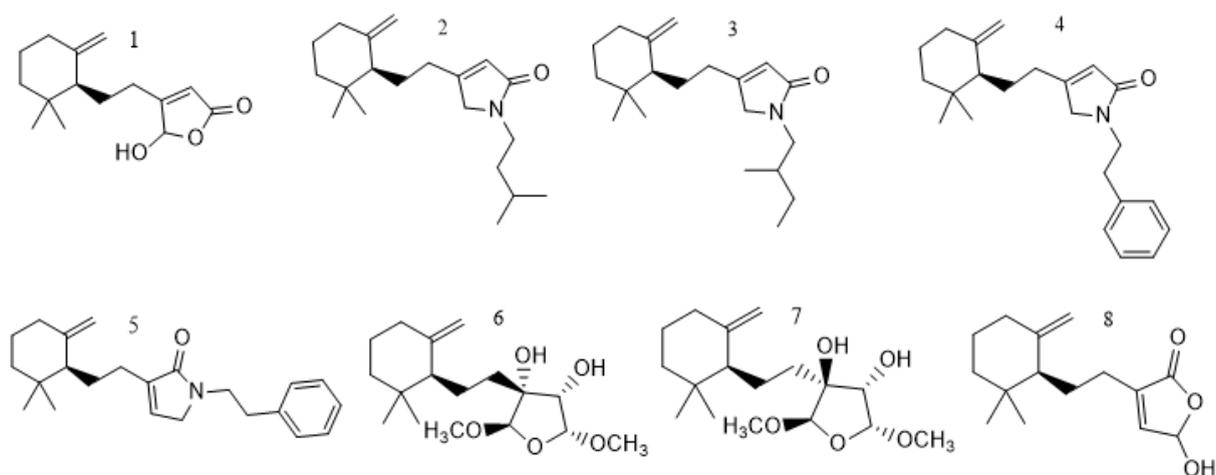


Figura 11. Compuestos sesquiterpenoides extraídos y aislados de la esponja marina *Pakortis Nigra*.²⁰

A continuación se presenta una propuesta de síntesis teórica para la obtención de la mezcla racémica del compuesto 4:

(S) -4- (2- (2,2-dimetil-6-metilenciclohexil) etil) -1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

(R) -4- (2- (2,2-dimetil-6-metilenciclohexil) etil) -1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

La abreviatura utilizada para referir los dos compuestos anteriores será (R)/(S)- COM4

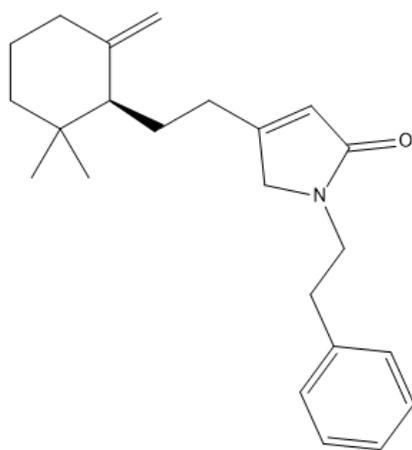


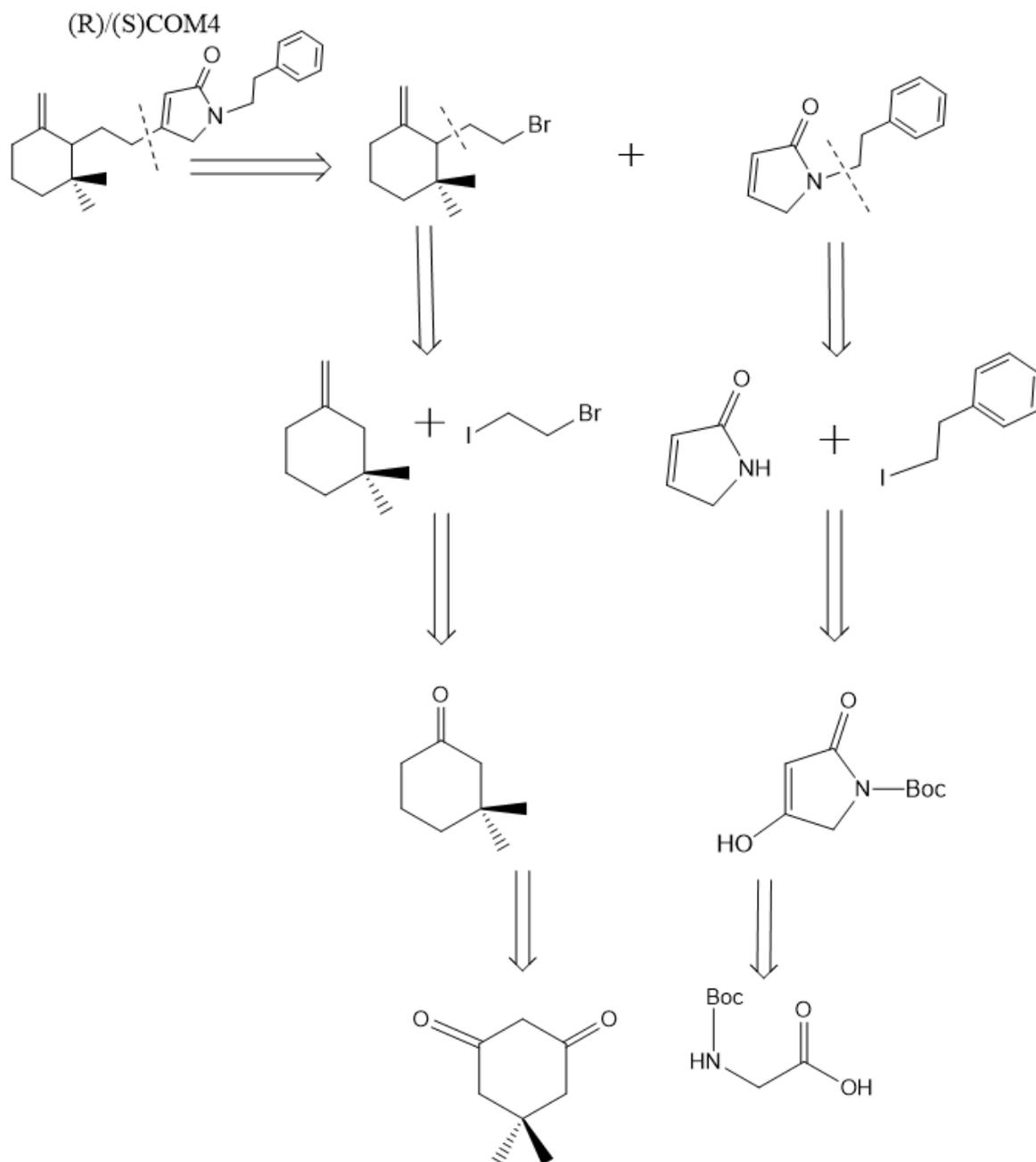
Figura 12. Estructura química del compuesto (S)-COM4.²⁰

(S) -4 (2-(2,2-dimetil-6-metilenciclohexil)etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona.

6. Metodología

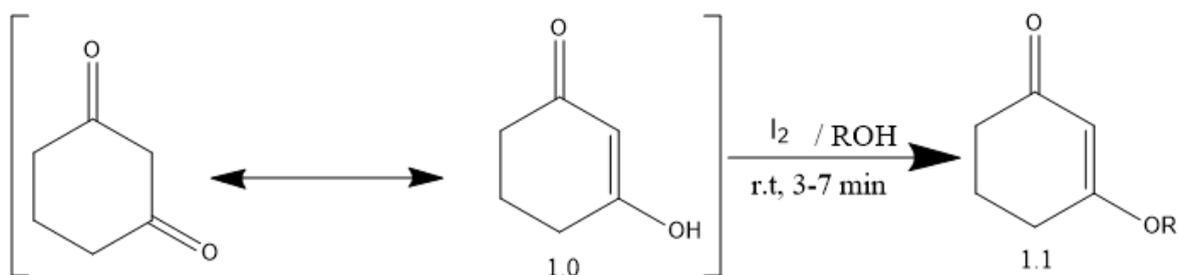
Síntesis teórica del compuesto agonista de PPAR- δ (R)/(S)-COM4

La siguiente propuesta de química retrosintética está sustentada en artículos científicos por lo que todos los resultados se pueden encontrar reportados en la literatura referenciada en la bibliografía.



Esquema 1. Retrosíntesis global compuesto (R)/(S)-COM4

6.1. Protección de grupo carbonilo. Síntesis de éteres β -ceto-enol



Esquema 2. Síntesis de éteres β -ceto-enol

Procedimiento 1.1

A una solución agitada de sustrato 1.0 (0.5 g, 44.6 mmol) en el alcohol correspondiente (10 mL), se le añade yodo (3% en mol). La reacción se controla mediante TLC; una vez completada se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se extrae con un disolvente adecuado y se lava con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, y posteriormente con agua y salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto obtenido es purificado por cromatografía en columna SiO_2 (acetato de etilo/ hexano, 1:10).²¹

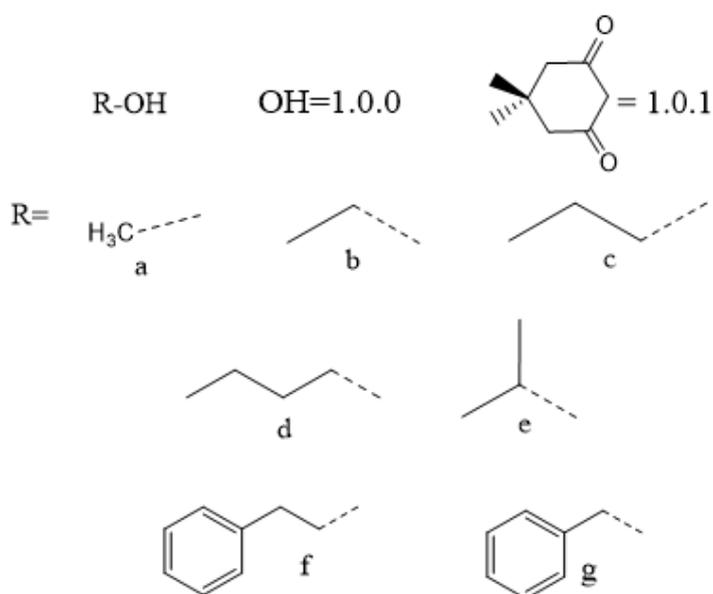
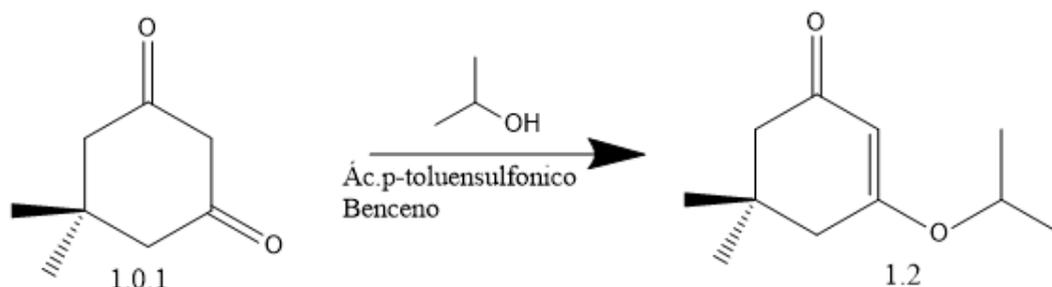


Figura 13. Sustituyentes R de alcohol, para la formación de éteres de enol y sustrato 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona.²¹

Tabla 4. Rendimientos reportados de compuestos 1.1 (a-g) y 1.0.1 a, síntesis de β -ceto-enol, a partir de alcoholes 1.0.0 (a-g).²¹

Sustrato	Alcohol	Producto	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento (%)
1.0	1.0.0 a	1.1 a	3	94
1.0	1.0.0 b	1.1 b	3	96
1.0	1.0.0 c	1.1 c	3	95
1.0	1.0.0 d	1.1 d	4	94
1.0	1.0.0 e	1.1 e (1.2)	7	65
1.0	1.0.0 f	1.1 f	5	91
1.0	1.0.0 g	1.1 g	5	90
1.0.1	1.0.0 a	1.0.1 a	3	96

6.2. Síntesis de éteres β -ceto-enol



Esquema 3. Síntesis de éter β -ceto-enol con alcohol isopropílico

PROCEDIMIENTO 1.2

A una disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (5.6 g, 4 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico en benceno (50 mL) y alcohol isopropílico (20 mL) se calienta a reflujo hasta que no se separa más agua. La mezcla se enfría y se lava sucesivamente con NaOH acuoso 5 %, agua y salmuera, posteriormente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida. El producto de reacción es purificado por cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo (1:2).²²

RESULTADO

Producto de reacción obtenido: 3-isopropoxi-5,5-dimetil-2-ciclohexenona

Cantidad: 7.0 g

Rendimiento: 96 %

IDENTIFICACIÓN

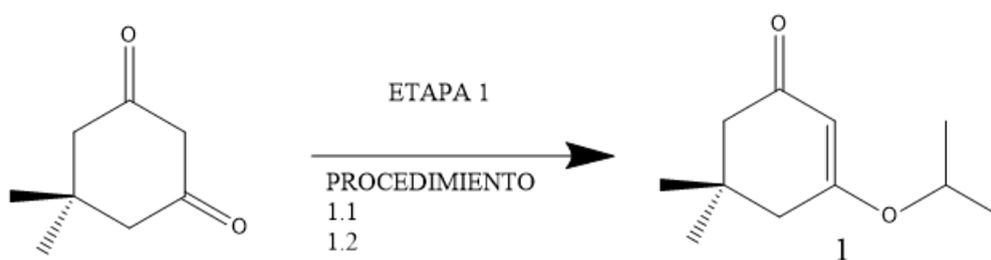
IR (cm^{-1}): 2986, 2950, 2927, 2871, 1644, 1601, 1228, 1144, 1104.

RMN-¹H: (80MHz, CDCl_3): δ 5.32 (s, 1H, C = CH), 4.42 (sext, J = 6.1 Hz, 1H, O-CH-Me₂) 2.21 (s, 2H, -CH₂-), 2.19 (s, 2H, -CH₂), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 6H, -CH-(CH₃)₂), 1.05 (s, 6H, (CH₃)₂) ppm.

EM (IE): m/z (abund. relat) 182(M⁺), 172, 140, 125, 112, 92, 84, 69.

Los procedimientos 1.1 y 1.2 muestran altos rendimientos en la síntesis de reacción de una variedad de éter-enoles; siendo en promedio mayores al 90 %. En el procedimiento 1.1 se observa un rendimiento de 65 % del compuesto 1.1e, siendo la única excepción por debajo del 90 %. En el procedimiento 1.2 se observa una mejoría en el rendimiento obtenido del éter-enol 1.1e ahora identificado como 1.2 debido a la modificación del procedimiento, correspondiente a 96 %.

A partir de los procedimientos 1.1 y 1.2 se propone la etapa 1 para la síntesis de (R)/(S)-COM4, síntesis de éter-enol:



Esquema 4. Etapa 1, procedimientos 1.1 o 1.2

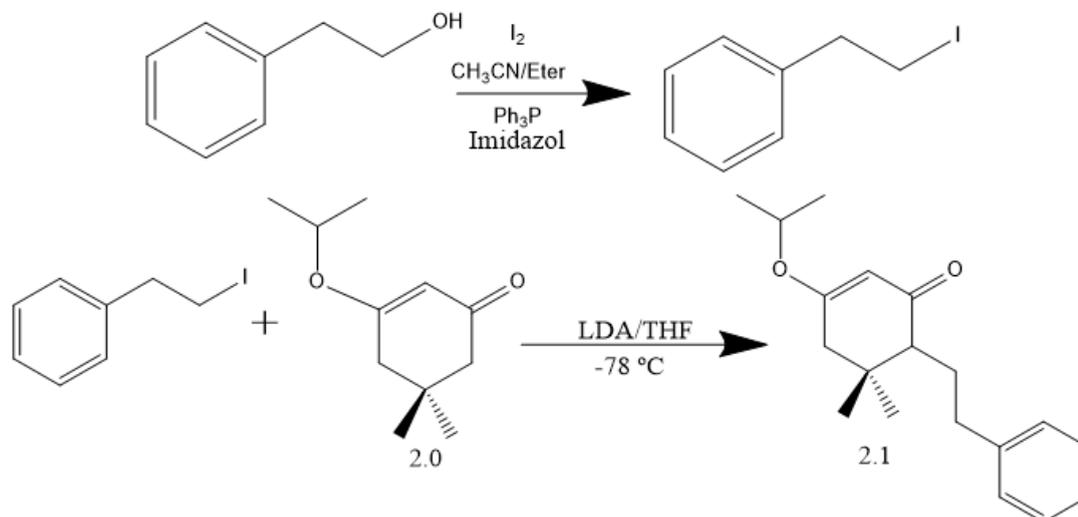
Reactivos:

- 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona
- Alcohol isopropílico

Producto:

- 3-isopropoxi-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona

6.3. Alquilación de β -ceto-enol



Esquema 5. Alquilación de éter β -ceto-enol

PROCEDIMIENTO 2.1

- A una disolución enfriada y agitada a 0 °C de alcohol fenilético (1.83 g, 15 mmol), Ph₃P recristalizado (5.1 g, 19.5 mmol) e imidazol (1.46 g, 5 mmol) en 12.0 mL de CH₃CN y éter seco (20 mL), se le añade lentamente yodo (5.3 g, 20.9 mmol) y luego se agita durante 1 h. A la mezcla resultante se le añaden 200 mL de éter, se lava sucesivamente con una solución saturada de Na₂S₂O₃, disolución saturada de CuSO₄ y salmuera, luego se seca. Después de eliminar el disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida, utilizando éter de petróleo como eluyente. El producto purificado es (2-yodoetil)benzene, el cual se utiliza inmediatamente para la siguiente reacción.
- A una solución enfriada (-78 °C) de LDA (14 mL, 1.0 M) se le añade el compuesto 2.0 (2.5 g, 13.7 mmol) en THF seco (5 mL). La mezcla se agitó durante 40 min a -78 °C y luego se añadió gota a gota una disolución de (2-yodoetil)benzene (3.45 g, 14.9 mmol) en THF seco (5 mL). La mezcla se deja templar y se agita durante 24 h, luego se detiene la reacción con una disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrae con éter y se seca. El producto es purificado con éter de petróleo de petróleo y acetato de etilo (4:1) como eluyentes.²²

RESULTADO

Producto de reacción obtenido: 3-isopropoxi-5,5-dimetil-6-feniletil-2-ciclohexeno

Cantidad: 2.65 g

Rendimiento: 68 %

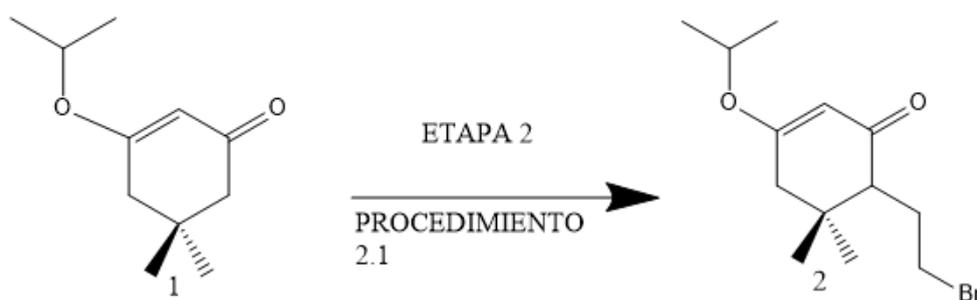
IDENTIFICACIÓN

IR (cm⁻¹): 2973, 2932, 1652, 1609, 1377, 1220, 1109, 700.

EM (IE): m/z (abund. relat) 286 (M⁺), 271, 244, 229, 182, 167, 125.

RMN- ¹H: (80MHz, CDCl₃): δ 7.03 (m, 5H, ArH), 5.06 (s, 1H, C =CH), 4.38 (sext, J= 6.3 Hz, 1H, -O-CH-Me₂), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H, -O-CH-(CH₃)₂), 1.03 (s, 3H, CH₃); 0.93 (s, 3H, CH₃) ppm.

A partir del procedimiento 2.1 se propone la etapa 2 para la síntesis de (R)/(S)-COM4, alquilación de éter-enol:



Esquema 6. Etapa 2, procedimiento 2.1

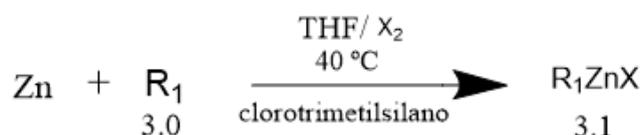
Reactivo:

- 3-metoxi-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona
- 1-bromo-2-yodoetano

Producto:

- 6-(2-bromoetil)-3-isopropoxi-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona

6.4. Síntesis de reactivo de organozinc



Esquema 7. Síntesis de reactivo de organozinc.

R₁ es un dihalogenuro de alquilo, X halógeno, y X₂ halógeno molecular (gas).

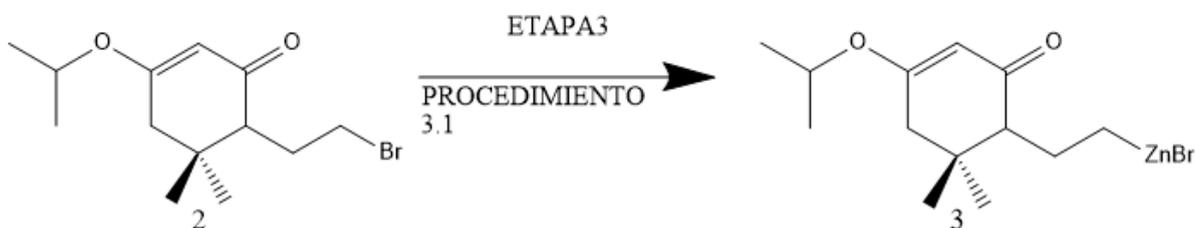
PROCEDIMIENTO 3.1

El reactor se carga con virutas de zinc (105 g), mientras que el motor en la parte inferior ya está en marcha (6 V). Se utiliza argón como atmósfera inerte y cuatro termopares para controlar la temperatura. La activación de virutas de zinc se realiza bombeando una solución de clorotrimetilsilano (0.6 mol/L) y 1-bromo-2-cloroetano (0.24 mol/L) en THF seco con un caudal de 2 mL/ min y una temperatura de baño termostático de 40 °C a través del lecho de zinc durante 10 min. Una vez realizada la activación, el reactor se atempera usando un baño de termostático a temperatura adecuada para la síntesis de RZnX deseada y se lava abundantemente con el haluro de partida en THF seco a un caudal elevado durante 10 min, lo cual aumenta la temperatura como indicio del comienzo de la reacción exotérmica. A continuación, se reduce el caudal para mantener la temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente. Y se retira la solución del producto. Se toman muestras de la solución del producto para análisis de cromatografía de gases y titulación para determinar la concentración de haluro de organozinc.²³

Tabla 5. Condiciones de reacción y rendimiento obtenidos de compuestos de organozinc.²³

Producto	Flujo másico llenado; corrido [mL/min]	Tiempo de residencia [min]	T [°C]	Concentración de flujo másico [mol/L]	Rendimiento [%]
Et Zn Br	8;2	6.5	40	0.42-0.44	84-88
Acetato de bencilo ZnBr	8;4	3.25	40	0.45-0.46	90-92
Alil Zn Br	4;1	13	10	0.41-0.42	82-84

A partir del procedimiento 3.1 se propone la etapa 3 para la síntesis de (R)/(S)-COM4, síntesis de compuesto organozinc :



Esquema 8. Etapa 3, procedimiento 3.1

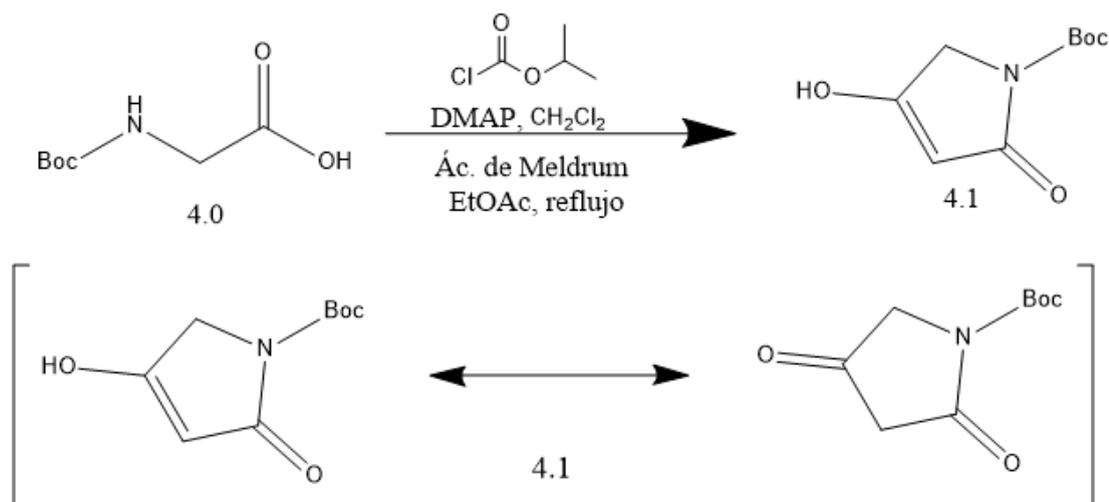
Reactivo:

- 6-(2-bromoetil)-3-isopropoxi-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona

Producto:

- Bromuro de (2-(4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)etil)zinc (II)

6.5. Síntesis de pirrolidina-2,4-diona



Esquema 9. Síntesis de pirrolidina-2,4-diona

Procedimiento 4.1

A una disolución agitada de Boc-Gly-OH (3.00 g, 17.14 mmol) en cloruro de metilo seco (36 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón, se le añade ácido de Meldrum (2.972 g, 20.55 mmol) y dimetilaminopiridina (5.243g, 42.83 mmol). Se añade gota a gota una disolución de cloroformiato de isopropilo en tolueno (25.73 mL, 25.73 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a 0 °C. La mezcla se lava dos veces con KHSO₄ (30 mL, 15 % de pureza). La fase orgánica se seca con MgSO₄ y la solución se concentra. A continuación, se calienta a reflujo en acetato de etilo (340 mL) durante 1 h. El producto se recristaliza en acetato de etilo.²⁴

RESULTADO:

Producto de reacción obtenido: Ácido 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-carboxílico

Cantidad: 2.73 g

Rendimiento: 80 %

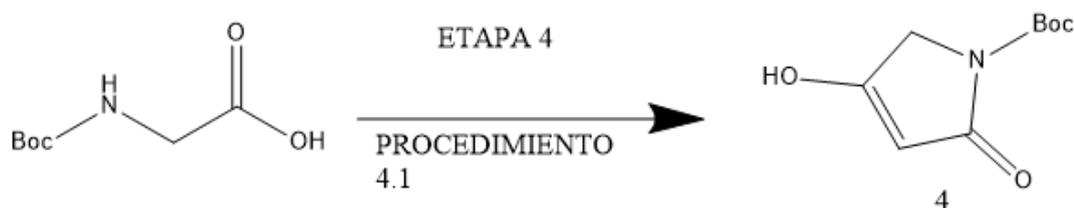
IDENTIFICACIÓN:

IR (cm⁻¹): 2982, 2686, 1759, 1603, 1434, 1417, 1366, 1306, 1154, 1080, 849, 805, 753

RMN-¹H: (DMSO-d₆): δ 1.53 (s, 9H), 4.23 (s, 2H), 4.97 (s, 1H) 12.25 (br s, 1H) ppm.

RMN-¹³C: (CDCl₃): δ 27.71, 49.34, 80.74, 94.29, 148.89, 169.17, 174.34 ppm.

A partir del procedimiento 4.1 se propone la etapa 4 para la síntesis de COM4, síntesis de pirrolidina-2,4-diona:



Esquema 10. Etapa 4, procedimiento 4.1

Reactivo:

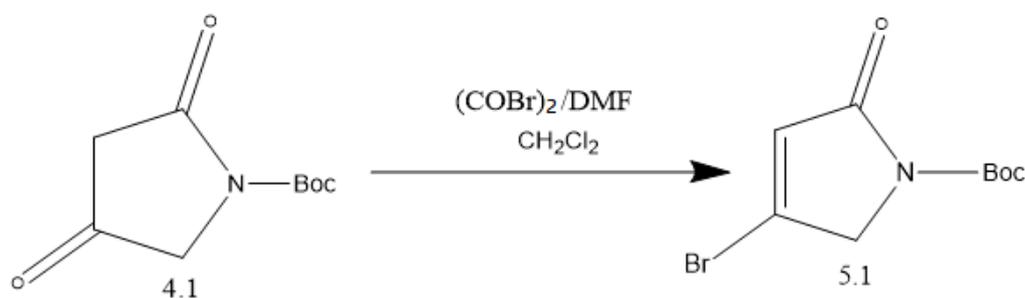
- (ter-butoxicarbonil)glicina

Producto:

- ter-butil-2,4-dioxopirrolidin-1-carboxilato

El compuesto ter-butiloxicarbonilo (Boc) es utilizado como grupo protector de aminas. Se propone la utilización del aminoácido glicina, protegido con terc-butiloxicarbonilo para obtener el compuesto 4 y evitar ataques nucleofílicos del átomo de nitrógeno de la pirrolidona. En las posiciones 3 y 4 del compuesto 4 se presenta un equilibrio ceto-enol a partir del cual se lleva a cabo la propuesta de la siguiente etapa de la síntesis.

6.6. Reacción de acoplamiento C4. Bromación de pirrolidona



Esquema 11. Bromación de pirrolidona

PROCEDIMIENTO 5.1

A una disolución de DMF (6.4 mL, 82.3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 mL) se le añade lentamente bromuro de oxalilo (6.8 mL, 73.4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura hasta que cesa la formación del gas. El compuesto 1-ter-butilpiperidina-2,4-diona (5.24 g, 31.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ seco (50 mL) se agrega a la disolución a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1h a t.a. Después se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃, H₂O (20 mL) y se añade CH₂Cl₂ (20 mL). Las fases se separan, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de NaCl (20 mL), y se secan con MgSO₄. El disolvente es evaporado a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna. (pentane- EtOAc, 9:1).²⁵

RESULTADO

Producto de reacción obtenido: 4-bromo-1-ter-butil-5,6-dihidro -1H-piridin-2-ona

Cantidad: 5.98 g

Rendimiento: 84 %

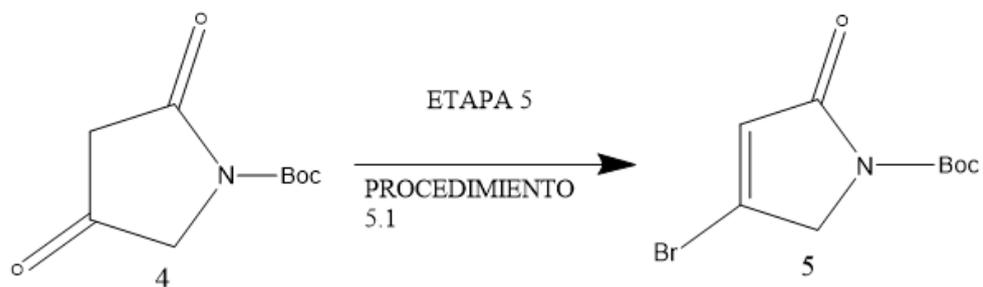
IDENTIFICACIÓN

IR (cm⁻¹): 2974, 2868, 1652, 1625, 1461, 1411, 1364, 1352, 1319, 1258, 1242

RMN- ¹H: (360 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (s, 9 H), 2.68 (dt, 3 J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 2 H), 3.44 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H), 6.17 (t, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H) ppm.

RMN- ¹³C: (90.6 MHz, CDCl₃): δ 28.6, 35.6, 42.2, 57.0, 129.5, 135.7, 164.3 ppm.

A partir del procedimiento 5.1 se propone la etapa 5 para la síntesis de (R)/(S)-COM4, bromación de pirrolidona :



Esquema 12. Etapa 5, procedimiento 5.1

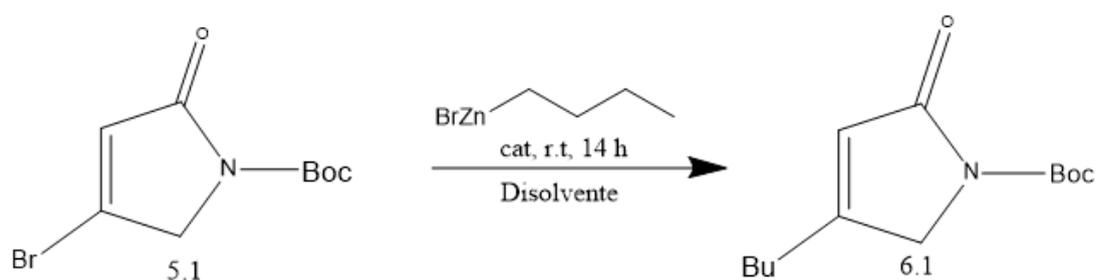
Reactivo:

- ter-butil 2,4-dioxopirrolidin-1-carboxilato

Producto

- 4-bromo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo

6.7. Alquilación de pirrolidona C-4 a partir de reacción de acoplamiento cruzado Negishi



Esquema 13. Alquilación de pirrolidona por acoplamiento cruzado Negishi

Procedimiento 6.1

A una disolución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 22.7 μmol) y RuPhos (40 mg, 90.8 μmol) en dimetilacetamida seca (2 mL), se añade el compuesto 5.1 (105 mg, 0.454 mmol) a t.a. Después de agitar 10 min el reactivo de organozinc (0.903 mmol) se añade a la disolución. Luego de 14 h de agitación a t.a el solvente se remueve a presión reducida. El producto de reacción se purifica por cromatografía flash (pentano-EtOAc, 19:1).²⁵

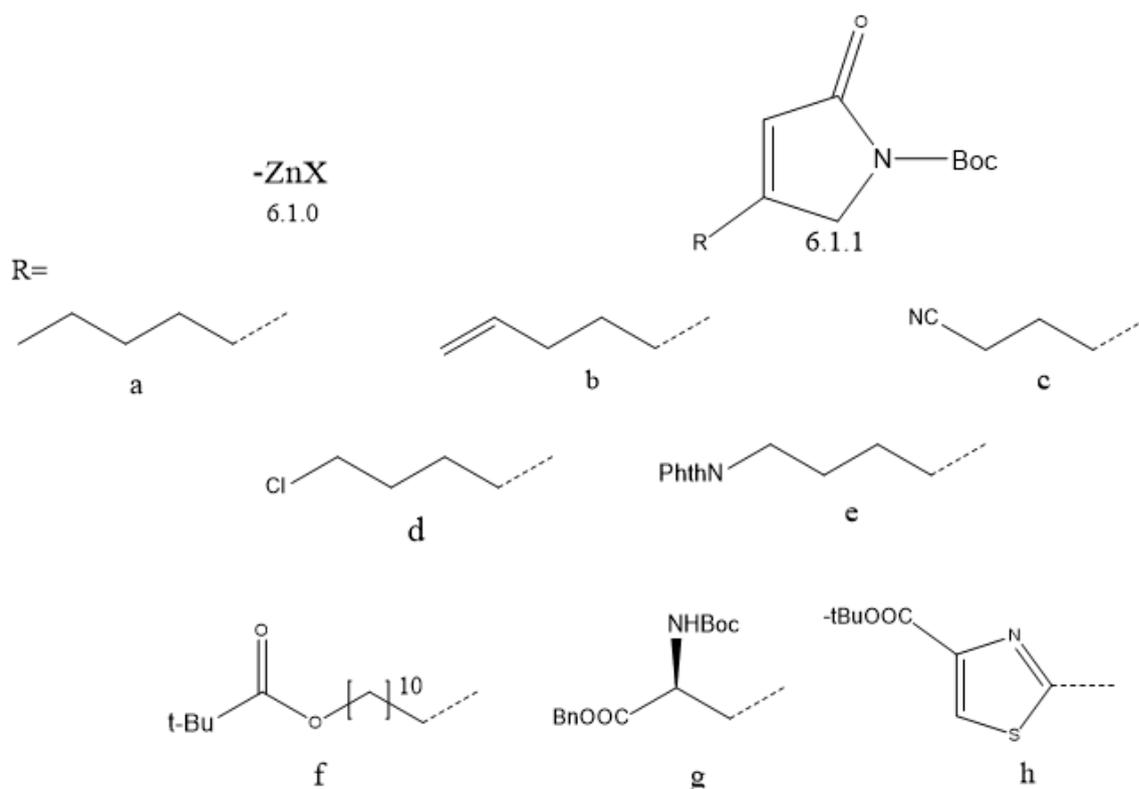


Figura 14. Sustituyentes R del organozinc para la reacción de acoplamiento cruzado Negishi.²⁵

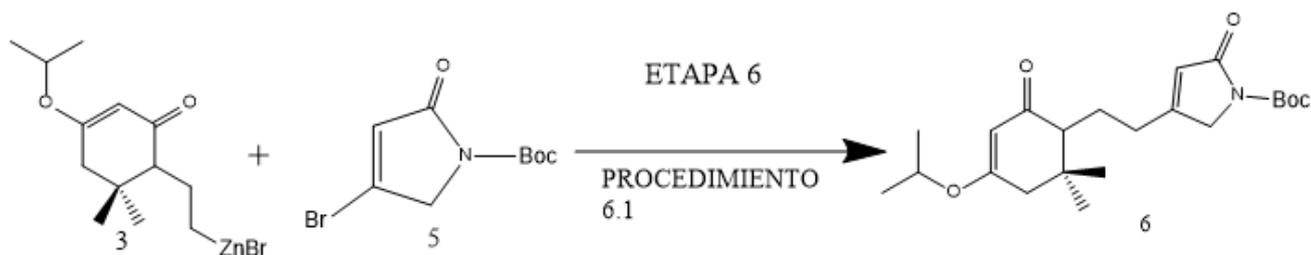
Tabla 6. Rendimientos reportados de compuestos 2.2.0(a-h), reacción de acoplamiento cruzado Negishi.²⁵

RZnX	Procedimiento de organozinc	Producto	Rendimiento (%)
6.1.0 a	A	6.1.1 a	88
6.1.0 b	A	6.1.1 b	82
6.1.0 c	A	6.1.1 c	82
6.1.0 d	A	6.1.1 d	75
6.1.0 e	A	6.1.1 e	73
6.1.1 f	A	6.1.1 f	80
6.1.1 g	B	6.1.1 g	73
6.1.0 h	C	6.1.1 h	72

a. La preparación de reactivos de zinc se realiza a partir de tres procedimientos distintos.

A: Zn [I₂], 80 °C, 3h (DMA). B: Zn [I₂], 50 °C, 1.5 h (DMA). C: Zn[C₂H₄Br₂, TMSCl], t.a, 1.5 h (DMA)

A partir del procedimiento 6.1 se propone la etapa 6 para la síntesis de COM4, reacción de acoplamiento cruzado Negishi:



Esquema 14. Etapa 6, procedimiento 6.1

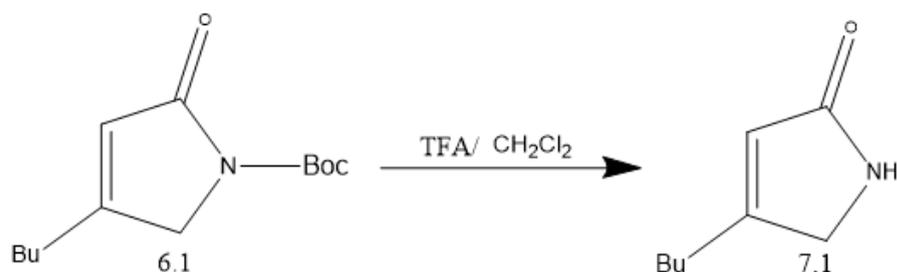
Reactivos:

- Bromuro de (2- (4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)etil) zinc (II)
- 4-bromo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo

Producto:

ter-butil (2- (4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)etil) -2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- carboxilato

6.8. Desprotección de Boc

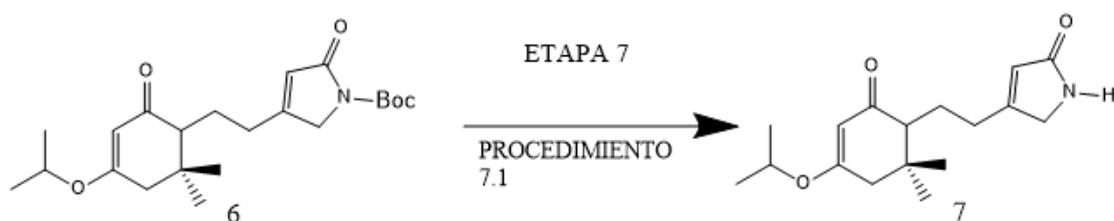


Esquema 15. Desprotección de Boc

Procedimiento 7.1

La pirrolidona se disuelve en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente y se añade a TFA. La mezcla de reacción se agita durante 30 min, luego de ese tiempo el disolvente y el TFA se eliminan a presión reducida. El producto de reacción se purifica por cromatografía flash. Y el rendimiento reportado es 99 %.²⁵

A partir del procedimiento 7.1 se propone la etapa 7 para la síntesis de (R)/(S)-COM4, desprotección de nitrógeno:



Esquema 16. Etapa 7, procedimiento 7.1

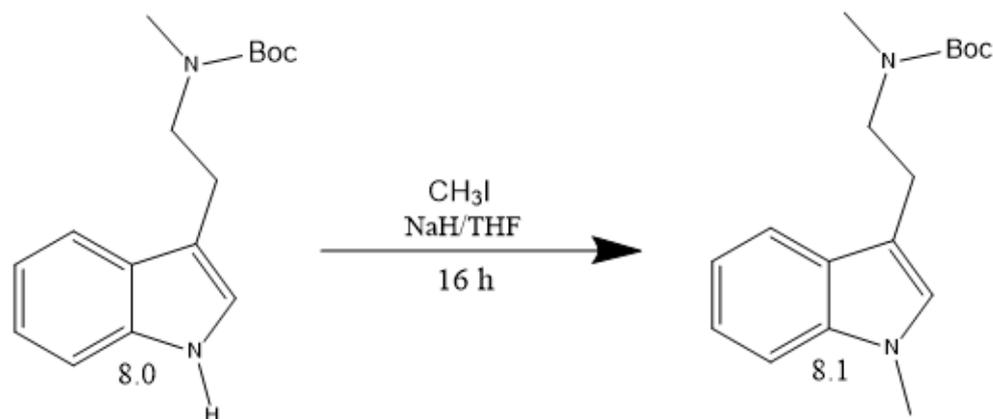
Reactivo:

- ter-butil 4-(2-(4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)etil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- carboxilato

Producto:

- 4-(2-(4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)etil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

6.9. Sustitución nucleofílica pirrolidona



Esquema 17. Sustitución nucleofílica pirrolidona

PROCEDIMIENTO 8.1

A una suspensión de hidruro de sodio (0.044 g, 1.7 mmol) en THF anhidro (10 mL) se le añade el indol compuesto 8.0 (0.387 g, 1.5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se añade CH₃I (0.240 g, 1.7 mmol) disuelto en THF (5 mL). Se deja agitar la mezcla de reacción durante 16 h. Y luego se detiene con agua (10 mL). La suspensión se extrae con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica por cromatografía columna con eluyentes hexano-acetato de etilo 60:40.²⁷

RESULTADO

Producto de reacción obtenido: tert-butil metil(2-(1-metil-1H-indol-3-il)etílico)carbamato

Cantidad: 0.326 g

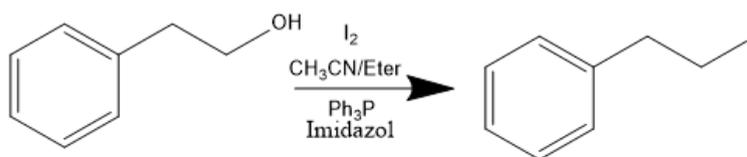
Rendimiento: 80 %

IDENTIFICACIÓN

RMN- ¹H: (500MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.09 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 6.82 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.86 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.

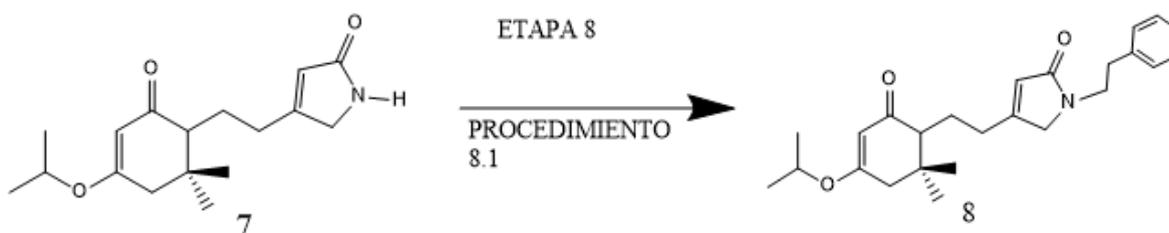
RMN- ¹³C: (125 MHz, CDCl₃): δ 155.7, 137.0, 127.8, 126.6, 121.5, 118.76, 118.70, 111.7, 109.1, 79.10, 49.76, 34.18, 32.53, 28.28 (3C), 23.83 ppm.

Para la Etapa 8 de la síntesis de reacción global se requiere del reactivo (2-yodoetil)benceno que se obtiene utilizando el compuesto 2-feniletan-1-ol, y la primera parte del procedimiento 2.1 para la sustitución nucleofílica de yodo, correspondiente al esquema 5.



Esquema 18. Síntesis de reactivo (2-yodoetil)benceno

A partir del procedimiento 8.1 se propone la etapa 8 para la síntesis de (R)/(S)-COM4, desprotección de nitrógeno:



Esquema 19. Etapa 8, procedimiento 8.1

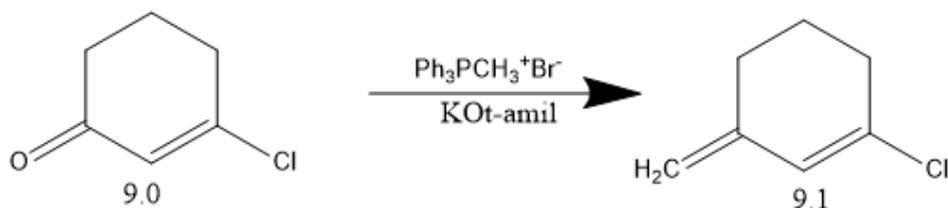
Reactivos:

- 4-(2-(4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il) etil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona
- (2-yodoetil)benceno

Productos:

- 4-(2-(4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

6.10. Síntesis de enlace sp^2



Esquema 20. Síntesis de enlace sp^2 a partir de carbonilo

PROCEDIMIENTO 9.1

A una disolución de 10.2 g (28.7 mmol) de bromuro de metiltrifenilfosfonio en benceno (50 mL) se le añade una disolución (0.06 M) de ter-amilato de potasio en benceno (47.8 mL, 28.7 mmol), la suspensión se calienta a reflujo durante 1 h. La suspensión naranja resultante se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade 3-clorociclohex-2-en-1-ona (2.50 g, 19.10 mmol) en benceno (10.0 mL). La mezcla de reacción resultante se agita durante 1 h, luego se vierte en una disolución saturada de NaHCO_3 (50.0 mL) y se extrae con éter (3 x 75 mL). Las fases orgánicas de éter se lavan con agua (25.0 mL) y salmuera (25.0 mL). Los extractos de éter se juntan, se secan con K_2CO_3 y se evaporan. El producto de reacción se purifica por cromatografía en columna con pentano como eluyente.²⁸

RESULTADO

Producto de reacción obtenido: 1-cloro-3-metilenciclohex-1-eno

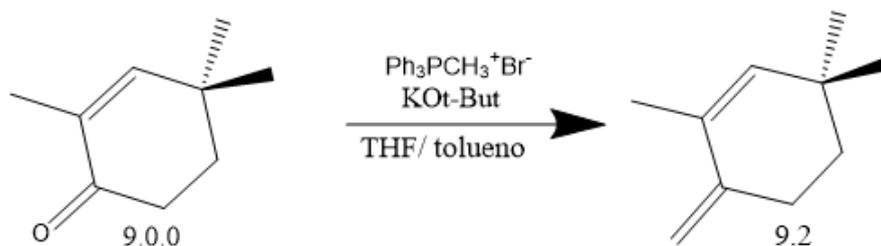
Cantidad: 1.45 g

Rendimiento: 60 %

IDENTIFICACIÓN

IR (cm^{-1}): 3020, 2970, 2960, 1530, 1480, 1163, 1105, 1060), 1035, 925, 900, 765, 760.

RMN- ^1H : (390 MHz, CCl_4): δ 1.66-1.93 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$), 2.16-2.53 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}(4)$ y $\text{H}_2\text{C}(6)$), 4.68 (s, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$), 6.15 (s, 1H, HC(2)) ppm.



Esquema 21. Síntesis de enlace sp^2 a partir de carbonilo

PROCEDIMIENTO 9.2

En una atmósfera de nitrógeno se añaden gota a gota durante 20 min, 2,4,4-trimetil-2-ciclohexenona (55.0 g) a una solución de iluro de fósforo enfriada con hielo que contiene bromuro de metiltrifenilfosfonio (181.0 g) y t-butóxido de potasio (56.1 g) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (700.0 mL) y tolueno (300.0 mL). La mezcla se agita durante 80 min aún en hielo y posteriormente se vierte en agua con hielo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con éter dietílico. La fase orgánica combinada se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, luego se seca con sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se añade hexano al residuo y se filtra el óxido de trifenilfosfina resultante. El filtrado se concentra a presión reducida y el producto bruto obtenido se destila a presión reducida.²⁹

RESULTADO

Producto de reacción obtenido: 1-metilen-2,4,4-trimetil-2-ciclohexeno

Cantidad: 44.31 g

Rendimiento: 83 %

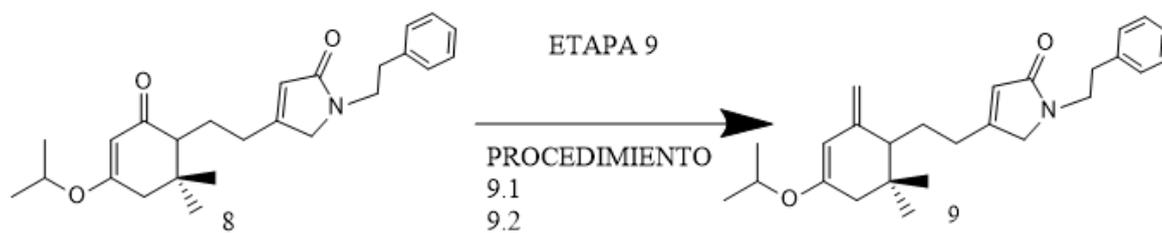
IDENTIFICACIÓN

IR (cm^{-1}): $\nu=2955, 2922, 2854, 1604, 1440, 878$.

RMN- 1H : (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.01 (6H, s), 1.50-1.53 (3H, m), 1.79 (2H, d, $J=1.5$ Hz), 2.37-2.41 (2H, m), 4.77 (1H, quint-like, $J=1.5$ Hz), 4.87 (1H, br. s), 5.39 (1H, s) ppm.

RMN- ^{13}C : (125 MHz, $CDCl_3$): δ 19.65, 28.97, 29.20 (2C), 32.66, 37.44, 107.58, 129.95, 138.59, 144.50 ppm.

A partir los procedimientos 9.1 y 9.2 se propone la etapa 9 para la síntesis de (R)/(S)-COM4, formación de enlace vinílico a partir de carbonilo:



Esquema 22. Etapa 9, procedimientos 9.1 y 9.2

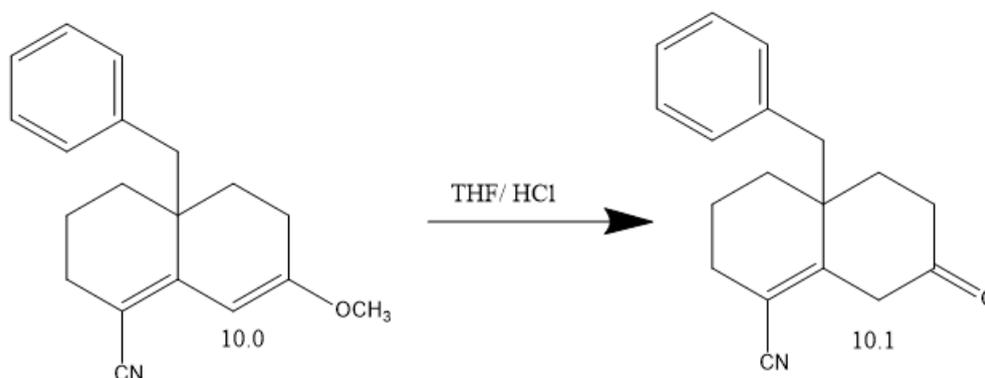
Reactivo:

- 4-(2-(4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Producto:

- 4-(2-(4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-metilenciclohex-3-en-1-il)etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

6.11. Síntesis de cetona a partir de éter β -ceto-enol



Esquema 23. Síntesis de cetona a partir de éter enol

PROCEDIMIENTO 10.1

El compuesto 10.0 (184 mg, 0.66 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (2 mL) y se añade ácido clorhídrico concentrado (0.5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se recoge en cloruro de metilo (100 mL) y se lava con agua (10 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se concentra a sequedad.³⁰

RESULTADOS

Producto de reacción obtenido:

4a-bencil-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidronaftalen-1-carbonitrilo

Cantidad: 0.175 g

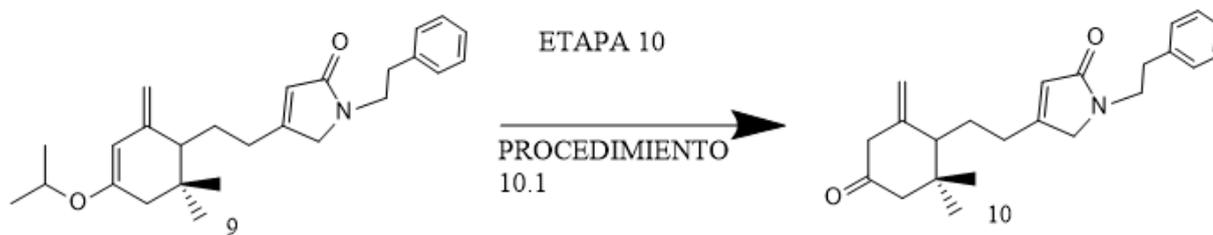
Rendimiento: 99 %

IDENTIFICACIÓN

IR (cm^{-1}): 2200, 1720, 1670, 1625.

RMN- ^1H : (CDCl_3): δ 2.73 (2H, s, CH), 5.97 (1H, s, CH), 7.17 (5H, s) ppm.

A partir del procedimiento 10.1 se propone la etapa 10 para la síntesis de COM4, formación de enlace vinílico a partir de carbonilo:



Esquema 24. Etapa 10, procedimiento 10.1

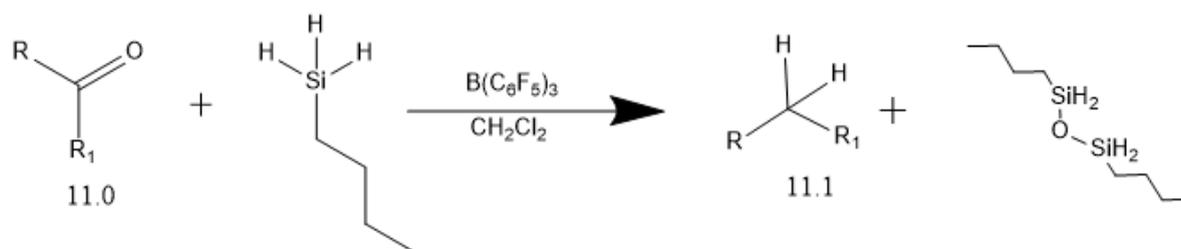
Reactivo:

- 4-(2-(4-isopropoxi-6,6-dimetil-2-metilenciclohex-3-en-1-il-etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Producto:

- 4-(2-(2,2-dimetil-6-metilen-4-oxociclohexil)etil)-1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

6.12. Reducción de cetona



Esquema 25. Reducción de cetona a alcohol

PROCEDIMIENTO 11.1

En una atmósfera purgada con nitrógeno, se coloca el compuesto 11.0 (1 mmol), se sella y se purga con argón. Mediante una jeringa es introducido el catalizador B(C₆F₅)₃ (5-10 % mol) como una solución recién preparada en diclorometano anhidro (5.0 mL). Se continúa la agitación durante 10 min, luego se agrega *n*-butilsilano (1 eq, 99 % pureza) o dietilsilano (99 % pureza) por cada grupo hidroxilo (2 eq por cada grupo carbonilo) presente en el sustrato. Se establece una atmósfera estática de argón a partir de un globo de argón. La reacción se agita durante 0.5-10 h dependiendo del número de grupos hidroxilo/carbonilo presentes. La reacción es monitoreada por GC-MS. Después de la conversión completa del sustrato, la mezcla de reacción se inactiva con trietilamina (0.1 mL). El producto se purifica por cromatografía ultrarrápida por cromatografía en columna con hexano como eluyente o hexanoacetato de etilo (50:1).³¹

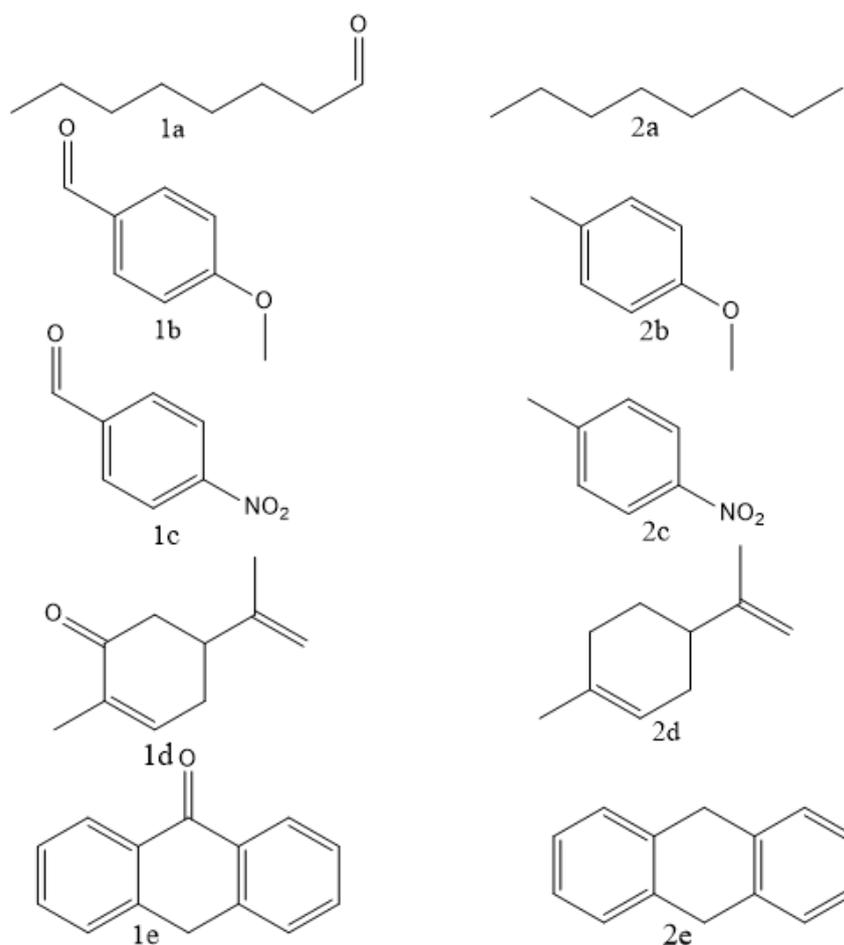
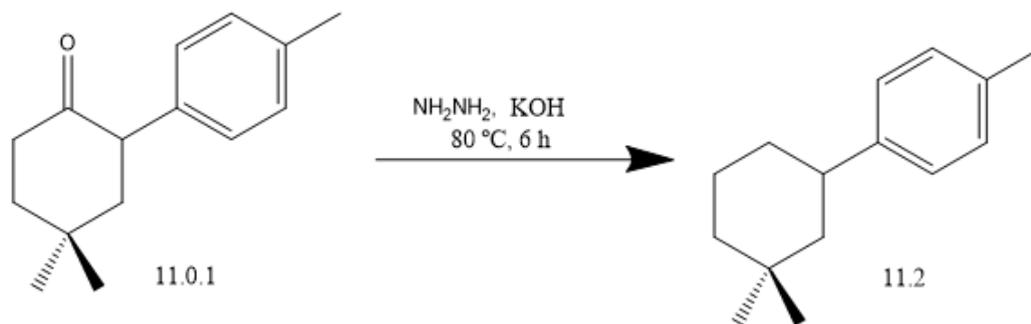


Figura 15. Reactivos y productos de reacciones de reducción con reactivos de silicio.³¹

Tabla 7. Rendimientos reportados de compuestos 2 (a-e), síntesis de alcanos a partir de reducción de cetonas 1(a-e).³¹

Sustrato	Producto	Rendimiento (%) con <i>n</i> -BS	Rendimiento (%) con DES
1a	2a	79	81
1b	2b	91	89
1c	2c	87	71
1d	2d	73	73
1e	2e	93	56



Esquema 26. Reducción de cetona a alcano

PROCEDIMIENTO 11.2

En un matraz se coloca el compuesto 11.0.1 (30.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) e hidrato de hidrazina (2.0 mL). A la mezcla de reacción se le añade hidróxido de potasio (23 mg, 0.42 mmol, 3.0 eq.). Se calienta a reflujo de 80 °C durante 6 h. La reacción se monitorea por TLC. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía ultrarrápida.³²

RESULTADOS

Producto de reacción obtenido: 1-(3,3-dimetilciclohexil)-4-metilbenceno

Cantidad: 0.0204 g

Rendimiento: 72 %

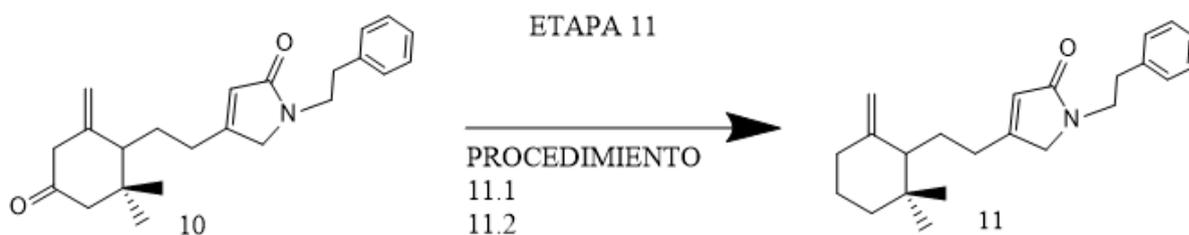
IDENTIFICACIÓN

IR (cm^{-1}): 3055, 2964, 2851, 2254, 1321, 1267, 1123, 1076, 957, 842, 823, 735.

RMN- ^1H : (CDCl_3): 400 MHz δ : 7.23 (s, 4H), 2.81 (tt, $J = 12.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (ddt, $J = 12.8, 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.56 (dd, $J = 13.1, 3.2$ Hz, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.32 (td, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

RMN- ^{13}C : (100 MHz, CDCl_3): δ : 145.0, 135.2, 129.1, 126.8, 47.8, 39.7, 39.0, 34.3, 33.6, 31.3, 24.7, 22.9, 21.1.

A partir del procedimiento 11.1 se propone la etapa 11 para la síntesis de (R)/(S)-COM4, formación de enlace vinílico a partir de carbonilo:



Esquema 27. Etapa 11, procedimiento 11.1 u 11.2

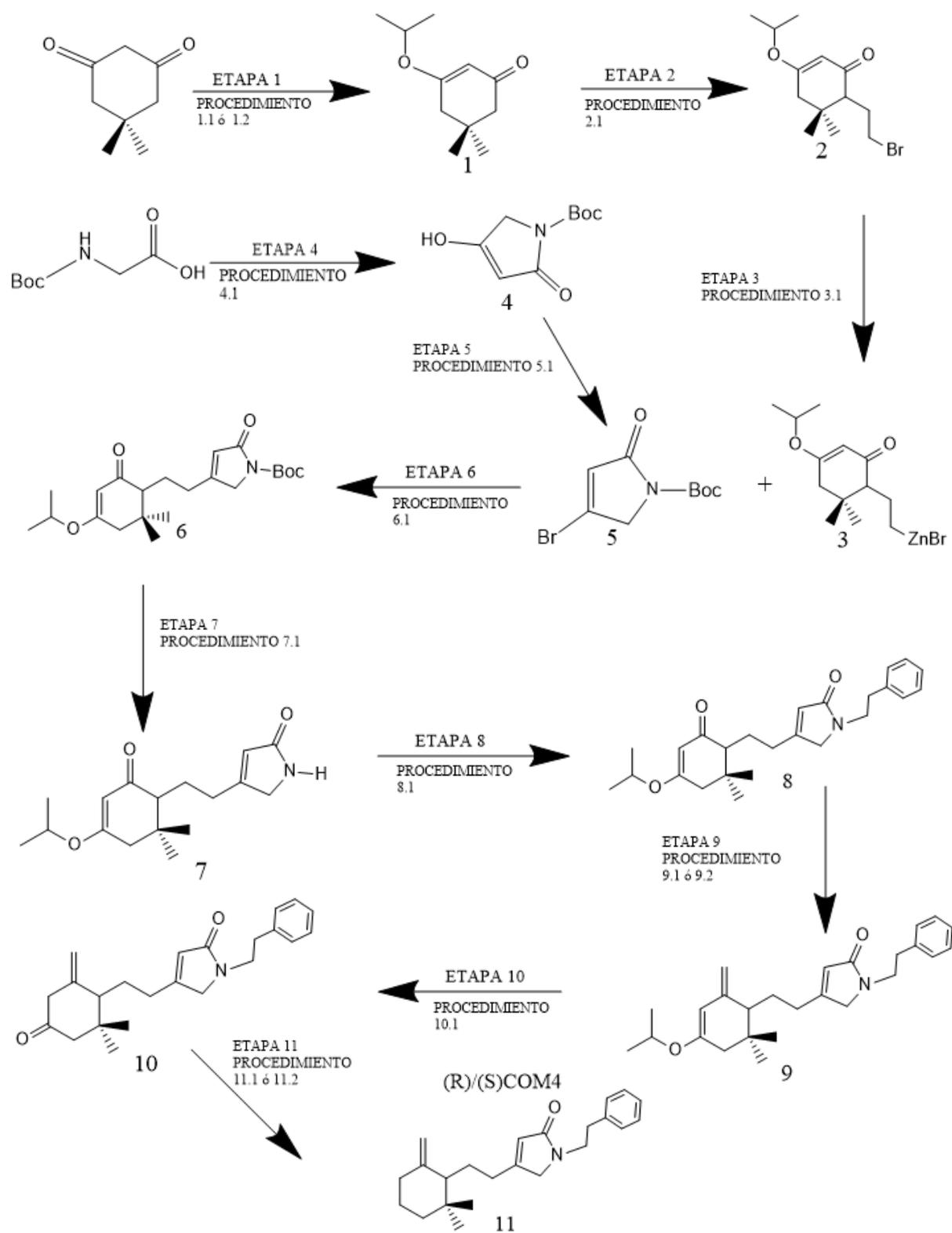
Reactivo:

- 4-(2-(2,2-dimetil-6-metilen-4-oxociclohexil)etil) -1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Producto:

- 4-(2-(2,2-dimetil-6-metilenciclohexil)etil) -1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Esquema de síntesis global



(R)/(S)-4-(2-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)etil)-1-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

Esquema 28. Síntesis global

7. Análisis

ETAPA 1, PROCEDIMIENTO 1.1

La materia prima 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona presenta dos grupos carbonilos y dos respectivas posiciones α a éstos; las posiciones α a carbonilo tienen densidad parcial negativa lo que les confiere una reactividad alta. En la etapa 1 se propone la síntesis de éter β -ceto-enol dando lugar a un solo carbonilo y una sola posición α por reaccionar en la molécula 1 para la etapa 2. El yodo presente en la disolución es utilizado como catalizador, genera un medio oxidante que provee una cinética de reacción rápida para la síntesis de éteres β -ceto-enol. Para el tratamiento es utilizada una solución de tiosulfato de sodio ya que se produce una reacción redox:



Las especies producidas son solubles en agua y son extraídas a partir de los lavados acuosos realizados para el tratamiento. El disolvente para la fase orgánica utilizado es éter anhidro, el cual es no polar y puede presentar un dipolo instantáneo-inducido, y ya que el producto es poco polar, este disolvente es óptimo para la solubilidad del éter β -ceto-enol.

ETAPA 2, PROCEDIMIENTO 2.1

El fósforo de la trifenilfosfina es atacado por el par de electrones libres del oxígeno del alcohol feniletílico, favoreciendo el ataque nucleofílico del I_2 por reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, el cual tiene un dipolo instantáneo-inducido que confiere la densidad electrónica para la promoción del ataque. Debido a la densidad parcial negativa del carbono α al carbonilo, sus protones de enlace son ácidos; a partir del ataque de una base fuerte como LDA se forma un carbanión secundario en la posición α al carbonilo molécula 1, y se promueve un ataque nucleofílico por reacción de sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$ al 1-bromo-2-yodoetano para la formación del producto 2. El mecanismo de reacción es a partir de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, el tipo de disolvente es aprótico y sus condiciones anhidras. El LDA requiere un manejo de temperaturas por debajo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), ya que es un compuesto inflamable; la carga neta negativa del nitrógeno (por el tipo de enlace iónico con litio) lo hace un

nucleófilo fuerte. Conforme se genera el carbanión, se lleva a cabo la reacción de alquilación por S_N2 y el LDA se reduce en el medio de reacción. El ataque nucleofílico de LDA a los protones ácidos del carbono α forma diisopropilamina. La reacción se detiene con $NH_4^+Cl^-$ porque genera condiciones ácidas suaves debido a su equilibrio:



ETAPA 3, PROCEDIMIENTO 3.1

Los reactivos de organozinc fueron los primeros compuestos organometálicos en ser utilizados para reacciones de formación de enlaces C-C; tienen una reactividad moderada así como mayor tolerancia a diversos grupos (ésteres, cetonas, cianuros, haluros, aminas primarias y secundarias) lo cual favorece la etapa 3, ya que el compuesto 2 presenta distintos grupos funcionales como carbonilo, éter y alqueno. En la etapa 3 de la síntesis se propone la formación de un reactivo de organozinc como materia prima para una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi especificada en la etapa 6 de la síntesis.

ETAPA 4, PROCEDIMIENTO 4.1

La formación del heterociclo (pirrolidona) se da a partir de los compuestos (ter-butoxicarbonil)glicina y ácido de Meldrum a través de un mecanismo de Paal-Knorr. El par de electrones libres del nitrógeno del aminoácido ataca uno de los carbonos carbonílicos del ácido de Meldrum, generando una serie de reordenamientos que derivan en la condensación del ácido de Meldrum, la cual libera dióxido de carbono y 2-propanol, permitiendo la formación del heterociclo (compuesto 4).

ETAPA 5, PROCEDIMIENTO 5.1

La pirrolidona es altamente reactiva en la posición 4, ya que presenta un carbonilo. En la posición 2 se encuentra un carbonilo α al nitrógeno semejando una amida, por lo cual es poco reactivo, debido a ésto, la sustitución nucleofílica se da en la posición 4.

El bromuro de oxalilo se utiliza en condiciones anhidras y temperatura $0\text{ }^\circ\text{C}$ porque es una reacción exotérmica y genera cloruro de ácido tóxico, por lo que la mezcla debe realizarse bajo agitación y en campana de extracción; por la misma razón el compuesto

4.1 es añadido a la mezcla en disolvente orgánico CH_2Cl_2 seco a 0°C . La producción de gas favorece el equilibrio de Le Chatelier a productos. El medio de reacción es abundante en bromuro el cual puede formar ácido bromhídrico por lo que se neutraliza con NaHCO_3 cuyo pka es 10.33, para comenzar el tratamiento de extracción.

ETAPA 6, PROCEDIMIENTO 6.1

En la etapa 6 se proponen como materias primas los compuestos 3 y 5 para llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi. El carbono enlazante al zinc presenta mayor electronegatividad respecto al metal, ambos conforman un enlace iónico lo cual confiere carga neta negativa al carbono favoreciendo un comportamiento nucleofílico y promoviendo un ataque en la posición 4 electrofílica de la pirrolidona compuesto 5 a partir de una sustitución nucleofílica se unen ambos fragmentos para obtener el compuesto 6.

La reacción de acoplamiento cruzado de Negishi es catalizada por un metal que comúnmente es zinc, aunque también puede ser paladio que por lo general presenta mejores rendimiento y mayor tolerancia a grupos funcionales. Consiste en el acoplamiento de haluros orgánicos con compuestos orgánicos de zinc para la formación de enlaces sp^2 y sp^3 . Las condiciones de reacción deben ser libres de oxígeno y agua ya que son altamente sensibles a estas condiciones.²⁶

ETAPA 7, PROCEDIMIENTO 7.1

La protección más común para nitrógeno de pirrolidonas es 3-pirrolin-2-ona y Boc; el compuesto 6 se encuentra protegido con Boc, el tratamiento común para la desprotección es con TFA, bajo agitación. Las pirrolidonas protegidas con Boc no pueden tener condiciones y/o tratamientos de reacción a altas temperaturas ya que el nitrógeno se desprotege, y el Boc se descompone por lo que la propuesta para los procedimientos, 4.1, 5.1 y 6.1 en los que se sintetiza y reacciona la pirrolidona protegida, no conllevan temperaturas altas.³⁶

ETAPA 8, PROCEDIMIENTO 8.1

El nucleófilo más fuerte y capaz de realizar un ataque nucleofílico en la molécula 7 es el nitrógeno de la pirrolidona; su par de electrones libres, favorecen la reacción S_N2 obteniendo el compuesto 8. El hidruro de sodio es una base fuerte que reacciona exotérmicamente con agua por ello es necesario trabajar en condiciones anhidras y temperatura $0\text{ }^\circ\text{C}$, tiene un enlace iónico lo cual lo hace poco soluble a un disolvente orgánico por lo que se utiliza una emulsión para incorporarlo en THF; se encarga de atacar el protón del átomo de nitrógeno del compuesto 8, dejándolo con carga neta negativa promoviendo el ataque nucleofílico S_N2 al carbono α al yodo del (2-yodoetil)benceno; la cinética de reacción es lenta ya que dura 16 h.

ETAPA 9, PROCEDIMIENTO 9.1

El bromuro de metiltrifenilfosfonio y ter-amilato de potasio a reflujo forman un iluro de fósforo que al añadir el compuesto 8, llevan a cabo una reacción de Wittig para formar un enlace sp^2 . La carga negativa del carbono del iluro ataca al carbono del carbonilo del compuesto 8, a su vez el par de electrones libres del oxígeno del carbonilo atacan al fósforo con carga neta positiva del iluro. El reordenamiento produce la formación del enlace sp^2 en la posición donde se encontraba el carbonilo. La formación del enlace sp^2 se propone después de la etapa 8 porque genera un nucleófilo capaz de competir con el nitrógeno de la pirrolidona generando un producto no deseado.

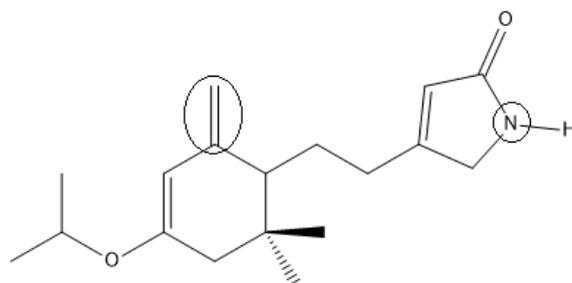
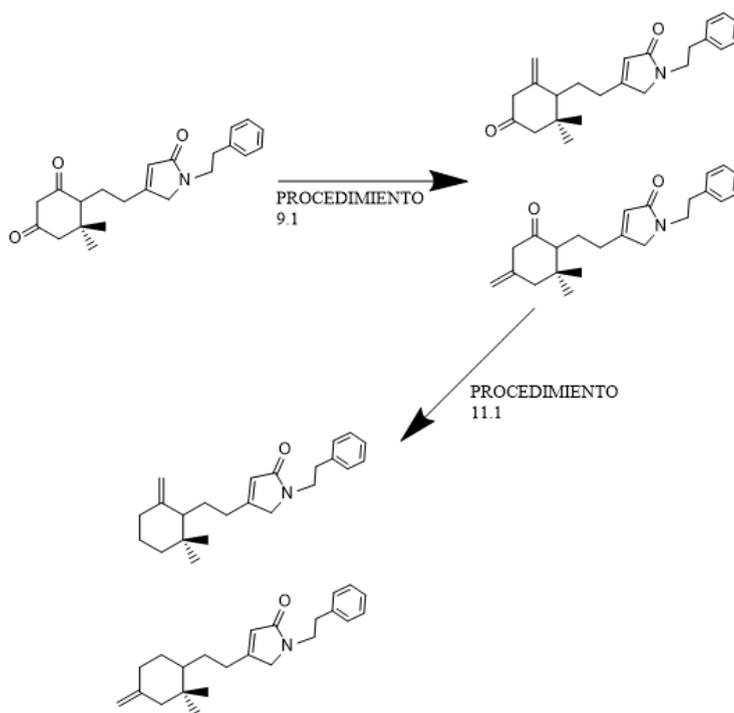


Figura 16. Estructura química de molécula obtenida por inversión de orden de etapas 8 y 9

ETAPAS 9, 10, y 11 PROCEDIMIENTOS 9.1, 10.1 y 11.1

El orden de las etapas 9, 10 y 11 es crucial para la obtención del compuesto final ((R)/(S)-COM4). La etapa 9, tiene como objetivo la formación del enlace sp^2 posteriormente, en la etapa 10 se realiza una desprotección del carbonilo y por último la etapa 11 se reduce únicamente al carbonilo pues se utilizan reactivos de silicio, obteniendo como resultado el compuesto final (R)/(S)-COM4.

Las etapas 9 y 10 no pueden ser invertidas ya que se obtendría una molécula con dos carbonilos que al reaccionar utilizando el procedimiento 9.1, para formar el enlace sp^2 a partir de un carbonilo, se generarían una mezcla de dos productos (Esquema 28), disminuyendo el rendimiento y dando como resultado para la etapa 11 la reducción del carbonilo en una posición indebida para la obtención del compuesto final.



Esquema 29. Procedimientos 9.1 y 11.1, 11.2 inversión de orden de etapas

ETAPA 11, PROCEDIMIENTO 11.2

El procedimiento 11.2 se da por medio de una reacción de reducción Wolff-Kishner, en donde se presenta la formación de una hidrazona, y la migración consecutiva de un doble enlace a $N=N$, la base cataliza el proceso atacando los protones ácidos del nitrógeno de la hidrazona, lo que conlleva a la formación y eliminación de N_2 , produciendo un carbanión que se protona para formar un alcano.

8. Conclusión

- La protección de carbonilo a partir de la síntesis de un éter β ceto enol por medio de los procedimientos 1.1 y 1.2 reporta altos rendimientos lo cual favorece la etapa 1. El compuesto 1 tiene sólo una posición α carbonílica que permite la posterior formación de un carbanión secundario y alquilación en este sitio durante la etapa 2 a partir de una reacción de sustitución nucleofílica S_N2 .
- El compuesto 3 es un reactivo de organozinc que presenta un enlace iónico entre el átomo de zinc y el átomo de carbono, lo cual confiere cargas netas en ambos átomos; la carga negativa neta del carbono lo hace un nucleófilo más fuerte permitiendo el ataque nucleofílico en la posición 4 electrofílica de la pirrolidona, compuesto 5, por medio de una reacción acoplamiento cruzado de Negishi; haciendo posible la unión de ambos fragmentos sintetizando el compuesto 6.
- La desprotección del átomo de nitrógeno de la pirrolidona (Etapa 7, compuesto 7) se propone antes de la formación del enlace sp^2 (Etapa 9, compuesto 9) puesto que los enlaces vinílicos son ricos en electrones y generaría competencia nucleofílica, derivando la síntesis de compuesto distinto al 8 o mezcla de compuestos.
- La síntesis del enlace sp^2 (Etapa 9, compuesto 9) se propone antes de la desprotección del carbonilo (Etapa 10, compuesto 10) porque se sintetiza a partir de un metileno iluro de fósforo que reacciona con carbonilos por medio de una reacción de Wittig por lo que es necesaria la presencia de solo uno y en la posición requerida. Una vez formado el enlace sp^2 en la posición correcta y la desprotección del carbonilo compuesto 10, se puede obtener el compuesto final de la síntesis, compuesto 11.
- Se logró el diseño y propuesta de una metodología de síntesis para la obtención del compuesto con actividad agonista para la secreción de insulina:
(R)/(S)-4-(2-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)etil) -1-fenetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona.

9. Referencias

1. Atlas De La Diabetes De La FID. International Diabetes Federation. **2019**, 9, 13-14, 32-40, 62.
2. Díaz, L.; Delgado, E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. *Medicine (Spain)*. **2016**, 12, 935-946.
3. Berger, J.; Wagner, JA. Physiological and therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptors. *Diabetes Technol Ther*. **2002**, 4, 163–174.
4. Cohen, G.; Riahi, Y.; Shamni, O.; Guichardant, M.; Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Kaiser, N.; Sasson, S. Role of lipid peroxidation and PPAR- δ in amplifying glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*. **2011**, 60, 2830–2842.
5. Li, AC.; Glass, CK. PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *J Lipid Res*. **2004**, 45, 2161-73.
6. Constantin, D.; Constantin-Teodosiu, D.; Layfield, R.; Tsintzas, K.; Bennett, AJ.; Greenhaff, PL. PPARdelta agonism induces a change in fuel metabolism and activation of an atrophy programme, but does not impair mitochondrial function in rat skeletal muscle. *J Physiol*. **2007**, 15, 583(Pt 1), 381-90.
7. Tanaka, T.; Yamamoto, J.; Iwasaki, S.; Asaba, H.; Hamura, H.; Ikeda, Y.; Watanabe, M.; Magoori, K.; Ioka, RX.; Tachibana, K.; Watanabe, Y.; Uchiyama, Y.; Sumi, K.; Iguchi, H.; Ito, S.; Doi, T.; Hamakubo, T.; Naito, M.; Auwerx, J.; Yanagisawa, M.; Kodama, T.; Sakai, J. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ induces fatty acid β -oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* **2003**, 100, 15924–15929.
8. Gehan, F.; Abdel.; Raoof.; Khaled.; Mohamed. Natural Products for the Management of Diabetes. Studies in Natural Products Chemistry. *Elsevier*. **2018**, 59, 323-374.
9. Dongyup, H.; Jungwook, C.; Hiyoun, K.; Inho, Y.; Dong, H.W.; Merrick, E.; Hyukjae, C.; Sang-Jip, N.; Heonjoong, K. Sesquiterpenoids with PPAR δ agonistic effect from a Korean marine sponge *Ircinia* sp. *Tetrahedron Letters*. **2014**, 55, 4716-4719.

10. Faulkner, D.; Fenical, W. The Biomedical Potential of California Marine Organisms, Marine Natural Products. *Sea Grant California*. **2005**, *87*, 3.1.2000–2.28.
11. Epifanio, R.D.A.; Gabriel, R.; Martins, D.L. The Sesterterpene Variabilin as a Fish-Predation Deterrent in the Western Atlantic Sponge *Ircinia strobilina*. *J Chem Ecol*. **1999**, *25*, 2247–2254.
12. McClintock, B.; Swenson, D.; Trapido-Rosenthal, H.; Banghart, L. Ichthyodeterrent properties of lipophilic extracts from Bermudian sponges. *J Chem. Ecol*. **1997**, *23*, 1607–1620.
13. Pawlink, J. R.; Chanas, B.; Toonen, R. J.; Fenical, W. Defenses of Caribbean sponges against predatory reef fish. I. Chemical deterrency. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **1995**, *127*, 183–194.
14. Murakami, Y.; Takei, M.; Shindo, K.; Kitazume, C.; Tanaka, J.; Higa, T.; Fukamachi, H. Cyclotheonamide E4 and E5, new potent trypsin inhibitors from an *Ircinia* species of sponge. *J Nat Prod*. **2002**, *65*, 259–61.
15. Kawakami, A.; Miyamoto, T.; Higuchi, R.; Uchiyama, T.; Kuwano, M.; W.M, R.; Soest, V. Structure of a novel multidrug resistance modulator, irciniasulfonic acid, isolated from a marine sponge, *Ircinia* sp. *Tetrahedron Letters*. **2001**, *42*, 3335–3337.
16. Barrow, C. J.; Blunt, J.W.; Murray, H.G.; Munro, N.B. Perry Variabilin and related compounds from a sponge of the genus *sarcotragus*. *Journey of Nature Products*. **1998**, *51*, 275–281.
17. Ferreira-Mederos, L.; Lanners, S.; Henchiri, H.; Fekih, A.; Hanquet, G. Hemisynthesis of two marine cheilanthane sesterterpenes from (-)-sclareol: First enantioselective synthesis of petrosaspongiolide R, Natural Product Research. *Formerly Natural Product Letters*. **2009**, *23*, 256–263.
18. Ueoka, R.; Ito, A.; Izumikawa, M.; Maeda, S.; Takagi, M.; Shin-ya, K.; Yoshida, M.; van Soest, R.; Matsunaga, S. Isolation of azaspiracid-2 from a marine sponge *Echinoclathria* sp. As a potent cytotoxin. *Toxicon*. **2009**, *53*, 680–684.
19. Blunt, J.W.; Munro, M.H. Dictionary of Marine Natural Products. Taylor & Francis. *Boca Raton*. **2007**, *1*, 2536.

20. Dongyup, H.; Jungwook, C.; Hiyoung, K.; Inho, H.W.; Merrick, E.; Hyukjae, C.; Sang-Jip, N.; Heonjoong, Kang. Sesquiterpenoids with PPAR δ agonistic effect from a Korean marine sponge *Ircinia* sp. *Tetrahedron Letters*. **2014**, *55*, 4716-4719.
21. Bhosale, R.S.; Bhosale, S. V.; Wang, T.; Zubaidha, P.K. Iodine-catalyzed synthesis of β -keto enol ethers. *Tetrahedron Letters*. **2004**, *45*, 7187-7188.
22. Tian, Y.; Chen, N.; Wang, H.; Pan, P.; Hao, X.; Chen, C. An Expeditious Synthetic Route to Carnosic Acid Type Diterpenes. *Synthetic Communications*. **1997**, *27*, 1577-1582.
23. Menges-Flanagan, G.; Deitmann, E.; Gössl, L.; Hofmann, C.; Loeb, P. Scalable Continuous Synthesis of Organozinc Reagents and Their Immediate Subsequent Coupling Reactions. *Organic Process Research & Development*. **2021**, *25*, 427-433.
24. Li, W.; Tsai Lin, S.; Hsu, N.; Chern, M. Efficient Total Synthesis of Pulchellalactam, a CD45 Protein Tyrosine Phosphatase Inhibitor. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4702-4706.
25. Albrecht, D.; Bach, T. Synthesis of 4-Substituted 1,5-Dihydropyrrol-2-ones and 5,6-Dihydro-1H-pyridin-2-ones by Negishi by Cross-Coupling Reactions: Short Access to the Antidepressant (\pm)-Rolipram. *Thieme Stuttgart*. **2007**, *10*, 1557-1560.
26. Kürti, L.; Czakó, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis Background and Detailed Mechanisms. *Elsevier Academic Press*. **2005**, *1*, 310.
27. Pérez, E.G.; Cassels, B.K.; Eibl, C.; Gündisch, D. Synthesis and evaluation of N1-alkylindole-3-ylalkylammonium compounds as nicotinic acetylcholine receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3719-3727.
28. Scott, E.; Denmark, E.J.; Weber, N.G.; Almstead, L.M. On the stereochemical course of the addition of allylsilanes to aldehydes. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 7701-7718.
29. Kinsho.; Takeshi.; Ishibachi.; Naoki. Method for producing cyclolavandulol and derivatives there of. *Shin-etsu chemical CO., LTD.* **2016**, 0074-0081.

30. Belanger, P.; Dufresne, C.; Scheigetz, J.; Young, R.; Springer, J.; Dmitrienko, G. The design and synthesis of nonpeptide compounds as mimics of a conformation of methionine-enkephalin. *Canadian Journal of Chemistry*. **2011**, *60*, 1019-1029.
31. Nimmagadda, R.; Christopher, M. A novel reduction reaction for the conversion of aldehydes, ketones and primary, secondary and tertiary alcohols into their corresponding alkanes. *Tetrahedron Letters*. **2006**, *47*, 5755-5758.
32. Arindam, K.; Avishek, R.; Vishnumaya, B. Catalytic asymmetric total syntheses of sesquiterpenoids, (+)- and (-)- α -macrocarpene. *Tetrahedron*. **2020**, *76*, 0040-4020.
33. Saygili, N.; Altunbaş, A.; Yesilada, A. Synthesis of new 3-pyrrolin-2-one derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*. **2006**, *30*, 125-130.
34. Alves, J.C.F. Preliminary studies towards the preparation of reactive 3-pyrrolin-2-ones in conjugate addition reactions for the syntheses of potentially bioactive 2-pyrrolidinones and pyrrolidines. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **2007**, *18*, 855-859.
35. Baussanne, I.; Chiaroni, A.; Husson, H.; Riche, C.; Royer, J. Diastereoselective bis-alkylation of chiral non-racemic α,β -unsaturated γ -lactams. *Tetrahedron Letters*. **1994**, *35*, 3931-3934.
36. Baussanne, I.; Travers, C.; Royer, J. Asymmetric synthesis of 3-substituted pyrrolidones via α -alkylation of a chiral non-racemic γ -lactam. *Tetrahedron Asymmetry*. **1998**, *9*, 797-804.
37. McMurry, J. Química orgánica. CENGAGE Learning. **2012**, 8va edición, 1376.