

00573

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESTUDIO DE DIASTEREOSELECCION EN LA
ALQUILACION DE (5S)-N-BENCIL-5-ALCOXIMETIL-2-
PIRROLIDINONAS.

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
QUE PRESENTA :
Q.I. RODOLFO CARREON SANCHEZ



MEXICO. D. F.

MARZO DE 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

253703



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE : Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

PRIMER VOCAL : Dr. FRANCISCO YUSTE LÓPEZ

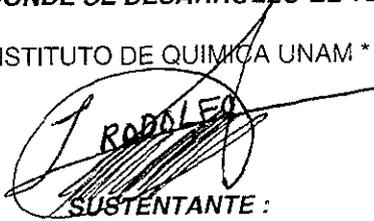
SECRETARIO : M. en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET

PRIMER SUPLENTE : Dr. GUILLERMO DELGADO LAMAS

SEGUNDO SUPLENTE : Dr. ROBERTO MARTÍNEZ

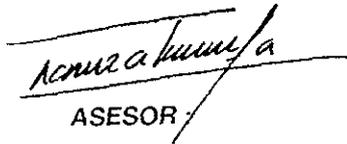
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

* INSTITUTO DE QUIMICA UNAM *

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'RODOLFO', is written over a circular scribble. Below the signature, the word 'SUSTENTANTE:' is printed in a bold, sans-serif font.

SUSTENTANTE :

Q.I. RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Raymundo Cruz Almanza', is written over a horizontal line. Below the signature, the word 'ASESOR' is printed in a bold, sans-serif font.

ASESOR

Dr. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA

Esta tesis se desarrolló en el Instituto de Química, bajo la dirección de los Drs. Leonardo Breña Valle y Raymundo Cruz Almanza con apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt. Beca 86453; Proyecto 400361-5-2619E) y de la Dirección General de Asuntos de Personal Académico (DGAPA) de la propia Universidad Nacional Autónoma de México (Proyecto IN 201495).

AGRADECIMIENTOS

A:

DIOS

Gracias por permitirme escalar un peldaño más en la escala de este mundo, proporcionarme vida, salud, sacar el carácter y la fuerza con corazón en todos los momentos difíciles. Nuevamente gracias por todo lo que me has dado y que llegue hasta donde sea tu voluntad.

Agradezco a los Drs. Raymundo Cruz Almanza y Leonardo Breña Valle sus importantes asesorías. Además de darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio durante el desarrollo del presente trabajo.

A la comisión revisora por su valiosísima e importante discusión crítica sobre el manuscrito de tesis.

Al Dr. Carlos Damián Zea y la Qca. Argelia Olivos González por sus oportunos y adecuados comentarios durante la revisión del presente trabajo.

Al Dr. Guillermo Negrón Silva y a todos mis compañeros del laboratorio 2-2 (actualmente 2-3) del Instituto de Química de la UNAM. Que hicieron que la estancia fuera agradable y armoniosa cuando se realizó la parte experimental de la tesis.

Al Lic. Abelardo Cuellar Monsivais y a Lupita Anaya Zarco (la güerita) y demás personal de la biblioteca del Instituto de Química; por las facilidades y apoyo brindado durante la revisión bibliográfica.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

ARMANDO CARREÓN HERNÁNDEZ
GUADALUPE SÁNCHEZ SALAS

A MIS HERMANOS:

OMAR
MARCO ANTONIO
ALEJANDRA
SALVADOR
MARTHA

Gracias por comprender la inquietud en mis objetivos académicos y profesionales del posgrado.

Especialmente a la Q.F.I. María del Carmen Niño de Rivera Oyarzabal por su apoyo incondicional y moral en los momentos difíciles de toda índole.

A todos los colegas y camaradas del posgrado e Instituto de Química con quienes conservo una gran amistad.

RESUMEN

En este trabajo de tesis de Maestría se presenta una síntesis diastereoselectiva novedosa de (5*S*)-3-Alquil-*N*-bencil-5-alcoximetil-2-pirrolidinonas (**20**) y (**21**). Se realizó una desprotonación α al carbonilo de las lactamas (5*S*)-*N*-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (**18**) y la (5*S*)-*N*-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (**19**), con la sal de litio de la diisopropilamina o bien la sal de litio del hexametildisilazano en THF a -78 °C, formando los enolatos correspondientes y haciéndolos reaccionar con varios electrófilos (halogenuros de alquilo primarios). Se obtienen productos con buenos rendimientos químicos y excelentes excesos diastereoisoméricos. En la mezcla, el diastereoisómero en mayor proporción corresponde al de configuración **trans**.

ABSTRACT

A novel diastereoselective synthesis of (5*S*)-3-alkyl-*N*-benzyl-5-alkoxymethyl-2-pyrrolidinones **20** and **21** is presented in this work. Deprotonation of the lactams (5*S*)-*N*-benzyl-5-methoxymethyl-2-pyrrolidinone (**18**) and (5*S*)-*N*-benzyl-5-benzoyloxymethyl-2-pyrrolidinone (**19**), with lithium diisopropylamide (LDA) or lithium hexamethyldisilazide (LHMDS) in THF at -78 °C followed by reaction with several electrophiles was effected. These reactions give rise to products in good chemical yields and excellent diastereomeric excesses. The major diastereoisomer in the mixture has **trans** configuration.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	6
OBJETIVO	27
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
CONCLUSIONES	59
PARTE EXPERIMENTAL	60
BIBLIOGRAFÍA	75

INTRODUCCION

En el mundo vegetal y animal hay productos naturales que se usan como material de partida para la síntesis estereoselectiva de otros, y hoy en día es una práctica común, la cual se puede decir que empezó desde la época de Emil Fischer.¹

Para planear una síntesis asimétrica es requisito indispensable conocer y considerar la configuración absoluta de los productos naturales de partida,²⁻⁵ como los aminoácidos, terpenos, azúcares, alcaloides, etc., así como su pureza óptica, ya que el éxito de una síntesis asimétrica se basa en partir de compuestos con estereoquímica bien determinada o conocida. Esto es muy importante, porque si se trabaja con la ayuda de dichos productos naturales como inductores o auxiliares de quiralidad, se puede lograr la generación de nuevos centros quirales, induciendo la formación de un estereoisómero en mayor proporción.

Los esqueletos estructurales de algunos compuestos pueden complicar su síntesis y algunas veces son necesarias rutas muy largas para llegar al derivado que se propone uno sintetizar. Algunos productos naturales son de gran ayuda al tener una gran parte de la estructura del compuesto que se desea preparar. Esto se aprovecha para hacer reacciones y modificaciones a la estructura y de esta manera evitar que la ruta de síntesis se alargue. Las limitantes de utilizar los productos naturales son que raras veces están disponibles en sus dos formas enantioméricas y que algunas veces son poco abundantes en la naturaleza. Es aquí cuando entra el trabajo de un químico dedicado a la síntesis asimétrica al diseñar y proponer diferentes rutas de síntesis para la obtención del enantiómero con la configuración que se necesita, lograr preparar compuestos con una mejor actividad farmacológica o para sintetizar compuestos de interés particular.

La utilidad de los aminoácidos como materiales de partida para la síntesis de diversos productos, está bien documentada. El ácido glutámico y su derivado

cíclico, el ácido piroglutámico quiral, proporcionan una plantilla útil de construcción de prolinas, pirrolidinas o derivados de ácido glutámico.^{5b} Muchos autores han utilizado este α -aminoácido, en forma de glutamato o piroglutamato, para preparar derivados con actividad farmacológica, ya que éstos despiertan un enorme interés por sus propiedades como inhibidores de enzimas, como antimetabolitos, por su capacidad para impartir resistencia a proteasas y por ser únicos en inducir propiedades conformacionales cuando están incorporados dentro de proteínas. Los ácidos glutámicos sustituidos son de particular interés porque interaccionan con receptores de glutamato^{5c} en el sistema nervioso central (SNC) y están involucrados en muchos otros procesos biológicos. Los receptores de glutamato existen en el cerebro y se conocen como excitadores de aminoácidos, los cuales juegan un papel importante en el aprendizaje y la memoria (Figura 1).

Clasificación Farmacológica de Receptores Excitadores de Aminoácidos y Estructuras de Agonistas Selectivos Representativos

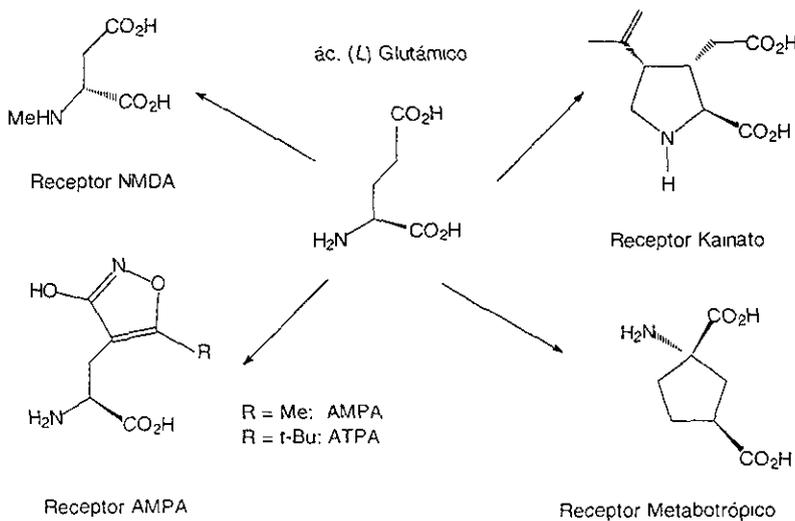
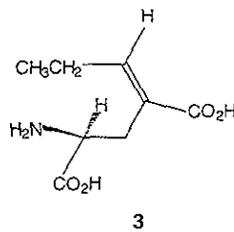
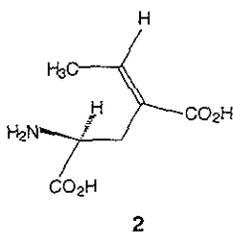
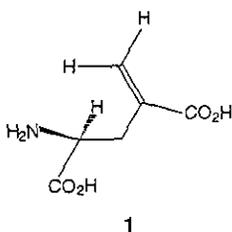


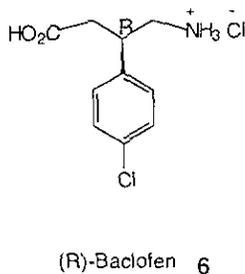
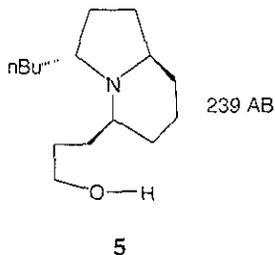
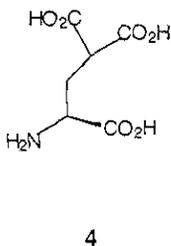
Figura 1

PRODUCTOS SINTETIZADOS A PARTIR DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y DERIVADOS.

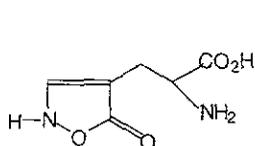
Conociendo la importancia del ácido glutámico, en 1993 Young y col.,^{5d} sintetizaron tres productos naturales ópticamente puros, derivados de dicho ácido. Uno de ellos es el ácido 4-metilglutámico (1), que fue aislado de cacahuates germinados y después fue descubierto en otras plantas; el compuesto presenta una fuerte acción inhibitoria sobre el SNC y en péptidos inhibe la γ -carboxilación del ácido glutámico, el cual es un proceso importante en la coagulación de la sangre catalizado por la vitamina K. Los ácidos 4-(*E*)-etilidenglutámico (2) y el 4-(*E*)-propilidenglutámico (3), son los otros dos aminoácidos sintetizados que se encuentran en plantas y hongos.



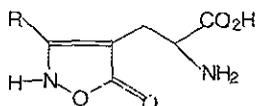
El aminoácido natural γ -carboxiglutámico (4)^{5e}, el cual es un constituyente de varias proteínas, el alcaloide tipo indolizina 239 AB (5)^{5f} y el (3*R*)-Baclofen (6)^{5g} que es un neurotransmisor inhibitor derivado del ácido γ -aminobutírico, son ejemplos de compuestos que se sintetizaron a partir de ácido (*S*)-piroglutámico.



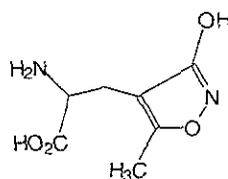
Entre otros compuestos sintéticos que tienen una gran actividad farmacológica, tenemos al compuesto natural TAN-950 A o ácido (S)-2-amino-3-(2,5-dihidro-5-oxo-4-isoxazolil)propanoico (7), un novedoso antibiótico antifúngico, el cual muestra alta afinidad por los receptores de glutamato del SNC, del cual Tamura y col.,^{5h} han preparado varios compuestos 3-alkil derivados 8, los cuales muestran mayores afinidades por los receptores de glutamato que el compuesto 7. El ácido (R o S)-2-amino-3-(3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolil)propanoico (AMPA) (9), es un compuesto sintético, el cual ha sido usado como un potente activador neuronal.



TAN-950 A 7

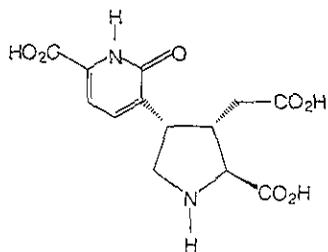


TAN-950 A 3-alkilado 8

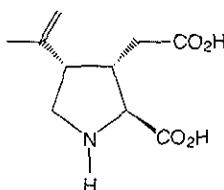


AMPA 9

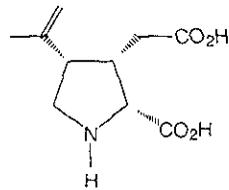
Se ha descubierto que los aminoácidos kainoides son altamente neuroexcitadores, en particular el ácido acromélico A (10), más activo que cualquier derivado de glutamato conocido.



ácido acromélico A 10



ácido α-kainico 11



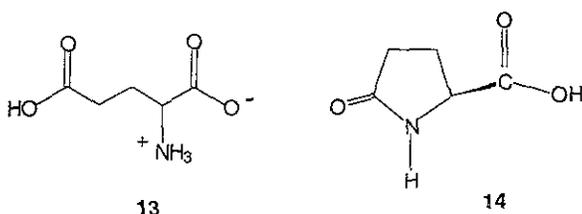
ácido β-kainico 12

La necesidad de desarrollar herramientas farmacológicas para el mejor entendimiento de receptores de glutamato ha originado la síntesis de varios análogos⁵ⁱ del ácido natural α -kaínico (11); uno de estos es el ácido β -kaínico (12). El hecho de que la actividad biológica de éstos compuestos kainoides se vea afectada por cambios configuracionales y conformacionales, promueve el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas para controlar la estereoquímica relativa de estos compuestos, como un importante reto en el descubrimiento de nuevos compuestos biológicamente activos.

En el presente trabajo se describen algunos aspectos que ilustran porque se siguen y se seguirán sintetizando derivados de éstos ácidos, apoyándose en el recurso muy importante que conocemos como síntesis asimétrica.

ANTECEDENTES

La aplicación directa del ácido (*S*)-glutámico (**13**) a la síntesis asimétrica presenta problemas,^{6a} ya que es poco soluble en los disolventes orgánicos usuales y por lo tanto debe modificarse para eliminar el zwitterión y así incrementar su solubilidad. Una manera sencilla de lograrlo y además proteger simultáneamente los grupos amino y carboxilo γ , es mediante ciclización intramolecular para obtener la 5-carboxi-2-pirrolidinona (ácido piroglutámico **14**), lo que permite una fácil diferenciación de los grupos carboxilos.



Resuelto el problema de solubilidad, lo siguiente es proteger al ácido piroglutámico en el N y el grupo carboxilo que queda libre, para después funcionalizarlo en las posiciones α o β al carbonilo de la lactama con electrófilos (E^+) como aldehídos, cetonas o agentes alquilantes, sin afectar con las bases fuertes que se utilicen, al carbonilo de la lactama, ya que puede haber apertura del ácido piroglutámico protegido. Actualmente es bien sabido que los enolatos de las lactamas pueden ser generados de los diversos derivados del ácido piroglutámico **14** protegido.^{7,8} En la Figura 2 se ilustran los diferentes derivados que se han empleado. El acetal bicíclico N,O **15**^{10,15}, es una estrategia sintética que se emplea en la protección simultánea de los grupos carboxilo y NH del ácido piroglutámico (**14**), que a la vez sirve para influenciar la estereoquímica del grupo entrante.

Otros derivados muy utilizados son los de *N*-uretano funcionalizados con éteres^{9,10a,b} o ésteres^{11,14,16} voluminosos en posición 5 (**16** y **17**, respectivamente).

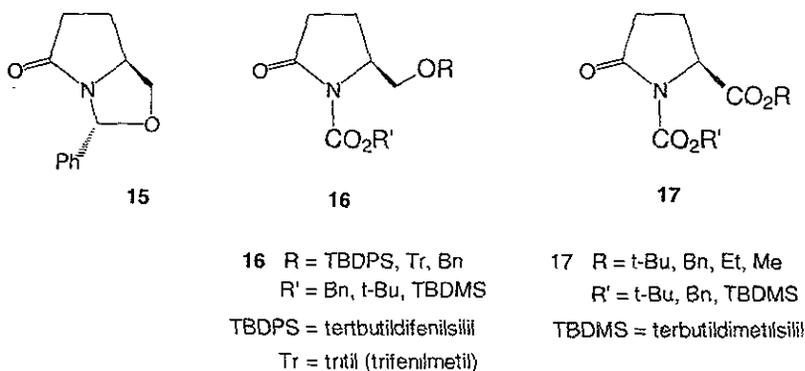


Figura 2

En este trabajo se utiliza una variante sintética al proteger al derivado cíclico del ácido glutámico (ácido piroglutámico **14**) en el N mediante el grupo bencilo y un grupo CH_2OR_1 en la posición 5 (**18** y **19** Figura 3). Los compuestos **18** y **19** se funcionalizaron en la posición α al carbonilo de la lactama para obtener productos del tipo **20** y **21** (pág. 36). Cabe hacer notar que después de sustituir en la posición 3, en principio se pueden eliminar los grupos protectores N-bencilo y O-bencilo y la estereoquímica del centro quiral del ácido glutámico inicial no se ve afectada durante todo el proceso de ciclización y alquilación, incluso si se decide hidrolizar la lactama para abrirla y convertirla a derivados y alquilados del ácido glutámico.

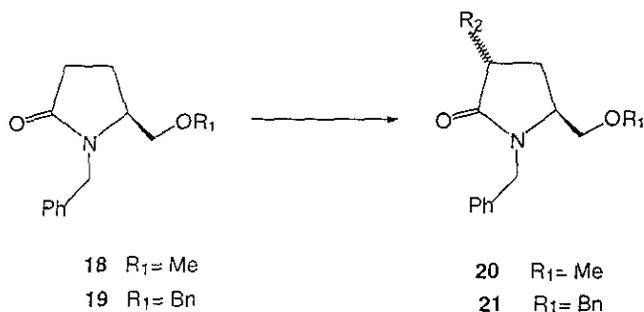


Figura 3

Las principales reacciones que se han efectuado con estas lactamas protegidas (15-17) son la hidroxilación y la alquilación en las posiciones α ó β al carbonilo ó 4 y 3* (3, 4), respectivamente. Si lo que se desea es funcionalizar la posición α solo basta con formar el enolato de cualquiera de estas lactamas y adicionar el electrófilo requerido; o bien, si lo que importa es funcionalizar la posición β , lo primero que se tiene que hacer es formar la lactama α,β -insaturada y posteriormente hacer una adición 1,4 tipo Michael.

Muchos de los productos funcionalizados en 3 ó 4 posteriormente se desprotegen y son convertidos a prolinas alquilsustituídas, prolinoles, glutamatos γ alquilados o ramificados, compuestos de pirrolidina alquilados, productos naturales o derivados de los ácidos piroglutámico y glutámico. En el presente trabajo se han clasificado la mayoría de estas investigaciones de la siguiente manera:

- ♣ ALQUILACIONES EN 4
- ♣ ALQUILACIONES EN 3 Y 4
- ♣ ALQUILACIONES EN 4 Y SU CONVERSIÓN A PROLINAS
- ♣ ALQUILACIONES EN 4 Y SU CONVERSIÓN A GLUTAMATOS RAMIFICADOS (ALQUILACIONES γ EN EL ÁCIDO GLUTÁMICO).
- ♣ ALQUILACIONES EN 3 O 4 Y SU APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

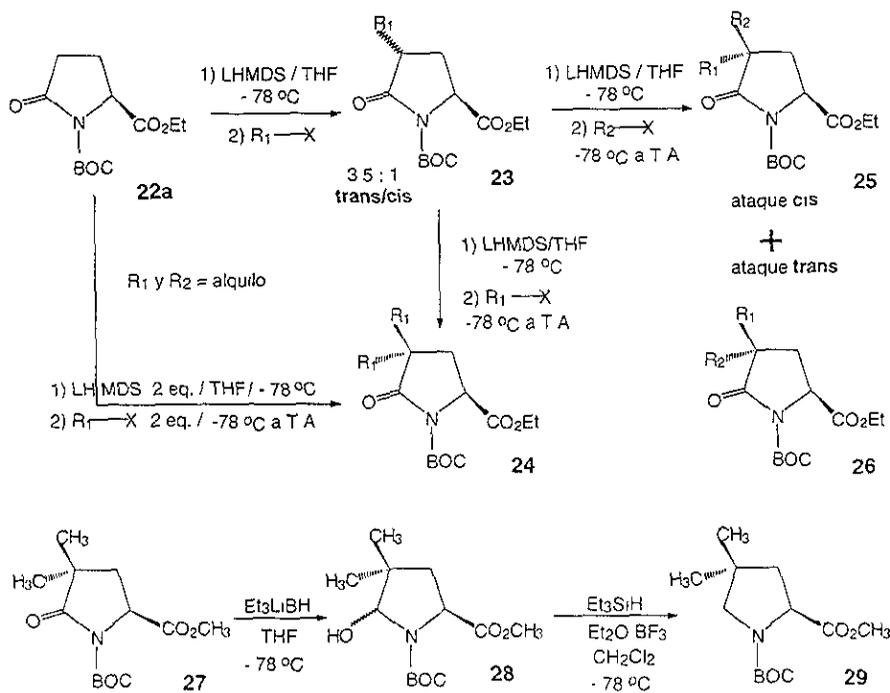
* Cabe aclarar que cuando se trata de ésteres de piroglutamato protegido, la forma de numerar empieza en el N y sigue a la derecha, donde está el centro quiral original, el cual tiene el número 2 y así se sigue, por lo que las alquilaciones α al carbonilo de la lactama del tipo 17 tendrán la posición 4 pues se les considera derivados de la estructura patrón de la prolina. En el caso de ser lactamas del tipo 16, 18 y 19 que son las que utilizamos y preparamos, las alquilaciones α al carbonilo de la lactama, ocuparán la posición 3, la numeración empieza por el lado contrario, ya que se les considera como derivados de la pirrolidina, en este caso pirrolidinona y la nomenclatura es la normal para una lactama.

Esta aclaración se hizo en base a una revisión de la nomenclatura del Chemical Abstracts, a continuación citamos dos ejemplos de compuestos cuyos números de registro son { 17342-08-4 } y { 63853-74-7 }

▲ ALQUILACIONES EN 4

En la bibliografía se encontraron varios trabajos relacionados con las alquilaciones α al grupo carbonilo que se han realizado con las lactamas de la Figura 2 (pág. 7). Algunos de éstos son los de Ezquerra, Dikshit, Young y Baldwin, que se mencionarán brevemente a continuación:

En 1994 Ezquerra y García-Navío⁸ realizaron alquilaciones en uno o dos pasos con halogenuros de alquilo, sobre el *N*-Boc-pirolglutamato de etilo, donde exploraron una doble alquilación en la posición 4 con un mismo o diferente electrófilo (E^+ = halogenuros de alquilo). Con un mismo E^+ , en un paso, obtuvieron productos con un centro cuaternario y rendimientos del 50 al 89 % (Esquema 1).

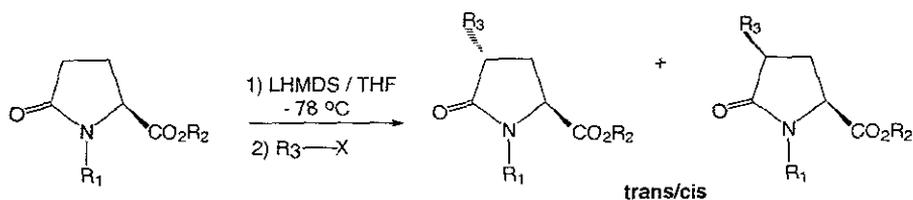


Esquema 1

Cuando lo hicieron en dos pasos obtuvieron primero productos monoalquilados en una relación diastereoisomérica de 3.5 : 1 o de 2 : 1 **trans/cis** respectivamente dependiendo del E⁺ y los rendimientos químicos fueron del 40 al 94 %. En el caso de usar bromuro de bencilo obtuvieron sólo el isómero **trans**. En el caso de hacerlo con dos E⁺ diferentes, el más voluminoso se adicionó preferentemente **trans** con respecto al grupo éster del *N*-Boc-piroglutamato para dar **26**, con excesos diastereoisoméricos \geq al 80 % y en algunos casos hasta el 100 %. Para confirmar que el centro quiral original en el C-2 del piroglutamato no se había racemizado, el producto dimetilado **27** se redujo al 4,4-dimetil-*N*-Boc-prolinato de metilo (**29**), ya conocido, el cual tuvo la misma actividad óptica y los mismos datos espectroscópicos que el reportado (Esquema 1). Ezquerria y García-Navío⁸ concluyeron que usando el mismo E⁺ la reacción proporciona mejores rendimientos en un solo paso y cuando se introducen 2 sustituyentes diferentes la estereoquímica del nuevo centro quiral generado depende del orden en que estos E⁺ sean introducidos; de esta manera excelentes excesos diastereoisoméricos pueden ser obtenidos cuando los E⁺ voluminosos se introducen en segundo lugar, ya que éstos se adicionan **trans** con respecto al éster del piroglutamato.

Anteriormente, los mismos autores¹² llevaron a cabo monoalquilaciones en enolatos litiados derivados del *N*-Boc-piroglutámico de etilo ó *tert*-butilo con diferentes E⁺ donde obtuvieron rendimientos químicos que van del 41 al 76 % sin que se epimerice el centro quiral original del C-2. Con bromuros de bencilo obtuvieron exclusivamente el isómero **trans**. Sin embargo con otros E⁺ obtuvieron la mezcla diastereoisomérica en una relación 2 : 1 y 3.5 : 1 **trans/cis**.

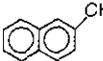
Al utilizar dos ésteres diferentes los autores concluyeron que el éxito en la diastereoselección no depende del tamaño del grupo éster, sólo depende del efecto estérico del electrófilo (Esquema 2).



22a R₁= BOC R₂= Et
 22b R₁= BOC R₂= t-Bu

30 a-p

31 a-p

	R ₂	R ₃	Producto	Rdto. % ^a	Relación Trans/cis
1	Et	BrCH ₂ CO ₂ Et	30,31 a	45	2 : 1
2	t-Bu	BrCH ₂ CO ₂ Et	30,31 b	70	2 : 1
3	Et	ICH ₂ CN	30,31 c	65	2 : 1
4	t-Bu	ICH ₂ CN	30,31 d	73	2 : 1
5	Et	(C ₆ H ₅ S) ₂	30,31 e	76	2 : 1
6	Et	ClSeC ₆ H ₅	30,31 f	60	2 : 1
7	Et	ClCOC ₆ H ₅	30,31 g	75	2 : 1
8	Et	BrCH ₂ CH=CH ₂	30,31 h	50	2 : 1
9	Et	BrCH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	30,31 i	69	3.5 : 1
10	Et	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	30 j	59	1 : 0 ^b
11	t-Bu	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	30 k	41	1 : 0 ^b
12	Et	p-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	30 l	57	1 : 0 ^b
13	Et	p-CNC ₆ H ₄ CH ₂ Br	30 m	57	1 : 0 ^b
14	Et	p-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ Br	30 n	53	1 : 0 ^b
15	Et	p-BrC ₆ H ₄ CH ₂ Br	30 o	36	1 : 0 ^b
16	Et		30 p	55	1 : 0 ^b

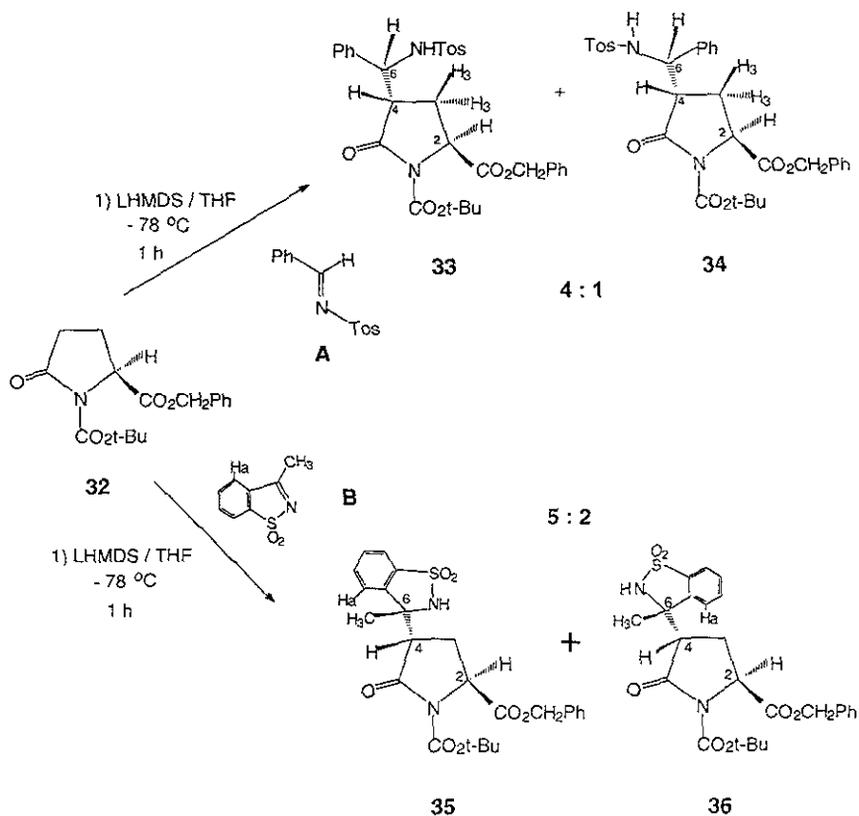
- a) Rendimiento del producto aislado por cromatografía en columna.
 b) El isómero *cis* no se detectó en el crudo de reacción por RMN de ¹H

Esquema 2

En 1992 Dikshit y Panday¹³ reportaron reacciones sobre el (2*S*)-*N*-(benciloxycarbonil)-piroglutamato de *tert*-butilo con aldehídos aromáticos, donde obtuvieron la mezcla de los 4-(hidroxiarilmetil)-piroglutamatos diastereoisoméricos **trans/cis** en una relación 3 : 1, los cuales fueron separados por cromatografía relampago (flash). Posteriormente se hizo una hidrogenólisis con Pd/C al 10 % en MeOH absoluto y 50 psi, y obtuvieron los 4-(arilmetil)-piroglutamatos. El isómero **trans** se convirtió al (2*S*)-4 α -(arilmetil)-prolinato de *tert*-butilo por medio del reactivo de Lawesson en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente y reducción con boruro de níquel del derivado tioxo intermediario.

Young y col.,^{14a} en 1991 obtuvieron exclusivamente productos **trans** en el carbono α al carbonilo de la lactama protegida (**32**), al hacer reaccionar su enolato con dos iminas activadas, dando nuevos productos con tres centros quirales.

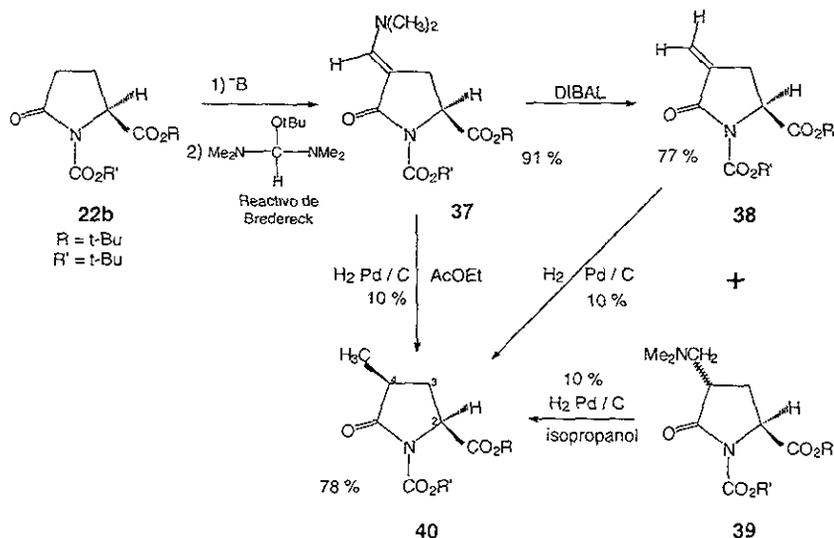
Para la imina **A** (Esquema 3) obtuvieron la mezcla de los epímeros en C-6 en una relación de 4 : 1, con un rendimiento químico del 67 %. Para la imina **B** obtuvieron también la mezcla de los epímeros en C-6 en una relación de 5 : 2, con un rendimiento experimental del 95 %. Los productos fueron separados por cromatografía relampago (flash) y la relación diastereoisomérica fue determinada por RMN de ¹H.



Esquema 3

El mismo Young^{14b} en 1992 obtuvo también el producto *cis* exclusivamente α al carbonilo de la lactama protegida del tipo 17. En este caso empleó **22b** (Esquema 4), del que preparó su enolato y lo hizo reaccionar con el reactivo de Bredereck para obtener la enamina **37** con un 91 % de rendimiento químico. La reducción con DIBAL en THF formó el derivado exometilénico **38** en un 77 %, y como subproductos la mezcla de las aminas diastereoisoméricas **39**. La reducción catalítica con Pd/C al 10 % (50 % w/w) en isopropanol sobre las aminas y el compuesto exometilénico por separado condujo a un solo producto **40**, con un nuevo centro quiral, formado

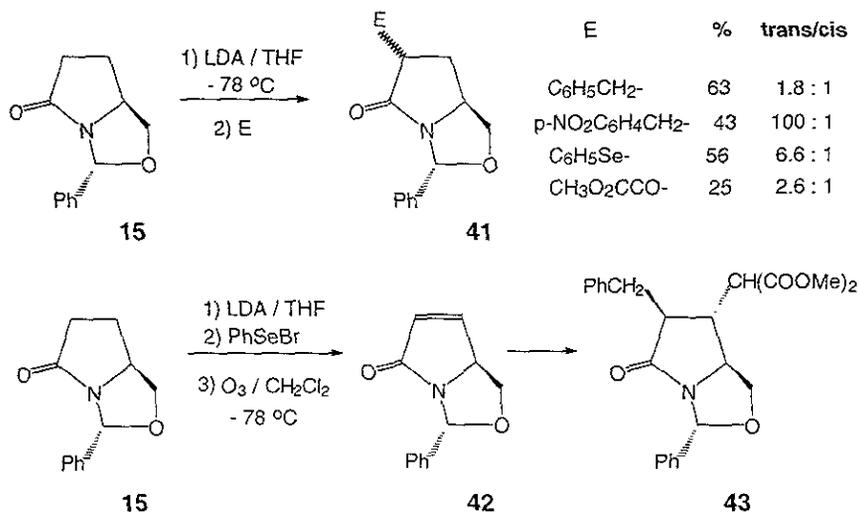
estereoespecíficamente. Al descubrir esto, Young decidió hacer la hidrogenación catalítica directamente sobre la enamínona **37** con Pd/C al 10 % en acetato de etilo y obtuvo el *cis* 4-metil derivado **40** en un 78 %. La estereoquímica *cis* del producto se confirmó por observación de un 3 % del efecto nuclear de Overhauser (NOE) entre el H-2 y el H-4 en el espectro de RMN de ^1H de **40**.



Esquema 4

También en 1991 Baldwin y col.,¹⁵ funcionalizaron el acetal N,O bicíclico **15** (Esquema 5), con el cual obtuvieron la mezcla diastereoisomérica *trans/cis* en diferentes proporciones. El producto *trans* siempre fue el mayoritario y los rendimientos químicos fueron del 25 al 63 %. Algunos E^+ como el yoduro de metilo, bromuro de etilo y acrilato de metilo no reaccionaron con este acetal N,O bicíclico **15**. También sintetizaron la pirrolidinona **43** con un rendimiento químico del 20 %. Partiendo del acetal N,O bicíclico **15** se preparó la lactama α,β -insaturada **42** sobre la cual se hizo una adición de Michael con malonato de

diétilo y NaNH_2 en HMPA y después la subsecuente alquilación α al carbonilo de la lactama con bromuro de bencilo. La lactama α,β -insaturada del acetal bicíclico **42**, proporciona un acceso a pirrolidinonas 2,3,4 sustituidas. Un ejemplo es el diastereoisómero (2*S*,3*R*,4*R*) de la pirrolidinona **43** que obtuvieron. La estereoquímica fue establecida por análisis de difracción de rayos-X (Esquema 5).

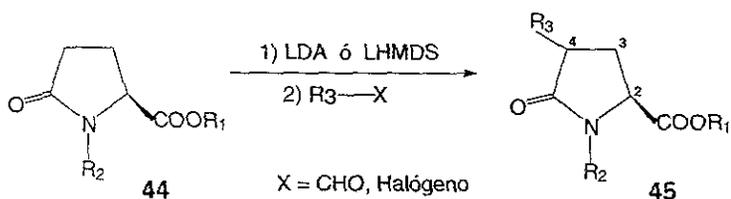


Esquema 5

Estos autores aseguran que el acetal bicíclico **15** ha demostrado tener un enorme potencial para la síntesis asimétrica, así como su aplicación a la preparación de glutamatos ramificados y derivados de pirrolidina.^{15b}

Anteriormente Baldwin y col.,¹⁶ en 1989 informaron acerca de alquilaciones sobre varias formas de proglutamato protegido. Con **44a** y **44b** no hubo reacción con E^+ ; sólo con **44c-44e** obtuvieron reacción de alquilación (Esquema 6). Con aldehídos alifáticos, se obtuvieron los productos 4-(hidroxialquilados) de proglutamato con rendimientos químicos del 25 al 79 %.

Mencionan que los obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros en los dos nuevos centros quirales. Los mejores rendimientos se obtienen con la lactama **44e**, pero no indican ninguna proporción, sólo que recuperaron materia prima en pequeñas cantidades y productos de alquilación en el C-2 y C-4, así como la apertura del ciclo de piroglutamato. Sólo con el bromuro de bencilo obtuvieron como único diastereoisómero al producto **trans** con un 51 % de rendimiento químico, cuya estructura se determinó por RMN de ^1H y ^{13}C , así como a través de un análisis de difracción de rayos-X. Con el yoduro de metilo, el bromuro de alilo y el benzoato de metilo no hubo reacción.



44 (a) $\text{R}_1 = \text{Et}$ $\text{R}_2 = \text{H}$

44 (b) $\text{R}_1 = \text{Et}$ $\text{R}_2 = \text{Me}_2\text{t-BuSi}$

No hubo reacción

44 (c) $\text{R}_1 = \text{t-Bu}$ $\text{R}_2 = \text{PhCH}_2\text{OC(O)}$

44 (d) $\text{R}_1 = \text{PhCH}_2$ $\text{R}_2 = \text{PhCH}_2\text{OC(O)}$

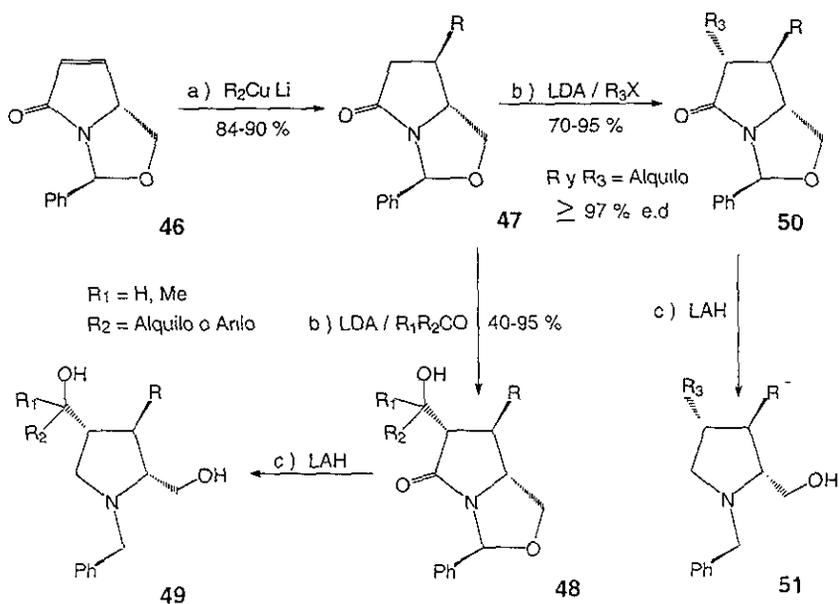
44 (e) $\text{R}_1 = \text{t-Bu}$ $\text{R}_2 = \text{t-BuOC(O)}$

Piroglutamato	Base	R_3	Rdto. %
44 c	LHMDS	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH(OH)-}$	38
44 c	LHMDS	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH(OH)}$	25
44 d	LHMDS	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH(OH)-}$	35
44 e	LDA	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH(OH)}$	62
44 e	LHMDS	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH(OH)-}$	69
44 e	LICA	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH(OH)}$	28
44 e	LHMDS	$\text{CH}_2\text{CHCH(OH)}$	79
44 e	LDA	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	51

Esquema 6

▲ ALQUILACIONES EN 3 Y 4

Hanessian y Virginie^{15b} en 1990 utilizaron también la lactama α,β -insaturada del acetal N,O bicíclico **46**, derivada ahora del ácido (*R*)-piroglutámico. Para introducir los sustituyentes en β , realizaron adiciones de Michael con dialquilittiocupratos y ocurrieron adiciones altamente estereocontroladas, con rendimientos químicos del 84 al 90 %. Para la funcionalización en α usaron como E^+ halogenuros de alquilo primarios y aldehídos; con los primeros las adiciones se llevaron a cabo con excelente control estereoquímico, ya que los excesos diastereoisoméricos fueron ≥ 97 % y los rendimientos químicos del 70 al 95 % (Esquema 7).

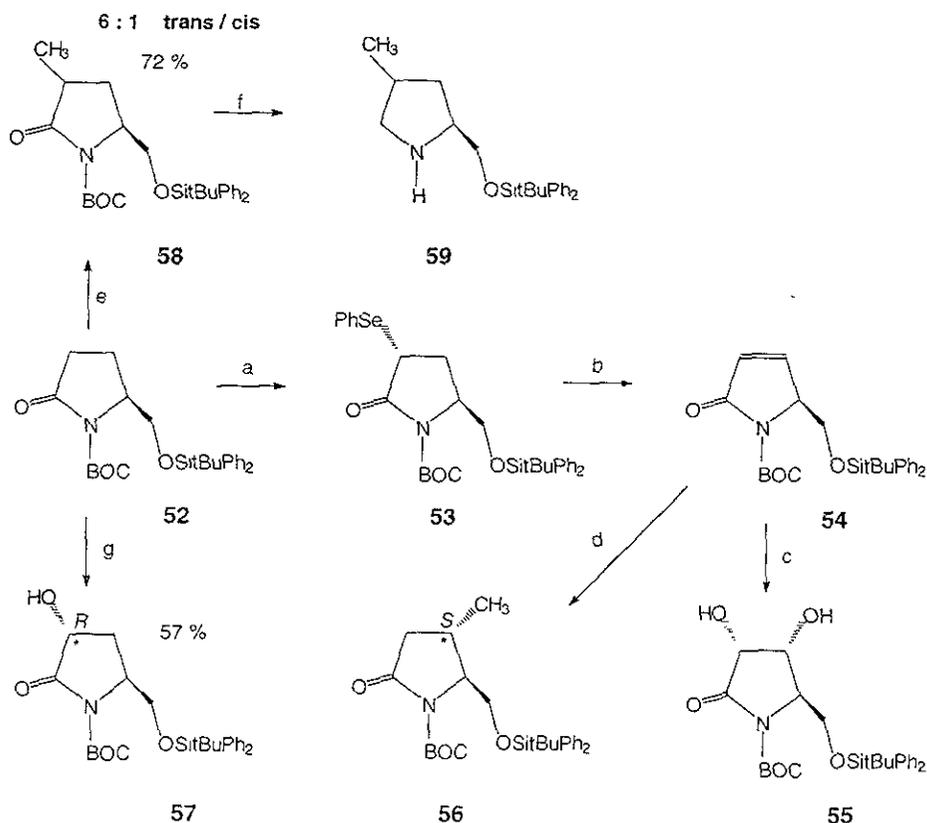


Esquema 7

Con acetona y aldehídos ramificados los rendimientos químicos bajan al 40-50 %. Todos los sustituyentes se orientaron entre sí en forma **trans**, es decir el sustituyente β se adicionó **trans** con respecto al ciclo del acetal y el

sustituyente α se introdujo **trans** con respecto al sustituyente β . De este modo prepararon pirrolidinonas y pirrolidinas *N*-bencil α , β y γ sustituidas, las cuales caracterizaron con estudios de RMN de ^1H . Los productos se obtuvieron con alta pureza óptica. En las reacciones con aldehidos no se determinó la configuración del carbono que soporta el grupo hidroxilo.

Jones y Woo^{18a} en 1991 sintetizaron pirrolidinas biológicamente activas empleando la lactama **52** (esquema 8).



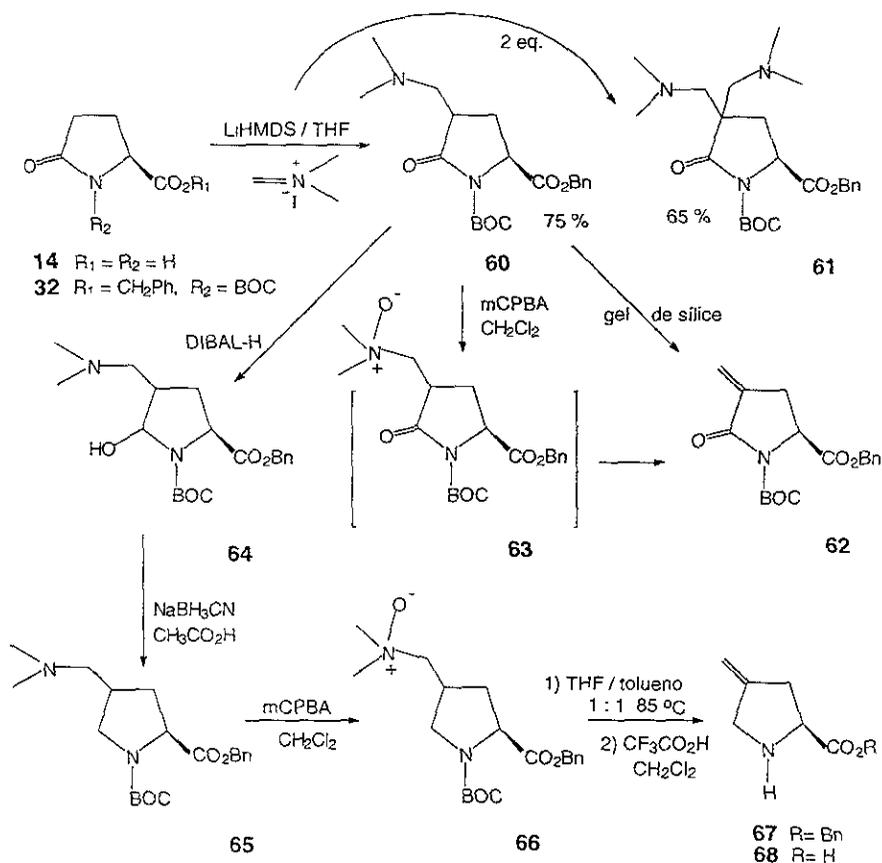
- (a) LDA, PhSeCl, -78 °C (86 %) (b) H₂O₂, Py, CH₂Cl₂, -78 °C (90 %)
 (c) OsO₄, NMO, (57 %) (d) Me₂CuLi, éter, -78 °C (84 %) (e) LDA, THF, MeI (72 %)
 (f) 1) TFA/CH₂Cl₂ T.A. 2) BH₃DMS, THF, (55 %). (g) LDA THF -78 a - 44 °C, MoOPH

Esquema 8

A **52** primero la convirtieron en una lactama α,β -insaturada **54** y después la funcionalizaron en los carbonos 3 y 4 con reacciones de hidroxilación y alquilación, con buenos rendimientos químicos y obteniendo sólo un isómero. No obtuvieron mezclas diastereoisoméricas de los productos **55** y **56**; también metilaron la lactama **52** α al carbonilo, obteniendo mezcla de diastereoisómeros en una relación 6 : 1 **trans/cis** respectivamente, con 72 % de rendimiento químico y después la transformaron a la pirrolidina **59**. La hidroxilación de la lactama **52** con oxodiperoximolibdeno (piridin)-(hexametil-fosfotriamida) [MoOPH] a -44 °C condujo al producto **57**, con la configuración *R* y un 57 % de rendimiento químico.

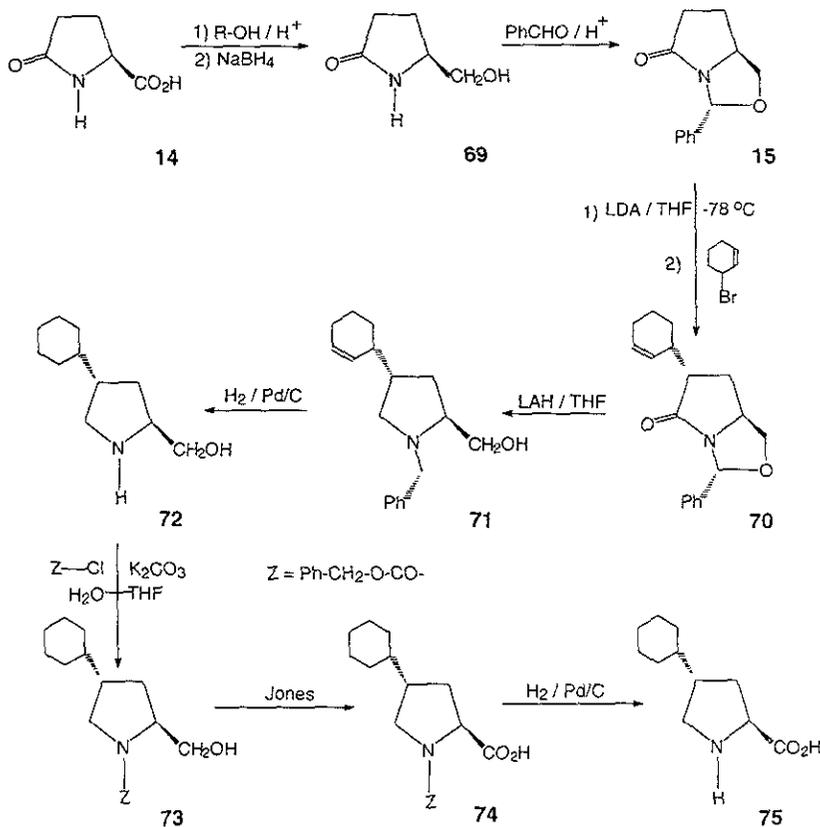
▲ ALQUILACIONES EN 4 Y SU CONVERSION A PROLINAS

La preparación de prolinas a partir del ácido (*S*)-piroglutámico (**14**), es otro de los usos que tiene esta plantilla quiral. Un ejemplo de esto es la síntesis del éster (2*S*)-4-metilenprolinato de bencilo (**67**) a partir de **32**, por Langlois y col.,¹⁹ en 1994 (Esquema 9). La prolina **68** ópticamente pura es un inhibidor enzimático potencial, particularmente de la deshidrogenasa de la prolina; también se ha encontrado como parte elemental de péptidos y fármacos análogos de la tomaymycina. La mezcla racémica de la 4-metilenprolina es un producto natural, el cual se aisló de semillas de níspero (*Enobotrya japonica*). Langlois y col., no mencionan el porcentaje de rendimiento químico en la obtención de **67**, pero sí la relación diastereoisomérica (7 : 3) en el compuesto **60** la cual no separan, ya que la ventaja de esta ruta sintética es poder trabajar con la mezcla para llegar al compuesto **66** y preparar tanto el éster (2*S*)-4-metilenprolinato de bencilo (**67**) o el derivado de prolina **68**.



Esquema 9

Otro ejemplo es la síntesis de Thottathil y col.,^{10a} quienes utilizaron el acetal bicíclico **15**, para preparar prolinoles o prolinas 4-alquil sustituidas como la (*L*)-*trans*-4-ciclohexilprolina **75**, con rendimientos químicos del 70 al 80 % a partir de **72** (Esquema 10) El análisis espectroscópico reveló que **75** se obtiene con una diastereoselectividad mayor al 95 %. El intermediario **15** es el ideal para el propósito de influenciar la estereoquímica del sustituyente entrante en la posición 4, además de que el alcohol primario protegido sirve como un grupo carboxilo latente.

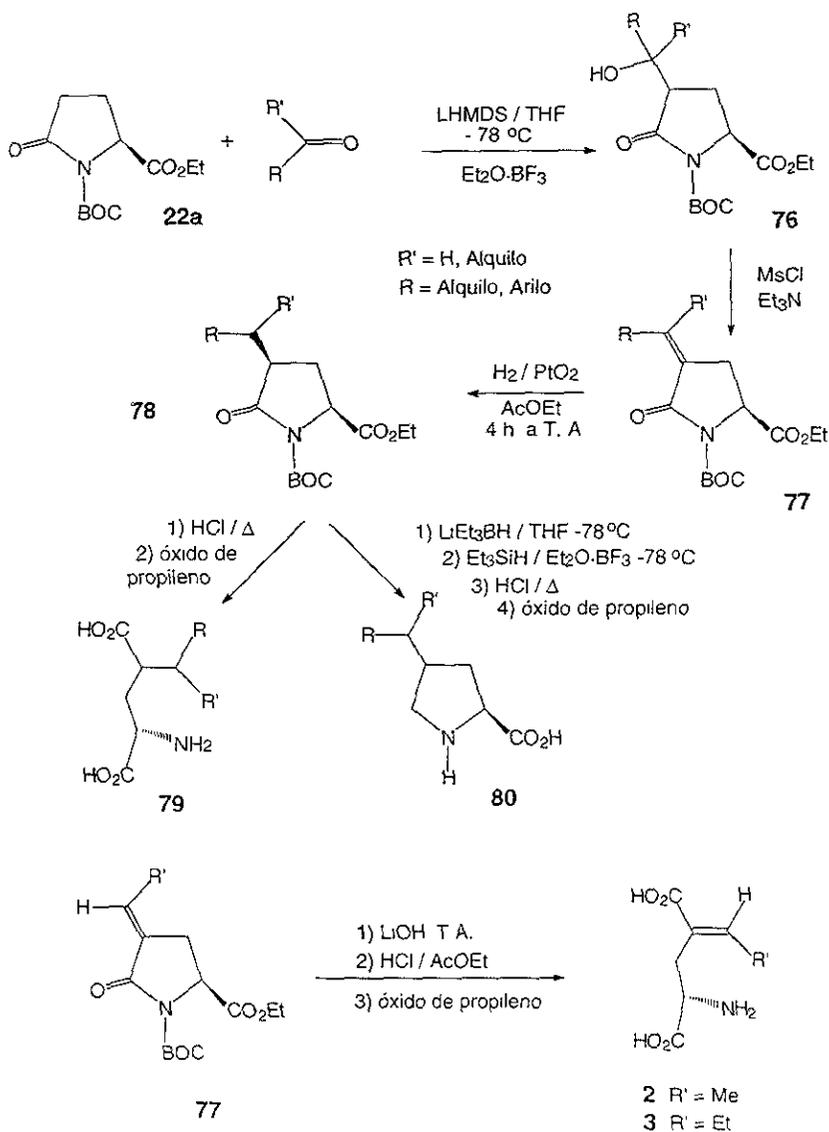


Esquema 10

ALQUILACIONES EN 4 Y SU CONVERSION A GLUTAMATOS RAMIFICADOS (ALQUILACIONES EN γ DEL ACIDO GLUTAMICO).

Se puede citar como ejemplo uno de los trabajos recientes de Rubio y García-Ruano⁷ quienes en 1995 reportan alquilaciones con la lactama 22a (Esquema 11). Usaron como E⁺ algunas cetonas y aldehídos y como catalizadores, los ácidos de Lewis Et₂O BF₃, TiCl₄, ZnBr₂, EtAlCl₂ y MgBr₂. Con el primer ácido de Lewis (Et₂O BF₃), obtuvieron buenos rendimientos químicos (del 70 al 89 %) y excesos diastereoisoméricos mayores al 95 %, siendo los

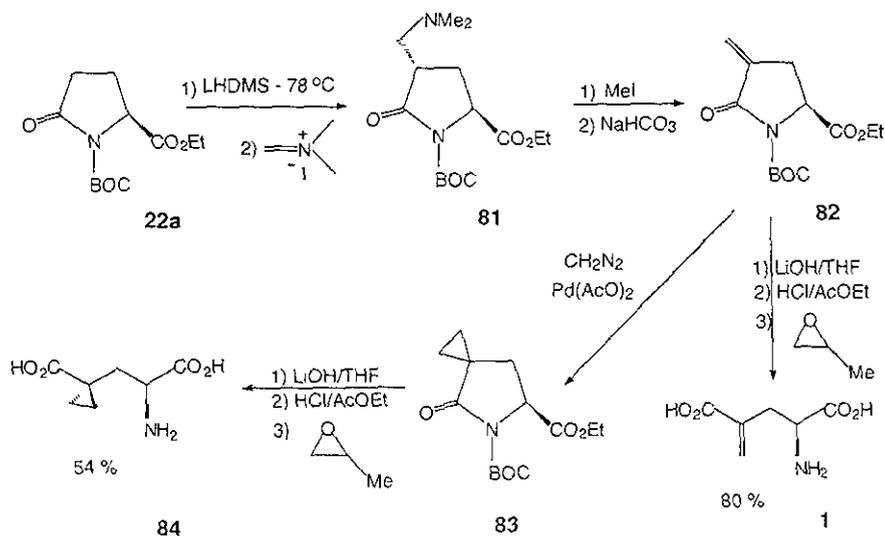
isómeros **cis** los productos mayoritarios; con los otros catalizadores no hubo reacción.



Esquema 11

Al hidrogenar los alquilidenpiroglutamatos **77** con PtO_2 (0.1 eq.) en acetato de etilo por 4 h a temperatura ambiente, obtienen los 4-alkilpiroglutamatos **78**, productos a los que Rubio y García-Ruano⁷ consideran como diastereoisoméricamente puros. La hidrólisis de **78** genera los ácidos glutámicos γ -alquilados enantioméricamente puros **79**. En este trabajo también se reporta la preparación de las 4-alkilprolinas **80** con rendimientos del 54 al 81 %. Se aprovecharon dos de sus alquilidenos **77** para sintetizar los productos naturales **2** y **3** derivados del ácido glutámico.

Otro trabajo que involucra sustituyentes en la posición 4 y su posterior conversión a ácidos glutámicos γ -sustituídos es el de Pedregal y Najera,²⁰ quienes en 1994 publican la síntesis del ácido (*L*)-4-metilglutámico (**1**). Este compuesto fue aislado de cacahuates germinados, aunque también se ha encontrado en otras plantas y exhibe una potente actividad en el SNC. Para su preparación se utilizó el intermediario **81**, el cual se obtiene con un 65 % de rendimiento químico y como un solo diastereoisómero con estereoquímica *trans* (Esquema 12). También se sintetizó un análogo de **1** que es el ácido (*L*)-4-ciclopropilglutámico (**84**) y su actividad duplica a la de **1**.

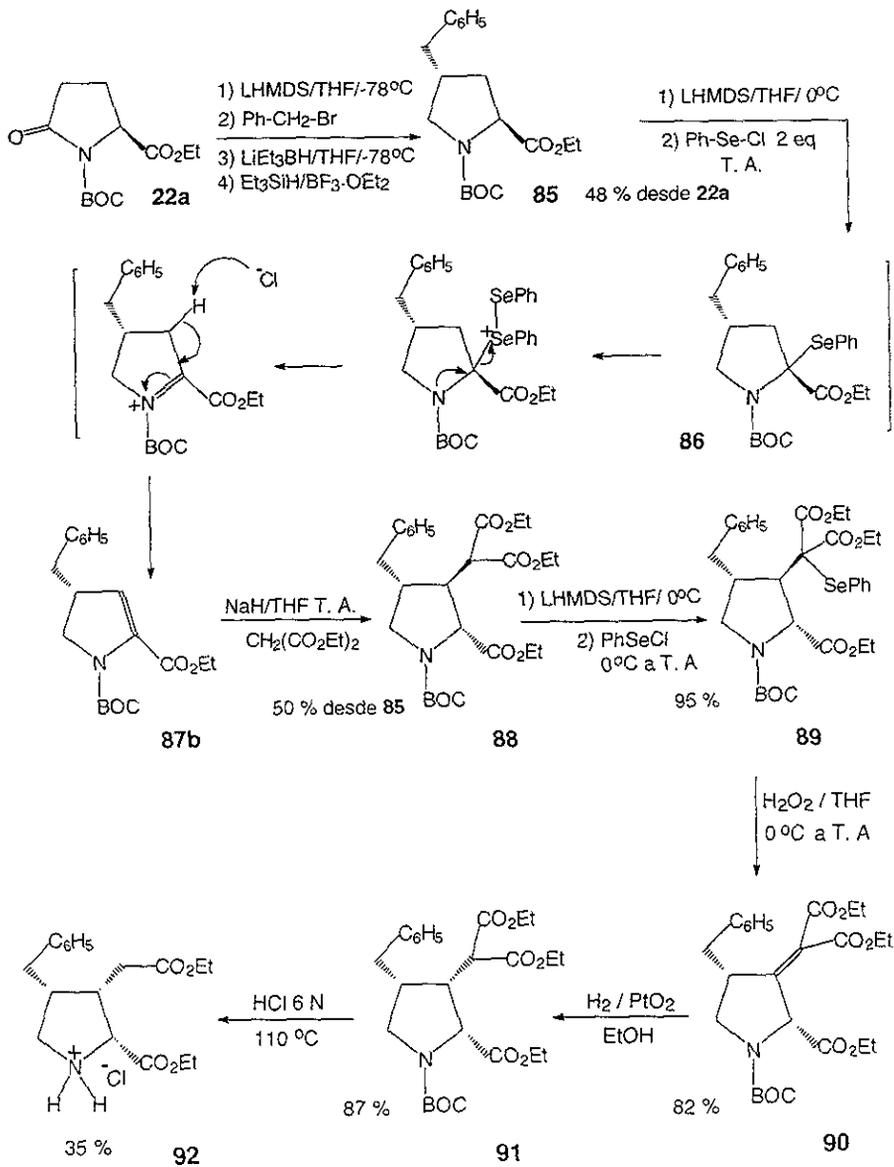


Esquema 12

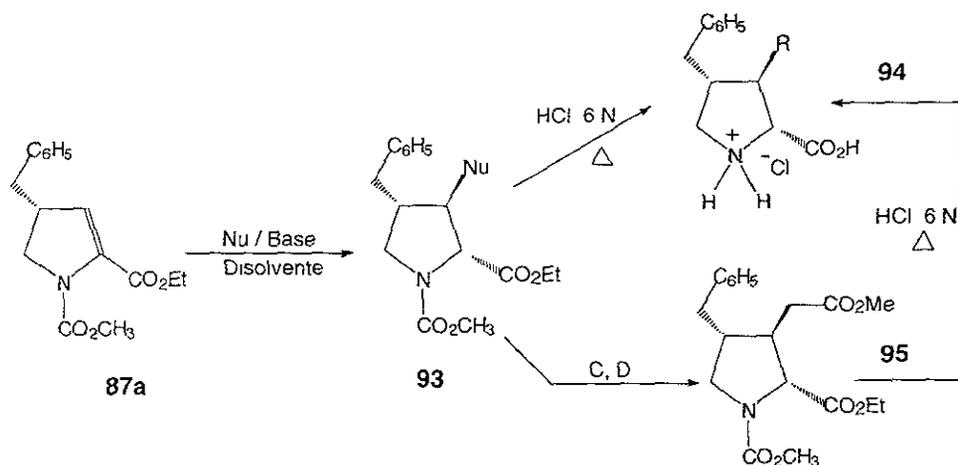
▲ ALQUILACIONES EN 3 Y 4 Y SU APLICACION EN LA SINTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

Rubio y col.,⁵¹ son de los investigadores más interesados en lograr sustituciones en las posiciones 3 y 4 en piroglutamatos protegidos y su conversión a productos con actividad farmacológica. En uno de los trabajos más recientes publicado en 1996 reportaron la preparación de varios compuestos. Uno de éstos es el análogo del ácido β -kaínico **92** el cual tiene actividad anticonvulsinante y lo sintetizaron a partir de **22a**, con todos los sustituyentes en relación *cis* (Esquema 13).

Estos mismos autores también prepararon a partir de **87a** las prolinas 3,4-disustituídas **94(a-f)**⁵¹ con rendimientos del 44 al 72 % y como únicos diastereoisómeros con los sustituyentes *trans*. Por último también exploraron una reacción de ciclopropanación, a partir de **87a** con metiluro de dimetilamino feniloxosulfonio y sintetizaron el (2*R*, 3*R*, 4*R*)-4-bencil-2,3-metanoprolinato de etilo (**97**) (Esquema 14). Todas las asignaciones estereoquímicas de estos aminoácidos fueron determinadas por RMN de ¹H, experimentos NOE y análisis de constantes de acoplamiento.

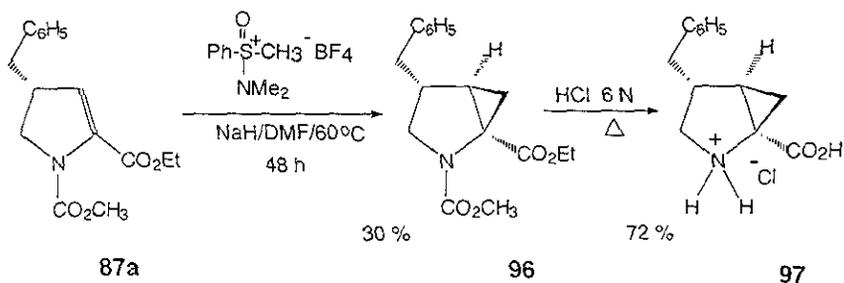


Esquema 13



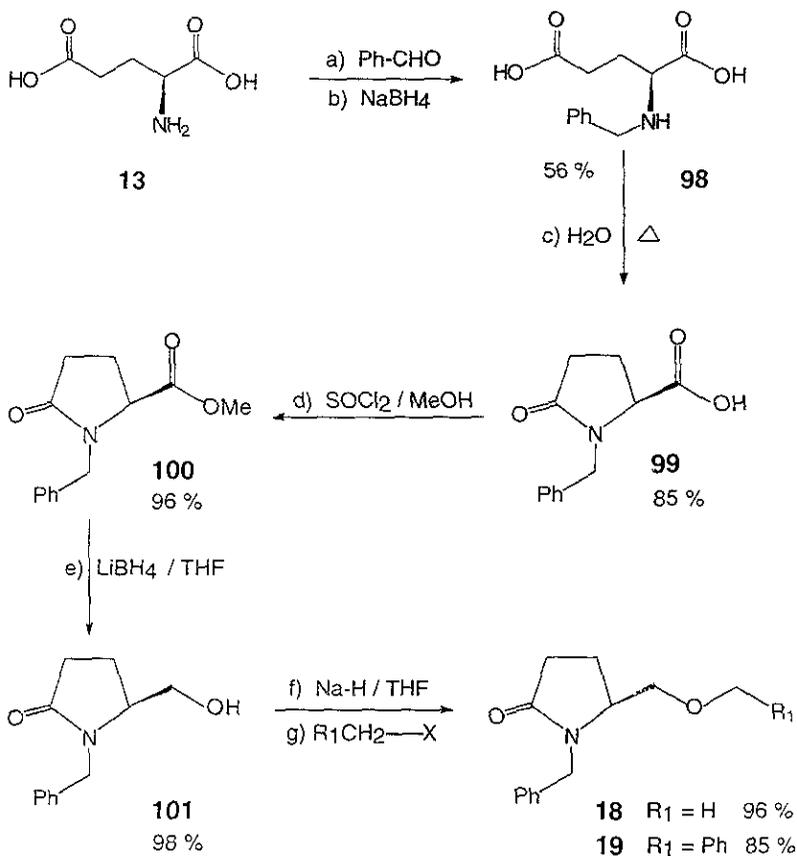
	Nu	Base	Disolvente	Rdto. ^{a,b} 93 (%)	R	Rdto. ^{a,b} 94 (%)
A	$(\text{EtO}_2\text{C})_2\text{CH}_2$	NaH	THF	70(93a)	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	60(94a)
B	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NaH	THF	50(93b)	CH_2COCH_3	72(94b)
C	$\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	Cs_2CO_3	THF	55(93c)	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	50(94a) ^c
D	$\text{PhSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	KHMDS	Tolueno	40(93d)	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	50(94a) ^d
E	Me_2CuLi	-	THF/Et ₂ O	88(93e)	CH_3	44(94e)
F	Ph_2CuLi	-	THF/Et ₂ O	52(93f)	Ph	53(94f)

a) Rendimiento de producto aislado b) Compuesto entre parentesis c) El compuesto **93c** se redujo con Na(Hg) produciendo el correspondiente diéster **95**, (23 %). d) El compuesto **93d** se sometió a desulfurización con Ni-Raney en etanol y produjo el correspondiente diéster **95**, (79 %).



Esquema 14

* Establecer una metodología general, con reacciones de alto rendimiento químico, para la preparación de las pirrolidinonas **18** y **19** sobre las cuales se realizó el estudio de diastereoselección (Esquema 15).

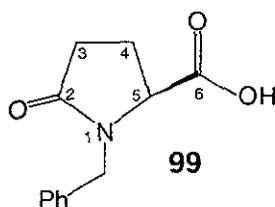


Esquema 15

DISCUSION DE RESULTADOS

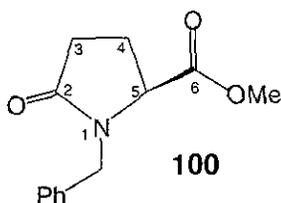
Como se observa en la secuencia sintética (Esquema 15), la materia prima inicial es el ácido (S)-glutámico comercial **13** con el cual se hizo una serie de reacciones consecutivas.^{6b} Primeramente, se hizo reaccionar con benzaldehído en medio básico y la imina resultante se redujo con NaBH₄ ajustando el pH a 9. Se obtuvo el compuesto **98** en 56% de rendimiento como un sólido blanco de p.f.= 170-172 °C (lit.^{6b} 162-163 °C), que se calentó a reflujo con agua para ciclizarlo^{6a,b} generando la pirrolidinona **99**, con un rendimiento químico del 85%. En el espectro de IR se observa una banda ancha en 3003-2545 cm⁻¹ característica del OH del grupo funcional carboxilo; una banda aguda en 1724 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo del ácido; en 1689 cm⁻¹ aparece la banda del carbonilo de la lactama; también aparecen las bandas correspondientes al sistema aromático en 3087, 3067, 915 y 882 cm⁻¹. En el espectro de RMN de ¹H aparecen las siguientes señales: se observa una señal múltiple de 2.1-2.38 ppm que integra para 2H del C-4; aparece una señal múltiple en 2.4-2.76 ppm que integra para 2H del C-3; una señal múltiple de 3.92-4.07 ppm que integra para 2H, uno correspondiente al H del carbono quiral (C-5) y el otro al HA del sistema AB comprendido por el CH₂ bencílico con J=15 Hz; se encuentra una señal doble en 5.16 ppm con J=15 Hz que integra para 1H que se asignó al HB del sistema AB del CH₂ bencílico; aparece una señal múltiple de 7.18-7.45 ppm que integra para 5H del anillo aromático; finalmente una señal simple en 10.77 ppm que integra para 1H correspondiente al OH del grupo carboxilo. En el espectro de RMN de ¹³C se observa una señal en 22.82 ppm que se asignó al C-4; otra señal en 29.59 ppm para el C-3; la señal en 45.67 ppm corresponde al CH₂ bencílico; una señal en 58.62 ppm que se asignó al carbono quiral (C-5), se encuentran 3 señales de 127.91-128.78 ppm que corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 135.21 ppm corresponde al carbono *ipso* del anillo aromático; aparece una señal en

174.33 ppm se asignó al carbonilo del ácido y finalmente en 176.54 ppm la señal corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 219 (1.3 %) y el pico base a m/z 91. La rotación óptica experimental ($[\alpha]_D = + 47.3^\circ c = 1.0$; MeOH) tiene menor valor que el reportado en la literatura ($[\alpha]_D = + 54.6^\circ c = 2.32$; MeOH), debido probablemente a que se determinó a menor concentración.



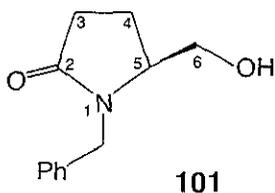
Una vez preparado el ácido piroglutámico N-bencilado **99**, éste se esterificó a temperatura ambiente para obtener^{6a} **100** con un rendimiento del 90 %; se observó que el calentamiento a reflujo por 15 min aumentó el rendimiento al 96 %. En su espectro de IR desapareció la banda del OH del ácido de 2545-3003 cm^{-1} ; aparece una banda aguda en 1742 cm^{-1} correspondiente al carbonilo del éster; y otra banda aguda en 1696 cm^{-1} del carbonilo de la lactama. En el espectro de RMN de ^1H se observan las siguientes señales: aparece una señal múltiple de 1.95-2.29 ppm que integra para 2H del C-4; en 2.3-2.66 ppm una señal múltiple que integra para 2H del C-3; en 3.64 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3H que corresponden al metilo del éster; en 3.93-4.01 ppm una señal múltiple que integra para 2H, un H corresponde al carbono quiral (C-5) y el otro al HA del sistema AB comprendido por el CH_2 bencilico con $J=15$ Hz; en 4.98 ppm aparece una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que se asignó al HB del sistema AB del CH_2 bencilico; finalmente una señal múltiple de 7.13-7.34 ppm que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C se

encuentra una señal en 22.76 ppm correspondiente al C-4; en 29.47 ppm aparece una señal que corresponde al C-3; en 45.58 ppm aparece una señal correspondiente al CH₂ bencílico; en 52.30 ppm se encuentra una señal que se asignó al metilo del éster; en 58.70 ppm aparece una señal que corresponde al carbono quiral (C-5); se encuentran 3 señales de 127.74-128.68 ppm que corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal de 135.75 ppm pertenece al carbono *ipso* del anillo aromático; en 172.21 ppm aparece una señal que se asignó al carbonilo del éster y finalmente en 175.01 ppm una señal que corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a *m/z* 233.2 (3.6 %) y el fragmento pico base a *m/z* 91. La rotación óptica experimental ($[\alpha]_D^{25} = + 31.1^\circ$ *c* = 1.06 ; MeOH), no se pudo comparar, ya que no se encontró un valor reportado en la literatura; al parecer no se ha preparado.



El siguiente paso de la síntesis consistió en reducir el éster metílico **100** hasta el alcohol^{6a,c} **101** para lo cual se usó borohidruro de litio (Li BH₄) en THF seco. Esta reacción procedió con un rendimiento bastante bueno (98 %). En el espectro de IR de **101** desapareció la banda de 1742 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo del éster, y sólo aparece la banda aguda en 1675 cm⁻¹ del carbonilo de la lactama y aparece una banda ancha en 3361-3628 cm⁻¹ que corresponde al OH del alcohol obtenido. En el espectro de RMN de ¹H aparecen las siguientes señales: se encuentra una señal múltiple de 1.92-2.18 ppm que integra para 2H del C-4; de 2.25-2.70 ppm aparece otra señal múltiple que

integra para 2H del C-3; en 3.25-3.6 ppm se observa una señal múltiple que integra para 3H, uno que corresponde al OH y los otros 2H corresponden al CH₂ del C-6; de 3.7-3.88 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al H del carbono quiral (C-5); en 4.14 ppm una señal doble con J=15 Hz que integra para 1H que corresponde al HA del sistema AB comprendido por el CH₂ bencílico; en 4.94 ppm aparece una señal doble con J= 15 Hz que integra para H que se asignó al HB del sistema AB del CH₂ bencílico; en 7.16-7.4 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 5H que corresponden al anillo aromático. En el espectro de RMN de ¹³C aparecen las siguientes señales, se observa una señal en 20.84 ppm del C-4; en 30.40 ppm aparece la señal correspondiente al C-3; en 44.42 ppm se encuentra la señal correspondiente al CH₂ bencílico; en 58.68 ppm aparece la señal del C-5; en 62.06 ppm una señal correspondiente al C-6; se encuentran 3 señales de 127.57-128.74 ppm que corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 136.73 ppm corresponde al carbono *ipso* y finalmente en 176.32 ppm se observa la señal para el carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 205 (10 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base. La rotación óptica experimental ($[\alpha]_D^{25} = +115.1^\circ$ c = 1.09 ; MeOH), no se pudo comparar ya que no se encontró un valor reportado en la literatura.



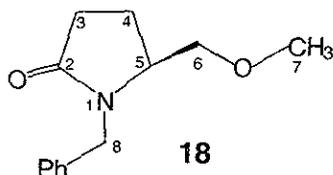
Una vez preparado el alcohol **101** el siguiente paso consistió en la obtención de los éteres^{6d,19b} **18** y **19** por el método de Williamson. Para ello se usó como base hidruro de sodio (NaH) para formar primero el alcóxido en THF

anhidro a temperatura ambiente y después se adicionó en frío (baño de hielo) el agente alquilante (yoduro de metilo o bromuro de bencilo).

El compuesto **18** se obtuvo con un rendimiento muy bueno del 96 %. En su espectro de IR desapareció la banda ancha de $3361\text{-}3628\text{ cm}^{-1}$ del OH; sigue apareciendo la banda del carbonilo de la lactama ahora en 1686 cm^{-1} y aparecen las bandas agudas características del éter en 1250 cm^{-1} y 1110 cm^{-1} .

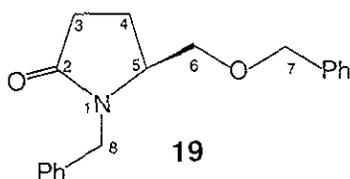
En el espectro de RMN de ^1H aparecen las siguientes señales: se encuentra una señal múltiple de 1.74-2.15 ppm que integra para 2H del C-4; se observa una señal múltiple de 2.26-2.62 ppm que integra para 2H del C-3; en 3.1 ppm una señal simple que integra para 3H que corresponden al metoxilo; en 3.29 ppm aparece una señal doble de dobles con $J_1=10\text{ Hz}$ y $J_2=5\text{ Hz}$ que integra para 1H que se asignó al H_A del sistema ABX comprendido por el CH₂ del C-6 y el protón del C-5; en 3.38 ppm se observa una señal doble de dobles con $J_1=10\text{ Hz}$ y $J_2=4\text{ Hz}$ que integra para 1H que se asignó al H_B del sistema ABX formado por el CH₂ del C-6 y el H unido al C-5; aparece una señal múltiple de 3.59-3.65 ppm que integra para 1H que se asignó al H_x del sistema ABX comprendido por el CH₂ del C-6 y el CH del centro quiral (C-5); en 4.18 ppm se encuentra una señal doble con $J=15\text{ Hz}$ que integra para 1H que corresponde al H_A del sistema AB del CH₂ bencílico; en 4.85 ppm aparece otra señal doble con $J=15\text{ Hz}$ que integra para 1H que corresponde al H_B del sistema AB del CH₂ bencílico; y finalmente se encuentra una señal múltiple de 7.18-7.37 ppm que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 21.0 ppm que corresponde al C-4; se observa una señal en 29.7 ppm que se asignó al C-3; aparece otra señal en 44.2 ppm que corresponde al C-8 bencílico; en 56.5 ppm se encuentra la señal que corresponde al C-5; en 58.4 ppm una señal que se asignó al C-6; la señal en 72.9 ppm corresponde al C-7; el grupo de señales de 126.7-127.9 ppm corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 136.5 ppm se asignó al carbono *ipso* vecino al C-8; por último se encuentra la señal en 174.9 ppm que corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión

molecular a m/z 219 (3.0 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base. La rotación óptica experimental ($[\alpha]_D = + 65.3^\circ c = 0.33$; MeOH), tampoco se pudo comparar, ya que no se encontró un valor reportado en la literatura.



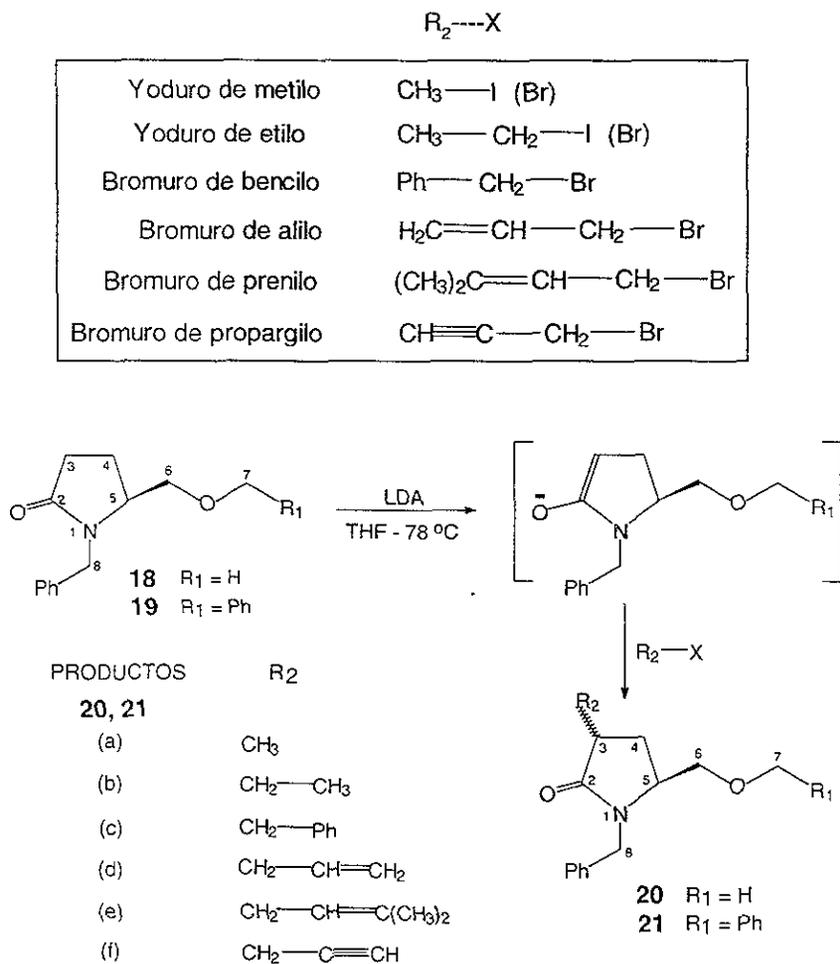
En las condiciones anteriores el compuesto **19** se obtuvo la primera vez con un rendimiento del 66 %, ya purificado por cromatografía en columna, por lo que se variaron las condiciones con el fin de mejorarlo. De esta forma se utilizó atmósfera de argón, además de calentar la mezcla a reflujo, logrando elevar el rendimiento hasta el 85 %, después de purificar por cromatografía en columna. En su espectro de IR desapareció la banda ancha de $3361-3628\text{ cm}^{-1}$ del OH; sigue apareciendo la banda del carbonilo de la lactama ahora en 1686 cm^{-1} y aparecen las bandas agudas del éter en 1252 cm^{-1} y 1113 cm^{-1} . En el espectro de RMN de ^1H se observan las siguientes señales: en 1.88-1.97 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al HA del C-4; de 2.0-2.16 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al HB del C-4, se observa una señal múltiple de 2.3-2.46 ppm que integra para 1H que se asignó al HA del C-3; de 2.47-2.67 una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al HB del C-3; en 3.44 ppm aparece una señal doble de doble de dobles con $J_1=14\text{ Hz}$, $J_2=10\text{ Hz}$ y $J_3=4\text{ Hz}$ que integra para 2H del C-6; se observa una señal múltiple de 3.57-3.68 ppm que integra para 1H que corresponde al protón del centro quiral (C-5); en 4.10 ppm una señal doble con $J=15\text{ Hz}$ que integra para 1H que se asignó al HA del sistema AB del C-8 bencílico unido a N; en 4.44 ppm aparece una señal simple que integra para 2H del C-7 bencílico unido a O; en 4.92 ppm se observa una señal doble con $J=15$

Hz que integra para 1H que se asignó al HB del sistema AB del C-8 bencílico unido a N; y finalmente se encuentra una señal múltiple de 7.22-7.43 ppm que integra para 10H de los dos anillos aromáticos. En su espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 21.74 ppm que corresponde al C-4; una señal en 30.27 ppm que se asignó al C-3; aparece otra señal en 44.73 ppm que corresponde al C-8 bencílico unido a N; en 56.94 ppm la señal corresponde al C-5 del centro quiral; en 70.75 ppm la señal se asignó C-6 vecino a oxígeno; la señal en 73.18 ppm corresponde al C-7 bencílico unido a oxígeno; el grupo de señales de 127.29-128.48 ppm corresponden a los carbonos protonados de los 2 anillos aromáticos; la señal en 136.96 ppm se asignó al carbono *ipso* vecino al CH_2N bencílico; y la señal que aparece en 137.73 ppm se asignó al carbono *ipso* vecino al CH_2O bencílico; por último se encuentra una señal en 175.52 ppm que corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 295 (2.8 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base. La rotación óptica experimental del compuesto **19** es $([\alpha]_D = +14.8^\circ \text{ c} = 0.8, \text{ MeOH})$ tiene valor inferior al reportado en la literatura^{19b} $([\alpha]_D = +31^\circ \text{ c} = 2.0, \text{ CHCl}_3)$, debido probablemente a que se determinó a menor concentración y con otro disolvente.



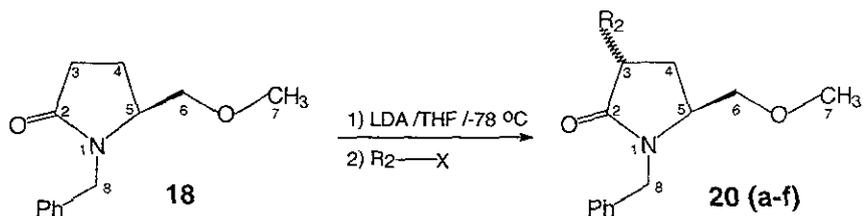
Los éteres **18** y **19** se utilizaron como materia prima para realizar las alquilaciones ($\text{R}_2\text{-X}$) en la posición α al carbonilo^{17a,b} de la lactama. Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón y como disolvente se usó THF anhidro a -78°C en baño de acetona-hielo seco. Se usó como base la sal de litio de la diisopropilamina (LDA), la cual se preparó adicionando 1.2 eq.

de diisopropilamina (DIA) $[(CH_3)_2CH]_2NH$ y 1.1 eq. de n-butil litio (n-BuLi) en THF anhidro. Esta base sustrajo un hidrógeno α al carbonilo formando el enolato de la lactama correspondiente; después se adicionaron (con jeringa) los agentes alquilantes del Esquema 16.



Esquema 16

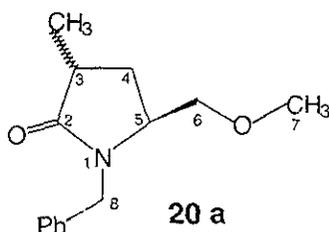
ALQUILACIONES DE LA PIRROLIDINONA (18).



Las reacciones de alquilación de la pirrolidinona **18**, produjeron mezclas diastereoisoméricas. Para calcular la proporción de los diastereoisómeros **trans/cis** obtenidos se usó RMN de ¹H, y se utilizó una de las señales de los protones bencílicos que aparece en la región de 4-4.1 ppm, la cual se amplió y se integró por separado para calcular la proporción de la mezcla diastereoisomérica. En todos los casos no fue posible la separación de estos diastereoisómeros por cromatografía en columna.

La alquilación con yoduro de metilo, produjo **20a** con un rendimiento del 60 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 91:9 **trans/cis**. En su espectro de IR se observan bandas agudas en 3063, 3031, 1605 y 1496 cm⁻¹ de la parte aromática; la banda aguda del carbonilo de la lactama en 1686 cm⁻¹; y las bandas agudas del éter en 2874, 2831 cm⁻¹ y 1115 cm⁻¹. En el espectro de RMN de ¹H se indican las señales que nos permiten confirmar la presencia del metilo α al carbonilo de la estructura **20a**; se observan las siguientes señales: en 1.22 ppm una señal doble con J=7 Hz que integra para 3H que corresponden al metilo unido al C-3; de 2.55-2.78 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al H unido al C-3, en 3.24 ppm se observa una señal simple que integra para 3H que corresponden al metoxilo; de 3.30-3.38 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H del C-6; se encuentra una señal

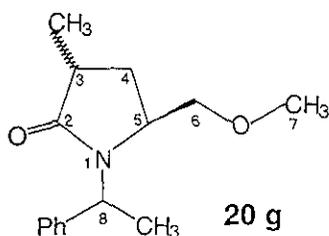
múltiple de 3.46-3.6 ppm que integra para 1H que se asignó al H unido al C-5; en 4.16 ppm se observa una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que asignó al HA del sistema AB del C-8 bencílico unido a N; en 4.91 ppm aparece otra señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que asignó al HB del sistema AB del C-8 bencílico unido a N; finalmente de 7.20-7.37 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 5H que corresponden al anillo aromático. En su espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 16.77 ppm que corresponde al metilo unido al C-3; en 31.1 ppm aparece una señal que corresponde al C-4; en 35.5 ppm se observa una señal que se asignó al C-3; en 45 ppm la señal corresponde al C-8; la señal en 54.96 ppm se asignó al C-5; en 58.9 ppm se encuentra la señal que corresponde al C-6; la señal en 73.60 ppm se asignó al C-7; las señales que se encuentran de 127.3-128.5 ppm corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 137.2 ppm corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8, finalmente la otra señal en 177.90 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 233 (3.3 %) y el fragmento m/z 91 del pico base.



En la reacción de metilación anterior, se aisló también un subproducto (28%) separado por cromatografía en columna de gel de sílice, el cual se caracterizó con los siguientes datos espectroscópicos. En su espectro de IR se observan unas bandas agudas en 3060, 3030 cm^{-1} de la parte aromática, aparece la banda aguda del carbonilo de la lactama en 1684 cm^{-1} ; y las bandas del éter en 2875 y 1116 cm^{-1} ; las bandas para la parte alifática se observan en

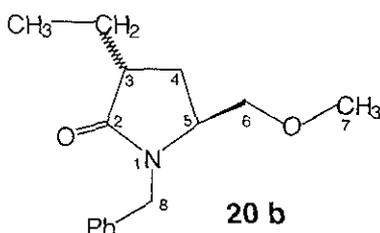
2971 y 2928 cm^{-1} . En el espectro de RMN de ^1H se observan las siguientes señales: en 1.18 ppm aparece una señal doble con $J=7.2$ Hz que integra para 3H que corresponden al metilo unido al C-3; en 1.59 ppm se encuentra una señal doble con $J=7.2$ Hz que integra para 3H que se asignaron al CH_3 que esta interaccionando con un hidrógeno del C-8 bencílico; en 3.26 ppm se observa una señal simple que integra para 3H que corresponden al metoxilo; de 3.20-3.38 ppm una señal múltiple que integra para 3H, uno corresponde al H unido al C-5 y los otros 2H al C-6; desaparecen las señales dobles de los 2H bencílicos del sistema AB del C-8 unido a N y aparece un cuarteto con $J=7.2$ Hz en 5.40 ppm que integra para 1H que asigna al H del C-8 bencílico; y finalmente de 7.22-7.40 ppm aparece una señal múltiple que integra para 5H que corresponden al anillo aromático. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 247 (10 %) y el fragmento a m/z 105 del pico base. En función a este análisis espectroscópico se asignó la estructura **20g** a este subproducto y se concluyó que también había ocurrido la metilación en la posición bencílica.

Cuando en esta reacción se usó como agente alquilante el bromuro de metilo no se pudo identificar al subproducto **20g** en el crudo de la reacción ni en la separación por cromatografía en columna.



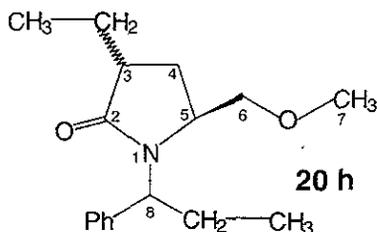
La alquilación con bromuro de etilo produjo **20b** con un rendimiento del 89 % en una relación diastereoisomérica de 86:14 **trans/cis**. En su espectro de IR se observan las bandas aromáticas en 3059, 3031, 1601, 1496 cm^{-1} ; permanece la banda aguda del carbonilo de la lactama en 1685 cm^{-1} ; las del

éter en 2875, 2828 y 1118 cm^{-1} . Del espectro de RMN de ^1H y de ^{13}C se mencionan sólo las siguientes señales, que permiten asegurar que se tiene al grupo etilo α al carbonilo de la estructura **20b**; se observa una señal triple con $J=7.4$ Hz en 0.96 ppm que integra para 3H que corresponden al CH_3 del etilo unido al C-3; de 1.81-2.10 ppm una señal múltiple que integra para 2H que se asignaron al CH_2 del etilo unido al C-3; en 2.55 ppm parece una señal doble en forma de cuartetos con $J_1=9$ Hz y $J_2=4$ Hz que integra para 1H unido al C-3; y en 3.26 ppm se observa una señal simple que integra para 3H del metoxilo. En su espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 11.3 ppm que corresponde al CH_3 del etilo unido al C-3; se observa una señal en 24.5 ppm que se asignó al CH_2 del etilo unido al C-3; otra señal en 42.0 ppm que corresponde al C-3; en 73.20 ppm aparece la señal que corresponde al C-7; las señales de 127.3-128.5 ppm corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 137.2 corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; finalmente la señal en 177.2 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 247 (1.2 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



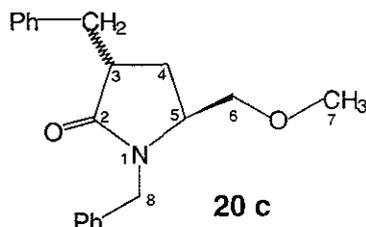
Aunque la reacción de alquilación de **18** con yoduro de etilo produjo una mejor relación diastereoisomérica *trans/cis* para **20b** (92:8), el rendimiento fue tan solo del 25 %, predominando el subproducto también alquilado en la posición bencílica **20h** (62%), que se caracterizó con los siguientes datos espectroscópicos. En su espectro de IR se observan bandas aromáticas en 3061, 3027, 1601, 1496 cm^{-1} ; aparece también la banda aguda del carbonilo de

la lactama en 1683 cm^{-1} ; las del éter en 2874 y 1120 cm^{-1} ; y se observan también bandas agudas para la parte alifática en 2963 y 2930 cm^{-1} . En el espectro de RMN de ^1H aparecen las siguientes señales: se observa que en 0.93 ppm sigue apareciendo la señal triple que integra para 3H que corresponden al CH_3 del etilo unido al C-3; aparece una nueva señal triple a campo un poco más bajo, en 0.99 ppm , que integra para 3H que se asignaron al CH_3 del etilo unido al C-8 bencílico; de 1.26 - 1.63 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H que se asignaron al C-4; de 1.85 - 2.15 ppm una señal múltiple que integra para 4H que se asignaron a los 2 CH_2 de los etilos; en 3.25 ppm se observa una señal simple que integra para 3H del metoxilo; en 3.22 - 3.35 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H del C-6, desaparecen las señales dobles de los hidrógenos bencílicos del sistema AB del C-8 bencílico y en su lugar aparece una señal triple en 5.05 ppm que integra para 1H que se asignó al H del C-8 bencílico, lo cual indica que este H está interaccionando con un CH_2 ; finalmente se observa una señal múltiple de 7.20 - 7.45 ppm que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C se encuentra una señal en 11.4 ppm que corresponde al CH_3 del etilo unido al C-3; una señal en 24.3 ppm que se asignó al CH_2 del etilo unido al C-3; una señal en 25.5 ppm que se asignó al CH_2 del etilo unido al C-8; aparece una señal en 29.6 ppm que corresponde al C-4; otra señal en 42.1 ppm que corresponde al C-3; en 55.4 ppm la señal corresponde al C-8; en 58.1 ppm la señal se asignó al C-5 del carbono quiral; la señal en 58.6 ppm corresponde al C-6; en 74.7 ppm la señal corresponde al C-7; se encuentran también las señales de 127.4 - 128.5 ppm que corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 139.6 corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; finalmente la señal en 177.6 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a $m/z\ 275$ (18%) y el fragmento a $m/z\ 119$ del pico base. En función a este análisis espectroscópico se asignó la estructura **20h** a este subproducto; por lo tanto se concluyó que se alquiló en la posición bencílica



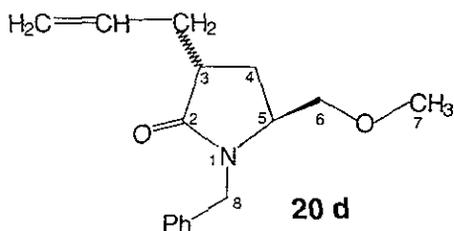
La alquilación con el bromuro de bencilo produjo **20c** con un rendimiento del 75 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 97:3 **trans/cis**. Este es un sólido cristalino con p.f.= 67 °C. En su espectro de IR se observan las bandas aromáticas de 3064, 3031, 1601 y 1496 cm^{-1} ; la banda para el carbonilo de la lactama en 1674 cm^{-1} ; aparecen también las bandas para el grupo funcional éter en 2873, 2830, 1253 y 1114.21 cm^{-1} . Del espectro de RMN de ^1H y ^{13}C se mencionan las siguientes señales, que permiten afirmar que se tiene el grupo bencilo α al carbonilo de la estructura **20c**: en 2.70 ppm aparece una señal doble de dobies con $J_1=13.5$ Hz y $J_2=9.3$ Hz que integra para 1H que se asignó al HA del sistema ABX comprendido por el CH_2 bencilico y el H unido al C-3; en 2.94 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al HB del sistema ABX formado por el CH_2 bencilico y el H unido al C-3; en 3.21 ppm se observa una señal simple que integra para 3H que corresponden al metoxilo; en 3.16-3.30 ppm se observa una señal múltiple que integra para 3H, uno corresponde al Hx unido al C-3, los otros 2H corresponden al CH_2 del C-6; finalmente de 7.12-7.36 ppm una señal múltiple que integra para 10H de los 2 anillos aromáticos. En el espectro de RMN de ^{13}C en 37.1 ppm se observa una señal que se asignó al CH_2 bencilico unido al C-3; en 42.4 ppm la señal corresponde al C-3; las señales de 126.2-129.2 ppm corresponden a los carbonos protonados de los 2 anillos aromáticos; la señal en 136.9 ppm se asignó al carbono *ipso* vecino al CH_2 bencilico unido al C-3, en 139.3 ppm la

señal corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; por último la señal en 176.3 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 309 (0.5 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



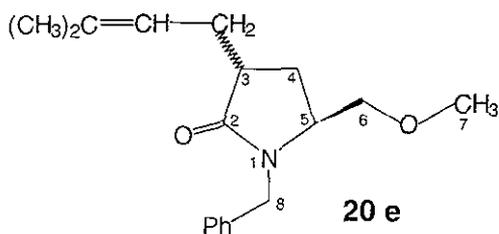
La alquilación con el bromuro de alilo produjo **20d** con un rendimiento del 95 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 94:6 **trans/cis**. En su espectro de IR se conservan las bandas para la parte aromática que aparecen en 3069, 3028, 1602 y 1496 cm^{-1} ; en 1686 cm^{-1} aparece la banda que corresponde al carbonilo de la lactama y las bandas del éter en 2829 cm^{-1} y 1119 cm^{-1} . Del espectro de RMN de ^1H y ^{13}C se mencionan sólo las señales que permiten asegurar que se tiene al grupo alilo α al carbonilo de la estructura **20d**. De 2.11-2.25 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al HA del CH₂ alílico unido al C-3; de 2.55-2.77 ppm una señal múltiple que integra para 2H uno de ellos corresponde al HB del CH₂ alílico y el otro corresponde al H unido al C-3; en 3.25 ppm se observa una señal simple que integra para 3H que corresponden al metoxilo; en 5.02-5.13 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H que corresponden a los protones vinílicos; en 5.71-5.85 ppm una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al CH vinílico; finalmente de 7.21-7.35 ppm una señal múltiple que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C la señal que aparece en 35.7 ppm se asignó al CH₂ alílico unido al C-3; la señal en 40.2 ppm corresponde al C-3; en 73.6 ppm aparece una señal que corresponde al C-7, en 116.8 ppm la señal corresponde al carbono del CH₂ vinílico; las señales de 127.2-128.4 ppm

corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; la señal en 135.76 ppm se asignó al carbono del CH vinílico; en 136.92 ppm aparece una señal que corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; finalmente la señal en 176.43 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 259 (4 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



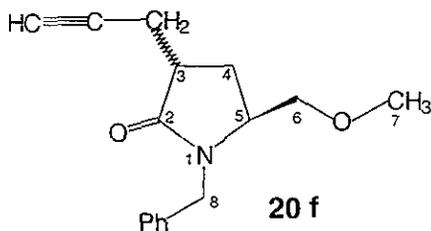
La alquilación con bromuro de prenilo produjo **20e** con un rendimiento del 96 % como mezcla diastereoisomérica en una relación 97:3 **trans/cis**. En su espectro de IR se observan las bandas para el éter en 2880 cm^{-1} y 1120 cm^{-1} ; la banda aguda para el carbonilo de la lactama aparece en 1688 cm^{-1} y las bandas aromáticas en 3061 , 3028 , 1604 y 1496 cm^{-1} . Del espectro de RMN de ^1H y ^{13}C se mencionan las siguientes señales que permiten afirmar que se tiene al grupo prenilo de la posición α al carbonilo de la lactama de la estructura **20e**. Se observan dos señales anchas en 1.63 y 1.69 ppm que integra cada una para 3H que corresponden a los metilos del grupo prenilo; de 2.12-2.25 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al H_A del CH_2 alílico unido al C-3; en 2.44-2.57 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al H_B del CH_2 alílico unido al C-3; de 2.6-2.72 ppm una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al H unido al C-3; en 3.25 ppm se observa una señal simple que integra para 3H que corresponden al metoxilo; en 5.10 ppm aparece una señal triple que integra para 1H que corresponde al proton vinílico del grupo prenilo, finalmente de 7.21-7.35 ppm se observa una señal múltiple que integra para 5 H del anillo aromático. En el espectro de RMN

de ^{13}C aparece una señal en 17.8 ppm que corresponde a un metilo del grupo prenilo; en 25.7 ppm una señal que se asignó al otro metilo del grupo prenilo; en 29.6 ppm aparece una señal que corresponde al CH_2 unido al C-3, en 40.8 ppm una señal que corresponde al C-3; en 73.7 ppm se observa la señal para el C-7; en 120.8 ppm aparece la señal para el carbono del CH vinílico, las señales de 127.2-128.4 ppm corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; en 133.7 ppm aparece la señal para el carbono cuaternario del grupo prenilo, en 137.1 ppm se observa la señal para el carbono *ipso* vecino al C-8; por último se encuentra la señal del carbonilo de la lactama en 176.6 ppm. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 287 (3 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base.

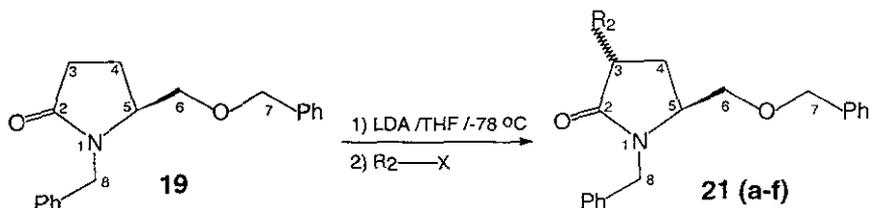


La alquilación con bromuro de propargilo produjo **20f** con un rendimiento del 53 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 84:16 **trans/cis**. En su espectro de IR se observa la banda para el éter en 1120 cm^{-1} ; la banda aguda para el carbonilo de la lactama aparece en 1683 cm^{-1} ; las bandas aromáticas de 3063 , 3030 , 1605 y 1496 cm^{-1} ; y por último aparecen las bandas para el alquino en 3290 , 3240 y 2118 cm^{-1} . Del espectro de RMN de ^1H y ^{13}C se describen las siguientes señales, que permiten asegurar que se tiene al grupo propargilo α al carbonilo de la estructura **20f**. Se observa una señal triple en 1.95 ppm que integra para 1H que corresponde al CH del carbono terminal del alquino; 2.45-2.62 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H que se asignaron al CH_2 unido al C-3 y vecino al triple enlace; en 2.80-2.90 ppm una

señal múltiple que integra para 1H que corresponde al H unido al C-3; en 3.25 ppm se observa una señal simple que integra para 3H que corresponden al metoxilo; finalmente de 7.2-7.4 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 5H del anillo aromático. En el espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 20.6 ppm que corresponde al CH_2 que esta unido al C-3 y que además es vecino al triple enlace; en 39.7 ppm aparece una señal que corresponde al C-3; en 69.9 ppm se observa la señal para el carbono cuaternario del alquino; en 81.5 ppm aparece la señal para el carbono terminal del triple enlace; las señales de 127.4-128.5 ppm corresponden a los carbonos protonados del anillo aromático; en 136.8 ppm aparece la señal para el carbono *ipso* vecino al C-8; por último se encuentra la señal del carbonilo de la lactama en 175.2 ppm. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 257 (2.7 %) y el fragmento a m/z 212 del pico base.



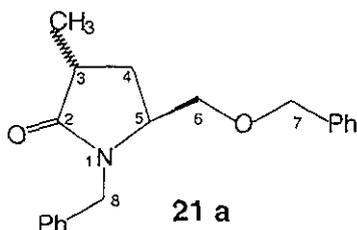
ALQUILACIONES DE LA PIRROLIDINONA (19).



Las reacciones de alquilación de la pirrolidinona **19**, produjeron mezclas diastereoisoméricas, para calcular la proporción de los diastereoisómeros **trans/cis** obtenidos se usó RMN de ¹H, y se utilizó una de las señales de los protones bencílicos que aparece en la región de 4-4.1 ppm, la cual se amplió y se integró por separado para calcular la proporción de la mezcla diastereoisomérica. En todos los casos no fue posible la separación de estos diastereoisómeros por cromatografía en columna.

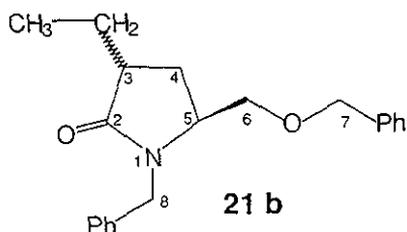
La alquilación con el yoduro de metilo produjo **19a** con un rendimiento del 45 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 90:10 **trans/cis**. Lo extraño es que con esta lactama no se identificó producto de alquilación en la posición bencílica en el crudo de reacción, ni al separar por cromatografía en columna. En su espectro de IR se observan las bandas agudas en 3063, 3030, 1605 y 1496 cm⁻¹ de la parte aromática; la banda aguda del carbonilo de la lactama en 1687 cm⁻¹; las bandas del éter en 2871, 1251 cm⁻¹ y 1113 cm⁻¹ y para el metilo en 1359 cm⁻¹. Del espectro de RMN de ¹H y ¹³C se indican las siguientes señales, que permiten confirmar que se tiene al metilo en la posición α al carbonilo de la estructura **21a**. En 1.21 ppm aparece una señal doble con J=7.2 Hz que integra para 3H que corresponden al metilo unido al C-3; de 2.59-2.79 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al H

unido al C-3; en 4.08 ppm se encuentra una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que se asignó al H_A del sistema AB del C-8; finalmente de 7.15-7.4 ppm aparece una señal múltiple que integra para 10H de los dos anillos aromáticos. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 16.77 ppm que corresponde al metilo unido al C-3; en 35.52 ppm aparece una señal que se asignó al C-3; en 44.92 ppm la señal corresponde al C-8; las señales que se encuentran de 127.26-128.67 ppm corresponden a los carbonos protonados de los anillos aromáticos; la señal en 137.09 ppm corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8, la señal de 137.79 ppm se asignó al carbono *ipso* vecino al C-7; finalmente la señal en 177.90 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 309 (15 %) y el fragmento a m/z 188.2 del pico base.



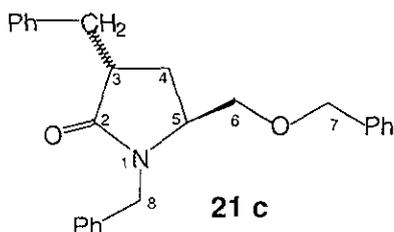
La alquilación con el bromuro de etilo produjo **21b** con un rendimiento del 55 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 80:20 *trans/cis*. La mezcla diastereoisomérica es un sólido cristalino de color café de p.f.= 45-46 °C. En su espectro de IR se observan las bandas de 3029-3056, 1604 y 1496 cm^{-1} de la parte aromática; permanece la banda del carbonilo de la lactama en 1688 cm^{-1} ; y las bandas del éter aparecen en 2864, 1266 y 1124 cm^{-1} . Del espectro de RMN de 1H y ^{13}C se describen las siguientes señales, que permiten asegurar que se tiene al grupo etilo α al carbonilo de la estructura **21b**. Se observa una señal triple en 0.95 ppm que integra para 3H que corresponden al CH_3 del etilo unido al C-3; de 1.24-1.54 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para

1H que se asignó al H_A del CH₂ del etilo unido al C-3; aparece una señal múltiple de 1.84-1.98 ppm que integra para 1H que se asignó al H_B del CH₂ del etilo unido al C-3; en 2.57 ppm se observa una señal doble cuarteteada que integra para 1H unido al C-3; en 4.06 ppm aparece una señal doble con J=15 Hz que integra para 1H que se asignó al H_A del sistema AB del C-8; finalmente se encuentra una señal múltiple de 7.15-7.37 ppm que integra para 10H de los dos anillos aromáticos. En el espectro de RMN de ¹³C una señal en 11.27 ppm que corresponde al CH₃ del etilo unido al C-3; una señal en 24.54 ppm que se asignó al CH₂ del etilo unido al C-3; otra señal en 42.06 ppm que corresponde al C-3; en 44.80 ppm la señal corresponde al C-8; las señales que se encuentran de 127.25-128.47 ppm corresponden a los carbonos protonados de los dos anillos aromáticos; la señal en 137.09 corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; la señal que aparece de 137.80 ppm se asignó al carbono *ipso* vecino al C-7; finalmente la señal en 177.11 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 323 (15 %) y el fragmento a m/z 202 del pico base.



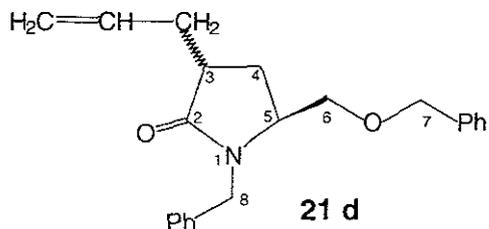
La alquilación con el bromuro de bencilo produjo **21c** con un rendimiento del 63 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 85:15 **trans/cis**. En su espectro de IR se observa la banda para el carbonilo de la lactama en 1694 cm⁻¹; las bandas del éter en 2860, 1253 y 1114 cm⁻¹; también aparecen las bandas aromáticas de 3062, 3028, 1604 y 1496 cm⁻¹. Del espectro de RMN de ¹H y ¹³C se mencionan las siguientes señales, que confirman la presencia del

grupo bencilo α al carbonilo de la estructura **21c**. En 2.71 ppm aparece una señal doble de dobles con $J_1=14$ Hz y $J_2=9$ Hz que integra para 1H que se asignó al HA del sistema ABX formado por el CH₂ bencílico y el H unido al C-3; en 2.97 se encuentra una señal doble de doble de dobles con $J_1=9$ Hz y $J_2=4$ Hz que integra para 1H que se asignó al HX unido al C-3; en 3.24 ppm aparece una señal doble de dobles con $J_1=14$ y $J_2=4$ Hz que integra para 1H que se asignó al HB del sistema ABX comprendido por el CH₂ bencílico y el H unido al C-3; en 4.06 ppm se observa una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que se asignó al H_A del sistema AB del C-8; finalmente en 7.07-7.33 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 15H de los tres anillos aromaticos. En el espectro de RMN de ¹³C en 37.14 ppm se observa una señal que se asignó al CH₂ bencílico unido al C-3; en 42.47 ppm la señal corresponde al C-3; en 44.88 ppm la señal se asignó al C-8; las señales que se encuentran de 126.21-129.19 ppm corresponden a los carbonos protonados de los tres anillos aromaticos; la señal en 136.83 ppm se asignó al carbono *ipso* vecino al CH₂ bencílico unido al C-3; en 137.74 ppm aparece la señal que corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; en 139.29 ppm se observa la señal que corresponde al carbono *ipso* vecino al C-7; por último la señal en 176.25 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 385 (40 %) y el fragmento a m/z 264 del pico base.



La alquilación con el bromuro de alilo produjo **21d**. De las alquilaciones que se realizaron, ésta es la de más bajo rendimiento químico con sólo 40 % y

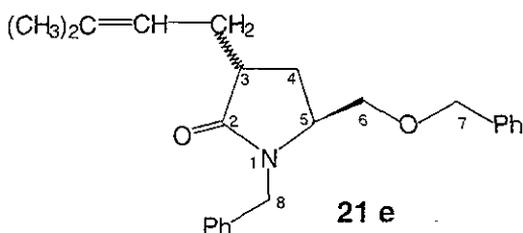
21d se obtuvo como una mezcla diastereoisomérica en una relación 87:13 **trans/cis**. En su espectro de IR se conserva la banda en 1702 cm^{-1} que corresponde al carbonilo de la lactama; las bandas del éter en 2861 , 1253 y 1113 cm^{-1} ; las bandas para el doble enlace y la parte aromática aparecen en 3064 , 3030 , 1605 y 1496 cm^{-1} . Del espectro de RMN de ^1H y de ^{13}C se indican las siguientes señales, que permiten asegurar que se tiene al grupo alilo α al carbonilo de la estructura **21d**. De 2.14 - 2.22 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al H_A del CH_2 alílico unido al C-3; de 2.58 - 2.65 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al H_B del CH_2 alílico unido al C-3; en 2.74 ppm aparece una señal doble en forma de cuartetos con $J_1=9\text{ Hz}$ y $J_2=4\text{ Hz}$ que integra para 1H del sistema ABX comprendido por el CH_2 alílico y el H_X unido al C-3; en 4.07 ppm se observa una señal doble con $J=15\text{ Hz}$ que integra para 1H el cual se asignó al H_A del sistema AB del C-8; en 5.02 - 5.13 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H que corresponde a los protones vinílicos; de 5.73 - 5.82 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al CH vinílico; finalmente de 7.15 - 7.39 ppm se observa una señal múltiple que integra para 10H de los dos anillos aromáticos. En el espectro de RMN de ^{13}C la señal en 35.70 ppm se asignó al CH_2 alílico; la señal en 40.28 ppm corresponde al C-3; en 116.84 ppm la señal corresponde al carbono del CH_2 vinílico; las señales que se encuentran de 127.26 - 128.45 ppm corresponden a los carbonos protonados de los dos anillos aromáticos; la señal en 135.76 ppm se asignó al carbono del CH vinílico; en 136.92 ppm se observa una señal que corresponde al carbono *ipso* vecino al C-8; la señal de 137.72 ppm que aparece corresponde al carbono *ipso* vecino al C-7; finalmente la señal en 176.43 ppm corresponde al carbonilo de la lactama. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 335 (50%) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



La alquilación con bromuro de prenilo produjo **21e** con un rendimiento del 49 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 89:11 **trans/cis**. En su espectro de IR se observan las bandas aromáticas en 3063, 3030, 1605 y 1496 cm^{-1} ; aparece la banda del alqueno en 3087 cm^{-1} ; para el éter en 2856, 1254 cm^{-1} y 1113 cm^{-1} ; la banda aguda para el carbonilo de la lactama en 1686 cm^{-1} ; y en 1379 cm^{-1} aparece la banda para los metilos.

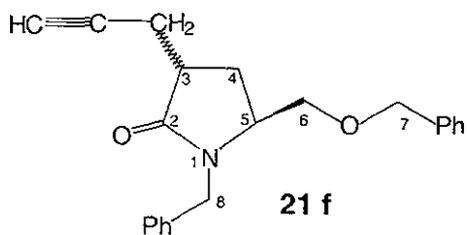
En el espectro de RMN de ^1H y ^{13}C se describen las señales, que aseguran que se tiene el grupo prenilo α al carbonilo de la estructura **21e**. Se observan dos señales simples en 1.62 y 1.69 ppm que integra cada una para 3H que corresponden a los metilos del grupo prenilo; de 2.11-2.26 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al H_A del CH_2 alílico unido al C-3; de 2.44-2.62 ppm una señal múltiple que integra para 1H que se asignó al H_B del CH_2 alílico unido al C-3; en 2.70 ppm aparece una señal doble en forma de cuartetos con $J_1=8.8$ Hz y $J_2=4.2$ Hz que integra para 1H del sistema ABX formado por el CH_2 alílico y el HX unido al C-3; en 4.05 se observa una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que corresponde al H_A del sistema AB del C-8; de 5.05-5.13 ppm aparece una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al CH vinílico del grupo prenilo; finalmente de 7.15-7.38 ppm se observa una señal múltiple que integra para 10H de los 2 anillos aromáticos. En el espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 17.89 ppm que corresponde a un metilo del grupo prenilo; en 25.78 ppm se encuentra una señal que se asignó al otro metilo del grupo prenilo; en 29.65 ppm se observa una señal que corresponde al CH_2 unido al C-3; en 40.94 ppm aparece una señal

que corresponde al C-3; en 44.83 ppm se encuentra una señal que se asignó al C-8; en 120.85 ppm se observa la señal para el carbono del CH vinílico; las señales de 127.23-128.47 ppm corresponden a los carbonos protonados de los dos anillos aromáticos; en 133.80 ppm se encuentra la señal para el carbono cuaternario del grupo prenilo; en 137.06 ppm aparece la señal para el carbono *ipso* vecino al C-8; en 137.79 ppm se encuentra la señal para el carbono *ipso* vecino al C-7; por último se observa la señal del carbonilo de la lactama en 176.82 ppm. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 363 (23 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



La alquilación con bromuro de propargilo produjo **21f** con un rendimiento del 53 % como una mezcla diastereoisomérica en una relación 81:19 **trans/cis**. En su espectro de IR se observan las bandas del alquino en 3292, 3242 y 2118 cm^{-1} las bandas aromáticas de 3063, 3030, 1605 y 1496 cm^{-1} ; las bandas para el éter en 2862, 1255 y 1115 cm^{-1} ; y la banda para el carbonilo de la lactama en 1699 cm^{-1} . En los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se indican las siguientes señales, que permiten afirmar que se tiene el grupo propargilo α al carbonilo de la estructura **21f**. Se observa una señal triple en 1.88 ppm que integra para 1H que corresponde al CH terminal del alquino; de 2.51-2.60 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2H que se asignaron al CH_2 unido al C-3 y vecino al triple enlace; de 2.80-2.94 ppm se observa una señal múltiple que integra para 1H que corresponde al protón unido al C-3; en 4.03 ppm se aparece una señal doble con $J=15$ Hz que integra para 1H que se asignó al H_A

del sistema AB del C-8; finalmente de 7.17-7.39 ppm se observa una señal múltiple que integra para 10H de los dos anillos aromáticos. En el espectro de RMN de ^{13}C aparece una señal en 20.62 ppm que corresponde al CH_2 unido al C-3 y vecino a la triple ligadura; en 39.77 ppm se observa una señal que corresponde al C-3; en 44.89 ppm se encuentra una señal que se asignó al C-8; en 69.82 ppm se observa la señal para el carbono cuaternario del alquino; en 81.43 ppm aparece la señal para el carbono terminal del triple enlace; las señales que se encuentran de 127.33-128.42 ppm corresponden a los carbonos protonados de los dos anillos aromáticos; en 136.66 ppm aparece la señal para el carbono *ipso* vecino al C-8; en 137.73 ppm se encuentra la señal para el carbono *ipso* vecino al C-7; por último se observa la señal del carbonilo de la lactama en 175.15 ppm. En el espectro de masas aparece el ión molecular a m/z 233 (47 %) y el fragmento a m/z 91 del pico base.



Tratando de mejorar las condiciones de diastereoselectividad, se llevaron a cabo alquilaciones cambiando la base LDA por LHMDS, la cual se preparó con 1.2 eq. de hexametildisilazano $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{-NH}$ y 1.1 eq. de n-butil litio (n-Buli).

Se aumentó la temperatura de -78 a -30 °C y el tiempo de reacción de 2 a 3 h en las alquilaciones de la lactama **19** que conduce a los productos **21a**, **21b**, **21d**. Sin embargo, las relaciones diastereoisoméricas *trans/cis* obtenidas fueron de 73:27, 83:17 y 79:21 respectivamente, las cuales son más bajas que con las condiciones iniciales. Los resultados se resumen en la tabla 1.

En la tabla 2 se incluyen los resultados de alquilación y diastereoselectividad obtenidos en las reacciones de las lactamas **18** y **19** con los diferentes electrófilos.

Tabla 1 Rendimientos químicos de las alquilaciones y relación de las mezclas diastereoisoméricas obtenidas usando LHMDS/THF, -30 °C, 2-3 h.

	Pro- ducto	Grupo alquilo R_2	Hal. X	Grupo Éter R_1	Rdto. Quím. %	Relación <i>trans/cis</i>
1	21a	CH ₃	I	-CH ₂ Ph	44 ^{a)}	73 : 27
2	21b	CH ₃ -CH ₂	I	-CH ₂ Ph	40 ^{a)}	83 : 17
3	21d	CH ₂ =CH-CH ₂	Br	-CH ₂ Ph	36 ^{a)}	79 : 21

a) Rendimiento de producto aislado por separación cromatográfica en columna de sílice.

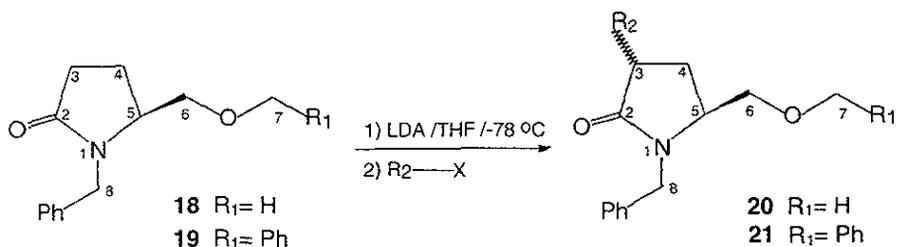
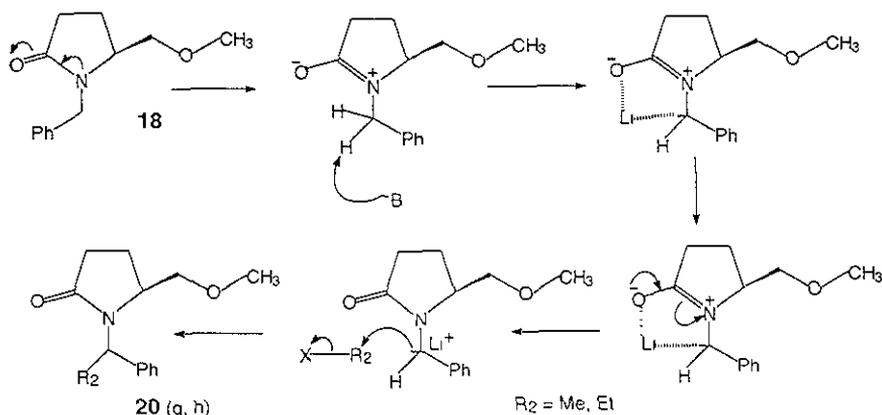


Tabla 2 Rendimientos químicos de las alquilaciones y la relación de las mezclas diastereoisoméricas obtenidas usando como base LDA.

	Pro- ducto	Grupo alquilo R₂	Hal. X	Grupo Éter R₁	Rdto. Quím. %	Relación trans/cis
1	20a	CH ₃	I	-CH ₃	60 ^{b,c)}	91 : 9
2	20a	CH ₃	Br	-CH ₃	92 ^{a)}	90 : 10
3	20b	CH ₃ -CH ₂	I	-CH ₃	25 ^{b,c)}	92 : 8
4	20b	CH ₃ -CH ₂	Br	-CH ₃	89 ^{a)}	86 : 14
5	20c	Ph-CH ₂	Br	-CH ₃	75 ^{b)}	>97 : 3
6	20d	CH ₂ =CH-CH ₂	Br	-CH ₃	95 ^{a)}	94 : 6
7	20e	(Me) ₂ C=CH-CH ₂	Br	-CH ₃	96 ^{a)}	97 : 3
8	20f	HC≡C-CH ₂	Br	-CH ₃	60 ^{b)}	84 : 16
9	21a	CH ₃	I	-CH ₂ Ph	45 ^{b)}	90 : 10
10	21b	CH ₃ -CH ₂	Br	-CH ₂ Ph	55 ^{b)}	80 : 20
11	21c	Ph-CH ₂	Br	-CH ₂ Ph	63 ^{b)}	85 : 15
12	21d	CH ₂ =CH-CH ₂	Br	-CH ₂ Ph	40 ^{b)}	87 : 13
13	21e	(Me) ₂ C=CH-CH ₂	Br	-CH ₂ Ph	49 ^{b)}	89 : 11
14	21f	HC≡C-CH ₂	Br	-CH ₂ Ph	53 ^{b)}	81 : 19

a) Rendimiento de producto crudo b) Rendimiento de producto aislado por separación cromatográfica en columna de sílice; en el caso de **20c**, después de recristalización. c) Se obtienen productos alquilados en la posición bencílica.

En términos generales se puede decir que los rendimientos químicos y las relaciones diastereoisoméricas *trans/cis* son mejores para la lactama **18** comparados con los de la lactama **19** para un mismo agente alquilante. Esto resulta hasta cierto punto extraño, ya que por los mayores requerimientos estéricos del sustituyente éter bencílico en **19**, uno podría esperar que la diastereoselección fuera mayor con él. Otra situación inesperada es la obtención de productos alquilados en la posición bencílica con la lactama **18** cuando se usan yoduros de alquilo, lo cual no sucede con el compuesto **19**. Al emplear otra base diferente como la LHMDs y modificando los tiempos de reacción, tampoco se logró detectar estos subproductos. Lo que si se logró recuperar e identificar fue materia prima en todas las reacciones de alquilación. Una posible explicación para la formación de los subproductos, tal vez sea que la base que se utiliza al hacer la reacción provoque la abstracción de un protón bencílico. Es sabido que en las amidas, en este caso lactamas (amidas cíclicas), el par de electrones del nitrógeno se encuentra en resonancia con el carbonilo, lo que las hace difíciles de hidrolizar y reducir. Este fenómeno incrementa la acidez del protón bencílico. La alquilación de este anión por electrófilos poco voluminosos daría origen a los subproductos mencionados (Esquema 17).



Esquema 17

Cabe mencionar que no se detectaron productos O-alkilados en las reacciones de alquilación con las lactamas **18** y **19**, sólo ocurrió la C-alkilación α al carbonilo como se planteó en el Esquema 16. Tampoco los otros autores han informado de productos O-alkilados, sólo se ha reportado la apertura de los piroglutamatos y sus productos de alquilación en los C-2 o C-4, como en el caso de Baldwin.¹⁶ Por los resultados obtenidos en la diastereoselección, consideramos que los compuestos **18** y **19** tienen potencial como sintones quirales para la síntesis asimétrica de derivados alquilados del ácido glutámico o piroglutámico, prolinoles, prolinas y pirrolidinas con buenos excesos diastereoisoméricos y lo más importante sin que se racemice el centro quiral original del C-5, como podría suceder con los ésteres voluminosos de *N*-uretano del tipo **17**, incluso al remover los grupos protectores *N*-bencilo y *O*-bencilo en **19**. Con esto se demuestra que estos sintones están al nivel de los que han utilizado otros autores^{5g,5i,12,14,15,16,19} en la síntesis de productos naturales, análogos de la prolina, derivados del ácido glutámico y del ácido piroglutámico. Estos estudios preliminares nos motivan a seguir estudiando las lactamas **18** y **19**, para entender y explicar más su reactividad en otras reacciones o su aplicación en la síntesis de productos naturales con actividad farmacológica.

CONCLUSIONES

- ♣ Se llevó a cabo la síntesis de las lactamas **18** y **19** protegidas en el nitrógeno con el grupo bencilo y los rendimientos químicos se pueden calificar de buenos a excelentes. Sobre estos sustratos se enfocó el estudio de diastereoselección propuesto.
- ♣ Se obtuvieron buenos excesos diastereoisoméricos en las alquilaciones α al carbonilo de las lactamas **18** y **19** comparados con los ésteres voluminosos de N-uretano^{8,12,13} o el acetal bicíclico **15**.^{15a}
- ♣ Como se puede observar en la Tabla 2, se consiguió un buen grado de diastereoselección en los casos estudiados, predominando en todos ellos el isómero **trans** de los productos **20** (a-f) y **21** (a-f). El sustituyente 5-metiloximetilo, ejerce una influencia determinante en la diastereoselección, no así el grupo 5-benciloximetilo.
- ♣ La diastereoselectividad de las reacciones de alquilación no mejoró en el caso de los productos **19** (a, b, d) al variar las condiciones de reacción, como cambiar la sal de litio de la diisopropilamina (LDA), por la sal de litio del hexametildisilazano (LHMDS), aumentar la temperatura y el tiempo de reacción (Tabla 1).
- ♣ A diferencia de lo reportado por Baldwin^{15a,16} en la alquilación de la lactama bicíclica **15**, en el caso de las lactamas **18** y **19** sí ocurrió la reacción con los agentes alquilantes, yoduro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo y bromuro de alilo, con buenos excesos diastereoisoméricos.

PARTE EXPERIMENTAL

Todos los compuestos fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas, infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y de ^{13}C y por espectrometría de masas (EM). Los puntos de fusión se reportan en grados centígrados y se determinaron en un equipo Fisher Johns y no fueron corregidos. Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se realizaron en espectrómetros Varian Gemini 200 que opera a 200 MHz para ^1H y Varian VXR 300S que opera a 300 MHz de radiofrecuencia para ^1H y 75 MHz de radiofrecuencia para ^{13}C usando como disolvente el deuterocloroformo (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, c= señal cuadruple, m= señal múltiple, dd= señal doble de doble, ddd= señal doble de doble de dobles, sa= señal ancha, dc= señal doble cuarteteada. Las determinaciones las realizaron las M. en C. Beatriz Quiroz García, Isabel Chávez Uribe y el M. en C. Héctor Ríos Olivares.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en los espectrofotómetros Perkin Elmer 283B y Nicolet 55XFT. Las determinaciones las hicieron el Q.F.B. Hugo Ramírez Pérez, la Q. Imelda Velázquez Montes y la Q.F.B. Rocío Patiño Maya.

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

El THF y el éter se secaron empleando sodio metálico y benzofenona, después se destilaron y utilizaron en atmósfera de Argón. Las soluciones de *n*-BuLi (Aldrich) se valoraron con ácido difenilacético en THF anhidro. El curso de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios 60 Merck F-25 con indicador de fluorescencia y los productos fueron purificados por cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 70-230 (Merck). Como reveladores se emplearon una solución de ácido fosfomolibdico al 10 % en etanol y/o vapores de I₂.

(5S)-N-Bencil-5-carboxi-2-pirrolidinona (99)

(ácido *N*-Bencilpiroglutámico)

Se disolvieron 10.6 g (72.04 mmol) de ácido (*S*)-glutámico comercial **13** en un matraz de 250 ml con una solución de NaOH 2.0 M (72 ml) con agitación magnética a temperatura ambiente. A los 30 min se adicionaron 21.5 ml (211.51 mmol) de benzaldehído recién destilado y se agitó vigorosamente por 1.5 h. Se llevó a pH de 9 con HCl 6.0 M, se enfrió hasta alcanzar -10 °C, se adicionaron lentamente 3.0 g (79.30 mmol) de NaBH₄ cuidando que la temperatura no rebasara los 40 °C y se agitó a temperatura ambiente por 4 h.

Posteriormente, se filtró la mezcla con vacío para remover un precipitado blanco (sales residuales) y la fase líquida se extrajo con CH₂Cl₂ (2×20 ml) y éter etílico (1×20 ml). La fase acuosa se llevó a pH de 4 con HCl 6.0 M formandose un precipitado blanco que se filtró, la fase acuosa se llevó a pH de 3 y se guardó en el refrigerador durante toda la noche, formandose de nuevo precipitado blanco que se filtró. Se reunieron ambos precipitados y se lavaron con acetona obteniendose 9.51 g (56 %) del compuesto **98** El sólido así obtenido se colocó en un matraz de 500 ml con 150 ml de agua destilada y se calentó a reflujo por 4.0 h. Posteriormente se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo

con cloroformo (6x30 ml). Los extractos orgánicos juntos, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente en el rotavapor obteniéndose 7.48 g del compuesto **99** como un sólido blanco con p.f.= 88-89 °C (85 % de rendimiento a partir de **98** y 47 % desde **13**) [α]_D = + 47.3° (c = 1.0, MeOH).

Lit.^{6b} [α]_D = + 54.6° (c = 2.32, MeOH).

IR (CHCl₃): 3087, 3063, 3003, 2921, 2545, 1725, 1689, 1448, 1240, 1132, 915, 882 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 2.1-2.38(m, 2H, CH₂ ciclo), 2.40-2.76(m, 2H, CH₂-CO), 3.92-4.07(m, 2H, N-CH, N-CHA-Ph, J= 15), 5.16(d, 1H, N-CHB-Ph, J= 15), 7.18-7.45(m, 5H, Ph), 10.77(s, 1H, COOH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 176.54, 174.33, 135.21, 128.78, 128.45, 127.91, 58.62, 45.67, 29.56, 22.82 .

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

(5S)-N-Bencil-5-carbometoxi-2-pirrolidinona (100)

A 7.48 g (34.15 mmol) del compuesto **99** disueltos en 40 ml de metanol a 0°C y con agitación magnética se adicionaron, gota a gota, 3.8 ml de SOCl₂ (51.44 mmol) y se dejó la solución agitando a temperatura ambiente por 2.5 h. Después se calentó a reflujo por 15 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 7 con una solución de NH₄OH. Se eliminó el disolvente en el rotavapor y se volvió a ajustar el pH a 7, se extrajo con éter etílico (6x20 ml), se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se concentró en el rotavapor y se obtuvo el compuesto **100** como un líquido amarillo con un peso de 7.62 g (96 %). [α]_D = + 31.1° (c = 1.06, CHCl₃).

IR (película): 3030, 2952, 1742, 1695, 1496, 1438, 1205, 1174, 800, 760, 704, 660 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.95-2.29(m, 2H, CH₂ ciclo), 2.3-2.66(m, 2H, CH₂-CO), 3.64(s, 3H, O-CH₃), 3.93-4.01(m, 2H, N-CH, N-CHA-Ph, J= 15), 4.98 (d, 1H, N-CHB-Ph, J= 15), 7.13-7.34(m, 5H, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 175.01, 172.21, 135.75, 128.68, 128.45, 127.74, 58.70, 52.30, 45.58, 29.47 .

EM (I E): m/z (%) 233(M⁺, 4), 174(21), 91(100), 65(14), 39(8).

(5S)-N-Bencil-5-hidroximetil-2-pirrolidinona (101)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocaron 1.73 g (79.23 mmol) de LiBH₄ que se disolvieron en 40 ml de THF seco, con agitación magnética hasta tener una solución homogénea. Se enfrió en baño de hielo y gota a gota se adicionaron 18.46 g (79.23 mmol) del sustrato **100** disueltos en 40 ml de THF anhidro. Se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1.5 h. Se detuvo la reacción adicionando HCl 6.0 M hasta pH de 3, se filtró el precipitado y se lavó con acetato de etilo. La fase de THF y los lavados de acetato de etilo se juntaron y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El concentrado se redisolvió con 50 ml de salmuera y 100 ml de acetato de etilo, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Se juntaron los extractos orgánicos, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron en el rotavapor. El compuesto obtenido se secó al vacío para eliminar el disolvente. Después se recrystalizó el producto con éter etílico y se obtuvo **101** como un sólido blanco de p.f.= 80-81 °C con un peso de 16.18 g (98 %), [α]_D = + 115.1° (c = 1.09, MeOH).

IR (CHCl₃): 3628, 3361, 3005, 2939, 2884, 1675, 1604, 1495, 1442, 1420, 1250, 1175, 1083, 770 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.92-2.18(m, 2H, CH₂ ciclo), 2.25-2.70(m, 2H, CH₂-CO), 3.25-3.6(m, 3H, OH, CH₂-O), 3.7-3.88(m, 1H, N-CH), 4.14(d, 1H, N-CHA-Ph, J= 15) 4.94(d, 1H, N-CHB-Ph, J= 15), 7.16-7.4(m, 5H, Ph)

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 176.32, 136.73, 128.74, 127.89, 127.53, 62.06, 58.68, 44.42, 30.40, 20.84 .

EM (I E): m/z (%) 205(M⁺, 10), 174(85), 149(8), 91(100), 65(9).

(5S)-N-Bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (18)

En un matraz de dos bocas de 500 ml se colocaron 2.8 g de NaH (117.0 mmol, 2 eq.), suspendidos en 80 ml de THF seco, con agitación magnética bajo atmósfera de argón y enfriando con un baño de hielo. Se adicionaron gota a gota 12.0 g (58.5 mmol) del sustrato **101** disueltos en 150 ml de THF anhidro.

Después de la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1.5 h. Se colocó el matraz de nuevo en el baño de hielo y se adicionaron gota a gota 7.3 ml (117.0 mmol, 2 eq.) de yoduro de metilo; al terminar la adición se retiró el baño, se dejó en agitación por 10 h a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a reflujo por 6 h. Se enfrió con baño de hielo y se adicionó una solución saturada de NH₄Cl hasta que cesó el burbujeo, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter etílico (5x50 ml). Se juntaron los extractos de THF y éter etílico, se eliminó el disolvente en el rotavapor, el concentrado se diluyó con 80 ml de salmuera, se extrajo con éter etílico (5x50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. Se obtuvo **18** como un líquido que se purificó por cromatografía en columna y se obtuvieron 13.08 g (96 %), [α]_D = + 65.3° (c = 0.33; MeOH).

IR (película): 3050, 3020, 2920, 1680, 1490, 1445, 1415, 1250, 1110, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.74-2.15(m, 2H, CH₂, C-4), 2.26-2.62(m, 2H, CH₂-CO), 3.1(s, 3H, OCH₃), 3.29(dd, 1H, CH_A-O-CH₃, J₁= 10, J₂= 5), 3.38(dd, 1H, CH_B-O-CH₃, J₁= 10, J₂= 4), 3.59-3.65(m, 1H, N-CH), 4.18(d, 1H, N-CH_A-Ph J= 15), 4.85(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 7.18-7.37(m, 5H, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 174.9, 136.5, 127.9, 127.3, 126.7, 72.9, 58.4, 56.5, 44.2, 29.7, 21.0 .

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

(5S)-N-Bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (19)

En un matraz de 2 bocas de 500 ml se colocaron 3.06 g de NaH (127.6 mmol, 2 eq.) suspendidos en 80 ml de THF seco, con agitación magnética bajo atmósfera de argón y enfriando con un baño de hielo. Se adicionaron gota a gota 13.08 g (63.8 mmol) del sustrato **101** disueltos en 150 ml de THF anhidro.

Después de la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1.5 h. Se colocó el matraz de nuevo en el baño de hielo y se adicionaron gota a gota 9.2 ml (76.6 mmol) de bromuro de bencilo. Al terminar la adición se retiró el baño y se dejó en agitación por 10 h a temperatura ambiente y se calentó a reflujo por 6 h. Se enfrió con un baño de hielo y se adicionó una solución saturada de NH₄Cl hasta que cesó el burbujeo, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter etílico (5x50 ml). Se juntaron los extractos de THF y éter etílico, se eliminó el disolvente con rotavapor, el concentrado se diluyó con 80 ml de salmuera, se extrajo con éter etílico (5x50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor.

Se obtuvo **19** como un líquido con un peso de 18.21 g (97 %), que se purificó por cromatografía en columna y se obtuvieron 16.0 g (85 %), de un líquido incoloro [α]_D = +14.8° (c = 0.8, MeOH); Lit^{18b} [α]_D = +31° (c = 2.0, CHCl₃).

IR (CHCl₃): 3061, 3027, 2921, 2861, 1686, 1602, 1494, 1450, 1417, 1252, 1113, 740, 701 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 1.8-1.97(m, 1H, HA-C4), 2.0-2.16(m, 1H, HB-C4), 2.3-2.46(m, 1H, HA-C3), 2.49-2.67(m, 1H, HB-C3), 3.44(ddd, 2H, CH₂-O, J₁= 14, J₂= 10, J₃= 4), 3.57-3.68(m, 1H, N-CH), 4.10(d, 1H, N-CHA-Ph, J= 15), 4.44(s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.92(d, 1H, N-CH_B-Ph, J=15), 7.22-7.43(m, 10H, 2Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 175.52, 137.73, 136.96, 128.48, 128.40, 127.97, 127.74, 127.59, 127.29, 73.18, 70.75, 56.94, 44.73, 30.27, 21.74

EM (I E): m/z (%) 295(M⁺, 2.8), 175 (13.5), 174(99), 91(100), 65(9).

PRODUCTOS DE ALQUILACION CON LA PIRROLIDINONA (18).

PROCEDIMIENTO GENERAL

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocaron 50 ml de THF seco, con agitación magnética, bajo atmósfera de argón y con un baño de hielo a 0 °C. Se inyectaron 0.85 ml (6.0 mmol, 1.2 eq.) de DIA (diisopropilamina). A los 15 minutos se adicionaron con jeringa 1.1 eq. (5.5 mmol) de n-BuLi en hexano, se dejó en agitación por una hora, después se cambió el baño de hielo por un baño de acetona/hielo seco y se adicionaron con aguja de transferencia (cánula) gota a gota 1.1 g (5.0 mmol) del sustrato **18** disueltos en 15 ml de THF anhidro y se dejó en agitación por 4 h. Posteriormente se inyectaron, gota a gota, 5.0 mmol del agente alquilante. Al terminar la reacción (2 h) se adicionaron 15 ml de solución de NH₄Cl y 15 ml de H₂O, se extrajo con éter etílico (5x20 ml) se eliminó el disolvente en el rotavapor y el concentrado se diluyó con 15 ml de salmuera, se extrajo con éter etílico (6x15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto crudo se separó por cromatografía en columna. En cada caso se indica la mezcla del eluyente.

(5S)-3-Metil-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (20a)

Con Me-I se obtuvieron 0.7 g (60 %) de **20a** y 0.33 g (28 %) de **20g**. Con MeBr se obtuvo 1.08 g (92 %) de **20a**. Aceites amarillos. Hexano/acetato de etilo 3:2 . IR (película): 3063, 3031, 2930, 2874, 2831, 1686, 1605, 1496, 1454, 1425, 1115, 703 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.22(d, 3H, CH₃-C3, J= 7), 1.67(dt, 1H, HA-C4, J₁= 13, J₂= 8.6), 2.09(ddd, 1H, HB-C4, J₁= 13, J₂= 9, J₃= 3), 2.55-2.78(m, 1H, CH-CO), 3.24(s, 3H, O-CH₃), 3.30-3.38(m, 2H, CH₂-O), 3.46-3.6(m, 1H, N-CH), 4.16(d, 1H, N-CH_A-Ph, J= 15), 4.91(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 7.20-7.37(m, 5H, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 177.90, 137.2, 128.5, 127.92, 127.3, 73.6, 58.9, 54.96, 45.0, 35.5, 31.1, 16.77 .

EM (I E): m/z (%) 233(M⁺, 3.3), 188(40), 91(100), 45(10).

(5S)-3-Metil-N-(1-feniletíl)-5-metoximetil-2-pirrolidinona (20g)

IR (película): 3060, 3030, 2971, 2928, 2875, 1684, 1456, 1417, 1116, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.18(d, 3H, CH₃-C3, J= 7.2), 1.59(d, 3H, CH₃-CH-Ph, J= 7.2), 3.26(s, 3H, O-CH₃), 3.20-3.38(m, 3H, N-CH-CH₂-O), 5.40 (c, 1H, N-CH_B-Ph, J= 7.2), 7.22-7.40(m, 5H, Ph).

EM (I E): m/z (%) 247(M⁺, 10), 202(53), 105(100), 98(77), 91(16).

(5S)-3-Etil-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (20b)

Con Et-I 0.31 g (25 %) de **20b** y 0.77 g (62 %) de **20h**. Con Et-Br 1.1 g (89 %) de **20b** (crudo de reacción). Aceites amarillos. Hexano/acetato de etilo 1:1 .

IR (película): 3059, 3031, 2930, 2875, 2828, 1685, 1601, 1496, 1448, 1426, 1118, 703 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 0.96(t, 3H, CH₃-CH₂-C3, J= 7.4), 1.31-1.53 (m, 1H, HA-C4), 1.73(dt, 1H, HB-C-4, J₁= 13, J₂= J₃ = 8.6), 1.81-2.10(m, 2H, CH₂-C3), 2.55(dc, 1H, CH-CO, J₁= 9, J₂= 4), 3.26(s, 3H, O-CH₃), 3.31-3.40 (m, 2H, CH₂-O), 3.46-3.58(m, 1H, N-CH), 4.14(d, 1H, N-CH_A-Ph, J= 15), 4.94(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 7.20-7.37(m, 5H, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 177.2, 137.2, 128.5, 127.9, 127.3, 73.8, 59.0, 55.1, 44.9, 42.0, 28.2, 24.5, 11.3 .

EM (I E): m/z (%) 247(M⁺, 1.2), 202(33), 91(100), 65(12).

(5S)-3-Etil-N-(1-fenilpropil)-5-metoximetil-2-pirrolidinona (20h)

IR (película): 3061, 3027, 2963, 2930, 2874, 1683, 1601, 1496, 1456, 1412, 1120, 701 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 0.93(t, 3H, CH₃-CH₂-C3, J= 7.4), 0.99(t, 3H, CH₃-CH₂-C8, J= 7.4), 1.26-1.63(m, 2H, HA y HB C4), 1.85-2.15(m, 4H,

[2 CH₂-]CH₃), 3.25(s, 3H, O-CH₃), 3.22-3.35(m, 2H, CH₂-O), 5.05(t, 1H, N-CH_B-Ph, J= 7.4), 7.20-7.45(m, 5H, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 177.6, 139.6, 128.5, 127.9, 127.4, 74.7, 58.6, 58.1, 55.4, 42.1, 29.6, 25.5, 24.3, 11.4 .

EM (I E): m/z (%) 275(M⁺, 18), 246(53), 230(98), 119(100), 112(95), 91(98).

(5S)-3-Bencil-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (20c)

1.16 g (75 %). Sólido cristalino p.f.= 67 °C (Et₂O). Hexano/acetato de etilo 3: 2 .

IR (CHCl₃): 3064, 3031, 2928, 2873, 2830, 1674, 1601, 1496, 1450, 1248, 1121, 700.11 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.70-1.96(m, 2H, C-4), 2.70(dd, 1H, Ph-CHA-C3, J₁= 13.5, J₂= 9.3), 2.94(m, 1H, Ph-CHB-C3), 3.21(s, 3H, O-CH₃), 3.16-3.30 (m, 3H, CH-CO, CH₂-O), 3.32-4.46(m, 1H, N-CH), 4.14(d, 1H, N-CHA-Ph, J= 15), 4.93(d, 1H, N-CH_B-Ph, J=15), 7.12-7.36(m, 10H, 2Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 176.3, 139.3, 136.9, 129.2, 128.5, 128.4, 127.9, 127.3, 126.2, 73.5, 58.9, 54.9, 44.9, 42.4, 37.1, 27.9 .

EM (I E): m/z (%) 309(M⁺, 0.5), 264(14), 91(100), 65(10), 45(18).

(5S)-3-Alil-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (20d)

1.24 g (95 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 3:2 .

IR (película): 3069, 3028, 2924, 2829, 1686, 1602, 1496, 1435, 1119, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.78(dt, 1H, HA-C4, J₁= 13, J₂= J₃ = 8.6), 1.99(ddd, 1H, HB-C4, J₁= 13, J₂= 9, J₃= 3), 2.11-2.25(m, 1H, HACH-C3), 2.55-2.77(m, 2H, HBCH-C3, CH-C3), 3.25(s, 3H, O-CH₃), 3.28-3.39(m, 2H, CH₂-O), 3.46-3.55(m, 1H, N-CH), 4.15(d, 1H, N-CH_A-Ph, J= 15), 4.93(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 5.02-5.13(m, 2H, CH₂=C), 5.71-5.85(m, 1H, =CH-), 7.21-7.35 (m, 5H, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 176.3, 136.9, 135.4, 128.4, 127.9, 127.2, 116.8, 73.6, 58.9, 55.0, 44.8, 40.2, 35.7, 27.9 .

EM (I E): m/z (%) 259(M⁺, 4), 214(59), 91(100), 65(8).

(5S)-3-Prenil-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (20e)

1.38 g (96 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 3:2 .

IR (película): 3061, 3028, 2923, 2880, 1688, 1604, 1496, 1443, 1381, 1357, 1120, 703 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.63(sa, 3H, CH₃-C=), 1.69(sa, 3H, CH₃-C=), 1.70-180(m, 1H, H_A, C-4), 1.92-2.01(m, 1H, H_B, C-4), 2.12-2.25(m, 1H, H_A-CH-C3), 2.44-2.57(m, 1H, H_B-CH-C3), 2.6-2.72(m, 1H, HC-CO), 3.25(s, 3H, O-CH₃), 3.29-3.40(m, 2H, CH₂-O), 3.44-3.56(m, 1H, N-CH), 4.13(d, 1H, N-CH_A-Ph, J= 15), 4.95(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 5.10(t, 1H, C=CH-CH₂), 7.21-7.35(m, 5H, 2Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 176.7, 137.1, 133.7, 128.4, 127.9, 127.2, 120.8, 73.7, 58.9, 55.0, 44.8, 40.8, 29.6, 27.8, 25.7, 17.8 .

EM (I E): m/z (%) 287(M⁺, 3), 242(50), 91(100), 65(11).

(5S)-3-Propargil-N-bencil-5-metoximetil-2-pirrolidinona (20f)

0.77 g (60 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 7:3 .

IR (película): 3290, 3240, 3063, 3030, 2925, 2118, 1683, 1605, 1496, 1452, 1120, 704 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 1.95(t, 1H, HC≡C), 1.99-2.14(m, 2H, C-4), 2.45-2.62(m, 2H, CH₂-C3), 2.80-2.90(m, 1H, CH-CO), 3.25(s, 3H, O-CH₃), 3.32(dd, 1H, H_A, CH-O, J₁= 9.9, J₂= 4.4), 3.4(dd, 1H, H_B-CH-O, J₁= 9.9, J₂= 3.7), 3.51-3.60(m, 1H, N-CH), 4.12(d, 1H, N-CH_A-Ph, J= 15), 4.97(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 7.2-7.4(m, 5H, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 175.2, 136.8, 128.5, 128.0, 127.4, 81.5, 73.4, 69.9, 59.1, 55.1, 45.0, 39.7, 27.7, 20.6 .

EM (I E): m/z (%) 257(M⁺, 2.7), 212(100), 91(81), 65(10).

PRODUCTOS DE ALQUILACION CON LA PIRROLIDINONA (19).

PROCEDIMIENTO GENERAL

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocaron 50 ml de THF seco, con agitación magnética, bajo atmósfera de argón y con un baño de hielo a 0 °C. Se inyectaron 0.85 ml (6.06 mmol, 1.2 eq.) de DIA (diisopropilamina). A los 15 minutos se adicionaron con jeringa 1.1 eq. (5.52 mmol) de n-BuLi en hexano, se dejó en agitación por una hora, después se cambió el baño de hielo por un baño de acetona/hielo seco y se adicionaron con aguja de transferencia (cánula) gota a gota 1.48 g (5.01 mmol) del sustrato **19** disueltos en 15 ml de THF anhidro y se dejó en agitación por 4 h. Posteriormente se inyectaron gota a gota 5.01 mmol del agente alquilante. Al terminar la reacción (2 h) se adicionaron 15 ml de solución de NH₄Cl y 15 ml de H₂O, se extrajo con éter etílico (5×20 ml), se eliminó el disolvente en el rotavapor y el concentrado se diluyó con 15 ml de salmuera, se extrajo con éter etílico (6×15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto crudo se separó por cromatografía en columna. En cada caso se indica la mezcla del eluyente.

(5S)-3-Metil-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21a)

0.69 g (45 %) Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 3:1 .

IR (película): 3063, 3030, 2964, 2930, 2871, 1687, 1605, 1496, 1453, 1425, 1359, 1251, 1113, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 1.21(d, 3H, CH₃-C3, J= 7.2), 1.67(dt, 1H, HA-C4, J₁= 12.8, J₂= 8.8), 2.12 (d, 1H, HB-C4, J₁= 12.8, J₂= 8.8, J₃= 2.6), 2.59-2.79 (m, 1H, CH-CO), 3.32-3.47(m, 2H, CH₂-O), 3.49-3.6(m, 1H, CH-N), 4.08(d, 1H, N-CHA-Ph, J= 15), 4.44(s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.89(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 7.15-7.4(m, 10H, 2Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 177.90, 137.79, 137.09, 128.67, 128.47, 128.38, 127.92, 127.70, 127.50, 73.20, 70.72, 54.96, 44.92, 35.52, 31.22, 16.77 .

EM (I E): m/z (%) 309(M⁺, 15), 188(100), 91(93), 65(6).

(5S)-3-Etil-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21b)

0.89 g (55 %). Aceite que en reposo solidificó a cristales café claro con un p.f.= 45-46 °C. Hexano/acetato de etilo 3:1 .

IR (película): 3056, 3029, 2965, 2926, 2864, 1688, 1604, 1496, 1453, 1427, 1368, 1266, 1124, 736, 697 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 0.95(t, 3H, CH₃-CH₂ J= 7.4), 1.24-1.54(m, 1H, HACH-C3), 1.72(dt, 1H, HAC4, J₁= 13, J₂= J₃= 9), 1.84-1.98(m, 1H, HB-CH-C3), 2.05(ddd, 1H, HB-C4, J₁= 13, J₂= 9, J₃= 3), 2.57(dc, 1H, CH-CO, J₁= 9, J₂= 4.5), 3.36-3.49(m, 2H, CH₂-O), 3.49-3.58(m, 1H, N-CH), 4.06(d, 1H, N-CH_A-Ph, J= 15), 4.39(d, 1H, O-CHA-Ph, J= 12), 4.43(d, 1H, O-CH_B-Ph, J= 12), 4.93(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 7.15-7.37(m, 10H, 2Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 177.11, 137.80, 137.09, 128.47, 128.38, 127.95, 127.71, 127.53, 127.25, 73.20, 70.85, 55.07, 44.80, 42.06, 28.27, 24.54, 11.27 .

EM (I E): m/z (%) 323(M⁺, 15), 202(100), 91(93), 65(6).

(5S)-3-Bencil-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21c)

1.22 g (63 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 3:1 .

IR (película): 3062, 3028, 2922, 2860, 1694, 1604, 1496, 1453, 1428, 1253, 1114, 739, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 1.79(dt, 1H, HAC-4, J₁= 13, J₂= J₃= 9), 1.90 (ddd, 1H, HBC-4, J₁= 13, J₂= 9, J₃= 3), 2.71(dd, 1H, J= 14, J= 9), 2.97(dc, 1H J= 9, J= 4), 3.24(dd, 1H, J= 14, J= 4), 3.29-3.36(m, 1H, N-CH), 3.37-3.43 (m, 2H, CH₂-O), 4.06(d, 1H, N-CHA-Ph, J= 15), 4.35(d, 1H, O-CHA-Ph, J= 12), 4.38(d, 1H, O-CH_B-Ph, J= 12), 4.93(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 7.07-7.33 (m, 15H, 3Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 176.25, 139.29, 137.74, 136.83, 129.19, 129.01, 128.37, 127.89, 127.73, 127.53, 127.26, 127.19, 126.21, 73.15, 70.63, 55.0, 44.88, 42.47, 37.14, 28.07 .

EM (I E): m/z (%) 385(M⁺, 40), 264(100), 91(94), 65(4).

(5S)-3-Alii-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21d)

0.67 g (40 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 3:1 .

IR (película): 3064, 3030, 2974, 2922, 2861, 1702, 1605, 1496, 1464, 1253, 1113, 915, 738, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 1.78(dt, 1H, HA-C4, J₁= 13, J₂= J₃= 9), 2.02 (ddd, 1H, HB-C4, J₁= 13, J₂= 9, J₃= 3), 2.14-2.22(m, 1H, HA-CH-C3), 2.58-2.65(m, 1H, HBCH-C3), 2.74(dc, 1H, CH-CO, J₁= 9, J₂= 4), 3.35-3.47(m, 2H, CH₂-O), 3.49-3.55(m, 1H, N-CH), 4.07(d, 1H, N-CH_A-Ph, J= 15), 4.38(d, 1H, O-CH_A-Ph, J= 12), 4.38(d, 1H, O-CH_B-Ph, J= 12), 4.42(d, 1H, O-CH_B-Ph, J= 12), 4.92(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 5.02-5.13(m, 2H, CH₂=C), 5.73-5.82 (m, 1H, -CH=), 7.15-7.39(m, 10H, 2Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 176.43, 137.72, 136.92, 135.76, 128.45, 128.37, 127.93, 127.70, 127.50, 127.26, 116.84, 73.16, 70.70, 55.07, 44.83, 40.28, 35.70, 28.05 .

EM (I E): m/z (%) 335(M⁺, 50), 279(48), 214(99), 167(68), 149(99), 91(100), 57(24).

(5S)-3-Prenil-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21e)

0.89 g (49 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 3:1 .

IR (película): 3087, 3063, 3030, 2965, 2918, 2858, 1686, 1605, 1496, 1453, 1379, 1254, 1113, 738, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 1.62(s, 3H, CH₃-C=), 1.69(s, 3H, CH₃-C=), 1.74(dt, 1H, HA-C4, J₁= 13, J₂= 8.6), 2.0(ddd, 1H, HB-C4, J₁= 13, J₂= 9, J₃= 2.8), 2.11-2.26(m, 1H, H_A-CH-C3), 2.44-2.62(m, 1H, H_B-CH-C3), 2.70 (dc, 1H, CH-CO, J₁= 8.8, J₂= 4.2), 3.34-3.42(m, 2H, CH₂-O), 3.45-3.60(m, 1H,

N-CH), 4.05(d, 1H, N-CH_A-Ph J= 15), 4.40(s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.94(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 5.05-5.13(m, 1H, =CH-CH₂), 7.15-7.33(m, 10H, 2Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 176.82, 137.79, 137.06, 133.80, 128.47, 128.38, 127.95, 127.70, 127.53, 127.23, 120.85, 73.21, 70.92, 55.11, 44.83, 40.94, 29.65, 27.95, 25.78, 17.89 .

EM (I E): m/z (%) 363(M⁺, 23), 242(98), 186(25), 91(100).

(5S)-3-Propargil-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21f)

0.81 g (53 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 3:1 .

IR (película): 3292, 3242, 3063, 3030, 2927, 2917, 2862, 2118, 1699, 1605, 1496, 1453, 1255, 1115, 739, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 1.88(t, 1H, HC≡C, J= 2.6), 2.02-2.21(m, 2H, C-4), 2.51-2.60(m, 2H, CH₂-C3), 2.80-2.94(m, 1H, CH-CO), 3.36-3.49(m, 2H, CH₂-O), 3.51-3.60(m, 1H, N-CH), 4.03(d, 1H, N-CH_A-Ph, J= 15), 4.41(s, 2H, O-CH₂-Ph), 4.96(d, 1H, N-CH_B-Ph, J= 15), 7.17-7.39(m, 10H, 2Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 175.15, 137.73, 136.66, 128.42, 128.01, 127.95, 127.74, 127.52, 127.33, 81.43, 73.21, 70.47, 69.82, 55.09, 44.89, 39.77, 27.77, 20.62 .

EM (I E): m/z (%) 333(M⁺, 47), 212(98), 91(100), 65(8).

PRODUCTOS DE ALQUILACION CON LA PIRROLIDINONA (19).

PROCEDIMIENTO GENERAL USANDO LHMS COMO BASE.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocaron 50 ml de THF seco, con agitación magnética, bajo atmósfera de argón y con un baño de hielo a 0 °C. Se inyectaron 1.3 ml (6.06 mmol, 1.2 eq.) de HMDS (hexametildisilazano) A los 15 minutos se adicionaron con jeringa 1.1 eq. (5.52 mmol) de n-BuLi en hexano, se dejó en agitación por una hora, después se cambió el baño de hielo por baño de acetona/hielo seco y se adicionaron con

aguja de transferencia (cánula) gota a gota 1.48 g (5.01 mmol) del sustrato **19** disueltos en 15 ml de THF anhidro, se dejó en agitación por 4 h a -30 °C. Posteriormente a esa temperatura se inyectaron gota a gota 5.01 mmol del agente alquilante. Al terminar la reacción (3.0 h) se adicionaron 15 ml de solución de NH₄Cl y 15 ml de H₂O, se extrajo con éter etílico (5×20 ml) se eliminó el disolvente en el rotavapor y el concentrado se diluyó con 15 ml de salmuera, se extrajo con éter etílico (6×15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto crudo se separó por cromatografía en columna.

(5S)-3-Metil-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21a)

0.58 g (44 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 4:1 .
(Ver datos espectroscópicos en pág. 70).

(5S)-3-Etil-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21b)

0.52 g (40 %). Cristales café claro con un p.f.= 45-46 °C (Et₂O).
Hexano/acetato de etilo 4:1. (Ver datos espectroscópicos en pág. 71).

(5S)-3-Alil-N-bencil-5-benciloximetil-2-pirrolidinona (21d)

0.36 g (36 %). Aceite amarillo. Hexano/acetato de etilo 4:1 .
(Ver datos espectroscópicos en pág. 72).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3233-98.
- 2.- Klyne, W.; Buckingham, J. *Atlas of Stereochemistry*, Chapman and Hall: London, 2 Ed., 2 Vol., **1978**.
- 3.- Buckingham, J.; Hill, R. A. *Atlas of Stereochemistry, Supplement*; Chapman and Hall: London, 2 Ed., **1986**.
- 4.- Morrison, J. D.; Scott, J. W., Eds. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 4, *The Chiral Carbon Pool and Chiral Sulphur, Nitrogen, Phosphorus and Silicon Centers*; Academic Press: Orlando, **1984**.
- 5.- (a) Seebach D.; Imwinkelried, R.; Weber, T. en *Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R. Ed., Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, Vol. 4, pp. 176, **1986**.
(b) Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis Construction of Chiral Molecules Using Aminoacids*; John Wiley & Sons Inc: New York, **1987**.
(c) Monn, J. A.; Valli, M. J.; True, R. A.; Schoepp, D. D.; Leander, J. D.; Lodget, D. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 95-98.
(d) Moody, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4667-70.
(e) Attwood, M. R.; Carr, M. G.; Jordan, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 283-84.
(f) Thanh, G. V.; Célérier, J. P.; Lhomme, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2211-12.
(g) Herdeis, C.; Hubmann, H. P.; Lotter, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 351-54.
(h) Tamura, N.; Matsushita, Y.; Iwama, T.; Harada, S.; Kishimoto, S.; Itoh, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1199-1212.
(i) Ezquerro, J.; Escorbano, A.; Rubio, A.; Remuñan, M. J., Vaquero, J. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2613-26.

- 6.- (a) Silverman, R. B.; Levy, M. A. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 815-818.
(b) Petersen, J. S.; Fels, G.; Rapoport, H.
J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 4539-47.
(c) Brown, H. C.; Choi, Y. M.; Narasimhan, S.
Inorg. Chem. **1981**, 20, 4454-56.
(d) Brown, C. A.; Barton, D.; Sivaram, S. *Synthesis* **1974**, 434-36.
- 7 - Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Yruretagoyena, B.; Rubio, A.; Carreño, M. C.;
Escribano, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2925-30.
- 8.- Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Vaquero, J. J.; Matía, M. P.; Martín, J.;
Díaz, A.; García Navío, J. L.; Deeter, J. B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4327-31.
- 9.- Kato, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S.
Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 5743-46.
- 10.- (a) Thottathil, J. K.; Moniot, J. L.; Mueller, R. H.; Wong, M. K. Y.;
Kissick, T. P. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3140-43.
(b) Thottathil, J. K.; Przybyła, C.; Malley, M.; Gougoutas, J. Z.
Tetrahedron Lett. **1986**, 27, 1533-36.
- 11.- Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2424-26
- 12.- Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Yruretagoyena, B.; Escribano, A.;
Sánchez-Ferrando, F. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8665-78.
- 13.- Dikshit, D. K.; Panday, S. K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1920-24.
- 14.- (a) Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *Tetrahedron
Lett.* **1991**, 32, 2679-82.
(b) August, R. A.; Khan, J. A.; Moody, C. M.; Young, D. W.
Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 4617-20.
- 15 - (a) Baldwin, J. E.; Moloney, M. G.; Shim, S. B.
Tetrahedron Lett. **1991**, 32, 1379-80
(b) Hanessian, S.; Ratovelomanana, V. *Synlett* **1990**, 501-3
- 16 - Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M. G.; Hokelek, T.
Tetrahedron **1989**, 45, 7459-68.

- 17.- (a) Hagen, T. J. *Synlett* **1990**, 63-66.
(b) Garvey, D. S.; May, P. D.; Nadzan, A. M.
J. Org. Chem. **1990**, 55, 936-40.
- 18.- (a) Woo, K. C.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6949-52.
(b) Ikota, N.; Hanaki, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2712-18.
- 19.- Panday, S. K.; Griffart-Brunet, D.; Langlois, N.
Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 6673-76.
- 20.- Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Mico, I.; Nájera, C.
Tetrahedron: Asymmetry **1994**, 5, 921-26.