ESTUDIO DE LA REACCIÓN EN MEDIO ÁCIDO DE DIVERSAS *N*-FENIL-*N*-(1-FENILHEX-5-EN-1-IL)ACETAMIDAS. SÍNTESIS DE NUEVOS *O*-ACETIL-γ-AMINOALCOHOLES MEDIANTE MIGRACIÓN INESPERADA DEL GRUPO ACETILO

EDGAR MAURICIO DE JESÚS ACELAS MANTILLA



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2012

ESTUDIO DE LA REACCIÓN EN MEDIO ÁCIDO DE DIVERSAS *N*-FENIL-*N*-(1-FENILHEX-5-EN-1-IL)ACETAMIDAS. SÍNTESIS DE NUEVOS *O*-ACETIL-γ-AMINOALCOHOLES MEDIANTE MIGRACIÓN INESPERADA DEL GRUPO ACETILO

EDGAR MAURICIO DE JESÚS ACELAS MANTILLA

Trabajo de grado para optar al título de Químico

DIRECTOR:

JUAN MANUEL URBINA GONZALEZ, Químico, Dr. rer. nat.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER FACULTAD DE CIENCIAS ESCUELA DE QUÍMICA BUCARAMANGA 2012

"Настоящее познание дается сердцем.

Мы знаем только то, что любим."

Лев толстой

"El verdadero conocimiento está dado por el corazón.

Solamente sabemos aquello que amamos".

Leo Tolstoi

AGRADECIMIENTOS

Manifiesto mis más sinceros agradecimientos:

A la Universidad Industrial de Santander, específicamente a la Dirección de Investigación y Extensión de Facultad DIEF por el apoyo económico suministrado mediante el proyecto 5171.

A mi maestro, el profesor Juan Manuel Urbina González, por tan útiles consejos y "truquillos". Además por su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida.

Al profesor Vladimir Kouznetsov, por afianzar mi pasión por la química orgánica.

A la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander, por su colaboración con las diferentes técnicas instrumentales utilizadas en este proyecto.

A la Dra. Elena Stashenko y al CENIVAM por su colaboración en la toma de los datos de CG-MS.

Al Dr. Markus Doerr y al Grupo de Investigación en Bioquímica Teórica (GBQT) de la Universidad Industrial de Santander por su apoyo y orientación en el estudio conformacional llevado a cabo en este trabajo.

A Sebastian y Jose por hacerme ver que la química siempre puede sacarte un par de sonrisas.

A mis compañeros del LQOBio, por compartirme sus experiencias y consejos.

A mis amigos, quienes recorrieron junto a mí esta etapa y a quienes debo el entusiasmo para continuar con mis proyectos.

Título: ESTUDIO DE LA REACCIÓN EN MEDIO ÁCIDO DE DIVERSAS *N*-FENIL-*N*-(1-FENILHEX-5-EN-1-IL)ACETAMIDAS. SÍNTESIS DE NUEVOS *O*-ACETIL-γ-AMINOALCOHOLES MEDIANTE MIGRACIÓN INESPERADA DEL GRUPO ACETILO*

Autor: ACELAS MANTILLA, Edgar Mauricio de Jesús**

Palabras clave: Acetamidas, estudio de reactividad, migración de acetilo, O-acetil-γaminoalcoholes.

Resumen:

Los compuestos quinolínicos y tetrahidroquinolínicos son de gran importancia, no solamente debido a la gran variedad de actividad biológica que presentan, sino también a la diversidad de rutas sintéticas que permiten el acceso a estos heterociclos. Los intentos sintéticos incluyen gran variedad de reacciones, dentro de las cuáles vale la pena resaltar la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts de homoalilaminas propuesta por Kouznetsov *et al.* debido a su versatilidad, buenos rendimientos y la gran variedad de sustituyentes que pueden incluirse en el producto final. No obstante, la preparación de 2-fenetiltetrahidrolepidinas mediante este método resultó ser poco selectiva.

Por esta razón se modificó esta metodología de ciclación mediante una *N*-acetilación de los sustratos, accediendo a diversas *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas, con el objetivo de dirigir la reacción hacia la formación mayoritaria de 2-fenetiltetrahidrolepidinas.

Debido a la gran variedad de productos que pueden formarse mediante reacción en medio ácido de las *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas sintetizadas, se estudió en este trabajo su comportamiento químico utilizando PPA en ausencia de disolventes. En ningún caso fue posible obtener las 2-fenetiltetrahidrolepidinas ya que la reacción llevó a la formación de *O*-acetil-γ-aminoalcoholes mediante una migración inesperada del grupo acetilo.

Los productos finales obtenidos son análogos de un sin número de compuestos, de los cuales resalta su importancia farmacológica.

^{*} Proyecto de Grado

^{**} Universidad Industrial de Santander. Facultad de ciencias. Escuela de Química. Juan Manuel Urbina González, Dr. *rer. nat.*

Title: STUDY ON THE REACTION FOR DIFFERENT *N*-PHENYL-*N*-(1-PHENYLHEX-5-EN-1-YL)ACETAMIDES IN ACID MEDIA. SYNTHESIS OF NEW *O*-ACETYL-γ-AMINOALCOHOLS VIA AN UNEXPECTED ACETYL GROUP MIGRATION*

Author: ACELAS MANTILLA, Edgar Mauricio de Jesús**

Key words: Acetamides, reactivity study, acetyl migration, *O*-acetyl-γ-aminoalcohols.

Abstract:

Quinolinic and tetrahydroquinolinic compounds have remarkable importance, not only due to their wide diversity in terms of biological activity, but to the multiple synthetic pathways that allow access to these heterocyclic systems. Synthetic attempts include several reactions. Friedel-Crafts' intramolecular cyclization of homoallylamines proposed by Kouznetsov *et al.* is highlighted among others because of its versatility, excellent yields and the diversity of substituents that can be included in the final product. Nevertheless, preparation of 2-phenethyltetrahydrolepidines using this method showed poor selectivity.

Based on the results previously mentioned, this methodology was modified by means of *N*-acetylation of the substrates, accessing to different *N*-phenyl-*N*-(1-phenylhex-5-en-1-yl)acetamides aiming to direct the reaction to the formation of 2-phenethyltetrahydrolepidines as the main product.

Due to the diversity of products that can be formed during the reaction of different *N*-phenyl-*N*-(1-phenylhex-5-en-1-yl)acetamides in acid media, the chemical behavior of these compounds using PPA under solvent-free conditions was studied in this work. It was not possible to achieve the isolation of 2-phenethyltetrahydrolepidines because the reaction conducted to the formation of *O*-acetyl-y-aminoalcohols via an unexpected acetyl migration.

The final products obtained are analogues to several compounds, whose pharmacology importance is highlighted.

^{*} Undergraduate dissertation

^{**} Universidad Industrial de Santander. Faculty of sciences. School of chemistry. Juan Manuel Urbina González, Dr. *rer. nat*.

CONTENIDO

		Pág.
INTRODU	CCIÓN	21
1. ESTAI	DO DEL ARTE	22
1.1 Pro	oductos naturales: importancia	22
1.2 Qu	inolinas y tetrahidroquinolinas	22
1.3 Ald Ior	caloides derivados de los árboles <i>Galipea officinalis</i> y G ngiflora	alipea 23
1.4 Mé	todos sintéticos para acceder a quinolinas y tetrahidroc	juinolinas 25
1.4.1	Reacción de Povarov	26
1.4.2	Ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts	27
1.5 Sír	ntesis de tetrahidroquinolinas 2-fenetil sustituidas	29
1.5.1	Hidrogenación catalítica de sistemas insaturados	29
1.5.2	Hidrogenación enantioselectiva de quinolinas	30
1.5.3	Alquilación de α-aminonitrilos	30
1.6 Re	arreglo de Fries en acetamidas	32
1.7 γ-a	aminoalcoholes	33
1.7.1	Síntesis de γ-aminoalcoholes	35
2. PLAN	FEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
3. HIPÓT	ESIS DEL TRABAJO	40
4. OBJE	ΓΙνος	41
4.1 Ob	jetivo General	41
4.2 Ob	jetivos Específicos	41

5. P/	ARTE EXPERIMENTAL	42
5.1	Materiales y reactivos	42
5.2	Técnicas analíticas	42
5.3	Síntesis de las <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas	44
5.4	Síntesis de los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo	51
5.5	Síntesis de los acetatos de 4-(<i>N</i> -fenilacetamido)-6-fenilhexan-2	-ilo56
6. DI	SCUSIÓN DE RESULTADOS	67
6.1	Síntesis de las N-fenil-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas	68
6.2	Síntesis de los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo	84
6. il)	2.1 Estudio preliminar de la reacción de las <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -(1-fenilhex-5- acetamidas en PPA	-en-1- 84
6. (fe	2.2 Síntesis de los productos de migración, acetatos de 6-fenil-4- enilamino)hexan-2-ilo	89
6. de	2.3 Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los ac e 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo 3a-f	etatos 94
6.3	Preparación de los acetatos de 4-(<i>N</i> -fenilacetamido)-6-fenilhex	an-2-ilo 96
6.	3.1 Control del avance de la reacción	96
6. de	3.2 Estudio de una metodología "one pot" para la síntesis de los erivados 4a-f	97
6.	3.3 Productos de acetilación	98
6.	3.4 Evidencia de isómeros conformacionales del compuesto 4f	103
6.4	Evaluación <i>in-silico</i> del potencial farmacológico de los compu sintetizados	estos 106
7. CO	ONCLUSIONES	110
8. RI	ECOMENDACIONES	112
CITAS	BIBLIOGRÁFICAS	113
	OGRAFÍA	110

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Resultados de IR comparativos entre la amina de partida 1d (arriba)
y el producto de acetilación 2d (abajo)69
Figura 2. Fragmentograma del producto 2c70
Figura 3. Simulación del sistema de espines del protón alílico considerando un
espectro de primer orden con un sistema de 5 espines del tipo AA'MXX'72
Figura 4. Ampliación en región aromática del espectro de resonancia magnética
nuclear de APT (100 MHz, CDCl ₃) del compuesto 2b 73
Figura 5. Espectro de resonancia magnética nuclear HMBC del compuesto 2c74
Figura 6. Cromatograma y espectro de ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) del
compuesto 2f con ampliación en la región de multipletes alílicos76
Figura 7. Proyecciones de Newman para el sistema alílico de los posibles
confórmeros α y β del compuesto 2f. Izquierda: según cálculos teóricos;
derecha: según Ec. 1
Figura 8. Estructura de los posibles confórmeros para el compuesto 2f80
Figura 9. Interacción del protón H_2 del alilo con el oxígeno del grupo carbonilo
para el confórmero $2f_{eta}$. Se observa que H_2 está dentro de la zona de protección
del enlace C=O80
Figura 10. Espectro HMBC del compuesto 2f. Ampliación en campo alto. Se
aprecia el carácter diastereotópico de los protones H_3 en cada uno de los
confórmeros81
Figura 11. Monitoreo del avance de reacción del compuesto 2c en PPA a 90°C
mediante CG85
Figura 12. Cromatograma del compuesto 3c
Figura 13. Espectro de IR del compuesto 3d. Se señalan las bandas
características

Figura 14. Cromatograma de la fracción posterior recogida mediante
cromatografía de columna del crudo de reacción del compuesto 3b89
Figura 15. Ampliación en la región de las señales correspondientes a los protones
y carbonos 4α y 4β del espectro HSQC del compuesto 3b 92
Figura 16. Ampliación en región aromática para protones m' del compuesto 3b92
Figura 17. Cromatograma comparativo del avance de reacción para la acetilación
del compuesto 3b 96
Figura 18. Comparación de los espectros de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) del
compuesto 4d. (ampliación en campo alto). Arriba: uno de los diastereómeros
separado; abajo: mezcla diastereomérica100
Figura 19. Cromatograma con método modificado para el compuesto 4f103
Figura 20. Ampliación a campo alto del espectro ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) del
compuesto 4f

LISTA DE ESQUEMAS

Pág.

Esquema 1. Algunos productos naturales con importante actividad biológica23
Esquema 2. Algunos alcaloides extraídos del árbol G. officinalis24
Esquema 3. Algunos alcaloides extraídos del árbol G. longiflora25
Esquema 4. Esquema general de la reacción de Povarov26
Esquema 5. Formación de la 1,2,3,4-tetrahidro-1,4,4-trimetilquinolina a partir
de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metil-2-butenil)anilina27
Esquema 6 . Ciclación intramolecular de diversas <i>N</i> -fenil- α -2-propen-1-ilaminas .28
Esquema 7. Ciclación tipo Friedel-Crafts utilizando radiación microondas28
Esquema 8. Síntesis de algunos alcaloides presentes en G. officinalis propuesta
por O'Byrne <i>et al</i> 29
Esquema 9. Etapa clave de la síntesis enantioselectiva de la (-)-galipeina 530
Esquema 10. Introducción del grupo nitrilo en la posición 2 de la
tetrahidroquinolina 32
Esquema 11. Alquilación de tetrahidroquinolinas 2-nitrilo sustituidas
Esquema 12. Formación de tetrahidroquinolinas mediante hidrogenólisis31
Esquema 13. Reacción de Fries en ésteres fenólicos
Esquema 14. Reacción de Fries sobre 2-azetidinonas
Esquema 15. Rearreglo tipo foto-Fries sobre anilidas
Esquema 16. Algunos γ -aminoalcoholes con sobresaliente actividad biológica34
Esquema 17. Algunos γ-aminoalcoholes usados como fármacos antidepresivos
y antibióticos anti-tumorales35
Esquema 18. Reducción de β-enaminocetonas
Esquema 19. Síntesis de γ-aminoalcoholes mediante reacción en tándem37
Esquema 20. γ-aminoalcoholes como catalizadores asimétricos en reacciones
de adición

Esquema 21. Reactividad en medio ácido de las <i>N</i> -fenil-α-2-propen-1-
ilbencenpropanaminas 60. Formación de múltiples productos
Esquema 22. Posibles productos de reacción de las <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -(1-fenilhex-5-en-1-
il)acetamidas 63 en PPA
Esquema 23 . Esquema general de síntesis de los O-acetil- γ -aminoalcoholes <u>3</u> 40
Esquema 24. Resumen de resultados obtenidos durante el estudio de la
reacción en PPA67
Esquema 25. Síntesis de las amidas 2a-f68
Esquema 26. Posible ruta de fragmentación para el producto 2c7
Esquema 27. Ciclación de Friedel-Crafts y rearreglo de Fries para el compuesto
2c87
Esquema 28. Reacción de formación de la hidrazona del posible producto de
reacción
Esquema 29. Síntesis de los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo 3a-f89
Esquema 30. Mecanismo propuesto para la migración del acetilo en medio
ácido de las N-fenil-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas 2a-f94
Esquema 31. Mecanismo propuesto por Wintersteiner et al. para la formación
de las sales cuaternarias de la Jervisina98
Esquema 32. Hidrólisis del ión N-fenil-2-fenil-1,3-oxazinio en medio básico98
Esquema 33. Resultado de metodología experimental "one pot" para acceder al
compuesto 4b 98
Esquema 34. Reacción general de acetilación de los compuestos 3a-f98

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales señales de IR [v, cm ⁻¹] para cada uno de las acetamidas
2a-f sintetizadas70
Tabla 2. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento del protón alílico
de los diferentes compuestos 2a-e y 2f (α y β) resultante de la comparación con el
sistema simulado72
Tabla 3. Señales de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) para los compuestos 2a-e75
Tabla 4. Señales de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) para los compuestos 2a-e75
Tabla 5. Valores energéticos calculados para los diferentes confórmeros
Tabla 6 . Ángulos diedros (Φ_1 y Φ_2) del protón H ₂ del alilo para los diferentes
confórmeros calculados y de la solución de la ecuación de Garbisch78
Tabla 7. Ángulos diedros calculados mediante la ecuación de Garbisch para los
compuestos 2a-e
Tabla 8. Señales de ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) para el compuesto 2f. 83
Tabla 9. Señales de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) para el compuesto 2f83
Tabla 10. Comparación del porcentaje de área del cromatograma de avance de
reacción del compuesto 2c 85
Tabla 11. Principales señales de IR [v, cm ⁻¹] para cada uno de los compuestos 3a-
f sintetizados90
Tabla 12. Señales de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) para los compuestos 3b y 3c93
Tabla 13. Señales de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) para los compuestos 3b y 3c.93
Tabla 14 . Bandas de absorción IR [ν , cm ⁻¹] para los compuestos 4a-f
Tabla 15. Señales de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) para los compuestos 4a-e101
Tabla 16. Señales de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) para los compuestos 4a-e102
Tabla 17. Señales de ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) para el compuesto 4f. 105
Tabla 18. Señales de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) para el compuesto 4f105

Tabla 19. Resultados del cribado in silico de toxicidad realizado utilizando	o OSIRIS
property explorer. ⁵¹	107
Tabla 20. Resultados del cribado in silico de algunas propiedades farmad	cológicas
realizado utilizando OSIRIS property explorer. ⁵¹	108

LISTA DE ANEXOS

Anexo A: Espectros IR de los compuestos sintetizados125
A1. N-fenil-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2a
A2. N-(4-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2b126
A3. N-(4-metoxifenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2c
A4. N-(4-bromofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2d
A5. N-(4-fluorofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2e 128
A6. N-(2-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2f 128
A7. Acetato de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo 3a 129
A8. Acetato de 6-fenil-4-(4-metilfenilamino)hexan-2-ilo 3b 129
A9. Acetato de 6-fenil-4-((4-metoxifenil)amino)hexan-2-ilo 3c 130
A10. Acetato de 6-fenil-4-(4-bromofenilamino)hexan-2-ilo 3d 130
A11. Acetato de 6-fenil-4-((4-fluorofenil)amino)hexan-2-ilo 3e 131
A12. Acetato de 6-fenil-4-((2-metilfenil)amino)hexan-2-ilo 3f 131
A13. Acetato de 4- <i>N</i> -(fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4a 132
A14. Acetato de 4-N-(4-metilfenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4b132
A15. Acetato de 4-N-(4-metoxifenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4c133
A16. Acetato de 4-N-(4-bromofenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4d133
A17 Acetato de 4-N-(4-fluorofenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4e134
A18 Acetato de 4-N-(2-metilfenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4f134

los135	Anexo B: Fragmentogramas de los compuestos sinte
136	B1. N-fenil-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2a
2 b 136	B2. N-(4-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetan
a 2c 136	B3. N-(4-metoxifenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)aceta

B4. N-(4-bromofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2d	137
B5. N-(4-fluorofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2e	137
B6. N-(2-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2f	137

Anexo C: espectros de RMN de los compuestos sintetizados	138
C1. <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2a	139
C2. N-(4-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2b	140
C3. N-(4-metoxifenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2c	141
C4. N-(4-bromofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2d	144
C5. N-(4-fluorofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2e	145
C6. N-(2-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2f	146
C7. Acetato de 6-fenil-4-(4-metilfenilamino)hexan-2-ilo 3b	148
C8. Acetato de 6-fenil-4-(4-metoxifenilamino)hexan-2-ilo 3c	151
C9. Acetato de 4-(<i>N</i> -fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4a	152
C10. Acetato de 4-(<i>N</i> -(4-metilfenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4b	153
C11. Acetato de 4-(N-(4-metoxifenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4c	155
C12. Acetato de 4-(N-(4-bromofenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4d	156
C13. Acetato de 4-(N-(4-fluorofenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4e	160
C14. Acetato de 4-(N-(2-metilfenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4f	163

Anexo D: Estructuras calculadas de los diferentes confórmeros del
compuesto 2f 160

ABREVIATURAS

Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
APT	Experimento de resonancia magnética nuclear (Attached proton test)
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
Biphep	Bifenilfosfina
° C	Grados Celsius
cm ⁻¹	Centrímetros recíprocos
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
d	doblete (multiplicidad en ¹ H-RMN)
DMPU	3,4,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona
EtOH	Etanol
НМРА	hexametilfosforamida
hv	Radiación electromagnética
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
ி	Constante de acoplamiento a n enlaces
LDA	Diisopropilamiduro de litio
т	Multiplete (multiplicidad en ¹ H-RMN)
M ^{.+}	lón molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol

Min	Minutos
mL	Mililitros
MM	Masa molar
mmol	Milimoles
m/z	Relación masa-carga
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
NMP	N-metill-2-pirrolidona
OMe	Metoxilo
OTMS	Trimetilsililo
Ph	Fenilo
PPA	Ácido Polifosfórico
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de retención en TLC
RMN	Resonancia magnética nuclear
S	Singulete (multiplicidad en ¹ H-RMN)
r.t.	Room temperature (temperatura ambiente)
TBDMSO	tert-butildimetilsililoxi
<i>t</i> -BuLi	ter-Butil litio
TfOH	Ácido trifluorometanosulfónico
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
t _R	Tiempo de retención
Yb(OTf) ₃	Trifluorometanosulfonilo de iterbio (Triflato de iterbio)

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de la química orgánica sintética es contribuir con el fortalecimiento de las librerías de compuestos que muestren actividad biológica eficaz en el tratamiento de diversas enfermedades que causan un desmejoramiento de la calidad de vida del hombre. El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular de la Universidad Industrial de Santander, comprometido en la lucha contra varias de estas enfermedades realizando aportes desde la Química Medicinal mediante la síntesis de compuestos biológicamente activos, desarrolla y evalúa además nuevas rutas sintéticas que permitan un acceso fácil a novedosos sistemas mediante metodologías amigables con el medio ambiente.

El estudio de las reacciones en química orgánica es de vital importancia para el desarrollo y optimización de las diferentes rutas que permitan acceder a núcleos estructurales de interés. A través de este proceso pueden establecerse claramente, no solamente la estructura de los productos generados a partir de una metodología propuesta, sino también recoger evidencia que facilite comprender los cambios observados en los sistemas moleculares a través de una aproximación mecanística de los mismos.

Toda la información recopilada durante este proceso permite a los investigadores en el área de la Química Medicinal tomar mejores decisiones que faciliten definir rutas acertadas en la síntesis y posterior evaluación de la actividad biológica de un conjunto de moléculas objetivo.

Así, durante este trabajo se estudió el comportamiento químico de diversas *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas en medio ácido (PPA) observándose una interesante migración del grupo acetilo, generando nuevos *O*-acetil- γ -aminoalcoholes. La identificación de los productos finales se realizó por IR, EM y ¹H/¹³C-RMN. Se propone además una posible ruta para la formación de estos *O*-acetil- γ -acetil- γ -aminoalcoholes.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1 Productos naturales: importancia

El estudio, y modificación química de los compuestos de origen natural y particularmente de compuestos heterocíclicos nitrogenados constituye uno de los campos más importantes y versátiles de la química orgánica. Estas moléculas se encuentran con facilidad en la naturaleza (tanto en plantas como en animales) haciendo parte de diversas estructuras con diferentes grados de reactividad y amplia gama de actividad biológica. Las aplicaciones de estos compuestos van desde su utilización como pesticidas en diversos cultivos hasta su aplicación como tratamiento terapéutico de diversas enfermedades incluyendo su comercialización como fármacos. ¹⁻⁴

1.2 Quinolinas y tetrahidroquinolinas

Uno de los grupos más representativos dentro de los productos naturales que presentan variedad de actividad biológica corresponde a los alcaloides. Dentro de este grupo de moléculas podemos destacar aquellas que contienen en su estructura el esqueleto quinolínico y tetrahidroquinolínico, no solo porque representan un amplio número de compuestos sino porque presentan en su mayoría actividades antiparasitarias, algunas de ellas utilizadas en el tratamiento de la Leihsmaniasis (1a-b), el tratamiento de la malaria (1c), como antibióticos antitumorales (1d) y contra el parásito *T. cruz*i (1e).⁵



Esquema 1. Algunos productos naturales con importante actividad biológica.

Además de la actividad biológica, las quinolinas son precursores fundamentales utilizados en una gran variedad de nanoestucturas y mesoestructuras con funciones fotónicas y electrónicas mejoradas. Las quinolinas también han sido utilizadas en el estudio de procesos bio-orgánicos y bio-organometálicos.⁶ La gran variedad de estructuras que contienen estos núcleos heterocíclicos, su reactividad y su diversidad en cuanto a su actividad biológica hacen del estudio de este tipo de compuestos un tema de interés y de actualidad.

1.3 Alcaloides derivados de los árboles Galipea officinalis y Galipea longiflora

El género Galipea se compone de alrededor de 20 especies diferentes, las cuales se encuentran principalmente en la parte norte de Sur América. De estas especies

se destaca el árbol *G. officinalis* nativo de las montañas de Venezuela. Extractos de este árbol se utilizan principalmente para el tratamiento de afecciones como dispepsia, disentería, diarrea, algunos estados paralíticos, fiebre y la tuberculosis.⁷ Los alcaloides extraídos de su corteza contienen en su estructura el núcleo de la tetrahidrolepidina, entre ellos se destacan los alcaloides mostrados en el **Esquema 2**.

Esquema 2. Algunos alcaloides extraídos del árbol G. officinalis.



De forma semejante, el árbol *G. longiflora,* que se encuentra principalmente en territorio boliviano, contiene en sus extractos alcaloides derivados de la quinolina con sustituyentes semejantes a aquellos presentes en la especie *G. officinalis* (**Esquema 3**). Estos compuestos mostraron tener actividad biológica potente contra la leihsmaniasis cutánea y otras propiedades gastroprotectoras.⁸ Además, han mostrado resultados promisorios en los ensayos biológicos de actividad antiprotozoaria, retroviral, citotóxica y contra la tuberculosis.⁹⁻¹¹

Esquema 3. Algunos alcaloides extraídos del árbol G. longiflora.



1.4 Métodos sintéticos para acceder a quinolinas y tetrahidroquinolinas

Existen diferentes métodos para la construcción del anillo quinolínico, entre ellos los bien conocidos métodos de Friedlaender, Skraup, Doebner-Von Miller¹², Pfitzinger, Conrad-Limpach y Combes⁵ así como sus diversas modificaciones¹³⁻¹⁵ que involucran en algunos casos la utilización de metodologías más amigables con el medio ambiente como la utilización de surfactantes en un medio acuoso de reacción⁶ y el uso de soportes sólidos ácidos.¹⁶

1.4.1 Reacción de Povarov

Una de las rutas sintéticas más versátiles que permite obtener directamente de manera rápida y sencilla tetrahidroquinolinas sustituídas es la reacción de imino-Diels-Alder (reacción de Povarov), la cual ha sido también estudiada en nuestro laboratorio (**Esquema 4**). La reacción inicia mediante la condensación de una amina y un aldehído para generar una imina que actúa como dieno. La imina recién formada reacciona con alquenos activados para formar el núcleo tetrahidroquinolínico. Esta reacción presenta la ventaja de generar, bajo las condiciones adecuadas, la eliminación de algunos grupos permitiendo la aromatización del sistema para obtener de manera directa las quinolinas.¹⁷

Esquema 4. Esquema general de la reacción de Povarov.



1.4.2 Ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts

Las reacciones de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts han sido ampliamente utilizadas gracias a la versatilidad de la ciclación 6-*exo-(tet)trig* en la síntesis de derivados cíclicos y heterocíclicos. Una de las aproximaciones a la síntesis de tetrahidrolepidinas (4-metilquinolina) empleando una reacción de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts consiste en la reacción de la *N*-metilanilina **15** y el 3-metil-2-butendifenilfosfato **16** para formar la 1,2,3,4-tetrahidro-1,4,4-trimetilquinolina **18** y la *N*-metil-*N*-(3-metil-2-butenil)anilina **17**. De esta manera, **17** puede convertirse en **18** a través de una reacción de ciclación intramolecular 6-*endo-trig* en condiciones ácidas, con elevada eficiencia (89% de rendimiento).¹⁸

Esquema 5. Formación de la 1,2,3,4-tetrahidro-1,4,4-trimetilquinolina a partir de la *N*-metil-*N*-(3-metil-2-butenil)anilina.



Así mismo, la reacción de alquilación electrofílica intramolecular ha sido estudiada por *Kouznetsov* y colaboradores en la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidrolepidinas **20** con buenos rendimientos.¹⁹ No obstante, se observó también la formación de los respectivos alcoholes **21** producto de la reacción entre el carbocatión intermedio y el agua presente en el medio. Cabe resaltar que la reacción de cierre de anillos está descrita por las reglas de Baldwin, en las que para sistemas trigonales (como

las *N*-fenil- α -2-propen-1-ilbencenpropanaminas sintetizadas en este trabajo), las ciclaciones 3 a 7-*exo-trig* resultan favorecidas.²⁰

Esquema 6. Ciclación intramolecular de diversas N-fenil-α-2-propen-1-ilaminas



R= Aril; hetaril; *n*-propil; fenetil R¹= H; Me; OMe; Cl; Br; F R²= H; OMe R³= H; OMe; *i*-Pr; alil

Existen pocas referencias que involucren una reacción de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts y el uso de radiación microondas. En el reporte más representativo, Afonso y colaboradores lograron sintetizar hidrocarburos policíclicos fusionados a través de esta reacción sobre un soporte sólido, libre de disolventes, utilizando microondas.²¹ Los sustratos utilizados fueron 1-bromo-ω-arilalcanos, los cuales fueron inmovilizados sobre sílica. Los compuestos sintetizados se prepararon a partir de una secuencia de doble alquilación, empleando un horno microondas doméstico convencional para la irradiación de las muestras adsorbidas. El **Esquema 7** muestra el método general de preparación empleado.

Esquema 7. Ciclación tipo Friedel-Crafts utilizando radiación microondas.



1.5 Síntesis de tetrahidroquinolinas 2-fenetil sustituidas

Diversas rutas sintéticas se han propuesto para acceder a este tipo de estructuras, algunas de ellas involucrando incluso selectividad en la formación de uno de los estereoisómeros en este tipo de compuestos. A continuación se mencionan algunas de ellas.

1.5.1 Hidrogenación catalítica de sistemas insaturados

Algunos alcaloides 2-fenetiltetrahidrolepidínicos encontrados principalmente en el árbol *G. officinalis* han sido sintetizados mediante diferentes métodos. En la síntesis propuesta por O'Byrne *et al.* se utilizan bromuros derivados del ácido cinámico, los cuales mediante una secuencia de reacciones sencillas (que involucran un intercambio Br-Li, su posterior reacción con quinolina y reducción mediante hidrogenación) permiten acceder a los alcaloides respectivos en forma de mezcla racémica.²²

Esquema 8. Síntesis de algunos alcaloides presentes en *G. officinalis* propuesta por O'Byrne *et al.*



1.5.2 Hidrogenación enantioselectiva de quinolinas

Varios esfuerzos sintéticos han permitido desarrollar metodologías enantioselectivas para la síntesis de estos alcaloides. Yang *et al.* reportaron una metodología en la que la hidrogenación del sistema quinolínico **28** previamente formado es la etapa clave en la formación de la (-)-galipeina 5. En esta etapa se lleva a cabo una hidrogenación asimétrica catalizada por iridio y diversos ligandos, en la que el (S)-BINAP y el (S)-MeO-Biphep mostraron un mayor rendimiento de reacción y un mayor exceso enantiomérico (**Esquema 9**).²³

Esquema 9. Etapa clave de la síntesis enantioselectiva de la (-)-galipeina 5.



(S)-MeO-Biphep : Rto= 94% e.e. 96%

1.5.3 Alquilación de α-aminonitrilos

Otras aproximaciones se basan en la alquilación de α-aminonitrilos.²⁴ En esta ruta se activa la tetrahidroquinolina **32** mediante electrólisis para permitir la unión del nitrilo en la posición 2 obteniéndose una mezcla diastereomérica de **33** en relación 60:40.

Esquema 10. Introducción del grupo nitrilo en la posición 2 de la tetrahidroquinolina **32**.



Luego, ocurre la formación mediada por base de un carbanión, el cual es estabilizado por parte del grupo –CN; esto facilita la posterior sustitución de la tetrahidroquinolina carbaniónica con diversos ioduros de alquilo para la obtención de tetrahidroquinolinas 2,2-nitriloalquil sustituídas **34**, las cuales tras una decianación reductiva permiten acceder a estructuras semejantes a los alcaloides extraídos de los árboles del género *Galipea* **35**.

Esquema 11. Alquilación de tetrahidroquinolinas 2-nitrilo sustituidas.



La amina 36 es liberada posteriormente mediante hidrogenólisis catalizada por Pd(OH)₂-C en metanol y acetato de etilo, utilizando una atmósfera de hidrógeno tal y como se muestra en el **Esquema 12**.

Esquema 12. Formación de tetrahidroquinolinas mediante hidrogenólisis.



1.6 Rearreglo de Fries en acetamidas

La reacción de Fries consiste originalmente en un rearreglo de ésteres fenólicos mediado por calentamiento y catalizadores utilizados en reacciones de Friedel-Crafts, en donde se observa la migración del grupo acilo hacia las posiciones *para-* y *orto-* en el anillo aromático (**Esquema 13**).²⁵

Esquema 13. Reacción de Fries en ésteres fenólicos.



No obstante existen reportes de este tipo de migraciones en amidas. Una de ellas involucra el uso de catalizadores ácidos como el ácido trifluorometanosulfónico sobre 2-azetidinonas generando diversas quinolonas con buenos rendimientos. El carácter activante o desactivante del sustituyente no influye notoriamente en esta reacción.²⁶

Esquema 14. Reacción de Fries sobre 2-azetidinonas.



De forma similar esta reacción se ha llevado a cabo fotoquímicamente (Rearreglo foto-Fries²⁷) utilizando anilidas disponibles comercialmente para la síntesis de *o*-aminoacilbencenos. Para irradiar los compuestos **42** se utilizó una lámpara

mercurio (de baja presión) de 254 nm, obteniéndose 43 con rendimientos entre el 55 y el 66 % como se muestra en el **Esquema 15**.²⁸

Esquema 15. Rearreglo tipo foto-Fries sobre anilidas.



Finalmente, reportes de esta reacción utilizando ácidos de Lewis (AlCl₃, ZrOCl₂, ZnCl₂, BiCl₃) soportados sobre alúmina en ausencia de disolventes y utilizando irradiación de microondas han mostrado la migración del grupo acilo exclusivamente a la posición *para-* en diversas anilidas y con excelentes rendimientos.²⁹

1.7 γ-aminoalcoholes

La síntesis de γ-aminoalcoholes es de gran interés principalmente por las propiedades farmacológicas que presentan estos compuestos. Este tipo de estructuras están presentes en diversos tipos de fármacos; entre ellos se destacan antibióticos como la negamicina **44**, la cual manifiesta una elevada actividad inhibitoria contra bacterias gram–negativas incluyendo *pseudomonas* y presentando a su vez muy baja toxicidad³⁰, antiespasmódicos como **46** con el doble de actividad que compuestos de referencia como la Trasentina³¹, analgésicos derivados de aminocarbinoles como **45**³² y muchos otros tipos de compuestos biológicamente activos.³³

Esquema 16. Algunos y-aminoalcoholes con sobresaliente actividad biológica.



Negamicina (Antibiótico)





3,3-dimetil-1,1-difenil-4-(piperidin-1-il)butan-2-ol (Analgésico) 3-metil-1,2-difenil-4-(pirrolidin-1-il)butan-2-ol (Antiespasmódico)

Compuestos *O*-sustituidos de diversos γ-aminoalcoholes también han mostrado actividad biológica, entre ellos destacan la fluoxetina **47** y algunos análogos como la tomoxetina **48**, nisoxetina **49** y duloxetina **50**. El modo de acción de los fármacos mencionados aún no es del todo claro, sin embargo, estudios recientes sugieren que estas moléculas actúan como potenciadores de las corrientes GABAérgicas, promoviendo una acción antidepresiva sobre el sistema nervioso central.^{34, 35} Otras moléculas que contienen este tipo de estructuras son los antibióticos adriamicina **51a**, daunomicina **51b** y carminomicina **51c**. Estos compuestos son altamente efectivos contra una gran variedad de tumores.³⁶



Esquema 17. Algunos γ-aminoalcoholes usados como fármacos antidepresivos y antibióticos anti-tumorales.

1.7.1 Síntesis de γ-aminoalcoholes

Diversos métodos para la preparación de γ -aminoalcoholes han sido reportados, entre ellos la reducción de β -enaminocetonas y β -aminocetonas.³⁷ Para la reducción de diversas β -enaminocetonas, Harris y colaboradores utilizaron borohidruro de sodio como agente reductor en ácido acético glacial obteniendo mezclas diastereoméricas de los γ -aminoalcoholes con un rendimiento que oscila entre el 70 y 98%.³³ **Esquema 18**. Reducción de β-enaminocetonas.



El método propuesto por Kashiwagi *et al.* involucra el uso de aldehídos y enaminas. Esta reacción en presencia de HSiCl₃ y catalizada por diferentes bases de Lewis, como DMPU, HMPA y NMP, permitió generar una ruta sintética en tándem para la formación de un enlace C-C entre el aldehído y la enamina, accediendo a un ión iminio como intermedio de reacción; inmediatamente después ocurre la reducción intramolecular del intermedio formado por parte del hidrosililo para dar los γ -aminoalcoholes como productos. Así mismo, la reacción mostró diastereoselectividad observándose la formación mayoritaria de uno de los diastereoisómeros.³⁸

Esquema 19. Síntesis de γ-aminoalcoholes mediante reacción en tándem.



R= Ph; p-MeOC₆H₄; p-NO₂C₆H₄; 1-naftil; 2-naftil; 2-furil; 2-piridil

El interés sintético de este tipo de compuestos no apunta únicamente a la construcción de estructuras con elevada actividad biológica y farmacológica, sino que también se utilizan como inductores asimétricos. Un ejemplo del uso de γ -aminoalcoholes como catalizadores está en la adición asimétrica de dietilzinc sobre benzaldehído que fue estudiada por Olsson y colaboradores. Allí se evidenció que los compuestos mejoran la enantioselectividad de la reacción cuando se incrementan las sustituciones sobre el átomo de nitrógeno en los γ -aminoalcoholes.³⁹

Esquema 20. γ-aminoalcoholes como catalizadores asimétricos en reacciones de adición.



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Continuando con los esfuerzos sintéticos del LQOBio hacia la síntesis de núcleos estructurales de diversos heterociclos naturales, especialmente derivados de la lepidina (4-metilquinolina) y considerando las investigaciones realizadas por *Kouznetsov et al.* y los resultados obtenidos relacionados con la formación de múltiples productos a través de la ciclación 6-*exo-trig* de *N*-fenil- α -2-propen-1-ilbencenpropanaminas 60,¹⁹ surge la necesidad de estudiar esta reacción utilizando una modificación que consiste en la *N*-acetilación previa de estos compuestos, explorando al mismo tiempo nuevas alternativas de síntesis que sean amigables con el medio ambiente.

Esquema 21. Reactividad en medio ácido de las *N*-fenil-α-2-propen-1ilbencenpropanaminas **60**. Formación de múltiples productos.



R=H; *p*-Me; *p*-OMe; *p*-Br; *p*-F; *o*-Me

La reacción convencional, realizada a reflujo en solución ácida, mostró la formación de diversos productos debido a las condiciones de reacción, ya que comparten entre sí un mismo intermedio carbocatiónico. En las investigaciones previas se evidenció la formación de los productos **61** y **62** sin selectividad alguna. Únicamente se reportó el comportamiento químico de las *N*-fenil- α -2-propen-1-ilbencenpropanaminas **60** bajo estas condiciones, pero no se separaron los productos de la reacción.

Los resultados mostraron que, si bien, no se logró con éxito la separación de las tetrahidrolepidinas esperadas **62**, se puede seguir optimizando esta ruta sintética
con el fin de obtener un fácil acceso a este núcleo heterocíclico de interés. En el **Esquema 22** se muestran los diferentes productos que podrían obtenerse en la ciclación catalizada en medio ácido de los sustratos *N*-acetilados **63**.

La simplicidad del estudio de esta ruta de síntesis se evidencia en la secuencia de reacciones sencillas para la obtención de las tetrahidrolepidinas **64**. Sin embargo, se conoce que con sustratos como **63** es posible que haya competencia en la formación de los productos de reacción **64** y **66** (ciclación 6-*exo-trig* y 7-*exo-trig* respectivamente) así como la formación de productos diferentes (**65** y **68**) resultado de otras reacciones dadas bajo las mismas condiciones.

Esquema 22. Posibles productos de reacción de las *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas 63 en PPA.



3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Basado en los reportes de Kouznetsov y colaboradores acerca de la ciclación poco selectiva llevada a cabo en solución ácida de diversas *N*-fenil-α-2-propen-1-ilbencenpropanaminas **60** (**Esquema 21**), se esperaba mediante una *N*-acetilación y una posterior reacción en medio ácido (PPA) sin el uso de disolventes, fuese posible acceder regioselectivamente a las 2-fenetiltetrahidrolepidinas **64** mediante ciclación 6-*exo-trig*.

La hipótesis planteada originalmente no pudo ser comprobada, pues no fue posible observar la formación de las tetrahidrolepidinas **64**, sin embargo, se determinó que este tipo de sustratos producían los *O*-acetil- γ -aminoalcoholes <u>3</u> bajo las mismas condiciones de reacción. La preparación de estos novedosos e inesperados compuestos se describe a continuación, así como la discusión de los resultados encontrados durante su síntesis incluyendo la propuesta de un mecanismo para la reacción observada.

Esquema 23. Esquema general de síntesis de los O-acetil-γ-aminoalcoholes 3.



4. OBJETIVOS

Una vez se estableció la hipótesis de este trabajo, se propuso igualmente alcanzar los siguientes objetivos:

4.1 Objetivo General

Estudiar la reacción en medio ácido (PPA) de diversas *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5en-1-il)acetamidas con el fin de establecer su comportamiento químico bajo estas condiciones.

4.2 Objetivos Específicos

Realizar un seguimiento de la reacción en medio ácido de diferentes *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas con el fin establecer la regioselectividad de esta frente a la ciclación 6-*exo-trig* y separar las 2-fenetiltetrahidrolepidinas esperadas con rendimientos razonables.

Determinar las condiciones experimentales que permitan dirigir la regioselectividad de la ciclación hacia la formación mayoritaria de las tetrahidrolepidinas 2-fenetil sustituidas siguiendo en lo posible algunos principios de la química verde.

Caracterizar todos los compuestos sintetizados mediante las diferentes técnicas instrumentales disponibles: IR, CG-EM, RMN ¹H, ¹³C y experimentos bidimensionales.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiales y reactivos

Todos los precursores, las *N*-fenil-α-2-propen-1-ilbencenpropanaminas, se prepararon según el procedimiento reportado en la literatura¹⁹, fueron purificados mediante cromatografía de columna y caracterizados mediante técnicas espectroscópicas previamente a su uso. Los disolventes utilizados en las purificaciones cromatográficas fueron destilados y secados previos a su uso.

El avance de las reacciones así como la pureza de las sustancias se monitoreó uilizando cromatografía de gases (GC) y cromatografía de capa fina (TLC) sobre cromatofolios de Silufol UV245, empleando luz ultravioleta de 245 nm para la observación de las manchas y para su revelado vapor de yodo y/o ácido fosfomolíbdico.

5.2 Técnicas analíticas

Espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros infrarrojos se obtuvieron de un equipo FTIR Bruker Tensor 27 utilizando ventanas de bromuro de potasio. Se reportan únicamente las bandas características de absorción de los compuestos en cm⁻¹ con sus respectivas intensidades relativas: débil (w= 10 - 30%), media (m= 30 - 60%) y fuerte (s= 60 - 100%).

Cromatografía de gases (GC)

Para el control de las reacciones y la determinación de la pureza de los compuestos se utilizó un cromatógrafo de gases Perkin Elmer AutoSystem XL acoplado a un detector FID. Se usó una columna Perkin Elmer de 25 metros, 5% de metil fenil silicona, diámetro interno 0.32 mm y espesor de 0.25 micras.

Las condiciones del método utilizado son las siguientes: 7.5 psi de presión; temperatura de inyector y detector 280 °C; rampa de calentamiento de 10 °C/min entre 150 °C y 250 °C con posterior isoterma durante 20 minutos.

Cromatografía de gases - espectrometría de masas (GC-MS)

Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, con ionización por impacto de electrones (70 eV).

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR)

Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker Avance de 400 MHz. Como disolvente se utilizó Uvasol[®] cloroformo deuterado al 99.8% de Merck. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm. En algunos espectros de ¹H se utilizó como patrón interno el tetrametilsilano TMS, mientras que en otros la escala se ajustó a partir de la señal del cloroformo residual. De manera similar la escala en los espectros de ¹³C se ajustó a partir de la señal característica del disolvente.

Las constantes de acoplamiento (^{n}J) se describen a n enlaces y se dan en Hz; la multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (ta) triplete aparente (dd) doblete de dobletes, (ddd) doble doblete de dobletes, (td) triplete de dobletes, (dddd) doble de doble doblete de dobletes, (tt) triplete de tripletes y (m) multiplete.

5.3 Síntesis de las *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas

A un balón de fondo redondo provisto de un refrigerante, un termómetro y agitación constante se agregó 0.35 g (1.24 mmol) de la *N*-fenil-α-2-propen-1ilbencenpropanamina (disponible en el LQOBio ya que se preparó previamente como resultado de otra investigación) y 3.8 g (37.02 mmol) de anhídrido acético. La mezcla se llevó a reflujo entre 4 y 6 horas. Posteriormente la masa de reacción se neutralizó utilizando bicarbonato de sodio. Luego se ajustó el pH de la mezcla a un valor de 12 con solución de hidróxido de sodio y se extrajo el producto utilizando acetato de etilo, el cual posteriormente se dejó sobre sulfato de sodio anhidro durante 15 minutos. El producto se purificó mediante cromatografía de columna utilizando la relación de disolventes adecuada para cada compuesto.

N-fenil-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2a

Compuesto preparado a partir de 0.33 g (1.31 mmol) de *N*-fenil- α -2-propen-1-ilbencenpropanamina <u>1a</u> y 4.32 g (42.30 mmol) de anhídrido acético.



¹³C-RMN

N-(4-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2b

Compuesto preparado a partir de 1.07 g (4.03 mmol) de *N*-(4-metilfenil)- α -2-propen-1-ilbencenpropanamina <u>**1b**</u> y 10.79 g (105.75 mmol) de anhídrido acético.



¹³C-RMN

(CDCl₃, 100 MHz) δ ppm 20.98_(4d), 23.47_(4c), 33.04₍₆₎, 34.46₍₅₎, 37.69₍₃₎, 53.80₍₄₎, 116.95₍₁₎, 125.75_(p), 128.17_(2xm), 128.27_(2xo), 129.51_(2xo'), $129.90_{(2xm')}$, $135.64_{(2)}$, $136.49_{(p')}$, $138.18_{(i')}$, $141.79_{(i)}$, 171.16_(4b).

N-(4-metoxifenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2c

Compuesto preparado a partir de 0.35 g (1.24 mmol) de N-(4-metoxifenil)-a-2propen-1-ilbencenpropanamina 1c y 3.67 g (35.95 mmol) de anhídrido acético.

Aspecto físico: aceite color ámbar

Rendimiento: 92 %

Fórmula empírica: C₂₁H₂₅NO₂

P.M.: 323.42 g/mol

IR (cm^{-1}):

Rf: 0.40 (Heptano/AcOEt 5:2)





837(w) (arom p-disust),

CG: t_R= 15.86 min.

EM (*m*/*z*, %): 323 (M⁺⁺, 2), 282 (28), 240 (100), 91 (51).

750-700(w) (arom monosust.).

¹³C-RMN

N-(4-bromofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2d

Compuesto preparado a partir de 0.68 g (2.06 mmol) de *N*-(4-bromofenil)- α -2-propen-1-ilbencenpropanamina <u>1d</u> y 7.34 g (71.90 mmol) de anhídrido acético.

Aspecto físico: aceite color ámbar

Rendimiento: 82 %

Fórmula empírica: C₂₀H₂₂BrNO

P.M.: 372.30 g/mol

Rf: 0.47 (Heptano/AcOEt 5:2)





⁸³³⁽w) (arom p-disust),

CG: t_{R} = 16.49 min.

EM (*m*/*z*, %): 373 (M⁺, 2), 330 (33), 290 (95), 288 (100), 91 (82).

$$(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \,\delta \text{ ppm}$$
 1.61-1.73 (m, 2H₅), 1.79 (s, 3H_{4c}), 2.17 (ta, ³J= 7.0,
2H₃), 2.65-2.79 (m, 2H₆), 4.94-5.13 (m, 3H_{4,1}), 5.81
(dddd, ³J=17.2, 10.1, 6.6, 6.3, 1H₂), 7.06 (d, ³J= 8.8,
2H₀), 7.14-7.31 (m, 5H_{Arom}), 7.55 (d, ³J= 8.8, 2H_m).

¹³C-RMN

N-(4-fluorofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2e

Compuesto preparado a partir de 0.63 g (2.34 mmol) de *N*-(4-fluorofenil)- α -2-propen-1-ilbencenpropanamina <u>1e</u> y 6.80 g (66.62 mmol) de anhídrido acético.



¹³C-RMN

N-(2-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2f

Compuesto preparado a partir de 0.67 g (2.52 mmol) de *N*-(2-metilfenil)- α -2-propen-1-ilbencenpropanamina <u>**1f**</u> y 7.23 g (70.81 mmol) de anhídrido acético.



Confórmero a

¹H-RMN

¹³C-RMN

Confórmero ß

¹H-RMN

 $(\text{CDCI}_3, 400\text{MHz}) \, \delta \, \text{ppm} \quad 1.49\text{-}1.61 \ (\text{m}, \ 2\text{H}_5), \ 1.77 \ (\text{s}, \ 3\text{H}_{4\text{c}}), \ 1.86\text{-}2.07; \ 2.36\text{-}2.48 \\ (\text{m}, \ 2\text{H}_3), \ 2.27 \ (\text{s}, \ 3\text{H}_{4\text{d}}), \ 2.77 \ (\text{ta}, \ {}^3J\!= \ 8.4, \ 2\text{H}_6), \ 4.75\text{-} \\ 4.86 \ (\text{m}, \ 1\text{H}_4), \ 4.95\text{-}5.01 \ (\text{m}, \ 2\text{H}_1), \ 5.69 \ (\text{dddd}, \ {}^3J\!= \ 16.6, \\ 10.8, \ 7.9, \ 6.0, \ 1\text{H}_2), \ 7.07\text{-}7.34 \ (\text{m}, \ 9\text{H}_{\text{Arom}}).$

¹³C-RMN

5.4 Síntesis de los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo

Se agregó 0.43 g (1.39 mmol) de la *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida **2** a un balón de fondo redondo provisto de un refrigerante, un termómetro y agitación constante. Posteriormente, se agregó lentamente 2.30 g de PPA a una temperatura entre los 0 y 5 °C. Inmediatamente después, se llevó la mezcla a calentamiento a 90 °C durante dos horas. La masa de reacción se neutralizó con hielo mezclado con pequeñas porciones de bicarbonato de sodio y se ajustó el pH de la mezcla a un valor de 12 con solución de hidróxido de sodio. El producto se extrajo utilizando acetato de etilo, el cual posteriormente se dejó sobre sulfato de sodio anhidro durante 15 minutos. El producto se purificó mediante cromatografía de columna utilizando la relación de disolventes adecuada para cada compuesto. Algunos compuestos se analizaron mediante CG, para los cuales se obtuvo una única señal evidenciando que el método utilizado no permitió diferenciar los diastereómeros observados mediante TLC.

Acetato de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo 3a

Compuesto preparado a partir de 0.41 g (1.40 mmol) de *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida <u>2a</u> y 2.05 g de PPA. Se empleó inmediatamente después de su caracterización por IR y GC en la siguiente reacción.

Aspecto físico: aceite amarillo.

Rendimiento: 47 %

Fórmula empírica: C₂₀H₂₅NO₂

P.M.: 311.42 g/mol



Rf: Mezcla de diastereómeros: 0.66 y 0.70 (Hexanos/AcOEt 20:3)

IR (cm⁻¹): 3392(m) $v_{(N-H)}$, 1730(s) $v_{(C=O)}$, 748-696(w)_(arom monosust.).

CG: t_{R} = 12.57 min.

Acetato de 6-fenil-4-((4-metilfenil)amino)hexan-2-ilo 3b

Compuesto preparado a partir de 0.43g (1.40mmol) de *N*-(4-metilfenil)-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida <u>**2b**</u> y 2.30g de PPA.

Me

2b

Me 1

<u>3b</u> 5

0

2c Me

Ή.

Aspecto físico: aceite amarillo.

Rendimiento: 58 %

Fórmula empírica: C₂₁H₂₇NO₂

P.M.: 325.44 g/mol

Rf: Mezcla de diastereómeros: 0.46 y 0.53 (Hexanos/AcOEt 20:3)

- $\begin{array}{ll} \mbox{IR (cm}^{-1}): & 3392(m) \ v_{(N-H)}, & 1734(s) \ v_{(C=O)}, & 808_{(arom. \ p\mbox{-disust.})}, \\ & 749\mbox{-}700 \ (w) \ _{(arom \ monosust.)}. \end{array}$
- CG: t_{R} = 13.61 min.

Diastereómero a

¹H-RMN

¹³C-RMN

Diastereómero β

¹H-RMN

$$(\text{CDCI}_3, 400 \text{ MHz}) \, \delta \, \text{ppm} \quad 1.19 \, (\text{d}, \, {}^3J\!= 6.2, \, 3\text{H}_1), \, 1.69\text{-}1.85 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_5), \, 1.85\text{-}1.95 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_3), \, 1.97 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{2\text{c}}), \, 2.23 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{4^{\circ}}), \, 2.64\text{-}2.76 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_6), \\ 3.28 \, (\text{NH}), \, 3.347 \, (\text{tt}, \, {}^3J\!= \, 6.6, \, 5.9 \, 1\text{H}_4), \, 4.96\text{-}5.06 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_2), \, 6.44 \, (\text{d}, \, {}^3J\!= \, 8.3, \, 2\text{H}_{\text{m}^{\circ}}), \, 6.96 \, (\text{d}, \, {}^3J\!= \, 8.3, \, 2\text{H}_{0^{\circ}}), \\ 7.13\text{-}7.18 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_{\text{m}}), \, 7.16\text{-}7.81 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_{\text{p}}), \, 7.23\text{-}7.29 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_0).$$

¹³C-RMN

Acetato de 6-fenil-4-((4-metoxilfenil)amino)hexan-2-ilo 3c

Compuesto preparado a partir de 0.21 g (0.74 mmol) de *N*-(4-metoxifenil)-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida <u>**2c**</u> y 1.10 g de PPA.

Aspecto físico: aceite amarillo.

Rendimiento: 36 %

Fórmula empírica: C₂₁H₂₇NO₃

P.M.: 341.44 g/mol

Rf: Mezcla de diastereómeros: 0.73 y 0.76 (Hexanos/AcOEt 3:1)

IR (cm⁻¹): 3384(m) $v_{(N-H)}$, 1734(s) $v_{(C=O)}$, 819(w) (arom *p*-disust.), 749-701(w) (arom monosust.).

CG: t_R= 14.37 min.



Diastereómero α

¹H-RMN

¹³C-RMN

Diastereómero β

¹H-RMN

¹³C-RMN

Acetato de 6-fenil-4-((4-bromofenil)amino)hexan-2-ilo 3d

Compuesto preparado a partir de 0.42 g (1.13 mmol) de *N*-(4-bromofenil)-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2d y 2.10 g de PPA. Se empleó inmediatamente después de su caracterización por IR en la siguiente reacción.

2c Me

Me 1

<u>3d</u> 5

Aspecto físico: aceite amarillo.

Rendimiento: 52 %

Fórmula empírica: C₂₀H₂₄BrNO₂

P.M.: 390.31 g/mol

Rf: Mezcla de diastereómeros: 0.63 y 0.66 (Hexanos/AcOEt 20:3)

IR (cm⁻¹): 3388(m) $v_{(N-H)}$, 1728(s) $v_{(C=O)}$, 813(w) (arom *p*-disust.), 748-700(w) (arom monosust.).

Acetato de 6-fenil-4-((4-fluorofenil)amino)hexan-2-ilo 3e

Compuesto preparado a partir de 0.32 g (1.03 mmol) de *N*-(4-fluorofenil)-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida <u>2e</u> y 1.60 g de PPA. Se empleó inmediatamente después de su caracterización por IR en la siguiente reacción.

Aspecto físico: aceite amarillo.

Rendimiento: 53 %

Fórmula empírica: C₂₀H₂₄FNO₂

P.M.: 329.40 g/mol



Rf: Mezcla de diastereómeros: 0.60 y 0.63 (Hexanos/AcOEt 20:3)



Acetato de 6-fenil-4-((2-metilfenil)amino)hexan-2-ilo 3f

Compuesto preparado a partir de 0.34 g (1.10 mmol) de *N*-(2-metilfenil)-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida $\underline{2f}$ y 1.80 g de PPA. Se empleó inmediatamente después de su caracterización por IR en la siguiente reacción.

Aspecto físico: aceite amarillo.

Rendimiento: 47 %

Fórmula empírica: C₂₁H₂₇NO₂

P.M.: 325.44 g/mol



Rf: Mezcla de diastereómeros: 0.66 y 0.70 (Hexanos/AcOEt 20:3)

IR (cm⁻¹): $3417(m) v_{(N-H)}$, $1733 (s) v_{(C=O)}$, 746-700(w) (arom monosust.).

5.5 Síntesis de los acetatos de 4-(*N*-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo

A un balón de fondo redondo provisto de un refrigerante, un termómetro y agitación constante se agregó 0.16 g (0.49 mmol) del acetato de 6-fenil-4- (fenilamino)hexan-2-ilo <u>3</u> y 1.72 g (16.91mmol) de anhídrido acético. La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. Posteriormente la masa de reacción se neutralizó utilizando bicarbonato de sodio. Luego se ajustó el pH de la mezcla a un valor de 12 con solución de hidróxido de sodio y se extrajo el producto utilizando acetato de etilo, el cual posteriormente se dejó sobre sulfato de sodio anhidro durante 15 minutos. El producto se purificó mediante cromatografía de columna utilizando la relación de disolventes adecuada para cada compuesto.

Acetato de 4-(N-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4a

Compuesto preparado a partir de 0.17 g (0.54mmol) de acetato de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo <u>3a</u> y 1.94 g (19.0 mmol) de anhídrido acético.



Diastereómero ß

¹H-RMN

¹³C-RMN

Acetato de 4-(N-(4-metilfenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4b

Compuesto preparado a partir de 0.17 g (0.52 mmol) de acetato de 6-fenil-4-(4metilfenilamino)hexan-2-ilo <u>**3b**</u> y 1.83 g (17.9 mmol) de anhídrido acético.



Diastereómero α

¹H-RMN

 $(\text{CDCI}_3, 400 \text{ MHz}) \, \delta \, \text{ppm} \quad 1.22 \, (\text{d}, \, {}^3J\!= 6.2, \, 3\text{H}_1), \, 1.53\text{-}1.69 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_5), \, 1.71\text{-}1.82 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_3), \, 1.77 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{4\text{c}}), \, 2.05 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{2\text{c}}), \, 2.38 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{4\text{d}}), \, 2.71 \, (\text{ddd}, \, {}^2J\!= 13.9; \, {}^3J\!= 9.8, \, 7.0, \, 1\text{H}_6), \, 2.75 \, (\text{ddd}, \, {}^2J\!= 13.9; \, {}^3J\!= 9.8, \, 7.0, \, 1\text{H}_6), \, 4.92\text{-}4.98 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_4), \, 4.98\text{-}5.06 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_2), \, 6.45 \, (\text{d}, \, {}^3J\!= 9.0, \, 2\text{H}_{0'}), \, 7.16\text{-}7.31 \, (\text{m}, \, 7\text{H}_{\text{Arom}}).$

¹³C-RMN

Diastereómero β

¹H-RMN

¹³C-RMN

Acetato de 4-(N-(4-metoxifenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4c

Compuesto preparado a partir de 0.09 g (0.26 mmol) de acetato de 6-fenil-4-(4metoxifenilamino)hexan-2-ilo <u>3c</u> y 0.97 g (9.50 mmol) de anhídrido acético.



Diastereómero ß

¹H-RMN

¹³C-RMN

Acetato de 4-(N-(4-bromofenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4d

Compuesto preparado a partir de 0.23 g (0.59 mmol) de acetato de 6-fenil-4-(4bromofenilamino)hexan-2-ilo <u>3d</u> y 2.48 g (24.29 mmol) de anhídrido acético.

Aspecto físico: aceite ámbar. Rendimiento: 98 % Fórmula empírica: $C_{22}H_{26}BrNO_3$ P.M.: 432.35 g/mol Rf: 0.33 y 0.27 (Heptano/AcOEt 7:3) IB (cm⁻¹): 1734(s) V(2, c) 836

IR (cm⁻¹): 1734(s) $v_{(C=O)}$, 1659(s) $v_{(C=O)}$, 836(w) (arom disust.), 751-700(w) (arom monosust.).

GC: Mezcla de diastereómeros.



Me 1

⊿c <u>4d</u>

Diastereómero a

¹H-RMN

 $(\text{CDCI}_3, 400 \text{ MHz}) \, \delta \, \text{ppm} \quad 1.23 \, (\text{d}, \, {}^3J\!= 6.2, \, 3\text{H}_1), \, 1.60\text{-}1.67 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_3), \, 1.71\text{-}1.81 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_5), \, 1.79 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{4c}), \, 2.05 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{2c}), \, 2.72 \, (\text{t}, \, {}^3J\!= 8.1, \, 2\text{H}_6), \\ 4.89\text{-}4.95 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_4), \, \, 4.95\text{-}5.04 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_2), \, 7.01 \, (\text{d}, \, {}^3J\!= 8.6, \, 2\text{H}_{\text{o'}}), \, 7.56 \, (\text{d}, \, {}^3J\!= 8.6, \, 2\text{H}_{\text{m'}}), \, \, 7.17\text{-}7.32 \, (\text{m}, \, 5\text{H}_{\text{Arom}}).$

¹³C-RMN

Diastereómero ß

¹H-RMN

¹³C-RMN

Acetato de 4-(N-(4-fluorofenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4e

Compuesto preparado a partir de 0.18 g (0.54 mmol) de acetato de 6-fenil-4-(4-fluorofenilamino)hexan-2-ilo <u>3e</u> y 1.94 g (19.00 mmol) de anhídrido acético.



Diastereómero ß

¹H-RMN

¹³C-RMN

Acetato de 4-(N-(2-metilfenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4f

Compuesto preparado a partir de 0.16 g (0.49 mmol) de acetato de 6-fenil-4-(2metilfenilamino)hexan-2-ilo <u>**3f**</u> y 1.73 g (16.94 mmol) de anhídrido acético.



GC: Mezcla de diastereómeros. t_R = 32.05 y 32.06 min. Método modificado: 7.5 psi de presión; temperatura de inyector/detector 280 °C; isoterma 210 °C.

Diastereómero a

Confórmero a1

¹H-RMN

¹³C-RMN

Confórmero a2

¹H-RMN

 $(\text{CDCI}_3, 400 \text{ MHz}) \, \delta \, \text{ppm} \quad 1.17 \, (\text{d}, \, {}^3J\!\!= 6.2, \, 3\text{H}_1), \, 1.44\!\!-\!\!1.54 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_5), \, 1.77 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{4c}), \\ 2.02\!\!-\!\!2.11 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_3), \, 2.02 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{2c}), \, 2.30 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{4d}), \, 2.53\!\!-\!\!2.68 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_6), \, 4.74\!\!-\!\!4.82 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_4), \, 4.88\!\!-\!\!4.95 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_2), \\ 6.95\!\!-\!\!7.36 \, (\text{m}, \, 9\text{H}_{\text{Arom}}).$

¹³C-RMN

Diastereómero β

Confórmero _{β1}

¹H-RMN

¹³C-RMN

Confórmero _{β2}

¹H-RMN

 $(\text{CDCI}_3, 400 \text{ MHz}) \, \delta \, \text{ppm} \quad 1.35 \, (\text{d}, \, {}^3J\!\!= 6.2, \, 3\text{H}_1), \, 1.72 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{4\text{c}}), \, 1.74\text{-}1.84 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_3), \\ 1.96\text{-}2.03 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_5), \, 2.00 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{2\text{c}}), \, 2.25 \, (\text{s}, \, 3\text{H}_{4\text{d}}), \, 2.68\text{-} \\ 2.80 \, (\text{m}, \, 2\text{H}_6), \, 4.53\text{-}4.60 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_4), \, 4.95\text{-}5.05 \, (\text{m}, \, 1\text{H}_2), \\ 6.95\text{-}7.36 \, (\text{m}, \, 9\text{H}_{\text{Arom}}).$

¹³C-RMN

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El trabajo experimental realizado en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) fue desarrollado en tres etapas: la primera de ellas consistió en la síntesis de los sustratos de ciclación, las *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas <u>2a-f</u>. La segunda etapa consistió en el estudio de la reacción de <u>2a-f</u> en PPA (el estudio de los productos de reacción observándose la migración $N \rightarrow O$ del acetilo en los sustratos) obteniéndose los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo <u>3a-f</u> y la tercera, con el propósito de estabilizar las moléculas previamente sintetizadas, la formación de sus correspondientes productos de *N*-acetilación, los acetatos de 4-(*N*-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo <u>4a-f</u> (Esquema 24).

Esquema 24. Resumen de resultados obtenidos durante el estudio de la reacción en PPA.



6.1 Síntesis de las *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas

Las amidas utilizadas como sustratos de ciclación se prepararon en condiciones de reflujo utilizando anhídrido acético como reactivo y solvente a partir de las *N*-fenil- α -2-propen-1-ilbencenpropanaminas <u>**1a-f**</u> (disponibles en el LQOBio, ya que se prepararon previamente como resultado de otra investigación¹⁹) mostradas en el **Esquema 25**.

Esquema 25. Síntesis de las amidas 2a-f.



Para la obtención y aislamiento de los productos fue necesario someter los crudos de reacción a separación mediante cromatografía de columna. Posterior a la purificación, las sustancias se obtuvieron como aceites color ámbar con rendimientos superiores al 66%. Cabe aclarar que las aminas de partida se encontraban en el LQOBio y fue necesario purificarlas nuevamente. En algunos casos, estas contenían una impureza cuyo R_f en las placas cromatográficas era muy similar. No obstante, posterior a la reacción de *N*-acetilación, el producto acetilado <u>2a-f</u> fue de fácil purificación mediante cromatografía de columna.

El análisis de los productos <u>**2a-f**</u> mediante espectroscopia IR mostró la desaparición de la banda de tensión N-H característica de las aminas precursoras <u>**1a-f**</u> alrededor de 3400 cm⁻¹ y así mismo, la aparición de una nueva banda correspondiente a la tensión del grupo carbonilo (C=O) alrededor de 1655 cm⁻¹. De forma similar se observa que la banda característica de la función alilo a 915 cm⁻¹ permanece después de la reacción (**Figura 1**).

Figura 1. Resultados de IR comparativos entre la amina de partida <u>1d</u> (arriba) y el producto de acetilación <u>2d</u> (abajo).



Se observa además que las señales correspondientes a las vibraciones características de cada grupo funcional en el conjunto de moléculas <u>2a-f</u> tienen un valor muy similar, lo cual es evidencia de su similitud estructural (**Tabla 1**).

Compuesto	v(C=O)	v(C=CH)	Arom. <i>p</i> -disust.	Arom monosust.	
<u>2a</u>	1655	915		745-701	
<u>2b</u>	1655	915	824	749-700	
<u>2c</u>	1653	916	837	750-700	
<u>2d</u>	1658	917	833	749-700	
<u>2e</u>	1658	917	844	750-700	
<u>2f</u>	1653	916	763*	758-700	

Tabla 1. Principales señales de IR [v, cm^{-1}] para cada uno de las acetamidas <u>**2a-f**</u> sintetizadas.

*Arom o-disust.

Los espectros de masas obtenidos muestran no solamente el ión molecular sino también señales correspondientes a fragmentaciones características de los grupos presentes en las moléculas. Entre ellos resalta para <u>2c</u> la ruptura alílica y la pérdida sucesiva del grupo acetilo, las cuales dan los iones característicos m/z 282 y m/z 240, respectivamente. Del mismo modo, se puede apreciar en toda la serie <u>2a-f</u> el ión característico m/z 91 generado a partir de rupturas bencílicas (Figura 2).

Figura 2. Fragmentograma del producto 2c.



Basado en las señales obtenidas mediante el análisis por espectrometría de masas y con el objetivo de corroborar la estructura, se propone a continuación una ruta de fragmentación para el compuesto <u>2c</u> (Esquema 26).





El análisis de RMN de protones para <u>2c</u> mostró dos singuletes a 1.80 y 3.83 ppm integrables a 3 protones cada uno, correspondientes a los metilos del metoxilo y el acetilo respectivamente. Del mismo modo se evidencia la presencia del protón alílico a 5.83 ppm, para el cual se determinó su multiplicidad mediante la simulación y comparación del sistema de espines utilizando la versión de prueba 7.1.1 de MestReNova[®].⁴⁰ La **Figura 3** y la **Tabla 2** muestran los parámetros de simulación y el ajuste de las señales simuladas (rojo) con las señales experimentales (negro) de los protones alílicos de las acetamidas <u>2a-f</u> sintetizadas.



Figura 3. Simulación del sistema de espines del protón alílico considerando un espectro de primer orden con un sistema de 5 espines del tipo AA'MXX'.

Compuesto	δ [ppm]	³ J₁ (<i>trans-</i>) [Hz]	³ J ₂ (<i>cis</i> -) [Hz]	³ J ₃ (X) [Hz]	³ J₄(X') [Hz]
<u>2a</u>	5.765	17.90	9.50	6.80	6.40
<u>2b</u>	5.834	17.50	9.30	6.90	6.50
<u>2c</u>	5.834	17.60	9.50	6.80	6.50
<u>2d</u>	5.811	17.25	10.10	6.60	6.35
<u>2e</u>	5.907	17.00	10.61	6.60	6.35
<u>2f (α)</u>	5.898	17.30	9.95	6.75	6.50
<u>2f (β)</u>	5.696	16.60	10.85	7.90	6.00

Tabla 2. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento del protón alílico de los diferentes compuestos <u>2a-e</u> y <u>2f</u>(α y β) resultante de la comparación con el sistema simulado.

De manera similar se determinó la multiplicidad y la ubicación para las señales correspondientes a los protones bencílicos, considerando que estos son diastereotópicos, presentan acoplamiento geminal y tienen desplazamientos químicos ligeramente diferentes. Las señales restantes en el espectro de ¹H-RMN, integran para el número de protones de cada molécula excepto en la zona aromática, en la que la señal del cloroformo se encuentra haciendo parte del multiplete. Todos los espectros de ¹³C-APT muestran una señal ancha para los carbonos o' (**Figura 4**) por esta razón no pudo establecerse la constante de acoplamiento con el átomo de flúor para el compuesto <u>2e</u>. Este fenómeno se debe en principio a que el tiempo de relajación es muy corto para estos núcleos.

Figura 4. Ampliación en región aromática del espectro de resonancia magnética nuclear de APT (100 MHz, CDCl₃) del compuesto <u>**2b**</u>.



La estructura de las acetamidas sintetizadas se corroboró completamente mediante el análisis detallado de los espectros de RMN bidimensionales, principalmente el espectro de HMBC, en donde se aprecia la interacción entre los protones H₆ de la cadena alifática con los carbonos *ipso-* y *orto-* en la estructura, así como la interacción del protón H₂ con el átomo de carbono C₃ correspondiente al grupo alilo.





Todas las señales de ¹H-RMN y de ¹³C-RMN correspondientes a cada una de las moléculas sintetizadas en esta parte del trabajo se consignan en las **Tablas 3** y **4** respectivamente. Para el compuesto <u>**2e**</u> se puede apreciar la presencia del átomo de flúor debido al desdoblamiento que presentan las señales de los carbonos cercanos a este átomo en la estructura.
		^{4d} R		3 4 5 4b 4c	o m	2 <u>a</u> <u>b</u> <u>c</u> <u>d</u> <u>e</u>	R p-Me p-OM p-Br p-F	e		
	1,4	2	3	5	6	4c	4d	ο'	m'	Arom
<u>2a</u>	4.90- 5.05 (m)	5.76 (dddd) ³ J=17.7; 9.5; 6.8; 6.4	2.03-2.19 (m)	1.62 (td) ³ <i>J</i> =8.0; 7.3	2.63; 2.71 (ddd) ² J=14.4; ³ J=8.3; 7.6	1.72 (s)		6.5	94-7.39 (r	n)
<u>2b</u>	4.93- 5.18 (m)	5.83 (dddd) ³ <i>J</i> =17.5; 9.3; 6.9; 6.5	2.08-2.29 (m)	1.68 (td) ³ <i>J</i> =8.1; 7.3	2.70; 2.77 (ddd) ² J=14.5; ³ J=8.1; 7.5	1.79 (s)	2.39 (s)	7.06 (d) ³ J=8.2	7.14-7.	33 (m)
<u>2c</u>	4.98- 5.14 (m)	5.83 (dddd) ³ J=17.6; 9.5; 6.8; 6.5	2.06-2.30 (m)	1.67 (td) ³ <i>J</i> =8.1; 7.3	2.70; 2.77 (ddd) ² J=14.4; ³ J=8.3;7.6	1.80 (s)	3.83 (s)	6.92 (d) ³ J=9.2	7.04-7.	35 (m)
<u>2d</u>	4.94- 5.13 (m)	5.81 (dddd) ³ <i>J</i> =17.2; 10.1; 6.6; 6.3.	2.17 (ta) <i>J</i> =6.98	1.61- 1.73 (m)	2.65-2.79 (m)	1.79 (s)		7.06 (d) ³ J=8.8	7.55 (d) ³ J=8.8	7.14- 7.31 (m)
<u>2e</u>	5.06- 5.22 (m)	5.91 (dddd) ³ J=17.0; 10.6; 6.6; 6.3	2.22-2.28 (m)	1.71- 1.82 (m)	2.79; 2.84 (ddd) ² J=13.8; ³ J=9.6; 6.9	1.87 (s)		7.	16-7.40 (r	n)

Tabla 3. Señales de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) para los compuestos <u>2a-e</u>.

	Tabla 4. Señales de	¹³ C-RMN (100 MHz,	CDCl ₃) para los	compuestos <u>2a-e</u> .
--	---------------------	-------------------------------	------------------------------	--------------------------

	1	2	3	4	4b	4c	4d	5	6
<u>2a</u>	117.11	135.66	37.75	54.07	171.03	23.63		34.57	33.13
<u>2b</u>	116.95	135.64	37.69	53.80	171.16	23.47	20.98	34.46	33.04
<u>2c</u>	117.06	135.76	37.72	53.78	171.57	23.55	55.43	34.54	33.12
<u>2d</u>	117.31	135.44	37.55	54.07	170.67	23.63		34.59	33.07
<u>2e</u>	117.21	135.49	37.52	53.89	171.02	23.55		34.53	33.03

	i	0	m	р	ľ	ο'	m'	p'
2a	141.81	128.36	128.25	125.86	139.37	129.86	129.36	128.74
2b	141.79	128.27	128.17	125.75	138.18	129.51	129.90	136.49
2c	141.88	128.39	128.27	125.87	131.75	130.87	114.43	159.20
2d	141.53	128.41	128.21	125.95	138.42	131.55	132.62	122.39
2e	141.57	128.38	128.18	125.91	135.19 (d) ⁴ <i>J</i> =3.4	131.55	116.28 (d) ² <i>J</i> =22.5	162.07 (d) ¹ <i>J</i> =249.1

Estudio conformacional preliminar del compuesto 2f

Las señales en los espectros de ¹H-RMN y de APT del compuesto <u>2f</u> aparecen duplicadas. El análisis mediante cromatografía de gases revela una única señal, la cual, en conjunto con el análisis de RMN permitió establecer la existencia de dos isómeros conformacionales (α/β) que no son interconvertibles entre sí a temperatura ambiente. Las poblaciones de los confórmeros están en relación de 1:1.15 (α/β), valor encontrado mediante la comparación de las áreas de los multipletes alílicos en el espectro de ¹H-RMN.

Figura 6. Cromatograma y espectro de ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) del compuesto <u>**2f**</u> con ampliación en la región de multipletes alílicos.



Para identificar la estructura de los isómeros, se realizó una evaluación de la superficie de energía potencial mediante cálculos mecano-cuánticos utilizando el método semiempírico PM3. Posteriormente, la optimización de la geometría de los diferentes confórmeros previamente encontrados, se llevó a cabo usando el nivel de teoría B3LYP con la base 6-31+G(2d,p) en Gaussian, incluyendo el cálculo de los modos normales de vibración.^{*}

Se analizaron en total ocho confórmeros diferentes, para los cuales se encontró que no corresponden a estados de transición puesto que todas las frecuencias calculadas fueron positivas. Las diferentes estructuras mostraron una similitud energética que no permitió inicialmente establecer cuáles de estas podrían ser las más indicadas para explicar las señales de RMN a pesar de haber incluido para el cálculo de las diferencias energéticas la energía vibracional del estado fundamental (Ev). En la **Tabla 5** se muestran los valores de energía encontrados para cada confórmero después de la optimización tomando como referencia la estructura $2f_6$ para las diferencias energéticas.

	E(RB3LYP) [A.U.]	Ev [Kcal/mol]	∆E [Kcal/mol]	Total ∆E [Kcal/mol]
2f ₁	-945,3472312	256,86	-4,61	-4,79
2 f ₂	-945,3479856	256,87	-5,08	-5,25
2f ₃	-945,3451288	257,09	-3,29	-3,23
2 f ₄	-945,3447152	256,98	-3,03	-3,09
2f ₅	-945,3462599	256,90	-4,00	-4,13
2 f ₆	-945,3398829	257,03	0	0
2 f ₇	-945,3402527	257,48	-0,23	0,22

Tabla 5. Valores energéticos calculados para los diferentes confórmeros.

Continuando con la búsqueda de información estructural que permitiese asociar las señales de resonancia con un confórmero en particular, se utilizó la ecuación propuesta por Garbisch⁴¹ (**Ec. 1**) para relacionar las constantes de acoplamiento

^{*} El desarrollo de esta parte de la investigación se desarrolló en el grupo de investigación en Bioquímica Teórica (GBQT) bajo la supervisión del Dr. Markus Doerr.

(*J*) observadas en el espectro de ¹H-RMN con el ángulo diedro (Φ) que presentaría cada uno de los confórmeros con respecto al protón alílico. Los ángulos diedros encontrados mediante los cálculos teóricos y aquellos que presentarían los dos confórmeros según la ecuación de Garbisch (α y β) se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Ángulos diedros (Φ_1 y Φ_2) del protón H₂ del alilo para los diferentes confórmeros calculados y de la solución de la ecuación de Garbisch.

(Ec.	$(\text{Ec. 1}) J^{3} \cong \begin{cases} 6.6 \cos^{2} \Phi + 2.6 \sin^{2} \Phi (0^{\circ} \le \Phi \le 90^{\circ}) \\ 11.6 \cos^{2} \Phi + 2.6 \sin^{2} \Phi (180^{\circ} \ge \Phi \ge 90^{\circ}) \end{cases} $ (41)								
	2f ₁	2f ₂	$2f_3$	2f ₄	2f ₅	2f ₆	2f ₇	α	β
Φ ₁	63	170	64	66	173	66	62	9.1	140
Φ ₂	179	286	179	181	295	182	178	133	232

De la tabla puede observarse que los ángulos diedros no son equivalentes entre las estructuras calculadas y aquellos obtenidos a partir de las constantes de acoplamiento; sin embargo, los cálculos muestran que existen dos conformaciones para el sistema alílico que se aproximan a aquellas encontradas a partir del espectro de RMN considerando que la incertidumbre de los resultados es de $\pm 15^{o^{41}}$. En la Figura 7 puede apreciarse que las posiciones de los protones que interactúan con el protón alílico para los dos casos son semejantes.

Cabe resaltar que la ecuación de Garbisch es una modificación de la ecuación de Karplus⁴² y corresponde a una aproximación que incluye las contribuciones de los enlaces σ y π del sistema. No obstante, algunos autores sugieren que esta ecuación puede hacerse un poco más precisa pues es susceptible de algunas modificaciones.⁴³

Figura 7. Proyecciones de Newman para el sistema alílico de los posibles confórmeros α y β del compuesto <u>2f</u>. Izquierda: según cálculos teóricos; derecha: según **Ec. 1**.



Considerando este hecho, es factible asociar las dos diferentes posiciones de los protones H_1 y H_2 con los dos confórmeros observados experimentalmente mediante RMN, observándose que los grupos grandes permanecen alejados en las proyecciones de Newman. De esta manera, se pudo establecer que las posibles estructuras de cada isómero corresponden a la conformación de menor energía que presentó, en cada caso, la disposición espacial del sistema alílico acorde con los resultados de la aproximación de Garbisch, es decir los confórmeros $2f_1$ y $2f_2$ (Figura 8).

Figura 8. Estructura de los posibles confórmeros para el compuesto 2f.



Figura 9. Interacción del protón H₂ del alilo con el oxígeno del grupo carbonilo para el confórmero $2f_{\beta}$. Se observa que H₂ está dentro de la zona de protección del enlace C=O.



A pesar de que las estructuras no son muy diferentes, se aprecia una interacción (2.72Å) de tipo dipolo entre el protón alílico y el oxígeno del grupo acetilo del confórmero $2f_{\beta}$ (Figura 9), lo que explica además la diferencia en desplazamientos químicos de las señales en el espectro de ¹H-RMN, cuya cercanía genera un corrimiento de esta señal hacia campo alto ocasionado por la protección causada por la anisotropía del enlace C=O a la que es sometida este núcleo.

Los datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear se obtuvieron mediante el análisis de los espectros bidimensionales COSY, HSQC y HMBC, en los que se pudo discernir y asignar cada señal a cada uno de los confórmeros del compuesto.

Figura 10. Espectro HMBC del compuesto <u>**2f**</u>. Ampliación en campo alto. Se aprecia el carácter diastereotópico de los protones H_3 en cada uno de los confórmeros.



Cabe resaltar que cada uno de los protones marcados como H₃ tiene señales en desplazamientos químicos diferentes para cada confórmero en ¹H-RMN, lo cual es evidencia de un mayor carácter diastereotópico comparado con los demás compuestos de la serie <u>2a-e</u>. Este comportamiento se debe a una modificación notable en la conformación del compuesto la cual genera un ambiente magnético muy diferente para cada uno de estos protones (**Figura 10**).

Para los otros compuestos de la serie (2a-e) solo se determinaron los ángulos diedros a partir de las constantes de acoplamiento experimentales mediante la ecuación de Garbisch (**Tabla7**) considerando que mostraron una única señal en ¹H-RMN. Por esta razón no se hizo necesario realizar la determinación de la geometría molecular considerando además el elevado gasto computacional que conlleva este proceso. Se observó que los ángulos coinciden con la disposición espacial de los átomos en el grupo alilo del confórmero $2f_{\alpha}$. Esto constituye evidencia de un cambio en la conformación cuando el sustituyente en el anillo aromático se encuentra en la posición *orto*.

Tabla 7. Ángulos diedros calculados mediante la ecuación de Garbisch para los compuestos <u>2a-e</u>.

Comp	uesto	³ J ₁ [Hz]	³ J ₂ [Hz]	Φ ₁ [±15º]	Φ ₂ [±15º]
	<u>a</u>	6.40	6.80	12.9	133
	<u>b</u>	6.50	6.90	9.1	134
_	<u>c</u>	6.50	6.80	9.1	133
∠	<u>d</u>	6.35	6.60	0.4	130
	<u>e</u>	6.35	6.60	0.4	130
	<u>f</u> α	6.50	6.75	9.1	133

				p' m' o' m' o'' i' Me 4d of	Ab Me 4c	é ¢) p			
		1	2	3	4	5	6	4c	4d	Arom
		5.08-	5.89 (dddd)	2.45-2.51 y	4.75-	1.74-	2.59-	1.73	2.26	7.07-
	α	5.20	³ <i>J</i> =17.3; 9.9;	2.52-2.59	4.86	1.82	2.67 (m)	(s)	(s)	7.34
<u>2f</u>		(m)	6.7; 6.5		(m)	(m)				(m)
		4.95-	5.69 (dddd)	1.86-2.07 y	4.75-	1.49-	2.77 (ta)	1.77	2.27	7.07-
	β	5.01	³ <i>J</i> =16.6; 10.8;	2.36-2.48	4.86	1.61	³ <i>J</i> =8.4	(s)	(s)	7.34
		(m)	7.9; 6.0	(m)	(m)	(m)				(m)

Tabla 8. Señales de ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) para el compuesto <u>2f</u>.

Tabla 9. Señales de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) para el compuesto <u>2f</u>.

		1	2	3	4	4b	4c	4d	5	6
26	α	117.08	135.93	38.23	55.87	171.06	23.15	18.44	33.57	33.45
<u> 21</u>	β	117.18	135.42	36.61	55.83	171.04	23.06	18.49	35.31	33.14

		i	0	m	р	i'	ο'	m'	p'	ο"	m"
24	α	141.67	128.25	128.32	125.81	136.87	129.64	126.87	128.21	139.35	131.54
<u> 21</u>	β	141.97	128.24	128.34	125.81	137.02	129.32	126.95	128.17	139.22	131.60

6.2 Síntesis de los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo

6.2.1 Estudio preliminar de la reacción de las *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1il)acetamidas en PPA

Los experimentos iniciales con los compuestos <u>**2a-f**</u> en PPA permitieron establecer que el control de la reacción mediante cromatografía de capa fina no resultó un método confiable para observar la desaparición de la mancha correspondiente al sustrato, puesto que esta parecía no desvanecerse durante el transcurso de la reacción.

En un esfuerzo por lograr la desaparición de la mancha, se extendió el tiempo de reacción a 128 horas y se aumentó la temperatura de calentamiento progresivamente hasta llegar a los 140 °C. Como resultado de estas condiciones, se observó que la mancha no desapareció y a su vez se promovió la formación de múltiples productos. Una de las sustancias formadas cuando el experimento se realizó con el compuesto <u>2a</u> resultó ser un sólido, el cual posteriormente caracterizado mediante espectroscopía IR permitió establecer que se trataba de acetanilida (*N*-fenilacetamida), cuya masa correspondió al 30 % de la masa inicial del sustrato aproximadamente.

Basado en las observaciones previas, se procedió a monitorear el avance de la reacción mediante cromatografía de gases (**Figura 11**). Allí se encontró que el tiempo óptimo de reacción es de 2 horas, en donde la señal del sustrato <u>2c</u> (t_R = 12,90 min) ha desaparecido completamente. Además, posterior a este tiempo de reacción, el producto mayoritario <u>3c</u> (t_R = 13,45 min) comienza a degradarse, hecho soportado en la disminución del área relativa de su señal, el aumento del área de las demás señales y la aparición de nuevos picos en el cromatograma (**Tabla 10**).



Figura 11. Monitoreo del avance de reacción del compuesto <u>2c</u> en PPA a 90°C mediante CG.

Tabla 10. Comparación del porcentaje de área del cromatograma de avance de reacción del compuesto <u>2c</u>.

Señal (t _R , min)	A[%] t= 0h	A[%] t= 2h	A[%] t= 4h	A[%] t= 6h
12,89	0	0	0	4,6
12,90	99,9	0	0	0
13,45	0	64,6	35,2	43,4
14,39	0	25,6	27,6	26,1
15,04	0	4,3	16,3	16,0
16,26	0	5,1	17,6	9,9

Posterior al tratamiento del crudo de reacción, el producto se separó mediante cromatografía de columna, obteniéndose en todos los casos un aceite amarillo que correspondió a dos manchas con Rf muy similar en cromatografía de capa fina,

evidenciando la presencia de diastereómeros. El análisis mediante cromatografía de gases mostró una única señal, en la que de acuerdo a las condiciones del método utilizado, los diastereoisómeros coeluyen (**Figura 12**).





Un análisis detallado mediante espectroscopía IR mostró para todos los compuestos la presencia del grupo amino, mediante su señal característica de tensión alrededor de 3388 cm⁻¹, la desaparición de la banda característica del grupo alilo, además de un corrimiento de la señal característica del carbonilo de 1650 a 1730 cm⁻¹, lo que sugiere una modificación sobre este.

Con esta información inicialmente se pensó que el producto correspondía a la 8acetil-2-fenetiltetrahidrolepidina **8**, resultado de un rearreglo tipo Fries, en donde las bandas de IR experimentales explicaban claramente la presencia de los grupos funcionales amino, cetona y así mismo la desaparición del alilo mediante la ciclación del sistema (**Esquema 27**). **Esquema 27**. Ciclación de Friedel-Crafts y rearreglo de Fries para el compuesto <u>2c</u>.



Con el fin de determinar claramente la identidad del producto formado se decidió realizar un ensayo cualitativo que consistió en la reacción con 2,4dinitrofenilhidrazina en medio ácido. En el ensayo no se observó la formación de la hidrazona **9** como precipitado (**Esquema 28**), hecho que condujo a pensar que el carbonilo observado en las bandas de IR no correspondía a una cetona.

Esquema 28. Reacción de formación de la hidrazona del posible producto de reacción.



Se pudo determinar, basado en reportes de las regiones características de IR en las que aparece la vibración C=O, que dicha señal correspondía a un compuesto tipo éster.⁴⁴ Es importante resaltar que la banda correspondiente al grupo alilo en 915 cm⁻¹ ha desaparecido, confirmando la reactividad del mismo durante el tratamiento con PPA. Un análisis más detallado mostró además que las bandas propias de los aromáticos monosustituidos (750 y 700 cm⁻¹) y disustituidos (816 cm⁻¹) no sufrieron ningún cambio, lo cual sugirió que la ciclación no se llevó a

cabo. No se observaron otras modificaciones sustanciales sobre los espectros, determinándose que la reactividad de los sustratos bajo estas condiciones involucraba únicamente el grupo alilo y la amida.

Figura 13. Espectro de IR del compuesto <u>3d</u>. Se señalan las bandas características.



Es importante resaltar que no fue posible detectar la formación de las tetrahidrolepidinas inicialmente esperadas debido a que las demás fracciones obtenidas después de realizar cromatografía de columna a los crudos de reacción, resultaron en mezclas de tres o más sustancias (**Figura 14**).

Figura 14. Cromatograma de la fracción posterior recogida mediante cromatografía de columna del crudo de reacción del compuesto <u>3b</u>.



6.2.2 Síntesis de los productos de migración, acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo

La síntesis de los O-acetil- γ -aminoalcoholes <u>**3a-f**</u> se llevó a cabo mediante reacción de las diferentes acetamidas <u>**2a-f**</u> con PPA según las condiciones mostradas en el **Esquema 29**.

Esquema 29. Síntesis de los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo 3a-f.



El rendimiento del producto <u>3c</u> es más bajo debido a que, bajo las condiciones fuertemente ácidas en las que la reacción se llevó a cabo, el enlace tipo éter fue susceptible de ruptura, generando fenoles como productos, de acuerdo a lo propuesto por Burwell.⁴⁵

En las bandas principales de IR puede apreciarse la similitud estructural de los compuestos sintetizados así como la formación del enlace tipo éster para todos los casos.

Compuesto	v(N-H)	v(C=O)	Arom. <i>p</i> -	Arom. monosust.
			disust.	
<u>3a</u>	3392	1730		748-696
<u>3b</u>	3392	1734	808	749-700
<u>3c</u>	3384	1734	819	749-701
<u>3d</u>	3388	1728	813	748-700
<u>3e</u>	3388	1731	821	750-700
<u>3f</u>	3417	1733	746*	746-700

Tabla 11. Principales señales de IR [v, cm⁻¹] para cada uno de los compuestos **<u>3a-f</u>** sintetizados.

*Arom *o*-disust.

La presencia de diastereómeros fue corroborada una vez más mediante experimentos de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C así como experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC en los que se observó duplicidad de señales. Del mismo modo se observó un cambio en la multiplicidad de los protones metilénicos mostrando la desaparición del doble enlace y la aparición de una nueva señal que se observa como un doblete a campo alto. Los experimentos bidimensionales convencionales no permitieron observar la interacción entre el carbono carbonílico del éster y la cadena alifática en ninguno de los compuestos, debido a la presencia del átomo de oxígeno.

La elucidación estructural y la posterior asignación de señales para cada uno de los diastereoisómeros α y β se realizó considerando que la señal generada por un grupo de protones cuya área es mayor en el espectro de ¹H-RMN está relacionada con una señal que es más intensa en el espectro de ¹³C-APT debido a la naturaleza de la secuencia de pulsos de este experimento, en la que la intensidad de la señal depende del número de protones que están enlazados a cada carbono. Esta asignación se confirmó mediante el análisis de los espectros bidimensionales HSQC y HMBC (**Figura 15**).

Uno de los diastereómeros formados del compuesto <u>3c</u> pudo separarse mediante cromatografía de columna. Se determinó que la mezcla y el isómero aislado tienen el mismo espectro IR y el mismo tiempo de retención en cromatografía de gases. Además se corroboró que la asignación de las señales de RMN para cada uno de los diastereoisómeros fue la correcta.

La relación diastereomérica de los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo sintetizados se determinó mediante la comparación de las áreas de las señales de ¹H-RMN para los diferentes compuestos. Se encontró que dicha relación es de 2:3 (**Figura 16**).

Todas las señales de ¹H-RMN y de ¹³C-RMN correspondientes a cada uno de los diastereoisómeros de las moléculas sintetizadas durante la reacción en medio ácido se consignaron en las **Tablas 12** y **13**, respectivamente. Una característica relevante observada en los compuestos <u>**3a-f**</u> fue su inestabilidad química en el tiempo, observándose la aparición de nuevas manchas en cromatografía de capa fina así como la presencia de contaminación leve en los espectros de ¹H-RMN. Esta inestabilidad puede explicarse a partir de la elevada reactividad y susceptibilidad a la oxidación que tiene el grupo amino libre. Por esta razón, solo se realizaron experimentos de RMN para dos de las moléculas, la <u>**2b**</u> y la <u>**2c**</u>.

Figura 15. Ampliación en la región de las señales correspondientes a los protones y carbonos 4α y 4β del espectro HSQC del compuesto <u>3b</u>.



Figura 16. Ampliación en región aromática para protones *m*' del compuesto <u>3b</u>.



		Me e	2c Me ⁻	2b 0 3 4 6 <u>3b</u>	1 p p	$MeO \xrightarrow{P} H \underbrace{3c}_{P} Me \xrightarrow{P}_{P}$						
		1	2	3	4	5	6	2c	4d	o '	m'	Arom
		1.22	4.96-	1.56-	3.426	1.69-	2.64-			6.93		7.13-
	α	(d)	5.06	1.65	(tt)	1.85	2.76	1.97	2.22	(d)	6.39 (d)	7.29
<u>3b</u>		³ <i>J</i> =6.2	(m)	(m)	³ <i>J</i> =6.6;	(m)	(m)	(s)	(s)	³ <i>J</i> =8.3	³ <i>J</i> =8.3	(m)
					6.1							
		1.19	4.96-	1.85-	3.347	1.69-	2.64-			6.96		7.13-
	β	(d)	5.06	1.95	(tt)	1.85	2.76	1.97	2.23	(d)	6.44(d)	7.29
		³ <i>J</i> =6.2	(m)	(m)	³ <i>J</i> =6.6;	(m)	(m)	(s)	(s)	³ <i>J</i> =8.3	³ <i>J</i> =8.3	(m)
					5.9							
		1.23	4.99-	1.57-	3.37 (tt)	1.69-	2.65-	1.99	3.74	6.74	6.45 (d)	7.13-
	α	(d)	5.09	1.65	³ <i>J</i> =6.5;	1.83	2.77	(s)	(s)	(d)	³ <i>J</i> =9.0	7.31
<u>3c</u>		³ <i>J</i> =6.3	(m)	(m)	6.2	(m)	(m)			³ <i>J</i> =9.0		(m)
		1.19	4.99-	1.85-	3.30 (tt)	1.69-	2.65-	1.98	3.75	6.76	6.49 (d)	7.13-
	β	(d)	5.09	1.98	³ <i>J</i> =6.5;	1.83	2.77	(s)	(s)	(d)	³ <i>J</i> =9.0	7.31
		³ <i>J</i> =6.2	(m)	(m)	6.1	(m)	(m)			³ <i>Ј</i> =9.0		(m)

Tabla 12. Señales de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) para los compuestos <u>3b</u> y <u>3c</u>.

Tabla 13. Señales de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) para los compuestos <u>3b</u> y <u>3c</u>.

		1	2	3	4	2b	2c	4'	5	6
24	α	20.31	68.72	41.36	49.61	170.48	21.32	20.44	37.08	32.15
<u>3D</u>	β	20.27	68.78	41.03	49.45	170.72	21.29	20.44	36.58	32.06
20	α	20.43	68.67	41.30	50.34	170.48	21.29	55.68	36.97	32.07
<u>3C</u>	β	20.44	68.75	40.96	50.05	170.70	21.27	55.70	36.46	31.99

		i	0	m	р	i'	ο'	m'	p'
26	α	141.80	128.44	128.32	125.83	145.21	113.19	129.75	126.22
<u>30</u>	β	141.72	128.44	128.34	125.83	145.09	113.00	129.78	126.11
20	α	141.66	128.29	128.39	125.80	151.75	114.80	114.51	141.77
<u>30</u>	β	141.55	128.30	128.39	125.80	151.65	114.86	114.16	141.70

93

6.2.3 Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los acetatos de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo 3a-f

La estructura molecular de los compuestos <u>**3a-f**</u> evidencia la formación de un nuevo enlace *C*-*O* y la migración $N \rightarrow O$ del grupo acetilo. Basado en los cambios mencionados anteriormente se propuso el mecanismo mostrado en el **Esquema 30**.

Esquema 30. Mecanismo propuesto para la migración del acetilo en medio ácido de las *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas <u>**2a-f**</u>.



Este mecanismo inicia con la adición electrofílica de un protón sobre la insaturación de las propenilacetamidas <u>**2a-f**</u> generando un carbocatión intermediario. Posteriormente, el oxígeno del grupo acetilo realiza un ataque nucleofílico sobre este carbocatión, formando así un nuevo enlace *C-O*. La estructura de resonancia más estable de este intermediario hexacíclico de reacción consiste en un catión 4,5-dihidro-6*H*-1,3-oxazinio, el cual es hidrolizado durante el tratamiento con hielo y bicarbonato de sodio, obteniéndose los productos de migración del acetilo <u>**3a-f**</u>.

Intermedios de reacción de este tipo han sido aislados mediante la formación y precipitación de sus respectivas sales utilizando el anión perclorato sobre sistemas derivados del alcaloide jervisina (**Esquema 31**) y otros más sencillos.^{46, 47} De manera similar en estos sistemas ocurre la formación de un nuevo enlace *C*-*O* a partir del ataque realizado por el oxígeno del grupo acetilo sobre un carbono electrodeficiente. Cabe resaltar que la presencia del anillo aromático como sustituyente en el nitrógeno permite estabilizar aún más el catión iminio formado para generar posteriormente los *O*-acetil-γ-aminoalcoholes <u>**3a-f**</u>.

Esquema 31. Rearreglo propuesto por Wintersteiner *et al.* para la formación de las sales cuaternarias de la Jervisina.



Finalmente, experimentos realizados por Kosulina *et al.* demostraron que la hidrólisis de las sales hexacloroantimonato de 1,3-oxazinio llevada a cabo en condiciones básicas conlleva a la apertura del anillo y a la posterior formación de γ -aminoésteres semejantes a los compuestos obtenidos, tal como se muestra en el **Esquema 32**.⁴⁸

Esquema 32. Hidrólisis del ión N-fenil-2-fenil-1,3-oxazinio en medio básico.



6.3 Preparación de los acetatos de 4-(*N*-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo

Basado en la evidencia experimental que mostró la degradación de los *O*-acetil-γaminoalcoholes <u>3a-f</u> en el tiempo y con el fin de estabilizar estas moléculas frente a las condiciones ambientales, se decidió proteger nuevamente el grupo amino mediante una reacción de acetilación.

6.3.1 Control del avance de la reacción

Los experimentos de acetilación se llevaron a cabo utilizando las mismas condiciones de reacción que permitieron acceder a los compuestos <u>2a-f</u>. El control de la reacción se realizó nuevamente mediante cromatografía de gases, encontrándose que el tiempo necesario para completar la reacción y eliminar completamente la señal del sustrato es de 1 hora (**Figura 17**).

Figura 17. Cromatograma comparativo del avance de reacción para la acetilación del compuesto <u>3b</u>.



Los cromatogramas pusieron nuevamente en evidencia la existencia de los diastereómeros, los cuales mantienen la misma relación encontrada mediante los experimentos de resonancia magnética nuclear de protones para los compuestos <u>3b</u> y <u>3c</u>. Del mismo modo se observa en cromatografía de capa fina la presencia de dos manchas con R_f similares. Se aprecia además que la reacción no genera productos secundarios.

6.3.2 Estudio de una metodología "one pot" para la síntesis de los derivados <u>4a-f</u>

Siguiendo con los lineamientos del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular en cuanto a procedimientos que involucren los principios de la química verde, se intentó realizar la síntesis de los compuestos <u>4a-f</u> mediante una metodología "*one pot*". Para tal fin se realizó inicialmente la reacción en PPA del compuesto <u>2b</u> durante dos horas a 90 °C y posteriormente se agregó un exceso de anhídrido acético y se llevó a reflujo utilizando atmósfera inerte durante 72 horas. En ningún momento se observó la formación del compuesto <u>4b</u>, sin embargo el compuesto <u>3b</u> pudo recuperarse con un rendimiento menor (36%) al de la reacción utilizando únicamente PPA (58%).

A pesar de la temperatura y el largo tiempo de la reacción "*one pot*", los productos de *N*-acetilación no se observaron. Este hecho constituye una prueba que soporta el mecanismo anteriormente propuesto evidenciando la formación y elevada estabilidad del catión 4,5-dihidro-6*H*-1,3-oxazinio, el cual no fue hidrolizado durante la reacción en *"one pot*", impidiendo de este modo disponer del par de electrones libre de la amina por parte del anhídrido acético para que la reacción de *N*-acetilación se llevase a cabo.

Esquema 33. Resultado de metodología experimental "*one pot*" para acceder al compuesto <u>4b</u>.



6.3.3 Productos de acetilación

Los acetatos de 4-(*N*-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo se sintetizaron mediante reacción con anhídrido acético a reflujo durante una hora, tal como se muestra en el **Esquema 34**, para mejorar la estabilidad de los compuestos <u>3a-f</u>. Posterior a la extracción y a la purificación mediante cromatografía de columna, los compuestos <u>4a-f</u> se obtuvieron como aceites color ámbar.

Esquema 34. Reacción general de acetilación de los compuestos 3a-f.



Las bandas características de absorción en IR muestran la desaparición de la señal de la amina (tensión N-H) y la aparición de una señal característica de la tensión C=O de amidas alrededor de 1652 cm⁻¹. No se observa cambio en las

señales propias de los aromáticos. Los espectros IR de la mezcla diastereomérica y de uno de los diastereómeros separado son exactamente iguales. En la **Tabla 14** se aprecian las señales características propias de los compuestos <u>4a-f</u>.

Compuesto	v(C=O) éster	v(C=O) amida	Arom. <i>p</i> -disust.	Arom. monosust.
<u>4a</u>	1733	1656		752-702
<u>4b</u>	1735	1651	825	750-700
<u>4c</u>	1735	1652	838	750-700
<u>4d</u>	1735	1652	835	752-700
<u>4e</u>	1735	1660	844	752-702
<u>4f</u>	1733	1654	763*	752-700

Tabla 14. Bandas de absorción IR [v, cm⁻¹] para los compuestos <u>4a-f</u>.

*Arom o-disust.

En los espectros de ¹H-RMN de los compuestos <u>4a-f</u> solo se aprecia la aparición de un nuevo singulete que integra para 3 protones, propio del acetilo introducido y un desplazamiento de la señal del protón 4 hacia campo bajo, comparada con las señales de los espectros de los compuestos <u>3a-f</u>, debido a la formación de la amida. Puede apreciarse también la duplicidad de señales, característica de la mezcla diastereomérica.

La asignación de señales se realizó relacionando la señal en ¹H-RMN con más área y la señal en ¹³C-APT con más intensidad. Esta asignación fue corroborada mediante la comparación de los espectros de resonancia magnética nuclear de uno de los diastereómeros separado mediante cromatografía de columna del compuesto <u>4d</u> (Figura 18).

Del mismo modo se observaron las interacciones entre los protones y átomos de carbono de la estructura en los diferentes espectros bidimensionales, confirmando una vez más la identidad inequívoca de los diferentes acetatos de 4-(*N*-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo. En las **Tablas 15** y **16** se muestran las señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de cada uno de los compuestos sintetizados.

Figura 18. Comparación de los espectros de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto <u>4d</u> (ampliación en campo alto). Arriba: uno de los diastereómeros separado; abajo: mezcla diastereomérica.



			4d R _ r			O 2 2 Me 4 5 Me 4c	$\frac{Me_{2c}}{p}$	_	4 a b p c p d p e p	R H -Me -OMe p-Br p-F			
		1	2	3	4	5	6	2c	4c	4d	ο'	m'	Arom
12	α	1.24 (d) <i>J</i> =6.2	5.01- 5.09 (m)	1.80- 1.88 (m)	4.92- 5.00 (m)	1.59- 1.68 (m)	2.63-2.83 (m)	2.05 (s)	1.79 (s)		6.	99-7.46 (n	ו)
<u>+a</u>	β	1.33 (d) <i>J</i> =6.2	5.01- 5.09 (m)	1.47- 1.56 (m)	4.92- 5.00 (m)	1.70- 1.80 (m)	2.63-2.83 (m)	2.02 (s)	1.81 (s)		6.	99-7.46 (n	ו)
<u>4b</u>	α	1.22 (d) <i>J</i> =6.2	4.98- 5.06 (m)	1.71- 1.82 (m)	4.92- 4.98 (m)	1.53- 1.69 (m)	2.65; 7.69 (ddd) <i>J</i> =13.9; 9.8; 7.0	2.05 (s)	1.77 (s)	2.38 (s)	6.45(d) <i>J</i> =9.0	7.16-7.	31 (m)
	β	1.31 (d) <i>J</i> =6.2	4.98- 5.07 (m)	1.43- 1.52 (m)	4.85- 4.92 (m)	1.53- 1.69 (m)	2.56-2.67 (m)	2.00 (s)	1.79 (s)	2.38 (s)	7.	16-7.31 (n	ר)
40	α	1.23 (d) <i>J</i> =6.2	4.99- 5.07 (m)	1.63- 1.75 (m)	4.91- 4.99 (m)	1.52- 1.63 (m)	2.62-2.79 (m)	2.06 (s)	1.78 (s)	3.83 (s)	7.04 (d) <i>J</i> =9.1	6.92(d) <i>J</i> =9.1	7.15- 7.31 (m)
+0	β	1.33 (d) <i>J</i> =6.2	4.99- 5.07 (m)	1.41- 1.51 (m)	4.91- 4.99 (m)	1.39- 1.57 (m)	2.48-2.70 (m)	2.02 (s)	1.80 (s)	3.83 (s)	7.04 (d) <i>J</i> =9.1	6.92(d) <i>J</i> =9.1	7.15- 7.31 (m)
44	α	1.23 (d) <i>J</i> =6.2	4.95- 5.04 (m)	1.60- 1.67 (m)	4.89- 4.95 (m)	1.71- 1.81 (m)	2.72 (t) <i>J</i> = 8.1	2.05 (s)	1.79 (s)		7.01 (d) <i>J</i> =8.6	7.56 (d) <i>J</i> =8.6	7.17- 7.32 (m)
<u>40</u>	β	1.33 (d) <i>J</i> =6.2	4.95- 5.05 (m)	1.45- 1.55 (m)	4.89- 4.95 (m)	1.65- 1.77 (m)	2.63-2.74 (m)	2.02 (s)	1.81 (s)		7.14- 7.32 (m)	7.58(d) <i>J</i> =9.0	7.14- 7.32 (m)
40	α	1.24 (d) <i>J</i> =6.2	4.97- 5.05 (m)	1.52- 1.62 (m)	4.90- 4.97 (m)	1.64- 1.80 (m)	2.73 (t) <i>J</i> =8.1	2.05 (s)	1.78 (s)		7.	10-7.32 (n	ר)
10	β	1.34 (d) <i>J</i> =6.2	4.97- 5.05 (m)	1.48- 1.54 (m)	4.90- 4.97 (m)	1.64- 1.76 (m)	2.63-2.72 (m)	2.02 (s)	1.80 (s)		7.	10-7.32 (n	ר)

 Tabla 15. Señales de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) para los compuestos <u>4a-e</u>.

		1	2	3	4	2b	2c	4b	4c	4d	5	6
4a	α	20.29	67.55	38.79	51.25	171.04	21.21	170.81	23.49		35.35	33.01
<u></u>	β	20.14	67.80	39.55	51.48	170.96	21.26	170.63	23.58		34.85	32.97
4b	α	20.30	67.57	38.81	51.10	171.11	21.32	170.97	23.44	20.99	35.33	33.02
<u></u>	β	20.13	68.65	39.51	50.96	171.02	21.27	170.54	23.54	21.00	34.58	32.97
4c	α	20.27	67.48	38.72	50.85	171.37	21.28	170.95	23.36	55.34	35.24	32.95
<u></u>	β	20.08	68.69	39.37	50.85	171.47	21.26	170.59	23.47	55.33	34.84	32.91
4d	α	20.34	67.33	38.70	51.46	170.95	21.29	170.55	23.55		35.37	33.00
<u></u>	β	20.06	68.60	39.34	51.17	170.64	21.29	170.61	23.61		34.92	32.94
4e	α	20.31	67.37	38.68	51.36	170.94	21.28	170.88	23.48		35.30	32.97
<u></u>	β	20.07	68.64	39.33	51.08	171.00	21.28	170.63	23.55		34.93	32.94

 Tabla 16. Señales de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) para los compuestos <u>4a-e</u>.

		i	ο	m	р	i'	ο'	m'	p'
4a	α	141.59	128.25	128.33	125.86	139.38	129.49	129.28	128.91
<u>-14</u>	β	141.43	128.25	128.33	125.88	138.82	129.52	129.28	128.85
4b	α	141.70	128.26	128.33	125.83	138.23	129.32	130.09	136.58
<u></u>	β	141.52	128.26	128.31	125.81	138.29	129.32	130.09	136.20
4c	α	141.62	128.30	128.21	130.55	131.66	125.81	114.49	159.06
<u>+0</u>	β	141.46	128.32	128.21	130.55	131.26	125.84	114.49	159.16
4d	α	141.38	128.25	128.41	125.99	122.29	131.18	132.77	138.64
<u></u>	β	141.18	128.22	128.39	126.00	122.51	131.73	132.77	137.99
	a	141.43	128.23	128.38	125.94	135.44 (d)	131.21 (d)	116.46 (d)	161.97 (d)
4e	u					⁴ <i>J</i> =3.0	³ <i>J</i> =8.5	² <i>J</i> =22.5	¹ <i>J</i> =249.1
<u></u>	ß	141.25	128.22	128.40	125.97	134.85 (d)	131.21 (d)	116.46 (d)	162.13 (d)
	р					⁴ <i>J</i> =3.0	³ <i>J</i> =8.5	² <i>J</i> =22.5	¹ <i>J</i> =249.1

6.3.4 Evidencia de isómeros conformacionales del compuesto 4f

Los datos obtenidos para el compuesto <u>4f</u> resultaron ser diferentes de los resultados de las demás moléculas del grupo. En primer lugar, la separación diastereomérica en cromatografía de gases no fue observada con el mismo método usado para los demás compuestos. Una modificación del método permitió demostrar que la señal obtenida con el método inicial constaba en realidad de dos señales, es decir, fue posible confirmar la presencia de dos diastereómeros, con tiempos de retención de 32.05 y 32.66 minutos respectivamente (**Figura 19**). El método para la separación cromatográfica del compuesto fue: 7.5 psi de presión; temperatura de inyector y detector 280 °C; isoterma a 210 °C.

Figura 19. Cromatograma con método modificado para el compuesto 4f.



De manera similar, la elución del compuesto mediante cromatografía de capa fina mostró únicamente dos manchas, lo cual confirma nuevamente la presencia de dos diastereómeros para el compuesto.

No obstante, el análisis mediante resonancia magnética nuclear mostró que las señales estaban duplicadas para cada diastereómero, para un total de cuatro señales por cada protón y cada carbono. En la **Figura 20** se muestra una ampliación a campo alto del espectro de ¹H-RMN en la que se observan 4 dobletes correspondientes al protón 1 y cuatro singuletes para cada uno de los metilos de la molécula.

Figura 20. Ampliación a campo alto del espectro ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) del compuesto <u>4f</u>.



2.30 2.25 2.20 2.15 2.10 2.05 2.00 1.95 1.90 1.85 1.80 1.75 1.70 1.65 1.60 1.55 1.50 1.45 1.40 1.35 1.30 1.25 1.20 1.15 1.10 1.05 f1 (ppm)

Una vez más queda en evidencia la presencia de dos isómeros conformacionales en similitud con el compuesto <u>2f</u>. Puede asumirse que este comportamiento se debe, en comparación con las demás moléculas del grupo, a la presencia del grupo metilo en posición *orto-* cuya repulsión estérica permite a la molécula adoptar dos conformaciones estables y no interconvertibles entre sí a temperatura ambiente, responsables de la duplicidad de las señales en estas moléculas (<u>2f</u> y <u>4f</u>).

Las señales de RMN para cada confórmero de cada diastereómero se asignaron nuevamente de acuerdo a los acoplamientos encontrados en los espectros bidimensionales COSY, HSQC y HMBC.

	$\begin{array}{c ccccc} & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & & \\ & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & &$												
		1	2	3	4	5	6	2c	4c	4d	Arom		
		1.22	4.88-	1.53-	4.82-	1.82-	2.53-	2.06	1.749	2.27	6.95-		
	<u>α1</u>	ູ (d)	4.95	1.65	4.89	1.93	2.68	(s)	(s)	(s)	7.36 (m)		
		<i>³J</i> =6.2	(m)	(m)	(m)	(m)	(m)						
		1.17	4.88-	2.02-	4.74-	1.44-	2.53-	2.02	1.77	2.30	6.95-		
	<u>α2</u>	_ (d)	4.95	2.11	4.82	1.54	2.68	(s)	(s)	(s)	7.36 (m)		
<u>4f</u>		³ J=6.2	(m)	(m)	(m)	(m)	(m)						
		1.29	4.95-	1.90-	4.59-	1.96-	2.68-	1.97	1.746	2.28	6.95-		
	<u>β1</u>	(d)	5.05	2.00	4.67	2.03	2.80	(s)	(s)	(s)	7.36 (m)		
		³ <i>J</i> =6.2	(m)	(m)	(m)	(m)	(m)						
		1.35	4.95-	1.74-	4.53-	1.96-	2.68-	2.00	1.72	2.25	6.95-		
	<u>β2</u>	_ (d)	5.05	1.84	4.60	2.03	2.80	(s)	(s)	(s)	7.36 (m)		
		<i>³J</i> =6.2	(m)	(m)	(m)	(m)	(m)						

Tabla 17. Señales de	¹ H-RMN	(400MHz,	CDCl ₃)	para el	compuesto	<u>4f</u> .
----------------------	--------------------	----------	---------------------	---------	-----------	-------------

Tabla 18. Señales de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) para el compuesto <u>4f</u>.

		1	2	2b	2c	3	4	4b	4c	4d	5	6
	α1	20.05	68.07	170.98	21.34	37.98	52.74	170.94	22.91	18.39	36.26	33.31
<u>4f</u>	α2	20.61	68.38	170.99	21.31	38.88	53.01	170.68	23.06	18.36	35.51	33.02
	β1	20.29	68.98	171.10	21.25	39.41	54.09	170.60	23.22	18.47	34.03	33.12
	β2	20.33	69.14	171.06	21.23	38.88	53.73	170.70	23.20	18.50	33.75	33.43

		i	0	m	р	i'	ο'	m'	p'	ο"	m ''
	α1	141.61	128.29	128.35	125.88	137.05	129.21	126.91	128.24	138.98	131.77
4f	α2	141.69	128.29	128.35	125.88	136.87	129.17	127.05	128.24	139.15	131.71
_	β1	141.52	128.28	128.33	125.86	136.55	129.32	127.09	128.19	139.48	131.69
	β2	141.52	128.28	128.33	125.86	136.55	129.32	127.09	128.19	139.48	131.69

6.4 Evaluación *in-silico* del potencial farmacológico de los compuestos sintetizados

Estructuras análogas a las *N*-butenilacetamidas, específicamente la *N*-alil-*N*isopropilacetamida, ha mostrado actividad biológica como agente bloqueador parcial de la síntesis de catalasas en algunos vertebrados⁴⁹ así mismo como estimulante de la actividad de la enzima δ -aminolevulinato sintetasa en embriones de pollo.⁵⁰

Considerando los reportes de actividad biológica previamente mencionados, además de las aplicaciones farmacológicas de diversos γ-aminoalcoholes, se realizó el cálculo de algunos parámetros farmacológicos utilizando Osiris property explorer⁵¹ para todos los compuestos sintetizados con el objetivo de establecer si pueden o no ser candidatos a fármacos.

El análisis de toxicidad se fundamenta en la comparación de los diferentes fragmentos que pueden llegar a tener efectos indeseables con aquellos cuya toxicidad es conocida en la base de datos. A cada fragmento se le asigna un valor dependiendo del riesgo potencial y la sumatoria de estos valores permite predecir el comportamiento de cada molécula en cuanto a los diferentes parámetros de toxicidad según sea elevada (E), media (M) o sin riesgo. Los resultados de toxicidad para cada parámetro de cada uno de los compuestos sintetizados se muestran a continuación en la **Tabla 19**.

Puede apreciarse en esta tabla que las moléculas sintetizadas no presentan efectos mutagénicos ni cancerígenos a excepción de aquellas con sustituyentes - H y MeO-, mientras que los compuestos <u>2f</u>, <u>3a-f</u> y <u>4a-f</u> tienen un riesgo elevado de ser irritantes.

Co	ompuesto	Mutagénico	Cancerígeno	Irritante	Efectos reproductivos
	<u>a</u>	Si (E)	No	No	No
	<u>b</u>	No	No	No	No
2	<u>c</u>	Si (E)	Si (M)	No	No
2	<u>d</u>	No	No	No	No
	<u>e</u>	No	No	No	No
	<u>f</u>	No	No	Si (E)	No
	<u>a</u>	No	No	Si (E)	No
	<u>b</u>	Si (E)	No	Si (E)	No
2	<u>c</u>	Si (E)	Si (M)	Si (E)	No
3	<u>d</u>	No	No	Si (E)	No
	e	No	No	Si (E)	No
	<u>f</u>	No	No	Si (E)	No
	<u>a</u>	Si (E)	No	Si (E)	No
	b	No	No	Si (E)	No
4	C	Si (E)	Si (M)	Si (E)	No
-	<u>d</u>	No	No	Si (E)	No
	e	No	No	Si (E)	No
	<u>f</u>	No	No	Si (E)	No

Tabla 19. Resultados del cribado *in silico* de toxicidad realizado utilizando OSIRIS property explorer.⁵¹

Además del análisis de toxicidad, se incluyen parámetros que definen la hidrofilicidad de los compuestos como el coeficiente de reparto *n*-octanol/agua (logP), la solubilidad y otros como el comportamiento de fármaco (drug-likeness) y el puntaje total de fármaco. Todos estos valores se determinan mediante comparación de los fragmentos de las moléculas con respecto a diferentes fármacos disponible en el mercado. Los intervalos óptimos que describirían un comportamiento semejante al de un fármaco corresponden a:

logP: <5

Solubilidad: >-4

Masa molar: <500 g/mol según las reglas de Lipinski

Druglikeness: >0

Drug Score: >0.3

Tabla 20. Resultados del cribado *in silico* de algunas propiedades farmacológicas realizado utilizando OSIRIS property explorer.⁵¹

Compuesto		logP	Solubilidad	MM	Druglikeness	Drug
				(g/mol)		Score
	<u>a</u>	5.23	-4.50	293.4	-0.30	0.24
2	<u>b</u>	5.54	-4.84	307.4	-2.47	0.27
	<u>c</u>	5.12	-4.51	323.4	-2.50	0.15
	<u>d</u>	5.93	-5.33	372.3	-3.31	0.21
	<u>e</u>	5.29	-4.81	311.4	-2.53	0.28
	<u>f</u>	5.54	-4.84	372.3	-0.77	0.20
<u>3</u>	<u>a</u>	4.53	-4.31	311.4	-1.84	0.22
	<u>b</u>	4.85	-4.65	325.4	-1.71	0.12
	<u>C</u>	4.43	-4.33	341.4	-1.46	0.11
	<u>d</u>	5.23	-5.14	390.3	-2.27	0.16
	<u>e</u>	4.59	-4.62	329.4	-1.55	0.21
	<u>f</u>	4.85	-4.65	325.4	-0.01	0.26
	<u>a</u>	5.00	-4.57	353.5	1.74	0.19
<u>4</u>	<u>b</u>	5.31	-4.91	367.5	-0.26	0.21
	<u>C</u>	4.89	-4.59	383.5	-0.27	0.11
	<u>d</u>	5.69	-5.40	423.4	-1.04	0.15
	<u>e</u>	5.06	-4.88	371.4	-0.33	0.22
	<u>f</u>	5.31	-4.91	367.5	1.34	0.27

El coeficiente de reparto logP octanol-agua mostró estar cercano a 5 para la mayoría de compuestos, lo que indica que podrían tener una permeación y absorción aceptable a través de las membranas celulares. No obstante, la solubilidad de la mayoría de los compuestos se encuentra ligeramente por debajo del valor óptimo.

Se observa además que todos los compuestos tienen una masa molar que está de acuerdo con la regla de Lipinski y además, se evidencia que el comportamiento de fármaco para los compuestos <u>4a</u> y <u>4f</u> resulta ser favorable, a pesar de los riesgos de mutagenicidad e irritabilidad. El puntaje total de fármaco para el compuesto <u>4f</u> resulta en una buena aproximación al valor mínimo establecido como referencia.

En general, según las propiedades calculadas y la comparación con los estándares de Osiris Property Explorer, las moléculas sintetizadas reúnen algunas características para ser candidatos a fármacos, lo que da un indicio de algún tipo de actividad biológica que deberá estudiarse posteriormente.

7. CONCLUSIONES

Se obtuvieron las diferentes *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas utilizando anhídrido acético como reactivo y solvente con buenos rendimientos (>66%), incluyendo así uno de los principio de la química verde dentro de esta ruta sintética.

Se logró comprobar mediante la utilización de cálculos computacionales y la aproximación de Garbisch la existencia de dos isómeros conformacionales responsables de la duplicidad de señales en los espectros de RMN del compuesto <u>2f</u>. Del mismo modo se logró explicar la diferencia en los valores de las constantes de acoplamiento y desplazamiento químico de las señales del protón alílico para cada uno de ellos.

Se demostró que la reacción de *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida en PPA no lleva a la formación de *N*-acetil-2-fenetiltetrahidrolepidinas, sino que esta metodología permite el acceso a *O*-acetil-γ-aminoalcoholes con rendimientos moderados.

La evidencia experimental junto con los soportes bibliográficos hace del mecanismo propuesto en este trabajo una hipótesis razonable para la formación de los *O*-acetil- γ -aminoalcoholes <u>3a-f</u> explicando claramente el proceso de migración del grupo acetilo durante la reacción en medio ácido.
No fue posible obtener los acetatos de 4-(*N*-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo mediante reacciones secuenciales de migración del acetilo y posterior acetilación utilizando una metodología "*one-pot*" debido a la elevada estabilidad del catión 4,5-dihidro-6*H*-1,3-oxazinio formado durante la reacción con PPA.

Se demostró que el control de las reacciones mediante cromatografía de gases es más eficaz que el control realizado mediante cromatografía en capa fina, proporcionando información veraz del número de compuestos, su disponibilidad en el tiempo y su cantidad relativa dentro de la masa de reacción.

Los estudios *in silico* mediante la aplicación Osiris Property Explorer permiten concluir que los compuestos sintetizados reúnen algunas condiciones para ser candidatos a fármacos, en especial el compuesto <u>4f</u>, el cual cumple con los requerimientos mínimos establecidos por esta aplicación.

8. RECOMENDACIONES

Estudiar la formación de *O*-acetil-γ-aminoalcoholes a partir de acetamidas con sustituyentes diferentes, para poder determinar si la reacción transcurre de la misma manera o existe formación de las tetrahidrolepidinas en algunos casos.

Diseñar rutas sintéticas que permitan incluir los acetatos de 4-(*N*-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo como sintones en la formación de heterociclos nitrogenados que puedan presentar actividad biológica.

Explorar la superficie de energía potencial del compuesto <u>4f</u> mediante cálculos computacionales con el fin de obtener dos mínimos que correspondan a isómeros conformacionales que puedan explicar las señales observadas mediante resonancia magnética nuclear.

Someter las moléculas a estudios de actividad biológica antiparasitaria considerando los antecedentes farmacológicos de moléculas similares así como los resultados del cribado mediante la aplicación Osiris Property Explorer.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dayan, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O. Natural Products in Crop Protection. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 4022-4034.

2. García, A.; Bocanegra-García, V.; Palma-Nicolás, J. P.; Rivera, G. Recent Advances in Antitubercular Natural Products. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *49*, 1-23.

3. Mishra, B. B.; Tiwari, V. K. Natural products: An Evolving Role in Future Drug Discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4769-4807.

4. Babizhayev, M. A. Biological Activities of the Natural Imidazole-containing Peptidomimetics *N*-acetylcarnosine, Carcinine and I-carnosine in Ophthalmic and Skin Care Products. *Life Sci.*, **2006**, *78*, 2343-2357.

5. Kouznetsov, V. V.; Vargas, L. Y.; Meléndez, C. M. Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 141-161.

6. Ghassamipour, S.; Sardarian, A. R. Friedländer Synthesis of Poly-substituted Quinolines in the Presence of Dodecylphosphonic Acid (DPA) as a Highly Efficient, Recyclable and Novel Catalyst in Aqueous Media and Solvent-free Conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 514-519.

7. Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N. F., I.; Moulis, C. Two Tetrahydroquinoline Alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 1167-1169.

8. Zanatta, F.; Gandolfi, R. B.; Lemos, M.; Ticona, J. C.; Gimenez, A.; Clasen, B. K.; Filho, V. C.; de Andrade, S. F. Gastroprotective Activity of Alkaloid Extract and 2-phenylquinoline Obtained from the Bark of *Galipea longiflora* Krause (Rutaceae). *Chem.-Bio. Interactions*, **2009**, *180*, 312-317.

9. Fournet, A.; Barrios, A. A.; V., M.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. Antiprotozoal Activity of Quinoline Alkaloids Isolated

from *Galipea longiflora*, a Bolivian Plant Used as a Treatment for Cutaneus Leishmaniasis. *Phytother. Res.*, **1994**, *8*, 174-178.

10. Fakhfakh, M. A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J. F.; Franck, F.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Quinolines: Potential Treatment of Protozoal and Retroviral Co-infections. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 5013-5023.

11. Kishore, N.; Mishra, B. B.; Tripathi, V.; Tiwari, V. K. Alkaloids as Potential antitubercular Agents. *Fitoterapia*, **2009**, *80*, 149-163.

12. Denmark, S. E.; Venkatraman, S. On the Mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller Quinoline Synthesis. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1668-1676.

13. McNaughton, B. R.; Miller, B. L. A Mild and Efficient One-Step Synthesis of Quinolines. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4257-4259.

14. Zolfigol, M. A.; Salehi, P.; Ghaderi, A.; Shiri, M. A Catalytic and Green Procedure for Friedlander Quinoline Synthesis in Aqueous Media. *Cat. Comm.*, **2007**, *8*, 1214-1218.

15. Selvam, N. P.; Saravanan, C.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. Water Mediated Synthesis of Substituted Quinolines - A New Green Approach to the Friedländer Annulation. *J. Het. Chem.*, **2009**, *43*, 1379-1382.

16. Das, B.; Damodar, K.; Chowdhury, N.; Kumar, R. A. Application of Heterogeneous Solid Acid Catalysts for Friedlander Synthesis of Quinolines. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *274*, 148-152.

17. Kouznetsov, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of *N*polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2721-2750. 18. Onyiriuka, S. O. Phosphate esters in organic synthesis: the alkylation of aniline and *N*-methylaniline by allylic diphenyl phosphates. *J. Chem. Res., Synop.,* **1989**, *9*, 277.

19. Vargas, L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina, J. M.; López, S. N.; Sortino, M.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Zacchino, S. *In vitro* Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 1531-1550.

20. Baldwin, J. E. Rules for Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734-736.

21. Kurteva, V. B.; Gil Santos, A.; Afonso, C. Microwave accelerated facile synthesis of fused polynuclear hydrocarbons in dry media by intramolecular Friedel-Crafts Alkylation. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 514-523.

22. O'Byrne, A.; Evans, P. Rapid Synthesis of Tetrahydroquinoline Alkaloids: Angustureine, Cuspareine and Galipinine. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8067-8072.

23. Yang, P.-Y.; Zhou, Y.-G. The Enantioselective Total Synthesis of Alkaloid (-)-Galipeine. *Tetrahedron Asym.*, **2004**, *15*, 1145-1149.

24. Shahane, S.; Louafi, F.; Moreau, J.; Hurvois, J.-P.; Renaud, J.-L.; van de Weghe, P.; Roisnel, T. Synthesis of alkaloids of *Galipea officinalis* by Alkylation of an α -amino Nitrile. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4622-4631.

25. Dawson, I. M.; Hart, L. S.; Littler, J. S. Aromatic rearrangements in the benzene series. Part 3. Rearrangement of isotopically labelled phenyl benzoates: intermolecularity of the *ortho*-directed rearrangement. Criteria for determining the intra-/inter-molecularity of aromatic rearrangements. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1985**, *2*, 1601-1606.

26. Anderson, K. V.; Tepe, J. J. Trifluoromethanesulfonic acid Catalyzed Friedel-Crafts Acylation of aromatics with β-lactams. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8475-8481.

27. Cui, C.; Wang, X.; Weiss, R. G. Investigation of the Photo-Fries Rearrangements of Two 2-Naphthyl Alkanoates by Experiment and Theory. Comparison with the Acid-Catalyzed Reactions. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1962-1974

28. Ferrini, S.; Ponticelli, F.; Taddei, M. Convenient Synthetic Approach to 2,4-Disubstituted Quinazolines. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 69-72.

29. Easwaramurthy, M.; Ravikumar, R.; Lakshmanan, A. J.; Raju, G. J. Ecofriendly Solvent Free Microwave Enhanced Thermal Fries Rearrangement of Anilides and Phenyl Ureas. *Indian J. Chem. Sec. B.*, **2005**, *44*, 635-637.

30. Wang, Y.-F.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M. Stereocontrolled Synthesis of (+)-Negamycin from an Acyclic Homoallylamine by 1,3-Asymmetric Induction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6465-6466.

31. Katz, L.; Karger, L. S.; Cohen, M. S. Antispasmodics. Gamma-amino Alcohols and Amino Alkenes. *J. Org. Chem.*, **1954**, *19*, 1225-1230.

32. Pohland, A.; Sullivan, H. R. Analgesics: Esters of 4-dialkylamino-1,2-diphenyl-2-butanols. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *75*, 4458-4461.

33. Harris, M. I.; Braga, A. An easy and efficient method to produce γ -Amino Alcohols by Reduction of β -Enamino Ketones. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, *15*, 971-975.

34. Liu, D.; Gao, W.; Wang, C.; Zhang, X. Practical Synthesis of Enantiopure γ -Amino Alcohols by Rhodium Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β -Secondary-Amino Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1687-1689.

35. Ye, Z.-Y.; Zhou, K.-Q.; Xu, T.-L.; Zhou, J.-N. Fluoxetine Potentiates GABAergic IPSCs in Rat Hippocampal Neurons. *Neurosci. Lett.*, **2008**, *44*2, 24-29.

36. Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. A Chiral Synthesis of L-Acosamine and L-Daunosamine via an Enantioselective Intramolecular [3+2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3956-3958.

37. Barluenga, J.; Olano, B.; Fustero, S. Diastereoselective Synthesis of γ -Amino Alcohols with Three Chiral Centers by Reduction of β -Amino Ketones and Derivatives. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4052-4056.

38. Kashiwagi, T.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. Synthesis of γ-Amino Alcohols from Aldehydes, Enamines, and Trichlorosilane Using Lewis Base Catalyst. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 531-539.

39. Olsson, C.; Helgesson, S.; Frejd, T. New Bicyclic γ - and δ -Amino Alcohols as Catalyst for the Asymmetric Diethylzinc Addition to Benzaldehyde. *Tetrahedron Asym.*, **2008**, *19*, 1484-1493.

40. Mestrenova, versión 7.1.1; MestreLab research S.L.: Santiago de Compostela, España, **2011**. http://www.mestrelab.com (acceso marzo de 2012).

41. Garbisch, E. W. Conformations VI. Vinyl-Allylic Proton Spin Couplings. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5561-5564.

42. Karplus, M. Vicinal Proton coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2870-2871.

43. Vyas, D. M.; Hay, G. W. Studies on the Synthesis of Novel Carbohydrates with Sulphur in the Ring. Part II. Analogues of Derivatives of Unsaturated Deoxy-ulopyranosidonic Acids *via* Diels-Alder Reactions with Methyl Cyanodithioformate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, *2*, 180-186.

44. Coates, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, **2000**, 10815-10837.

45. Burwell, R. L. The Cleavage of Ethers. Chem. Rev., 1954, 54, 615-685.

46. Winsterteiner, O.; Moore, M. Jervine X. Quaternary Dihydrometoxazine Salts as Intermediates in the Jervisine Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 6193-6199.

47. Tyukhteneva, Z. I.; Badovskaya, L. A.; Kosulina, T. P.; Kulnevich, V. G. Studies on substituted butan- and butenolides. VI. Synthesis of new 2,3-disubstituted butanolides. *Zh. Org. Khim.*, **1991**, *27*, 1709-1715.

48. Kosulina, T. P.; Gromachevskaya, E. V.; Kulnevich, V. G. Synthesis of 2,3diphenyl-5,6-dihydro-1,3-oxazinium Hexachloroantimonate from 2-phenyl-1,3dioxane. *Chem. Het. Comp.*, **1986**, *22*, 349-350.

49. Crane, D.; Holmes, R. S.; Masters, C. J. On the relative rates of synthesis and degradation of catalase in vertebrate tissues. *Int. J. Biochem.*, **1978**, *9*, 589-596.

50. Incefy, G. S.; Kappas, A. Inhibitory effect of α -amanitin on the induction of δ -aminolevulinate synthetase in chick embryo liver. *FEBS Lett.*, **1971**, *15*, 153-155.

51. Osiris Property Explorer. Thomas Sander, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Disponible sin costo en http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/ (acceso agosto de 2012).

BIBLIOGRAFÍA

1. ANDERSON, K. V.; Tepe, J. J. Trifluoromethanesulfonic acid Catalyzed Friedel-Crafts Acylation of aromatics with β-lactams. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8475-8481.

2. BABIZHAYEV, M. A. Biological Activities of the Natural Imidazole-containing Peptidomimetics *N*-acetylcarnosine, Carcinine and I-carnosine in Ophthalmic and Skin Care Products. *Life Sci.*, **2006**, 78, 2343-2357.

3. BALDWIN, J. E. Rules for Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734-736.

4. BARLUENGA, J.; Olano, B.; Fustero, S. Diastereoselective Synthesis of γ -Amino Alcohols with Three Chiral Centers by Reduction of β -Amino Ketones and Derivatives. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4052-4056.

5. BURWELL, R. L. The Cleavage of Ethers. Chem. Rev., 1954, 54, 615-685.

6. COATES, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, **2000**, 10815-10837.

7. CRANE, D.; Holmes, R. S.; Masters, C. J. On the Relative Rates of Synthesis and Degradation of Catalase in Vertebrate Tissues. *Int. J. Biochem.*, **1978**, 9, 589-596.

8. CUI, C.; Wang, X.; Weiss, R. G. Investigation of the Photo-Fries Rearrangements of Two 2-Naphthyl Alkanoates by Experiment and Theory. Comparison with the Acid-Catalyzed Reactions. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1962-1974.

9. DAS, B.; Damodar, K.; Chowdhury, N.; Kumar, R. A. Application of Heterogeneous Solid Acid Catalysts for Friedlander Synthesis of Quinolines. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 274, 148-152.

10. DAWSON, I. M.; Hart, L. S.; Littler, J. S. Aromatic rearrangements in the Benzene Series. Part 3. Rearrangement of Isotopically Labelled Phenyl Benzoates: Intermolecularity of the Ortho-directed Rearrangement. Criteria for Determining the Intra-/inter-molecularity of Aromatic Rearrangements. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1985**, 2, 1601-1606.

11. DAYAN, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O. Natural Products in Crop Protection. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 4022-4034.

12. DENMARK, S. E.; Venkatraman, S. On the Mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller Quinoline Synthesis. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1668-1676.

13. EASWARAMURTHY, M.; Ravikumar, R.; Lakshmanan, A. J.; Raju, G. J. Ecofriendly Solvent Free Microwave Enhanced Thermal Fries Rearrangement of Anilides and Phenyl Ureas. *Indian J. Chem. Sec. B.*, **2005**, 44, 635-637.

14. FAKHFAKH, M. A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J. F.; Franck, F.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Quinolines: Potential Treatment of Protozoal and Retroviral Co-infections. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 5013-5023.

15. FERRINI, S.; Ponticelli, F.; Taddei, M. Convenient Synthetic Approach to 2,4-Disubstituted Quinazolines. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 69-72.

16. FOURNET, A.; Barrios, A. A.; V., M.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. Antiprotozoal Activity of Quinoline Alkaloids Isolated from Galipea longiflora, a Bolivian Plant Used as a Treatment for Cutaneus Leishmaniasis. *Phytother. Res.*, **1994**, 8, 174-178.

17. GARBISCH, E. W. Conformations VI. Vinyl-Allylic Proton Spin Couplings. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5561-5564.

18. GARCÍA, A.; Bocanegra-García, V.; Palma-Nicolás, J. P.; Rivera, G. Recent Advances in Antitubercular Natural Products. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 49, 1-23.

19. GHASSAMIPOUR, S.; Sardarian, A. R. Friedländer Synthesis of Polysubstituted Quinolines in the Presence of Dodecylphosphonic Acid (DPA) as a Highly Efficient, Recyclable and Novel Catalyst in Aqueous Media and Solvent-free Conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 514-519.

20. HARRIS, M. I.; Braga, A. An easy and efficient method to produce γ -Amino Alcohols by Reduction of β -Enamino Ketones. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, 15, 971-975.

21. INCEFY, G. S.; Kappas, A. Inhibitory effect of α -amanitin on the induction of δ -aminolevulinate synthetase in chick embryo liver. *FEBS Lett.*, **1971**, 15, 153-155.

22. JACQUEMOND-COLLET, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N. F., I.; Moulis, C. Two Tetrahydroquinoline Alkaloids from Galipea officinalis. *Phytochemistry*, **1999**, 51, 1167-1169.

23. KARPLUS, M. Vicinal Proton coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870-2871.

24. KASHIWAGI, T.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. Synthesis of γ-Amino Alcohols from Aldehydes, Enamines, and Trichlorosilane Using Lewis Base Catalyst. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 531-539.

25. KATZ, L.; Karger, L. S.; Cohen, M. S. Antispasmodics. Gamma-amino Alcohols and Amino Alkenes. *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 1225-1230.

26. KISHORE, N.; Mishra, B. B.; Tripathi, V.; Tiwari, V. K. Alkaloids as Potential anti-tubercular Agents. *Fitoterapia*, **2009**, 80, 149-163.

27. KOSULINA, T. P.; Gromachevskaya, E. V.; Kulnevich, V. G. Synthesis of 2,3diphenyl-5,6-dihydro-1,3-oxazinium Hexachloroantimonate from 2-phenyl-1,3dioxane. *Chem. Het. Comp.*, **1986**, 22, 349-350. 28. KOUZNETSOV, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of N-polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2721-2750.

29. KOUZNETSOV, V. V.; Vargas, L. Y.; Meléndez, C. M. Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 141-161.

30. KURTEVA, V. B.; Gil Santos, A.; Afonso, C. Microwave accelerated facile synthesis of fused polynuclear hydrocarbons in dry media by intramolecular Friedel-Crafts Alkylation. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 514-523.

31. LIU, D.; Gao, W.; Wang, C.; Zhang, X. Practical Synthesis of Enantiopure γ -Amino Alcohols by Rhodium Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β -Secondary-Amino Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 1687-1689.

32. MCNAUGHTON, B. R.; Miller, B. L. A Mild and Efficient One-Step Synthesis of Quinolines. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4257-4259.

33. MESTRENOVA, versión 7.1.1; MestreLab research S.L.: Santiago de Compostela, España, 2011. http://www.mestrelab.com (acceso marzo de 2012).

34. MISHRA, B. B.; Tiwari, V. K. Natural products: An Evolving Role in Future Drug Discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4769-4807.

35. O'BYRNE, A.; Evans, P. Rapid Synthesis of Tetrahydroquinoline Alkaloids: Angustureine, Cuspareine and Galipinine. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 8067-8072.

36. OLSSON, C.; Helgesson, S.; Frejd, T. New Bicyclic γ - and δ -Amino Alcohols as Catalyst for the Asymmetric Diethylzinc Addition to Benzaldehyde. *Tetrahedron Asym.*, **2008**, 19, 1484-1493.

37. ONYIRIUKA, S. O. Phosphate esters in organic synthesis: the alkylation of aniline and N-methylaniline by allylic diphenyl phosphates. *J. Chem. Res., Synop.*, **1989**, 9, 277.

38. OSIRIS PROPERTY EXPLORER. Thomas Sander, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Disponible sin costo en http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/ (acceso agosto de 2012).

39. POHLAND, A.; Sullivan, H. R. Analgesics: Esters of 4-dialkylamino-1,2diphenyl-2-butanols. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 75, 4458-4461.

40. SELVAM, N. P.; Saravanan, C.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. Water Mediated Synthesis of Substituted Quinolines - A New Green Approach to the Friedländer Annulation. *J. Het. Chem.*, **2009**, 43, 1379-1382.

41. SHAHANE, S.; Louafi, F.; Moreau, J.; Hurvois, J.-P.; Renaud, J.-L.; van de Weghe, P.; Roisnel, T. Synthesis of alkaloids of Galipea officinalis by Alkylation of an α-amino Nitrile. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4622-4631.

42. TYUKHTENEVA, Z. I.; Badovskaya, L. A.; Kosulina, T. P.; Kulnevich, V. G. Studies on substituted butan- and butenolides. VI. Synthesis of new 2,3-disubstituted butanolides. *Zh. Org. Khim.*, **1991**, 27, 1709-1715.

43. VARGAS, L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina, J. M.; López, S. N.; Sortino, M.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Zacchino, S. In vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 1531-1550.

44. VYAS, D. M.; Hay, G. W. Studies on the Synthesis of Novel Carbohydrates with Sulphur in the Ring. Part II. Analogues of Derivatives of Unsaturated Deoxyulo-pyranosidonic Acids via Diels-Alder Reactions with Methyl Cyanodithioformate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* I, **1975**, 2, 180-186.

45. WANG, Y.-F.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M. Stereocontrolled Synthesis of (+)-Negamycin from an Acyclic Homoallylamine by 1,3-Asymmetric Induction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6465-6466.

46. WINSTERTEINER, O.; Moore, M. Jervine X. Quaternary Dihydrometoxazine Salts as Intermediates in the Jervisine Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 6193-6199.

47. WOVKULICH, P. M.; Uskokovic, M. R. A Chiral Synthesis of L-Acosamine and L-Daunosamine via an Enantioselective Intramolecular [3+2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3956-3958.

48. YANG, P.-Y.; Zhou, Y.-G. The Enantioselective Total Synthesis of Alkaloid (-)-Galipeine. *Tetrahedron Asym.*, **2004**, 15, 1145-1149.

49. YE, Z.-Y.; Zhou, K.-Q.; Xu, T.-L.; Zhou, J.-N. Fluoxetine Potentiates GABAergic IPSCs in Rat Hippocampal Neurons. *Neurosci. Lett.*, **2008**, 442, 24-29.

50. ZANATTA, F.; Gandolfi, R. B.; Lemos, M.; Ticona, J. C.; Gimenez, A.; Clasen, B. K.; Filho, V. C.; de Andrade, S. F. Gastroprotective Activity of Alkaloid Extract and 2-phenylquinoline Obtained from the Bark of Galipea longiflora Krause (Rutaceae). *Chem.-Bio. Interactions*, **2009**, 180, 312-317.

51. ZOLFIGOL, M. A.; Salehi, P.; Ghaderi, A.; Shiri, M. A Catalytic and Green Procedure for Friedlander Quinoline Synthesis in Aqueous Media. *Cat. Comm.*, **2007**, 8, 1214-1218.

ANEXOS

Anexo A: espectros IR de los productos sintetizados (KBr)

A1. N-fenil-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2a



A2. N-(4-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2b





A3. N-(4-metoxifenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2c

A4. N-(4-bromofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2d





A5. N-(4-fluorofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2e

A6. N-(2-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2f



A7. Acetato de 6-fenil-4-(fenilamino)hexan-2-ilo 3a



A8. Acetato de 6-fenil-4-(4-metilfenilamino)hexan-2-ilo 3b



A9. Acetato de 6-fenil-4-((4-metoxifenil)amino)hexan-2-ilo 3c



A10. Acetato de 6-fenil-4-(4-bromofenilamino)hexan-2-ilo 3d



A11. Acetato de 6-fenil-4-((4-fluorofenil)amino)hexan-2-ilo 3e



A12. Acetato de 6-fenil-4-((2-metilfenil)amino)hexan-2-ilo 3f





A13. Acetato de 4-N-(fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4a

A14. Acetato de 4-N-(4-metilfenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4b





A15. Acetato de 4-N-(4-metoxifenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4c

A16. Acetato de 4-N-(4-bromofenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4d







A18 Acetato de 4-N-(2-metilfenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo 4f



Anexo B: fragmentogramas de los compuestos sintetizados





Anexo C: espectros de RMN de los compuestos sintetizados C1. N-fenil-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2a

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃)



¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃)



¹³C DEPT135



C2. N-(4-metilfenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2b

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃)



¹³C APT (100MHz, CDCl₃)



C3. N-(4-metoxifenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2c

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃)



¹³C APT (100MHz, CDCl₃)



COSY







HMBC



C4. N-(4-bromofenil)-N-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida 2d





¹³C APT (100MHz, CDCl₃)



C5. *N*-(4-fluorofenil)-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida <u>2e</u> ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃)



¹³C APT (100MHz, CDCl₃)



C6. *N*-(2-metilfenil)-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamida $\underline{2f}$ ¹H-RMN (Mezcla de confórmeros) (400MHz, CDCl₃)



 ^{13}C APT (Mezcla de confórmeros) (100MHz, CDCl_3)






HSQC (Mezcla de confórmeros)



HMBC (Mezcla de confórmeros)



C7. Acetato de 6-fenil-4-(4-metilfenilamino)hexan-2-ilo 3b

¹H-RMN (Mezcla de diastereómeros) (400MHz, CDCl₃)





¹³C APT (Mezcla de diastereómeros) (100MHz, CDCl₃)







C8. Acetato de 6-fenil-4-(4-metoxifenilamino)hexan-2-ilo <u>3c</u> ¹H-RMN (Mezcla de diastereómeros) (400MHz, CDCl₃)



¹³C APT (Mezcla de diastereómeros) (100MHz, CDCl₃)



C9. Acetato de 4-(*N*-fenilacetamido)-6-fenilhexan-2-ilo <u>4a</u> ¹H-RMN (Mezcla de diastereómeros) (400MHz, CDCl₃)



7.6 7.4 7.2 7.0 6.8 6.6 6.4 6.2 6.0 5.8 5.6 5.4 5.2 5.0 4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 3.2 3.0 2.8 2.6 2.4 2.2 2.0 1.8 1.6 1.4 1.2 fl(ppm)

¹³C APT (Mezcla de diastereómeros) (100MHz, CDCl₃)



C10. Acetato de 4-(N-(4-metilfenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo <u>4b</u> ¹H-RMN (Mezcla de diastereómeros) (400MHz, CDCl₃)



 ^{13}C (Mezcla de diastereómeros) (100MHz, CDCl_3)







¹H-RMN (Diastereómero α) (400MHz, CDCl₃)



 ^{13}C APT (Diastereómero $\alpha)$ (100MHz, CDCl_3)



C11. Acetato de 4-(*N*-(4-metoxifenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo <u>4c</u> ¹H-RMN (Mezcla de diastereómeros) (400MHz, CDCl₃)





¹³C APT (Mezcla de diastereómeros) (100MHz, CDCl₃)

C12. Acetato de 4-(N-(4-bromofenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo <u>4d</u> ¹H-RMN (Mezcla de diastereómeros) (400MHz, CDCl₃)





¹³C APT (Mezcla de diastereómeros) (100MHz, CDCl₃)

¹H-RMN (Diastereómero α) (400MHz, CDCl₃)



 ^{13}C APT (Diastereómero $\alpha)$ (100MHz, CDCl_3)







C13. Acetato de 4-(*N*-(4-fluorofenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo <u>4e</u> 1 H-RMN (Mezcla de diastereómeros) (400MHz, CDCl₃)



¹³C APT (Mezcla de diastereómeros) (100MHz, CDCl₃)



¹H-RMN (Diastereómero α) (400MHz, CDCl₃)



 ^{13}C APT (Diastereómero $\alpha)$ (100MHz, CDCl_3)







C14. Acetato de 4-(N-(2-metilfenil)acetamido)-6-fenilhexan-2-ilo <u>4f</u> ¹H-RMN (Mezcla de diastereómeros y confórmeros) (400MHz, CDCl₃)





¹³C APT (Mezcla de diastereómeros y confórmeros) (100MHz, CDCl₃)

COSY (Mezcla de diastereómeros y confórmeros) $_{\parallel}^{\circ}$





Anexo D: Estructuras calculadas de los diferentes confórmeros del compuesto <u>2f</u>

